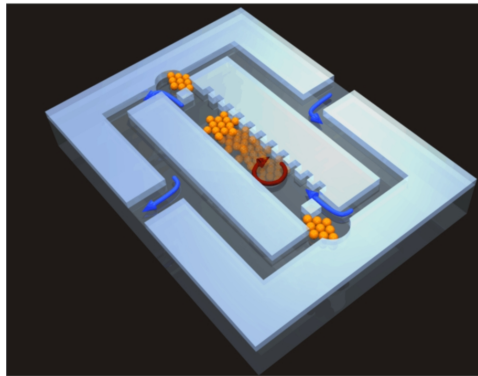


Mikropartikel als aktive Komponenten mikrofluidischer Operationen



Von der Fakultät Mathematik und Physik der Universität Stuttgart
zur Erlangung der Würde eines Doktors der
Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.) genehmigte Abhandlung

vorgelegt von

Tobias Sawetzki

aus Nördlingen

Hauptberichter: Prof. Dr. Clemens Bechinger

Mitberichter: Prof. Dr. Ulrich Stroth

Tag der mündlichen Prüfung:

14.12.2009

Physikalisches Institut der Universität Stuttgart

2009

Abstract		5
1 Einleitung		9
2 Eigenschaften des Systems		13
2.1 Navier-Stokes- und Stokes-Gleichung		13
2.2 Systemtypische dimensionslose Zahlen		16
2.2.1 Reynolds-Zahl		16
2.2.2 Péclet-Zahl		18
2.2.3 Kapillar-Zahl		21
2.2.4 Mason-Zahl		22
2.2.5 Weitere Größen		22
2.3 Transport von Flüssigkeit auf mikroskopischer Skala		22
3 Lab-on-a-Chip: Stand der Forschung		25
3.1 Spezialisierte Anwendungen		25
3.1.1 Beispiele		26
3.1.2 Fazit		29
3.2 Manipulation von Strömungen		30
3.2.1 Externer Druck		31
3.2.2 Optische Methoden		32
3.2.3 Elektrische Felder		34
3.2.4 Magnetische Felder		34
3.2.5 Fazit		36
4 Experimentelle Details		37
4.1 Strategie		37
4.2 Kolloidale Suspensionen		39

4.2.1	Eigenschaften paramagnetischer Partikel	40
4.2.2	Wechselwirkungen	41
4.2.3	Stabilisierung	45
4.3	Herstellung der Messzellen	46
4.3.1	Soft Lithography	46
4.3.2	Zellenpräparation	51
4.3.3	Externe Flusskontrolle	52
4.4	Versuchsaufbau	53
4.4.1	Magnetfelder	53
4.4.2	Optische Pinzetten	55
4.4.3	Akusto-Optische Deflektoren	56
5	Ergebnisse und Diskussion	59
5.1	Bildung von Partikel-Clustern	59
5.1.1	Rotierende Magnetfelder	60
5.1.2	Selbstorganisierte Aggregation	62
5.2	Strömungen in asymmetrischen Geometrien	65
5.2.1	Flüssigkeitstransport	65
5.2.2	Transport und Richtung	66
5.3	Passive Selektion von Strömungen	68
5.3.1	Rückflusssperre	68
5.3.2	Diskussion	69
5.4	Kopplung von Rotation und Translation	70
5.4.1	Transport von Flüssigkeit	71
5.4.2	Gleichrichtung von Flüssen	73
5.4.3	Diskussion	75
5.5	Mischen laminarer Strömungen	76
5.5.1	Einführung	77
5.5.2	Mischkammer	78
5.5.3	Chaotisches Mischen im Fluss	81
5.6	Ausblick: Logische Gatter	85
5.6.1	Einführung	86
5.6.2	Experimentelle Realisierung	88
5.7	Ausblick: Trennung von Enantiomeren	91
6	Zusammenfassung	93
	Literaturverzeichnis	97

ABSTRACT

Nearly 20 years ago, A. Manz, N. Graber and H.M. Widmer proposed a revolutionary new concept of performing chemical analysis [1]: the "Miniaturized Total Analysis System", later also referred to as the μ TAS (Micro Total Analysis System) or Lab-on-a-Chip. The principal idea was to develop a single device capable of identifying and quantifying various substances in an arbitrary sample. In practice however, highly specific procedures and skilled staff are required to determine individual components using an assay. For example, the detection of dilute components can require time-consuming procedures for enrichment and biological cell cultures may have to be cultivated, delaying analysis for days.

This new approach may help overcome these hurdles: Inspired by microelectronics where miniaturization of individual components and circuits was able to accelerate the processes by several orders of magnitude, scaling down sensors and fluid-containing channels should have similar benefits. A miniaturized network of small channels with dimensions of 10 to 100 micrometers would be able to detect a large number of different substances with only very low sample consumption. Because of the small volumes and potential for parallelization, detection could be carried out rapidly and many chemical assays could be performed simultaneously under identical chemical conditions. The entire system would be very compact allowing the realization of portable platforms for a variety of medical applications. Point-of-care devices could spare time-consuming processing within the laboratory; e. g. small blood samples could be investigated directly at the patient. In the chemical industry similar devices could be employed where the handling of large amounts of reagent is too expensive or too dangerous.

The miniaturization of fluid containing channels dramatically influences the system's physical properties. Procedures that depend on molecular diffusion towards chemical sensors are significantly accelerated at smaller length scales. In general, flow gets laminar where all stream lines are parallel and turbulence is not possible. A microscale approach offers significant potential for applications that take advantage of the special physical features. Since the first introduction of the principal idea of the μ TAS there have been continually growing efforts in chemical, biological and physical research, however, a full μ TAS has yet

to be implemented. Tailor-made solutions based on miniaturization that outperform classical procedures have been realized, but the industrial commercialization of μ TAS only has achieved modest success up to now.

Despite the lack of a μ TAS, commercial application of microfluidic principles is already established in our everyday life. For instance, the print head within ink-jet printers consists of roughly one thousand micrometer-sized capillaries that contain the ink. Surface tension keeps the ink inside the nozzle when at room temperature, but individual droplets are released in a prescribed way through heating. In medicine, point-of-care devices are now available for diagnosing the level of blood sugar in patients with *diabetes mellitus*. In this, single drops of blood are placed on a control strip that is subsequently analyzed in portable consoles. Finally, *Phillips* has developed a prototype of an analysis tool that is able to detect several types of illegal drugs in single drops of blood.

To implement fully functional systems, technical issues like the miniaturization of chemical sensors or reactors and returning a response back to the macroscopic world must be overcome. Principal tasks including the creation, control and handling of fluid streams in channel networks must be implemented, as the ability to specifically direct and manipulate liquids on a microfluidic chip is essential for the realization of complex systems. The lack of a consistent technical standard for controlling transport has led to a large number of different methods for highly specified applications; however versatile chips, that would have commercial application, have not yet been developed.

Promising methods that attempt to overcome this hurdle and unify the variety of microfluidic applications on the basis of an integrative technique have been realized. However, a technical break-through in microfluidic systems has not yet occurred and none of these approaches has established a wide-spread standard technique for the lab-on-a-chip. Because of technical difficulties such as the need for connections between microscopic components and macroscopic controllers, the potential complexity has been significantly limited. In addition, these systems can not be integrated in portable hand-held devices, contradicting the principal motivation for the lab-on-a-chip.

We therefore establish a new strategy for the realization of simple microfluidic operations in this thesis, avoiding the principle difficulties of existing techniques. In this, we choose non-invasive magnetic fields for the control and manipulation of single objects over adequate distances. Magnetic coils can be easily miniaturized and implemented on portable devices with the magnetic field extended over the whole chip, powering and controlling a multitude of components simultaneously and in parallel. The manipulation, configuration and activation of a large number of objects with only one external field is challenging however. Integrating movable, magnetic parts in confining chambers and channels is difficult, especially with growing complexity of the network.

For the assembly of complex systems, where the manipulation of individual components simply would be too complex, nature employs the principle of self-assembly. This process, with regard to the experiments described in this thesis, enables the site assembled construction of expanded, functional components from single magnetic objects. The assembly

of these compounds can be performed in chambers that would be inaccessible to objects the size of the final component, a concept comparable to the erection of a ship-in-a-bottle through the narrow bottle neck. For that reason, the term “*ship-in-a-bottle assembly*“ established. Through appropriate control and fabrication of channel geometry the formation of different clusters types with different associated functionality can be directed. This enables us to assemble, power and control different functional units composed of identical individual components with only a single external field. This capability of supplying and operating a large number of components with one external source of power may be an important step towards the implementation of complex procedures on microfluidic chips with broad potential for commercial application.

This thesis will describe the special features of the microfluidic regime in more detail, highlighting existing techniques and applications. Due to the difficulties inherent in current methods, a new strategy for the realization of microfluidic devices will be developed. Here, a complete set of basic microfluidic operations, such as pumping, valving and mixing, has been experimentally implemented. Their functionality will be demonstrated as well as the combination of individual, independent devices into cooperating units.

Im Jahre 2009 ist es beinahe 20 Jahre her, dass A. Manz, N. Graber und H. M. Widmer ein neues, revolutionäres Konzept für chemische Analysen vorgeschlagen haben [1]: das „Miniaturized Total Chemical Analysis System“, später auch μ TAS (Micro Total Analysis System) oder Lab-on-a-Chip genannt. Grundsätzlich spiegelt sich in diesem Konzept der Wunsch eines jeden Laboranten wieder, mit einem einzelnen Gerät sämtliche Inhaltsstoffe eines Analyten aufschlüsseln zu können. Die Praxis unterscheidet sich in den meisten Fällen leider dramatisch von dieser Vorstellung; oft sind hoch spezifische Verfahren und geschultes Personal notwendig, um nur eine einzelne Komponente quantifizieren zu können. Für Nachweise von hoch verdünnten und schwer zugänglichen Stoffen bedarf es zeitaufwendiger Anreicherungsverfahren; bei biologischen Proben müssen ganze Zellkulturen gezüchtet werden, die erst Tage später untersucht werden können.

Ein neuartiges Konzept sollte dabei helfen, diese Schwierigkeiten einer herkömmlichen Laboranalyse zu überwinden: Analog zur Mikroelektronik, wo durch die Miniaturisierung der einzelnen Bauteile und Leiterbahnen Prozesse um Größenordnungen beschleunigt werden konnten, sollte auch die Herunterskalierung von Sensoren und flüssigkeitsführenden Kanalstrukturen erhebliche Vorteile bieten. Ein solches miniaturisiertes Netzwerk von kleinen Kanälen in der Größenordnung von einigen 10 bis 100 Mikrometern würde in der Lage sein, viele chemische Nachweise anhand einer nur sehr kleinen Probe des Analyts durchzuführen. Aufgrund der geringen nötigen Mengen könnten einzelne Nachweise sehr schnell und direkt stattfinden, zusätzlich würden auch viele Analysen gleichzeitig und damit unter chemisch identischen Bedingungen möglich sein. Dass das gesamte Verfahren somit auf kleinstem Raum durchgeführt werden könnte, würde die Entwicklung von tragbaren Systemen ermöglichen. Ein mobiles, einfach zu bedienendes Hand-Gerät würde zusätzlich mannigfaltige Anwendungen auch in medizinischen Bereichen eröffnen. Beispielsweise könnten solche Systeme in der Heimdiagnostik eingesetzt werden, bei Blutwertanalysen vor Ort bei Notfällen oder bei Schnelltests auf Substanzen jeglicher Art im Körper eines Patienten, ohne aufwändige Züchtung von Blutkulturen. Auch in der chemischen Industrie

könnten solche Systeme vielfältige Aufgaben übernehmen, wo immer die Verwendung von großen Mengen einer Reagenz zu teuer oder zu gefährlich ist.

Die Miniaturisierung von flüssigkeitsführenden Kanälen hat weitreichende Folgen für die physikalischen Eigenschaften eines solchen Systems. Verfahren, die sich der Diffusion von Molekülen auf einen Sensor bedienen, würden bei geschrumpften Dimensionen um ein Vielfaches beschleunigt. Bei kleiner werdendem Durchmesser einer Kapillare gewinnt die Wandgeometrie mehr und mehr an Bedeutung, so dass sich parallele Flusslinien ausbilden, so genannte laminare Strömungen, was die Separation von Bestandteilen in der Flüssigkeit erleichtern würde. Turbulenzen in der Flüssigkeit, die den Strömungswiderstand durch einen Kanal nur schwer berechnen lassen, wären bei sehr kleinen Dimensionen nicht vorhanden.

Das Potential des vorgeschlagenen Konzepts, angesichts seiner weit gefächerten Anwendbarkeit unter Ausnutzung der speziellen physikalischen Eigenschaften des Systems, ist kaum abzusehen. Eine Reihe von Veröffentlichungen [2]-[7] beschäftigt sich genau mit dieser Frage der potentiellen Zukunft von mikrofluidischen Systemen. Auf die Verbreitung der prinzipiellen Idee des μ TAS folgte eine regelrechte Flut an Forschungsaktivität der verschiedensten Bereiche aus Chemie, Biologie und Physik, die bis zum heutigen Tag nicht abgeebbt ist. Allerdings gibt es bis jetzt kein System, das auch nur annäherungsweise die gestellten Anforderungen erfüllt. Für eine Vielzahl sehr spezieller Anwendungen gibt es zwar inzwischen Lösungen auf Basis dieser Miniaturisierungstechnik, die traditionelle Verfahren auch bei weitem überflügeln, allerdings ist die Forschung von der Realisierung eines *Totalen* Analyse Systems nach wie vor weit entfernt. Dadurch erreichte im Besonderen die industrielle Vermarktung von μ TAS bisher nur sehr bescheidene Erfolge.

Spezielle Technologien, die auf mikrofluidischen Prinzipien beruhen, haben allerdings durchaus den Weg in unseren Alltag gefunden. So besteht beispielsweise der Druckkopf eines handelsüblichen Tintenstrahldruckers aus ca. ein tausend feinsten Kapillaren, die Tinte enthalten. Bei Raumtemperatur wird die Tinte dabei durch ihre Oberflächenspannung in der Düse gehalten und erst durch Wärmezufuhr gezielt abgegeben. In der Medizin sind Heimdiagnostik-Verfahren erhältlich, mit denen an *Diabetes mellitus* erkrankte Patienten selbst ihren Blutzuckerspiegel bestimmen können. Dabei wird ein Tropfen Blut auf einen Teststreifen gegeben, der anschließend in einem mobilen Gerät analysiert und ausgewertet wird. Die Firma *Phillips* entwickelte den Prototypen eines tragbaren Geräts, mit dem die Polizei Blut von Verkehrsteilnehmern auf eine Vielzahl von Betäubungsmitteln untersuchen kann.

Die Realisierung voll funktionsfähiger Systeme gestaltet sich nicht zuletzt aufgrund der Problematik der Miniaturisierung von Sensoren oder chemischer Nachweisreaktionen und der anschließenden Übermittlung des Ergebnisses zurück in die makroskopische Welt schwierig. Aber auch ganz prinzipielle Fragestellungen wie die Erzeugung, Kontrolle und Steuerung von Strömungen in Netzwerken von Kanälen verlangen nach einer, auf breiter Front anwendbaren Lösung. Die Fähigkeit, gezielt Flüssigkeit auf einem mikrofluidischen Chip zu bewegen und zu verarbeiten, ist essentiell für die Realisation komplexer Systeme.

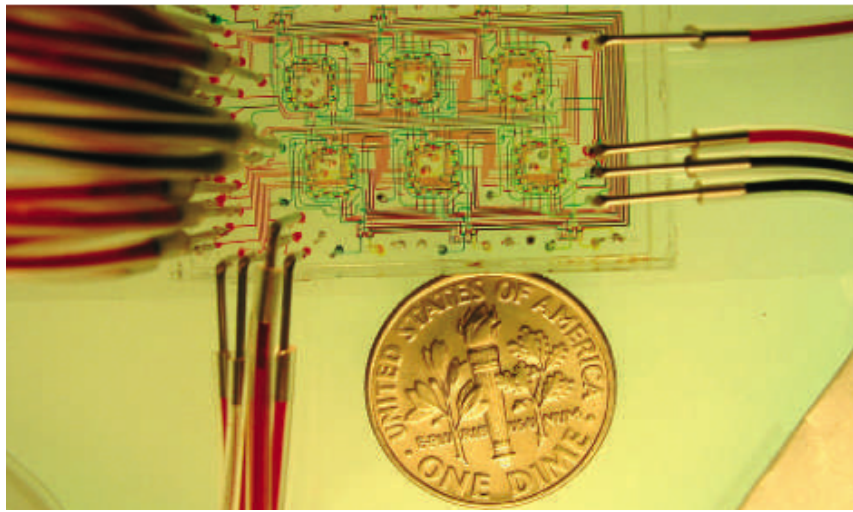


Abbildung 1.1: Kanalnetzwerk aus [14]. Die verschiedenen Kanäle sind mit Farbstoffen hervorgehoben. Deutlich ist die Vielzahl von externen Anschlüssen an den Chip im linken Bildteil erkennbar, die dazu notwendig ist, die Funktionen des Chips zu steuern.

Das Fehlen einheitlicher technischer Standards in diesem Forschungszweig bedingt dabei eine schier unüberschaubare Anzahl an unterschiedlichsten Methoden und hoch spezialisierten Anwendungen; eine vielseitig anwendbare, auch in kommerzieller Hinsicht interessante, Applikation konnte bisher nicht entwickelt werden.

Eine Technik, die dieser Anforderung zumindest nahe kommt, ist in Abbildung 1.1 dargestellt. Das Netzwerk aus verschiedenen Kanälen ist zur besseren Unterscheidbarkeit mit diversen Farbstoffen eingefärbt. Das Bild wurde aus zweierlei Gründen an dieser Stelle gewählt: Zum einen ähnelt es optisch einer mikroelektronischen Platine und kommt daher der intuitiven Vorstellung eines Lab-on-a-Chip sehr nahe. Zum anderen zeigt es bereits deutlich die Problematik heutiger Techniken: Häufig werden die Strömungen auf dem Chip über externe, makroskopische Einflüsse wie äußere Drücke kontrolliert. Im Bild kann dies deutlich an der Vielzahl von Schläuchen, die mit dem Chip verbunden sind, erkannt werden. Jedes einzelne Bauteil wird hier individuell von außen kontrolliert und benötigt eine eigene Verbindung zur makroskopischen Welt. Dies widerspricht natürlich völlig der prinzipiellen Idee von einem Lab-on-a-Chip, auf dem solche Bauteile direkt integriert sein sollten. Die Notwendigkeit von makroskopischen Verbindungen zu großen Laborgeräten verhindert einerseits die Verwirklichung von tragbaren Hand-Geräten und limitiert andererseits die maximal mögliche Bauteildichte und damit die potentiell erreichbare Komplexität von solchen Systemen.

An diesem Punkt setzen die, dieser Arbeit zugrunde liegenden, Experimente an: Eine neue Strategie für die Realisation mikrofluidischer Bauteile wurde entwickelt, die Probleme bestehender Techniken umgeht. Dabei wurden als externe Energiequelle magnetische

Felder gewählt, da diese in der Lage sind, nicht-invasiv und über ausreichende Entfernung magnetische Objekte auf mikrofluidischen Chips zu beeinflussen. Weiterhin können Spulen leicht miniaturisiert oder auf einem tragbaren Gerät integriert werden. Ein über den gesamten Chip ausgedehntes magnetisches Feld ermöglicht es zudem, eine Vielzahl von Bauteilen gleichzeitig und parallel anzutreiben und zu steuern. Der Aufbau und die Aktivierung vieler Bauteile mit nur einem äußeren Feld gestaltet sich dabei bei zunehmender Anzahl mit aktuellen Methoden als schwierig, was den Einsatz von magnetischen Feldern auf mikrofluidischen Chips bisher auf einfache Anwendungen limitiert. Das Einfügen der beweglichen, magnetischen Teile in dafür vorgesehene Kammern oder Kanäle ist ab einer gewissen Komplexität des Netzwerks mit hohem technischen Aufwand verbunden.

Für den Aufbau komplexer Verbände, für die die individuelle Manipulation der einzelnen Bausteine schlicht zu aufwändig wäre, macht sich die Natur selbst-organisierte Prozesse zunutze. Dieses Prinzip ermöglicht es uns, die aktiven Komponenten einzelner Bauteile selbst-organisiert direkt vor Ort aus einzelnen magnetischen Bausteinen zusammenzusetzen. Die Assemblierung einzelner Objekte zu einem großen, funktionellen Verbund kann dabei in Kammern geschehen, die für Objekte von der Größe des finalen Clusters nicht zugänglich wären. Daher ist dieses Bausteinprinzip mit dem Aufrichten eines Flaschenschiffs durch den engen Flaschenhals hindurch vergleichbar, was den Begriff „*ship-in-a-bottle assembly*“ geprägt hat. Durch geeignete Wahl der Kanalgeometrien kann die selbst-organisierte Bildung von verschiedenen Typen von solchen Verbänden mit verschiedenen zugehörigen Funktionen aus einzelnen mikroskopischen Objekten beeinflusst bzw. bevorzugt werden. Damit ist es möglich, verschiedene funktionelle Einheiten aus gleichartigen Bausteinen gleichzeitig und unabhängig in dem selben externen Feld zu bilden, zu kontrollieren und anzutreiben. Die Fähigkeit, viele individuelle Bausteine mit nur einer äußeren Energiequelle versorgen und steuern zu können, kann ein wichtiger Schritt hin zu hoch komplexen Abläufen auf mikrofluidischen Chips mit breitem Anwendungspotential sein.

In den folgenden Kapiteln wird der Aspekt der Kontrolle von Strömungen auf mikroskopischer Skala näher beleuchtet, bestehende Techniken zur experimentellen Realisierung geeigneter Bauteile vorgestellt und diskutiert. Zudem soll ein neues experimentelles Konzept zur Herstellung mikrofluidischer Bauelemente entwickelt werden, das Potential für eine vielseitige Nutzbarkeit mitbringt. Anhand eines vollständigen Sets der einfachsten mikrofluidischen Operationen wird die Funktionsweise und die Vernetzbarkeit unserer Technik demonstriert werden.

Die klassische Analyse von Stoffen im Labor mit großen Maschinen wie Massenspektrometern oder ähnlichem ist durchaus zu vergleichen mit der Verwendung riesiger Schaltungen von Vakuum-Elektronenröhren als erste elektronische Computer Mitte des zwanzigsten Jahrhundert. Die Einführung der Halbleitertransistoren und die Miniaturisierung der Schaltungen revolutionierte dieses Gebiet und prägte die moderne Art der Datenverarbeitung. Im Gebiet der Mikrofluidik wird aufgrund dessen eine ähnlich bedeutende Entwicklung erwartet. Allerdings verändern sich hier, im Gegensatz zur Mikroelektronik, die fundamentalen physikalischen Eigenschaften des Systems bei der Miniaturisierung von flüssigkeitsführenden Bahnen sehr rasch und dramatisch. Während aktuelle mikroelektronische Prozessoren noch einige Größenordnungen schrumpfen müssten, um im Bereich der Quantenphysik (und damit prinzipiell verschiedener physikalischer Bedingungen) anzukommen, erreichen miniaturisierte Kanäle bereits bei Längenskalen ab einigen hundert Mikrometern ein grundlegend anderes physikalisches Regime mit neuartigen Eigenschaften. In diesem Kapitel sollen die veränderten Bedingungen bei der Skalierung von strömenden Flüssigkeiten auf mikroskopische Skalen im Detail beschrieben und anhand einiger praktischer angewandter Beispiele verdeutlicht werden. Dabei wird im Wesentlichen auf den Review-Artikel „*Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale*“ von T. M. Squires und S. R. Quake [15] Bezug genommen.

2.1 Navier-Stokes- und Stokes-Gleichung

Das Verhalten eines Geschwindigkeitsfelds $\vec{v}(\vec{r}, t)$ einer Newtonschen Flüssigkeit kann mit Hilfe der Navier-Stokes-Gleichungen beschrieben werden. Die Gleichungen hängen außer vom externen Druck p und zusätzlichen äußeren Kräften \vec{f} nur noch von der Scherviskosität η und der Dichte ρ der Flüssigkeit ab. Da in den hier interessanten Fällen vornehmlich inkompressible Flüssigkeiten wichtig sind, für die $\nabla \cdot \vec{v} = 0$ gilt, spielt die Volumenviskosität

η' keine Rolle, und die Navier-Stokes-Gleichungen lauten:

$$\rho \left(\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \nabla) \vec{v} \right) = -\nabla p + \eta \nabla^2 \vec{v} + \vec{f}. \quad (2.1)$$

Die rechte Seite der Gleichung 2.1 stellt dabei unterschiedliche Kraftdichten dar, wie etwa Druckgradienten ∇p , die Reibung $\eta \nabla^2 \vec{v}$ und zusätzliche äußere Kräfte \vec{f} , wie z.B. die Gravitation oder elektromagnetische Felder. Auf der linken Seite steht der Trägheitsterm mit der Inertialkraft $\rho \partial \vec{v} / \partial t$ und der konvektiven Ableitung $\rho (\vec{v} \cdot \nabla) \vec{v}$. Diese kann umgeformt werden mit Hilfe der Vektorrelation

$$(\vec{v} \cdot \nabla) \vec{v} = \frac{1}{2} \nabla v^2 - (\vec{v} \times \nabla \times \vec{v}). \quad (2.2)$$

Der erste Term beschreibt dabei Änderungen des Betrags der Geschwindigkeit der Strömung, der zweite Variationen in der Richtung. Diese Richtungsänderung beschreibt Wirbel in der Flüssigkeit.

In den für diese Arbeit relevanten Systemen dominieren die Reibungskräfte, und der Trägheitsterm mit der konvektiven Ableitung in Gleichung 2.1 kann vernachlässigt werden. Dadurch werden die Navier-Stokes-Gleichungen linear in \vec{v} und es sind nur laminare Strömungen möglich. Berücksichtigt man weiterhin die Impulsrelaxationszeiten innerhalb von Flüssigkeiten im Bereich von $t_{fl} \approx 10^{-14}$ s, kann für die hier interessanten Zeitskalen von einem überdämpften System ausgegangen werden [16]. Dies gilt ebenso für die verwendeten mikroskopischen Partikel mit Durchmessern im Mikrometerbereich mit Relaxationszeiten um $t_{col} \approx 10^{-7}$ s. In diesem Fall kann der Trägheitsterm $\partial \vec{v} / \partial t$ ebenfalls vernachlässigt werden. Somit werden unter diesen Bedingungen Geschwindigkeitsfelder $\vec{v}(\vec{r}, t)$ durch die so genannte Stokes-Gleichung beschrieben:

$$0 = -\nabla p + \eta \nabla^2 \vec{v} + \vec{f}. \quad (2.3)$$

Im diesem Regime der Stokes-Flüsse hat die Trägheit eines Systems jegliche Bedeutung verloren. Eine interessante Konsequenz davon ist, dass damit die Zeit in solchen Systemen ebenfalls unwichtig wird: Schnelle oder langsame Bewegungen führen zu identischen Resultaten. Außerdem ist eine durch die Stokes-Gleichung beschriebene Bewegung im Gegensatz zu Gleichung 2.1 zeitlich umkehrbar. Das bedeutet für eine Lösung $\vec{v}_L(\vec{r}, t)$ der Gleichung 2.3, dass auch das zeitlich invertierte Flussfeld $-\vec{v}_L(\vec{r}, -t)$ ebenfalls eine Lösung ist, vorausgesetzt die äußeren Kräfte kehren sich ebenfalls um. Anschaulich lässt sich diese Tatsache an einem einfachen Experiment mit einer Scherkammer zeigen (siehe Abbildung 2.1).

Anhand dieser Apparatur, zweier Zylinder, deren Zwischenraum mit beispielsweise Glycerin gefüllt ist, lässt sich die Zeitumkehrbarkeit anschaulich demonstrieren. Die Viskosität von Glycerin ist mit $\eta_{Gl} = 1480$ mPa·s deutlich höher als die von Wasser ($\eta_W = 1,0$ mPa·s). Auf diese Weise kann auch auf makroskopischer Längenskala ein System realisiert werden, in dem Reibungskräfte dominieren. In die viskose Flüssigkeit werden mehrere Farbtropfen

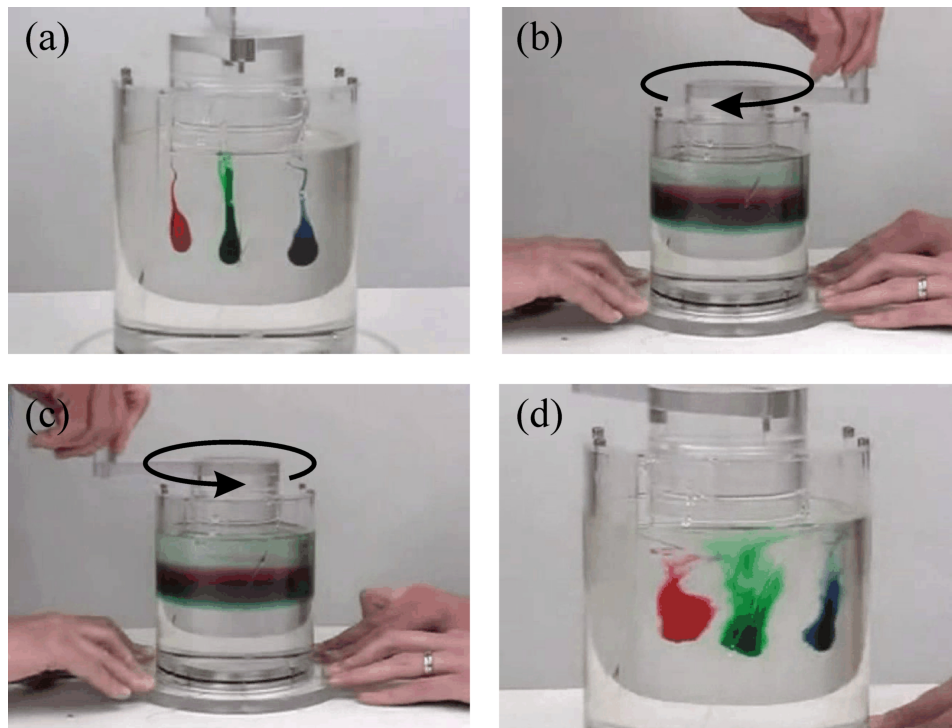


Abbildung 2.1: (a) In eine hoch viskose Flüssigkeit (z.B. Glycerin) werden drei Farbtropfen gegeben. (b) Der innere Zylinder der Scherkammer wird um einige Umdrehungen im Uhrzeigersinn gedreht, die Flüssigkeit dadurch verschert. (c) Anschließend wird dieselbe Strecke im Gegenuhrzeigersinn zurückgedreht. (d) Die Farbtropfen entmischen sich wieder vollständig. Aus www.youtube.com

gegeben. Danach wird der innere Zylinder im Uhrzeigersinn gedreht, wodurch die Flüssigkeit zwischen den Zylindern verschert wird und die Farbtropfen wirken, als wären sie vermischt. Tatsächlich werden die Tropfen nur sehr lang und dünn zwischen Schichten der viskosen Trägerflüssigkeit gedehnt. Ab einem bestimmten Zeitpunkt t_U wird die Drehrichtung des Scherzylinders umgekehrt und nach der entsprechenden Anzahl an Umdrehungen entmischen sich die Farbtropfen wieder vollständig, und der Ausgangszustand ist wieder hergestellt. Das bedeutet, dass es für den Betrachter völlig unmöglich ist zu entscheiden, ob sich nach dem Zeitpunkt t_U die äußeren Kräfte umgekehrt haben, oder ob beispielsweise ein Video und damit die Zeit rückwärts gelaufen ist. Der Verlauf sowie das Endresultat sind bei einem System, in dem die Reibung dominiert, identisch: Die Tropfen sind wieder entmischt.

Diese Tatsache wirkt sich erheblich auf den Transport und die Bewegung durch eine Flüssigkeit mit diesen Eigenschaften aus. So bedienen sich beispielsweise mikroskopische Lebewesen spezieller Strategien, um sich überhaupt fortbewegen zu können. Ähnliche Prinzipien müssen beim Transport von Flüssigkeit durch mikroskopische Kanalstrukturen berücksichtigt werden.

2.2 Systemtypische dimensionslose Zahlen

Um die tatsächlichen Verhältnisse in einer Flüssigkeit quantitativ beschreiben zu können, gibt es eine ganze Reihe von dimensionslosen Zahlen, die verschiedene Kräfte oder Effekte zueinander in Relation stellen. Anhand dieser Verhältnisse kann beispielsweise die Effizienz eines speziellen mikrofluidischen Bauteils abgeschätzt, dessen Gestalt optimiert, oder wichtige Systemparameter bestimmt werden. Im folgenden werden einige dieser Kenngrößen charakterisiert, die im Verlauf dieser Arbeit relevant sind.

2.2.1 Reynolds-Zahl

Die bekannteste Größe in diesem Zusammenhang ist die Reynolds-Zahl, die das Verhältnis zwischen Reibungs- und Inertialkräften angibt. An diesem Verhältnis kann abgelesen werden, ob sich ein System, wie beispielsweise die Scherkammer oben, im Regime der Stokes-Flüsse (Gleichung 2.3) befindet, oder ob die Trägheit das Verhalten dominiert. Dass die Reynolds-Zahl stets als erstes genannt wird, wenn es um mikrofluidische Systeme geht, liegt nicht etwa daran, dass sie eine kritische oder entscheidende Größe in diesem Zusammenhang wäre. Im Gegenteil, in fast ausnahmslos allen mikrofluidischen Anwendungen ist die Reynolds-Zahl verschwindend klein, $Re \ll 1$. Dass ihr trotzdem eine solche Bedeutung zugemessen wird, liegt wohl eher an der Tatsache, dass das Regime der kleinen Reynolds-Zahlen unserer langjährigen Erfahrung mit den verschiedensten Flüssigkeiten auf der Makroskala völlig widerspricht. Bereits 1977 lieferte E. M. Purcell eine detaillierte und anschauliche Beschreibung dieses Regimes: „*Life at Low Reynolds number*“ [17]. Purcell beleuchtet darin vor allem die Konsequenzen für mikroskopisches Leben, ebenso wie H. Stark in [18].

Durch Einführung einer charakteristischen Länge d , beispielsweise den Durchmesser eines Kanals, und einer typischen Geschwindigkeit v_0 des Strömungsfelds kann der konvektive Term sowie die Reibung in Gleichung 2.1 abgeschätzt werden:

$$\text{Trägheitsterm: } |\vec{v} \cdot \nabla \vec{v}| \sim \frac{v_0^2}{d}, \quad (2.4)$$

$$\text{Reibungsterm: } \eta |\nabla^2 \vec{v}| \sim \eta \frac{v_0}{d^2}. \quad (2.5)$$

Das Verhältnis dieser beiden Kräfte, Trägheits- und Reibungskraft, ist dabei definiert als die Reynolds-Zahl Re .

$$Re \equiv \frac{\rho v_0 d}{\eta}. \quad (2.6)$$

Die Reynolds-Zahl kann für die gebräuchlichen mikrofluidischen Anwendungen wie folgt abgeschätzt werden: Geht man von Wasser als üblicherweise verwendeter Flüssigkeit aus, typischen Flussgeschwindigkeiten von ca. $1 \mu\text{m/s}$ bis 1mm/s und Kanaldurchmessern von ca. $1 \mu\text{m}$ bis 1mm aus, gelangt man zu Reynoldszahlen in den Größenordnungen von ca.

10^{-6} bis 1. Wesentliche Änderungen sind erst bei Werten zwischen 2000 und 3000 zu erwarten. Die relevanten Experimente in dieser Arbeit befinden sich am unteren Ende dieses Spektrums mit Werten um die 10^{-6} . Diese kleinen Werte der Reynolds-Zahl bedeuten nichts anderes, als dass in nahezu allen mikrofluidischen Applikationen Reibungskräfte vollständig dominieren und Trägheit keine Rolle spielt. Die Eigenschaften von Flüssigkeiten im Regime der kleinen Reynolds-Zahlen unterscheiden sich damit dramatisch von denen aus unserer täglichen Erfahrung. Ob beim Verrühren von Milch in einem Kaffee oder ob beim Gleiten durch das Wasser zwischen zwei Schwimmszügen, die Trägheitskräfte bestimmen das Verhalten von Flüssigkeiten in unserem Alltag. Mikroskopisch ist dagegen die Reibung mit dem Lösungsmittel die dominierende Kraft; Wasser verhält sich wie eine sehr viskose Flüssigkeit und es sind nur laminare Strömungen möglich. Dadurch können einfache Prinzipien, die in der makroskopischen Welt dazu benutzt werden, Strömungen zu erzeugen und zu kontrollieren nicht zwangsläufig direkt auf kleine Dimensionen übertragen werden.

Mit größer werdender Reynolds-Zahl gewinnt die Trägheit eines Systems mehr und mehr an Bedeutung. Erste Anzeichen sind dafür können beim Fluss durch einen gekrümmten Kanal beobachtet werden, wo der Krümmungsradius R sehr viel größer als der Durchmesser w ist. Hier erzeugen zentrifugale Kräfte einen sekundären Fluss, den so genannten Dean-Fluss [19]-[21]. Ein solches Flussprofil ist in Abbildung 2.2 dargestellt. Die unterschiedlich schnellen Flüssigkeitsschichten des Poiseuille-Flusses entlang des Kanals unterliegen unterschiedlich starken zentrifugalen Kräften. Dadurch bilden sich beim Durchfließen der Krümmung gegenläufig rotierende Walzen in lateraler Richtung aus.

Diese Art Geometrie kann schon bei Reynolds-Zahlen in der Größenordnung von ca. 10 – 100 dazu genutzt werden, um verschiedene Flüssigkeiten auf mikroskopischer Ska-

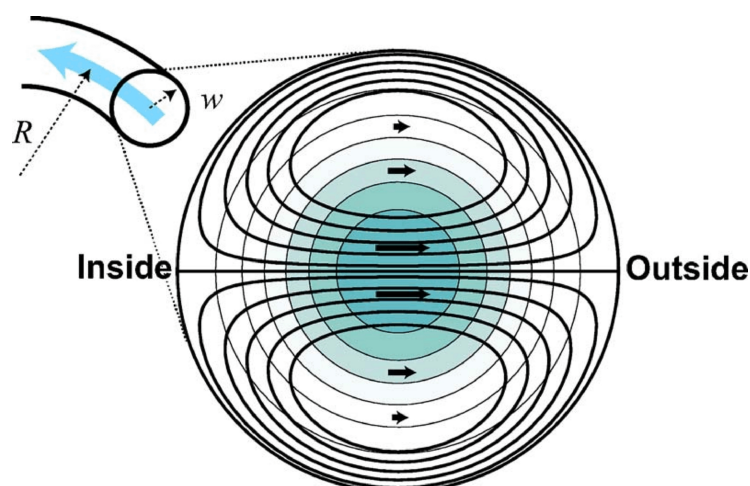


Abbildung 2.2: Trägheitskräfte erzeugen einen sekundären Dean-Fluss beim Durchlaufen eines gekrümmten Kanals. Auf die Flüssigkeit wirkt beim Durchfluss eine Zentrifugalkraft zur äußeren Seite des Kanals, deren Intensität farblich kodiert ist. Aus [15].

la miteinander zu verwirbeln und damit zu vermischen [22, 23], was bei rein laminaren Strömungen sonst nur durch Diffusion möglich ist. Ein Übergang zu turbulenten Strömungen findet erst bei Reynolds-Zahlen von ungefähr 2000 bis 3000 statt. Hier gewinnt der Trägheits-Term in Gleichung 2.1 an Bedeutung, der Fluss wird destabilisiert und das Flussverhalten turbulent.

2.2.2 Péclet-Zahl

Das Regime der kleinen Reynolds-Zahlen stattet mikrofluidische Anwendung mit einigen einzigartigen Eigenschaften aus. Die Tatsache, dass nur laminare Strömungen auf diesen kleinen Längenskalen existieren können, stellt gleichzeitig den Fluch und den Segen solcher Systeme dar, abhängig vom Standpunkt der Anwendung. Deutlich wird dies an der Problematik des Mischens von zwei oder mehr Flüssigkeiten auf der mikroskopischen Skala. In unserer Erfahrung in der makroskopischen Welt sorgen zufällige Verwirbelungen in einer Flüssigkeit ständig für eine chaotische Dehnung und Faltung einzelner Schichten des Mediums und damit für turbulentes Mischen. Dieser Vorgang geschieht glücklicherweise bei den für unser tägliches Leben relevanten Vorgängen recht schnell; im Falle kleiner Reynolds-Zahlen würde sich die Milch trotz kurzen Rührens erst nach einigen Tagen durch Diffusion homogen in einer Tasse Kaffee verteilt haben. Obwohl bei mikrofluidischen Anwendungen die relevanten Längenskalen deutlich reduziert sind, kann auch hier die diffusive Vermischung im besten Fall Minuten, oft aber deutlich länger dauern. Für die Realisierung von schnellen und praktischen Lab-on-a-Chip Nachweisgeräten ist dies jedoch deutlich zu ineffektiv. Es gibt zwar durchaus Strategien, die Durchmischung wesentlich zu beschleunigen [24, 25], letztendlich beruht jegliche Art von Vermischung auf der molekularen Diffusion der betreffenden Substanzen. Ein Maß für die Effizienz dieser diffusiven Durchmischung, verglichen mit dem Flüssigkeitstransport durch ein Bauteil, liefert die Péclet-Zahl.

2.2.2.1 Diffusion

Die diffusive Bewegung $x(t)$ eines Brownschen Teilchens kann durch die Langevin-Funktion beschrieben werden:

$$m\ddot{x} + \gamma\dot{x} = \xi(t) . \quad (2.7)$$

Dabei ist m die Masse des Teilchens und γ der Reibungskoeffizient. $\xi(t)$ steht für die so genannte stochastische Kraft, die zufällige Stöße des Lösungsmittels mit dem Teilchen beschreibt. Die Kollisionen finden dabei völlig unkorreliert und gleichmäßig verteilt statt, so dass die stochastische Kraft folgende Eigenschaften besitzt:

$$\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = 2k_B T \delta(t - t') , \quad (2.8)$$

$$\langle \xi(t) \rangle = 0 . \quad (2.9)$$

Dabei ist k_B die Boltzmann Konstante und T die Temperatur. Es handelt sich bei den zufälligen Kollisionen also um so genanntes „weißes Rauschen“. Für überdämpfte Bewegungen kann der erste Term in Gleichung 2.7 vernachlässigt werden, und das mittlere Verschiebungsquadrat für x ergibt sich demnach zu:

$$\langle (x(t) - x(0))^2 \rangle = \frac{1}{\gamma^2} \int_0^t \int_0^t \langle \xi(t^*) \xi(t^+) \rangle dt^* dt^+ = \frac{2k_B T}{\gamma} t, \quad (2.10)$$

Der Diffusionskoeffizient eines Objekts ist definiert als die im Mittel über einen Zeitraum t zurückgelegte Strecke $\Delta x = x(t) - x(0)$:

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle \Delta x^2 \rangle - \langle \Delta x \rangle^2}{2t}. \quad (2.11)$$

Dies ergibt mit Gleichung 2.10 die so genannte Einstein-Relation:

$$D = \frac{k_B T}{\gamma} \quad (2.12)$$

Somit ist das mittlere Verschiebungsquadrat der Koordinate x in einer Dimension nach einer Zeit t für Teilchen mit Diffusionskoeffizient D :

$$\langle \Delta x^2 \rangle = 2Dt. \quad (2.13)$$

Damit kann beispielsweise die Zeit abgeschätzt werden, die eine Stoff im Mittel benötigt, um eine definierte Strecke durch seine Brownsche Bewegung zurückzulegen.

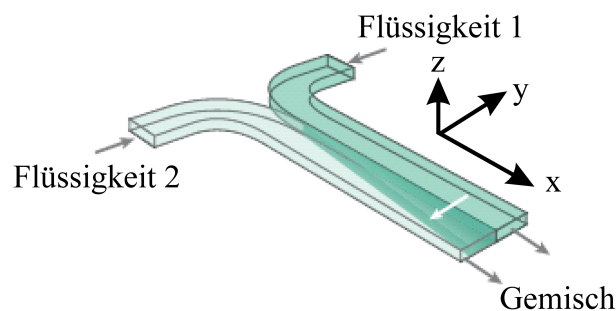


Abbildung 2.3: Zwei Kanäle mit unterschiedlichen Flüssigkeiten werden zusammengeführt und vermischen sich diffusiv mit der Zeit beim Durchfließen des Kanals. Aus [11].

Die diffusive Vermischung zweier Substanzen kann anschaulich anhand eines so genannten T-Stücks betrachtet werden, wo zwei Kanäle mit unterschiedlichen Flüssigkeiten aufeinander treffen und sich vereinigen, wie dies in Abbildung 2.3 gezeigt ist. Wie lange dauert es in einem solchen Fall, bzw. wie weit müssen beide Flüssigkeiten durch den Auslasskanal fließen, bis sie sich vollständig vermischt haben? Für eine erste, einfache Abschätzung kann man annehmen, dass einzelne Partikel oder Moleküle durch Diffusion dafür die Strecke des gesamten Kanaldurchmesser zurücklegen müssen. Dadurch erhält man eine

Zeit $\tau_D = d^2/D$ (vgl. Gleichung 2.13), wobei d die Breite des Kanals und D der Diffusionskoeffizient des betreffenden Stoffes ist. Während dieser Zeit strömt die Flüssigkeit über eine Strecke $s = v_0\tau_D$ stromabwärts. Damit ist die Strecke, die zur vollständigen Durchmischung zweier Flüssigkeiten nötig ist, gemessen in der Einheit des Durchmessers des Kanals, in der Größenordnung von:

$$\frac{s}{d} = \frac{v_0 d}{D} \equiv \text{Pe} . \quad (2.14)$$

Die dimensionslose Zahl in Gleichung 2.14 wird als die Péclet-Zahl bezeichnet und gibt das Verhältnis von Transport zur Diffusion an. Grob abgeschätzt, bräuchte damit eine Lösung von kleinen Proteinen von 5 nm Größe um sich in einen 100 μm breiten Kanal bei einer Flussgeschwindigkeit von 100 $\mu\text{m/s}$ bereits eine Strecke von $Pe = 250$ Kanaldurchmessern oder 2,5 cm und 4 Minuten Zeit, um sich vollständig zu vermischen. Die Péclet-Zahl liefert somit eine nützliche Abschätzung der Effektivität eines Mischprozesses in den Einheiten typischer Systemparameter.

Grundsätzlich wird die Verteilung $C(x)$ der Substanzen in Abbildung 2.3 am Punkt des Zusammentreffens, $x = 0$, im Kanal der Breite d durch eine abschnittsweise definierte Funktion beschrieben:

$$C(x = 0) = \begin{cases} 1 & y < d/2 \\ 0 & y > d/2 \end{cases} \quad (2.15)$$

Aufgrund der Diffusion einzelner Moleküle in die andere Hälfte des Kanals entwickelt sich diese Verteilung mit der Zeit wie folgt:

$$C(x, t) = \frac{C_0}{2} \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{\sqrt{6Dt}}\right) = \frac{C_0}{2} \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{\sqrt{6Dy/v}}\right) . \quad (2.16)$$

Dabei ist C_0 eine Normierungskonstante. Der Faktor $\sqrt{6Dt}$ ergibt sich dabei aus dem Erwartungswert der durch Diffusion der Moleküle der verschiedenen Substanzen in drei Dimensionen in der Zeit t zurückgelegten Strecke (vgl. Gleichung 2.13). v ist die Flussgeschwindigkeit, x und y geben die Koordinaten entsprechend der in der Abbildung eingezeichneten Achsen an. Als *erfc* wird die so genannte Fehlerfunktion bezeichnet:

$$\operatorname{erfc}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_z^\infty e^{-\tau^2} d\tau . \quad (2.17)$$

Damit kann die Verteilung der einzelnen Substanzen in jedem Punkt des Kanals berechnet werden.

2.2.2.2 Mischen laminarer Strömungen

Die ineffektive, diffusive Vermischung kann sehr hinderlich sein, wenn es darum geht, beispielsweise eine Nachweisreaktion in einer Reaktionskammer durchzuführen, wo eine schnelle Durchmischung der beteiligten Substanzen notwendig ist. Um die Reaktionskinetik oder

ähnliches observieren zu können, sollte das System möglichst nicht von der Zeit begrenzt sein, die die Diffusion der Stoffe benötigt, sondern von der Reaktionszeit. Es ist festzuhalten, dass letztlich jeder Art des Mischens, ob laminare oder turbulente Strömung, die Diffusion der betreffenden Moleküle zu Grunde liegt. Ein „Rühren“ in der Flüssigkeit bewirkt dabei lediglich ein Strecken und Falten einzelner Schichten der beiden Stoffe und verringert so letzten Endes die Strecke, die einzelne Moleküle durch Brownsche Bewegung zurücklegen müssen, um ein homogenes System herzustellen. Im Falle großer Reynolds-Zahlen hilft dabei die Trägheit des Systems, das auch nach dem Anhalten des Rührers weiter in Bewegung bleibt, wodurch weitere Verwirblungen erzeugt werden. Im Gegensatz dazu ist es bei kleinen Reynolds-Zahlen mit einfachem Rühren nicht zwangsläufig getan, wie bereits anhand der Scherkammer in Abbildung 2.1 gezeigt wurde. Über die prinzipiellen Mischmechanismen gibt es detaillierte Literatur [24, 26]. In dem Journal *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* wurde im Jahr 2004 eine komplette Ausgabe dem Mischen in mikrofluidischen Applikationen gewidmet [27]-[37].

Auf der anderen Seite kann die Präsenz von laminaren Strömungen für eine ganz Reihe von Anwendungen durchaus von Vorteil sein, beispielsweise wenn es um die Separation von Bestandteilen in der Flüssigkeit geht. Im laminaren Fluss gleiten benachbarte Schichten der Flüssigkeit parallel aneinander vorbei. Dadurch bewegen sich einmal voneinander getrennte Substanzen auf parallelen Bahnen und können in verschiedene Auslässe geleitet werden. Zusätzlich kann sich der Tatsache bedient werden, dass Teilchen von unterschiedlicher Größe unterschiedlich schnell diffundieren, um beispielsweise kleinere und damit schnellere Objekte anzureichern [38, 39].

2.2.3 Kapillar-Zahl

Um kontrolliert kleine abgeschlossene Volumina ohne zusätzliche Kanalwände realisieren zu können, werden in mikrofluidischen Anwendungen oft kleine Tröpfchen in einer nicht mischbaren Trägerflüssigkeit erzeugt. Für die Entstehung und das Verhalten solcher Tröpfchen ist im Wesentlichen das Verhältnis von Oberflächenspannung und viskoser Spannung verantwortlich. Deren Verhältnis ist definiert als die so genannte Kapillar-Zahl:

$$\text{Ca} \equiv \frac{\eta v_0}{\sigma} . \quad (2.18)$$

Dabei ist η die Viskosität, v_0 die Flussgeschwindigkeit und σ die Oberflächenspannung der Flüssigkeit. Mit Hilfe der Kapillar-Zahl Ca kann der Radius R der erzeugten Tropfen in einem Kanal der Höhe h abgeschätzt werden aus der Kapillarkraft von der Ordnung σ/R und der viskosen Kraft $\sim \eta v_0/d$:

$$R \sim \frac{\sigma}{\eta v_0} h = \frac{h}{\text{Ca}} . \quad (2.19)$$

2.2.4 Mason-Zahl

Im Speziellen für diese Arbeit, wo mit externen magnetischen Feldern gearbeitet wird, ist noch eine weitere Größe von Interesse: die Mason-Zahl. Diese gibt die relative Stärke von magnetischen Kräften zu Reibungskräften an [40], beispielsweise um abschätzen zu können, wie stark ein magnetisches Objekt in der Flüssigkeit eines mikrofluidischen Kanals mit einem externen rotierenden Feld beeinflussbar ist. Die Stokes'sche Reibungskraft auf zwei Partikel in direktem Kontakt, die mit einer Frequenz ω rotieren, ist gegeben durch:

$$F_S \sim 6\pi\eta a(\omega a) , \quad (2.20)$$

wobei η die Viskosität des Lösungsmittel darstellt und a den Durchmesser der Teilchen. Die magnetische Dipolkraft, die auf das Paar wirkt ist

$$F_m \sim \frac{\pi}{2}\mu_0 a^2 \gamma^2 . \quad (2.21)$$

Hier ist μ_0 die magnetische Feldkonstante und γ die Magnetisierung eines Partikels. Somit ergibt sich für die Mason-Zahl aus dem Verhältnis der beiden Kräfte:

$$\text{Mn} \equiv \frac{12\eta\omega}{\mu_0\gamma^2} . \quad (2.22)$$

2.2.5 Weitere Größen

Neben diesen grundlegenden dimensionslosen Zahlen zur Beschreibung der Eigenschaften von Flüssigkeiten gibt es noch eine Reihe weiterer Größen. Diese können für spezielle Anwendungen von Bedeutung sein, übernehmen in dieser Arbeit aber eine untergeordnete Rolle. Für die Beschreibung von Systemen mit Flüssigkeiten unterschiedlicher Dichte werden die Rayleigh- und die Grashof-Zahl verwendet, Ra und Gr ; Systeme mit gelösten Polymeren und damit verbundener zusätzlicher Elastizität der Flüssigkeiten werden durch die Weissenberg- und Deborah-Zahl, Wi und De charakterisiert. Eine Übersicht über diese Größen mit jeweils experimentellen Beispielen und Anwendungen findet sich in [15].

2.3 Transport von Flüssigkeit auf mikroskopischer Skala

Die speziellen Eigenschaften eines Systems mit kleiner Reynolds-Zahl beeinflusst im Speziellen auch den Transport von Flüssigkeit und die Fortbewegung durch das hoch viskose Medium. E. M. Purcells Arbeit zum Thema „*Life at low Reynolds Number*“ [17] beschäftigt sich intensiv mit den Auswirkungen dieses Regimes auf mikroskopische Lebewesen. Interessant im Kontext dieser Arbeit sind die Strategien, die in diesem Regime einen Transport von Flüssigkeit erst ermöglichen. Mit dieser Fragestellung beschäftigt sich ebenfalls der Artikel „Immer in Bewegung bleiben“ von H. Stark [18].

Generell bewegt sich ein Körper in einer Flüssigkeit fort, indem er sich auf spezielle Weise periodisch deformiert und dadurch Flüssigkeit um sich herum transportiert. Wenn ein Mensch schwimmt, macht er sich dabei seine eigene Trägheit zunutze. Bei einer Reynolds-Zahl in der Größenordnung von 10^4 kann er nach einem Schwimmzug im besten Fall noch einige Körperlängen durch das Wasser gleiten, ohne weitere Schwimmbewegungen durchführen zu müssen. Ein Mensch wäre auf Mikrometerskala demnach nicht in der Lage zu schwimmen, da wegen der nun kleinen Reynolds-Zahl seine Trägheit zu vernachlässigen wäre.

Deutlicher kann dies an einem einfacheren Körper mit nur einem „Gelenk“ oder Freiheitsgrad der Bewegung gezeigt werden: einer Muschel. Diese kann sich auf makroskopischer Längenskala im Wasser fortbewegen, indem sie langsam ihre beiden Hälften öffnet, dabei Wasser einsaugt, und die Schale anschließend schnell schließt und dabei das Wasser heraus drückt. Ein Unterschied zwischen langsamen und schnellen Bewegungen in Flüssigkeit ist dabei erst durch die Anwesenheit von Trägheitskräften gegeben, da die Muschel so zwischenzeitlich eine gewisse Strecke durch die Flüssigkeit gleiten kann.

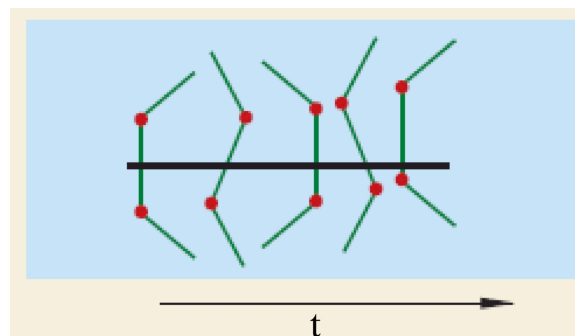


Abbildung 2.4: Purcell-Schwimmer: Dieser künstliche Körper wäre aufgrund seiner zwei Gelenke und seines nicht zeit-reversiblen Bewegungsmusters in der Lage, sich bei kleinen Reynolds-Zahlen fortzubewegen. Aus [18].

Auf mikroskopischer Skala verhält sich dies anders: wenn man die Stokes-Gleichung 2.3 betrachtet, wird klar, dass diese nicht mehr explizit von der Zeit abhängt. Das bedeutet, dass die Geschwindigkeit, mit der eine Bewegung durchgeführt wird, völlig ohne Belang ist. Weiterhin wurde in Abbildung 2.1 bereits die Zeit-Reversibilität der Stokes-Gleichung diskutiert: Mit einer zeitlich symmetrischen Bewegung ist es der Muschel nicht möglich, sich überhaupt von der Stelle zu bewegen. Der finale Zustand nach dem Öffnen und anschließendem Schließen der Schale ist identisch mit dem nach einem Öffnen der Schale und anschließender Umkehrung der Zeit. Dies hat Purcell zur Formulierung seines so genannten Muschel-Theorems bewegen: Für kleine Reynolds-Zahlen spielt Zeit keine Rolle; das Bewegungsmuster ist identisch, ob schnell oder langsam, ob vorwärts oder rückwärts in der Zeit.

Sein Vorschlag zur Lösung des Problems der Fortbewegung im viskosen Medium ist

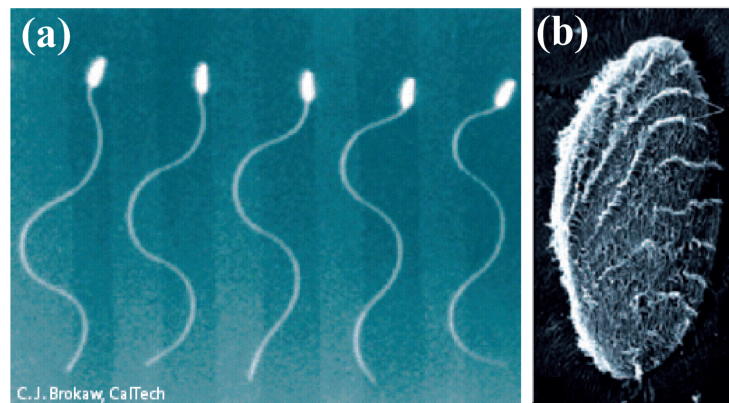


Abbildung 2.5: (a) Wellenförmige Bewegung eines Flagellums. (b) Kollektive Bewegung der Cilia. Aus [18].

ein künstlicher Körper mit zwei Freiheitsgraden der Bewegung, oder zwei Gelenken (siehe Abbildung 2.4). Die zeitliche Abfolge der Bewegungen, das „Abknicken“ der Gelenke, ist nicht mehr symmetrisch in der Zeit und damit geeignet, den Körper durch das Medium zu transportieren. Reale mikroskopische Lebewesen haben andere Strategien gefunden, sich in diesem Regime effektiv fortzubewegen. Einige Bakterien verwenden Bündel von *Flagella*, lange und flexible Fortsätze, in denen entweder wellenartige Bewegungsmuster erzeugt werden, oder durch Rotation Helices entstehen (siehe Abbildung 2.5). In beiden Fällen ist die Symmetrie der Bewegung durch die Flexibilität der *Flagella* gebrochen. Dies konnte auch experimentell bei der Fertigung künstlicher *Flagella* aus verbundenen magnetischen Partikeln bestätigt werden [41, 42]. Andere Arten von Bakterien besitzen eine Vielzahl von *Cilia*; diese Spezies sind vollständig bedeckt von einem Teppich kleiner Härchen, die durch kollektive Bewegung so genannte *metachronale* Wellen auf der Zelloberfläche erzeugen. Bei beiden Beispielen gelten dieselben Prinzipien, wie für den Purcell-Schwimmer.

Vergleichbare Strategien müssen ebenso berücksichtigt werden, wenn Flüssigkeit durch mikrofluidische Kanäle transportiert werden soll. Bei jedem Transport von oder durch Flüssigkeit auf dieser Längenskala muss letztendlich die zeitliche Symmetrie der Fluss-erzeugenden Bewegung gebrochen werden.

KAPITEL 3

LAB-ON-A-CHIP: STAND DER FORSCHUNG

Dieses Kapitel soll einen Überblick über den aktuellen technischen Stand in dem Forschungsgebiet der *Micro Total Analysis Systems* bieten, was angesichts der unglaublichen Zahl an Veröffentlichungen auf diesem Gebiet ein schier aussichtsloses Unterfangen darstellt. Dem Themenbereich widmet sich ein eigenes Journal *Lab on a Chip* von der *Royal Society of Chemistry*, das seine Erscheinungen in den letzten fünf Jahren von zwei-monatlich auf monatlich und nun zwei-wöchentlich gesteigert hat; diverse Sonderausgaben von Journalen wie *Nature* (Vol. 442 (7101): p. 367-412, 2006) [7]-[13] oder *Philosophical Transactions of The Royal Society of London Series a - Mathematical Physical and Engineering* (Vol. 362 (1818): p. 923-1129, 2004) [27]-[37] thematisieren Lab-on-a-Chip Anwendungen. Hinzu kommt die große Vielfalt an Forschungsschwerpunkten aus Physik, Chemie, Biologie und den angewandten Wissenschaften, deren verschiedene Interessen kaum vereinbar sind. Wobei sich langsam eine Abkehr, auch vor allem aus industrieller Sicht, von einer den Markt revolutionierenden, multifunktionalen Anwendung, der so genannten „Killer Application“ abzeichnet [43, 44]. Mit dem aktuellen Stand und der potentiellen Zukunft von mikrofluidischen Anwendungen setzten sich auch einige Übersichtsartikel in jüngster Zeit im Magazin *Lab on a Chip* (Vol. 9 (17): p. 2477-2575, 2009) kritisch auseinander.

3.1 Spezialisierte Anwendungen

Das Fehlen von einheitlichen Techniken, auf deren Basis komplexe Anwendungen geschaffen werden könnten, stellt das größte Hindernis bei der Entwicklung von vielseitigen Anwendungen dar. Der Fokus von aktuellen Chips liegt mehr auf maßgeschneiderten Lösungen für sehr spezielle Fragestellungen. Für definierte Aufgaben werden mikrofluidische Anwendungen durchaus mit Erfolg eingesetzt, aufwändigere Verfahren konnten jedoch noch nicht auf Chips integriert werden. Im Folgenden ist eine Reihe von Beispielen hoch spezialisierter mikrofluidischer Chips zusammengetragen, die das breite Spektrum der Nutzbarkeit dieser

Systeme aufzeigen soll. Gleichzeitig können anhand dieser Beispiele einige grundsätzliche Charakterzüge der ursprünglichen Idee von einem Lab-on-a-Chip verdeutlicht werden. Dieser Aspekt wird anschließend diskutiert.

3.1.1 Beispiele

Die Tatsache, dass in Kanälen von einigen Mikrometern Durchmesser nur laminare Strömungen vorkommen, ermöglicht eine ganze Reihe von Anwendungen, die auf dem Prinzip des Fokussieren einer Strömung zwischen zwei weiteren beruhen [45]. Eine solche Anordnung ist in Abbildung 3.1(a) dargestellt. Dabei kann über die Flussraten der beiden äußeren Strömungen als Trägerflüssigkeiten die Position, Breite und Geschwindigkeit des Flusses in der Mitte gesteuert werden. Unter anderem kann eine solche Strömung, mit Farbstoffen eingefärbt, als Wellenleiter dienen [9, 46]. Werden nicht miteinander mischbare Flüssigkeiten verwendet, können auf diese Art monodisperse Tropfen (vgl. Abschnitt 2.2.3) erzeugt werden [47]. Diese wiederum können beispielsweise als optische Linsen mit veränderlichen Krümmungsradien benutzt werden [48]-[50]. Grundsätzlich lassen sich über solche Tröpfchen abgeschlossene Kammern mit sehr definierten Volumina erzeugen, beispielsweise um darin die Kristallisation von Proteinen [51, 52] voran zu treiben. Mit Hilfe der dort beschriebenen Chips konnte das komplexe Phasenverhalten der Kristallisation erprobt werden, indem parallel eine Reihe von Parametern systematisch unter chemisch sonst identischen Bedingungen variiert wurde.

In der Abbildung 3.1b) ist eine weitere Anordnung skizziert, die aus nicht mischbaren Flüssigkeiten monodisperse Tröpfchen erzeugt, im Teil c) ist eine mikroskopische Aufnahme des Systems gezeigt. Bei dieser Anwendung werden durch eine doppelte Fokussierung Tropfen aus zwei unterschiedlichen Phasen hergestellt, die durch UV-Belichtung polymerisieren [53]. Die ausgehärteten Partikel in Abbildung 3.1d) haben dadurch unterschiedliche Oberflächeneigenschaften auf gegenüberliegenden Seiten [54]. In den letzten Jahren gab es ein gesteigertes Interesse an solchen, so genannten Janus-Partikeln, um beispielsweise deren einzigartigen Selbstorganisations-Eigenschaften [55] oder deren Einfluss auf Phasenseparationsphänomene zu untersuchen. Mit makroskopischen Methoden können solche Janus-Partikel nur sehr eingeschränkt, beispielsweise durch das Aufdampfen metallischer Oberflächen [56], hergestellt werden. Klassische kolloidale Partikel wachsen homogen um einen Keim und sind daher nur schwer mit unterschiedlichen Eigenschaften zu präparieren.

Laminare Strömungen eignen sich darüber hinaus ausgezeichnet für die Separation von einzelnen Komponenten aus einer Mischung. Durch die parallelen Stromlinien bleiben einmal voneinander getrennte Stoffe auf parallelen Bahnen separiert und es ist ein leichtes, diese an verschiedenen Auslässen abzuscheiden. Die Mechanismen zur Separation der Partikel reichen von optischen Methoden [57]-[59], bis hin zur Verwendung von magnetischen Feldern [60]-[62]. Hierbei werden funktionalisierte magnetische Partikel verwendet, um biologische Substanzen aus beispielsweise Blut zu extrahieren. Daneben existieren automatisierte Bauteile für die gezielte Selektion einzelner Objekte [63]; hydrodynamische

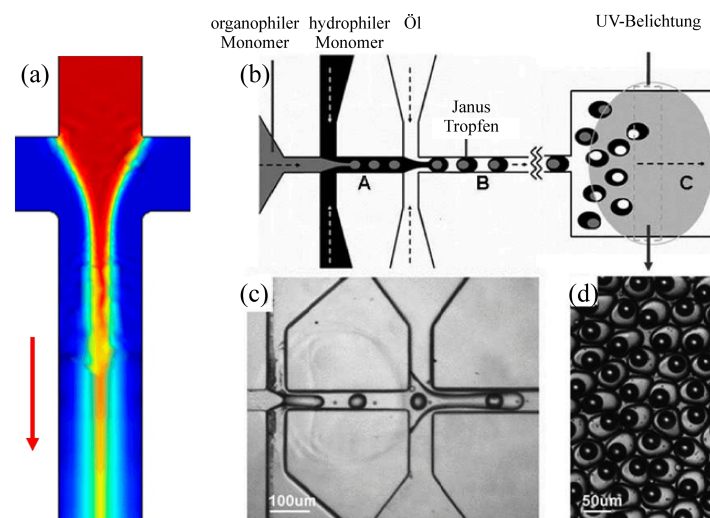


Abbildung 3.1: (a) Die Skizze stellt das Fokussieren eines Stromes zwischen zwei Trägerflüssigkeiten dar. (b) Die Skizze und (c) die Mikroskopaufnahme zeigen einen mikrofluidischen Chip zur Herstellung von Janus-Partikeln. Zuerst werden Tropfen einer Lösung von oleophilen Monomeren in einer Lösung von hydrophilen Monomeren gebildet. Anschließend formen sich in Öl monodisperse Tropfen aus einer Emulsion aus den beiden Substanzen. (d) Durch UV-Belichtung polymerisieren die Tropfen zu monodispersen Janus-Partikeln. Aus [53].

Effekte können ausgenutzt werden, um Partikel nach ihrer Größe zu sortieren [64]-[67]. Die Separation erfolgt in diesen Fällen über laterale Ablenkung der Partikel im parabolischen Poiseuille-Fluss in der Nähe der Kanalwände.

Besonders interessant ist die Sortierung mikroskopischer Objekte abhängig von deren Chiralität. So genannte Enantiomere sind chemisch identische Körper, die sich nicht durch Rotation in ihr Spiegelbild überführen lassen, analog zur rechten und linken Hand. Bei biologischen Prozessen ist immer nur ein Enantiomer beteiligt. Die synthetische Herstellung von beispielsweise Medikamenten produziert aber immer beide Enantiomere zu gleichen Teilen, wobei nur eines die gewünschte Wirkung erzielt. Das andere kann im Körper in manchen Fällen verheerende Konsequenzen verursachen. Daher besteht ein großes Interesse an effektiven Methoden, Stoffe unterschiedlicher Chiralität voneinander zu trennen [68, 69]. Abbildung 3.2 zeigt dazu einen mikrofluidischen Ansatz, in dem helikale Bakterien im Scherfluss getrennt werden [70]. In Teil (a) sind die Kräfte dargestellt, die auf verschiedene Segmente der Helix im parabolischen Poiseuille-Fluss wirken. Netto ergibt sich dabei eine laterale Ablenkung, so dass die Helices beim Durchfließen des Bauteils nach ihrer Chiralität sortiert werden (Teilbild (b)). Weiterführende Experimente werden auch am 2. Physikalischen Institut durchgeführt.

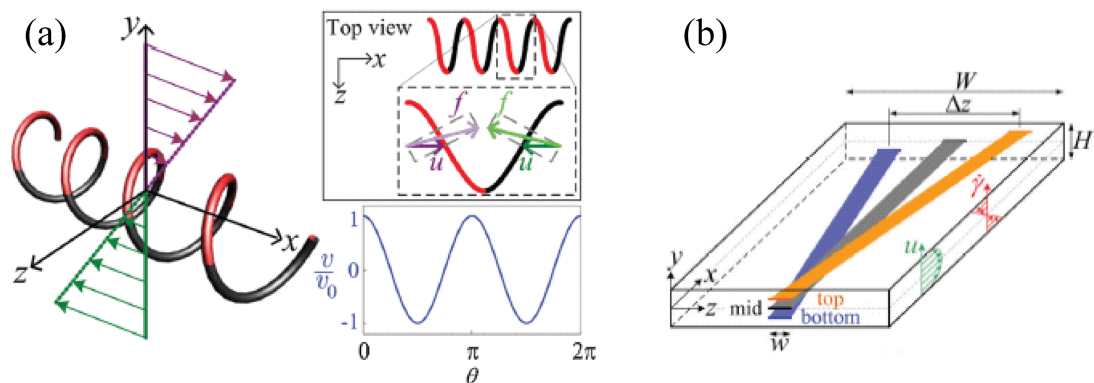


Abbildung 3.2: Helikales Bakterium im Scherfluss. (a) Auf verschiedene Segmente einer Helix wirken im Scherfluss Kräfte abhängig von der Position des Segments im Fluss und es ergibt sich eine effektive Kraft f . (b) Die Skizze zeigt die laterale Ablenkung eines Enantiomers abhängig von seiner y -Position im Kanal. Aus [70].

Eines der wichtigsten potentiellen Anwendungsgebiete der Lab-on-a-Chip Technologie ist die medizinische Diagnostik [13]. So werden beispielsweise kolloidale Partikel mit funktionalisierten Oberflächengruppen dazu verwendet, Giftstoffe [73] oder Viren [74] aus Blut zu extrahieren und in einer Kammer für die Analyse anzureichern. In einem anderen Fall ermöglicht es eine mikrofluidische Anwendung erstmals, die mechanischen Eigenschaften von Zellen in größerer Zahl zu vermessen. Krankheiten wie verschiedene Arten von Krebs

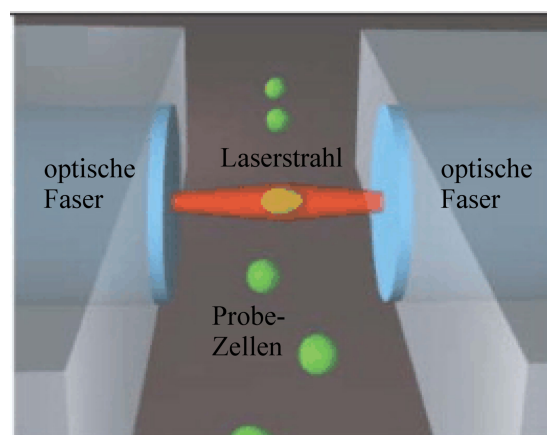


Abbildung 3.3: Mikrofluidischer Chip zur Untersuchung der elastischen Eigenschaften von Körperzellen zur Diagnose von Krankheiten, die das Zytoskelett der Zelle verändern. Über optische Fasern werden Laserstrahlen in den Kanal eingekoppelt, wodurch einzelne Zellen gefangen und verformt werden, um deren Elastizität zu bestimmen. Aus [71].

oder der Befall von Malaria-Parasiten verändern das Zytoskelett der Zelle und damit deren Elastizität. Abbildung 3.3 zeigt einen mikrofluidischen Kanal, in dem über zwei optische Fasern Laserstrahlen eingekoppelt sind. Zellen werden darin eingefangen und durch die optischen Kräfte gestreckt [71, 72]. Aus dem Grad der Deformierung der Zellen kann deren Elastizität gemessen, und somit befallene Zellen identifiziert werden. Mit ähnlichen Ansätzen sind Detektionsraten von bis zu 100 Zellen pro Sekunde möglich, was für eine sinnvolle Diagnostik mindestens notwendig ist.

Für medizinische Schnelltests, die direkt am Patienten zeitaufwendige Labortests ersetzen könnten, ist ein interessanter Ansatz veröffentlicht worden, der auf Papier basiert [75]. Dabei wird Papier mit Photolack getränkt, welcher ausgehärtet definierte Kanalgeometrien realisiert. Papier ohne Photolack bleibt saugfähig und kann Flüssigkeit entlang von Kanälen aufnehmen, wie in Abbildung 3.4(a) gezeigt. Über mehrere Schichten übereinander (Abbildung (b)) können dreidimensionale Kanalstrukturen geschaffen werden. Anhand verschiedener Nachweisreaktionen (Abbildung (c) und (d)) kann eine Testflüssigkeit auf den Gehalt bestimmter Stoffe geprüft werden.

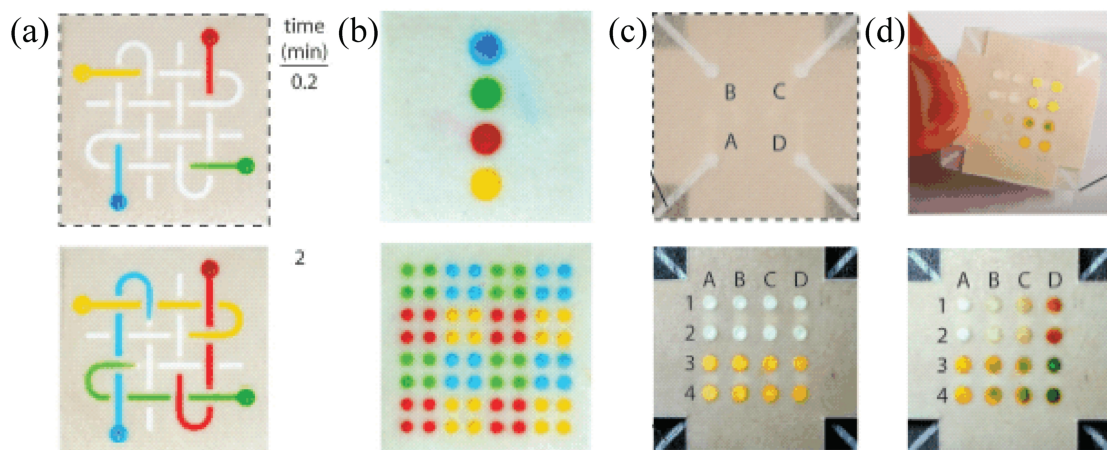


Abbildung 3.4: Papierstreifen mit vordefinierten Kanälen. (a) Gefärbte Wassertropfen werden entlang von Kanälen gesogen. (b) Die verschiedenen Bahnen durchdringen sich gegenseitig in 3D Kanalstrukturen. (c) Schnelltest für vier verschiedene Substanzen an den Eingängen A - D. (d) Auf der Rückseite des Chips werden verschiedene Konzentrationen der Stoffe 1 - 4 nachgewiesen. Aus [75].

3.1.2 Fazit

An den beschriebenen Beispielen können einige grundsätzliche Eigenschaften verdeutlicht werden, die dem Idealbild von einem Lab-on-a-Chip entsprechen. Ein Vorteil der Miniaturisierung aller beteiligten Prozesse ist die geringe Menge an verbrauchten Substanzen. Hinzu kommt die laminare Natur der Strömungen auf Mikrometerskala, die eine Reihe von An-

wendungen ermöglicht, die in der makroskopischen Welt schlicht nicht zu realisieren wären. So würde die Präsenz von turbulenten Flüssen sämtliche beschriebenen Separationsmechanismen zunichte machen, da sich getrennte Stoffe sofort wieder miteinander vermengen würden. Außerdem eröffnen mikrofluidische Systeme Möglichkeiten zur Manipulation mikroskopischer Objekte, die mit herkömmlichen Techniken nicht zugänglich wären. Dieser Aspekt wird beispielsweise bei der Herstellung der Janus-Partikel deutlich, deren Synthese makroskopisch nur beschränkt und unter großem Aufwand möglich ist. In diesem Fall sorgen die speziellen Eigenschaften des Systems ohne aufwendige Kontrollmechanismen für eine homogene Größe der Partikel, wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben. Ebenso konnten die mechanischen Eigenschaften von Zellen bisher nur an einzelnen Exemplaren mittels Rasterkraftmikroskopie (AFM) oder Mikropipetten untersucht werden. Erst mikrofluidische Technologien schaffen die Grundlage, die Zellelastizität als Kennzeichnung erkrankter Zellen zu benutzen. Ein solcher miniaturisierter Zytometer könnte befallene Zellen für eine weitere Untersuchung aus einer Probe aussortieren. Weiterhin sollen mikrofluidische Anwendungen möglichst mobil sein und ohne zusätzliches technisches Wissen oder Hilfe zum Funktionieren gebracht werden können. Dabei sollen diese so billig herzustellen sein, dass sie, nachdem sie ihren Zweck erfüllt haben, problemlos als Gebrauchsartikel entsorgt werden können. Diese Anforderungen sind von den Schnelltests auf Basis von einfachem Papier in ausgezeichneter Weise erfüllt.

Allerdings fehlt zum jetzigen Zeitpunkt eine Technik, die all diese Eigenschaften in sich vereint, und damit das gesamte Potential mikrofluidischer Systeme ausschöpft. Jede der beschriebenen Anwendungen erfüllt sehr spezielle Aufgaben; eine einheitliche Grundlage, die auch eine Verkettung von verschiedenen dieser Prozesse ermöglichen würde, existiert bislang nicht.

3.2 Manipulation von Strömungen

Die im letzten Abschnitt beschriebenen Beispiele bedienen sich recht einfacher Methoden zum Transport von Flüssigkeiten, wie beispielsweise saugfähiges Trägermaterial oder über äußeren Druck gesteuerte Flüsse. Dieser Abschnitt widmet sich Techniken, die ohne einen direkten Bezug zu speziellen Anwendungen, die Basis für die Verwirklichung einer ganzen Reihe von mikrofluidischen Chips bilden können. Grundsätzlich bedarf es zur Vereinheitlichung und Verkettung verschiedener Anwendungen zunächst einer Methode, mit der Flüssigkeiten auf einfachster Ebene manipuliert werden können. Ein Satz simpler Bauteile, mit denen Strömungen erzeugt, geleitet und kontrolliert werden können, ist die Grundlage für komplexere Chips. Einen Überblick über solche Strategien zum Transport und Leiten von Flüssigkeiten auf mikrofluidischem Level ist in einigen Reviews [2, 3] und [76]-[80] zu finden.

3.2.1 Externer Druck

Die naheliegendste Art, Strömungen in Kanälen zu erzeugen, ist externe Drücke anzuwenden. Dies kann im einfachsten Fall dadurch geschehen, dass an einen Kanal von außen ein Druck angelegt wird. Alternativ können mit Hilfe externer Drücke elastische Materialien auf einem mikrofluidischen Chip deformiert werden, um damit wiederum Flüsse zu erzeugen oder andere Funktionen zu erfüllen.

3.2.1.1 Direkte Erzeugung von Flüssen

In Anwendungen, bei denen nur eine überschaubare Anzahl von Flüssen beteiligt sind, werden die Strömungen meist direkt kontrolliert. In der Praxis sieht das im einfachsten Fall so aus, dass sich am Eingang der Kammer ein Reservoir, beispielsweise eine Pipettenspitze, befindet, in der der Flüssigkeitsstand höher ist, als am Ausgang der Struktur. Durch den Höhenunterschied wird die Flüssigkeit durch den Kanal gedrückt. In Verfahren, die etwas genauere Kontrolle der beteiligten Flüsse benötigen, beispielsweise gängige *Flow-Focussing* Geometrien [45] wie in Abbildung 3.1, wird meist eine Anordnung von Spritzenpumpen verwendet. Eine in die Pumpe eingebrachte Spritze wird dabei langsam und stetig entleert. Je nach Volumen der beteiligten Spritzen können mit einer, für solche Anwendungen spezialisierten, Pumpe definierte Flussraten von weniger als einem Nanoliter pro Stunde erzeugt werden.

3.2.1.2 Indirekte Erzeugung von Flüssen

Wesentlich vielseitiger ist die direkte Kontrolle mikrofluidischer Bauteile mit Hilfe von äußeren Drücken. Die im Jahr 2000 erstmals vorgestellte Technik [81] aus der Gruppe um S. Quake hat sich inzwischen weit verbreitet. Dabei wird quer über dem eigentlichen, flüssigkeitsführenden Kanal noch ein weiterer Kanal angebracht, welcher mit Druckluft gefüllt werden kann. Die beiden Kanäle sind durch ein elastisches Material getrennt, welches bei der Befüllung mit Druckluft deformiert wird. Dadurch wird der flüssigkeitsführende Kanal zusammen gequetscht und verschlossen. Auf diese Weise kann ein einfaches Ventil realisiert werden (siehe Abbildung 3.5(a)).

Mittels einer Reihenschaltung solcher Ventile (mindestens drei) kann eine einfache peristaltische Pumpe realisiert werden, wenn die einzelnen Ventile in spezieller Weise alternierend geöffnet und geschlossen werden. Abbildung 3.5(b) zeigt eine solche Anordnung. Diese Technik ermöglichte eine ganze Reihe von Folgeveröffentlichungen [51, 52, 78, 82, 83], wo auf Basis dieses Prinzips erst einfache Operationen wie die wiederholte Zirkulation einer Flüssigkeit in einem ringförmigen Kanal als Rotationsmischer realisiert wurden. Später kamen komplexere Anwendungen wie Chips zur Kristallisierung von Proteinen hinzu, wo in über 100 einzelnen Reaktionskammern die Konzentration beteiligter Lösungen systematisch variiert werden konnte. Bereits Abbildung 1.1 in der Einführung zeigte einen Chip aus dieser Reihe [83].

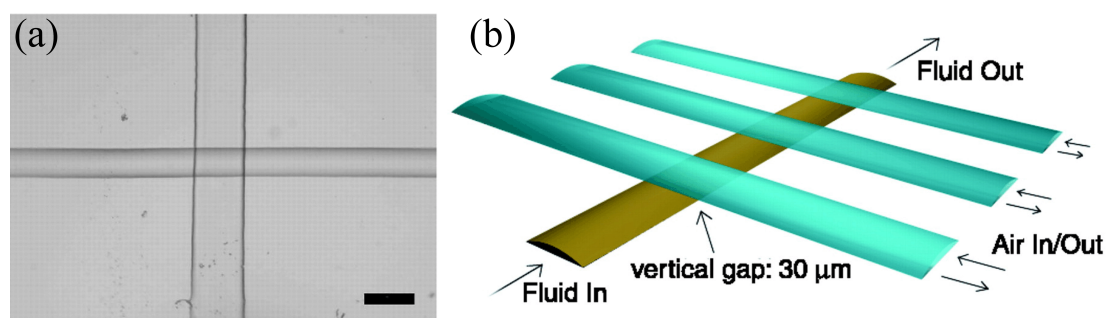


Abbildung 3.5: (a) Ein Kanal mit Druckluft kann quer über einen Kanal mit Flüssigkeit geführt werden, um ein einfaches Ventil zu realisieren. Die Druckluft deformiert das elastische Material und verschließt den Kanal mit der Flüssigkeit. (b) Eine Reihe solcher Ventile, die alternierend geschlossen werden, können eine einfache peristaltische Pumpe bilden. Aus [81].

Mit den über Druckluft gesteuerten Bauteilen wurde erstmals ein vollständiges Set der grundlegenden Funktionen von Pumpen, Ventilen und Mischern erschaffen. Komplexe Ketten von Reaktionen konnten mit durchaus beeindruckenden Resultaten in einzelne Schritte unterteilt werden [51, 83]. Auf recht einfache Art und Weise konnten so vielschichtige Vorgänge auf mikroskopischer Ebene kontrolliert werden. Dazu ist es lediglich notwendig, eine gewisse Anzahl von Drücken dosieren und schalten zu können, was mit moderner Elektronik- und Computerunterstützung einfach zu gewährleisten ist. Dadurch ist ein solcher Chip allerdings an ein Labor gebunden, wo ein entsprechendes makroskopisches Kontrollgerät installiert ist. Von einer einfachen und mobilen Handhabung ist eine solche Realisierung also weit entfernt. Letztendlich stellt auch die Notwendigkeit der makroskopischen Verbindungen in Form einer Vielzahl von einzelnen Schläuchen (Abbildung 1.1) einen erheblichen Nachteil dar: Einerseits ist ein solcher Chip nicht mobil. Andererseits limitiert die kleine Fläche eines mikrofluidischen Chips auch die maximal mögliche Anzahl von äußeren Anschlüssen und damit die maximal mögliche Bauteildichte und Komplexität. Die Abhängigkeit der Methode von elastischen Materialien, in diesem Fall *Polydimethylsiloxan* (PDMS), stellt einen weiteren Nachteil dar. PDMS ist ein poröses, hygroskopisches Polymer, das bei Berührung mit Wasser durchnässt und aufquillt. Weiterhin kann sich das Material bei der Verwendung von organischen Lösungsmitteln zersetzen, was ebenfalls einer vielseitigen Anwendbarkeit hinderlich ist.

3.2.2 Optische Methoden

Eine andere elegante Methode stellt der äußere Antrieb der aktiven Komponenten in einem Bauteil über optische Felder dar. Eine solche Technik ist in [84, 85] beschrieben. Hier werden

optische Pinzetten benutzt, um mikroskopische Partikel in mikrofluidischen Kanälen zu beeinflussen. Dabei werden die Partikel nicht etwa als Tracer durch den Kanal gezogen, sondern fungieren als integrierte, bewegliche Teile spezieller Bauelemente wie Pumpen oder Ventile. Abbildung 3.6 zeigt einige Beispiele von Bauelementen, die mittels scannender, optischer Pinzetten angetrieben und gesteuert werden.

In der Abbildung ist unter Punkt (a) eine miniaturisierte Roots- oder Drehkolbenpumpe mit einer Skizze ihrer Funktionsweise dargestellt. Zwei Paare von Partikeln mit einem Durchmesser von etwa $3 \mu\text{m}$ rotieren dabei in gegensätzliche Richtungen, wobei die gegenläufige Drehung durch den damit verbundenen Symmetriebruch einen gerichteten Transport ermöglicht. Abbildung 3.6(b) zeigt eine mikroskopische peristaltische Pumpe. Aufgrund der wellenförmigen Bewegung der Kette von kolloidalen Teilchen wird jeweils ein eingeschlossenes Flüssigkeitsvolumen in eine Richtung transportiert. Auch bei den hier realisierten Pumpen ist das Purcell'sche Muscheltheorem aus Abschnitt 2.3 berücksichtigt worden, wonach ein zweiter Freiheitsgrad der Bewegung für den Transport von Flüssigkeit notwendig ist.

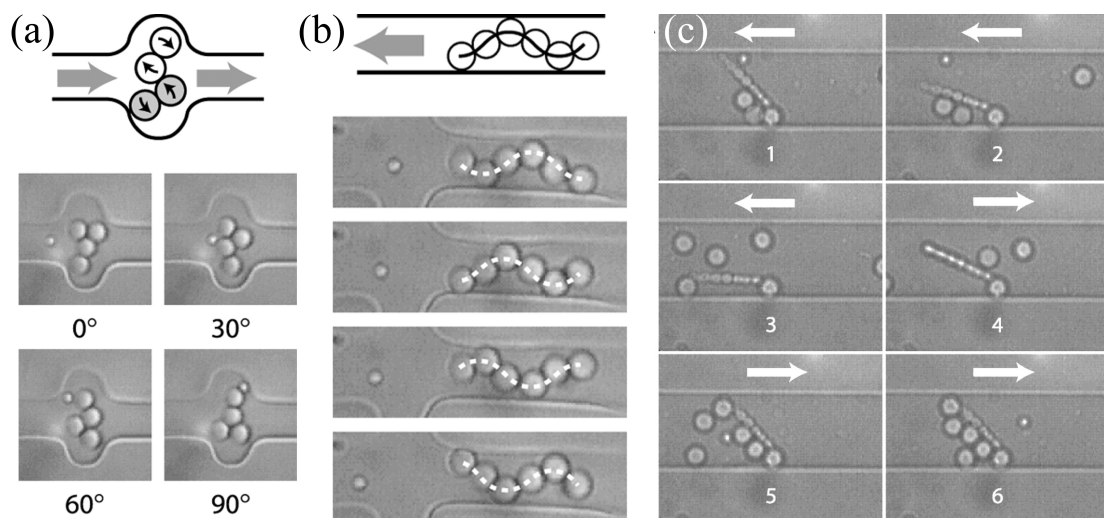


Abbildung 3.6: (a) Miniaturisierte Drehkolben- oder Roots- oder Drehkolbenpumpe: Zwei Paare von kolloidalen Partikeln ($d \approx 3 \mu\text{m}$) rotieren gegeneinander. (b) Peristaltische Pumpe: Eine Kette von Teilchen vollführt eine wellenförmige Bewegung. (c) Eine fixierte Kette von Kolloiden fungiert als passives Rückschlag- oder Wegeventil. Aus [85].

Die Abbildung 3.6(c) schließlich zeigt ein einfaches *Check Valve*, ein Rückschlag- oder Wegeventil, das analog einer Diode in der Elektronik Durchfluss in einer Richtung zulässt, während Fluss in die Gegenrichtung blockiert wird. In diesem speziellen Fall fungiert eine Kette aus chemisch verbundenen Kolloiden als Flusssensor; die Kette klappt nach oben, falls Fluss von links nach rechts anliegt und blockiert somit den Tracer-Partikelfluss. Bei einer Strömung von rechts nach links klappt das Ventil ein und die Tracer können ungehindert

passieren.

Optische Pinzetten können nicht nur dafür verwendet werden, mikroskopische Bauelemente mikrofluidischer Chips zu kontrollieren, sie können auch bei der Separierung verschiedener Tracer-Partikel zum Einsatz kommen [57]-[59]. Dabei wird die unterschiedliche Dimension der optischen Kräfte auf mikroskopische Objekte verschiedener Größe ausgenutzt. Kleine Partikel passieren eine optische Linienfalle ungehindert, während größere davon abgelenkt werden.

Um die Einschränkungen durch die Notwendigkeit von makroskopischen Verbindungen zum mikrofluidischen Chip zu umgehen, ist ein Schritt hin zu integrierten Bauteilen mit der Verwendung von kolloidalen Partikeln als aktive Komponenten einzelner Bauteile getan. Diese sind in der Lage, Flüssigkeiten direkt vor Ort zu manipulieren. Hier bringt allerdings die Verwendung von optischen Pinzetten gewisse technische Schwierigkeiten mit sich, da diese ebenfalls nur schlecht miniaturisiert auf einen Chip integriert werden können. Des weiteren gestaltet ist die Kontrolle sehr vieler unabhängiger Bauelemente extrem schwierig zu realisieren, da optische Pinzetten nur sehr lokal und punktuell in der Lage sind, mikroskopische Objekte zu beeinflussen. Ebenfalls kann die Notwendigkeit, transparente Materialien zu verwenden, hinderlich sein, beispielsweise wenn lichtempfindliche Substanzen untersucht werden sollen.

3.2.3 Elektrische Felder

Eine andere Möglichkeit, Flüssigkeiten entlang eines Kanals zu transportieren, stellt die Verwendung äußerer elektrischer Felder dar. Dabei wird entlang eines Kanals eine Spannung angelegt, wodurch auf den Kanaloberflächen negative Ladungen erzeugt werden, die wiederum eine Lage aus positiven Gegenionen in der Flüssigkeit bedingen. Diese werden durch das elektrische Feld beschleunigt (Elektrophorese) und reißen Lösungsmittel-Moleküle mit sich; es bildet sich ein völlig flaches Flussprofil, der so genannte elektroosmotische Fluss [86]. Diese Technik ist in der Lage, mit einfachsten Mitteln Strömungen in mikrofluidischen Kanälen zu erzeugen. Elektroden können problemlos miniaturisiert werden, so dass eine solche Methode das Potential hätte, auf komplizierten, tragbaren Chips eingesetzt zu werden. Allerdings kann der Einsatz hoher elektrischer Felder auch schädliche Konsequenzen hervorrufen, beispielsweise bei der Untersuchung von Bakterien und anderen biologischen Proben. Zudem sind nicht alle Flüssigkeiten geeignet, Transport auf diese Weise zu ermöglichen.

3.2.4 Magnetische Felder

Äußere Magnetfelder bieten eine recht viel versprechende Möglichkeit, nicht invasiv Objekte auf mikrofluidischen Chip zu kontrollieren. Vorteilhaft bei magnetischen Feldern ist dabei, dass sie unbedenklich bei biologischen Proben eingesetzt werden können. Bauteile wie Spulen können problemlos miniaturisiert werden [87], d. h. auch auf den Chip integriert

werden. Mit einem ausgedehnten magnetischen Feld können Hunderte von Bauelementen parallel angetrieben werden. Eine Übersicht über mikrofluidischen Anwendungen in Kombination mit magnetischen Feldern findet sich in N. Pamme „*Magnetism and Microfluidics*“ aus dem Jahr 2006 [88].

Einige frühe Anwendungen von magnetischen Feldern bringen nahezu makroskopische Objekte wie ferromagnetische Stäbe [89, 90] oder Ringe [35, 91, 92] in der Größenordnung von einigen hundert Mikrometern zum Rotieren oder Hin- und Herkippen, um Bauteile wie Pumpen oder Mischer zu realisieren. Solche Bauteile sind einerseits relativ groß (siehe Abbildung 3.7), andererseits auch aufwendig in der Herstellung, da jedes magnetische Objekt an seiner Position eingepasst werden muss.

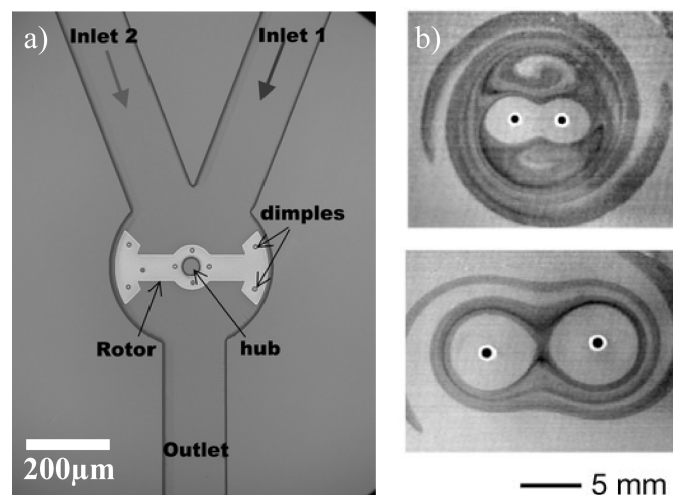


Abbildung 3.7: (a) Ein im äußeren Magnetfeld rotierender Anker vermischt zwei Flüssigkeiten [90]. (b) Selbst-organisierte Anordnung magnetischer Ringe im rotierenden magnetischen Feld [91].

Andere Ansätze verwenden mikroskopische magnetische Objekte wie paramagnetische kolloidale Partikel. Verbundene Ketten solcher Teilchen fungieren als künstliche Schwimmer in Anlehnung an die Bewegung eines Flagellums [18, 41, 42]. Lose, im äußeren Feld ausgerichtete Ketten von Partikeln dienen dazu, eine inhomogene Flüssigkeit zu verrühren um damit die Mischeffektivität zu steigern [93]-[96]. Paramagnetische Teilchen können, mit geeigneten funktionalen Gruppen auf ihrer Oberfläche, auch verwendet werden, um einen bestimmten Stoff zu binden. Anschließend werden die Partikel mittels Permanentmagneten separiert und die gewünschte Substanz somit in einer Analysekammer angereichert [73, 74].

Um eine Vielzahl von Komponenten gleichzeitig mit nur einer externen Energiequelle zu versorgen, stellen magnetische Felder eine interessante Alternative dar, da diese nicht-invasiv und ungefährlich für biologische Proben Energie über ausreichend große Entfernungen transportieren können. Der Einsatz von magnetischen Bauteilen beschränkt sich bisher nur auf die Manipulation von annähernd makroskopischen Objekten im Bereich von

Millimetern bis sogar Zentimetern, [35] und [89]-[92] (vgl. Abbildung 3.7). Magnetfelder werden ebenso für den Transport von mikroskopischen magnetischen Objekten entlang eines Feldgradienten verwendet [73, 74]. Die gezielte Manipulation einzelner Teilchen mit magnetischen Feldern dagegen gestaltet sich bislang schwierig, was momentan die Herstellung von derartigen Bauteilen in großer Zahl nahezu unmöglich macht.

3.2.5 Fazit

Es wurden einige Möglichkeiten präsentiert, die in der Lage sind, Strömungen auf mikrofluidischen Chips auf verschiedene Weisen zu erzeugen. Trotz durchaus beachtlicher Erfolge ist bislang keine der beschriebenen Methoden in der Lage, alle technischen Anforderungen an die Erzeugung und Kontrolle von Strömungen vollständig zu erfüllen. Daher hat sich auch bis zum heutigen Tag keine Technik flächendeckend durchsetzen können. Für spezielle Anwendungen wird der jeweils geeignete Ansatz ausgewählt, was eine Vernetzung verschiedener Applikationen momentan erheblich erschwert. Zwar ist in der Forschung die Herstellung von Mikrostrukturen durch Photolithographie technisch einfach und daher weit verbreitet, allerdings kann die damit verbundene Verwendung von PDMS zu Problemen führen. PDMS ist ein elastisches und transparentes Polymer, das aufgrund seiner einfachen Handhabung, der geringen Kosten und der Verträglichkeit mit biologischen Proben weit verbreitet hat. Von einem industriellen Standpunkt betrachtet, ist PDMS allerdings denkbar ungeeignet für die Realisierung mikrofluidischer Chips, da es sehr porös und hygroskopisch ist; Wasser dringt dadurch in das Material ein und bringt es zum Quellen. Dabei verändern sich unter anderem auch die elastischen und optischen Eigenschaften des PDMS und abgeschlossene Volumina sind auf Dauer nicht dicht. Weiterhin ist das Polymer chemisch inert und ungiftig, so dass es für Analysen biologischer oder chemischer Proben durchaus geeignet wäre. Allerdings ist PDMS gegenüber organischen Lösungsmitteln recht instabil, was es für eine Reihe von Anwendungen disqualifiziert, die nicht auf Wasser als Lösungsmittel basieren. Eine Übersicht über das Aufquellen und das Verhalten gegenüber verschiedenen Lösungsmitteln bietet [97].

Bei der industriellen Fertigung von mikrofluidischen Anwendungen werden dagegen Materialien wie Glas oder Silizium bevorzugt. Zwar ist hier die Herstellung der mikroskopischen Strukturen deutlich aufwendiger und kostenintensiver, allerdings sind solche monolithischen Verfahren wesentlich beständiger und vielseitiger. Die Verwendung von Substraten aus Silizium würde darüber hinaus eine Kombination aus mikroelektronischen und mikrofluidischen Chips ermöglichen. Einzelne Bauteile könnten hier elektronisch angesteuert, Ergebnisse von Analysen auf dem Chip ausgelesen und weiterverarbeitet werden. Durch eine solche Symbiose könnten Geräten mit hoher Komplexität entwickelt werden, die dem ideellen Bild von einem Labor auf einem Chip sehr nahe kommen. Von den beschriebenen Techniken kommt allerdings keine für den Einsatz auf derartigen Chips auf Silizium-Basis in Frage, da deren Funktionsweise auf die speziellen Eigenschaften des PDMS angewiesen ist.

Anhand einiger Beispiele wurde ein kleiner Überblick über die facettenreiche Landschaft aktueller mikrofluidischer Anwendungen gewährt. Die verschiedenen Techniken bieten verschiedene Vorzüge, allerdings wurden auch deutlich die Grenzen dieser Methoden aufgezeigt. In diesem Kapitel wird eine grundlegend neue Strategie für die Realisation einfacher mikrofluidischer Operationen entwickelt. Dabei sollen die prinzipiellen Schwierigkeiten und Einschränkungen bestehender Techniken möglichst vermieden werden. Anschließend werden die nötigen experimentellen Grundlagen erläutert, die für die Verwirklichung dieser Strategie im Labor notwendig sind.

4.1 Strategie

Magnetische Felder bieten eine viel versprechende Möglichkeit, Objekte in großer Zahl nicht-invasiv zu beeinflussen. Allerdings gestaltet sich hier die gezielte Manipulation einzelner Teilchen schwierig. Für den Aufbau hoch komplexer Strukturen verwendet die Natur einen Mechanismus, der „self assembly“ oder „Selbst-Organisation“ genannt wird [98]. Dieser Begriff bezeichnet Prozesse, bei denen sich einzelne Bausteine wie von selbst zu komplexen Strukturen zusammenfügen. Dem liegt zugrunde, dass in einem einzelnen Baustein, durch geschickte Dimensionierung seiner Wechselwirkungen zu anderen, die finale Form des Verbunds bereits „vorgeschrieben“ ist. Die Komponenten werden dadurch reproduzierbar und ohne gezielte Manipulation Einzelner in einen definierten Zustand getrieben. Auf diese Weise ist die Natur in der Lage, höchst komplexe biologische Vorgänge mit einfachen Mitteln durchzuführen. Selbst-organisierte Prozesse treten beispielsweise bei der Faltung von Proteinen oder der Transkription von DNA-Strängen auf.

Im Bezug auf die hier relevanten Experimente sollen auf diese Weise die aktiven magnetischen Teile aus mikroskopischen Bausteinen vor Ort zu den funktionalen Einheiten von beispielsweise Pumpen, Ventilen und Mischern zusammengesetzt werden. Als Bausteine

werden paramagnetische Kolloid-Partikel verwendet, da diese einfach mit der zu analysierenden Flüssigkeit in die Kanäle eines mikrofluidischen Chips eingeleitet werden können. Es gibt bereits Arbeiten, die die Selbst-Organisation von magnetischen Partikeln in externen Feldern zeigen. Abbildung 4.1 zeigt die Formation von komplexen, aber trotzdem reproduzierbaren, Arrangements aus einer Mischung von diamagnetischen und paramagnetischen Kolloid-Partikeln [99]. Weiterhin werden solche selbst-organisierten Prozesse durchaus schon in einigen mikrofluidischen Anwendungen benutzt [35, 91, 92], [99]-[101].

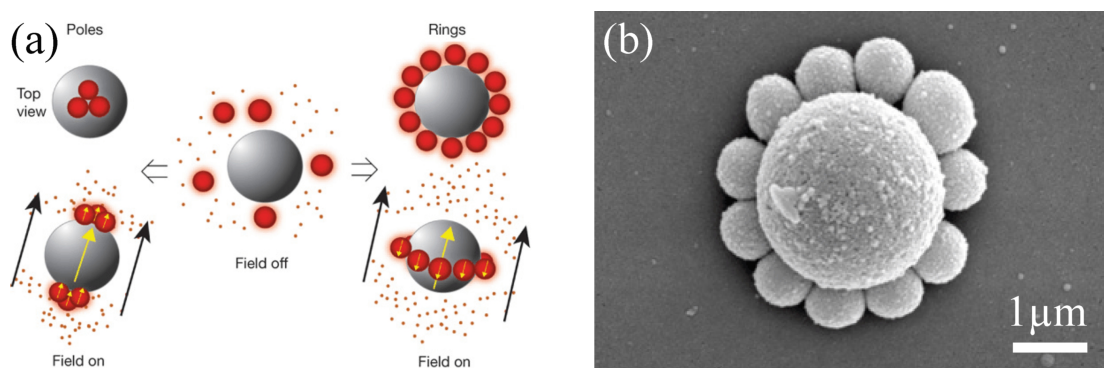


Abbildung 4.1: Selbst-organisiertes Arrangement einer Mischung aus dia- und paramagnetischen Partikeln. Durch geeignete Wahl der Wechselwirkungen kann die reproduzierbare Formation komplexe Verbünde favorisiert werden. Aus [99].

In unserem Konzept soll eine Suspension mit paramagnetischen Kolloiden in die Strukturen einfließen, wobei sich die Partikel spontan im äußeren Magnetfeld zu den gewünschten Clustern zusammenfinden und als Verbund die vorgesehenen Funktionen übernehmen. Dabei bleibt offen, ob die Formierung von Clustern reversibel ist, oder nicht. Grundsätzlich ist es durchaus möglich, die Partikel chemisch aneinander zu binden [84] und ein funktionierendes Bauelement so zu fixieren. Andernfalls zerfällt der Partikel-Verbund nach Abschalten des magnetischen Felds einfach wieder und die Partikel können mit der restlichen Flüssigkeit ausgeschwemmt werden. Beide Möglichkeiten können bei verschiedenen Anwendungen von Vorteil sein.

Ein interessanter Aspekt eines solchen Ansatzes ist, dass die Assemblierung der Bausteine dabei *in-situ*, vor Ort, geschieht. Die einzelnen Bauteile müssen nicht schon bei der Herstellung punktgenau in die zugehörigen, möglicherweise auch unzugänglichen, Geometrien eingepasst werden, sondern werden direkt am Ort des Geschehens zusammengefügt. Dabei kann der finale Verbund deutlich größer sein als die Zuleitungen, die in eine spezielle Struktur führen. Dieser Aufbauprozess einer ausgedehnten Struktur durch eine kleine Öffnung hindurch ist vergleichbar mit dem Aufrichten eines Flaschenschiffs durch den schmalen Flaschenhals. Daher sprechen wir bei einem solchem Vorgang vom *Ship-in-a-Bottle Assembly*.

Dieser Ansatz ermöglicht es darüber hinaus, viele Bauteile gleichzeitig und parallel

mit nur einem externen magnetischen Feld zu assemblieren, anzutreiben und zu steuern. Dies kann beispielsweise bei der Charakterisierung chemischer Prozesse interessant sein, wo viele chemische Reaktionen parallel unter systematischer Variation eines Parameters untersucht werden müssen. Weiterhin ist es auch denkbar, mit miniaturisierten Spulen [87] zu arbeiten, die gezielt einzelne Bauteile ansprechen und kontrollieren und damit voneinander entkoppeln können. Ein solches System würde dann als Symbiose von mikrofluidischen und mikroelektronischen Chips funktionieren. Einzelne Bauteile können aber auch durch geschickte geometrische Gestaltung der magnetischen Verbände sowie der, diese umgebenden, Kanalgeometrien voneinander unabhängig zum Funktionieren gebracht werden. So ist es durchaus möglich, im selben äußeren magnetischen Feld aus gleichartigen kolloidalen Partikeln verschiedene Funktionalitäten zur gleichen Zeit zu realisieren, die auf Grund ihrer Formgebung lokal voneinander entkoppelt sind.

4.2 Kolloidale Suspensionen

Für die Realisation der mikrofluidischen Bauteile sollen kolloidale Partikel verwendet werden. Als Kolloide werden im Allgemeinen Systeme bezeichnet, in denen kleine Festkörper, Tröpfchen oder Gasblasen in einer Flüssigkeit dispergiert sind. Im Rahmen dieser Arbeit sind damit monodisperse, kugelförmige Partikel aus Kunststoff oder Glas mit Durchmessern im Bereich von etwa 10 nm bis 10 μm gemeint. Diese sind kommerziell erhältlich und können mit diversen Eigenschaften präpariert werden. Die spezielle Größenordnung eröffnet solchen Suspensionen vielfältige Anwendungen in dem Forschungsgebiet der Weichen Materie. Die Partikel sind klein genug, um einzelne Stöße mit Molekülen des Lösungsmittels zu spüren, d. h. die Teilchen unterliegen der Brownschen Bewegung. Die Stöße finden dabei unkorreliert und völlig zufällig statt und können als ein weißes Hintergrundrauschen beschrieben werden (vgl. Abschnitt 2.2.2.1). Andererseits sind die Partikel wiederum groß genug, um problemlos mit einem Lichtmikroskop beobachtet zu werden. Auch das dynamische Verhalten der Teilchen kann gut mit dem Auge oder einer Videokamera erfasst werden. Die Partikel können außerdem mit relativ wenig Aufwand mit verschiedenen chemischen oder physikalischen Eigenschaften ausgestattet werden, so dass die Wechselwirkungen der Teilchen untereinander und mit sonstigen Oberflächen frei wählbar sind. Über zusätzliche Kraftfelder, wie die optischer Pinzetten oder elektromagnetische Felder, können die Partikel von außen manipuliert werden. Die Summe dieser Eigenschaften macht Kolloide zu einem optimalen Modellsystem für atomare und andere Systeme, wo sich zufällige Fluktuationen einzelner Teilchen nur sehr schlecht oder gar nicht beobachten lassen. Weiterhin ist es beispielsweise auf atomarer Ebene nahezu unmöglich, die Wechselwirkungen des Systems zu variieren. Ein Überblick über die Geschichte der Brownschen Bewegung und der kolloidalen Suspensionen findet sich in M. D. Haw „Colloidal suspensions, Brownian motion, molecular reality: a short history“ [102].

Da für die vorliegende Arbeit nur eine spezielle Sorte von kolloidalen Partikeln relevant

ist, beschränken sich die folgenden Abschnitte auf die Beschreibung von paramagnetischen Teilchen und deren Wechselwirkung mit optischen und magnetischen Feldern. Eine detailliertere Beschreibung von kolloidalen Systemen findet sich in [103].

4.2.1 Eigenschaften paramagnetischer Partikel

In den Experimenten werden paramagnetische Objekte verwendet, um daraus die funktionellen Einheiten verschiedener mikrofluidischer Operationen zu bilden. Dazu wurden ausschließlich die superparamagnetischen Partikel *M450 Epoxy* der Firma *Dynal* verwendet [104, 105]. Diese Teilchen werden auf der Basis von Polystyrol hergestellt, das als gängiges Standardmaterial für Kolloide benutzt wird. Die Polymerisation von Styrol-Monomeren kann sehr kontrolliert über die Zugabe von Oberflächen-Tensiden gesteuert werden und eignet sich daher gut für die Synthese monodisperser Partikel. Polystyrol bildet lange, hydrophobe Ketten, die sich gegenseitig durchdringen, um den Kontakt mit dem umgebenden Wasser so klein wie möglich zu halten. Dadurch ist das Material sehr porös, so dass in einem späteren Schritt eine Lösung mit Eisenoxidclustern in das Innere der Teilchen eindringen kann. Schließlich werden die Partikel mit einer Schicht aus Epoxidharz verschlossen und beinhalten von nun an kleine Cluster aus Eisenoxid mit typischen Durchmessern von etwa 32 nm.

Die enthaltenen Cluster sind so klein, dass sie nur aus einer einzelnen magnetischen Domäne bestehen [106]. Aufgrund der relativ großen Entfernung der Eisenoxidcluster untereinander, kann deren Wechselwirkung ohne äußeres Magnetfeld vernachlässigt werden. Es existiert keine kollektive Ausrichtung der magnetischen Momente der einzelnen Cluster; das gesamte Partikel ist daher paramagnetisch. In einem äußeren Magnetfeld \vec{B}_{ext} werden die einzelnen Domänen ausgerichtet und die Teilchen besitzen ein magnetisches Moment $\vec{M}(\vec{B}_{ext})$. Da die magnetischen Domänen aus einigen 10 000 Atomen bestehen, sind die einzelnen magnetischen Momente relativ groß verglichen mit der thermischen Energie, die einer kollektiven Ausrichtung entgegenwirkt. Das resultierende gesamte magnetische Moment ist bei solchen Clustern daher deutlich größer als bei gewöhnlichen paramagnetischen Substanzen, wie z. B. bei molekularem Sauerstoff oder den Alkalimetallen. Daher stammt die Bezeichnung „superparamagnetisch“.

Für unsere Zwecke sind derartige Kolloide sehr gut geeignet, da sie sich ohne äußere Magnetfelder wie gewöhnliche Teilchen in Lösung verhalten und erst nach dem Anlegen externer Felder miteinander in Wechselwirkung treten. Dadurch können die Partikel mit dem Lösungsmittel in die Kanäle eingeflößt werden, um anschließend direkt vor Ort zu funktionellen Verbänden assembliert zu werden. Im Folgenden sollen die Wechselwirkungen der Partikel mit verschiedenen äußeren Feldern beschrieben werden.

4.2.2 Wechselwirkungen

Kolloidale Partikel können mit den verschiedensten Eigenschaften und Möglichkeiten zur Wechselwirkung mit anderen Teilchen oder Oberflächen präpariert werden. Häufig befinden sich auf den Teilchen chemische Gruppen, die Ladung tragen. Dadurch bildet sich eine Schicht aus gelösten Gegenionen um die Partikel, die durch ein so genanntes „abgeschirmtes Coulombpotential“ beschrieben werden, wodurch sich die Teilchen gegenseitig und von einer geladenen Wand abstoßen. Da solche Partikel in den relevanten Experimenten nicht verwendet wurden, und ebenso die van-der-Waals Wechselwirkung keine Rolle spielt, werden diese Aspekte übergangen und statt dessen auf [103] verwiesen.

4.2.2.1 Magnetische Felder

Mit Hilfe spezieller Anordnungen von äußeren Magnetfeldern lassen sich Partikel im dreidimensionalen Raum bewegen und beeinflussen. Diese Technik wird als magnetische Pinzette bezeichnet [107, 108]. Die magnetischen Momente der einzelnen Domänen im Partikel richten sich in einem äußeren Magnetfeld \vec{B}_{ext} aus und es ergibt sich ein resultierendes magnetisches Gesamt-Moment $\vec{M}(\vec{B}_{ext})$:

$$M(B_{ext}) = M_0 L \left(\frac{M_c B_{ext}}{k_B T} \right) = M_0 L(\alpha B_{ext}) , \quad (4.1)$$

wobei die Langevin-Funktion $L(x) = \coth(x) - 1/x$ ist, $\alpha = M_c/k_B T$, und M_c das magnetische Moment eines Eisenoxidclusters. M_0 ist das maximal erreichbare magnetische Moment, falls sich alle Domänen parallel zum äußeren Magnetfeld \vec{B}_{ext} ausgerichtet haben. In Abbildung 4.2 ist eine Messung der Magnetisierungskurve der verwendeten Teilchen dargestellt.

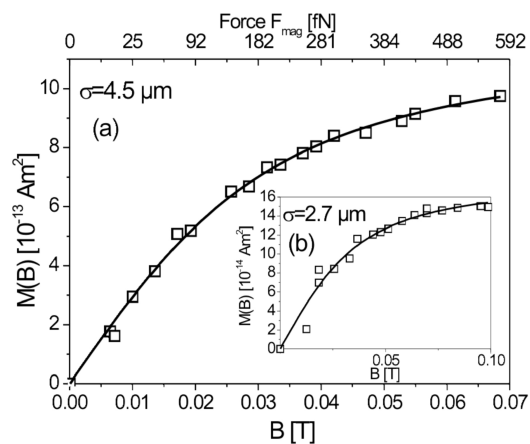


Abbildung 4.2: Magnetisierungskurve der verwendeten Partikel mit Durchmesser $4,5 \mu\text{m}$ (und $2,7 \mu\text{m}$ im Einschub) im äußeren Feld. Aus [109].

In [109] wurde über *Total Internal Reflection Microscopy*, kurz TIRM, die Wechselwirkung der superparamagnetischen Partikel mit magnetischen Wänden vermessen. Dabei wurden Werte für das maximale magnetische Moment M_0 ermittelt:

$$M_0 = 1,204 \cdot 10^{-12} \text{ Am}^2 . \quad (4.2)$$

Mit unserem Setup befinden sich die maximal erreichbaren Magnetfelder im Bereich von etwa 10 mT, also in der Abbildung im Bereich der linearen Abhängigkeit des magnetischen Moments $\vec{M}(\vec{B}_{ext})$ von der Feldstärke \vec{B}_{ext} . Darüber hinaus konnte in [109] gezeigt werden, dass die Magnetisierungen verschiedener Partikel aus derselben Probe bis zu 20% variieren. Die Ursache für diese Unterschiede liegt vermutlich in der Herstellung der Teilchen, wo die absolute Menge der eingelagerten Eisenoxidcluster nur schlecht kontrolliert werden kann.

Magnetische Dipol-Dipol Wechselwirkung: Werden in den Partikeln durch ein äußeres Feld magnetische Momente erzeugt, wechselwirken die Teilchen miteinander. Für große Entfernungen zwischen den Kolloiden kann die Wechselwirkung in der Dipol-Dipol-Näherung beschrieben werden. Für die Beschreibung der im Experiment beteiligten Vorgänge ist diese Näherung auch ohne die Berücksichtigung höherer Terme der Multipolentwicklung ausreichend.

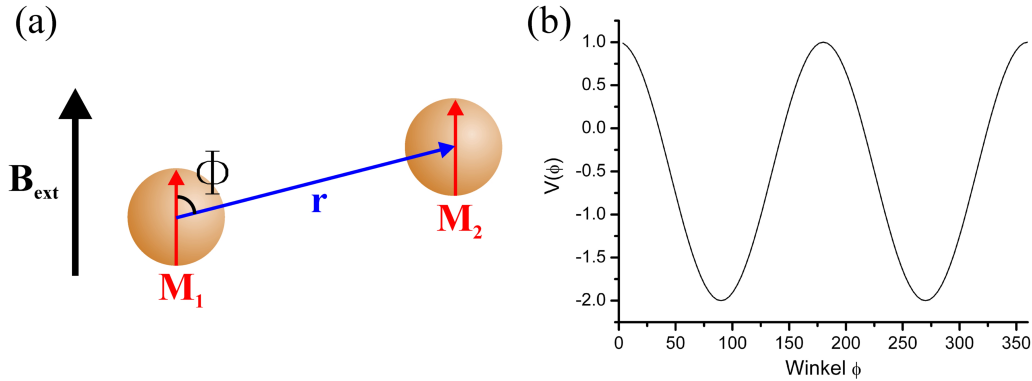


Abbildung 4.3: (a) Ein externes magnetisches Feld \vec{B}_{ext} induziert magnetische Momente $\vec{M}_{1,2}$ in den paramagnetischen Partikeln. (b) Die Wechselwirkung hängt von der Orientierung der Partikel im äußeren Feld ab, bzw. vom Winkel zwischen \vec{r} und \vec{B}_{ext} .

Abbildung 4.3(a) zeigt dazu ein Paar kolloidale Teilchen im Abstand \vec{r} in einem äußeren Magnetfeld \vec{B}_{ext} , das die magnetischen Momente \vec{M}_1 und \vec{M}_2 induziert. Diese beeinflussen sich wiederum gegenseitig; \vec{M}_1 erzeugt am anderen Partikel das magnetische Feld \vec{B}_1 (und umgekehrt):

$$\vec{B}_1(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{3(\vec{r}\vec{M}_1)\vec{r} - r^2\vec{M}_1}{r^5} . \quad (4.3)$$

Das magnetische Moment des zweiten Partikels \vec{M}_2 wechselwirkt mit diesem induzierten Feld \vec{B}_1 und es ergibt sich folgendes Wechselwirkungspotential:

$$V(\vec{r}) = -\vec{M}_2 \vec{B}_1 = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{3(\vec{r}\vec{M}_1)(\vec{r}\vec{M}_2) - r^2 \vec{M}_1 \vec{M}_2}{r^5}. \quad (4.4)$$

Dabei wurde vernachlässigt, dass durch das Feld \vec{B}_1 zusätzlich das magnetische Moment \vec{M}_2 vergrößert wird. Nimmt man weiterhin an, dass die Partikel dasselbe magnetische Moment besitzen, $\vec{M} = \vec{M}_1 = \vec{M}_2$, ergibt sich schließlich folgendes Potential:

$$V(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{r^2 M^2 - 3(\vec{r}\vec{M})^2}{r^5}. \quad (4.5)$$

Über das Skalarprodukt $\vec{r} \cdot \vec{M} = |r||M| \cos \Phi$ ist das resultierende Potential stark abhängig von der Orientierung der beiden Teilchen zueinander. Die Wechselwirkung reicht in Abhängigkeit des Winkels Φ zwischen \vec{r} und \vec{M} von repulsiv für $\Phi = \pi/2, 3\pi/2$ bis hin zu attraktiv für \vec{r} parallel oder antiparallel zu \vec{M} . Diese Winkelabhängigkeit ist in Abbildung 4.3(b) dargestellt. Das Wechselwirkungspotential dieser beiden Extremfälle ergibt sich demnach für $\vec{r} \perp \vec{M}$:

$$V(r) = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{M^2}{r^3}. \quad (4.6)$$

Für den anderen Fall, wo das externe Magnetfeld parallel zum Abstandsvektor der beiden Teilchen steht, $\vec{r} \parallel \vec{M}$, gilt:

$$V(r) = -\frac{2\mu_0}{4\pi} \frac{M^2}{r^3}. \quad (4.7)$$

Mit der Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den, durch äußere Felder induzierten, magnetischen Momenten können somit attraktive und repulsive Kräfte zwischen den Partikeln erzeugt werden. Damit wird im nächsten Kapitel die selbst-organisierte Aggregation der funktionellen Bestandteile der mikrofluidischen Operationen ermöglicht.

4.2.2.2 Optische Felder

Zusätzlich zu den magnetischen Feldern kommen im Experiment auch optische Pinzetten zum Einsatz. Im Jahre 1986 von Ashkin *et al.* [110] entwickelt, haben optische Pinzetten Einzug in viele biologische und physikalische Systeme gehalten [111, 112]. Bei den hier relevanten Experimenten wurden Lichtfelder benutzt, um gezielt einzelne Partikel beeinflussen und positionieren zu können.

Eine optische Pinzette kann im Wesentlichen durch einen fokussierten Laserstrahl realisiert werden. Dabei werden auf einen mikroskopischen Körper Kräfte ausgeübt. Für, verglichen mit der Wellenlänge des verwendeten Lasers, große Objekte kann die Funktionsweise optischer Fallen recht anschaulich über die Brechung von Licht an optisch dichteren Medien

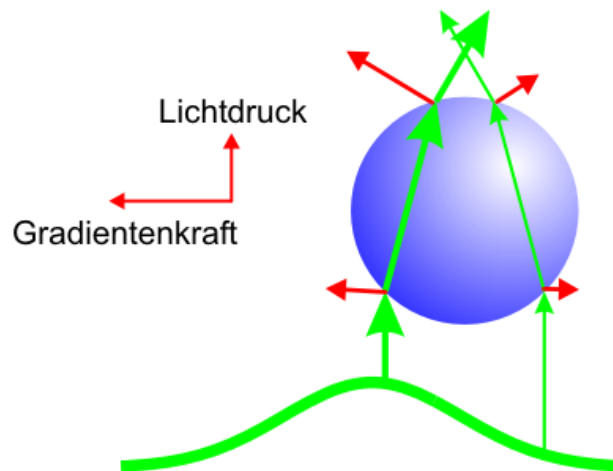


Abbildung 4.4: *Optische Pinzette: an dem (optisch dichteren) Teilchen wird das eingestrahlte Laserlicht gebrochen. Durch diese Änderung der Richtung der Strahlen wird auf das Partikel eine entgegengesetzte Kraft ausgeübt. Da die Intensität im Zentrum des Gauschen Laserstrahls größer ist, als die am Rand, wird das Partikel immer durch die so genannte Gradientenkraft zum Zentrum des Fokus gezogen. Zusätzlich wirkt noch der Strahlungsdruck in Richtung des einfallenden Lasers.*

erklärt werden. Dazu ist in Abbildung 4.4 die Situation eines Partikels in einem fokussierten Laserstrahl skizziert.

Das fokussierte Laserlicht wird von einem mikroskopischen Teilchen mit höherem Brechungsindex, als das umgebende Lösungsmittel, zum Lot auf die Oberfläche hin gebrochen. Durch die Änderung der Richtung der Lichtstrahlen wird eine Kraft auf das Partikel ausgeübt. Da in einem Gauschen Laserprofil mehr Intensität im Zentrum des Strahls zu finden ist, wird das Teilchen immer zur Mitte des Fokus entlang des Intensitätsgradienten hin gezogen. In Richtung des einfallenden Lasers wirkt eine Kraft aufgrund des Strahlungsdrucks, der durch Reflexion am Partikel zustande kommt. Grundsätzlich kann die Gradientenkraft größer werden als der Strahlungsdruck, so dass ein Teilchen in drei Dimensionen gefangen werden kann. Dagegen wurden in den durchgeführten Experimenten die Partikel vom Laser gegen die Zellwand gedrückt; es handelt sich hier also lediglich um ein zweidimensionales System.

Eine alternative Beschreibung für Teilchen, die kleiner sind, als die Wellenlänge des Lichts, bedient sich elektrischer Felder zur Erklärung der Gradientenkraft. In den dielektrischen Partikeln werden durch das elektrische Feld des Laserlichts Dipole durch Polarisation erzeugt. Wiederum werden die Dipole zum Ort des größten elektrischen Feldes \vec{E} hin gezogen, der auch hier im Fokus des Lasers liegt. Die Gradientenkraft kann in diesem Fall berechnet werden und stellt sich nach [112] folgendermaßen dar:

$$\vec{F}_{grad} = -\frac{n_a^2 r^3}{2} \left(\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right) \nabla \vec{E}^2 = -\frac{n_a^2}{2} \alpha \nabla \vec{E}^2 . \quad (4.8)$$

Dabei ist n_a der Brechungsindex des umgebenden Mediums, n der des Partikels mit Radius r und $\alpha = r^3 \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}$ die Polarisierbarkeit des Teilchens. Der Gradient $\nabla \vec{E}^2$ entspricht dabei dem Gradienten der Lichtintensität ∇I und gibt damit die Richtung der Gradientenkraft hin zum Zentrum des Fokus an.

4.2.3 Stabilisierung

Zur Stabilisierung der kolloidalen Partikel gegenüber den beteiligten Grenzflächen werden oft Oberflächenladungen verwendet, um ein Zusammenkleben der einzelnen Teilchen oder das Festsetzen auf der Zellwand zu vermeiden. Aufgrund gleicher Ladungsträger stoßen die Partikel sich gegenseitig ab, abhängig von der Anzahl von Gegenionen im Lösungsmittel, die das Coulomb-Potential der Teilchen abschirmen. Die in den Experimenten verwendeten Teilchen sind nicht mit präparierten Oberflächenladungen erhältlich. Deshalb müssen andere Maßnahmen ergriffen werden, um ein Zusammenkleben der Partikel zu vermeiden.

Industriell wird, wenn es darum geht, einen eigentlich in Wasser unlöslichen Stoff zu emulgieren, recht häufig *Natriumdodecylsulfat*, kurz SDS, verwendet. Ähnlich wie gewöhnliche Seifen bestehen diese Moleküle aus langen, unpolaren Ketten, an denen eine polare, geladene Endgruppe sitzt. Der unpolare Teil kann sich an hydrophoben Substanzen anlagern, während sich der polare Kopf in Wasser löst. Abbildung 4.5(a) zeigt die Summenformel sowie eine schematische Darstellung eines SDS-Moleküls.

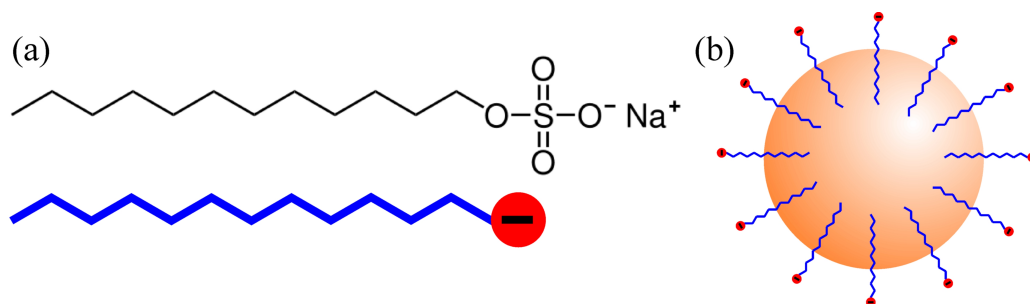


Abbildung 4.5: (a) *Natriumdodecylsulfat* ist ein amphiphiles Molekül mit einer langen, unpolaren Kohlenstoff-Kette und einer geladenen Endgruppe. (b) Die unpolaren Ketten lagern sich am hydrophoben Polystyrol-Partikel an und stabilisieren die Teilchen durch Oberflächenladungen.

Bei der Stabilisierung der kolloidalen Partikel bedient man sich der amphiphilen Eigenschaften von SDS: Die unpolaren Kohlenstoff-Ketten lagern sich in den hydrophoben Polystyrol-Partikeln an, während die geladene Endgruppe nun Ladungen auf der Oberfläche der Partikeln erzeugt. Somit sind die Teilchen der Suspension wiederum durch Ladungen

stabilisiert. Die Effektivität dieser Stabilisierung kann dabei relativ großen Schwankungen unterliegen; im Regelfall wurden für 100 μl Suspension in 1 ml Wasser etwa $2 \frac{\text{mg SDS}}{\text{ml H}_2\text{O}}$ zugegeben.

4.3 Herstellung der Messzellen

Ein weiterer Aspekt für die Realisation der entwickelten Strategie ist die Herstellung mikroskopischer Kanalstrukturen auf einem Chip. Für mikrofluidische Anwendungen hat sich die in der Gruppe von G. Whitesides entwickelte Technik der *Soft Lithography* [113, 114] durchgesetzt. Diese Methode ist aufgrund ihrer einfachen Handhabung, ihrer Vielseitigkeit und der relativ geringen Kosten inzwischen weit verbreitet.

4.3.1 Soft Lithography

Die Bezeichnung „Soft Lithography“ leitet sich aus dem Grad der Weichheit der beteiligten Stoffe ab, maßgeblich aus der Elastizität des *Polydimethylsiloxan*, kurz PDMS. Dieses Polymer auf Silizium-Basis wird in flüssiger Form auf ein Relief als Negativ der gewünschten Struktur gegossen und härtet anschließend aus, wodurch ein positiver Abdruck zurückbleibt. Dabei ist es zunächst unwichtig, wie das betreffende Negativ hergestellt wurde. In diesem Fall, wie auch in vielen anderen Gruppen, die sich mit mikrofluidischen Systemen beschäftigen, wird das Relief über Photolithographie-Verfahren gefertigt. Dazu wurden verschiedene Photolacke der *SU-8 2000* Reihe (*SU-8 2005*, *SU-8 2002*, *SU-8 2050*) der Firma *Microchem* verwendet, vertrieben von *micro resist technology* in Berlin. Die Bezeichnungen geben verschiedene Viskositäten des Lacks an, so dass über ein Spin-Coat Verfahren definierte Höhen der Strukturen erzielt werden können. Bei *SU-8* handelt es sich um einen so genannten „negativen“ Photolack, bei dem im genauen Gegensatz zum „positiven“ die belichteten Stellen aushärten, während die unbelichteten im Entwicklungsprozess entfernt werden.

4.3.1.1 Photomaske

Um eine bestimmte Struktur in den Lack abzubilden, wird eine Photomaske benötigt, die an definierten Stellen transparent für Licht ist. Für die vorliegenden Experimente wurden Masken von der Firma *Masken Lithographie & Consulting GmbH* in Jena bezogen (siehe Abbildung 4.6). Die dort erhältlichen Photomasken sind im Wesentlichen Quarzglasplatten, auf die eine Chromschicht aufgedampft wurde. In die Schicht werden mittels eines Elektronenstrahls die mit Hilfe des Programms *AutoCAD Mechanical Desktop* erstellten Strukturen geschrieben. Das Quarzglas ist für Licht im ultravioletten Bereich transparent, die Chromschicht ist lichtundurchlässig. Die Strukturen auf der Maske wurden mit einer Genauigkeit von $\pm 0,2 \mu\text{m}$ gefertigt. Mit dem hier vorgestellten Verfahren und unseren Gerätschaften ist, abhängig von der Höhe der Struktur, eine Auflösung bis ca. $3 \mu\text{m}$ bei der

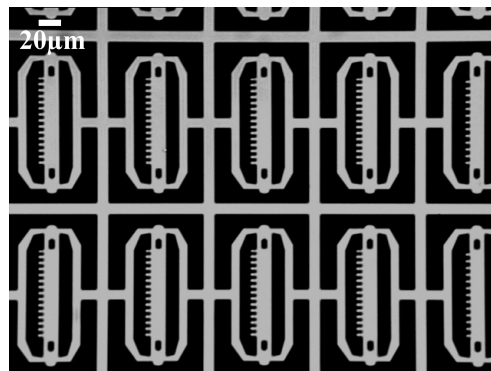


Abbildung 4.6: Es ist die mikroskopische Aufnahme eines Teils einer Maske für die Lithographie dargestellt. Die hellen Flächen sind transparent für Licht.

Verwendung des SU-8 2005 und der damit verbundenen Höhe von ca. $5 \mu\text{m}$ möglich. Mit SU-8 2002 konnten Strukturen zwischen etwa $1 \mu\text{m}$ und $2 \mu\text{m}$ hergestellt werden.

4.3.1.2 Spin-Coating und Vorbacken

Abbildung 4.7 zeigt schematisch das Verfahren zur Herstellung der Mikrokanäle. Zur Fertigung von Strukturen mit einer bestimmten Höhe wird eine Schicht *SU-8* auf einen Silizium-Wafer mit 10 cm Durchmesser aufgetragen (siehe Bild (a)). Dieser wird anschließend mit definierter Frequenz auf einem so genannten *Spin Coater* rotiert. Dabei wird, abhängig von der Rotationsgeschwindigkeit und der Viskosität des Lacks, überflüssiger Photoresist vom Wafer geschleudert und es bleibt eine Lage mit definierter Dicke zurück. Für diese Experimente wurde für Strukturen mit etwa $5 \mu\text{m}$ bis $5,5 \mu\text{m}$ Höhe der Wafer mit *SU-8 2005* mit 1500 U/min rotiert. Silizium-Wafer eignen sich für das Verfahren in ausgezeichneter Weise, da diese sehr definierte Oberflächeneigenschaften besitzen und absolut eben sind. Es wurden P/Bor dotierte, einseitig polierte Silizium-Wafer der Firma *Si-Mat* in Landsberg/Lech mit Dicke $525 \mu\text{m}$ und Orientierung $\langle 100 \rangle$ verwendet, wobei die elektrischen Eigenschaften für diese Verwendung bedeutungslos sind.

Nach dem Auftragen der Schicht des Photolacks muss dieser für die anschließende Belichtung vorbereitet werden. Dazu wird der Wafer mitsamt der *SU-8* Schicht auf eine Heizplatte gelegt, um das im Lack enthaltene Lösungsmittel zu verdampfen. Dauer und Temperatur des Aufheizens beeinflussen den Prozess dabei entscheidend. Für die in dieser Arbeit verwendeten Strukturen wurden die Wafer jeweils eine Minute lang bei 60°C vorgeheizt und anschließend für zwei Minuten bei 90°C auf der Platte gelassen. Danach wurde der Wafer in der Hand langsam an der Luft abgekühlt, da dadurch die Haftung des Lacks auf der Oberfläche verbessert werden soll [115]. Beim Abkühlen verfestigt sich die Schicht und kann belichtet werden. Ein weiteres Erwärmen des Materials über die Glasübergangstemperatur würde zu einer erneuten Verflüssigung führen.

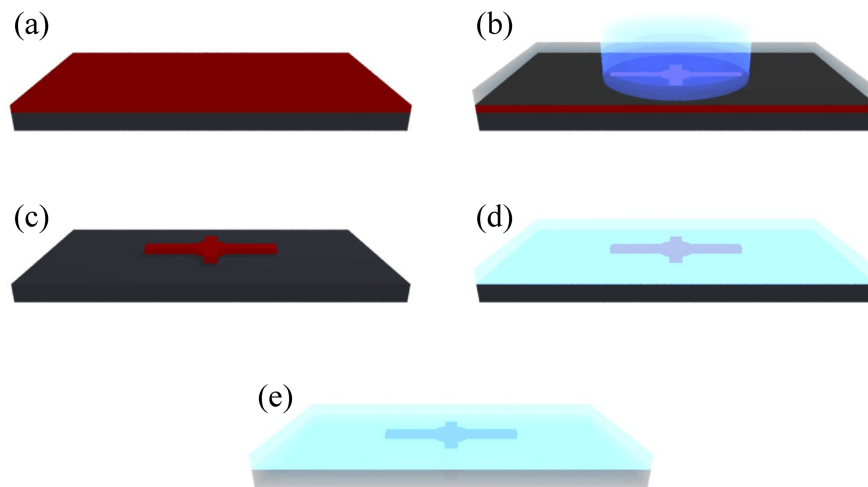


Abbildung 4.7: *Soft Lithography:* (a) Auf einen Silizium-Wafer (schwarz) wird eine Schicht SU-8 Photoresist (rot) mit einer durch den Spin-Coating Prozess definierten Höhe aufgetragen. (b) Durch eine Lithographie-Maske (grau transparent) wird die gewünschte Struktur unter UV-Beleuchtung in den Lack abgebildet. (c) Bei der Entwicklung bleiben nur die belichteten Teile des Lacks (rot) zurück. (d) Flüssiges PDMS (blau transparent) wird über das Negativ gegossen. (e) Das ausgehärtete PDMS kann auf ein Stück Glas übertragen werden, das nun die eingepprägten Kanalstrukturen abschließt.

4.3.1.3 Belichtung

Nach dem Backen wird, wie in Abbildung 4.7(b) dargestellt, die Photomaske auf dem Lack platziert; die Chromseite der Maske sollte dabei in unmittelbarem Kontakt mit dem Photoresist sein, um eine möglichst direkte Abbildung zu gewährleisten. Dazu wird die Maske zusätzlich mit Gewichten beschwert. Anschließend wird der relevante Teil der Maske mit UV-Licht bestrahlt. *SU-8* Photolack ist für die Belichtung mit der Wellenlänge 365 nm optimiert; kleinere Wellenlängen werden sehr stark in den oberen Schichten absorbiert und führen zu unerwünschten Effekten [115].

Für die Lithographie wurde als UV-Lichtquelle das Gerät *BlueWave 50* der Firma *Dymax* verwendet. Dieses sendet Licht mit einer Leistung von 50 W aus [116], das über einen Lichtleiter geführt werden kann. Um ein möglichst homogenes Strahlprofil zu erreichen, wird in den Lichtstrahl eine Blende montiert, wie in Abbildung 4.8 skizziert. Direkt an der Blende ist ein Filter installiert, der nur Licht der Wellenlänge $365 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$ passieren lässt. Eine Linse sorgt dafür, dass das divergente Licht aus dem Lichtleiter möglichst parallel auf die Maske und die zu belichtende Struktur fällt. Paralleles Licht verhindert dabei eine schräge Projektion der Maske in den Photolack.

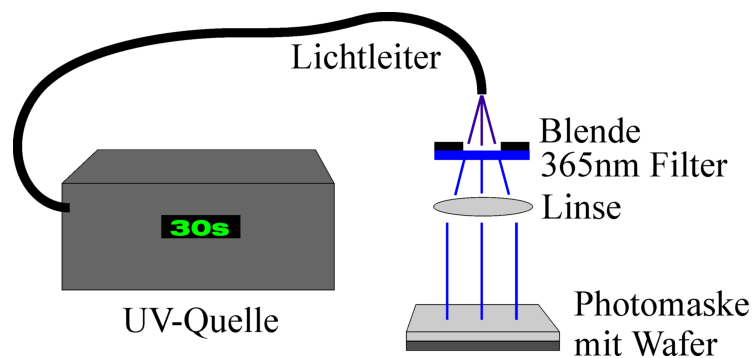


Abbildung 4.8: Schema der Belichtungsapparatur: Das Licht der UV-Quelle wird über einen Lichtleiter geführt. Danach passiert der Lichtstrahl eine Blende und einen Filter, der nur die ideale Wellenlänge $365 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$ durchlässt. Eine Linse sorgt für möglichst parallele Lichtstrahlen bei der Belichtung der Maske.

Die bei der Lithographie verwendeten Belichtungszeiten hängen stark von Parametern wie der Dicke des *SU-8* Films, der Dauer des Heizens und der Art und Ausdehnung der betreffenden Struktur ab. Typische Belichtungszeiten befanden sich im Bereich von etwa 30 s bis 35 s. Als photoempfindliche Komponente ist dem Lack ein Fotoinitiatorsalz, auch *Photo Acid Generator* genannt, hinzugefügt. Es handelt sich bei diesem *Triarylsulfoniumhexafluoranimonat* um eine Lewis-Säure, die unter Einwirkung von UV-Licht eine Kettenreaktion im Photolack in Gang bringt. Nach dem Belichten muss der Lack wiederum gebacken werden. Die Prozedur ist dabei identisch zum vorherigen Arbeitsschritt: Wiederum wurde eine Minute bei $60 \text{ }^\circ\text{C}$ vorgebacken und anschließend zwei Minuten bei $90 \text{ }^\circ\text{C}$. Die im Harz frei gewordenen Bindungsstellen führen an den belichteten Stellen zu einer Quervernetzung der Lackmoleküle, dem so genannten *Curing*.

4.3.1.4 Entwicklung

Nach erneutem langsamen Abkühlen des Wafers an der Luft kann die nun ausgehärtete Struktur entwickelt werden. Dazu wird der Wafer gründlich mit einer speziellen Entwicklerflüssigkeit, *mr-Dev 600* von *micro resist technology*, gewaschen. Dabei löst sich unbelichteter Lack sofort in der Flüssigkeit auf und kann abgespült werden. Zurück bleibt ein negatives Relief der Struktur auf der Maske wie in Abbildung 4.7(c). Dieser Stempel kann fortan zum Abdruck der Struktur in flüssiges PDMS verwendet werden und wird deshalb als „Master“ bezeichnet. Ein kritischer Parameter beim Prozess der Entwicklung, vor allem beim Entwickeln von sehr feinen Strukturen im Bereich von einigen Mikrometern, ist die Dauer, mit dem die polymerisierte Struktur mit dem Lösungsmittel in Kontakt ist. Auch der ausgehärtete *SU-8* wird noch von der Entwicklerflüssigkeit angegriffen, was bei sehr feinen Strukturen im schlimmsten Fall zu einer vollständigen Ablösung führen kann. Objekte

mit sehr großem Verhältnis von Höhe zur Basislänge, wie in [115] abgebildet, sind nur bei sehr kurzem Kontakt und mit professionellen Apparaturen für die Entwicklung möglich. Abbildung 4.9 zeigt eine fertig entwickelte Struktur, die mit Hilfe der in Abbildung 4.6 gezeigten Maske hergestellt wurde. Links ist dabei mikroskopische Aufnahme durch ein Objektiv mit 20-facher Vergrößerung, rechts durch eines mit 50-facher dargestellt.

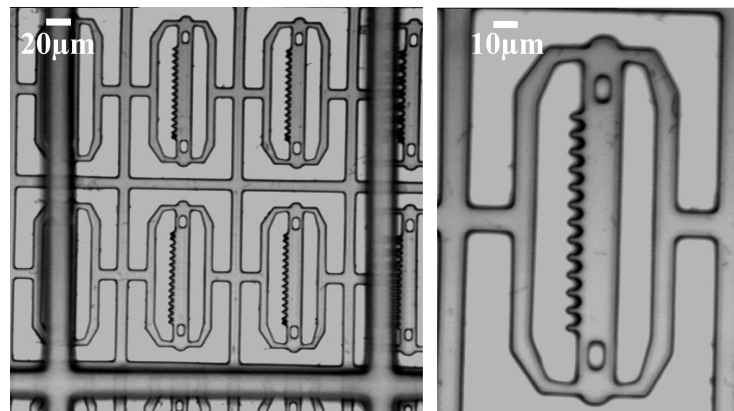


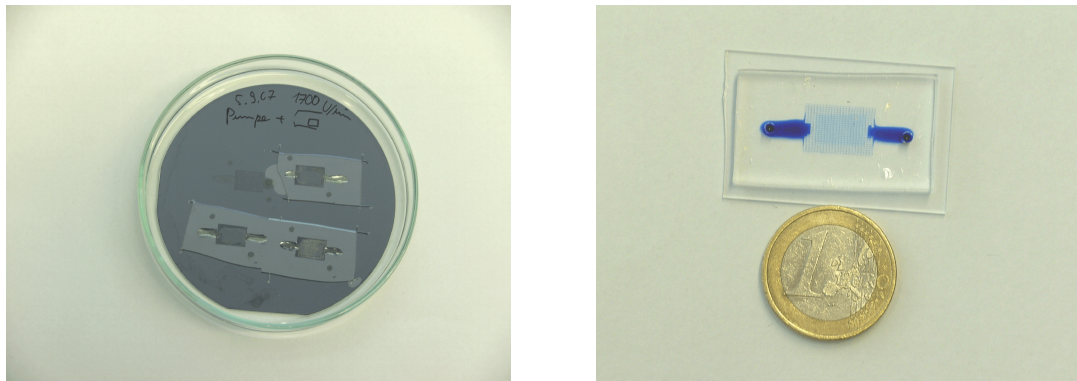
Abbildung 4.9: Mikroskopische Aufnahme einer fertig entwickelten Struktur mit verschiedenen Vergrößerungen.

Nach der Entwicklung kann laut Anleitung optional das so genannte „Hard bake“ durchgeführt werden, wobei der Wafer nochmals kurz auf 250 °C erhitzt werden soll, um sicherzustellen, dass dieser nun seine finalen physikalischen und chemischen Eigenschaften besitzt. Dieser Vorgang sollte auf jeden Fall durchgeführt werden, da der Photolack andernfalls völlig durchzogen von kleinen Rissen und Sprüngen ist.

4.3.1.5 PDMS-Abdruck

Für einen Abdruck der hergestellten Master-Strukturen wird eine Mischung des Silikonöls (*Siliconelastomer Kit Sylgard 184* von *VWR*) mit dem Härter im Gewichts-Verhältnis von 10:1 vorbereitet. An die Kanalstrukturen werden bei Bedarf Klebestreifen aus Epoxidharz angebracht, die später als Reservoirs dienen. Der Master wird in eine Petrischale gelegt und die Mischung darüber gegossen (siehe Abbildung 4.7(d)). Die Füllhöhe und die damit verbundene Höhe der Zellen lag dabei in der Größenordnung von 5 mm. Nachdem eventuelle Luftblasen aus der zähen Flüssigkeit entwichen sind, wird der Master drei Stunden im Ofen bei 60 °C gebacken, wodurch das Gemisch zu *Polydimethylsiloxan* polymerisiert. Das Aushärten kann wesentlich beschleunigt werden, indem das Material höheren Temperaturen ausgesetzt wird. Allerdings ist bei der Verwendung von Epoxidharz für Reservoirs oder ähnliches von größerer Hitze abzuraten, da die Glasübergangstemperatur des Klebstoffs ebenfalls bei etwa 60 °C liegt.

Durch die Polymerisation härtet das PDMS aus, bleibt aber dennoch elastisch. Einzelne



(a) Petrischale mit eingegossenem Master.

(b) Vollständig gefertigte Messzelle.

Abbildung 4.10: Zur Fertigung der Messzellen werden von dem eingegossenen Master einzelne Streifen von PDMS mit der jeweiligen Struktur herausgeschnitten, wie links teilweise schon geschehen. Das PDMS wird auf ein Stück Glas geklebt, welches die Kanalstruktur verschließt. Die Zelle wurde hier zur besseren Unterscheidbarkeit mit blauem Farbstoff gefüllt; anschließend werden die offenen Reservoirs verklebt.

Streifen des Polymers können nun vom Wafer ausgeschnitten und entfernt werden, wie in Abbildung 4.10(a) gezeigt. Die Streifen haben nun einen negativen Abdruck der Struktur auf ihrer Unterseite eingepreßt.

4.3.2 Zellenpräparation

Zur Weiterverarbeitung der PDMS-Streifen wird ein passendes Stück Glas in einem Plasma-Cleaner *PDC-32G* der Firma *Harrick Plasma* für etwa zwei Minuten auf maximaler Leistung von 18 W in Sauerstoff-Plasma gelegt. Dabei werden auf der Glasoberfläche durch die starke UV-Strahlung OH^- Gruppen erzeugt. Anschließend wird das Stück PDMS für weitere 30 s bis 35 s bei mittlerer Leistung von etwa 10,5 W wiederum in Sauerstoff-Plasma dazugelegt. Auch auf dem PDMS werden Ladungen erzeugt, hier in Form von Silanol-Gruppen.

Bringt man das Glas und das PDMS nach der Behandlung mit Plasma zusammen, verbinden sich die beiden Oberflächen chemisch (siehe Abbildung 4.7(e)). Die ins PDMS eingepreßten Kanäle sind nun vollständig verschlossen. Durch die erzeugten Ladungen sind die Kanalwände hydrophil, was das Befüllen der winzigen Kanäle stark vereinfacht. Ein Tropfen Wasser oder Suspension in den Reservoirs wird sofort durch die Kanäle gesogen. Abbildung 4.10(b) zeigt eine fertige Messzelle, die zur besseren Unterscheidbarkeit mit einem blauen Farbstoff gefüllt ist. Zwischen den beiden deutlich zu erkennenden Reservoirs ist ein feines Netzwerk aus kleinen Kanälen sichtbar. In diesem Bereich befinden sich Tausende der in Abbildung 4.9 gezeigten Strukturen. Nach dem Befüllen werden die Öffnungen

in den Reservoirs mit Epoxid-Klebstoff versiegelt. Eine auf diese Weise verschlossene Zelle kann etwa zwei bis drei Tage verwendet werden, bevor die Flüssigkeit aufgrund der Porosität des PDMS allmählich austrocknet.

4.3.3 Externe Flusskontrolle

Für manche Bauteile wurden nach dem Verschließen der Zelle noch Anschlüsse für eine externe Flusskontrolle angebracht. Dazu wurde die Nadel einer Kanüle, die durch einen dünnen Schlauch mit einem großen Vorratsgefäß, hier eine 60 ml Spritze, verbunden ist, von der Seite durch das PDMS in das Reservoir der Zelle gebohrt, wie in Abbildung 4.11 skizziert. Wird dieser Vorgang für alle Reservoirs der Zelle wiederholt, kann man über den Flüssigkeitsstand, bzw. den Höhenunterschied Δh in den einzelnen Spritzen, die Flussraten in den Zuleitungen kontrollieren. Wichtig ist hierbei, dass sich weder in den Reservoirs noch in den Schläuchen Luftblasen befinden, da diese aufgrund ihrer Kompressibilität die genaue Kontrolle der Flüsse in der Zelle maßgeblich beeinträchtigen.

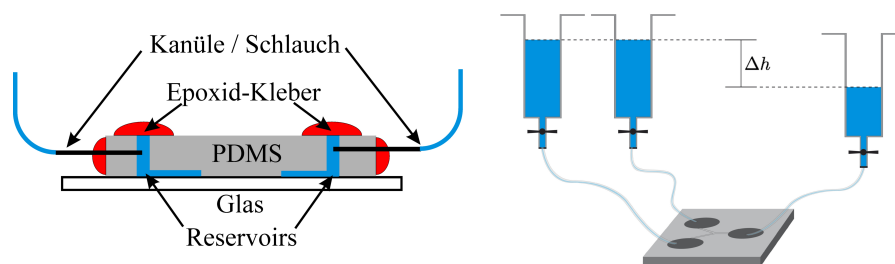


Abbildung 4.11: Links: Zur externen Erzeugung von Flüssen in den Kanälen werden Kanülen mit angeschlossenen Schläuchen in die Reservoirs gebohrt und mit Klebstoff versiegelt. Rechts: Über die unterschiedlichen Flüssigkeitsstände in den Vorratsgefäßen können sehr exakt und kontrolliert kleinste Flussgeschwindigkeiten erzeugt werden.

Diese Methode funktioniert aufgrund der verwendeten Schläuche mit lediglich 0,25 mm Innendurchmesser und dem damit verbundenen hohen Strömungswiderstand sehr sensibel und stabil. Über den Flüssigkeitsstand in den Spritzen konnten in einem Kanal mit 20 μm Breite und 5 μm Höhe Flussgeschwindigkeiten von weniger als 0,1 $\mu\text{m}/\text{s}$ stabil kontrolliert werden. Mit Spritzenpumpen wären solche geringen Geschwindigkeiten nicht erzeugbar. In Abbildung 4.12 wurde die eingestellten Flussrate über einen Zeitraum von 40 min beobachtet, um ein Maß für die Stabilität einer solchen Flusskontrolle zu erhalten. Man kann deutlich eine stetige Erhöhung der gemessenen Flussgeschwindigkeiten über den Zeitraum erkennen. Allerdings nimmt die gemessene Strömungsgeschwindigkeit nur linear zu und bleibt somit auch über längere Zeiträume auf niedriger Ebene. Für die hier angestrebten Anwendungen ist die Genauigkeit der Flusskontrolle ausreichend.

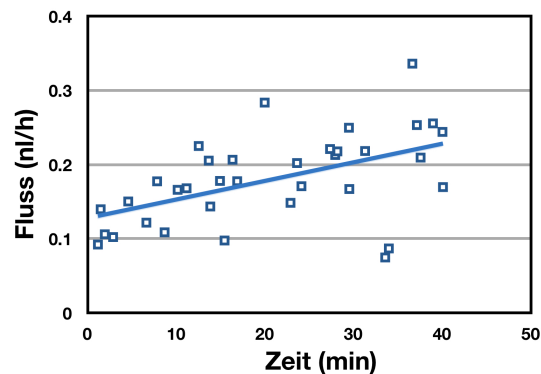


Abbildung 4.12: Stabilität der Flusskontrolle. Dabei erhöhte sich die Stömungsgeschwindigkeit von etwa 0,1 nl/h in über 40 Minuten auf ungefähr 0,2 nl/h.

4.4 Versuchsaufbau

In diesem Abschnitt sollen die optischen und magnetischen Aufbauten für die Experimente im Labor beschrieben werden. Die optische Pinzetten stellen für die hier relevanten Experimente nur eine zusätzliche Möglichkeit zur Manipulation einzelner kolloidaler Partikel dar. Für die Demonstration der Funktionsweise verschiedener Bauteile sind diese nicht notwendig und werden deshalb hier nur kurz angesprochen. Ausführlichere Informationen über optische Pinzetten und akusto-optische Deflektoren finden sich beispielsweise in [103, 117].

4.4.1 Magnetfelder

Abbildung 4.13 zeigt einen Schnitt durch das Mikroskop des Aufbaus mit den darum angebrachten magnetischen Spulen. Um die Ebene der Probe sind vier Spulen mit 25 mm Durchmesser und 1000 Windungen so angeordnet, dass benachbarte Spulen einen Winkel von 90° einschließen. Für die meisten der durchgeführten Experimente wurden die Spulen mit einer Wechselspannung mit 100 Hz Frequenz versorgt, wobei zwischen benachbarten Spulen eine Phasendifferenz von 90° herrschte, um einen rotierenden Magnetfeldvektor zu realisieren. Die einzelnen Sinus-Signale wurden dabei von dem Programm *Audio Mulch* erzeugt, und über die Sound-Karte eines Computers in einen Verstärker geführt. Das verstärkte Signal hatte eine maximale Amplitude von ± 12 V. Dadurch konnten in der Mitte der Anordnung magnetische Felder in der Größenordnung von 5 mT erzeugt werden. Abbildung 4.14 zeigt dazu die gemessenen magnetischen Felder in Abhängigkeit von der Rotationsfrequenz und der Versorgungsspannung des Verstärkers.

Senkrecht zur Probenebene sind noch zwei weitere Spulen in der Helmholtz-Anordnung angebracht, die mit Gleichstrom versorgt werden. Mit diesen kann ein magnetisches Feld senkrecht zur Probenebene erzeugt werden, wodurch sich die magnetischen Momente von

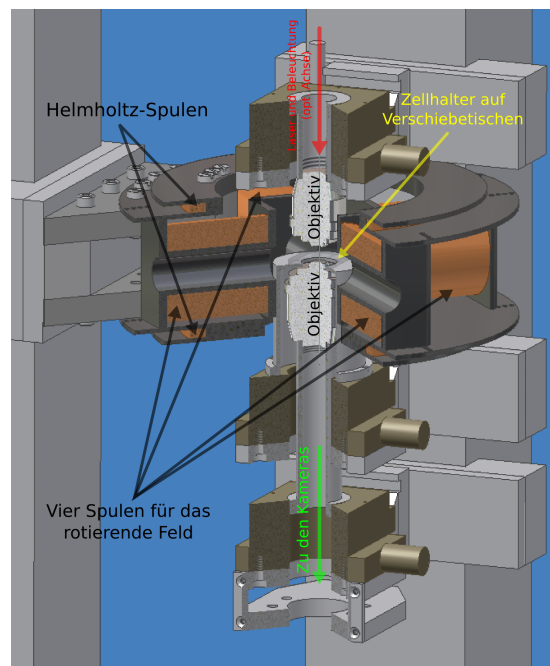


Abbildung 4.13: Schnitt durch das Mikroskop im Aufbau mit Anordnung der magnetischen Spulen. Um die Zelle befinden sich vier Spulen, die mit Wechselstrom versorgt werden, der jeweils 90° Phasenverschiebung zu benachbarten Spulen aufweisen. Senkrecht zur Ebene der Probe ist ein Paar Helmholtzspulen angebracht, mit denen repulsive Kräfte zwischen Partikeln in der Probenebene erzeugt werden können.

Partikeln in der Ebene parallel zueinander und senkrecht zu ihrem Abstandsvektor ausrichten. Dieser Fall wurde bereits in Abschnitt 4.2.2.1 beschrieben und führt nach Gleichung 4.6 zu repulsiven Kräften zwischen den beiden Partikeln. Die Tendenz der Teilchen, sich in einem derartigen äußeren Feld übereinander anzuordnen, wird dabei im Experiment durch die Kanalstrukturen unterdrückt. Deren Höhe entspricht etwa dem Partikeldurchmesser und stellt damit ein quasi-zweidimensionales System für die Teilchen dar.

Diese Kombination von magnetischen Feldern ermöglicht es, über Felder in der Zellebene attraktive Kräfte zwischen Partikeln in einer Probe zu erzeugen. Felder senkrecht zur Probe verursachen repulsive Wechselwirkungen. Zusätzlich kann durch die Rotation des magnetischen Feldes in der Zellebene auf Anordnungen von Partikeln ein Drehmoment ausgeübt werden. Limitiert durch auftretende Reibungskräfte mit dem Lösungsmittel können die Teilchen der Rotation des äußeren Feldes bis zu einem gewissen Grad folgen, abhängig von der in Abschnitt 2.2.4 beschriebenen Mason-Zahl. Dazu wurde in Abbildung 4.15 die Drehfrequenz eines Clusters aus zwei paramagnetischen Partikeln in Abhängigkeit der Rotationsfrequenz des magnetischen Feldes für verschiedenen Betriebsspannungen der Spulen aufgezeichnet. Bei sehr schneller Rotation des Feldes (im Experiment wurden meistens

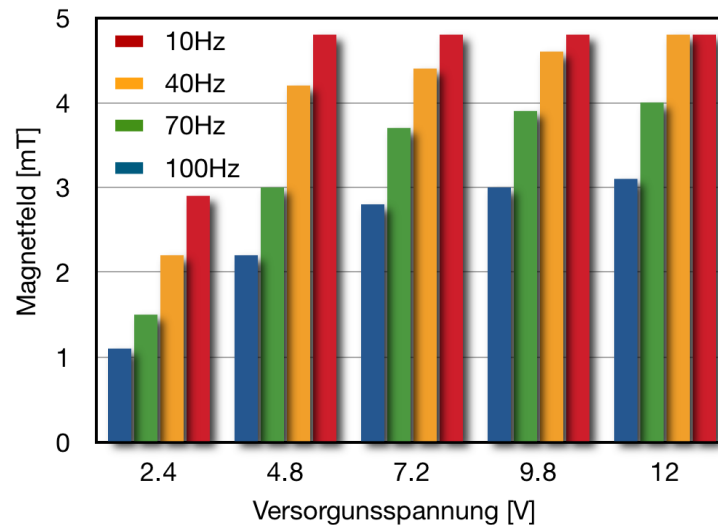


Abbildung 4.14: Magnetische Feldstärke in Abhängigkeit von der Rotationsfrequenz und der Versorgungsspannung.

100 Hz verwendet) können die Cluster dem äußeren Feld nicht mehr folgen und spüren somit abwechselnd attraktive und repulsive Kräfte, wie dies auch schon in Abbildung 4.3 zu sehen war. Da die attraktive Wechselwirkung in Gleichung 4.7 jedoch die repulsive in Gleichung 4.6 um einen Faktor 2 überragt, spüren die Teilchen bei sehr schneller Rotation des magnetischen Feldes Netto eine gemittelte, attraktive Kraft, die homogen in alle Richtungen der Ebene wirkt. Erst dieser Sachverhalt befähigt uns, mit Hilfe dieser Anordnung der Magnetfelder die Formierung kompakter Cluster von paramagnetischen Teilchen zu forcieren. Gleichzeitig erschwert es diese gemittelte Wechselwirkung zwischen den Partikeln, absolute Angaben über deren Stärke zu machen. Zusätzlich zu der homogenen Attraktion wirkt auf Verbände von Partikeln ein Drehmoment, das von einer geringen Phasenverschiebung zwischen der Orientierung des äußeren Felds und der Ausrichtung der magnetischen Momente verursacht wird. Über die Rotationsfrequenz des magnetischen Feldes kann somit das Verhältnis zwischen der gemittelten Attraktion zwischen den Teilchen und dem Drehmoment, das auf Cluster ausgeübt wird, beeinflusst werden.

4.4.2 Optische Pinzetten

Die Wirkungsweise optischer Pinzetten wurde bereits im Abschnitt 4.2.2.2 erläutert; an dieser Stelle soll deren Realisierung im Labor beschrieben werden. Abbildung 4.16 zeigt eine schematische Darstellung des optischen Teils unseres Versuchsaufbaus. Als Lichtquelle wird hier ein Laser der *Compass 1064* Serie der Firma *Coherent* mit 1064 nm Wellenlänge verwendet. Da infra-rotes Licht von den verwendeten magnetischen Partikeln nicht so

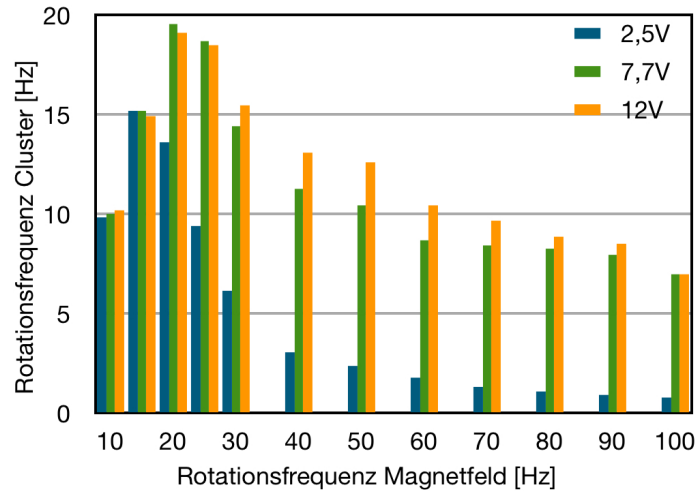


Abbildung 4.15: Es ist die Abhängigkeit der Rotationsfrequenz eines Paares von magnetischen Teilchen von der Drehfrequenz des magnetischen Feldes bei verschiedenen Spannungen an den Spulen dargestellt.

stark absorbiert wird, kann eine starke Erhitzung der Teilchen in einer optischen Falle vermieden werden. Der Laser wird durch eine Strahlaufweitung geführt, um die Apertur der akusto-optischen Deflektoren (AOD) optimal zu treffen. In den AODs können aus einem einzigen Laserstrahl beliebige Muster einer Vielzahl von Fallen erzeugt werden; die Funktionsweise wird im nächsten Abschnitt beschrieben. Über eine telezentrische Optik werden die Laserstrahlen in ein Objektiv mit 50-facher Vergrößerung der Firma *Leica* geführt. Das Objektiv fokussiert den Laser in die Messzelle, wo die Strahlen als optische Pinzetten wirken. Ein zweites Objektiv (*Zeiss*, 40-fache Vergrößerung) bildet die Zelle auf eine Farb-CCD Kamera *FO442SC* der Firma *Foculus* ab. Von dieser können auf einem Computer Videos aufgenommen werden.

4.4.3 Akusto-Optische Deflektoren

Ein AOD-System besteht aus einem Paar senkrecht aufeinander stehender AOD-Bausteine. In jedem dieser Bausteine befindet sich ein TeO_2 Kristall, in dem über Piezoelemente Schwingungen bestimmter Wellenlänge λ_S erzeugt werden können. Ein unter dem Bragg-Winkel α_B einfallender Laserstrahl (siehe Abbildung 4.17) wird an den Wellenfronten der Schallwelle gebeugt. Über kleine Variationen von λ_S kann der Winkel, unter dem die erste Beugungsordnung den Kristall verlässt in einem gewissen Winkelbereich $2\alpha_B \pm \Delta\Phi$ verändert werden. Durch zwei solcher, senkrecht aufeinander stehender, Bausteine kann also ein in z-Richtung einfallender Strahl in einen gewissen Bereich der x-y-Ebene abgelenkt werden, indem er sukzessive in beiden AODs gebeugt wird. Über geeignete Steuerelektronik

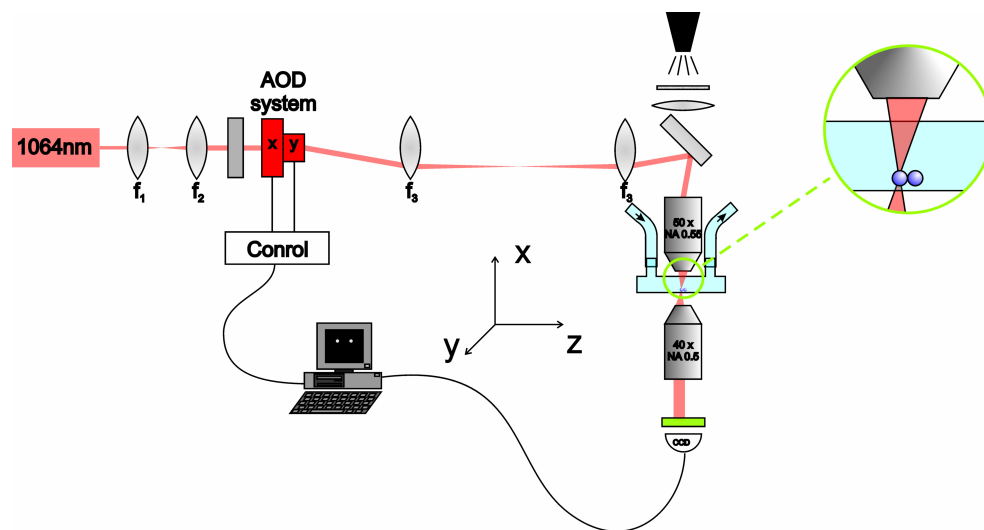


Abbildung 4.16: Schema des experimentellen Aufbaus: Ein Laser mit 1064 nm Wellenlänge wird über eine Strahlaufweitung in die akusto-optischen Deflektoren geführt. Durch ein Teleskop werden die Strahlen in ein Objektiv abgebildet. Das Objektiv fokussiert den Laser in die Messzelle; ein weiteres Objektiv bildet die Zelle auf eine CCD-Kamera ab.

der Firma *Aresis* ist man in der Lage, die x- und y-Position einer Falle in der Probenebene bequem über einen PC zu steuern. In diesem Fall wurden AODs der Firma *Opto-Electronic* verwendet, bei denen die erste Beugungsordnung von Licht mit 1064 nm Wellenlänge bei einer Betriebsfrequenz von 75 MHz keine Richtungsänderung bezüglich des einfallenden Laserstrahls erfährt. Die AODs können mit einem Frequenzspektrum von (75 ± 15) MHz betrieben werden, was einen maximalen Ablenkwinkel von etwa $\pm 0,6^\circ$ ergibt. Mit der oben beschriebenen optischen Abbildung dieser abgelenkten Laserstrahlen durch eine entsprechende telezentrische Optik und ein Objektiv mit 50-facher Vergrößerung können in der Probenebene in einem Bereich von etwa $200 \mu\text{m} \times 200 \mu\text{m}$ beliebig optische Fallen erzeugt werden. In diesem Bereich ist die Intensität einzelner Fallen, wenn gewünscht, näherungsweise konstant. Andernfalls kann über die Amplitude der Schallwellen im Kristall der AODs ebenfalls die Intensität des gebeugten Lichts variiert werden.

Damit sind die Möglichkeiten eines AODs aber noch nicht erschöpft. Wie Abbildung 4.17 rechts zeigt, können aus einem einfallenden Laserstrahl eine Vielzahl von Einzelfallen kreiert werden. Dazu wird die erste Beugungsordnung des Laser in einem Moment um den Winkel Φ_1 abgelenkt; anschließend wird im Kristall für einige Mikrosekunden eine destruktive Welle erzeugt, so dass in diesem Zeitraum kein Licht in erster Ordnung gebeugt wird. Dann wird wieder eine Schallwelle einer anderen Wellenlänge erzeugt, die den Laser nun unter einem anderen Winkel Φ_2 für einige Mikrosekunden ablenkt. Auf diese Weise können beliebige Muster mit Hunderten von einzelnen Fallen erzeugt werden, die nacheinander mit 100 kHz abgetastet werden. Eine einzelne Falle wird dabei jeweils nur sehr kurz be-

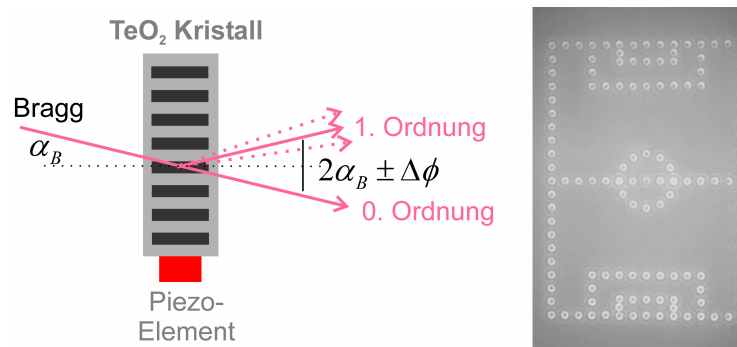


Abbildung 4.17: Links: Ein unter dem Bragg-Winkel α_B einfallender Strahl wird an der im Kristall erzeugten Schallwelle mit Wellenlänge λ_S gebeugt. Durch leicht unterschiedliche λ_S wird der Strahl unter leicht unterschiedlichen Winkeln $2\alpha_B \pm \Delta\Phi$ reflektiert. Rechts: Aus einem einfallenden Strahl können beliebige Muster hunderter einzelner Fallen erzeugt werden.

leuchtet. Die Scanfrequenz der AODs ist allerdings so hoch, dass eingefangene Objekte nur eine quasistatische Falle spüren. Zudem ist es möglich, die so erzeugten Muster zeitlich in der Position und Intensität einzelner Fallen zu variieren. AODs bieten somit ein vielseitiges Werkzeug, mit dem einerseits computergesteuert sehr bequem einzelne Objekte mittels optischer Pinzetten eingefangen und bewegt werden können. Andererseits können mit Hilfe des AODs komplexe und zeitliche veränderliche Potentiallandschaften für mikroskopische Objekte wie kolloidale Partikel erzeugt werden.

Nachdem im letzten Kapitel die nötige experimentelle Basis für die Verwirklichung der entwickelten Strategie zur Herstellung verschiedener mikrofluidischer Bauteile geschaffen wurde, sollen in diesem Kapitel die damit erzielten Ergebnisse präsentiert und diskutiert werden. Dazu wird anhand einiger einfacher, aber grundlegender Operationen zunächst die prinzipielle Realisierbarkeit des entwickelten Konzepts gezeigt. Schon die große Anzahl an Bauteilen mit verschiedenen Funktionen demonstriert die vielseitige Einsetzbarkeit der verwendeten Techniken. Darüber hinaus soll gezeigt werden, dass es hier mit relativ einfachen Mitteln möglich ist, eine Vielzahl von Bauelementen gleichzeitig zu betreiben. Deren Funktion wird dabei individuell über den Einfluss der relevanten Geometrien definiert. Zusätzlich wird das Potential unserer Methode offenbart, komplexe Funktionen durch synchronisierte Kooperation einzelner Bauteile zu übernehmen. Dieses Potential wird dabei ebenso Gegenstand der Diskussion sein, wie weitere Vergleiche mit bereits bestehenden Ansätzen, wie sie schon in Kapitel 3 vorgestellt wurden.

5.1 Bildung von Partikel-Clustern

Die Fähigkeit, die aktiven Komponenten von mikrofluidischen Elementen direkt vor Ort aus einzelnen Bausteinen zusammenzusetzen, ist ein erheblicher Gewinn für die Realisierung von einzelnen Funktionen. Nun geht es auch darum, ein realistisches Konzept für die Aggregation einer großen Zahl von funktionierenden Bauteilen mit experimentell sinnvollem Einsatz an Zeit und Aufwand vorzuschlagen und dessen Anwendbarkeit zu demonstrieren. In Kapitel 4.2.2.1 wurde die prinzipielle Wechselwirkung paramagnetischer Partikel mit äußeren Feldern und mit anderen Teilchen beschrieben, in diesem Abschnitt steht die experimentelle Situation eines rotierenden magnetischen Feldvektors in der Probenebene im Vordergrund. Durch den Einsatz dieser rotierender Kraftfelder wird die selbst-organisierte und reproduzierbare Anordnung von magnetischen Partikeln zu Verbänden mit definierten

Geometrien gezeigt.

5.1.1 Rotierende Magnetfelder

Mit der im Abschnitt 4.2.2.1 beschriebenen Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den, durch äußere Felder induzierten, magnetischen Momenten können attraktive und repulsive Kräfte zwischen den Partikeln beliebig erzeugt werden. Für den erfolgreichen Einsatz im Experiment muss dieser Ansatz noch um einen weiteren Aspekt ausgebaut werden: für die Realisation von magnetisch getriebenen Pumpen, Ventilen und ähnlichem werden rotierende Magnetfelder verwendet. Die paramagnetischen Teilchen befinden sich in Kanälen, deren Höhe etwa dem Partikeldurchmesser entspricht. In der Ebene dieser Kanalstruktur wird jetzt ein rotierendes magnetischer Feldvektor erzeugt [118, 119].

Intuitiv würde man erwarten, dass sich dadurch lange Ketten von Partikeln bilden, die dem rotierenden Feld folgen. Für langsame Drehfrequenzen ω des Felds ist dies auch korrekt. Bei schneller rotierendem Feld können die Ketten dem äußeren Feld aufgrund des Widerstands des Lösungsmittels nicht mehr folgen [94, 95, 120], reißen ab und falten sich zusammen. Ein Maß dafür, bei welchen Systemparametern dieses Abreißen stattfindet, liefert die bereits im Abschnitt 2.2.4 eingeführte Mason-Zahl, die das Verhältnis von den magnetischen Kräften zur Reibung angibt. Bei sehr schnell rotierendem Feld, im Experiment ist üblicherweise $\omega = 100$ Hz, spüren die Partikel nur noch eine homogene Attraktion in alle Richtungen in der Ebene, wie auch eine Mittelung des Wechselwirkungspotentials in Abbildung 4.3(b) über alle Winkel Φ zeigt. Abbildung 5.1 deutet diese attraktiven Kräfte im rotierenden magnetischen Feld an.

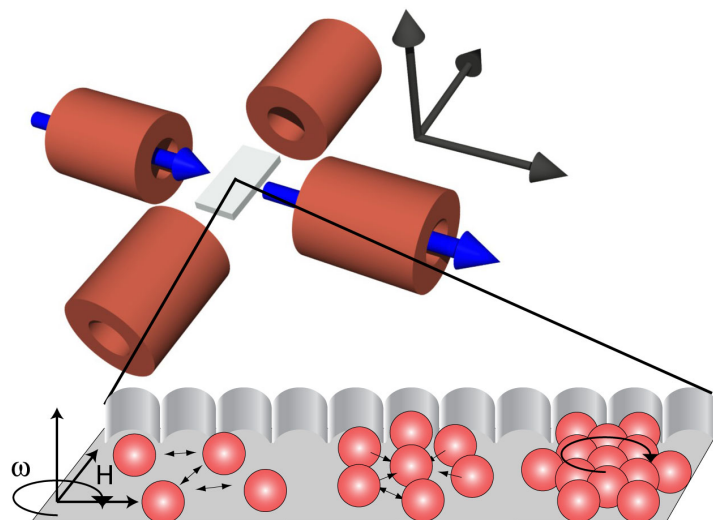


Abbildung 5.1: Das rotierende magnetische Feld erzeugt attraktive Kräfte zwischen einzelnen Partikeln in der Probe. Aus [121].

Da durch die schnelle Rotation des Feldes immer ein gewisser Phasenversatz zwischen dem externen Feld \vec{B}_{ext} und den dadurch erzeugten Momenten \vec{M} vorhanden ist, wirkt auf Cluster von magnetischen Partikeln zusätzlich zur Attraktion noch ein Drehmoment $\vec{\Gamma} = \vec{M} \times \vec{B}_{ext}$. Dieses Drehmoment tritt dabei nur bei Clustern auf, deren magnetische Suszeptibilität anisotrop ist [122]. Im Experiment kann allerdings beobachtet werden, dass auch absolut symmetrische Cluster und sogar einzelne Partikel im äußeren Feld rotieren. Die Ursache ist in der bereits erwähnten, herstellungsbedingten Variation der Magnetisierbarkeiten von unterschiedlichen Partikeln [101, 109] zu suchen. Auch in einzelnen Teilchen sind die eingelagerten Eisenoxidcluster anisotrop verteilt, so dass auch diese im äußeren Magnetfeld rotieren.

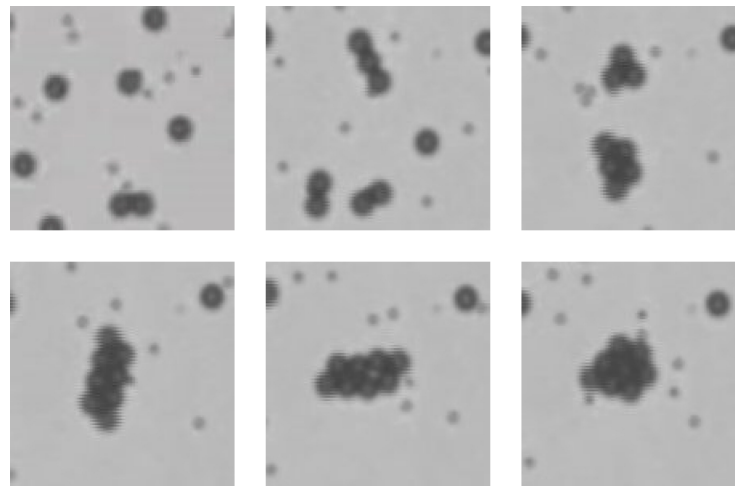


Abbildung 5.2: (a) *Paramagnetische Partikel in einer zweidimensionalen Kammer.* (b) *Ein rotierendes Magnetfeld wird angelegt; die Partikel ziehen sich an und rotieren.* (c) *Immer mehr Teilchen finden sich zusammen.* (d) *Die Clustergeometrie ist wegen der Reibung mit dem Lösungsmittel nicht die günstigste.* (e) *Der Cluster reorganisiert sich.* (f) *Möglichst kompakte Geometrien sind bevorzugt.*

Zur Veranschaulichung der Wirkungsweise der rotierenden Felder zeigt Abbildung 5.2 eine Gruppe einzelner Partikel in einer Kammer. Ein im Uhrzeigersinn rotierendes magnetisches Feld wird angeschaltet, einzelne Partikel finden sich zu Doublets zusammen und beginnen zu rotieren. Im Teilbild (d) hat der Verbund von Partikeln eine kompakte Form angenommen, die jedoch aufgrund der Reibung mit der umgebenden Flüssigkeit energetisch nicht die günstigste ist. Daher reorganisiert sich der Cluster in den Bildern (e) und (f) zu einer möglichst kompakten Geometrie um. An diesem Punkt können wir ansetzen, um selbst-organisiert Verbünde von Partikeln aufbauen zu lassen.

5.1.2 Selbstorganisierte Aggregation

Neben den Reibungskräften mit dem umgebenden Lösungsmittel bei der Rotation bevorzugt auch der Einfluss von einschränkenden Kanalgeometrien die Formierung kompakter Cluster. Die aktiven Komponenten der mikrofluidischen Bauteile werden direkt vor Ort in speziell gestalteten Kammern aufgebaut, die dem Partikel-Verbund meist nur wenig, und dadurch sehr definierten, Bewegungsspielraum bieten. Das bedeutet, dass die Form eines Clusters aus den paramagnetischen Teilchen im Besonderen auch durch die Geometrie der ihn umschließenden Kanalwänden bestimmt wird. Somit kann durch die Kombination von schnell rotierenden Magnetfeldern, des Helmholtz-Feldes und der Gestalt der räumlichen Begrenzungen die Aggregation verschiedenster Clustertypen über Attraktion, Repulsion und geometrische Effekte forciert werden.

5.1.2.1 Formierung verschiedener Cluster

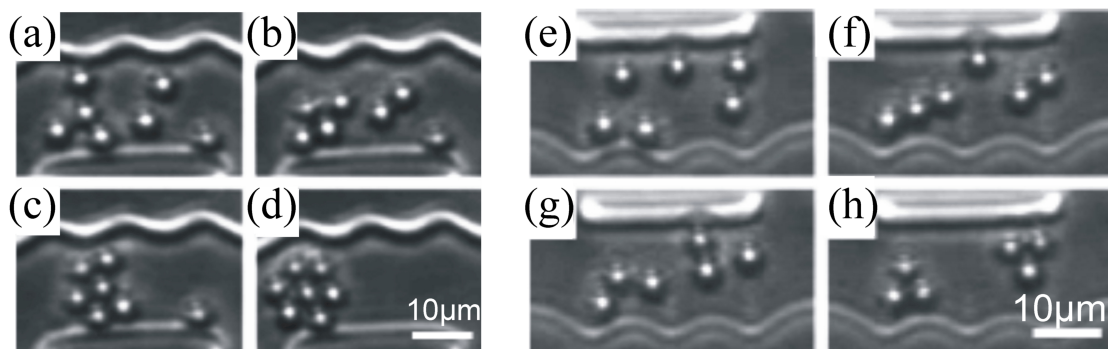


Abbildung 5.3: *Selbst-organisierte Aggregation verschiedener Clustertypen. (a) bis (d) zeigt die Formation eines symmetrischen Clusters aus sieben paramagnetischen Partikeln, die einem in der Ebene rotierendem magnetischen Feld ausgesetzt werden. Aufgrund des Widerstands des Lösungsmittels und durch Kollisionen mit den Kanalwänden wird die symmetrische Gestalt erzwungen. In (e) bis (h) zeigt sich der zusätzliche Einfluss des senkrecht zur Ebene erzeugten, permanenten Helmholtz-Feldes, das repulsive Kräfte zwischen Partikeln verursacht. Dadurch wird die Bildung von zwei symmetrischen Verbänden aus jeweils drei Teilchen bevorzugt. Aus [123].*

Abbildung 5.3 zeigt in den Teilen (a) - (d) die Formation eines symmetrischen Verbunds aus sieben paramagnetischen Partikeln. In Bild (a) sind die Teilchen in einer speziellen Kanalgeometrie zunächst ohne externes Magnetfeld abgebildet. Beim Aktivieren des rotierenden Feldes in (b) ziehen sich die Partikel gegenseitig an und beginnen, sich umeinander zu drehen. Letzten Endes wird die symmetrische Gestalt des Clusters in Bild (d) durch die Kollision des Verbunds mit den Wänden des Kanals erzwungen, in die der Cluster eingebettet ist. Die Aggregation dieser Art von Verbund geschieht also ohne zu-

sätzliche Einflussnahme von außen (beispielsweise durch optische Pinzetten), sondern ist alleine definiert durch selbst-organisierte Prozesse im äußeren magnetischen Feld.

Die zweite Hälfte der Abbildung 5.3 zeigt den Einfluss des Helmholtz-Feldes senkrecht zur optischen Ebene (vgl. Abschnitt 4.4.1). In Bild (e) sind sechs paramagnetische Teilchen, wiederum zunächst ohne externe Felder abgebildet. Durch Einschalten sowohl des rotierenden Magnetfeldes als auch des permanenten Helmholtz-Feldes in Teil (f) und (g) ergibt sich eine vollkommen andere Situation, als die oben beschriebene für die Bilder (a) - (d). Es zeigt sich zwar wiederum die Attraktion einzelner Partikel und das Rotieren der so gebildeten Verbände, allerdings bewirken die repulsiven Kräfte des Helmholtz-Feldes die Formation von zwei symmetrischen Clustern aus jeweils drei Teilchen, die sich gegenseitig abstoßen. Die repulsiven Kräfte beruhen auf der parallelen Ausrichtung der magnetischen Momente der Partikel, die sich aufgrund der geringen Kanalhöhe jedoch nicht übereinander anordnen können.

Hier zeigt sich ein interessanter Aspekt der speziellen Anordnung der magnetischen Felder: Über kurze Entfernungen wirken attraktive Kräfte, während bei größeren Distanzen Repulsion herrscht. Bei der Beschreibung der magnetischen Wechselwirkung zwischen zwei Teilchen in Abschnitt 4.2.2.1 wurde vernachlässigt, dass ein in einem Partikel erzeugtes magnetisches Moment ebenfalls das magnetische Feld an anderen Partikel erhöht. Berühren sich also einige Teilchen wie in Abbildung 5.3(h), ist das in Gleichung 4.5 hergeleitete Dipol-Dipol-Wechselwirkungspotential nicht mehr exakt. So kann über die richtige Balance der beiden Magnetfelder eine Situation geschaffen werden, wo kurzreichweitige Attraktion bei langreichweitiger Repulsion herrscht.

5.1.2.2 Stabilität der Cluster

Nachdem bisher die zentrale Fragestellung die nach der Art und Weise der Aggregation verschiedener Cluster war, steht nun deren Stabilität, wenn sie einmal ausgebildet sind, im Vordergrund. In Abbildung 5.4 sind verschiedene Clustertypen dargestellt, wie sie in den unterschiedlichen mikrofluidischen Bauteilen, die im folgenden präsentiert werden, in Verwendung sind. Es wurde jeweils aus der Anzahl der nächsten und übernächsten Nachbarn eines Partikels am Rande des Verbunds nach Gleichung 4.7 die potentielle Energie abgeschätzt, die zur Umlagerung des Teilchens wie in Abbildung 5.4 nötig ist.

Dargestellt ist jeweils die Ausgangssituation (schwarz gestrichelt) und der Zustand am Ende der Umlagerung (rot gestrichelt). Der Cluster in Bild (a) besitzt in seiner Ausgangssituation insgesamt 12 Partikelpaare, die sich gerade berühren. Die Mittelpunkte nächster Nachbarn sind genau $r_{NN} = 4,5 \mu\text{m}$ voneinander entfernt. Des weiteren finden sich 6 Paare im Abstand $r_{NNN} = \sqrt{3} \cdot r_{NN} \approx 7,8 \mu\text{m}$ als übernächste Nachbarn. Nach der Umlagerung finden sich 11 nächste und 5 übernächste Nachbarn. Höhere Ordnungen werden aufgrund der $1/r^3$ -Abhängigkeit des Potentials vernachlässigt. Die energetische Situation des Clusters vor und nach der Umstellung eines Teilchens verhält sich nach Gleichung 4.7 also wie

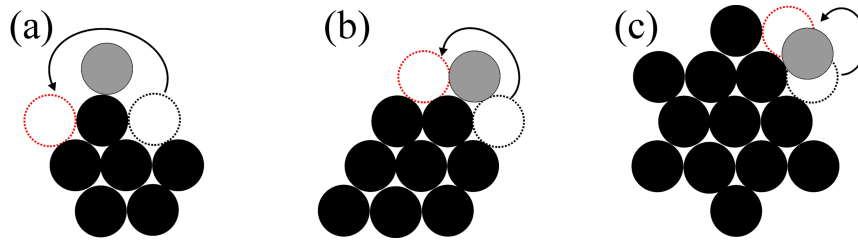


Abbildung 5.4: Anhand der Illustration kann die Höhe der Potentialbarriere abgeschätzt werden, die bei einer Umlagerung eines der Partikel am Rand des Clusters überquert werden muss. Die einzelnen Cluster sind recht stabil, auch wenn sie, wie im Falle des Zahnrads in (a), nicht in ihrem energetischen Grundzustand vorliegen.

$$\begin{aligned}
 -\frac{2\mu_0}{4\pi}M^2\left(\frac{12}{r_{NN}}+\frac{6}{r_{NNN}}\right) &: -\frac{2\mu_0}{4\pi}M^2\left(\frac{11}{r_{NN}}+\frac{5}{r_{NNN}}\right) = & (5.1) \\
 \frac{12\sqrt{3}+6}{\sqrt{3}r_{NN}} &: \frac{11\sqrt{3}+5}{\sqrt{3}r_{NN}} \approx \\
 1 &: 0,90.
 \end{aligned}$$

Der Cluster büßt also im Zuge der Umlagerung eines äußeren Teilchens mit dieser Abschätzung rund 10% seiner potentiellen Energie ein. Das einzelne Partikel muss bei dieser Umformung 3 nächste und 2 übernächste Nachbarn verlassen, um in eine Situation mit 2 nächsten und 1 übernächsten zu gelangen. Dabei muss das Teilchen eine Potentialbarriere überwinden, die etwa 70% höher liegt, als sein Grundzustand. Nach der Umformung hat das Partikel ca. 38% seiner Energie verloren.

Analog kann der Cluster in Bild (b) abgeschätzt werden: Hier liegt für das einzelne Teilchen die Barriere bei ca. 37% seiner ursprünglichen Energie. Mit dieser Näherung ist in diesem Fall die gesamte Wechselwirkungsenergie des Clusters vor und nach der Umlagerung identisch. Beim Zahnrad in Bild (c) muss ein äußeres Partikel ca. 34% seiner potentiellen Energie aufwenden, um sich umlagern zu können. Dabei verliert der gesamte Cluster etwa 1% seiner gesamten Energie.

Das bedeutet einerseits, dass ein Cluster, der sich gerade gebildet hat, nur unter erheblichem Energieaufwand deformiert werden kann, indem beispielsweise äußere Partikel abgeschert werden. Die assemblierten Verbände sind also vergleichsweise stabil. Auf der anderen Seite ermöglicht es die Höhe dieser Potentialbarrieren, Cluster zu bilden und zu stabilisieren, die nicht notwendigerweise in ihrem energetischen Grundzustand sein müssen. Beispielsweise liegt die potentielle Energie des Zahnrads in Abbildung 5.4(a) grob abgeschätzt um etwa 12% höher, als die des energetischen Grundzustands einer kompakteren Anordnung von 13 Partikeln. Wegen der relativ hohen Energie, die für eine Deformation aufgewendet werden muss, ist das Zahnrad, obwohl nicht in seiner energetisch günstigsten

Form, während des Experiments über eine lange Zeit stabil.

5.2 Strömungen in asymmetrischen Geometrien

Die symmetrischen Cluster, wie sie im letzten Abschnitt zur Demonstration der selbstorganisierten Aggregation gezeigt wurden, beeinflussen durch ihre Rotation im äußeren magnetischen Feld die Flüssigkeit in ihrer unmittelbaren Umgebung. Üblicherweise geht man bei hydrophilen Oberflächen von einer so genannten *no-slip* Randbedingung [124] aus. Das bedeutet, dass die Reibung zwischen einer Oberfläche und der ersten Lage der Flüssigkeitsmoleküle sehr groß ist, und sich diese Schicht dadurch mit der gleichen Geschwindigkeit wie die Oberfläche bewegt. Im Falle des sich drehenden Clusters bedeutet dies, dass durch die Rotation ein symmetrisches Strömungsfeld erzeugt wird, in welchem die Strömungsgeschwindigkeit von innen nach außen abnimmt, ein so genannter *Scherfluss*. Die Symmetrie des Strömungsfeldes lässt dabei darauf schließen, dass durch die Rotation zwar Flüssigkeit bewegt, aber nicht transportiert wird. Dieses Problem ist in gewissem Sinne analog zum Muscheltheorem in Abschnitt 2.3. Ein Freiheitsgrad der Bewegung reicht dort nicht aus, um sich bei kleinen Reynolds-Zahlen fortzubewegen (oder in diesem Fall, um Flüssigkeit zu transportieren). Für einen gerichteten Transport bedarf es demnach einer Möglichkeit, diese Symmetrie der erzeugten Strömung zu brechen.

5.2.1 Flüssigkeitstransport

Damit durch einen rotierenden Cluster Flüssigkeit transportiert werden kann, wird der symmetrische Verbund von sieben paramagnetischen Partikeln in eine spezielle Kanalgeometrie eingebettet. Dabei würde im Falle eines einfachen, geraden Kanals, in dem sich ein solcher Cluster dreht, auch das erzeugt Strömungsfeld absolut symmetrisch sein, wodurch sich im Gesamten die Flüsse zu Null addieren. Es muss also durch die Gestalt der Kanalwände gewährleistet sein, dass mehr Flüssigkeit auf einer Seite des Clusters bewegt wird, als auf der anderen. So ergibt sich Netto ein transportiertes Volumen. Dies kann dadurch erreicht werden, dass der Cluster in eine Vertiefung oder Mulde auf einer Seite eines sonst lang gezogenen Kanals eingesetzt wird, wie dies in Abbildung 5.5(a) skizziert ist. Diese Maßnahme bricht einerseits die Symmetrie des Systems und ermöglicht dadurch tatsächlich die Erzeugung einer Strömung entlang des Kanals. Der Strömungswiderstand unterscheidet sich im Bild oberhalb und unterhalb des rotierenden Clusters. Dadurch wird in einer Richtung mehr Flüssigkeit bewegt und es ergibt sich Netto ein transportiertes Volumen. Weiterhin fixiert die Ausbuchtung den rotierenden Cluster, da die weiterführenden Kanäle schlicht zu eng für den gesamten Teilchenverbund wäre. Hier deutet sich erstmals die sehr nützliche Eigenschaft unserer Technik an, größere bewegliche Teile *in-situ* an den dafür vorgesehenen Stellen aus einzelnen Bausteinen aufzubauen, die auch durch relativ enge Zuleitungen eingeflößt werden können. Diese Idee wurde bereits unter dem Stichwort *Ship-in-a-Bottle Assembly* ausgeführt.

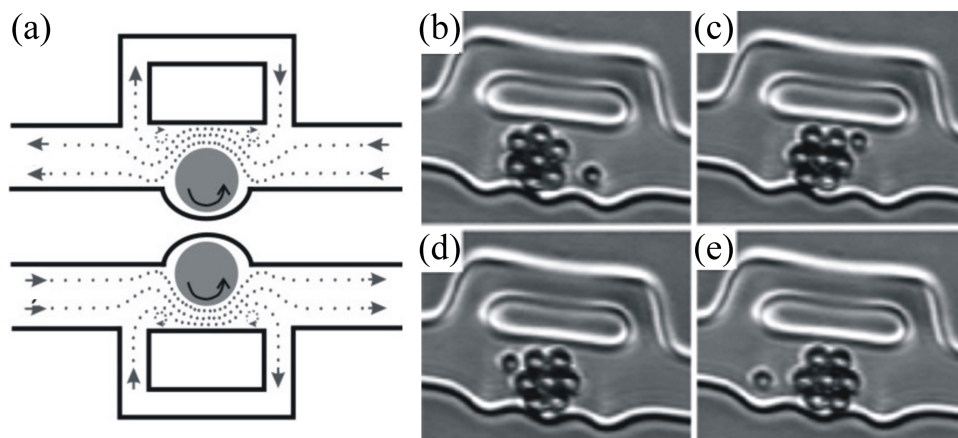


Abbildung 5.5: (a) Die Skizze verdeutlicht den Netto-Transport von Flüssigkeit, der durch den Symmetriebruch im Kanal ermöglicht wird. (b) - (e) In den video-mikroskopischen Aufnahmen können die erzeugten Strömungen anhand der Bewegung der nicht magnetischen Tracer-Partikel beobachtet werden. Aus [123].

Diese Art der Erzeugung von Strömungen wurde schon in [103, 123] ausführlich beschrieben. Dort finden sich auch detailliertere Informationen zu Pumpleistungen und anderen technischen Daten, ebenso wie Simulationen des vorgestellten Systems. Zusammenfassend bildet diese Realisierung eine sehr einfache und variable Möglichkeit, Flüssigkeit auf mikroskopischer Skala zu pumpen. Die Richtung des Transports kann dabei, wie in Abbildung 5.5(a) angedeutet, einerseits durch die Rotationsrichtung des Clusters, andererseits auch durch die Position der Vertiefung im Kanal definiert werden. Grundsätzlich könnte somit eine Vielzahl von diesen, auf dem Chip integrierten, Bauteilen parallel mit nur einem externen Feld assembliert, angetrieben und kontrolliert werden.

5.2.2 Transport und Richtung

Die im letzten Abschnitt vorgestellte Technik kann noch um einen interessanten Aspekt erweitert werden, indem ein dritter Zugang zu der Pumpkammer angebracht wird. Abbildung 5.6(a) zeigt eine solche Geometrie, wobei wiederum ein rotierender, symmetrischer Cluster aus sieben paramagnetischen Teilchen dazu benutzt wird, Strömungen in den Kanälen zu erzeugen. Hier wird allerdings die Symmetrie des Kanals durch den dritten Einlass gebrochen. In diesem speziellen Fall wird der Cluster im Experiment mit der optischen Pinzette vor einem der drei Kanäle festgehalten, wodurch wiederum in der Summe ein Fluss entlang der beiden offenen Kanäle erzeugt wird, wie in Abbildung 5.6(a) angedeutet.

Vor dem dritten Kanal mit dem fixierten, rotierenden Cluster ist die Situation wieder völlig symmetrisch, d. h. die Flussbilanz ist in diesem Fall ausgeglichen. Netto herrscht in

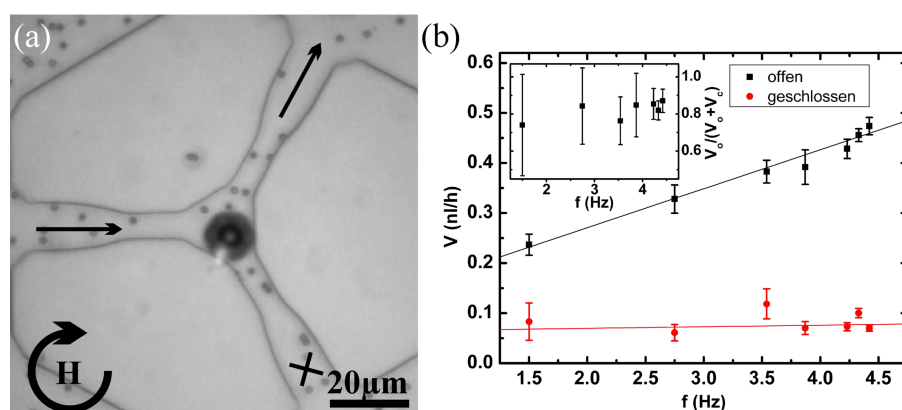


Abbildung 5.6: (a) Die mikroskopische Aufnahme zeigt ein Bauteil, in dem ein rotierender Cluster aus paramagnetischen Partikeln Flüsse durch zwei der Kanäle erzeugt, während ein dritter dadurch blockiert wird. Zur Visualisierung der Flüsse sind nicht-magnetische Tracer-Partikel zugegeben. (b) Transportiere Volumina V durch die offenen und durch den blockierten Kanal in Abhängigkeit von der Drehfrequenz f des Teilchenverbunds.

diesem Kanal trotz der Rotation des Clusters kein Fluss, was auch experimentell bestätigt wurde. Abbildung 5.6(b) zeigt dazu das aus der Tracer-Partikel Bewegung errechnete Volumen V_o , das durch die beiden „offenen“ Kanäle transportiert wird, in Abhängigkeit von der Rotationsfrequenz des Clusters. Zusätzlich ist das Volumen V_c dargestellt, das sich durch den „geschlossenen“ Kanal bewegt. Deutlich ist die erwartete, in guter Näherung lineare Abhängigkeit des entlang der gewünschten Kanäle gepumpten Volumens V_o von der Drehgeschwindigkeit des Partikelverbundes erkennbar. Im Gegensatz dazu ist der Transport V_c durch den blockierten Ausgang auf einem nahezu konstant niedrigen Niveau und beinahe unabhängig von der Drehfrequenz.

Das vorgestellte Bauteil stellt also eine Art Kombination aus Pumpe und Ventil dar. Der Cluster erzeugt Strömung entlang einer definierten Bahn, die durch seine Positionierung bestimmt werden kann. Gleichzeitig wird ein dritter Zulauf nahezu vollständig blockiert, indem der Cluster davor mittels optischer Pinzetten festgehalten wird. Erst diese Fixierung ermöglicht den Transport von Wasser durch die beiden anderen Kanäle; ein frei beweglicher Cluster würde in keinem der drei Eingänge Flüsse erzeugen. Die mit unseren Mitteln erreichbare Pumpleistung liegt im Bereich von etwa 0,5 nl/h, während der Fluss im blockierten Ausgang bei etwa 0,07 nl/h liegt. Ein Maß für die Effektivität dieses Bauteils liefert der Vergleich der beiden Pumpraten: Im kleinen Diagramm in Abbildung 5.6(b) ist dazu das Verhältnis $V_o/(V_o + V_c)$ ebenso in Abhängigkeit von der Drehfrequenz aufgetragen. Es ergibt sich eine Effektivität der Pumpe-Ventil-Kombination von etwa 80% bis 85%.

Die Verwendung von optischen Pinzetten zur Positionierung des Clusters stellt hier

einen gewissen Nachteil dar, da Laserstrahlen nur sehr punktuell eingesetzt werden können. Es wäre technisch schlicht zu aufwendig, eine Vielzahl von Lasern auf einen Chip zu integrieren. Daher wäre das beschriebene Bauteil in dieser Form nicht in großer Zahl in einem komplexen Netzwerk von Bauelementen verwendbar. Allerdings wird in bislang unveröffentlichten Arbeiten an der Universität von Ljubljana [125] eine Alternative zur Verwendung optischer Felder vorgeschlagen. Es wird demonstriert, dass über zusätzliche miniaturisierte Elektroden Cluster von magnetischen Partikeln beeinflusst und positioniert werden können. Solche Elektroden könnten problemlos auf einer Kombination aus mikrofluidischen und mikroelektronischen Chips integriert werden, ebenso wie miniaturisierte Spulen zur Erzeugung magnetischer Felder [87]. Ein solcher Symbiont wäre in der Lage, eine große Zahl individueller Bauteile unabhängig voneinander zu steuern. Mit modernen mikroelektronischen Chips ist auch die damit verbundene gesteigerte Komplexität der Kontrolleinheit problemlos realisierbar. Dies ermöglicht somit die Entwicklung vollständig integrierter Bauteile auf mobilen Systemen.

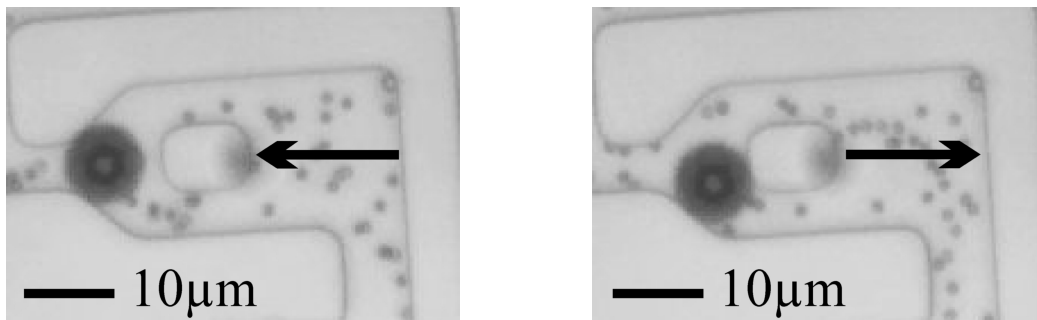
5.3 Passive Selektion von Strömungen

Wie sich bereits im letzten Abschnitt angedeutet hat, ist neben der Erzeugung von Strömungen durch ein miniaturisiertes Kanalnetzwerk auch das Leiten von Flüssen über den Chip ein wichtiger Aspekt. Dazu bedarf es einerseits Bauteilen, die als eine Art extern kontrollierbare „Weiche“ Flüsse gezielt über verschiedene alternative Bahnen lenken oder komplett blockieren können. Andererseits sind ebenso Bauelemente notwendig, die sensitiv auf, an anderer Stelle erzeugte, Strömungen reagieren können, wie beispielsweise Flusssensoren oder passive (d. h. nicht aktiv von außen kontrollierte) Ventile. Ein solches passives Bauteil ist Gegenstand dieses Abschnitts.

5.3.1 Rückflusssperre

Wiederum inspiriert von (mikro-) elektronischen Schaltungen wurde hier das mikrofluidische Analogon zu einer Diode realisiert, die Strom in einer Richtung ungehindert fließen lässt, während dieser in der Gegenrichtung blockiert wird. Im Makroskopischen wird ein solches Hilfsmittel im Zusammenhang mit Flüssigkeiten beispielsweise als *Rückflusssperre* oder *Rückschlagventil* bezeichnet. Abbildung 5.7 zeigt die mikroskopische Aufnahme eines solchen Bauteils, wie es mit Hilfe unseres experimentellen Ansatzes realisiert werden kann. Als aktive Komponente des Elements dient wiederum ein symmetrischer Cluster aus sieben paramagnetischen Teilchen, die mittels des rotierenden Magnetfeldes vor Ort in der engen Kammer assembliert wurden. Der Partikelverbund wird durch das äußere Feld stabilisiert und rotiert aufgrund des dadurch ausgeübten Drehmoments. Beim Abschalten des magnetischen Feldes zerfällt der Cluster wieder in seine Einzelteile.

In der Abbildung geben die schwarzen Pfeile die Richtung der außerhalb des Ventils erzeugten Flusses an. Bewegt sich das Wasser wie im Bild (a) von rechts nach links durch



(a) Hier wird der Cluster von der Strömung vor den einzigen Auslass nach rechts gedrückt und blockiert diesen.

(b) Der Cluster bewegt sich vor einen der beiden Ausgänge nach rechts, lässt aber Fluss durch den anderen zu.

Abbildung 5.7: Das Bauteil entspricht einer Diode in elektronischen Schaltungen, die Ströme in der einen Richtung zulässt und in der anderen unterdrückt. Im Zusammenhang mit Flüssigkeiten spricht man von einer Rückflusssperre. Aus [121].

das Bauteil, wird der Cluster von dem Druck der Strömung vor den einzigen Auslass zur linken Seite hin gedrückt. Dadurch wird dieser Kanal verschlossen und der äußere Fluss in dieser Richtung unterdrückt. Fließt im Gegensatz dazu Wasser von links nach rechts wie im Bild (b), bewegt sich der Cluster ebenfalls nach rechts, bis er vor einem der beiden Auslässe in dieser Richtung zum Halten kommt. Durch den zweiten Kanal kann aber weiterhin die Flüssigkeit strömen. Das Bauteil in Abbildung 5.7 übernimmt also exakt die Aufgaben einer Rückflusssperre, die Fluss in eine Richtung zulässt, während es die andere Richtung blockiert. Eine Kombination solcher Bauelemente kann beispielsweise zum Gleichrichten von oszillierenden Strömen genutzt werden.

5.3.2 Diskussion

Durch die Verwendung von sphärischen Objekten kann ein rechteckiger Kanalquerschnitt nie vollständig verschlossen werden; die Effizienz des Bauteils ist also schon allein dadurch beschränkt. Zusätzlich stellt die Rotation des Clusters in diesem Fall ein, der erwünschten Wirkungsweise eher hinderliches, aber leider unvermeidliches, Merkmal des Gesamtsystems dar. Dass sich der Cluster dreht, ist für die Funktion des Bauteils nicht notwendig; die Erzeugung von attraktiven Kräften zwischen den Partikeln allerdings ist untrennbar an die Ausübung eines Drehmoments auf die Teilchenverbände gekoppelt. Dass durch die Rotation, ähnlich wie bei den Bauteilen im vorigen Abschnitt 5.2, starke Flüsse von dem Cluster im Bauteil erzeugt werden, vermindert ebenfalls die erreichbare Effizienz eines solchen Bauelements. Die Effektivität ϵ wurde analog zur Definition im Abschnitt 5.2.2 errechnet, wo das Verhältnis der Flussraten bei offenem Ventil, V_o , und geschlossenem, V_c , wie folgt errechnet wurde: $\epsilon = \frac{V_o}{V_o + V_c} \approx 0,64$.

An den Beispielen der bisher präsentierten Bauteile lässt sich bereits ein wichtiger Aspekt unserer Technik ablesen: Die lokale Geometrie der Bauelemente hat einen entscheidenden Einfluss auf deren Funktion. Es kamen bei der Pumpe in Abschnitt 5.2.1, bei der Kombination aus Pumpe und Ventil (Abschnitt 5.2.2) sowie bei der Rückflusssperre in diesem Abschnitt jeweils ein rotierender, symmetrischer Cluster zum Einsatz, der aus sieben paramagnetischen Partikeln aufgebaut ist. Ein identischer Teilchenverbund, der sich auf dieselbe Art und Weise im gleichen äußeren magnetischen Feld bewegt, kann also, abhängig von der Beschaffenheit seiner unmittelbaren Umgebung, völlig verschiedene Aufgaben erfüllen. Dies ist dahingehend ein wichtiger Punkt, dass mit dem Anspruch, eine weithin einsetzbare Technik als Basis für den vielseitigen Einsatz in mikrofluidischen Anwendungen zu entwickeln, auch eine Reihe unterschiedlicher Operationen zur gleichen Zeit innerhalb eines Chips durchgeführt werden können müssen. Der Erfolg unserer Methode gründet sich nicht nur auf die Demonstration der Funktionsweise diverser Bauteile, sondern auch diese gleichzeitig und unabhängig voneinander mit nur einem äußeren Kraftfeld kontrollieren und angetrieben zu können.

5.4 Kopplung von Rotation und Translation

Die Tatsache, dass über das externe Magnetfeld außer einer attraktiven Wechselwirkung auch immer ein Drehmoment auf einzelne Teilchen und Verbände von Partikeln ausgeübt wird, eröffnet eine weitere Möglichkeit, Flüssigkeiten zu manipulieren. Wenn es möglich ist, die Rotation der Cluster an eine Translation entlang eines Kanals zu koppeln, indem sich der Cluster beispielsweise an der Wand „abrollt“, können auf diese Art und Weise sehr elegant und effektiv Flüssigkeitsvolumina bewegt und transportiert werden. Die grundsätzliche Idee der Kopplung einer Drehbewegung an eine Fortbewegung ist dabei dem mechanischen Prinzip eines Zahnstangengetriebes entnommen. Hier bewegt sich ein Zahnrad durch seine Rotation über das entsprechende Gegenstück einer Zahnstange fort. Verschiedene Ansätze rotierender Objekte, die entlang entsprechender Oberflächen geführt werden, sind in Abbildung 5.8 dargestellt. Das Gegenstück für ein rotierendes Quadrat ist eine Anordnung von Katenoiden ($y = -\cosh(x)$), für andere Ansätze muss die Form entsprechend angepasst werden.

Soll dieser Mechanismus nun auf mikrofluidische System übertragen werden, ist dafür lediglich eine korrespondierende Wandgeometrie für einen bestimmten Clustertypus notwendig. Eine Möglichkeit bestünde darin, den symmetrischen Verbund aus sieben Teilchen zu verwenden, wie er schon in den Bauteilen der letzten Abschnitten wiederholt zum Einsatz kam. Abbildung 5.8 zeigt diesen Fall in der Mitte. Dabei würden kleine Ausbuchtungen an der Wand in die Zwischenräume der benachbarten Partikel greifen, und der Cluster würde sich dementsprechend durch Drehung entlang des Kanals fortbewegen. Dazu ist auf der Gegenseite eine glatte Wand nötig, die ein Ausweichen des Clusters verhindert und ihn in der Zahnstruktur hält. Die experimentelle Realisation der gezahnten Wand für den sym-

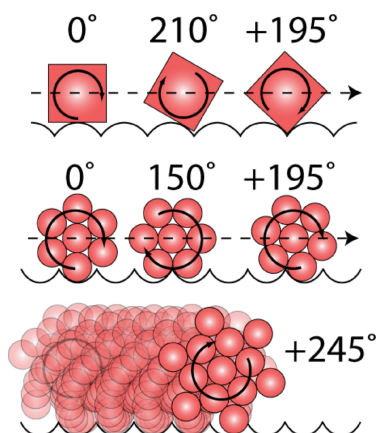


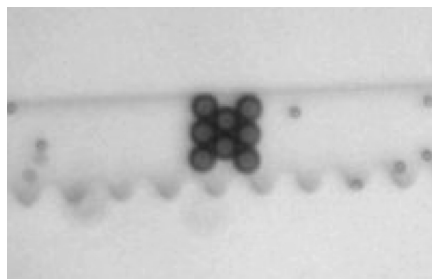
Abbildung 5.8: Es sind verschiedene Körper mit deren korrespondierenden Gegenstück gezeigt. Durch Rotation können bewegen sich die Formen fort. Aus [121].

metrischen Siebener-Cluster ist mit unseren Mitteln allerdings nahezu unmöglich, da die Auflösungsgrenze des Lithographie-Prozesses bei etwa $3 \mu\text{m}$ liegt.

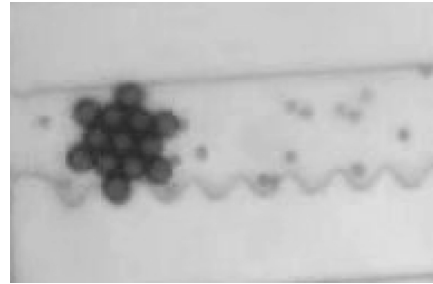
Um die Herstellung der Strukturen im Rahmen unserer Möglichkeiten mit den Methoden der *Soft Lithography* zu ermöglichen, musste für eine Wandgeometrie mit größerer Verzahnung das passende Gegenstück gefunden werden. Abbildung 5.9 zeigt dazu zwei Ansätze, die sich einer solchen Kanalgeometrie mit unterschiedlichen eingeschlossenen Clustern bedienen, wobei beide Typen in der Lage sind, sich über die Verzahnung fortzubewegen. Abbildung 5.9(a) zeigt einen Ansatz aus acht magnetischen Teilchen, die einen Cluster in 'H'-Form bilden, welcher an seinen gegenüberliegenden Seiten zwei Punkte bietet, die in die Zahnstruktur greifen können. Dadurch bewegt sich dieser Typ bei einer vollständigen Drehung nur sehr unregelmäßig im Kanal um zwei Schritte fort, weshalb dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde. Abbildung 5.9(b) zeigt einen Cluster in Form eines Zahnrads, der aus 13 Partikeln besteht. Dieser greift pro Umdrehung jeweils sechsmal in die Verzahnung und bewegt sich somit viel gleichmäßiger und schneller fort, als die 'H'-Geometrie. Das Zahnrad ist schematisch auch in Abbildung 5.8 dargestellt.

5.4.1 Transport von Flüssigkeit

Falls die Höhe der Kanäle ungefähr dem Durchmesser der magnetischen Partikel entspricht, ein Cluster die Struktur also mehr oder weniger abschließt, kann mit Anordnungen, wie die in Abbildung 5.9 gezeigten, Flüssigkeit verschoben werden. Ein Cluster würde durch seine Translation Wasser vor sich her schieben; auf der Gegenseite müsste Flüssigkeit nachfließen. Natürlich unterliegt diese Art des Transportes von Flüssigkeit wiederum der Einschränkung, dass kugelförmige Objekte benutzt werden, um einen rechteckigen Kanal abzuschließen. Vergleicht man die Projektion einer Kugel mit Radius R mit der Fläche eines Quadrats



(a) 'H'-förmiger Cluster aus 8 Partikeln.



(b) Zahnrad-Cluster aus 13 Partikeln.

Abbildung 5.9: Es sind verschiedene Clustertypen mit der entsprechenden Wandgeometrie dargestellt. Die Rotation der Verbände erzeugt gerichtete Bewegung.

mit Seitenlänge $2R$, ergibt sich eine Abdeckung zu 78,5%. Damit kann die maximal erreichbare Effizienz der Bauteile nach oben hin abgeschätzt werden. Um durch die Translation eines Teilchenverbundes kontinuierlichen Transport von Flüssigkeit durch mikrofluidische Kanäle zu realisieren, wären sehr lange Bahnen mit gezähnten Wänden nötig, an denen Cluster stetig in eine Richtung bewegen würden. Da dies in der Praxis eher ungünstig ist, kann alternativ ein oszillierender Fluss durch einen hin- und herlaufenden Cluster erzeugt werden. In diesem Fall wäre dann ein weiteres Bauteil notwendig, welches den oszillierenden Fluss gleichrichtet, um so gerichteten Transport zu gewährleisten. Das makroskopische Pendant zu diesem Vorgang stellt die in Abbildung 5.10 gezeigte *Kolbenpumpe* dar, bei der in einem ersten Arbeitsschritt Volumen aus einem Reservoir angesaugt wird und in einem zweiten Schritt, gesteuert durch ein Ventil, in ein anderes Reservoir wieder ausgestoßen wird.

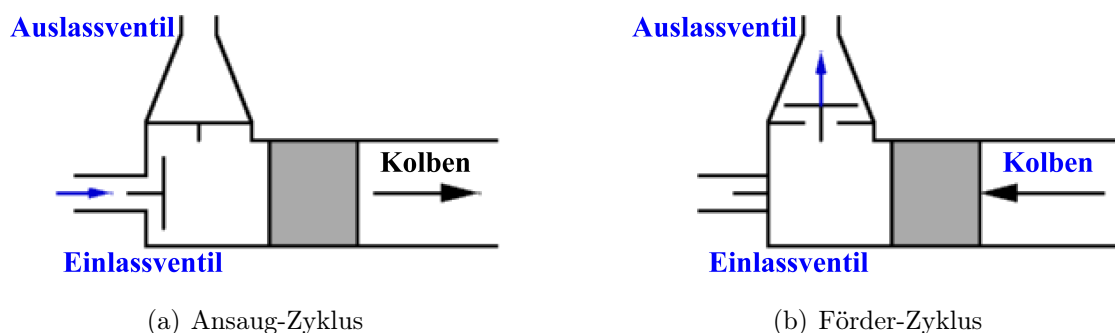


Abbildung 5.10: Funktionsweise einer Kolbenpumpe. Aus www.wikipedia.de.

5.4.2 Gleichrichtung von Flüssen

Eine Möglichkeit, solche Ventile mit unserer Technik herzustellen, ist bereits in Abschnitt 5.3 vorgestellt worden. Tatsächlich wurde eine erste miniaturisierte Kolbenpumpe mit dieser Rückflusssperre realisiert, wie dies in Abbildung 5.11 dargestellt ist. Bild 5.11(a) entspricht dabei der skizzierten Anordnung in Abbildung 5.10, wo ein Cluster als „Kolben“ abwechselnd Flüssigkeit durch das eine Rückflussventil ansaugt und anschließend durch das andere Ventil ausstößt. Bei jedem Zyklus wird so, abzüglich der Verluste, das Kolbenvolumen gefördert. Abbildung 5.11(b) zeigt eine so genannte Doppelkolbenpumpe, bei der sich auf beiden Seiten des Kolbens zwei Ventile zum Gleichrichten des Flusses befinden. Je nach Bewegungsrichtung des Pumpclusters sind, wie in der Abbildung zu sehen, jeweils zwei Ventile geöffnet und zwei geschlossen. Auf diese Weise wird immer Flüssigkeit oben im Bild angesaugt und durch den unteren Ausgang gepumpt. Damit entspricht der Ansaugzyklus auf der einen Seite dem Förderzyklus auf der anderen, und die Fördermenge beträgt in diesem Fall das doppelte Kolbenvolumen pro Zyklus.

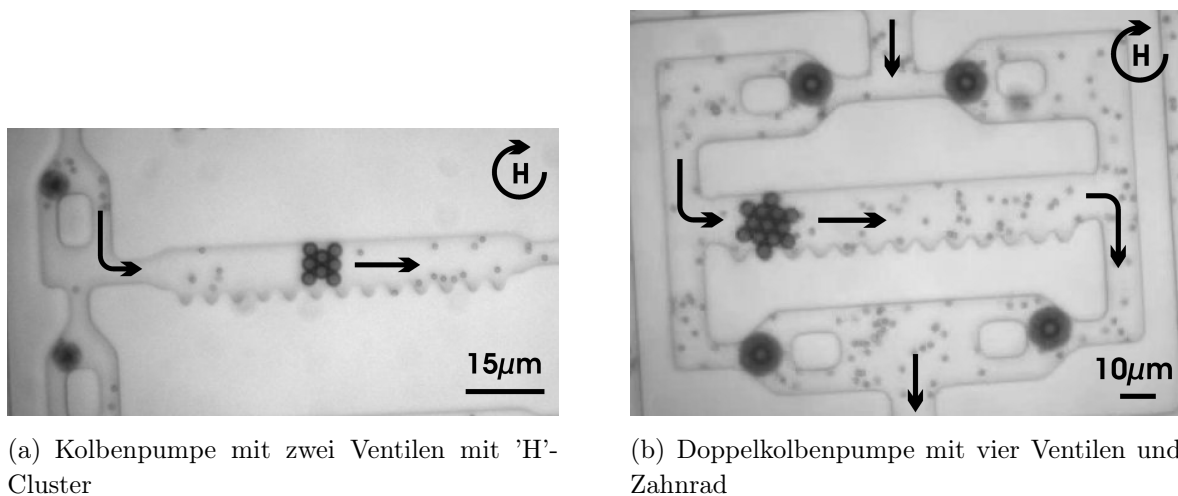


Abbildung 5.11: Es sind verschiedene Kolbenpumpen mit unterschiedlichen Pump-Clustern und passiven Rückflusssperren dargestellt, die die oszillierenden Strömungen gleichrichten.

Wie bereits in Abschnitt 5.3 diskutiert, arbeiten die Rückflussventile aufgrund der Eigenrotation der Cluster nicht sehr effektiv. Aus diesem Grunde wurde alternativ eine andere Möglichkeit zur Leitung von Strömungen realisiert. Im Gegensatz zu den passiven Rückflusssperren handelt es sich hierbei um ein Ventil, welches von außen über die Drehrichtung des magnetischen Felds eingestellt werden kann. Da die Rotationsrichtung des Felds jedesmal umgekehrt werden muss, wenn der Pumpcluster das Ende des verzahnten Kanals erreicht, ist die damit verbundene Invertierung des Flusses automatisch synchronisiert mit der Stellung eines solchen aktiven Ventils. Somit kann auch auf diesem Weg der

oszillierende Fluss des hin- und herlaufenden Clusters gleichgerichtet werden.

Abbildung 5.12 zeigt eine vollständige Doppelkolbenpumpe, die in diesem Fall mit lediglich zwei aktiven Ventilen auskommt. Die aktive Komponente des Ventils wird hier durch einen rautenförmigen Cluster aus neun magnetischen Partikeln gebildet. Der Teilchenverbund befindet sich in einer recht engen Kammer, so dass er sich trotz des rotierenden magnetischen Felds nicht kontinuierlich drehen kann. Stattdessen bewirkt das Drehmoment, dass auf die magnetischen Partikel ausgeübt wird, lediglich ein „Umschalten“ zwischen zwei stabilen Positionen, wie dies in der Abbildung 5.12(d) dargestellt ist. Je nach Position des Clusters wird dann der Fluss durch einen der beiden Kanäle nach oben oder unten blockiert. Dies bewirkt, dass unabhängig von der Bewegungsrichtung des Pumpclusters jeweils Wasser von oben angesaugt und gleichzeitig nach unten aus der Struktur gedrückt wird.

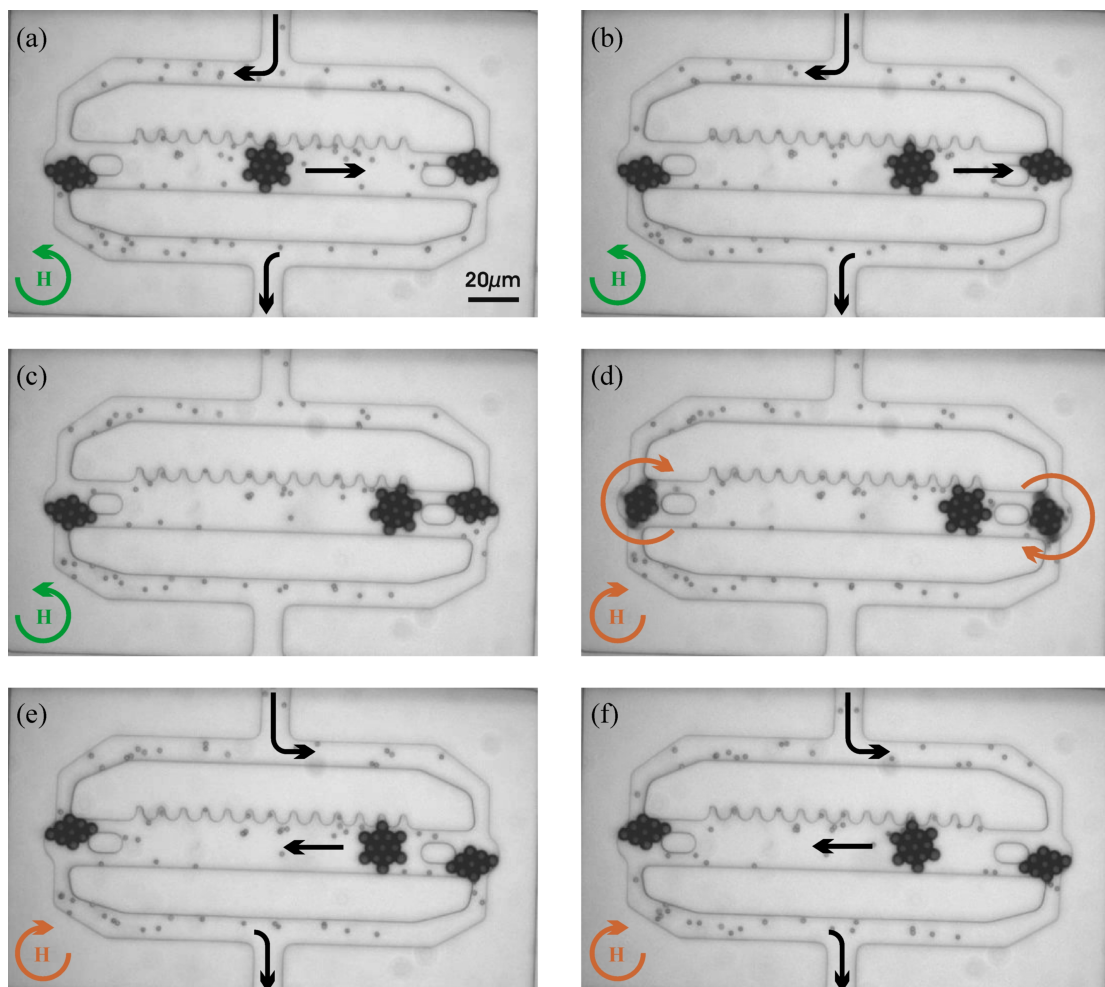


Abbildung 5.12: Es ist eine Doppelkolbenpumpe mit zwei aktiven Ventilen dargestellt. Die Ventile kippen je nach Drehrichtung des äußeren magnetischen Felds zwischen zwei stabilen Stellungen hin und her, bei denen jeweils ein Kanal blockiert ist.

5.4.3 Diskussion

Obwohl erneut kugelförmige Objekte zum Verschließen eines rechteckigen Kanals verwendet werden, arbeitet dieses Bauteil, verglichen mit dem passiven Rückflussventil, deutlich effizienter. Dadurch dass das Kipp-Ventil nicht frei rotieren kann, und somit selbst keine Strömungen erzeugt, ist dieses Bauteil für den Einsatz an der Kolbenpumpe deutlich zu bevorzugen. Allerdings handelt es sich dabei um zwei grundsätzlich verschiedene Bauteile, die nur bedingt miteinander vergleichbar sind. Die Rückflusssperre ist ein rein passives Bauelement, das auf die Präsenz von Strömungen reagiert, ansonsten aber nicht von Außen zu beeinflussen ist. Das Gegenteil ist bei dem Ventil der Fall, das analog einer Weiche von Außen über die Rotationsrichtung des magnetischen Feldes geschaltet werden kann. Beide Bauteile können sich mit ihren individuellen Eigenschaften für spezielle Anwendungen eignen.

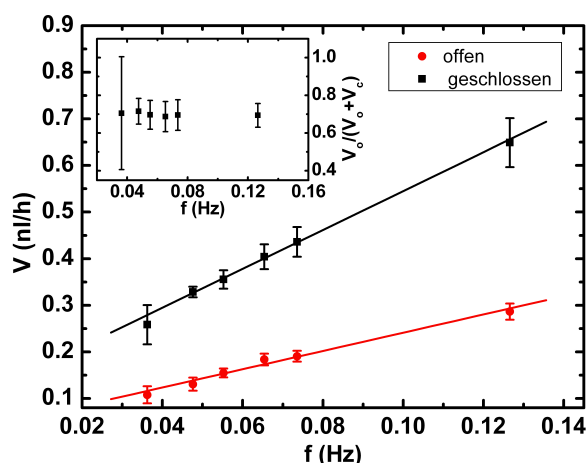


Abbildung 5.13: Der Graph zeigt die beiden Flussraten V , die durch ein geöffnetes und ein geschlossenes Ventil hindurch gemessen wurden, in Abhängigkeit von der Rotationsfrequenz f des Zahnrad. Aus den beiden Flussraten kann die Effizienz η des Ventils errechnet werden (siehe kleines Diagramm).

Analog zu den Abschnitten 5.2.2 und 5.3 wurde die Effizienz der Ventile ermittelt. Abbildung 5.13 zeigt dazu die beiden Pumpraten in Abhängigkeit von der Drehfrequenz des Zahnrad-Clusters. Wie erwartet hängen die Flussraten linear von der Geschwindigkeit des Pump-Clusters ab, wobei das Volumen, das durch geöffnete Kanäle fließt, V_o , ungefähr dreimal größer ist, als das durch geschlossene Kanäle transportierte Volumen V_c . Das ergibt, wie bereits zuvor, eine von der Drehfrequenz beinahe unabhängige Effizienz der Ventile von $\epsilon = \frac{V_o}{V_o + V_c} \approx 0,7$, welche im kleinen Diagramm dargestellt ist.

Die Möglichkeit dieses Konzepts, viele Bauteile mit nur einem äußeren Feld anzutreiben ist Vorteil und Nachteil zugleich. Natürlich ist es praktisch, eine Vielzahl von Bauteilen

auf so einfache Art und Weise kollektiv kontrollieren zu können; auf der anderen Seite müssen für die Einsetzbarkeit auf komplexen mikrofluidischen Chips einzelne Bauteile und Funktionen unabhängig voneinander funktionieren können. Neben der Demonstration des sehr wirkungsvollen Prinzips einer miniaturisierten Doppelkolbenpumpe und deren Funktionsweise, kann anhand dieses Beispiels auch der Aspekt der Entkoppelung einzelner Bauelemente eindrücklich aufgezeigt werden. In den Abschnitten 5.2.1, 5.2.2 und 5.3 wurde bereits deutlich, dass ein und derselbe Clustertyp in unterschiedlichen Kanalgeometrien verschiedene Funktionen erfüllen kann. Dieser Einfluss der beteiligten Geometrien gewinnt am Beispiel der Kolbenpumpe noch an Bedeutung. Hier wird deutlich, dass es mit diesem Konzept möglich ist, mit verschiedenen Clustern aus identischen magnetischen Partikeln im selben magnetischen Feld gleichzeitig und unabhängig voneinander völlig verschiedene Funktionen zu erfüllen. Diese sind dabei lediglich definiert durch die Kanalgeometrie und die Gestalt der darin aktiven Partikelverbände. Erst durch Kooperation der einzelnen Elemente der Kolbenpumpe wird das gewünschte Resultat des Transports von Flüssigkeit erzielt; die einzelnen Bauteile funktionieren unabhängig voneinander, sind allerdings über das äußere Magnetfeld synchronisiert. Dies demonstriert, dass durch geschickte Wahl der Geometrien der Cluster und der sie umgebenden Kanalstrukturen nicht nur die Funktionsweise eines Bauteils beeinflusst werden kann, sondern auch einzelne Bauteile in ihrer Funktion voneinander entkoppelt werden können, wo dies nötig ist. Es ist also grundsätzlich möglich, mit Hilfe nur eines Feldes, eine Vielzahl verschiedener Bauteile mit unterschiedlichen Funktionen zu kontrollieren. Das magnetische Feld kann dabei eine weitere wichtige Aufgabe erfüllen: Wie am Beispiel der Kolbenpumpe für eine korrekte Funktionsweise absolut unabdingbar, synchronisiert das äußere Feld die einzelnen Vorgänge, hier die Ventile und das Zahnrad.

5.5 Mischen laminarer Strömungen

Die Problematik des Mischens im Regime der kleinen Reynolds-Zahlen, wo ausschließlich laminare Strömungen vorherrschen, wurde bereits ausführlich in Abschnitt 2.2.2 beschrieben. Letzten Endes ist es für die Analyse einer Substanz auf einem mikrofluidischen Chip unerlässlich, diese mit einer anderen zu vermengen und als Nachweis zur Reaktion zu bringen. Da diese Vermischung auf diesen Längenskalen nur durch Diffusion zu erreichen ist, diese aber trotz der nur geringen Dimensionen des Chip nicht schnell und effektiv genug für eine homogene Verteilung sorgt, ist diese Problematik oft die Kernfrage bei mikrofluidischen Anwendungen. Es gibt eine Reihe von Strategien, wie die Effizienz einer Vermengung zweier Flüssigkeiten um Größenordnungen gesteigert werden kann [27, 28, 35, 126]. Das *Journal Philosophical Transactions of The Royal Society of London Series a - Mathematical Physical and Engineering* widmete im Jahre 2004 eine komplette Ausgabe dieser Fragestellung (Vol. 362 (1818): p. 923-1129, 2004).

5.5.1 Einführung

Grundsätzlich wird zwischen aktiven und passiven Bauteilen zur Vermischung unterschieden: Passive Bauteile bedienen sich oft sekundärer Flüsse [26, 127, 128], die durch gekrümmte [22, 23, 32, 129, 130] oder speziell geformte Oberflächen [25], [131]-[133] über sehr geringe Trägheitseffekte erzeugt werden (siehe auch die Dean-Flüsse in Abbildung 2.2). Abbildung 5.14 zeigt dazu als Beispiel den so genannten *staggered herringbone mixer*, der diese Bezeichnung einer speziellen Anordnung von Einkerbungen im Kanal verdankt, die an die Gräten eines Fisches erinnern. Hier werden, analog zu den in Abschnitt 2.2.1 beschriebenen Dean-Flüssen zwei gegenläufig rotierende Walzen in der Strömung erzeugt, die beide Flüssigkeiten übereinander faltet [29, 134, 135].

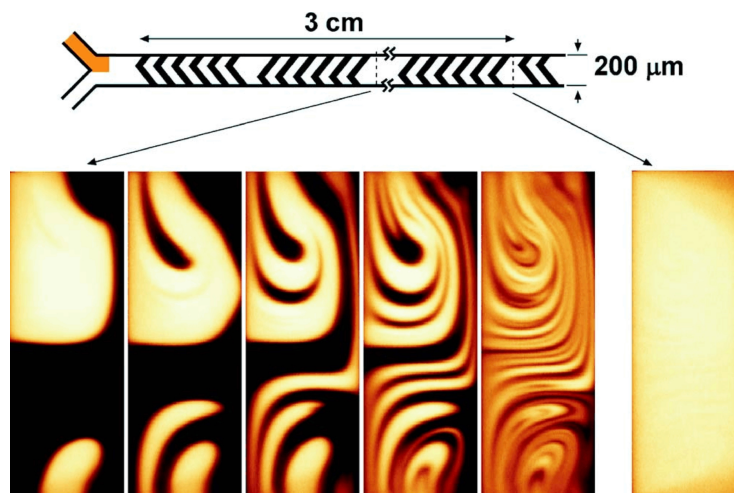


Abbildung 5.14: Über Einkerbungen im Kanal werden beim Durchfließen der Struktur gegenläufig rotierende Walzen erzeugt, die die beiden Flüssigkeiten übereinander faltet. Aus [134].

Aktives Mischen von Flüssigkeiten wird beispielsweise durch den Einsatz von in einer Kammer rotierenden Komponenten erreicht [34, 90], wie bereits in Abbildung 3.7(a) dargestellt. Zwei Flüssigkeiten in einem Kanal können im Durchfluss auch über lateral oszillierende Flussfelder wiederholt übereinander gefaltet werden [30, 31, 136]. Bilden die zwei Flüssigkeiten Tropfen in einer nicht mischbaren Flüssigkeit, wie in Abbildung 3.1 dargestellt, gelingt eine Vermischung über die Abrollbewegung der Tropfenoberfläche beim Durchfließen gekrümmter Kanäle [36, 137]. Auch auf mikrofluidischer Ebene können verschiedene Substanzen über zirkulierende Strömungen durchmischelt werden, die durch das Aufheizen der Unterseite eines Kanals und dem damit verbundenen Aufsteigen der weniger dichten Schichten der Flüssigkeiten erzeugt werden [33]. Aufgrund des parabolischen Flussprofils des Poiseuille-Flusses genügt auch die wiederholte Zirkulation in einem ringförmigen Kanal [52, 82] um zwei Stoffe effektiv übereinander zu falten. Ketten oder andere Verbände von magnetischen, mikroskopischen Partikeln wurden ebenfalls schon benutzt,

um Flüssigkeiten zu verrühren [93]-[96], [120] und [138]-[140]. Generell ist all diesen Bauelementen gemein, dass sie auf verschiedene Weise versuchen, die Grenzfläche zwischen zwei Flüssigkeiten durch wiederholtes Strecken und Falten um ein Vielfaches zu vergrößern. Dadurch erreicht man sehr dünne, sich abwechselnde Schichten der beiden Substanzen, so dass die Strecke, die einzelne Moleküle diffundieren müssen, um eine homogene Mischung herzustellen, erheblich reduziert wird. Die Verringerung dieser Strecke \bar{r} wirkt sich wiederum nach Gleichung 2.13 quadratisch auf die dafür benötigte Zeit aus.

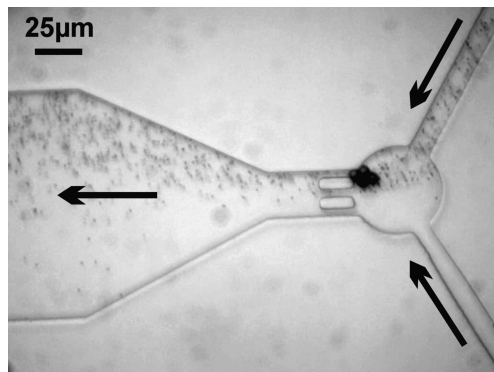
In unserem Fall wird dieses Strecken und Falten der Flüssigkeitsschichten ein weiteres Mal über rotierende Cluster von magnetischen Partikeln erreicht, die die beiden Substanzen miteinander verrühren [141]. Streng genommen stellt das Rühren durch kontinuierliche Rotation allerdings wieder eine zeitreversible Bewegung dar, die nach der in Abschnitt 2.1 beschriebenen Stokes-Gleichung umkehrbar ist, was zu einem erneuten Entmischen der Flüssigkeiten führen würde (vgl. die Scherkammer in Abbildung 2.1). Wie im nächsten Abschnitt deutlich wird, arbeitet die dort vorgestellte Mischkammer unter den gegebenen experimentellen Bedingungen effektiv genug, um sogar relativ große und damit langsame Objekte homogen zu vermengen. Darüber hinaus wird ein Mechanismus vorgeschlagen, der es uns ermöglicht, chaotische Bewegungen von Teilchen in den Flüssigkeiten zu erzeugen, die nicht umkehrbar sind. Auf diese Weise können Flüssigkeiten sehr effizient miteinander vermischt werden.

5.5.2 Mischkammer

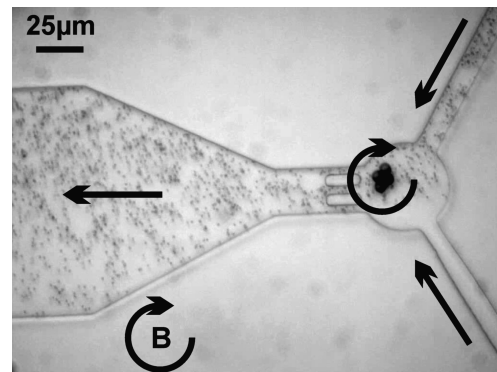
Eine einfache Anordnung zum Vermischen zweier Flüssigkeiten ist in Abbildung 5.15 dargestellt. Die Struktur besteht aus einer Mischkammer mit 50 μm Durchmesser, in die zwei verschiedene Flüssigkeiten einfließen; in diesem Fall wird reines Wasser und eine Suspension von nicht-magnetischen Tracer-Partikeln aus Polystyrol (*Bangs Laboratories Inc.*, DS03B) mit 0,76 μm Durchmesser verwendet. Ein dritter Kanal dient als Auslass aus der Kammer.

Die beteiligten Flüsse wurden über ein extern angebrachtes System zur Flusskontrolle erzeugt, wobei die Flussrate im Auslasskanal ungefähr 6,5 nl/h entsprach. Abbildung 5.15(a) zeigt die Mischkammer bei abgeschaltetem magnetischem Feld, wobei der Partikelcluster, der später zum Vermischen dienen soll, über ein schmales „Gitter“ in der Kammer gehalten wird. Im Auslasskanal links kann deutlich die Inhomogenität der Verteilung der Tracer-Partikel beobachtet werden. Aufgrund der laminaren Strömungen bildet sich eine Grenzschicht zwischen den beiden Flüssigkeiten aus, und die Tracer-Teilchen schaffen es nur langsam durch Diffusion, in die untere Hälfte des Auslasskanals zu gelangen. Die Dichte der Tracer-Teilchen in Abbildung 5.15(c) wurden aus den gemittelten Helligkeitsstufen einer Überlagerung der 2000 Bilder eines Videos gewonnen, so dass hiermit keine Aussagen über die absolute Partikelverteilung getroffen werden konnten. Zur Visualisierung der Verhältnisse im Auslasskanal eignet sich diese Art der Darstellung jedoch gut.

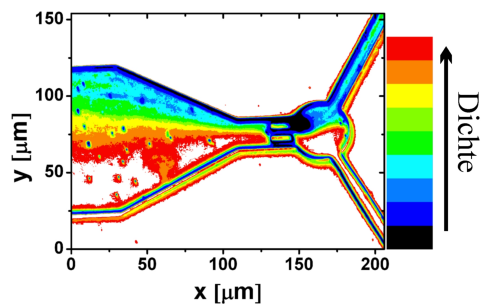
Abbildung 5.15(b) zeigt die Mischkammer mit aktiviertem magnetischem Feld unter sonst gleichen Bedingungen. Über das rotierende Feld dreht sich der Cluster in der Kammer



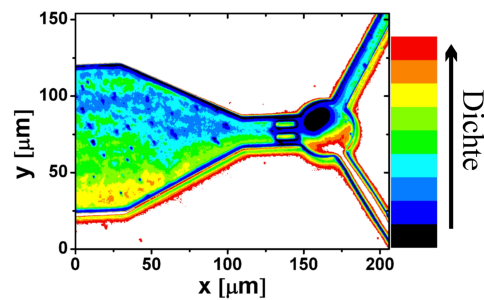
(a) Mischkammer ohne äußeres Magnetfeld



(b) Mischkammer bei rotierendem Magnetfeld



(c) Tracerpartikeldichte in willkürlichen Einheiten bei ausgeschaltetem Mischer



(d) Tracerpartikeldichte in willkürlichen Einheiten bei aktivem Mischer

Abbildung 5.15: In einer Mischkammer rotiert bei aktivem äußerem Magnetfeld ein Cluster aus vier paramagnetischen Partikeln und verrührt das klare Wasser mit der Suspension von nicht-magnetischen Tracer-Teilchen. Zur Visualisierung ist zusätzlich die relative Tracer-Partikeldichte in Falsch-Farben dargestellt.

mit ca. 10 Hz, rollt dadurch die Grenzschicht zwischen den Flüssigkeiten auf und vergrößert somit deren Oberfläche um ein Vielfaches. Dadurch wird eine recht homogene Verteilung der Tracer-Partikel im Auslasskanal erreicht, wie auch in Abbildung 5.15(d) zu sehen ist. Die Darstellung der Tracer-Teilchendichte dient wiederum lediglich anschaulichen Zwecken; quantitative Resultate sind aus dieser Art der Datenanalyse nicht möglich. Deshalb wurden für die Demonstration der Funktion des Mixers auch keine Flüssigkeiten mit verschiedenen Farbstoffen verwendet, da deren Durchmischung ebenfalls lediglich qualitativ ausgewertet werden kann. Die verwendeten Tracer-Teilchen sind mittels geeigneter Objekterkennungs-Software einzeln zu verfolgen und zeigen, dass sich selbst diese relativ großen und damit langsamen Objekte noch vermischen lassen. Bei kleineren Molekülen würde der Mischer aufgrund der größeren Diffusionskonstante noch weitaus effektiver arbeiten.

Um quantitative Aussagen über die Effektivität des Mixers machen zu können, wur-

den die Bewegung der Tracer-Partikel im Auslasskanal eines ca. 3,5 min langen Videos mit Hilfe der Software *IPS* und *Trace* der Firma *Visiometrics* einzeln aufgezeichnet und ausgezählt. Zum Vergleich mit der reinen Diffusion wurde die Teilchen-Verteilung ebenso an verschiedenen Punkten von $0 \mu\text{m}$ bis $2250 \mu\text{m}$ stromabwärts des Auslasskanals bei inaktivem Mischer aufgezeichnet. Um diese einzelnen Messungen miteinander vergleichen zu können, wurde die Verteilung auf die Gesamtanzahl der detektierten Partikel normiert, was eine relative Teilchendichte ergibt. Diese Daten sind in Abbildung 5.16 dargestellt.

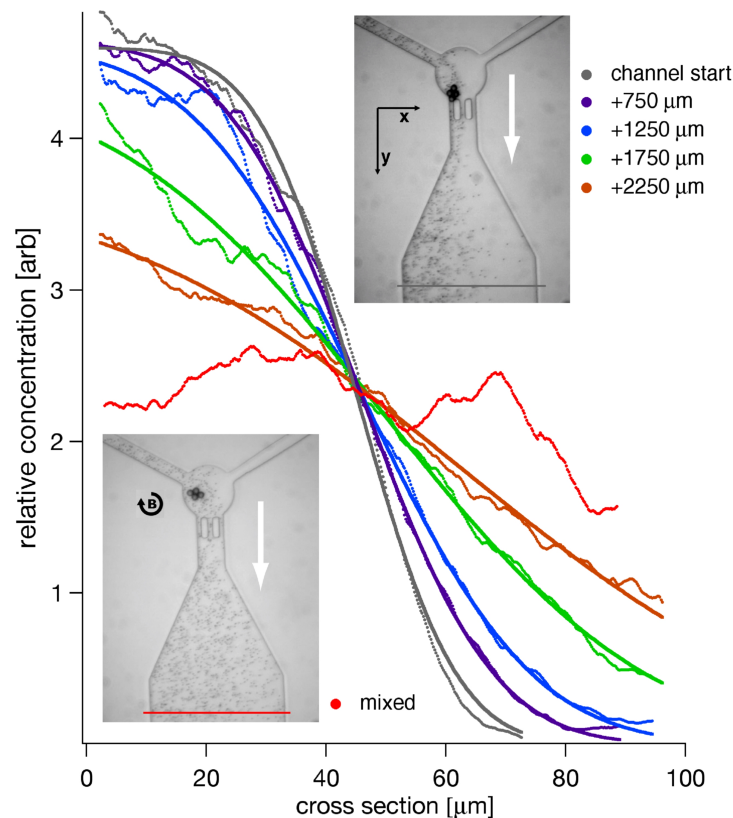


Abbildung 5.16: Die Verteilung der Tracer-Partikel wurde bei inaktivem Mischer an verschiedenen Stellen des Auslasskanals flussabwärts aufgezeichnet, um die diffusive Durchmischung zu vermessen. Zum Vergleich ist mit der roten Kurve die Partikel-Verteilung bei aktivem Mischer direkt nach der Mischkammer dargestellt, die weitaus homogener ist, als die durch Diffusion nach $2250 \mu\text{m}$ oder ca. 10 min erreichte. Aus [121].

Die durchgezogenen Linien in Abbildung 5.16 wurden mit Hilfe der Gleichung 2.16 an die Messdaten angefitet. Als Test der Qualität des Verfahrens konnten daraus, verglichen mit dem theoretischen Wert aus der Stokes-Einstein-Relation für Partikel mit $0,76 \mu\text{m}$ Durchmesser von $D_t = 0,56 \mu\text{m}^2/\text{s}$, sinnvolle Werte für den Diffusionskoeffizient der Tracer-Teilchen ermittelt werden. Die rote Linie zeigt zum Vergleich die gemessene Partikel-Verteilung bei aktivem Mischer direkt nach der Kammer. Es ist deutlich erkennbar,

dass durch Diffusion auch nach $2250 \mu\text{m}$, was bei einer Flussgeschwindigkeit von $3,6 \mu\text{m/s}$ etwa 10 min Dauer entspricht, noch eine deutlich inhomogenere Tracer-Verteilung vorherrscht, als sie mit aktivem Mischer bereits nach wenigen Sekunden erreicht werden kann. Eine vollständige, homogene Vermischung allein durch Diffusion würde bei sonst gleichen Bedingungen ungefähr 50 min dauern, was selbst bei der sehr langsamen Flussgeschwindigkeit von $3,6 \mu\text{m/s}$ einer nötigen Kanallänge von mehr als einem Zentimeter entspräche. Damit verringert sich die betreffende Peclet-Zahl des Systems von etwa $Pe = 100$ bei inaktivem Mischer auf weniger als $Pe = 1$ bei aktivem, wenn man die zurückgelegte Strecke zur vollständigen Durchmischung in Einheiten der Kanalbreite zugrunde legt. Die angegebenen Werte der Peclet-Zahlen variieren dabei stark mit den beteiligten Flussgeschwindigkeiten. Ein besseres Maß bietet hier die zum Durchmischen nötige Zeit, die sich durch das Bauteil von etwa einer Stunde auf einige wenige Sekunden verringert.

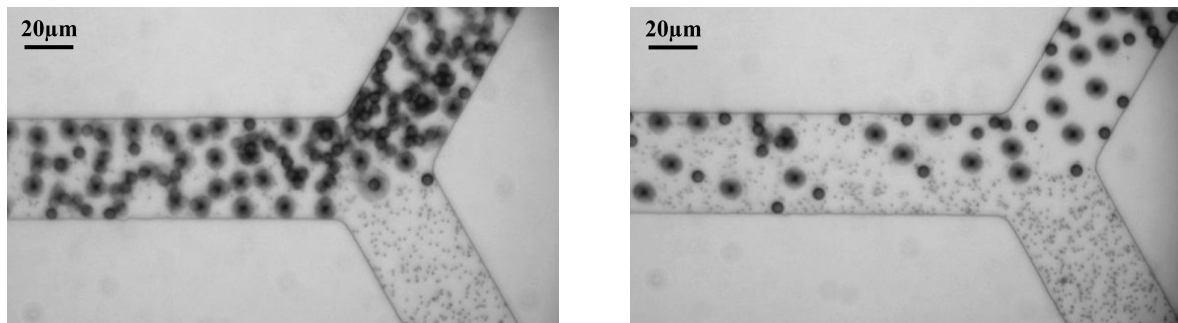
Durch die Rotation der Mischclusters in der Kammer wird also die Grenzfläche zwischen den beiden Flüssigkeiten so effektiv aufgerollt und dabei gedehnt und gefaltet, dass sich selbst die relativ trägen Tracer-Teilchen diffusiv recht schnell homogen verteilen können. Eine Umkehrung aller beteiligten Flüsse sowie der Rotationsrichtung des Clusters würde hier also nicht zu einer vollständigen Entmischung führen, wie sie in Abbildung 2.1 beobachtet werden konnte. Wobei dieser Effekt bei einer solchen symmetrischen Art der Rühr-Bewegung nicht prinzipiell ausgeschlossen werden kann, beispielsweise bei schnelleren Flussgeschwindigkeiten als der im Experiment verwendeten. Um das Problem der zeitlichen Umkehrbarkeit der Stokes-Gleichung 2.3 gänzlich zu vermeiden, ist eine zeitlich nicht invertierbare Bewegung durch die Flüssigkeitsschichten nötig.

5.5.3 Chaotisches Mischen im Fluss

Eine interessante Möglichkeit, zeitlich nicht invertierbare Bewegungsmuster in Flüssigkeiten zu erzeugen, ist schon in einigen Simulationen [94, 95, 119, 120] und Experimenten [93, 96, 142] untersucht worden. Dabei wurden Ketten von magnetischen Partikeln betrachtet, die sich in einem äußeren, rotierenden magnetischen Feld drehen und dadurch in der Flüssigkeit rühren. Die chaotische Komponente kommt zustande, wenn der Widerstand der Reibung auf eine solche Kette so groß wird, dass diese zufällig abreißt und die Bruchstücke teils einzeln weiter für sich, teils wieder vereinigt, weiter rotieren. Diese Art der Bewegung kann problemlos mit unseren Methoden reproduziert werden, allerdings mit einem zusätzlichen Aspekt, der für deutlich erhöhte Instabilität der Ketten und damit gesteigerte Mischeffizienz sorgt. Generell definiert sich ein chaotisches System über die Eigenschaft, dass selbst kleinste Unterschiede in den Anfangsbedingungen sich mit der Zeit exponentiell verstärken; zwei nahezu identische Systeme entwickeln sich völlig unterschiedlich und unvorhersagbar mit der Zeit. Ein solches System würde auch bei einer Invertierung aller äußerer Einflüsse nicht wieder in seinen Ausgangszustand zurückkehren und wäre damit im Sinne der Stokes-Gleichung 2.3 zeitlich nicht invertierbar.

Bei den bislang beschriebenen Experimenten betrug die Rotationsfrequenz des magneti-

schen Feldes ausnahmslos 100 Hz, wodurch die Formierung von kompakten, symmetrischen Clustern bevorzugt wird. Wie bereits in Abschnitt 5.1 beschrieben, können längere Ketten von Partikeln bei hohen Drehfrequenzen aufgrund der Reibung mit der umgebenden Flüssigkeit dem äußeren Feld nicht mehr folgen, reißen ab und falten sich zu kompakteren Formen zusammen. Wenn also nun lang gestreckte Ketten von Partikeln dazu genutzt werden sollen, über ihre Rotation Flüssigkeiten zu verrühren, muss mit deutlich geringeren Drehfrequenzen des Magnetfeldes von etwa $f = 10$ Hz gearbeitet werden. Als einfache Kanalgeometrie wurde in diesem Fall eine 'Y'-förmige Verzweigung von $40 \mu\text{m}$ breiten Kanälen gewählt, da hier die Flüssigkeiten direkt im Durchfluss vermischt werden können. Bei der Verwendung einer Mischkammer müsste das Entweichen der Kette verhindert werden.



(a) 'Y'-Geometrie mit hoher Dichte von magnetischen Partikeln

(b) 'Y'-Geometrie mit geringer Dichte von magnetischen Partikeln

Abbildung 5.17: Zwei Flüssigkeiten werden in einem 'Y'-förmigen Kanal zusammengeführt. Eine der Flüssigkeiten enthält eine große Anzahl von paramagnetischen Partikeln, die sich in den externen magnetischen Felder chaotisch bewegen und dadurch die beiden Substanzen vermischen.

Natürlich ist in diesem Fall eine recht hohe Anzahl und Konzentration der paramagnetischen Partikel von Nöten, diese könnten bei Bedarf jedoch einfach über beispielsweise einen Permanentmagneten nach erfüllter Aufgabe auf einer Seite des Kanals abgeschieden und entfernt werden. Zusätzlich zum langsam rotierenden Feld, das die Bildung von Ketten favorisiert, soll in den Experimenten allerdings noch das permanente Helmholtz-Feld senkrecht zur Zellebene aktiviert werden, das repulsive Kräfte zwischen den einzelnen Partikeln induziert (vgl. Abschnitt 4.4.1). Dadurch werden Verbände von Teilchen zusätzlich destabilisiert, was bei richtiger Dimensionierung der beiden Magnetfelder zu einer chaotischen Abfolge von Bildung und Zerfall von Ketten und Clustern aus den magnetischen Partikeln führte. Abbildung 5.17 zeigt eine solche 'Y'-Geometrie mit hoher und niedriger Konzentration der magnetischen Teilchen in den beiden äußeren Feldern.

Beim Betrieb der in der Abbildung gezeigten experimentellen Situationen fällt auf, dass die Konfiguration zweier paramagnetischer Partikel als Dimer relativ häufig auftritt. Durch eine große Anzahl von diesen rotierenden Dimeren werden die beiden Flüssigkeiten im Ka-

nal verrührt. Durch die repulsiven, mit dem Helmholtz-Feld erzeugten Kräfte weichen sich die Partikelpaare gegenseitig aus und nehmen den ganzen verfügbaren Raum des Kanaldurchmessers ein, womit ein effektives Vermischen gewährleistet wird. Zur quantitativen Auswertung der Effektivität dieser Mischer wurde wiederum an verschiedenen Stellen im Kanal die Tracerpartikel-Verteilung bei aktiven und inaktiven magnetischen Feldern aufgenommen. Diese Verteilung ist in Abbildung 5.18 zu sehen.

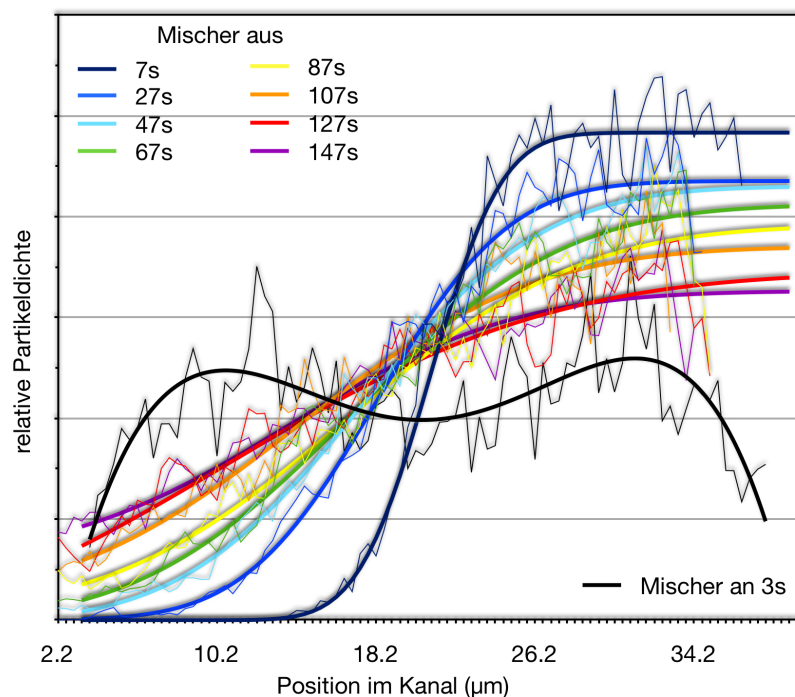


Abbildung 5.18: Die Tracerpartikel-Verteilung längs des Kanals mit 40 μm Durchmesser wurde zu verschiedenen Zeitpunkten bei aktivem und inaktivem Mischer aufgenommen.

Analog zu Abbildung 5.16 ist wieder die diffusive Verbreiterung der ursprünglich stufenförmigen Partikelverteilung mit der Zeit dargestellt. Die breiten Linien stehen dabei für die nach Gleichung 2.16 angefütteten Fehlerfunktionen, aus denen zur Kontrolle ein Diffusionskoeffizient von $D_f = 0,51 \mu\text{m}^2/\text{s}$ (im Vergleich zum theoretischen Wert von $D_f = 0,56 \mu\text{m}^2/\text{s}$ aus der Stokes-Einstein-Relation) ermittelt wurde. Zusätzlich wurde die Verteilung der Tracer-Teilchen bei aktivem Mischer ungefähr 3 s nach dem erstmaligen Zusammentreffen der beiden Flüssigkeiten im 'Y'-Kanal eingezeichnet, welche sich bereits durch eine deutlich ausgeprägte Homogenität auszeichnet. Die durch Diffusion benötigte Zeit bis zu einer homogenen Vermischung der Flüssigkeiten würde bei ca. 500 s liegen. Auch hier konnte die Mischeffizienz also deutlich gesteigert werden.

Bei dieser Art von Mischer beeinflusst die Anzahl bzw. die Konzentration der magnetischen Partikel maßgeblich die Effizienz des Bauteils. Dazu sind in Abbildung 5.19 eini-

ge Tracer-Partikel Verteilungen bei verschiedenen Konzentrationen dargestellt. Hier kann deutlich abgelesen werden, dass eine hoch konzentrierte Suspension der magnetischen Partikel, wie in Abbildung 5.17(a) gezeigt, deutlich effizienter arbeitet, als die in Abbildung 5.17(b) dargestellte Situation mit verdünnter Suspension. Mit weniger magnetischen Teilchen ist die Tracer-Verteilung auch nach etwa 30 s noch deutlich inhomogener, als die bei hoher Konzentration nach etwa 3 s.

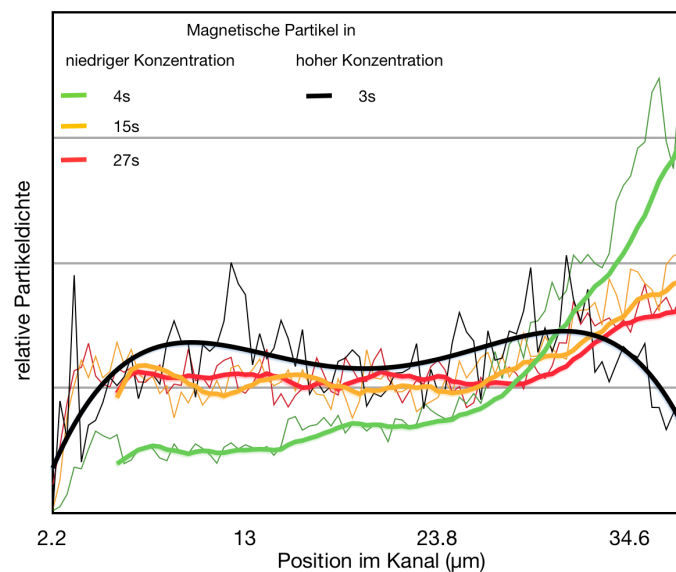


Abbildung 5.19: Die Tracer-Partikel Verteilung nach verschiedenen Zeiten ist für niedrige und hohe Konzentrationen der magnetischen Teilchen dargestellt. Konzentrierte Suspensionen mischen deutlich effektiver.

Um entscheiden zu können, ob die von den magnetischen Partikeln erzeugte Verrührung tatsächlich chaotischer Natur ist, müssten, wie oben beschrieben, Systeme mit nahezu identischen Anfangbedingungen hergestellt und deren zeitliche Entwicklung verfolgt werden. Da dies experimentell schwer zu realisieren ist, wurde die Bewegung der einzelnen paramagnetischen Teilchen über einen gewissen Zeitraum mit einer Hochgeschwindigkeits-Kamera mit 100 Bildern pro Sekunde aufgezeichnet und verfolgt. Speziell lag dabei das Augenmerk auf der Stabilität der beobachteten Dimere, da ein System mit vielen Kollisionen sehr schnell chaotische Züge trägt und nicht mehr vorhersagbar ist. Bei relativ niedriger Partikelkonzentration, wie in Abbildung 5.17(b), wo recht wenige Zusammenstöße von Partikeln vorkommen, sind die Dimere über längere Zeitspannen stabil. Damit bilden diese Dimere lediglich eine große Anzahl kleiner, deterministischer Rührer, wie beim Mischer in Abbildung 5.15.

Interessanter wird das System bei höheren Konzentrationen der paramagnetischen Teilchen von mehr als etwa $0,025 \text{ Partikel}/\mu\text{m}^2$, da hier permanent Kollisionen erwartet werden

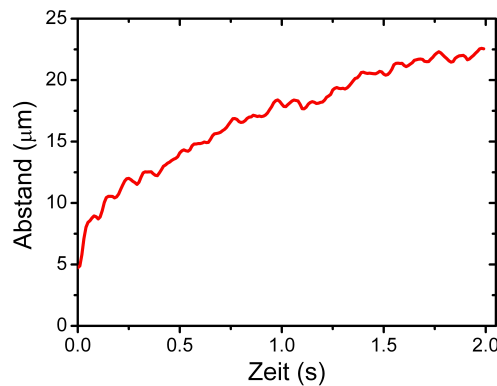


Abbildung 5.20: Es ist die gemittelte zeitliche Entwicklung des Abstands zweier Partikel dargestellt, die sich zum Zeitpunkt $t = 0$ berührt haben (Abstand der Mittelpunkte $d = 4,5 \mu\text{m}$).

können. Um ein Maß für die Stabilität der Dimere zu erhalten, wurde der Abstand zweier Partikel, die sich zum Zeitpunkt $t = 0$ berührt haben, über die Zeit verfolgt und gemittelt. Diese zeitliche Entwicklung des Abstands der Teilchen eines Dimers ist in Abbildung 5.20 dargestellt. Hier kann an der schnell wachsenden mittleren Entfernung abgelesen werden, dass die Partikelpaare in keiner Weise stabil sind. Im Mittel neigen die Teilchen dazu, bei jeder Kollision den Partner zu wechseln. Diese weiteren Stöße können an den Oszillationen bei sehr kurzen Zeiten mit einer Periodendauer von 0.1 s beobachtet werden, was genau der Rotationsfrequenz der Cluster entspricht. Im Durchschnitt entfernen sich zwei Partikel damit sehr schnell ($25 \mu\text{m}$ in nur 2 s) voneinander und führen dabei eine Vielzahl von Stößen mit anderen Teilchen durch. Ein solches System ist bereits nach kürzester Zeit nicht mehr deterministisch vorhersehbar sein, da es empfindlich von seinen Anfangsbedingungen abhängt. Auf diese Weise kann eine vollständige und irreversible Vermischung zweier Flüssigkeiten erreicht werden.

5.6 Ausblick: Logische Gatter

Inspiziert wiederum von der Mikroelektronik gibt es einige Arbeiten, die sich mit logischen Operationen auf mikrofluidischer Basis beschäftigen [143]. Auf elektronischem Level stellen solche Elemente in komplexer Verschachtelung die Grundlage moderner Computertechnologie dar. In der Mikroelektronik wird dabei ein binäres System verwendet, das auf den Werten '1' oder 'wahr' bzw. es fließt Strom, und '0' oder 'falsch', wenn kein Strom fließt, basiert, die so genannte *Boolesche Logik*.

5.6.1 Einführung

In der Mikroelektronik werden diese Werte als Information in zahllosen Bausteinen miteinander in logischen, mathematischen Operationen wie $Y = \overline{A \wedge B}$ (das logische „und“, hier AND) oder $Y = A \vee B$ (das logische „oder“, hier OR) verglichen. Dabei stellen A und B jeweils die beiden Werte am Eingang und Y das Ergebnis der Operation am Ausgang dar. Einen generellen Überblick über logische Operationen bieten Fredkin und Toffoli in [144] und zahllose mathematische Lehrbüchern. Die gängigen logischen Operationen sind als Wahrheitstabelle 5.1 dargestellt.

A	B	AND	OR	XOR	NAND	NOR
		$Y = A \wedge B$	$Y = A \vee B$	$Y = A \underline{\vee} B$	$Y = \overline{A \wedge B}$	$Y = \overline{A \vee B}$
0	0	0	0	0	1	1
1	0	0	1	1	1	0
0	1	0	1	1	1	0
1	1	1	1	0	0	0

Tabelle 5.1: Wahrheitstabelle der gängigen logischen Operationen. A und B stehen jeweils für die Werte der beiden externen Signale; als Ergebnis Y hat jede Operation die Optionen '1: wahr' und '0: falsch'.

Vergleichbare Bausteine auf mikrofluidischen Chips könnten es niemals mit den Geschwindigkeiten moderner mikroelektronischer Prozessoren aufnehmen. Die Zielsetzung von mikrofluidischer Logik liegt allerdings auf der Realisierung von hoch komplexen Systemen, wo nun nicht mehr jede einzelne Funktion aktiv kontrolliert werden müsste. Logische Komponenten könnten als passive Elemente Strömungen vergleichen, abhängig von der Anwesenheit von Flüssen andere erzeugen oder kappen, Strömungen lenken und ähnliches. Überdies könnten auf so genannten „Flip Flops“ einfache Werte, wie die Richtung, die ein Fluss nach einer Kreuzung einschlägt, gesteuert und gespeichert werden; die Präsenz von Strömungen könnte vermessen und als Information zur Ausgabe an den Benutzer geleitet werden. Zuletzt könnte man es sich in der Mikrofluidik zunutze machen, dass man, im Gegensatz zu elektronischen Schaltungen, relativ einfach Zustände darstellen könnte, die sich von den rein binären „wahr“ oder „falsch“ unterscheiden und kontinuierlich Werte zwischen diesen Extremen annehmen können. Diese, bereits von Platon postulierte, Art der Logik wird als „fuzzy logic“ bezeichnet.

5.6.1.1 Laminare Strömungen

Eine recht einfache Möglichkeit, logische Operationen auf mikrofluidischer Basis zu realisieren, bedient sich der laminaren Strömungen auf dieser Längenskala [145]. Eine Skizze der prinzipiellen Funktionsweise sowie mikroskopische Aufnahmen des realen Systems sind

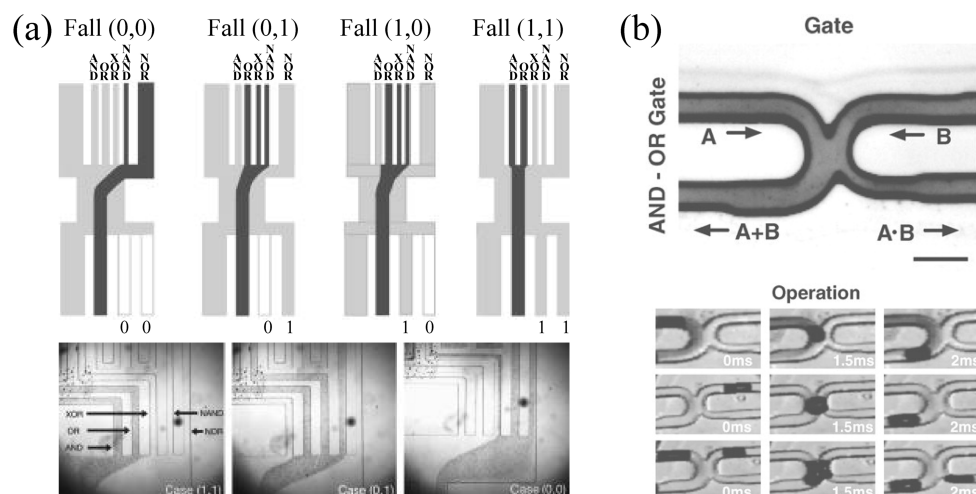


Abbildung 5.21: (a) Einfache Logische Gatter: Je nachdem, ob Flüsse in den Eingängen A und B vorhanden sind, wird der Strom mit den Tracer-Partikeln zu verschiedenen Ausgängen der verschiedenen logischen Operationen geleitet. Aus [145]. (b) Kombination der Operationen „Und“ und „Oder“: Die Anwesenheit von Blasen im Kanal verändert den Strömungswiderstand im Kanal. Aus [146]

in Abbildung 5.21(a) dargestellt. Die relevanten Wahrheitstabellen der einzelnen logischen Operationen sind in Tabelle 5.1 gegeben.

In der Abbildung ist oben das Funktionsprinzip skizziert: Je nachdem, ob an den Eingängen A oder B ein Fluss angelegt ist, wird die dunkel eingefärbte Strömung, die im Experiment durch Tracer-Partikel markiert ist, zu verschiedenen Ausgängen dirigiert und ergibt dort den Wert „1“ oder „wahr“. Wenn beispielsweise kein Fluss A oder B angelegt ist, bleiben der dunklen Flüssigkeit nur die Ausgänge NAND und NOR. Ist dagegen an einem der beiden Eingänge A oder B eine Strömung präsent, wird aufgrund der laminaren Flüsse die Tracer-Strömung in Abbildung 5.21(a) nach links gedrückt und fließt durch die Ausgänge OR, XOR und NAND ab.

In dieser Realisierung ist die relevante Größe an den Eingängen die Präsenz oder die Abwesenheit eines Flusses. An den Ausgängen jedoch gibt die Anwesenheit von Tracer-Partikeln Aufschluss über das Ergebnis der logischen Operation. Damit stellt diese Realisierung eine einfache Demonstration von mikrofluidischer Logik dar, die allerdings auf Grund der unterschiedlichen relevanten Größen an Ein- und Ausgängen der Bauteile nicht vernetzbar ist.

5.6.1.2 Mikroskopische Blasen

Ein weiteres Konzept zur Realisierung logischer Gatter [146]-[148] bedient sich der Anwesenheit von Luftblasen in mikrofluidischen Kanälen, um den Strömungswiderstand im

Kanal zu beeinflussen. Die Blasen werden dabei ähnlich wie die Tropfen bei der Herstellung der Janus-Partikel (Abbildung 3.1) erzeugt. Abbildung 5.21(b) zeigt das Funktionsprinzip einer Kombination eines einfachen „AND“ und eines „OR“-Gatters. Deren Werte sind wieder Tabelle 5.1 zu entnehmen.

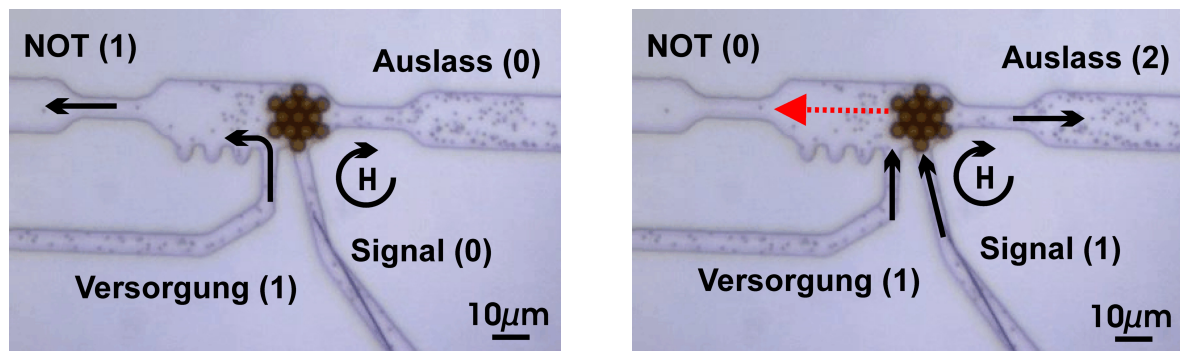
Die Abbildung zeigt oben die prinzipielle Bauteilgeometrie, wobei der Balken dabei einer Länge von $100\ \mu\text{m}$ entspricht. Oben laufen in das Bauteil die beiden Eingänge A und B, nach unten hin verlassen die Ausgänge $A \vee B$, das logische „Oder“, und $A \wedge B$, das logische „Und“ das Bauelement. Die entscheidende Größe ist bei diesem Ansatz die Präsenz einer oder mehrerer Blasen, die den Strömungswiderstand durch die Struktur verändern und sich dadurch bei gleichzeitigem Auftreten gegenseitig beeinflussen.

Auf ähnliche Weise werden in [148] noch weitere logische Operationen, einfache Speicher, sowie Kombinationen aus Bauteilen als Oszillatoren realisiert. Die Vernetzung einzelner Elemente ist bei diesem Ansatz möglich, da die relevante Größe an Ein- und Ausgang identisch ist: die Anwesenheit einer Blase. Allerdings gestaltet sich auch bei dieser Technik das Auslesen eines bestimmten Ergebnisses einer Operation schwierig, da man Hilfsmittel wie Mikroskope benötigt, um die Blasen zu detektieren. Sinnvoll wäre in jedem Fall, die Signale einer logischen, mikrofluidischen Operation durch die Präsenz von Flüssen zu realisieren, da diese einfach vernetzt werden könnten. Des Weiteren könnten diese logischen Bauteile als intelligente Weichen dienen, die Strömungen ohne Steuerung von außen auf reproduzierbare Weise durch ausgesuchte Kanäle eines komplexen Systems zu leiten.

5.6.2 Experimentelle Realisierung

Bauteile, die diese Anforderungen erfüllen, könnten prinzipiell mit unserer Technik realisiert werden, befinden sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch noch in der Versuchsphase. Eine mikroskopische Aufnahme dieser Experimente ist in Abbildung 5.22 dargestellt, anhand derer die prinzipielle Idee unserer logischen Elemente erläutert werden kann. Die Abbildung zeigt die einfachst mögliche logische Operation der simplen Invertierung eines Signals, eines so genannten NOT-Elements. Die Funktionsweise basiert wiederum auf der Kopplung von Rotation und Translation, wie sie in Abschnitt 5.4 bereits detailliert beschrieben wurde. Dabei wird ein zahnradförmiger Cluster dazu verwendet, sich beim Abrollen auf der korrespondierenden Oberfläche als Gegenstück entlang des Kanals zu bewegen. In diesem Fall wird vom äußeren magnetischen Feld ein Drehmoment im Uhrzeigersinn erzeugt, das den Cluster zur rechten Seite des Bildes laufen lässt. Das Bauteil besitzt zwei Einlässe, das Signal und einen Versorgungskanal. Des Weiteren sind zwei Auslässe, der NOT-Ausgang und ein weiterer, uninteressanter Auslass angebracht. Liegt nun, wie in Abbildung 5.22(a), kein Fluss als Signal an (Signal (0)), wird durch das Zahnrad bedingt, der NOT-Ausgang vom Versorgungskanal gespeist, erhält dadurch den Wert (1) und invertiert somit das Signal. Im anderen Fall, wenn das Signal den Wert (1) besitzt (siehe Abbildung 5.22(b)), wird das Zahnrad durch den Strömungsdruck nach links geschoben (obwohl die durch das Drehmoment erzeugte Kraft nach wie vor nach rechts wirkt), und blockiert dadurch den

NOT-Ausgang. Dieser erhält somit den Wert (0), invertiert also wiederum das Signal. Die Flüsse aus dem Versorgungskanal und aus dem Signal verlassen durch den zweiten Auslass das Bauteil. Das magnetische Feld rotiert dabei immer im Uhrzeigersinn und gewährleistet somit die Rückkehr des Zahnrads bei Abwesenheit eines Signals in seine ursprüngliche Position ganz rechts in der Kammer.



(a) Der Zahnrad-Cluster erfährt ein Drehmoment nach rechts; der NOT-Auslass wird daher vom Versorgungskanal gespeist und invertiert damit das anliegende Signal

(b) Der Zahnrad-Cluster wird von der Strömung des Signals nach links gedrückt, versperrt damit den NOT-Auslass und invertiert wiederum das Signal

Abbildung 5.22: Ein NOT-Bauteil invertiert die am Signal-Einlass präsenten Strömungsverhältnisse. Der Zahnrad-Cluster fungiert dabei als Flusssensor und lenkt die Strömungen, je nach Signal, zu den verschiedenen Auslässen. Die Wert in Klammern stehen für die Präsenz von Flüssen (1) bzw. deren Abwesenheit (0).

Experimentell schwierig gestaltet sich bei den bisherigen Versuchen die Qualität der Flusskontrolle, da bei diesen Bauteilen, ähnlich wie bei den beschriebenen Mischern in Abschnitt 5.5, die einzelnen Flüsse von außen über die in Abschnitt 4.3.3 erläuterte Technik gesteuert werden. Allerdings stellen die logischen Bauelemente weitaus höhere Ansprüche an die Sensibilität dieser Kontrolle, da gleichzeitig vier Strömungen mit einer Genauigkeit von weniger als 0.1 nl/h beherrscht werden müssen. Die Ansteuerung mittels Spritzenpumpen ist somit (noch) völlig ungeeignet, und die in Abschnitt 4.3.3 beschriebene Technik ist im Idealfall gerade noch sensibel genug. Ebenfalls problematisch wird bei diesen Experimenten die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Stabilisierung der paramagnetischen Kolloide über SDS-Moleküle. Funktioniert diese Technik in Zellen, die lediglich eine Suspension mit verschiedenen Partikeln enthalten, wie z. B. im Falle der Pumpen und Ventile, recht gut und zuverlässig, sorgt sie dagegen für Schwierigkeiten, wenn mehrere unterschiedliche Flüssigkeiten zusammen kommen. Die verwendeten Partikelsorten können unterschiedlich viel SDS binden, was in verschiedenen Lösungen zu unterschiedlichen absoluten Konzentrationen freier SDS-Moleküle führt (z. B. in Suspensionen mit paramagnetischen Teilchen verglichen mit der Lösung von Tracer-Partikel). Dadurch kommt es beim Zusammenfließen

der verschiedenen Suspensionen entweder zur Kristallisation von SDS, oder die Stabilisierung versagt. Beide Fälle behindern die experimentelle Arbeit erheblich. Bei den Mixern konnte diese Tendenz in abgeschwächter Form ebenfalls beobachtet werden; hier wurden die verschiedenen Flüssigkeiten allerdings nicht auf so kleinem Raum zusammengeführt.

Auf Basis des in Abbildung 5.22 dargestellten Prinzips können auch weitere logische Bauteile realisiert werden. In Abbildung 5.23 sind weitere geplante Bauelemente skizziert. Das Bild 5.23(a) zeigt ein logisches invertiertes „Oder“, eine NOR-Operation, die recht analog zum oben beschriebenen NOT arbeitet. In diesem Fall allerdings gibt es zwei Signale, wobei das Bauteil nur den Wert (1) ausgibt, falls beide Signale den Wert (0) besitzen.

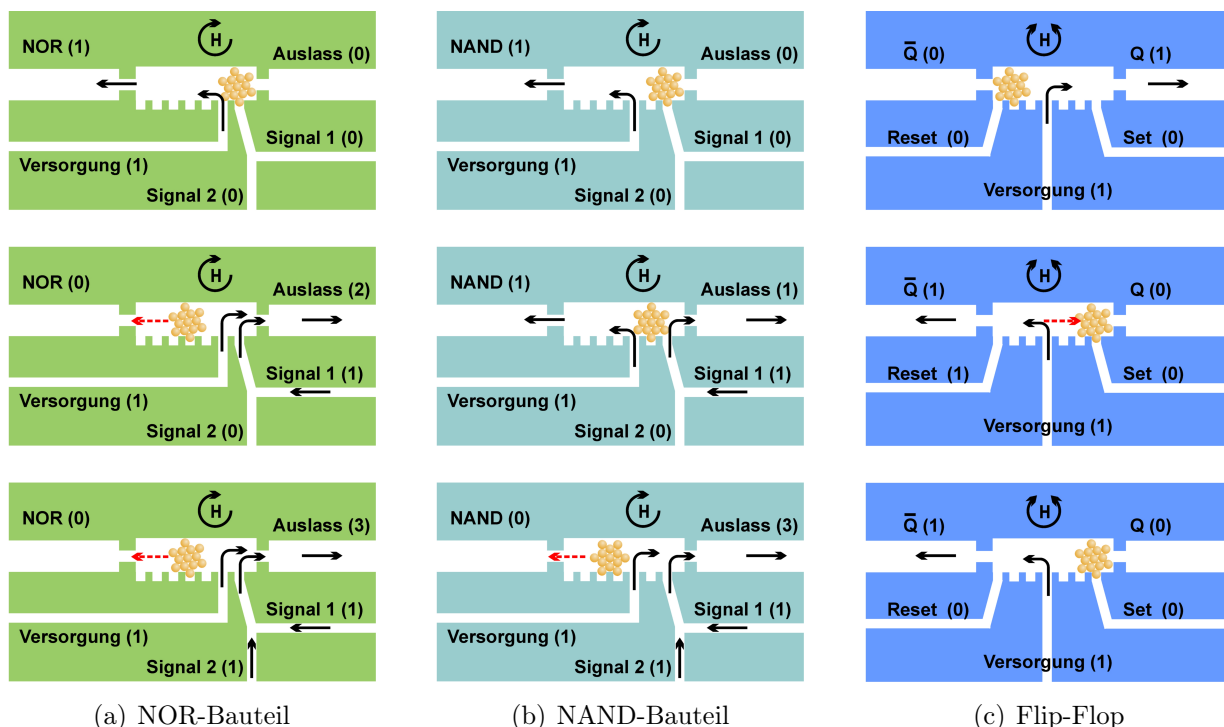


Abbildung 5.23: Es sind verschiedene logische Bauteile und deren Funktionsweise skizziert. NOR und NAND beruhen dabei auf dem selben Prinzip wie das in Abbildung 5.22 dargestellte NOT-Element. Der Flip-Flop ist ein einfaches Speicherelement, das einen gesetzten Wert speichert, bis dieser widerrufen wird. Hier kämen hin und her oszillierende magnetische Felder zum Einsatz.

Das logische invertierte „Und“, NAND, in Abbildung 5.23(b) dagegen gibt nur den Wert (0) aus, falls beide Signale auf (1) stehen. Ansonsten ist am NAND-Ausgang Fluss vorhanden, der wiederum vom Versorgungskanal gespeist wird. Dazu sei erwähnt, dass der logischen Operation NAND eine besondere Bedeutung zukommt, da aus einer Kombination von NANDs jede andere logische Funktion realisiert werden kann. Zu zeigen, dass dieses Bauteil in der gewünschten Weise funktioniert, wäre für den Erfolg dieser gesamten Familie

von mikrofluidischen Bauelementen extrem wichtig.

Der in Abbildung 5.23(c) dargestellte Flip-Flop genießt ebenfalls eine Sonderstellung innerhalb der in diesem Abschnitt vorgestellten Bauteile. Zum einen vergleicht der Flip-Flop nicht mehrere Eingangssignale miteinander, sondern stellt ein einfaches Speicherelement dar, das über kurze Flüssigkeitsschübe gesteuert werden kann. Zum anderen bedient sich dieses Bauteil keines konstant rotierenden magnetischen Feldes, sondern eines abwechselnd hin und her oszillierenden äußeren Feldes. Ein solches Feld würde zwar die homogene Attraktion zwischen den einzelnen paramagnetischen Teilchen unverändert lassen, das Drehmoment auf die Partikel-Cluster würde jedoch verschwinden. Somit würde das Zahnrad in seiner Position verharren, bis es durch Flüssigkeitsbewegung in eine andere bewegt würde. Dies macht sich der Flip-Flop zunutze, indem über gepulste Strömungen in den Einlässen „Set“ oder „Reset“ nach links oder rechts geschoben und somit jeweils den Ausgang „Q“ bzw. „ \bar{Q} “ blockieren würde. Natürlich könnte ein Flip-Flop auch durch eine Kombination zweier NAND-Bausteine aufgebaut werden, auf die vorgeschlagene Weise sollte dieser primitive Speicher allerdings einfacher zu realisieren sein.

5.7 Ausblick: Trennung von Enantiomeren

Unabhängig von dieser Arbeit beschäftigt sich am 2. Physikalischen Institut ein Projekt mit der mikrofluidischen Trennung von chiralen Objekten im Scherfluss, ähnlich zu dem in Abschnitt 3.1.1 beschriebenen Verfahren [70]. Allerdings sollen diese Experimente nicht nur auf helikale Bakterien angewendet werden, sondern auf beliebige Enantiomere erweitert werden. In den, in Abbildung 3.2 dargestellten Experimenten wurde das parabolische Strömungsprofil eines Poiseuille-Flusses durch einen mikrofluidischen Kanal benutzt, um Objekte mit unterschiedlicher Helizität lateral abzulenken. Um Zugriff auf ein breiteres Spektrum an verschiedenen Scherflüssen zu erlangen, sollen im Experiment eine spezielle Anordnung von Kanälen zum Einsatz kommen, mit der die Strömungseigenschaften sehr genau kontrolliert werden können [149]-[151] (vgl. Abbildung 5.24(a)). Anhand einer solchen Kanalgeometrie könnten mit der Hilfe von optischen Pinzetten sehr genau die auf chirale Objekte wirkenden Kräfte systematisch für verschiedene Scherraten untersucht werden. Dabei sollen die Strömungen in den vier Kanälen sehr exakt mit einer Anordnung von Spritzenpumpen kontrolliert werden. Anwendungsbezogen wäre wiederum eine Trennung im kontinuierlichen Poiseuille-Fluss zu bevorzugen, da hier ein wesentlich höherer Durchsatz an Enantiomeren möglich wäre. Im Idealfall würden Enantiomere einer Mischung lateral beim Durchströmen eines Kanals nach ihrer Chiralität sortiert, und am Ende in verschiedenen Auslässen abgeschieden werden.

Die chiralen Objekte könnten dabei aus kolloidalen Partikeln geformt werden wie in [152] oder durch geschickte Wahl der Geometrie eines Clusters. Auch durch die Kombination von verschieden großen Partikeln in speziellen Anordnungen würde sich Chiralität erzeugen lassen. Da diese Ansätze experimentelle Schwierigkeiten mit sich bringen, sollen

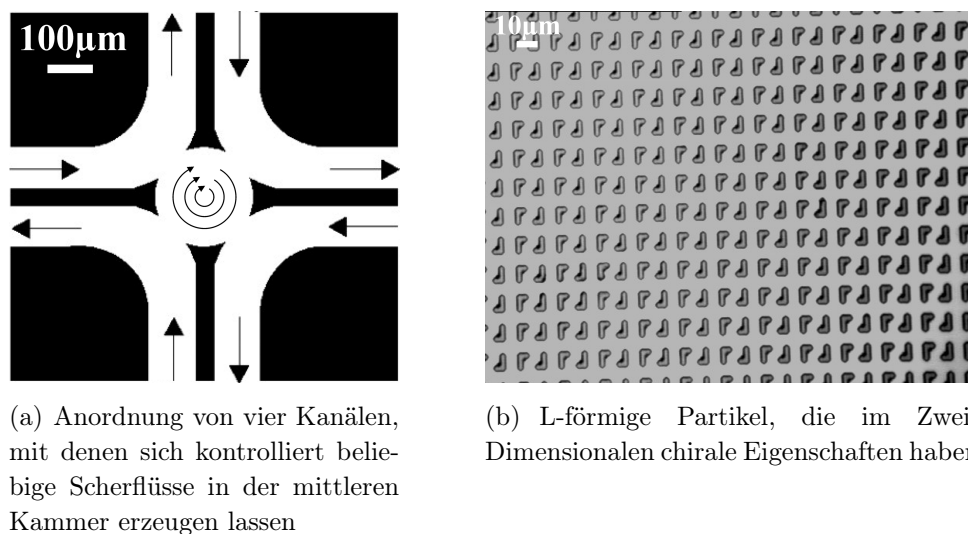


Abbildung 5.24: Projekt zur Trennung von Enantiomeren

in dem Projekt die Enantiomere durch Photolithographie hergestellt werden. Dazu ist in Abbildung 5.24(b) die 50-fache Vergrößerung eines Wafers mit einer *SU-8* Struktur dargestellt, die durch die in Abschnitt 4.3.1 beschriebene *Soft Lithography* hergestellt wurde. Allerdings wurde hier vor dem Aufbringen des *SU-8* eine so genannte Opferschicht auf den Wafer gegeben, welche sich vollständig entfernen lässt. Auf diese Weise kann eine große Anzahl der dargestellten *SU-8* Strukturen als Partikel in Lösung gebracht werden. In zwei Dimensionen, d. h. wenn sich die Partikel nicht um ihre lange Achse drehen können, ist es unmöglich, ein solches 'L' durch Rotation auf sein Spiegelbild abzubilden. In niedrigen Kanälen sind dadurch tatsächlich chirale Objekte realisierbar. Als Erweiterung dieses Herstellungsprozesses ist es zudem geplant, durch wiederholtes Belichten mehrerer Schichten *SU-8* übereinander dreidimensionale Enantiomere zu produzieren. Diese könnten dann auch in sehr großen Kanalstrukturen verwendet werden.

Das Fehlen von einheitlichen Technologien hat in den letzten beiden Jahrzehnten die wissenschaftlichen Veröffentlichungen sowie die industrielle Nutzung im Bereich der mikrofluidischen Chips geprägt. Es findet sich eine schier unüberschaubare Vielfalt an hoch spezialisierten Anwendungen in den verschiedenen Bereichen der Physik, Chemie, Biologie und auch der Industrie, die miteinander nicht oder nur schlecht zu vereinbaren sind. Diese Vereinheitlichung wäre jedoch ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg hin zu ebenso komplexen wie vielseitigen Apparaten, die, verglichen mit aktuellen Ansätzen, zu Recht die Bezeichnung „*Lab-on-a-Chip*“ oder „*Micro Total Analysis System*“ tragen könnten. Wegen grundsätzlicher technischer Schwierigkeiten konnte sich bislang keine der vorgeschlagenen Ansätze, eine solche Grundlage zu schaffen, flächendeckend etablieren. Allerdings bieten die durchaus beachtlichen Erfolge, die bereits durch Kombination einfachster mikrofluidischer Bauteile erzielt wurden, durchaus eine Perspektive für andere, vielversprechendere Techniken. Im Hinblick darauf wurde im Zuge dieser Arbeit eine neue Strategie für die Realisation einfacher mikrofluidischer Bauteile entwickelt und realisiert.

Für eine kontaktlose Energieversorgung und Kontrolle einzelner Bauelemente wurden rotierende magnetische Felder verwendet. Diese Felder, im Zusammenspiel mit selbstorganisierten Prozessen und lokalen Geometrien, sind in der Lage, eine Vielzahl unterschiedlicher Bauteile zur gleichen Zeit zu steuern und anzutreiben. Mikroskopische, paramagnetische Partikel bilden die Bausteine für die funktionellen Einheiten der Bauteile, die selbst-organisiert und direkt vor Ort aufgebaut werden. Auf diese Weise können, ohne wesentlich gesteigerten Aufwand, eine Vielzahl von mikrofluidischen Operationen auf einem Chip parallel betrieben werden. Die lokale Umgebung der Partikelverbände beeinflusst dabei nicht nur die Funktion eines Bauelements. Über die Geometrie der Cluster sowie der Kanäle können verschiedene Bauteile in ihrer Funktion voneinander entkoppelt werden; verschiedene Bauelemente können also gleichzeitig, aber unabhängig voneinander betrieben werden. Auf dieser Basis wurde eine Reihe einfacher Bauteile realisiert, die potentiell in komplexen, chemischen oder biologischen Analysegeräten auf mikroskopischer Ebene

verwendet werden können.

Der von uns verwendete Ansatz bietet dabei eine Reihe von Vorzügen verglichen mit anderen Techniken, die ebenfalls bemüht sind, einen einheitlichen Standard zu etablieren. Mit unserer Methode ist es schon aufgrund der schieren Dimensionen einzelner Bauteile möglich, weitaus komplexere Systeme zu realisieren. Beispielsweise limitiert eine Notwendigkeit von Verbindungen zwischen einzelnen Bauelement und einer externen, makroskopischen Kontrolleinheit, die erreichbare Bauteildichte, die mögliche Komplexität der Chips ebenso wie die Mobilität solcher Systeme. Hier zeigt sich ein großer Vorteil unseres Ansatzes: ein einzelnes magnetisches Feld kann problemlos auf ein Handgerät integriert werden, miniaturisierte Mikropulen sogar direkt auf den Chip. Im Gegensatz zu anderen Methoden ist unsere Technik nicht auf die Verwendung elastischer Materialien angewiesen. Streng genommen müssten nicht einmal transparente Substanzen benutzt werden; auch die Verwendung von beispielsweise monolithischen Silizium-Strukturen wäre denkbar und für eine Symbiose von mikroelektronischen und mikrofluidischen Gerätschaften sicherlich interessant. Weiterhin ist unser experimenteller Ansatz vollständig skalierbar, in dem Sinne, dass die Funktionsweise der Bauteile nicht auf die gewählte Größenordnung angewiesen ist. Werden Kanalstrukturen und Partikel gleichermaßen vergrößert oder verkleinert, bleiben sämtliche Funktionalitäten erhalten.

Nachdem in den Experimenten auf der Basis einer neuartigen Technik mit vielversprechenden Charakteristika das Fundament für die Realisation komplexer Anwendungen gelegt wurde, sollten in Zukunft die speziellen Eigenschaften unserer Methode für konkrete Zielsetzungen ausgenutzt werden. Ein perspektivisches Anwendungsgebiet könnten die in Abschnitt 5.6 bereits beschriebenen logischen Gatter sein. Diese bergen ein großes Potential bezüglich eines Einsatzes als Flusssensoren, Weichen oder zum selbstständigen Vergleichen, Addieren und Auslöschen von Strömungen auf mikrofluidischen Chips. Die Präsenz von Strömungen wird hier als die Basisgröße für Signal und Antwort des Systems benutzt, was eine vielfältige Verwendbarkeit der Bauelemente garantiert. Verglichen mit bisherigen Ansätzen solcher logischen Schaltungen liefert unsere Methode praxisnahe und vernetzbare Bauteile.

Die Trennung von chiralen Objekten oder Molekülen (Abschnitt 5.7) stellt nach wie vor, in der makroskopischen wie auch in der mikroskopischen Welt, eine bedeutende Fragestellung dar. Insbesondere die chemische sowie die pharmazeutische Industrie hat ein großes Interesse an effektiven Verfahren zur Separierung von Enantiomeren. Auf mikroskopischer Ebene können dazu die speziellen Eigenschaften mikrofluidischer Systeme mit laminaren Strömungen ausgenutzt werden, um im parabolischen Poiseuille-Fluss mit linearer Scherrate Objekte unterschiedlicher Chiralität in verschiedene Richtungen lateral abzulenken.

Die Separierung von verschiedenen Partikeln ist nicht nur im Bezug auf deren Chiralität von Interesse, sondern auch im Hinblick auf andere Eigenschaften von Objekten in einer Mischung. Man denke beispielsweise an die Anreicherung von roten Blutkörperchen für ein Diagnoseverfahren für Blutkrankheiten wie Malaria oder ähnliches. In der Literatur findet

sich eine Reihe von Separationsmechanismen, die sich der speziellen Flusseigenschaften mikrofluidischer Systeme bedienen. Eine solches Bauteil zur Trennung einer Mischung von Teilchen nach beispielsweise ihrer Größe könnte mit unseren Mitteln durch eine Vielzahl von rotierenden Clustern in einer periodischen Anordnung erreicht werden. Dieses Feld von Rotoren würde über die dadurch erzeugten Strömungsfelder durchfließende Partikel unterschiedlicher Größe unterschiedlich ablenken. So könnte an verschiedenen lateralen Positionen des Kanals eine Anreicherung von unterschiedlich großen Teilchen realisiert werden.

Eine Möglichkeit, die verwendeten Techniken weiter zu entwickeln und zu verfeinern, wäre die Kombination der mikrofluidischen Bauteile mit mikroelektronischen Elementen. Miniaturisierte Spulen [87] und Elektroden [125] wären in der Lage, einzelne Bauteile individuell zu steuern. Dies würde zwar den technischen Aufwand erheblich steigern, allerdings sollte die dazu notwendige Kontrolle über die Versorgung einer großen Anzahl von Spulen mit elektrischem Strom auch in dieser Komplexität mit modernen mikroelektronischen Chips problemlos realisierbar sein. Somit wäre auch Entwicklung von tragbaren Handgeräten für vor-Ort Diagnose-Verfahren oder ähnlichem durchaus denkbar.

Auch schon alleine die Etablierung der *Soft Lithography*-Technik und die Verbesserungen der dazu notwendigen Apparaturen im Laufe dieser Arbeit bieten, unabhängig von der Mikrofluidik, erhebliches Potential in anderen Forschungsbereichen des 2. Physikalisches Instituts. Die Photolithographie wird inzwischen für die Herstellung von Abdrücken für Mikrokontakt-Stempel benutzt, um Oberflächen chemisch zu strukturieren. In PDMS-Zellen mit integrierten Hindernissen wird das Flussverhalten von Wasser durch poröse Substrate untersucht. Ebenso kommt die Lithographie bei der Herstellung von chiralen Objekten aus Photolack für Untersuchungen zur deren Separation im Fluss zum Einsatz. Und auch zukünftig wird diese Technik immer eine interessante Option bieten, wenn dünne Zellen mit spezieller interner Strukturierung hergestellt werden sollen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Manz, N. Graber, and H. M. Widmer. Miniaturized total chemical-analysis systems - a novel concept for chemical sensing. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 1(1-6):244–248, 1990.
- [2] D. R. Reyes, D. Iossifidis, P. A. Auroux, and A. Manz. Micro total analysis systems. 1. introduction, theory, and technology. *Analytical Chemistry*, 74(12):2623–2636, 2002.
- [3] P. A. Auroux, D. Iossifidis, D. R. Reyes, and A. Manz. Micro total analysis systems. 2. analytical standard operations and applications. *Analytical Chemistry*, 74(12):2637–2652, 2002.
- [4] T. Vilknær, D. Janásek, and A. Manz. Micro total analysis systems. recent developments. *Analytical Chemistry*, 76(12):3373–3385, 2004.
- [5] T. Franke and A. Wixforth. Das Labor auf dem Chip. *Physik in unserer Zeit*, 38(2):88–94, 2007.
- [6] S. Pennathur, C. D. Meinhart, and H. T. Soh. How to exploit the features of microfluidics technology. *Lab on a Chip*, 8(1):20–22, 2008.
- [7] G. M. Whitesides. The origins and the future of microfluidics. *Nature*, 442(7101):368–373, 2006.
- [8] D. Janásek, J. Franzke, and A. Manz. Scaling and the design of miniaturized chemical-analysis systems. *Nature*, 442(7101):374–380, 2006.
- [9] D. Psaltis, S. R. Quake, and C. H. Yang. Developing optofluidic technology through the fusion of microfluidics and optics. *Nature*, 442(7101):381–386, 2006.
- [10] H. Craighead. Future lab-on-a-chip technologies for interrogating individual molecules. *Nature*, 442(7101):387–393, 2006.

-
- [11] A. J. deMello. Control and detection of chemical reactions in microfluidic systems. *Nature*, 442(7101):394–402, 2006.
- [12] J. El-Ali, P. K. Sorger, and K. F. Jensen. Cells on chips. *Nature*, 442(7101):403–411, 2006.
- [13] P. Yager, T. Edwards, E. Fu, K. Helton, K. Nelson, M. R. Tam, and B. H. Weigl. Microfluidic diagnostic technologies for global public health. *Nature*, 442(7101):412–418, 2006.
- [14] F. K. Balagadde, L. C. You, C. L. Hansen, F. H. Arnold, and S. R. Quake. Long-term monitoring of bacteria undergoing programmed population control in a microchemostat. *Science*, 309(5731):137–140, 2005.
- [15] T. M. Squires and S. R. Quake. Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale. *Reviews of Modern Physics*, 77(3):977–1026, 2005.
- [16] J.K.G. Dhont. An introduction to dynamics of colloids. *Elsevier Science*, 1996.
- [17] E. M. Purcell. Life at low reynolds-number. *American Journal of Physics*, 45(1):3–11, 1977.
- [18] H. Stark. Immer in Bewegung bleiben. *Physik Journal*, 6(11):31–37, 2007.
- [19] W.R. Dean. Note on the motion of fluid in a curved pipe. *Philosophical Magazine*, 4:208–223, 1927.
- [20] W.R. Dean. The streamline motion of fluid in a curved pipe. *Philosophical Magazine*, 5:673–695, 1928.
- [21] S.A. Berger, L. Talbot, and L.S. Yao. Flow in curved pipes. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 15:461–512, 1983.
- [22] R. H. Liu, M. A. Stremler, K. V. Sharp, M. G. Olsen, J. G. Santiago, R. J. Adrian, H. Aref, and D. J. Beebe. Passive mixing in a three-dimensional serpentine microchannel. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 9(2):190–197, 2000.
- [23] B. M. Rush, K. D. Dorfman, and H. Brenner. Dispersion by pressure-driven flow in serpentine microfluidic channels. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 41(18):4652–4662, 2002.
- [24] J. M. Ottino. Mixing, chaotic advection, and turbulence. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 22:207–253, 1990.
- [25] J. M. Ottino and S. Wiggins. Applied physics - designing optimal micromixers. *Science*, 305(5683):485–486, 2004.

- [26] H. Aref and S. Balachandar. Chaotic advection in a stokes flow. *Physics of Fluids*, 29(11):3514–3521, 1986.
- [27] J. M. Ottino and S. Wiggins. Introduction: mixing in microfluidics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):923–935, 2004.
- [28] S. Wiggins and J. M. Ottino. Foundations of chaotic mixing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):937–970, 2004.
- [29] A. D. Strook and G. J. McGraw. Investigation of the staggered herringbone mixer with a simple analytical model. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):971–986, 2004.
- [30] P. Tabeling, M. Chabert, A. Dodge, C. Jullien, and F. Okkels. Chaotic mixing in cross-channel micromixers. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):987–1000, 2004.
- [31] F. Bottausci, I. Mezic, C. D. Meinhart, and C. Cardonne. Mixing in the shear superposition micromixer: three-dimensional analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):1001–1018, 2004.
- [32] M. A. Stremler, F. R. Haselton, and H. Aref. Designing for chaos: applications of chaotic advection at the microscale. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):1019–1036, 2004.
- [33] A. A. Darhuber, J. Z. Chen, J. M. Davis, and S. M. Troian. A study of mixing in thermocapillary flows on micropatterned surfaces. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):1037–1058, 2004.
- [34] G. A. Mensing, T. M. Pearce, M. D. Graham, and D. J. Beebe. An externally driven magnetic microstirrer. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):1059–1068, 2004.
- [35] C. J. Campbell and B. A. Grzybowski. Microfluidic mixers: from microfabricated to self-assembling devices. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):1069–1086, 2004.

- [36] M. R. Bringer, C. J. Gerdtz, H. Song, J. D. Tice, and R. F. Ismagilow. Microfluidic systems for chemical kinetics that rely on chaotic mixing in droplets. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):1087–1104, 2004.
- [37] V. M. Ugaz, R. D. Elms, R. C. Lo, F. A. Shaikh, and M. A. Burns. Microfabricated electrophoresis systems for dna sequencing and genotyping applications: current technology and future directions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 362(1818):1105–1129, 2004.
- [38] J. P. Brody, P. Yager, R. E. Goldstein, and R. H. Austin. Biotechnology at low reynolds numbers. *Biophysical Journal*, 71(6):3430–3441, 1996.
- [39] J. P. Brody and P. Yager. Diffusion-based extraction in a microfabricated device. *Sensors and Actuators A*, 58(1):13–18, 1997.
- [40] S. Melle, O. G. Calderon, G. G. Fuller, and M. A. Rubio. Polarizable particle aggregation under rotating magnetic fields using scattering dichroism. *Journal of Colloid and Interface Science*, 247(1):200–209, 2002.
- [41] R. Dreyfus, J. Baudry, M. L. Roper, M. Fermigier, H. A. Stone, and J. Bibette. Microscopic artificial swimmers. *Nature*, 437(7060):862–865, 2005.
- [42] E. M. Gauger, M. T. Downton, and H. Stark. Fluid transport at low reynolds number with magnetically actuated artificial cilia. *European Physical Journal E*, 28(2):231–242, 2009.
- [43] H. Becker. Chips, money, industry, education and the „killer application“. *Lab on a Chip*, 9(12):1659–1660, 2009.
- [44] H. Becker. Hype, hope and hubris: the quest for the killer application in microfluidics. *Lab on a Chip*, 9(15):2119–2122, 2009.
- [45] A. M. Ganán-Calvo. Generation of steady liquid microthreads and micron-sized monodisperse sprays in gas streams. *Physical Review Letters*, 80(2):285–288, 1998.
- [46] X. Heng, D. Erickson, L. R. Baugh, Z. Yaqoob, P. W. Sternberg, D. Psaltis, and C. H. Yang. Optofluidic microscopy - a method for implementing a high resolution optical microscope on a chip. *Lab on a Chip*, 6(10):1274–1276, 2006.
- [47] J. Atencia and D. J. Beebe. Controlled microfluidic interfaces. *Nature*, 437(7059):648–655, 2005.
- [48] L. Dong, A. K. Agarwal, D. J. Beebe, and H. R. Jiang. Adaptive liquid microlenses activated by stimuli-responsive hydrogels. *Nature*, 442(7102):551–554, 2006.

- [49] S. K. Y. Tang, C. A. Stan, and G. M. Whitesides. Dynamically reconfigurable liquid-core liquid-cladding lens in a microfluidic channel. *Lab on a Chip*, 8(3):395–401, 2008.
- [50] X. Mao, S. S. Lin, M. I. Lapsley, J. Shi, B. K. Juluri, and T. J. Huang. Tunable liquid gradient refractive index (l-grin) lens with two degrees of freedom. *Lab on a Chip*, 9(14):2050–2058, 2009.
- [51] C. L. Hansen, E. Skordalakes, J. M. Berger, and S. R. Quake. A robust and scalable microfluidic metering method that allows protein crystal growth by free interface diffusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(26):16531–16536, 2002.
- [52] C. L. Hansen, M. O. A. Sommer, and S. R. Quake. Systematic investigation of protein phase behavior with a microfluidic formulator. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(40):14431–14436, 2004.
- [53] C. H. Chen, R. K. Shah, A. R. Abate, and D. A. Weitz. Janus particles templated from double emulsion droplets generated using microfluidics. *Langmuir*, 25(8):4320–4323, 2009.
- [54] A. Walther and A. H. E. Müller. Janus particles. *Soft Matter*, 4(4):663–668, 2008.
- [55] S. K. Smoukov, S. Gangwal, M. Marquez, and O. D. Velev. Reconfigurable responsive structures assembled from magnetic janus particles. *Soft Matter*, 5(6):1285–1292, 2009.
- [56] J. R. Howse, R. A. L. Jones, A. J. Ryan, T. Gough, R. Vafabakhsh, and R. Golestanian. Self-motile colloidal particles: From directed propulsion to random walk. *Physical Review Letters*, 99(4):048102, 2007.
- [57] J. Oakey, J. Allely, and D. W. M. Marr. Laminar-flow-based separations at the microscale. *Biotechnology Progress*, 18(6):1439–1442, 2002.
- [58] R. W. Applegate, J. Squier, T. Vestad, J. Oakey, and D. W. M. Marr. Optical trapping, manipulation, and sorting of cells and colloids in microfluidic systems with diode laser bars. *Optics Express*, 12(19):4390–4398, 2004.
- [59] R. W. Applegate, J. Squier, T. Vestad, J. Oakey, D. W. M. Marr, P. Bado, M. A. Dugan, and A. A. Said. Microfluidic sorting system based on optical waveguide integration and diode laser bar trapping. *Lab on a Chip*, 6(3):422–426, 2006.
- [60] N. Pamme and A. Manz. On-chip free-flow magnetophoresis: Continuous flow separation of magnetic particles and agglomerates. *Analytical Chemistry*, 76(24):7250–7256, 2004.

- [61] K. Smistrup, B. G. Kjeldsen, J. L. Reimers, M. Dufva, J. Petersen, and M. F. Hansen. On-chip magnetic bead microarray using hydrodynamic focusing in a passive magnetic separator. *Lab on a Chip*, 5(11):1315–1319, 2005.
- [62] A. Weddemann, F. Wittbracht, A. Auge, and A. Hutten. A hydrodynamic switch: Microfluidic separation system for magnetic beads. *Applied Physics Letters*, 94(17):173501, 2009.
- [63] A. Y. Fu, H. P. Chou, C. Spence, F. H. Arnold, and S. R. Quake. An integrated microfabricated cell sorter. *Analytical Chemistry*, 74(11):2451–2457, 2002.
- [64] S. Choi and J. K. Park. Continuous hydrophoretic separation and sizing of microparticles using slanted obstacles in a microchannel. *Lab on a Chip*, 7(7):890–897, 2007.
- [65] L. C. Jellema, T. Mey, S. Koster, and E. Verpoorte. Charge-based particle separation in microfluidic devices using combined hydrodynamic and electrokinetic effects. *Lab on a Chip*, 9(13):1914–1925, 2009.
- [66] J. S. Park, S. H. Song, and H. I. Jung. Continuous focusing of microparticles using inertial lift force and vorticity via multi-orifice microfluidic channels. *Lab on a Chip*, 9(7):939–948, 2009.
- [67] Z. G. Wu, B. Willing, J. Bjerketorp, J. K. Jansson, and K. Hjort. Soft inertial microfluidics for high throughput separation of bacteria from human blood cells. *Lab on a Chip*, 9(9):1193–1199, 2009.
- [68] T. J. Ward. Chiral separations. *Analytical Chemistry*, 74(12):2863–2872, 2002.
- [69] M. Kostur, M. Schindler, P. Talkner, and P. Hanggi. Chiral separation in microflows. *Physical Review Letters*, 96(1):014502, 2006.
- [70] Marcos, H. C. Fu, T. R. Powers, and R. Stocker. Separation of microscale chiral objects by shear flow. *Physical Review Letters*, 102(15):158103, 2009.
- [71] J. Guck, S. Schinkinger, B. Lincoln, F. Wottawah, S. Ebert, M. Romeyke, D. Lenz, H. M. Erickson, R. Ananthakrishnan, D. Mitchell, J. Kas, S. Ulvick, and C. Bilby. Optical deformability as an inherent cell marker for testing malignant transformation and metastatic competence. *Biophysical Journal*, 88(5):3689–3698, 2005.
- [72] J. Guck, R. Ananthakrishnan, H. Mahmood, T. J. Moon, C. C. Cunningham, and J. Käs. The optical stretcher: A novel laser tool to micromanipulate cells. *Biophysical Journal*, 81(2):767–784, 2001.
- [73] C. W. Yung, J. Fiering, A. J. Mueller, and D. E. Ingber. Micromagnetic-microfluidic blood cleansing device. *Lab on a Chip*, 9(9):1171–1177, 2009.

- [74] K. Y. Lien, J. L. Lin, C. Y. Liu, H. Y. Lei, and G. B. Lee. Purification and enrichment of virus samples utilizing magnetic beads on a microfluidic system. *Lab on a Chip*, 7(7):868–875, 2007.
- [75] W. Martinez, S. T. Phillips, and G. M. Whitesides. Three-dimensional microfluidic devices fabricated in layered paper and tape. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(50):19606–19611, 2008.
- [76] D. J. Laser and J. G. Santiago. A review of micropumps. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 14(6):R35–R64, 2004.
- [77] P. Woias. Micropumps - past, progress and future prospects. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 105(1):28–38, 2005.
- [78] J. Melin and S. R. Quake. Microfluidic large-scale integration: The evolution of design rules for biological automation. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 36:213–231, 2007.
- [79] L. Chen, S. Lee, J. Choo, and E. K. Lee. Continuous dynamic flow micropumps for microfluid manipulation. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 18(1), 2008.
- [80] B. R. Schoch, J. Han, and P. Renaud. Transport phenomena in nanofluidics. *Reviews of Modern Physics*, 80(3):839–883, 2008.
- [81] M. A. Unger, H. P. Chou, T. Thorsen, A. Scherer, and S. R. Quake. Monolithic micro-fabricated valves and pumps by multilayer soft lithography. *Science*, 288(5463):113–116, 2000.
- [82] H. P. Chou, M. A. Unger, and S. R. Quake. A microfabricated rotary pump. *Biomedical Microdevices*, 3(4):323–330, 2001.
- [83] C. C. Lee, G. D. Sui, A. Elizarov, C. Y. J. Shu, Y. S. Shin, A. N. Dooley, J. Huang, A. Daridon, P. Wyatt, D. Stout, H. C. Kolb, O. N. Witte, N. Satyamurthy, J. R. Heath, M. E. Phelps, S. R. Quake, and H. R. Tseng. Multistep synthesis of a radio-labeled imaging probe using integrated microfluidics. *Science*, 310(5755):1793–1796, 2005.
- [84] A. Terray, J. Oakey, and D. W. M. Marr. Fabrication of linear colloidal structures for microfluidic applications. *Applied Physics Letters*, 81(9):1555–1557, 2002.
- [85] A. Terray, J. Oakey, and D. W. M. Marr. Microfluidic control using colloidal devices. *Science*, 296(5574):1841–1844, 2002.
- [86] S.-S. Hsieh, H.-C. Lin, and C.-Y. Lin. Elektroosmotic flow velocity measurements in a square microchannel. *Colloid & Polymer Science*, 284(11):1275–1286, 2006.

- [87] K. Ehrmann, N. Saiten, F. Vincent, M. Stettler, M. Jordan, F. M. Wurm, P. A. Besse, and R. Popovic. Microfabricated solenoids and helmholtz coils for nmr spectroscopy of mammalian cells. *Lab on a Chip*, 7(3):373–380, 2007.
- [88] N. Pamme. Magnetism and microfluidics. *Lab on a Chip*, 6(1):24–38, 2006.
- [89] J. Atencia and D. J. Beebe. Magnetically-driven biomimetic micro pumping using vortices. *Lab on a Chip*, 4(6):598–602, 2004.
- [90] K. S. Ryu, K. Shaikh, E. Goluch, Z. F. Fan, and C. Liu. Micro magnetic stir-bar mixer integrated with parylene microfluidic channels. *Lab on a Chip*, 4(6):608–613, 2004.
- [91] B. A. Grzybowski, H. A. Stone, and G. M. Whitesides. Dynamic self-assembly of magnetized, millimetre-sized objects rotating at a liquid-air interface. *Nature*, 405(6790):1033–1036, 2000.
- [92] B. A. Grzybowski, M. Radkowski, C. J. Campbell, J. N. Lee, and G. M. Whitesides. Self-assembling fluidic machines. *Applied Physics Letters*, 84(10):1798–1800, 2004.
- [93] S. L. Biswal and A. P. Gast. Micromixing with linked chains of paramagnetic particles. *Analytical Chemistry*, 76(21):6448–6455, 2004.
- [94] R. Calhoun, A. Yadav, P. Phelan, A. Vuppu, A. Garcia, and M. Hayes. Paramagnetic particles and mixing in micro-scale flows. *Lab on a Chip*, 6(2):247–257, 2006.
- [95] T. G. Kang, M. A. Hulsen, P. D. Anderson, J. M. J. den Toonder, and H. E. H. Meijer. Chaotic mixing induced by a magnetic chain in a rotating magnetic field. *Physical Review E*, 76(6):066303, 2007.
- [96] S. H. Lee, D. van Noort, J. Y. Lee, B. T. Zhang, and T. H. Park. Effective mixing in a microfluidic chip using magnetic particles. *Lab on a Chip*, 9(3):479–482, 2009.
- [97] J. N. Lee, C. Park, and G. M. Whitesides. Solvent compatibility of poly(dimethylsiloxane)-based microfluidic devices. *Analytical Chemistry*, 75(23):6544–6554, 2003.
- [98] G. M. Whitesides and B. Grzybowski. Self-assembly at all scales. *Science*, 295(5564):2418–2421, 2002.
- [99] R. M. Erb, H. S. Son, B. Samanta, V. M. Rotello, and B. B. Yellen. Magnetic assembly of colloidal superstructures with multipole symmetry. *Nature*, 457(7232):999–1002, 2009.
- [100] D. Liu, M. R. Maxey, and G. E. Karniadakis. Simulations of dynamic self-assembly of paramagnetic microspheres in confined microgeometries. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 15(12):2298–2308, 2005.

- [101] P. Tierno, R. Muruganathan, and T. M. Fischer. Viscoelasticity of dynamically self-assembled paramagnetic colloidal clusters. *Physical Review Letters*, 98(2):028301, 2007.
- [102] M. D. Haw. Colloidal suspensions, brownian motion, molecular reality: a short history. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 14(33):7769–7779, 2002.
- [103] S. Bleil. Transportprozesse in niedrig dimensionalen getriebenen kolloidalen Systemen. *Dissertation, 2. Physikalisches Institut, Universität Stuttgart*, 2007.
- [104] Invitrogen. Dynabeads m450 epoxy. *www.invitrogen.com*.
- [105] G. Fonnum, C. Johansson, A. Molteberg, S. Morup, and E. Aksnes. Characterisation of dynabeads by magnetization measurements and mössbauer spectroscopy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 293(1):41–47, 2005.
- [106] W. C. Elmore. The magnetization of ferromagnetic colloids. *Physical Review*, 54(12):1092–1095, 1938.
- [107] F. Amblard, B. Yurke, A. Pargellis, and S. Leibler. A magnetic manipulator for studying local rheology and micromechanical properties of biological systems. *Review of Scientific Instruments*, 67(3):818–827, 1996.
- [108] L. Sacconi, G. Romano, R. Ballerini, M. Capitanio, M. De Pas, M. Giuntini, D. Dunlap, L. Finzi, and F. S. Pavone. Three-dimensional magneto-optic trap for micro-object manipulation. *Optics Letters*, 26(17):1359–1361, 2001.
- [109] V. Blickle, D. Babič, and C. Bechinger. Evanescent light scattering with magnetic colloids. *Applied Physics Letters*, 87(10):101102, 2005.
- [110] A. Ashkin, J. M. Dziedzic, J. E. Bjorkholm, and S. Chu. Observation of a single-beam gradient force optical trap for dielectric particles. *Optics Letters*, 11(5):288–290, 1986.
- [111] D. G. Grier. A revolution in optical manipulation. *Nature*, 424(6950):810–816, 2003.
- [112] K. C. Neuman and S. M. Block. Optical trapping. *Review of Scientific Instruments*, 75(9):2787–2809, 2004.
- [113] Y. N. Xia and G. M. Whitesides. Soft lithography. *Annual Review of Materials Science*, 28:153–184, 1998.
- [114] S. R. Quake and A. Scherer. From micro- to nanofabrication with soft materials. *Science*, 290(5496):1536–1540, 2000.
- [115] Microchem. SU-8 2000: Permanent Epoxy Negative Photoresist, Processing Guidelines. *www.microchem.com*.

- [116] Dymax Corporation. BlueWave 50 UV-Punktstrahler. *www.dymax.com*.
- [117] C. Schmitt. Stochastische Resonanz in kolloidalen Suspensionen. *Dissertation, Fachbereich Physik, Universität Konstanz*, 2005.
- [118] S. Melle, O. G. Calderon, M. A. Rubio, and G. G. Fuller. Microstructure evolution in magnetorheological suspensions governed by mason number. *Physical Review E*, 68(4):041503, 2003.
- [119] J. E. Martin. Theory of strong intrinsic mixing of particle suspensions in vortex magnetic fields. *Physical Review E*, 79(1):011503, 2009.
- [120] I. Petousis, E. Homburg, R. Derks, and A. Dietzel. Transient behaviour of magnetic micro-bead chains rotating in a fluid by external fields. *Lab on a Chip*, 7(12):1746–1751, 2007.
- [121] T. Sawetzki, S. Rahmouni, C. Bechinger, and D. W. M. Marr. In situ assembly of linked geometrically coupled microdevices. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(51):20141–20145, 2008.
- [122] J. C. Bacri, A. Cebers, and R. Perzynski. Behavior of a magnetic fluid microdrop in a rotating magnetic field. *Physical Review Letters*, 72(17):2705–2708, 1994.
- [123] S. Bleil, D. W. M. Marr, and C. Bechinger. Field-mediated self-assembly and actuation of highly parallel microfluidic devices. *Applied Physics Letters*, 88(26):263515, 2006.
- [124] A. Maali, Y. Wang, and B. Bhushan. Evidence of the no-slip boundary condition of water flow between hydrophilic surfaces using atomic force microscopy. *Langmuir*, 25(20):12002–12005, 2009.
- [125] B. Kavcic, D. Babic, N. Osterman, B. Podobnik, and I. Poberaj. Magnetically actuated micro-rotors with individual pumping speed and direction control. *Unveröffentlicht*, 2009.
- [126] D. Rothstein, E. Henry, and J. P. Gollub. Persistent patterns in transient chaotic fluid mixing. *Nature*, 401(6755):770–772, 1999.
- [127] H. Aref. Stirring by chaotic advection. *Journal of Fluid Mechanics*, 143:1–21, 1984.
- [128] H. Aref. The development of chaotic advection. *Physics of Fluids*, 14(4):1315–1325, 2002.
- [129] A. P. Sudarsan and V. M. Ugaz. Multivortex micromixing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(19):7228–7233, 2006.

- [130] M. K. S. Verma, S. R. Ganneboyina, R. R. Vinayak, and A. Ghatak. Three-dimensional multihelical microfluidic mixers for rapid mixing of liquids. *Langmuir*, 24(5):2248–2251, 2008.
- [131] C. Simonnet and A. Groisman. Chaotic mixing in a steady flow in a microchannel. *Physical Review Letters*, 94(13), 2005.
- [132] K. P. Nichols, J. R. Ferullo, and A. J. Baeumner. Recirculating, passive micromixer with a novel sawtooth structure. *Lab on a Chip*, 6(2):242–246, 2006.
- [133] M. Schindler, P. Talkner, and P. Hänggi. Accumulation particles at the boundaries of a laminar flow. *Pysica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 385(1):46–58, 2007.
- [134] A. D. Strook, S. K. W. Dertinger, A. Ajdari, I. Mezić, H. A. Stone, and G. M. Whitesides. Chaotic mixer for microchannels. *Science*, 295(5555):647–651, 2002.
- [135] A. D. Strook, S. K. W. Dertinger, G. M. Whitesides, and A. Ajdari. Patterning flows using grooved surfaces. *Analytical Chemistry*, 74(20):5306–5312, 2002.
- [136] F. Bottausci, C. Cardonne, C. Meinhart, and I. Mezic. An ultrashort mixing length micromixer: The shear superposition micromixer. *Lab on a Chip*, 7(3):396–398, 2007.
- [137] R. O. Grigoriev, M. F. Schatz, and V. Sharma. Chaotic mixing in microdroplets. *Lab on a Chip*, 6(10):1369–1372, 2006.
- [138] A. Rida and M. A. M. Gijs. Manipulation of self-assembled structures of magnetic beads for microfluidic mixing and assaying. *Analytical Chemistry*, 76(21):6239–6246, 2004.
- [139] A. Rida and M. A. M. Gijs. Dynamics of magnetically retained supraparticle structures in a liquid flow. *Applied Physics Letters*, 85(21):4986–4988, 2004.
- [140] H. Suzuki, C. M. Ho, and N. Kasagi. A chaotic mixer for magnetic bead-based micro cell sorter. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 13(5):779–790, 2004.
- [141] S. Rahmouni. Aktives Mischen in mikrofluidischen Bauteilen. *Diplomarbeit, 2. Physikalisches Institut, Universität Stuttgart*, 2008.
- [142] T. Franke, L. Schmid, D. A. Weitz, and A. Wixforth. Magneto-mechanical mixing and manipulation of picoliter volumes in vesicles. *Lab on a Chip*, 9(19):2831–2835, 2009.
- [143] D. W. M. Marr and T. Munakata. Micro/nanofluidic computing. *Communications of the Association for Computing Machinery*, 50(9):64–68, 2007.

-
- [144] E. Fredkin and T. Toffoli. Conservative logic. *International Journal of Theoretical Physics*, 21(3-4):219–253, 1982.
- [145] T. Vestad, D. W. M. Marr, and T. Munakata. Flow resistance for microfluidic logic operations. *Applied Physics Letters*, 84(25):5074–5075, 2004.
- [146] M. Prakash and N. Gershenfeld. Microfluidic bubble logic. *Science*, 315(5813):832–835, 2007.
- [147] I. R. Epstein. Can droplets and bubbles think? *Science*, 315(5813):775–776, 2007.
- [148] M. J. Fuerstman, P. Garstecki, and G. M. Whitesides. Coding/decoding and reversibility of droplet trains in microfluidic networks. *Science*, 315(5813):828–832, 2007.
- [149] S. D. Hudson, F. R. Phelan, M. D. Handler, J. T. Cabral, K. B. Migler, and E. J. Amis. Microfluidic analog of the four-roll mill. *Applied Physics Letters*, 85(2):335–337, 2004.
- [150] J. S. Lee, R. Dylla-Spears, N. P. Tecler, and S. J. Muller. Microfluidic four-roll mill for all flow types. *Applied Physics Letters*, 99(7):5074103, 2007.
- [151] J. Deschamps, V. Kantsler, E. Segre, and V. Steinberg. Dynamics of a vesicle in general flow. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(26):11444–11447, 2009.
- [152] D. Zerrouki, J. Baudry, D. Pine, P. Chaikin, and J. Bibette. Chiral colloidal clusters. *Nature*, 455(7211):380–382, 2008.

DANKSAGUNG

Abschließend möchte ich die Gelegenheit ergreifen, all jenen zu danken, die mich in den letzten Jahren direkt oder indirekt auf meinem Weg unterstützt und begleitet haben. Im Besonderen gebührt mein Dank

- Professor Clemens Bechinger, der mir die Möglichkeit gab, die Promotion am 2. Physikalischen Institut durchzuführen. Seine offene Tür, sowie zahllose Anregungen und Diskussionen haben ebenso zu einem sehr guten Arbeitsumfeld beigetragen wie die perfekte Ausstattung der Experimente. Zudem danke ich für die Gelegenheit, wertvolle Erfahrungen auf diversen Konferenzen und Reisen zu sammeln.
- Professor David Marr, von dessen all-sommerlichen Aufenthalten in Stuttgart ich sehr profitieren konnte. Mit seinem Know-how und seinen Ideen hatte er, auch aus der Ferne, erheblichen Anteil an dieser Arbeit. Darüber hinaus bedanke ich mich für die Einladung nach Colorado und den gastfreundlichen Empfang.
- Professor Ulrich Stroth für die Bereitschaft, das Zweitgutachten zu übernehmen.
- Stefan Bleil für seine Einführung in das Thema der Mikrofluidik und seine vielen wertvollen Tips und das Weitergeben seiner großen experimentellen Erfahrung.
- Sabri Rahmouni, der im Zuge seiner Diplomarbeit mit seiner Experimentierfreudigkeit das Arbeiten im Labor und abseits davon deutlich bereichert und mit diversen Höhen und Tiefen eine lebendige Atmosphäre geschaffen hat.
- den vielen Personen, die für ein perfektes Umfeld im Bezug auf kleine oder große, nicht-physikalische Anliegen gesorgt haben, im Speziellen Frau Spicic, Ulrike Offenbeck, Christa Mayer, Denis Kobasevic, Hans-Jürgen Kümmerer und Uwe Rau.
- meinen kritischen Korrekturlesern Valentin, Jakob und David für die schonungslose Sezierung meines Manuskripts. Diese Arbeit hat dadurch erheblich gewonnen.

- diesen und dem restlichen 2. Physikalischen Institut für die gute und offene Atmosphäre, zahllose Diskussionen und ebenso für die Geselligkeit in der Kaffecke im ÖZ, sowie bei verschiedenen anderen Gelegenheiten.
- meinen Eltern, Waltraud und Robert Sawetzki, für die Unterstützung im Studium und darüber hinaus, für das Vertrauen in mich und meine eingeschlagenen Wege und die Freiheit, mir diese selbst wählen zu können.
- meiner Schwester Carmen und den gesamten Familien Sawetzki und Becker im erweiterten Sinne, die mich zwischen meinen Expeditionen im Uni-Universum auch im Irdischen Wurzeln schlagen ließen.
- allen weiteren Besitzern von gereichten Händen, offenen Ohren, hilfreichen Worten und dergleichen.
- meiner Frau Monika, danke für einfach alles.

ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Stuttgart, den 04. November 2009

Tobias Sawetzki