

Winzlinge auf Visite

Früher bauten Ingenieure in erster Linie Brücken und andere Monumentalbauwerke. Heute bauen sie Maschinen im Mikro- und Nanometermassstab. Die dabei entstehenden Miniroboter könnten eines Tages die Medizin revolutionieren.

Samuel Schläfli

Der nur wenige Mikrometer grosse Roboter hat eine abenteuerliche Mission vor sich. Sie beginnt in der Harnröhre. Von dort aus schwimmt der Winzling, bis er eine weite Lichtung erreicht: die Blase. Er durchquert einen Grossteil des Blasenhohlraums und trifft als Nächstes auf die schräg davon abgehenden Harnleiter. Daran entlang driftet er in die Niere – um dort mit seiner Ultraschallkanone den angepeilten Nierenstein zu zertrümmern. Mission erfüllt.

So oder ähnlich stellen sich Robotiker heute die Medizin der Zukunft vor. Miniroboter, die mit dem blossen Auge kaum mehr sichtbar sind, könnten einst eine Alternative zu invasiven chirurgischen oder katheterbasierten Eingriffen bieten. Und sie könnten an Orte im Körper vorstossen, die Chirurgen heute mit ihren Werkzeugen nicht erreichen – zum Beispiel ins Hirn. Dazu würden sie ins Rückenmark eingespritzt und sich entlang der Wirbelsäule Richtung Kopf bewegen.

Abgesehen von den Sicherheitsanforderungen, die ein solcher Roboter erfüllen müsste, sind die physikalischen Herausforderungen auf dem Weg durch den Körper enorm: «Wenn wir Roboter auf der Mikroskala entwickeln, bleibt zwar die grundlegende Physik zur Steuerung dieselbe, doch die Bedeutung von einzelnen Effekten, wie Viskosität und Elektrostatik, verändert sich stark», sagt Bradley Nelson. Seit 14 Jahren beschäftigt sich der gebürtige Amerikaner mit Mikrorobotik. 2002 kam er als

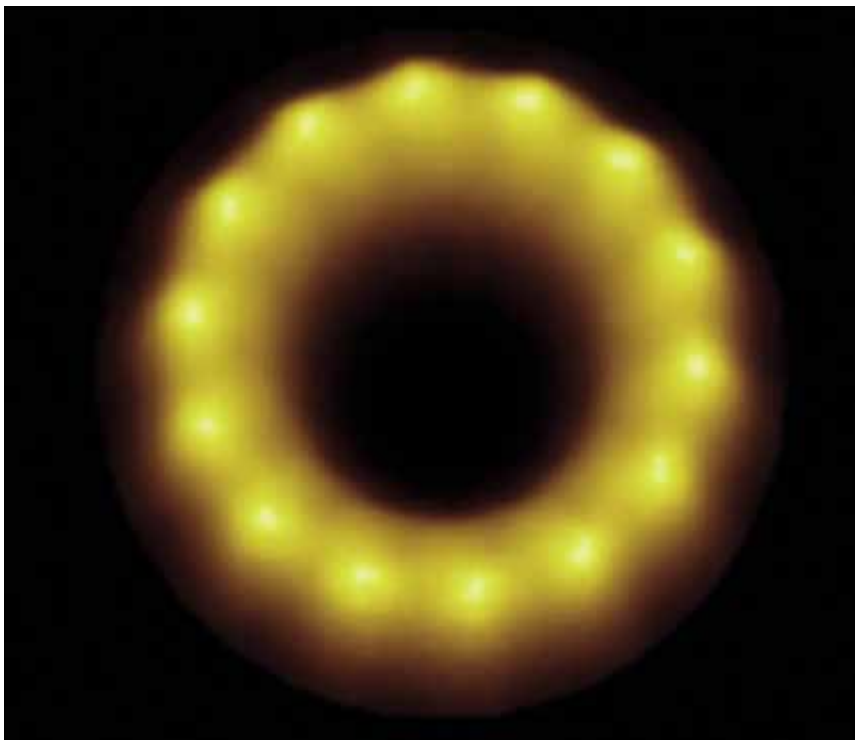
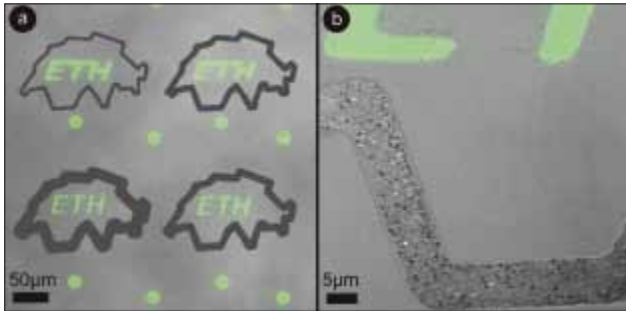
Professor für Robotik und Intelligente Systeme an die ETH Zürich und baute ein interdisziplinäres Team aus Ingenieuren, Computerwissenschaftlern, Biologen und Chemikern auf. Er bezeichnet sich selbst als Ingenieur; seine Arbeit soll der Lösung von praktischen Problemen dienen.

Wirkstoffe durch den Augapfel manövrieren

Nelson ist überzeugt: «Die ersten Anwendungen von Minirobotern werden in der Medizin liegen und sie werden speziell bei Augenkrankheiten zum Einsatz kommen.» Ein Teil seiner 25-köpfigen Gruppe optimiert zurzeit einen Miniroboter, der Chirurgen bei der Behandlung von altersbedingter Makuladegeneration (AMD) unterstützen soll. Die Krankheit ist heute in Industriestaaten für die meisten Erblindungen ab dem 50. Altersjahr verantwortlich. 30 Millionen Menschen sind davon betroffen. Der berühmteste Wirkstoff gegen AMD, Lucentis, wird direkt ins Auge gespritzt und entfaltet während mehrerer Monaten seine Wirkung; unspezifisch und mehr oder weniger effizient. Zu grosse Dosen erhöhen jedoch den Augendruck und führen damit zu ungewollten Nebenwirkungen. Die Heilungschancen wären besser und die Risiken tiefer, könnte man den Wirkstoff lokal an der beschädigten Stelle auf der Netzhaut abgeben. Vor vier Jahren hat Nelsons Gruppe erstmals ein System präsentiert, mit dem sich pharmazeutische

Wirkstoffe in einzelne Augenärdchen einspritzen lassen. Gesteuert werden die Miniroboter – winzige, mit dem Auge kaum sichtbare Kobalt-/Nickelsplitter – über magnetische Felder, die ausserhalb des Auges angelegt werden. Im Labor des Wissenschaftlers sieht das dann wie folgt aus: Ein Kunststoffauge oder ein frisch vom Metzger zur Verfügung gestelltes Kuhauge wird unter einem Mikroskop eingespannt. Darum sind acht kupferne Magnetspulen angeordnet. Nachdem der Miniroboter ins Auge eingespritzt ist, können die Forscher ihn dann über die Richtung und den Gradienten des Magnetfeldes steuern.

Die Steuerung haben die Forscher mittlerweile im Griff. Doch sind noch viele Fragen bezüglich der Biokompatibilität ungeklärt. Wie verträglich ist so ein Splitter im Auge? Das ist besonders von Bedeutung, wenn die Metallsplitter über mehrere Monate in der Nähe der «Macula lutea», dem Punkt des «schärfsten» Sehens, auf der Netzhaut bleiben sollen, um den geladenen Wirkstoff in Intervallen abzugeben. Bei der Auswahl an biokompatiblen Materialien sind die Forscher allerdings stark eingeschränkt. Sie müssen genügend magnetisch sein, damit der Roboter noch extern gesteuert werden kann. Ein interner Antrieb über Batterien ist keine Alternative. Sie könnten in dieser Grösse viel zu wenig Energie für die Steuerung liefern. Deshalb sucht ein Teil von Nelsons Gruppe nach anderen potenziellen «Motoren» im Mikrometermassstab. Dabei lassen sich die Wissenschaftler von Mikroorganismen inspirieren. Schliesslich haben diese, um ihr Überleben im Wettstreit der Arten zu sichern, Techniken entwickelt, um sich mit einem Minimum an Energieaufwand fortbewegen zu können. So stiessen die Forscher beim Studium von Bakterien auf Flagellen, eine Art Schwanz, mit dem Bakterien mittels Ringelbewegungen durch Zellflüssigkeiten schwimmen: «Als wir die Fluidynamik dieser Flagellen genauer be-



Blicke in die Nanowelt

(Bild oben) Dass das Beladen und Entladen von «molecular shuttles» funktioniert, bewies Viola Vogel gemeinsam mit ihrer Doktorandin Claudia Schmidt auf einer Glasplatte von wenigen Quadratmikrometern. Entlang der Grenze einer aufgezeichneten Schweizer Landkarte platzierten sie Goldnanopartikel. «Molecular shuttles» transferierten die Partikel danach quer durch die Schweiz und luden sie an der imaginären Stelle der ETH ab. (Bild: Viola Vogel)

(Bild unten) Aufnahme des protonengetriebenen Rotors der ATP-Synthase aus Spinat. Der Rotor nutzt die Energie des Protonengefälles, um sich mechanisch zu drehen, und treibt so andere Prozesse in der Zelle an. Der Rotor hat einen äusseren Durchmesser von circa sechs Nanometern. (Bild: Daniel Müller)

obachteten, realisierten wir plötzlich, wie effizient dieser Motor für die Fortbewegung von winzigen Teilen in Flüssigkeiten ist», sagt Bradley Nelson begeistert. Noch können die Forscher zwar keinen 45-Nanometer-Motor bauen, mit dem das Bakterium seinen Schwanz bewegt. Aber mit Halbleitermetallen konnten sie Geisseln von 25 bis 60 Nanometer Grösse nachbauen. Wird an deren Ende ein Stück magnetisches Nickel aufgedampft und ein externes rotierendes Magnetfeld angelegt, so beginnt sich die Spirale zu drehen und der Körper schwimmt. Mit den zuvor beschriebenen Magnetspulen kann der winzige Körper dann durch Flüssigkeiten gesteuert werden. Und das mit wesentlich schwächeren Magnetfeldern als beim Kobalt-/Nickelsplitter. In Zukunft könnten Schwärme von künstlichen Geisseln mit Wirkstoffen beladen an die Stelle der Anwendung – zum Beispiel im Auge – manövriert werden, so die Vorstellung der Wissenschaftler. Für Halbleitermetalle haben sich Nelson und sein Team deshalb entschieden, weil man deren Verarbeitungsprozesse im Nanometerbereich am besten beherrscht. Für die Verträglichkeit im Körper wären jedoch beispielsweise Kunststoffe besser geeignet. Daran arbeiten die Wissenschaftler zurzeit, mit der Hoffnung, das System in zwei bis drei Jahren erstmals im Tierversuch testen zu können.

SBB Cargo auf der Nanoskala

Während Forscher in den vergangenen Jahren beim Engineering von Mikrorobotern und deren Motoren erste Erfolge erzielten, steht man auf der Nanoskala noch ziemlich am Anfang. Je kleiner Roboter und deren Motoren sein sollen, desto stärker sind Wissenschaftler auf bereits bestehende Bausteine und Prinzipien aus der Natur angewiesen. Viola Vogel, Professorin am Institut für Biologisch-Orientierte Materialwissenschaften, extrahiert deshalb für das Engineering von Nanorobotern «Motoren» aus biologischen Zellen. «Millionen von biochemischen Nanomotoren treiben den Menschen und alles andere Leben auf der Erde an», erklärt Vogel. Die Energieproduktion verläuft dabei über die Spaltung von Adenosintriphosphat (ATP) mit Wasser (Hydrolyse), wobei chemische in mechanische Energie umgewandelt wird. Unser Körper nutzt solche Motoren, um für das Leben notwendige Biomoleküle

wie DNS oder Proteine aufzubauen. Gleichzeitig transportieren sie lebensnotwendige Stoffe innerhalb der Zelle mit enormer zeitlicher und räumlicher Präzision. Vogels Gruppe extrahiert solche Motoren – Moleküle von circa 70 Nanometer Länge – aus Rinderhirnen, da sie besonders in Nervengewebe in hoher Konzentration vorkommen.

Im Juli des vergangenen Jahres präsentierte die Wissenschaftlerin eine mögliche Anwendung der extrahierten Biomotoren in einem Hybridsystem: Mit sogenannten «molecular shuttles» gelang Vogel der Transport von 40 Nanometer grossen Goldkugeln. Dafür präparierte ihre Gruppe eine Art Teppich aus zuvor isolierten Motorproteinen, sogenannten Kinesinen. Diese werden durch chemische Energie angetrieben, die bei der Hydrolyse von ATP frei wird. Mit der mechanischen Kraft der Motorproteine wurden Mikrotubuli über den Teppich befördert. An einer speziell präparierten Lade-Station fassten sich diese einen Goldpartikel und gaben ihn bei einer Abladestation wieder ab. Der Auflade- und Ablademechanismus beruht dabei auf zwei DNS-Strängen, die wie Hände ineinandergreifen. Vogels Gruppe hat es geschafft, die DNS genau so zu manipulieren, dass die Hände sich im richtigen Moment festhalten und rechtzeitig wieder loslassen. Damit das funktioniert, mussten die Forscher zuvor die Dynamik und Kinetik des Auf- und Ablademechanismus bis ins Detail verstehen und die nötigen Kräfte der Bindungen exakt berechnen.

«SBB Cargo auf der Nanometerskala», beschreibt Vogel das System. Zukünftig könnten mit solchen Nanofliessbändern ganze Fabrikationsketten von wenigen Nanometern Grösse aufgebaut werden, glauben die Forscher. Eine weitere Idee ist der Aufbau von sich selbst konstruierenden oder «selbsteilenden» Robotern. Die Fließbänder könnten aus Depots synthetische Bausteine selbständig an Zielorte transportieren, zum Beispiel an defekte Stellen, um Materialien zu reparieren. «Die Physik der Nanomotoren verstehen wir mittlerweile relativ gut. Welche Moleküle sich jedoch für bestimmte Anwendungen am besten eignen, das ist noch grösstenteils unklar», sagt Vogel. Um sich zu neuen Ideen inspirieren zu lassen, verfolgen sie und ihr Team die aktuelle Literatur aus Physik, Chemie und Biologie.

Der Doktor in der Nanozelle

Vielversprechende Impulse für die Nanorobotik kommen zurzeit auch aus der synthetischen Biologie, unter anderem aus dem 2007 gegründeten Departement für Biosysteme (D-BSSE). Daniel Müller ist dort seit letztem Jahr Professor für Biophysik. Gleichzeitig leitet er das EU-Projekt «Nanocell», an dem Forscher aus ganz Europa beteiligt sind. Ziel des Projekts: der Bau eines Nanoroboters, der vollständig aus bestehenden biologischen Maschinen – jeweils nicht grösser als zwei bis fünf Nanometer – zusammengesetzt wird. Ähnlich wie Bradley Nelsons Mikroroboter sollen Müllers «Nanozellen» einst an x-beliebige Stellen im Körper manövriert werden können, um dort Medikamentwirkstoffe abzugeben, toxische Verunreinigungen abzusaugen oder bestimmte biochemische Prozesse zu aktivieren. Bausteine, die genau solche Aufgaben erfüllen, will Müller aus biologischen Zellen isolieren. «Es ergibt keinen Sinn, Maschinen im Nanometermassstab komplett neu zu bauen. Die Natur hat davon über Jahrtausende Hunderttausende entwickelt, die sehr viel effizienter sind als sämtliche Maschinen, die der Mensch jemals gebaut hat», erklärt Müller. Als Träger der Maschinen sollen einst sogenannte Vesikel dienen. Das sind fussballförmige Lipidblasen mit 50 bis 100 Nanometer Durchmesser, die je nach medizinischem Auftrag unterschiedlich bestückt werden. Angetrieben und gesteuert wird der Ball durch Proteorhodopsin, das von den Forschern aus dem Plankton des Meeres extrahiert wird. Dieses karotinhaltige Protein absorbiert Licht und nutzt die Energie, um Protonen innerhalb des Vesikels an energiereichere Orte zu pumpen. Dadurch entsteht ein «Protonengefälle», ähnlich einem Wassergefälle in Stauseen. Mit der aufgebauten Energie werden die «Maschinen» im Vesikel angetrieben, zum Beispiel zur Fortbewegung der Nanozelle oder zur Verrichtung von medizinischen Arbeiten. Vereinfacht kann man sich das in der Praxis dann wie folgt vorstellen: Sobald man eine Taschenlampe an diejenige Stelle am Körper hält, in welche die Nanozellen injiziert wurden, werden die Protonenpumpen angeworfen, und die winzigen Doktoren steuern Richtung Licht. Dort erledigen sie ihre vorprogrammierte Arbeit, entfernen zum Beispiel Giftstoffe oder erzeugen Wirkstoffe zur Bekämpfung ei-

ner Infektion. Wird das Licht ausgeknipst, so werden die Nanodoktoren inaktiv und vom Körper ohne schädliche Nebenprodukte abgebaut. So weit ist man aber noch lange nicht: Während des dreijährigen EU-Projekts wird reine Grundlagenforschung betrieben. «Wir wollen die Ingenieursprinzipien erarbeiten, um damit künftig solche Zellen mit systembiologischen Werkzeugen konstruieren zu können», sagt Müller.

Die Grenzen zwischen Robotern im ursprünglichen Sinn und hochtechnologischen Medikamenten verschwinden damit zunehmend. Mikro- und Nanoroboter müssen Ansätze aus Biologie, Physik, Chemie, Materialwissenschaften und Maschinenbau kombinieren, um zu neuen Lösungen zu gelangen. Inspirieren lassen sie sich dabei von den Wundern der Evolution. Das wiederum ist nicht ganz neu: «In der ganzen Natur ist kein Lehrplatz, lauter Meisterstücke», wusste bereits Johann Peter Hebel.

- www.ethglobe.ethz.ch/microroboter
- www.ethglobe.ethz.ch/biomaterialien
- www.ethglobe.ethz.ch/gruppemueller