

Zeitschrift: Bulletin Electrosuisse
Herausgeber: Electrosuisse, Verband für Elektro-, Energie- und Informationstechnik
Band: 94 (2003)
Heft: 19

Artikel: Cell meets Silicon
Autor: Wolf, B. / Brischwein, M. / Grothe, H.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-857596>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 29.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Cell meets Silicon

Mikrosensorarrays für biomedizinische Forschung, Diagnostik und pharmazeutisches Screening

Bei der Entwicklung biomedizinischer Diagnose- und Therapieverfahren sowie in der Pharmaforschung kommt mikrosensorgestützten zellulären Analysemethoden und biohybriden Systemen immer grössere Bedeutung zu; eine Tendenz, die sich zunehmend auch in der Biotechnologie und in der Entwicklung miniaturisierter Diagnoseinstrumente abzeichnet. Die meisten Biochips werden zwar für das Highthroughput-Screening in der genomischen¹⁾ und proteomischen²⁾ Analytik eingesetzt, doch besteht eine wichtige Anwendung auch in der funktionalen Online-Analyse lebender Zellen in einer physiologisch kontrollierten Umgebung. Mit dieser Methodik können Zellen und Gewebe wie auf einem Prüfstand dynamisch untersucht und krankhafte Umgebungsbedingungen simuliert werden. Im nachfolgenden Beitrag werden hierzu einige methodische Ansätze und Ergebnisse aus der Forschung und Entwicklung an der Technischen Universität München (TUM) dargestellt.

Tierische und pflanzliche Zellen sind die funktionellen Einheiten lebender Systeme. Während Einzellern eine Zelle zum Leben ausreicht, stellen mehrzellige Organismen komplexe arbeitsteilige Zellsysteme dar. Aus den genomischen und proteomischen Forschungsprojekten hat

B. Wolf, M. Brischwein, H. Grothe, T. Henning, A. M. Otto

sich unter anderem ergeben, dass der Charakterisierung der interzellulären Kommunikation und des zellulären Signalübertragungsverhaltens in der Wirkstoffentwicklung zukünftig eine grosse Bedeutung zukommen wird. Mit ein Grund, warum genetische Daten nicht immer die gewünschte Information über ein bestimmtes zelluläres Verhalten zur Verfügung stellen, ist die Tatsache, dass nahezu alle regulatorischen Proteine³⁾ in Zellen von Organismen, deren Zellen durch einen typischen Zellkern charakterisiert werden⁴⁾, einem sehr fein abgestimmten Muster von posttranslationalen⁵⁾ Modifikationen und Selbstorganisationseffekten unterzogen sind.

Der Analyse dieses funktionalen Verhaltens von Zellen dienen intelligente Zellkultursysteme, die einerseits die spezifischen Kulturbedingungen präzise festlegen und andererseits die Ausgangssignale der Zellen wie beispielsweise Ansäuerung, Sauerstoffverbrauch und Änderungen der Zellmorphologie online und in Real Time erfassen können. Die Arbeiten und Entwicklungen an der TUM konzentrieren sich deshalb auf die anwendungsorientierte Entwicklung und Integration von verschiedenen mikroelektronischen Sensoren und mikrofluidischen Komponenten in miniaturisierte Biochips, die diese multiparametrische Analyse von tierischen und pflanzlichen Zell- und Gewebesystemen erlauben. Gleich-

Die an der Technischen Universität München (TUM) durchgeführten Projekte werden von der Heinz-Nixdorf-Stiftung, der Initiative Bayern Innovativ (www.bayern.de) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, www.bmbf.de) finanziell unterstützt.

zeitig entwickelt die Forschergruppe auch die dazugehörigen Testassays.

Systemanalytisch betrachtet stellen tierische und pflanzliche Zellen hochkomplexe dynamische Mikrosysteme dar, deren Funktionalität konsequenterweise auch mit dynamisch arbeitenden Testsystemen charakterisiert werden sollte. Die Analyse der intrazellulären und extrazellulären Signalverarbeitungsmuster dieser hochdynamischen nanostrukturierten Gebilde zeigt immer mehr, dass Zellen überwiegend parallele Signalverarbeitungsstrukturen mit hoher Redundanz besitzen (Bild 1) [1, 2, 3].

Anlässlich der langjährigen Untersuchungen zum Wachstumsverhalten von Tumorzellen und zu deren medikamentösen Beeinflussung wurde erkannt, in welchem hohem Umfang Prozesse der zellulären Selbstorganisation das weitere Schicksal der Zellen und ihr funktionales Verhalten beeinflussen [4, 5, 6]. Typischerweise kann eine winzige molekulare Störung in einem zellulären Signalweg (beispielsweise hervorgerufen durch die Aktivierung eines so genannten Onkogens⁶⁾) über hochgradig nichtlineare Interaktionen mit anderen Signalwegen zu einer Destabilisierung der bislang dominierenden dynamischen Ordnungsstruktur des gesamten Signalnetzes der Zelle führen. Bild 1 gibt einen Einblick in die hohe Komplexität der hier ablaufenden Signalübertragungsvorgänge. Wie in der technischen Welt wird man der hochdynamischen Arbeitsweise zellulärer Systeme am besten dadurch gerecht, dass man mit geeigneten Sensoren die biologisch relevanten Signale kontinuierlich zeitgleich erfasst und gegebenenfalls mit morphologischen oder molekularen Mustern korreliert. Zudem kann jede Zelle als nanostrukturierter Bioreaktor oder nanostrukturiertes Mikrosystem betrachtet werden und steht damit auch für präparative Arbeiten zur Verfügung. Auch für diese Aufgaben wurden an der TUM Mikrosensor-bestückte Mikrosysteme entwickelt, die sowohl analytisch als auch präoperativ einsetzbar sind.

Methodik und Beispiele

Das zentrale Bauelement eines solchen Zell- und Gewebepfandstandes besteht aus einer Kombination von Zellkulturkam-

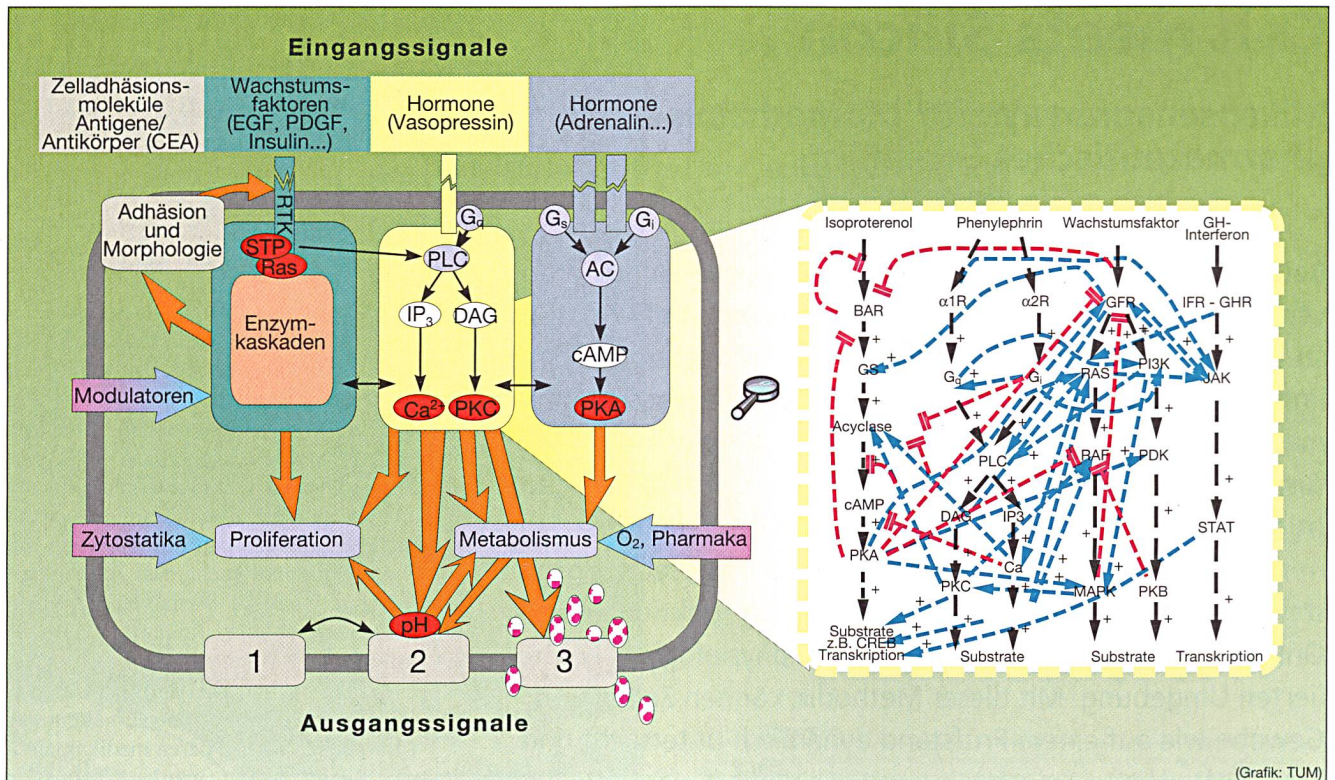


Bild 1 Schematische Darstellung der Komplexität interagierender Signalverarbeitungs- und Stoffwechselwege in der Zelle
 Die rechte Seite wurde aus [3] übernommen. 1: Membranpotenzial, Ionen (Na, K, Ca, Cl ...), dielektrische Eigenschaften der Zellmembrane; 2: pH der Mikroumgebung; 3: Metaboliten, Milchsäure, CO₂, Reaktionswärme

mer und planaren Sensoreinheiten, auf denen die Zellen wie gewohnt kultiviert oder als Gewebe gehalten werden können. Neben einer genauen Thermostatisierung verfügen die Systeme über eine exakt gesteuerte Versorgung mit Nährmedien und Wirkstofflösungen. Bild 2 zeigt ein Foto einer praktischen Ausführung des Chip-Systems, das sowohl für mikroskopische als auch präparative Anwendungen geeignet ist. Die für die jeweiligen Tests verwendeten Zellen oder Gewebestücke können in den gewohnten Standardtechniken auf den Sensorträgern beliebig vorkultiviert werden, um sie dann für die Dauer der Messung in das Testsystem einzusetzen.

Auf den Glasmikrochips sind verschiedene Sensoren integriert, die nach potentiometrischen, amperometrischen und impedimetrischen Prinzipien arbeiten. Die primär erfassten Parameter sind der pH-Wert, der Sauerstoff-Partialdruck, die elektrische Impedanz und (zur Kontrolle) die Temperatur. Durch kontinuierliche Messung von Veränderungen des pH-Wertes (z.B. mit pH-ISFET⁷⁾) und des Sauerstoffgehaltes (z.B. mit amperometrischen Elektrodenstrukturen) lassen sich Rückschlüsse auf das metabolische⁸⁾ Profil der Zellen ziehen, die an ihre Umgebung ständig H⁺-Ionen abgeben und gelösten Sauerstoff aufnehmen. Die Im-

pedanz interdigitaler Elektrodenstrukturen⁹⁾, die direkt mit Zellen bewachen werden, ändert sich durch die elektrisch isolierenden Eigenschaften der Zellmem-

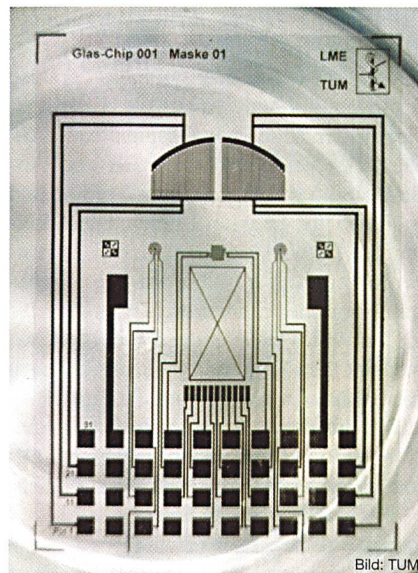


Bild 2 Glas-Sensorchip für mikrophysiologische Studien an zellulären Präparaten bei gleichzeitiger Lichtmikroskopie
 Der Chip enthält Sensorelemente für die Messung von Temperatur, pH-Wert, Sauerstoff und Impedanz. Durch geschickte Ankopplung eines Liquid-Handling-Systemes können Online-Informationen über Stoffwechselvorgänge und zellmorphologische Veränderungen gewonnen werden.

branen: Ändert sich die Morphologie der Zellen, löst diese Änderung einen messbaren Effekt auf die Impedanzwerte aus. Zusätzlich können Elektrodenstrukturen integriert werden, die zur Erfassung der Aktionspotenziale¹⁰⁾ elektrisch aktiver Zellen (z.B. Nervenzellen, Muskelzellen) dienen.

Die Chips können entweder in ein entsprechendes Durchflusssystem oder in Mikrotiterplattensysteme¹¹⁾ für direkte Beprobung integriert werden (Bilder 3 und 4).

Bild 5 zeigt ein vollautomatisch beprobendes System für Kurz- und Langzeituntersuchungen an Zellen und Geweben unter Verwendung von Mikrochips. Hier finden Chips mit der gleichen Funktionalität wie die zuvor in Glastechnologie beschriebenen als optisch nicht transparente Siliziumchips Verwendung.

Der Einsatz dieser multiparametrischen Sensorik mit planaren Mikrosensorarrays erlaubt es, an Zellen und Geweben physiologische Datenmuster zu ermitteln, die für den jeweiligen funktionalen Zustand charakteristisch sind. Physiologische Datenmuster sind typische wiederkehrende Signalverläufe wie sie in Bild 6 erkennbar sind. Die Signalverläufe werden aus den Rohdaten durch einfache mathematische Verfahren wie Integration oder Ableitungen oder auch

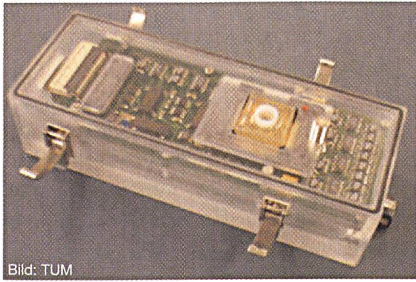


Bild 3 Elektronik-Modul für das Auslesen eines multiparametrischen Silizium-Sensorchips

Solche Module können sowohl einzeln eingesetzt, als auch für Reihentests parallel in einem Mikro-physiometer angeordnet werden (vgl. Bild 5).

komplexere Analysen gewonnen. Diesen Mustern können unter Verwendung fortgeschrittener Bildverarbeitungstechniken dabei sowohl auf licht- als auch auf elektronenmikroskopischem Niveau morphologische und molekulare Prozesse zugeordnet werden.

Typische morphologische Merkmale sind beispielsweise die Veränderung der Zellform oder der Organellendichte unter Therapie. Molekulare Merkmale können durch Fluoreszenzfarbstoffe sichtbar ge-

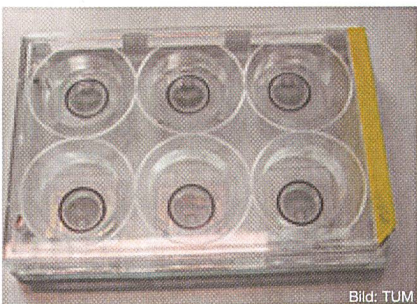
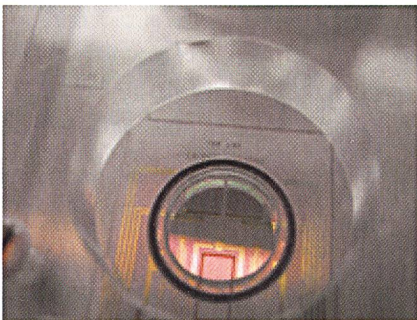


Bild 4 Eine weitere Entwicklungsrichtung ist die Konstruktion von Multititerplatten, deren Böden durch multiparametrische Sensorchips ersetzt werden.

Multititerplatten werden als Routinewerkzeug in der Zellkultur verwendet, wenn hoher Durchsatz oder Verdünnungsreihen anstehen. Eine Multititerplatte hat bis zu 96 Vertiefungen (daher auch unter der Bezeichnung Multiwellplatten bekannt; Vertiefung ~ «well») in denen Zellen kultiviert und manipuliert werden können. Das Bild zeigt einen 6-well-Prototypen. Diese Systeme kommen vor allem solchen Anwendungen entgegen, bei denen ein hoher Durchsatz von Experimenten entscheidend ist.

macht werden. Dies geschieht entweder durch von aussen in die Zelle eingebrachte Farbstoffe (wie beispielsweise die vielfach verwendeten Ca^{2+} -Ionenindikatoren) [7] oder durch von der Zelle selbst exprimierte fluoreszierende Reporterproteine (so genannte Green Fluorescent Proteins, GFP) [8]. Zusätzlich können Zellproben nach der Messung im System für die Elektronenmikroskopie aufbereitet werden.

Durch Vergleich der physiologischen Datenmuster mit dem licht- und elektronenmikroskopischen Datenmaterial können metabolischen Mustern morphologische oder molekulare Veränderungen zugeordnet werden. Damit ist es möglich, nach Standardisierung des Vorgehens auch ohne diese Visualisierungstechniken morphologische und physiologische Prozesse an Zellen online und in Real Time zu untersuchen und aus den erhobenen Datenmustern spezifische Funktionszustände zu ermitteln (Vitalitäts-, Toxizitäts- oder Rezeptorprofile usw.). Setzt man zur Datenanalyse und -verarbeitung trainierbare Auswertungssysteme ein, können unterschiedliche Funktionszustände präzise erkannt werden und in ihrer Aussagekraft ein mit steigender Anzahl Messungen zunehmend differenzierteres Gewicht bekommen.

Die Vorgehensweise des physiologischen Online-Monitorings wird der Dynamik der Entstehung zellulärer Signalverarbeitungsstruktur gerecht, da die zellulären Signalausgangparameter über extrem dynamische metabolische Zwischenschritte generiert werden. Da – wie bereits erwähnt – zelluläre Signalverarbeitungsstrukturen ein hohes Mass an Selbstorganisationseffekten zeigen, können damit auch komplementäre Muster aus beispielsweise DNA-Chipmessungen eine neue Bewertung erfahren.

Anwendungsbeispiel: Optimierung der Chemotherapie und Suche nach neuen Therapeutika

Die Behandlung mit chemotherapeutischen Präparaten ist ein wichtiger Stützpfeiler bei der Tumorthherapie. Ein Problem bei dieser Therapie ist jedoch, dass in der Regel die Chemosensitivität der Tumorzellen eines zu behandelnden Patienten nicht individuell getestet werden kann. Solche Zellen können unter Umständen Resistenzen ausbilden oder sich erst bei unterschiedlichen Dosierungen der Substanz sensibel zeigen (Fenster-effekte in der Dosierung). Um die Wirksamkeit der in Frage kommenden Therapeutika vor ihrer Verabreichung in-

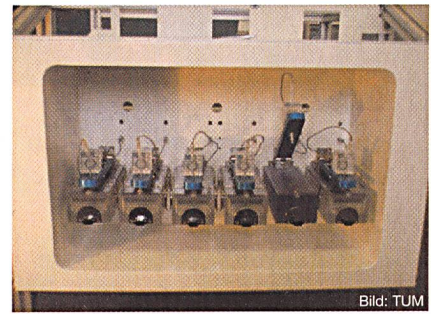


Bild 5 Frontalansicht eines 6-Kanal-Mikrophysiometers

Dieses Gerät kann sechs Zellkulturen auf modularen Einheiten (Bild 3) aufnehmen, die über ein automatisiertes Liquid-Handling-System mit Zellkulturmedien versorgt werden. Messdaten können über einen Internetanschluss online transferiert werden.

dividuell zu kontrollieren, muss ein Testsystem folgende Bedingungen erfüllen:

- Es muss eine brauchbare In-vitro-Alternative zum Tiermodell darstellen und die üblicherweise lange Zeit zwischen Diagnose und Therapiebeginn verkürzen.
- Das System muss möglichst nahe der In-vitro-Situation betrieben werden können, d.h. es ist darauf zu achten, dass potenziell wichtige Faktoren in Zell-Zell bzw. Zell-Matrixinteraktion, Versorgung mit Nährstoffen, Sauerstoff und Wachstumsfaktoren sowie die mögliche metabolische Aktivierung von Wirkstoffen auch möglichst realitätsgetreu abgebildet werden können.
- Das Tumorexplantat muss schonend aufbereitet oder aber lediglich als dünne Scheiben nativ zur Verfügung stehen. Der Test darf keinen hohen Arbeitsaufwand erfordern.

Die erhaltenen Testsignale sollen mehrere Parameter erfassen, da dies wesentlich zur Sicherheit bei der Aufstellung und Interpretation der Dosis-Wirkungsbeziehungen beiträgt. Es verringert die Gefahr, dass potenziell wichtige Effekte übersehen werden, und berücksichtigt die bereits erwähnten parallelen Signalverarbeitungsmechanismen der Zelle. Aus der Datenanalyse der erhaltenen Signalprofile können die von den einzelnen Substanzen in der Zelle angesprochenen Signalwege ermittelt werden [9]. Damit ist es möglich, Substanzen gezielt auf ihre jeweiligen zellulären Interaktionen selektiv zu ermitteln und vor allen Dingen auch solche Substanzen zu finden, deren Wirkungsprinzip an der Zellmembran bereits angreift und die nicht auf eine Aufnahme in die Tumorzelle angewiesen sind [10].

Bild 6 zeigt Signalprofile aus der parallelen Messung der Ansäuerungs- und

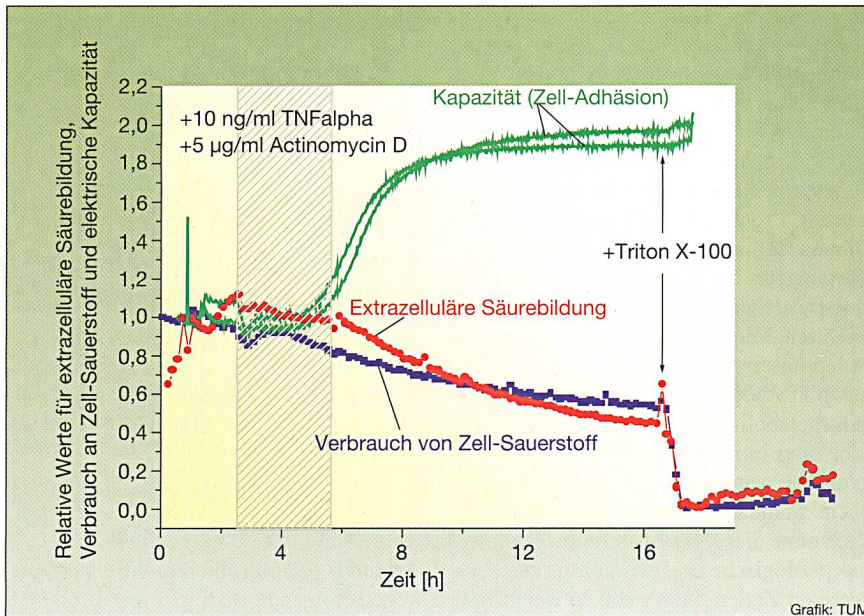


Bild 6 Messresultate einer Zellkultur auf Glas-Sensorchips

Nach Zugabe von wachstumshemmenden Wirkstoffen erkennt man relativ rasche Veränderungen der durch zwei Impedanzsensoren erfassten elektrischen Kapazität, die auf morphologische Veränderungen der Zellen (Abrundung der Zellen) hinweisen. Ebenso ist ein langsamer Rückgang der metabolischen Aktivität, gemessen an der Rate der extrazellulären Ansäuerung und der Zellatmung zu beobachten. Bei einer Kontrollkultur steigen die Stoffwechselraten leicht an und die Kapazität bleibt konstant (nicht gezeigt).

Zellatmungsaktivität sowie der durch Impedanzmessung wiedergespiegelten morphologischen Veränderungen bei Zellen aus einem menschlichen Zervix-Karzinom^[12].

Man erkennt deutlich, wie Atmungsaktivität, Ansäuerungsleistung und durch die Impedanzmessung wiedergegebenes morphologisches Verhalten der Zellen sich nach Zugabe des Wirkstoffes verändern. Ein weiterer Vorteil des Systems ist, dass auch erstmals der Einfluss einer veränderten zellulären Mikroumgebung auf das Therapieergebnis untersucht werden kann. So erscheint die Ansäuerung der Tumorzell-Mikroumgebung als ein wichtiger Ordnungsparameter von selbstorganisiertem neoplastischen Wachstum [11, 12, 13]. Dies bedeutet, dass sich Tumorzellen gegenüber einer angesäuerten Mikroumgebung sehr resistent verhalten und dadurch ihr Wachstum, ihre Invasivität und ihre Abschirmung vor dem Immunsystem sogar gefördert werden [14, 15]. Der erläuterte Ansatz ermöglicht es nun, unter experimentell präzise kontrollierten Bedingungen die Mikroumgebung der Tumorzellen zu modulieren und damit auch für den Verlauf der Therapie entscheidende Faktoren zu finden.

Ausblick und Diskussion

Selbstverständlich ist der Einsatz des Systems nicht auf Tumorzellen oder solche Zellen limitiert, die lediglich adhären

tes Wachstum zeigen. Die Kammer-systeme können leicht an die jeweilige wissenschaftliche Fragestellung oder das Zellmaterial angepasst werden und stehen in unterschiedlichen Ausführungsvarianten zur Verfügung. Ein modulares Fertigungssystem dieser Kammern erlaubt auch, auf die jeweilige individuelle Fragestellung ohne nennenswerte Systemveränderungen eingehen zu können.

Das in Bild 4 dargestellte mikrosensor-gestützte System auf Mikrotiterplatten-Basis wird gegenwärtig für den Einsatz in

vollautomatischen Beprobungs- und Analyse-Systemen an der TUM entwickelt. Es erlaubt den parallelen elektroanalytischen und optischen Zugriff auf das zelluläre Signalmuster und den kombinierten Aufbau entsprechender bioanalytischer Assays. Zusätzliche optische Sensoren sind in den Boden der Platten integrierbar.

Neben Anwendungen in der bioanalytischen Forschung und im Pharmascree-ning erlauben solche miniaturisierten Testsysteme auch die Entwicklung patientenorientierter Therapieansätze. Testansätze hierzu werden derzeit von uns in verschiedenen Projekten an der Technischen Universität München evaluiert.

Referenzen

- [1] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson: Molecular Biology of the Cell. 3rd edn., Garland, New York, 1994.
- [2] M. Kraus, B. Wolf: Structured Biological Modelling – A New Approach to Biophysical Cell Biology. CRC Press, Boca Raton, FL, 1995.
- [3] J. E. Dumont, F. Pécasse, C. Maenhaut: Crosstalk and specificity in signalling. Are we crosstalking ourselves into general confusion? Cellular Signalling 13, 2001.
- [4] M. Kraus, B. Wolf: Ising model for cooperative processing of extracellular information by protein-tyrosine kinases and cell adhesion molecules. BioSystems 33 (1994) 89–98.
- [5] B. Wolf, M. Kraus: Bedeutung der zellulären Selbstorganisation für die Tumorbiologie. Naturwissenschaften 80 (1993) 343–352.
- [6] B. Wolf, M. Kraus, M. Brischwein, R. Ehret, W. Baumann, M. Lehmann: Biofunctional hybrid structures – cell-silicon hybrids for applications in biomedicine and bioinformatics. Bioelectrochemistry and Bioenergetics, 46, 215–225, 1998.
- [7] E. D. Moore, P. L. Becker, K. E. Fogarty, D. A. Williams, F. S. Fay: Ca²⁺ imaging in single living cells: theoretical and practical issues. Cell Calcium, Volume 11 (1990), Seiten 157–179.

Cell meets Silicon

Réseaux de micropalpeurs pour la recherche biomédicale, le diagnostic et le screening pharmaceutique

Dans le développement des procédés biomédicaux de diagnostic et de thérapie ainsi que dans la recherche pharmaceutique, les méthodes d'analyse cellulaire assistées par micropalpeurs et les systèmes biohybrides jouent un rôle de plus en plus important; cette tendance apparaît également en biotechnologie et dans le développement d'instruments de diagnostic miniaturisés. La plupart des biopuces sont bien utilisées dans le Highthroughput-Screening en analyse génomique et protéomique mais une application importante existe également dans l'analyse fonctionnelle on-line de cellules vivantes en environnement physiologiquement contrôlé. Cette méthode permet l'analyse dynamique des cellules et tissus comme sur un banc d'essai et la simulation de conditions de maladie. L'article présente à ce sujet quelques méthodes et résultats proposées dans la recherche et le développement à l'Université Technique de Munich (TUM).

- [8] A. Chiesa, E. Rapizzi, V. Tosello, P. Pinton, M. de Virgilio, K. E. Fogarty, R. Rizzuto: Recombinant aequorin and green fluorescent protein as valuable tools in the study of cell signalling. *The Biochemical Journal* 355, 1–12, 2001.
- [9] M. Kraus, P. Laif, B. Wolf: Systems analysis in cell biology: From the phenomenological description towards a computer model of the intracellular signal transduction network. *Experimentia*, 49, 245–257, 1993.
- [10] T. Henning, M. Brischwein, W. Baumann, R. Ehret, I. Freund, R. Kammerer, M. Lehmann, A. Schwinde, B. Wolf: Approach to a multiparametric sensor-chip-based tumor chemosensitivity assay. *AntiCancer Drugs*, 12, 21–32, 2001.
- [11] M. Molls, P. Vaupel, eds.: Blood perfusion and microenvironment of human tumors. Springer, Berlin, 1998.
- [12] M. Kraus, B. Wolf: Implications of acidic tumor microenvironment for neoplastic growth and cancer treatment: a computer analysis. *Tumor Biol* 1996; 17: 133–54.
- [13] M. Kraus, T. Severin, B. Wolf. Relevance of micro environmental pH for self-organized tumor growth and invasion. *Anticancer Res.* 14: 1573–1584, 1994.
- [14] A. Lardner: The effects of extracellular pH on immune function. *Journal of Leukocyte Biology*, 69: 522–530, 2001.
- [15] L. E. Gerweck: Tumor pH: Implications for Treatment and Novel Drug Design. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 8, No 3 (July), 1998: pp 176–182.

Angaben zu den Autoren

Prof. Dr. rer. nat. **Bernhard Wolf** arbeitet an der Universität Freiburg im Bereich Elektronenmikroskopie und zelluläre Sensorik, lehrte an der Universität Rostock im Fachbereich Biophysik und leitet zur Zeit den Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik der Technischen Universität München.

Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, D-80290 München, bernhard.wolf@ei.tum.de

Dr. rer. nat. **Martin Brischwein**, arbeitete nach dem Biologie-Studium in der Arbeitsgruppe für Medizinische Physik und Elektronenmikroskopie der Universität Freiburg sowie am Lehrstuhl für Biophysik der Universität Rostock. Seit 2001 ist er Mitarbeiter am neu gegründeten Heinz-Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik.

Heinz-Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, D-80290 München, martin.brischwein@ei.tum.de

Dr.-Ing. **Helmut Grothe** ist seit 1975 an der Technischen Universität München im Bereich der Halbleitertechnologie tätig. Nach langjähriger Erfahrung bei der Entwicklung optoelektronischer Bauelemente leitet er jetzt die Technologie zur Herstellung bioelektronischer Sensorchips am Heinz-Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik.

Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, D-80290 München, helmut.grothe@ei.tum.de

Dr. med. **Tobias Henning** hat in Freiburg und Hamburg Humanmedizin studiert. Er hat im Bereich zelluläre Mikrosensorik am Institut für Immunbiologie der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg promoviert. Seit 2002 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik und arbeitet an der Entwicklung miniaturisierter Sensoren für kutane¹³ nichtinvasive Messmethoden. Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, D-80290 München, tobias.henning@ei.tum.de

Dr. rer. nat. habil. **Angela M. Otto** hat Biologie studiert. Nach langjähriger Forschungsarbeit in der Krebsforschung und in der Biochemie forscht und lehrt sie seit 2001 am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik im Gebiet Zellbiologie.

Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, D-80290 München, angela.otto@ei.tum.de

¹ Genomisch: die Gesamtheit des genetischen Materials betreffend.

² Proteomisch: die Gesamtheit der genetisch codierten Proteine betreffend.

³ Proteine: aus Aminosäuren aufgebaute Eiweisskörper. Proteine sind Zellbausteine und dienen dem Stoffwechsel oder sind als chemische Signalträger wirksam (Enzyme, Hormone).

⁴ Typischer Zellkern: Bei mehrzelligen Organismen (Eukaryonten) werden die unterschiedlichen Zellarten (z.B.: Muskel, Nerven, Haut) durch typische Zellkerne vorgegeben.

⁵ Translation: Prozess, bei dem gemäss der im Genom codierten Information die Proteine synthetisiert werden.

⁶ Onkogen: ein mutiertes Gen, das die Entartung einer Körperzelle in eine Tumorzelle veranlasst.

⁷ ISFET: Ionensensitiver Feldeffekttransistor.

⁸ Metabolisch: stoffwechselbedingt oder im Körperstoffwechsel entstanden.

⁹ Interdigitale Elektrodenstrukturen: kammförmiges Elektrodenpaar zur Bestimmung von Kapazitäten und Leitwerten. Mit ihnen können beispielsweise durch eine Kapazitätsmessung Aussagen über Flüssigkeitskonzentrationen getroffen oder – bei einer entsprechenden Beschichtung, deren Leitfähigkeit vom umgebenden Gas abhängt – Gaskonzentration gemessen werden.

¹⁰ Aktionspotenzial: Die Signalübertragung zwischen Nervenzellen findet an bestimmten Kontaktstellen, den so genannten «Synapsen» statt, an denen sich zwei miteinander verbundene Nervenzellen über einen feinen Spalt bis auf etwa 20 nm annähern. Eine elektrische Entladung (Aktionspotenzial) in der sendenden Zelle öffnet Ionenkanäle, durch die Kalziumionen (Ca²⁺) in das Zellinnere einströmen. Durch das Anbinden dieser Kalziumionen an einen Rezeptor an der Innenseite der Zelle wird die Verschmelzung kleiner synaptischer «Bläschen» (Ø 30–40 nm) mit der Plasmamembran ausgelöst. Dadurch gelangt ein in diesen Bläschen gespeicherter Überträgerstoff in den synaptischen Spalt, wo er Ionenkanäle in der empfangenden Zelle aktiviert und so deren Membranpotenzial beeinflusst.

¹¹ Mikrotiterplattensystem: Werkzeug der Zellkultur bei hohem Durchsatz und Verdünnungsreihen (siehe auch Erklärung zu Bild 4).

¹² Gebärmutterhals

¹³ Kutane: die Haut betreffend.

Gibt gutes Licht – grosse Sicherheit und spart Energie!

ALMAT-**ECONLight**™-Leuchten sind wartungsfrei = kleinste Unterhaltskosten, Lebensdauer bis 100'000 h, hohe Lichtleistung 14'500 cdl m²



Mod. ALEC



Mod. BRUNO



Mod. CLAUDE



Mod. GR 860

ECONLight™ von ALMAT

- über 60% Energieeinsparung
- bis 10 mal höhere Lebensdauer als herkömmliche FL-Röhren
- grosse Lichtleistung
- x1000 fach bewährt

ALMAT®
POWER – MIT SICHERHEIT

ALMAT AG, Notlicht + Notstrom
8317 Tagelswangen
Tel. 052 355 33 55, Fax 052 355 33 66

Notlichtsysteme, zentral und dezentral
info@almat.ch • www.almat.ch

IN_EU/5.03

250 Franken zur Steigerung von Mitarbeitermotivation und Produktivität

Wie wichtig die Verwendung professioneller Tools für die Produktivität und das Arbeitsklima ist, zeigt die Erfahrung von NCR Schweiz mit Directories ETV Internet.

Ein erfolgreiches Unternehmen muss überall die Nase vorn haben – auch bei den Lösungen zur Unterstützung der Geschäftsprozesse. Kein Wunder, zählt NCR Schweiz zu den Anwendern der ersten Stunde von Directories ETV Internet.

Kurt W. Bürli, Manager Telefon Systems: «NCR ist in der Schweiz im Segment der Registrierkassen führend, und zu diesen Kassen liefert die Abteilung Systemmedia unter anderem die Papierrollen für die Quittungen. Da kommt denn beispielsweise über Mittag eine Bestellung aus einem Restaurant, der Anrufer spricht nicht sehr gut deutsch, man hört starke Hintergrundgeräusche – also sind wir darauf angewiesen, dass wir die Adresse zuverlässig überprüfen können!»

Wie wichtig das Tool Directories ETV Internet für NCR ist, zeigte sich vor einigen Monaten, als die Finanzabteilung aus Spargründen das Abonnement kündigte: Eines Morgens hatten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter die Meldung auf dem Bildschirm, sie müssten die Adressen künftig über Directories Gelbe Seiten (www.gelbeseiten.ch) und Directories Weisse Seiten (www.weisseseiten.ch) überprüfen.

«Ich habe mein Büro gleich neben Systemmedia», erinnert sich Bürli, «und habe den Riesenaufrast hautnah miterlebt. Die Kontrollabfragen konnten weniger effizient ausgeführt werden, und die Leute hatten sogar das Gefühl, die Daten seien nicht aktuell.»

Auch wenn dies nicht zutrifft, da die Adressinformationen von Directories ETV Internet, Directories Weisse Seiten (www.weisseseiten.ch) und Directories Gelbe Seiten (www.gelbeseiten.ch) alle aus derselben Datenbank stammen – auf die auch die Telefonauskunft 111 zugreift –, zeigt dieses Beispiel doch klar: Für den professionellen Einsatz ist ein professionelles Tool unabdingbar.

NCR hatte durch diese Kündigung schlagartig höhere Kosten für Anrufe bei



der Nummer 111, aber auch einen nicht bezifferten Verlust an Produktivität in der entsprechenden Abteilung.

«Wir kamen sehr rasch zum Schluss, dass wir dies rückgängig machen mussten», sagt Bürli. Nach zwei Monaten war Directories ETV Internet dann wieder verfügbar. «In dieser Zeit haben wir allerdings das Mehrfache der monatlichen 250 Franken dafür aufgewendet, die ganze Sache wieder in Ordnung zu bringen», schätzt Bürli.

Seither ist dieser Ausgabenposten unbestritten.

Swisscom Directories AG
Morgenstrasse 131 b
3050 Bern
Telefon 0800 88 99 77
www.directories.ch
info@directories.ch

Das Profi-Tool für Profi-Anwender

Swisscom Directories AG, eine Partnerschaft der Swisscom AG (51 Prozent) und der PubliGroupe SA (49 Prozent), verfügt über die grösste Adressdatenbank der Schweiz mit über 6 Millionen Privat- und Geschäftseinträgen, die auf verschiedene Weise genutzt werden können.

Für mittelgrosse Firmen, Organisationen und Institutionen ist der Service Directories ETV Internet die ideale und professionelle Lösung. Der Zugang erfolgt einfach über den eigenen Internet-Browser, das Look & Feel stammt von Directories.