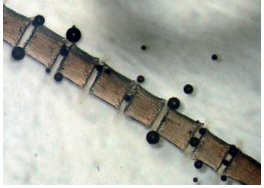

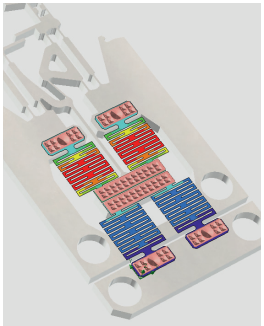

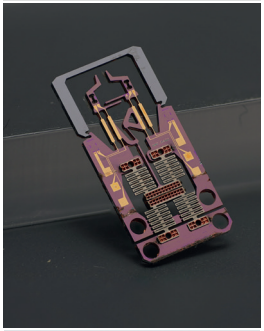

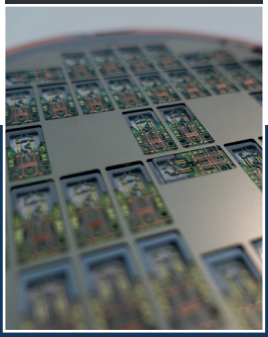

Shape memory activated microgrippers for the characterization of biological samples

Mayra Garcés-Schröder

Supervised by:
Prof. Dr. rer. nat.
Andreas Dietzel

Technische Universität Braunschweig

Institut für Mikrotechnik

Shape memory activated microgrippers for the characterization of biological samples

Bei der Fakultät für Maschinenbau
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig

zur Erlangung der Würde

einer Doktor-Ingenieurin (Dr.-Ing.)

eingereichte Dissertation

von:	Dipl.-Wi.-Ing. Mayra Garcés-Schröder
aus (Geburtsort):	Düsseldorf

eingereicht am:	27. Juni 2019
mündliche Prüfung am:	17. Oktober 2019

Gutachter:	Prof. Dr. rer. nat. Andreas Dietzel
	Prof. Dr. rer. nat. Joachim Rösler

2019

Schriftenreihe Mikrotechnik
herausgegeben von Prof. Dr. rer. nat. Andreas Dietzel

Mayra Garcés-Schröder

Shape memory activated microgrippers for the characterization of biological samples

Shaker Verlag
Düren 2020

Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek
The Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at http://dnb.d-nb.de.

Zugl.: Braunschweig, Techn. Univ., Diss., 2019

Copyright Shaker Verlag 2020
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the publishers.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-7334-8
ISSN 2568-2040

Shaker Verlag GmbH • Am Langen Graben 15a • 52353 Düren
Phone: 0049/2421/99011-0 • Telefax: 0049/2421/99011-9
Internet: www.shaker.de • e-mail: info@shaker.de

Vorwort und Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner wissenschaftlichen Mitarbeit am Institut für Mikrotechnik (IMT) der TU Braunschweig. Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Andreas Dietzel für das entgegengebrachte Vertrauen, die konstruktiven Diskussionen und dafür, dass er sich bei Bedarf immer Zeit für ein Gespräch genommen hat. Prof. Joachim Rösler danke ich herzlich für die Übernahme des Korreferats und das Interesse an meiner Arbeit. Auch Prof. Markus Böl danke ich für die anregenden Projektbesprechungen und für die Leitung der Prüfungskommission.

Monika Leester-Schädel hat mir am Institut einen herzlichen Empfang bereitet und mit viel Empathie meine Zeit am IMT begleitet. Stefan Schieseck danke ich dafür, dass er immer ein offenes Ohr bei IT- und sonstigen Problemen hatte. Vielen Dank auch an Sabine Kral-Aulich, Jürgen Büsing, Barbara Matheis, Bettina Thürmann und Michael Wiegandt für ihren täglichen Einsatz, das entgegengebrachte Interesse und die Hilfe bei administrativen und technischen Fragestellungen. Ohne die unermüdliche Unterstützung und die Ideen von Anke Vierheller wäre Vieles nicht möglich gewesen. Besonders für ihren Einsatz in der Schlussphase des Projekts kann ich ihr gar nicht genug danken. Ich danke ebenfalls allen Studenten, die wichtige Beiträge zum Entstehen dieser Arbeit geleistet haben, insbesondere Tom Zimmermann und David Lohuis.

Die Arbeitsatmosphäre am IMT und die beeindruckende Hilfsbereitschaft unter den Doktoranden werden mir sicherlich unvergesslich sein. Danke an alle, die mich in der Zeit durch inhaltliche Diskussionen oder praktische Hilfe unterstützt haben oder durch humorvolle Gespräche für Abwechslung gesorgt haben. Thomas Lorenz war mir für Laufrunden, Diskussionen und nicht zuletzt beim Formatieren dieses Dokuments ein zuverlässiger Ansprechpartner. Den Austausch mit Foelke Purr über alle möglichen Themen möchte ich nicht mehr missen und ich danke ihr von Herzen für die Zeit, die sie sich für die Korrektur meiner Arbeit genommen hat. Es war immer eine Freude, mit David Metz zusammenzuarbeiten. Seine Geduld und seine bewundernswerte Fähigkeit, zu jedem praktischen Problem eine Lösung zu finden, haben so manchen kritischen Moment gerettet.

Mein Büro (in allen seinen Zusammensetzungen) war in den vergangenen Jahren ein wichtiger Fixpunkt für mich. Mit viel gegenseitiger Anteilnahme, noch viel mehr Humor und unzähligen fachlichen und überfachlichen Gesprächen waren selbst anstrengende Phasen sehr gut auszuhalten. Lars Hecht danke ich für den Galgenhumor und die wunderbaren kulinarischen Beiträge (sowohl in den gemeinsamen Mittagspausen als auch beim fs-Lasergrillen). Thalke Niesel bin ich dankbar für zahllose gute Gespräche und die intensive Freundschaft, die sich daraus entwickelt hat. Kai Mattern kann ich seine unzähligen kleinen und großen Aufmerksamkeiten (und die unermüdliche Versorgung unseres Büros mit Süßigkeiten) wohl nie angemessen ausgleichen. Jan Busche hat mir durch tiefgreifende Unterhaltungen und ebenso tiefgründigen Humor viele Denkanstöße gegeben. Danke dafür. Jan Niklas Haus danke ich für das Schließen so mancher meiner Bildungslücken (insbesondere in Sachen Popkultur). Sein Talent, die Stimmung so zuverlässig nach oben zu korrigieren, ist stets eine Bereicherung.

Bei Carsten Siemers bedanke ich mich für die Zeit, die er sich genommen hat, um meine Messungen möglich zu machen und um über die werkstoffkundlichen Aspekte des Themas zu diskutieren. Vielen Dank auch an Heiko Brüning für die wertvolle Inspiration für die Präsentation meiner Ergebnisse.

Meinen wunderbaren Freunden danke ich für den Ausgleich und den Spaß und Paul Köchert zusätzlich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meiner Familie und auch meiner Schwiegerfamilie bin ich zutiefst dankbar dafür, dass ich mich immer auf sie verlassen kann. Dank Petra Schröder wusste ich meinen Sohn während so mancher Spätschicht in besten Händen.

Meine bedingungslos liebevollen Eltern Dagmar und Juan Garcés Agulló haben die Grundlagen für alles gelegt, was ich bisher erreicht habe und stehen mir in jeder Lebenslage zur Seite, genau wie meine Schwester Gina Garcés Diedrich. Ich kann nur hoffen, dass ich diesem Vorbild gerecht werden und meinen Nächsten diesen Rückhalt wieder- und weitergeben kann.

Ein riesiges Dankeschön geht zu guter Letzt an Stefan Schröder, der durch die richtige Mischung aus Humor, Ansporn, Realismus und Gelassenheit dafür sorgt, dass es niemals langweilig wird und der mir mit viel Verständnis den notwendigen Freiraum geschaffen hat, um dieses Projekt zum Abschluss bringen zu können. Und natürlich an Pieter, der sehr geduldig war, bis ich meine Greifer endlich fertig hatte und der immer wieder für Abwechslung und Freude sorgt.

Kurzfassung

Eine treibende Kraft für Innovation und Problemlösung in der modernen Forschung und Entwicklung ist die Interdisziplinarität. Ebenso wie im Rahmen der Bionik Konzepte aus der Natur auf technische Systeme übertragen werden, eröffnen sich mit der Anwendung ingenieurwissenschaftlicher Methoden auf die Lebenswissenschaften neue Möglichkeiten für Pharmazie und Biologie. Mechanische Eigenschaften biologischer Systeme sind im Hinblick auf Modellsysteme und die Erkennung pathologischer und stimulusinduzierter Vorgänge für viele Fragestellungen relevant. In dieser Dissertationsschrift wird die Entwicklung eines mikrotechnischen Greifsystems für die Handhabung und mechanische Analyse biologischer Proben mit mikroskopischen Abmessungen beschrieben.

Eine zentrale Fragestellung liegt hierbei in der Materialbearbeitung durch Femtosekundenlaserablation und der Charakterisierung der schädigenden Einflüsse des Verfahrens auf das Substrat. Sowohl das für den Greiferantrieb verwendete Aktormaterial NiTi als auch das zu präparierende biologische Gewebe sind durch eine große Temperaturempfindlichkeit der Materialeigenschaften gekennzeichnet. Aus diesem Grund wird die wärmeeintragsarme Ultrakurzpulslaserablation als Bearbeitungsmethode betrachtet.

Ein zuverlässiger Fertigungsprozess für Formgedächtnis-Antriebe aus einer Nickel-Titan-Verbindung wird hier etabliert. Die Effekte verschiedener Prozessparameter auf die Formgedächtniseigenschaften des Materials sowie relevante Kenngrößen der resultierenden Aktoren werden beschrieben. Ein Abtragsprozess mit vernachlässigbarer Schädigung des Materials mit einer Bearbeitungszeit von etwa 3 Minuten pro Aktor wird präsentiert und eine Methode der Konditionierung der Aktoren vor dem Betrieb zur Stabilisierung des Aktorverhaltens vorgeschlagen. Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist die Integration von planaren Formgedächtnisaktoren in Mikrosysteme aus Silizium im Waferverbund. Der Ansatz ermöglicht die Parallelisierung der Systemfertigung mit derartigen Antrieben und stellt auch die notwendige Vordehnung der Formgedächtniselemente in einem parallelen Verfahren in Aussicht. Zudem wird der Herstellungsprozess für Siliziumgreifer mit integrierten Kraftsensoren sowie ein alternativer Herstellungsprozess für kraftsensitive Mikrogreifer mit integrierten

vergrabenen Kanälen zur Immobilisierung und Punktion von biologischen Zellen diskutiert.

Im Bereich der Präparation definierter Muskelgewebeproben mit mikroskopischen Abmessungen mittels Femtosekundenlaserablation werden Prozessparameter für die schonende Bearbeitung des Materials ermittelt. Die strahlungsinduzierte Schädigung des Gewebes wird in fünf Kategorien eingeteilt und Vorgehensweisen für die Dissektion einzelner Muskelfasern sowie Muskelfaserbündel entwickelt. Einige vorbereitende Untersuchungen und Entwicklungen hinsichtlich der Anwendung der Analysegreifer auf biologische Fragestellungen wie die Darstellung der Anisotropie mit mikrotechnisch hergestellten Kraftsensoren und eine Handhabungseinheit für das Kleben von Muskelfasern und Greifern werden abschließend beschrieben.

Abstract

Interdisciplinarity is a driving force for innovation and problem solving in modern research and development. Just as bionics transfers concepts from nature to technical systems, the application of engineering methods to the life sciences opens up new possibilities for pharmaceutical and biological research. Mechanical properties of biological systems are relevant for many questions with regard to model systems and the recognition of pathological and stimulus-induced processes. This dissertation describes the development of a microtechnical gripping system for the handling and mechanical analysis of biological samples with microscopic dimensions.

A key aspect is the material processing by femtosecond laser ablation and the characterization of the damaging influences of the method on the substrate. Both the actuator material NiTi used for the gripper drive and the biological tissue to be sampled are characterized by a high temperature sensitivity of the material properties. For this reason, low heat input ultrashort pulse laser ablation is examined as the processing method.

A reliable manufacturing process for shape memory drives made of a nickel-titanium alloy is established. The effects of different process parameters on the shape memory properties of the material as well as relevant parameters of the resulting actuators are described. An ablation process with negligible damage of the material with a processing time of about 3 minutes per actuator is presented and a method of conditioning the actuators before operation to stabilize the actuator behavior is proposed. An important result of this work is the integration of planar shape memory actuators into silicon microsystems at wafer level. The approach enables the parallelization of the system production with shape memory actuators and also enables the necessary pre-stretching of the shape memory elements in a parallel process. In addition, the manufacturing process for silicon grippers with integrated force sensors and an alternative manufacturing process for force-sensitive microgrippers with integrated buried channels for immobilization and puncture of biological cells is investigated.

In the context of the dissection of defined muscle tissue samples with microscopic dimensions using femtosecond laser ablation, process parameters for the

gentle processing of the material are determined. Irradiation-induced tissue damage is divided into five categories and procedures for the dissection of individual muscle fibers and muscle fiber bundles are developed.

Finally, some preparatory investigations and developments regarding the application of the analysis grippers to biological questions such as the measurement of anisotropy with microtechnically manufactured force sensors and a manipulation unit for fixing muscle fibers to the microgripper jaws are described.

Contents

1 Introduction **1**

1.1 From muscle fiber to tissue - experiment, modelling and simulation at micro, meso and macro scale . . . 2

1.2 Single cell characterization . . . 4

1.3 Outline . . . 6

2 Concept of the microgripper **7**

2.1 Microgripper for tissue characterization . . . 8

2.2 Microgripper for single cell applications . . . 9

3 Fundamentals **11**

3.1 Structure of muscular tissue . . . 12

3.2 Structure of single cells . . . 14

3.3 State of the art . . . 14

3.3.1 Microgrippers . . . 14

3.3.2 Microneedles . . . 19

4 Technologies and materials **25**

4.1 Piezoresistive force sensors . . . 26

4.2 Shape memory alloys . . . 26

4.3 Femtosecond laser ablation . . . 33

4.4 Anisotropic silicon etching . . . 37

4.5 Photolithography . . . 40

5 Shape memory alloy actuators **41**

5.1 Femtosecond laser ablation . . . 42

5.1.1 Fabrication parameters for microactuators . . . 50

5.2 Material characterization . . . 51

5.2.1 Experiments . . . 51

5.2.2 Discussion . . . 57

5.3 Actuator characterization 57
5.3.1 Experiments 57
5.3.2 Discussion 68

6 Microgrippers 71
6.1 Manufacturing process 72
6.1.1 Introductory comments 72
6.1.2 Force sensor integration 73
6.1.3 Optical distance measurement 75
6.1.4 Gripper frame and body alterations 76
6.1.5 Copper connections of main body and actuators 78
6.1.6 Anisotropic silicon etching 81
6.1.7 Actuator integration 87
6.1.8 Final fabrication process 87
6.2 Integration of microchannels and microneedles 93
6.2.1 Design considerations 93
6.2.2 Fabrication of buried microchannels 97

7 Micromechanical tissue characerization 101
7.1 Sample preparation by laser ablation 102
7.1.1 Visible effects of laser irradiation on muscle tissue . . . 103
7.1.2 Mechanical effect of laser irradiation on muscle tissue . 105
7.1.3 Femtosecond laser cutting of muscle tissue 107
7.1.4 Fabrication parameters for muscle tissue 112
7.2 Preparation of muscle fiber segments for microscale experiments 115
7.3 Force measurements on muscle tissue 117
7.3.1 Bonding of muscle fibers and gripper jaws 119
7.3.2 Setup for microgripper experiments 120

8 Summary and Outlook 123

9 Bibliography 129
9.1 List of References 129
9.2 List of Own Publications 154
9.3 List of Student Theses 156

Appendix 157
A EDX measurements of the redeposited layer 158

B Geometry influence on actuator resistance 159
C Stroke dependence on pre-strain 160
D Auxiliary tools for laser dissection of muscle tissue 161
E Pearson correlations for dry etching parameters 162
F Fabrication Process 163
F.1 Equipment and Process Programs Used 163
F.2 Process Plan 164
G Positioning System 173