(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. März 2005 (31.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/028608 A2

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C12M

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009414

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. August 2004 (23.08.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 39 905.4 29. August 2003 (29.08.2003) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **KIST-EUROPE FORSCHUNGSGESELLSCHAFT MBH** [DE/DE]; Stuhlsatzenhausweg 97, 66123 Saarbrücken (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **STEINFELD, Ute** [DE/DE]; Römerstrasse 29, 66386 St. Ingbert (DE). **LEE, Hyeck-Hee** [KR/DE]; Im kurzen Tal 8, 66386 St. Ingbert (DE).

(74) Anwalt: **PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR**; Mozartstrasse 17, D-80336 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** CELL PROCESSOR FOR USE IN THE TREATMENT OF DISEASES

(54) **Bezeichnung:** ZELLPROZESSOR ZUR KRANKHEITSBEHANDLUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to a micromedical cell processor which modifies cellular components of the blood, especially cells of the endogenous immune defense system, in such a manner that the cells, once they are introduced into the body, have a therapeutic function against tumor diseases or other diseases. The cell processor can be implanted into the human or animal body and comprises a device for isolating cells, a device for fixating the cells, a device for introducing substances into the cells and a device for determining the concentration of the substances in the cells. The inventive cell processor can also be used extracorporeally to charge cells.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf einen mik romedizinischen Zellprozessor, der zelluläre Bestand teile des Bluts, insbesondere Zellen der körpereige nen Immunabwehr, dergestalt modifiziert, dass die 10 Zellen nach ihrem Einbringen in den Körper eine the rapeutische Funktion gegen Krebserkrankungen oder ge gen andere Erkrankungen ausüben. Der Zellprozessor ist in den menschlichen oder tierischen Körper im plantierbar und weist eine Vorrichtung zur is Isolation von Zellen, eine Vorrichtung zur Fixierung der Zellen, eine Vorrichtung zum Einbringen von Sub stanzen in die Zellen und eine Vorrichtung zur Be stimmung der Konzentration der Substanzen in den Zel len auf. Der Zellprozessor kann auch außerhalb des 20 Körpers zur Beladung von Zellen verwendet werden.

WO 2005/028608 A2

Zellprozessor zur Krankheitsbehandlung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung, im folgenden auch als medizinischer Zellprozessor oder vereinfacht als Zellprozessor bezeichnet, die zelluläre Bestandteile des menschlichen oder tierischen Bluts, insbesondere Zellen der körpereigenen Immunabwehr wie beispielsweise T-Zellen oder Makrophagen, dergestalt modifiziert, dass die Zellen nach ihrem Einbringen in den menschlichen oder tierischen Körper eine therapeutische Funktion, beispielsweise gegen Krebserkrankungen z. B. der Leber oder Krebserkrankungen des Gehirns oder gegen andere Erkrankungen, ausüben. Hier und in den folgenden Abschnitten werden die beschriebenen zellulären Bestandteile auch kurz als Zellen bezeichnet. Bei den Zellen kann es sich beispielsweise auch um andere bereits ausdifferenzierte, körpereigene Zellen des menschlichen oder tierischen Körpers oder um noch nicht ausdifferenzierte Zellen wie Stammzellen han-

deln. Der Zellprozessor kann in den menschlichen oder tierischen Körper implantiert werden, es sind jedoch auch nicht-implantierbare Ausgestaltungsformen möglich. Die therapeutische Funktion der in den menschlichen oder tierischen Körper eingebrachten modifizierten Zellen kann beispielsweise in einer kontrollierten Wirkstoffabgabe oder in einer Geweberegeneration oder ähnlichem bestehen.

Verfahren zur medizinischen Behandlung durch Wirkstoffe sind bereits altbekannt. Bei diesen Verfahren wird in der Regel der Wirkstoff dem ganzen menschlichen oder tierischen Körper zugeführt. Der Wirkstoff kann beispielsweise oral oder durch Injektion verabreicht werden; er verteilt sich daraufhin gleichmäßig im gesamten menschlichen oder tierischen Organismus. Der entscheidende Nachteil der bisherigen Behandlungsmethoden ist darin zu sehen, dass auch nicht betroffene Regionen des menschlichen oder tierischen Körpers durch die Wirkstoffe in Mitleidenschaft gezogen werden können, und dass nur ein geringer Teil des Wirkstoffes in den Zielbereichen zur Wirkung kommen kann. Somit sind entsprechend hohe Wirkstoffdosen unvermeidlich.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Vorrichtung, beispielsweise eine in den menschlichen oder tierischen Körper implantierbare Vorrichtung, zur Verfügung zu stellen, die es erlaubt, menschliche oder tierische Zellen so zu modifizieren, dass diese, nachdem sie wieder in den menschlichen oder tierischen Körper eingebracht wurden, gezielt gewünschten Körperpartien bzw. Zellen zugeführt werden und dort eine therapeutische Funktion ausüben. Durch Benutzung einer dergestalt ausgeführten Vorrichtung ist es somit beispielsweise möglich, mit geringer Dosierung

Krankheiten gezielt zu bekämpfen oder Gewebe gezielt aufzubauen und zu stärken, ohne dabei unbeteiligte Regionen des Körpers zu tangieren.

Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung gemäß Patentanspruch 1 sowie durch Verfahren gemäß der Patentansprüche 69 und 70 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung sowie der beschriebenen Verfahren werden in den jeweiligen abhängigen Ansprüchen beschrieben.

Eine erfindungsgemäße Vorrichtung bzw. der Zellprozessor weist die folgenden Bestandteile auf: Eine Vorrichtung zur Isolation von Zellen beispielsweise aus dem Blutkreislauf oder einer Blutprobe, einer Zell-Linie oder Zellkultur (beispielsweise frisch isolierte Zellen aus Patienten, Primärkulturen etc.), vorteilhafterweise eine Vorrichtung zur Fixierung von Zellen, eine Vorrichtung zum Einbringen von Substanzen, beispielsweise von Wirkstoffen, in oder zum Anbringen dieser Substanzen an die fixierten Zellen, und vorteilhafterweise auch eine Vorrichtung zur Bestimmung der Konzentration der Substanzen in den bzw. an den Zellen. Vorteilhafterweise weist die Vorrichtung auch eine Vorrichtung zum Einbringen von Zellen in den menschlichen oder tierischen Blutkreislauf auf. Vorteilhafterweise erfolgt der Transport der Zellen bzw. der Zellen und des sie umgebenden Mediums zwischen den einzelnen Vorrichtungen des Zellprozessors desweiteren beispielsweise mit Hilfe von in dem Zellprozessor integrierten oder an ihm angebrachten Mikropumpen. Die einzelnen Teilvorrichtungen zur Manipulation der Zellen sind dabei vorteilhafterweise soweit möglich als berührungslose Vorrichtungen ausgestaltet, da ein mechanischer Kontakt zwischen einer Immunzelle und einer Oberfläche eine Immunreaktion

auslösen kann.

Der Zellprozessor wird in einer Ausgestaltungsform in unmittelbare Nähe einer Ader implantiert (der Prozessor kann aber auch außerhalb des Körpers angeordnet sein oder getragen werden). Der Bioprozessor entnimmt Blut aus dem Blutstrom. Im Chip bzw. Prozessor werden bestimmte Blutzellen, z.B. Leukozyten, selektiert und diese Zellen mit einem gekapselten Medikament beladen. Die Zellen können auch mit einem ungekapselten Medikament beladen werden. Bei der Verwendung von gekapselten Medikamenten kann die Kapselung z.B. aus thermisch zersetzbaren Materialien bestehen, so dass durch Erwärmung im Target-Bereich bzw. Zielbereich (beispielsweise durch Hyperthermie-Therapie) das Medikament freigesetzt wird. Die Kapselung kann auch mit Hilfe von durch zelleigene Enzyme spaltbarem Material erfolgen (beispielsweise Detran). In diesem Fall wird das Medikament nach einer absehbaren Zeitspanne freigesetzt (äquivalent zur Verwendung von ungekapselten Medikamenten). Bei der Verwendung von ungekapselten Medikamenten kann die Trägerzelle selbst durch das Medikament nach einem definierbaren Zeitraum abgetötet werden. Die Zellmembran wird hierdurch durchlässig für das Medikament. Der definierte Zeitraum kann hierbei so gewählt werden (z. B. durch die Medikamentenart, die Medikamentenformulierung, durch Wahl der zytotoxischen Eigenschaften und/oder der Konzentration), dass die Zelle in dieser Zeit zum Zielort gelangen kann. Hierdurch erfolgt die Medikamentenfreisetzung gezielt am Zielort.

Die Zellen werden zurück in den Blutstrom entlassen und transportieren den Wirkstoff zielspezifisch zum Krankheitsort, z.B. Tumor. Das System bzw. der Zellprozessor wird also im Körper implantiert oder am

Körper getragen oder außerhalb des Körpers angeordnet. Bei der Modifikation von tierischen oder menschlichen Zellen insbesondere für therapeutische Zwecke außerhalb des Körpers kann der Zellprozessor beispielsweise im Labor als Laborgerät angewendet oder eingesetzt werden.

Ist die Vorrichtung als außerhalb des menschlichen oder tierischen Körpers einsetzbare Vorrichtung ausgestaltet, so kann sie einerseits als am Körper tragbares System gestaltet sein. Die Vorrichtung kann jedoch wie beschrieben auch als Laborsystem bzw. als im Labor zu betreibendes System zur Modifikation von menschlichen oder tierischen Zellen, beispielsweise für therapeutische Zwecke, ausgestaltet sein. Ein Beispiel ist ein Laborsystem zur Modifikation von Zellen für autologe Krebstherapien, bei denen beispielsweise Immunzellen aus dem Tumor eines Patienten isoliert werden, anschließend im Labor vermehrt und zuletzt wieder in den Blutstrom des Patienten entlassen werden. Diese Zellen können dann nach dem Vermehrungsschritt im Labor mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung noch mit Nanopartikeln, die mit Medikamenten und/oder Nukleinsäuren und/oder anderen therapeutisch wirksamen Verbindungen beschichtet sind oder versehen sind, beladen werden. Es sind auch Verwendungen der Laborvorrichtung zu Screeningzwecken für pharmazeutische Wirkstoffe denkbar.

Der Zellprozessor kann also implantierbar sein, kann aber auch in nichtimplantierbarer Form und/oder Größe vorliegen. Die Zellhandhabung, also beispielsweise die Isolation, die Fixierung, das Transportieren oder das Zählen von Zellen usw., kann jedoch auch mit Berührung erfolgen. Ein Beispiel hierfür ist die Zellsortierung über Antikörper-Bindung.

Die erste Teilvorrichtung, die ein erfindungsgemäß ausgeführter Zellprozessor aufweist, ist die Vorrichtung zur Isolation der Zellen. In einer ersten vorteilhaften Ausgestaltung besteht diese Isolationsvorrichtung aus mindestens einer Kapillare, beispielsweise aus einem hochpolymeren Kunststoff, sowie aus mindestens zwei an dieser Kapillare bzw. diesen Kapillaren angeordneten Elektroden. Die Zellen werden durch die Kapillare geleitet, wobei der Kapillarendurchmesser so ausgelegt ist, dass nur einzelne Zellen die Kapillare passieren können. Die einzelnen Zelltypen besitzen unterschiedliche elektrische Leitwerte. Berühren die Zellen die Elektroden, so kommt es in Abhängigkeit vom Zelltyp zu unterschiedlich hohen Strömen, die gemessen werden können. Hierdurch sind die Zellen voneinander unterscheidbar und können selektiert werden. Eine dergestalt ausgeführte Isolationsvorrichtung isoliert somit die benötigten Zellen aus ihrer Umgebung, beispielsweise einer Blutprobe, durch den Vergleich der Leitfähigkeiten verschiedener Zelltypen. In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsform ist an der oder den Kapillaren mindestens ein Laserdetektor angeordnet. Da die unterschiedlichen Zelltypen auch unterschiedliche Lichtbrechungseigenschaften aufweisen, können die benötigten Zellen anhand der Lichtbrechung selektiert bzw. isoliert werden. In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsform erfolgt die Isolation der benötigten Zellen durch Messungen der Impedanz, in der sich unterschiedliche Zelltypen ebenfalls unterscheiden. In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsform ist am Ende mindestens einer der Kapillaren eine Ausweitung angeschlossen, wobei an bzw. in dieser beispielsweise mit Hilfe zweier an ihr angeordneter Elektroden ein elektromagnetisches Feld erzeugt wird. Da verschiede-

ne Zelltypen unterschiedlich hohe Partikelladungen besitzen, werden sie durch das elektromagnetische Feld unterschiedlich stark beeinflusst und weisen dementsprechend eine unterschiedlich lange Laufzeit bis zum Erreichen der Kapillarwand im ausgeweiteten Bereich im elektromagnetischen Feld auf. Auf diese Weise können die benötigten Zellen mit Hilfe ihrer Partikelladung isoliert werden. In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Vorrichtung zur Zellisolation wird die elektrophoretische Mobilität der Zellen genutzt. Diese elektrophoretische Mobilität nimmt in Abhängigkeit von Zelleigenschaften wie Dichte der Oberflächenladung, Volumen und Gewicht unterschiedliche Werte an und kann daher auch zur Selektion des gewünschten Zelltyps verwendet werden. Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung der Vorrichtung zur Zellisolation nutzt die unterschiedlichen Partikelgrößen verschiedener Zelltypen. Hierzu wird beispielsweise eine Filtermembran verwendet, die so ausgelegt ist, dass nur bestimmte Blutkörper die Membran passieren können, andere Blutkörper werden zurückgehalten. Es können hierbei auch Membranfilter mit verschiedenen Porengrößen eingesetzt werden. Eine weitere Ausgestaltungsmöglichkeit der Isolationsvorrichtung nutzt sog. Lösungsdiffusionsmembranen. Ein Stofftransport bzw. eine Isolation des gewünschten Zelltyps wird hierbei beispielsweise auf die folgende Art und Weise verursacht bzw. durchgeführt: Auf der primären Seite einer Lösungsdiffusionsmembran wird ein Lösungsmittel verwendet, welches allen Inhaltsstoffen bzw. allen vorhandenen Zelltypen entspricht. Auf der Sekundärseite der Lösungsdiffusionsmembran wird ein Lösungsmittel eingesetzt, das nur für eine bestimmte Komponente bzw. einen bestimmten Zelltyp geeignet ist. Im Lösungsmittel der Sekundärseite ist somit nur der zu isolierende Zelltyp löslich. Die auf

der Sekundärseite der Lösungsmittelmembran lösliche Komponente bzw. der entsprechende Zelltyp hat das Bestreben, durch die Membran hindurch zu diffundieren, alle anderen Komponenten bzw. Zelltypen haben dieses nicht. Somit kann der benötigte Zelltyp isoliert werden. Bei der Zellisolation mittels Filtration können selbstverständlich auch andere Membrantypen zum Einsatz kommen. Die Filtration kann dabei beispielsweise in einem H-förmigen Filtermodul realisiert werden.

Als zweite Teilvorrichtung weist der erfindungsgemäße Zellprozessor vorteilhafterweise eine Vorrichtung zur Fixierung der Zellen auf. Die Fixierung dient hierbei dem Festhalten der Zellen, damit die Substanz bzw. der Wirkstoff an ihnen angelagert oder in sie eingebracht werden kann. Eine erste vorteilhafte Ausgestaltung der Teilvorrichtung zur Zellfixierung besteht aus einer Kapillare, beispielsweise aus einem hochpolymeren Kunststoff, aus einer Ausweitung am Ende dieser Kapillare und einer in die Ausweitung eingebrachten Vorrichtung zum Halten der Zelle. Die Vorrichtung zum Halten der Zelle ist beispielsweise eine feine Nadel, die an ein elektrisches Feld angelegt ist. Die Vorrichtung nutzt die Partikelladungen der Zellen. Die Aufrechterhaltung der Partikelladung setzt jedoch eine gewisse Bewegung der Zellen voraus. Daher wird im vorliegenden Fall mit einem elektrischen Wechselfeld gearbeitet, welches die Zelle abwechselnd festhält und wieder abstößt, so dass diese in Schwingung und die Partikelladung somit erhalten bleibt. Die zu fixierenden Zellen werden somit durch ein elektrisches Wechselfeld gehalten. Eine solche Teilvorrichtung zur Fixierung der Zellen mit Hilfe eines elektrischen Feldes kann beispielsweise in Form eines dreidimensionalen Mikroelektrodensystems zur berüh-

rungslosen Zellmanipulation ausgeführt sein. Ein solches dreidimensionales Mikroelektrodensystem ermöglicht die Fixierung bzw. das Festhalten von Zellen in einem mit einer dielektrischen Flüssigkeit gefüllten Käfig. Das dreidimensionale Mikroelektrodensystem weist hierbei beispielsweise die folgenden Bestandteile auf.

- Eine zweischichtige Elektrodenstruktur bzw. zwei Elektroden, die durch einen 40 µm dicken Durchflusskanal aus hochpolymerem Kunststoff getrennt werden.
- Die Elektrodenelemente, diese können schacht-, schlauch- oder trichterförmig oder gerade oder in Form eines Käfigs oder eines Schalters ausgeführt sein, werden durch Wechselstrom oder ein rotierendes, elektrisches Feld betrieben.
- Die Elektrodendicke beträgt 10 µm und die aktiven Elektrodenoberflächen sind minimiert, um das Aufheizen der Lösung zu verhindern.
- Der Betrieb des Systems erfolgt mit 5 bis 11 Volt und mit 5 bis 15 MHz.
- Der Kanal weist eine Durchflussrate von 300 µm/s auf.

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung der Teilvorrichtung zur Fixierung von Zellen der Immunabwehr ist wie folgt ausgeführt. Mit Hilfe beispielsweise einer feinen Kapillare wird Gas oder eine Flüssigkeit beispielsweise in einen Mikroball eingeführt, hierdurch wird dieser aufgepumpt und somit ein Fremdkörper simuliert. Nachdem die Abwehrzelle den simulierten Fremdkörper umschlossen hat, die Zelle somit fixiert ist, wird der Wirkstoff auf die Zelle aufgebracht. Anschließend wird das Gas bzw. die Flüssigkeit aus dem Mikroball entlassen und die Abwehrzelle schwimmt

wieder frei. Diese Abwehrzellenfixierung durch Fremdkörpersimulation nutzt somit die natürliche Funktion von Abwehrzellen.

Eine erste vorteilhafte Ausgestaltung der Teilvorrichtung des Zellprozessors zum Einbringen von einer Substanz in die Zelle bzw. zum Anordnen einer Substanz an der Zelle, wobei diese Substanz ein Wirkstoff sein kann, besteht in einer Vorrichtung zur Erzeugung von Hochspannungsimpulsen, beispielsweise mit Hilfe von Mikroelektroden, die beispielsweise durch Sputtern von Gold beschichtet wurden. Mit Hilfe solcher Hochspannungsimpulse, diese können beispielsweise in Form eines stufenförmigen Potentials realisiert werden, werden kleine reversible Poren in der Zellhülle gebildet. Anschließend werden durch diese Poren die entsprechenden Substanzen bzw. Wirkstoffe in die Zellen eingebracht. In der vorliegenden Ausführung geschieht die Einbringung des Wirkstoffes bzw. der Substanz somit mittels Elektroporation. Hierbei, dies gilt auch für sämtliche im folgenden vorgestellten Verfahren zum Einbringen einer Substanz in die Zelle oder zum Anordnen einer Substanz an der Zelle, kann die Oberfläche der Substanzen bzw. Wirkstoffe so modifiziert werden, dass die Substanzen bzw. die Wirkstoffe von den Zellen nicht mehr erkannt werden.

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung der Teilvorrichtung zum Einbringen bzw. Anordnen von Substanzen oder Wirkstoffen nutzt magnetisierbare oder magnetisierte Nanopartikel oder kleine Kügelchen, die mit der Substanz bzw. dem Wirkstoff beschichtet sind oder diese enthalten. Nanopartikel sind hierbei in der Regel Partikel mit Größen von einigen Nanometern bis hin zu einigen hundert Nanometern. Im folgenden werden darunter jedoch auch Partikel mit Größen bei-

spielsweise im Mikrometerbereich verstanden. Die Teilvorrichtung enthält nun eine Vorrichtung zum Erzeugen eines Magnetfelds. Diese kann beispielsweise mindestens eine Mikrospule enthalten oder daraus bestehen. Die Partikel bzw. Kügelchen werden mit Hilfe dieses Magnetfelds, es handelt sich hierbei vorteilhafterweise um ein oszillierendes Feld, jedoch sind auch statische Felder möglich, in Bewegung bzw. in Vibration versetzt und dadurch bei ausreichender Feldstärke des Magnetfelds befähigt, in die Zelle einzudringen. Das oszillierende Feld kann beispielsweise sinusförmig oder sägezahnförmig sein. Befinden sich die Partikel bzw. Kügelchen in einfachen Flüssigkeiten, so werden bevorzugt statische Magnetfelder eingesetzt. Befinden sie sich in komplexeren biologischen Medien, so werden bevorzugt oszillierende Felder eingesetzt. Eine vorteilhafte Ausgestaltung der magnetfeldbasierten Einbringvorrichtung weist hierbei ein Reservoir, das mit den entsprechenden Nanopartikeln bzw. Kügelchen befüllt ist, auf. An das Reservoir ist eine Kapillare mit einer Schleuse angeschlossen, wobei die Schleuse immer nur eine genau definierte Anzahl an Nanopartikeln bzw. Kügelchen passieren lässt. Unterhalb der Kapillare ist ein Magnet angebracht. Die zu modifizierende Zelle wird zwischen dem Magnet und der Kapillare fixiert. Der oder die Substanzen bzw. Wirkstoffe werden auf die entsprechenden Nanopartikel bzw. Kügelchen aufgebracht. Diese werden davor oder danach ggf. noch magnetisiert. Wird der Magnet bei dieser Anordnung aktiviert, so werden die Nanopartikel bzw. Kügelchen in die Zelle gezogen. Ausschlaggebend sind die Zeit und die Stärke des Magnetfeldes: Die Nanopartikel bzw. Kügelchen dürfen die Zelle nicht vollständig passieren, sie müssen in ihr verbleiben. Als Nanopartikel bzw. Kügelchen kommen beispielsweise Fe_2O_3 oder Fe_3O_4

enthaltende Partikel oder paramagnetische Partikel in Frage. Die auf die beschriebene Art und Weise mit den Nanopartikeln beladenen Zellen können auch zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden (vergleichbar zur Anwendung von Kontrastmitteln). Die Nanopartikel können hierbei auch mit Kontrastmitteln oder ähnlichen Stoffen hoher Ordnungszahl beschichtet werden. Die mit Nanopartikeln beladenen Zellen können dann auch durch die physikalischen Eigenschaften, wie beispielsweise magnetische Charakteristiken (magnetisierte Nanopartikel) der Nanopartikel bei der Krankheitserkennung oder besseren Erkennbarkeit von Krankheiten helfen. Die mit Nanopartikeln beladenen Zellen können auch zur Diagnostik und gleichzeitig zur Medikation eingesetzt werden. Dies ist dann durch die magnetischen Eigenschaften der Nanopartikel und ihre gleichzeitige Beschichtung mit einem Wirkstoff möglich.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Teilvorrichtung zum Einbringen von Substanzen bzw. Wirkstoffen in die Zelle werden Liposome verwendet. Liposome haben die Fähigkeit, die Zellwand einer Zelle zu durchdringen, somit lässt sich mit ihrer Hilfe eine Substanz oder ein Wirkstoff in die Zelle übertragen. Die Substanz bzw. der Wirkstoff wird somit zunächst in ein Liposom eingebracht. Dies geschieht vorteilhafterweise wie vorstehend beschrieben über wirkstoffbeschichtete, magnetisierte Partikel. Anschließend wird die Substanz bzw. der Wirkstoff in die Zelle mittels Lipofektion übertragen, d. h. der Liposom-Komplex fusioniert mit der Zellmembran und gibt die Substanz bzw. den Wirkstoff in die Zelle ab. In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Teilvorrichtung des Zellprozessors zum Einbringen einer Substanz bzw. eines Wirkstoffes in die Zelle wird

die Phagozytose genutzt. Phagozyten sind Fresszellen, die Fremdstoffe aufnehmen, durch Enzyme auflösen und vernichten. Somit wird die natürliche Funktion von Immunzellen genutzt, indem der Wirkstoff bzw. die Substanz als Fremdkörper erkannt wird und von einer Immunzelle umschlossen wird. Hierzu wird zuvor die Substanz bzw. der Wirkstoff in eine Form gebracht werden, die sie bzw. ihn für die Immunzelle unverdaulich macht. In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Teilvorrichtung zum Einbringen von Substanzen oder Wirkstoffen in die Zelle werden Viren genutzt. Bei diesen Viren kann es sich beispielsweise um modifizierte HIV-Viren handeln. Alternativ kann eine DNA in die Zelle eingebracht werden, welche die Zelle veranlasst, einen gewünschten Wirkstoff bzw. eine gewünschte Substanz selbst zu produzieren. In einer letzten beispielhaften Ausgestaltung einer Teilvorrichtung zum Einbringen von Substanzen oder Wirkstoffen in eine Zelle, wird eine sehr feine Nadel zur Mikroinjektion genutzt. Die Substanz bzw. der Wirkstoff wird mit Hilfe dieser sehr feinen Nadel durch ein sehr feines Loch in die fixierte Zelle injiziert. Anstelle der Nadel können zur Injektion auch Nanofasern beispielsweise aus Kohlenstoffverbindungen verwendet werden. Die Nanofasern haben hierbei vorteilhafterweise an den Spitzen einen Durchmesser von einigen 10 Nanometern. Sind diese Fasern mit einem der Zellgröße entsprechenden Abstand zueinander beispielsweise auf einem Silikonchip in einer zweidimensionalen Matrix angeordnet, werden beispielsweise mit Hilfe von Zentrifugalkräften auf dem Chip abgeschiedene Zellen jeweils nur durch eine Faser angestochen, wobei eine Substanz bzw. ein Wirkstoff in die Zelle injiziert werden kann.

Eine erste vorteilhafte Ausgestaltung einer Teilvor-

richtung zur Bestimmung der Konzentration einer Substanz bzw. eines Wirkstoffes in bzw. an der Zelle verwendet mindestens einen Sensor zur Bestimmung von Magnetfeldstärken. Mit Hilfe eines solchen Magnetfeldsensors erfolgt beim Einsatz von magnetisierten Nanopartikeln oder Kügelchen die Messung der Substanz- bzw. Wirkstoffkonzentration in der Zelle durch Messung der Magnetfeldstärke der Nanopartikel bzw. Kügelchen. Die Sensitivität des Sensors ist hierbei vorteilhafterweise entsprechend der minimal auftretenden Substanz- bzw. Wirkstoffbeladung ausgeführt, die Messauflösung entsprechend einer Substanz- bzw. Wirkstoffbeladungseinheit. Im Fall des Einsatzes magnetisierter Partikel in Liposomen kann der Sensor beispielsweise auch dazu verwendet werden, die Anzahl der in ein Liposom geladenen Partikel zu bestimmen. In einer beispielhaften Ausgestaltungsform enthält der Magnetfeldsensor einen Hallsensor bzw. ein zweidimensionales Array von Hallsensorelementen bestehend beispielsweise aus 4 x 4 = 16 einzelnen Hallelementen. In einer weiteren beispielhaften Ausgestaltungsform handelt es sich bei dem Sensor um einen magnetoresistiven Sensor oder um eine Anordnung von Mikrospulen, die Magnetfelder induktiv nachweisen. Die Magnetfeldsensoren arbeiten hierbei berührungsfrei, d.h. die Substanz- bzw. Wirkstoffkonzentration wird bestimmt, ohne die an magnetische Materialien gekoppelte Substanz bzw. den Wirkstoff oder die Zelle zu berühren. In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung wird die Wirkstoff- bzw. Substanzkonzentration mit Hilfe einer Vorrichtung zur Messung des Fluoreszenzlichts von Fluoreszenzfarbstoffen und/oder mit Hilfe von Biomarkern bestimmt. Hierzu wird der Substanz bzw. dem Wirkstoff zuvor eine fluoreszierende Substanz bzw. eine Markersubstanz zugeführt. In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung weist der Zell-

prozessor eine Vorrichtung zur Bestimmung der Anzahl bzw. zur Kontrolle der Anzahl modifizierter Zellen auf.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Zellprozessors sind die Teilvorrichtung zur Bestimmung der Konzentration einer Substanz bzw. eines Wirkstoffes in bzw. an der Zelle und die Teilvorrichtung zum Einbringen von Substanzen bzw. Wirkstoffen in die Zelle in einem gemeinsamen Reaktionsraum untergebracht. Vorteilhafterweise weist dieser Reaktionsraum mindestens zwei Zuführeinrichtungen wie beispielsweise Mikrokanäle auf: Eine Zuführeinrichtung zum Zuführen der Zellen und eine Zuführeinrichtung zum Zuführen von Substanzen bzw. Wirkstoffen oder auch von Waschreagenzien. Die Waschreagenzien werden nach der Wirkstoffbehandlung zugeführt. Vorteilhafterweise weist der Reaktionsraum des weiteren Elemente für die Elektrophorese wie beispielsweise trichter- oder schachtförmig geformte Mikroelektroden zur Ausrichtung elektrostatisch geladener Zellen oder gerade oder zickzackförmige Mikroelektroden zum Ablenken elektrostatisch geladener Zellen auf.

Die Teilvorrichtung zur Bestimmung der Konzentration einer Substanz bzw. eines Wirkstoffs und die Teilvorrichtung zum Einbringen von Substanzen bzw. Wirkstoffen in die Zelle können jedoch auch in verschiedenen Kompartimenten angeordnet sein (beispielsweise Chip mit verschiedenen Reaktionsräumen bzw. Kompartimenten, so dass die Bestimmung der Konzentration und das Einbringen des Wirkstoffs in unterschiedlichen Bereichen des Chips stattfindet). Kompartimente bzw. Reaktionsräume sind gegeneinander abgegrenzte (beispielsweise durch geeignete Wandgestaltungen) Raumbereiche der Vorrichtung, die unterschiedliche funktionelle

Einheiten der Vorrichtung (beispielsweise Mischkammer, Elektroporationseinheit oder Separationseinheit) darstellen bzw. integrieren können. Die einzelnen Kompartimente oder Reaktionsräume können dann über geeignete Durchströmungskanäle miteinander verbunden sein, so dass die Zellen von einem zum anderen Kompartiment bzw. Reaktionsraum geleitet werden können.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung weist der Zellprozessor eine Teilvorrichtung zum Einbringen der Zellen in den menschlichen oder tierischen Blutkreislauf auf. Diese kann beispielsweise Mikropumpen, Mikroventile, Mikrodüsen und/oder Mikrofilter zur Steuerung des Flusses eines Zellen enthaltenden Fluides enthalten. Werden die modifizierten Zellen in den menschlichen oder tierischen Körper eingebracht, so erfolgt ihr Transport zu einer gewünschten definierten Gewebeart über den Blutkreislauf. Das Erreichen des gewünschten definierten Gewebes erfolgt hierbei durch die Fähigkeit von Zellen, mit Hilfe von Botenstoffen, welche vom gewünschten Gewebe ausgesondert werden, dieses Gewebe aufzuspüren. In analoger Weise ist es auch möglich, bisher unbekanntes, krankes Gewebe aufzufinden.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung ist der erfindungsgemäße Zellprozessor mit einer Vorrichtung zur Abgabe von Substanzen oder Wirkstoffen an ein definiertes menschliches oder tierisches Gewebe ausgestattet. Eine solche Vorrichtung ist beispielsweise eine Vorrichtung zur Erzeugung eines elektromagnetischen Feldes, welches bei der Nutzung magnetisierter Nanopartikel eingesetzt wird. Hierbei werden die Nanopartikel durch ein mit Hilfe der Vorrichtung angelegtes Magnetfeld aus der Immunzelle gezogen. Die Abgabe der Substanz kann hierbei jedoch nicht nur mit

Hilfe eines durch den implantierbaren Mikrozellprozessor erzeugten Magnetfeldes erfolgen, sondern auch durch ein außerhalb oder minimal invasiv innerhalb des Körpers erzeugtes Magnetfeld erfolgen. Somit wird die Substanz bzw. der Wirkstoff wie gewünscht lokal am Gewebe abgegeben. Analog zur Beladung der Zellen kommen hierbei statische und/oder oszillierende Magnetfelder in Frage. Durch geeignete Wahl von Feldform und -stärke kann der Wirkstoff kontrolliert dem gewünschten Gewebe zugeführt und somit ideal dosiert werden. In einer anderen Ausgestaltungsform ist die Vorrichtung zur Abgabe der Substanzen bzw. Wirkstoffe eine Vorrichtung zum Zerstören der modifizierten Zellen am Ort des gewünschten Gewebes. Eine solche Vorrichtung kann beispielsweise eine Chemikalie sein, die der Substanz bzw. dem Wirkstoff zugegeben wurde, welche die Zelle am gewünschten Gewebe auflöst. Auslöser der Selbstzerstörung kann hierbei beispielsweise die Konzentration von Botenstoffen sein, welche vom gewünschten Gewebe abgesondert werden. Eine weitere mögliche Ausgestaltung der Vorrichtung zur Abgabe von Substanzen oder Wirkstoffen ist eine Vorrichtung zur Erzeugung von Ultraschallfeldern mit einer zum Zerstören von Zellen ausreichenden Feldstärke. Das Ultraschallfeld zur Abgabe der Substanz kann hierbei nicht nur wie beschrieben durch den implantierbaren Mikroprozessor selbst erzeugt werden, sondern die Abgabe der Substanz kann auch durch ein außerhalb des Körpers oder minimal invasiv innerhalb des Körpers erzeugtes Ultraschallfeld erfolgen.

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Zellprozessors ist mit einer Vorrichtung zur Lokalisation von modifizierten Zellen beispielsweise im menschlichen Körper ausgestattet. Die Vorrichtung zur Lokalisation kann beispielsweise ein

Sensor zum Nachweis eines durch modifizierte Zellen verursachten Magnetfeldes oder eine Nachweisvorrichtung für Biomarker oder eine Nachweisvorrichtung für Fluoreszenzlicht sein.

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Zellprozessors betrifft die Integration oder die Anordnung einer Batterie zur Energieversorgung. Wird der Zellprozessor außerhalb des Körpers eingesetzt, so kann vorteilhafterweise auf eine gewöhnliche Batterieversorgung zurückgegriffen werden. Wird der Zellprozessor innerhalb des Körpers eingesetzt, ist es vorteilhaft, eine langlebige Batterie, wie sie beispielsweise auch in Herzschrittmachern zum Einsatz kommt (Lithium-Jod-Akkumulatoren), zu verwenden. Eine solche langlebige Batterie kann durch einen minimalinvasiven Eingriff gewechselt werden. In einer anderen vorteilhaften Ausgestaltungsform ist der erfindungsgemäße Zellprozessor mit einer berührungslosen, induktiven Stromversorgung ausgestattet. Hierbei wird beispielsweise am Ort des implantierten Zellprozessors eine erste Spule mit Gleichrichter eingesetzt, welche einen Akkumulator oder einen Kondensator, wie beispielsweise einen Scap, speist, welcher wiederum die Energieversorgung des Zellprozessors darstellt. Ein Scap ist ein leistungsstarker Doppelschichtkondensator, wobei die elektrische Energie durch Ladungsverschiebung an der Grenzfläche zwischen der Elektrode - in der Regel aus Kohlenstoff - und dem organischen Elektrolyten gespeichert wird. Der Kondensator oder der Akkumulator wird über die erste Spule induktiv durch eine an der Körperoberfläche angelegte zweite Spule geladen, welche an ein Wechselfeld angelegt ist. Diese äußere zweite Spule kann beispielsweise in der Schlafphase durch ein Band am Körper befestigt sein. In einer weiteren Möglichkeit

zur Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Zellprozessors erfolgt die Stromversorgung durch den Einsatz spezieller Carbon-Nanoröhren. Diese Carbon-Nanoröhren erzeugen bei einer Durchströmung mit Flüssigkeit, beispielsweise Blut, eine elektrische Ladung. Somit wird durch die Flüssigkeitsströmung die erforderliche Energie zur Verfügung gestellt.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsform des Zellprozessors ist auf bzw. an dem Zellprozessor mindestens ein Reservoir vorgesehen. Ein solches Reservoir dient der Aufnahme von mindestens einer Substanz oder eines Wirkstoffes. Die Substanzen bzw. Wirkstoffe können hierbei zum Beispiel Therapeutika wie Medikamente, Medikamentenvorstufen (Prodrugs), Hormone, Enzyme zur Spaltung von Medikamentenvorstufen, Viren, welche beispielsweise zur Gentherapie eingesetzt werden, oder Nanopartikel sein. Sind die Reservoire erschöpft, so können sie bei implantiertem Zellprozessor beispielsweise von außen durch einen minimalinvasiven Eingriff, z.B. mit einer feinen Nadel, wiederbefüllt werden. Die Befüllung kann hierbei beispielsweise über verschiedene Septen realisiert werden. Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Zellprozessors betrifft die Integration eines sog. Home Monitoring Systems, welches mit einem Sender die Notwendigkeit eines Substanz- bzw. Wirkstoffnachschubs meldet.

In einer vorteilhaften Ausführungsform besteht der erfindungsgemäße Zellprozessor bzw. Teile desselben aus biokompatiblem Material und/oder verschiedenen Metallsorten, wie beispielsweise Silber, Titan oder V2A, und/oder aus Keramik und/oder Kunststoffen, wie beispielsweise Polyäthylen, Silikon, Polymer 908. Hierbei ist die Oberfläche des Zellprozessors vor-

teilhafterweise derart modifiziert, dass sie vom Immunsystem nicht als Fremdkörper erkannt wird, oder der Zellprozessor sondert Substanzen ab, welche lokale Abwehrreaktionen des Körpers unterdrücken (z.B. Steroide).

Der vorstehend beschriebene Zellprozessor zur Modifikation von Zellen zeichnet sich durch eine Reihe erheblicher Vorteile aus. Er ermöglicht den gezielten Transport von Wirkstoffen verschiedenster Art mit Hilfe der körpereigenen Immunabwehr, wie beispielsweise T-Lymphozyten, Monozyten oder Neutrophil (letztere nach Stimulation beispielsweise mit ß-Glucan; siehe Hong et al., 2003, Cancer Research 63, 9023-9031) oder sonstiger Blutzellen. Dabei werden die Blutzellen durch den Zellprozessor erfasst und Substanzen, Wirkstoffe oder Therapeutika, wie Medikamente, Medikamentvorstufen (Prodrugs), Hormone, Enzyme zur Spaltung der Medikamentenvorstufen, Viren, die z.B. zur Gentherapie eingesetzt werden, oder Nanopartikel, darauf übertragen. Die so modifizierten Abwehrzellen werden in den menschlichen oder tierischen Blutkreislauf zurückgeführt. Die körpereigene Immunabwehr hat die natürliche Fähigkeit, bestimmtes Gewebe zu erkennen. Durch gezielte Behandlungsmaßnahmen kann ein Gewebe auch für das Immunsystem erkennbar gemacht werden, d.h. gezielt Immunzellen zu einem bestimmten Gewebe dirigiert werden und die Erkennung dieses Zielgewebes durch Immunzellen verstärkt werden.

Ein Beispiel ist die gezielte Erwärmung eines Tumors, z.B. durch Hyperthermie oder Thermotherapie.

Dabei werden im erwärmten Gewebe sogenannte Heat Shock Proteine gebildet, wie etwa HSP 96, HSP 72.

Diese können eine Rolle im komplexen Prozess, der zur Antigen-Präsentation an der Zelloberfläche führt, spielen. Weiterhin können sie auch ins extrazelluläre Milieu abgegeben werden für das Immunsystem als Zeichen für abnormale, tote oder geschädigte Zellen dienen. Eine Immunantwort in diesem Gewebe wird verstärkt.

Ein weiteres Beispiel stellt eine Immuntherapie mit spezifischen oder multi-tumor-spezifischen Epitopen dar oder Induktion der Immunantwort durch Infiltration entsprechender Antigen präsentierender Zellen oder Effektor-Zellen des Immunsystems, die ebenfalls die Verstärkung des Immunsystems im Tumorgewebe erhöhen. Desweiteren ist neben der Gabe von Proteinantigenen auch eine DNA-Vakzinierung denkbar.

Durch eine Verstärkung der Immunantwort im Zielgewebe durch Vorbehandlung, z.B. Erwärmung vor oder während des Einsatzes des Biozell-Prozessors bzw. Zellprozessors, wird auch der Medikamententransport durch beladene Immunzellen spezifischer und effektiver.

Immunisierung mit Aufbereitungen von Heat Shock Proteinen (HPS), die auf Krebszellen abgeleitet sind, wurden als stimulierende Faktoren für das Immunsystem zur Krebserkennung beschrieben (Blanchere et al. 1997).

Somit kann mit den modifizierten Zellen mit Hilfe der natürlichen Fähigkeit der körpereigenen Immunabwehr bestimmtes Gewebe gezielt angesteuert werden und der Wirkstoff an der gewünschten Position abgegeben werden. Die Art der Übertragung des Wirkstoffs auf das Transportmedium mit Hilfe des erfindungsgemäßen Zellprozessors kann dabei wie beschrieben variieren. Es

ist beispielsweise sowohl eine Anlagerung (Adsorption) des Wirkstoffes auf der Oberfläche, als auch eine Einlagerung (Absorption) in das Transportmedium möglich. Auch die Art der Wirkstoffanlagerung kann wie beschrieben variieren. Unter anderem sind Mechanismen wie die Elektroporation, die Lipofektion oder die Mikroinjektion möglich. Der erfindungsgemäße Zellprozessor kann hierbei die Wirkstoffe auf das Transportmedium sowohl innerhalb des Körpers, als auch außerhalb des Körpers übertragen.

Der Transport der Medikamente bzw. der anderen Komponenten durch die Immunzellen kann dadurch erfolgen, dass der zu transportierende Stoff in die Immunzelle eingelagert, oder in einer weiteren Hülle, wie z.B. einem Liposom, oder an dessen Oberfläche angekoppelt wird (in letzterem Fall ist also nicht der Stoff an sich unmittelbar in die Zelle eingelagert, sondern in die weitere Hülle gekapselt, in die Zelle eingelagert oder an die Oberfläche dieser Hülle angelagert in die Zelle eingebracht).

Die erfindungsgemäße Therapie kann mit allen anderen Therapien, wie z.B. Krebsimpfung, Verstärkung der körpereigenen Immunabwehr durch z.B. Cytokin-Gabe, usw. kombiniert werden. Die Kombination der Therapien kann unabhängig voneinander erfolgen, sie kann aber auch parallel, als vorhergehende oder als nachgeschaltete Therapie zu anderen Therapien erfolgen.

Es ist auch denkbar, dass die erfindungsgemäße Therapie in der Art mit anderen Therapien verbunden wird, dass z.B. zunächst mit anderen Therapien, wie z.B. durch die Verstärkung der körpereigenen Immunabwehr oder die Krebsimpfung, die für den angestrebten Zweck erforderlichen Zellen zuerst vermehrt und danach für

die erfindungsgemäße Therapie aus dem Blutkreislauf separiert werden.

Mit Hilfe der körpereigenen Immunabwehr werden in der erfindungsgemäßen Therapie auch Medikamente transportiert, die mit einem Antikörper gekoppelt sind, welche die zu behandelnde Zelle erkennt.

An die körpereigene Abwehrzelle kann ein Antikörper angekoppelt werden, welcher gezielt die Abwehrzelle an die zu behandelnde Zelle andockt.

Mit Hilfe der Abwehrzelle können neben Medikamenten auch alle anderen Stoffe, wie z.B. Nanopartikel, Viren, Liposomen, Proteine, Nukleinsäuren, Aminosäuren, Hormone, radioaktive Teilchen, Antikörper, Antigene, Peptide, alle Arten von Chemikalien, usw. transportiert werden.

Als beispielhafte Anwendung können z.B. synthetisch hergestellte oder natürliche Erbinformationen, z.B. RNA (z.B. siRNA) oder DNA transportiert werden, welche an die zu behandelnde Zelle bzw. deren Erbinformation angebunden werden, wodurch die Zelle z.B. unschädlich gemacht wird, am weiteren Wachstum oder der Zellteilung gehindert wird oder aber für das Immunsystem besser erkennbar gemacht wird und sich dadurch Zellen des Immunsystems gezielt auf die behandelten Zellen (beispielsweise Krebszellen) richten.

Erfindungsgemäße Zellprozessoren zur Modifikation menschlicher oder tierischer Zellen können wie in einem der folgenden Beispiele beschrieben ausgeführt sein.

Figur 1 zeigt schematisch einen erfindungsgemäßen

Zellprozessor,

Figur 2 zeigt eine dreidimensionale Ansicht desselben,

Figur 3 zeigt Vorrichtungen zur Wirkstoffbeladung und zur Wirkstoffkonzentrationsmessung in einem gemeinsamen Reaktionsraum,

Figur 4 zeigt eine Teilvorrichtung des Zellprozessors zur Zellisolation durch Messung der Leitfähigkeit,

Figur 5 zeigt eine Teilvorrichtung zur Zellisolation mittels Laserdetektor,

Figur 6 zeigt eine Teilvorrichtung zur Zellisolation mittels der Partikelladung,

Figur 7 zeigt Teilvorrichtungen zur Zellisolation mit Hilfe von Filtern,

Figur 8 zeigt eine Teilvorrichtung zur Zellfixierung mittels eines Wechselfeldes,

Figur 9 zeigt eine Teilvorrichtung zur Zellfixierung mit Hilfe eines Mikroballs,

Figur 10 zeigt die Elektroporation einer Zelle,

Figur 11 zeigt eine Teilvorrichtung zur Beladung von Zellen mittels magnetisierter Partikel,

Figur 12 zeigt die Beladung einer Zelle mittels Lipofektion,

Figur 13 zeigt die Beladung einer Zelle durch Phagozytose,

Figur 14 zeigt die Beladung einer Zelle mit Hilfe eines Virus,

Figur 15 zeigt die Beladung einer Zelle durch Mikroinjektion,

Figur 16 zeigt die Entladung des Wirkstoffes aus einer Zelle mit Hilfe eines Ultraschallfelds,

Figur 17 zeigt eine induktive Stromversorgung des Zellprozessors,

Figur 18 zeigt einen magnetoresistiven Sensor sowie eine Anordnung von Mikrospulen und

Figur 19 zeigt die Wirkstoffbeladung und -entladung mit Hilfe von magnetischen Liposomen oder magnetischen Nanopartikeln.

In den nachfolgend beschriebenen Figuren werden für dieselben oder einander entsprechende Bestandteile bzw. Bauteile des Zellprozessors dieselben Bezugszeichen verwendet.

Figur 1 zeigt schematisch eine mögliche Ausführung eines erfindungsgemäßen Zellprozessors. Aus einem Blutreservoir 1, dem menschlichen Blutkreislauf, wird Blut über eine Filtervorrichtung 3a der Zellisolationsvorrichtung 4 zugeführt, die die gewünschten, d. h. die zu modifizierenden Zellen ausselektiert. Hierbei kann über ein Mikroventil 2 eine Filterflüssigkeit aus einem Filterflüssigkeitsreservoir 3 zugesetzt werden. Die Menge der isolierten Zellen wird mit Hilfe einer Zählvorrichtung 5, einer Vorrichtung zur Impedanzmessung, bestimmt. In einer Beladungsvorrichtung 6a werden die Zellen fixiert und mit dem gewünschten Wirkstoff beladen. Der Wirkstoff wird hierbei über eine Schleuse 7 aus einem Wirkstoffreservoir 8 zugegeben. In der Messvorrichtung 6b wird die Konzentration des Wirkstoffes in den beladenen Zellen bestimmt. Durch einen Auslass 10 werden die modifizierten Zellen dem menschlichen Blutkreislauf zugeführt. Der Transport der Zellen erfolgt mit Hilfe einer Mikropumpe 9.

Figur 2 zeigt eine dreidimensionale Ansicht einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Zellprozessors. Durch einen Einlass 1a strömt Blut mit seinen zellulären Bestandteilen in den Mikrozellprozessor. Über

eine Filterstruktur 3a werden die Zellen zu der Zellisolationsvorrichtung 4 geleitet. Mit Hilfe der Teilvorrichtung 6a werden die Zellen mit dem gewünschten Wirkstoff beladen, der mit Hilfe eines Reservoirs 8 zugeführt wird. Die Konzentration des eingebrachten Wirkstoffes wird mit Hilfe der Vorrichtung zur Bestimmung der Konzentration des Wirkstoffes 6b gemessen. Über den Auslass 10 werden die modifizierten Zellen zurück in den Blutkreislauf geführt. Der Zelltransport innerhalb des Systems erfolgt mit Hilfe einer Mikropumpe 9, die Vorrichtung 3 stellt einen Tank für eine Filterflüssigkeit dar.

Figur 3 zeigt eine integrierte Vorrichtung 6 zum Fixieren der Zellen und zum Beladen der Zellen mit Wirkstoffen mit Hilfe von durch Mikrospulen 6a erzeugten Magnetfeldern und zum Messen der Konzentration der Wirkstoffe in den beladenen Zellen mittels eines magnetoresistiven Sensors 6b.

Figur 4 zeigt eine Vorrichtung zur Isolation von Zellen anhand ihrer Leitfähigkeit. Die Figur zeigt eine Kapillare 12 mit nach oben trichterförmig erweitertem Ende. In diesem erweiterten Ende und im Schmalteil der Kapillare 12 befinden sich Zellen 11. Am Schmalteil der Kapillare 12 befindet sich jeweils links und rechts eine Elektrode 13a bzw. 13b; die Elektroden sind an eine Spannungsquelle 13d angeschlossen. Wird eine Zelle durch den Zwischenraum zwischen den beiden Elektroden 13a und 13b geleitet, so fließt in Abhängigkeit von ihrer Leitfähigkeit im Stromkreis 13c ein Strom, der mit einer Nachweisvorrichtung, wie einem Ampèremeter 13e, gemessen wird. Anhand des gemessenen, von der Leitfähigkeit der Zellen 11 abhängigen Stroms, sind verschiedene Zelltypen differenzierbar; somit werden die gewünschten Zellen isoliert.

Figur 5 zeigt eine Vorrichtung zur Zellisolation mittels eines Laserdetektors. Analog zu Figur 4 sind eine Kapillare 12 mit nach oben trichterförmig erweitertem Ende sowie Zellen 11 gezeigt. Anstelle der in Figur 1 angeordneten Elektroden ist ein Laserdetektor 14a an der linken Schmalseite der Kapillare 12 angeordnet. Mit Hilfe eines Laserstrahls 14b werden die Lichtbrechungseigenschaften der Zellen 11 bestimmt. Da sich verschiedene Zelltypen in ihren Lichtbrechungseigenschaften unterscheiden, sind die Zelltypen mit Hilfe der beschriebenen Vorrichtung unterscheidbar. Auf diese Weise werden die gesuchten Zelltypen isoliert.

Figur 6 zeigt eine Vorrichtung zur Zellisolation anhand der Partikelladung der Zellen. Analog zur Figur 4 ist eine Kapillare 12 mit einem nach oben trichterförmig erweiterten Ende gezeigt. Am unteren Ende der Kapillare 12 ist eine Ausweitung 15 angeschlossen. Im trichterförmigen Ende, im Schmalteil und in der Ausweitung der Kapillare 12 sind Zellen 11 dargestellt. links und rechts der Ausweitung sind zwei Elektroden 13a und 13b skizziert. Mit Hilfe der Elektroden 13a und 13b wird ein elektromagnetisches Feld im Bereich der Ausweitung 15 angelegt. Aufgrund der unterschiedlichen Partikelladungen weisen unterschiedliche Zelltypen eine unterschiedliche Laufzeit im elektromagnetischen Feld auf. Anhand dieser Laufzeit können somit die verschiedenen Zelltypen unterschieden bzw. der gewünschte Zelltypus kann isoliert werden.

Die Figuren 7A und 7B zeigen Vorrichtungen zur Isolation von Zellen mit Hilfe von Filtermodulen. In Figur 7A ist ein H-förmiges Filtermodul 16a dargestellt. In der Mitte des Querbalkens des H ist eine Filtermemb-

ran 16c eingebracht, die das H-förmige Filtermodul 16a in zwei gleich große Abschnitte, einen oberen Abschnitt und einen unteren Abschnitt, teilt. Im unteren Abschnitt befindet sich ein Lösungsmittel 16d, in dem sämtliche vorhandene Zelltypen gelöst sind. Im dargestellten Fall sind dies ein gesuchter Zelltyp 11a sowie ein anderer Zelltyp 11b. Im oberen Teil befindet sich ein Lösungsmittel 16b, das lediglich für den gesuchten Zelltyp 11a geeignet ist. Der gesuchte Zelltyp 11a hat somit das Bestreben, durch die Membran 16c hindurchzudiffundieren, alle anderen Zelltypen bzw. Komponenten nicht. Im dargestellten Fall erfolgt die Zellisolation bzw. Selektion somit mit Hilfe einer Filtermembran 16c sowie zweier geeignet gewählter Lösungsmittel 16b und 16d.

Figur 7B skizziert einen mehrstufigen Filterprozess. Die Zellen werden durch einen Einlasskanal 16e der Filtervorrichtung zugeführt. In die Filtervorrichtung sind drei Filter 16i, 16j und 16k integriert. Diese drei Filter dienen der Trennung von Partikeln mit unterschiedlichen Durchmessern. Somit werden nach der Filterung mit dem Filter 16i Zellen eines ersten Durchmessers durch einen Kanal 16f abgeführt, nach einer Filterung mit dem Filter 16j werden Zellen eines zweiten Durchmessers über einen Kanal 16g abgeführt und nach der Filterung mit dem Filter 16k werden Zellen über einen dritten Kanal 16h abgeführt.

Figur 8 zeigt eine Vorrichtung zur Zellfixierung mittels eines elektrischen Wechselfeldes. Dargestellt ist eine Kapillare 12 mit nach oben erweitertem trichterförmigen Ende sowie einer nach unten angeschlossenen Ausweitung 15. Im gesamten Bereich der Kapillare sind Zellen 11 dargestellt. Von links ist in die Ausweitung eine Nadel 17a eingebracht. Mit

Hilfe einer zweiten Elektrode 17b wird an die Nadel ein elektrisches Feld angelegt. Aufgrund der Partikelladung können die Zellen 11 mit Hilfe der Nadel 17a gehalten werden. Um die Zellen 11 über einen längeren Zeitraum zu halten, ist die Aufrechterhaltung der Partikelladung notwendig. Hierzu müssen die Zellen 11 einer gewissen Bewegung unterworfen sein. Daher wird im vorliegenden Fall mit einem elektrischen Wechselfeld gearbeitet, welches eine Zelle 11 abwechselnd festhält und wieder abstößt, so dass diese in Schwingung und somit die Partikelladung erhalten bleibt.

Figur 9 zeigt eine Vorrichtung zur Fixierung der Zellen mit Hilfe eines Mikroballs. Im oberen Teil des Bildes ist eine Kapillare 12 dargestellt, an deren rechtem Ende ein Mikroball 18a angeschlossen ist. Der Mikroball ist aufgepumpt, was mit Hilfe eines durch die Kapillare geleiteten Gases oder einer Flüssigkeit 18b geschieht. Durch das Aufpumpen wird ein Fremdkörper simuliert. Eine Abwehrzelle 11 umschließt diesen Fremdkörper. Hierdurch wird die Abwehrzelle 11 fixiert und ein Wirkstoff 19 wird eingebracht. Im unteren Teil des Bildes ist in analoger Weise dargestellt, wie die Flüssigkeit oder das Gas aus dem Mikroball entnommen wird 18d, der Mikroball somit in sich zusammenfällt 18c und die Abwehrzelle 11, in die mittlerweile der Wirkstoff 19 eingebracht ist, wieder frei schwimmt.

In Figur 10 ist dargestellt, wie die Einbringung eines Wirkstoffes in eine Zelle mit Hilfe von Hochspannungsimpulsen, sogenannte Elektroporation, geschieht. Figur 10A zeigt eine Immunzelle 11, an deren oberem Teil durch Hochspannungsimpulse 20b reversible Poren 20a in der Zellenhülle gebildet werden. Durch diese

Poren 20a wird ein Wirkstoff 19 in die Immunzelle 11 eingebracht. Figur 10B skizziert eine entsprechende Vorrichtung zur Elektroporation. Zwei Zellen 11a und 11b sind auf einer mit entsprechenden Vertiefungen 20h ausgestatteten Platte 20g immobilisiert. Am linken und rechten Rand der Vertiefungen 20h befinden sich Elektroden 20c und 20d. An diese wird eine Spannungsquelle 20i angelegt, was für die Zelle 11a skizziert ist. Unterhalb der Platte befindet sich ein Reservoir 20f das mit dem einzubringenden Wirkstoff 19 befüllt ist. Nach der Öffnung von Zellhüllenporen mit Hilfe von Hochspannungsimpulsen wird der Wirkstoff 19 über unterhalb der Vertiefungen 20h befindliche Mikrolöcher 20e in die Poren eingeführt.

Figur 11 zeigt eine Vorrichtung zur Beladung einer Zelle mit einem Wirkstoff mittels magnetisierter Nanopartikel. Im oberen Teil der Figur ist eine Kapillare 12 mit trichterförmig erweitertem oberen Ende dargestellt. Im unteren Teil, im Schmalteil, weist die Kapillare 12 eine Schleusenvorrichtung 21b auf. Das trichterförmig erweiterte obere Ende der Kapillare 12 dient als Reservoir für Nanopartikel 21a. Unterhalb der Kapillare ist eine Immunzelle 11 dargestellt, hierunter ein Magnet 21c. Die Nanopartikel 21a sind mit den gewünschten Wirkstoffen beladen bzw. überzogen. Durch den Magnet 21c werden diese Partikel angezogen. Die Schleusenvorrichtung 21b bewirkt, dass immer nur eine genau definierte Anzahl von Nanopartikeln 21a die Schleuse passieren kann. Mit Hilfe des Magnetfeldes wird diese definierte Anzahl von Nanopartikeln mit den Wirkstoffen in die Immunzelle 11 eingezogen. Entscheidend sind bei dieser Vorrichtung die Zeit und die Stärke des Magnetfeldes, damit die Nanopartikel 21a die Immunzelle 11 nicht vollständig passieren, sondern in ihr verbleiben. Als Magnetfel-

der sind beispielsweise statische und oszillierende Felder möglich. Als Nanopartikel 21a kommen beispielsweise Fe_3O_4-Partikel oder paramagnetische Partikel in Frage. Mit Hilfe der Partikel wird der Wirkstoff in eine Form gebracht, die ihn für die Immunzelle unverdaulich macht. Dies wird später (zu Fig. 13) noch genauer beschrieben.

Figur 12 zeigt die Einbringung eines Wirkstoffes in eine Immunzelle 11 mit Hilfe der Lipofektion. In Figur 12A sind kreisförmig Liposomen 22a dargestellt. Diese Liposomen werden mit dem gewünschten Wirkstoff 19 und mit magnetisierten Partikeln 22b beladen. Im rechten Bildteil von Figur 12A ist eine Immunzelle 11 dargestellt, in deren Inneren sich vier Liposomen 22a befinden. Die Liposomen 22a haben die Fähigkeit, die Zellwand einer Immunzelle 11 zu durchdringen und somit den in sie eingebrachten Wirkstoff 19 in die Zelle 11 zu transportieren. Die Liposomen werden im dargestellten Beispiel durch die in sie eingebrachten magnetisierten Partikel 22b mittels eines Magneten 22c in Richtung der Zelle 11 dirigiert. Dies ist in Figur 12A durch Pfeile dargestellt. Figur 12B skizziert die Bestimmung der Konzentration eines Wirkstoffes in einem erfindungsgemäßen Zellprozessor. Die Figur zeigt links ein Liposom 22a, in welches magnetische Partikel 22b sowie der Wirkstoff 19 eingebracht wurden. Das Liposom wird mittels Lipofektion in eine Zelle 11 eingebracht, was durch einen Pfeil skizziert ist. Die Konzentration des Wirkstoffes wird mit Hilfe eines magnetischen Sensors 22c bestimmt. Dies ist ebenfalls durch einen Pfeil gekennzeichnet.

Figur 13 zeigt die Beladung einer Immunzelle 11 mit einem Wirkstoff 19 durch Phagozytose. Im oberen Teil der Figur sind eine Immunzelle 11 sowie ein Wirkstoff

19 dargestellt. Im unteren Bereich der Abbildung ist dieselbe Immunzelle 11 dargestellt, die jedoch den Wirkstoff 19 komplett umschlossen hat. Bei der Phagozytose wird die natürliche Funktion einer Immunzelle 11 genutzt. Der Wirkstoff 19 wird als Fremdkörper erkannt und von der Immunzelle 11 eingeschlossen. Zuvor wird der Wirkstoff 11 in eine Form gebracht, die ihn für die Immunzelle 11 unverdaulich macht. Das Unverdaulichmachen kann z.B. durch Aufbringen oder Umhüllen des Wirkstoffes durch eine äußere Kapselung geschehen oder durch spezielle Formulierung des Wirkstoffes.
Dadurch wird auch die Zelle selbst vor der Wirkung des Medikamentes geschützt.
Die Kapselung oder Formulierung weist Eigenschaften auf das die sie am Zielort aufgelöst wird, z.B. durch äußere Wärme-Zufuhr am Target oder durch Auflösen unter bestimmten physiologischen Bedingungen.
Dadurch entfaltet das Medikament die Wirkung nur am Zielort. Das Medikament kann auch eine Vorstufe darstellen (Pro-Drug), die erst am Zielort in die aktive Form überführt wird.

Figur 14 zeigt die Beladung einer Immunzelle 11 mit einem Wirkstoff mit Hilfe eines modifizierten HIV-Virus 23a. Im oberen Teil der Zeichnung ist ein Virus 23a in Form einer angeschnittenen Kugel dargestellt. Dieser Virus 23a enthält in seinem Inneren den Wirkstoff 19. Im unteren Bildbereich ist eine Immunzelle 11 dargestellt. Der Virus 23a haftet mit Hilfe von vier beinförmigen Fortsätzen 23b an der Immunzelle 11. An der Unterseite weist der Virus 23a eine rüsselförmige Ausstülpung 23c aus, die bis in die Immunzelle 11 hineinragt. Im skizzierten Fall wird der Virus 23a dazu genutzt, den Wirkstoff 19 in die Immunzelle 11 einzubringen. Alternativ kann der Virus 23a

auch dazu genutzt werden, eine DNA in die Zelle 11 einzubringen, welche die Zelle 11 veranlasst, den entsprechenden Wirkstoff 19 zu produzieren.

Figur 15 zeigt die Beladung einer Zelle 11 mit einem Wirkstoff 19 durch Mikroinjektion. Die Figur zeigt eine Immunzelle 11, eine Nadel 24, sowie einen Wirkstoff 19, der sich teilweise in der Nadel 24 und teilweise bereits in der Immunzelle 11 befindet. Im vorliegenden Beispiel wird der Wirkstoff durch Mikroinjektion mit einer sehr feinen Nadel 24 der Immunzelle 11 injiziert.

Figur 16 zeigt die Freisetzung eines Wirkstoffs 19 am gewünschten Gewebe mit Hilfe von Ultraschall. Links in der Figur ist eine mit einem Wirkstoff 19 beladene Zelle 11 skizziert. Nachdem diese in das gewünschte Gewebe gewandert ist, wird der Wirkstoff 19 mit Hilfe eines Ultraschallfelds 25 ausreichender Intensität aus der Zelle 11 freigesetzt; rechts im Bild dargestellt.

Figur 17 zeigt eine Vorrichtung zur induktiven Stromversorgung für den Zellprozessor. Im linken Figurenteil ist rechteckförmig eine erste Spule 26b mit zugehöriger Stromversorgung 26c skizziert. In der rechten Figurenhälfte ist als Ellipse ein Implantat 26d angedeutet, das einen Zellprozessor enthält. Zwischen der ersten Spule 26b und dem Implantat 26d befindet sich die Hautoberfläche 26a. Im Implantat 26d ist eine zweite Spule 26f, ein Gleichrichter 26g und ein Kondensator bzw. Akkumulator 26h gezeichnet. Die Energieversorgung des Zellprozessors geschieht wie folgt: Die Spule 26b wird an ein Wechselfeld angelegt. Durch Induktionswirkung ergibt sich hierdurch in der Spule 26f ein Strom, der den Akkumulator oder

Kondensator 26h speist.

Figur 18 zeigt die Bestimmung der Konzentration eines eingebrachten Wirkstoffes mit Hilfe eines magnetoresistiven Sensors. In Figur 18A ist ein wirkstoffbeladenes Liposom 22a, das magnetische Partikel enthält, in Form einer aufgeschnittenen Kugel gezeichnet. Unterhalb des Liposoms 22a ist in dreidimensionaler Ansicht ein magnetoresistiver Sensor 27a skizziert. Dieser besteht im wesentlichen aus drei Schichten, der obersten Si_3N_4-Schicht 27b, dem darunter befindlichen magnetoresistiven Film 27c, sowie einem darunter befindlichen Siliziumsubstrat 27d. Unterhalb des magnetoresistiven Sensors 27a ist ein Elektromagnet 22c gezeichnet. Die Position des Liposoms 22a kann mit Hilfe des Elektromagneten 22c beeinflusst werden. Die Konzentration des in das Liposom 22a geladenen Wirkstoffs wird mit Hilfe des durch die magnetischen Partikel verursachten Magnetfeldes durch den magnetoresistiven Sensor 27a bestimmt. Figur 18b zeigt eine Anordnung von Mikrospulen 27e zum Erzeugen oder zum Nachweis eines magnetischen Feldes.

Figur 19 skizziert die Beladung und das Entladen einer Zelle mit Hilfe von Magnetfeldern. Links oben in der Figur ist ein Liposom 22a gezeichnet, welches mit einem Wirkstoff und mit magnetischen Partikeln beladen ist. Darunter sind einige magnetische Partikel 21a gezeichnet. In der Mitte der Figur ist ein Magnet 21c mit seinem Magnetfeld skizziert. Rechts in der Figur ist eine Zelle 11 skizziert. Mit Hilfe des Magneten 21c kann das magnetisierte Liposom 22a in seiner Position bzw. in seinem Weg beeinflusst werden. Dies ist durch zwei Pfeile dargestellt. Mit Hilfe des Magneten 21c ist es nicht nur möglich, den Wirkstoffträger (Liposom) in Richtung der Zelle zu dirigieren,

sondern es ist auch möglich, die Verteilung von wirkstoffbeladenen Immunzellen im menschlichen Körper zu detektieren. Auch die magnetischen Nanopartikel 21a können mit Hilfe des Magneten 21c bzw. seines Magnetfeldes der Zelle 11 zugeführt werden. Mit Hilfe des Magneten 21c ist ebenso eine Entladung der wirkstoffbeschichteten Partikel 21a aus der Zelle 11 möglich. Dies ist durch zwei Pfeile skizziert.

Patentansprüche

1. Zellmodifikationsvorrichtung zur Modifikation von menschlichen oder tierischen Zellen zum Zwecke einer therapeutischen Wirkung im menschlichen oder tierischen Körper durch die modifizierten Zellen,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung mindestens eine Vorrichtung (4) zur Isolation der Zellen (11) und mindestens eine Vorrichtung (6a) zum Einbringen von mindestens einer Substanz (19) in die Zellen (11) und/oder zum Anordnen von mindestens einer Substanz (19) an den Zellen (11) enthält oder aus den genannten Vorrichtungen besteht.

2. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung in den menschlichen oder tierischen Körper implantierbar ist oder dass die Vorrichtung außerhalb des menschlichen oder tierischen Körper einsetzbar ist, insbesondere als am Körper tragbare Vorrichtung oder als Laborgerät.

3. Zellmodifikationsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung mindestens eine Vorrichtung zur Fixierung der Zellen (11) und/oder mindestens

eine Vorrichtung (6b) zur Bestimmung der Konzentration der mindestens einen Substanz (19) in den bzw. an den Zellen (11) und/oder zum Bestimmen der Anzahl modifizierter Zellen aufweist.

4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung mindestens eine Vorrichtung (10) zum Einbringen der Zellen in den menschlichen oder tierischen Blutkreislauf aufweist.

5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche und nach Anspruch 3,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (6a) zum Einbringen von mindestens einer Substanz in die Zellen und/oder zum Anordnen von mindestens einer Substanz an den Zellen und die Vorrichtung (6b) zur Bestimmung der Konzentration der mindestens einen Substanz in den bzw. an den Zellen und/oder zum Bestimmen der Anzahl modifizierter Zellen in einem gemeinsamen Reaktionsraum oder in unterschiedlichen Kompartimenten angeordnet sind.

6. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine Vorrichtung (9) zum Transport und/oder zur Regulierung von Zellströmen in die Vorrichtung integriert oder an ihr angeordnet ist.

7. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (9) zum Transport und/oder zur Regulierung von Zellströmen mindestens eine Mikropumpe und/oder mindestens ein Mikroventil und/oder mindestens eine Mikrodüse enthält oder daraus besteht.

8. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung mindestens eine Vorrichtung zur Überwachung der korrekten Funktionsweise der einzelnen Vorrichtungen aufweist.

9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung mindestens eine Vorrichtung zum Nachweis und/oder zum Zählen und/oder zur Bestimmung des momentanen Aufenthaltsortes von modifizierten und/oder nicht modifizierten Zellen aufweist.

10. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zum Nachweis und/oder zum Zählen und/oder zur Bestimmung des momentanen Aufenthaltsortes einen Sensor zum Nachweis eines Magnetfelds und/oder eine Vorrichtung zum Nachweis von Biomarkern und/oder eine Vorrichtung zum

Nachweis von Fluoreszenzlicht enthält oder daraus besteht.

11. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung mindestens eine Vorrichtung zur Erzeugung eines statischen und/oder zeitlich veränderlichen Magnetfelds enthält.

12. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zum Erzeugen des Magnetfelds mindestens eine Mikrospule und/oder einen Permanentmagneten enthält oder daraus besteht.

13. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung mindestens eine Vorrichtung zum Einbringen einer Waschlösung aufweist.

14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung mit mindestens einer Vorrichtung zur Abgabe der Substanzen an oder in einem definierten menschlichen oder tierischen Gewebe ausgestattet ist.

15. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zur Abgabe der Substanzen eine Vorrichtung zum Erzeugen eines Magnetfelds enthält oder daraus besteht.

16. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zum Erzeugen des Magnetfelds mindestens eine Mikrospule enthält oder daraus besteht.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 16,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zur Abgabe der Substanzen eine Vorrichtung zum Zerstören der modifizierten Zellen enthält oder daraus besteht.

18. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zum Zerstören der modifizierten Zellen eine den Substanzen zuzugebende Chemikalie enthält oder daraus besteht, zur Auflösung der modifizierten Zellen am Ort des definierten menschlichen oder tierischen Gewebes.

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 18,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zur Abgabe der Substanzen eine Vorrichtung zum Erzeugen eines Ultraschallfelds (25) enthält oder daraus besteht.

20. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

in oder an die Vorrichtung mindestens ein Akkumulator und/oder mindestens eine Batterie zur Energieversorgung integriert oder angeordnet ist.

21. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

der Akkumulator ein Lithium-Jod-Akkumulator ist.

22. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

in oder an die Vorrichtung mindestens eine Vorrichtung zur induktiven Stromversorgung integriert oder angeordnet ist.

23. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zur induktiven Stromversorgung mindestens eine Spule (26f) und mindestens einen Akkumulator und/oder Kondensator (26h) enthält oder daraus besteht.

24. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens einer der Kondensatoren ein Doppelschichtkondensator ist.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22 bis 24,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zur induktiven Stromversorgung mindestens eine erste Spule (26f) mit Gleichrichter (26g), mindestens einen Akkumulator und/oder Doppelschichtkondensator (26h), mindestens eine Ladespule (26b) und mindestens eine Vorrichtung (26c) zum Erzeugen eines elektromagnetischen Wechselfeldes am Ort der Ladespule (26b) enthält oder daraus besteht.

26. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

in oder an die Vorrichtung mindestens eine Karbon-Nanoröhre zur Energieversorgung integriert oder angeordnet ist.

27. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

in oder an die Vorrichtung mindestens ein Reservoir (8) integriert oder angeordnet ist zur Speicherung der Substanzen.

28. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eines der Reservoire (8) ganz oder teilweise mit den Substanzen gefüllt ist.

29. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 27 oder 28,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eines der Reservoire (8) wiederbefüllbar ist.

30. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eines der Reservoire (8) mindestens eine Septe zur Wiederbefüllung aufweist.

31. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

in oder an die Vorrichtung mindestens eine Vorrichtung zur Veränderung der Substanzen integriert oder angeschlossen ist.

32. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Substanzen Wirkstoffe, Medikamente, Medikamentvorstufen (Prodrugs), Hormone, Enzyme, Viren, Nanopartikel, DNA oder DNA-Teile und/oder Substanzen zur lokalen Unterdrückung der Abwehrreaktion des tierischen oder menschlichen Körpers enthalten oder daraus bestehen.

33. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

in oder an die Vorrichtung mindestens eine Überwachungsvorrichtung integriert oder angeordnet ist zur Überwachung der Notwendigkeit der Modifikation weiterer Zellen.

34. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine der Überwachungsvorrichtungen mindestens einen Sender zur Meldung der Notwendigkeit der Modifikation weiterer Zellen enthält oder daraus besteht.

35. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

das Material der Vorrichtung oder Teile der Vorrichtung Metall und/oder Metalllegierungen und/oder Keramik und/oder Kunststoff und/oder eine biokompatible und/oder chemisch inerte und/oder mit Zellen nicht wechselwirkende Substanz enthält oder daraus besteht.

36. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

das Metall und/oder die Metalllegierungen Titan und/oder Silber und/oder V2A-Stahl enthalten oder daraus bestehen.

37. Vorrichtung nach Anspruch 35,

dadurch gekennzeichnet, dass

der Kunststoff Polyäthylen und/oder Silikon und/oder Polymer 908 enthält oder daraus besteht.

38. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung eine Oberfläche aufweist, die vom menschlichen oder tierischen Immunsystem nicht als Fremdkörper erkennbar ist.

39. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (4) zur Isolation der Zellen eine Vorrichtung zur Isolierung von Zellen mit Hilfe deren elektrophoretischer Mobilität enthält oder daraus besteht und/oder mindestens eine Kapillare (12) zur Durchleitung von Zellen und mindestens zwei an mindestens einer der Kapillaren angeordnete Elektroden (13a und 13b) zur Bestimmung der Leitfähigkeit der Zellen und/oder zur Messung der Impedanz der Zellen aufweist.

40. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

anstelle oder zusätzlich zu den Elektroden (13a und 13b) ein mindestens einen Laser (14a) enthaltendes Detektorsystem an mindestens einer der Kapillaren (12) angeordnet ist, zur Bestimmung der Lichtbrechung der Zellen.

41. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (4) zur Isolation der Zellen mindestens eine Kapillare (12) zur Durchleitung von Zellen aufweist, und dass das Ende mindestens einer Kapillare (12) eine Ausweitung (15)

aufweist und/oder dass an ihrem Ende eine Ausweitung (15) angeordnet ist und dass eine Vorrichtung zum Erzeugen eines elektromagnetischen Feldes innerhalb der Ausweitung an der Vorrichtung angeordnet oder in sie integriert ist, zur Bestimmung unterschiedlicher Laufzeiten unterschiedlich geladener Zellen.

42. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zum Erzeugen eines elektromagnetischen Feldes mindestens zwei Elektroden (13a und 13b) enthält oder daraus besteht.

43. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (4) zur Isolation der Zellen mindestens eine Filtermembran enthält oder daraus besteht.

44. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (4) zur Isolation der Zellen mindestens eine Durchflusseinrichtung, mindestens eine Lösungsdiffusionsmembran (16c) sowie mindestens zwei verschiedene Lösungsmittel (16b und 16d) enthält oder daraus besteht.

45. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

eines der Lösungsmittel so zusammengesetzt ist (16d), dass alle Substanzen aus deren Gesamtheit die zu modifizierenden Zellen zu isolieren sind mit ihm lösbar sind und dass ein anderes Lösungsmittel (16b) so zusammengesetzt ist, dass ausschließlich die zu modifizierenden Zellen mit ihm lösbar sind.

46. Vorrichtung nach Anspruch 44,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Durchflusseinrichtung ein H-förmiges Modul (16a) enthält oder daraus besteht.

47. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche und nach Anspruch 3,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zur Fixierung der Zellen mindestens eine feine Nadel (17a) und mindestens eine Vorrichtung zur Erzeugung eines elektrischen Wechselfeldes am Ort der Nadel enthält oder daraus besteht.

48. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche und nach Anspruch 3,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zur Fixierung der Zellen mindestens eine aufpumpbare Hülle (18a) und mindestens eine Vorrichtung (18b) zum Ein- und/oder Ausleiten von Gas und/oder von Flüssigkeit in die aufpumpbare Hülle (18a) enthält oder daraus besteht.

49. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zum Ein- und/oder Ausleiten eine feine Kapillare (12) enthält oder daraus besteht.

50. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (6a) zum Einbringen von mindestens einer Substanz in die Zellen und/oder zum Anordnen von mindestens einer Substanz an den Zellen eine Vorrichtung zum Generieren von Hochspannungsimpulsen enthält oder daraus besteht.

51. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

mit Hilfe der Vorrichtung zum Generieren von Hochspannungsimpulsen stufenförmige Hochspannungsimpulse generierbar sind.

52. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 50 oder 51,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zum Generieren von Hochspannungsimpulsen mindestens zwei Elektroden (20c und 20d) enthält oder daraus besteht.

53. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine der Elektroden (20c und 20d) mit Gold beschichtet ist und/oder gerade oder trich-

terförmig oder tunnelförmig oder zickzackförmig ausgebildet ist.

54. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (6a) zum Einbringen von mindestens einer Substanz in die Zellen und/oder zum Anordnen von mindestens einer Substanz an den Zellen magnetisierte oder magnetisierbare Partikel (21a) enthält oder daraus besteht, wobei die Partikel (21a) mit der Substanz beschichtet sind und/oder diese enthalten.

55. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Partikel (21a) Größen im Bereich von über 1 nm und/oder unter 10^4 nm, insbesondere von über 3 nm und/oder unter 1000 nm aufweisen.

56. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 54 oder 55,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Partikel (21a) Fe_2O_3 und/oder Fe_3O_4 und/oder paramagnetische Substanzen enthalten oder daraus bestehen.

57. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 54 bis 56,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zum Einbringen von mindestens einer Substanz in die Zellen und/oder zum Anordnen von mindestens einer Substanz an den Zellen mindestens ein Reservoir für die Partikel (21a)

und/oder mindestens eine Kapillare (12) an oder in der mindestens eine Schleusenvorrichtung (21b) zur Steuerung der Anzahl der durchgelassenen Partikel angebracht oder integriert ist und/oder mindestens eine Vorrichtung (21c) zum Erzeugen eines magnetischen Feldes enthält oder daraus besteht.

58. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (21c) zum Erzeugen eines magnetischen Feldes mindestens eine Mikrospule enthält oder daraus besteht.

59. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 57 oder 58,

dadurch gekennzeichnet, dass

mit Hilfe der Vorrichtung zum Erzeugen eines magnetischen Felds ein magnetische Feld mit einem statischen und/oder einem zeitlich veränderlichen Feldanteil erzeugbar ist.

60. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (6a) zum Einbringen von mindestens einer Substanz in die Zellen und/oder zum Anordnen von mindestens einer Substanz an den Zellen Liposome (22a) enthält oder daraus besteht.

61. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Liposome (22a) magnetische Partikel (22b) enthalten.

62. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (6a) zum Einbringen von mindestens einer Substanz in die Zellen und/oder zum Anordnen von mindestens einer Substanz an den Zellen mindestens eine Vorrichtung enthält zur Modifikation der Substanz derart, dass diese durch Immunzellen nicht veränderbar ist.

63. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (6a) zum Einbringen von mindestens einer Substanz in die Zellen und/oder zum Anordnen von mindestens einer Substanz an den Zellen Viren (23a) enthält oder daraus besteht.

64. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Viren (23a) modifizierte HIV-Viren sind.

65. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (6a) zum Einbringen von mindestens einer Substanz in die Zellen und/oder zum Anordnen von mindestens einer Substanz an den Zellen mindestens eine Nadel (24) und/oder min-

destens eine Kohlenstofffaser enthält oder daraus besteht.

66. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche und nach Anspruch 3,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung (6b) zur Bestimmung der Konzentration der mindestens einen Substanz in den bzw. an den Zellen eine Vorrichtung zur Bestimmung der Stärke eines Magnetfelds und/oder eine Vorrichtung zum Nachweis von Fluoreszenzlicht und/oder eine Vorrichtung zum Nachweis von Biomarkern enthält oder daraus besteht.

67. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Vorrichtung zur Bestimmung der Stärke eines Magnetfelds mindestens einen Hallsensor und/oder mindestens einen magnetoresisitiven Sensor und/oder mindestens eine Mikrospule enthält oder daraus besteht.

68. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche und nach Anspruch 4,

dadurch gekennzeichnet, dass

die mindestens eine Vorrichtung (10) zum Einbringen der Zelle in den menschlichen oder tierischen Blutkreislauf mindestens eine Mikropumpe enthält oder daraus besteht.

69. Zellmodifikationsverfahren zur Modifikation von menschlichen oder tierischen Zellen außerhalb des menschlichen oder tierischen Körpers,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Zellen in einem ersten Schritt isoliert werden und dass daraufhin mindestens eine Substanz in die Zellen eingebracht und/oder an den Zellen angeordnet wird.

70. Zellmodifikationsverfahren zur Modifikation von menschlichen oder tierischen Zellen innerhalb des menschlichen oder tierischen Körpers,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Zellen in einem ersten Schritt isoliert werden und dass daraufhin mindestens eine Substanz in die Zellen eingebracht und/oder an den Zellen angeordnet wird.

71. Verfahren nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 68 verwendet wird.

72. Verfahren nach einem der drei vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Zellen nach dem Isolieren und vor dem Einbringen und/oder Anordnen der Substanz festgehalten werden und/oder dass nach dem Einbringen und/oder Anordnen der Substanz die Konzentration der mindestens einen Substanz in und/oder an den Zellen gemessen wird und/oder dass die Anzahl der modifizierten Zellen bestimmt wird.

73. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

nach dem Bestimmen der Konzentration der mindestens einen Substanz in und/oder an den Zellen und/oder der Anzahl der modifizierten Zellen die mindestens eine Substanz nachbehandelt wird und ein Waschreagenz eingebracht wird.

74. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 73,

dadurch gekennzeichnet, dass

die elektrische Leitfähigkeit der Zellen bestimmt wird und die Zellen mit Hilfe der bestimmten Leitfähigkeit isoliert werden.

75. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 74,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Lichtbrechung durch die Zellen bestimmt wird und die Zellen mit Hilfe der bestimmten Lichtbrechung isoliert werden.

76. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 75,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Laufzeit der Zellen in einem magnetischen und/oder elektrischen Feld bestimmt wird und die Zellen mit Hilfe der bestimmten Laufzeiten isoliert werden.

77. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 76,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Zellen durch mindestens eine Filtermembran mindestens einmal filtriert werden und mit Hilfe

dieses oder dieser Filtervorgänge isoliert werden.

78. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Zellen in ein erstes Lösungsmittel (16d) eingebracht und an eine Seite mindestens einer der Filtermembranen (16c) gebracht werden, wobei die Zellen und alle zusätzlich zu den Zellen in das Lösungsmittel (16d) eingebrachten zellulären Bestandteile im ersten Lösungsmittel lösbar sind, und dass an die andere Seite der Filtermembran (16c) ein zweites Lösungsmittel (16b) gebracht wird, wobei im zweiten Lösungsmittel (16b) von den in das erste Lösungsmittel (16d) eingebrachten Bestandteilen lediglich die zu isolierenden Zellen lösbar sind.

79. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 78 und nach Anspruch 72,

dadurch gekennzeichnet, dass

an die Zellen ein elektrisches Wechselfeld angelegt wird und dass die Zellen mit Hilfe dieses Wechselfeldes festgehalten werden.

80. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 79 und nach Anspruch 72,

dadurch gekennzeichnet, dass

eine aufpumpbare Hülle (18a) durch Einleiten eines Gases und/oder einer Flüssigkeit befüllt wird und dass die Zellen mit Hilfe diese aufpumpbaren Hülle (18a) festgehalten werden.

81. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 80,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Oberfläche mindestens einer der Substanzen so modifiziert wird, dass sie für die Zellen nicht mehr erkennbar ist.

82. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 81,

dadurch gekennzeichnet, dass

kleine reversible Poren (20a) in der Hülle der Zellen eröffnet werden, zur Einbringung der mindestens einen Substanz in die Zelle und/oder zu ihrer Anordnung an der Zelle.

83. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 82,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine der Substanzen durch Partikelbeschuss in die Zelle eingebracht und/oder an ihr angeordnet wird.

84. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 83,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine der Substanzen auf magnetisierte oder magnetisierbare Partikel (21a) aufgebracht wird, dass die Partikel (21a) gegebenenfalls magnetisiert werden und dass die Partikel (21a) mit Hilfe von magnetischen Feldern in die Zellen eingeführt werden.

85. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Zellen mechanisch fixiert werden und dass die Partikel mit Hilfe einer Schleusenvorrichtung (21b) den Zellen zugeführt werden.

86. Verfahren nach einem der Ansprüche 84 oder 85,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Konzentration mindestens einer der Substanzen in oder an den Zellen oder die Anzahl der mit der Substanz beladenen Zellen mit Hilfe des durch die Partikel (21a) verursachten Magnetfelds bestimmt wird.

87. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 86,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine der Substanzen in Liposome (22a) eingebracht wird.

88. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

in die Liposome (21a) zumindest teilweise magnetische Partikel (22b) eingebracht werden.

89. Verfahren nach einem der Ansprüche 84 bis 86 oder 88,

dadurch gekennzeichnet, dass

ein statisches oder zeitlich veränderliches Magnetfeld verwendet wird zur Beeinflussung des Aufenthaltsortes der Zellen.

90. Verfahren nach einem der Ansprüche 84 bis 86 oder 88,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Zellen mit Hilfe des Magnetfeldes der Partikel (21a oder 22b) lokalisiert werden.

91. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 90,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine der Substanzen in eine Form gebracht wird, die sie für die Zellen unverdaulich macht.

92. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 91,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine der Substanzen mit Hilfe von Viren (23a) in die Zellen eingebracht und/oder an die Zellen angeordnet wird.

93. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 92,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine DNS in die Zellen eingebracht wird, zur Produktion mindestens einer der Substanzen in den Zellen.

94. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 93,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine der Substanzen in die Zellen injiziert wird.

95. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 94,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens einer der Substanzen mindestens eine fluoreszierende Substanz zugeführt wird und dass das Fluoreszenzlicht gemessen wird, zur Bestim-

mung der Konzentration der mindestens einen Substanz in und/oder an den Zellen.

96. Verfahren nach einem der Ansprüche 69 bis 95,

dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens einer der Substanzen mindestens ein Biomarker zugeführt wird, zur Bestimmung der Konzentration der mindestens einen Substanz in und/oder an den Zellen.

97. Verwendung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 69 bis 96 und einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 27 bis 30,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Reservoire (8) wiederbefüllt werden, insbesondere durch einen minimalinvasiven Eingriff.

98. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch,

dadurch gekennzeichnet, dass

dass die Reservoire (8) mit mindestens einer Nadel wiederbefüllt werden.

99. Verwendung einer Vorrichtung und/oder eines Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Modifikation von menschlichen oder tierischen Zellen außerhalb des menschlichen und tierischen Körpers.

100. Verwendung einer Vorrichtung und/oder eines Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Modifikation von menschlichen oder tierischen Zellen innerhalb des menschlichen und tierischen Körpers.

101. Verwendung nach den zwei vorhergehenden Ansprüchen zur Modifikation von Immunzellen oder zellulären Bestandteilen des Bluts.

102. Verwendung nach einem der Ansprüche 99 bis 101 zum Zwecke der Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers.

103. Verwendung nach einem der Ansprüche 99 bis 102 zur Therapie von Krebserkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen, oder Erkrankungen des Gehirns.

104. Verwendung nach dem vorhergehenden Anspruch zur Therapie von Krebserkrankungen der Leber.

105. Verwendung nach einem der Ansprüche 99 bis 102 zur Behandlung von Infektions- und Entzündungserkrankungen, Arteriosklerosis, Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose und sonstigen Erkrankungen bei denen Zellen gezielt Krankheitsherde ansteuern.

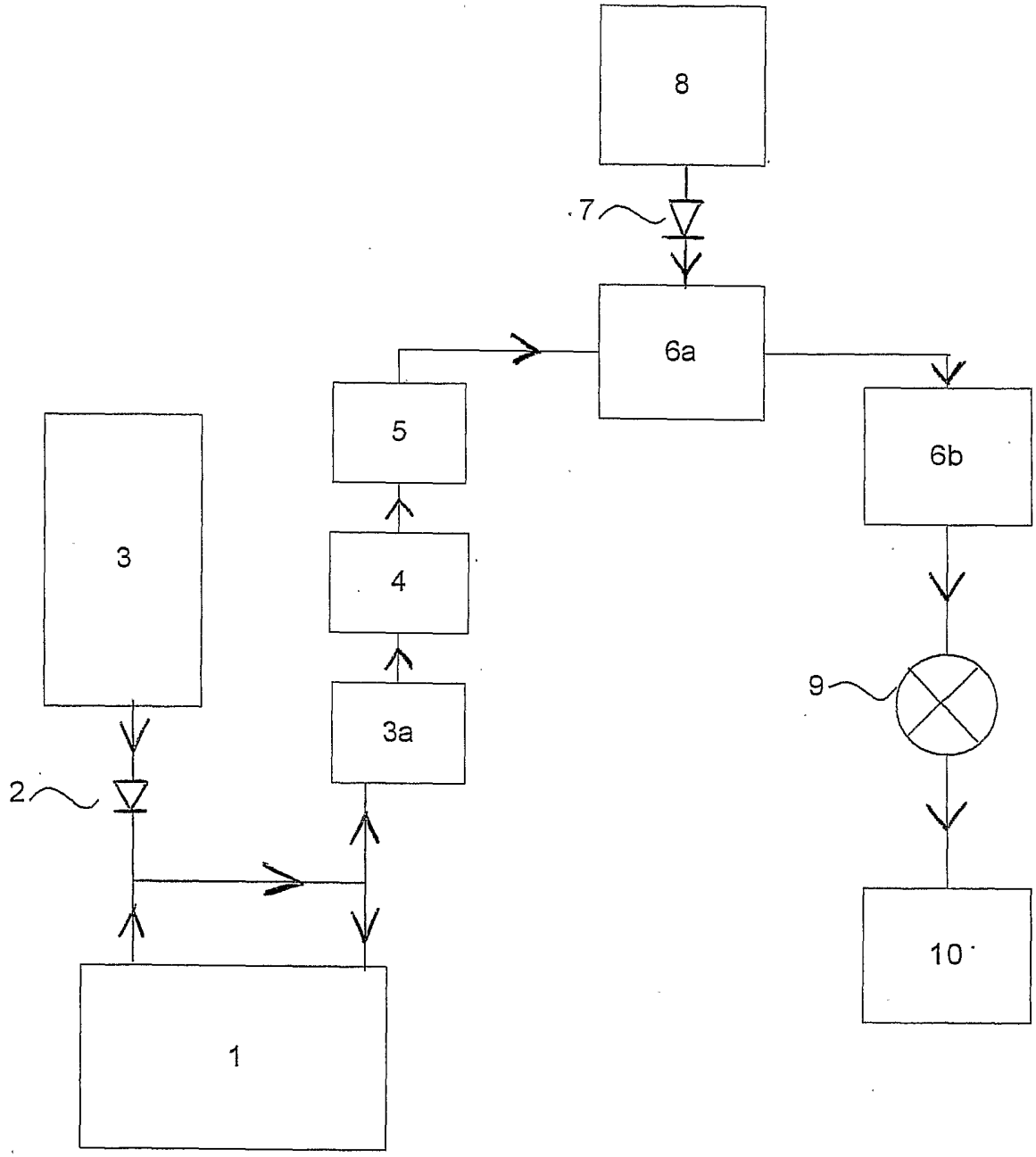


Fig. 1

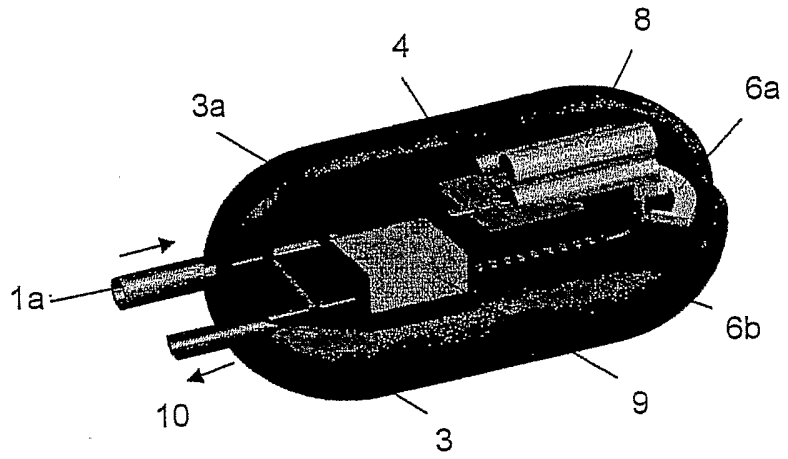


Fig. 2

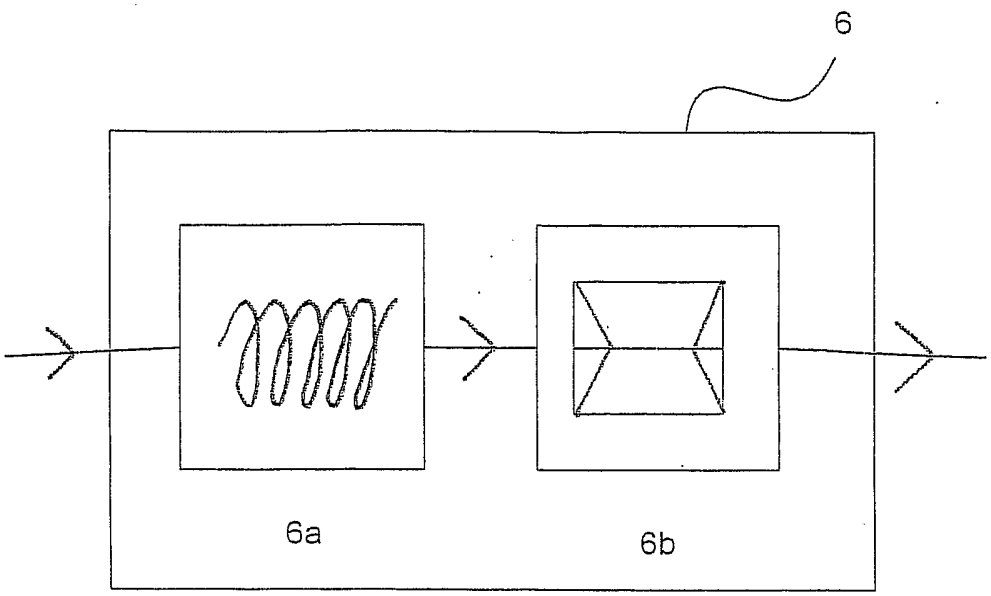


Fig. 3

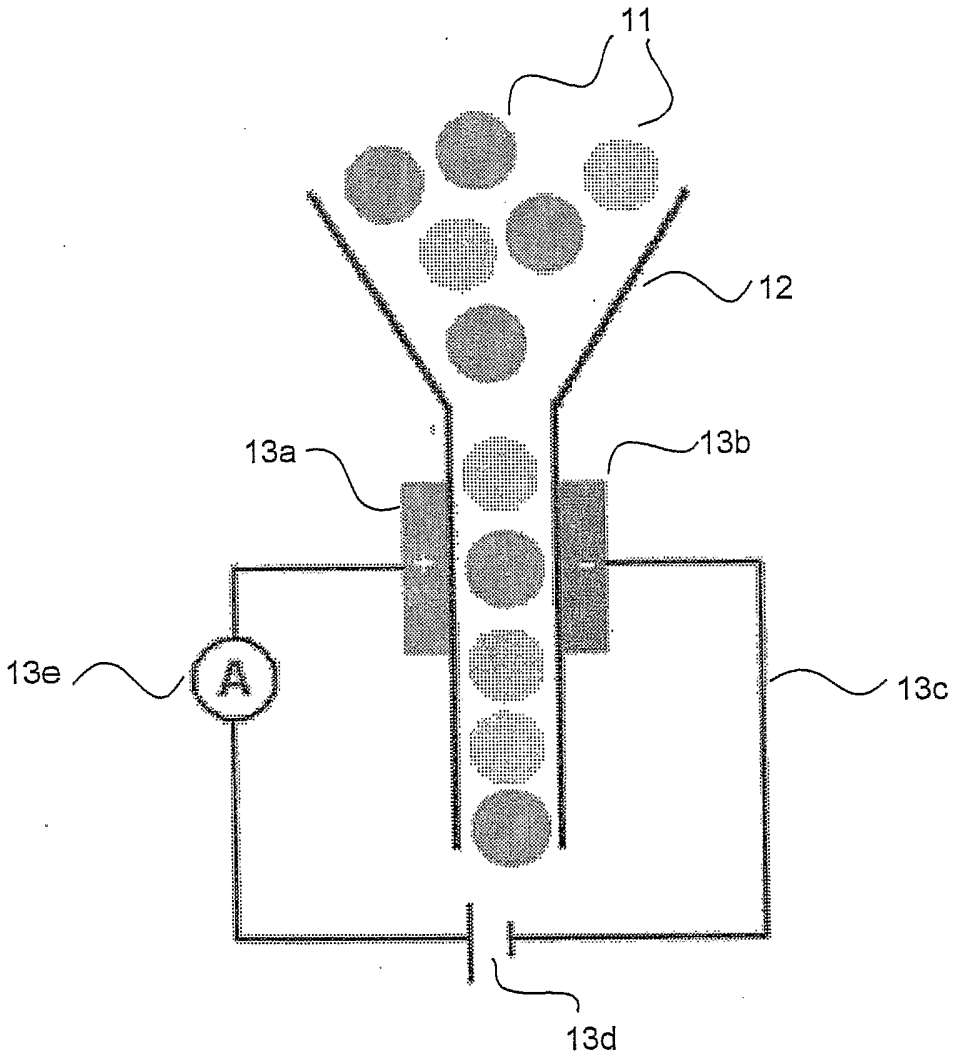


Fig. 4

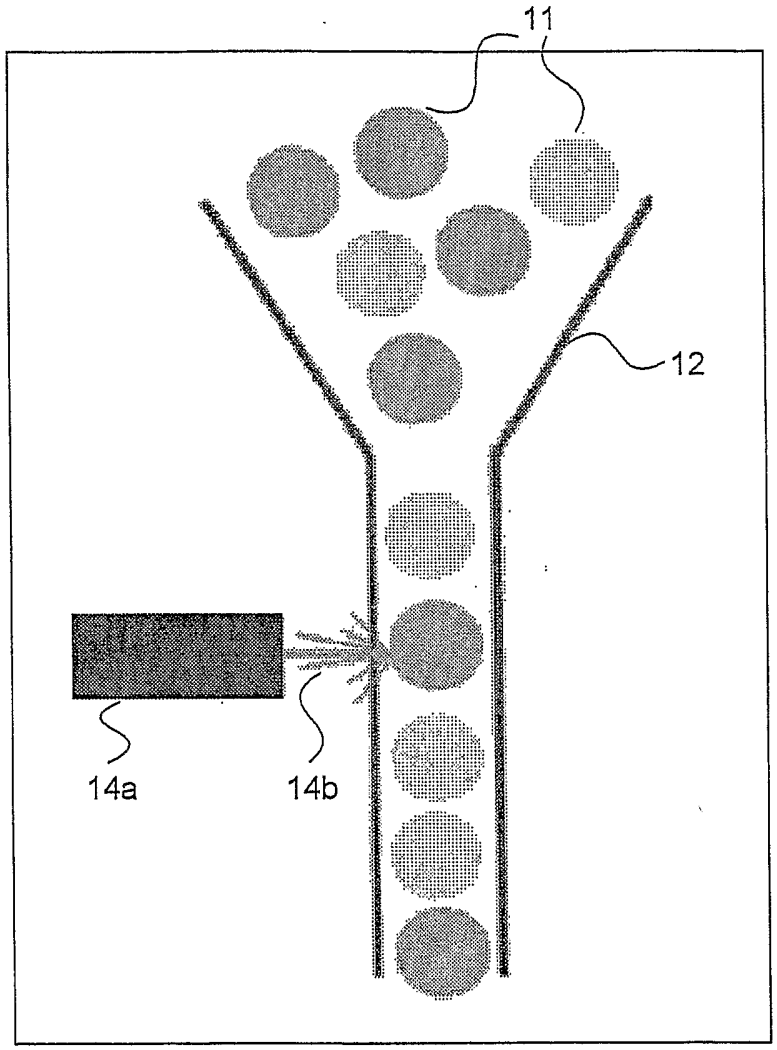


Fig. 5

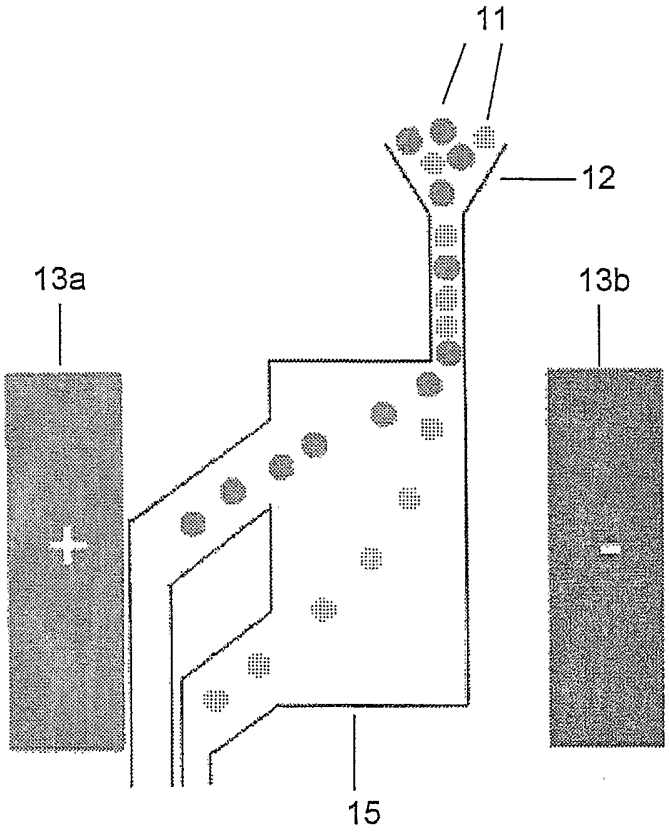
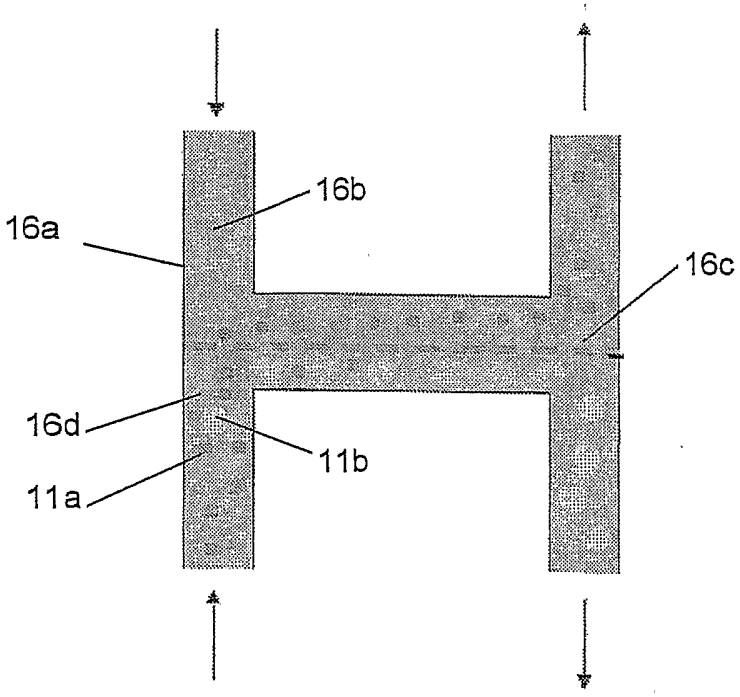
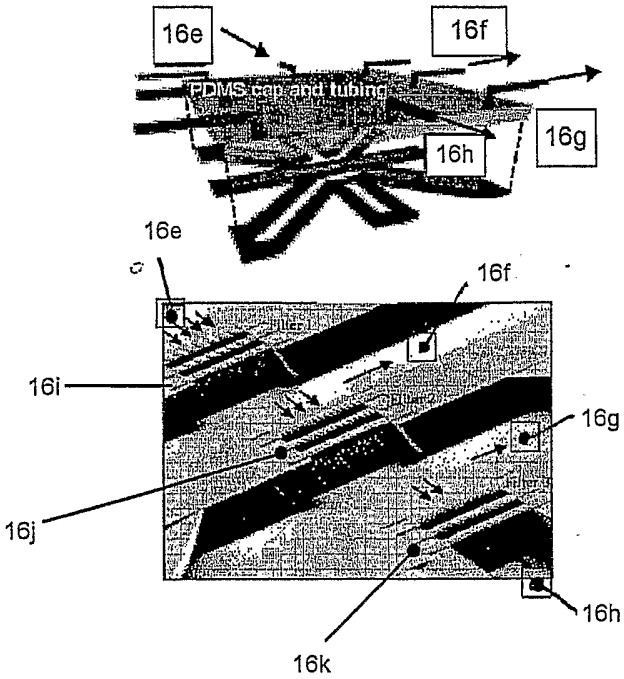


Fig. 6


16a
16b
16c
16d
11b
11a

A


16e
16f
PDMS cap and tubing
16g
16h
16e
16f
16i
16g
16j
16h
16k

B

Fig. 7

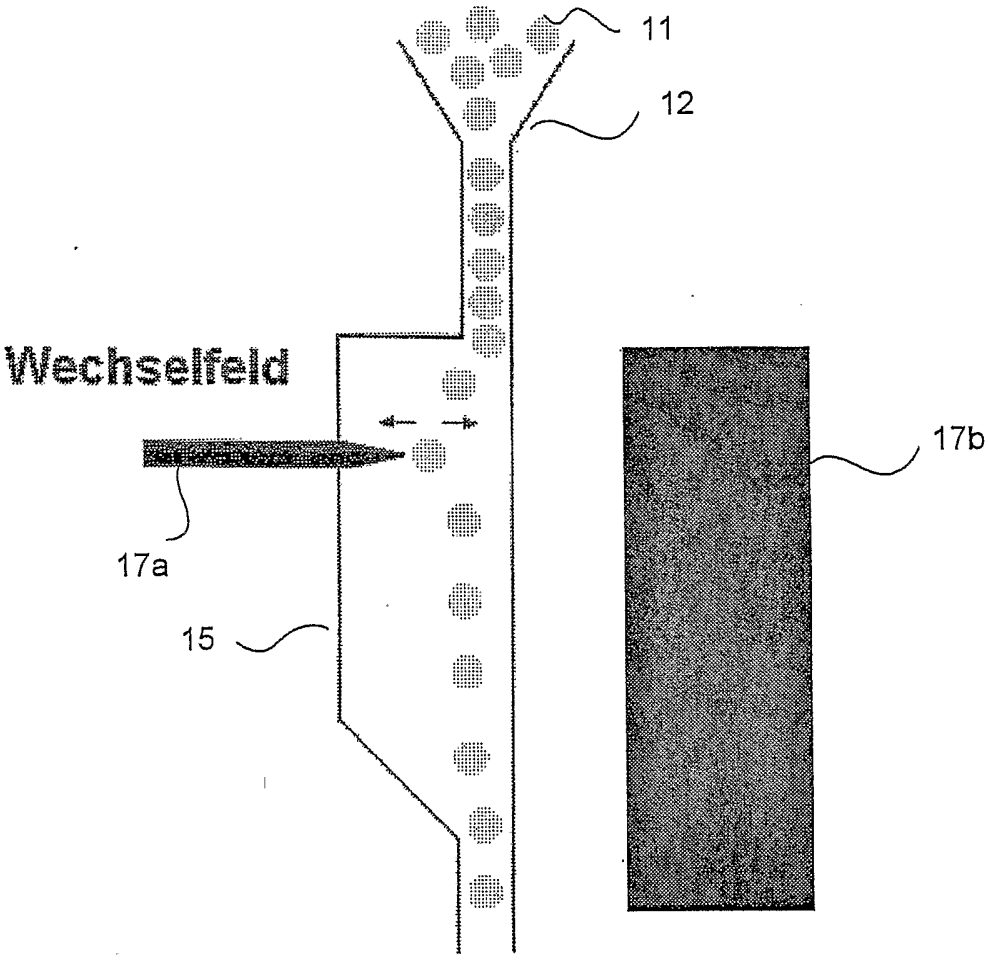


Fig. 8

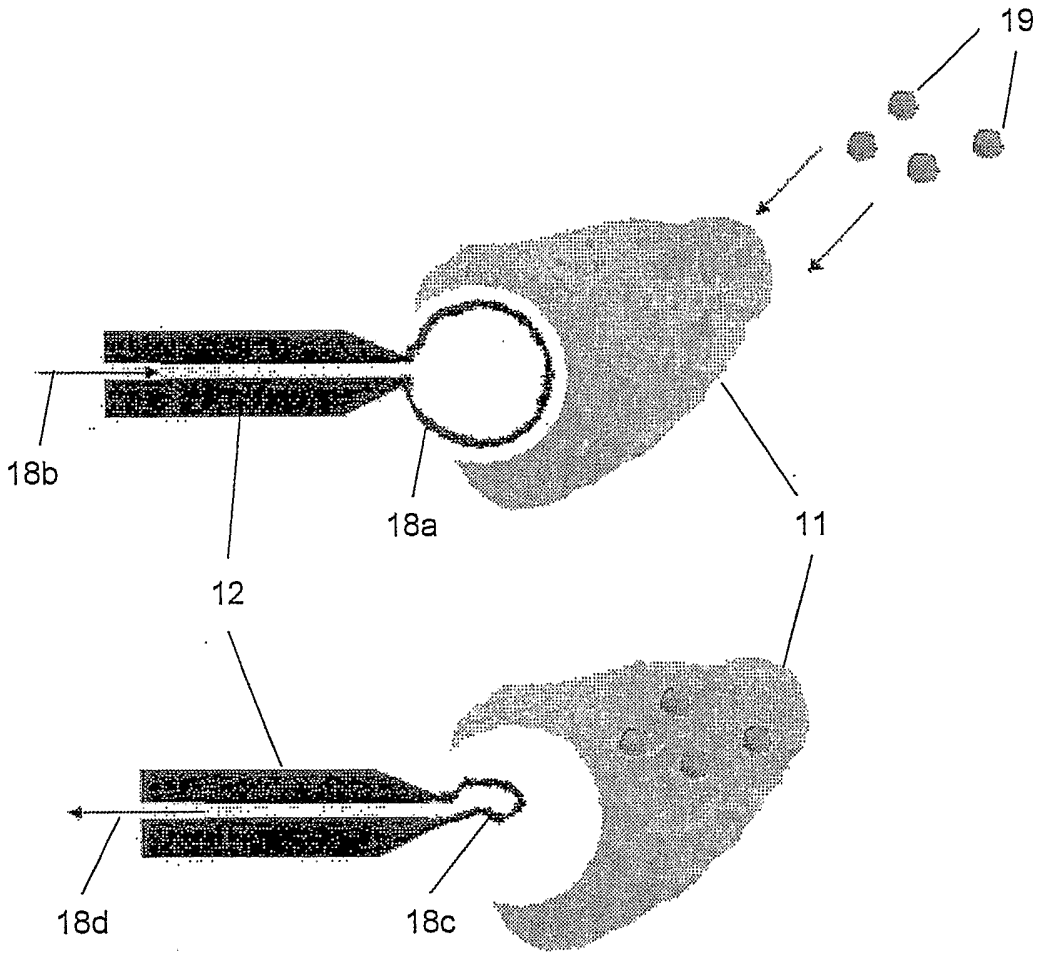
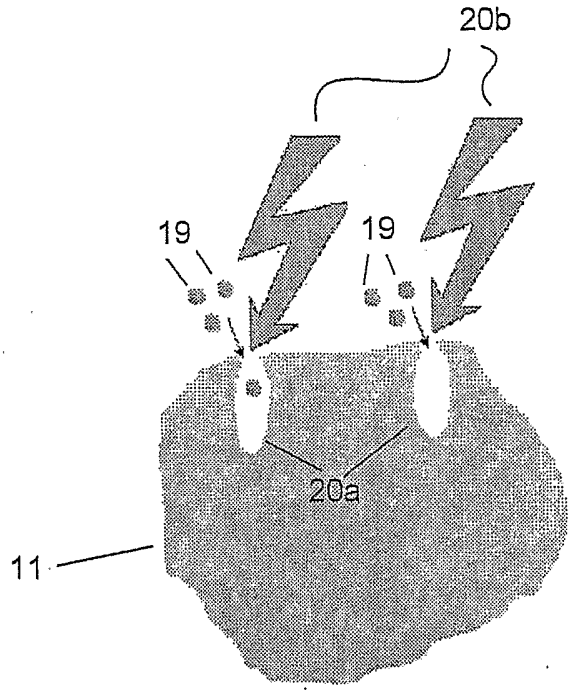
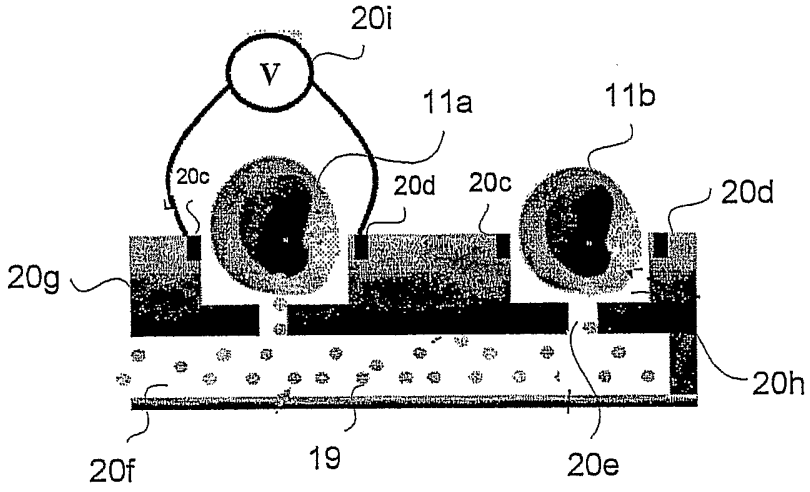


Fig. 9



A



B

Fig. 10

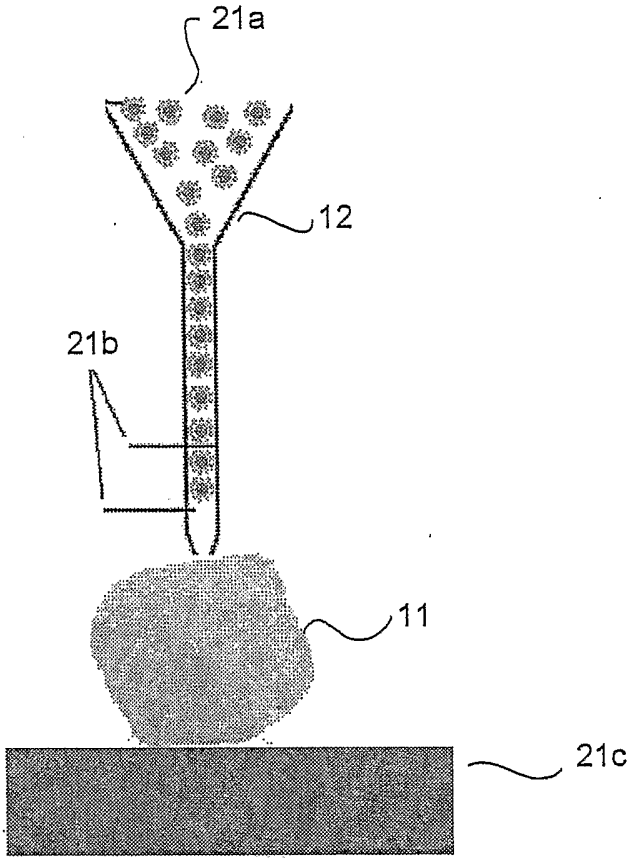


Fig. 11

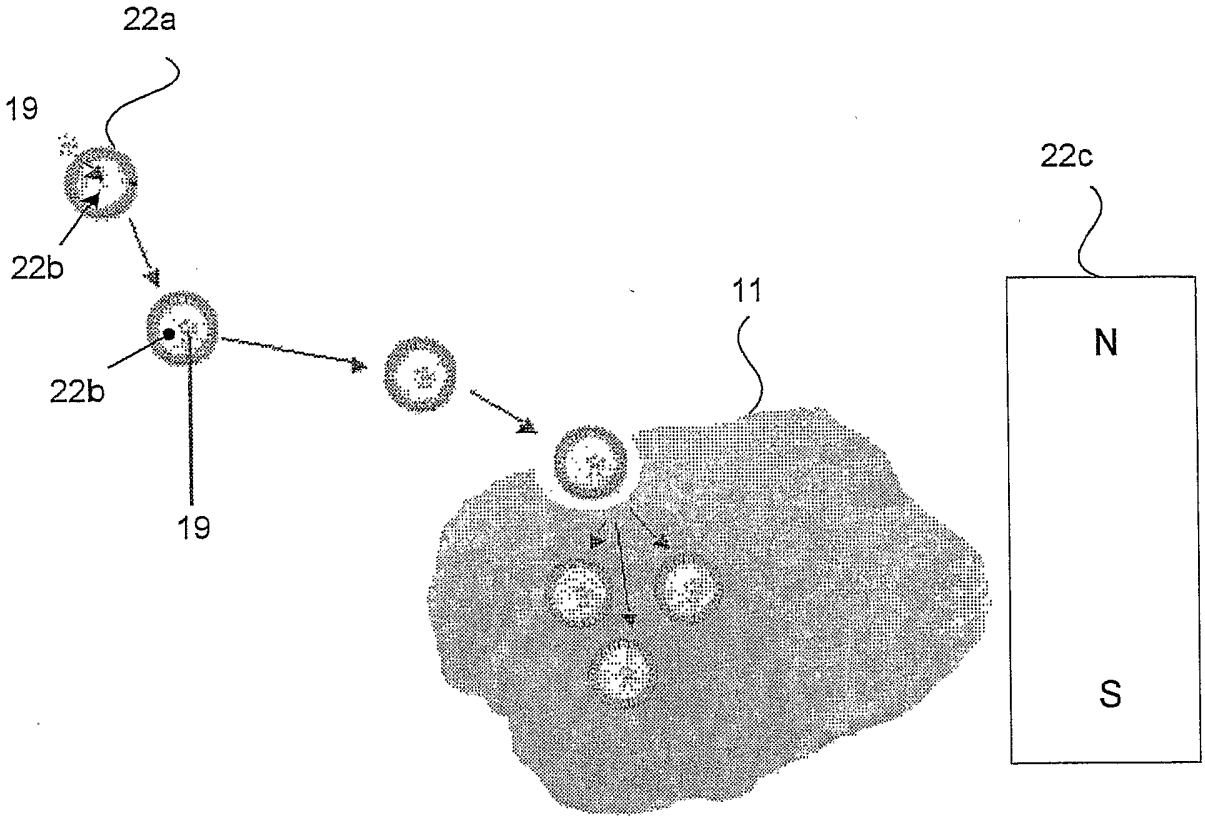


Fig. 12A

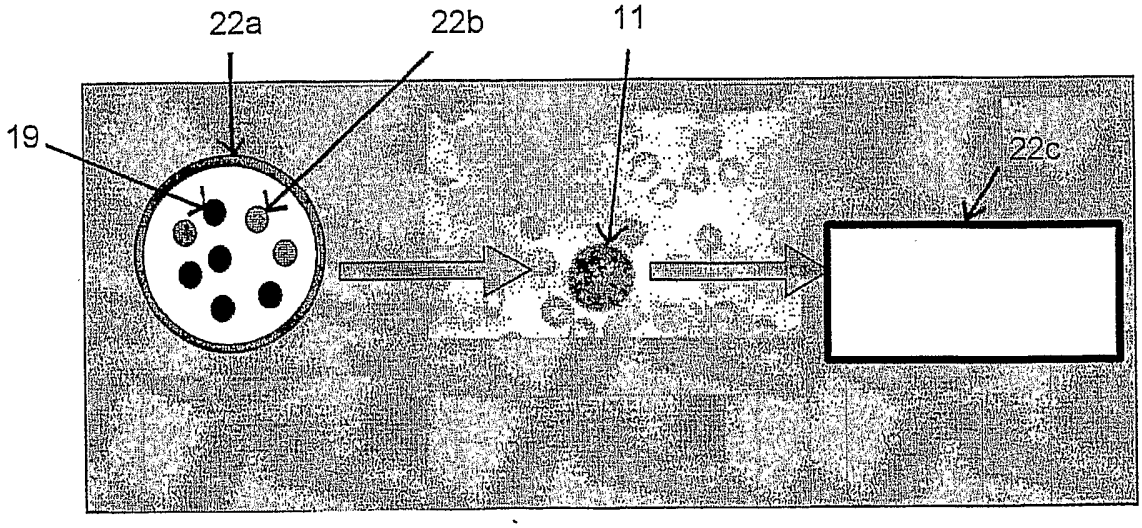


Fig. 12B

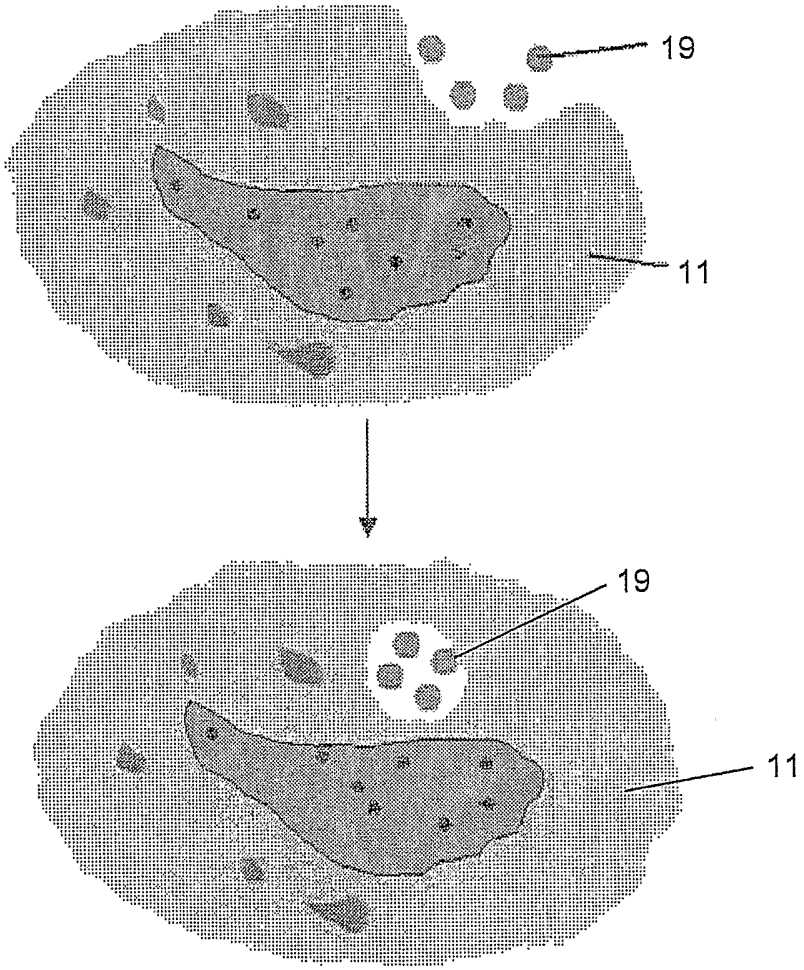


Fig. 13

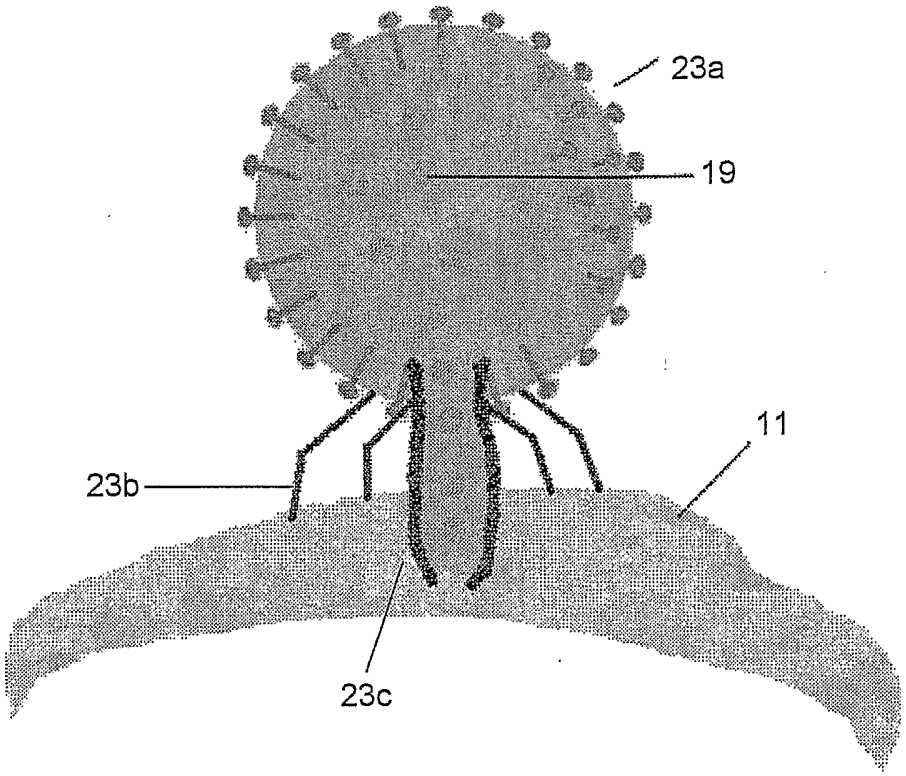


Fig. 14

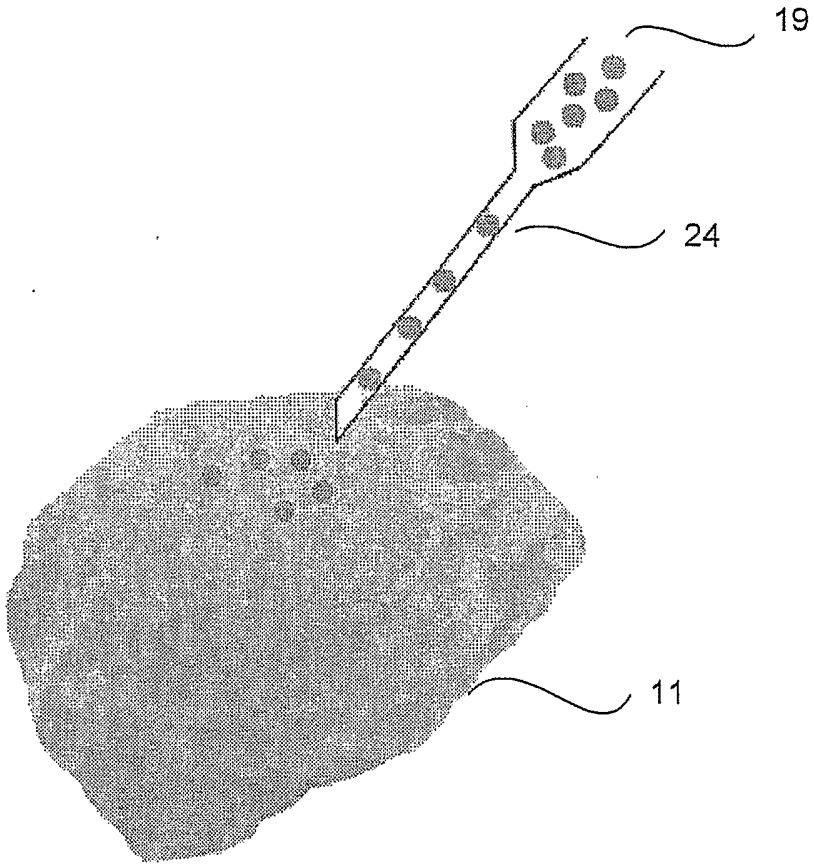


Fig. 15

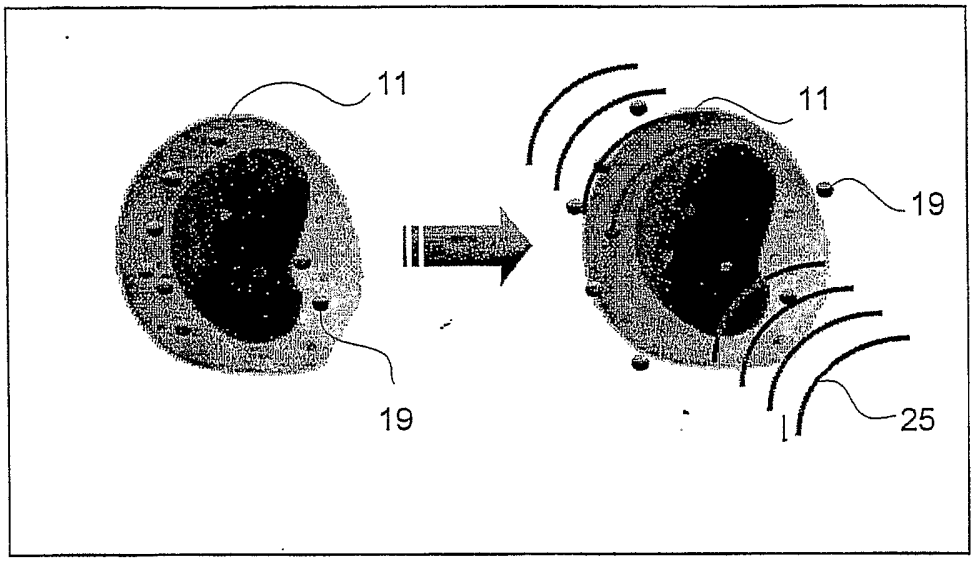


Fig. 16

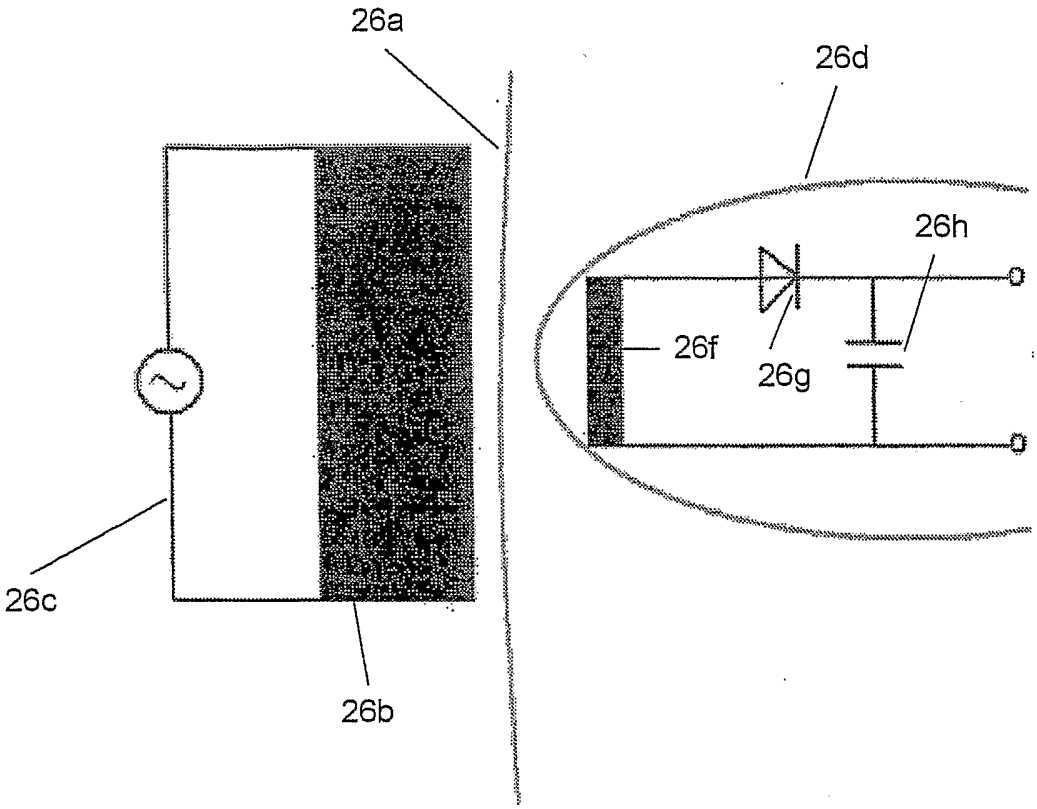


Fig. 17

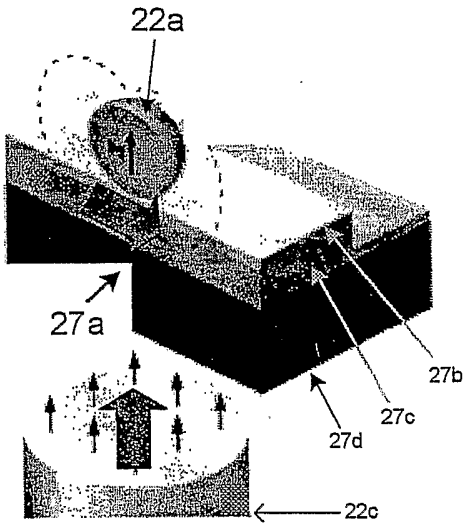


Fig. 18A

Fig. 18B

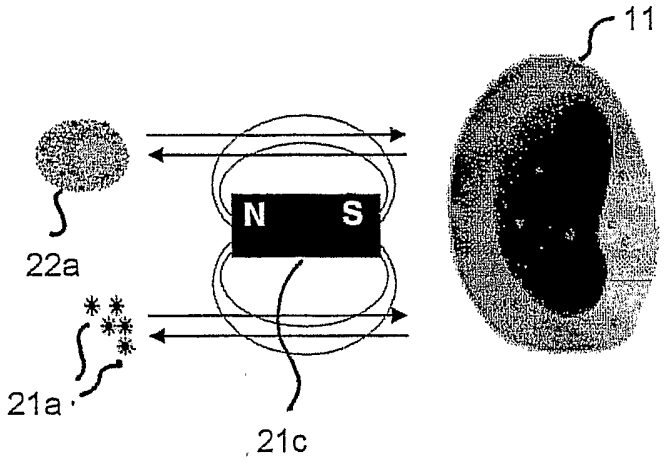


Fig. 19