



---

**Forschungszentrum Karlsruhe**  
in der Helmholtz-Gemeinschaft

---

**Wissenschaftliche Berichte**  
FZKA 7236

# **Häusung von Surface Acoustic Wave Sensoren für die Bioanalytik**

**G. Blaess**

Institut für Mikrostrukturtechnik

Oktober 2006



**Forschungszentrum Karlsruhe**

in der Helmholtz-Gemeinschaft

Wissenschaftliche Berichte

FZKA 7236

# **Häusung von Surface Acoustic Wave Sensoren für die Bioanalytik**

G. Blaess

Institut für Mikrostrukturtechnik

von der Fakultät für Maschinenbau der Universität Karlsruhe (TH)

genehmigte Dissertation

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe

2006

Für diesen Bericht behalten wir uns alle Rechte vor

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH  
Postfach 3640, 76021 Karlsruhe

Mitglied der Hermann von Helmholtz-Gemeinschaft  
Deutscher Forschungszentren (HGF)

ISSN 0947-8620

urn:nbn:de:0005-072367

# Häusung von Surface Acoustic Wave Sensoren für die Bioanalytik

zur Erlangung eines akademischen Grads eines

Doktors der Ingenieurwissenschaften

von der Fakultät für Maschinenbau der  
Universität Karlsruhe (TH)  
genehmigte

Dissertation

von

Dipl.-Ing. Guido Blaess

aus Basel, Schweiz

Tag der mündlichen Prüfung: 21. März 2006

Hauptreferent: Prof. Dr. V. Saile

Korreferent: Prof. Dr. R. Zengerle



## Kurzfassung

# Häusung von Surface Acoustic Wave Sensoren für die Bioanalytik

In dieser Arbeit wurde die Entwicklung einer Verkapselung für einen Surface Acoustic Wave Sensor vorgestellt, der in der Bioanalytik eingesetzt werden soll.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein Gehäuse für einen bestehenden Surface Acoustic Wave Sensor zu entwickeln. Der verkapselte Sensor (im Folgenden Chip genannt) soll in der Bioanalytik eingesetzt und mittels Massenfertigungstechnologien günstig in großen Stückzahlen produziert werden können. Dafür wurden ein bereits bestehender Aufbau eines verkapselten Sensors untersucht und vier verschiedene neue Verkapselungsvarianten entwickelt, die teilweise nur zu Versuchszwecken, andere aber auch für Analytmessungen verwendet wurden. Für die fluidische und elektrische Kontaktierung der Chips erfolgte die Entwicklung entsprechender Messadapter. Zur Charakterisierung der verkapselten Sensoren wurden Gehäuseprototypen größtenteils mittels Stereolithographie hergestellt. Für die elektrische Verbindung zwischen Messadapter und Sensor wurden mittels einer eigenentwickelten 3D-strukturierten Sputtermaske Goldleiterbahnen auf die Gehäuse aufgebracht und anschließend die Goldschichtdicke durch einen chemischen Goldabscheidungsprozess erhöht. Für die elektrische Kontaktierung zwischen dem Sensor und den auf die Gehäuse aufgebrachten Goldleiterbahnen kam Leitsilber oder Leitkleber zur Anwendung. Die Abdichtung des über den Sensor verlaufenden Fluidkanals geschah durch Kleben. Eine der Chipvarianten wurde für den Aufbau eines Sensorarrays entwickelt, so dass mittels Spritzguss die Produktion erster Gehäuse für diese Variante möglich war. Zur Charakterisierung der verkapselten Sensoren wurden Messungen mit zwei der vier Chipvarianten durchgeführt. Es erfolgte die Untersuchung von deren Verhalten in Abhängigkeit von den Einspannungsbedingungen der Chips im Messadapter. Gezeigt wurde auch das Verhalten des verkapselten Sensors bei einer Leitfähigkeitsänderung und bei einer Proteinadsorption. Für die Untersuchungen wurden Messungen mit einer bereits vorhandenen Messmethode, bestehend aus einem unverpackten Sensor in einer Flusszelle, zum Vergleich herangezogen.

## Abstract

# Packaging of Surface Acoustic Wave Sensors for Usage in Bioanalytics

In this work the development of a packaging for a surface acoustic wave sensor, which is being used for bioanalytical measurements, is presented.

Aim of this work was to develop a packaging for an already existing surface acoustic wave sensor. Due to its prospective application in bioanalytics the packaged sensor (herein after also called chip) should be produceable in large amounts by mass production techniques. To achieve this, an already existing design of a packaged sensor was examined and four new packaging types were developed, whereby some were used for experimental purposes only and others for measurements with fluids. An adapter was developed for connecting the chips fluidically and electrically. For the characterization of the packaged sensors the prototypes of the packagings were mostly produced by stereolithography. The electrical connections between the adapter and the sensor were made by sputtering gold conducting paths onto the packagings with the help of a 3D-structured sputtering mask. Afterwards the thickness of the sputtered gold conducting paths was increased by using a chemical gold deposition process. Conducting silver or conducting glue was used for the electrical connection between the sensor and the conducting paths on the packaging. The sealing of the fluid channel, that passes over the sensor surface, was achieved by gluing. One of the chip types was developed for building an array and produced by means of injection molding. To characterize the chips, measurements were made with two of the four chip versions. Their behaviour under the influence of the clamping of the chip was studied. Also the behaviour of the packaged sensor was shown by the measurement of conductivity changes and protein adsorption. The measurements were compared to ones made with an unpackaged sensor in a flow cell.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Gravimetrische Messmethoden.....</b>	<b>6</b>
2.1. QCM-D Biosensoren.....	6
2.2. Cantilever Biosensoren.....	8
2.3. SAW Biosensoren.....	9
<b>3. Theorie der Oberflächenwellen.....</b>	<b>11</b>
3.1. Piezoelektrischer Effekt.....	11
3.2. Oberflächenwellen.....	11
3.2.1. Erzeugung von Oberflächenwellen und Sensorprinzip.....	11
3.2.2. Einflüsse auf die Schallgeschwindigkeit der SAW.....	14
3.2.2.1. Messgröße: Frequenzänderung durch Massenbelegung und Änderung der elastischen Eigenschaften.....	15
3.2.2.2. Substrattemperatur.....	16
3.2.2.3. Dielektrizitätskonstante und elektrische Leitfähigkeit an der Sensoroberfläche.....	17
3.2.2.4. Viskosität der angrenzenden Flüssigkeit.....	18
3.2.2.5. Kraftereinwirkung von außen auf die Sensoroberfläche.....	18
3.2.3. Elektromechanischer Kopplungskoeffizient.....	18
3.2.4. Einfluss des piezoelektrischen Substrats auf die Geschwindigkeit der Oberflächenwelle.....	19
3.2.5. Temperature Coefficient of Delay.....	19
3.2.6. Wellentypen.....	20
3.2.6.1. Rayleigh Wave.....	21
3.2.6.2. Leaky SAW.....	22
3.2.6.3. Shallow Bulk Acoustic Wave.....	23
<b>4. Experimentelles.....</b>	<b>25</b>
4.1. Messprinzip und vorbereitende Einstellungen für Messungen.....	25
4.1.1. Messprinzip.....	25
4.1.2. Transmissionsspektren.....	26

---

4.1.3. Phasenkalibrationskurven.....	26
4.2. Verwendeter SAW-Sensor.....	32
4.3. Bisheriger biosensorischer Aufbau.....	34
4.3.1. Flusszelle.....	34
4.3.2. Probleme der bisherigen Lösung und Motivation für die Verkapselung.....	35
4.4. Messaufbau und Ablauf der Analytmessungen.....	37
4.5. Verwendete Fertigungstechniken.....	40
4.5.1. Fräsen.....	40
4.5.2. Rapid Prototyping.....	40
4.5.3. Stereolithographie.....	41
4.5.4. Abformung.....	43
4.5.4.1. Heißprägen.....	43
4.5.4.2. Spritzgießen.....	44
4.5.5. Kleber und Klebetechniken.....	45
4.5.5.1. Kammerkleben.....	45
4.5.5.2. Kapillarkleben.....	46
4.5.6. Oberflächenbeschichtung durch Sputtern.....	46
4.5.7. Stromlose Goldabscheidung.....	47
<b>5. Grundsätzliche Überlegungen zur Verkapselung des Sensors.....</b>	<b>48</b>
5.1. Mechanische Spannungen.....	48
5.2. Wahl des Kunststoffes.....	48
5.2.1. Chemische Resistenz.....	49
5.2.2. Wasseraufnahme.....	50
5.2.3. Temperatur.....	51
5.3. Wahl des Klebers.....	53
5.3.1. Klebeversuche mit Zweikomponenten-Klebstoffen.....	53
5.3.2. Leitfähige Klebefolie von 3M.....	55
5.4. Bisheriger Ansatz: microTEC-Chips.....	58
5.4.1. Aufbau des Chips.....	58
5.4.2. Eigenschaften der Verkapselung.....	59
<b>6. Die entwickelten Sensorgehäuse.....</b>	<b>61</b>
6.1. Variante 1: gefräste Gehäuse.....	62

---

6.1.1. Versuch 1: Klebertropfen auf flacher Folie um den Kanal verteilt.....	64
6.1.2. Versuch 2: Klebekanal um den Fluidkanal.....	65
6.1.3. Versuch 3: Rahmen um Öffnungen.....	66
6.2. Variante 2: Stereolithographisch hergestellte Gehäuse.....	67
6.2.1. Aufbau der Chips.....	67
6.2.2. Messadapter.....	70
6.3. Variante 3: Array-Gehäuse.....	71
6.3.1. Motivation für die Entwicklung von Array-Chips.....	71
6.3.2. Aufbau der Array-Chips.....	72
6.3.2.1. Gehäuseform.....	72
6.3.2.2. Elektrische Kontaktierung des Sensors bei den Array-Chips.....	75
6.3.3. Vorbereitende Schritte zur Massenproduktion der Array-Gehäuse.....	81
6.3.3.1. Grundsätzliche Überlegungen.....	81
6.3.3.2. Produktion erster Array-Gehäuse mittels Spritzguss.....	82
6.3.4. Messadapter für die Array-Chips.....	84
6.3.4.1. Aufbau des Messadapters.....	84
6.3.4.2. Elektrische Kontaktierung der Chips durch den Messadapter.....	87
6.3.4.3. Untersuchung auf elektrische Störgrößen.....	89
6.4. Variante 4: Block-Gehäuse.....	89
6.5. Bewertung der eigenentwickelten verkapselten Sensoren.....	91
6.5.1. Vorteile.....	91
6.5.2. Nachteile und mögliche Optimierungen.....	91
<b>7. Messungen.....</b>	<b>93</b>
7.1. Grundlegende Messungen zur Charakterisierung der Chips.....	93
7.1.1. Vergleich: Messung mit verpacktem und unverpacktem Sensor.....	93
7.1.2. Messungen mit den Block-Chips (Variante 4).....	95
7.1.2.1. Variation der Sensorposition.....	95
7.1.2.2. Vergleich der Sensoren eines Block-Chips.....	96
7.1.2.3. Vergleich zwischen zwei Block-Chips.....	98
7.2. Anpressdruckabhängigkeit des Messsignals.....	99
7.2.1. Messungen mit der Chipvariante 2.....	99
7.2.1.1. Transmissionsspektren.....	100
7.2.1.2. Phasenkalibrationskurven.....	101

---

7.2.2. Messungen mit den Block-Chips (Variante 4).....	102
7.2.2.1. Transmissionsspektren ohne Fluidanschlüsse.....	103
7.2.2.2. Transmissionsspektren im Anwendungszustand des Adapters.....	105
7.2.2.3. Phasenkalibrationskurven.....	105
7.2.2.4. Analytmessung mit Phosphatpuffer bei Variation des Anpressdrucks.....	106
7.2.3. Diskussion der Messergebnisse.....	108
7.3. Analytmessungen.....	109
7.3.1. Messungen mit Phosphatpuffer als Analyt.....	110
7.3.1.1. Messungen mit der Chipvariante 2.....	110
7.3.1.2. Messungen mit den Block-Chips (Variante 4).....	112
7.3.2. Proteinmessungen mit BSA als Analyt.....	114
7.3.2.1. Messungen mit der Chipvariante 2.....	114
7.3.2.2. Messungen mit den Block-Chips (Variante 4).....	116
7.3.3. Diskussion der Messergebnisse.....	118
7.3.3.1. Phosphatpuffer-Messungen.....	118
7.3.3.2. BSA-Messungen.....	119
<b>8. Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>122</b>
8.1. Zusammenfassung.....	122
8.2. Ausblick.....	126
<b>9. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>130</b>

# 1. Einleitung

An bioanalytischen Messmethoden besteht ein steigender Bedarf mit den größten Anwendungsgebieten in der medizinische Diagnostik, Lebensmittel- und Umweltanalytik [wol03]. Dabei beliefen sich beispielsweise die Ausgaben für die klinische Diagnostik 2001 weltweit auf 22.5 Milliarden US-Dollar. Folgend sind für die drei erwähnten Bereiche beispielhaft konkrete Aufgabenstellungen, Forschungsergebnisse und zukünftige Einsatzgebiete von Biosensoren angeführt:

- Medizinische Diagnostik:

Im Bereich der Medizin werden Biosensoren für Untersuchungen verwendet, die Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand eines Patienten, auf die Prognose und auf adäquate Behandlungsstrategien erlauben. Einige Anwendungsbeispiele für die klinische Diagnostik werden nachfolgend erwähnt: Lactatwertbestimmung [det98][deu03] zur Erkennung von Schockzuständen und zur Überprüfung des Trainingszustands in der Sportmedizin [pos05], Kontrolle der Glucosekonzentration im Blut bei Diabetes mellitus [dzy99][ges04][mou05][new05], Troponinbestimmung zur Diagnose eines Herzinfarkts [zha03][mag98], DNA-Untersuchungen zur Erkennung von Erbkrankheiten [zho01].

- Lebensmittelanalytik:

Nachweis von Pflanzenschutzmittelrückständen in Lebensmitteln [wol03] und Antibiotikarückständen in Milch [str03], Kontrolle des Alterungszustands von Fleisch [wol03], Bestimmung des Reifegrads und der Qualität von Früchten [jaw03], Überwachung von Gärungsprozessen in der Weinherstellung [mei02], Erkennung von gentechnisch veränderten Lebensmitteln [min03].

- Umweltanalytik:

In der Umweltanalytik stellt die Wasserüberwachung ein wichtiges Anwendungsgebiet dar [bon05]: Untersuchung von Gewässern auf Schadstoffe (Schwermetalle, Herbizide) [bar05][eth02][krö05] und Toxine [bar03].

Auf all diesen Gebieten wird Forschung betrieben, doch kommerziell erhältliche und auch erfolgreiche Produkte sind noch kaum vorhanden [mag98][mei02].

Im Allgemeinen dienen Biosensoren dazu, bestimmte Substanzen in einem flüssigen Medium (Analyt) nachzuweisen bzw. zu messen. Der Nachweis geschieht über die Bindung dieser Substanz an die entsprechend modifizierte Sensoroberfläche. Der Sensor (Transducer) wandelt dabei die durch die Substanzen verursachte physikalische (oder chemische) Änderung (z. B. eine Fluoreszenz- oder Massenänderung) in ein elektrisches Messsignal um [hag98][wol03]. Da die Bindungen der Stoffe meist nicht reversibel sind, werden Biosensoren idealerweise möglichst billig als Einwegprodukte konzipiert. Das Anforderungsprofil der Biosensoren beinhaltet, dass die Messungen mit ihnen möglichst schnell und kostengünstig ohne teuren und großen apparativen Aufbau durchgeführt werden können. Bei manchen Anwendungen sind Messungen vor Ort vorteilhaft [ges04][wol03]. Dies erspart auch den zum Teil zeitverbrauchenden, teuren und aufwendigen Probentransport in die entsprechend ausgestatteten Labore. Als Beispiel könnten auch eilige „point of care“ Messungen über den Gesundheitszustand eines Patienten direkt während des Notfalltransports auf dem Weg zum Krankenhaus durchgeführt werden. Somit kann schon in der frühesten Phase mit einer gezielten Behandlung begonnen werden und das Krankenhauspersonal schon vor Ankunft des Patienten genauer über die zu treffenden Maßnahmen informieren werden [mag98]. Außerdem sollen Messungen bei manchen Anwendungen auch von Personal ohne wissenschaftliche Vorkenntnisse durchgeführt werden können.

Eine wichtige Rolle zur Erlangung der zuvor genannten Kriterien spielt dabei die Mikrosystemtechnik. Sie ermöglicht die Herstellung miniaturisierter und kostengünstiger Analysensysteme, die mit geringen Probenvolumen auskommen [ges04][mos01]. Ein solches Analysensystem besteht aus einem Biosensor, der die Probe analysiert und dabei die Messergebnisse entweder direkt oder über eine an den Biosensor angeschlossene Auswertevorrichtung (Messrechner) wiedergibt. Von großer Bedeutung ist dabei die Verpackung des Sensors [ges04]. Denn diese muss eine Schnittstelle zwischen dem Sensor und der Außenwelt in Form von zum Beispiel fluidischen und elektrischen Anschlüssen herstellen. Außerdem muss die Verpackung den Sensor vor äußeren Einwirkungen schützen, andererseits ihn jedoch so umhüllen, dass die meist sehr

sensiblen Sensorstrukturen nicht beschädigt werden.

Es gibt unterschiedliche Detektionsprinzipien für die im Analyten nachzuweisenden Stoffe. Eine Möglichkeit ist der Einsatz eines Surface Acoustic Wave (SAW) Sensors. Unverpackte SAW-Sensoren werden für bioanalytische Messungen auf Forschungsebene eingesetzt [län03] und ein solcher ist Ausgangspunkt dieser Arbeit. Die bisher verwendete Methode, bei der unverpackte SAW-Sensoren für Messungen benutzt werden, ist für den Einsatz außerhalb einer Forschungseinrichtung nicht sehr praktikabel. Dies hat seine Ursache in der sehr aufwendigen Handhabung des Sensors, da er vor Einlage in eine Flusszelle (für die Durchführung von Messungen) keinerlei Schutz vor Staub und Kratzern besitzt. Beides würde das Messsignal beeinträchtigen. Dadurch und durch die geringe Größe der Sensoren sind weitere Hilfsmittel für die praktische Anwendung notwendig. Ein weiterer Nachteil besteht in der bisherigen Fluidführung bei der Beprobung in der Flusszelle. Dabei wird während der Messung die gesamte Sensorfläche inklusive der elektrischen Kontakte von einer Flüssigkeitsschicht bedeckt. Dies führt zu einer kapazitiven Kopplung, die durch den Anpressdruck des Adapterdeckels stark variiert. Deshalb ist die Reproduzierbarkeit der Messungen auch durch die verwendete elektrische Kontaktierung limitiert.

Ziel dieser Doktorarbeit ist die Herstellung einer eigenentwickelten Verpackung für SAW-Sensoren. Mit diesen verpackten Sensoren, die nachfolgend auch als Chips bezeichnet werden, sollen Messungen im Bereich der Bioanalytik möglich sein. Die Chips sind als Einwegprodukte vorgesehen. Die Verkapselung der Sensoren sollte deshalb möglichst kostengünstig mittels Massenfertigungstechnologien hergestellt werden können. Außerdem soll die Verkapselung die Sensoren fluidisch und elektrisch kontaktieren sowie eine einfache und zuverlässige Handhabbarkeit der Chips ermöglichen. Für Messungen müssen diese in einen Adapter gelegt werden, der die Analytmessungen durch seine fluidische und elektrische Kontaktierung des Chips erst erlaubt. Die verpackten Sensoren sollen als Array betrieben werden können, um verschiedene Stoffe in nur einem Messzyklus bestimmen zu können.

Konzeptionell gliedert sich diese Arbeit in vier Hauptteile:

- 1) Im ersten theoretischen und experimentellen Teil (Kapitel 2 bis 5) werden zunächst in Kürze alternative, gravimetrische Messmethoden und Sensorsysteme vorgestellt. Danach wird auf die Theorie der Oberflächenwellen eingegangen. Im experimentellen Teil werden die in der Arbeit verwendeten Fertigungstechnologien erläutert. Es wird auf das Messprinzip eingegangen, das zum Einsatz des SAW-Sensors für bioanalytische Messungen verwendet wurde, sowie die bisherige Umsetzung dieses Messprinzips zur Anwendung von unverpackten Sensoren für Analytmessungen vorgestellt. Dabei werden auch die Probleme dieses bisherigen biosensorischen Messaufbaus aufgezeigt. Die Entwicklungskriterien für eine Verkapselung und ein bisheriger Ansatz zur Verpackung der SAW-Sensoren werden dargestellt. Dabei hatte die Firma microTEC den Auftrag, die in der Arbeit verwendeten Sensoren in ein Gehäuse zu verpacken. Bei dem von ihnen verwendeten Herstellungsverfahren war zu erwarten, dass verpackte Sensoren in kleineren Stückzahlen schnell produziert werden können. Anhand dieser Chips konnte die prinzipielle Machbarkeit des Vorhabens untersucht und daraus Erkenntnisse für die Eigenentwicklungen gewonnen werden.
  
- 2) Im anschließenden zweiten Teil dieser Arbeit (Kapitel 6) geht es darum, eigenentwickelte Verkapselungen als Alternative zu denen von microTEC zu entwerfen und zu produzieren. Aufgrund des von microTEC zur Verkapselung von Sensoren verwendeten Verfahrens war schon im Vorfeld die Schlussfolgerung möglich, dass damit eine Massenherstellung der Chips zu aufwendig und letztlich zu teuer sein würde. Deshalb wurde nach einer alternativen Methode für die Produktion von Chips gesucht. Um eine eigene Verpackung für den SAW-Sensor zu entwickeln, wurden verschiedene Verkapselungsvarianten untersucht, in die der Sensor eingebaut wurde. Aufbauend auf den Erkenntnissen der ersten Gehäusevarianten wurde auch ein Chip entwickelt, der zukünftig in einem Array betrieben werden kann. Für Messungen mit den verpackten Sensoren mussten geeignete Messadapter entwickelt werden, um die Chips mit der nötigen Messelektronik und Fluidik zu verbinden.
  
- 3) Im dritten Teil der Arbeit (Kapitel 7) werden die Messungen aufgezeigt, welche mit zwei der vorgestellten Chipvarianten durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich um Messungen zur Charakterisierung des Messsystems und auch um einen Proteinnachweis als Beispiel einer einfachen Anwendung des Biochips.



- 4) Der vierte und letzte Teil (Kapitel 8) beinhaltet die Zusammenfassung mit einer Auflistung der aus der Gehäuseherstellung und aus den Messungen gewonnenen Erkenntnisse. Desweiteren wird ein Ausblick auf mögliche und auch nötige Modifikationen der Verkapselung gegeben.

## 2. Gravimetrische Messmethoden

In diesem Kapitel werden drei gravimetrische Biosensorprinzipien für die Messung in flüssigen Medien vorgestellt und jeweils ein kommerziell erhältliches System dazu angeführt. Die Funktionsweisen von Biosensoren sind sehr unterschiedlich. Die Detektion der an die Sensoroberfläche bindenden Moleküle kann beispielsweise über eine Fluoreszenzänderung [lig98], Formänderung [dat04], kalorimetrisch [ram01][tad04] oder auch amperometrisch [har01][har05][suz05] geschehen. Die nachfolgend vorgestellten drei Biosensorarten beruhen in zwei Fällen auf einem ähnlichen bzw. in einem Fall auf dem gleichen Detektionsprinzip wie bei einem SAW-Sensor. Dieses basiert auf einer periodischen, mechanischen Deformation in Form von Wellen bzw. Schwingungen der Oberfläche oder des Volumens, wobei die Frequenz dieser Deformation von einer Massenlagerung an den Sensor abhängt. Zu beachten ist jedoch, dass bei dem in dieser Arbeit vorgestellten Aufbau Analytmessungen online, das heißt direkt in einem Prozessstrom in Echtzeit durchgeführt werden können. Bei den zum Vergleich vorgestellten Methoden ist dies oft nicht der Fall. Stattdessen werden Proben des Analyten entnommen und beispielsweise mittels einer Pipette auf die Sensoroberfläche transferiert, um anschließend offline die Reaktion zu messen.

### 2.1. QCM-D Biosensoren

Die Quartz Crystal Microbalance (QCM) besteht aus zwei Elektroden, zwischen denen sich eine einige 100  $\mu\text{m}$  dünne Quarzscheibe mit einem Durchmesser von bis zu mehreren Zentimetern befindet (Abb. 2.1). Durch Anlegen einer Wechselspannung an den Elektroden wird der piezoelektrische Quarzkristall zum Schwingen

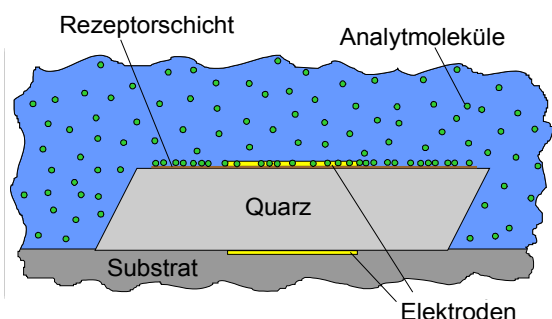


Abb. 2.1: Prinzip einer QCM

angeregt [edv05]. Die Quarzoberfläche wird mit einer selektiven Rezeptorschicht beschichtet, so dass sich nur die nachzuweisenden Analytmoleküle an die Sensoroberfläche binden. Gemessen wird die Änderung der Resonanzfrequenz, die durch

die Massenanlagerung der Analytmoleküle an die Sensoroberfläche bewirkt wird.

Nach Ausschaltung der externen Schwingungsanregung wird die Schwingung des Quarzes durch die Flüssigkeit gedämpft [höö98]. Auch die selektive Beschichtung mit der Massenanlagerung der Analytmoleküle beeinflusst jedoch die Dämpfung. Diese Dissipation (D) kann dazu genutzt werden, die Viskoelastizitätsänderung der angelagerten Schicht zu ermitteln.

Bei dieser Messmethode kann also die Massen- und Viskoelastizitätsänderung einer Schicht bestimmt werden.

Nachteile gegenüber dem SAW Prinzip bestehen hier darin, dass der Quarz frei schwingen können muss und somit nicht beliebig in einem Gehäuse befestigt werden kann. Außerdem ist die Resonanzfrequenz für typische QCM's viel geringer (nur bis zu einigen 10 MHz) als für SAW-Sensoren. Eine niedrigere Resonanzfrequenz bedeutet eine geringere Sensitivität auf die angelagerte Masse (siehe auch Kapitel 3.2.2.1) im Vergleich zu den in dieser Arbeit verwendeten SAW-Sensoren [déj03][sch05]. Die Resonanzfrequenz und somit die Sensitivität können zwar durch dünnere Quarzschichten erhöht werden [per99], dies macht den Sensor jedoch brüchiger und erschwert somit seine Herstellung und Handhabung.

Biosensoren, basierend auf QCM Sensoren, wurden beispielsweise auf ihre Nutzbarkeit zum Nachweis von Salmonellen in Lebensmitteln [vod00] und von gentechnisch veränderten Lebensmitteln [min03] untersucht. Ebenso wurde Forschung über den Einsatz von Biosensoren zur Feststellung von durch Gendefekte verursachte Krankheiten betrieben [zho01]. Die Messung einer Proteinadsorption [mar03] konnte ebenso aufgezeigt werden. Als Beispiel eines kommerziell erhältlichen Systems stellt die Firma Q-Sense (42677 Västra Frölunda, Schweden) ein Sensorsystem her, das AT-Quarz mit einer Arbeitsfrequenz von 5 MHz verwendet.

## 2.2. Cantilever Biosensoren

Ein Cantilever Biosensor basiert auf einem bis zu mehreren 100  $\mu\text{m}$  langen, einige zehn Mikrometer breiten und einige 100 nm dicken Balken [dat04][lec05]. Dieser besteht meist aus Silizium oder Siliziumnitrid. Der Balken ist an einem Ende mit dem Substrat verbunden, während sein anderes Ende frei steht (Abb. 2.2). Er wird vom

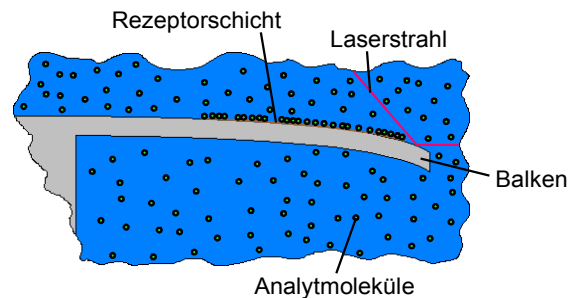


Abb. 2.2: Prinzip eines Cantilever Sensors

Analyten umströmt. Durch unterschiedliche Beschichtungen der Balkenoberfläche können die Analytmoleküle selektiv gebunden werden. Die Detektion der Moleküle wird dann meist durch Messung einer (oder beider) der folgenden zwei Messgrößen erfasst:

- Durchbiegung („static mode“)

Die Durchbiegung entsteht dadurch, dass die zusätzlich an den Balken angelagerte Masse der Analytmoleküle Oberflächenspannungen bewirkt [maj01][dat04]. Bei Anwendung eines Cantilever Sensors als Biosensor in einem flüssigen Medium wird meist dieses Messprinzip benutzt [lec05].

- Änderung der Resonanzfrequenz („dynamic mode“)

Die zusätzlich an den Balken angelagerte Masse der Analytmoleküle bewirkt eine Änderung der Resonanzfrequenz des schwingenden Balkens [dat04]. Aufgrund der durch die Flüssigkeit verursachten starken Dämpfung wird dieses Prinzip jedoch selten in der Biosensorik angewendet [bra05].

Das Auslesen der Durchbiegung bzw. der Schwingungsfrequenz [lec05] erfolgt meist piezoresistiv über die Änderung des elektrischen Widerstands in Abhängigkeit von der Durchbiegung oder optisch über die Ablenkung eines von der Balkenoberfläche reflektierten Laserstrahls. Ein Nachteil der oft verwendeten optischen Auslesung ist, dass diese relativ aufwendig ist und durch das den Cantilever umgebende flüssige Medium beeinträchtigt wird.

Weitere Nachteile des Cantilever Biosensors gegenüber einem SAW Biosensor sind die Folgenden:

- Die Schwingung des Cantilevers wird durch das ihn umgebende flüssige Medium stark gedämpft (beim Betrieb in „dynamic mode“), was den Messvorgang erschwert.
- Wenn die Messung bei einem kontinuierlichen Fluss des Analyten durchgeführt wird,

kann der in den Fluidkanal hineinragende Balken Verwirbelungen der Flüssigkeit und Luftblasen erzeugen. Ein schwingender Balken würde diese Effekte (Verwirbelungen, Luftblasenbildung) noch verstärken und beides könnte die Messung beeinträchtigen.

- Der Herstellungsprozess ist durch das Ätzen des Balkens aufwendiger.
- Das Probenvolumen ist im Vergleich zu den Möglichkeiten mit einem SAW Biosensor noch relativ hoch. Als Beispiel wird bei einem System der Firma Concentris (4012 Basel, Schweiz) ein Flusszellenvolumen von 5  $\mu\text{l}$  angegeben.

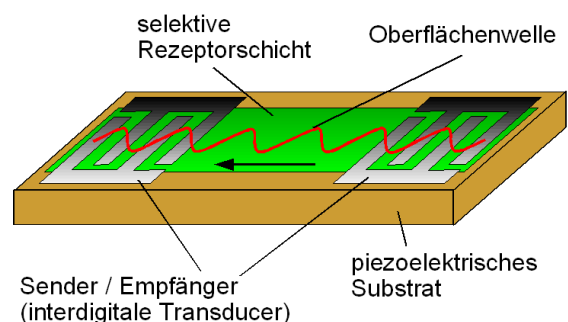
Zusätzliche Schwierigkeiten bestehen auch hinsichtlich der Vermeidung eines Driftens der Balkenverbiegung und der Reproduzierbarkeit der Messungen [gro02].

Ein Vorteil des Cantilever Biosensors besteht darin, dass durch photolithographische Strukturierung mehrere Balken auf kleinstem Raum als Array aufgebaut werden können.

Forschung zur Anwendung von Cantilever Biosensoren wird unter anderem betrieben bei der Beschichtung eines Sensors mit Antikörpern, um diesen als Immunosensor einsetzen zu können [gro02]. Konkretere Anwendungsbeispiele sind die Detektion von Biomarkern [heg03], die Detektion von Pestiziden [tam03], der Einsatz als Glucose-Sensor [thu04] oder auch die Messung von Bakterienwachstumsraten für die Lebensmittel- und Umweltanalytik [heg05]. Ein kommerziell erhältliches Cantilever Biosensorsystem wird zum Beispiel von der Firma Concentris (4012 Basel, Schweiz) hergestellt.

## 2.3. SAW Biosensoren

Bei einem SAW Biosensor (SAW = Surface Acoustic Wave) wird eine Oberflächenwelle von einem auf der Sensoroberfläche befindlichen Sender zu einem Empfänger gesendet (siehe Abb. 2.3). Das Detektionsprinzip basiert auf einer durch eine Massenlagerung an die Sensoroberfläche verursachten Änderung der Oberflächenwellen-



**Abb. 2.3:** Prinzip eines SAW-Sensors

geschwindigkeit. Eine selektive Rezeptorschicht auf der Sensoroberfläche bewirkt, dass die Analytmoleküle an die Sensoroberfläche binden und somit zur Signaländerung beitragen.

Die Vorteile von SAW-Sensoren sind:

- Mit SAW-Sensoren kann bei hohen Resonanzfrequenzen gearbeitet werden (mehrere 100 MHz), wodurch eine hohe Sensitivität erreicht werden kann (siehe Kapitel 3.2.2.1)
- Da eine durch einen SAW-Sensor erzeugte Welle entlang der Oberfläche läuft, ist sie im Vergleich zu einem schwingenden Volumen in Form einer QCM oder eines Cantilevers weniger anfällig für Störungen an der Unterseite und an den Seiten des Substrats. Demzufolge ist eine einfachere Verkapselung der SAW-Sensoren möglich bei gleichzeitig geringerer Beeinträchtigung der Messung durch das Gehäuse.
- Das Fluid kann ungehindert durch einen Kanal geführt werden ohne Beeinträchtigung von Seiten eines in den Kanal hineinragenden Sensors (Cantilever, QCM). Dies reduziert unter anderem die Möglichkeit einer Luftblasenbildung im Analyten.

In dieser Arbeit kommt ein SAW-Sensor zum Einsatz. Es gibt jedoch verschiedene Wellentypen, die zur Anwendung kommen können (siehe Kapitel 3.2.6), und unterschiedliche Ansätze für die Nutzung der Sensoren in der Biosensorik. Als Anwendungsbeispiele der SAW-Sensoren wurden mögliche Sensorbeschichtungen für den Einsatz des SAW Bauelements als Immunosensor aufgezeigt [déj03][län03]. Zur Detektion von Bakterien wurde ein Biosensor, basierend auf Love-Wellen (siehe Kapitel 3.2.6.3), vorgestellt [how00]. Desweiteren erfolgte die Darstellung eines Ansatzes für die Verwendung von SAW-Sensoren zur Geschmackserkennung (Unterscheidung von Fruchtsäften) [kon94]. Beispielsweise stellt S-sens analytics (D-53175 Bonn), eine vom Center of Advanced European Studies and Research (caesar) gegründete Firma, ein Biosensorsystem basierend auf einem SAW-Sensorarray her. Dieses Array besteht aus einem Quarzchip, der fünf SAW-Sensorelemente enthält, und wird, wie auch beim Messaufbau in dieser Arbeit, bei kontinuierlichem Fluss des Analyten betrieben.

## 3. Theorie der Oberflächenwellen

### 3.1. Piezoelektrischer Effekt

Der piezoelektrische Effekt [ask96] wurde 1880 von Jacques und Pierre Curie entdeckt. Einige Isolatoren erzeugen eine elektrische Spannung zwischen ihren gegenüberliegenden Flächen, wenn sie einer mechanischen Spannung ausgesetzt werden. Dies nennt man Piezoelektrizität. Dieser Effekt tritt bei einigen Keramiken, Kristallen und auch einigen Polymeren auf und ist umkehrbar, so dass auch eine elektrische Spannung eine mechanische Verformung bewirkt. Piezoelektrische Materialien bestehen aus polaren Molekülen (Dipole). Wenn eine elektrische Spannung auf dieses Material wirkt, werden diese Moleküle entsprechend dem elektrischen Feld gestreckt oder gestaucht, so dass gesamthaft eine Streckung bzw. Stauchung des Materials stattfindet. Es handelt sich dabei also um polarisierte Materialien, die eine unsymmetrische Struktur aufweisen. Ein Beispiel für einen piezoelektrischen Kristall ist Quarz.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

Eine mechanische Deformation durch Krafteinwirkung bei einem piezoelektrischen Substrat bewirkt ein elektrisches Feld in diesem Material. Umgekehrt bewirkt ein von außen angelegtes elektrisches Feld eine mechanische Deformation des Materials.

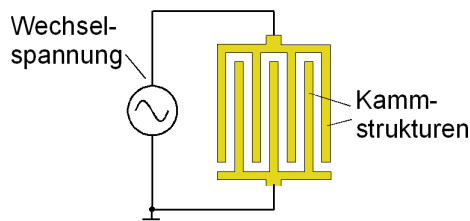
### 3.2. Oberflächenwellen

#### **3.2.1. Erzeugung von Oberflächenwellen und Sensorprinzip**

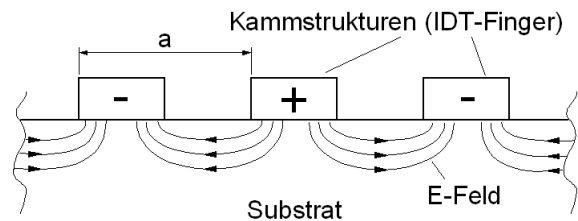
Akustische Oberflächenwellen (Surface Acoustic Waves = SAW's) können allgemein in elastischen Festkörpern mit freien Oberflächen erzeugt werden [cam98]. Es sind mechanische Wellen, die sich entlang der Oberfläche eines Festkörpers bewegen und nur ca. eine Wellenlänge tief in den Festkörper eindringen. Sie werden bei den hier verwendeten Sensoren durch zwei metallische, ineinandergreifende Kammstrukturen (sogenannter Interdigital Transducer = IDT) erzeugt, die durch einen photolithographischen

Strukturierungsprozess auf ein poliertes, piezoelektrisches Substrat aufgebracht wurden. Auf die eine Kammstruktur wird dann ein Wechselspannungssignal gegeben und die andere wird auf Massepotential gelegt (Abb. 3.1), wodurch ein periodisch sich änderndes elektrisches Feld zwischen den unterschiedlich geladenen Fingern entsteht (Abb. 3.2). Dies bewirkt ein abwechselndes Zusammenziehen und Strecken des Substrats, bedingt durch seine piezoelektrischen Eigenschaften. Auf diese Weise wird die Oberflächenwelle im Substrat erzeugt. Es gibt jedoch verschiedene Typen von Oberflächenwellen. Auf diese wird später in Kapitel 3.2.7 eingegangen. Die Frequenz  $f_0$  der Oberflächenwelle, die sich mit einer Geschwindigkeit  $v_0$  fortbewegt, wird über den Abstand der einzelnen Fingerstrukturen eingestellt (siehe auch Abb. 3.2):

$$f_0 = \frac{v_0}{2a} \quad \text{und somit auch} \quad \lambda_0 = 2a$$



**Abb. 3.1:** Kammstrukturen eines IDT's.



**Abb. 3.2:** Schematische Darstellung der elektrischen Felder im Substrat zwischen den IDT-Fingern.

Das Prinzip des SAW-Sensors basiert darauf, dass auf dem Sensorsubstrat zwei dieser IDT's nebeneinander aufgebracht werden (siehe Abb. 3.3). Dabei dient der eine IDT als Sendetransducer und der andere als Empfänger. Beim Sender wird das Wechselspannungssignal in eine Oberflächenwelle umgewandelt und in das Substrat ausgesendet. Die ankommende Welle bewirkt im Substrat durch seine piezoelektrische Eigenschaft und somit durch das elektrische Feld Ladungsverschiebungen, die in den Fingerstrukturen des Empfängers wiederum ein Wechselspannungssignal erzeugen. SAW Bauelemente können dabei als sogenannte "delay lines" (deutsch: Verzögerungsleitung) oder als Resonatoren betrieben werden:

- Die Verzögerungsleitung (Abb. 3.3) wird typischerweise, wie der Name schon andeutet, dazu verwendet, ein elektrisches Signal zu verzögern. Dies ist dadurch möglich, dass im Vergleich zu einem elektrischen Signal die akustische Oberflächenwelle eine viel



kleinere Ausbreitungsgeschwindigkeit besitzt. Somit kann ein elektrisches Signal in eine Oberflächenwelle umgewandelt und auf der Laufstrecke zwischen den zwei IDT's verzögert werden. Dabei findet nur eine geringe Frequenzselektion statt, so dass im Vergleich zum als nächstes beschriebenen Resonator ein relativ breites Frequenzspektrum (inklusive Nebenmoden) am Empfangs-IDT ankommt. Die Frequenzselektion kann jedoch verbessert werden, indem die Anzahl der Finger erhöht wird.

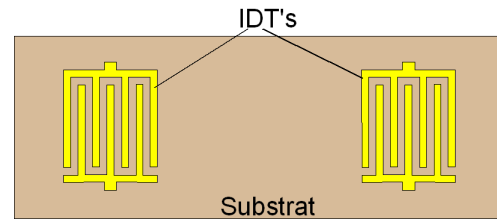


Abb. 3.3: Verzögerungsleitung

- Beim Resonator liegen die Sende- und Empfangs-IDT's näher beieinander als bei der Verzögerungsleitung und auf den beiden Außenseiten befinden sich Reflektorstrukturen (Abb. 3.4). Diese Reflektorstrukturen werden auf das Substrat aufgebracht und bewirken, dass ein

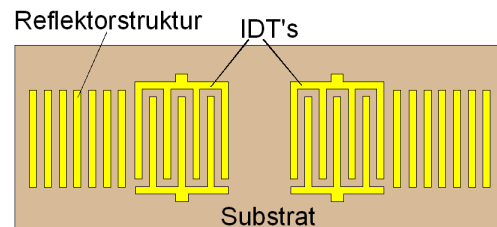


Abb. 3.4: Resonator

Wellenanteil mit einer bestimmten Frequenz reflektiert wird. Die reflektierte Frequenz wird über den Balkenabstand bestimmt. Jeder der Balken reflektiert einen kleinen Teil der Welle. Somit bewirkt eine Erhöhung der Balkenanzahl, dass ein größerer Anteil der Welle reflektiert wird. Auf diese Weise kann erreicht werden, dass nur eine bestimmte Wellenfrequenz (und passende Nebenmoden) mit geringer Dämpfung an den Empfangs-IDT gelangt und dass alle anderen erzeugten Frequenzen im Vergleich dazu stark gedämpft ankommen. Dies entspricht einem Bandpass mit einem schmalen Frequenzband.

Wird der Sensor als frequenzbestimmendes Element in einem Oszillatorschaltkreis verwendet (siehe Kapitel 4.1.1), dann gilt folgender Zusammenhang zwischen Frequenzänderung und Schallgeschwindigkeitsänderung der Oberflächenwelle [jos88][mar89][rap91]:

$$\frac{\Delta f}{f_0} \approx \frac{\Delta v}{v_0}$$

Die relative Frequenzänderung  $\Delta f / f_0$  bei der Resonanzfrequenz  $f_0$  entspricht annähernd

der relativen Schallgeschwindigkeitsänderung  $\Delta v / v_0$  bei der entsprechenden Geschwindigkeit  $v_0$ . Der SAW-Sensor wird für Analytmessungen an eine Messelektronik angeschlossen. Gemäß der späteren Beschreibung in Kapitel 4.1.3 kann mit dieser durch einen Phasenschieber die Phasenposition des Oszillators variiert werden. Diese Variation erlaubt die Einstellung einer geeigneten Phasenposition für die verschiedenen Analytmessungen. Deshalb muss die obige Gleichung um einen Faktor  $c(\varphi)$  erweitert werden. Dieser ist abhängig von der durch den Phasenschieber eingestellte Phase  $\varphi$ :

$$\frac{\Delta f}{f_0} = c(\varphi) \frac{\Delta v}{v_0}$$

### **3.2.2. Einflüsse auf die Schallgeschwindigkeit der SAW**

Die Schallgeschwindigkeit  $v_0$  einer SAW hängt von mehreren Größen ab. Dazu gehören die Massenbelegung der Sensoroberfläche, elastische Größen, die Temperatur des Sensorsubstrats, der Druck auf die Sensoroberfläche sowie Viskosität und Leitfähigkeit des an die Oberfläche angrenzenden Mediums. Eine Änderung einer oder mehrerer dieser Größen bewirkt also eine Änderung der Schallgeschwindigkeit  $\Delta v$  der SAW. Dieser Zusammenhang kann durch folgende Gleichung beschrieben werden [ric85][bar00]:

$$\frac{\Delta v}{v_0} = \frac{1}{v_0} \left( \frac{\partial v}{\partial m} \Delta m + \frac{\partial v}{\partial c} \Delta c + \frac{\partial v}{\partial T} \Delta T + \frac{\partial v}{\partial \varepsilon} \Delta \varepsilon + \frac{\partial v}{\partial \sigma} \Delta \sigma + \frac{\partial v}{\partial \eta} \Delta \eta + \frac{\partial v}{\partial F} \Delta F + \dots \right)$$

$v_0$ : Schallgeschwindigkeit vor der Änderung     $\varepsilon$ : Dielektrizitätskonstante

$m$ : Massenbelegung an der  
Substratoberfläche

$\sigma$ : elektrische Leitfähigkeit an der Oberfläche

$\eta$ : Viskosität

$c$ : elastische Konstanten

$F$ : äußere Kräfte auf die Oberfläche

$T$ : Substrattemperatur

### 3.2.2.1. Messgröße: Frequenzänderung durch Massenbelegung und Änderung der elastischen Eigenschaften

Wie später noch in Kapitel 4.1.1 beschrieben wird, wird der Sensor für Messungen mit einer selektiven Schicht versehen und die durch die daran angelagerten Analytmoleküle verursachte Massenänderung gemessen. Im Vergleich zum darunterliegenden Substrat ist die selektive Schicht akustisch weicher, so dass die Oberflächenwelle in diese hineinläuft. Damit aus der in diese Schicht laufende Welle keine Volumenwelle wird, muss außerdem die Dicke der Schicht sehr klein sein im Vergleich zur Wellenlänge der Oberflächenwelle. Somit läuft die Welle weiterhin größtenteils im Substrat, wird dabei aber von Veränderungen in der selektiven Schicht beeinflusst. Diese Beeinflussung wird durch eine Massenbelegung der Analytmoleküle an der Schicht verursacht und bewirkt eine Änderung der elastischen Eigenschaften  $\Delta G$  und der Massenbelegung. Beides hat eine Änderung der Resonanzfrequenz  $df$  zur Folge. Die elastischen Eigenschaften werden durch die Lamé Konstanten ausgedrückt. Die Massenbelegung kommt in Form einer Änderung der Beschichtungsdichte  $\Delta \rho$  zum Ausdruck. Der Zusammenhang zwischen  $\Delta G$ ,  $\Delta \rho$  und  $df$  kann für eine Rayleighwelle durch folgende Gleichung beschrieben werden [rap91]:

$$df = f_0^2 h \left[ \frac{4k_2}{v_s^2} \Delta G - (k_1 + k_2) \Delta \rho \right] \quad \text{mit} \quad G = \frac{\mu(\lambda + \mu)}{\lambda + 2\mu}$$

$f_0$ : Resonanzfrequenz im Grundzustand ohne zusätzlich angelagerte Masse

$h$ : Schichtdicke

$v_s$ : Geschwindigkeit der Oberflächenwelle im Substrat ohne Beschichtung

$k_1, k_2$ : Materialkonstanten, die für viele Substratmaterialien in der Literatur vorliegen

$\mu, \lambda$ : Lamé Konstanten der Beschichtung

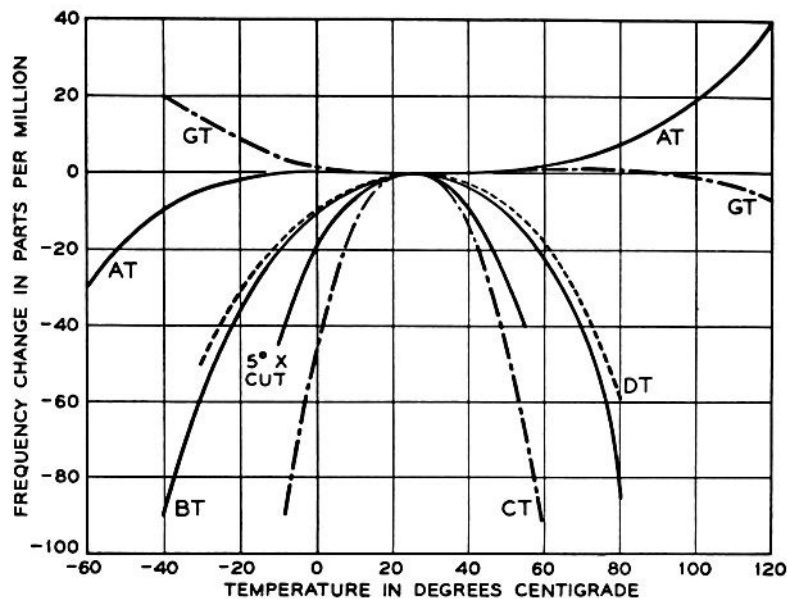
Die Resonanzfrequenz  $f_0$  geht als quadratischer Term in die Gleichung ein, so dass die Empfindlichkeit quadratisch mit steigender Frequenz zunimmt. Dies bedeutet, dass für das Erreichen einer hohen Messempfindlichkeit auch eine hohe Resonanzfrequenz des Sensors erforderlich ist.

Aus der Gleichung wird ersichtlich, dass eine Erhöhung der elastischen Größe  $\Delta G$  eine Steigerung der Resonanzfrequenz zur Folge hat. Eine Erhöhung der Massenbelegung der

Schicht  $\Delta\rho$  bewirkt hingegen eine Verringerung der Resonanzfrequenz. Diese beiden Effekte sind somit gegenläufig. Bei einer Analytmessung muss berücksichtigt werden, dass durch den Analyten Änderungen der elastischen Größe  $\Delta G$  verursacht werden können. Somit kann das Messsignal einer Massenbindung an die Sensoroberfläche durch die Änderungen von  $\Delta G$  abgeschwächt werden. Es wäre sogar denkbar, dass sich die beiden Effekte gegenseitig aufheben und folglich eine Messung der Massenänderung verhindern.

### 3.2.2.2. Substrattemperatur

Die Substrateigenschaften eines piezoelektrischen Kristalls und somit auch die Geschwindigkeit bzw. Frequenz der Oberflächenwelle ist von der Temperatur abhängig. Der Zusammenhang zwischen Temperatur und Resonanzfrequenz ist am Beispiel eines Quarzkristall für verschiedene Kristallschnitte in Abb. 3.5 zu sehen.



**Abb. 3.5:** Änderung der Resonanzfrequenz von Quarz in Abhängigkeit von der Temperatur. Die Kurven sind für verschiedene Kristallschnitte dargestellt [mas64].

Die in Abb. 3.5 dargestellte Temperaturabhängigkeit der Resonanzfrequenz  $f(T)$  der Oberflächenwelle lässt sich in Form einer um  $T_0$  entwickelten Reihe darstellen [mas64]:

$$\frac{f(T)}{f_0} = 1 + a_1(T - T_0) + a_2(T - T_0)^2 + a_3(T - T_0)^3 + \dots$$

$f_0$ : Resonanzfrequenz bei  $T_0$ ,  $T$ : Substrattemperatur

Dabei wird  $T_0$  Kompensationspunkt genannt. Für die meisten Kristallschnitte in Abb. 3.5 dominiert der quadratische Term dieser Gleichung, so dass die geringste Temperaturabhängigkeit im Bereich des Extremums des Kurvenverlaufs bei  $T_0$  zu finden ist.

Da die zur Erzeugung von Oberflächenwellen verwendeten piezoelektrischen Kristalle anisotrop sind, ist auch die Temperaturabhängigkeit der Wellenfrequenz je nach Propagationsrichtung der Welle unterschiedlich. Um ein möglichst temperaturstabiles Signal zu erhalten, muss also ein Kristall, Kristallschnitt und Laufrichtung gewählt werden, bei denen im Bereich der Raumtemperatur möglichst geringe Änderungen der Schallgeschwindigkeit erreicht werden können. Gefordert ist somit, dass  $T_0$  möglichst im Bereich der Raumtemperatur liegt.

### 3.2.2.3. Dielektrizitätskonstante und elektrische Leitfähigkeit an der Sensoroberfläche

Eine Oberflächenwelle ist bei einem piezoelektrischen Substrat mit einem elektrischen Feld verbunden. Dadurch kann das an die Sensoroberfläche angrenzende Medium dieses Feld und somit auch die Welle beeinflussen. Über die elektromechanische Kopplung, die noch in Kapitel 3.2.4 näher erläutert wird, bestehen also auch von Seiten der Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_F$  und der elektrischen Leitfähigkeit  $\sigma_F$  der Flüssigkeit Auswirkungen auf die Schallgeschwindigkeit  $v_0$  der Welle. Dieser Zusammenhang wird durch folgende Gleichung gezeigt [joss92]:

$$\frac{\Delta v}{v_0} = -\frac{K^2}{2} \left( \frac{\epsilon_S}{\epsilon_S + \epsilon_F} \right) \left( \frac{\sigma_F^2}{\sigma_F^2 + \omega^2 (\epsilon_S + \epsilon_F)^2} \right)$$

$\Delta v$ : Änderung der Schallgeschwindigkeit

$v_0$ : Schallgeschwindigkeit vor der Änderung

$K$ : elektromechanischer Kopplungskoeffizient  
des Sensorsubstrats

$\omega$ :  $2 \pi f$  mit Frequenz  $f$  der Welle

$\sigma_F$ : Leitfähigkeit der Flüssigkeit

$\epsilon$ : Dielektrizitätskonstante des Substrats  
(S) bzw. der Flüssigkeit (F)

#### 3.2.2.4. Viskosität der angrenzenden Flüssigkeit

Auch die Viskosität des über den Sensor laufenden Analyten beeinflusst die Schallgeschwindigkeit der Oberflächenwelle. Bei einer elektrisch kurzgeschlossenen Oberfläche lässt sich der Viskositätseinfluss  $\eta_f$  einer Flüssigkeit auf die Geschwindigkeitsänderung  $\Delta v$  der Oberflächenwelle folgendermaßen beschreiben [kon93]:

$$\frac{\Delta v}{v_0} = -\frac{v_0 v_2^2}{4 \omega P} \left( \sqrt{\frac{\omega \rho_f \eta_f}{2}} - \sqrt{\frac{\omega \rho_{f0} \eta_{f0}}{2}} \right)$$

$\rho_{f0} / \eta_{f0}$ : Dichte / Viskosität der Flüssigkeit vor der Änderung (Referenzflüssigkeit)

$\rho_f / \eta_f$ : Dichte / Viskosität der zu messenden Flüssigkeit

$P$ : Leistungsdichte

$v_2$ : Teilchengeschwindigkeit senkrecht zur Propagationsrichtung der Welle und parallel zur Substratoberfläche

$\omega$ :  $2 \pi f$  mit Frequenz  $f$  der Welle

$v_0$ : Schallgeschwindigkeit vor der Änderung

#### 3.2.2.5. Krafteinwirkung von außen auf die Sensoroberfläche

Die Elastizitätskonstanten (Elastizitätstensor) des Sensorsubstrats hängen von einer äußeren Krafteinwirkung auf die Sensoroberfläche ab. Eine Änderung der Elastizitätskonstante bedeutet, dass die Teilchenauslenkung des Substrats und somit auch die Welleneigenschaften verändert werden.

#### 3.2.3. Elektromechanischer Kopplungskoeffizient

Der elektromechanische Kopplungskoeffizient  $K$  ist ein Maß dafür, wie effizient bei einem piezoelektrischen Material ein elektrisches Signal bzw. ein elektrisches Feld in mechanische Deformationsenergie in Form der Oberflächenwelle umgewandelt werden kann. Im Gegensatz zu einer Volumenwelle kann der elektromechanische Kopplungskoeffizient bei Oberflächenwellen nur experimentell bestimmt werden

[rap91][wes96][cam98]:

$$K^2 = 2 \frac{\Delta v}{v_0}$$

Dabei ist  $\Delta v$  die Geschwindigkeitsänderung gegenüber  $v_0$ , wenn die freie Oberfläche, an der die Welle sich bewegt, von einer dünnen, elektrisch leitenden Folie abgedeckt wird, so dass ein Kurzschluss des elektrischen Feldes entsteht. Die Geschwindigkeit ohne Folie ist  $v_0$ .

### **3.2.4. Einfluss des piezoelektrischen Substrats auf die Geschwindigkeit der Oberflächenwelle**

Wie schon in Kapitel 3.1 erwähnt, ist durch den piezoelektrischen Effekt eine mechanische Deformation, hier in Form einer Oberflächenwelle, mit dem elektrischen Feld gekoppelt. Das elektrische Feld in einem piezoelektrischen Substrat bewirkt eine "piezoelektrische Versteifung" des Substrats. Dadurch erhöht sich die Schallgeschwindigkeit der Oberflächenwelle. Der Zusammenhang zwischen Schallgeschwindigkeit der Welle und Versteifung des Substrats kann mit folgender Gleichung beschrieben werden [rap91]:

$$v_{\text{piezo}} = \sqrt{\frac{C_{\text{steif}}}{\rho}}$$

$v_{\text{piezo}}$ :	Schallgeschwindigkeit im piezoelektrischen Substrat
$\rho$ :	Massendichte des piezoelektrischen Substrats
$C$ :	Elastizitätstensor
$C_{\text{steif}}$ :	piezoelektrisch versteifter Elastizitätstensor
$K$ :	piezoelektrischer Kopplungskoeffizient

$$C_{\text{steif}} = C(1 + K^2)$$

Dies bedeutet, dass je stärker die Kopplung zwischen den mechanischen und piezoelektrischen Größen ist, desto größer ist auch die Wellengeschwindigkeit im piezoelektrischen Substrat.

### **3.2.5. Temperature Coefficient of Delay**

Der Temperature Coefficient of Delay (TCD) [cam98][che95] ist ein Maß für die Temperaturabhängigkeit der Signallaufzeit einer Oberflächenwelle und wird oft zur

Charakterisierung eines SAW-Bauelements verwendet. Der TCD ist definiert als:

$$\alpha_T = \frac{1}{\tau} \frac{d\tau}{dT} = \frac{1}{L} \frac{dL}{dT} - \frac{1}{v_0} \frac{dv_0}{dT} \quad \text{mit } \tau = \frac{L}{v_0}$$

$\alpha_T$  in [ppm/°C]

Dabei ist  $\alpha_T$  der TCD und  $\tau$  die Zeit, die die Welle bei einer Verzögerungsleitung von Sende-IDT zum Empfangs-IDT braucht. Bei einem Resonator müssen für  $\tau$  noch die Laufzeiten der Welle berücksichtigt werden, die durch mehrfache Reflexionen der Welle zwischen den Reflektorfingern entstehen. Diese bewirken eine größere Zeit  $\tau$  im Vergleich zur Verzögerungsleitung [rap98].  $L$  ist hier der Abstand zwischen den IDT's und  $v_0$  die Geschwindigkeit der Welle.  $T$  ist die Temperatur des Substrats. Der erste Term ist die Änderung des IDT Abstands in Abhängigkeit von der Temperatur. Der zweite Term ist die Änderung der Wellengeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Temperatur. In diesem zweiten Term kann  $dv/v_0$  auch durch den Zusammenhang  $\Delta v/v_0 \approx \Delta f/f_0$  mit der Reihenentwicklung für die Temperaturabhängigkeit der Resonanzfrequenz aus Kapitel 3.2.2.2 in Beziehung gebracht werden.

Ein kleiner TCD bedeutet damit geringe Temperaturabhängigkeit der Wellenfrequenz. Eine geringe Temperaturabhängigkeit ist besonders dann von Bedeutung, wenn der Sensor in einem Oszillatorschaltkreis verwendet wird, da durch die sonst entstehende Phasenänderungen eine geringe Stabilität der Resonanzfrequenz vorhanden ist.

Als Beispiele sind in Tab. 3.1 (Kapitel 3.2.7.1) und Tab. 3.2 (Kapitel 3.2.7.2) einige Werte für den TCD bei verschiedenen Substratmaterialien und Kristallschnitten angegeben.

### **3.2.6. Wellentypen**

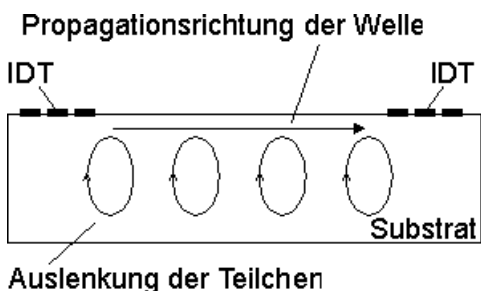
Es gibt verschiedene Typen von Oberflächenwellen [cam98][flo87][rap91]. Diese unterscheiden sich in den Ausbreitungseigenschaften der Welle und hängen vom Substratmaterial und dessen Kristallschnitt ab. In den folgenden Kapiteln werden einige Wellenarten beschrieben.



### 3.2.6.1. Rayleigh Wave

Die Rayleighwelle (benannt nach ihrem Entdecker Lord Rayleigh) ist eine echte akustische Oberflächenwelle (Surface Acoustic Wave = SAW), die ausschließlich an der Substratoberfläche propagiert. Die Deformation des Substrats besteht bei isotropen Materialien aus einer Komponente parallel zur Propagationsrichtung der Welle und einer größeren Komponente normal zur Substratoberfläche. Die Deformationsvektoren liegen also in der Ebene, die von der Propagationsrichtung der Welle und der Substratoberflächennormalen aufgespannt wird. Unter Einfluss der Welle bewegt sich ein Punkt des Substrats auf einer elliptischen Bahn. Es handelt sich also um eine elliptisch polarisierte Welle (Abb. 3.6). In das Substratinnere bewegt sie sich exponentiell abklingend nur bis in eine Tiefe einiger akustischer Wellenlängen. Ihre Phasengeschwindigkeit ist nicht von der Frequenz abhängig, sondern ist konstant. Die Welle kann auch in anisotropen Materialien existieren. Sie kann dann jedoch in einigen von den oben genannten Eigenschaften abweichen.

Durch die Bewegungskomponente normal zur Substratoberfläche ist dieser Wellentyp nicht für Messungen in Flüssigkeiten geeignet, da ein zu großer Teil der Wellenenergie in der Flüssigkeit verloren geht und diese somit eine hohe Dämpfung bewirkt.



**Abb. 3.6:** Schematische Darstellung einer Rayleigh Welle: Die Welle läuft von links nach rechts, wobei die Teilchen, aus denen das Substrat besteht, sich elliptisch innerhalb der Papierebene bewegen.

Einige Beispiele für typische Rayleighwellen-Materialien mit den zugehörigen Eigenschaften sind in Tab. 3.1 aufgelistet.

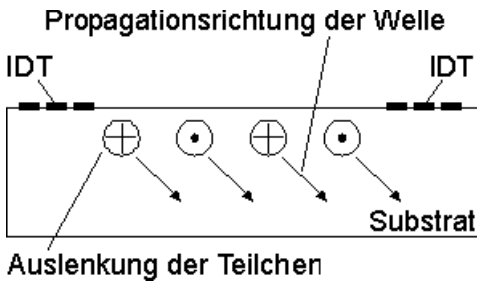
<b>Material</b>	<b>Kristall Schnitt</b>	<b>SAW Lauf- richtung</b>	<b>Geschwin- digkeit [m/s]</b>	<b><math>K^2</math> [%]</b>	<b><math>\alpha_T</math> [ppm/°C]</b>	<b><math>\epsilon_r</math></b>
Quarz	ST	X	3158	0.11	0 (bei 25 °C)	3.8
LiNbO <sub>3</sub>	Y	Z	3488	4.5	94	39
LiTaO <sub>3</sub>	77.1° rot. Y	Z'	3254	0.72	35	43

**Tab. 3.1:** Materialien mit den zugehörigen Welleneigenschaften bei Anregung von Rayleighwellen [cam98][goo05][kor05][län03].

### 3.2.6.2. *Leaky SAW*

Bei der Leaky SAW (LSAW) handelt es sich um eine horizontal polarisierte Scherwelle, die zwar an der Substratoberfläche entlang läuft, jedoch auch als Volumenwelle in das Substrat abtaucht und somit keine echte Oberflächenwelle ist (Abb. 3.7). Die Energie der Welle wird somit nicht an der Oberfläche gehalten, sondern dissipiert in die Volumenwelle. Die Auslenkungskomponenten liegen hier senkrecht zur Ausbreitungsrichtung und parallel zur Substratoberfläche. Eine Auslenkungskomponente, die senkrecht zur Substratoberfläche und somit in den Raum außerhalb des Substrats zeigt, gibt es nicht. Man erhält diesen Wellentyp, indem bestimmte andere Kristallschnitte oder auch nur andere Propagationsrichtungen der Welle im Vergleich zu Rayleighwellen gewählt werden. Zwei Beispiele hierfür sind in Tab. 3.2 angegeben. Weitere Eigenschaften dieses Typs und Vorteile gegenüber einer Rayleighwelle sind folgend aufgeführt:

- Bei diesem Wellentyp liegt Dispersion vor, was bedeutet, dass die Phasengeschwindigkeit von der Frequenz abhängt.
- Je nach Kristall und Kristallschnitt kann die LSAW eine höhere Geschwindigkeit als die Rayleighwelle haben [cam98]. Das hat zur Folge, dass bei gleichen IDT-Fingerabständen eine höhere Wellenfrequenz erreicht werden kann. Andererseits kann bei größeren Fingerabständen dieselbe Frequenz wie bei Rayleighwellen erreicht werden, was je nach Herstellungsprozess eine Erleichterung der IDT Produktion bedeuten könnte.
- Bei einigen Kristallschnitten ist eine bessere Temperaturstabilität als bei Rayleighwellen gegeben.
- Es sind höhere  $K^2$  Werte im Vergleich zu Rayleighwellen möglich. Dies ist auch anhand der  $K^2$  Werte aus Tab. 3.1 und 3.2 zu sehen. Beim Vergleich der Werte von  $\text{LiNbO}_3$  und  $\text{LiTaO}_3$  sind die Werte für die Leaky SAW höher als bei den Rayleighwellen.
- Da die Welle in das Substrat abtaucht, ist sie weniger anfällig für Störungen auf der Substratoberfläche. Außerdem ist durch das Abtauchen die Energiedichte der LSAW geringer als bei Rayleighwellen, was das Arbeiten bei höheren Energien ermöglicht. Das bedeutet jedoch auch, dass die Laufstrecke der Welle kurz gehalten werden muss, da sonst eine zu große Laufstreckendämpfung auftritt.



**Abb. 3.7:** Schematische Darstellung einer Leaky SAW: Die Welle läuft von links nach rechts, taucht dabei jedoch in das Substrat ein. Die Teilchen, aus denen das Substrat besteht, bewegen sich senkrecht zur Papierebene.

Material	Kristall Schnitt	SAW Lauf- richtung	Geschwin- digkeit [m/s]	$K^2$ [%]	$\alpha_T$ [ppm/°C]
LiNbO <sub>3</sub>	64° rot. Y	X	4478	11.3	-81
LiTaO <sub>3</sub>	36° rot. Y	X	4112	4.7	-32

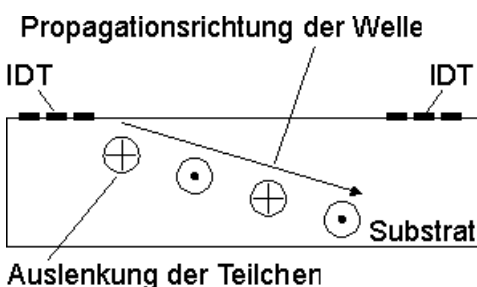
**Tab. 3.2:** Materialien mit den zugehörigen Welleneigenschaften bei Anregung von Leaky SAW's [cam98].

### 3.2.6.3. Shallow Bulk Acoustic Wave

Auch die Shallow Bulk Acoustic Wave (SBAW) ist eine horizontal polarisierte Scherwelle (HPSW). Wie bei der Leaky SAW handelt es sich dabei um keine echten Oberflächenwelle. Die SBAW hat dieselben Eigenschaften wie die Leaky SAW (siehe Kapitel 3.2.7.2). Abweichend von letzterer taucht die SBAW jedoch longitudinal in das Substrat ab. SBAW's können in mehrere Arten unterteilt werden:

- Surface Skimming Bulk Wave

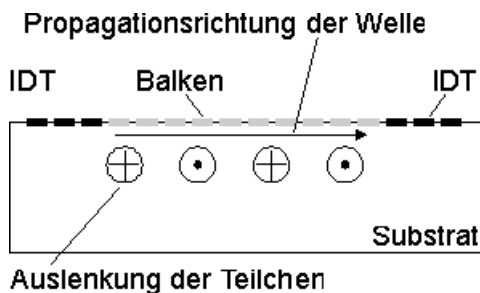
Die Surface Skimming Bulk Wave (SSBW) taucht mit zunehmender Laufstrecke immer weiter in das Substrat ein und wird somit zu einer Volumenwelle (Abb. 3.8). Dies bedeutet, dass die Dämpfung an der Oberfläche mit zunehmender Strecke stärker wird. Um diesen Wellentyp zu erhalten, sind piezoelektrische Kristalle und Kristallschnitte geeignet, bei denen es eine große piezoelektrische Kopplung für die SH Volumenwelle und eine nur geringe bis gar keine Kopplung für die Oberflächenwelle gibt.



**Abb. 3.8:** Schematische Darstellung einer SSBW: Die Welle läuft von links nach rechts, taucht dabei jedoch zunehmend in das Substrat ein. Die Teilchen, aus denen das Substrat besteht, bewegen sich senkrecht zur Papierebene.

### – Surface Transverse Wave

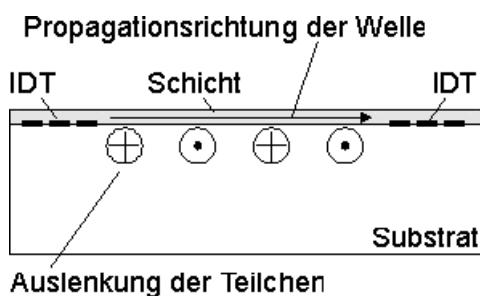
Bei der Surface Transverse Wave (STW) handelt es sich eigentlich um eine Surface Skimming Bulk Wave, bei der die Energie der Welle möglichst an der Oberfläche gehalten werden soll ("energy trapping"). Dies wird durch periodisch angeordnete, metallische Balken zwischen dem Sender IDT und Empfänger IDT erreicht (Abb. 3.9). Diese Balken haben dieselben Abstände wie die IDT's. Es handelt sich also um eine Volumenwelle, die jedoch durch die Massenbeladung der Oberfläche (in Form der Balken) an der Substratoberfläche gehalten wird. Dies verringert die Laufstreckendämpfung der Welle. Die periodisch angeordneten Balken bewirken außerdem, dass nur die Frequenz mit der entsprechenden Periodizität an die Oberfläche gebunden wird. Durch die zusätzliche Massenbelegung wird jedoch die Geschwindigkeit der Welle reduziert und ist somit langsamer als die SSBW.



**Abb. 3.9:** Schematische Darstellung einer STW: Die Welle läuft von links nach rechts, wobei die Teilchen, aus denen das Substrat besteht, sich senkrecht zur Papierebene bewegen. Die Welle wird durch periodisch angeordnete Balken an der Oberfläche gehalten.

### – Love-Wave

Diese Wellenart ist nach ihrem Entdecker A. E. H. Love benannt, der sie als einen Erdbebenwellentyp entdeckte. Ähnlich wie bei den STW wird auch hier die SSBW an der Oberfläche gehalten. Dies geschieht jedoch mittels einer durchgehenden Beschichtung der Oberfläche zwischen den IDT's (Abb. 3.10). Damit die Welle entlang bzw. in dieser Schicht läuft und somit an der Oberfläche gehalten wird, muss dessen Geschwindigkeit in der Beschichtung geringer sein als im darunterliegenden Substrat. Dies wird dadurch erreicht, dass die Beschichtung, die in der Größenordnung von einer Wellenlänge liegt, die Wellenbewegung beeinflusst.



**Abb. 3.10:** Schematische Darstellung einer Love Welle: Die Welle läuft von links nach rechts, wobei die Teilchen, aus denen das Substrat besteht, sich senkrecht zur Papierebene bewegen. Die Welle wird durch eine dünne Schicht an der Oberfläche gehalten.

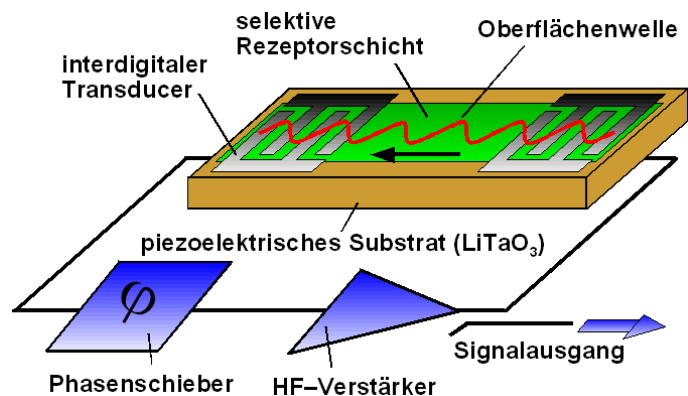
## 4. Experimentelles

### 4.1. Messprinzip und vorbereitende Einstellungen für Messungen

#### 4.1.1. Messprinzip

In der SAW-Biosensorik geht es darum, eine durch die Analytmoleküle verursachte Massenänderung an die Sensoroberfläche zu messen. Dafür wird auf die Sensoroberfläche eine selektive Rezeptorschicht aufgebracht [bar00][län03][rap99]. Der Analyt mit den zu detektierenden und somit zur Rezeptorschicht passenden Moleküle fließt über die Sensoroberfläche. Dabei findet an dieser eine Bindung der Moleküle statt, was eine Massenänderung der Sensoroberfläche bewirkt. Diese Massenänderung hat eine Änderung der Schallgeschwindigkeit der Oberflächenwelle und somit deren Frequenz zur Folge (siehe Kapitel 3.2.2.1). Gemessen wird also eine Frequenzänderung, welche durch die an die Sensoroberfläche anbindenden Moleküle verursacht wird.

Der SAW-Sensor wird als frequenzbestimmendes Element in einen Oszillatorschaltkreis (Abb. 4.1) eingebaut. Das am Empfangs-IDT ankommende Signal wird verstärkt und wieder als Eingangssignal auf den Sende-IDT gegeben. Der in dieser Arbeit verwendete Sensor wurde als Resonator konstruiert, so dass möglichst nur eine Frequenz, die Resonanzfrequenz, den



**Abb. 4.1:** Prinzip des Oszillatorschaltkreises mit SAW-Sensor als frequenzbestimmendes Element.

Empfangs-IDT erreicht und durch den Oszillatorschaltkreis verstärkt wird. Da die Resonanzfrequenz auch von der Temperatur abhängt, wird ein zweiter SAW-Sensor in einem weiteren Oszillator als Referenzelement verwendet. Dieser Referenzsensor mit der Bezeichnung R2632 wird von der Firma Siemens/EPCOS (D-81617 München) produziert und hat eine Resonanzfrequenz von  $f_0 = 433.9$  MHz. Somit können Temperatureinflüsse auf die Messungen reduziert werden, indem die Differenzfrequenz aus diesen beiden Messungen gebildet und als Messsignal ausgegeben werden. Außerdem wird auf diese

Weise das sehr hochfrequente Signal auf wenige Megahertz herunterkonvertiert und kann somit leichter weiterverarbeitet werden. Die Frequenzmessung geschieht im 1 s Takt mit einer Auflösung von 1 Hz. Die Software, die dieses Differenzsignal registriert, nimmt als Referenzwert den ersten Messpunkt. Dieser Startwert wird dann von allen nachfolgenden Messwerten subtrahiert. Dadurch sind die dargestellten Messkurven nur noch relative Änderungen gegenüber dem Referenzpunkt und liegen im Bereich von Kilohertz. Am Beispiel einer Messung mit bidestilliertem Wasser als Trägerstrom und Phosphatpuffer als Analyt würde also der erste Messwert für bidestilliertes Wasser als Startwert genommen. Wenn dann Phosphatpuffer die Sensoroberfläche passiert, ist die von der Software dargestellte Frequenzänderung die Differenz der mit Phosphatpuffer gemessenen Werte minus den Startwert.

#### **4.1.2. Transmissionsspektren**

Um die Frequenzspektren (Amplituden- und Phasenspektren) der unverpackten Sensoren und der Chips aufnehmen zu können, wurden diese in die jeweiligen Messadapter gelegt. Der Messadapter wurde dann an einen Netzwerkanalysator (Hewlett Packard 8712es) angeschlossen. Mit dem Netzwerkanalysator erfolgt die Darstellung der Dämpfung und Phase des SAW-Sensors in Abhängigkeit von der Frequenz. Gemessen wurden die Transmissionsspektren im Arbeitsbereich des Sensors meist zwischen 422 MHz und 432 MHz.

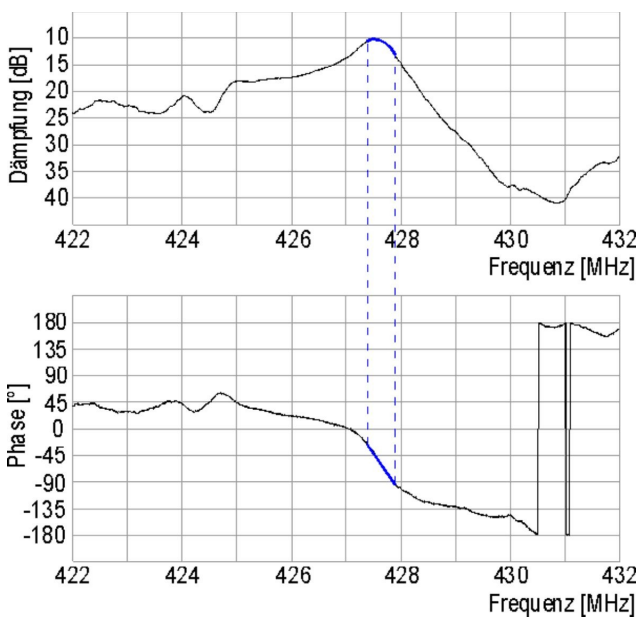
#### **4.1.3. Phasenkalibrationskurven**

Der Kurvenbereich des Frequenzspektrums, in dem sich die Resonanzfrequenz  $f_0$  des Sensors befindet, zeichnet sich durch seine niedrige Dämpfung und hohe Phasensteilheit aus (siehe Abb. 4.2). Eine hohe Phasensteilheit (Phase  $\varphi$ ) im Resonanzpunkt bedeutet eine hohe Güte  $Q$  des SAW-Bauelements [rap98]:

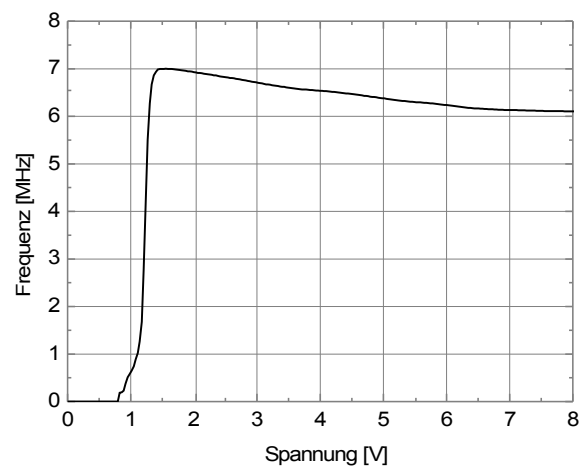
$$Q = 2\pi f_0 \tau \quad \text{mit Signallaufzeit } \tau \text{ bei } f=f_0: \quad \tau = \frac{-1}{2\pi} \frac{d\varphi}{df} \quad (\text{siehe auch Kapitel 3.2.5})$$

Die Resonanzfrequenz ist somit in Abb. 4.2 in einem Phasenbereich mit großem  $\Delta\varphi / \Delta f$  zu

finden. Sie hängt jedoch von der Phasenposition des Oszillators ab. Das Messprinzip beruht darauf, dass die Phase konstant gehalten und die Frequenzänderung gemessen wird. Ein starkes Phasenrauschen kann jedoch ein starkes Frequenzrauschen während einer Analytmessung verursachen und diese dadurch erschweren. Zwecks möglichst guter Messergebnisse sollte daher trotz Phasenänderung  $\Delta\varphi$  nur eine möglichst kleine und somit nicht störende Frequenzänderung  $\Delta f$  auftreten ( $\Delta f / \Delta\varphi$  klein). Um in einen solchen Phasenbereich zu gelangen, kann die Phasenposition durch den im Oszillatorschaltkreis vorhandenen Phasenschieber (siehe Abb. 4.1) variiert werden. Dabei erfolgt mit Hilfe einer Software die Spannungseinstellung an einer im Schaltkreis vorhandenen Kapazitätsdiode, über welche die Phase bestimmt wird. Diese Spannung ist somit proportional zur Phase und wird in der Messelektronik gespeichert. Eine Beispielkurve für einen Frequenzverlauf in Abhängigkeit von der Spannung, eine sogenannte Phasenkalibrationskurve, wird in Abb. 4.3 gezeigt. Je größer der mögliche Phasenvariationsbereich ist, also der Bereich mit möglichst flach verlaufender Kurve, um so stabiler ist der Oszillator.

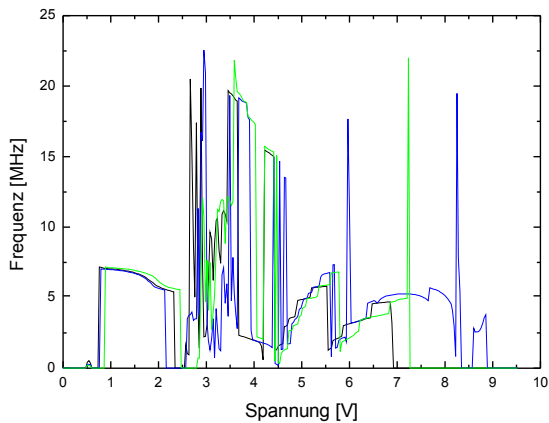


**Abb. 4.2:** Transmissionsspektrum eines Sensors mit Luft gemessen. Im Phase-Frequenz-Graphen (unten) ist im blau markierten Bereich die größte Steilheit der Kurve und somit  $\Delta f / \Delta\varphi$  am kleinsten. Der Arbeitspunkt sollte daher in diesem Bereich liegen. Die Dämpfung für die entsprechende Frequenz kann im oberen Graphen abgelesen werden.

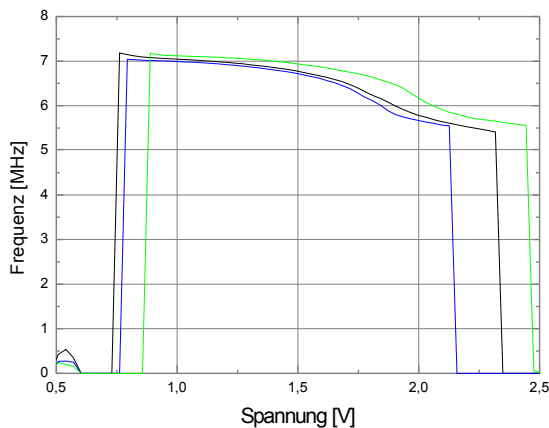


**Abb. 4.3:** Frequenzverlauf für einen Sensor in einer Pufferlösung in Abhängigkeit von der Spannung, die proportional zur Phase ist. Zu sehen ist das Differenzsignal zwischen Messsensor und Referenzsensor.

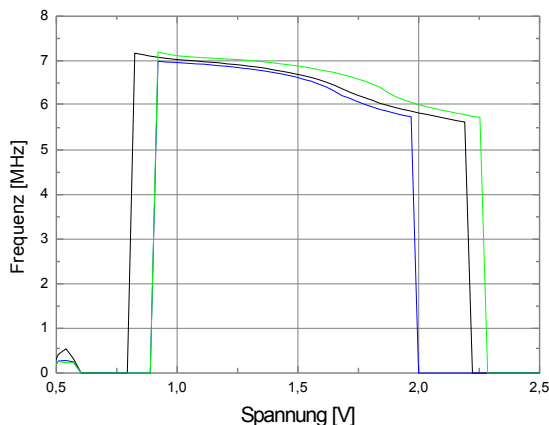
Bevor eine Analytmessung möglich ist, muss somit noch der Arbeitspunkt des Sensors eingestellt werden. Zielsetzung ist es dabei, einen Punkt zu finden, der eine gute Stabilität des Oszillators gewährleistet, und das Frequenzrauschen gering zu halten, um dadurch eine möglichst große Sensitivität zu erreichen. Gleichzeitig muss auf die Wahl eines Arbeitspunkts geachtet werden, der für alle den Sensor passierenden Flüssigkeiten geeignet ist. Im Folgenden wird dieser Einstellungsvorgang anhand von drei verpackten Sensoren und eines unverpackten Sensors erklärt.



**Abb. 4.4:** Phasenkalibrationskurven von drei Sensoren eines Block-Chips, gemessen mit bidestilliertem Wasser.



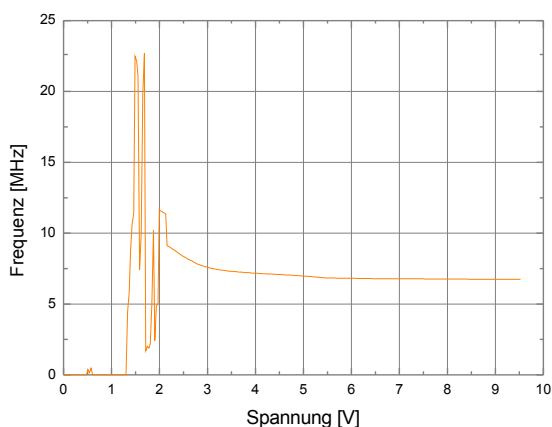
**Abb. 4.5:** Phasenkalibrationskurven von drei Sensoren eines Block-Chips, gemessen mit bidestilliertem Wasser. Gezeigt wird der Bereich zwischen 0.5 V und 2.5 V.



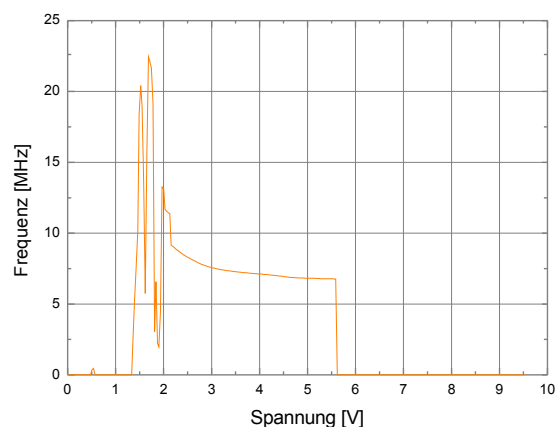
**Abb. 4.6:** Phasenkalibrationskurven von drei Sensoren eines Block-Chips, gemessen mit Phosphatpuffer. Gezeigt wird der Bereich zwischen 0.5 V und 2.5 V.



Vor den Analytmessungen werden die Phasenkalibrationskurven der Sensoren an Trägerstrom und Analyt aufgenommen. Im folgenden Beispiel handelt es sich beim Trägerstrom um bidestilliertes Wasser und beim Analyten um Phosphatpuffer. Die Phasenkalibrationskurven von drei verpackten Sensoren, gemessen mit bidestilliertem Wasser, sind in Abb. 4.4 dargestellt. Zu sehen ist dort, dass die Sensoren unterhalb von 0.75 V und auch oberhalb von 2.5 V nicht für Messungen verwendet werden können, da im unteren Spannungsbereich ( $< 0.75$  V) überhaupt keine Signale bzw. im oberen Spannungsbereich ( $> 2.5$  V) nur starke Frequenzschwankungen vorhanden sind. Der Funktionsbereich der Sensoren liegt somit zwischen einer Spannung von 0.75 V und 2.5 V (siehe Abb. 4.5). In Abb. 4.6 werden die Sensorkurven derselben Sensoren jedoch bei Beprobung mit Phosphatpuffer aufgezeigt. Dargestellt wird, wie schon in Abb. 4.5, der Bereich zwischen 0.5 V und 2.5 V, da auch hier bei höheren Spannungswerten ein ähnliches Verhalten wie mit bidestilliertem Wasser zu beobachten ist.



**Abb. 4.7:** Phasenkalibrationskurven eines unverpackten Sensors in einer Flusszelle, gemessen mit bidestilliertem Wasser.

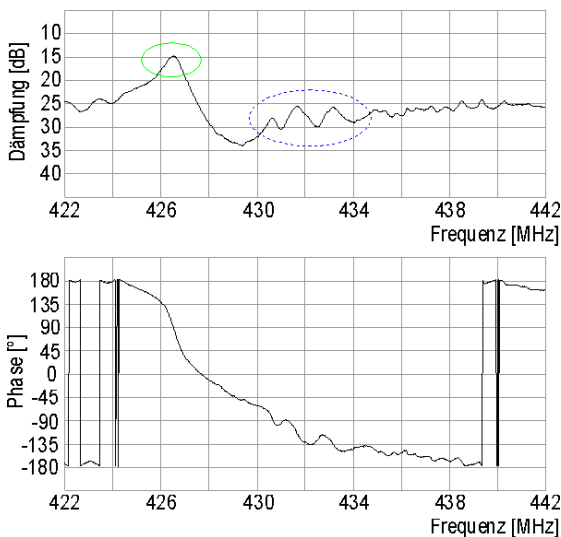


**Abb. 4.8:** Phasenkalibrationskurven eines unverpackten Sensors in einer Flusszelle, gemessen mit Phosphatpuffer.

Im Vergleich zu den verpackten Sensoren zeigen die entsprechenden Phasenkalibrationskurven beim unverpackten Sensor einen anderen Verlauf. Für Letzteren wird in Abb. 4.7 der Kurvenverlauf gemessen mit bidestilliertem Wasser, in Abb. 4.8 gemessen mit Phosphatpuffer dargestellt. In beiden Kurvenverläufen ist ein Bereich zu sehen, in dem starke Frequenzschwankungen vorhanden sind, wie es auch bei den verpackten Sensoren der Fall ist. Im Gegensatz zu diesen liegt der erwähnte Schwankungsbereich (siehe Abb. 4.7 und 4.8) hier jedoch am Anfang der Spannungsskala zwischen ca. 1.25 V und 2.25 V und ist somit auch schmaler. Der Spannungsbereich, in

dem der unverpackte Sensor für Messungen verwendet werden kann, liegt oberhalb von 2.25 V und erweist sich im Vergleich zu den verpackten Sensoren als viel breiter. Mit bidestilliertem Wasser (Abb. 4.7) verläuft er bis zu einer maximalen Spannung von ca. 9.5 V. Dabei nimmt die Steigung der Frequenzkurve mit zunehmender Spannung immer mehr ab. Bei der Messung mit Phosphatpuffer (Abb. 4.8) ist die Kurve jedoch nach 5.5 V wieder bei 0 MHz angelangt. Die Kurven verlaufen wie bei den Block-Chips im Frequenzbereich von 7 MHz, sie sind jedoch flacher, so dass Phasenänderungen später bei einer bioanalytischen Messung einen weniger großen Einfluss auf das Signal haben sollten.

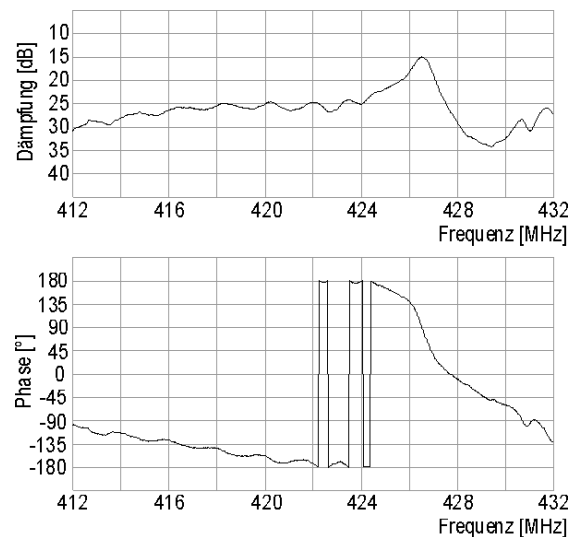
Es gibt also nur einen bestimmten Spannungs- bzw. Phasenbereich, in dem die Sensoren betrieben werden können. Dieser ist für die verpackten Sensoren ein anderer als für die unverpackten.



**Abb. 4.9:** Transmissionsspektrum eines Sensors von einem Block-Chip (nicht kalibriert), gemessen mit bidestilliertem Wasser. Dargestellt ist der Frequenzbereich zwischen 422 MHz und 442 MHz. Eingekreist sind die Hauptmoden und beispielhaft einige Nebenmoden.

Durchgängige Linie: Hauptmode (Arbeitsfrequenz)

Gestrichelte Linie: drei Nebenmoden



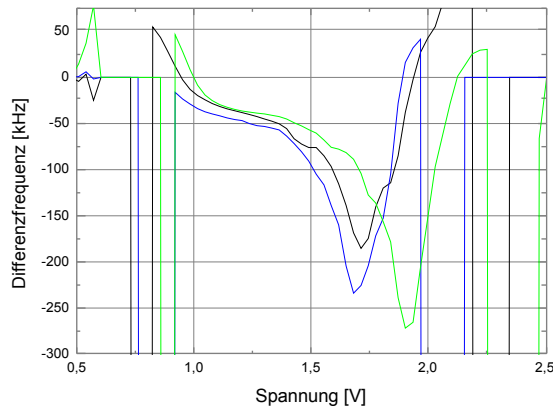
**Abb. 4.10:** Transmissionsspektrum eines Sensors von einem Block-Chip (nicht kalibriert), gemessen mit bidestilliertem Wasser. Dargestellt ist der Frequenzbereich zwischen 412 MHz und 432 MHz.

Die starken Frequenzschwankungen der verpackten und unverpackten Sensoren erklären sich dadurch, dass nicht nur bei der eigentlichen Resonanzfrequenz, bei welcher der Sensor arbeiten sollte, ein Maximum in den Transmissionskurven (Bereiche mit geringer Dämpfung) zu finden ist. Denn lokale Maxima sind auch bei anderen Frequenzen

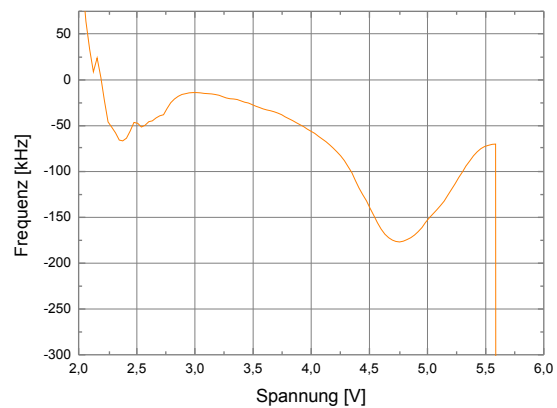
vorhanden, wie dies anhand der Transmissionsspektren in Abb. 4.9 und 4.10 zu sehen ist. Einige lokale Maxima sind beispielhaft in Abb. 4.9 eingekreist (gestrichelte Linie). Lokale Maxima entsprechen den Nebenmoden, die zusätzlich zu der für Analytmessungen verwendeten Mode (durchgängige Linie) generiert werden. Beim Erhöhen der Spannung und der damit verbundenen Änderung der Phasenposition der Elektronik springt der Oszillator zwischen den verschiedenen Moden und somit den dazugehörigen Resonanzfrequenzen hin und her. Die Nebenmoden sind bei unverpackten und verpackten Sensoren vorhanden. Die andere Position und die Verbreiterung des Schwankungsbereichs bei den verpackten Sensoren wird durch die veränderten Sensoreigenschaften beim Einbau in das Gehäuse verursacht.

Weiter von Bedeutung sind die Differenzkurven, die aus den Analyt- und Trägerstrommesswerten gebildet werden. Diese geben den Signalhub für den Sensor bei der späteren Analytmessung (durch den Analyten verursachte Frequenzänderung relativ zu einem Trägerstrom) an, wenn die Beprobung der Sensoren von Trägerstrom auf Analyt umgestellt wird. Am Beispiel von Phosphatpuffer als Analyt und bidestilliertem Wasser als Trägerstrom werden die Differenzkurven von drei verpackten Sensoren für den Spannungsbereich zwischen 0.5 V und 2.5 V in Abb. 4.11 dargestellt. Wie zuvor bei den Phasenkalibrationskurven schon erwähnt wurde, sollte idealerweise die Spannung für jeden Sensor auf den Wert eingestellt werden, bei dem die Kurven die geringste Steigung haben. Das Gleiche gilt auch für die Differenzkurven, da diese aus den Phasenkalibrationskurven gebildet werden. Dies wäre im Fall einer automatisierten Herstellung der Chips für jeden Sensor bei derselben Spannung. Da die in dieser Arbeit verwendeten Chips noch alle von Hand hergestellt wurden und somit von Sensor zu Sensor ein unterschiedliches Verhalten zeigen, verlaufen auch die Differenzkurven verschieden. Um von allen Sensoren später bei den Analytmessungen (Messablauf siehe Kapitel 4.4) weitgehend dasselbe Signal zu erhalten, dürfen daher für jeden Sensor die Spannungswerte nicht, wie oben erwähnt, im flachsten Bereich der Kurve gewählt werden. Vielmehr müssen die Spannungswerte so eingestellt werden, dass sich bei diesen für jeden Sensor möglichst derselbe Signalhub ergibt. Im vorliegenden Beispiel bedeutet dies, dass die Spannung für Sensor 1 auf 1.24 V, für Sensor 2 auf 1.08 V und für Sensor 3 auf 1.30 V eingestellt wurde. Zu erwarten ist dann eine Signaländerung von ungefähr -40 kHz bei der Beprobung mit Phosphatpuffer relativ zu bidestilliertem Wasser.

Die Differenzkurve für den unverpackten Sensor ist in Abb. 4.12 zu sehen. Gezeigt wird auch hier nur der Spannungsbereich, in dem der Sensor verwendet werden kann. Die Spannung wurde auf 3,81 V eingestellt. Dadurch war eine Signaländerung von ungefähr -43 kHz bei der Umstellung von bidestilliertem Wasser auf Phosphatpuffer zu erwarten.



**Abb. 4.11:** Differenzkurven von drei Sensoren eines Block-Chips. Die Differenz wurde aus den Phosphatpuffer- und Wassermesswerten gebildet. Gezeigt wird der Bereich zwischen 0,5 V und 2,5 V. Sensor 1: schwarz, Sensor 2: blau, Sensor 3: grün



**Abb. 4.12:** Differenzkurve eines unverpackten Sensors. Die Differenz wurde aus den Phosphatpuffer- und Wassermesswerten gebildet. Gezeigt wird der Bereich zwischen 2 V und 6 V.

## 4.2. Verwendeter SAW-Sensor

Für diese Arbeit wurde der Sensor E062 von Siemens/EPCOS (D-81617 München) verwendet (Abb. 4.13). Dieser besteht aus einem 4 mm x 4 mm großen und 0,5 bzw. 0,36 mm dicken Substrat aus  $36^\circ\text{YX}$ -Lithiumtantalat ( $\text{LiTaO}_3$ ). Die Rauigkeit der Substratoberfläche (auf der Oberseite des Sensors) beträgt etwa 20 nm. Für die Strukturierung der Sensoroberfläche wurde Gold auf eine einige Nanometer dicke Haftvermittlerschicht aus Titan aufgebracht. In den beiden oberen Ecken des Sensors in Abb. 4.13 befindet sich je eine elektrische Kontaktfläche und eine dritte (Masseanschluss) verläuft entlang des unteren Rands des Substrats. In der Mitte der Substratoberfläche befindet sich der Sende- und Empfangs-IDT. Links und rechts davon sind diese von einer großen Anzahl Reflektorfingern umgeben. Letztere bilden zusammen mit dem Sende- und

Empfangs-IDT den sensitiven Bereich des Sensors, in dem die Detektion der Analytmoleküle stattfindet. Der Sensor wurde als Resonator-Filter mit Arbeitspunkt bei einer Resonanzfrequenz  $f_0 = 428,5$  MHz entworfen und arbeitet mit horizontal polarisierten Oberflächen-Scherwellen. Die relative Dielektrizitätskonstante ( $\epsilon_r$ ) des Substratmaterials beträgt 43 und ist somit hoch im Vergleich zu beispielsweise Quarz. Dies hat den Vorteil, dass die Energie des elektrischen Feldes der Welle nicht an das angrenzende Medium ( $\epsilon_{r, \text{Wasser}} = 80$ ) verloren geht [län03].

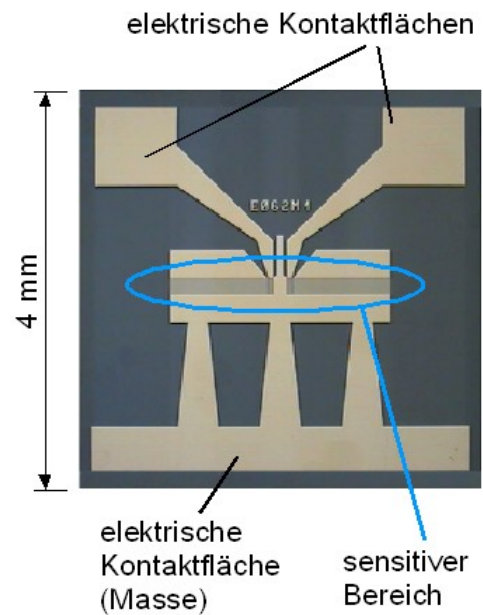
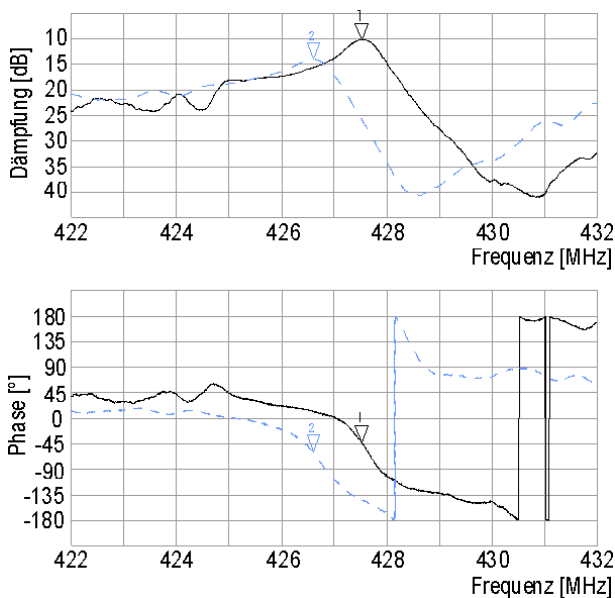
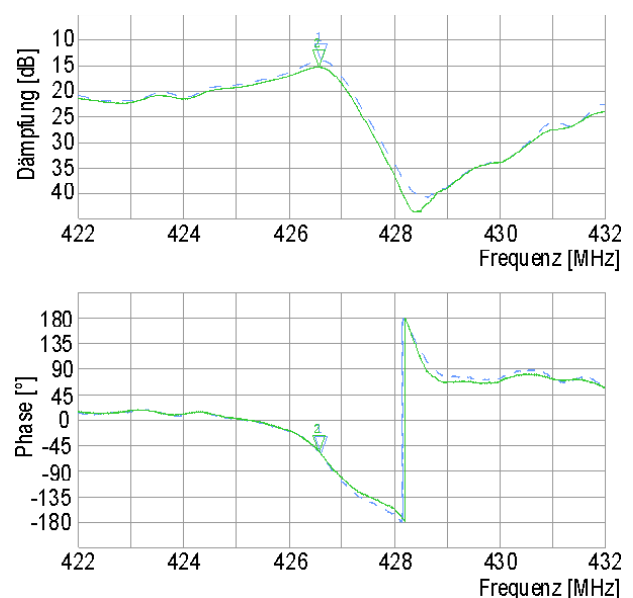


Abb. 4.13: Sensor E062



**Abb. 4.14:** Transmissionsspektrum im Arbeitsbereich für den E062. Zu sehen ist die Dämpfung (oben) und Phase (unten) in Abhängigkeit von der Frequenz. Die durchgängige Linie wurde mit dem Sensor an Luft gemessen, die gestrichelte Linie mit dem Sensor an bidestilliertem Wasser.

Markierung 1: Resonanzfrequenz des Sensors, gemessen mit Luft. Markierung 2: Resonanzfrequenz des Sensors, gemessen mit Wasser.



**Abb. 4.15:** Transmissionsspektrum im Arbeitsbereich für den E062. Hier entspricht die durchgängige Linie der Messung mit Phosphatpuffer und die gestrichelte Linie der Messung mit bidestilliertem Wasser. Eingezeichnet ist auch die Markierung für die jeweilige Resonanzfrequenz.

Die Transmissionsspektren der Sensoren hängen vom Medium ab, das mit der Sensoroberfläche in Kontakt steht. Als Beispiele wurden die Transmissionsspektren für

einen Sensor jeweils mit Luft und mit bidestilliertem Wasser aufgenommen (Abb. 4.14). Es zeigt sich, dass im Bereich der Resonanzfrequenz der Sensor mit bidestilliertem Wasser im Vergleich zu Luft stärker gedämpft wird. Die Dämpfung nimmt von 10.1 dB an Luft um ca. 3.9 dB zu. Die Resonanzfrequenz wird bei der Messung mit bidestilliertem Wasser um 925 kHz zu einer niedrigeren Frequenz verschoben. Auch die Phase bei der Resonanzfrequenz zeigt eine Veränderung, die in einer Verringerung um 17.5 Grad besteht. In Abb. 4.15 ist ein Vergleich zwischen zwei verschiedenen Flüssigkeiten dargestellt. Dabei handelt es sich um bidestilliertes Wasser und Phosphatpuffer. Relativ zum Frequenzverlauf mit bidestilliertem Wasser ist bei Phosphatpuffer eine Zunahme der Dämpfung um ca. 1.3 dB bei der Resonanzfrequenz zu sehen. Die Resonanzfrequenz ist bei Phosphatpuffer um 38 kHz geringer als bei bidestilliertem Wasser. Die Phase erhöht sich mit Phosphatpuffer um 4.1 Grad.

### 4.3. Bisheriger biosensorischer Aufbau

#### **4.3.1. Flusszelle**

Um den Sensor für Analytmessungen benutzen zu können, muss dieser elektrisch und fluidisch kontaktiert werden. Dafür wird der Sensor in eine Flusszelle eingesetzt [lä03][lä05]. Die bisher verwendete Flusszelle (Abb. 4.16) besteht aus einer Leiterplatine, in die ein Fluidkanal eingefräst wurde, einer aufgesetzten Öffnung für den Sensor, einem Deckel und einer Grundplatte, welche die Leiterplatine und den Deckel hält. Die Abmessungen des Fluidkanals sind nachfolgend angegeben:

Breite: 1.2 mm

Höhe: 1 mm

Länge: 12 mm

→ Flusszellenvolumen (gesamt): 14.4  $\mu$ l

→ Kanalvolumen über dem Sensor: 4.8  $\mu$ l

Der eingefräste Kanal wird nach oben hin durch eine aufgeklebte Platte abgedichtet. In diese Platte wurde über dem mittleren Bereich des Kanals eine quadratische Öffnung eingefräst, in die der Sensor eingelegt werden kann (Abb. 4.16). An dieser Stelle befinden sich auch die elektrischen Koppelflächen auf der Platine. Leiterbahnen verlaufen von den Koppelflächen zu SMA-Anschlüssen, über welche die Flusszelle an die Messelektronik

angeschlossen werden kann. Der Sensor wird in die Öffnung eingelegt und durch einen Deckel mit Silikonpolsterung von oben auf die Koppelflächen gedrückt. Der Deckel wird mittels einer Schraube festgezogen und dichtet den Raum um den Sensor ab, so dass keine Flüssigkeit ausfließen kann. Da der Fluidkanal jedoch im Sensorbereich nicht abgedichtet ist, gelangt die Flüssigkeit auch zwischen die Koppelflächen von Sensor und Platine. Der Sensor wird für Analytmessungen auch ganzflächig mit selektiven Rezeptorschichten

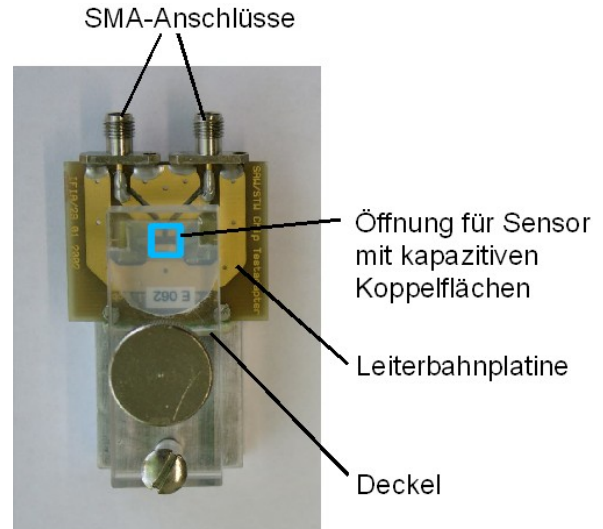


Abb. 4.16: Flusszelle mit kapazitiven Koppelflächen.

beschichtet. Zwischen den metallischen Kontaktflächen auf dem Sensor und der Leiterplatte besteht somit kein direkter Kontakt. Das elektrische Signal wird deshalb durch eine kapazitive Kopplung von den Kontaktflächen auf dem Sensor zu denen auf dem Messadapter übertragen.

#### 4.3.2. Probleme der bisherigen Lösung und Motivation für die Verkapselung

Bei der bisher angewandten Messmethode wird der unverpackte Sensor in die in Kapitel 4.3.1 beschriebene Flusszelle eingelegt. Durch Anpressen des Deckels wird eine fluidische Abdichtung um den Sensor herum erreicht. Die elektrischen Kontakte werden jedoch auch von den durch die Flusszelle laufenden Flüssigkeiten benetzt. Das Messsignal hängt hierbei aber davon ab, wie stark die Kontaktflächen des Sensors und die der Leiterplatte durch das Anziehen des

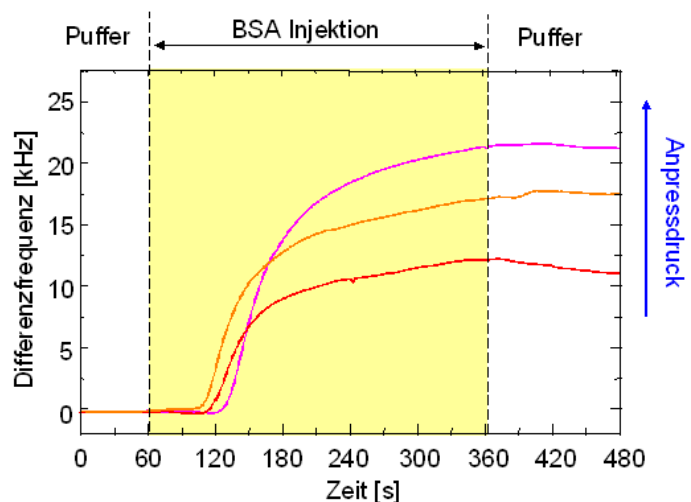


Abb. 4.17: Frequenzverhalten bei einer Protein-Injektion und unterschiedlichem Anpressdruck des Deckels [län05]. Gezeigt werden drei Messungen derselben Proteinadsorption bei verschiedenen Anpressdrücken.

Deckels mit einer Schraube gegeneinander gedrückt werden [län05]. Denn dies verändert die Dicke der dazwischenliegenden Flüssigkeitsschicht. Das Signal ist also vom Anpressdruck des Deckels abhängig. Dies ist in Abb. 4.17 anhand der Messung einer Proteinadsorption zu sehen. Gemessen wurde dabei dieselbe Proteinadsorption bei drei Sensoren mit jeweils unterschiedlichen Anpressdrücken des Deckels. Da die wässrigen Lösungen eine relative Dielektrizitätskonstante von ca. 80 haben, bedeutet dies, dass sich schon geringe Änderungen des Kontaktflächenabstands 80-fach auf die Änderung der Kapazität ( $C$ ) an dieser Verbindung auswirken:

$$C = \epsilon_r \epsilon_0 \frac{A}{d}$$

$\epsilon_r$ : relative Dielektrizitätskonstante

$\epsilon_0$ : Dielektrizitätskonstante des Vakuums

$A$ : Kontaktfläche

$d$ : Abstand zwischen den Kontaktflächen

Die Flusszelle bewirkt durch den immer unterschiedlichen Anpressdruck des Deckels also verschiedene Anschlusskapazitäten am Sensor und somit immer unterschiedliche elektrische Eigenschaften. Dies führt zu nicht reproduzierbaren Messungen.

Der Aufbau der Flusszelle mit unverpacktem Sensor hat noch weitere Nachteile, die folgend aufgelistet werden:

- Aufwendige Handhabung: Der Sensor ist sehr klein und vor dem Einbau in die Flusszelle nicht vor Kratzern und Staub geschützt.
- Fluidführung: Die gesamte Sensorfläche wird geflutet. Dadurch gibt es keinen definierten Fluidkanal und keine Trennung zwischen Sensorbereich und elektrischen Kontakten.
- Flusszellenvolumen: Das Flusszellenvolumen ist relativ groß (4.8  $\mu$ l Kanalvolumen über dem Sensor), was einen großen Probenverbrauch und längere Messzeiten zur Folge hat.

Durch die Verkapselung der Sensoren sollen all diese Nachteile aufgehoben werden.

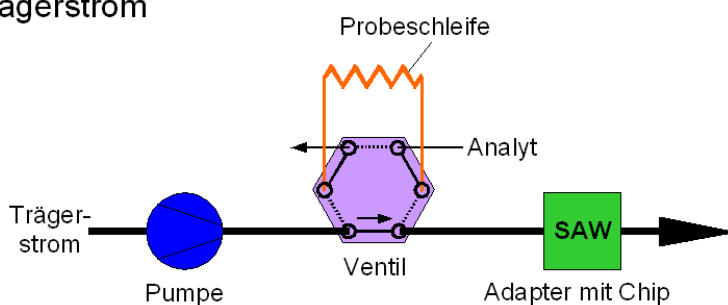


#### 4.4. Messaufbau und Ablauf der Analytmessungen

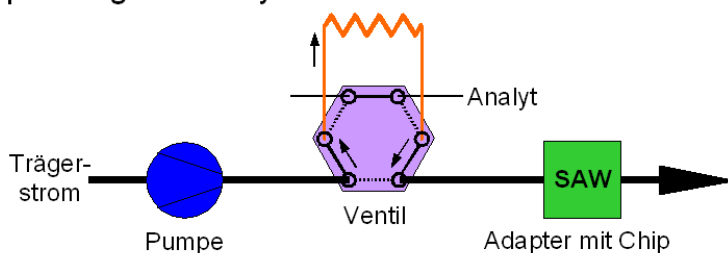
Für die Analytmessungen kam ein Programm namens „Kangaroo“ zur Anwendung, das vom Institut für Prozessdatenverarbeitung und Elektronik (IPE) des Forschungszentrums Karlsruhe entwickelt wurde. Dieses Programm nimmt, wie schon in Kapitel 4.1.1 erwähnt, den ersten Messwert nach dem Start der Messung als Referenzwert. Von allen folgenden Messwerten wird dann dieser Referenzwert abgezogen, so dass nur die Darstellung der Differenz erfolgt. Die Frequenzwerte werden im Abstand von einer Sekunde aufgenommen.

Für die Messungen wurden die später in Kapitel 6.2 und 6.4 vorgestellten Chips in den dafür vorgesehenen Messadapter eingelegt und an die Messelektronik angeschlossen. Diese besitzt Anschlüsse für vier Sensoren, die somit gleichzeitig betrieben werden können. Beim Betrieb der Elektronik mit vier Sensoren ist jeder von diesen in einen eigenen Oszillatorschaltkreis integriert. Die Oszillatoren werden über einen Multiplexer einzeln und nacheinander angesprochen, um die Resonanzfrequenz des dazugehörigen Sensors abzufragen. Während ein Oszillator mit dem jeweiligen Sensor für eine Messung eingeschaltet ist, werden die anderen Oszillatoren deaktiviert, um das Signal nicht durch Übersprechen zu beeinträchtigen.

##### a) Trägerstrom



##### b) Beprobung mit Analyt



**Abb. 4.18:** Schematische Darstellung der Messanordnung. In Zustand (a) wird der Trägerstrom von der Pumpe durch ein Ventil über den Sensor gefördert. Zur Beprobung des Sensor mit Analyt wird das Ventil in den Zustand (b) gebracht, so dass die Pumpe den Trägerstrom zuerst durch die mit Analyt gefüllte Probenschleife fließen lässt und den Analyt somit vor sich herschiebt.

Der Versuchsaufbau ist in Abb. 4.18 schematisch dargestellt. Von einer Peristaltikpumpe wird ein Trägerstrom kontinuierlich durch ein Ventil und anschließend über den Sensor gepumpt (Abb. 4.18.a). Der Analyt wird in einer Probenschleife bereitgehalten. Mit Hilfe des Ventils kann während der Messung bei kontinuierlichem Fluss zwischen Analyt und Trägerstrom gewechselt werden. Messablauf, Probenschleifenvolumen, die verwendeten Analyten sowie die Flüssigkeiten für den Trägerstrom sind bei den Messungen mit den Chips der Variante 2 (siehe Kapitel 6.2) und den Block-Chips (siehe Kapitel 6.4) teilweise unterschiedlich und werden nachfolgend beschrieben:

– Chipvariante 2:

Es wurde immer nur ein verkapselter Sensor an die Messelektronik angeschlossen und mit diesem die Messung durchgeführt. Die Wahl des Probenschleifenvolumens (ca. 200  $\mu$ l) erfolgte so, dass bei der eingestellten Pumpgeschwindigkeit der Analyt nach ungefähr vier Minuten vollständig aus der Probenschleife gedrängt wird. Sobald mit dem Trägerstrom ein konstantes Signal zu beobachten war, wurde eine Messung gestartet. Zur Erlangung einer Referenzlinie erfolgte zunächst für eine Minute die Signalmessung an Trägerstrom. Danach wurde durch Umschalten des Ventils in den Zustand (b) (siehe Abb. 4.18.b) der in der Probenschleife vorhandene Analyt mit dem nachfolgenden Trägerstrom in Richtung des Sensors gepumpt und gemessen. Eine Reaktion auf den Analyten ist dabei erst nach etwa 30 Sekunden zu erwarten, da dieser erst nach dieser Zeit den Sensor erreicht. Fünf Minuten nach Umstellung des Ventils wurde dieses wieder in den Zustand (a) (siehe Abb. 4.18.a) gebracht. Der Analyt war dabei schon vorher, innerhalb von vier Minuten, komplett aus der Probenschleife gepumpt worden. Ebenso fließt auch der in der Probenschleife nachfolgende Trägerstrom schon auf den Sensor zu. Dadurch wird nach der Ventulumstellung weiterhin nur noch Trägerstrom in Richtung des Sensors gepumpt. Die Messung wurde nach acht Minuten beendet.

Als Trägerstrom verwendete Flüssigkeiten:

- bidestilliertes Wasser
- Phosphatpuffer (20 mM, pH 7.2)

Verwendete Analyten:

- Phosphatpuffer (20 mM, pH 7.2)
- BSA (Bovine Serum Albumin): 4 mg/ml, gelöst in dem oben genannten Phosphatpuffer. BSA wurde von SERVA (D-69115 Heidelberg) bezogen.

– Block-Chips:

Es wurde ein Block-Chip, der vier Sensoren enthält, mit der Messelektronik verbunden, so dass eine gleichzeitige Messung mit vier Sensoren erfolgte. Auch hier wurde zunächst eine Minute lang eine Referenzlinie mit Trägerstrom aufgenommen. Danach erfolgte die Umschaltung des Ventils, um den Inhalt der Probenschleife (Volumen: > 200 µl) durch den Chip zu pumpen. Der Analyt benötigt dann ca. eine Minute, bis er an den Sensor gelangt. Das Ventil wird insgesamt fünf Minuten nach Start des Messvorgangs wieder zurück auf den Trägerstrom gestellt. Zu diesem Zeitpunkt ist die Probenschleife noch nicht ganz entleert. Bei der Umschaltung erfolgt ein Wechsel von Analyt zu Trägerstrom. Die Beprobungszeit mit Analyt beträgt hier also genau vier Minuten. Die Messung wird mit Trägerstrom noch für fünf Minuten weitergeführt und dann nach insgesamt zehn Minuten beendet.

Als Trägerstrom verwendete Flüssigkeiten:

- bidestilliertes Wasser
- Phosphatpuffer (pH 6.88, von Firma: Merck in D-64293 Darmstadt), der zu 50 vol. % mit bidestilliertem Wasser verdünnt wurde

Verwendete Analyten:

- Phosphatpuffer (pH 6.88, von Firma: Merck in D-64293 Darmstadt), der zu 50 vol. % mit bidestilliertem Wasser verdünnt wurde
- BSA (Bovine Serum Albumin): 4 mg/ml, gelöst in dem oben genannten verdünnten Phosphatpuffer. BSA wurde von SERVA (D-69115 Heidelberg) bezogen.

Alle Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die mit den Chips durchgeführten Messungen erfolgten zum Vergleich auch mit unverpackten Sensoren in einer Flusszelle. Dabei kamen die gleichen Schläuche und Schlauchlängen bis zum Anschluss an den jeweiligen Messadapter zur Anwendung. Ebenso blieben die Messintervalle und die Flussgeschwindigkeit unverändert gegenüber den Messungen mit den Chips. Die für die unverpackten Sensoren vorgegebene Spannung zur Phaseneinstellung wurde ebenso für die Messungen mit den Sensoren in der Gehäusevariante 2 verwendet. Dies bedeutet jedoch nicht, dass sich dadurch die Chips und die unverpackten Sensoren im selben Phasenpunkt befinden. Somit kann für den Sensor des Chips trotz derselben Spannung eventuell eine andere Phasenposition sowie

auch Resonanzfrequenz gegeben sein. Bei den Sensoren im Block-Gehäuse wurden die für sie geeigneten Spannungen (in einem Spannungsbereich mit möglichst flachen Frequenzkurvenverlauf und ähnlichen Frequenzhuben, siehe Kapitel 4.1.3) verwendet, welche unabhängig von denen der unverpackten Sensoren waren.

Für die fluidischen Verbindungen und für die Probenschleife wurden PTFE-Schläuche benutzt. Die Flussgeschwindigkeit des Trägerstroms und des Analyten betrug  $52 \mu\text{l}/\text{min}$ . Dies bedeutet bei einem Kanal mit  $0.1 \text{ mm}$  Höhe und  $0.8 \text{ mm}$  Breite (Kanaldimensionen der Chips), dass sich eine Flüssigkeitsfront im Kanal direkt über dem Sensor mit einer Geschwindigkeit von  $10.8 \text{ mm}/\text{s}$  fortbewegt. Bei dieser Geschwindigkeit hat eine den Sensor passierende Flüssigkeitsfront nach  $0.3 \text{ s}$  den Kanal über dem Sensor durchflossen.

## 4.5. Verwendete Fertigungstechniken

### **4.5.1. Fräsen**

Fräsen ist eine kostengünstige Technik, um Kunststoffe zu bearbeiten und erste Designideen umzusetzen [che05]. Verwendet wurde eine Tischfräsmaschine der Firma Max-Computer GmbH (D-75328 Schömburg-Schwarzenberg). Diese Fräse hat eine Auflösung von  $5 \mu\text{m}$  in x-, y- und z-Richtung mit einer Positioniergenauigkeit von  $\pm 33 \mu\text{m}$  auf einer Strecke von  $100 \text{ mm}$ . Ein Nachteil besteht in der langsamen Produktionsgeschwindigkeit.

Die ersten entwickelten Gehäusekonzepte für die Verkapselung der SAW-Sensoren wurden mittels Fräse im Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT) des Forschungszentrums Karlsruhe angefertigt, um deren Funktion zu überprüfen und nötige Änderungen ohne hohen Kosten und Zeitaufwand durchführen zu können.

### **4.5.2. Rapid Prototyping**

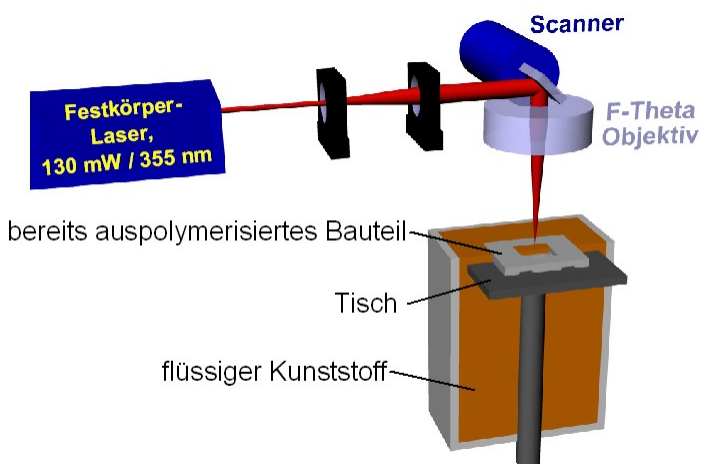
Rapid Prototyping [geb96] ist ein Überbegriff für additiv oder generativ arbeitende Verfahren zur schnellen und kostengünstigen Herstellung des Prototypen eines Produkts.

Das Bauteil wird direkt aus den Geometriedaten hergestellt, ohne dass dafür eine vorherige Produktion von Werkzeugen nötig ist. Somit kann schon vor der Serienproduktion an einem seriennahen Bauteil herausgefunden werden, ob dieses Fehler aufweist, und Probleme bei der Montage der Bauteile können frühzeitig erkannt werden. Dadurch ist die Durchführung von eventuell nötigen Änderungen am Design möglich, bevor die entsprechenden, teuren Werkzeuge für die Massenfertigung des Bauteils hergestellt werden. Dies verkürzt die Entwicklungszeit, verbessert die Qualität der späteren Serienprodukte und verringert die Entwicklungskosten.

Ein solches Rapid Prototyping Verfahren ist die Stereolithographie. Diese wird im folgenden Kapitel 4.5.3 vorgestellt, da sie für die Produktion eines Teils der in dieser Arbeit aufgeführten Sensorgehäuse verwendet wurde.

#### 4.5.3. Stereolithographie

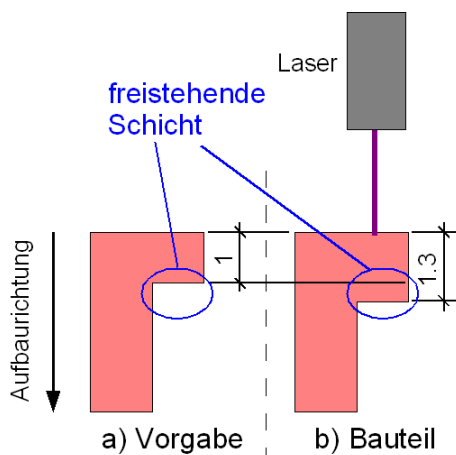
Die Stereolithographie [geb96] als „Rapid Prototyping“ Verfahren zur schnellen Herstellung von Bauteilen wurde 1982 von Chuck Hull erfunden. Dieser gründete dann 1986 die Firma 3D Systems, die als erste Firma Stereolithographie-Anlagen produzierte.



**Abb. 4.19:** Prinzipieller Aufbau der Apparatur für die stereolithographische Herstellung der Sensorgehäuse.

Beschrieben wird im Folgenden der stereolithographische Prozess, wie er zum Bau der eigenentwickelten Sensorverkapselungen zur Anwendung kam. Mit Hilfe eines 130 mW Lasers, der mit Licht einer Wellenlänge von 355 nm arbeitet, wird das vorgegebene Modell schichtweise aufgebaut (siehe Abb. 4.19). Der Laser schreibt die für die einzelne Schicht angegebenen Geometriedaten in den flüssigen Kunststoff (DSM Somos 12120 Photopolymer von der Firma DSM Somos, Elgin, IL 60120, USA), der dadurch fast

vollständig aushärtet. Danach wird der Tisch, auf dem das Modell aufgebaut wird, um eine Schichthöhe abgesenkt, so dass auf die schon bearbeitete Schicht von den Seiten her eine neue Lage von flüssigem Kunststoff fließen kann. Letztere wird nun auch an den dafür vorgegebenen Stellen mit dem Laser beschrieben. Auf diese Weise erfolgt der Aufbau des gesamten Kunststoff-Bauteils. Die eingestellte Schichthöhe beträgt  $100\ \mu\text{m}$ . Der verwendete Strahldurchmesser des Lasers ist  $50\ \mu\text{m}$ . Nachdem das fertige Modell aus dem Kunststoffbad herausgeholt worden ist, muss es noch vom nicht auspolymerisiertem Kunststoff gereinigt werden. Anschließend wird es durch einen dreistündigen Tempersschritt bei ungefähr  $120\ \text{°C}$  vollständig auspolymerisiert. Es können mehrere Modelle auf einmal aufgebaut werden, so dass im Fall der Sensorgehäuse ca. 15 Gehäuse inklusive der Nachbearbeitungsschritte (Reinigung, Tempern, Abschleifen von Hilfsstrukturen) in einem Tag erstellt werden können. Den meisten Zeitaufwand erfordert hierbei das mehrstündige Tempern.



**Abb. 4.20:** Stereolithographischer Aufbau eines Bauteils. Die nach unten freistehende Schicht ist blau eingekreist.

a) vorgegebene Form des Bauteils.

b) tatsächliche Form des hergestellten Bauteils. Die nach unten freistehende Fläche ist ca.  $0,3\ \text{mm}$  gegenüber der Vorgabe versetzt.

Für das stereolithographische Verfahren gelten jedoch einige Limitierungen, welche die Herstellung der Sensorverkapselungen erschweren:

- Grundsätzlich können runde Strukturen, die senkrecht zur Ebene des Kunststoffbads stehen, nur stufenförmig gebaut werden [geb96]. Die minimale Schichthöhe und somit auch die Stufenhöhe beträgt bei der verwendeten Anlage  $50\ \mu\text{m}$ .
- Nach unten freistehende Schichten eines Bauteils bzw. einer Struktur werden immer einige  $100\ \mu\text{m}$  dicker sein als sie nach Vorgabe sein sollten (siehe Abb. 4.20). Dies liegt daran, dass die Energie des Lasers nicht auf nur eine einzelne Schichthöhe fokussiert werden kann. Die vom Laser abgegebene Energie, die zur Aushärtung einer Schicht nötig ist, ist so hoch, dass auch noch darunterliegende Schichten mit ausgehärtet werden.

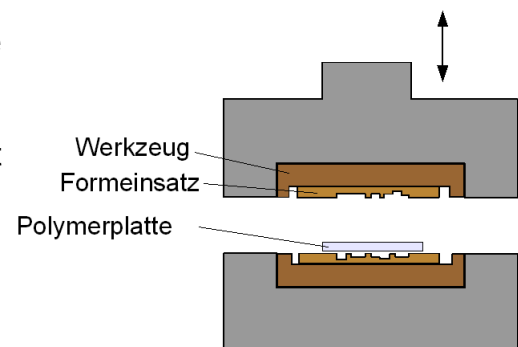
Die Gehäuse für die Verkapselung der SAW-Sensoren wurden zu einem Großteil stereolithographisch vom Institut für Mikroverfahrenstechnik (IMVT) des Forschungszentrums Karlsruhe hergestellt. Desweiteren erfolgte mit dieser Technik die Produktion von verschiedenen Teststrukturen und Sputtermasken.

#### **4.5.4. Abformung**

In den folgenden zwei Kapiteln werden die beiden gebräuchlichsten Abformverfahren für die Serienproduktion von Bauteilen aus Kunststoff (meist Thermoplaste) vorgestellt, und zwar das Heißprägen und das Spritzgießen.

##### **4.5.4.1. Heißprägen**

Beim Heißprägen [ehr01][dit04] wird eine Polymerplatte, die bearbeitet werden soll, zwischen die entsprechend strukturierten Formeinsätze gelegt (Abb. 4.21). Typischerweise wird die Platte dann ca. 50 °C über die Glasübergangstemperatur des Kunststoffs erwärmt. Dadurch erreicht man einen fließfähigen Zustand des Kunststoffs, der dann durch Druck des Formeinsatzes in die gewünschte Form



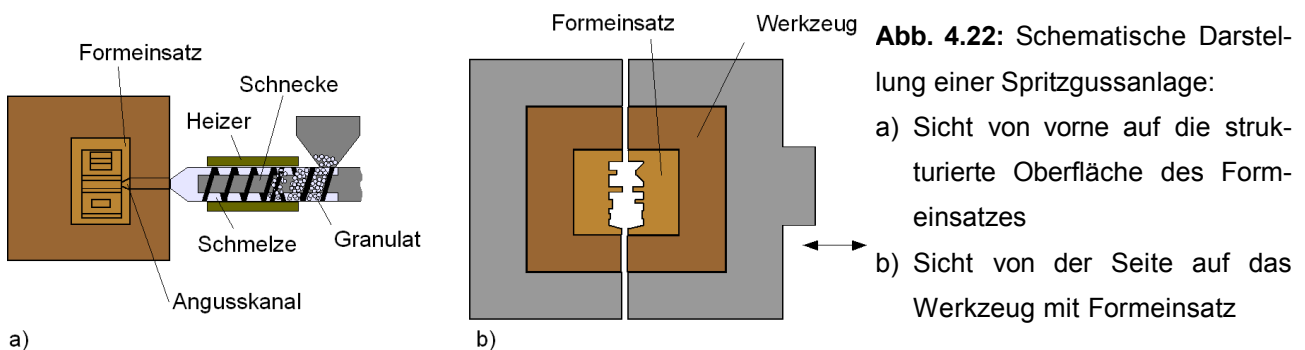
**Abb. 4.21:** Schematische Darstellung einer Heißpräganlage.

gebracht werden kann. Nach Abkühlen des Bauteils und des Werkzeugs wird letzteres auseinandergedrückt und das Bauteil anschließend entformt. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist die Möglichkeit der homogenen Füllung des Formeinsatzes mit dem Kunststoff, da der Kunststoff keine bis nur geringe Strecken zurücklegen muss. In Bezug auf die Sensorgehäuse können jedoch Probleme bei der erschwerten Entformung durch das doppelseitige Prägen und die zum Teil hohe Strukturhöhe entstehen. Außerdem sind Restschichten zu erwarten, da durchgehende Löcher nur schwerlich erzeugt werden können. Ein Zyklus für die Teileproduktion dauert durch die langsamen Aufheiz- und Abkühlschritte relativ lang. Er kann je nach verwendetem Kunststoff und Formeinsatz normalerweise mehrere Minuten bis zu einer Stunde betragen. Typischerweise ist für die

Herstellung des Sensorgehäuses aus Polycarbonat mit einer Zykluszeit von etwa 40 min zu rechnen. Daher eignet sich das Heißprägen eher für Kleinserienproduktionen. Die Gehäuse sollen jedoch später in hohen Stückzahlen gefertigt werden.

#### 4.5.4.2. Spritzgießen

Beim Spritzgießen [ehr01][men97] wird der Kunststoff in Form von Granulat (oder Pulver) in eine sogenannte Schnecke gefüllt (Abb. 4.22). Dort wird das Granulat aufgeschmolzen und anschließend mit einem Druck von mehreren 100 bar bis zu ca. 2000 bar in den evakuierten Raum zwischen den Formeinsätzen gespritzt. Das Werkzeug wird während dieses Vorgangs speziell beim Mikrospritzgießen beheizt und evakuiert, um ein besseres und vollständiges Befüllen zu ermöglichen. Bei der anschließenden Abkühlung des Bauteils wird unter weiterem Druck Schmelze nachgefüllt, um die Volumenschrumpfung auszugleichen. Nach Erreichen einer ausreichenden Formstabilität wird das Werkzeug auseinandergefahren und das Bauteil kann durch einen Auswerfer aus dem Werkzeug geschoben werden. Abschließend ist noch ein Nachbearbeitungsschritt notwendig, bei dem der Anguss und eventuelles Restmaterial im Bereich des Auswerfers entfernt werden.



Ein Nachteil kann jedoch dadurch entstehen, dass der Kunststoff bei dieser Technik nur von einer Seite in das Werkzeug eingespritzt wird. Infolgedessen muss der Kunststoff durch Druck im gesamten Formeinsatz verteilt werden und diesen ausfüllen. Wie später noch in Kapitel 6.3.3.2 erläutert wird, kann dies zu Problemen führen.

Spritzgießen eignet sich durch kurze Produktionszyklen, die im Bereich von wenigen Minuten liegen, gut für die Massenproduktion. Daher wurde dieses Verfahren gewählt, um die Sensorgehäuse nach Erprobung der Prototypen herzustellen. Die Formeinsätze für die



Produktion der Gehäuseteile wurden vom Institut für Mikroverfahrenstechnik (IMVT) hergestellt. Das Spritzgießen der Teile erfolgte im Institut für Materialforschung III (IMF III) des Forschungszentrums Karlsruhe.

#### **4.5.5. Kleber und Klebetechniken**

Beim Zusammenbau der Sensorgehäuse und für die Kontaktierung zwischen Gehäuse und Sensor kamen folgende Kleber zum Einsatz:

- Gehäusezusammenbau und Fluidkanalabdichtung: „EPO-TEK 302-3M“ und eine schwarz eingefärbte Version davon „EPO-TEK 302-3M BLACK“, beide von der Firma Epoxy Technology in Billerica, MA 01821, USA.
- Leitkleber für die elektrische Kontaktierung zwischen Gehäuse und Sensor: „CW2400“ von der Firma ITW Chemtronics in Kennesaw, GA 30080, USA.

Alle drei hier angegebenen Kleber sind Zweikomponenten-Epoxidharz-Klebstoffe, die bei Raumtemperatur aushärten können. Für die Chipherstellung betrug die Aushärtungstemperatur jedoch ca. 50 °C.

Es kamen noch weitere Kleber der Firma Epoxy Technology zum Einsatz. Diese wurden jedoch nur für Vorversuche zur Bestimmung eines geeigneten Klebers verwendet und werden deshalb erst im entsprechenden Kapitel (Kapitel 5.3.1) beschrieben.

##### ***4.5.5.1. Kammerkleben***

Beim Kammerkleben [maa96] besitzen die Bauteile auf ihrer zu verklebenden Oberfläche ein Kanal- und Kammersystem. Die Bauteile werden schon vor dem Kleben zusammengefügt. Der Kleber wird dann unter Druck von außen in das integrierte Kanalsystem eingespritzt und so zwischen den zwei zu verklebenden Komponenten verteilt. Dazu muss das Bauteil eine Eingangsöffnung und einen Auslass haben, aus dem der überschüssige Kleber wieder herausläuft.

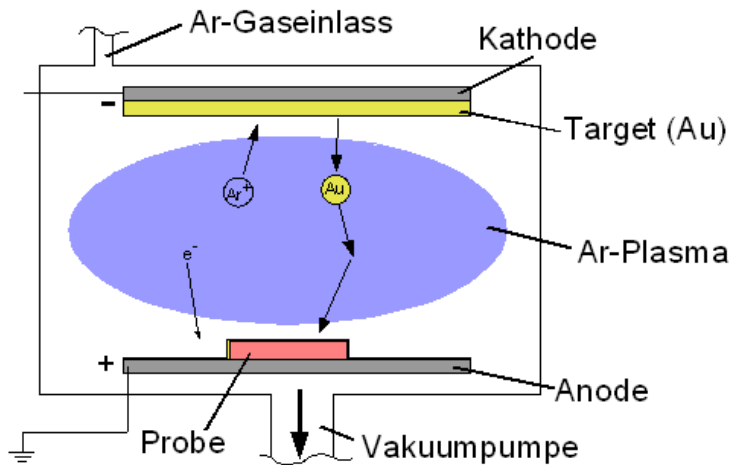
#### **4.5.5.2. Kapillarkleben**

Auch beim Kapillarkleben [ger99][maa96] werden die Bauteile schon vor dem Klebeschritt zusammengefügt. Anschließend wird der Kleber in den Spalt zwischen den zwei zu verklebende Flächen gefüttert. Die Kleberfront wird durch Kapillarkräfte vorangetrieben und füllt den gesamten Bereich zwischen den Flächen aus. Der Kleber fließt bevorzugt in enger werdende Zwischenräume, so dass Aufweitungen in Form von größeren Abständen der Flächen den Kleber daran hindern, in diese Bereiche zu fließen.

Kapillarkleben kommt in dieser Arbeit zum Verkleben der Gehäuseteile mit gleichzeitiger Abdichtung des im Gehäuse verlaufenden Fluidkanals zur Anwendung. Der Kleber wird dafür von der Seite in den Spalt zwischen den schon zusammengesetzten Teilen eingefüllt. Danach kriecht der Kleber durch Kapillarkräfte in den Zwischenraum zwischen den Gehäuseteilen und füllt diesen aus. Aufgrund der Querschnittserweiterung beim Erreichen des Fluidkanals kriecht der Kleber nicht in den Fluidkanal hinein, sondern bleibt an dessen Kanten stehen und bildet somit eine abdichtende Klebung um den Kanal.

#### **4.5.6. Oberflächenbeschichtung durch Sputtern**

Sputtern [pul99][men97] ist eine Technik, mit welcher Oberflächen beschichtet werden können, meist mit Schichtdicken von einigen 10 nm bis einigen 100 nm. Diese Technik wird häufig zur metallischen Oberflächenbeschichtung eingesetzt. Beim Sputtern (wie es in dieser Arbeit angewendet wurde) wird in einer auf einige  $10^{-2}$  mbar evakuierten Kammer ein Argon-Plasma zwischen zwei Elektroden erzeugt (siehe Abb. 4.23). Durch Anlegen einer Hochspannung zwischen den Elektroden wird dort ein elektrisches Feld erzeugt, das die entstandenen Argon-Ionen zum Target (Kathode) hin beschleunigt. Dieses Target besteht aus dem Material, mit dem die Probe beschichtet werden soll. Die Argon-Ionen schlagen Atome aus dem Target heraus. Diese Atome werden in unterschiedliche Richtungen gestreut und gelangen somit auch auf die dem Target gegenüberliegende Probenoberfläche, auf welcher sie kondensieren. Die verwendete Sputteranlage war eine BAL-TEC MED 010 vom Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT).



**Abb. 4.23:** Schematische Darstellung des Sputterprozesses mit Gold als Targetmaterial.

#### **4.5.7. Stromlose Goldabscheidung**

Für die Goldabscheidung wurde ein Goldbad mit der Bezeichnung Auruna 517 der Firma Umicore Galvanotechnik GmbH (D-73525 Schwäbisch Gmünd) verwendet [sim03]. Damit wurde Gold in Schichtdicken von mehreren 100 nm auf die durch die Startschichten vorgegeben Flächen aufgebracht. Der Vorteil dieses Goldbads gegenüber einer herkömmlichen galvanischen Goldabscheidung (mit Strom) besteht darin, dass hier kein elektrisches Potential auf die Gold-Startschichten gelegt werden muss, um an den entsprechenden Stellen eine Goldabscheidung zu erreichen. Das Gold scheidet sich chemisch und ohne Strom auf den Startschichten ab. Die Goldbeschichtung wurde im Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT) durchgeführt.

## 5. Grundsätzliche Überlegungen zur Verkapselung des Sensors

### 5.1. Mechanische Spannungen

Zu beachten ist beim Einbau des Sensors in ein Gehäuse, dass das Sensorsignal, wie schon in Kapitel 3.2.2 erwähnt, von vielen Faktoren abhängig ist. In diesem Fall besonders relevant sind mechanische Spannungen an der Sensoroberfläche. Diese sollten weitgehend vermieden werden. Daher muss der Sensor derart in ein Gehäuse eingebettet werden, dass möglichst keine Kräfte auf ihn wirken und folglich keine Spannungen entstehen, die das Sensorsignal verändern.

Spannungen im Sensor können zum Beispiel dadurch auftreten, dass die Umrandung, in die der Sensor eingeschlossen ist, oder Stellen, an denen der Sensor mit dem Gehäuse fest verbunden ist, Druck auf den Sensor ausüben. Dies kann durch falsche Dimensionierung, ungenaue Positionierung oder auch durch unterschiedliche Wärmeausdehnung geschehen. Auch bei der elektrischen und fluidischen Kontaktierung des Chips sollten jegliche Druckeinwirkungen direkt auf den Sensor weitmöglichst verhindert werden.

### 5.2. Wahl des Kunststoffes

Es wurden verschiedene Kunststoffe ausgewählt, die eventuell als Gehäusematerial in Frage kommen. Dazu erfolgte ein Vergleich derer Eigenschaften anhand von Literaturangaben [cam05][dom98][ker05] und die Durchführung von Eignungstests. Da die Chips später als Einwegprodukte in großen Stückzahlen hergestellt werden sollen, wurden vorerst nur die kostengünstigsten Kunststoffe genauer untersucht. Eine Erweiterung auf teurere Kunststoffe wäre nur dann für notwendig erachtet worden, falls alle hier verwendeten Kunststoffe sich als ungeeignet erwiesen hätten. Ausgewählt wurden folgende Kunststoffe:

- Polycarbonat, PC
- Polymethylmethacrylat, PMMA
- Polystyrol, PS
- Polysulfon, PSU
- Polyvinylchlorid, PVC

Von diesen Kunststoffen gibt es je nach Hersteller verschiedene Varianten, deren Eigenschaften bei der Produktion gezielt durch Zusatzstoffe verändert werden können. Somit sind je nach verwendetem Produkt Abweichungen von den in diesem Kapitel angeführten Eigenschaften der Kunststoffe möglich.

### **5.2.1. Chemische Resistenz**

Im Rahmen der Analytmessungen werden für die Beprobung der Chips, für eventuelle Reinigungsschritte und für die Beschichtung der Sensoroberfläche verschiedene Chemikalien verwendet. Die Chemikalien bleiben bis zu einigen Stunden in Kontakt mit dem Gehäuse. Das Gehäusematerial muss daher gegen diese Chemikalien mindestens über diesen Zeitraum resistent sein bzw. der Kunststoff sollte nicht vom Analyten aufgenommen werden und somit die Messungen beeinträchtigen. Die Resistenzbestimmungen erfolgten anhand von Datenblättern und von Versuchen. Bei diesen Versuchen zur Resistenzprüfung wurden die verschiedenen Kunststoffe für 18 Stunden bei Raumtemperatur in verschiedenen Chemikalien gelagert. Die hierfür verwendeten Chemikalien entsprachen denen, die bei verschiedene Arbeitsschritte mit den unverpackten Sensoren in einer Flusszelle zur Anwendung kommen [bar00][län03]. Gemessen wurde die Masse der Kunststoffproben vor und nach deren Lagerung in den Chemikalien. Zu erwarten war bei Nicht-Resistenz eine Massenänderung und eventuell eine sichtbare Änderung der Kunststoffoberfläche. Die für diesen Test verwendeten Chemikalien waren:

- Acetatpuffer (10 mM, pH-Wert: 5.0)
- Aceton
- DMF
- Ethanol
- Ethanolamin (1 M, pH-Wert: 8.5)

- HBS (10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3.4 mM EDTA, 0.005 % Tween, pH-Wert: 7.2)
- HCl (0.1 M)
- HEPES (10 mM, pH-Wert: 5.0)
- NaOH (0.1 M)
- PBS (10 mM Phosphat, 2.7 mM KCl, 137 mM NaCl, pH-Wert: 7.4)
- PBS (2.5mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 17.5 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 140 mM NaCl, pH-Wert: 7.2)
- Phosphatpuffer (20 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH-Wert: 7.2)
- 2-Propanol

Die Chemikalien wurden von Merck (D-64293 Darmstadt) oder Sigma-Aldrich (D-82024 Taufkirchen/München) bezogen.

Abkürzungen: DMF: N,N-Dimethylformamid, EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure, HEPES: 2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazino]ethansulfonsäure, HBS: HEPES buffered saline (= HEPES-gepufferte Kochsalzlösung), PBS: phosphate buffered saline (= phosphatgepufferte Kochsalzlösung)

Außer bei Aceton und DMF wurde bei diesen Versuchen keiner der Kunststoffe auf irgendeine Art relevant von einer dieser Lösungen angegriffen. Gegenüber Aceton und DMF waren die Kunststoffe jedoch nicht resistent. Um die Schritte zur Oberflächenmodifikation des Sensors, bei denen bisher Aceton und DMF verwendet wurde, durchführen zu können, muss deshalb nach einer Alternative gesucht werden. Alle ausgewählten Kunststoffe sind folglich betreffs Chemikalienresistenz als Gehäusematerial weitgehend geeignet. Es ist jedoch eine Anpassung einiger Prozessschritte notwendig, um Oberflächenmodifikationen des Sensors durchführen zu können, wenn dieser bereits in das Gehäuse eingebaut ist.

### **5.2.2. Wasseraufnahme**

Die Chips werden von wässrigen Lösungen durchströmt. Dabei kann es zu einer Wasseraufnahme des Kunststoffs kommen. Folglich kann der Kunststoff aufquellen und seine damit verbundene Ausdehnung Spannungen auf den Sensor ausüben. Dies könnte unter anderem auch Undichtigkeiten verursachen. Deshalb sollte der später verwendete Kunststoff eine möglichst geringe Wasseraufnahme bei Lagerung in Wasser zeigen. In Tab. 5.1 werden für die verschiedenen Kunststoffe die aus der Literatur entnommenen Werte für die Wasseraufnahme aufgeführt. Diese Werte geben die prozentuelle Gewichtszunahme der Kunststoffprobe durch die Wasseraufnahme bei Lagerung in

Wasser nach ISO 62 an.

<i>PVC</i>	<i>PC</i>	<i>PSU</i>	<i>PMMA</i>	<i>PS</i>
1.6 %	0.3 %	0.62 %	2 %	0.1 %

**Tab. 5.1:** Prozentuelle Wasseraufnahme für die verschiedenen Kunststoffe nach ISO 62. [cam05][ker05]

Die Werte in Tab. 5.1 erlauben den Schluss, dass PS und PC bezüglich der Wasseraufnahme die am besten geeigneten Materialien für eine Sensorverkapselung sind, da bei diesen beiden Kunststoffen die Wasseraufnahme am geringsten ist.

### **5.2.3. Temperatur**

Bei verschiedenen Arbeitsschritten kann es zu einer Anhebung der Temperatur kommen. Dabei ist die Umgebungstemperatur und die Temperatur des Gehäusematerials erhöht. Dies ist beispielsweise beim Aufspütern von Leiterbahnen der Fall. Ein anderer Arbeitsschritt, bei dem eine Temperatursteigerung nötig sein könnte, ist das Verkleben der Bauteile. Temperaturerhöhungen sollten jedoch aus folgenden Gründen möglichst vermieden werden:

- Der für das Gehäuse verwendete Kunststoff könnte bei erhöhter Temperatur erweichen und sich verformen.
- Die verwendeten Komponenten (Sensor, Gehäusematerial, Kleber) haben unterschiedliche thermische Ausdehnungskoeffizienten. Eine erhöhte Temperatur bei der Herstellung des Chips hat zur Folge, dass beim Abkühlen der miteinander verklebten Komponenten durch die unterschiedlichen Ausdehnungskoeffizienten mechanische Spannungen entstehen und diese folglich auf den Sensor einwirken können.
- Das Sensormaterial ( $\text{LiTaO}_3$ ) ist pyroelektrisch. Das bedeutet, dass durch Temperaturgradienten im Substratmaterial des Sensors elektrische Spannungen entstehen können, die sich zum Beispiel über die Fingerstrukturen entladen und somit den Sensor beschädigen könnten. Dies kann dadurch vermieden werden, dass bei Arbeitsschritten, die eine Erhöhung der Substrattemperatur beinhalten, alle elektrischen Anschlüsse des Sensors auf Massepotential gelegt werden. Um diese zusätzliche Maßnahme zu umgehen und somit die Arbeitsschritte einfacher zu gestalten, sollte eine Erhöhung der Temperatur wenn möglich verhindert werden.

Um thermische Belastungen bei der Herstellung und somit die oben genannten Probleme zu vermeiden, können die Gehäuseteile und der Sensor bei Raumtemperatur oder bei geringer Temperaturerhöhung miteinander verklebt werden. Da der verpackte Sensor später bei Raumtemperatur zur Anwendung kommt, sind unterschiedliche thermische Ausdehnungskoeffizienten weniger relevant. Beim Aufbringen der Leiterbahnen auf das Gehäuse kann eine Erhöhung der Temperatur jedoch kaum vermieden werden. Deshalb ist zu beachten, bis zu welcher Temperatur der Kunststoff noch seine Form und Härte ausreichend beibehält. Ein Maß dafür ist die maximale Kurzzeit- und Langzeit-Gebrauchstemperatur (kurz: wenige Stunden, lang: mehrere 1000 Stunden). Für die hier verwendeten Kunststoffe liegt gemäß entsprechender Datenblätter die maximale Kurzzeit-Gebrauchstemperatur nahezu  $10\text{ °C}$  unter der Glasübergangstemperatur  $T_G$  und die maximale Langzeit-Gebrauchstemperatur ungefähr  $20\text{ °C}$  unter  $T_G$ . In Tab. 5.2 sind die in der Literatur angegebenen Werte für  $T_G$ , die Kurzzeit-Gebrauchstemperatur und die Langzeit-Gebrauchstemperatur aufgeführt.

	<i>PVC</i>	<i>PC</i>	<i>PSU</i>	<i>PMMA</i>	<i>PS</i>
Glasübergangstemperatur $T_G$ in [°C]	80	145	190	110	90
Kurzzeit-Gebrauchstemperatur in [°C]	70	140	180	100	80
Langzeit-Gebrauchstemperatur in [°C]	60	125	175	80	70

**Tab. 5.2:** Glasübergangstemperatur ( $T_G$ ), Kurzzeit-Gebrauchstemperatur und Langzeit-Gebrauchstemperatur für die verschiedenen Kunststoffe. [cam05][ker05][dom98]

Beim Erhitzen von PVC entstehen jedoch HCl-Dämpfe. Außerdem liegt die Kurzzeit-Gebrauchstemperatur bei nur  $70\text{ °C}$ , was beim Aufspalten der Leiterbahnen zu Verformungen des Kunststoffs führen könnte. Somit ist dieses Material für die Bearbeitung bei höheren Temperaturen weniger geeignet als die anderen angeführten Kunststoffe. Anhand von Tab. 5.2 wird ersichtlich, dass im Vergleich zu den anderen Kunststoffen PSU und PC den höchsten Temperaturen standhalten. Außer PVC besitzen die anderen Kunststoffe jedoch auch eine ausreichende Temperaturbeständigkeit.



### 5.3. Wahl des Klebers

Für den Kleber, durch den der Sensor mit dem Gehäuse verbunden werden soll, sind die folgenden Eigenschaften gefordert:

- beim Aushärten möglichst keine zusätzlichen Spannungen auf den Sensor bewirken
- den Fluidkanal, der die Flüssigkeit über den Sensor führt, abdichten
- Haftung auf der glatten Sensoroberfläche
- geeignete Fließeigenschaften (Viskosität, Benetzung) aufweisen
- geeignete Aushärtungsbedingungen (möglichst bei Raumtemperatur) aufweisen

Die Sensoren haben, wie in Kapitel 4.2 erwähnt, eine glatte Oberfläche mit einer Rauigkeit von ca. 20 nm. Der Kleber muss dennoch auf dieser Oberfläche haften, um den Fluidkanal, der zusammen mit der Verkapselung gebildet wird, abzudichten. Eine Abdichtung des Fluidkanals durch das Zusammenpressen einer gummiartigen Dichtung ist wegen den dadurch verursachten mechanischen Spannungen nicht sinnvoll. Deshalb ist ein Verkleben des Sensors kaum vermeidbar.

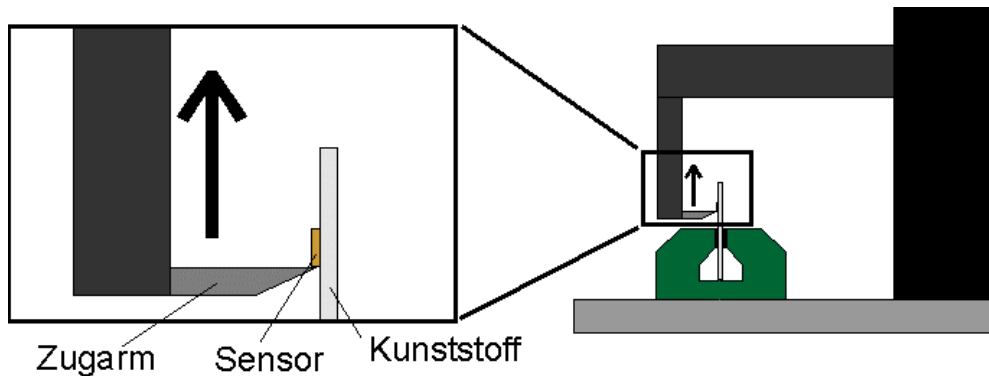
#### **5.3.1. Klebeversuche mit Zweikomponenten-Klebstoffen**

Es wurden Dummysensoren für die Klebeversuche benutzt. Dabei handelt es sich um Substratmaterial aus den Randbereichen eines Wafers. Der Wafer wird bis über den Rand hinaus zersägt. Er beinhaltet in den Randbereichen jedoch keine Sensoren mehr, sondern nur Substratmaterial, das somit auch ausgesägt wird. Die Dummysensoren haben daher dieselben Abmessungen wie die echten Sensoren und bestehen aus dem gleichen Lithiumtantalat-Substrat, sie sind jedoch ohne aufgesputterte Sensorstrukturen. Diese Dummysensoren wurden mit unterschiedlichen Klebern ganzflächig auf die verschiedenen Kunststoffe geklebt. Nachfolgend ist eine Liste der angewandten Kleber aufgeführt, die alle Produkte der Firma Epoxy Technology (Billerica, MA 01821, USA) sind:

- 301
- 302-3M
- 353ND und 353ND-T
- 377
- H70E

All diese Kleber sind Zweikomponenten-Klebstoffe mit unterschiedlichen Viskositäten. Die

Kleber 353ND, 353ND-T, 377 und H70E härten bei Raumtemperatur nicht aus. Die Aushärtung wurde daher in allen vier Fällen bei einer relativ geringen Temperatur von 50 °C versucht. Epoxy Technology und andere Firmen (z. B. Delo Industrie Klebstoffe in D-86899 Landsberg) bieten jedoch noch andere, raumtemperaturaushärtende Kleber an, die ähnliche Eigenschaften wie die hier verwendeten Kleber besitzen und im Bedarfsfall noch untersucht werden könnten.



**Abb. 5.1:** Maschine, mit welcher der angeklebte Sensor vom Kunststoff gezogen wird. Rechts ist die gesamte Maschine mit Zugarm und eingespannter Kunststoffprobe abgebildet. Links ist ein vergrößerter Ausschnitt der Abbildung zu sehen.

Nach Aushärtung der Klebstoffe wurde mit Hilfe eines Schertests die Haftung der Sensoren auf den Kunststoffen bestimmt. Die dafür verwendete Maschine ist in Abb. 5.1 schematisch dargestellt. Damit wurde von einer Seite mit zunehmender Kraft Druck auf den Sensor ausgeübt, bis dieser sich löste. Gemessen wurde die maximale Kraft, die auf den Sensor einwirkt, bevor dieser sich löst. Das Lösen geschah auf unterschiedliche Art und Weise. Bei den meisten Sensoren löste sich der Sensor vom Kleber. Der Kleber blieb auf dem Kunststoff zurück. In wenigen Fällen zerbrach der Sensor jedoch auch, was durch einen nicht ausreichend genau ausgerichteten Ansatz des Hebels an der Sensorseite zu erklären ist. Dies war jedoch nicht weiter von Bedeutung, da diese Fälle erst bei hohen Kräften auftraten und somit bis zu diesem Zeitpunkt schon eine ausreichende Haftung nachgewiesen worden war. In wenigen Fällen war eine nur sehr geringe Haftung des Sensors festzustellen. Dabei löste sich zum Beispiel ein Sensor schon beim Einspannen des Kunststoffs in die Haltevorrichtung. In zwei Fällen war ein „zähes“ Ablösen des Sensors zu beobachten. In Tab. 5.3 sind die bei den Schertests ermittelten Werte für die unterschiedlichen Kleber auf verschiedenen Kunststoffen angegeben.

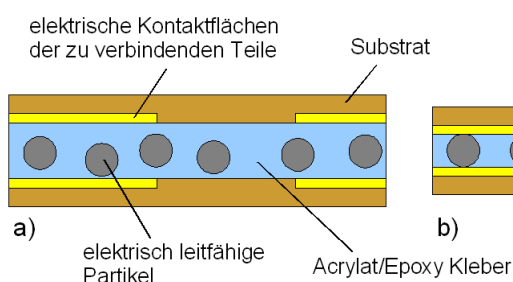
<b>Kleber / Kunststoff</b>	<b>301</b>	<b>302-3M</b>	<b>353ND</b>	<b>353ND-T</b>	<b>377</b>	<b>H70E</b>
<b>PVC</b>	9.6	7.3	16.6	10.3	0	9.5
<b>PC</b>	7.9	9.1	17.7	zäh	8.3	zäh
<b>PSU</b>	0	6.9	7.4	1.6	0	6.3
<b>PMMA</b>	8.1	5.9	7.3	4.8	7.0	3.8
<b>PS</b>	4.8	7.9	5	3.6	4.8	6.8

**Tab. 5.3:** Messresultate der Schertests. Angaben in Kilogramm.

Die Versuche zur Bestimmung eines geeigneten Klebers hatten zum Ergebnis, dass man mit den Klebern 302-3M und 353ND die besten Resultate erzielen konnte. Aufgrund der geeigneteren Viskosität und seiner Aushärtungsfähigkeit bei Raumtemperatur (im Gegensatz zum Kleber 353ND) wurde der Kleber 302-3M für die Gehäuseherstellung verwendet.

### **5.3.2. Leitfähige Klebefolie von 3M**

Die Firma 3M (D-41453 Neuss) bietet verschiedene Klebefolien an, die in z-Richtung (senkrecht zur Folienebene) elektrisch leitend und in der Folienebene elektrisch isolierend sind. Dies wird erreicht, indem elektrisch leitfähige Partikel (mit Silber beschichtete Glasperlen) in einer Acrylat/Epoxy-Klebefolie verteilt sind. Der Abstand zwischen den Partikeln ist dabei so groß, dass diese sich nicht berühren und somit keine Leitfähigkeit in der Folienebene möglich ist (Abb. 5.2.a). Wenn durch eine Temperaturerhöhung und Druck die beiden Teile, zwischen denen sich die Klebefolie befindet, zusammengedrückt werden, wird über die Silberkugeln eine Leitfähigkeit zwischen den beiden Teilen hergestellt (Abb. 5.2.b).



**Abb. 5.2:** In z-Richtung leitfähige Klebefolie:

a) vor der Verklebung.

b) nach der Verklebung mit Druck.

Aus dieser Folie kann ein Fluidkanal ausgestanzt werden. Dadurch erhält man ein einziges selbstklebendes, den Sensor bedeckendes Teil, das die Kanalform sowie dessen Abdichtung übernimmt und gleichzeitig auch die elektrische Kontaktierung zwischen Sensor und Gehäuse herstellt.

3M bietet drei Serien dieser Folien an. Dabei unterscheiden sich die Serien hinsichtlich der empfohlenen Aushärtungstemperatur:

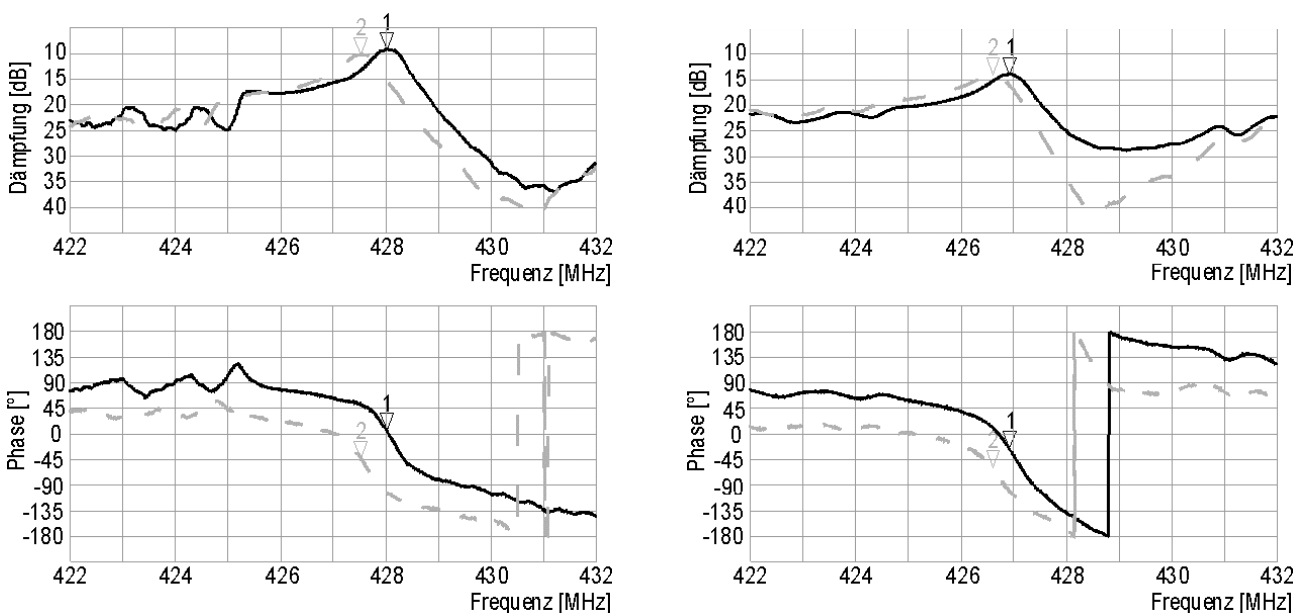
- 5000er: ca. 180 °C
- 7000er: ca. 140 °C
- 9000er: ca. 23 °C (Raumtemperatur)

Die Folien der 5000er Serie wurden nicht näher betrachtet, da bei dieser hohen Verarbeitungstemperatur der verwendete Kunststoff erweichen und sich verformen würde. Versuche wurden deshalb nur mit den Folien "9703" und "7303" durchgeführt.

Bei der Folie "9703" findet keine Aushärtung statt. Sie wird nur durch Druck mit den zu verbindenden Materialien verklebt. Die Folie bleibt auch nach dem Verkleben noch elastisch, was für eine konstante Kanalgeometrie nicht geeignet ist. Außerdem wurde die Folie in einem Wasserlagerungsversuch, bei dem sie sich nur einige Minuten im Wasser befunden hatte, sehr weich, quoll auf und fiel auseinander. Ihre Klebefähigkeit wurde dadurch auch stark verringert. Somit erweist sich diese Folie für den Aufbau einer Verkapselung als nicht geeignet.

Die Folie "7303" ist bei Raumtemperatur leicht klebend. Auf diese Weise können die zwei zu verbindenden Teile aneinandergelastet werden. Danach wird die Folie bei der empfohlenen Verarbeitungstemperatur von ca. 135 °C aufgeschmolzen, so dass sie zu einem flüssigen Kleber wird. Dieser verteilt sich dann unter dem für die elektrische Kontaktherstellung erforderlichen Anpressdruck auf der gesamten Klebefläche und härtet aus. Die Folie verliert also beim Verkleben ihre Folieneigenschaft und wird flüssig. Daher ist der ausgestanzte Fluidkanal nach dem Klebeschritt nicht mehr vorhanden und somit ist auch diese Folie ungeeignet für die Erstellung des Kanals. Dennoch wurden, wie in Abb. 5.3 aufgezeigt, anhand von Netzwerkanalysatormessungen mit Luft und mit bidestilliertem Wasser die elektrischen Eigenschaften der Folie mit denen der kapazitiven Kopplung eines Sensors in der bisherigen Flusszelle verglichen. Dazu wurde für die Messung mit der

Klebefolie ein Sensor mit dieser auf eine Flusszellen-Leiterplatte geklebt unter Freilassung des Kanalbereichs. Die Phasenpositionen können nicht miteinander verglichen werden, da vor den Messungen die Kalibrierung nicht auf denselben Punkt erfolgte. Bei der Messung mit Luft hat sich die Resonanzfrequenz des Sensors mit Klebefolie um 0.5 MHz zu einer höheren Frequenz verschoben. Die Dämpfung bei der Resonanzfrequenz ist um ungefähr 1 dB geringer als beim Sensor ohne Klebefolie. Mit bidestilliertem Wasser ist ähnliches zu beobachten. Hier ist die Resonanzfrequenz des Sensors mit Klebefolie um 0.325 MHz höher. Die Dämpfung zeigt sich mit Klebefolie jedoch um nur etwa 0.1 dB geringer als bei der Messung mit dem Sensor in der Flusszelle.



**Abb. 5.3:** Transmissionsspektren: Die Messungen links wurden mit Luft durchgeführt, rechts mit bidestilliertem Wasser.

Durchgängige Linie: Sensor mit Klebefolie. Gestrichelte Linie: Referenzmessung mit Flusszelle.

Es wurde noch ein Versuch durchgeführt zur Klärung der Frage, ob die Folie nur bis zu einem Punkt unterhalb der Verflüssigungstemperatur erwärmt und verklebt werden kann, so dass die Kanalgeometrie beibehalten wird. Der Kleber verflüssigte sich schon bei ungefähr 50 °C und dem vom Hersteller empfohlenen Anpressdruck. Bei dieser geringen Temperatur haftete der Sensor jedoch noch nicht ausreichend am Kunststoff. Deshalb kommt eine Verklebung bei einer tieferen Temperatur (< 50 °C), bei der noch keine Verflüssigung stattfindet, ebenso nicht in Frage.

Folglich sind diese leitfähigen Klebefolien von 3M zwar von ihren elektrischen Eigenschaften her brauchbar, jedoch nicht für die Erstellung des Fluidkanals.

## 5.4. Bisheriger Ansatz: microTEC-Chips

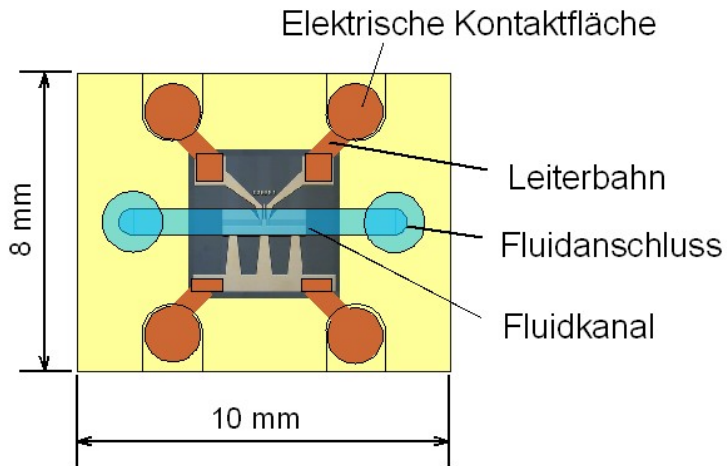
Vor der Eigenentwicklung verschiedener Gehäusevarianten wurde die Firma microTEC in D-47057 Duisburg mit der Entwicklung einer Verkapselung für die Sensoren von Siemens/EPCOS (E062) beauftragt. Die entworfene Verkapselung konnte von microTEC schnell hergestellt werden, so dass in kurzer Zeit erste Erkenntnisse über die Verkapselung der Sensoren gewonnen werden konnten. Es ging dabei um die Prüfung, ob Analytmessungen mit verkapselten Sensoren möglich sind.

### **5.4.1. Aufbau des Chips**

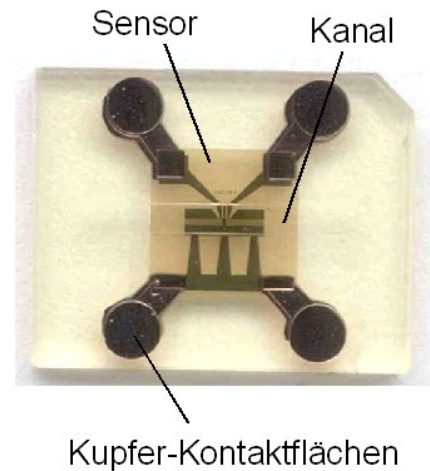
Die Sensorgehäuse wurden von microTEC durch ein eigenes Verfahren, namens Rapid Micro Product Development (RMPD), im Speziellen durch das 3D-Chip Size Packaging (3D-CSP) hergestellt [boh01]. Dabei handelt es sich um eine stereolithographische Methode. Der zur Produktion der Gehäuse verwendete Kunststoff ist ein UV aushärtendes Acrylat. Für die Herstellung der Verkapselung wird der flüssige Kunststoff durch eine Maske mit vorgegebenen Öffnungen belichtet. Dabei härtet der Kunststoff nur an den belichteten Stellen aus. Nach jedem Belichtungsschritt fließt neuer Kunststoff auf die schon auspolymerisierten Schichten nach. Diese Schritte werden wiederholt, bis auf diese Weise das ganze Gehäuse erstellt ist. Es werden mehrere Masken verwendet, welche die einzelnen Schichten des Gehäuses definieren. Als erstes erfolgt die Erstellung der Grundplatte, auf der dann ein Rahmen errichtet wird. In diesen Rahmen wird der Sensor eingelegt. Der nächste Schritt besteht im Aufbau einer weiteren Kunststoffschicht über dem Sensor. Diese Schicht hat Öffnungen für die elektrische Kontaktierung und für den Fluidkanal. Anschließend werden Kupferleiterbahnen (mit NiCr Schicht als Haftvermittler) aufgedampft, die von den Sensorkontaktflächen auf den Gehäuserahmen führen. Als letzter Schritt folgt eine dünne Kunststoffschicht, die jedoch auch wieder den Fluidkanal und die elektrischen Kontaktflächen auf dem Chiprand frei lässt. In Abb. 5.4 ist der schematische Aufbau des verkapselten Sensors dargestellt. Der fertige Chip (ohne Deckel) ist auf Abb. 5.5 zu sehen. Der Deckel wurde getrennt hergestellt, um Sensorbeschichtungen zu ermöglichen, bevor der Fluidkanal verschlossen wird.

Im Gegensatz zum in Kapitel 4.5.3 beschriebenen stereolithographischen Verfahren, das

zur Produktion der eigenentwickelten Verkapselungen eingesetzt wurde, wird bei microTEC der Sensor schon während des Gehäuseaufbaus in das Gehäuse integriert. Das Gehäuse wird also um den Sensor aufgebaut.



**Abb. 5.4:** Schematischer Aufbau des microTEC-Chips.



**Abb. 5.5:** microTEC-Chip ohne Deckel.

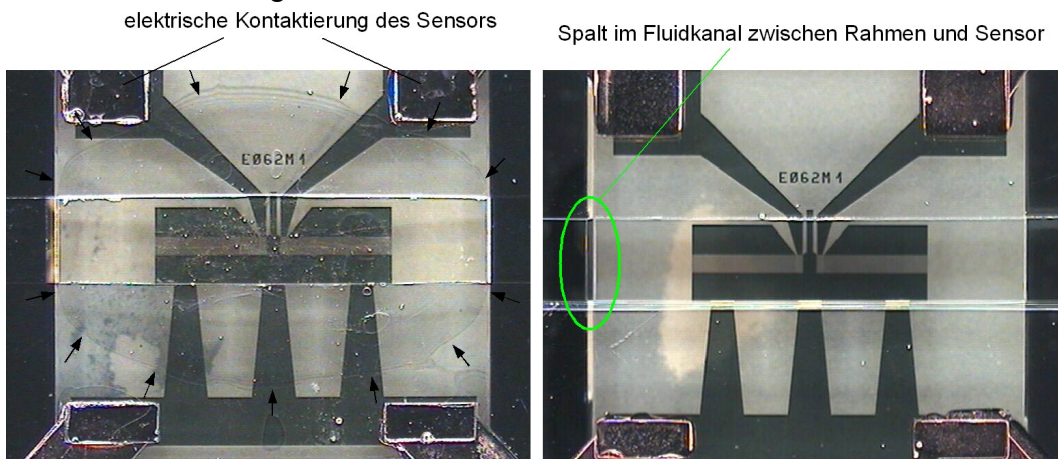
#### 5.4.2. Eigenschaften der Verkapselung

Adsorptionsmessungen eines Proteins wurden mit den microTEC-Chips bereits präsentiert [län05]. Dabei wurde gezeigt, dass sich im Vergleich zu den unverpackten Sensoren einige Vorteile für die Messungen mit diesen Chips ergeben. Jedoch war diese Art der Gehäuseproduktion nicht geeignet, um den Sensor zu verpacken. Die Gründe hierfür waren die Folgenden:

- Undichtigkeiten im Kanalbereich: Der Kunststoff wird beim angewendeten Verfahren direkt auf der Sensoroberfläche auspolymerisiert. Er haftet jedoch nicht ausreichend an dieser. In Abb. 5.6 ist der Kanalbereich eines Chips zu sehen. Die durch Pfeile markierten Ränder sind die Stellen, bis zu denen sich der Kunststoff von der Sensoroberfläche gelöst hat. Bis dahin kann dann auch die durch den Kanal fließende Flüssigkeit gelangen und eventuell sogar die elektrischen Kontaktflächen benetzen.
- Spalt zwischen Sensor und Gehäuse: Der Fluidkanal verläuft über einen Spalt zwischen Gehäuserahmen und Sensor (siehe Abb. 5.7). Durch diesen Lufteinschluss könnten Luftblasen in den Flüssigkeitsstrom gelangen und somit eine Analytmessung erschweren.
- Polymerreste im Kanalbereich: Im Kanalbereich befinden sich auf der Sensoroberfläche auspolymerisierte Polymertröpfchen und Polymerfäden. Diese entstehen dadurch, dass

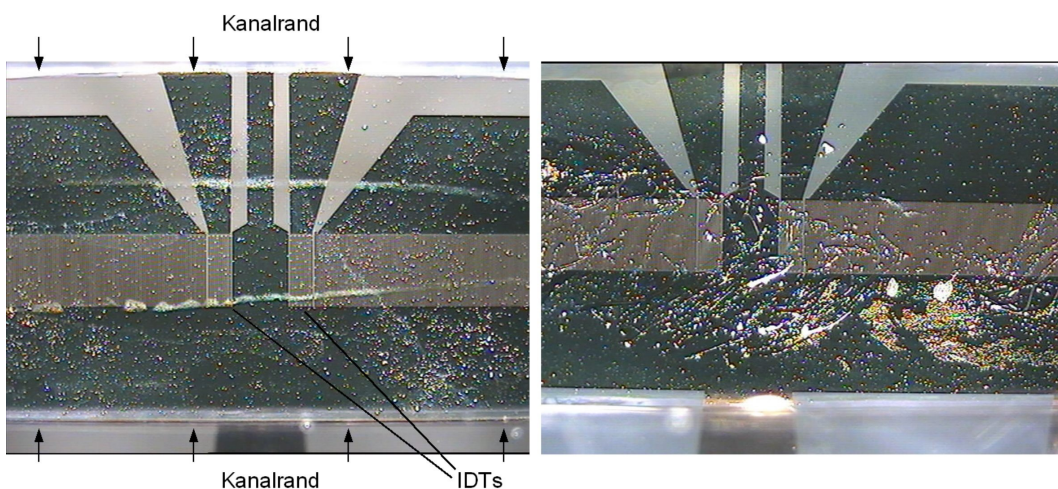
der Sensor schon während des Auspolymerisierens der Gehäuseschichten in der entstehenden Verkapselung liegt. Je nach durchgeführten Reinigungsschritten bei der Verkapselung des Sensors blieb eine mehr oder weniger starke Verunreinigung bestehen. In Abb. 5.8 ist ein Beispiel eines mit auspolymerisierten Polymerresten stark verunreinigten Fluidkanals dargestellt.

- elektrische Kontaktierung: Die Kupferleiterbahnen haften nicht fest genug auf dem Kunststoff, so dass sie sich von diesem schon nach wenigen Anwendungen des Chips lösen. Teilweise befindet sich auch Polymer zwischen den elektrischen Kontaktflächen des Sensors und den Kupferleiterbahnen. Dadurch kommt keine niederohmige elektrische Kontaktierung des Sensors zustande.



**Abb. 5.6:** Sicht von oben auf einen verkapselten Sensor. Der Bereich, bis zu welchem keine Haftung des Kunststoffes auf der Sensoroberfläche vorhanden ist, ist durch Pfeile gekennzeichnet.

**Abb. 5.7:** Sicht von oben auf den Fluidkanal des verkapselten Sensors. Einkreist ist der Spalt zwischen Rahmen und darin eingelegtem Sensor.



**Abb. 5.8:** Sicht von oben auf den Kanalbereich, in dem die Flüssigkeit über den Sensor geführt wird. Zu sehen sind Polymerreste im gesamten Kanalbereich. In der linken Abbildung ist der Kanalrand durch Pfeile gekennzeichnet.



## 6. Die entwickelten Sensorgehäuse

Für die Eigenentwicklung einer Sensorverkapselung waren die unverpackten Sensoren der Ausgangspunkt. In der ersten Entwicklungsphase wurden jedoch auch die microTEC-Chips als Grundlage herangezogen. Die microTEC-Chips besaßen gegenüber den unverpackten Sensoren die Vorteile eines Schutzes des Sensors vor Kratzern und eines kleineren Kanalvolumens. Reproduzierbare Messungen waren mit diesen Chips jedoch nicht möglich. Aus diesem und weiteren Gründen bestand die Notwendigkeit, eigenentwickelte Gehäuse für die Sensoren zu entwerfen. Die einzelnen Motivationspunkte für die Eigenentwicklung einer Sensorverkapselung werden folgend angeführt:

- Wegen der in Kapitel 5.4.2 angeführten Probleme mit der microTEC-Verkapselung (Undichtigkeiten, Spalt, Polymerreste, elektrische Kontaktierung) war diese nicht geeignet für die Verpackung der Sensoren, so dass dafür eine andere Lösung gefunden werden musste.
- Das für die Herstellung der microTEC-Chips verwendete Verfahren (Stereolithographie) eignet sich für die schnelle Fertigung von Bauteilen in kleineren Stückzahlen. Da die Gehäuse jedoch in großen Stückzahlen gefertigt werden sollen, wäre die stereolithographische Produktion zu teuer. Die Gehäuse mussten deshalb so gestaltet werden, dass sie mittels massenfertigungstauglicher Verfahren hergestellt werden können.
- Die verkapselten Sensoren sollen als Array betrieben werden können. Mit dem bestehenden Ansatz ist dies nicht in geeigneter Weise möglich.

Die vier Chipvarianten und die dazugehörigen Messadapter, die im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurden, werden in den anschließenden Unterkapiteln beschrieben. Die vier Chipvarianten sind die Folgenden:

- Variante 1: gefräste Gehäuse
- Variante 2: erste stereolithographisch hergestellte Gehäuse
- Variante 3: Array-Gehäuse
- Variante 4: Block-Gehäuse

Bei den ersten beiden Varianten handelt es sich um Chips, die von Seiten ihrer fluidischen und elektrischen Anschlüsse her kompatibel zu den microTEC-Chips sind. Die dritte

Gehäusevariante wurde so gestaltet, dass die einzelnen Chips zusammensteckbar sind und somit als Array betrieben werden können. Diese Array-Gehäuse bildeten auch die Grundlage für die Entwicklung einer für die Massenfertigung tauglichen Verkapselung. Da die Produktion dieser Gehäuse jedoch noch nicht möglich war, wurde übergangsweise eine weitere Variante, die Gehäusevariante 4, entwickelt, um erste Messungen mit dem für die Array-Chips gebauten Messadapter durchführen zu können.

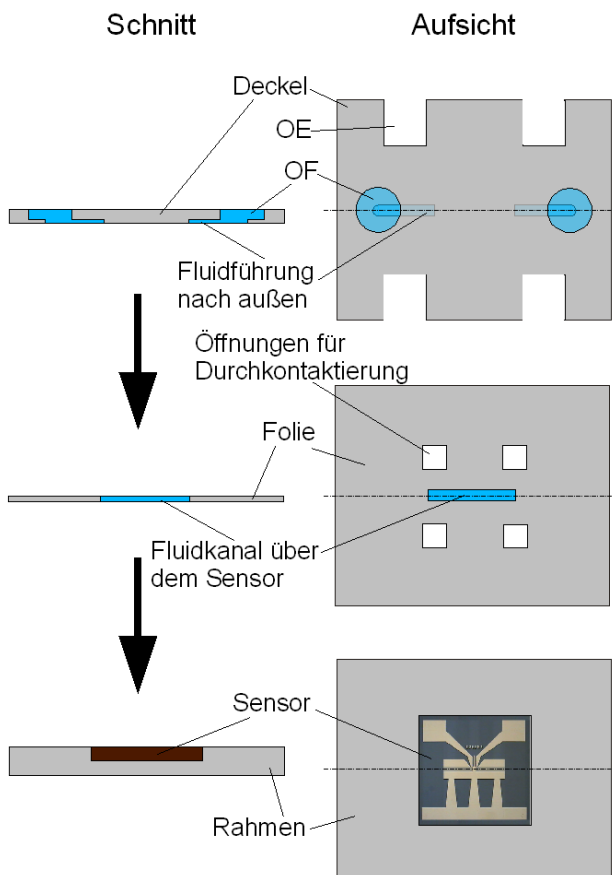
Bei allen oben angeführten Gehäusevarianten wurden die Kontaktstellen für die Fluidanschlüsse und die elektrischen Anschlüsse zwischen Chip und Messadapter so gewählt, dass diese Kontaktstellen auf dem Gehäuse räumlich getrennt vom Sensor sind. Die Positionen für die elektrischen und fluidischen Kontaktierungen durch den Messadapter befinden sich auf dem Gehäuserand außerhalb der Sensorfläche. Dadurch wirken mechanische Spannungen, die das Sensorverhalten beeinflussen, nicht direkt auf den Sensor. Gegenüber den unverpackten Sensoren besteht der zu erwartende Vorteil der neuen Chips und des dazugehörigen Messadapters darin, dass der Einfluss des Anpressdrucks auf das Messsignal reduziert werden kann. Somit sollten besser reproduzierbare Messungen möglich werden.

## 6.1. Variante 1: gefräste Gehäuse

Bei diesem Gehäuse ging es um die Durchführung erster Versuche zur Klärung der Frage, wie der Sensor am besten mit dem Gehäuse verklebt werden kann. Um diese Versuche vornehmen zu können, wurden die Positionen der elektrischen und fluidischen Anschlüsse von den microTEC-Chips übernommen. Dadurch konnten die eigenentwickelten Chips in dem schon für die microTEC-Chips angefertigten Messadapter verwendet werden. Die Beschreibung des Messadapters wird später in Kapitel 6.2.2 erfolgen. Die Gehäuse wurden als Einzelstücke mit einer Fräsmaschine aus Polycarbonat gefertigt und bestehen aus drei Teilen (siehe Abb. 6.1):

- Rahmen mit Grundplatte, in den der Sensor eingelegt wird.
- Folie, in der Öffnungen für den Fluidkanal und für die elektrischen Kontakte vorhanden sind.
- Deckel, in dem sich Öffnungen für den Fluidkanalzugang und Fluidkanalführungen zum

Sensor befinden. Außerdem sind an den Rändern Aussparungen für die elektrischen Kontaktflächen vorhanden.



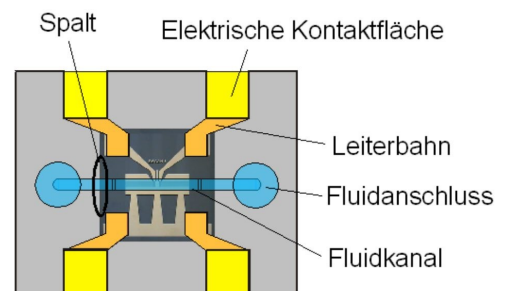
**Abb. 6.1:** Schematische Darstellung der Bauteile für die Verkapselung: Rahmen, Folie und Deckel.

Auf der rechten Seite ist die Sicht von oben auf die Teile abgebildet, links die jeweiligen Schnitte dazu, die durch die Strichpunkt-Linie gekennzeichnet sind.

(OE: Öffnungen für die elektrische Kontaktierung durch den Adapter, OF: Öffnungen für die fluidische Kontaktierung durch den Adapter)

Um die Kompatibilität mit dem Messadapter zu gewährleisten, wurde das Design der Grundplatte und des Deckels immer beibehalten. Die Folie ist das einzige Gehäuseteil, das direkt mit dem Sensor verklebt wird und festlegt, wie der Sensor elektrisch und fluidisch kontaktiert werden soll. Somit musste nur das Design der Folie variiert werden, um die verschiedenen Klebetechniken auszutesten.

Zwischen Rahmen und dem darin eingebetteten Sensor befindet sich ein Spalt (siehe Abb. 6.2), da der Sensor zur Vermeidung von mechanischen Spannungen zu den Seiten hin Spiel haben sollte. Bei den microTEC-Chips wird der Fluidkanal direkt über diesen Spalt geführt. Um Undichtigkeiten oder eine mögliche Entstehung von



Luftblasen zu verhindern, dürfte jedoch entweder kein Spalt vorhanden sein oder dieser muss in diesem Fall überbrückt werden. Für die Überbrückung wurde deshalb beim eigenentwickelten Chip der Fluidkanal nicht direkt über

**Abb. 6.2:** Schematische Darstellung des zusammengebauten Chips.

den Spalt geleitet. Stattdessen wurde der Fluidkanal vor Erreichen des Sensorrands zunächst auf beiden Seiten nach oben und danach erst nach außen auf den Gehäuserahmen weitergeführt, wo sich die Fluidanschlüsse befinden (siehe Folie und Deckel in Abb. 6.1).

Die Aufbauschnitte für den Chip sind die Folgenden:

1. Einlegen des Sensors in den Rahmen
2. Aufkleben der Folie auf den Sensor (siehe Kapitel 6.1.1 bis 6.1.3)
3. Aufbringen von elektrischen Leiterbahnen auf die Folie. Die Leiterbahnen kontaktieren den Sensor durch die vorhandenen Öffnungen in der Folie (siehe Abb. 6.1).
4. Aufkleben des Deckels

Zum Einsatz kam der Kleber EPO-TEK 302-3M. Der fertige Chip ist schematisch in Abb. 6.2 dargestellt.

In den folgenden drei Unterkapiteln werden verschiedene Versuche aufgezeigt, deren Zielsetzung es war, den Fluidkanal abzudichten und gleichzeitig den Sensor mit der Folie zu verbinden. Dazu wurde die Art, wie der Kleber an den entsprechenden Stellen aufgebracht werden soll, variiert und folglich auch der dafür nötige Aufbau der Folie. Die Positionen der Öffnungen für Fluidkanal und elektrischen Kontaktierungen blieben immer gleich.

### **6.1.1. Versuch 1: Klebertropfen auf flacher Folie um den Kanal verteilt**

Vorgehen:

Es wurde eine flache Folie mit Öffnungen für den Fluidkanal und die elektrischen Kontakte entsprechend Abb. 6.1 geätzt. Dann wurden Klebertropfen auf der Folie platziert, die anschließend auf den Rahmen mit eingebettetem Sensor gelegt wurde. Dabei sollte sich der Kleber zwischen Sensor und Folie durch Kapillarkräfte bis an die Ränder der Öffnungen verteilen.

Resultat:

Der Kleber verteilte sich sehr unregelmäßig (Abb. 6.3). Es gab dabei drei mögliche Verteilungsvarianten:

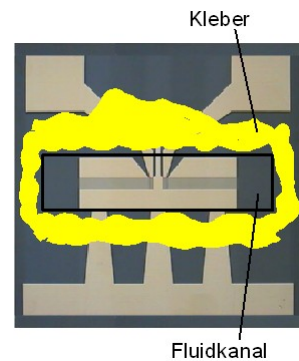
1. Durch die relativ ungünstigen Benetzungseigenschaften des verwendeten Polycarbonats

und des Sensors hatte sich der Kleber zu einzelnen Kleberinseln zusammengezogen, so dass der Kanal nicht abgedichtet wurde.

2. Der Kleber hatte den Kanal abgedichtet, jedoch nicht bis an den Kanalrand. Es waren somit keine definierten Kanalränder vorhanden (siehe Abb. 6.3). Der Analyt konnte daher in manchen Randbereichen noch zwischen Folie und Sensor kriechen.

3. Der Kleber war in zu großer Menge vorhanden und wurde folglich auch bis in den Kanal hineingedrückt.

Es war nicht möglich, den Kleber so zu dosieren, dass der Fluidkanal überall bis an den Rand abgedichtet war. Außerdem wäre es besser, wenn der Sensor an möglichst wenigen Stellen durch das Verkleben fixiert wird, um mechanische Spannungen in diesen Bereichen zu reduzieren. Deshalb wurde diese Klebevariante nicht für die Chipproduktion angewandt.



**Abb. 6.3:** Verteilung des Klebers nach dem Andrücken der Folie.

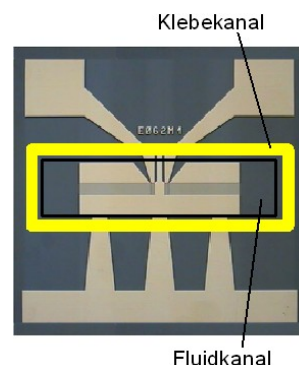
### **6.1.2. Versuch 2: Klebekanal um den Fluidkanal**

Vorgehen:

Bei diesem Versuch erfolgte mittels Kammerkleben das Verkleben des Sensors mit der Folie. In diese wurde dazu um den Fluidkanal ein Klebekanal gefräst, durch den dann Kleber gepresst werden konnte. Die Folie wurde dafür auf den Rahmen mit eingebettetem Sensor gelegt und angepresst. Danach folgte das Einspritzen des Klebstoffs in den Klebekanal, bis der Kleber am anderen Ende des Klebekanals wieder herauskam und dieser somit vollständig gefüllt war. Danach fand die Aushärtung des Klebers statt.

Resultat:

Die Folie war mit dem Sensor verbunden. Der Klebekanal ist aber durch eine Zwischenwand vom Fluidkanal getrennt (Abb. 6.4). Das bedeutet, dass auch hier der Fluidkanal nicht ganz bis zum Rand abgedichtet ist. Eine dünnere Klebekanalwandung würde dieses Problem lösen. Deren Herstellung war mit der Fräsmaschine jedoch nicht möglich. Eine zukünftige Fertigung der Teile durch Spritzgießen würde außerdem auch eine kompliziertere Gehäuseform erfordern. Desweiteren müsste der Sensor während



**Abb. 6.4:** Verteilung des Klebers nach dem Einfüllen des Klebers.

des Einspritzens von Kleber in den Kanal fest an den Kanal gepresst werden, um Undichtigkeiten zu vermeiden. Dabei wird der Sensor beim Verkleben unnötig hohen mechanischen Belastungen ausgesetzt. Aus diesen Gründen kam auch diese Technik bei der Gehäuseherstellung nicht zur Anwendung.

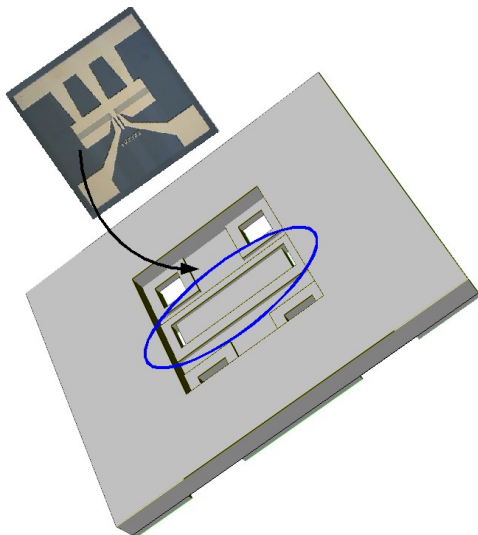
### **6.1.3. Versuch 3: Rahmen um Öffnungen**

Vorgehen:

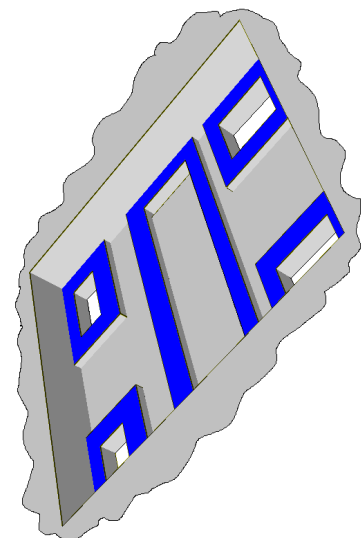
Um die Öffnungen für den Fluidkanal und für die elektrischen Kontakte wurden erhöhte Rahmen gefräst. Diese sind in Abb. 6.5 zu sehen. In Abb. 6.6 sind die Stellen, auf welche der Kleber aufgetragen wird, blau eingezeichnet.

Resultat:

Die Beobachtung ergab, dass bei geeigneter Kleberdosierung der Kleber auf dem Rahmen bleibt und den Fluidkanal abdichtet, da der Kleber keine Ausweichmöglichkeit hat und sich somit nicht zu Inseln zusammenziehen kann. Zu beachten ist jedoch, dass der Kleber nicht überdosiert wird, um dessen Einfließen in den Fluidkanal zu vermeiden.



**Abb. 6.5:** Fertig zusammengebautes Gehäuse: Ansicht von unten, ohne Grundplatte und ohne Sensor. Der Rahmen für den Fluidkanal ist blau eingekreist.

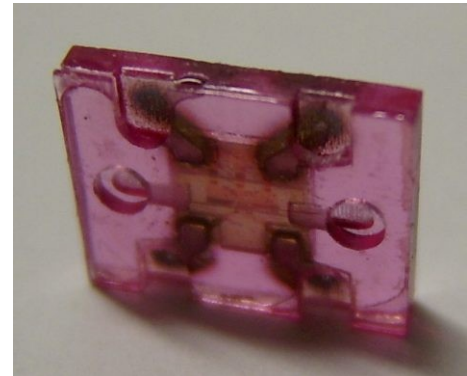


**Abb. 6.6:** Der Sensor liegt nur an den blau gekennzeichneten Flächen auf dem Gehäuse auf und wird an diesen Stellen mit dem Gehäuse verklebt.

Der in Versuch 3 gewählte Weg wurde weiterverfolgt und für alle weiteren gebauten Gehäusevarianten in dieser Arbeit verwendet.

## 6.2. Variante 2: Stereolithographisch hergestellte Gehäuse

Um verschiedene Designvarianten, basierend auf Versuch 3 mit den Rahmen um die Öffnungen (siehe Kapitel 6.1.3), auszuprobieren, wurden die bisher als Einzelstücke gefrästen Gehäuse nun mittels Rapid Prototyping hergestellt. Dafür wurde im Speziellen die Stereolithographie angewendet. Mit dieser Technik können mehrere Gehäuse gleichzeitig und relativ schnell produziert werden. Ein zusammengebautes, stereolithographisch hergestelltes Gehäuse mit eingeklebtem Sensor ist in Abb. 6.7 zu sehen.

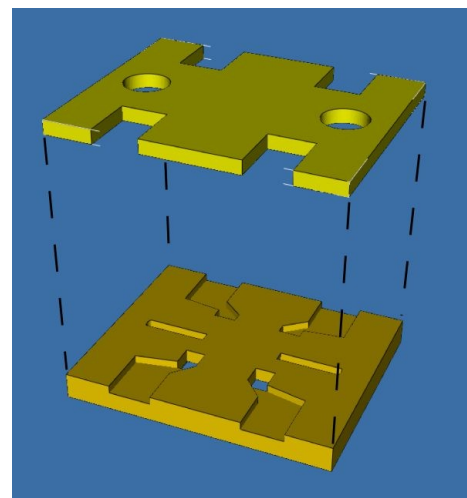


**Abb. 6.7:** Stereolithographisch hergestelltes Gehäuse mit eingebautem Sensor.

### 6.2.1. Aufbau der Chips

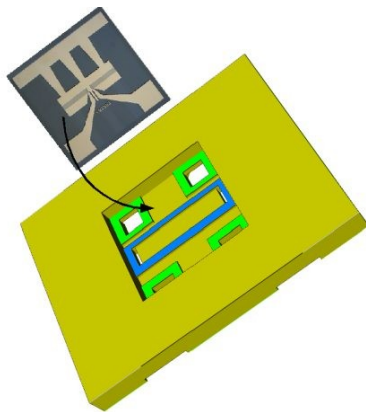
Der Hauptunterschied zur Herstellungsweise von microTEC (Kapitel 5.4.1) besteht darin, dass beim hier verwendeten stereolithographischen Verfahren, wie bei den gefrästen Teilen, der Sensor erst nach dem Herstellen des Gehäuses eingeklebt wird. Dies hat den Vorteil, dass der Sensor bei der Produktion der Verkapselung nicht verunreinigt wird.

Für den Zusammenbau der Gehäuseteile und für das Einkleben des Sensors kam auch hier der Kleber EPO-TEK 302-3M zur Anwendung. Bei den Vorversuchen mit den gefrästen Teilen wurde der Sensor in einen Rahmen gelegt und danach eine Folie mit den fluidischen und elektrischen Strukturen auf diesen Rahmen aufgeklebt. Bei den stereolithographisch hergestellten Gehäuseteilen ist diese Folie schon im Rahmen integriert. Dieser hat nun keine Grundplatte mehr, sondern ist nach unten offen, so dass der Sensor von unten in das Gehäuse eingeklebt wird. Der Rahmen ist dabei dicker als die Sensorhöhe. Folglich ragt der Sensor nicht über diesen hinaus. Die Positionen der Leiterbahnen sind durch Vertiefungen auf der Oberseite des Rahmens



**Abb. 6.8:** Deckel (oben) und Rahmen (unten) des Chips. Sicht von schräg oben.

definiert. Die nach außen führenden Kanäle des gefrästen Deckels wurden bei der stereolithographisch hergestellten Variante in den Rahmen integriert. Dadurch besitzt der Deckel nur noch zwei Löcher für die fluidische und vier Kerben für die elektrische Kontaktierung (Abb. 6.8). Vor der Befestigung des Deckels mussten noch die Leiterbahnen angebracht werden, die den Sensor elektrisch kontaktieren und nach außen auf den Gehäuserahmen verlaufen. Dafür wurde Leitsilber in die Öffnungen für die elektrische Kontaktierung des Sensors (Öffnungen: siehe Abb. 6.9) getropft und die Bahnen dann durch weitere Tropfen in den dafür vorgesehenen Führungen nach außen verlängert (Abb. 6.10). Zum Zusammenkleben des aus nur zwei Teilen bestehenden Gehäuses wurde der Deckel provisorisch auf dem Rahmen befestigt und dann durch Kapillarkleben verklebt. Die Rahmen um den Fluidkanal und die Öffnungen für die Durchkontaktierungen (Abb. 6.9) haben eine Wanddicke von 0.2 mm und eine Höhe von 0.1 mm. Der prinzipielle Aufbau des 10 mm langen, 8 mm breiten und 1.5 mm hohen Gehäuses (Abb. 6.10) ist derselbe wie beim gefrästen Gehäuse.

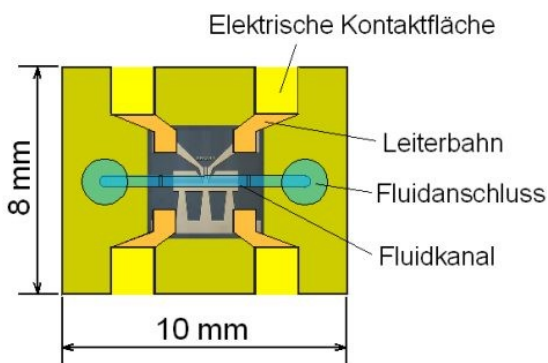


**Abb. 6.9:** Unterseite Gehäuse: Gekennzeichnet sind die fünf Kleberahmen, auf die Kleber zur Befestigung des Sensors aufgetragen wird.

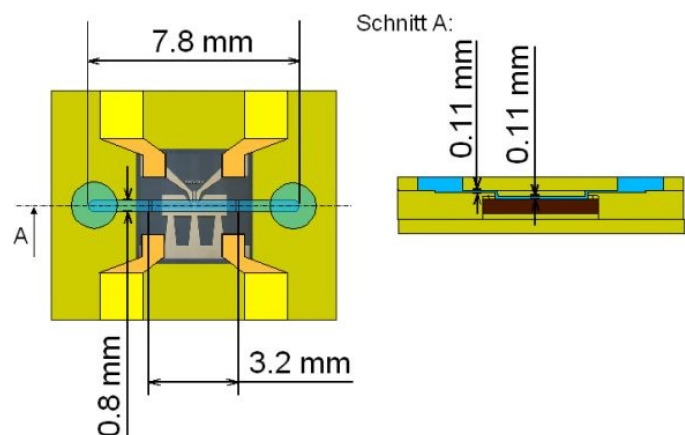
Blau: Rahmen um den Fluidkanal.

Grün: Rahmen um die elektrischen Kontaktflächen des Sensors.

Die Kontaktflächen für den Adapter liegen auf der Gehäuseoberseite.



**Abb. 6.10:** Prinzipieller Aufbau des stereolithographisch hergestellten Gehäuses.



**Abb. 6.11:** Abmessungen des Fluidkanals



Nachfolgend sind die Abmessungen des Fluidkanals und die damit verbundenen Größen angegeben (siehe Abb. 6.11):

Kanalbreite: 0.8 mm

Kanalhöhe: 0.11 mm

Kanallänge: 7.8 mm

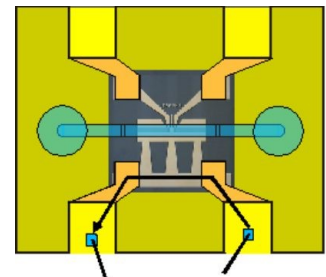
Kontaktlänge zwischen Kanal und Sensor: 3.2 mm

→ Kanalvolumen (gesamt): 0.69  $\mu\text{l}$

→ Kanalvolumen über dem Sensor: 0.28  $\mu\text{l}$

Im Vergleich zur Flusszelle für die unverpackten Sensoren ist das Kanalvolumen von nur 0.28  $\mu\text{l}$  über dem Sensor beim Chip um das 17-fache geringer.

Um die Qualität der elektrischen Kontaktierung des Sensors zu überprüfen, wurde der Übergangswiderstand zwischen den zwei Massekontaktflächen auf dem Gehäuserahmen gemessen (siehe Abb. 6.12). Die Kontaktflächen sind über die Leitsilberbahnen und den durchgehenden Massebalken des Sensors (siehe Abb. 4.13 in Kapitel 4.2) miteinander verbunden. Es ergab sich bei acht Messungen ein Mittelwert von 11.12  $\Omega$  mit dem in Tab. 6.1 angegebenen maximalen und minimalen Messwert. Die maximale Abweichung vom Mittelwert beträgt 71%. Der hohe Mittelwert für den Übergangswiderstand und die große Streuung der



Messpunkte für den Übergangswiderstand  
**Abb. 6.12:** Messpunkte für den Übergangswiderstand zwischen den zwei Massekontaktflächen.

Widerstände sind dadurch zu erklären, dass das Leitsilber teilweise nicht ausreichend in die Öffnungen für die elektrischen Durchkontaktierungen hineinfließt. Deshalb wurden die elektrischen Kontaktflächen des Sensors nur zu einem geringen Teil vom Leitsilber benetzt, was eine relativ hochohmige und unterschiedliche elektrische Kontaktierung des Sensors zur Folge hatte.

<i>Mittelwert [<math>\Omega</math>]</i>	<i>maximal [<math>\Omega</math>]</i>	<i>minimal [<math>\Omega</math>]</i>	<i>maximale Abweichung [%]</i>
11.12	17.08	3.18	71

**Tab. 6.1:** Mittel-, maximaler und minimaler Wert aus acht Übergangswiderständen, gemessen zwischen zwei Massekontaktflächen des Chips. Angegeben ist auch die maximale prozentuale Abweichung vom Mittelwert.

### 6.2.2. Messadapter

Für die Analytmessungen und Charakterisierung müssen die Chips an eine Messelektronik angeschlossen und fluidisch kontaktiert werden können. Deshalb war es notwendig, wie bei den bisherigen nicht verpackten Sensoren, einen Messadapter zu entwickeln, in den die Chips von microTEC und auch die Eigenent-

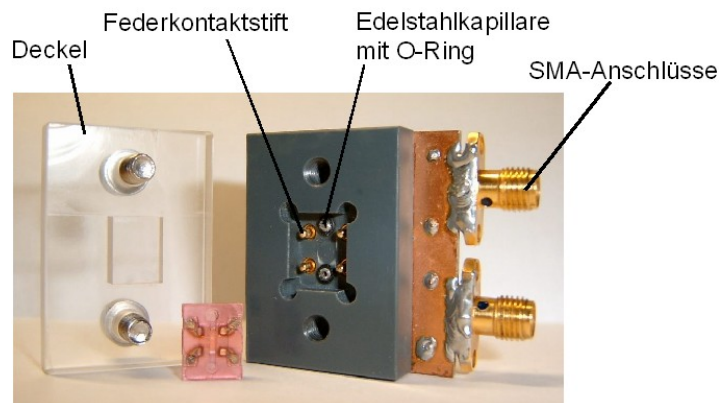


Abb. 6.13: Messadapter mit Deckel und Chip.

wickelten eingelegt werden können (siehe Abb. 6.13). Der Messadapter muss den Chip elektrisch und fluidisch kontaktieren. Für die elektrische Kontaktierung werden mit Gold beschichtete Federkontaktstifte verwendet, die außerhalb der Sensorfläche auf den Gehäuserahmen des Chips drücken. Somit ist gewährleistet, dass alle Stifte mit gleichem Druck und gleicher Fläche auf die Kontaktflächen des Gehäuses einwirken und dabei eine ohmsche Kontaktierung herstellen. Die Materialien des Messadapters, die mit den Analyt-/Reinigungsflüssigkeiten in Kontakt kommen, müssen über längere Zeit gegenüber diesen Chemikalien beständig sein. Deshalb wurden für die fluidische Kontaktierung Edelstahlkapillaren verwendet, die in die Chipöffnungen passen. Diese Kapillaren werden durch die entsprechenden Öffnungen im Chipdeckel direkt auf die Fluidkanalenden des Sensorgehäuses gedrückt. Zusätzlich wird der fluidische Anschluss zwischen Chip und Kapillare durch O-Ringe aus NBR (Nitril-Butadien-Kautschuk) abgedichtet. An das andere Ende dieser Kapillaren werden Schläuche für den An- und Abtransport der Flüssigkeiten angeschlossen. Die Federkontaktstifte und Kapillaren wurden in einen Block aus PVC eingebaut. Dieser hat eine Öffnung zur Einlage für die Chips. Auf der anderen Seite des PVC Blocks wurde eine Leiterplatte befestigt, an welche die Federkontaktstifte gelötet werden konnten. Dies ermöglicht die Weiterleitung des Sensorsignals über Leiterbahnen an die SMA-Anschlüsse für die Messelektronik. Der Chip wird mit Hilfe eines PMMA Deckels auf die von jeweils einem O-Ring umrandeten Kapillarenden gedrückt. Da die Sensorgehäuse und der PMMA Deckel durchsichtig sind, kann auch nach Einlegen des Chips noch überprüft werden, ob bei der Beprobung mit der Flüssigkeit Luftblasen entstanden sind und sich diese im Chipkanal befinden.

## 6.3. Variante 3: Array-Gehäuse

### **6.3.1. Motivation für die Entwicklung von Array-Chips**

Ähnlich wie bei der SAW-Gassensorik [rap00] sollen die Chips in einem Array betrieben werden können. Diese müssen also fluidisch miteinander verbunden werden. Die Messadapter für die Chips der Variante 2 (siehe Kapitel 6.2.2) könnten durch Schläuche miteinander verbunden werden. Dies ist jedoch aus folgenden Gründen für den Aufbau eines Arrays nicht geeignet:

- Die Messzeit wird durch die relativ langen Wege zwischen den einzelnen Chips erhöht.
- Durch die Fluidverbindungen (Messadapter, Schläuche) zwischen den Chips sind keine konstanten Kanaldurchmesser vorhanden. Dies bewirkt eine ständige Änderung des Strömungsprofils und auch eine Durchmischung des Analyten, die mit zunehmender Strecke verstärkt wird. Dies kann somit Auswirkungen auf die an den Sensoren ankommende Analytkonzentration haben, was wiederum für jeden Sensor andere Messresultate zur Folge hat.
- Luftblasen können durch die vielen Änderungen des Kanaldurchmessers an den Übergängen zwischen zwei verschiedenen Kanälen entstehen. Diese üben einen störenden Einfluss auf die Messung aus.

Deshalb ist ein direkter Übergang von Chip zu Chip mit möglichst gleichbleibendem Fluidkanal besser geeignet für ein Fluidik-Array. Die Chips sollten also zusammen in einen einzigen Adapter gelegt werden können.

Die Vorteile eines Arrays, das aus mehreren zusammensteckbaren Chips besteht, sind die Folgenden:

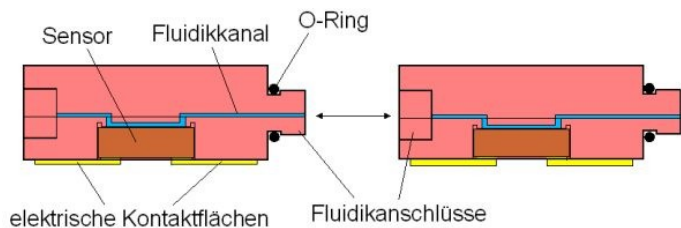
- Kurze Wege zwischen den Sensoren ohne Änderung des Kanaldurchmessers. Dadurch können alle drei oben genannten Probleme vermieden werden.
- Es können mehrere Chips mit verschiedenen Sensorbeschichtungen für jede Messsituation angepasst und kombiniert werden. Da der Analyt dann gleichzeitig durch alle Chips des Arrays fließt, kann dieser mit nur einem Messdurchgang auf verschiedene Eigenschaften untersucht werden.
- Bei unbekanntem Analyten kann dieser anhand des unterschiedlichen Ansprechens durch unspezifisches Binden der Analytmoleküle auf den Sensoren mit Hilfe des entstehenden Profils bestimmt werden [rap00].

### 6.3.2. Aufbau der Array-Chips

#### 6.3.2.1. Gehäuseform

Um eine möglichst ungestörte Fluidführung zu gewährleisten, wurden die Array-Gehäuse so entworfen, dass sie seitlich zusammensteckbar sind. Die elektrische Kontaktierung wurde auf dieselbe Seite gewechselt, von der aus auch der Sensor in das Gehäuse eingesetzt wird. Damit kann auf die Öffnungen für die elektrischen Kontaktierungen im Gehäuse verzichtet und folglich eine einfachere Herstellung ermöglicht werden. Auf die elektrische Kontaktierung wird noch in Kapitel 6.3.2.2. genauer eingegangen.

Die Array-Gehäuse sind ohne Fluidanschlüsse 8 mm lang, 6 mm breit und 2.4 mm hoch. Der prinzipielle Aufbau des Array-Chips ist in Abb. 6.14 und Abb. 6.15. zu sehen. In Abb. 6.14 ist die Seitenansicht von zwei Chips dargestellt.



**Abb. 6.14:** Schematische Seitenansicht von zwei Array-Chips.

Das Gehäuse besteht weiterhin aus zwei

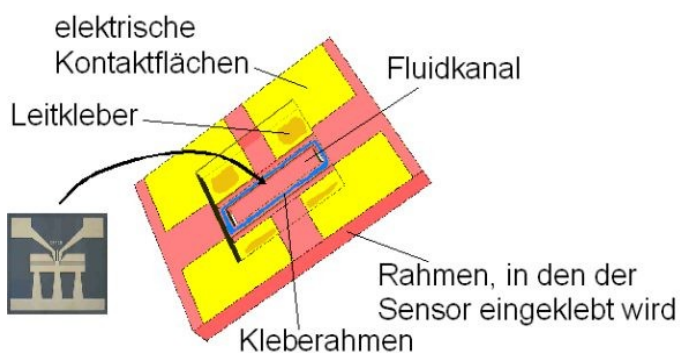
Teilen, die zusammengeklebt werden. Darauf soll später in Kapitel 6.3.3.2 eingegangen werden. Das Gehäuse hat an einem Ende einen Stutzen und am anderen Ende eine dazu passende Öffnung (Abb. 6.14). Dadurch können die Chips ineinandergesteckt werden. Die fluidische Abdichtung geschieht über O-Ringe aus NBR (Nitril-Butadien-Kautschuk). Diese wurden nicht auf dem Grund der Fluidanschlussöffnung angebracht, da die Flüssigkeit soweit möglich nicht in direkten Kontakt mit den O-Ringen kommen und somit eine Verunreinigung durch diese verhindert werden sollte. Der Fluidverlauf ist, wie aus Abb. 6.14 ersichtlich, weiterhin so wie bei den Chips der Variante 2 aus Kapitel 6.2.1 Die Flüssigkeit wird nun jedoch nicht an den Kanalenden nach oben weggeleitet, sondern die Kanäle werden bis zum Gehäuserand in Form des Stutzens und der Öffnung weitergeführt. Die elektrischen Kontaktflächen für die Kontaktierung mit dem Messadapter befinden sich auf der Gehäuseunterseite (Abb. 6.15).

In der Vertiefung, in die der Sensor eingeklebt wird, befindet sich weiterhin der Kleberahmen um den Fluidkanal (Abb. 6.15). Da die elektrischen Kontakte für die Kontaktierung mit dem Adapter nun jedoch auf der Gehäuseunterseite liegen, gibt es keine

Öffnungen für Durchkontaktierungen mehr. Stattdessen befinden sich an den entsprechenden Stellen erhöhte, von Seite zu Seite durchgehende Plattformen auf Höhe des Kleberahmens. Als Abdichtung für den Rahmen um den Fluidkanal wird der Kleber EPO-TEK 302-3M BLACK benutzt. Dieser hat dieselben Eigenschaften wie der normale 302-3M, ist jedoch schwarz eingefärbt. Somit wird besser ersichtlich, an welchen Stellen der Kleber vorhanden ist. Ein Klebeversuch, bei dem Kleber auf den Kleberahmen aufgetragen wurde, ist in Abb. 6.16. dargestellt. Der Kleber hat in diesem Versuch den gesamten Kleberahmen benetzt. Für die elektrische Kontaktierung zwischen den Kontaktflächen auf dem Sensor und den gegenüberliegenden Kontaktflächen auf dem Gehäuse wurde der in Kapitel 4.5.5 erwähnte Leitkleber verwendet.

Die Chips werden in folgenden Schritten zusammengesetzt:

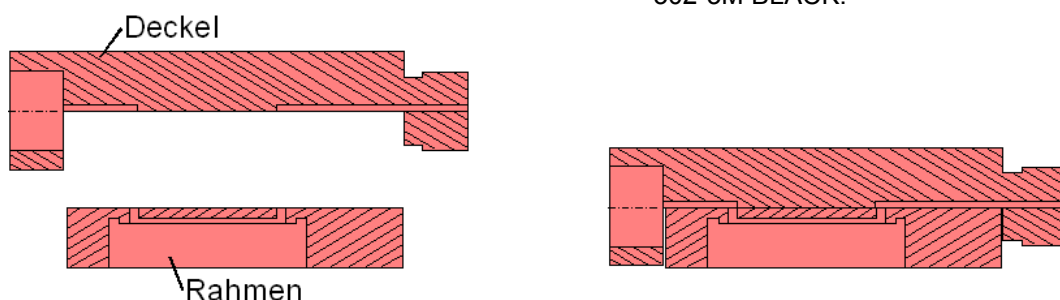
1. Zusammenkleben der Gehäuseteile
2. Aufbringen der Leiterbahnen bzw. Kontaktflächen
3. Auftragen des Klebers auf den Rahmen und des Leitklebers in alle vier Ecken der Vertiefung
4. Einsetzen des Sensors



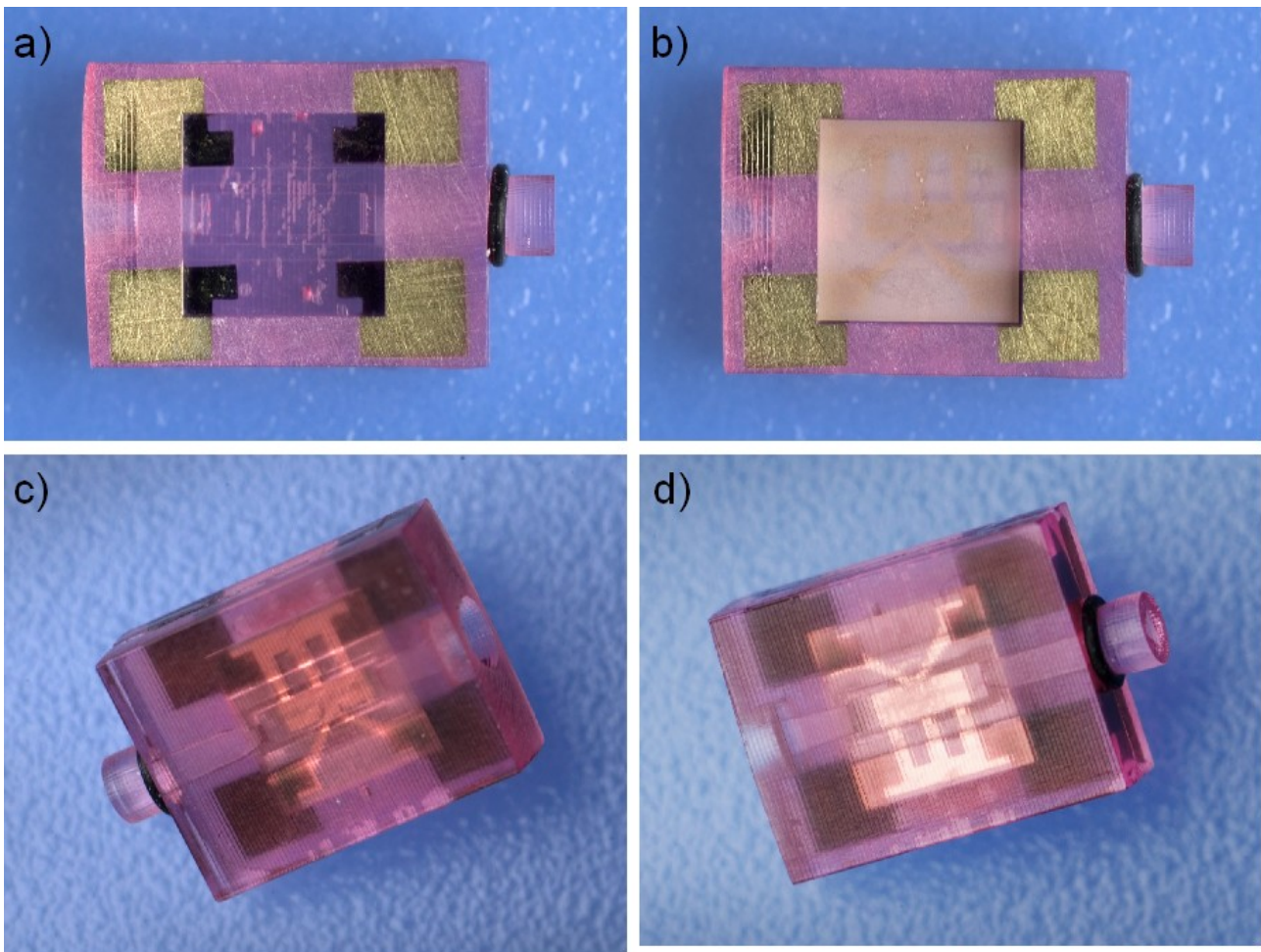
**Abb. 6.15:** Schematische Darstellung des Gehäuserahmens ohne Fluidanschlüsse. Sicht auf die Unterseite.



**Abb. 6.16:** Kleber auf dem erhöhten Rahmen um den Fluidkanal. Zu sehen sind die schwarzen Farbpartikel des Klebers 302-3M BLACK.



**Abb. 6.17:** Teile, aus denen das stereolithographisch hergestellte Gehäuse zusammengesetzt wird. Links sind die einzelnen Teile (Rahmen und Deckel) zu sehen, rechts das zusammengesetzte Gehäuse.



**Abb. 6.18:** Stereolithographisch hergestellte Gehäuse mit O-Ring:

- a) Gehäuse mit aufgesputterten Gold-Kontaktflächen, ohne Sensor, Sicht von unten.
- b) fertiger Chip mit eingebautem Sensor, Sicht von unten auf die Adapter-Kontaktflächen und den Sensor.
- c) fertiger Chip mit eingebautem Sensor, Sicht von schräg oben auf die Öffnung des Fluidanschlusses.
- d) fertiger Chip mit eingebautem Sensor, Sicht von schräg oben auf den Stützen.

Die Array-Gehäuse sollen, wie später in Kapitel 6.3.3 beschrieben wird, mittels Spritzguss hergestellt werden. Um davor deren Funktion zu überprüfen, wurden die ersten Array-Gehäuse jedoch mittels Stereolithographie gefertigt. Die zu produzierenden Gehäuseteile und deren Zusammenbau sind in Abb. 6.17 skizziert. Der Deckel beinhaltet die Fluidanschlüsse. Für den Zusammenbau des Gehäuses werden Rahmen und Deckel zuerst provisorisch aufeinandergesteckt und durch einen Tesafilm in Position gehalten. Die beiden Teile werden dann durch Kapillarkleben miteinander verbunden. Nach dem Zusammenkleben wird noch die Unterseite des Gehäuses abgeschliffen und poliert, um eine eventuell auftretende Stufe zwischen den zwei verklebten Teilen auszugleichen. In Abb. 6.18 ist ein fertiges Gehäuse (mit Goldkontaktflächen) bzw. ein kompletter Array-Chip zu sehen. Diese wurden für erste Versuchs- und Präsentationszwecke aufgebaut. Die in

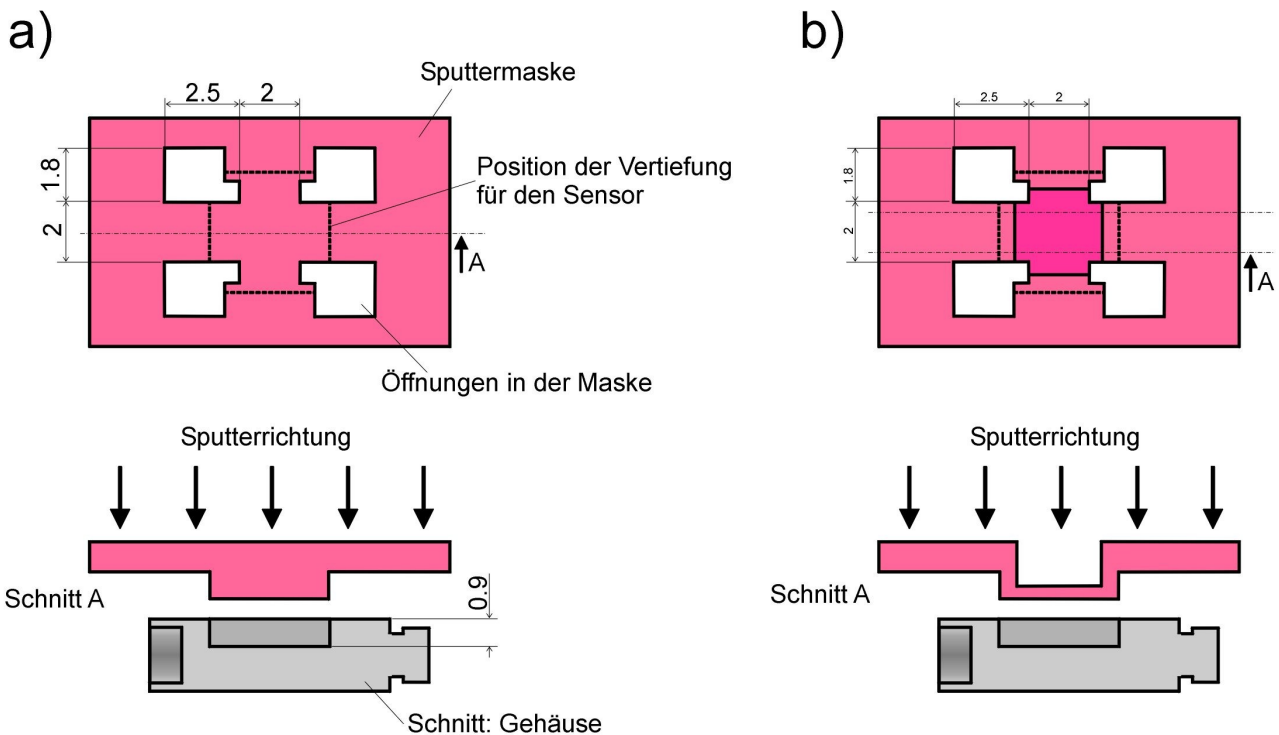
Kapitel 4.5.3 genannten Limitierungen des stereolithographischen Herstellungsverfahrens (Stufenform, Schichtdickeneinhaltung) stellten bei der Fertigung der Gehäuseteile ein Problem dar. Von der Vorgabe abweichende Strukturen können durch entsprechende Änderungen im 3D-Modell kompensiert werden. Dazu bedarf es dann jedoch mehrerer iterativer Bauschritte, bis die Bauteile schließlich korrekt gefertigt werden können. Deshalb war es nicht möglich, die Array-Gehäuseteile mit sinnvollem Zeitaufwand und mit gleichzeitig ausreichender Genauigkeit mittels Stereolithographie herzustellen, so dass folglich auch keine Möglichkeit für Analytmessungen mit diesen Array-Chips bestand.

### **6.3.2.2. Elektrische Kontaktierung des Sensors bei den Array-Chips**

Die elektrische Kontaktierung zwischen Messadapter und Gehäuse befindet sich bei den Array-Chips auf derselben Seite des Gehäuses wie auch die Kontaktierung zwischen Gehäuse und Sensor. Es galt, eine Technik zu wählen, mit der die Kontaktflächen in der Vertiefung für den Sensor und außen auf dem Gehäuse aufgebracht werden können. Dabei müssen diese Kontaktflächen über die Seitenwände miteinander verbunden werden. Zu diesem Zweck werden Goldschichten durch Sputtern auf die Sensorgehäuse aufgebracht. Diese Goldschichten dienen als Startschicht für die elektrischen Kontakte und Verbindungen, die in einem zweiten Schritt durch eine chemische Goldabscheidung an den besputterten Flächen aufwachsen.

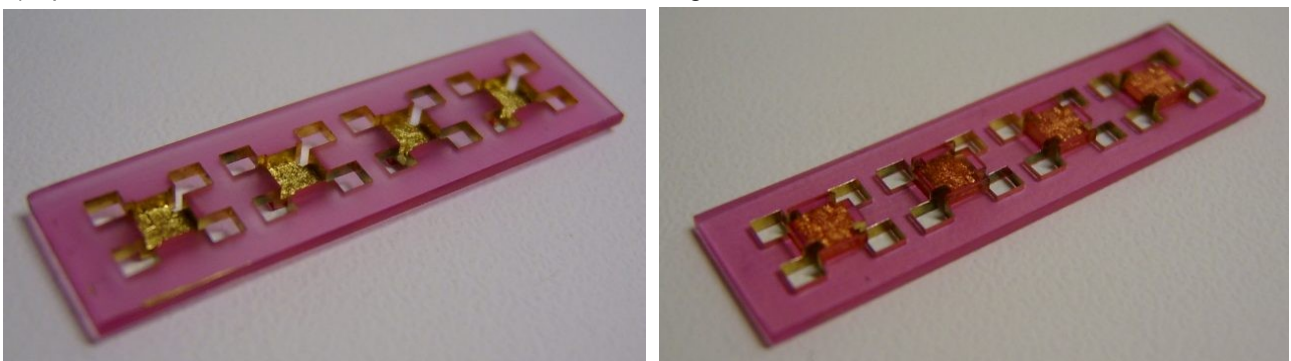
Für das Aufbringen der Startschichten auf die Gehäuse wurde eine 3D-strukturierte Maske entworfen mit Öffnungen an den Stellen, an welchen sich auf dem Gehäuse die Kontaktflächen und deren Übergänge an den Seitenwänden der Vertiefung befinden sollen (siehe Abb. 6.19). Die Maske wurde mittels Stereolithographie hergestellt. Angewandt wurde derselbe Prozess und Kunststoff wie bei den Sensorgehäusen. Die Sensoren werden in eine 0.9 mm tiefe Kavität in der Verkapselung gelegt. Die Kontaktflächen auf dieser und somit auch die Maskenöffnungen sind jedoch relativ klein. Deshalb zeigte sich, dass die Maske keine plane, massive Fläche an der Oberseite haben durfte, wie dies in Abb. 6.19.a dargestellt ist. Denn mit dieser hindert die Maske die Goldatome daran, sich an den Gehäuseseitenwänden anzulagern. Eine Beschichtung war zwar auch auf diese Weise möglich, jedoch mussten relativ große Schichtdicken von mehreren 100 nm bis zu 1  $\mu\text{m}$  gesputtert werden, um eine durchgehende Leitfähigkeit zwischen oberer und

dazugehöriger unterer Kontaktfläche auf der Verkapselung zu erreichen. Weit bessere Ergebnisse konnten aber mit einer der Gehäusestruktur folgenden Maske, wie sie schematisch in Abb. 6.19.b dargestellt ist, erzielt werden. Diese Maske kam folglich in der auf Abb. 6.20 aufgezeigten Form zur Anwendung. Sie wurde für das gleichzeitige Besputtern von vier Array-Gehäusen ausgelegt. Die Darstellung links zeigt die Maske aus der Sicht von oben, die Darstellung rechts aus der Sicht von unten. Bei der abgebildeten Sputtermaske wurde nach dem Sputtern die entstandene Goldschicht von den äußeren Maskenbereichen entfernt. Eine Restschicht ist jedoch noch in den Kavitäten vorhanden.



**Abb. 6.19:** Prinzipielle Form der Sputtermasken mit schematischer Zeichnung des Sensorgehäuses in welches die Maske gesteckt wird.

- a) Sputtermaske mit durchgängiger, massiver Oberfläche  
 b) Sputtermaske mit Oberfläche, die der Gehäuseform folgt



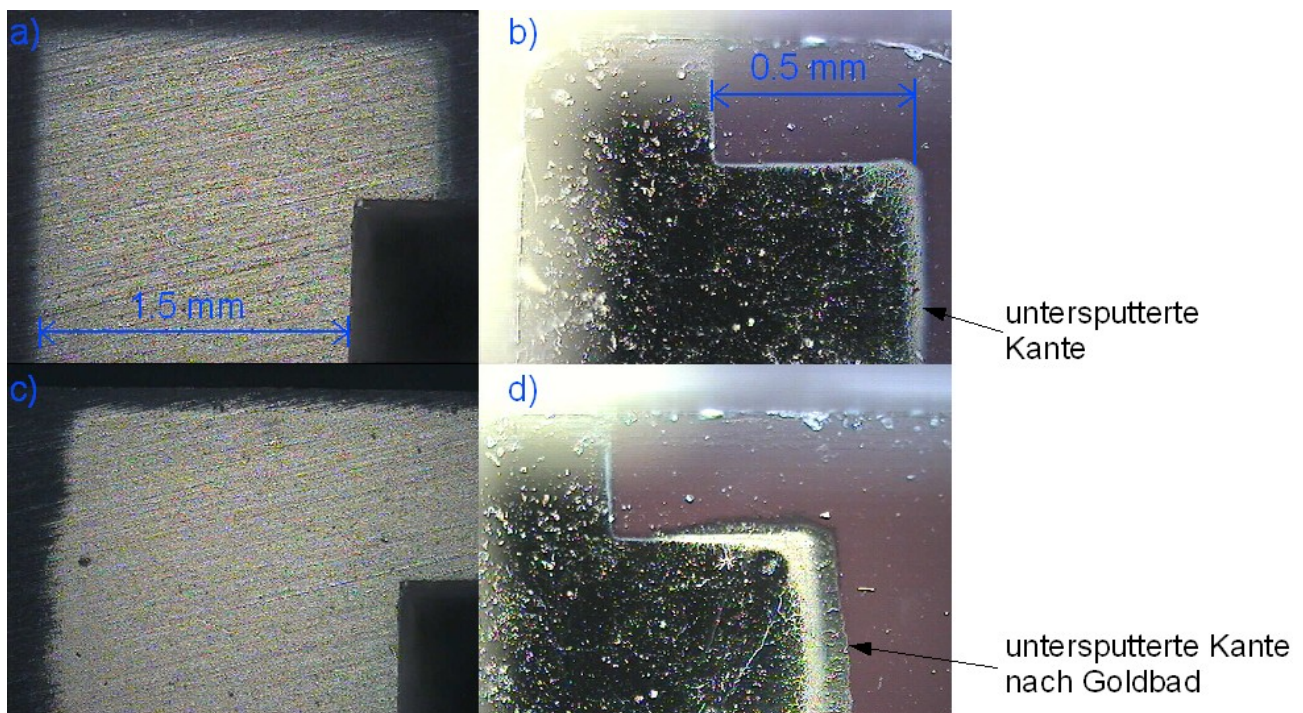
**Abb. 6.20:** Sputtermaske für vier Array-Sensorgehäuse bzw. ein Block-Gehäuse. In den Kavitäten sind Goldreste zu erkennen.

Links: Sicht von schräg oben

Rechts: Sicht von schräg unten



Mit Hilfe der Maske wird bei einer Sputterzeit von fünf Minuten eine etwa 50 nm dicke Startschicht aus Gold aufgesputtert. Die mit dieser Startschicht strukturierten Gehäuse werden in einem zweiten Schritt in ein chemisches Goldbad eingelegt, in dem durch stromlose Goldabscheidung weiteres Gold kostengünstiger in einer größeren Schichtdicke auf den Startschichten abgeschieden wird. Die Gehäuse werden für ungefähr 15 min in das Goldbad getaucht, um so eine Schichtdickenerhöhung von ca. 250 nm zu erreichen. Insgesamt besitzen die Gehäuse damit eine Leiterbahn- und Kontaktflächendicke von etwa 300 nm.



**Abb. 6.21:** Obere und untere Kontaktfläche nach den einzelnen Beschichtungsschritten:

gesputterte Startschicht aus Gold, Dicke ca. 100 nm:

- a) Sicht auf die Kontaktfläche auf dem Gehäuserahmen.
- b) Sicht auf die Sensor-Kontaktfläche in der Kavität.

Schicht nach Goldbad, Dicke ca. 350 nm:

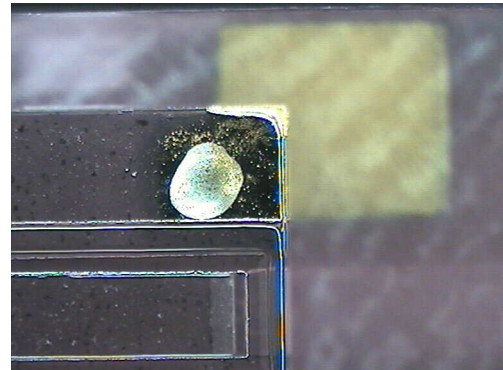
- c) Sicht auf die Kontaktfläche auf dem Gehäuserahmen.
- d) Sicht auf die Sensor-Kontaktfläche in der Kavität.

In Abb. 6.21 sind die Schritte der Goldbeschichtung dargestellt. Abb. 6.21.a und 6.21.b zeigen die mit einer Gold-Startschicht von hier ca. 100 nm Dicke vorbehandelten Gehäuse. Abb. 6.21.c und 6.21.d zeigen dieselben Strukturen nach der 15 minütigen Goldbadbehandlung. Zu sehen ist die obere Kontaktfläche auf dem Rahmen des Gehäuses (Abb. 6.21.a und c) und die untere Kontaktfläche in der Kavität (Abb. 6.21.b und d). Aus diesem Versuch wird ersichtlich, dass eine leichte Untersputterung (siehe Abb. 6.21.b)

durch einen Spalt zwischen Sputtermaske und Gehäuse bei den Startschichten entstanden ist. Im Goldbad bindet das neue Gold auch an diese Stellen (siehe Abb. 6.21.d). An den Rändern ist ein unregelmäßiges Aufwachsen des Goldes festzustellen. Die Sputtermaske wurde jedoch schon so dimensioniert, dass eine Verbreiterung der Strukturen berücksichtigt ist.

Die Haftung des Goldes auf dem Kunststoff war ausreichend, so dass erst nach mehrmaligem Einlegen des Chips in den Adapter stellenweise ein Abrieb des Goldes stattfand. Der Abrieb könnte reduziert werden durch einen Haftvermittler (z. B. Chrom oder Titan), der vor dem Gold auf den Kunststoff gesputtert wird. Beim Umfang der hier durchgeführten Messvorgänge bestand dafür jedoch keine Notwendigkeit. Auch nach vielfachem Einlegen des Chips war an allen Kontaktflächen noch ein ausreichend großer Anteil des Goldes vorhanden, um eine elektrische Kontaktierung zu ermöglichen. Bei den spritzge-gossenen Gehäusen, die in Zukunft verwendet werden sollen, erwies sich die Haftung der Goldschichten jedoch als besser.

Um den Sensor zu kontaktieren, werden in der Kavität, in die der Sensor eingeklebt wird, Leitklebertropfen auf die Kontaktflächen aufgetragen. Die Leitklebertropfen haben einen Durchmesser von etwa einer halben Kontaktflächenkante und stellen die Verbindung zwischen den Kontaktflächen auf dem Sensor und denen des Gehäuses her. Ein Klebertropfen des Leitklebers auf einem der Goldkontaktflächen ist in Abb. 6.22 zu sehen.



**Abb. 6.22:** Leitklebertropfen auf der Goldkontaktfläche.

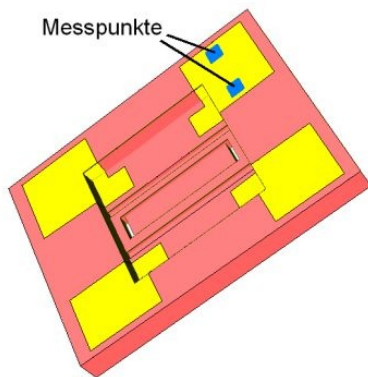
Der elektrische Widerstand  $R$  zwischen zwei Messpunkten errechnet sich folgendermaßen:

$$R = \rho \frac{l}{db}$$

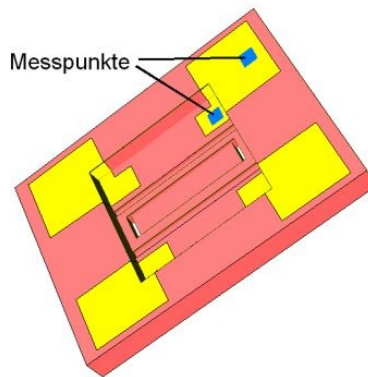
$\rho$ : spezifischer Widerstand,  $2.2 \times 10^{-8} \Omega\text{m}$  für Gold

$l$ : Abstand zwischen den zwei Messpunkten

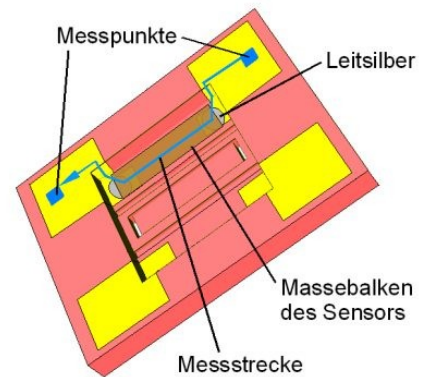
$d$ : Goldschichtdicke,  $b$ : Breite der Schicht



**Abb. 6.23:** Messpunkte auf einer oberen Kontaktfläche, zwischen denen der Widerstand gemessen wurde.



**Abb. 6.24:** Messpunkte auf einer oberen und einer unteren Kontaktfläche, zwischen denen der Widerstand gemessen wurde.



**Abb. 6.25:** Messpunkte auf zwei oberen Kontaktflächen, zwischen denen der Übergangswiderstand gemessen wurde. Eingezeichnet ist der Leitkleber und der Massebalken auf dem Sensor (Sensor nicht abgebildet).

Nach jedem der beiden, in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Goldbeschichtungsschritten wurde der elektrische Widerstand der Schichten gemessen. Außerdem wurde der Widerstand zwischen zwei Kontaktflächen auf dem Gehäuse nach Einbau des Sensors bestimmt. Diese Messungen werden nachfolgend erläutert:

– gesputterte Startschicht (50 nm):

Gemessen wurde der Widerstand auf der Strecke von einem Rand einer Kontaktfläche zum gegenüberliegenden Rand. Die Messpunkte sind in Abb. 6.23 eingezeichnet. Es ergaben sich bei Messung von 16 verschiedenen Kontaktflächen der in Tab. 6.2 (siehe Zeile „Kontaktfläche“) angegebene Mittelwert sowie der maximale und minimale Wert. Auch die Widerstände von einer oberen Kontaktfläche zur dazugehörigen unteren (siehe Abb. 6.24) wurden gemessen. Diese Widerstände waren sehr unterschiedlich, was jedoch auch zu erwarten war, da es sich hier nur um die etwa 50 nm dicke Startschicht handelt. Bei drei Messungen war keine leitende Verbindung zwischen oberer und unterer Kontaktfläche vorhanden. Der in Tab. 6.2 (siehe Zeile „Übergang: oben – unten“) ermittelte Mittelwert wurde deshalb hier aus nur 13 Messungen berechnet. Die hohen und stark unterschiedlichen Widerstände lassen sich dadurch erklären, dass bei den stereolithographisch hergestellten Gehäusen schwer erreichbare Kanten am Übergang der Seitenwand zum Grund der Kavität vorhanden sind. Dies liegt

unter anderem daran, dass die einzelnen Schichten bei diesem Herstellungsverfahren nicht immer genau aufeinanderliegen und so verdeckte Kanten sowie unebene Seitenwände in der Vertiefung vorhanden sind.

<b>Schichtdicke: 50 nm</b>	<b>Mittelwert [<math>\Omega</math>]</b>	<b>maximal [<math>\Omega</math>]</b>	<b>minimal [<math>\Omega</math>]</b>	<b>maximale Abweichung [%]</b>
Kontaktfläche	2.0	2.4	1.6	20
Übergang: oben - unten	24	89.9	7.1	275

**Tab. 6.2:** Widerstandsmessungen bei der 50 nm dicken, gesputterten Goldschicht. Der Durchschnittswert wurde aus 16 Messungen gebildet (13 bei „Übergang: oben - unten“). Angegeben sind desweiteren der maximale und minimale Wert jeder Messreihe und die maximale Abweichung vom Mittelwert in Prozent.

- Schicht nach Goldbad (300 nm):

Es wurden dieselben Messungen wie bei der 50 nm dicken Schicht durchgeführt. Für die 16 gemessenen Widerstände von einem Rand der Kontaktfläche zum gegenüberliegenden Rand (Abb. 6.23) ergaben sich die in Tab. 6.3 („Kontaktfläche“) angegebene Werte. In Tab. 6.3 („Übergang: oben – unten“) sind wiederum auch die Messwerte angegeben, die zwischen oberer und unterer Kontaktfläche (Abb. 6.24) ermittelt wurden. Hiermit wurden nun Goldschichten erreicht, die im Vergleich zur 50 nm Startschicht eine geringere Streuung der Widerstände zeigen. Die maximale Abweichung vom Mittelwert ist jedoch trotzdem relativ hoch.

<b>Schichtdicke: 300 nm</b>	<b>Mittelwert [<math>\Omega</math>]</b>	<b>maximal [<math>\Omega</math>]</b>	<b>minimal [<math>\Omega</math>]</b>	<b>maximale Abweichung [%]</b>
Kontaktfläche	0.46	0.49	0.41	11
Übergang: oben - unten	1.07	1.19	0.88	18

**Tab. 6.3:** Widerstandsmessungen bei der 300 nm dicken Goldschicht (nach dem Goldbad). Der Durchschnittswert wurde aus 16 Messungen gebildet. Angegeben sind desweiteren der maximale und minimale Wert jeder Messreihe und die maximale Abweichung vom Mittelwert in Prozent.

- Übergangswiderstand zwischen zwei Masseflächen des Gehäuses (Abb. 6.25):

Der Sensor besitzt eine Massefläche, die von einer Seite zur anderen reicht. Diese Massefläche ist in Abb. 4.13 aus Kapitel 4.2 am unteren Rand des Sensors zu sehen. Analog zu Abb. 6.12 in Kapitel 6.2.1 sind auch hier bei eingeklebtem Sensor die beiden Massekontaktflächen des Gehäuses durch die auf dem Sensor liegende Massefläche miteinander verbunden. In Abb. 6.25 ist die Messstrecke eingezeichnet. Aufgezeigt wird dort der Massebalken des Sensors, der über die Leitklebertropfen mit den

Kontaktflächen des Gehäuses verbunden ist. Der Sensor selbst ist in der Abbildung nicht dargestellt. Durch die Verbindung der Gehäusekontaktflächen kann ein Übergangswiderstand gemessen werden, der von den Goldkontaktflächen auf dem Chiprahmen über die Goldbahnen, den Leitkleber, die Sensorkontaktflächen und anschließend in umgekehrter Reihenfolge zum Goldkontakt am anderen Ende des Chiprahmens verläuft. Auf diese Weise kann die Qualität der Leitkleberkontaktierung festgestellt werden, da die Widerstände der Leiterbahnen schon zuvor bestimmt wurden. Die Messwerte sind in Tab. 6.4 zu sehen. Zum Vergleich werden die entsprechenden Messergebnisse aus Tab. 6.1 (Kapitel 6.2.1) für Chipvariante 2 mit dem Leitsilber nochmals in Tab. 6.4 angegeben. Die Widerstände bei den Array-Chips wurden bei acht verschiedenen Masseflächenpaaren gemessen. Aus Tab. 6.4 wird ersichtlich, dass durch die Verwendung von Goldleiterbahnen und Leitkleber bei den Array-Chips der Widerstand von  $11.12 \Omega$  (gemessen bei Chipvariante 2 mit Leitsilber) auf nur noch  $4.26 \Omega$  reduziert werden konnte. Auch die Streuung der Werte wurde gegenüber der Variante 2 von maximal 71 % Abweichung vom Mittelwert auf maximal 41 % Abweichung verringert. Der durch den Leitkleber entstandene Widerstand beträgt nur noch etwa  $1 \Omega$  pro Kontaktstelle.

<b>Übergang Kontaktflächen</b>	<b>Mittelwert [<math>\Omega</math>]</b>	<b>maximal [<math>\Omega</math>]</b>	<b>minimal [<math>\Omega</math>]</b>	<b>maximale Abweichung [%]</b>
<b>Array-Chip</b>	<b>4.26</b>	5.21	2.53	<b>41</b>
Variante 2	11.12	17.08	3.18	71

**Tab. 6.4:** Vergleich der gemessenen Übergangswiderstände für den Array-Chip und Chipvariante 2.

„Array-Chip“: Übergangswiderstand zwischen zwei Massekontaktflächen beim Array-Chip.

„Variante 2“: Übergangswiderstand zwischen zwei Massekontaktflächen beim Chip der Variante 2.

### **6.3.3. Vorbereitende Schritte zur Massenproduktion der Array-Gehäuse**

#### **6.3.3.1. Grundsätzliche Überlegungen**

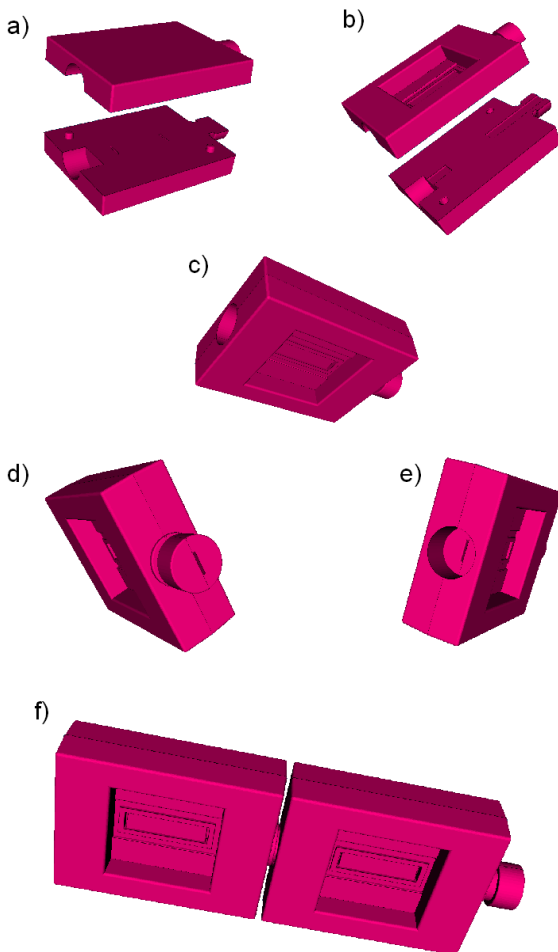
Biosensoren kommen meist als Einwegprodukte zur Anwendung, da die zu detektierenden Moleküle nach der Messung in der Regel irreversibel an die Sensoroberfläche gebunden sind. Dies begründet die nur einmalige Verwendbarkeit der Sensoren. Daher sind auch alle in dieser Arbeit vorgestellten Chips, insbesondere die Array-Chips, als Einwegprodukte vorgesehen. Dementsprechend besteht die Notwendigkeit, diese Chips möglichst

kostengünstig und schnell in großen Stückzahlen herzustellen. Als Technologie für die Produktion der Sensorgehäuse wurde Spritzgießen gewählt. Alle in Kapitel 5.2 ausgesuchten Kunststoffe sind Thermoplaste und somit prinzipiell für diese Abformtechnologie einsetzbar. Nur PVC ist dafür aufgrund der HCl-Dampf-Entwicklung weniger geeignet als die anderen Kunststoffe. Für die Herstellung der Gehäuse wurde Polycarbonat ausgewählt, da dieses eine geringe Wasseraufnahme und eine gute chemische Resistenz aufweist sowie eine gute Haftung in Verbindung mit dem gewählten Kleber EPO-TEK 302-3M zeigt. Allerdings wären auch andere Kunststoffe, wie die in Kapitel 5.2 erwähnten, und weitere aus der Literatur bekannte Kunststoffe (zum Beispiel COC) für Bio-Anwendungen brauchbar.

### **6.3.3.2. Produktion erster Array-Gehäuse mittels Spritzguss**

Für die Herstellung der Array-Gehäuse mittels Spritzguss wurde das prinzipielle Design der stereolithographisch hergestellten Gehäuse aus Kapitel 6.3.2.1 übernommen. Die Maße und Formen mussten jedoch zum Teil modifiziert werden, um die zwei Gehäuseteile spritzgusskompatibel zu gestalten. Die äußeren Gehäuseseitenwände und die Seitenwände der Kavität, in welche der Sensor eingelegt wird, mussten eine 2 Grad Schräge aufweisen, um die Teile bei der Fertigung besser aus dem Formeinsatz entformen zu können. Die Form der Fluidanschlüsse wurde geändert, wodurch ein besseres Zusammenstecken der Chips möglich war. Für das genaue Zusammensetzen der Teile wurden Justagestrukturen auf den zusammenzuklebenden Seiten der zwei Gehäusenhälften angebracht. Bei den stereolithographisch hergestellten Verkapselungen waren die Fluidanschlüsse in den Deckel integriert (siehe Abb. 6.17). Abweichend davon beinhalten Rahmen und Deckel der durch Spritzguss hergestellten Gehäuse je eine Hälfte des Stutzens und der Öffnung. Eine entsprechende Darstellung der Gehäuseteile ist anhand eines 3D-Modells aus verschiedenen Perspektiven in Abb. 6.26 zu sehen. In Abb. 6.26.a entspricht das obere Teil dem Deckel, während in Abb. 6.26.b das obere Teil dem Rahmen entspricht, und zwar mit der Sicht auf die Seite, von welcher der Sensor in die Verkapselung eingebaut wird. Die Abbildungen 6.26.c - e zeigen die zusammengebauten Gehäuse aus verschiedenen Blickwinkeln, in Abb. 6.26.f sind zwei fluidisch miteinander verbundene Gehäuse dargestellt. Die realen Teile haben zusätzlich im Rahmen und im Deckel noch eine runde Vertiefung, die durch den Auswerfer verursacht wird. Diese

Vertiefung entsteht dadurch, dass der Auswerferstift beim Einspritzen der Formmasse in den Formeinsatz leicht in dessen Hohlraum hineinragt. Eine andere Möglichkeit wäre gewesen, den Auswerferstift etwas außerhalb zu belassen. Dadurch würde jedoch Restmaterial auf dem Gehäuse zurückbleiben, das anschließend bei der Nachbearbeitung zusammen mit dem Anguss entfernt werden müsste. Ansonsten wäre keine ebene Auflagefläche für die elektrischen Kontakte des Chips vorhanden. Um diesen Nachbearbeitungsschritt zu ersparen, wurde jedoch die andere Variante gewählt.

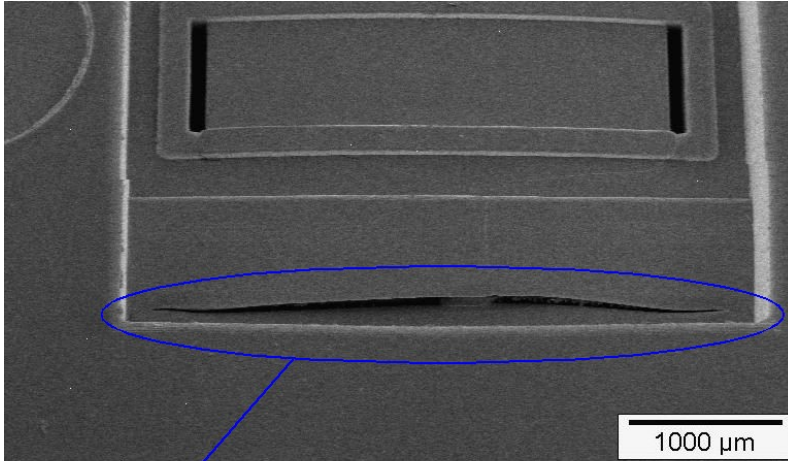


**Abb. 6.26:** Verschiedene Ansichten eines 3D-Modells des Array-Gehäuses für die Herstellung mittels Spritzguss:

- a) Sicht von schräg oben auf die zwei Gehäuseteile.
- b) Sicht von schräg unten auf die zwei Gehäuseteile.
- c) Zusammengebautes Gehäuse von schräg unten.
- d) Sicht von schräg vorne auf den Stutzen des Gehäuses.
- e) Sicht von schräg hinten auf den Fluidanschluss des Gehäuses.
- f) Sicht von schräg unten auf zwei zusammengesteckte Gehäuse.

Es erfolgte das Spritzgießen von ersten Gehäuseteilen. Der Deckel konnte gefertigt werden, bei der Herstellung des Rahmens ergaben sich jedoch Probleme. Der Gehäuserahmen besteht im Kanal und Sensorbereich aus einer ca. 200 µm dicken Schicht. Im Formeinsatz war trotz Variation von Druck und Temperatur eine Füllung dieses Bereichs mit Kunststoff nicht möglich, so dass eine großflächige Öffnung an dieser Stelle zurückblieb. Als Alternative wurde versucht, den Rahmen aus PMMA herzustellen. Dabei drang der Kunststoff zwar weiter in den zuvor nicht füllbaren Bereich ein, jedoch blieb auch hier ein Spalt zurück (siehe Abb. 6.27). Notwendig ist daher eine Erhöhung der

Schichtdicke der 4 mm x 4 mm großen Fläche, um eine bessere Füllung dieses Bereichs zu ermöglichen. Dies bedeutet jedoch auch, dass der Fluidverlauf durch einen relativ langen, senkrecht zum Sensor verlaufenden Kanal verändert wird. Ob dies zu einer Beeinträchtigung des Flusses führt, erfordert noch klärende Untersuchungen.



Spalt

**Abb. 6.27:** Sicht auf die Kavität im Gehäuse, in die der Sensor eingelegt wird. Der beim Spritzgießen des Gehäuses entstandene Spalt ist eingekreist.

Zwei Gehäuse (mit Rahmen aus PMMA) wurden trotz der genannten Schwierigkeiten zusammengesetzt und mit ca. 300 nm dicken Goldkontakten beschichtet. Eine Vorbehandlung der Gehäuseoberfläche fand dafür nicht statt. Der elektrische Widerstand von der oberen zur unteren Kontaktfläche des Gehäuses betrug etwas über 1  $\Omega$ . Dieser Wert entspricht somit den in Kapitel 6.3.2.2 ermittelten Werten für die stereolithographisch hergestellten Gehäuse. Die Haftung der Goldschichten war bei diesen spritzgegossenen Gehäusen besser als bei dem in der Stereolithographie verwendeten Kunststoff.

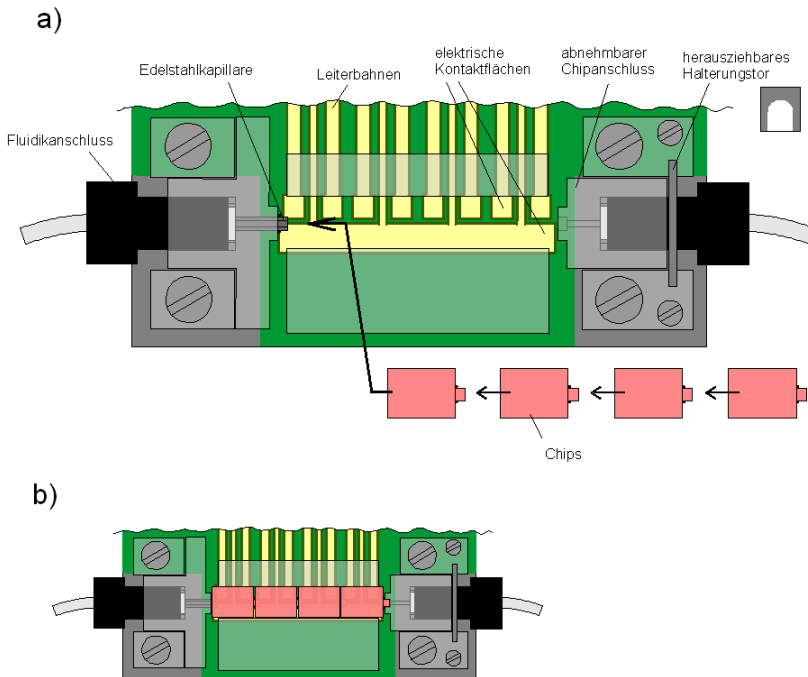
### **6.3.4. Messadapter für die Array-Chips**

#### ***6.3.4.1. Aufbau des Messadapters***

Für die Array-Chips war die Entwicklung eines Adapters notwendig, der diese fluidisch und elektrisch kontaktiert. Dieser Adapter wurde zunächst für die Aufnahme von nur vier Array-Chips bzw. von einem später in Kapitel 6.4 vorgestellten Block-Chip entworfen. Künftig, mit nachgewiesener Funktion, soll dann ein Adapter acht Array-Chips aufnehmen können. Ein Adapter für vier ist in Abb. 6.28 schematisch dargestellt. Er besteht aus einer Aluminium-Grundplatte. Darauf wurde eine Leiterplatte verschraubt. Auf dieser befinden sich die für die Chips nebeneinander angeordneten elektrischen Kontaktflächen aus Zinn (Abb.



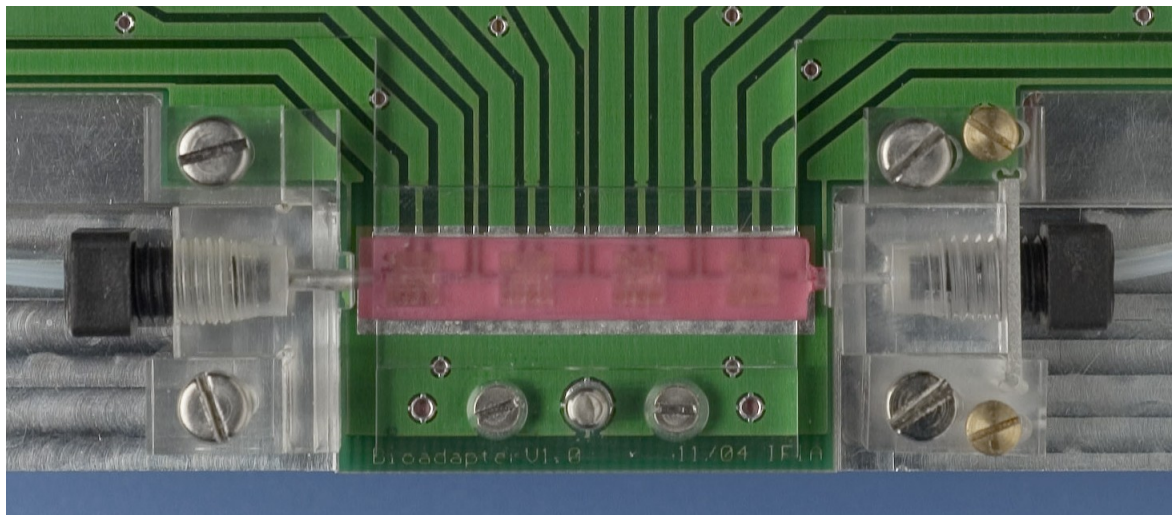
6.28.a). Leiterbahnen führen von diesen Kontaktflächen an den Rand der Platine, an dem sich die SMA-Anschlüsse für die Messelektronik befinden. Diese Leiterbahnen sind alle gleich lang, um das Auftreten von unterschiedlichen Signallaufzeiten und Anschlussimpedanzen zu reduzieren. Abb. 6.29 zeigt die Leiterbahnen. Der gesamte Fluidikaufbau mit Chiphalterung wurde durch die Platine hindurch auf der Grundplatte befestigt. Auf die Leiterplatine wurden seitliche Führungen für die verkapselten Sensoren geschraubt. Damit sollte erreicht werden, dass die Chips nach Einlage in den Adapter nicht seitlich verrutschen können. Auf der linken Seite der Abb. 6.28 ist ein Fluidanschluss für den Chip zu sehen. Dieser Anschluss besteht aus PMMA und ist fest mit der Grundplatte verschraubt. Die Fluidzuführung wurde von der Außenseite des Blocks in Form einer BOLA – Hohlschraube der Firma Bohlender GmbH (D-97947 Grünsfeld) an den Block geschraubt. Auf der gegenüberliegenden Seite des PMMA-Blocks wurde eine Edelstahlkapillare, die denselben Durchmesser wie die Stutzen der Sensorverkapselung hat, in den Block gesteckt. Ein O-Ring aus NBR (Nitril-Butadien-Kautschuk) dient als Dichtungselement zwischen Adapter und Chip. Die Edelstahlkapillare dient als Fluidanschluss für den ersten Chip. Die restlichen drei Chips werden nacheinander auf den jeweils vorigen gesteckt (siehe Abb. 6.28.a und b). Danach wird der herausnehmbare, rechte Anschlussblock (rechte Seite in Abb. 6.28.a), der die zu den Stutzen der Sensorgehäuse passende Öffnung hat, auf den letzten Chip gesteckt. Ein herausnehmbares Tor aus Aluminium wird hinter dem Block über die Hohlschraube geschoben, um ein Verrutschen der verkapselten Sensoren zu verhindern. Diese werden außerdem von oben durch einen herunterklappbaren Deckel in ihrer Position (siehe Abb. 6.30) gehalten. Auf den Deckel wurde eine Silikonfolie geklebt, die bei zugeklapptem Deckel auf den Chips aufliegt, um mögliche Unebenheiten auszugleichen. Das Verschließen des Deckels geschah zunächst mit Hilfe einer Rändelschraube. Später soll diese jedoch durch einen Magnetstreifen ersetzt werden. Abb. 6.31 zeigt den an die Messelektronik angeschlossenen Adapter.



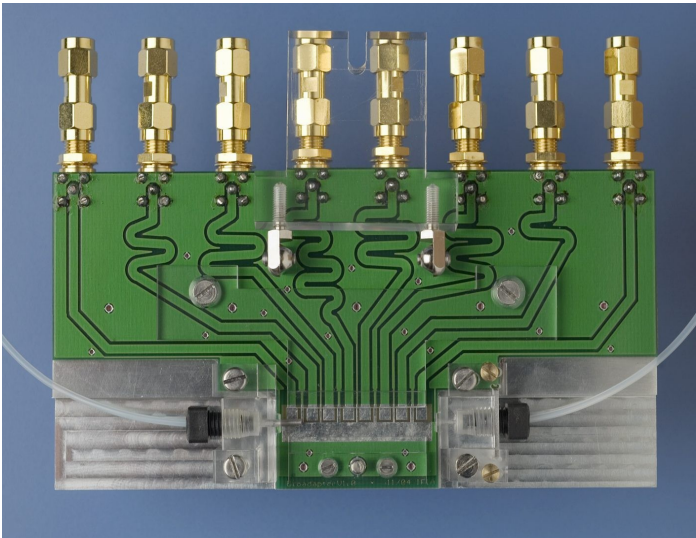
**Abb. 6.28:** Schematische Darstellung des Messadapters für die Array-Chips. Der Deckel und die elektrischen Anschlüsse sind nicht eingezeichnet.

a) ohne Chips

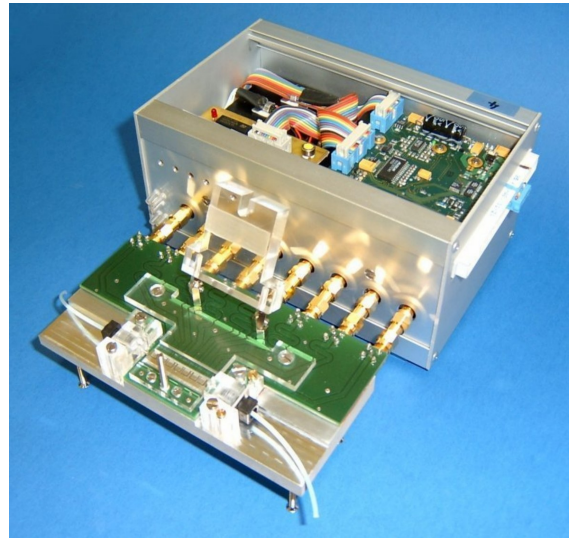
b) mit eingelegten Chips



**Abb. 6.29:** Ausschnitt des Adapters mit offenem Deckel, in den ein Demonstrations-Block-Chip eingelegt ist. Um die Kontaktflächen auf dem Adapter besser erkennen zu können, besitzt dieser Demonstrations-Chip eingebaute Sensoren, jedoch keine Goldkontakte.



**Abb. 6.30:** Bild des Array-Messadapters mit offenem Deckel ohne Chips.



**Abb. 6.31:** Adapter mit offenem Deckel. Der Adapter ist an die Messelektronik angeschlossen.

Der Adapter wurde noch durch eine auf den Zinn-Kontaktflächen liegende, in z-Richtung elektrisch leitfähige Folie ergänzt (nicht in den Abbildungen zu sehen). Es zeigte sich, dass dadurch eine bessere Kontaktierung zwischen Chips und Adapter erreicht werden konnte. Der genaue Aufbau der Folie und die Gründe für deren Einsatz werden in Kapitel 6.3.4.2 erläutert.

Falls der Adapter mit weniger als vier verpackten Sensoren verwendet werden soll, sind sogenannte Dummy-Chips vorgesehen, die nur aus einem geschlossenen Array-Gehäuse bestehen und keinen Sensor enthalten. Diese Dummy-Chips werden dann in den Adapter eingelegt, um die fehlenden Positionen des Arrays aufzufüllen.

#### **6.3.4.2. Elektrische Kontaktierung der Chips durch den Messadapter**

Mit dem Adapter wurden Transmissionsspektren der verpackten Sensoren bei verschiedenen Anpressdrücken des Deckels aufgenommen. Dabei wurde das Frequenz-, Phasen- und Dämpfungsverhalten bei verschiedenen Kontaktierungsarten zwischen den Kontaktflächen des Chips und denen des Messadapters untersucht. Die verschiedenen Kontaktierungsarten und das zugehörige elektrische Verhalten wird im Folgenden kurz erläutert:

– unmodifizierter Adapter:

Die Chips wurden direkt auf die Zinn-Kontaktflächen des Messadapters gelegt. Dabei zeigte sich bei den Transmissionsspektren, dass anfangs mit zunehmendem Anpressdruck eine starke Anpressdruckabhängigkeit der Messwerte vorhanden war. Bei höheren Anpressdrücken änderten sich die Werte nur noch geringfügig. Dieses Verhalten kann dadurch erklärt werden, dass anfangs, bei leichteren Anpressdrücken, die Sensorkontaktflächen aufgrund von Unebenheiten oder Verbiegungen noch nicht auf den Adapterkontaktflächen aufliegen und somit hauptsächlich eine kapazitive Kopplung vorliegt. Ab einem gewissen Anpressdruck geht die Kontaktierung jedoch in eine ohmsche Kontaktierung über, weil dann die Flächen stark genug gegeneinander gedrückt werden.

– kapazitive Kopplung:

Es wurde ein Tesafilm als elektrisch nicht leitende Zwischenschicht auf die Adapterkontaktflächen geklebt, um eine kapazitive Kopplung zwischen den Kontaktflächen des Adapters und denen der Chips zu erzeugen. Hierbei war bei allen Anpressdrücken nur noch eine geringe Änderungen der Messwerte zu sehen. Die Anpressdruckabhängigkeit des Signals konnte somit durch diese Kontaktierungsart reduziert werden. Ein Nachteil besteht jedoch darin, dass die Dämpfung des Signals erhöht wird.

– ohmsche Kopplung:

Um eine ohmsche Kopplung zwischen dem Chip und dem Adapter herzustellen, wurde eine 0.5 mm dicke Silikonfolie auf die Kontaktflächen des Adapters gelegt. In diese Silikonfolie sind kurze Metalldrähte eingearbeitet, die senkrecht zur Folienebene stehen und durch die ganze Folie laufen. Die Drähte stehen untereinander jedoch nicht in Kontakt. Dadurch ist diese Folie in der Richtung senkrecht zur Folienebene elektrisch leitend, jedoch nicht in den Richtungen parallel zur Folienebene. Wenn nun die Chips auf die Folie gelegt werden, verbinden die Drähte der Folie somit die Kontaktflächen auf den Chips mit den gegenüberliegenden Kontaktflächen des Adapters. Die flexible Folie passt sich der Form des Sensorgehäuses und somit eventuellen Unebenheiten an. Als Folge davon wird jede Kontaktfläche komplett ohmsch kontaktiert. Die Messungen der Transmissionsspektren zeigten, dass auf diese Weise bessere elektrische Eigenschaften erreicht werden konnten. Ähnlich wie bei der kapazitiven Kopplung war auch hier nur noch eine geringe Anpressdruckabhängigkeit der Werte zu sehen. Die

Signaldämpfung bei der ohmschen Kopplung war jedoch nicht hoch, sondern lag in einem Bereich, der auch bei einem unverpackten Sensor in einer Flusszelle festzustellen ist.

Aufgrund dieser Betrachtungen wurde der Messadapter um die in z-Richtung elektrisch leitende Folie ergänzt, um eine ohmsche Kontaktierung zwischen Chip und Adapter herzustellen.

### **6.3.4.3. Untersuchung auf elektrische Störgrößen**

Der Adapter wies keine unterschiedlichen Leitungsbahnlängen, keine Unregelmäßigkeiten in den Leiterbahnen oder schlechte Lötstellen auf, durch die ein unterschiedliches Signalverhalten der verpackten Sensoren auf den verschiedenen Adapterpositionen hervorgerufen werden kann. Durch Metallschrauben zwischen den Leiterbahnen oder durch Leiterbahnen in der Nähe des Platinenrands könnten jedoch Störsignale eingekoppelt werden. Auch Unsymmetrien des elektrischen Feldes können an diesen Stellen entstehen. Um mögliche Störeinflüsse bei Messungen mit den Sensoren zu untersuchen, wurden zusätzliche Messungen durchgeführt, bei denen die Schrauben entfernt sowie auch eine elektrisch leitende Folie zur Abschirmung auf die Platine gelegt wurde. Die Messungen dazu werden hier nicht aufgezeigt, da sich keine messbaren Änderungen durch diese Maßnahmen ergaben. Folglich ist auch der Einfluss dieser erwähnten Störgrößen vernachlässigbar.

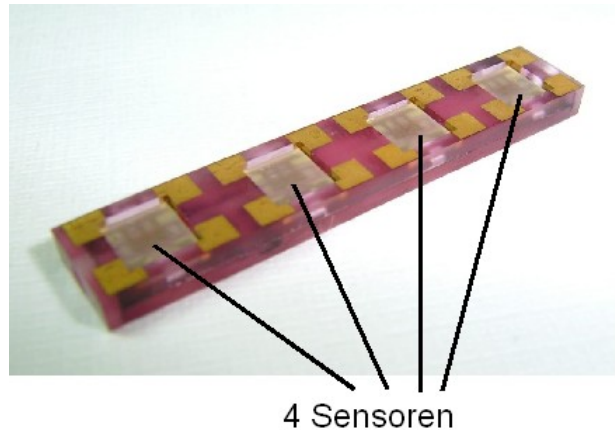
## **6.4. Variante 4: Block-Gehäuse**

Um trotz der Limitierungen bei der Stereolithographie Messungen mit dem Array-Messadapter aus Kapitel 6.3.4 durchführen zu können, wurde ein Block-Chip entworfen. Dieser kann für Messungen mit mehreren Sensoren gleichzeitig benutzt und in den Array-Messadapter eingesetzt werden. Das Gehäuse des Block-Chips wurde zwar auch stereolithographisch hergestellt, jedoch unter Vermeidung der in Kapitel 4.5.3 genannten Limitierungen (Stufenform, Schichtdickenabweichung). Ein Block-Gehäuse ist außerdem für vier hintereinanderliegende Sensoren ausgelegt. Es werden also nicht mehr vier

einzelne Chips in den Adapter eingelegt, sondern lediglich ein einziger, der jedoch vier Sensoren enthält. Dieser Block-Chip besitzt an beiden Enden eine Öffnung, die als Fluidanschluss an den Adapter dient. Entsprechend wurde der Adapter dafür mit einem Teflonröhrchen erweitert, um den Chip kontaktieren zu können. Der Chip wird aus vier Teilen zusammengebaut:

- Rahmen, der nun jedoch vier Kavitäten enthält. Prinzipiell handelt es sich dabei um vier hintereinandergereihte Array-Chiprahmen, die zu einem Block verbunden wurden.
- Deckel mit Kanal, der die Kavitäten fluidisch miteinander verbindet
- zwei seitliche Fluidanschlüsse

Deckel und Rahmen haben Justagestrukturen, mit deren Hilfe sie zueinander ausgerichtet und zusammengesteckt werden können. Diese beiden Teile werden dann mittels Kapillarkleben zusammengeklebt. An den so entstandenen Block werden danach die zwei Fluidanschlüsse seitlich angeklebt. Abschließend wird das Gehäuse an der Unterseite, wo sich später beim fertigen Chip die elektrischen Kontakte befinden, mit einem Schleifpapier (Körnung 1000) abgeschliffen,



**Abb. 6.32:** Block-Chip: Sicht von unten auf die elektrischen Kontaktflächen und die vier eingeklebten Sensoren.

um einen ebenen Boden als Grundlage für die elektrischen Kontaktflächen zu erhalten. Die Maske zum Aufspütern der elektrischen Strukturen aus Kapitel 6.3.2.2 konnte auch für die Block-Gehäuse benutzt werden. Auch das Verfahren zum Aufbringen des Goldes und zur elektrischen Kontaktierung des Sensors war dasselbe. Demzufolge waren die elektrischen Eigenschaften dieser Chipvariante gleich wie bei den Array-Chips. Zur Anwendung kamen hier, wie bei den Array-Gehäusen aus Kapitel 6.3.2, der Kleber EPO-TEK 302-3M BLACK für den Zusammenbau und Leitkleber für die elektrische Kontaktierung. Einen zusammengebauten Block-Chip zeigt Abb. 6.32. Der Verlauf des Fluidkanals ist derselbe wie bei vier zusammengesteckten Array-Chips, wobei jedoch eine Abdichtung, wie sie zwischen einzelnen Array-Chips nötig ist, hier entfällt. Der Block-Chip ist sowohl elektrisch und bis auf die Abdichtung auch fluidisch gleich wie vier zusammengesteckte Array-Chips und kann somit für die Charakterisierung des Arrays verwendet werden.

## 6.5. Bewertung der eigenentwickelten verkapselten Sensoren

Die hergestellten Chips zeigen einerseits einige Defizite bzw. Nachteile, andererseits konnten jedoch auch deutliche Verbesserungen gegenüber den unverpackten Sensoren und dem dazugehörigen Messaufbau erreicht werden. Diese erzielten Fortschritte kommen in den nachfolgend angeführten Vorteilen zum Ausdruck.

### **6.5.1. Vorteile**

Folgende konstruktiven Vorteile konnten durch die Verkapselung der Sensoren erreicht werden:

- einfache Handhabung:

Durch die Verkapselung werden die Sensoren vor äußeren Einflüssen wie Kratzern und Staub geschützt. Dies erlaubt auch eine einfache Handhabung ohne Hilfsmittel.

- kleines Kanalvolumen:

Das Kanalvolumen der Chips im Bereich über dem Sensor konnte gegenüber der Flusszelle mit einem unverpackten Sensor um das ca. 17-fache auf  $0.28 \mu\text{l}$  reduziert werden. Dies erlaubt, wie später in Kapitel 7.3.2 gezeigt wird, kürzere Messzeiten und weniger Probenverbrauch.

- Trennung zwischen Fluidik und elektrischen Kontakten:

Die elektrische Kontaktierung ist ohmsch und von der Fluidik getrennt, so dass ein Benetzen der Kontaktflächen mit Flüssigkeit nicht mehr möglich ist. Ausgeschlossen sind dadurch auch Frequenzänderungen durch sich ändernde Kapazitäten an den Kontaktstellen.

### **6.5.2. Nachteile und mögliche Optimierungen**

Die Nachteile für die eigenentwickelten Chips ergeben sich vor allem aus Defiziten, die ihre Ursache in dem noch nicht automatisierten bzw. nicht reproduzierbaren Sensoreinbau in das Gehäuse haben. Die beiden dadurch entstehenden Probleme werden nachfolgend

zusammengefasst:

- elektrische Kontaktierung des Sensors im Gehäuse:

Mit der Verwendung des von Hand aufgetragenen Leitsilbers für die elektrische Kontaktierung des Sensors und für die Herstellung von Leiterbahnen bei der Gehäusevariante 2 (Kapitel 6.2.1) ist die Qualität der Sensorkontaktierung von Chip zu Chip sehr unterschiedlich.

Durch Sputtern und anschließendes Goldbad werden die Leiterbahnen bei den Array- und Block-Chips besser reproduzierbar aufgebracht. Die elektrische Kontaktierung des Sensors geschieht jedoch weiterhin von Hand mittels Leitkleber. Auf diese Art konnte mit den Array- und Block-Chips im Vergleich zur Chipvariante 2 eine Verbesserung der Kontaktierung erreicht werden. Es bedarf jedoch noch einer automatisierten sowie reproduzierbaren Methode für die Leitkleberdosierung. Dadurch können die auch hier noch relativ großen Qualitätsunterschiede bei der Kontaktierung vermieden und somit für jeden eingebauten Sensor ein identisches Verhalten erreicht werden. Letztlich ermöglicht somit nur eine automatisierte Herstellungsmethode reproduzierbare Messungen mit den Chips.

- Fluidkanalabdichtung:

Auch die Dosierung und Auftragung des Klebers auf den Rahmen um den Fluidkanal geschah von Hand. Dies führte zu Kanalundichtigkeiten oder dazu, dass Kleber in den Kanal floss. Auch hier ist eine automatisierte, reproduzierbare Kleberauftragung nötig, um die Ausbeute an funktionsfähigen Chips zu erhöhen.



## 7. Messungen

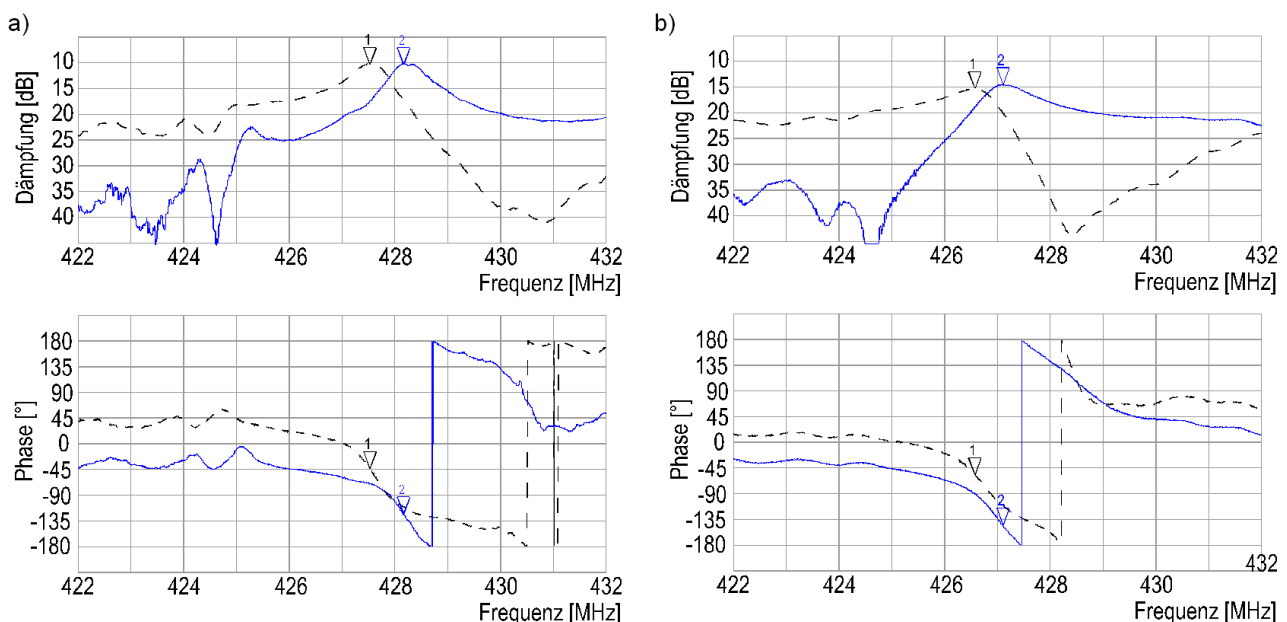
In diesem Kapitel werden Messresultate von zwei der vier eigenentwickelten Chipvarianten aufgezeigt. Die Variante 1 mit den gefrästen Gehäusen wurde nur für Versuche bezüglich der Aufbau- und Verbindungstechnik hergestellt. Die Array-Chips (Variante 3) konnten im Rahmen dieser Arbeit noch nicht produziert werden. Deshalb erfolgten die Messungen nur mit den Chips der Variante 2 (siehe Kapitel 6.2) und mit den Block-Chips (Variante 4, siehe Kapitel 6.4). Dazu wurden die verkapselten Sensoren in die zugehörigen Messadapter gelegt. Zum Vergleich wurden dieselben Messungen auch mit unverpackten Sensoren in einer Flusszelle (siehe Kapitel 4.3.1) durchgeführt.

### 7.1. Grundlegende Messungen zur Charakterisierung der Chips

#### **7.1.1. Vergleich: Messung mit verpacktem und unverpacktem Sensor**

Um die verkapselten Sensoren (am Beispiel der Chipvariante 2) zu charakterisieren, wurden deren Transmissionsspektren, gemessen mit Luft und bidestilliertem Wasser, in einem Netzwerkanalysator betrachtet. In Abb. 7.1 sind die Transmissionsspektren eines Chips (durchgängige Linien) dargestellt. Als Vergleichskurven dienen die entsprechenden Transmissionsspektren eines unverpackten Sensors (gestrichelte Linien). In Abb. 7.1.a sind die Messungen mit Luft aufgeführt. Dabei zeigt sich, dass die Resonanzfrequenz des verkapselten Sensors um ca. 0.6 MHz höher liegt als die des unverpackten Sensors. Diese Verschiebung hängt, wie später in Kapitel 7.2 dargelegt wird, vom Anpressdruck des Messadapterdeckels auf die Chips bzw. unverpackten Sensoren ab. Bei den verkapselten Sensoren hat auch die Qualität der Sensorkontaktierung durch das Leitsilber einen Einfluss auf das Transmissionsspektrum. Somit beträgt zum Beispiel die Differenz der Resonanzfrequenz gegenüber einem unverpacktem Sensor bei einem anderen verkapselten Sensor nur 0.3 MHz. Daraus kann gefolgert werden, dass sich beim Einbau des Sensors in ein Gehäuse die Resonanzfrequenz des Sensors um einige 100 kHz zu einem höheren Wert verschiebt. Zu der erwarteten Zunahme der Dämpfung durch den Einbau kommt es allerdings nicht. Die Dämpfungswerte bleiben nahezu unverändert (siehe Abb. 7.1). Auch hier war jedoch aufgrund der schon genannten Gründe (variabler

Anpressdruck, Kontaktierung durch Leitsilber) eine Streuung der Werte von ca.  $\pm 1$  dB vorhanden. Die Phasenkurve besitzt nach der Verkapselung des Sensors noch dieselbe Steilheit. In Abb. 7.1.b sind die Transmissionsspektren, gemessen mit Phosphatpuffer, aufgezeigt. Beim unverpackten sowie auch beim verpackten Sensor verschiebt sich die Resonanzfrequenz, gemessen mit Flüssigkeit, um etwa 1 MHz zu einem niedrigeren als dem mit Luft gemessenen Wert. Wegen des variablen Anpressdrucks und der Kontaktierung durch Leitsilber ist auch hier wiederum eine Streuung der Werte gegeben.



**Abb. 7.1:** Vergleich von Transmissionsspektren:

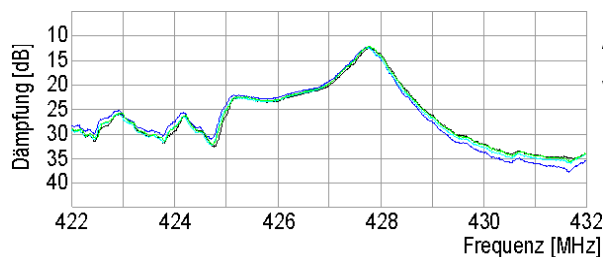
- a) gemessen mit unverpacktem Sensor (gestrichelt) und Chip (durchgängig) an Luft.
- b) gemessen mit unverpacktem Sensor (gestrichelt) und Chip (durchgängig) an Phosphatpuffer.

Durch den Einbau des Sensors in ein Gehäuse ist somit keine Verschlechterung der elektrischen Eigenschaften festzustellen. Allerdings ist bei den verkapselten Sensoren eine größere Streuung der Dämpfungs- und Phasenwerte, gemessen bei der Resonanzfrequenz, sowie der Resonanzfrequenz selbst zu beobachten. Diese Streuung wirkt sich, wie später in Kapitel 7.3.2.1 zu sehen ist, relevant auf die Ergebnisse der Analytmessungen aus.

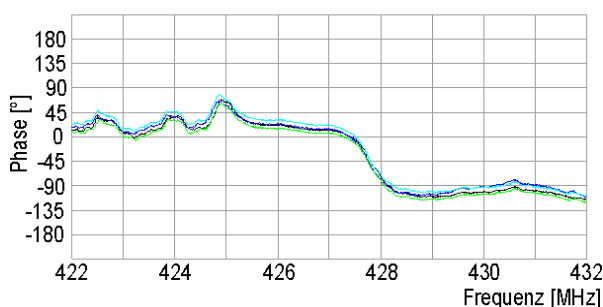
## 7.1.2. Messungen mit den Block-Chips (Variante 4)

### 7.1.2.1. Variation der Sensorposition

Idealerweise müssten alle Messungen mit dem gleichen Sensor auf den vier verschiedenen Adapterpositionen identische Ergebnisse zeigen (siehe Kapitel 6.3.4.3). Zur Überprüfung der Gleichheit der elektrischen Eigenschaften des Adapters an jeder der vier Sensorpositionen wurde ein einziger Sensor eines Block-Chips genommen. Mit dessen Hilfe wurde untersucht, ob an jeder Adapterposition mit diesem gleichen Sensor auch dasselbe Transmissionsspektrum erhalten werden kann. Variiert wurde bei diesem Versuch die Adapterposition des Sensors, der sich beim normalen Einbau des Block-Chips an Position vier (links) im Adapter befindet. Die Transmissionsspektren des Sensors, gemessen mit Luft auf den verschiedenen Adapterpositionen, sind in Abb. 7.2 dargestellt. Daraus wird ersichtlich, dass die Phasenkurven denselben Verlauf haben. Sie unterscheiden sich nur durch eine geringe Phasenverschiebung. Die Dämpfungskurven verlaufen ebenso nahezu gleich. Vor allem im Bereich der Resonanzfrequenz ist kein Unterschied mehr zu erkennen.

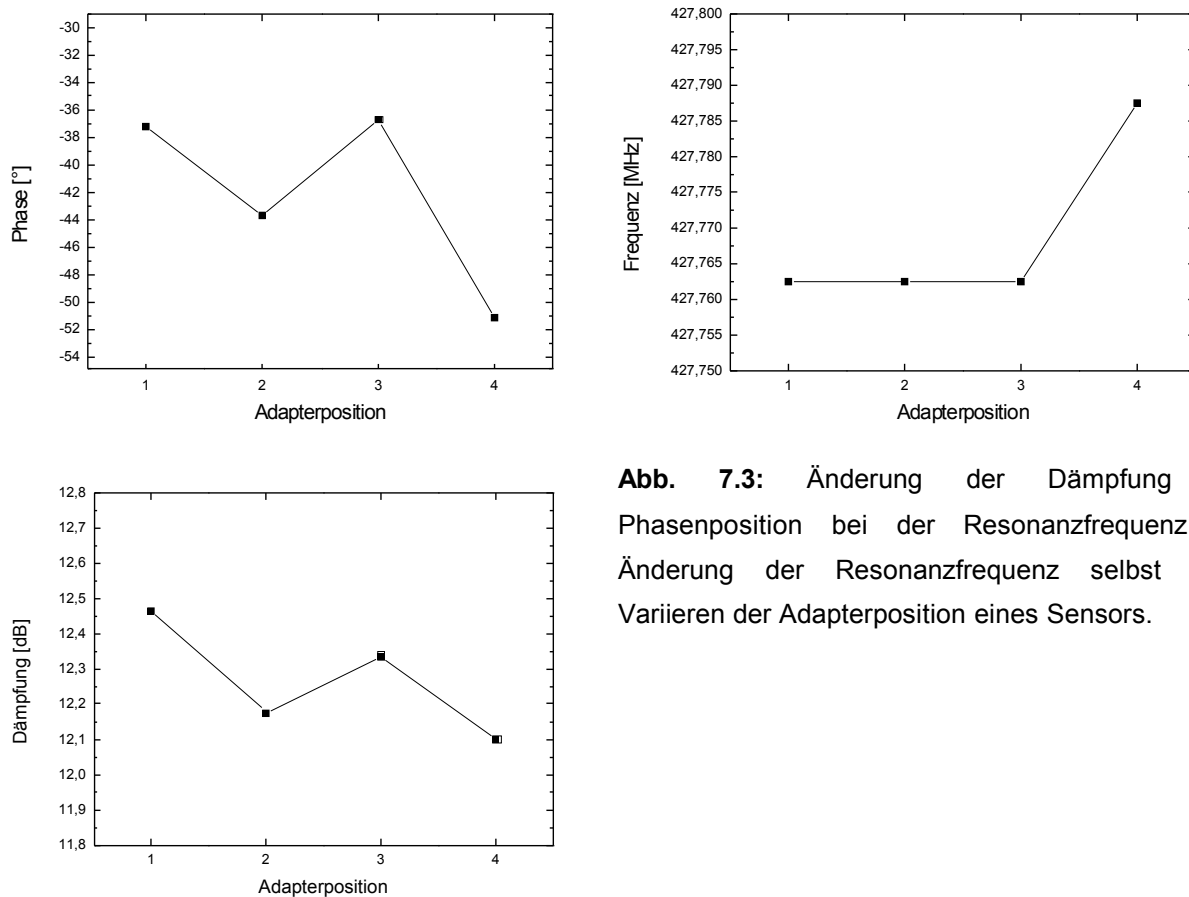


**Abb. 7.2:** Transmissionsspektren eines Sensors an den vier Adapterpositionen.



Um eine genauere Betrachtung der Messwerte zu ermöglichen, werden in Abb. 7.3 die Phasen- und Dämpfungsänderungen, gemessen bei der Resonanzfrequenz, sowie Änderungen der Resonanzfrequenz selbst beim Betrieb des Sensors an den verschiedenen Adapterpositionen dargestellt. Der Phasenunterschied beträgt maximal 14.4 Grad. Nur bei einer der vier Adapterpositionen zeigt die Resonanzfrequenz eine Abweichung. In diesem einen Fall ist im Vergleich zu den anderen Positionen die Resonanzfrequenz des Sensors um 25 kHz höher. Die Dämpfungsänderung ist bei einem

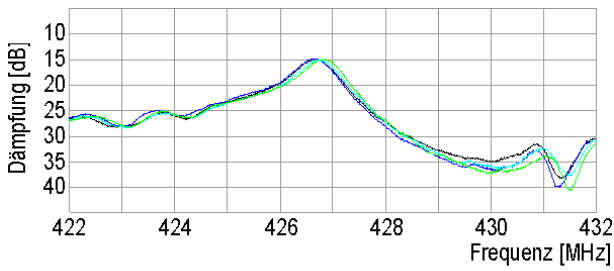
maximalen Unterschied von unter 0.4 dB gering. Die verschiedenen Messwerte liegen in einem Bereich, der durch unterschiedliche Anpressdrücke bei den Messungen erklärt werden kann. Somit lässt sich feststellen, dass durch den Adapter für alle Sensoren weitgehend ähnliche elektrischen Bedingungen gegeben sind.



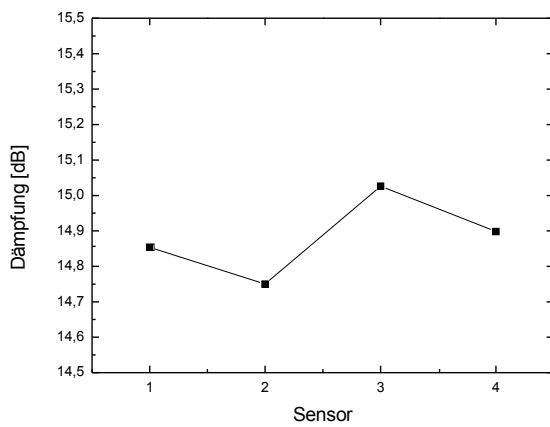
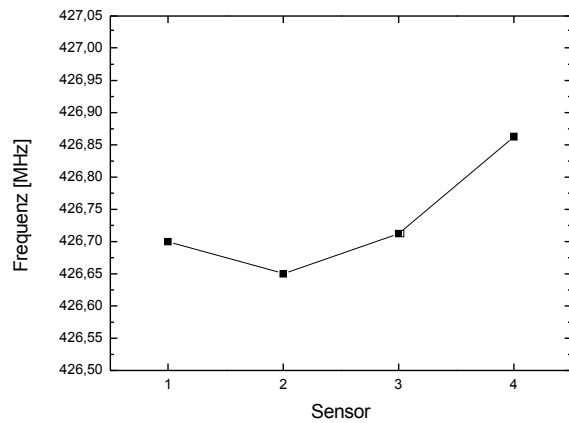
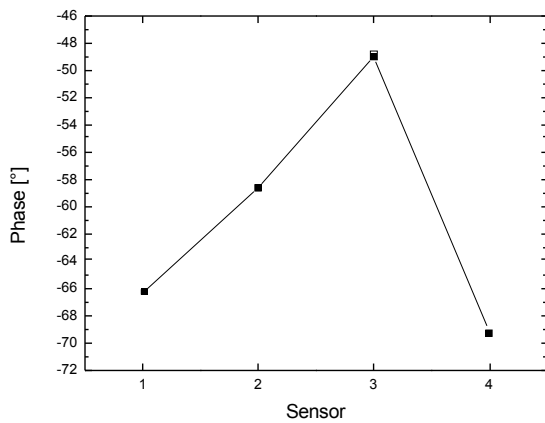
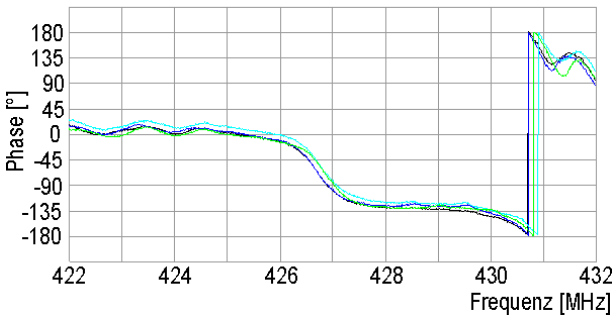
**Abb. 7.3:** Änderung der Dämpfung und Phasenposition bei der Resonanzfrequenz und Änderung der Resonanzfrequenz selbst durch Variieren der Adapterposition eines Sensors.

### 7.1.2.2. Vergleich der Sensoren eines Block-Chips

Bei diesem Versuch wurden die Transmissionsspektren für die vier Sensoren eines Block-Chips mit bidestilliertem Wasser gemessen. Dieser Versuch diente dazu, die Qualität des Sensoreinbaus zu charakterisieren. Anhand der Messungen der elektrischen Widerstände bei den verpackten Sensoren (siehe Kapitel 6.3.2.2) war jedoch schon zu erwarten, dass sich die einzelnen Sensoren nach dem Einbau in das Gehäuse unterschiedlich verhalten werden. In Abb. 7.4 sind die Transmissionsspektren der vier Sensoren eines Block-Chips, gemessen mit bidestilliertem Wasser, dargestellt. Andeutungsweise ist hier schon zu sehen, dass die Kurven zueinander verschoben sind.



**Abb. 7.4:** Transmissionsspektren der vier Sensoren eines Block-Chips, gemessen mit bidestilliertem Wasser.

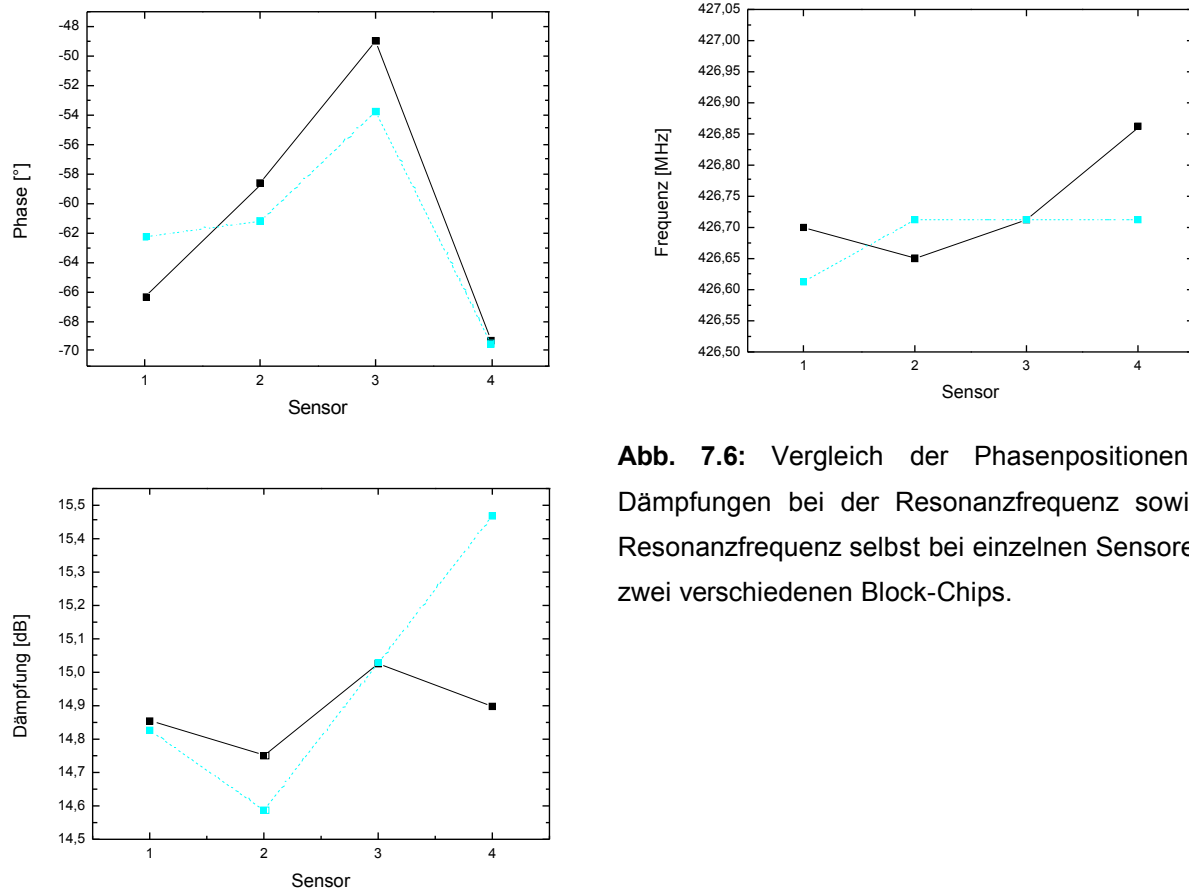


**Abb. 7.5:** Phasenpositionen und Dämpfungen bei der Resonanzfrequenz sowie die Resonanzfrequenz der einzelnen Sensoren eines Block-Chips.

In Abb. 7.5 werden die Phasen- und Dämpfungswerte, gemessen bei der Resonanzfrequenz, und die Resonanzfrequenz für die einzelnen Sensoren des Block-Chips vergleichend dargestellt. Ersichtlich ist, dass die Phase bei der Resonanzfrequenz relativ stark variiert, obwohl sie idealerweise für jeden Sensor gleich sein sollte. Die maximale Differenz zwischen zwei Sensoren beträgt 20.3 Grad. Auch die Resonanzfrequenzen der Sensoren liegen bei diesem Block-Chip nicht sehr nahe beieinander. Die Abweichung beträgt hier bis zu 213 kHz. Hinsichtlich der Dämpfung wurden jedoch nur geringe Unterschiede gemessen. Bei diesem Block-Chip betrug der maximale Differenz 0.3 dB. Dieses unterschiedliche Verhalten der Sensoren ist auf die nicht reproduzierbare elektrische Kontaktierung der Sensoren im Gehäuse und eine teilweise nicht ausreichende Abdichtung des Fluidkanals zurückzuführen. Dies wird später bei einer Analytmessung verdeutlicht und an anderer Stelle (siehe Kapitel 7.3.3) noch ausführlich diskutiert.

### **7.1.2.3. Vergleich zwischen zwei Block-Chips**

In Abb. 7.6 werden die Sensoren des vorigen, schon in Kapitel 7.1.2.2 angeführten Block-Chips (durchgängige Linien) mit den Sensoren eines weiteren Block-Chips (gestrichelte Linien) verglichen. Entsprechend wurden auch die Transmissionsspektren für die Sensoren des zweiten Chips mit bidestilliertem Wasser gemessen. Die Darstellung zeigt, dass sich die Sensoren beider Verkapselungen bei den Messungen hinsichtlich Phase, Resonanzfrequenz und Dämpfung relativ stark unterscheiden, dabei jedoch jeweils zumindest in denselben Wertebereichen liegen. Dieses Verhalten lässt sich durch Probleme bei der elektrischen Kontaktierung und der Abdichtung des Fluidkanals erklären (siehe Kapitel 7.3.3).



**Abb. 7.6:** Vergleich der Phasenpositionen und Dämpfungen bei der Resonanzfrequenz sowie der Resonanzfrequenz selbst bei einzelnen Sensoren von zwei verschiedenen Block-Chips.

## 7.2. Anpressdruckabhängigkeit des Messsignals

In diesem Kapitel wird gezeigt, in welchem Umfang das Messsignal der verpackten Sensoren vom Anpressdruck des Messadapterdeckels abhängt. Zu diesem Zweck wurde der Anpressdruck des Deckels auf die im Adapter liegenden Chips variiert und die jeweiligen Messungen durchgeführt. Am Ende dieses Kapitels werden die Messergebnisse diskutiert.

### 7.2.1. Messungen mit der Chipvariante 2

Die Messungen erfolgten bei drei verschiedenen Anpressdrücken. Dabei wurden die drei Anpressdrücke des Deckels „leicht“, „mittel“ und „fest“ definiert über den Abstand des Deckels vom PVC-Block, in den der Chip eingelegt wird. Die Stellung „leicht“ ist der geringstmögliche Anpressdruck des Deckels, bei dem der Chip noch fest genug für eine

fluidische Abdichtung auf die Fluidanschlüsse gedrückt wird. Bei den stärkeren Anpressdrücken „mittel“ und „fest“ wurde der Deckelabstand zum PVC-Block jeweils um ein konstantes Maß reduziert.

Die Messergebnisse wurden mit entsprechenden Resultaten aus den Messungen mit unverpackten Sensoren verglichen. Auch bei der Flusszelle für die unverpackten Sensoren war mit der Stellung „leicht“ gerade noch eine fluidische Abdichtung vorhanden. Für die beiden anderen Anpressdrücke „mittel“ bzw. „fest“ erfolgte dann jedoch die Einstellung durch Anziehen der Deckelschraube bis zu einer entsprechenden Markierung. Bedingt durch den unterschiedlichen Aufbau der Flusszelle und des Adapters für die Chips unterscheiden sich auch die Stellungen „fest“, „mittel“ und „leicht“. Da es hier jedoch nur auf die durch den Anpressdruck verursachte Variation der Werte ankommt und nicht auf die absoluten Werte, werden die Stellungen hier dennoch miteinander verglichen.

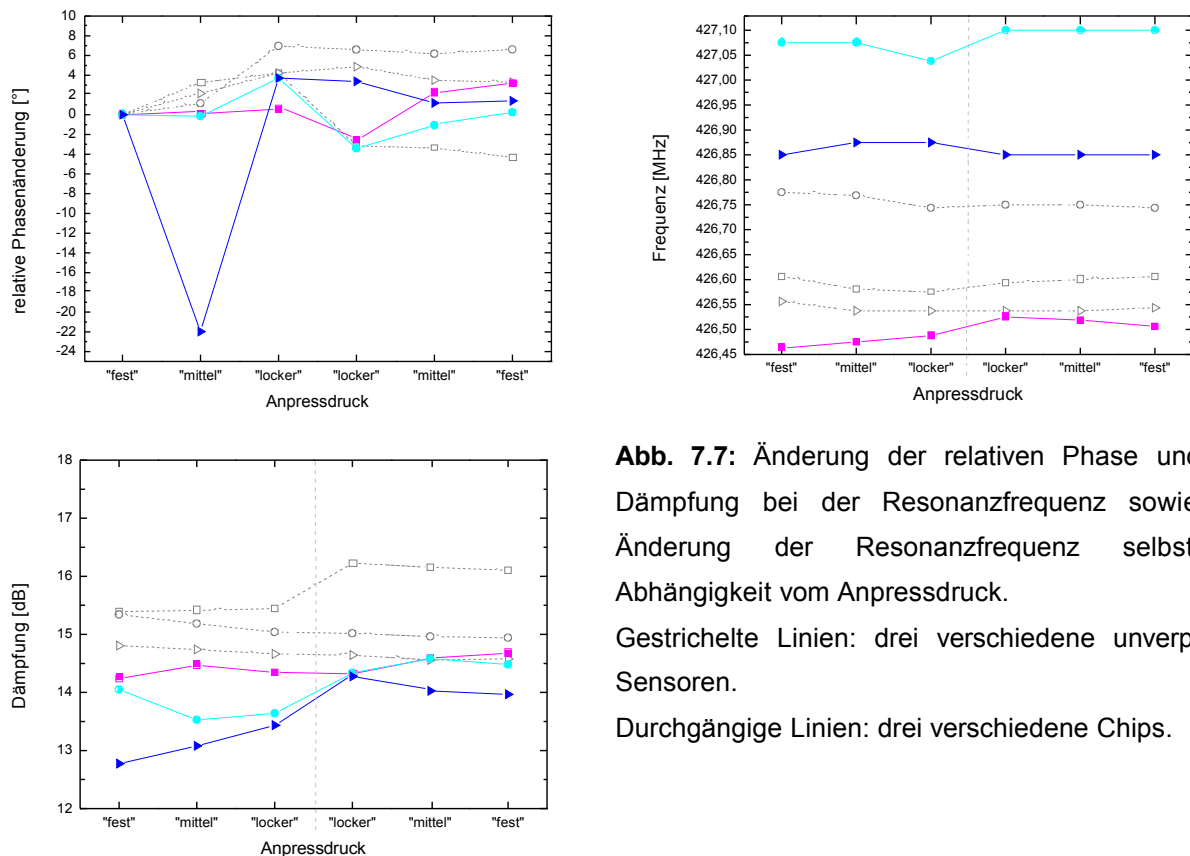
Die Untersuchungen für die Anpressdruckabhängigkeit werden bei den Chips der Variante 2 anhand von Transmissionsspektren und anhand von Phasenkalibrationskurven in den folgenden zwei Kapiteln dargestellt.

### **7.2.1.1. Transmissionsspektren**

Transmissionsspektren wurden für unverpackte und verpackte Sensoren bei verschiedenen Anpressdrücken des Messadapterdeckels aufgenommen. Die Messungen erfolgten bei „fest“, „mittel“ und dann „leicht“ angezogenem Deckel. Anschließend wurden dieselben Messungen in umgekehrter Richtung durchgeführt. Untersucht wurde mit Phosphatpuffer bei drei unverpackten Sensoren in der Flusszelle und drei Chips im Adapter. Anhand der Transmissionsspektren wurden die bei der Resonanzfrequenz gemessene Phasenposition und Dämpfung sowie die Resonanzfrequenz der unverpackten bzw. verpackten Sensoren abgelesen und in Graphen zusammengefasst. In Abb. 7.7 sind die Änderungen der relativen Phase und der Dämpfung bei der Resonanzfrequenz sowie der Resonanzfrequenz selbst dargestellt, wobei die Messwerte jeweils in Abhängigkeit vom Anpressdruck des Deckels ermittelt wurden. Bei der Phase handelt es sich um die relative Änderung bezüglich des ersten Wertes für „fest“.



Bei Messungen ohne Abhängigkeit vom Anpressdruck würden sich bei allen Anpressdrücken für die Resonanzfrequenz dieselben Werte und somit ein flacher Kurvenverlauf ergeben. Das Gleiche gilt für die Phase und Dämpfung. Dies ist jedoch bei den Kurven in Abb. 7.7 nicht der Fall. Dort wird einerseits gezeigt, dass eine Anpressdruckabhängigkeit bei den unverpackten Sensoren vorhanden ist, wie dies schon in Kapitel 4.3.2 erwähnt wurde. Zum Anderen wird aber vor allem deutlich, dass dieses anpressdruckabhängige Verhalten auch bei den verpackten Sensoren besteht. Die Frequenz-, Phasen- und Dämpfungswerte variieren bei den Chips weiterhin im gleichen Maße wie bei den unverpackten Sensoren.



**Abb. 7.7:** Änderung der relativen Phase und der Dämpfung bei der Resonanzfrequenz sowie die Änderung der Resonanzfrequenz selbst in Abhängigkeit vom Anpressdruck.

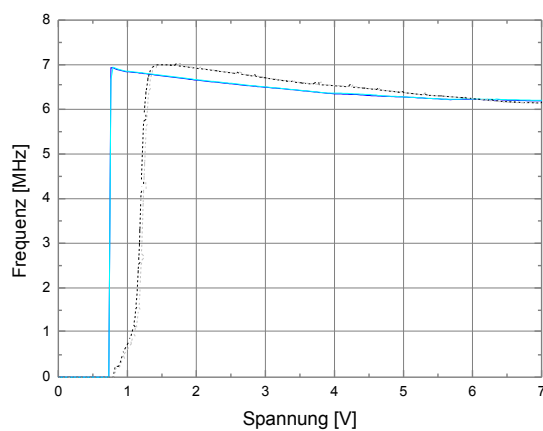
Gestrichelte Linien: drei verschiedene unverpackte Sensoren.

Durchgängige Linien: drei verschiedene Chips.

### 7.2.1.2. Phasenkalibrationskurven

In Abb. 7.8 sind die Phasenkalibrationskurven zu sehen, die für den Sensor den Verlauf der Resonanzfrequenz in Abhängigkeit von der in der Messelektronik eingestellten Spannung aufzeigen. Dargestellt werden die Messkurven für einen verpackten und einen unverpackten Sensor bei jeweils zwei verschiedenen Anpressdrücken des Deckels. Die

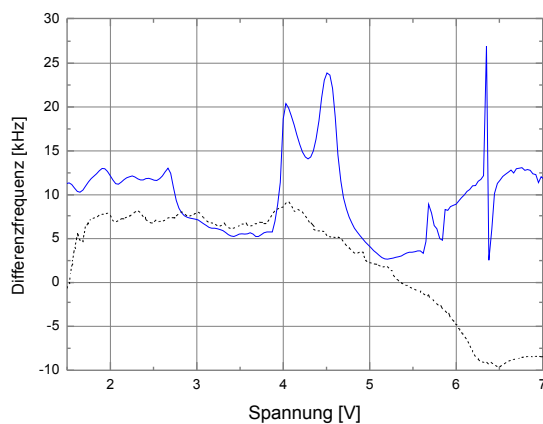
Messungen wurden mit Phosphatpuffer durchgeführt. Die gestrichelten Linien bedeuten die „locker“ und „fest“ Messungen mit einem unverpackten Sensor. Die durchgängigen Linien zeigen die entsprechenden Messungen mit einem Chip auf. In Abb. 7.9 sind die Differenzkurven „fest“ minus „locker“ zu sehen, die aus den Messwerten der Kurven in Abb. 7.8 gebildet wurden. Dargestellt wird hier nur der Bereich ab einer Spannung von 1.5 V, da erst ab diesem Wert beide Sensoren ein Signal zeigen. Auch hier lässt sich feststellen, dass die Anpressdruckabhängigkeit bei unverpacktem und verpacktem Sensor ähnlich große Frequenzänderungen verursacht.



**Abb. 7.8:** Frequenz der Sensoren in Abhängigkeit von der Spannung (Phase), gemessen mit Phosphatpuffer.

Gestrichelte Linien: unverpackter Sensor: „locker“ (schwarz) und „fest“ (grau).

Durchgängige Linien: Chip: „locker“ (blau) und „fest“ (hellblau).



**Abb. 7.9:** Differenzkurven „fest“ minus „locker“ in Abhängigkeit von der Spannung (Phase), gemessen mit Phosphatpuffer.

Gestrichelte Linie: unverpackter Sensor.

Durchgängige Linie: Chip.

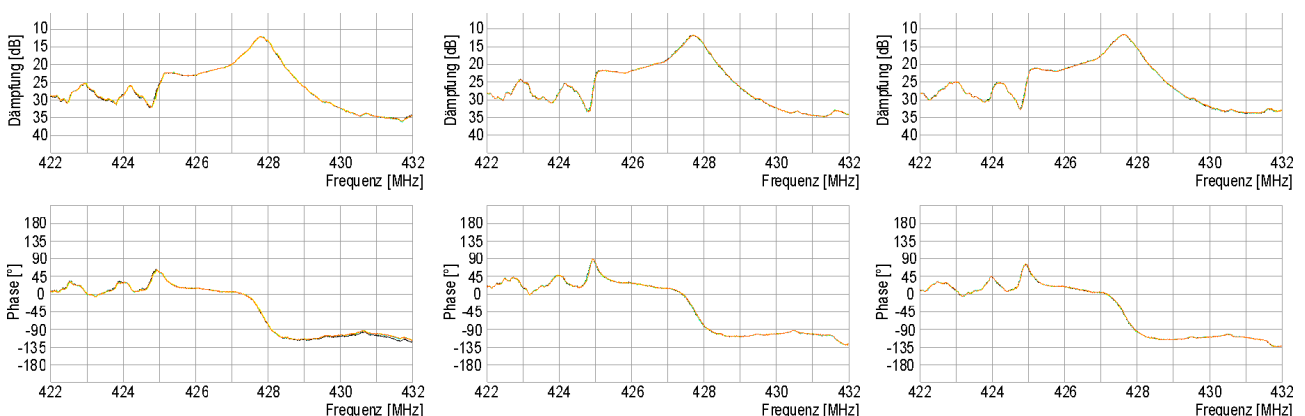
### **7.2.2. Messungen mit den Block-Chips (Variante 4)**

Der Anpressdruck des Deckels auf die im Messadapter (siehe Messadapter in Kapitel 6.3.4) liegenden Block-Chips wurde variiert und in Abhängigkeit davon die Messsignale bestimmt. Die Untersuchung der Anpressdruckabhängigkeit erfolgte anhand von Transmissionsspektren, Phasenkalibrationskurven und Analytmessungen. Die Versuchsabläufe und Resultate werden in den folgenden Kapiteln 7.2.2.1 bis 7.2.2.4

erläutert. Der Anpressdruck wurde über am Deckel angebrachte Markierungen eingestellt. Als geringste Anpressdruck wurde der definiert, bei dem die Dämpfungskurven (Transmissionsspektren) für alle Sensoren des Block-Chips einen normalen Verlauf (entsprechend Abb. 7.10 in Kapitel 7.2.2.1) zeigten. Beim Messadapter für die Block-Chips ist immer eine fluidische Abdichtung zwischen Chip und Adapter vorhanden unabhängig vom Anpressdruck des Deckels. Deshalb konnten die Anpressdrücke „leicht“ und „fest“ hier viel weiter auseinander liegend gewählt werden als bei der Flusszelle mit unverpacktem Sensor oder beim Messadapter für Chipvariante 2.

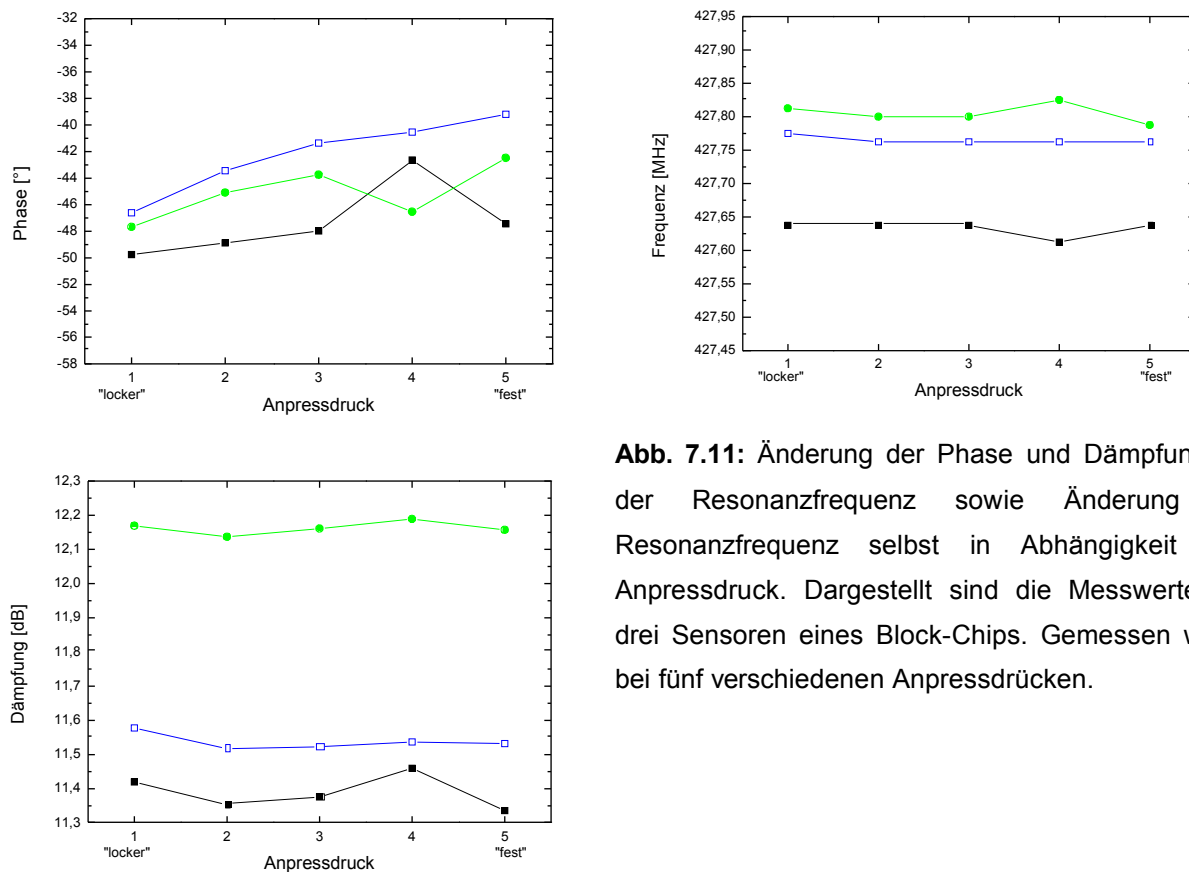
### 7.2.2.1. Transmissionsspektren ohne Fluidanschlüsse

Die Kontaktierung zwischen Chip und Messadapter wird durch eine leitfähige Folie hergestellt (siehe Kapitel 6.3.4.2). Um die Auswirkungen der Folie auf diese Kontaktierung bei verschiedenen Anpressdrücken zu untersuchen, wurden die Fluidanschlüsse des Adapters abmontiert. Dies war notwendig, da die leitfähige Silikonfolie, auf der die verkapselten Sensoren liegen, bei steigendem Druck auf den Chip und somit auch auf die Folie nachgibt. Die Fluidanschlüsse würden jedoch dieses Nachgeben behindern und außerdem einen zusätzlichen undefinierten Druck auf die Sensorverkapselung ausüben. In Abb. 7.10 werden die Transmissionsspektren von drei Sensoren eines Block-Chips bei fünf verschiedenen Anpressdrücken, gemessen mit Luft, aufgezeigt. Zu sehen ist, dass die Kurven sehr nahe beieinander liegen.



**Abb. 7.10:** Transmissionsspektren von drei Sensoren eines Block-Chips, bei verschiedenen Anpressdrücken mit Luft gemessen. Pro Sensor wurden fünf Messungen mit zunehmendem Anpressdruck durchgeführt.

In Abb. 7.11 werden nur die Änderungen der Dämpfungs- und Phasenwerte (beide gemessen bei der Resonanzfrequenz) sowie die Änderung der Resonanzfrequenz für die in Abb. 7.10 aufgezeigten Kurven graphisch dargestellt. Es zeigt sich eine fast konstante Phase. Bei der Resonanzfrequenz unterscheiden sich die Werte eines Sensors maximal um einige 10 kHz. Bezüglich der Dämpfung sind nur sehr geringe anpressdruckabhängige Unterschiede von maximal 0.1 dB messbar.



**Abb. 7.11:** Änderung der Phase und Dämpfung bei der Resonanzfrequenz sowie Änderung der Resonanzfrequenz selbst in Abhängigkeit vom Anpressdruck. Dargestellt sind die Messwerte von drei Sensoren eines Block-Chips. Gemessen wurde bei fünf verschiedenen Anpressdrücken.

Aus diesen Messungen geht hervor, dass die Resonanzfrequenzänderung bei Variation des Anpressdrucks sich im gleichen Umfang verändert wie bei den entsprechenden Untersuchungen mit den unverpackten Sensoren (siehe Kapitel 7.2.1.1). Ebenso verhält sich das Ausmaß der Phasenänderung von nur einigen Grad für unverpackte Sensoren und Block-Chip ähnlich. Die Dämpfungsänderung in Abhängigkeit vom Anpressdruck ist bei den Kurven des letzteren allerdings einiges geringer als bei den unverpackten Sensoren. Zu beachten ist bei diesem Vergleich jedoch, dass die Anpressdruckvariation bei den Block-Chips größer war als bei den unverpackten Sensoren. Bei einer reduzierten Variationsbreite des Anpressdrucks wäre somit eine entsprechende, verringerte Änderung der gemessenen Werte bei den verpackten Sensoren zu erwarten.

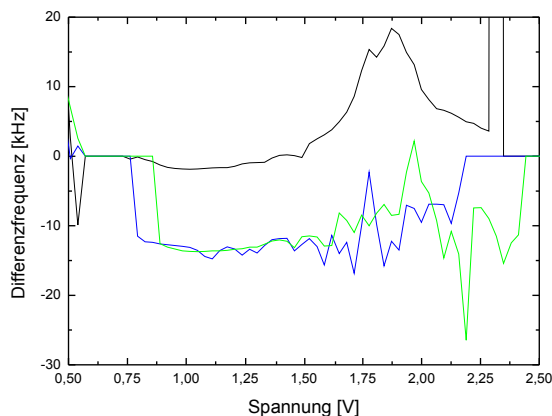
### **7.2.2.2. Transmissionsspektren im Anwendungszustand des Adapters**

Für den Versuch in Kapitel 7.2.2.1, der das Sensorverhalten anhand von Transmissionsspektren bei verschiedenen Anpressdrücken des Deckels aufzeigt, waren die Fluidanschlüsse entfernt worden, um keine Beeinflussung des Anpressdrucks durch diese zu bewirken. Dies diente jedoch nur zu einer theoretischen Messung. Für eine praktische Anwendung des Block-Chips wird dieser durch den Adapter fluidisch kontaktiert. Durch die fluidische Kontaktierung verändert sich die Abhängigkeit des Signals vom durch den Deckel verursachten Anpressdruck. Bei denselben Messungen der Transmissionsspektren, wie sie schon in Kapitel 7.2.2.1 durchgeführt wurden, ergab sich im Vergleich dazu bei angeschlossener Fluidik für die einzelnen Sensoren eines Block-Chips ein anderes Verhalten. Dies wird nachfolgend erläutert. Der linke Fluidanschluss des Adapters ist fest mit der Grundplatte verbunden und somit nicht beweglich. Der Block-Chip wird auf diesen Anschluss aufgesteckt. Am anderen Ende des Block-Chips wird der bewegliche Fluidanschluss des Adapters auf den Chip gesteckt. Dies hat zur Folge, dass die Sensorverkapselung am linken Ende schon durch den Fluidanschluss auf die darunterliegende Folie gedrückt wird und somit eine gute ohmsche Kontaktierung an diesem Ende besteht. Am rechten, beweglichen Ende der Verkapselung ist dies nicht der Fall, da der rechte Fluidanschluss des Adapters nicht denselben Druck auf den Block-Chip ausübt. Durch diesen Umstand hat eine Erhöhung des Anpressdrucks des Deckels am linken Ende keinen Einfluss auf das Sensorsignal. Die Sensoren auf der rechten Seite des Chips müssen jedoch erst durch den Deckel ausreichend auf die Silikonfolie gedrückt werden, um dieselbe Kontaktierung wie auf der linken Seite zu erreichen. Bei den Sensoren auf der linken Gehäuseseite zeigt sich daher das im vorigen Kapitel 7.2.2.1 beschriebene Signalverhalten schon bei lockerem Deckel, bei den Sensoren der rechten Seite erst bei stärker angezogenem Deckel (hoher Anpressdruck).

### **7.2.2.3. Phasenkalibrationskurven**

Im Folgenden wurde der Adapter an die Messelektronik angeschlossen und die Phasenkalibrationskurven (Resonanzfrequenz in Abhängigkeit von der Spannung) für die Sensoren eines Block-Chips bei verschiedenen Anpressdrücken des Deckels aufgenommen. Gemessen wurde mit bidestilliertem Wasser. In Abb. 7.12 sind die

Differenzfrequenzen von drei Sensoren eines Block-Chips in Abhängigkeit von der Spannung im Bereich zwischen 0,5 V und 2,5 V dargestellt. Die Differenz wurde dabei aus den Phasenkalibrationskurven gebildet, die bei zwei verschiedenen Anpressdrücken des Deckels gemessen wurden. Anhand von Abb. 7.12 wird ersichtlich, dass sich durch den veränderten Anpressdruck die Frequenzen der Sensoren größtenteils um über 10 kHz verschieben. Eine Vergrößerung der Anpressdruckdifferenz zwischen den beiden Messreihen würde auch eine größere Differenzfrequenz bewirken.



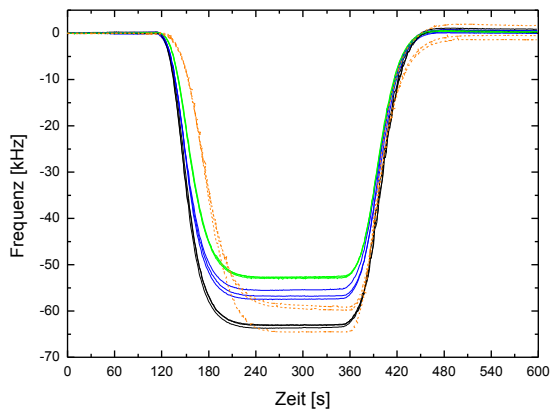
**Abb. 7.12:** Differenzfrequenz zwischen Messungen bei zwei verschiedenen Anpressdrücken. Gezeigt werden die Kurven von drei Sensoren eines Block-Chips, gemessen mit bidestilliertem Wasser.

Die in diesem Kapitel gezeigten Messungen lassen vermuten, dass bei Analytmessungen relativ zu einem Trägerstrom eine nicht vernachlässigbare Anpressdruckabhängigkeit der Messergebnisse besteht. Dies wird im folgenden Kapitel untersucht.

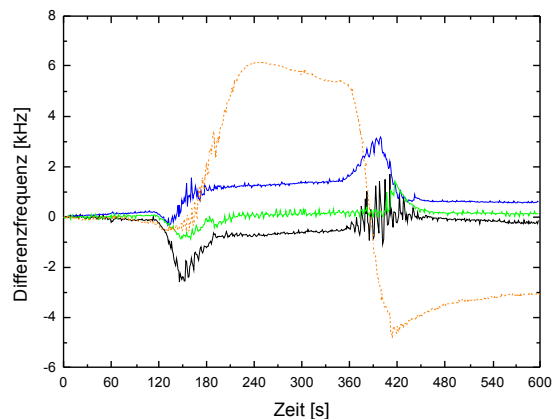
#### **7.2.2.4. Analytmessung mit Phosphatpuffer bei Variation des Anpressdrucks**

Bei Analytmessungen (siehe Kapitel 4.4 für den Messaufbau, Messablauf und den verwendeten Analyten für die Block-Chips), bei denen bidestilliertes Wasser als Trägerstrom und Phosphatpuffer als Analyt gebraucht wurden, ergaben sich deutlich geringere anpressdruckabhängige Änderungen als sie nach den Messungen in den vorhergehenden Kapiteln zu erwarten waren. Die Messkurven von drei Sensoren bei jeweils drei verschiedenen Anpressdrücken sind in Abb. 7.13 dargestellt. Als Vergleich sind in Abb. 7.13 zusätzlich noch drei Kurven dargestellt, die bei drei verschiedenen Anpressdrücken mit einem unverpackten Sensor in einer Flusszelle auf dieselbe Art aufgenommen wurden. Bei der Aufnahme der Kurven für den unverpackten und die verpackten Sensoren war der mittlere der drei Anpressdrücke der, wie er bei

Analytmessungen, beispielsweise einer Proteinadsorption, angewendet wird. Die Abbildung zeigt, dass die Messkurven für die einzelnen Sensoren des Block-Chips näher beieinander liegen als die Messkurven mit dem unverpackten Sensor. Es ergaben sich mit den Sensoren des Block-Chips deutlich geringere anpressdruckabhängige Änderungen als bei der Flusszelle mit unverpacktem Sensor.



**Abb. 7.13:** Analytmessungen mit bidestilliertem Wasser als Trägerstrom und Phosphatpuffer als Analyt. Die Messkurven wurden mit drei Sensoren eines Block-Chips (durchgängige Linien) und mit einem unverpacktem Sensor (gestrichelte Linie) als Vergleich aufgenommen. Gemessen wurde bei drei verschiedenen Anpressdrücken der Sensoren.



**Abb. 7.14:** Differenzkurven von drei Sensoren eines Block-Chips (durchgängige Linien) und einem unverpackten Sensor (gestrichelte Linie) als Vergleich. Die Differenz wurde aus den Messwerten bei zwei verschiedenen Anpressdrücken gebildet.

Um einen genaueren Vergleich zu ermöglichen, wird in Abb. 7.14 für die drei Sensoren des Block-Chips und den unverpackten Sensor jeweils die Differenz zwischen zwei der drei Kurven eines Sensors aufgezeigt. Die Differenz wurde aus den Kurven gebildet, die bei einem Anpressdruck oberhalb und unterhalb des normalen, für Analytmessungen eingesetzten Anpressdrucks gemessen wurden. Die kurzzeitig mehrere Kilohertz große Differenz im Bereich von 150 s und 390 s entsteht bei den verkapselten Sensoren dadurch, dass zu dieser Zeit der Trägerstrom gerade durch Analyt bzw. Analyt durch Trägerstrom ausgetauscht wird. Dies ist auch beim unverpackten Sensor in geringerem Ausmaß zu sehen.

Relevant für eine Aussage über die Anpressdruckabhängigkeit der Messungen ist in Abb. 7.14 der Kurvenbereich um 300 s. Zu diesem Zeitpunkt läuft der Analyt gerade über den

Sensor. Deutlich wird dabei, dass bei den Sensoren des Block-Chips die Differenz zwischen den Werten bei verschiedenen Anpressdrücken nur im Bereich von ca. 1 kHz liegt. Hierbei beträgt, wie später noch in Kapitel 7.3.1.2 ausgeführt wird, die Differenz zwischen mehrmaligen Messungen mit gleichem Anpressdruck bei den Block-Chips ungefähr 0.4 kHz. Wenn dieser Wert von der durch den Anpressdruck verursachten Differenz abgezogen wird, ergibt sich eine durch den Anpressdruck verursachte Signalabweichung von ungefähr 0.6 kHz. Im Vergleich dazu ist beim unverpackten Referenzsensor eine Differenz von bis zu 6 kHz zu sehen. Die Differenz zwischen den Kurven bei mehrmaligem Messen mit gleichem Anpressdruck liegt für den unverpackten Sensor bei ca. 2.5 kHz (siehe Kapitel 7.3.1.2). Die daraus resultierende anpressdruckabhängige Abweichung beträgt ca. 3.5 kHz. Somit erweist sich die durch den Anpressdruck des Deckels verursachte Signaländerung bei den verpackten Sensoren (in Form der Block-Chips) als geringer im Vergleich zu den Messungen mit den unverpackten Sensoren.

### **7.2.3. Diskussion der Messergebnisse**

Aus den Messungen mit den Chips der Variante 2 ging hervor, dass die Anpressdruckabhängigkeit der Messungen vom Adapterdeckel bei diesen Chips unverändert ist gegenüber den unverpackten Sensoren.

Mit den Block-Chips und den unverpackten Sensoren wurden Analytmessungen (durch den Analyten verursachte Frequenzänderung relativ zu einem Trägerstrom) bei verschiedenen Anpressdrücken durchgeführt (Kapitel 7.2.2.4). Dabei war mit den unverpackten Sensoren eine Differenz von mehreren Kilohertz zu sehen. Bei den Block-Chips war jedoch nur eine geringe Differenz zwischen den Messkurven vorhanden. Dies ist dadurch zu erklären, dass die bei zuvor festgelegter Spannung eingestellten Frequenzen durch die Änderung des Anpressdrucks zwar in den Phasenkalibrationskurven verschoben sind, jedoch gleichermaßen für Trägerstrom und Analyt. Dabei wirken durch den Anpressdruck des Deckels nur mechanische Spannungen (indirekt über das Gehäuse) auf den Sensor. Beim unverpackten Sensor hingegen kommt zusätzlich zu den mechanischen Spannungen noch eine Änderung der Schichtdicke der Flüssigkeit zwischen den kapazitiven Koppelflächen zum Tragen (siehe Kapitel 4.3.2). Dies bewirkt einen



zusätzlichen elektrischen Beitrag zur Signaländerung, der noch dadurch verstärkt wird, dass der Trägerstrom (bidestilliertes Wasser) und Analyt (Phosphatpuffer) unterschiedliche Dielektrizitätskonstanten ( $\epsilon$ ) besitzen. Denn dadurch variiert bei den unterschiedlichen Anpressdrücken nicht nur die Schichtdicke, sondern auch die Dielektrizitätskonstante der Flüssigkeitsschicht beim Wechsel von Trägerstrom auf Analyt.

Die Messungen mit den Sensoren der Block-Chips zeigten jedoch auch, dass weiterhin eine gewisse Anpressdruckabhängigkeit des Signalverhaltens vorhanden ist, obwohl alle Anschlussstellen der Sensorverkapselung, die einem Druck ausgesetzt sind, nicht in direktem Kontakt mit dem Sensor stehen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Verbindung zwischen Sensorgehäuse und Sensor durch den Kleberahmen mechanische Spannungen vom Gehäuse auf die Sensoroberfläche weiterleitet. Der Kleberahmen befindet sich nur wenige 100  $\mu\text{m}$  von den Sensorstrukturen (IDT, Reflektorstrukturen) und somit dem sensitiven Bereich des Sensors (siehe Abb. 4.13 in Kapitel 4.2) entfernt. Eine weitere Verringerung der Kanalbreite könnte somit bei diesem Gehäusedesign eine Erhöhung der Anpressdruckabhängigkeit bewirken. Aufgrund der noch nicht reproduzierbaren Herstellung der Chips konnte dies jedoch in dieser Arbeit nicht untersucht werden.

### 7.3. Analytmessungen

In diesem Kapitel werden Messungen aufgezeigt, wie sie auch später für die Bioanalyse zur Anwendung kommen könnten, und die Ergebnisse diskutiert. Vor den Analytmessungen wurden noch die Phaseneinstellungen durchgeführt. Diese wurden exemplarisch in Kapitel 4.1.3 aufgezeigt und werden deshalb hier nicht weitergehend behandelt. Analytuntersuchungen mit Phosphatpuffer als Analyt werden nachfolgend in Kapitel 7.3.1 und mit BSA (Bovine Serum Albumin) als Analyt in Kapitel 7.3.2 beschrieben. Die Analytmessungen erfolgten zum Vergleich auch mit einem unverpackten Sensor, wobei dafür der Messaufbau, die Analyten und der Trägerstrom von den Messungen mit den jeweiligen Chips übernommen wurden.

### **7.3.1. Messungen mit Phosphatpuffer als Analyt**

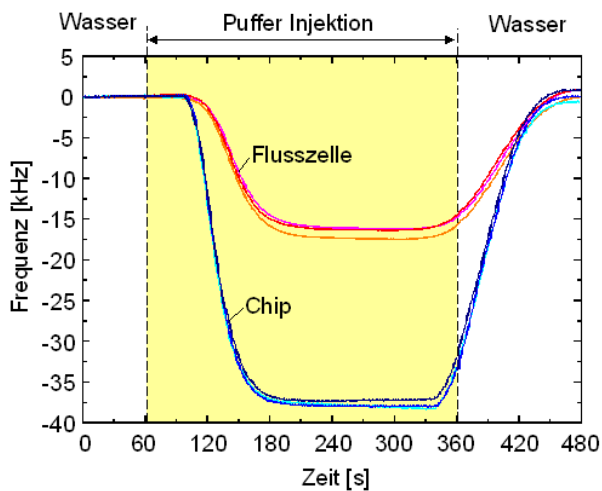
Bei diesen Versuchen soll mit den verpackten und unverpackten Sensoren eine durch den Analyten verursachte Leitfähigkeitsänderung gegenüber dem Trägerstrom gemessen werden. In Kapitel 4.4 wurden für die Chipvariante 2 und die Block-Chips der Messaufbau und Messablauf erläutert sowie spezifische Angaben über den verwendeten Analyten gemacht. Die verpackten bzw. unverpackten Sensoren wurden zwischen den Messungen nicht aus dem entsprechenden Adapter herausgenommen.

#### ***7.3.1.1. Messungen mit der Chipvariante 2***

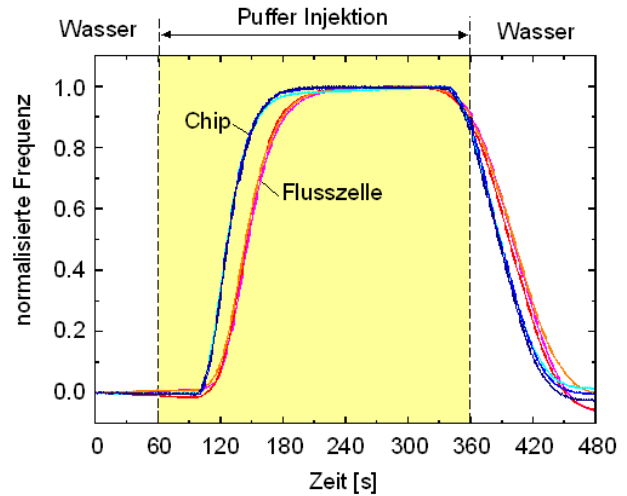
Für die Messung wurde als Trägerstrom bidestilliertes Wasser benutzt. Als Analyt kam hier Phosphatpuffer zur Anwendung. Die Messkurven, bei denen dreimal mit demselben Chip bzw. demselben unverpackten Sensor gemessen wurde, sind in Abb. 7.15 und 7.16 dargestellt. Abb. 7.15 zeigt die unveränderten Messkurven, Abb. 7.16 die normalisierte Frequenzänderung der Kurven aus Abb. 7.15. Alle Messresultate wurden für die Normierung durch den minimalen Messwert der jeweiligen Kurve geteilt. In Abb. 7.15 ist beim verpackten Sensor eine größere Signaländerung zu sehen als bei den Referenzkurven des unverpackten Sensors. Dies liegt daran, dass die Differenzkurve, die sich aus der Phasenkalibrationskurve mit Phosphatpuffer minus der mit bidestilliertem Wasser ergibt (siehe Abb. 7.17 mit Beispiel einer Differenzkurve), bei den verpackten Sensoren anders verläuft als bei den unverpackten Sensoren. Je nach eingestelltem Spannungswert in der Messelektronik können somit entweder die unverpackten oder die verpackten Sensoren ein größeres Messsignal aufweisen. Bei der vorliegenden Messung (Abb. 7.15) ist mit dem für beide gleich gewählten Spannungswert ein größeres Differenzsignal für den verkapselten Sensor festzustellen.

Abb. 7.15 zeigt, dass wie beim unverpackten Sensor die Signalhöhen beim verpackten Sensor von Messung zu Messung einigermaßen gleich sind. Am Messanfang bei Aufnahme der Referenzlinie ist bei unverpacktem sowie verpacktem Sensor kein Signaldriften im Kurvenverlauf zu erkennen. Hingegen ist im mittleren Bereich der Messung mit dem Analyten ein leichtes Signaldriften festzustellen. Am Ende der Messungen sind die Kurven bei unverpacktem und verpacktem Sensor um bis zu 1 KHz

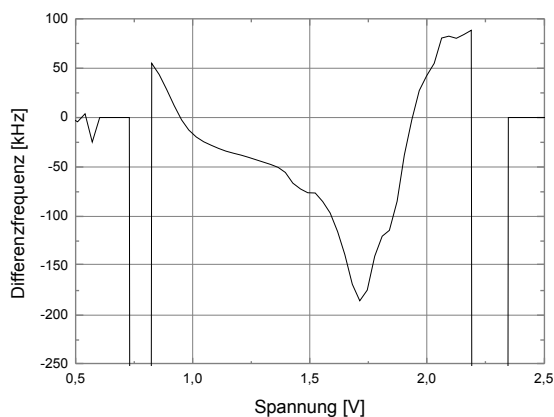
gegenüber dem Startwert verschoben. Das Signaldriftverhalten des verpackten Sensors zeigt sich also ähnlich zu dem des unverpackten Sensors.



**Abb. 7.15:** Messungen mit bidestilliertem Wasser als Trägerstrom und Phosphatpuffer als Analyt. Vergleich: Chip und Flusszelle. Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt.



**Abb. 7.16:** Normalisierte Frequenzen der Messungen mit bidestilliertem Wasser als Trägerstrom und Phosphatpuffer als Analyt. Vergleich: Chip und Flusszelle. Jeweils drei Kurven für Chip und Flusszelle.

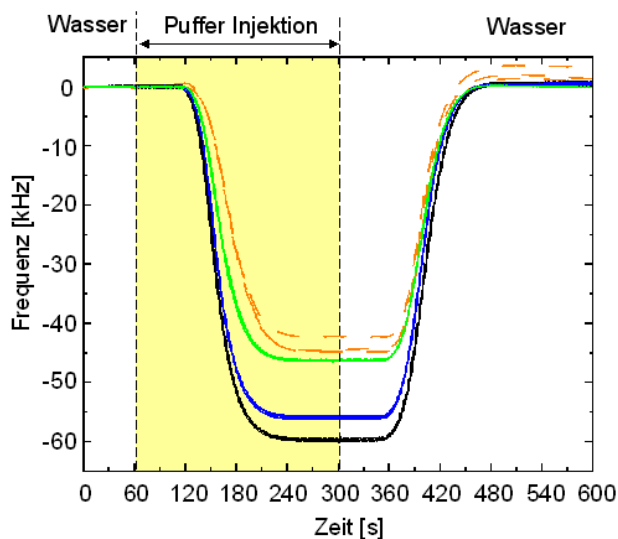


**Abb. 7.17:** Beispielkurve eines Chips. Dargestellt ist die Differenzkurve zwischen der Phasenkalibrationskurve gemessen mit Phosphatpuffer minus der Kurve gemessen mit bidestilliertem Wasser.

Anhand von Abb. 7.16 ist zu sehen, dass im Vergleich zu den Kurven des unverpackten Sensors die Chipkurven am Anfang des Signalanstiegs eine schnellere Reaktion auf den Phosphatpuffer zeigen. Nach dieser Anfangsphase ist dann jedoch ein nahezu paralleler Anstieg für die Kurven des verpackten und des unverpackten Sensors ersichtlich. Die Erklärung hierfür wird in Kapitel 7.3.3.1 gegeben.

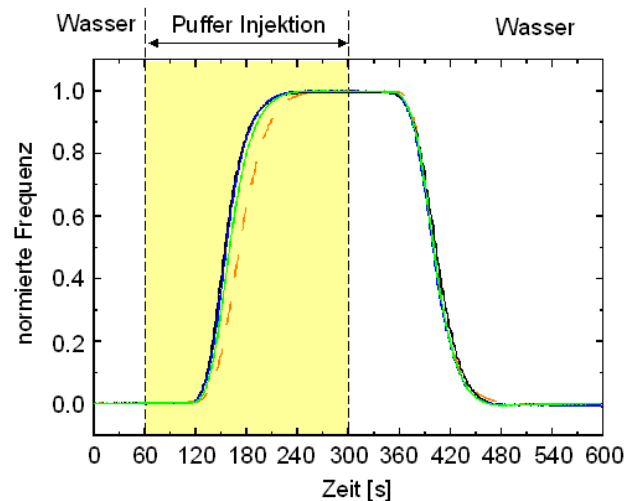
### 7.3.1.2. Messungen mit den Block-Chips (Variante 4)

Als Trägerstrom wurde bidestilliertes Wasser verwendet. Als Analyt diente Phosphatpuffer. Für die Referenzmessungen mit den unverpackten Sensoren und für die Messungen mit den verkapselten Sensoren wurden gleiche Schlauchlängen gewählt, ihre Länge unterschieden sich jedoch von denen bei den Messungen in Kapitel 7.3.1.1 mit der Chipvariante 2. Die Spannungswerte aus den Phasenkalibrationskurven wurden bei den Sensoren des Block-Chips unterschiedlich gewählt, um geeignete Phasenpunkte einzustellen (Phasenpunkte in einem möglichst flachen Kurvenbereich). Das Ergebnis der Messungen mit dem Block-Chip und unverpacktem Sensor wird in Abb. 7.18 und 7.19 dargestellt.



**Abb. 7.18:** Messungen mit bidestilliertem Wasser als Trägerstrom und mit verdünntem Phosphatpuffer als Analyt.

Vergleich von drei Sensoren eines Block-Chips (durchgängige Linien) und einem unverpackten Sensor (gestrichelte Linien). Alle Messungen wurden dreimal durchgeführt.



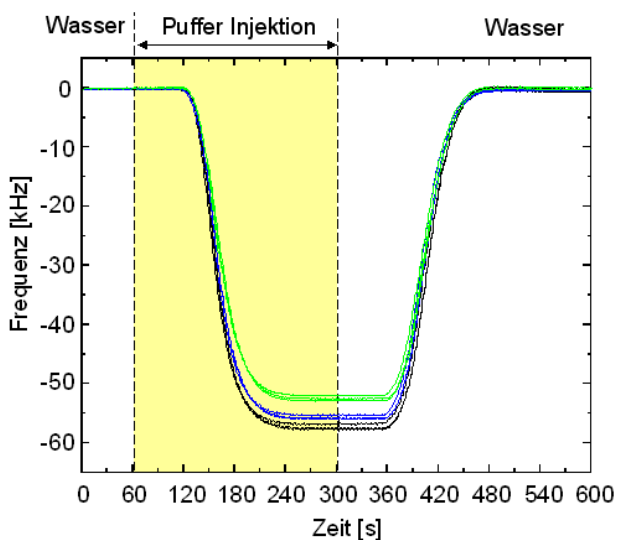
**Abb. 7.19:** Normalisierte Frequenzen der Messungen mit bidestilliertem Wasser als Trägerstrom und mit verdünntem Phosphatpuffer als Analyt.

Vergleich von drei Sensoren eines Block-Chips (durchgängige Linien) und einem unverpackten Sensor (gestrichelte Linien). Jeweils eine Kurve pro Sensor.

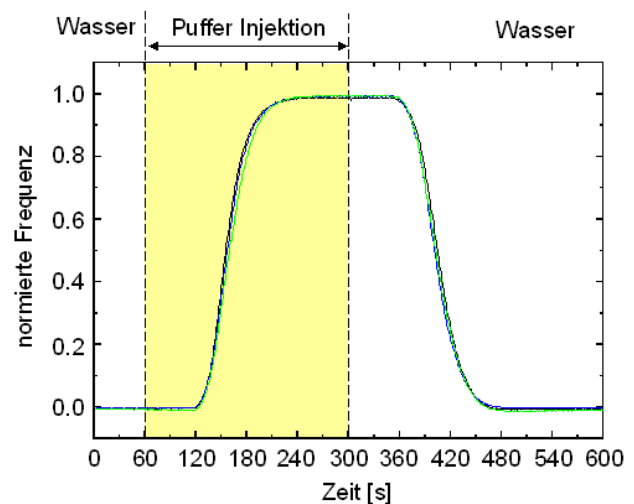
Abb. 7.18 zeigt die aufgenommenen Messkurven. Dabei wurde mit drei Sensoren eines Block-Chips bzw. einem unverpacktem Sensor dreimal dieselbe Messung durchgeführt. Aufgezeigt werden die gemessenen Kurven für drei verkapselte Sensoren und als Vergleich die Messungen mit einem unverpacktem Sensor in einer Flusszelle. Es ist ersichtlich, dass die Kurven der drei Block-Chip-Messungen bei jedem Sensor nahezu

übereinanderliegen. Die maximale Differenz zwischen den Messkurven eines Sensors des Block-Chips beträgt dabei je nach Sensor nur zwischen 300 Hz und 500 Hz. Beim unverpackten Sensor ist die Differenz mit 2.5 kHz um einiges größer. Deutlich wird auch, dass bei den verkapselten Sensoren im Gegensatz zum unverpackten Sensor fast kein Signaldriften zu beobachten ist. Am Ende der zehnminütigen Messung liegen alle Sensorkurven des Block-Chips in einem Bereich unter 1 kHz relativ zum Referenzwert am Messanfang, beim unverpackten Sensor hingegen um bis zu ca. 3.5 kHz über dem Startwert.

Abb. 7.19 zeigt die driftkorrigierten und bezüglich des jeweiligen minimalen Messwerts normierten Frequenzen in Abhängigkeit von der Zeit für dieselben drei Sensoren des Block-Chips und den unverpackten Sensor aus Abb. 7.18. Es wird hier jedoch nur eine Kurve pro Sensor dargestellt. Wie bei den normalisierten Kurven der Chipvariante 2 (Abb. 7.16 aus Kapitel 7.3.1.1) ist auch hier die Reaktion der verpackten Sensoren auf den Phosphatpuffer anfangs etwas stärker, so dass deren Kurven zu Beginn des Signalanstiegs steiler sind als die des unverpackten Sensors. Nach wenigen Sekunden verlaufen die Kurvenanstiege der verpackten und unverpackten Sensoren dann jedoch gleich. Dies wird später in Kapitel 7.3.3.1 diskutiert.



**Abb. 7.20:** Messkurven von drei Sensoren eines Block-Chips, gemessen mit bidestilliertem Wasser als Trägerstrom und verdünntem Phosphatpuffer als Analyt. Alle Messungen wurden dreimal durchgeführt.



**Abb. 7.21:** Normalisierte Frequenzen der Messungen von drei Sensoren eines Block-Chips, gemessen mit bidestilliertem Wasser als Trägerstrom und verdünntem Phosphatpuffer als Analyt. Jeweils eine Kurve pro Sensor.

Dieselben Messungen mit bidestilliertem Wasser als Trägerstrom und Phosphatpuffer als Analyt sind in Abb. 7.20 und 7.21 für drei Sensoren eines weiteren Block-Chips zu sehen. Abb. 7.20 zeigt die tatsächlichen Messkurven. Sie verlaufen hier für die verschiedenen Sensoren näher beieinander als bei den Sensoren in der vorigen Verkapselung (siehe Abb. 7.18). Dies kann daran liegen, dass für die in Abb. 7.20 durchgeführten Messungen geeignetere Phasenpositionen gewählt wurden. Auch hier ist fast kein Signaldriften zu sehen. Am Ende der Messung sind die Kurven wie bei den Sensoren des anderen Block-Chips innerhalb von 1 kHz gegenüber dem Startwert verschoben. Abb. 7.21 zeigt die bezüglich dem Minimum normierten Kurven. Dargestellt wird bei den normierten Kurven nur jeweils eine Kurve pro Sensor. Gegenüber den Messungen mit den Sensoren des vorigen Chips (siehe Abb. 7.19) ist kein Unterschied festzustellen. Die Sensoren der Block-Chips verhalten sich bezüglich ihres Signalhubs zwar unterschiedlich, die Steigungen der Kurven und somit die Reaktionszeiten auf den Analyten sind jedoch gleich.

### **7.3.2. Proteinmessungen mit BSA als Analyt**

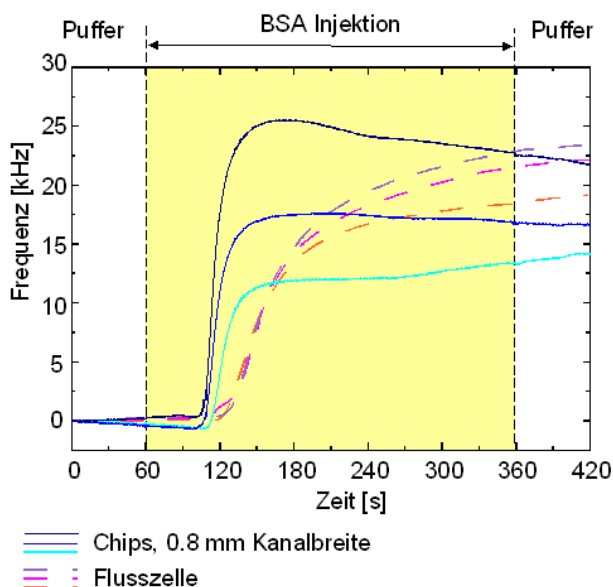
Bei den in diesem Kapitel durchgeführten Analytmessungen handelt es sich um eine Proteinmessung mit BSA (Bovine Serum Albumin). Dabei wird, wie bei späteren bioanalytischen Anwendungen, die durch das Protein verursachte Massenänderung gemessen. Bei der Beprobung mit BSA lagert sich dieses an die Goldstrukturen des Sensors an. Ohne den Sensor zu beschädigen, kann das BSA nicht wieder vom Gold gelöst werden. Daher sind mehrmalige Messungen mit den gleichen Chips nicht möglich. Die Messungen erfolgten entsprechend dem Ablauf, wie er in Kapitel 4.4 für die Chipvariante 2 und die Block-Chips beschrieben wurde. Auch der verwendete Analyt (BSA) und Trägerstrom (Phosphatpuffer) wird dort angeführt.

#### ***7.3.2.1. Messungen mit der Chipvariante 2***

Als Trägerstrom wurde Phosphatpuffer und als Analyt in Phosphatpuffer gelöstes BSA verwendet. Bei den Messkurven in Abb. 7.22 und 7.23 wurde mit drei verschiedenen Chips und drei unverpackten Sensoren gemessen. Die Kurven sind bei diesen beiden Abbildungen nur bis zur siebten Minute dargestellt. Nach sieben Minuten ist auch bei den

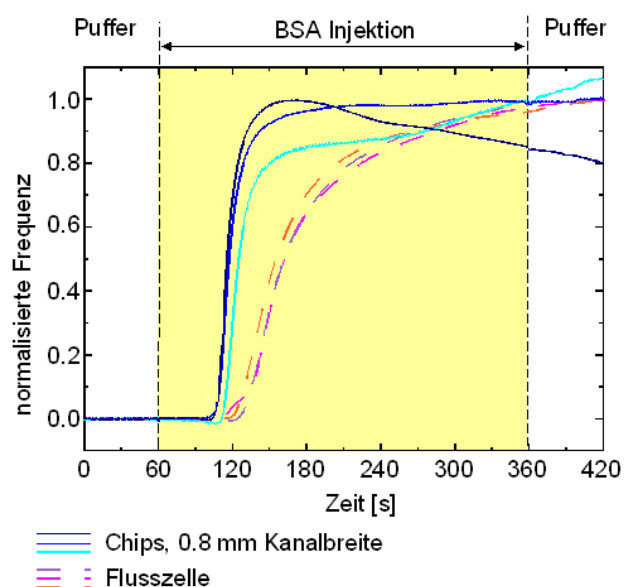
unverpackten Sensoren ein Maximum der Frequenzänderung erreicht. Danach bleiben alle Kurven konstant bzw. zeigen im Fall der unteren und oberen Chipkurve ein konstantes Signaldriften. Das Signal kehrt nach der Adsorption des BSA und der anschließenden Umschaltung auf den Trägerstrom nicht mehr in den Ausgangszustand zurück, sondern bleibt weiterhin bei der durch die Massenanlagerung verursachten neuen Resonanzfrequenz.

Abb. 7.22 zeigt die unveränderten Messwerte. Die Signalhöhen für die Sensoren der Chips sind verschieden, wie aus Abb. 7.22 ersichtlich ist. Da sich schon die Phasenkalibrationskurven an dem für alle verpackten Sensoren gleich eingestellten Spannungswert der Messelektronik unterscheiden, konnte auch bei den Messungen hier für jeden Sensor ein anderes Signal erwartet werden. Bei den unverpackten Sensoren kommen die verschiedenen Kurvenverläufe bei den drei Messungen durch die unterschiedlichen Anpressdrücke zustande. Denn letztere haben, wie in Kapitel 4.3.2 erläutert wurde, Auswirkungen auf die kapazitive Kontaktierung der Sensoren und somit auf deren Messsignal. Die unterschiedlichen Kurvenverläufe sind bei den verpackten Sensoren jedoch zusätzlich bedingt durch deren elektrische Kontaktierung im Gehäuse und die Fluidkanalabdichtung. Darauf wird in Kapitel 7.3.3.2 eingegangen.



**Abb. 7.22:** Messungen mit Phosphatpuffer als Trägerstrom und mit BSA, gelöst in Phosphatpuffer, als Analyt.

Vergleich: drei Chips (durchgängige Linien) und drei unverpackte Sensoren (gestrichelte Linien).



**Abb. 7.23:** Normalisierte Frequenzen der Messungen mit Phosphatpuffer als Trägerstrom und mit BSA, gelöst in Phosphatpuffer, als Analyt.

Vergleich: drei Chips (durchgängige Linien) und drei unverpackte Sensoren (gestrichelte Linien).

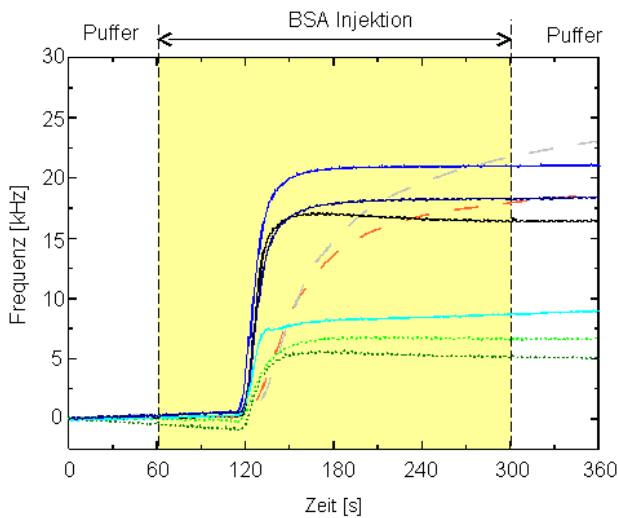
Die driftkorrigierten und anschließend normalisierten Kurven sind in Abb. 7.23 zu sehen. Die Normalisierung geschah bei den Chips bezüglich des Maximums der jeweiligen Messung im Injektionsintervall (60 s bis 360 s). Bei den unverpackten Sensoren in der Flusszelle wurde das Maximum aus dem Zeitintervall von 60 s bis 420 s genommen, da bei diesen die Reaktion auf das BSA langsamer stattfindet. Aus dem Kurvenverlauf in Abb. 7.23 wird ersichtlich, dass anfangs bei der Reaktion auf das BSA der Anstieg der Chipkurven viel steiler ist als der bei den Kurven der unverpackten Sensoren. Doch auch in der späteren Steigungsphase, bei der die Kurven der unverpackten Sensoren dann auch ihre maximale Steigung erreicht haben, bleibt bei den Chipkurven ein steilerer Anstieg bestehen. Infolgedessen kehren die Messkurven der verpackten Sensoren schon ungefähr drei Minuten früher als die der unverpackten Sensoren wieder zu einem horizontalen Verlauf oder zu einem konstanten Signaldriften zurück. Die Chips reagieren somit viel schneller auf eine Proteinadsorption als die unverpackten Sensoren. Dieses Ergebnis wird in Kapitel 7.3.3.2 erläutert.

#### **7.3.2.2. Messungen mit den Block-Chips (Variante 4)**

Für diese Messungen mit den Block-Chips wurde als Trägerstrom Phosphatpuffer und als Analyt BSA verwendet. Auch hier waren für die verkapselten Sensoren und für die Vergleichsmessung mit dem unverpackten Sensor die Schlauchlängen gleich, sie unterschieden sich jedoch vom entsprechenden Messaufbau mit Chipvariante 2. Die aus den Phasenkalibrationskurven gewählten Spannungswerte waren verschieden, da nur so geeignete Phasenpunkte für die Sensoren (Phasenpunkte in einem möglichst flachen Kurvenbereich) eingestellt werden konnten. In Kapitel 7.3.2.1 wurde deutlich, dass die Messungen mit unverpackten Sensoren nicht reproduzierbar sind. Da mit diesen dort schon mehrere Referenzmessungen durchgeführt wurden, erfolgte hier nur die Aufnahme einer einzigen Referenzkurve. Die in Kapitel 7.3.2.1 angeführten Referenzmessungen wurden auch hier zum Vergleich in Abb. 7.24 und 7.25 übernommen. Um diesen Vergleich zu ermöglichen, wurden aufgrund der unterschiedlichen Schlauchlängen die Referenzkurven aus Kapitel 7.3.2.1 (Abb. 7.22 und 7.23) entsprechend verschoben und auf ihre Übereinstimmung mit der hier neu durchgeführten Referenzmessung geprüft. Dadurch konnten die unterschiedlichen Schlauchlängen kompensiert und die verschobenen Messkurven in Abb. 7.24 und 7.25 als Vergleich zu denen der Block-Chips



herangezogen werden.



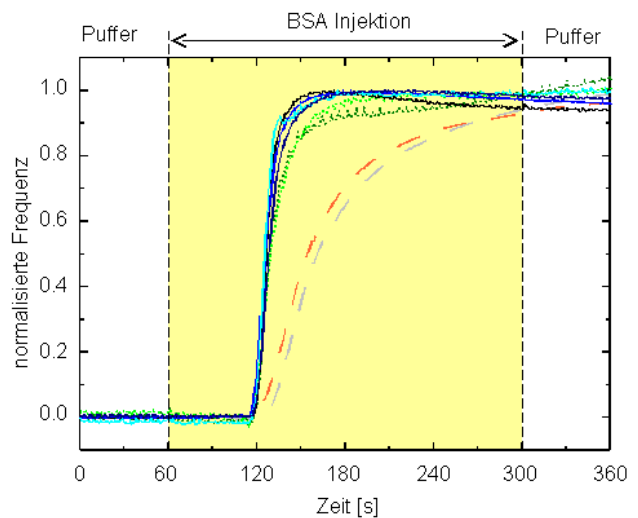
**Abb. 7.24:** Messungen mit Phosphatpuffer als Trägerstrom und mit BSA, gelöst in Phosphatpuffer, als Analyt.

Vergleich zwischen sechs Sensoren von zwei Block-Chips und zwei unverpackten Sensoren.

Gestrichelt: zwei unverpackte Sensoren.

Durchgängig: vier Sensoren von Block-Chip 1.

Gepunktet: zwei Sensoren von Block-Chip 2.



**Abb. 7.25:** Normalisierte Frequenzen der Messungen mit Phosphatpuffer als Trägerstrom und mit BSA, gelöst in Phosphatpuffer, als Analyt.

Vergleich zwischen sechs Sensoren von zwei Block-Chips und zwei unverpackten Sensoren.

Gestrichelt: zwei unverpackte Sensoren.

Durchgängig: vier Sensoren von Block-Chip 1.

Gepunktet: zwei Sensoren von Block-Chip 2.

In Abb. 7.24 und 7.25 sind die tatsächlichen Messkurven bzw. die normalisierten Kurven zu sehen. Von den Messungen sind hier nur die Kurvenverläufe für die ersten sechs Minuten dargestellt, da die Sensoren der Block-Chips, wie in Abb. 7.24 zu sehen ist, schon nach ca. drei Minuten keine relevante Signaländerung mehr zeigen. Abb. 7.24 zeigt die Messungen von vier Sensoren eines Block-Chips (Bezeichnung „Block-Chip 1“, durchgängige Linien), von zwei Sensoren eines weiteren Block-Chips „2“ (Bezeichnung „Block-Chip 2“, gepunktete Linie) und die Kurven von zwei unverpackten Sensoren (gestrichelte Linien) aus Abb. 7.22 zum Vergleich. Vom Block-Chip 2 werden nur zwei Sensorkurven aufgezeigt, da bei den anderen beiden Sensoren keine verwertbaren Signale vorhanden waren. Anhand von Abb. 7.24 ist ersichtlich, dass bei den zwei dargestellten Sensoren von Block-Chip 2 anfangs der Messung ein Signaldriften zu erkennen ist. Dieses ist hingegen bei allen Sensoren vom Block-Chip 1 nicht vorhanden. Bei der Beprobung mit BSA besteht dann jedoch bei allen sechs verpackten Sensoren kein Signaldriften mehr. Insgesamt bedeutet dies somit eine deutliche Besserung gegenüber den Chips der Variante 2 (siehe Abb. 7.22). Der Grund hierfür kann eine besser abdichtende Klebung um den Fluidkanal bei den Block-Chips sein.

Abb. 7.25 zeigt die normalisierten Frequenzen der Messungen mit den Sensoren der zwei Block-Chips und zum Vergleich wiederum die zwei normalisierten Kurven von zwei unverpackten Sensoren aus Abb. 7.23. Das Verhalten der Sensoren der Block-Chips gegenüber den unverpackten Sensoren ist in Abb. 7.25 erwartungsgemäß dasselbe wie schon bei den Messungen mit den Chips der Variante 2 aus Kapitel 7.3.2.1. Auch bei den Sensoren der Block-Chips zeigt sich bei der Beprobung mit Analyt ein steilerer Anstieg der Kurven und somit eine schnellere Reaktion auf den Analyten als bei den unverpackten Sensoren. Die Begründung hierfür wird in Kapitel 7.3.3.2 angegeben.

### **7.3.3. Diskussion der Messergebnisse**

Nachfolgend werden in diesem Kapitel die aus den Analytmessungen gewonnenen Erkenntnisse diskutiert.

#### ***7.3.3.1. Phosphatpuffer-Messungen***

Die Analytmessungen mit Phosphatpuffer als Analyt und bidestilliertem Wasser als Trägerstrom zeigten, dass bei mehrmaligem Messen mit demselben verkapselten Sensor die Kurven sehr ähnlich verlaufen, wenn der Chip zwischen den Messungen nicht aus dem Adapter genommen wird. Daraus ist zu folgern, dass zumindest mit den schon in den Adapter eingebauten Chips reproduzierbare Messungen möglich sind.

Im Vergleich zu den unverpackten Sensoren zeigten die Messkurven für die Chips innerhalb der ersten zehn Sekunden beim durch den Analyten verursachten Signalanstieg eine schnellere Reaktion (= steilerer Anstieg) auf den Analyten (Phosphatpuffer). Dies lässt sich durch folgende Effekte erklären:

- Bei der hier vorliegenden laminaren Strömung entsteht ein langgezogenes, parabelförmiges Strömungsprofil mit der größten Flussgeschwindigkeit in der Mitte des Fluidquerschnitts und abnehmender Geschwindigkeit zu den Kanalwänden hin. Dies bewirkt im vorderen Abschnitt des Analytvolumens eine Verdünnung des Analyten. Bei gleichem Volumenfluss für Flusszelle (mit unverpacktem Sensor) und Chip ist bei letzterem die Geschwindigkeit in der Mitte höher mit der Folge eines längergezogenen

Profils im Vergleich zur Flusszelle. Somit gelangt auch der verdünnte Analyt schneller zum Sensor.

- Bei der Flusszelle mit unverpacktem Sensor kann das Wasser, das sich zwischen Sensor und Leiterplatte und somit auch zwischen den einander gegenüberliegenden Kontaktflächen befindet, durch Phosphatpuffer ausgetauscht werden. Dadurch ändert sich die Kapazität an diesen Kontakten und somit auch die Phasenposition. Dies kann zu einer Änderung der Resonanzfrequenz und folglich auch des Signalverhaltens führen. Speziell in der Zeit, in der dieser Austausch stattfindet, kann ein Driften der Resonanzfrequenz auftreten. Sobald dieser Austausch stattgefunden hat, ist von dieser Seite her jedoch kein weiterer Einfluss auf die Steigung der Kurve mehr möglich.

Der Grund für den parallelen Anstieg der Kurven der unverpackten und verpackten Sensoren ist der, dass bei diesen Messungen eine Leitfähigkeitsänderung gemessen wird. Diese entsteht dadurch, dass der Analyt (Phosphatpuffer) gegenüber dem Trägerstrom (bidestilliertes Wasser) eine andere Leitfähigkeit besitzt, und hat Auswirkungen auf das durch die Oberflächenwelle erzeugte elektrische Feld über dem Sensor. Diese Änderung des elektrischen Felds wirkt durch die elektromechanische Kopplung auf die Welle zurück. Das elektrische Feld, welches das Flüssigkeitsvolumen durchdringt, wird durch letzteres beeinflusst und nicht durch eine kanalhöhenabhängige Diffusionsschicht unmittelbar über dem Sensor. Der Messeffekt ist somit weitgehend unabhängig von Diffusionsprozessen und steht somit nicht in Beziehung zu den Kanaldimensionen.

Dadurch, dass eine Leitfähigkeitsänderung gemessen wird, sind daher keine relevanten Unterschiede zwischen den Messungen mit den Chips und denen des unverpackten Sensors zu sehen.

### **7.3.3.2. BSA-Messungen**

Bei den in Kapitel 7.3.2 durchgeführten Messungen einer Proteinadsorption wurde deutlich, dass die Steigung der Messkurven bei der Reaktion auf den Analyten (BSA) für die verpackten Sensoren viel steiler ist als für die unverpackten Sensoren. Dies lässt sich dadurch erklären, dass im Vergleich zur Flusszelle (mit unverpackten Sensoren) die Chips viel kleinere Kanalabmessungen und somit eine dünnere Nernst'sche Diffusionsschicht

[sch03][kar94] haben. Diese Schicht bildet den Übergang zwischen dem Flüssigkeitsvolumen und der Sensoroberfläche und besteht aus einem Konzentrationsgefälle ( $\Delta c$ ) der Analytmoleküle zwischen diesen beiden Bereichen. Um die Sensoroberfläche zu erreichen, müssen die Analytmoleküle zuerst durch die Diffusionsschicht diffundieren. Dabei hängt die Zahl der Moleküle, die pro Zeiteinheit durch eine Fläche diffundieren, unter anderem von der Dicke dieser Schicht ( $\Delta x$ ) ab. Dieser Zusammenhang wird durch das erste Ficksche Gesetz beschrieben [ask96]:

$$J = -D \frac{\Delta c}{\Delta x}$$

$J$ : Diffusionsstrom [Moleküle / (cm<sup>2</sup> s)]

$D$ : Diffusionskoeffizient

Wegen der bei den Chips dünneren Diffusionsschicht gelangen somit mehr Moleküle pro Zeit an die Sensoroberfläche als bei den unverpackten Sensoren in der Flusszelle. Dadurch zeigt sich auch ein schnellerer Signalanstieg bei den Chips. Die resultierende, verkürzte Reaktionszeit auf den Analyten ermöglicht kürzere Messintervalle und ebenso einen geringeren Analytbedarf für eine Messung.

Anhand der Analytmessungen wurde jedoch auch deutlich, dass die einzelnen verpackten Sensoren durch ihr unterschiedliches Verhalten keine reproduzierbaren Messungen ermöglichen. Die nicht vorhandene Reproduzierbarkeit erklärt sich dadurch, dass die Sensoren noch von Hand in die Gehäuse eingeklebt werden. Dies bedeutet im Einzelnen:

– Unterschiedliche Signalhübe:

Die Messkurven zeigten bei der Proteinadsorption unterschiedliche Empfindlichkeiten in Form von verschiedenen Signalhüben. Der Grund hierfür ist, dass die durch den Leitkleber hergestellten jeweiligen Verbindungen zwischen einer elektrischen Kontaktfläche des Sensors und der dazugehörigen Kontaktfläche der Verkapselung unterschiedlich sind (siehe Kapitel 6.3.2.2).

Außerdem kann der zur Abdichtung des Fluidkanals verwendete Kleber durch ungenaue Dosierung und Positionierung in den Kanalbereich gelangen, was eine Störung der Oberflächenwelle zur Folge haben kann.

Durch beides ist eine Beeinflussung des Messsignals möglich.

– Signaldriften:

Bei einigen Kurven war ein Driften der Messkurven zu sehen. Dieses kann durch Undichtigkeiten des Fluidkanals entstehen.

Gegenüber der Chipvariante 2 konnten bezüglich der zuvor genannten Ungenauigkeiten bei der Produktion der Block-Chips Fortschritte erzielt werden, wodurch sich auch die Messergebnisse verbesserten. Trotzdem erwies sich jedoch meist einer von den vier Sensoren in einem Block-Gehäuse als unbrauchbar. Um für jeden Sensor dieselben Bedingungen und folglich dasselbe Verhalten zu ermöglichen, muss der Leitkleber und abdichtende Kleber in einer reproduzierbaren Weise auf die entsprechenden Stellen aufgetragen werden.

Zusammenfassend war anhand der Proteinadsorptionsmessungen zu sehen, dass die Verkleinerung des Kanalvolumens durch die Verkapselung der Sensoren bedeutend kürzere Messzyklen gegenüber Messungen mit unverpackten Sensoren in einer Flusszelle ermöglicht. Die Messungen waren jedoch aufgrund von Ungenauigkeiten bei den von Hand in die Verkapselungen eingeklebten Sensoren nicht reproduzierbar.

## 8. Zusammenfassung und Ausblick

### 8.1. Zusammenfassung

Diese Arbeit hatte zum Ziel, einen SAW-Sensor für Messungen im Bereich der Bioanalytik in ein Gehäuse einzubauen und den Nachweis zu erbringen, dass dieser Sensor auch in einer geeigneten Verkapselung für Messungen verwendet werden kann. Nach einer theoretischen Betrachtung über die Erzeugung von Oberflächenwellen und der sie beeinflussenden Faktoren wurde im nachfolgenden experimentellen Teil erläutert, wie mit Hilfe eines SAW-Sensors Messungen im Bereich der Bioanalytik möglich sind. Dazu erfolgte auch die Vorstellung des in dieser Arbeit verwendeten SAW-Sensors und eine Schilderung des Messablaufs. Es wurde auf den bisherigen Messaufbau für diesen Sensor einschließlich der dabei bestehenden Nachteile eingegangen. Für Messungen wurde der Sensor in eine Flusszelle gelegt. Die Nachteile dieses Prinzips waren die Folgenden:

- kein definierter Fluidkanal im Sensorbereich
- keine Trennung zwischen Fluid und elektrischen Kontakten
- Abhängigkeit des Messsignals vom Anpressdruck des Flusszellendeckels
- komplizierte Handhabung des Sensors, da keinerlei Schutz vor Kratzern und Staub vor dem Einlegen in die Flusszelle vorhanden ist
- große Probenvolumen
- langsame Reaktion auf den Analyten

Im abschließenden Teil des experimentellen Kapitels wurden die Fertigungstechniken vorgestellt, die zum Aufbau einer Verkapselung für den Sensor zur Anwendung kamen.

Bei Versuchen betreffs der Material- und Kleberauswahl für den Bau der Gehäuse zeigte sich, dass die meisten der gewählten Kunststoffe prinzipiell für den Gehäusebau geeignet sind, Polycarbonat jedoch das best geeignete Material ist. Bei den Klebeversuchen erwies sich der Kleber EPO-TEK 302-3M als überlegen.

Bevor mit der Eigenentwicklung von Gehäusen begonnen wurde, erfolgte in einem ersten Schritt die Charakterisierung von schon verpackten Sensoren. Die Firma microTEC lieferte dafür mittels Stereolithographie verkapselte Sensoren. Die microTEC-Chips waren jedoch

aufgrund von verschiedenen herstellungsbedingten Schwierigkeiten nicht für reproduzierbare Analytmessungen einsetzbar.

Da das von microTEC angewendete Verfahren nebst den vorhandenen Produktionsschwierigkeiten auch zu teuer für die Herstellung von Einwegchips in großen Stückzahlen wäre, wurde nach anderen Lösungen gesucht. Dazu wurden vier verschiedene, eigenentwickelte Gehäusevarianten zur Verkapselung der Sensoren aufgebaut. Diese vier Gehäusevarianten waren:

- gefräste Gehäuse (Variante 1): Es wurden Gehäuse aus Polycarbonat gefräst, bei denen sich die Klebeverbindungen zwischen Gehäuse und Sensor unterschieden. Diese unterschiedlichen Klebeverbindungen dienten dazu, eine für die Produktion der Chips geeignete und den Fluidkanal abdichtende Verbindung mit dem Sensor zu bestimmen.
- stereolithographisch hergestellte Gehäuse (Variante 2): Das in den Versuchen für Gehäusevariante 1 gefundene Design wurde übernommen und in kleinen Stückzahlen mittels Stereolithographie hergestellt. Für die elektrische Kontaktierung der Sensoren wurde Leitsilber verwendet. Es zeigte sich dabei jedoch, dass damit keine geeignete elektrische Kontaktierung erreicht werden konnte.
- Array-Gehäuse (Variante 3): Die mit diesen Gehäusen aufgebauten Chips waren seitlich zusammensteckbar, um den Aufbau eines Arrays zu ermöglichen. Erste Gehäuse wurden stereolithographisch und auch mittels Spritzguss hergestellt. Dabei ergaben sich jedoch Probleme bei der Produktion, die eine Designmodifikation erforderlich machen. Deshalb konnten Analytmessungen mit diesen Chips nur in Aussicht gestellt werden. Leitkleber wurde für die elektrische Kontaktierung des Sensors verwendet. Zur Herstellung der Verbindung zwischen Sensor und Messadapter über das Gehäuse erfolgte auf die Verkapselung eine Aufspatterung von Goldleiterbahnen, deren Schichtdicke anschließend durch ein chemisches Goldbad erhöht wurde. Durch diese Kontaktierungsart konnte eine Verbesserung der elektrischen Eigenschaften gegenüber dem Leitsilber aus Gehäusevariante 2 erreicht werden.
- Block-Gehäuse (Variante 4): Als Ersatz für die Array-Gehäuse wurde eine vierte Gehäusevariante entworfen, um übergangsweise mit dieser Analytmessungen durchführen zu können, bis die Gehäuse der Variante 3 zukünftig mittels Spritzguss hergestellt werden können. Das Gehäuse eines Block-Chips beinhaltet dabei vier Sensoren und ersetzt somit vier Array-Chips. Außer, dass bei einem Block-Chip keine

Fluidanschlüsse zusammengesteckt werden müssen, bestand fluidisch und elektrisch kein Unterschied zu den Array-Chips. Somit konnte diese vierte Variante zur Charakterisierung eines Sensorarrays verwendet werden.

Allen vier Varianten der verkapselten Sensoren war gemeinsam, dass deren elektrische Kontaktierung ohmsch und nicht wie bei den unverpackten Sensoren kapazitiv ist. Für die vier Chipvarianten wurden zwecks ihrer fluidischen und elektrischen Kontaktierung zwei Messadapter entwickelt. Beim Ersten handelt es sich um einen Einzel-Messadapter für die Aufnahme der ersten beiden Chipvarianten. Der Zweite ist ein Array-Messadapter, der gleichzeitig vier Array-Chips oder einen Block-Chip aufnehmen kann.

Mit den stereolithographisch hergestellten Chips der Variante 2 und 4 wurden Messungen zur Charakterisierung und ein Anwendungsbeispiel für eine Biomessung durchgeführt. Bei Chipvariante 2 wurde gezeigt, dass das Messsignal weiterhin im gleichen Maß wie bei den unverpackten Sensoren vom Anpressdruck des Deckels abhängt. Bei den Block-Chips hingegen konnte eine zum Teil verringerte, jedoch immer noch vorhandene Anpressdruckabhängigkeit nachgewiesen werden. Es wurden Analytmessungen mit zwei verschiedenen Analyten durchgeführt. Daraus konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

- Bei der Messung einer durch den Analyten (Phosphatpuffer) verursachten Leitfähigkeitsänderung der Flüssigkeit hängt das Sensorverhalten nicht von den Abmessungen des Fluidkanals ab. Der Grund dafür besteht darin, dass die Leitfähigkeitsänderung Auswirkungen auf das durch die Oberflächenwelle erzeugte elektrische Feld hat. Dieses Feld durchdringt das Flüssigkeitsvolumen und wird so von der Flüssigkeit beeinflusst. Über die elektromechanische Kopplung hat dies wiederum eine Änderung der Welle zur Folge. Unter den gegebenen Umständen spielen Diffusionsprozesse nur eine geringe Rolle. Folglich weisen die Messungen mit unverpacktem und verpacktem Sensor bei einer solchen Messung dasselbe Verhalten auf.
- Eine Proteinadsorptionsmessung (BSA) wurde beispielhaft zur Messung einer Massenlagerung an die Sensoroberfläche durchgeführt. Dabei konnte der Nachweis erbracht werden, dass durch die Verringerung der Fluidkanaldimensionen bei Messung einer Massenadsorption mit den verkapselten Sensoren bedeutend schnellere



Messzyklen gegenüber den unverpackten Sensoren möglich sind. Der Grund hierfür ist, dass durch die Verkleinerung des Fluidkanals die Diffusionsschicht zwischen Sensoroberfläche und Flüssigkeitsvolumen dünner ist. Die Analytmoleküle können daher schneller die Sensoroberfläche erreichen.

Durch die nicht automatisierte Herstellung der Chips waren die Messsignale jedoch von Sensor zu Sensor bzw. Chip zu Chip unterschiedlich und wiesen teilweise durch Undichtigkeiten im Fluidkanalbereich ein Signaldriften auf. Bezüglich der Signalreproduzierbarkeit und des Signaldriftens konnte jedoch mit den Block-Chips gegenüber den Chips der Variante 2 eine Verbesserung erreicht werden.

Die verkapselten Sensoren hatten gegenüber den unverpackten Sensoren einige Vorteile, die nachfolgend aufgeführt werden:

- Es wurde ein definierter Kanalbereich hergestellt, in dem die Flüssigkeit über den Sensor fließt.
- Es wurde eine fluidisch dichte Trennung zwischen Flüssigkeit und elektrischen Kontakten geschaffen.
- Das Fluidkanalvolumen über dem Sensor konnte mit den Chips um das 17-fache gegenüber dem entsprechenden Volumen der Flusszelle (für die unverpackten Sensoren) verringert werden. Die Folge waren schnellere Reaktionszeiten und die Möglichkeit der Verwendung von geringeren Probenvolumen.
- Der Sensor ist nun geschützt vor Kratzern und Staub, was auch eine einfachere Handhabung ermöglicht.
- Die Chips wurden derart entworfen, dass sie zu einem Array, bestehend aus mehreren verkapselten Sensoren, zusammengefügt werden können.

Es bestanden jedoch noch Schwierigkeiten in einigen Punkten. Diese werden nachfolgend im Ausblick angeführt und Lösungsansätze dafür aufgezeigt.

## 8.2. Ausblick

In verschiedener Hinsicht sind bei den in dieser Arbeit vorgestellten Chips weitere Optimierungen, Modifikationen und auch Untersuchungen notwendig. Diese werden nachfolgend erläutert:

– Aufbau- und Verbindungstechnik:

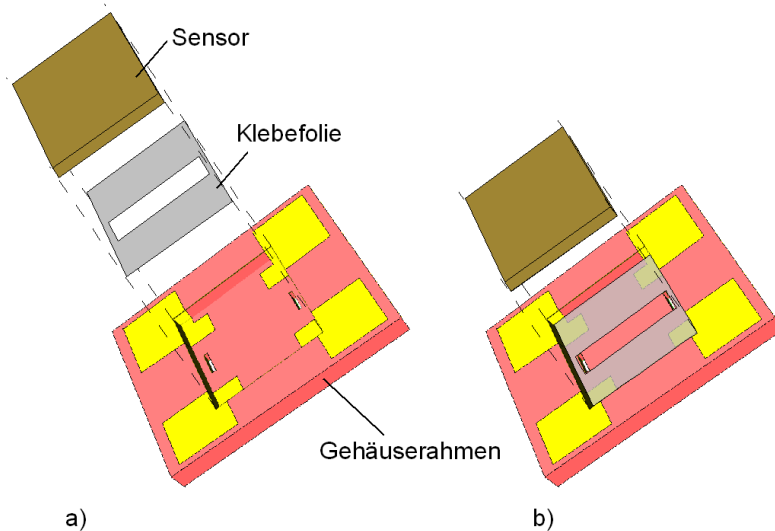
Bisher wurde die Auftragung des Leitklebers und des Klebers zur Abdichtung des Fluidkanals von Hand durchgeführt. Dies hatte negative Auswirkungen auf die Resultate der Analytmessungen:

- Die Messsignale waren durch den nicht automatisierten Sensoreinbau in die Gehäuse nicht reproduzierbar. Die unterschiedliche elektrische Kontaktierung des Sensors im Gehäuse führte zu verschiedenen Messsignalen bei einer Beprobung mit Analyt.
- Teilweise traten durch die nicht genau dosierbare Klebung zur Abdichtung des Fluidkanals Undichtigkeiten auf, die zu einem Signaldriften bei Analytmessungen führten.

Eine immer gleiche Kleberdosierung und Kleberpositionierung ist nötig, um ein gleiches Verhalten der eingebauten Sensoren zu erzielen und somit reproduzierbare Analytmessungen zu ermöglichen. Voraussetzung für die Massenproduktion mit einem immer gleichen Sensoreinbau ist eine automatisierte Auftragung des Klebers für die elektrische Kontaktierung und des Klebers für die Abdichtung des Fluidkanals. Als geeignete Methode für eine automatisierte, reproduzierbare Kleberdosierung wurde das Auftragen des Klebers durch eine Klebeanlage in Erwägung gezogen. Dabei wird ein in xy-Richtung verstellbarer Tisch, auf dem das Gehäuse liegt, verschoben und währenddessen Klebertropfen auf dem Kleberahmen um den Fluidkanal aufgetragen. Anschließend muss eine Umstellung auf Leitkleber erfolgen und dieser an den entsprechenden Stellen aufgetragen werden.

Als Alternative zur obigen Klebetechnik ist die Verwendung einer Klebefolie in Erwägung zu ziehen. Außer den in dieser Arbeit untersuchten Folien von 3M sind noch andere Folien mit Eigenschaften vorhanden, die für diese Anwendung eventuell besser

geeignet sind. Diese Folie soll, ähnlich wie in Kapitel 5.3.2 beschrieben, den Sensor elektrisch kontaktieren und gleichzeitig den Kanal über dem Sensor bilden. Dazu muss sie in der Richtung senkrecht zur Folienebene elektrisch leitend sein. Außerdem besteht die Notwendigkeit, die Kanalform aus der Folie auszustanzen. Diese könnte dann in die Kavität des Gehäuses gelegt werden, gefolgt vom Sensor. Die Teile werden anschließend miteinander verklebt (Abb. 8.1.a und b).



**Abb. 8.1:** Schematische Darstellung des Entwurfs eines Gehäuserahmens (ohne Fluidanschlüsse) für den Array-Chip. Der Sensor wird durch eine Klebefolie befestigt.

- a) Einbaureihenfolge der Teile.
- b) Die Folie ist eingeklebt und bildet dadurch den Fluidkanal über dem Sensor.

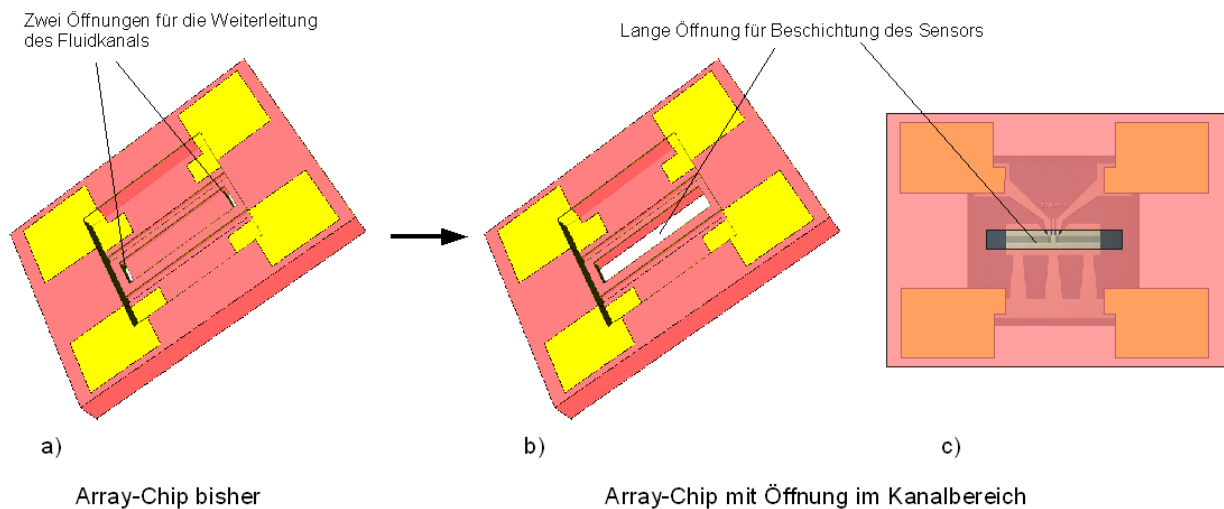
– Gehäuseproduktion mittels Spritzguss:

Es wurden Sensorgehäuse für den Aufbau eines Sensorarrays entworfen. Beim ersten Versuch der Array-Gehäuseherstellung (Variante 3) mittels Spritzguss ergaben sich jedoch bei der Anfertigung der Formeinsätze von den Vorgaben abweichende Maße, die für eine zukünftige Produktion der Gehäuse korrigiert werden müssen. Zusätzlich müssen Änderungen am Design vorgenommen werden, um eine bessere Füllung der Formeinsätze zu ermöglichen. Auch um die vom Messadapterdeckel verursachten mechanischen Spannungen auf den Sensor zu reduzieren, sind weitere Designoptimierungen des Gehäuses notwendig.

– Fluidikoptimierung:

- Verringerung der Kanalabmessungen: Es konnte gezeigt werden, dass die kleineren Kanalvolumen bei den Chips Vorteile gegenüber den unverpackten Sensoren bringen. Ob eine weitere Verkleinerung des Kanals die Effizienz (kürzere Messzeiten, weniger Probenverbrauch) weiter steigert, könnte durch weitere Untersuchungen geprüft werden.

- Abdichtung zwischen den Array-Chips: Eine Verbesserung bei der Fluidabdichtung zwischen den Array-Chips ist vorstellbar. Momentan werden die Array-Chips seitlich zusammengesteckt und dabei durch seitlichen Druck zusammengehalten sowie abgedichtet. Eventuell kann ein alternativer Fluidanschluss entwickelt werden, bei dem die Array-Chips nach dem Zusammenstecken auch ohne Druck zusammenhalten und fluidisch dicht sind.
  - Flussrate: Auch eine Untersuchung des Einflusses der Flussrate auf die Analytmessungen kann noch durchgeführt werden, um eventuell eine weitere Optimierung des Messvorgangs zu erreichen.
- Beschichtung des Sensors:
- Um Messungen in der Bioanalytik durchführen zu können, müssen die Sensoren selektiv gegenüber den Analytmolekülen reagieren. Diese Selektivität wird durch verschiedene Beschichtungen der Sensoren erreicht. Wenn die einwandfreie Funktion der spritzgegossenen Gehäuse nachgewiesen ist, bedarf es noch einer derartigen Abänderung dieser Verkapselungen, dass eine selektive Beschichtung der bereits in die Gehäuse eingebauten Sensoren möglich ist.



**Abb. 8.2:** Schematische Darstellungen des Array-Chips ohne seitliche Fluidanschlüsse:

- 3D-Modell eines Array-Chips mit verdecktem Kanal, Sicht von unten ohne eingebauten Sensor.
- 3D-Modell eines Array-Chips mit offenem Kanalbereich, Sicht von unten ohne eingebauten Sensor.
- Zeichnung eines Array-Chips mit offenem Kanalbereich, Sicht von oben mit eingebautem Sensor.

Bisher führten zwei Öffnungen im Rahmen den Fluidkanal durch den Grund der Kavität auf die andere Seite des Bauteils (Abb. 8.2.a). Um den Sensor nach dem Einbau in das Gehäuse noch mit einer selektiven Schicht modifizieren zu können, muss der

Kanalbereich vorerst frei bleiben. Dazu kann zum Beispiel statt der oben genannten zwei Öffnungen im Rahmen eine einzige lange Öffnung über den gesamten Kanalbereich des Sensors offenbleiben. Diese Änderung ist in Abb. 8.2.b und 8.2.c dargestellt. Der Kanalbereich kann bei diesem Aufbau noch beschichtet werden, bevor dann ein Deckel mit dem nun im Rahmen fehlenden Teil aufgeklebt wird. Ein Problem hierbei könnte jedoch die Abdichtung des Kanalvolumens sein. Dies muss noch untersucht werden.

## 9. Literaturverzeichnis

- [ask96] Askeland, D. „*Materialwissenschaften*“ Spektrum Akademischer Verlag (1996)
- [bar00] Barié, N. „*Entwicklung eines Verfahrens zur flexiblen Biofunktionalisierung von Oberflächen für die Sensorik mit akustischen Oberflächenwellen-Bauelementen*“ Dissertation, Universität Karlsruhe, Fakultät für Chemie / Forschungszentrum Karlsruhe, Institut für Instrumentelle Analytik, Wissenschaftliche Berichte FZKA-6559 (2000)
- [bar03] Barceló, D.; Farré, M. „*Toxicity Testing of Wastewater and Sewage Sludge by Biosensors, Bioassays and Chemical Analysis*“ Trends in Analytical Chemistry, Vol. 22, No. 5 (2003) 299-310
- [bar05] Barceló, D.; Brix, R.; Farré, M. „*Screening Water for Pollutants Using Biological Techniques under European Union Funding during the Last 10 Years*“ Trends in Analytical Chemistry, Vol. 24, No. 6 (2005) 532-545
- [bon05] Bonastre, A.; Ors, R.; Capella, J.; Fabra, M.; Peris, M. „*In-Line Chemical Analysis of Wastewater: Present and Future Trends*“ Trends in Analytical Chemistry, Vol. 24, Issue 2, (2005) 128-137
- [boh01] Bohlmann, H.; Götzen, R.; Reinhardt, A. „*3D-CSP, an Innovative Packaging Method based on RMPD*“ Proceedings of SPIE, Vol. 4407 (2001) 180-184
- [bra05] Braun, T.; Barwich, V.; Ghatkesar, M.; Bredekamp, A.; Gerber, C.; Hegner, M.; Lang, H. „*Micromechanical Mass Sensors for Biomolecular Detection in a Physiological Environment*“ Physical Review E, Vol. 72, Article 031907 (2005)
- [cam05] www.campusplastics.com, Stand 2005
- [cam98] Campbell, C. „*Surface Acoustic Wave Devices for Mobile and Wireless Communications*“ Academic Press (1998)
- [che95] Cheng, C.; Chen, Y.; Wang, S.; Tsai, B. „*Proton-Exchanged Waveguides for Surface Acoustic Wave on Z-cut LiNbO<sub>3</sub> Using Octanoic Acid*“ Japanese Journal of Applied Physics, Part 1, Vol. 34, No. 10 (1995) 5732-5735

- [che05] Cheng, Y.; Ahrens, R.; Rogge, T.; Truckenmüller, R. „*Entwicklung und Herstellung einer chemisch inerten Mikropumpe*“ Dissertation, Universität Karlsruhe, Fakultät für Maschinenbau / Forschungszentrum Karlsruhe, Institut für Mikrostrukturtechnik, Wissenschaftliche Berichte FZKA-7125 (2005)
- [dat04] Datskos, P.; Lavrik, N.; Sepaniak, M. „*Cantilever Transducers as a Platform for Chemical and Biological Sensors*“ Review of Scientific Instruments, Vol. 75, No.7 (2004) 2229-2253
- [déj03] Déjous, C.; Tamarin, O.; Comeau, S.; Moynet, D.; Rebière, D.; Beziau, J.; Pistré, J. „*Real Time Device for Biosensing: Design of a Bacteriophage Model Using Love Acoustic Waves*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 18, Issues 5-6 (2003) 755-763
- [det98] Detry, B.; Nullens, W.; Cao, M.; Frans, A.; Robert, A.; Clerbaux, T. „*Assessment of the Lactate Biosensor Methodology*“ European Respiratory Journal, Vol. 11, No. 1 (1998) 183-187
- [deu03] Deutsch, J. „*Bestimmung der Laktatkonzentration in Plasma und Vollblut: Ein Methodenvergleich der enzymatischen und ionenselektiven Messung mit der GC-MS Referenzmethode*“ Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Medizinische Fakultät (2003)
- [dit04] Dittrich, H.; Hecke, M.; Schomburg, W. „*Werkzeugentwicklung für das Heißprägen beidseitig mikrostrukturierter Formteile*“ Dissertation, Universität Karlsruhe, Fakultät für Maschinenbau / Forschungszentrum Karlsruhe, Institut für Mikrostrukturtechnik, Wissenschaftliche Berichte FZKA-7058 (2004)
- [dom98] Dominghaus, H. „*Die Kunststoffe und ihre Eigenschaften*“ Springer Verlag (1998)
- [dzy99] Dzyadevich, S.; Korpan, Y.; Arkhipova, V.; Alesina, M.; Martelet, C.; El'Skaya, A.; Soldatkin, A. „*Application of Enzyme Field-Effect Transistors for Determination of Glucose Concentrations in Blood Serum*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 14, Issue 3 (1999) 283-287
- [edv05] Edvardsson, M.; Rodahl, M.; Kasemo, B.; Höök, F. „*A Dual-Frequency QCM-D Setup Operating at Elevated Oscillation Amplitudes*“ Analytical Chemistry, Vol.

- 77, Issue 15 (2005) 4918-4926
- [ehr01] Ehrfeld, W. „*Handbuch Mikrotechnik*“ Carl Hanser Verlag (2001)
- [eth02] „*EAWAG news*“ 53d April 2002, ETH-Zürich ([e-collection.ethbib.ethz.ch/ecol-pool/journal/eawag\\_news\\_d/53\\_2002.pdf](http://e-collection.ethbib.ethz.ch/ecol-pool/journal/eawag_news_d/53_2002.pdf))
- [flo87] Flory, C.; Baer, R. „*Surface Transverse Wave Mode Analysis and Coupling to Interdigital Transducers*“ IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings (1987) 313-318
- [geb96] Gebhardt, A. „*Rapid Prototyping: Werkzeuge für die schnelle Produktentwicklung*“ Carl Hanser Verlag (1996)
- [ger99] Gerlach, A.; Lambach, H.; Seidel, D. „*Propagation of Adhesives in Joints During Capillary Adhesive Bonding of Microcomponents*“ Microsystem Technologies, Vol. 6, No. 1 (1999) 19-22
- [ges04] Geschke, O.; Klank, H.; Telleman, P. „*Microsystem Engineering of Lab-on-a-Chip Devices*“ WILEY-VCH Verlag (2004)
- [goo05] Materialdatenbank, Goodfellow GmbH, D-61213 Bad Nauheim  
„[www.goodfellow.com](http://www.goodfellow.com)“ Stand 2005
- [gro02] Grogan, C.; Raiteri, R.; O'Connor, G.; Glynn, T.; Cunningham, V.; Kane, M.; Charlton, M.; Leech, D. „*Characterisation of an Antibody Coated Microcantilever as a Potential Immuno-Based Biosensor*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 17, Issue 3 (2002) 201-207
- [hag98] Hagedorn, J. „*Entwicklung und Optimierung von FIA-Biosensorsystemen zur Bioprozessüberwachung*“ Dissertation, Universität Hannover, Fachbereich Chemie (1998)
- [har01] Hart, J.; Pemberton, R.; Mottram, T. „*An Electrochemical Immunosensor for Milk Progesterone Using a Continuous Flow System*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 16, Issues 9-12 (2001) 715-723
- [har05] Hart, J.; Crouch, E.; Cowell, D.; Hoskins, S.; Pittson, R. „*A Novel, Disposable, Screen-Printed Amperometric Biosensor for Glucose in Serum Fabricated Using a Water-Based Carbon Ink*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 21,



Issue 5 (2005) 712-718

- [heg03] Hegner, M.; Arntz, Y.; Seelig, J.; Lang, H.; Zhang, J.; Hunziker, P.; Ramseyer, J.; Meyer, E.; Gerber, C. „*Label-Free Protein Assay Based on a Nanomechanical Cantilever Array*“ *Nanotechnology*, Vol. 14, No. 1 (2003) 86-90
- [heg05] Hegner, M.; Gfeller, K.; Nugaeva, N. „*Micromechanical Oscillators as Rapid Biosensor for the Detection of Active Growth of Escherichia Coli*“ *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 21, Issue 3 (2005) 528-533
- [höö98] Höök, F.; Rodahl, M.; Brzezinski, P.; Kasemo, B. „*Energy Dissipation Kinetics for Protein and Antibody-Antigen Adsorption under Shear Oscillation on a Quartz Crystal Microbalance*“ *Langmuir*; Vol. 14, Issue 4 (1998) 729-734
- [how00] Howe, E.; Harding, G. „*A Comparison of Protocols for the Optimisation of Detection of Bacteria Using a Surface Acoustic Wave (SAW) Biosensor*“ *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 15, Issues 11-12 (2000) 641-649
- [jaw03] Jawaheer, S.; White, S.; Rughooputh, S.; Cullen, D. „*Development of a Common Biosensor Format for an Enzyme Based Biosensor Array to Monitor Fruit Quality*“ *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 18, Issue 12, (2003) 1429-1437
- [jos88] Josse, F.; Shana, Z. „*Analysis of Shear Horizontal Surface Waves at the Boundary between a Piezoelectric Crystal and a Viscous Fluid Medium*“ *Journal of the Acoustical Society of America*, Vol. 84, No. 3 (1988) 978-984
- [joss92] Josse, F.; Shana, Z.; Haworth, D.; Liew, S. „*On the Use of ZX-LiNbO<sub>3</sub> Acoustic Plate Mode Devices as Detectors for Dilute Electrolytes*“ *Sensors and Actuators B*, Vol. 9, Issue 2 (1992) 97-112
- [kar94] Karlsson, R.; Fägerstam, L.; Persson; B. Roos, H. „*Kinetic and Concentration Analysis Using BIA Technology*“ *Methods: A Companion to Methods in Enzymology* 6 (1994) 99-110
- [ker05] Materialdatenbank, Kern GmbH, D-56276 Großmaidscheid „[www.kern-gmbh.de](http://www.kern-gmbh.de)“ Stand 2005
- [kon93] Kondoh, J.; Shiokawa, S. „*A Liquid Sensor Based on a Shear Horizontal SAW*

- Device*“ Electronics and Communications in Japan, Part 2, Vol. 76, No. 2 (1993) 69-82
- [kon94] Kondoh, J.; Shiokawa, S. „*New Application of Shear Horizontal Surface Acoustic Wave Sensors to Identifying Fruit Juices*“ Japanese Journal of Applied Physics, Vol. 33, No. 5B (1994) 3095-3099
- [kor05] Materialdatenbank, Korth Kristalle GmbH, D-24161 Altenholz „*www.korth.de*“ Stand 2005
- [krö05] Kröger, S.; Law, R. „*Biosensors for Marine Applications: We All Need the Sea, but Does the Sea Need Biosensors?*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 20, Issue 10 (2005) 1903-1913
- [län03] Länge, K.; Bender, F.; Gao, H.; Voigt, A.; Rapp, M. „*A Surface Acoustic Wave Biosensor Concept with Low Flow Cell Volumes for Label-Free Detection*“ Analytical Chemistry, Vol. 75, No. 20 (2003) 5561-5566
- [län05] Länge, K.; Blaess, G.; Voigt, A.; Götzen, R.; Rapp, M. „*Integration of a Surface Acoustic Wave Biosensor in a Microfluidic Polymer Chip*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 22, Issue 2 (2006) 227-232
- [lec05] Lechuga, L.; Carrascosa, L.; Moreno, M.; Álvarez, M. „*Nanomechanical Biosensors: a New Sensing Tool*“ Trends in Analytical Chemistry, Vol. 25, Issue 3 (2006) 196-206
- [lig98] Ligler, F.; Wadkins, R.; Golden, J.; Pritsiolas, L. „*Detection of Multiple Toxic Agents using a Planar Array Immunosensor*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 13, Issues 3-4 (1998) 407-415
- [maa96] Maas, D.; Büstgens, B.; Fahrenberg, J.; Keller, W.; Ruther, P.; Schomburg, W.; Seidel, D. „*Fabrication of Microcomponents Using Adhesive Bonding Techniques*“ Proceedings IEEE, The Ninth Annual International Workshop on Micro Electro Mechanical Systems (1996) 331-336
- [mag98] Magner, E. „*Trends in electrochemical Biosensors*“ The Analyst, Vol. 123, Issue 10 (1998) 1967-1970
- [maj01] Majumdar, A.; Wu, G.; Ji, H.; Hansen, K.; Thundat, T.; Datar, R.; Cote, R.;

- Hagan, M.; Chakraborty, A. „*Origin of Nanomechanical Cantilever Motion Generated from Biomolecular Interactions*“ Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol. 98, No. 4 (2001) 1560-1564
- [mar89] Martin, S.; Ricco, A.; Niemczyk, T.; Frye, G. „*Characterization of SH Acoustic Plate Mode Liquid Sensors*“ Sensors and Actuators 20 (1989) 253-268
- [mar03] Marxer, C; Coen, M.; Schlapbach L. „*Study of Adsorption and Viscoelastic Properties of Proteins with a Quartz Crystal Microbalance by Measuring the Oscillation Amplitude*“ Journal of Colloid and Interface Science, Vol. 261, Issue 2 (2003) 291-298
- [mas64] Mason, W. „*Physical Acoustics: Principles and Methods, Volume I – Part A*“ Academic Press (1964)
- [mei02] Meier, S.; „*Entwicklung eines Multianalysensensors zur Bestimmung der Zucker Glucose, Fructose und Saccharose für die Vor-Ort-Überwachung von Gärprozessen*“, Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät (2002)
- [men97] Menz, W.; Mohr, J. „*Mikrosystemtechnik für Ingenieure*“ WILEY-VCH Verlag (1997)
- [min03] Minunni, M.; Mannelli, I.; Tombelli, S.; Mascini, M. „*Quartz Crystal Microbalance (QCM) Affinity Biosensor for Genetically Modified Organisms (GMOs) Detection*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 18, Issues 2-3 (2003) 129-140
- [mos01] Mosbach, M. „*Mikroelektrochemische Methoden in der Biosensorik und Elektroanalytik*“ Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Chemie (2001)
- [mou05] Moussy, F.; Yu, B.; Long, N.; Moussy, Y. „*A Long-Term Flexible Minimally-Invasive Implantable Glucose Biosensor Based on an Epoxy-Enhanced Polyurethane Membrane*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 21, Issue 12 (2006) 2275-2282
- [new05] Newman, J.; Turner, A. „*Home Blood Glucose Biosensors: a Commercial Perspective*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 20, Issue 12 (2005) 2435-2453

- [per99] Perrot, H.; Bizet, K.; Gabrielli C. „*Biosensors Based on Piezoelectric Transducers*“ *Analisis*, Vol. 27, No. 7 (1999) 609-616
- [pos05] Poscia, A.; Messeri, D.; Moscone, D.; Ricci, F.; Valgimigli, F. „*A Novel Continuous Subcutaneous Lactate Monitoring System*“ *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 20, Issue 11 (2005) 2244-2250
- [pul99] Pulker, H. „*Coatings on Glass*“ Elsevier (1999)
- [ram01] Ramanathan, K.; Danielsson, B. „*Principles and Applications of Thermal Biosensors*“ *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 16, Issue 6 (2001) 417-423
- [rap91] Rapp, M. „*Chemische Sensorik mit akustischen Oberflächenwellen*“ Dissertation, Universität Heidelberg, Institut für Angewandte Physik II (1991)
- [rap98] Rapp, M.; Reibel, J.; Stier, S.; Voigt, A. „*Influence of Phase Position on the Performance of Chemical Sensors Based on SAW Device Oscillators*“ *Analytical Chemistry* Vol. 70, No. 20 (1998) 5190-5197
- [rap99] Rapp, M.; Barié, N.; Sigrist, H. „*Development of Immunosensors Based on Commercially Available Surface Acoustic Wave (SAW) Devices*“ *Analisis*, Vol. 27, No. 7 (1999) 622-629
- [rap00] Rapp, M.; Reibel, J.; Voigt, A.; Balzer, M.; Bülow, O. „*New Miniaturized SAW-Sensor Array for Organic Gas Detection Driven by Multiplexed Oscillators*“ *Sensors and Actuators B*, Vol. 65, Issues 1-3 (2000) 169-172
- [ric85] Ricco, A.; Martin, S.; Zipperian, T. „*Surface Acoustic Wave Gas Sensor Based on Film Conductivity Changes*“ *Sensors and Actuators* 8 (1985) 319-333
- [sch03] Schmidt, V. „*Elektrochemische Verfahrenstechnik*“ WILEY-VCH Verlag (2003)
- [sch05] Schirner, M.; Joseph, S.; Gronewold, T.; Schlensog, M.; Olbrich, C.; Quandt, E.; Famulok M. „*Specific Targeting of Ultrasound Contrast Agent (USCA) for Diagnostic Application: an in Vitro Feasibility Study Based on SAW Biosensor*“ *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 20, Issue 9 (2005) 1829-1835
- [sim03] Simon, F.; Manz, U. „*Feingoldelektrolyte zur elektrolytischen bzw. stromlosen Beschichtung von Elektronikteilen in der Trommel - Reduzierung des Goldverbrauches durch Anwendung eines neuentwickelten Goldprozesses*“

- Galvanotechnik, Vol. 9 (2003) 2169-2175
- [str03] Strasser, A. „*Entwicklung eines Biosensors zum Nachweis von Antibiotika und Sulfonamiden in Milch – Herstellung der immunchemischen Komponenten*“ Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, Tierärztliche Fakultät (2003)
- [suz05] Suzuki, H.; Hashimoto, M.; Upadhyay, S. „*Dependence of the Response of an Amperometric Biosensor Formed in a Micro Flow Channel on Structural and Conditional Parameters*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 21, Issue 12 (2006) 2224-2231
- [tad04] Tadigadapa, S.; Zhang, Y. „*Calorimetric Biosensors with Integrated Microfluidic Channels*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 19, Issue 12 (2004) 1733-1743
- [tam03] Tamayo, J.; Alvarez, M.; Calle, A.; Lechuga, L.; Abad, A.; Montoya, A. „*Development of Nanomechanical Biosensors for Detection of the Pesticide DDT*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 18, Issues 5-6 (2003) 649-653
- [thu04] Thundat, T.; Pei, J.; Tian, F. „*Glucose Biosensor Based on the Microcantilever*“ Analytical Chemistry, Vol. 76, Issue 2 (2004) 292-297
- [vod00] Vodyanoy, V.; Pathirana, S.; Barbaree, J.; Chin, B.; Hartell, M.; Neely, W. „*Rapid and Sensitive Biosensor for Salmonella*“ Biosensors and Bioelectronics, Vol. 15, Issues 3-4, (2000) 135-141
- [wes96] Wessa, T. „*Entwicklung eines Immunosensors auf der Basis akustischer Oberflächenwellen*“ Dissertation, Universität Karlsruhe, Fakultät für Chemie / Forschungszentrum Karlsruhe, Institut für Instrumentelle Analytik (1996)
- [wol03] Wollenberger, U; Bier, F.; Renneberg, R.; Scheller, F.; „*Analytische Biochemie*“ WILEY-VCH Verlag (2003)
- [zha03] Zhang, H.; Liu, X.; Wei, J.; Song, D.; Zhang, Z.; Luo, G. „*Determination of Affinities and Antigenic Epitopes of Bovine Cardiac Troponin I (cTnI) with Monoclonal Antibodies by Surface Plasmon Resonance Biosensor*“ Analytical Biochemistry, Vol. 314, Issue 2 (2003) 301-309

- [zho01] Zhou, X.; Huang, L.; Li, S. „*Microgravimetric DNA Sensor Based on Quartz Crystal Microbalance: Comparison of Oligonucleotide Immobilization Methods and the Application in Genetic Diagnosis*“ *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 16, Issues 1-2, (2001) 85-95