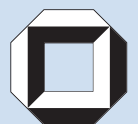


Bastian E. Rapp

# Entwicklung eines Biosensor- array-Systems auf der Basis von akustischen Oberflächen- wellensensoren mit integrierter einwegtauglicher Mikrofluidik





Bastian E. Rapp

**Entwicklung eines Biosensorarray-Systems  
auf der Basis von akustischen Oberflächenwellensensoren  
mit integrierter einwegtauglicher Mikrofluidik**





# **Entwicklung eines Biosensorarray-Systems auf der Basis von akustischen Oberflächen- wellensensoren mit integrierter einweg- tauglicher Mikrofluidik**

von  
Bastian E. Rapp



---

universitätsverlag karlsruhe

Dissertation, Universität Karlsruhe (TH)  
Fakultät für Maschinenbau  
Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2008

## Impressum

Universitätsverlag Karlsruhe  
c/o Universitätsbibliothek  
Straße am Forum 2  
D-76131 Karlsruhe  
www.uvka.de



Dieses Werk ist unter folgender Creative Commons-Lizenz  
lizenziert: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/de/>

Universitätsverlag Karlsruhe 2009  
Print on Demand

ISBN: 978-3-86644-318-1





Entwicklung eines Biosensorarray-Systems auf  
der Basis von akustischen  
Oberflächenwellensensoren mit integrierter  
einwegtauglicher Mikrofluidik

Zur Erlangung des akademischen Grads eines

Doktors der Ingenieurwissenschaften

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

Dissertation

von  
Dipl.-Ing. Bastian E. Rapp  
aus Stuttgart

Tag der mündlichen Prüfung: Donnerstag, der 20.11.2008

Hauptreferent: Prof. Dr. Volker Saile

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Manz



*Studiert und denkt er ohne Rasten,  
Schreibt Formeln, Regeln und Gesetz,  
Im Schweiß entsteht was Schweiß erschaffet,  
Erkenntnis aber kommt zuletzt.*

*Christian Alexander Schott*

Für Paul-Otto und Elisabeth Claußen.

## DANKSAGUNG

---

Diese Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit am Institut für Mikrostrukturtechnik des Forschungszentrums Karlsruhe. Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Dr. Kerstin Länge und Dr. Michael Rapp dafür, dass sie mir Anleitung, Hilfe und Freiheit gaben, je nachdem was gerade am Notwendigsten war. Herrn PD Andreas Guber und Herrn Professor Volker Saile möchte ich dafür danken, dass sie sich so für diese Arbeit eingesetzt haben und mich auf so vielfältige Weise unterstützt haben.

Danken möchte ich darüber hinaus meiner gesamten Arbeitsgruppe für all die Gedanken, die Begeisterung und die Einfälle, die sich so zahlreich in dieser Arbeit niedergeschlagen haben.

Herrn Professor Andreas Manz möchte ich herzlich für die Übernahme des Koreferats und seine Beiträge zu dieser Arbeit danken.

Danken möchte ich besonders meiner Familie und meinen Freunden, die mich all die Jahre tatkräftig unterstützt haben, vor allem Christian Wojek und meinem Bruder Holger Rapp. Ganz besonderer Dank gilt Emily Hahn, der wunderbarsten Frau der Welt.

Bastian E. Rapp





## KURZFASSUNG

---

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Herzstück eines Biosensorarraysystems auf der Basis von akustischen Oberflächenwellensensoren (engl. surface acoustic wave, SAW) entwickelt. Das System wurde durch eine integrierte einwegtaugliche Mikrofluidik ergänzt, welche als indirekte Fluidik ausgelegt wurde.

In der Wissenschaft werden SAW Sensoren heute bereits als Biosensoren eingesetzt. Dabei stellt sich häufig die Frage, wie der sehr brüchige und schwer zu handhabende SAW Sensor einem Anwender zur Verfügung gestellt werden kann. Hierfür wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Sensorgehäuse aus Polymer entwickelt, in welches die SAW Sensoren eingebettet werden. Für die Einbettung wurde im Rahmen dieser Arbeit eine vollautomatisierte Fertigungsanlage entwickelt und eingesetzt.

Das Sensorgehäuse ist so ausgeführt, dass die empfindliche Oberfläche des SAW Sensors auch nach der Einbettung zugänglich bleibt, z. B. für eine Oberflächenmodifizierung. Der Verbund eines SAW Bauteils mit einem Polymergehäuse wird als SAW Biosensorchip bezeichnet. Das Design erlaubt die Verbindung von mehreren SAW Biosensorchips zu flexiblen Sensorarrays. Hierfür wurden im Rahmen dieser Arbeit zwei Sensorsysteme entwickelt: eines für die Verbindung von vier SAW Biosensorchips (4-er Array) und eines für die Verbindung von acht SAW Biosensorchips (8-er Array). Die Verbindung mehrerer SAW Biosensorchips wird über einen polymeren fluidischen Deckel realisiert. Deckel und Gehäuse sind als Einwegkomponenten ausgelegt, welche im Rahmen dieser Arbeit durch Mikro-Spritzguss bzw. Stereolithographie hergestellt wurden. Da das Gehäuse die Beschichtung der SAW Bauteile nach der Einbettung erlaubt, konnten diese im Anschluss mit dem Polymer Parylen C beschichtet werden. Bei geeigneter Schichtdicke wurden diese Parylenschichten wellenführend, wodurch Lovemoden angeregt werden konnten. Auf diesen wellenführenden Schichten wurde darüber hinaus eine dünne leitfähige Goldschicht abgeschieden, welche es erstmals ermöglichte, Leitfähigkeits- und Dielektrizitätseinflüsse von der akustischen Welle

eines SAW Resonators abzuschirmen.

Neben der Herstellung von SAW Biosensorchips wurde im Rahmen dieser Arbeit eine einwegtaugliche Mikrofluidik entwickelt. Diese Fluidik ermöglicht es, alle im Rahmen einer Messung in Kontakt mit dem Analyten geratende Systemkomponenten als passive Einwegkomponenten auszuführen. Die aktiven Bestandteile des Fluidiksystems (wie z. B. Pumpen und Ventile) kommen hingegen niemals in Kontakt mit dem Analyten. Möglich ist dies, weil das Fluidiksystem Tetradekan als Mittlermedium verwendet, wodurch ein indirektes fluidisches System entsteht. Der Einsatz von Tetradekan als flüssiger Separator erlaubt darüber hinaus die vollständige Unterdrückung von Diffusionseffekten, welche eine bekannte Schwachstelle der Fließinjektionsanalyse sind.

Durch die Verbindung von einem 8-er Array mit SAW Biosensorchips und der integrierten Mikrofluidik entsteht ein marktnahes Analysesystem, für welches im Rahmen dieser Arbeit erste Anwendungen demonstriert werden. Das System kann als vielseitige Sensorplattform verwendet werden, die neben dem Einsatz von SAW Sensoren auch den Einsatz weiterer Sensortypen erlaubt, die ebenfalls von der integrierten indirekten Mikrofluidik profitieren können. Hierfür werden im Rahmen dieser Arbeit exemplarische Anwendungen mit einem Leitfähigkeitsdetektor sowie einer Fluoreszenzmesszelle demonstriert.

## ABSTRACT

---

In this work, the core components of a biosensor system based on surface acoustic wave (SAW) sensors have been developed. Apart from the biosensor, the system includes an integrated disposable microfluidic system which, in combination, yields a user-friendly overall sensor system.

Recently, SAW sensors have been used as biosensors in research. An important question which has to be addressed when developing a SAW sensor system is how the brittle and fragile SAW devices can be offered to the end-user for easy handling. In this work, a polymer housing for SAW sensors is developed in which the SAW sensors

are embedded. The embedding of SAW sensors into polymer housings is performed by a fully automated assembly unit which has been developed and used in this work.

The sensor housing leaves the sensitive areas of the SAW sensor accessible after the embedding into the polymer housing in order to perform, i. e. a surface modification. The combination of SAW sensor and polymer housing is called SAW biosensor chip. The housing design allows the interconnection of several SAW biosensor chips to form versatile sensor arrays. For this, two sensor systems are developed in this work: one system that allows the interconnection of up to four single SAW biosensor chips (4-fold array) and a second system which allows the interconnection of up to eight single SAW biosensor chips (8-fold array). The interconnection of several SAW biosensor chips is performed by means of a fluidic cover. Housing and fluidic cover are disposable single-use components which are produced by means of micro injection moulding and stereo lithography. As the housing allows the coating of the SAW sensors after the embedding, the SAW biosensor chips are coated with parylene. If the layer thickness is chosen correctly, love waves can be excited on the surface of the SAW sensor. Subsequently, an additional electrically conductive gold layer has been applied onto these waveguiding parylene layers which allowed, for the first time ever, to shield the acoustic wave from changes of dielectricity and conductivity in the liquid.

Apart from the manufacturing of SAW biosensor chips, an integrated disposable microfluidic setup is developed in this work. This fluidic setup allows all system components which come in contact with the analyte during an experiment to be produced as cheap passive disposable components. The active parts of the system (as, i. e., pumps and valves) will never come in contact with the analyte. This is possible as tetradecane is used as an intermediary liquid which results in an indirect fluidic system. Furthermore, the use of tetradecane as liquid separator allows the complete suppression of diffusion effects which is a well known problem of the flow injection analysis system which has been used so far.

Combining an 8-fold sensor array with the integrated disposable microfluidic setup results in a market compatible biosensor system. In this work, first experimental results with this biosensor system are demonstrated. The biosensor system can be used as a

flexible sensor platform which allows, besides the use of SAW sensors, the use of other types of sensors which can benefit as well from the integrated indirect microfluidic system. In this work, exemplary measurements with a conductivity detector as well as a fluorescence detector are demonstrated.

---

## INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>Danksagung</b>	<b>ix</b>
<b>Kurzfassung</b>	<b>xi</b>
<b>Abstract</b>	<b>xii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>xix</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>xx</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>xxii</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Biosensoren . . . . .	1
1.1.1 Begriffsdefinition, Anwendungen und Anforderungen an Biosensoren . . . . .	1
1.1.2 Konventionelle Messmethoden und Referenzanalytik . . . . .	2
1.1.3 Typen von Biosensoren . . . . .	3
1.2 Surface Acoustic Wave Biosensoren . . . . .	6
1.3 Zielsetzung und Gliederung der Arbeit . . . . .	6
<b>2 Theoretische Grundlagen</b>	<b>9</b>
2.1 Theorie der Oberflächenwellen . . . . .	9
2.1.1 Historische Entwicklung von SAW Bauelementen . . . . .	9
2.1.2 Erzeugung akustischer Oberflächenwellen . . . . .	10
2.1.3 Typen von SAW Sensoren . . . . .	12
2.1.4 Arten von Oberflächenwellen . . . . .	13
2.1.5 OFW mit Teilchenbewegung senkrecht zur Oberfläche . . . . .	15
2.1.6 OFW mit Teilchenbewegung parallel zur Oberfläche . . . . .	16

2.1.7	Einflussgrößen auf die akustische Welle . . . . .	17
2.2	Theorie der Mikrofluidik . . . . .	20
2.2.1	Historische Entwicklung . . . . .	20
2.2.2	Strömungsverhältnisse in Mikrokanälen . . . . .	21
2.2.3	Druckverlust in Mikrokanälen . . . . .	23
2.2.4	Oberflächenspannung und Benetzungswinkel . . . . .	23
2.2.5	Dispersionseffekte . . . . .	25
2.2.6	Aktive und passive fluidische Bauteile . . . . .	27
<b>3</b>	<b>Experimentelles</b>	<b>29</b>
3.1	SAW Sensor und Flüssigkeitssensorik . . . . .	29
3.2	Elektrische Messmethoden . . . . .	30
3.2.1	Netzwerkanalysator . . . . .	30
3.2.2	Oszillatorschaltung . . . . .	31
3.3	Flusszelle als Sensorgehäuse . . . . .	32
3.4	Fließinjektionsanalyse . . . . .	34
3.5	Fertigungsverfahren . . . . .	35
3.5.1	Spanabhebende Materialbearbeitung . . . . .	35
3.5.2	Stereolithographie . . . . .	36
3.5.3	Abformung . . . . .	36
3.6	Beschichtungsverfahren . . . . .	38
3.6.1	Parylenbeschichtung . . . . .	38
3.6.2	Sputtern . . . . .	41
3.6.3	Biorezeptive Beschichtung der Sensoroberfläche . . . . .	41
<b>4</b>	<b>Entwicklung von SAW Biosensorchips</b>	<b>43</b>
4.1	Motivation und Stand der Technik . . . . .	43
4.2	Entwicklung eines neuen Sensorgehäuses . . . . .	46
4.2.1	Anforderungen an das Sensorgehäuse . . . . .	46
4.2.2	Gehäuse und fluidischer Deckel zur Generierung von flexiblen Sensorarrays . . . . .	48

---

4.3	Auswahl geeigneter Klebstoffe und Applizierungsverfahren . . . . .	51
4.3.1	Grundtypen von Klebstoffen . . . . .	51
4.3.2	Applizierungsverfahren . . . . .	54
4.4	Entwicklung eines SAW Biosensorarrays . . . . .	57
4.4.1	4er-Sensorarray . . . . .	57
4.4.2	8er-Sensorarray . . . . .	59
4.5	Automatisierte Einbettung von SAW Sensoren in Polymergehäuse . . . . .	61
4.5.1	Anforderung an die automatisierte Fertigung . . . . .	61
4.5.2	Entwicklung eines automatisierten Fertigungssystems für SAW Biosensorchips . . . . .	62
4.6	Fertigung von SAW Biosensorchips . . . . .	71
4.6.1	Herstellung der Gehäuse durch Mikrospritzguss . . . . .	71
4.6.2	Herstellung der fluidischen Deckel durch Stereolithographie . . . . .	72
4.6.3	Sputtern der Leiterbahnen . . . . .	72
4.6.4	Automatisierte Einbettung der SAW Sensoren in Gehäuse . . . . .	72
4.7	Erzeugung von Lovemoden durch Parylenbeschichtung . . . . .	77
4.8	Goldbeschichtung von Lovemode SAW Biosensorchips . . . . .	80
<b>5</b>	<b>Entwicklung der integrierten Mikrofluidik</b>	<b>83</b>
5.1	Motivation und Stand der Technik . . . . .	83
5.2	Anforderungen an das zu entwickelnde Fluidiksystem . . . . .	86
5.3	Entwurf des Mikrofluidiksystems . . . . .	87
5.3.1	Umsetzung des mikrofluidischen FIA-Systems . . . . .	88
5.3.2	Einwegtauglichkeit durch Verwendung einer indirekten Mikro- fluidik . . . . .	90
5.3.3	Unterdrückung von Diffusion durch Einsatz eines flüssigen Se- parators . . . . .	91
5.4	Umsetzung des Mikrofluidiksystems . . . . .	92
5.5	Fluidmechanische Betrachtungen . . . . .	95
5.5.1	Strömungsverhältnisse und Reynoldszahl . . . . .	95
5.5.2	Druckverlust im Kanal . . . . .	95

---

5.6	Vorteile des Systems . . . . .	97
<b>6</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>99</b>
6.1	Erzeugung von Lovemoden . . . . .	99
6.1.1	Voruntersuchung zum Auffinden der Lovemoden . . . . .	99
6.1.2	Erzeugung von Lovemoden bei SAW Biosensorchips . . . . .	100
6.2	Goldbeschichtung von Lovemode SAW Biosensorchips . . . . .	102
6.3	Abschirmung von Leitfähigkeitseinflüssen . . . . .	103
6.3.1	Eigene theoretische Betrachtungen . . . . .	104
6.3.2	Vorbereitung der SAW Biosensorchips . . . . .	107
6.3.3	Durchführung der Experimente . . . . .	107
6.3.4	Ergebnisse und Diskussion . . . . .	108
6.4	Integrierte Mikrofluidik ohne Separatorplugs . . . . .	111
6.5	Integrierte Mikrofluidik mit Separatorplugs . . . . .	115
6.5.1	Messungen mit einem SAW Sensor . . . . .	116
6.5.2	Messungen mit einer Fluoreszenzmesszelle . . . . .	118
6.5.3	Wichtige Betrachtungen bei der Verwendung von flüssigen Separatorplugs . . . . .	120
6.6	Messungen mit anderen Sensorelementen . . . . .	122
6.7	Verbindung von 8er-Array und Mikrofluidiksystem . . . . .	125
<b>7</b>	<b>Problemanalyse und Weitere Arbeiten</b>	<b>127</b>
7.1	Problemanalyse . . . . .	127
7.1.1	Adaption der Protokolle für die Oberflächenmodifizierung . . . . .	127
7.1.2	Schwierigkeiten bei der Aushärtung des Leitklebers . . . . .	127
7.1.3	Mangelnde Haftung der Goldleiterbahnen auf dem Gehäuse . . . . .	131
7.2	Weitere Arbeiten und Ausblick . . . . .	132
7.2.1	Modifikation des Fertigungsprozesses der SAW Biosensorchips . . . . .	133
7.2.2	Modifikation an der integrierten Mikrofluidik . . . . .	134
7.2.3	Verjüngung des Messkanals direkt über dem SAW Sensor . . . . .	134
7.2.4	Optimierung von Parylen- und Goldschichtdicke . . . . .	135



---

7.2.5	Integration weiterer Sensortypen . . . . .	136
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>137</b>
8.1	Zusammenfassung der durchgeführten Arbeiten . . . . .	137
8.2	Abschliessende Bemerkungen . . . . .	138
<b>A</b>	<b>Oberflächenplasmonen-Technologie</b>	<b>141</b>
<b>B</b>	<b>DELO-Steuerbox und USB-Schaltbox für die Klebstoffdosierung</b>	<b>145</b>
B.1	USB-gesteuerter Betrieb . . . . .	145
B.2	RC-gesteuerter Betrieb . . . . .	146
<b>C</b>	<b>Chemikalienliste</b>	<b>151</b>
<b>D</b>	<b>Curriculum Vitae</b>	<b>153</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>157</b>

---

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abb. 2-1	Interdigitaltransducer zur Erzeugung von Oberflächenwellen	10
Abb. 2-2	Delayline SAW Sensor und SAW Resonator . . . . .	13
Abb. 2-3	Unterschiedliche Formen von Oberflächenwellen . . . . .	14
Abb. 2-4	Oberflächenspannung und Benetzungswinkel . . . . .	24
Abb. 2-5	Dispersionseffekte . . . . .	25
Abb. 2-6	Poiseuille-Strömungsprofil . . . . .	26
Abb. 3-1	SAW Resonator zur Messung von Analyten in der Flüssigkeit	29
Abb. 3-2	Transmissionskurven des SAW Sensors E062 . . . . .	30
Abb. 3-3	Flusszelle als Sensorgehäuse . . . . .	32
Abb. 3-4	Schematischer Aufbau eines FIA-Systems . . . . .	34
Abb. 3-5	Prinzipskizze des Labcoaters 2010 . . . . .	39
Abb. 4-1	Entwickeltes Gehäuse und Deckel . . . . .	49
Abb. 4-2	Ansichten des 4er-Arrays . . . . .	58
Abb. 4-3	Ansichten des 8er-Arrays . . . . .	60
Abb. 4-4	Aufbau für die automatisierte Chipfertigung . . . . .	62
Abb. 4-5	Applikation der verwendeten Klebstoffe . . . . .	67
Abb. 4-6	Bilderkennung mittels der OpenCV Bibliothek . . . . .	69
Abb. 4-7	Ansicht der automatisierten Fertigungsanlage . . . . .	70
Abb. 4-8	Ansicht der Spritzgusswerkzeuge . . . . .	71
Abb. 4-9	Sputtermaske und Aufbringen der Leiterbahnen . . . . .	73
Abb. 4-10	Automatisierte Einbettung von SAW Sensoren . . . . .	74
Abb. 4-11	Ansichten eines SAW Biosensorchips . . . . .	76
Abb. 4-12	Transmissionskurven eines SAW Sensors und des SAW Chips	77
Abb. 4-13	Maske für die Parylen- und Goldbeschichtung . . . . .	79
Abb. 4-14	Goldbeschichtung von SAW Biosensorchips . . . . .	80

---

Abb. 5-1	Mikrofluidisches FIA-System . . . . .	88
Abb. 5-2	Verwendete Fluidtauscher . . . . .	90
Abb. 5-3	Prinzipschaubild des Mikrofluidiksystems . . . . .	92
Abb. 5-4	Umsetzung des entwickelten Mikrofluidiksystems . . . . .	93
Abb. 5-5	Berechnung von Druckverlusten in Mikrokanälen . . . . .	96
Abb. 6-1	Beschichtung eines E062 mit 2500 mg Parylen . . . . .	100
Abb. 6-2	Transmissionskurven der Lovemoden an Luft . . . . .	101
Abb. 6-3	SAW Biosensorchip vor und nach Parylenbeschichtung . . . . .	102
Abb. 6-4	SAW Biosensorchip vor und nach Goldbeschichtung . . . . .	102
Abb. 6-5	Signaländerungen in Abhängigkeit der Molarität . . . . .	109
Abb. 6-6	Signalverlauf des SAW Biosensorchips der Gruppe 3 . . . . .	110
Abb. 6-7	Ergebnisse der Messungen mit externer Flusszelle . . . . .	113
Abb. 6-8	Ergebnisse der Messungen mit externer Flusszelle . . . . .	116
Abb. 6-9	Ergebnisse der Fluoreszenzmessungen . . . . .	119
Abb. 6-10	Signalhöhen nach einer Beprobung mit Tetradekan . . . . .	121
Abb. 6-11	Messergebnisse mit Leitfähigkeitsdetektorchip . . . . .	123
Abb. 6-12	Messergebnisse mit dem 8er-Array . . . . .	126
Abb. 7-1	Transmissionskurven vor und nach dem Einbau . . . . .	128
Abb. 7-2	Unvollständige Aushärtung des Leitklebers . . . . .	129
Abb. 7-3	Transmissionskurven vor und nach dem Einbau . . . . .	130
Abb. 7-4	Ablösung der Goldleiterbahn . . . . .	132
Abb. 7-5	Modifizierter fluidischer Deckel . . . . .	135
Abb. A-1	Prinzipschaubild des Biacore-Systems . . . . .	141
Abb. B-1	Prinzipskizze der Komparator-Schaltung . . . . .	146
Abb. B-2	Erreichbare Impulslängen bei Komparatorstellung . . . . .	147
Abb. B-3	Signalverläufe im RC-gesteuerten Betrieb . . . . .	148

## TABELLENVERZEICHNIS

---

Tab. 2-1	Vergleich verschiedener Substrate . . . . .	11
Tab. 4-1	Eigenschaften der Klebstoffe KB4552 und KB554 . . . . .	63
Tab. 4-2	Ermittelte Parameter für die Verarbeitung der Klebstoffe . . .	64
Tab. 4-3	Parameter für die Aufbringung des Leitklebers H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> . . . . .	66
Tab. 6-1	Übersicht der erzeugten Lovemoden . . . . .	99
Tab. 6-2	BSA-Adsorption auf SAW Sensor . . . . .	112

# EINLEITUNG

---



## 1.1 BIOSENSOREN

### 1.1.1 Begriffsdefinition, Anwendungen und Anforderungen an Biosensoren

Ein Biosensor ist eine Messvorrichtung, welche es erlaubt, biochemische Größen wie z. B. Konzentrationen in messbare elektronische Signale zu überführen [Tun1987].

Der Bedarf an biosensorischen Messmethoden ist in den vergangenen Jahrzehnten stetig gestiegen [Bog2005]. Hauptanwendungsgebiete sind die Lebensmittel- und Umweltanalytik, sowie die medizinische Diagnostik. Geprüft wird dabei häufig auf unterschiedlichste Analyte: Blutwerte, wie z. B. Lactat- oder Glucosekonzentration, DNA zur Bestimmung und Identifikation von Erbkrankheiten, Proteinkonzentrationen als Indikator für das Vorliegen gewisser Krankheiten wie z. B. Krebs im Frühstadium sowie Prozesswerte in der chemischen Technik. Aus den unterschiedlichen Anwendungsfeldern ergeben sich vielfältige Anforderungen an die verwendete Messtechnik. Häufig werden dabei folgende Ansprüche formuliert:

- Die Messungen sollen in Echtzeit durchführbar sein.
- Die Probenvor- oder Nachbereitung soll auf ein Minimum reduziert werden. Dies ist besonders notwendig für Analysen, die direkt am Bett eines Patienten (sog. bedside monitoring) durchgeführt werden sollen [Mag1998].
- Die mit den Analyten in Kontakt stehenden Systemkomponenten sollen als Einwegartikel ausgeführt werden, um Kontamination der Anlage und somit Verfälschung von Messungen zu verhindern. Daher müssen die Systeme entsprechend preiswert sein.

- Es soll möglich sein, Analysen parallel auszuführen. Man spricht dann von einem sogenannten Sensorarray. Dabei wird mit derselben Probe mehr als nur eine Analyse durchgeführt, wodurch der Zustand des Patienten schneller erfasst werden kann.

### 1.1.2 Konventionelle Messmethoden und Referenzanalytik

Heute existiert eine Vielzahl von Analysemethoden, welche als Laborstandards etabliert sind und somit die Referenzanalytik jedes zu entwickelnden Analyseverfahrens und somit auch für jeden Biosensor darstellen. Diese Referenzverfahren umfassen beispielsweise die Massen- bzw. die Atomspektroskopie sowie die große Gruppe der Immunoassays. Letztere bilden heute meist die analytische Referenzmethode zur Bestimmung von z. B. Proteinkonzentrationen. Verwendet wird hierbei vor allem der enzymgekoppelte Immunadsorptionstest (engl. enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) [Kem1994]. Bei diesem Test macht man sich die spezifische Bindung eines Antikörpers zu einem Antigen zunutze, wobei speziell markierte Antikörper verwendet werden. Solche Markierungen sind z. B. Fluoreszenzmarker, deren Konzentration bei Bestrahlung mit geeigneter Wellenlänge über Extinktionswerte ausgewertet werden können und die somit einen Rückschluss auf die Konzentration des Liganden zulässt. Auch ein Farbumschlag in Anwesenheit eines Enzyms kann als optische Messgröße ausgewertet werden, man spricht hierbei von einer sogenannten enzymatischen Farb-reaktion. Eine Variante hierzu ist der Radioimmunoassay (RIA), bei dem die erfolgten Bindungen über Radioaktivitätsmessungen nachgewiesen werden [Cha1987].

Im Gegensatz zu Biosensoren, die ihre Messdaten in Echtzeit zur Verfügung stellen, sind die meisten der genannten Analyseverfahren nicht in der Lage, Informationen über die zu messende Größe in Echtzeit zu liefern. Auch die Probenvor- und -aufbereitung gestaltet sich in vielen Fällen aufwendiger, als es bei einem geeigneten Biosensor zu erwarten ist.

### 1.1.3 Typen von Biosensoren

Allgemein muss ein Biosensor in der Lage sein, einen Analyten innerhalb kürzester Zeit qualitativ und quantitativ nachzuweisen. Zum Einsatz kommen dabei häufig speziell modifizierte Oberflächen, auf denen der eine Reaktionspartner immobilisiert wird und eine Reaktion somit durch die Detektion von physikalischen und chemischen Veränderungen der Oberfläche nachgewiesen werden kann. Zumeist sind die Reaktionen zwischen den Bindungspartnern nicht reversibel, weshalb Biosensoren häufig als Einwegprodukte ausgelegt sind.

Dabei werden unterschiedliche physikalische Effekte verwendet [Cas2006]:

- Biosensoren auf der Basis elektrochemischer Effekte, wie z. B. amperometrische [Har2004; Kre2004] oder potentiometrische [Mar2005a; Wro2004] Sensoren.
- Biosensoren auf der Basis von optischen Effekten, wobei die Analyte häufig mit speziellen Markern versehen werden. Detektiert werden dann z. B. die Änderung der Absorption oder Reflektion [For2005; Jai2005; Kri2005; Vas2005], Chemolumineszenz oder Fluoreszenz [Row2000] sowie Farbumschläge im sichtbaren Spektrum.
- Biosensoren auf der Grundlage von Infrarot- oder Ramanspektroskopie [Har2005; Ros2003].
- Biosensoren auf der Basis von Oberflächenplasmonen [Hua2006a].
- Massesensitive Biosensoren, wie z. B. Quarz-Mikrowaagen (engl. quartz crystal microbalance, QCM), Cantilever Biosensoren sowie Biosensoren auf der Basis von akustischen Oberflächenwellen.

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein echtzeitfähiges Biosensorsystem entwickelt werden, welches für den kommerziellen Einsatz geeignet ist. Kommerziell erhältliche Biosensorsysteme gibt es bereits heute, ein Beispiel ist ein Handgerät zur Bestimmung von Blutzuckerwerten bei Diabetes-Patienten von der Firma Roche Diagnostics GmbH (Deutschland, [www.roche.de](http://www.roche.de)). Ein weiteres bekanntes System zum optischen Nachweis

von Proteinkonzentrationen und Proteininteraktion ist das auf Oberflächenplasmonenresonanz (engl. surface plasmon resonance, SPR) basierende Biacore-System [Bia2006]. Das System erlaubt den Nachweis einer Reaktion eines Liganden mit einem Analyten auf der Oberfläche eines Metalls (z. B. Gold). Erfolgt eine biochemische Reaktion auf der Oberfläche, so ändern sich Schichtdicke und Brechungsindex der Schicht. Diese Änderungen werden über das System zeitaufgelöst mit hoher Genauigkeit bestimmt (siehe hierzu auch Anhang A). Der größte Nachteil dieses Systems sind die hohen Kosten für die Optik. Die Systeme verfügen daher meist nur über eine Auswertoptik, welche über eine Oberfläche gerastert werden muss. Eine parallele Analyse im Sinne eines Sensorarrays ist mit solchen Systemen nur dann möglich, wenn mehr als eine Auswertoptik eingesetzt wird. Somit liegen die Kosten pro zusätzlichem Probenkanal in der Größenordnung der Kosten der Auswertoptik und sind somit sehr hoch. Optische Systeme sind daher meist nur mit einer Auswertoptik ausgerüstet, welche über die Probenoberfläche bewegt werden, wodurch eine quasi parallele Analyse möglich ist.

Alternativen zu optischen Sensorsystemen, die sich ebenfalls als Echtzeit-Analysesysteme eignen, sind vor allem gravimetrische Sensoren, wie z. B. QCM-Biosensoren. Bei diesen Sensortypen wird die auf einer Oberfläche angelagerte Masse, z. B. durch spezifische Anbindung eines Analyten infolge einer biochemischen Reaktion, gemessen. Wissenschaftliche Arbeiten mit QCM-Biosensoren reichen von der Untersuchung von Zellverhalten [Mar2005b] über Detektion genetisch veränderter Organismen [Man2003] bis hin zur Charakterisierung spezieller Schichtsysteme [Ata2005]. Die Firma Q-Sense (Schweden, [www.q-sense.com](http://www.q-sense.com)) bietet ein auf QCM-Technologie basierendes System zur Bestimmung von Schichtdicken, sowie kinetischen Affinitätskonstanten an. Die Grundfrequenz von QCMs reicht üblicherweise nicht über einige wenige MHz hinaus [And2007]. Die Empfindlichkeit gravimetrischer Sensoren hängt aber vom Quadrat der Grundfrequenz ab (siehe hierzu Gleichung 2.5). Hier haben Sensoren auf der Grundlage von akustischen Oberflächenwellen (engl. surface acoustic wave, SAW), bedingt durch ihre hohen Grundfrequenzen, einen entscheidenden Vorteil [Woh1984].



Häufig werden auch Cantilever-Biosensoren in Verbindung mit gravimetrischen Biosensoren genannt. In der Wissenschaft werden diese beispielsweise zur Bestimmung von Blutwerten eingesetzt [Li2006; Cal2006]. Dabei wird ein freistehender Cantilever aus Silizium mit einer selektiven Beschichtung versehen und in einen Fluidstrom gebracht. Die Massebeladung bei erfolgter Bindung des Analyten an die Oberfläche resultiert in einer zunehmenden Durchbiegung des Cantilevers, welche ein Maß für die Massebeladung ist. Die Durchbiegung kann (je nach Art und Transparenz des Fluids) klassisch über optische Detektion oder über eine Änderung des elektrischen Widerstands des Balkens bestimmt werden. Ein Beispiel für ein kommerziell erhältliches Analysesystem auf der Basis von Cantilevern bietet die Firma Concentris (Schweiz, [www.concentris.ch](http://www.concentris.ch)) an. Zu beachten ist dabei, dass Cantilever-Biosensoren in Flüssigkeit nicht dynamisch, d. h. als schwingende Balken verwendet werden können, da sie durch die umgebende Flüssigkeit eine zu große Dämpfung erfahren. Ausgewertet wird daher typischerweise die Durchbiegung des Cantilevers bei Massebelegung. Ein auf diese Weise ausgewerteter Cantilever-Biosensor ist kein gravimetrischer Sensor, die theoretischen Empfindlichkeiten, welche sich rechnerisch auf Gleichung 2.5 bestimmen lassen, sind für Anwendungen in Flüssigkeiten mit Cantilever-Biosensoren nicht erreichbar.

Derzeit arbeitet die Wissenschaft an der Entwicklung von Biosensoren auf der Basis von FBARs (engl. thin film bulk acoustic resonator, FBAR). Diese versprechen im Vergleich zu SAW Sensoren höhere Grundfrequenzen, wodurch theoretisch sehr viel höhere Sensitivitäten erreicht werden können [Web2006; Zha2005]. FBARs erzeugen akustische Resonanzen in einem piezoelektrischen Dünnschicht, welcher von zwei Elektrodenschichten eingeschlossen ist. Die Erzeugung der Wellen ist dabei punktförmig, wodurch eine Vielzahl von verschiedenen Wellentypen angeregt wird. Dies ist ein Nachteil bei der Verwendung von FBARs in der Flüssigkeit, da ein großer Anteil der erzeugten Wellen und damit ein großer Anteil der Wellenenergie durch die Flüssigkeit weggedämpft wird. Die Einfügedämpfung der Bauteile erhöht sich dadurch signifikant, was eine Auswertung mit aufwendigen elektronischen Komponenten, wie z. B. Netzwerkanalysatoren, notwendig macht.

## 1.2 SURFACE ACOUSTIC WAVE BIOSENSOREN

SAW Technologie wird bereits seit geraumer Zeit in elektrischen Systemen eingesetzt. Die Anwendung war dabei ursprünglich die Verwendung als Filterelemente in Hochfrequenzschaltkreisen (wie z. B. bei Garagentoröffnern, in der Mobilfunktechnik und in GPS-Empfängern). In den letzten Jahrzehnten wurden sie verstärkt auch als Sensorelemente eingesetzt, zunächst vorwiegend in der Gassensorik [Rap1991; Sti1997; Sta1999]. Sensoren auf der Basis von akustischen Oberflächenwellen sind in Frequenzbereichen bis zu einigen GHz verfügbar. Die Grundfrequenz ist damit signifikant höher als die Frequenzen, die mit QCMs erreicht werden können. SAW Sensoren sind damit theoretisch um ein Vielfaches empfindlicher als andere gravimetrische Sensoren. Aktuelle Forschungsarbeiten konzentrieren sich verstärkt auf die Biosensorik, wo SAW Sensoren vor allem aufgrund ihres niedrigen Preises als Wegwerfartikel enorme Vorteile gegenüber teuren optischen oder aufwendigen chemischen Analyseverfahren versprechen [Bar1998b; Bla2006; Län2008]. Aufgrund des niedrigen Stückpreises und der sehr einfachen Auswerteelektronik eignen sich SAW Biosensoren besonders für Mehrkanalsysteme und Sensorarrays.

## 1.3 ZIELSETZUNG UND GLIEDERUNG DER ARBEIT

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Herzstück eines Biosensorsystems auf der Basis eines bereits vorliegenden SAW Resonators entwickelt. Der Schwerpunkt lag dabei auf zwei Aspekten:

- Einbettung der SAW Sensoren in Gehäuse aus Polymer zu sogenannten SAW Biosensorchips. Diese Chips sind Einwegkomponenten, welche den empfindlichen SAW Sensor schützen und die Handhabung für einen Anwender erheblich vereinfachen. Die Gehäuse können über spezielle fluidische Deckel zu flexiblen Sensorarrays aus bis zu acht einzelnen SAW Biosensorchips verbunden werden. Das Gehäuse ermöglicht die Beschichtung des SAW Sensors auch nach der Ein-

bettung, was beispielsweise eine Oberflächenmodifikation ermöglicht. Darüber hinaus wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch Beschichtung mit wellenführenden Parylenschichten Lovewellen auf SAW Biosensorchips ange-regt. Diese Lovewave SAW Biosensorchips wurden in einem letzten Schritt mit einer dünnen Goldschicht versehen, die es zum ersten Mal ermöglichte, die Leitfähigkeitsabhängigkeit des SAW Resonators vollständig zu unterdrücken.

- Entwicklung eines mikrofluidischen Gesamtsystems für die entwickelten SAW Biosensorchips. Das Fluidiksystem ist unterteilt in aktive und passive Bauteile, welche durch ein Mittlermedium verbunden sind. Das System ist einwegtauglich, da es lediglich passive und damit preisgünstige Systemkomponenten in Kontakt mit dem Analyten bringt. Diese können nach jeder Messung ausgewechselt werden, wobei eine Kontamination von aktiven Komponenten, wie z. B. Pumpen und Ventilen, vermieden wird.

In Kapitel 2 werden zunächst die theoretischen Grundlagen erarbeitet, Kapitel 3 stellt die verwendeten Materialien und Methoden vor. Die Entwicklung des Sensor-gehäuses mit automatisierter Fertigungstechnik erfolgt in Kapitel 4, die Entwicklung des Fluidiksystems ist in Kapitel 5 dargestellt. Die Ergebnisse der Arbeit werden in Kapitel 6 vorgestellt, in Kapitel 7 wird eine Analyse der Schwachstellen durchgeführt, sowie weiterführende Arbeiten diskutiert. Die Arbeit schließt in Kapitel 8 mit einer Zusammenfassung.



---

## THEORETISCHE GRUNDLAGEN

---

# 2

### 2.1 THEORIE DER OBERFLÄCHENWELLEN

#### 2.1.1 Historische Entwicklung von SAW Bauelementen

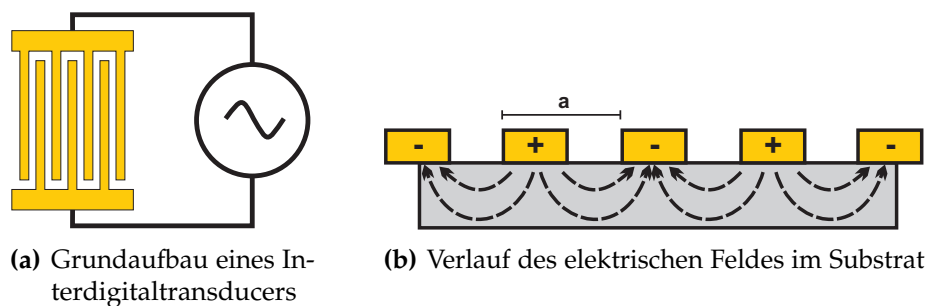
Im Jahre 1885 entdeckte Lord Rayleigh die Oberflächenwellen (OFW) und beschrieb deren Bedeutung für die Entstehung und die Weiterleitung von Erdbebenwellen [Ray1894]. 1944 gelang Firestone und Frederick erstmals die piezoelektrische Anregung von OFW [Fir1944]. Eingesetzt wurde die Technik damals zur Detektion kleinster Risse in Oberflächen. Sauerbrey führte im Jahre 1959 die erste Dickenmessung einer Schicht mittels eines QCMs durch [Sau1959]. Die Entwicklung eines Gassensors auf Basis eines QCMs gelang erstmals im Jahre 1964 durch King [Kin1964]. Im Jahre 1965 gelang White und Volltmer erstmals die Herstellung und die Verwendung von sogenannten Interdigitaltransducern (IDT), mit deren Hilfe akustische Wellen direkt auf der Oberfläche eines piezoelektrischen Substrates aus elektrischen Signalen erzeugt werden konnten [Whi1965]. Im Jahre 1979 stellte Wohltjen den ersten Gassensor auf der Basis von akustischen Oberflächenwellen vor [Woh1979]. Heute finden SAW Bauelemente vor allem als Filterelemente Anwendung in diversen elektronischen Schaltungen, z. B. für die Mobiltechnologie. Die Entwicklung der SAW Sensorik kann auf die soliden theoretischen Fundamente aufsetzen, welche über Jahrzehnte für eine Reihe verschiedener technischer Anwendungen von akustischen Oberflächenwellen entwickelt wurden.

### 2.1.2 Erzeugung akustischer Oberflächenwellen

#### *Piezoelektrischer Effekt*

Entdeckt wurde der piezoelektrische Effekt im Jahre 1880 durch die Brüder Jacques und Pierre Curie [Cur1880]. Sie entdeckten, dass die mechanische Deformation von Turmalinkristallen zu einer Verschiebung der positiven und negativen Ladungsschwerpunkte und somit zu einer messbaren elektrischen Spannung auf der Oberfläche führt. Der Effekt tritt nur bei den Kristallen auf, die eine oder mehrere polare Achsen aufweisen, dabei allerdings kein Inversionszentrum haben. Der Effekt ist umkehrbar: Dabei wird eine messbare mechanische Verzerrung durch das Anlegen eines elektrischen Feldes an einem Kristall erzeugt. Anwendung finden Piezokristalle in Kraft-, Druck-, sowie Beschleunigungssensoren, als Steuerelemente zur Erzeugung von Hochspannung in Zündgeräten sowie zur Ultraschallerzeugung. Bekannte piezoelektrische Materialien sind z. B. Quarz, Zinkblende, Weinsäuresalze und einige polarisierte Polymere, wie z. B. Nylon.

#### *Interdigitaltransducer*



**Abb. 2-1:** Interdigitaltransducer zur Erzeugung akustischer Oberflächenwellen

Unter einem Interdigitaltransducer versteht man eine Elektrodenstruktur ähnlich einem Kamm (siehe Abbildung 2-1 a), die z. B. über einen photolithographischen Lift-Off-Prozess auf einem polierten Substrat erzeugt wird. Als Elektrodenmaterial finden hierbei vor allem Gold oder Aluminium in Dicken zwischen 50 und 200 nm Anwendung. An die Elektroden wird eine wechselnde elektrische Spannung angelegt

(siehe Abbildung 2-1 b). Ist diese Elektrodenstruktur nun auf einem piezoelektrischen Substrat oder einem Substrat mit piezoelektrischer Beschichtung (z. B. aufgesputtertem ZnO) aufgebracht, so wird eine zur Spannung gleichphasig wechselnde mechanische Deformation im Gitter des Piezokristalls erzeugt. Die Spannungen erzeugen, ähnlich einem kleinen Erdbeben, akustische Wellen, die durch den Kristall propagieren. Die Wellenlänge  $\lambda_0$  der akustischen Welle wird dabei durch den Abstand der IDT-Finger nach folgender Gleichung festgelegt:

$$f_0 = \frac{v_0}{2a} = \frac{v_0}{\lambda_0} \quad \text{somit gilt } \lambda_0 = 2a \quad (2.1)$$

- $f_0$       Frequenz der akustischen Welle  
 $v_0$       Geschwindigkeit der akustischen Welle  
 $\lambda_0$       Wellenlänge der akustischen Welle  
 $a$         Abstand der IDT-Finger, siehe Abbildung 2-1 b

Ein IDT der auf diese Weise zur Erzeugung einer OFW verwendet wird, wird als Sende-IDT bezeichnet. Erzeugt ein IDT umgekehrt ein elektrisches Signal aus einer OFW wird er als Empfangs-IDT bezeichnet.

SUBSTRAT	SCHNITT	WELLENTYP	$\kappa^2$ [%]	WELLENGESCHW. [ $\frac{m}{s}$ ]
$\alpha$ -Quarz	ST	RW <sup>1</sup>	0.11	3158
LiNbO <sub>3</sub>	Y	RW <sup>1</sup>	4.8	3488
LiTaO <sub>3</sub>	77.5°-rot Y	RW <sup>1</sup>	1.6	3379
LiTaO <sub>3</sub>	36°-rot Y	STW <sup>2</sup>	4.7	4160

<sup>1</sup> Rayleigh-Welle, vergleiche Kapitel 2.1.5

<sup>2</sup> Surface Transverse Wave, vergleiche Kapitel 2.1.6

**Tab. 2-1:** Vergleich verschiedener Substrate [Sta1999]

Durch das elektrische Feld entsteht aufgrund des Piezoeffekts zusätzlich eine Versteifung der Oberfläche (sogenannte piezoelektrische Versteifung), wodurch die akustische Welle schneller läuft. Ein Maß für diese Versteifung und die damit verbundene Erhöhung der Wellengeschwindigkeit ist der dimensionslose piezoelektrische Kopp-

lungsfaktor  $K$ . Er ist definiert nach:

$$\frac{\Delta v}{v_0} = \frac{K^2}{2} \quad (2.2)$$

$\Delta v$	Geschwindigkeitsänderung der akustischen Welle durch Versteifung
$v_0$	Geschwindigkeit der akustischen Welle
$K$	piezoelektrischer Kopplungsfaktor

Unterschiedliche Materialien und unterschiedliche Kristallschnitte eignen sich abhängig von ihrem Kopplungsfaktor unterschiedlich gut für die Erzeugung von akustischen Wellen (siehe Tabelle 2-1). Das im Rahmen dieser Arbeit gewählte Material 36°-rot Y-Lithiumtantalat ( $\text{LiTaO}_3$ ) weist einen sehr hohen Kopplungsfaktor auf.

### 2.1.3 Typen von SAW Sensoren

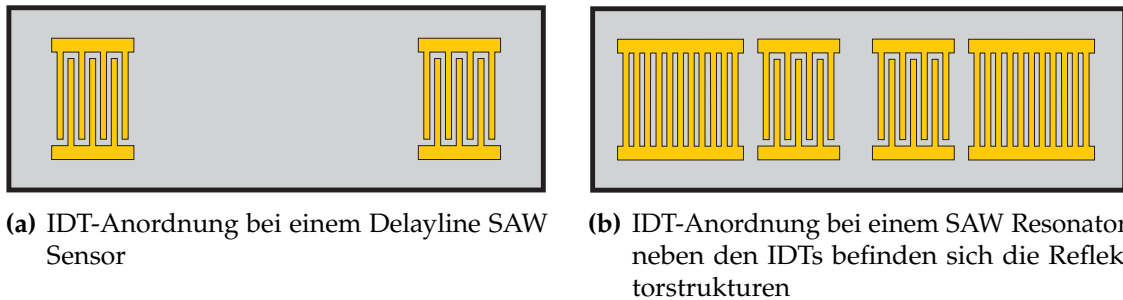
Von entscheidender Bedeutung beim Design eines SAW Sensors ist neben der Struktur der Interdigitaltransducer auch deren Position.

Liegen zwischen Sende- und Empfangs-IDT mindestens eine Wegstrecke, welche doppelt so lang ist wie die Sende- und Empfangs-IDT breit sind, so spricht man von einer Delayline (siehe Abbildung 2-2 a). Sie umfasst einen Sende-IDT, eine Laufstrecke und einen Empfangs-IDT. Das elektrische Signal wird dadurch verzögert, dass es gezwungen wird, die Länge der Laufstrecke als akustische Welle zu überbrücken, wo es sich mit weit geringerer Geschwindigkeit ausbreiten kann. Die Modifikation der Laufstrecke, z. B. durch gezielte Sorption eines Analyten, verändert diesen Laufzeitunterschied. Der Nachteil der Delayline liegt darin, dass die frequenzselektierende Wirkung der IDT durch ihre geringe Fingeranzahl gering ist, das Übertragungsspektrum des Bauteils ist entsprechend breit.

Die zweite Variante ist der sogenannte Resonator (siehe Abbildung 2-2 b). Hierbei liegen Sende- und Empfangs-IDT sehr nah beieinander, eingeschlossen durch eine große Zahl sogenannter Reflektorfinger, die die gleiche Periodizität wie die IDTs



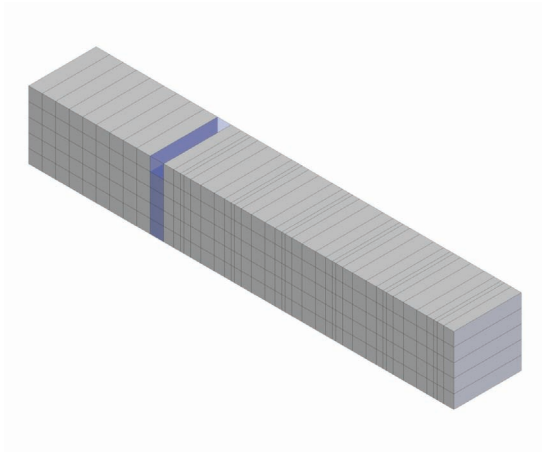
aufweisen. Diese Reflektorfinger erzeugen durch Vielfachreflexion eine stehende Welle, welche durch die große Zahl an Fingern stark frequenzselektierend ist, wodurch sich ein scharfes Übertragungsband des Sensors ergibt.



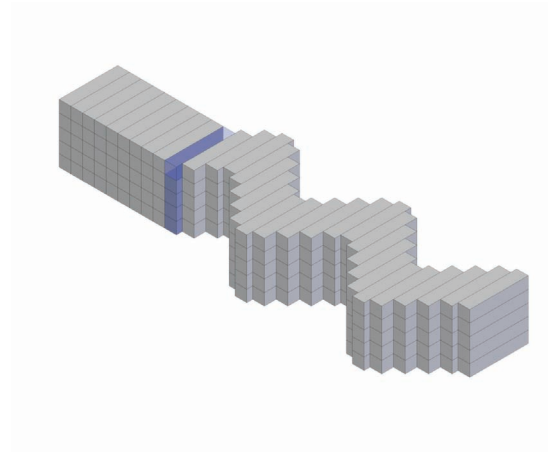
**Abb. 2-2:** Delayline SAW Sensor und SAW Resonator

#### 2.1.4 Arten von Oberflächenwellen

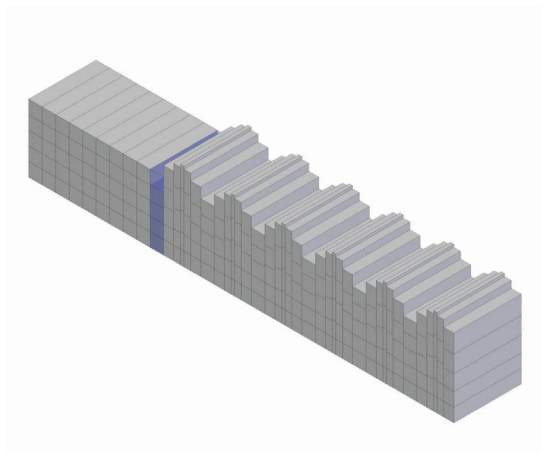
Mathematisch abgeleitet werden diese Wellentypen von Volumenwellen eines idealen Materials (homogen, isotrop und unendlich ausgedehnt). Die erste Randbedingung liegt in der Einführung einer Oberfläche und der an ihr verbundenen Kräftefreiheit. Dieser Umstand bedingt eine geringere Rückstellkraft an der Oberfläche von Körpern im Vergleich zum inneren Volumen, wodurch die Schallgeschwindigkeit verringert wird. Man bezeichnet die Oberfläche als akustisch weicher. Wäre dies nicht der Fall, so würden die Wellen nicht an der Oberfläche gebunden werden, sondern ins Volumen abstrahlen. Wellen bestehen allgemein aus Anteilen in allen drei Raumrichtungen (siehe Abbildung 2-3). Von longitudinalen Anteilen spricht man im Falle einer Teilchenauslenkung in Richtung der Ausbreitungsrichtung der Welle, d. h. in Richtung des Wellenvektors, welcher eine Kompression des Materials verursacht. Als transversale Anteile werden die beiden senkrecht auf dem Wellenvektor stehenden Komponenten bezeichnet. Liegt die Auslenkungsrichtung der Scherwelle in der Oberflächebene, so spricht man von einer horizontal polarisierten Oberflächen-Scherwelle (engl. horizontally polarized surface shear wave HPSSW). Eine Klassifizierung von Oberflächenwellen kann z. B. anhand der Teilchenbewegung gemacht werden.



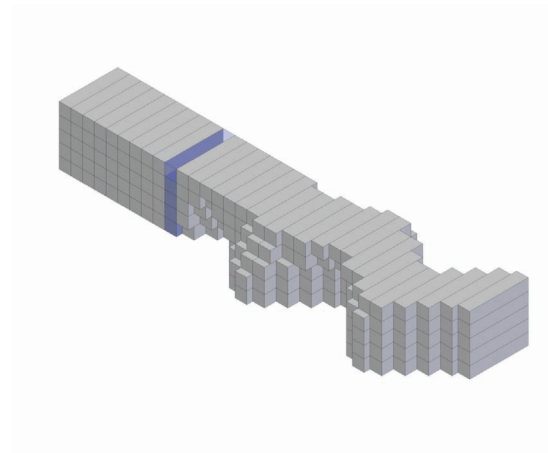
(a) Reine Kompressionswelle (Teilchenauslenkung nur in  $x_1$ -Richtung)



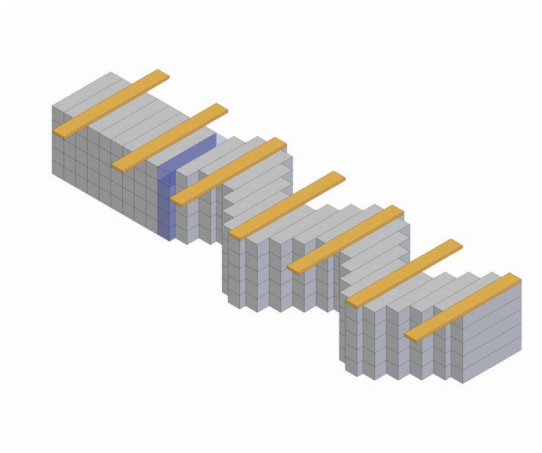
(b) Reine transversale Welle (Scherwelle) (hier Auslenkung nur in  $x_2$ -Richtung daher HPSSW)



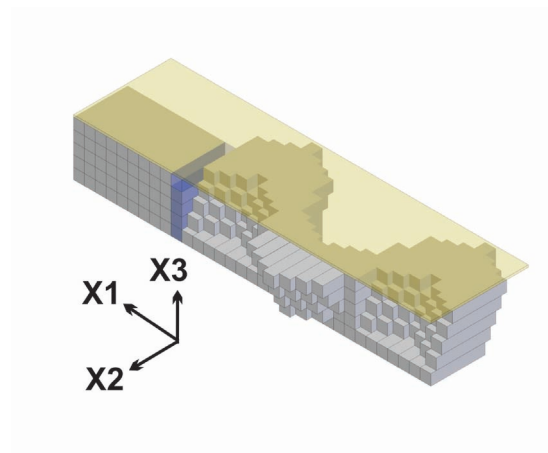
(c) Rayleigh-Welle (RW)



(d) Surface Skimming Bulk Wave (SSBW)



(e) Surface Transverse Wave (STW)



(f) Lovewelle (LW)

**Abb. 2-3:** Unterschiedliche Formen von Oberflächenwellen; blau eingezeichnet ist die jeweilige Wellenfront, Ausbreitungsrichtung der Wellen jeweils entlang der  $x_1$ -Achse

### 2.1.5 OFW mit Teilchenbewegung senkrecht zur Oberfläche

Die Auslenkung senkrecht zur Oberfläche bedingt eine sehr starke Dämpfung in Flüssigkeit, was diese Wellentypen für die Flüssigkeitssensorik ungeeignet macht. Sie werden hier, der Vollständigkeit wegen, dennoch aufgeführt.

#### *Rayleigh-Welle (RW)*

Die Rayleigh-Welle ist benannt nach ihrem Entdecker Lord Rayleigh [Ray1894]. Sie propagiert entlang des  $x_1$ -Vektors mit einer Auslenkungskomponente in die  $x_1$ - und die  $x_3$ -Richtung. Die durch die Vektoren  $x_1$  und  $x_3$  definierte Ebene wird als Sagittalebene bezeichnet. Die Welle ist in  $x_2$ -Richtung unendlich weit ausgedehnt. Die Verschiebung entlang des Wellenvektors verursacht eine periodische Veränderung der Dichte, die Verschiebung in  $x_3$ -Richtung eine Auslenkung senkrecht zur Oberfläche. Die Teilchen vollziehen in überlagerter Bewegung somit elliptische Bewegungen.

#### *Lamb-Welle*

Die Lamb-Welle gehört zu den akustischen Plattenmoden (engl. acoustic plate mode, APM). Sie entstehen, wenn man mechanische Wellen auf dünnen, isotropen, piezoelektrischen Festkörpern mit Dicken im Bereich der erzeugten Wellenlänge anregt. Eine eindeutige Zuordnung zu Volumen- oder Oberflächenwellen ist nicht möglich, da eigentlich beide Bereiche an der Führung der Welle beteiligt sind. Wellenausbreitung findet durch vielfache Reflexion an Plattenober- und -unterseite statt. Bei den Lamb-Wellen erfolgt die Teilchenauslenkung in die  $x_3$ -Richtung innerhalb der Sagittalebene.

Verschieben sich Ober- und Unterseite synchron zueinander, so spricht man von symmetrischen Lamb-Wellenmoden oder Dickenschwingungen. Erfolgt eine Verschiebung von Ober- und Unterseite asynchron zueinander, so spricht man von asymmetrischen Lamb-Wellenmoden oder von Biegeschwingungen. Dieser Wellentyp tritt auf, wenn das Substrat nur noch wenige  $\mu\text{m}$  dick ist, er wird als Flexural Plate Wave (FPW) bezeichnet.

### 2.1.6 OFW mit Teilchenbewegung parallel zur Oberfläche

Diese Oberflächenwellen besitzen keine Auslenkungskomponente in die  $x_3$ -Richtung, weshalb sie in Flüssigkeit weniger Dämpfung erfahren und für die Flüssigkeitssensorik verwendet werden können.

#### *Surface Skimming Bulk Wave (SSBW)*

Der englische Begriff „skimming“ heißt übersetzt soviel wie „streifend“, was die Orientierung des Wellenvektors dieser Welle beschreibt. Die Welle besitzt einen leicht in das Volumen geneigten Wellenvektor, was ein Abtauchen der Welle von der Oberfläche ins Volumen bedingt. Dadurch ergibt sich eine kürzere Laufstrecke und eine erhöhte Eindringtiefe der Welle in das Volumen. Die Welle ist insgesamt weniger empfindlich gegenüber Oberflächendefekten und ermöglicht die Anregung höherer Frequenzen durch eine höhere Wellengeschwindigkeit im Vergleich zu Rayleigh-Wellen [Sta1999]. Die deutsche Bezeichnung für diesen Wellentyp lautet „streifende horizontal polarisierte transversale Volumenwelle“. Es gibt mehrere Möglichkeiten, eine SSBW an der Oberfläche eines Substrates zu halten (energy trapping). Im Folgenden sollen zwei Vorgehensweisen und die daraus resultierenden Wellen beschrieben werden.

#### *Lovewelle (LW)*

Um das Abtauchen einer SSBW zu verhindern, kann eine dünne Beschichtung auf die Oberfläche aufgebracht werden. Die Wellengeschwindigkeit in der Beschichtung muss dabei geringer sein als die Wellengeschwindigkeit an der Oberfläche des Substrates. Je größer dieser Unterschied ist, desto besser wird die Welle in der Schicht geführt, wodurch dünnere Schichtdicken für die Wellenführung ausreichen. Dünnschichten sind meist einfacher in der Herstellung und verursachen geringere akustische Dämpfungen als Dickschichten. Liegt die Schichtdicke im Bereich der geführten Wellenlänge, so entstehen Resonanzen und damit die sogenannten Lovewellen, benannt nach ihrem Entdecker A. E. H. Love, der diesen Wellentyp 1911 bei der Ausbreitung von horizontal polarisierten Erdbebenwellen beschrieb [Lov1911].

*Surface Transverse Wave (STW)*

Eine weitere Alternative, das Abtauchen einer SSBW zu verhindern, ist das Aufbringen eines periodischen Massegitters, ähnlich der IDTs. Das Gitter bindet nur Wellenlängen gleicher Periodizität an die Oberfläche, es wirkt somit frequenzselektierend. Es handelt sich hierbei um rein transversale Oberflächenwellen, deren Eindringtiefe durch die Beschichtungsdicke verändert werden kann. Insgesamt weist diese Welle eine geringere Laufstreckendämpfung und eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Oberflächendefekten auf als die SSBW. Die deutsche Übersetzung dieses Wellentyps lautet „Transversale Oberflächenwellen“.

*Scher-Plattenmoden (SH-PM)*

Bei den Scher-Plattenmoden (engl.: shear horizontal plate mode, SH-PM) handelt es sich wie bei den Lamb-Wellen um akustische Plattenmoden, die durch die Reflexion einer Volumenwelle zwischen Ober- und Unterseite des Substrates entstehen. Ihre Teilchenauslenkung liegt senkrecht zur Sagittalebene. Diese „akustischen Dickenschwingungen“ finden als QCMs zur Schichtdickenbestimmung bei zahlreichen Dünnschichtprozessen und zur Stabilisierung von Oszillatoren Verwendung.

## 2.1.7 Einflussgrößen auf die akustische Welle

Die akustische Welle steht mit ihrer Umgebung in Wechselwirkung. Verschiedene Umgebungsparameter schlagen sich in den Eigenschaften der Welle nieder und können auf diese Weise gemessen werden. Im Rahmen dieser Arbeit soll vor allem die Frequenzänderung der akustischen Welle detektiert werden, für die das folgende totale Differential der Einflussgrößen gilt [Ric1985]:

$$\frac{\Delta v}{v_0} = \frac{1}{v_0} \left( \frac{\partial v}{\partial m} \Delta m + \frac{\partial v}{\partial C} \Delta C + \frac{\partial v}{\partial T} \Delta T + \frac{\partial v}{\partial \epsilon} \Delta \epsilon + \frac{\partial v}{\partial \eta} \Delta \eta + \frac{\partial v}{\partial \sigma} \Delta \sigma + \frac{\partial v}{\partial F} \Delta F + \dots \right) \quad (2.3)$$

wobei als Zusammenhang zwischen Frequenzänderung und Änderung der Schallgeschwindigkeit gilt [Ric1985]:

$$\frac{\Delta v}{v_0} = c * \frac{\Delta f}{f_0} \quad (2.4)$$

$m$	Massebelegung der Oberfläche
$C$	elastische Konstanten
$T$	Substrattemperatur
$\epsilon$	Dielektrizitätskonstante
$\eta$	Viskosität
$\sigma$	elektrische Leitfähigkeit der Oberfläche
$F$	äußere Kräfte und Biegemomente auf die Oberfläche
$\Delta v$	Änderung der Schallgeschwindigkeit
$v_0$	Schallgeschwindigkeit des ungedämpften Bauteils
$\Delta f$	Änderung der Resonanzfrequenz
$f_0$	Resonanzfrequenz des ungedämpften Bauteils
$c$	Konstante, die z. B. von der Phasenlage im Oszillator abhängt

Die einzelnen relevanten Einflussgrößen werden im Folgenden dargestellt.

#### *Schichtbelegung der Oberfläche*

Die Massebelegung stellt das zu detektierende Messsignal dar. Die Oberfläche, auf der die OFW propagiert, wird dabei mit einer Schicht belegt, die im Falle der biosensorischen Messungen spezifische Wechselwirkungen mit einem Analyten eingeht. Ziel dieser Wechselwirkungen ist es, die auf der Oberfläche gebundene Masse zu erhöhen und somit eine Änderung der Resonanzfrequenz zu bewirken. Diese gehorcht folgendem Zusammenhang [Aul1973]:

$$\Delta f = f_0^2 h \left[ \frac{4k_2}{v_{RS}^2} \Delta G - (k_1 + k_2) \Delta \rho \right], \quad \text{mit } G = \frac{\mu(\lambda + \mu)}{\lambda + 2\mu} \quad (2.5)$$

$h$	Höhe der aufgetragenen Schicht
$v_{RS}^2$	OFW-Geschwindigkeit des unbeladenen Bauteils
$k_1, k_2$	Materialkonstanten des Piezokristalls
$\lambda, \mu$	Lamékonstanten der Beschichtung
$\Delta\rho$	Änderung der Beladungsdichte
$\Delta G$	Änderung der elastischen Eigenschaften der Schicht

Dabei treten zwei Effekte auf, deren Wirkrichtungen eventuell entgegengesetzt sein können. Zum einen wird eine Massenlagerung in Form einer sich verändernden Beladungsdichte (ausgedrückt durch  $\Delta\rho$ ) registriert und zum anderen eine Änderung der elastischen Eigenschaften der Oberfläche (ausgedrückt durch  $\Delta G$ ). Die Grundfrequenz des Sensors  $f_0$  geht in diese Gleichung als quadratischer Term ein, was bedeutet, dass die Empfindlichkeit eines Sensors auf Massebeladung stark von der Grundfrequenz abhängt, welche aus diesem Grund möglichst hoch sein sollte. Hier haben SAW Sensoren, bedingt durch ihre hohe Grundfrequenz, einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen gravimetrischen Sensoren, z. B. gegenüber der QCMs.

#### *Dielektrizität und Leitfähigkeit der Oberfläche*

Eine akustische Oberfläche auf einem piezoelektrischen Substrat wird immer begleitet von einem elektrischen Feld. Dieses Feld ist abhängig von der Dielektrizität und der Leitfähigkeit der Oberfläche. Der Zusammenhang lässt sich in folgender Form darstellen [Ric1985; Jos1988]:

$$\frac{\Delta v}{v_0} = \frac{K^2}{2} \frac{\sigma^2}{\sigma^2 + v_0^2(\epsilon_s + \epsilon_f)^2} \quad (2.6)$$

$K$	piezoelektrischer Kopplungsfaktor
$\epsilon_s$	Dielektrizitätskonstante des Substrates
$\epsilon_f$	Dielektrizitätskonstante der Flüssigkeit

### Viskosität der Flüssigkeit

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist die Viskosität der Flüssigkeit über der Sensoroberfläche. Diese geht nach folgender Gleichung in die Änderung der Schallgeschwindigkeit der OFW ein [Wes1996; Kon1993]:

$$\frac{\Delta v}{v_0} = \frac{v_0 * v_2^2}{4\omega P} \left( \sqrt{\frac{\omega\rho_l\eta_l}{2}} - \sqrt{\frac{\omega\rho_0\eta_0}{2}} \right), \quad \text{mit } \omega = 2\pi f_0 \quad (2.7)$$

$v_2$	Teilchengeschwindigkeit in $x_2$ -Richtung
$P$	Leistungsdichte
$\rho_l$	Dichte der Flüssigkeit
$\eta_l$	Viskosität der Flüssigkeit
$\rho_0$	Dichte einer Referenzflüssigkeit
$\eta_0$	Viskosität einer Referenzflüssigkeit

### Mechanische Einwirkungen

Wie Gleichung 2.3 zeigt, wird die OFW von Kräften und Biegemomenten auf der Oberfläche beeinflusst, unabhängig davon, ob diese von außen induziert werden oder durch ein umgebendes Medium aufgebracht werden.

## 2.2 THEORIE DER MIKROFLUIDIK

### 2.2.1 Historische Entwicklung

Mikrofluidische Systeme haben die Verkleinerung konventioneller Analysemethoden auf die Größe kompakter mikrofluidischer Bauteile ermöglicht, ohne die viele Anwendungen im Life-Science-Bereich, vor allem High Throughput Screening Verfahren, nicht möglich wären [Man1990; Har1993]. Die zunehmende Integration von



Analysefunktionen in kompakte mikrofluidische Analysesysteme ermöglicht neben der enormen Reduktion von Probenvolumina auch eine erhebliche Beschleunigung und Vereinfachung von Analysen.

Eines der ersten Systeme, welches man nach heutiger Definition als mikrofluidisches Gasanalysesystem bezeichnen kann, wurde im Jahre 1979 von Terry et al. beschrieben [Ter1979]. Es handelte sich dabei um einen miniaturisierten Gaschromatographen mit Trennsäule und Leitfähigkeitsmesszelle auf einem Silikon-Wafer. Der Schwerpunkt der Entwicklungen lag in den ersten Jahren jedoch weniger auf der Entwicklung integrierter fluidischer Mikrosysteme, sondern vielmehr auf der Entwicklung monolithischer Mikrokomponenten wie z. B. Mikropumpen und -ventile [Smi1990; Esa1990; Esa1989; Soj1988].

In den Jahren nach 1990 rückte verstärkt die Entwicklung von mikrofluidischen Analysesystemen für die Flüssigkeitssensorik in den Fokus des Interesses. So schlugen Manz et al. das Konzept des miniaturisierten totalen Analysesystems (engl. miniaturized total analysis systems,  $\mu$ TAS) vor [Man1990]. Diese Systeme fassen Probenvor- und -aufbereitung, sowie die Auftrennung und die Detektion in einem Mikrosystem zusammen. Diese auch als Labor auf dem Chip (engl. lab on a chip) bezeichneten Systeme werden als maßgeschneiderte Mikrosysteme für spezielle analytische Aufgaben entwickelt [Rey2002; Aur2002].

### 2.2.2 Strömungsverhältnisse in Mikrokanälen

Für makroskopische Systeme wird allgemein angenommen, dass die Geschwindigkeit der Flüssigkeit im direkten Kontakt mit der Wand des Kanals null ist. Diese Randbedingung wird als „no slip condition“ bezeichnet. Diese Annahme ist für makroskopische Systeme akzeptiert und steht in guter Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen [Ngu2006]. Im Gegensatz dazu gilt für mikrofluidische Systeme diese Randbedingung nur unter gewissen Einschränkungen und es kann davon ausgegangen werden, dass Relativbewegung zwischen Kanalwand und Flüssigkeitsfilm auftritt [Lau2007].

Bei der Auslegung eines mikrofluidischen Systems ist die Berücksichtigung der Strömungsverhältnisse der Fluide in den Kanalsystemen von besonderer Bedeutung. Eine einfach zu ermittelnde Größe, welche Aufschluss über die Beschaffenheit der Strömung innerhalb eines mit einem Fluid durchströmten Kanals gibt, ist die dimensionslose Reynolds-Zahl, welche wie folgt definiert ist [Ngu2006; Rey1883]:

$$Re = \frac{\rho c L_c}{\eta} = \frac{\rho \dot{V} L_c}{w h \eta}, \quad \text{mit } L_c = \frac{4 * \text{Fläche}}{\text{Umfang}} = \frac{4wh}{2(w+h)} \quad (2.8)$$

$Re$	Reynoldszahl
$\rho$	Dichte der Flüssigkeit
$c$	Fließgeschwindigkeit
$L_c$	charakteristische Kanalgröße
$\eta$	Viskosität der Flüssigkeit
$\dot{V}$	Flussrate
$w$	Kanalbreite
$h$	Kanalhöhe

Für ein mikrofluidisches System, welches mit Wasser ( $\rho = 1 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ ,  $\eta = 100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ ) oder Flüssigkeiten mit vergleichbarer Dichte und Viskosität betrieben wird, ergibt sich die auf die Flussrate bezogene Reynoldszahl aus folgendem Zusammenhang:

$$\frac{Re}{\dot{V}} \approx \frac{200}{3} \frac{1}{2(w+h)} \left[ \frac{1}{\frac{\mu\text{l}}{\text{min}}} \right] \quad (2.9)$$

$w$	Kanalbreite [ $\mu\text{m}$ ]
$h$	Kanalhöhe [ $\mu\text{m}$ ]

Steigt die Reynoldszahl in einem Kanal über einen kritischen Wert, so muss verstärkt mit dem Auftreten von turbulenter Strömung gerechnet werden. Dieser kritische Wert wird in der Literatur auf Werte zwischen 1500 [Ngu2006] bis 2000 [Sch2002] festgelegt.

Da die Reynoldszahlen in den meisten mikrofluidischen Systemen klein sind, kann davon ausgegangen werden, dass rein laminare Strömungen vorliegen [Kar2002; Caiz000]. Dies ist in den meisten Fällen wünschenswert, da das Verhalten laminarer Strömungen besser vorhergesagt und berechnet werden kann.

### 2.2.3 Druckverlust in Mikrokanälen

Der Druckverlust in Mikrokanälen ist stark abhängig von der Kanalgeometrie und der Flussrate, sowie der physikalischen Parameter der Flüssigkeiten. Zwischen Flussrate und Druckverlust liegt dabei ein linearer Zusammenhang vor [Bee2002]:

$$\Delta P = \dot{V} R_L \quad (2.10)$$

$\Delta P$       Druckverlust im Kanal

$\dot{V}$         Flussrate

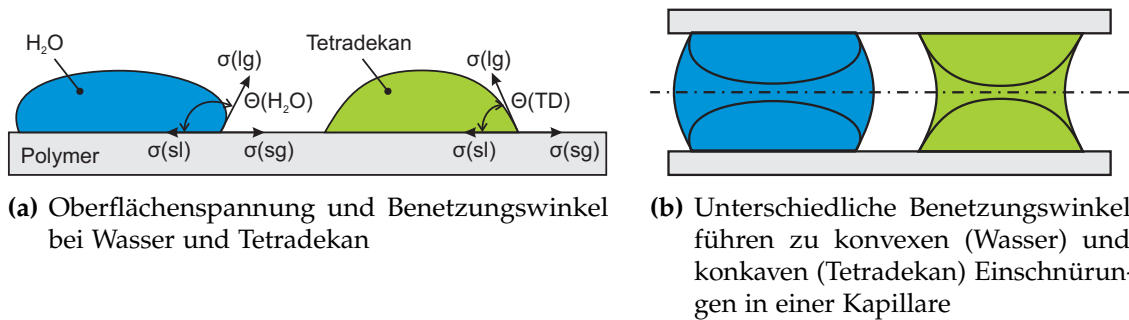
$R_L$         Kanalflusswiderstand

Für rechteckige Kanalquerschnitte kann der auf die Länge bezogene Kanalflusswiderstand  $R_L$  folgendermaßen berechnet werden [Bee2002]:

$$R_L = \frac{12\eta}{wh^3} \left( 1 - \frac{h}{w} \left( \frac{192}{\pi^5} \sum_{n=1,3,\dots}^{\infty} \frac{1}{n^5} \tanh\left(\frac{n\pi w}{2h}\right) \right) \right)^{-1} \quad \left[ \frac{\text{mbar}}{\text{mm}} \right] \quad (2.11)$$

### 2.2.4 Oberflächenspannung und Benetzungswinkel

Im Gegensatz zu makroskopischen Systemen, welche in erster Linie durch Volumeneffekte dominiert sind, muss bei Mikrosystemen zunehmend der Einfluss der Oberflächen auf die Eigenschaften des Gesamtsystems betrachtet werden [Men2005]. Für die Mikrofluidik sind hierbei vor allem die Oberflächeneffekte von Bedeutung, welche beim Kontakt zwischen Flüssigkeiten und Festkörpern auftreten. Von besonderer



**Abb. 2-4:** Oberflächenspannung und resultierende Benetzungswinkel von Wasser (polar) und Tetradekan (TD, unpolarer Kohlenwasserstoff) auf Polymeroberflächen und in einer Polymerkapillaren

Bedeutung ist hierbei die Oberflächenspannung. Versucht man, einen Flüssigkeitstropfen auseinander zu ziehen, d. h. seine Fläche zu vergrößern, so muss Arbeit gegen die im Inneren des Tropfens wirkenden Kohäsionskräfte verrichtet werden. Das Maß an aufzuwendender Arbeit pro vergrößerte Fläche wird dabei als Oberflächenarbeit oder Oberflächenspannung in der Einheit  $\frac{\text{J}}{\text{m}^2} = \frac{\text{N}}{\text{m}}$  bezeichnet. Ein Tropfen auf einem festen Untergrund erfährt drei Formen von Oberflächenspannung (siehe Abbildung 2-4 a): die Oberflächenspannung zwischen flüssiger und fester Phase ( $\sigma_{sl}$ , welche den Tropfen zusammenzieht), die Oberflächenspannung zwischen fester und gasförmiger Phase ( $\sigma_{sg}$ , welche das Gasvolumen über dem Festkörper zusammenzieht, den Tropfen somit expandieren möchte) und die Oberflächenspannung zwischen flüssiger und gasförmiger Phase ( $\sigma_{lg}$ , welche die Kontaktfläche zwischen Gas und Flüssigkeit minimieren möchte). Das Kräftegleichgewicht an der Kontaktlinie des Tropfens zur gasförmigen und zur festen Phase erlaubt die Berechnung des Benetzungswinkels  $\Theta$  über die Youngsche Gleichung [Ngu2006]:

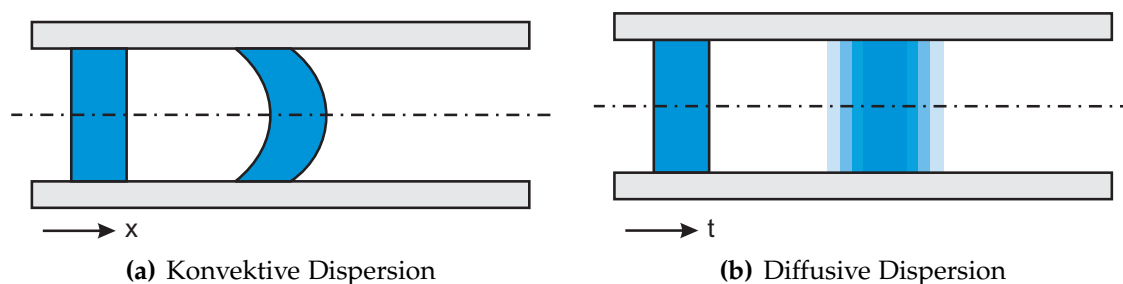
$$\sigma_{sl} + \sigma_{lg} \cos \Theta = \sigma_{sg} \quad (2.12)$$

Für die Mikrotechnik haben Oberflächenspannungen vor allem in Form des Kapillareffektes Bedeutung. Dieser ermöglicht z. B. die Befüllung von mikrofluidischen Kanälen [Jun2002a] oder die Applizierung von Klebstoffen in enge Spalte [Ger1999; Maa1996].

Im Rahmen dieser Arbeit sind vor allem die Benetzungswinkel von wässrigen Lösungen und dem aliphatischen Kohlenwasserstoff Tetradekan (TD) auf Polymeroberflächen (z. B. Polytetrafluoroethylen, PTFE) von Bedeutung. Typische Werte für  $\Theta$  sind dabei  $\Theta_{H_2O-PTFE} = 100^\circ$  [Ada1997] und  $\Theta_{Tetradekan-PTFE} = 44^\circ$  [Sul1980]. Die Benetzungswinkel verursachen beim Einbringen der Flüssigkeiten in eine Kunststoffkapillare die Ausbildung von konvexen bzw. konkaven Fluidfronten (siehe Abbildung 2-4 b)

### 2.2.5 Dispersionseffekte

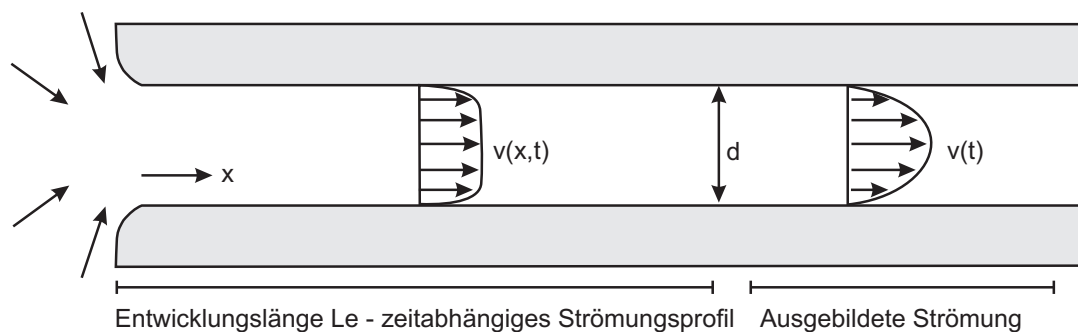
Kommen in einem mikrofluidischen Kanal Fluidsegmente aus verschiedenen mischbaren Flüssigkeiten in Berührung, so kommt es zu Dispersion. Dies gilt auch für die in Kapitel 3.4 beschriebenen Fließinjektionsanalyse (FIA) Systeme. Dispersion ist dabei in konvektive und diffusive Dispersion unterteilbar.



**Abb. 2-5:** Dispersionseffekte an einem Flüssigkeitsplug in einem rotationssymmetrischen Mikrokanal, gezeigt sind jeweils rein konvektive und rein diffusive Dispersionseffekte

#### *Konvektive Dispersion*

Konvektion entsteht durch die Deformation der Grenzen eines Fluidplugs (siehe Abbildung 2-5 a, [Han2001; Sat2003]). Verursacht wird diese Deformation durch die Ausbildung eines Geschwindigkeitsprofils z. B. als Folge einer externen Druckbeaufschlagung. Allgemein wird das Geschwindigkeitsprofil einer bewegten Flüssigkeitssäule in einer Rohrgeometrie durch das sogenannte Poiseuille-Strömungsprofil



**Abb. 2-6:** Einströmungsbereich eines rotationssymmetrischen mikrofluidischen Kanals und Ausbildung eines Poiseuille-Strömungsprofils

beschrieben (siehe Abbildung 2-6). Es folgt einem parabolischen Profil der Form [Ngu2006]:

$$v(r) = -\frac{dp}{4\eta} \left( \left( \frac{d}{2} \right)^2 - r^2 \right) \quad \text{mit} \quad \frac{dp}{dx} = \frac{8\dot{V}\eta}{\pi \left( \frac{d}{2} \right)^4} \quad (2.13)$$

- $\frac{dp}{dx}$       Druckverlust über Kanalsegment  
 $d$          Durchmesser des Rohres bzw. der Kapillare  
 $r$          Abstand vom Mittelpunkt des Rohres, bzw. der Kapillare

Das Strömungsprofil bildet sich bereits nach einer sehr kurzen Strecke (im Bereich weniger Millimeter), der sogenannten Entwicklungslänge  $L_e$  in einem Kanal aus. Die Länge dieser Entwicklungslänge kann mit folgender Gleichung angenähert werden [Ngu2006]:

$$\frac{L_e}{L_c} = \frac{0.6}{1 + 0.035 * Re} + 0.056 * Re \quad (2.14)$$

### *Diffusive Dispersion*

Der zweite wichtige Effekt ist Diffusion (siehe Abbildung 2-5 b, [Mun2005; Kam2001]). Diffusionseffekte werden durch die Fickschen Gesetze beschrieben und sind abhängig von der Zeit, dem Querschnitt und dem Konzentrationsgradienten. Diffusion verstärkt sich mit steigender Zeit, steigendem Kanalquerschnitt und steigendem Konzentrati-

onsgradienten. Zeitunabhängige Diffusionseffekte werden durch das erste Ficksche Gesetz beschrieben [Akk1999]:

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (2.15)$$

$J$	Fluss $\left[ \frac{\text{mol}}{\text{m}^2 \text{s}} \right]$
$D$	Diffusionskoeffizient $\left[ \frac{\text{m}^2}{\text{s}} \right]$
$\frac{\partial c}{\partial x}$	räumlicher Konzentrationsgradient $\left[ \frac{\text{mol}}{\text{m}^4} \right]$

Instationäre Diffusion tritt auf, wenn Konzentrationsgradienten nicht nur räumlich, sondern zusätzlich auch zeitlich variieren. Diese Effekte werden über das zweite Ficksche Gesetz beschrieben [Akk1999]:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D \frac{\partial c}{\partial x} \right) = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (2.16)$$

$\frac{\partial c}{\partial t}$	zeitlicher Konzentrationsgradient
---------------------------------	-----------------------------------

### *Überlagerung von konvektiver und diffusiver Dispersion*

Für die numerische Auswertung einer Überlagerung von konvektiver und diffusiver Dispersion existieren eine Reihe von Modellen und Annäherungen, die im Rahmen dieser Arbeit keine Verwendung finden. Hierfür sei an entsprechende Literatur verwiesen [Bru2005].

#### 2.2.6 Aktive und passive fluidische Bauteile

Im Rahmen dieser Arbeit werden fluidische Komponenten klassifiziert in aktive und passive Komponenten. Unter aktiven fluidischen Komponenten sind dabei all jene Komponenten zu verstehen, die über bewegte Teile zur Erfüllung aktorischer oder sensorischer Funktionen verfügen, z. B. Mikropumpen oder -ventile. Passive

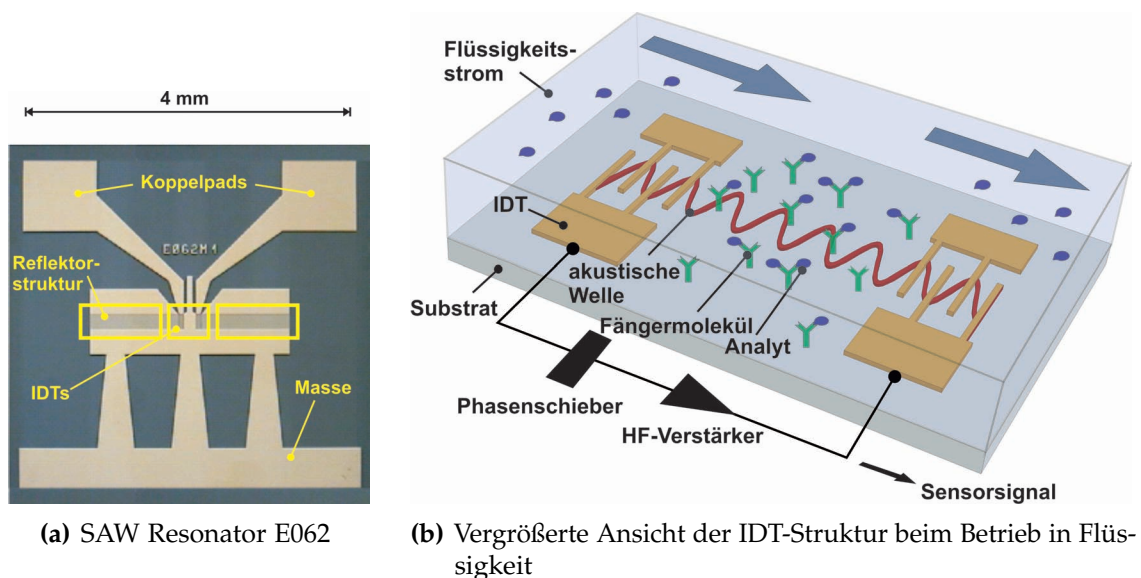
fluidische Bauteile hingegen sind Bauteile, welche keine bewegten Komponenten besitzen. Beispiele für solche Systeme sind mikrofluidische Kanalstrukturen.



## 3

## EXPERIMENTELLES

## 3.1 SAW SENSOR UND FLÜSSIGKEITSSENSORIK



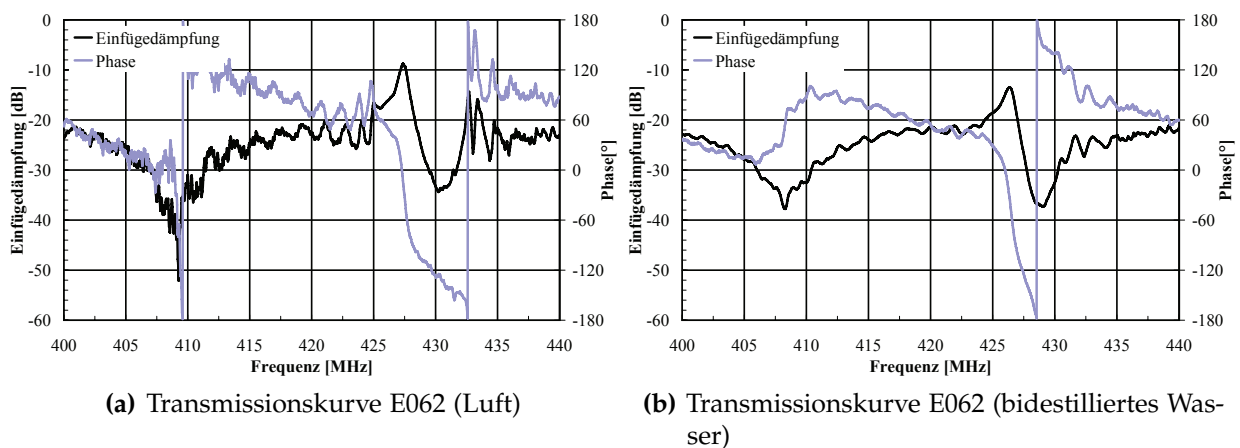
**Abb. 3-1:** SAW Resonator zur Messung von Analyten in der Flüssigkeit

Der im Rahmen dieser Arbeit verwendete SAW Sensor wurde in Kooperation mit Siemens/EPCOS hergestellt und trägt die Typenbezeichnung E062 (siehe Abbildung 3-1 a). Es handelt sich um einen SAW Resonator auf der Basis von horizontal polarisierten Oberflächen-Scherwellen (HPSSW). Er besteht aus einem 4 mm x 4 mm großen Substrat aus 36°-rot Y-LiTaO<sub>3</sub> mit einer Dicke von 0.36 mm. LiTaO<sub>3</sub> hat gegenüber Quarz den Vorteil, dass die höhere Dielektrizitätskonstante ( $\epsilon_{r, \text{LiTaO}_3} = 43$ , im Vergleich zu  $\epsilon_{r, \text{Quarz}} = 4$ ) die Energie des elektrischen Feldes in Kontakt mit Wasser ( $\epsilon_{r, \text{Wasser}} = 78$ ) besser im Substrat hält und der Sensor somit eine geringere Dämpfung erfährt. Der Sensor weist große Koppelflächen auf, die es ermöglichen, ihn kapazitiv

anzuschließen [Ben2004b]. Die Interdigitaltransducer befinden sich in der Sensormitte, links und rechts von ihnen sind die Reflektorstrukturen angeordnet. Diese bilden zusammen mit den Interdigitaltransducern den sensitiven Bereich des Sensors.

## 3.2 ELEKTRISCHE MESSMETHODEN

### 3.2.1 Netzwerkanalysator



**Abb. 3-2:** Transmissionskurven des Sensors E062

Eine präzise Charakterisierung elektronischer Bauteile wird heute meist mit Hilfe eines sogenannten Netzwerkanalysators (NA) durchgeführt. Dabei wird das zu untersuchende Bauteil in einem definierten Frequenzbereich durch Bestimmung des Übertragungsverhaltens charakterisiert, welches in Form eines Transmissionsspektrums mit Einfügedämpfung und Phasenverschiebung dargestellt wird (siehe Abbildung 3-2). Im Rahmen dieser Arbeit kam der Netzwerkanalysator HP8712C der Firma Hewlett-Packard (USA, [www.hp.com](http://www.hp.com)) zum Einsatz. Der im Rahmen dieser Arbeit verwendete SAW Resonator E062 bildet im Netzwerkanalysatorspektrum an Luft zwei Maxima bei 427.4 MHz und 432.8 MHz aus, in bidestilliertem Wasser bildet sich lediglich eine Resonanz bei 426.3 MHz aus. Da das Bauteil als Resonator ausgeführt ist, bleibt die Resonanz auch in Flüssigkeit scharf ausgeprägt bei nur geringer Zunahme

der Dämpfung von ca.  $-8.9$  dB an Luft auf  $-13.5$  dB in bidestilliertem Wasser. Dies erlaubt einen stabilen und gering rauschenden Betrieb des Sensors.

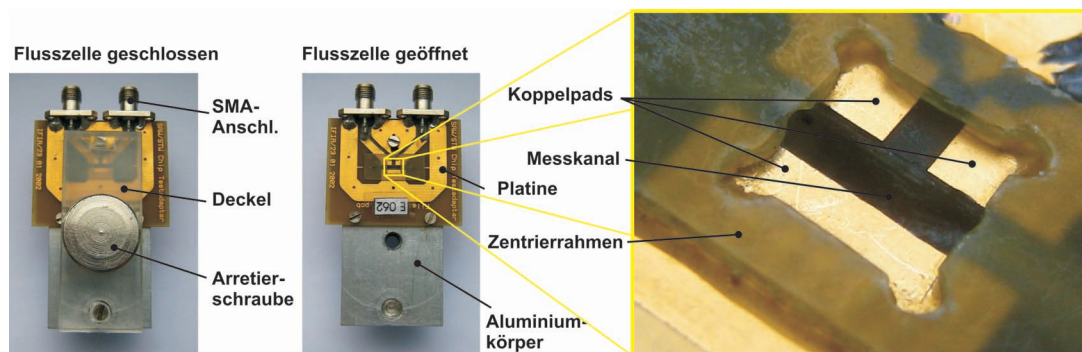
### 3.2.2 Oszillatorschaltung

Eine kostengünstige und technisch einfach zu realisierende Alternative zu einer NA-Schaltung ist der Betrieb eines Sensorelementes in einer Oszillatorschaltung (siehe Abbildung 3-1 b). Hierbei wird der SAW Sensor als frequenzbestimmendes Glied in eine Oszillatorschaltung eingebaut und die Änderung der Resonanzfrequenz des Schwingkreises ausgewertet. Oszillatorschaltkreise können aus einfachen elektronischen Bauteilen hergestellt werden und eignen sich daher ideal für hochintegrierte und portable Schaltungen [Lec2001]. Ein Hochfrequenz-Verstärker (HF-Verstärker) kompensiert dabei die durch die akustische Welle verursachte Dämpfung, welche im Bereich kleiner 25 dB liegen muss. Übersteigt die Dämpfung diesen Wert, kann sie nicht mehr über den Verstärker kompensiert werden, die Oszillation kommt zum Stillstand. Über einen Phasenschieber in Form einer Kapazitätsdiode wird durch Anlegen einer Stellspannung die Phasenposition der Schaltung verändert. Ein Teil des verstärkten Signals wird in den Oszillatorschaltkreis zurückgekoppelt, ein Teil als charakteristische Sensorantwort zur Weiterverarbeitung ausgekoppelt. Um die Frequenzzählung zu vereinfachen, wird das aus dem Oszillatorschaltkreis gewonnene HF-Signal von einem konstanten Referenzsignal abgezogen, welches durch einen gekapselten Referenzoszillator mit einer Resonanzfrequenz von 433.94 MHz generiert wird. Dabei entstehen Frequenzen im Bereich unter 10 MHz, welche mit einfachen Frequenzzählern bestimmt werden können. Im Gegensatz zu Delayline SAW Sensoren, welche zumeist hohe Einfügedämpfungen bei breitem Frequenzspektrum aufweisen und daher in Bezug auf ihre Phasenlage z. B. mit Netwerkanalysatoren ausgewertet werden müssen [Cot2003], eignen sich SAW Resonatoren aufgrund ihres scharf ausgeprägten Resonanzspektrums und ihrer geringen Einfügedämpfung besonders gut zum Betrieb in Oszillatorschaltkreisen [Län2008].

Im Rahmen dieser Arbeit kam eine Hochfrequenzschaltung zum Einsatz, die bis zu

acht einzelne SAW Resonatoren betreiben kann. Die Resonanzfrequenzen der einzelnen Sensoren werden dabei jeweils gegen die Resonanzfrequenz eines gemeinsamen Referenzoszillators gemischt bzw. von diesem Signal subtrahiert. Das resultierende Signal liegt im Bereich weniger MHz und kann sehr einfach mit konventionellen Frequenzzählern bestimmt werden. Die selektive Ansteuerung eines SAW Sensors wird dabei über eine Multiplexschaltung realisiert [Rap1999]. Die Phasenposition der Oszillatorschaltung wurde während der Messung auf einen bestimmten Sollwert eingestellt und dort gehalten. Dabei wurden Phasenpositionen gewählt, die einen Betrieb des Oszillators bei geringem Rauschen und hoher Güte ermöglichten [Rap1998]. Neben einer möglichst geringen Einfügedämpfung im Oszillationspunkt ist eine möglichst große Steilheit des Phasenverlaufs im Oszillationspunkt (vergleiche hierzu Abbildung 3-2 b) ein geeignetes Maß für die Bestimmung der Sensorgüte.

### 3.3 FLUSSZELLE ALS SENSORGEHÄUSE



**Abb. 3-3:** Sensorgehäuse in Form einer Flusszelle, Ansicht der geöffneten und geschlossenen Flusszelle sowie eine vergrößerte Aufnahme der Auflagestelle für den Sensor, welcher mit der Oberseite nach unten eingelegt wird

Um die SAW Sensoren in einen Flüssigkeitsstrom einzubringen, ist ein Gehäuse notwendig. Dieses Gehäuse muss den SAW Sensor sowohl mit der fluidischen Peripherie verbinden, als auch für eine geeignete elektrische Verbindung mit der Auswertelektronik sorgen. Als Gehäuse wurde zunächst eine Flusszelle verwendet, welche aus einer auf einen Aluminiumkörper montierten Elektronikplatine besteht (siehe Abbil-

3-3). In diese Platine ist ein gefräster Kanal eingearbeitet (Kanalabmessungen Höhe 1 mm, Breite 1.2 mm, Länge über dem Sensor 4 mm, effektives Probenvolumen über dem Sensor 4.8  $\mu\text{l}$ ), durch welchen die zu untersuchenden Flüssigkeiten an den aktiven Bereich der Sensoroberfläche geführt werden. Der SAW Sensor wird mit der aktiven Oberfläche nach unten (face-down) auf diese Leiterbahnen aufgelegt und durch einen Deckel mit einer Dichtfläche aus Silikon abgedichtet, welcher über eine Arretierschraube fixiert wird. Für die korrekte Positionierung des SAW Sensors auf der Platine ist auf die Leiterbahn ein Zentrierrahmen aus Polymer aufgeklebt. Die elektrische Kopplung des SAW Sensors mit der Elektronikplatine erfolgt kapazitiv. Hierfür weist die Flusszelle elektrische Koppelpads auf, die an die Koppelpads des SAW Bauteils angepasst sind. Die elektrischen Signale werden über angelötete SMA-Anschlüsse nach außen an die Auswertelektronik weitergeleitet.

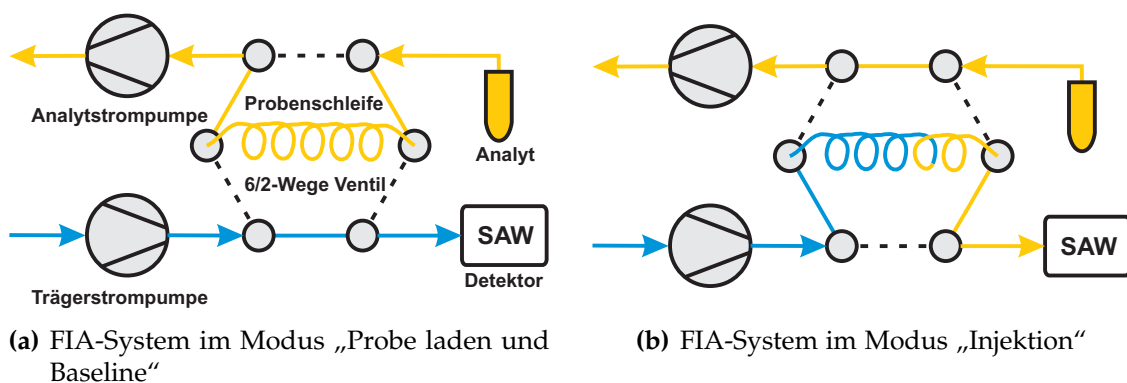
Die Flusszelle stellt zwar ein einfach zu handhabendes und robustes Sensorgehäuse dar, sie hat allerdings eine Reihe von Nachteilen:

- Die Sensoren werden beim Einsetzen und Andrücken häufig verkratzt, wodurch die Sensorbeschichtung zerstört wird. Ein weiterer Nachteil ist die Flutung der Kontaktbereiche des Sensors, wodurch die fluidische und die elektrische Kopplung voneinander abhängig werden.
- Der Anpressdruck variiert nicht nur die fluidische Dichtung des Systems, sondern beeinflusst auch die kapazitive elektrische Ankopplung der Sensoren. Die elektrischen Signale müssen über den dünnen, zwischen Sensoroberfläche und Elektronikplatine entstehenden Luftspalt in die Leiterbahn der Flusszelle ein- und ausgekoppelt werden. Die Größe dieser Kapazität variiert stark mit der Höhe des Luftspaltes, der wiederum direkt von der Anpresskraft abhängt. Der Effekt wird zusätzlich verstärkt, wenn ein Medium mit höherer Dielektrizität (wie z. B. bidestilliertes Wasser oder Puffer) in diesen Spalt eindringt. Dies führt zu schlechter Reproduzierbarkeit der Sensorkontaktierung und zu stark streuenden Messwerten [Bla2006; Län2006].
- Diese Kapazität hängt darüber hinaus stark von der Dicke der Beschichtung auf der Sensoroberfläche ab. Hohe Schichtdicken erzeugen hohe Einfügedämp-

fungen und resultieren in sehr schmalen nutzbaren Phasenbereichen, weshalb die kapazitive Kopplung nur für SAW Sensoren mit sehr dünner Beschichtung geeignet ist.

- Die zwischen Sensor und Elektronikplatine entstehenden Spalte können die Sensorsignale verschleppen, da Analyt in diesem Totvolumen eingelagert und nur sehr langsam wieder in den Fluidstrom abgegeben werden kann.
- Das effektive Probenvolumen der Flusszelle ist groß, wodurch starke Verdünnungseffekte durch Diffusion entstehen (siehe hierzu Kapitel 5.2). Das hat langsamen Signalanstiege und -abfälle zur Folge, was sich in langen Messzeiten niederschlägt.

### 3.4 FLIESSINJEKTIONSANALYSE



**Abb. 3-4:** Schematischer Aufbau eines FIA-Systems bestehend aus Trägerstrompumpe, Analytstrompumpe, 6/2-Wegeventil mit Probenschleife, Analyt und Detektor (hier: Flusszelle mit SAW Sensor)

Bislang wurde die Flusszelle für die Messung in einen Oszillatorschaltkreis (siehe Kapitel 3.2.2) integriert und in ein Fließinjektionssystem (FIA-System) eingebunden (siehe Abbildung 3-4), [Ruz1988; Akk1999]). Ein solches System besteht typischerweise aus zwei Pumpen, einem 6/2-Wegeventil mit Probenschleife und einem Detektor, in diesem Falle einem SAW Sensor in der Flusszelle. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Peristaltikpumpen verwendet. Das System wird in zwei Schaltstellungen betrieben:

1. „Probe laden und Baseline“: Hierbei pumpt die Trägerstrompumpe solange kontinuierlich Trägerstrom über den SAW Sensor, bis sich ein gering rauschendes Nullsignal, die sogenannte Baseline, einstellt. Parallel hierzu wird die Probenschleife befüllt. Hierfür zieht die Analytstrompumpe den Analyten (Probe) aus einem Vorratsgefäß (z. B. einem Eppendorf-Cup) in die Probenschleife.
2. „Injektion“: Hierbei wird das Ventil umgeschaltet, die Trägerstrompumpe schiebt nun den in der Probenschleife vorgehaltenen Analyten über den SAW Sensor.

Die Analytstrompumpe wurde so angeordnet, dass der zu messende Analyt die Pumpe nicht passieren muss. Auf diese Weise wird verhindert, dass der Analyt in der Pumpe durch mechanische Krafteinwirkung verändert wird.

## 3.5 FERTIGUNGSVERFAHREN

Im Rahmen dieser Arbeit wurden eine Reihe von Fertigungsverfahren eingesetzt, welche im Folgenden dargestellt werden.

### 3.5.1 Spanabhebende Materialbearbeitung

Diese Kategorie der Fertigungsverfahren kommt nicht nur im Anlagen- und Vorrichtungsbau, sondern auch in der Fertigung von Prototypen zum Einsatz [Men2005; Azc2006]. Hierzu gehören vor allem Fräsen, Drehen, Bohren, Räumen und Hobeln. Die Toleranzen spezieller Fertigungsmaschinen können heute durchaus mit Verfahren der klassischen Mikrostrukturierung konkurrieren, Abweichungen von wenigen  $\mu\text{m}$  auf lateralen Abmessungen von mehreren cm sind durchaus üblich. Der große Nachteil dieser Fertigungsverfahren ist der relativ hohe Zeitaufwand und die Notwendigkeit, für die Serienfertigung von Mikroteilen auf eine große Anzahl teurer Präzisionsmaschinen zurückgreifen zu müssen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden diese Verfahren daher in erster Linie zur Fertigung von Prototypen und Vorrichtungen verwendet.



### 3.5.2 Stereolithographie

Diese Fertigungstechnologie erlaubt die einfache Generierung praktisch beliebiger Geometrien aus digitalen Daten, zumeist aus CAD-Modellen [Geb2007]. Stereolithographie ermöglicht somit eine sehr schnelle und flexible Fertigung von Prototypen aus virtuellen Daten, wodurch Zeit- und Fertigungsaufwand bei der Prototypenentwicklung enorm reduziert werden können. Ein Nachteil ist die Einschränkung bei der Auswahl möglicher Materialien. Im Rahmen dieser Arbeit wurde Stereolithographie in Kunststoff eingesetzt. Bei der Herstellung eines Teiles aus Kunststoff wird ein flüssiges Polymerbad aus lichthärtendem Kunststoff über ein Lasersystem belichtet, wodurch es im Bereich des Laserspots zur Polymerisation und damit zur Bildung einer festen Phase kommt. Der Laser „schreibt“ somit ein Muster in die obere Schicht des Polymerbades. Die Eindringtiefe variiert dabei je nach Art des Kunststoffes und Stärke der Lasereinstrahlung. Übliche Tiefen liegen im Bereich einiger zehn bis hundert  $\mu\text{m}$ . Der Laser schreibt somit Schichten in der Dicke der Eindringtiefe. Meist wird ein Bauteil im Bad auf einem senkbaren Tisch gebaut, der nach dem Schreiben einer Schicht um den Betrag der Schichtdicke abgesenkt wird. Dadurch taucht die soeben geschriebene Schicht in das Polymerbad ab und der Laser beginnt auf dieser Schicht eine weitere Schicht aufzubauen. Auf diese Weise können sukzessive hoch komplexe und aufwendige Teile hergestellt werden.

### 3.5.3 Abformung

Viele Fertigungstechniken für Mikrostrukturen sind aufwendig und sehr kostenintensiv. Replikationstechniken erlauben die Herstellung polymere Bauteile unter Verwendung einer durch teure Fertigungsschritte hergestellten Urform, dem sogenannten Formwerkzeug. Dieser Prozess wird allgemein als Kunststoffabformung bezeichnet. Neben verschiedenen Spezialverfahren zur Formung von dünnen Halbzeugen aus Kunststoff (wie z. B. Thermoformung) haben sich in der Mikrosystemtechnik vor allem das Heißprägen [Wor2003] und der Mikrospritzguss als gängige und serientaugliche



Fertigungsverfahren etabliert [Rup2005]. Als Material kommt dabei jeder thermoplastische Kunststoff in Frage, wodurch eine Form je nach Anforderung der Anwendung in ein Material übertragen werden kann, welches geforderte Chemikalienresistenz, optische Transparenz, mechanische Festigkeit oder andere Aspekte aufweist. Bei den Thermoplasten unterscheidet man allgemein zwischen amorphen und teilkristallinen Polymeren. Beispiele für amorphe Polymere sind Polymethylmethacrylat (PMMA), Polycarbonat (PC) und Polysulfon (PSU), für teilkristalline Polymere Polypropylen (PP), Polyoxymethylen (POM) und Polyetheretherketon (PEEK). Im Rahmen dieser Arbeit wurden Teile durch Mikrospritzguss abgeformt. Beim Spritzguss wird das Polymer, welches meist in Form von Pulvern oder Granulaten vorliegt, zunächst auf Prozesstemperatur erwärmt und über die sogenannte Schnecke unter hohem Druck in eine evakuierte Form gepresst. Übliche Einspritzdrücke können dabei im Bereich mehrerer Hundert bis Tausend Bar liegen. Die Einspritzzeit liegt je nach Formgröße bei unter einer Sekunde, das Formwerkzeug wird dabei meist vorgeheizt. Nach dem eigentlichen Einspritzen wird die Form weiter unter Druck gehalten, um den Volumenschwund des auskühlenden Polymers durch Nachdrücken von Kunststoff auszugleichen. Um bessere Formbefüllung zu erreichen und ungleichmäßigen Schwund zu verhindern, kann die Temperatur des Formwerkzeuges während der Formgebung kontrolliert und entsprechend angepasst werden. Je nach thermischer Masse der Anlage können die erreichbaren Zykluszeiten im Bereich einiger Sekunden bis weniger Minuten liegen, was das Spritzgussverfahren für die Serienfertigung ausgesprochen attraktiv macht. Nachteilig an dem Verfahren ist der notwendige hohe Einspritzdruck, der die filigranen Mikrostrukturen auf den Formwerkzeugen beschädigen kann. Der Wahl der besten Einspritzrichtung kommt damit große Bedeutung zu. So sollte z. B. darauf geachtet werden, Stegstrukturen mit hohem Aspektverhältnis parallel zur Einspritzrichtung auszurichten, um die Entwicklung zu großer Kräfte auf die Seitenwände zu verhindern [Men2005; Ehr2002].

## 3.6 BESCHICHTUNGSVERFAHREN

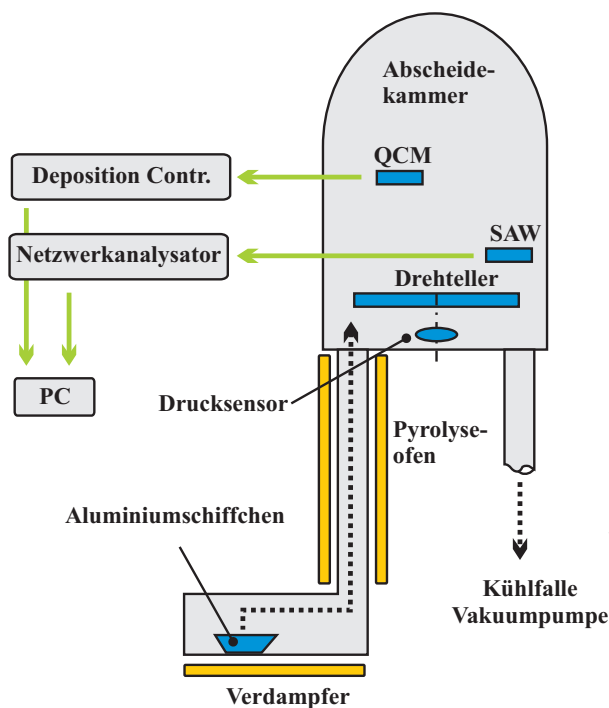
### 3.6.1 Parylenbeschichtung

#### *Eigenschaften des Polymers Parylen*

Parylen ist ein Überbegriff für eine Reihe von Modifikationen eines Grundpolymers, das die Bezeichnung Parylen N oder Poly(p-xylylen) trägt. Allgemein ist Parylen ein lineares, hochkristallines Polymer. Neben Parylen N sind auch die Varianten Parylen C (Poly(2-chlor-p-xylylen)), Parylen D (Poly(dichlor-p-xylylen)) und Parylen HT (fluorhaltig) erhältlich. Parylen weist hohe elektrische Durchschlagsfestigkeiten (im Bereich  $5000 - 7000 \frac{\text{V}}{\text{mm}}$ ) und eine geringe Dielektrizitätskonstante ( $\epsilon_r \approx 3$ ) auf. Es hat eine hohe Sperrwirkung gegenüber Wasserdampf, ist wasserabweisend und besitzt eine geringe Oberflächenspannung. Die Schichten sind bereits ab einer Dicke von etwa 40 nm geschlossen. Sie sind bei Raumtemperatur in keinem bekannten Lösungsmittel lösbar [Bar1998b] und bis zu einer Temperatur von 120 °C mechanisch stabil [Spe2006b]. Parylen bildet dichte (bis zu  $500.000 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$  [Sta1999]), homogene, konturgetreue Schichten auf nahezu jedem Substratmaterial. Anwendung finden Parylendünnschichten in vielen Bereichen, wie z. B. als Beschichtungsmaterial für Elektronikkomponenten, Leiterbahnen und zur Passivierung von Halbleitern. Durch seine ausgezeichnete Biokompatibilität findet Parylen vermehrt auch in der Medizintechnik Anwendung [Sta1999; Cha2007]. Bereits bekannt ist die Anwendung von Parylen als Grundmaterial für Sensorbeschichtungen in der Gassensorik [Rap2000]. Die Beschichtung mit Parylen stellt eine einfache Form der Homogenisierung beliebiger Oberflächen dar. Ausgehend von einer beliebigen Kombination unterschiedlicher Materialien kann durch die Aufbringung einer Parylenschicht eine chemisch homogene Oberfläche geschaffen werden, von welcher beliebige Prozesse, wie z. B. eine Funktionalisierung, ausgehen können.

### Beschichtungsprozess

Parylenschichten entstehen bei einer chemischen Gasabscheidung (engl. chemical vapour deposition, CVD) bei Raumtemperatur. Es ist möglich, Schichten in Dicken von wenigen Nanometern bis hin zu einigen Millimetern auf nahezu beliebige Oberflächen abzuscheiden. Die Anhaftung des Polymers auf den Oberflächen erfolgt hierbei zumeist mechanisch, kann aber durch den Einsatz von Haftvermittlern, wie z. B. Silan deutlich verbessert werden [Spe2006a]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Beschichtungen mit Parylen C durchgeführt [Spe2006a]. Zur Verfügung stand hierfür ein Labcoater 2010 der Firma Specialty Coating Systems (USA, [www.scscoatings.com](http://www.scscoatings.com), siehe Abbildung 3-5). Das System besteht aus der Abscheidekammer im Rezipienten, welche mit einem Drehteller und einem Drucksensor ausgestattet ist, dem Pyrolyseofen sowie dem Verdampfer. Über eine eingebaute Pumpe und eine Kühlfalle wird das System unter Vakuum gesetzt.



**Abb. 3-5:** Prinzipskizze des Labcoaters 2010

Ausgangsstoff der Beschichtung ist das Dimer des Polymers (im Falle von Parylen C lautet die Bezeichnung des Dimers Di(2-chlor-p-xylylen)). Dieses wird in definierter Menge in ein Aluminiumschiffchen gegeben und in den Verdampfer des Labcoaters gebracht. Zu Beginn des Prozesses wird der Pyrolyseofen auf 690 °C erwärmt sowie eine Heizung aktiviert, die den Bereich um den Drucksensor auf 145 °C heizt. Entscheidend für die Abscheidungsneigung von Parylen auf einer Oberfläche ist die sogenannte Ceiling-Temperatur. Ab einer Temperatur von ca. 90 °C kann eine Abscheidung von Parylen nahezu ausgeschlossen werden [Spe2006a]. Auf diese Weise wird der Drucksensor vor Abscheidung und damit letztlich vor einem Ausfall geschützt.

Der gesamte Beschichtungsprozess verläuft druckkontrolliert. Haben Pyrolyseofen und Sensorheizung ihre Sollwerte erreicht, beginnt der Beschichtungsprozess. Hierfür wird der Verdampfer in kleinen Schritten erwärmt, das Dimer verdampft nach und nach. Das gasförmige Dimer durchströmt den Pyrolyseofen, wo es infolge der Temperatureinwirkung crackt und Radikale bildet. Diese Radikale gelangen in die Abscheidekammer und schlagen sich als polymere Dünnschichten an nahezu allen Oberflächen nieder. Ob es sich bei dem Prozess der Schichtbildung um eine Polymerisation oder eine Polyrekombination handelt, ist bislang noch nicht eindeutig geklärt [Sta1999; For2002]. Die Abscheidegeschwindigkeit wird durch einen einstellbaren Solldruck gesteuert, den der Drucksensor kontrolliert. Sinkt der Druck in der Abscheidekammer unter den Sollwert ab, so wird der Verdampfer weiter beheizt. Dadurch verdampft mehr Dimer, wodurch sich der Druck in der Abscheidekammer wieder auf den Sollwert erhöht. Diese Regelung wird solange fortgesetzt, bis das gesamte Dimer im Aluminiumschiffchen verdampft ist. Erreicht der Verdampfer seine Maximaltemperatur von 180 °C, so ist der Beschichtungsprozess beendet. Wird der Solldruck zu hoch gewählt, so erfolgt ein schnelles, aber zunehmend inhomogenes Schichtwachstum, was vor allem für die Herstellung von Dünnschichten sehr nachteilig ist.

Wichtig für die sich einstellende Schichtdicke ist neben dem Solldruck auch die Position eines Objektes in der Abscheidekammer. In [Spe1999] wurden Untersuchungen zur Verteilung der erreichten Schichtdicken während eines Prozesses angestellt. Dabei stellte sich heraus, dass sowohl ein Gradient in vertikaler Richtung wie auch in der Ebene besteht. Um den Gradienten innerhalb der Ebene auszugleichen, sollte bei der Beschichtung nicht auf den Drehteller verzichtet werden. Der Gradient in vertikaler Richtung kann lediglich durch den Einsatz eines kleineren Rezipienten bzw. einer kleineren Anlage reduziert werden [Spe2006a].

Um während eines Beschichtungsprozesses eine Überwachung der sich einstellenden Schichtdicke durchführen zu können, wurde in das System ein QCM integriert, welcher über einen Inficon Deposition Controller XTC2 (INFICON GmbH, Deutschland, [www.inficon.com](http://www.inficon.com)) ausgelesen wurde. Neben dem QCM wurden Hochfrequen-

zuleitungen in die Abscheidungskammer geführt, welche verwendet wurden, um SAW Sensoren während der Beschichtung mit Hilfe des Netzwerkanalysators zu charakterisieren.

### 3.6.2 Sputtern

Sputtern ist ein gängiges Verfahren zum Aufbringen dünner Schichten auf nahezu beliebige Substrate [Men2005]. Hierfür wird in einem evakuierten Glaszylinder (wenige  $10^{-2}$  mbar) zwischen zwei Metallplatten eine starke Spannung angelegt. Die Platten sind dabei so angeordnet, dass die positiv geladene als Plattform für die zu beschichtende Probe dient und die negativ geladene Platte mit einer dicken Schicht des aufzubringenden Materials (z. B. Gold) beschichtet ist. Diese Elektrode wird auch als „Target“ bezeichnet. Wird der Zylinder nun mit Inertgas (z. B. Argon) geflutet, so entstehen im Inneren Glimmentladungen. Die hierbei entstehenden positiven Gasionen werden sofort durch das starke elektrische Feld auf das Target beschleunigt, aus dem durch den Impuls des Aufpralls feinste Partikel ausgeschlagen werden. Diese Partikel fallen dann ballistisch auf das zu besputternde Objekt und überziehen es mit einer wenige Nanometer dicken Schicht.

### 3.6.3 Biorezeptive Beschichtung der Sensoroberfläche

Zur Detektion eines Analyten aus der Flüssigkeit wird der Sensor komplett in die Flüssigkeit eingetaucht, inklusive der Interdigitaltransducer (siehe Abbildung 3-1 b). Dies ist deshalb möglich, weil das Substratmaterial  $\text{LiTaO}_3$  durch die hohe Dielektrizitätskonstante den direkten Betrieb in Flüssigkeit ohne eine zusätzliche Abschirmung durch Beschichtung ermöglicht [Shi1988; Län2008]. Um spezifisch auf einen bestimmten Analyten reagieren zu können, wird durch geeignete Oberflächenbehandlung ein spezifisch zum Analyten passender Ligand bzw. ein Fängermolekül auf der Oberfläche des Sensors immobilisiert [Län2007]. Die durch die Interdigitaltransducer auf der Oberfläche des Substrates erzeugte akustische Welle wird infolge der biochemischen

Reaktion zwischen Analyt und Ligand wesentlich durch die daraus resultierende Massenzunahme auf der Oberfläche des Substrates verlangsamt. Diese Verzögerung der Wellengeschwindigkeit zieht nach Gleichung 2.4 eine Änderung der Frequenz der akustischen Welle nach sich, die detektiert wird.

## 4

ENTWICKLUNG VON SAW BIOSENSORCHIPS

---

## 4.1 MOTIVATION UND STAND DER TECHNIK

Im Rahmen dieser Arbeit werden SAW Sensoren im Verbund mit Polymergehäusen als SAW Biosensorchips oder kurz Chips bezeichnet. Bereits seit einiger Zeit werden SAW basierte Biosensorsysteme entwickelt [Län2008]. Allgemein steht die Entwicklung einwegtauglicher Sensorsysteme im Vordergrund, da diese in den kommenden Jahren verstärkt im Bereich der biomedizinischen Analytik sowie der klinischen Diagnostik benötigt werden und somit kommerziell Erfolg versprechend sind [Col1997]. Hier haben SAW Biosensoren aufgrund ihres niedrigen Stückpreises vor allem im Vergleich mit optischen Sensoren (z. B. auf der Basis von SPR-Technologie) einen entscheidenden Vorteil. Darüber hinaus können SAW Sensoren mit günstigen und einfachen elektronischen Komponenten betrieben werden, was die Kosten pro zusätzlichen Probenkanal gering hält. SAW Sensoren eignen sich somit für die Entwicklung von Mehrkanal- und arraybasierten Sensorsystemen, wohingegen z. B. optische Sensorsysteme aufgrund der hohen Kosten für den Sensorkopf meist nur als quasi parallele Sensorsysteme angeboten werden (vergleiche Kapitel 1.1.3 und 1.2). Die Möglichkeit, SAW Sensoren über Hochfrequenztechnik remote auszulesen [Leo2004], ermöglicht weitere Einsatzgebiete, wie z. B. implantierbare SAW Sensorsysteme [Tan2006].

Um jedoch ein marktnahes Sensorsystem zu entwickeln, genügt es nicht, lediglich den SAW Sensor an sich zu betrachten. Hierfür ist neben dem eigentlichen Sensor auch die Entwicklung der Sensorperipherie sowie der Fluidik des Systems zu berücksichtigen. Eine geeignete fluidische und elektrische Schnittstelle für einen Sensor zu entwickeln stellt eine Herausforderung dar, welche häufig vernachlässigt wird [Lec2001]. Besondere Bedeutung kommt dabei dem Sensorgehäuse zu. Da SAW Senso-

ren klein und empfindlich sind, sollten sie vor direktem Zugriff und Verschmutzung geschützt werden. Dies geschieht am besten über ein Sensorgehäuse, welches neben der elektrischen Kontaktierung auch für die Zuführung der Fluide an die sensitiven Bereiche des SAW Sensors sorgt und den Sensor mechanisch schützt.

Einen weiteren wichtigen Aspekt bei der Entwicklung eines geeigneten Sensorgehäuses stellt die Möglichkeit dar, die empfindlichen Bereiche des SAW Sensors auch nach der Einbettung in das Gehäuse zugänglich zu halten. Dadurch bleibt die Oberfläche für eine Oberflächenmodifikation oder eine abschließenden Beschichtung erreichbar. Im Rahmen dieser Arbeit wurden SAW Sensoren mit wellenführenden Polymeren zur Anregung von Lovemoden beschichtet (vergleiche hierzu Kapitel 4.7). Auf einer solchen wellenführenden Schicht sollte in einem abschließenden Beschichtungsprozess eine dünne Goldschicht abgeschieden werden, die es ermöglichen würde, Leitfähigkeitseinflüsse von der akustischen Welle abzuschirmen (vergleiche hierzu Kapitel 4.8).

In der Literatur sind verschiedene Gehäusekonzepte für SAW Biosensoren beschrieben, von denen einige auch die Integration der Sensorfluidik beschreiben. Einige wichtige Arbeiten sollen im Folgenden dargestellt werden (siehe hierzu auch [Län2008]):

- In [Sak2007] wird ein SAW Biosensor beschrieben, welcher mit einem Fluidiksystem aus Polyimid ausgerüstet wird. Das System ist für die Detektion von DNA ausgelegt.
- In [Col2005] wird eine passive periphere Fluidik für einen SAW Biosensor beschrieben, welche aus dem Resist SU-8 photolithographisch direkt neben den IDT-Strukturen auf dem Substrat erzeugt wird. Um die Strukturen zu passivieren, werden sie nach der Fertigung mit Parylen beschichtet. Sensor und Fluidik werden über einen stereolithographisch hergestellten Adapter mit einem peripheren Fluidiksystem verbunden, welches aus Ventilen und Pumpen besteht. Ein Nachteil des beschriebenen Systems ist die Tatsache, dass die Oberfläche des SAW Sensors bereits zu einem sehr frühen Fertigungsstadium verschlossen ist. Somit können nur Oberflächenmodifikationen zum Einsatz kommen, welche über die Fluidik durchgeführt werden können.



- Ein ähnlicher Ansatz wird in [Fra2004] beschrieben. Hier wird ein SAW Biosensor auf einem Substrat aus  $\text{LiTaO}_3$  ebenfalls durch eine passive photolithographisch hergestellte Fluidik auf dem Substrat ergänzt. Allerdings wird die Oberfläche des SAW Sensors erst am Ende des Fertigungsprozesses durch Aufkleben eines Deckels aus Glas geschlossen, die Oberfläche bleibt somit bis zuletzt zugänglich für Oberflächenmodifikationen.
- In [Bla2006; Rap2007a] wird ein Konzept vorgeschlagen, für welches ein einzelner SAW Sensor in ein polymeres Gehäuse eingebettet wird. Die im Gehäuse eingearbeiteten mikrofluidischen Kanäle können durch fluidische male/female-Stecker verbunden und an eine periphere Fluidik angeschlossen werden. Dieser Ansatz erlaubt die Verbindung mehrerer gehäuster SAW Sensoren mit unterschiedlicher Oberflächenmodifikation zu Sensorarrays. Die Herstellung der Gehäuse durch Mikro-Spritzguss macht die Bauteile kostengünstig [Rap2007a]. Ein Nachteil des Ansatzes besteht auch hier darin, dass die Oberfläche des SAW Sensors nach der Einbettung nicht mehr zugänglich ist.
- In [Gro2007; Jos2005] werden Messungen mit dem SAW Biosensorsystem S-Sens vorgestellt. Das System umfasst fünf Delayline SAW Sensoren auf einem Quarz-Substrat, welche wahlweise mit Gold oder  $\text{SiO}_2$  als Oberfläche für biochemische Modifikationen erhältlich sind. Nachteilig ist, dass die fünf SAW Sensoren auf demselben Substrat ausgeführt werden. Diese müssen für Sensoranwendungen aufwendig fluidisch getrennt und dann in Reihe geschaltet werden. Dies geschieht durch eine passive Flusszelle aus Silikon, die auf das Substrat gedrückt wird. Die dabei entstehenden Volumina über den jeweiligen SAW Sensoren weisen Werte von etwa  $6 \mu\text{l}$  pro Sensor auf. Durch die großen geometrischen Abmessungen der SAW Strukturen wird das Gesamtbauteil sehr groß und bedingt durch die Kosten des Substratmaterials vergleichsweise teuer, weswegen die SAW Sensoren mehrfach verwendet werden sollten. Darüber hinaus macht die Verwendung von Delayline SAW Sensoren den Einsatz eines Oszillatorschaltkreises unmöglich, weshalb für die Auswertung der SAW Sensoren auf eine Phasendetektion zurückgegriffen werden muss (vergleiche Kapitel 3.2.2).

Allgemein sind diese Systeme auf experimentelle Untersuchungen im Labormaßstab ausgelegt. Die Systeme sind aufwendig in der Herstellung und daher kostenintensiv, so dass sie im Allgemeinen als Mehrwegkomponenten ausgelegt sind. Eine Alternative hierzu stellen die Arbeiten von Rapp et al. dar, da das vorgestellte System bereits auf Einwegartikel ausgelegt ist und über Massenfertigungsverfahren herstellbar ist [Rap2007a]. Ein Nachteil dieses bisher verwendeten Systems stellt die Tatsache dar, dass die empfindlichen Bereiche des SAW Sensors nach der Einbettung in die Gehäusestruktur nicht mehr direkt für eine Oberflächenmodifikation zur Verfügung stehen. Der Großteil der in der Literatur beschriebenen System weist diesen Nachteil ebenfalls auf.

## 4.2 ENTWICKLUNG EINES NEUEN SENSORGEHÄUSES

### 4.2.1 Anforderungen an das Sensorgehäuse

Durch die Einbettung eines SAW Sensors in ein Gehäuse soll ein einwegtauglicher SAW Biosensorchip realisiert werden. Dieser ist für einen späteren Anwender wesentlich leichter zu handhaben als der reine SAW Sensor, da das Gehäuse die empfindlichen Bereiche des Bauteils gegen Berührung und Verschmutzung schützt. Es stellt zudem einen definierten Kanal bereit, der eine klare Fluidführung garantiert. Auf diese Weise kann eine eindeutige Trennung von fluidischer und elektrischer Kontaktierung des Sensors erreicht werden. Kleinere Kanalabmessungen ermöglichen zudem einen geringeren Probenverbrauch und schnellere Messungen. Die elektrische Anbindung des SAW Sensors an die Elektronik soll über das Gehäuse erfolgen, allerdings nicht mehr über kapazitive Kopplung. Diese hat sich in der praktischen Anwendung in der Biosensorik als unvorteilhaft erwiesen [Län2006].

Im Hinblick auf einen angestrebten Einsatz des Systems im Bereich der biochemischen oder medizinischen Forschung ist der SAW Biosensorchip als Einwegkomponente (engl. disposable) ausgelegt. Hieraus leiten sich für den Aufbau des SAW Biosensorchips und die verwendeten Komponenten folgende Forderungen ab: Das

Gehäuse des Sensors muss in Massenfertigungsverfahren günstig hergestellt werden können und das Einbetten des SAW Sensors in das Gehäuse muss automatisierbar sein. Darüber hinaus soll die Möglichkeit eines Sensorarrays geschaffen werden [Rap1994; Bar1998a]. Hierbei ist vor allem eine kompakte und flexible Methode zur Verbindung der einzelnen SAW Biosensorchips notwendig. Die Sensoren sollen einzeln verkapselt werden, so dass sie auch später einzeln prozessiert werden können, z. B. während einer Oberflächenmodifikation. Der große Vorteil dieser Häusung einzelner SAW Sensoren liegt in der höheren Ausbeute. So werden nach jedem Verfahrensschritt immer nur jene SAW Biosensorchips weiterprozessiert, welche die gestellten Funktionskriterien aufweisen. Es ist mithin nicht notwendig, eine gewisse Anzahl funktionierender SAW Sensoren auf dem Wafer nebeneinander vorfinden zu müssen. Ebenso wenig ist es notwendig, nicht funktionierende SAW Sensoren weiterzuprozessieren: Wurde ein Sensor in einem Prozessschritt zerstört, so kann er einfach aus der Fertigungskette entfernt werden. Die SAW Biosensorchips sollen erst unmittelbar vor der Messung zu einem Array zusammengesetzt werden.

Die Oberfläche der SAW Biosensorchips ist auch nach der Einbettung in das Gehäuse für Oberflächenbehandlungen (wie z. B. eine Plasmabehandlung) zugänglich. Im Rahmen dieser Arbeit sollen SAW Biosensorchips mit Parylen C als wellenführendem Polymer beschichtet werden, um Lovemoden anzuregen. Auf dieser Schicht soll zusätzlich eine dünne homogene Goldschicht abgeschieden werden. Eine solche Schicht würde es erlauben, die elektrischen Eigenschaften des Umgebungsmediums von der akustischen Welle abzuschirmen. Dabei geht es in erster Linie um die Einflüsse von Dielektrizität und Leitfähigkeit (vergleiche Gleichung 2.6). Die starke Abhängigkeit von diesen Einflussfaktoren stellt ein schwerwiegendes Problem beim Einsatz von SAW Resonatoren in Flüssigkeit dar. Bei Versuchen im Labormaßstab kann durch geeignete Wahl von Trägermedium und Analyt eine quasi angegliche Leitfähigkeit sichergestellt werden (vergleiche hierzu auch Kapitel 5.2). Dies ist bei einer realen Anwendung hingegen überaus schwierig. In realen Anwendungen, so z. B. bei einer Detektion von Analyten aus Serum oder Vollblut, wird daher der Einfluss der Leitfähigkeit auf das Gesamtsignal immer einen Einfluss haben. Gold stellt außerdem eine

sehr gute Oberfläche für eine biochemische Funktionalisierung dar, da Verfahren auf der Basis von Thiolchemie zur Anwendung kommen können [Col2005].

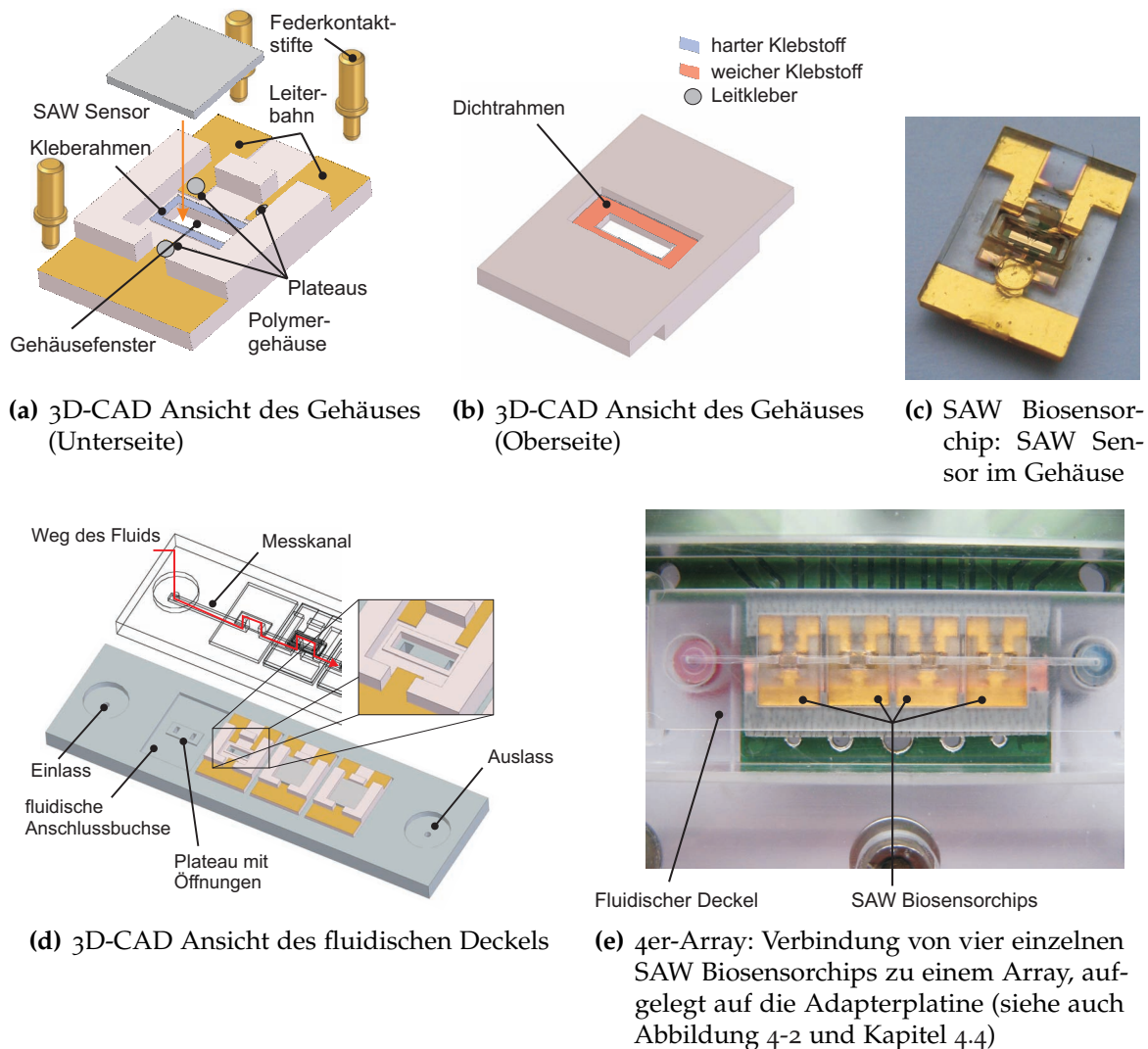
Delayline SAW Sensoren umgehen dieses Problem dadurch, dass die freie Verzögerungsstrecke mit einer homogenen Masseschicht, meist aus dem gleichen Material, aus dem auch die Interdigitaltransducer bestehen, auf Masse gelegt wird, wodurch unterschiedliche Leitfähigkeiten in der Flüssigkeit kurzgeschlossen werden. Die Abschirmung von Leitfähigkeits- und Dielektrizitätseinflüssen für SAW Resonatoren in Flüssigkeit ist bisher noch nicht gelungen.

#### 4.2.2 Gehäuse und fluidischer Deckel zur Generierung von flexiblen Sensorarrays

Abbildung 4-1 zeigt das neue Gehäusekonzept. Es besteht aus zwei Komponenten: dem Gehäuse mit eingeklebtem SAW Sensor (im Folgenden als SAW Biosensorchip oder kurz Chip bezeichnet) und dem fluidischen Deckel.

Die Unterseite des Gehäuses ist in Abbildung 4-1 a gezeigt. Das wichtigste Merkmal des Gehäuses ist das Gehäusefenster (Länge 3.1 mm, Breite 1 mm, Höhe 0.5 mm, effektives Probenvolumen über dem Sensor 1.55  $\mu\text{l}$ ), durch welches die empfindlichen Bereiche der Oberfläche des SAW Sensors auch nach der Häusung zugänglich sind. Da nur diese Bereiche später mit dem Analyten in Kontakt kommen sollen, muss dafür gesorgt werden, dass die Flüssigkeit nicht aus dem Gehäusefenster austritt. Hierfür wird das Fenster mit dem sogenannten Kleberahmen umrahmt (Stegbreite 300  $\mu\text{m}$ , Steghöhe 100  $\mu\text{m}$ ). Dieser Rahmen wird mit einem harten Klebstoff benetzt, welcher nach der Einbettung den SAW Sensor fixiert und sicherstellt, dass ein Fluid nicht aus dem Gehäusefenster austreten kann. Das effektive Probenvolumen über dem Sensor entspricht dem Innenvolumen des Gehäusefensters und ist mit 1.55  $\mu\text{l}$  geringer als das effektive Probenvolumen der Flusszelle mit 4.8  $\mu\text{l}$  (vergleiche Kapitel 3.3). Dieser Wert kann bei Bedarf durch weitere Reduktion, z. B. der Höhe des Gehäusefensters, bis zu einem Wert von ca. 150 nl reduziert werden.

Für die elektrische Kontaktierung des SAW Sensors weist das Gehäuse drei Plateaus auf, deren Größe an die geometrische Abmessung der Koppelpads des SAW Sensors



**Abb. 4-1:** Ansichten des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Gehäuses und des fluidischen Deckels

angepasst ist (siehe 4-1 a). Die Plateaus sind um  $100\ \mu\text{m}$  erhöht, wodurch der SAW Sensor auf ihnen wie auf einem Dreifuß stabil gelagert ist. Auf diese Plateaus werden durch einen Sputtervorgang Goldleiterbahnen aufgebracht, welche die Plateaus mit großflächigen Kontaktstellen am Rand des Gehäuses verbinden. Die elektrische Verbindung des SAW Sensors mit dem Gehäuse erfolgt mit Hilfe eines Leitklebers, die elektrische Verbindung des Gehäuses mit der Sensorelektronik erfolgt auf der Außenseite des Gehäuses über Federkontaktstifte.

Die Oberseite des Gehäuses ist in Abbildung 4-1 b gezeigt. Das Fenster ist auf dieser Seite mit einem Dichtrahmen umgeben. Hierbei handelt es sich um eine Kavität

(Länge 4.7 mm, Breite 2.2 mm, Tiefe 0.4 mm), welche mit einem weichen Klebstoff gefüllt wird. Dieser Klebstoff wird ausgehärtet und dient bei leichter Kompression als Dichtlippe. Auf diese Weise lassen sich Flüssigkeiten ins Gehäusefenster übertragen. Ein fertiger SAW Biosensorchip ist in Abbildung 4-1 c gezeigt.

Für einen Betrieb in Flüssigkeit muss das Gehäusefenster beprobt und verschlossen werden. Dies geschieht über den fluidischen Deckel (siehe Abbildung 4-1 d). Auf der Oberseite dieses fluidischen Deckels befinden sich vier fluidische Anschlussbuchsen, welche die Verbindung von vier SAW Biosensorchips zu flexiblen Arrays ermöglichen (sogenannte 4-er Arrays). Die Anzahl der fluidischen Anschlussbuchsen kann dabei prinzipiell auf nahezu beliebige Werte erweitert werden. Im Rahmen dieser Arbeit kommt neben dem beschriebenen fluidischen Deckel für vier SAW Biosensorchips (4-er Array) ein erweiterter Deckel mit acht Anschlussbuchsen zum Einsatz (8-er Array, siehe Kapitel 5.3.1). Die Anschlussbuchsen bestehen jeweils aus einer leichten Vertiefung, die der Außenkontur der SAW Biosensorchips angepasst ist. In der Mitte dieser Vertiefungen erhebt sich jeweils ein Plateau mit zwei Öffnungen, welches das Gegenstück zum Dichtrahmen auf der Oberseite des Gehäuses bildet. Wird ein SAW Biosensorchip auf eine fluidische Anschlussbuchse gelegt und leicht angedrückt, so ergibt sich eine dichte, aber lösbare fluidische Verbindung zwischen fluidischem Deckel und SAW Biosensorchip. Die vier Anschlussbuchsen werden durch den Messkanal verbunden, einem fluidischen Kanal, der die zu analysierenden Flüssigkeiten von einem SAW Biosensorchip zum nächsten transportiert. An jeder Anschlussbuchse wird die Flüssigkeit dabei aus dem fluidischen Deckel in das Gehäusefenster des angeschlossenen SAW Biosensorchips, über die Oberfläche des SAW Sensors und zurück in den Messkanal geleitet. Über die gesamte Länge hat der Messkanal die gleichen geometrischen Maße (Breite 1 mm, Höhe 0.5 mm), auch in den Gehäusefenstern. Das ist von Vorteil, weil Veränderungen im Kanalquerschnitt häufig als Quellen und Senken von Luftblasen fungieren und Ursache für nicht laminare Strömungsprofile sein können. Der fluidische Deckel wird über Hohlschrauben und geflanschte Teflonschläuche (Innendurchmesser 0.5 mm oder 0.8 mm) am Ein- und Auslass mit der peripheren Fluidik verbunden. Abbildung 4-1 e zeigt ein 4er-Array

und die dazugehörige Adapterplatine.

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten fluidischen Deckel wurden in Stereolithographie hergestellt, wodurch der Messkanal bereits innen liegend gefertigt werden konnte. Das Bauteil wurde jedoch so entworfen, dass es auch durch Spritzguss hergestellt werden kann. Hierbei muss lediglich nach erfolgter Abformung durch Aufbenden einer planen Polymerfolie (bestehend aus dem gleichen Polymer welches im Spritzguss verwendet wurde, Dicke etwa 300  $\mu\text{m}$  [Pet2004]) der Messkanal geschlossen werden.

### 4.3 AUSWAHL GEEIGNETER KLEBSTOFFE UND APPLIZIERUNGSVERFAHREN

Als materialschlüssiges Fügeverfahren, das es ermöglicht, nahezu jede Materialkombination zu verbinden, stellt das Kleben eine der wichtigsten Technologien in der Fertigung dar. Darüber hinaus ermöglichen Klebstoffe die Herstellung von material- und formschlüssigen Dichtfugen. Vorteile einer Klebung sind meist sehr gleichmäßige Spannungsverteilungen, geringe Bauteilbelastungen bei kalthärtenden Klebstoffen, beliebige Kombinierbarkeit von Materialien sowie hohe Festigkeiten bei geringem Gewicht. Als Nachteile sind die Kriechneigung und damit die Veränderung von Verklebungen unter hoher Beanspruchung über die Zeit zu nennen. Außerdem ist die zeitkritische Prozessführung bei Klebevorgängen zu beachten [Hab2002].

#### 4.3.1 Grundtypen von Klebstoffen

Klebstoffe sind Polymere, die an einer vorgesehenen Stelle auspolymerisieren (abbinden) und somit eine Verbindung zwischen zwei Oberflächen herstellen. Man unterscheidet dabei physikalisch und chemisch abbindende Systeme. Neben den Härtingsmechanismen steht vor allem das Grundpolymer des Klebstoffes, die sogenannte Matrix, im Vordergrund, da sie entscheidend die Eigenschaften der Klebung prägt.



### *Physikalisch abbindende Systeme*

Physikalisch abbindende Systeme bestehen aus einem Polymer, das in einem Lösungsmittel gelöst ist (z. B. PMMA in Aceton). Verdunstet das Lösungsmittel, polymerisiert der Kunststoff aus. Ebenfalls wichtige Vertreter sind die sogenannten Schmelzklebstoffe. Diese werden in warmem Zustand aufgetragen und stellen die materialschlüssige Verbindung beim Erkalten her. Es sind meist 1-Komponenten-Systeme, die keine weitere chemische Reaktion und somit keine weiteren Reaktionsprodukte und damit verbundene Veränderung der Eigenschaften verursachen. Schmelzklebstoffe sind auch als chemisch abbindendes System in Form sogenannter Reaktionsschmelzklebstoffe erhältlich.

### *Chemisch abbindende Systeme*

Diese Systeme werden allgemein auch als Reaktionsklebstoffe bezeichnet. Sie bestehen meist aus einem mehrkomponentigen System, dessen Bestandteile chemisch oder mechanisch getrennt sind. Eine typische chemische Trennung ist das Schützen der reaktiven Gruppen, eine typische mechanische Trennung ist das Ausliefern der Komponenten in zwei getrennten Gebinden zur Mischung. Es existieren kalt- und warmhärtende Reaktionsklebstoffe. Eine weitere Variante sind die sogenannten pressure sensitive adhesives, welche als dauerklebriger Film unter Druck gut benetzen und somit eine Verklebung herstellen. Ein solches Klebstoffsystem ist beispielsweise unter dem Namen Tesafilm bekannt (tesa AG, Deutschland, [www.tesa.de](http://www.tesa.de)).

Bei den chemisch abbindenden Klebstoffen unterscheidet man drei Reaktionstypen [Hab2002]:

- Polymerisationsreaktionen, bei denen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen innerhalb der Monomere gelöst und die Monomere auf diese Weise untereinander verknüpft werden. Eine wichtige Vertretergruppe dieser Klebstoffe sind die Cyanacrylatklebstoffe. Dies sind Klebstoffe, die unter Einwirkung von (Luft-)Feuchtigkeit aushärten. Sie sind in unterschiedlichen Varianten unter der Bezeichnung „Sekundenkleber“ im Handel erhältlich. Als Basispolymere kommen neben PC, PSU, PMMA, Polyurethan (PUR) und Polystyrol (PS) auch



zahlreiche andere Kunststoffe, wie z. B. fluorierte Kohlenwasserstoffe oder Silikone in Frage.

- Polyadditionsreaktionen, bei denen Monomere nicht durch die Aufbrechung von Mehrfachbindungen, sondern durch die Anlagerung reaktiver Moleküle und der Wanderung von Wasserstoff-Atomen verbunden werden. Die meisten dieser Klebstoffe gehören in die Gruppe der Epoxid-Klebstoffe, deren Grundbaustein die hochreaktive Epoxygruppe darstellt. Grundpolymere sind z. B. PP oder Polyimid (PI).
- Polykondensationsreaktionen, bei denen die Verknüpfung einzelner Monomere durch die Abspaltung von Wasser, einer Säure oder eines Alkohols erfolgt. Bekannte Vertreter dieser Gruppe sind z. B. einkomponentige Silikonklebstoffe, die unter Einfluss von Luftfeuchtigkeit aushärten und dabei eine Säure, meist Essigsäure, bilden.

#### *Leitklebstoffe*

Leitklebstoffe werden unterschieden in ungefüllte und gefüllte Klebstoffe. Bei ungefüllten Leitklebstoffen besteht die Polymermatrix aus einem leitfähigen Polymer, es sind somit keine weiteren Zusätze notwendig. Bei gefüllten Leitklebstoffen entsteht die Leitfähigkeit erst durch Zumischung von leitfähigen Partikeln. Je nach Material, Füllgrad und äußerer Kraftbeaufschlagung kann dabei zwischen anisotroper und isotroper Leitfähigkeit gewählt werden [Hab2002]. Als Füllmaterialien kommen dabei häufig Metallpartikel zum Einsatz, die aus Gold, Silber oder Kupfer bestehen.

#### *Strahlungshärtende und strahlungsinduzierte Klebstoffe*

Diese Klebstoffe werden als 1-Komponenten-Systeme angeboten, deren Polymerisation durch Bestrahlung bei einer definierten Wellenlänge gestartet wird. Dies geschieht durch das lichtinduzierte Abspalten von Schutzgruppen an einem dem Polymer beigemischten Starter (sog. Photoinitiatoren). Man unterscheidet strahlungshärtende Klebstoffe, die sofort nach Bestrahlung aushärten (meist innerhalb weniger Sekunden) und strahlungsinduzierte Klebstoffe, deren Polymerisation durch Belichtung

lediglich gestartet wird. Die Aushärtung erfolgt dann ohne weitere Bestrahlung. Auf diese Weise ist es auch möglich, Teile zu fügen, die nicht oder zumindest nicht im geforderten Wellenlängenbereich optisch transparent sind. Die Klebstoffe weisen gute thermische und mechanische Eigenschaften auf und erlauben das nahezu spannungsfreie Fügen wärmeempfindlicher Teile [Els2002a]. Daher haben sich diese Klebstoffe in der Elektronik zur Verbindung empfindlicher Bauteile etabliert [Wal2005].

#### 4.3.2 Applizierungsverfahren

Das Aufbringen des Klebstoffes auf die Oberfläche kann durch verschiedene Techniken realisiert werden. Im Vordergrund stehen dabei meist Aspekte der Automatisierbarkeit und der Reproduzierbarkeit. Vor allem in der Mikrosystemtechnik haben sich das Kammer- und das Kapillarklebeverfahren etabliert.

##### *Kammerkleben*

Das Kammerklebe-Verfahren (auch als Injektionskleben bezeichnet [Els2002b]) kann überall dort zum Einsatz kommen, wo ebene Flächen miteinander verklebt werden müssen, in welche Kanal- oder Kammerstrukturen eingearbeitet werden können [Maa1996]. Diese Kanäle werden nach dem Fügen der beiden Teile mit Klebstoff geflutet. Dabei wird so lange am Eingang des Systems Klebstoff unter Druck zugeführt, bis Klebstoff am Ausgang des Systems wieder austritt. Das Verfahren ist für Prototypenfertigung sehr gut einsetzbar, lässt sich aber für die Fertigung von großen Stückzahlen nur sehr schlecht automatisieren.

##### *Kapillarklebeverfahren*

Das Kapillarklebeverfahren nutzt die Neigung einer Flüssigkeit, durch Kapillarkraft in einen enger werdenden Spalt zu kriechen [Ger1999; Maa1996]. Die zu verklebenden Bauteile werden dabei gefügt und der Fügespalt dann von außen so lange mit Klebstoff gefüttert, bis der Spalt komplett gesättigt ist. Das Kapillarkleben ist ein geeignetes Fügeverfahren für die Fertigung einer Kleinserie [Els2002b]. Der Nachteil

dieses Verfahrens liegt in der schlechten Automatisierbarkeit und der aufwendigen Prozesskontrolle. So muss z. B. das Fortschreiten der Klebstofffront optisch kontrolliert werden, was nur möglich ist, wenn die Teile optisch transparent und der Klebstoff eingefärbt ist.

#### *Drucktechniken*

Unter Drucktechniken versteht man zumeist Sieb- bzw. Schablonendruck. Beim Siebdruck wird ein Sieb, auf welches Klebstoff aufgerakelt wird, durch eine Metallmaske auf ein Substrat gedrückt. Das Verfahren eignet sich hervorragend für große Stückzahlen und große Flächen. Nachteilig ist der direkte Flächenkontakt, wodurch es beim Abziehen des Gitters zu Fadenriss und ungleichmäßigen Flanken kommt [Ort1995]. Dem Siebdruck sehr ähnlich ist der Schablonendruck, der ohne ein Sieb arbeitet. Die Nachteile der beiden Techniken sind vergleichbar, beide eignen sich nur für die Aufbringung dickerer Klebstoffschichten (im Bereich mehrere hundert  $\mu\text{m}$ ) [Ort1995].

#### *Pin-Transfer-Technik*

Diese auch als Stempel-Technik bezeichnete Form des Klebstoffauftrages stellt eine einfache Alternative zu Drucktechniken dar. Dabei wird ein konturierter Stempel in ein glattgerakeltes Klebstoffbad gesenkt und anschließend auf die Oberfläche eines Substrates abgesetzt, wodurch eine konturgetreue Abbildung der Stempelform entsteht. Da die Reproduzierbarkeit des Verfahrens gemessen am notwendigen Aufwand sehr gut ist, wird es häufig zur Applizierung speziell angepasster Leitkleber für elektronische Schaltungen verwendet [Ort1995].

#### *Härterlack-Systeme*

Hierbei handelt es sich um 2-Komponenten-Systeme, deren Bestandteile jeweils auf eines der beiden zu fügenden Teile aufgebracht werden. Der Start der Polymerisation erfolgt im Moment des Fügens. Die erste Komponente besteht aus einem reaktionsträgen Gemisch aus Monomer und Beschleuniger, die zweite Komponente

aus einem Aktivator mit einem flüchtigen Lösungsmittel. Da die Vermischung der beiden Komponenten lediglich auf Diffusion basiert, sind Schichten über 300 µm nicht verlässlich zu verkleben [Els2002c].

### *Diffusionskleben*

Dieses Verfahren wird auch als Lösungsmittelbonden bezeichnet. Hierbei werden zwei Kunststoffe mit Lösungsmittel beaufschlagt und unter Kraft gefügt. Das Lösungsmittel muss beide Kunststoffe lösen können, die Anbindung erfolgt chemisch (über Polymerisation, Polykondensation oder Polyaddition) oder physikalisch (Kontaktklebstoffe). Der Nachteil dieses Verfahrens ist, dass noch lange nach der Verklebung Lösungsmittel aus den Komponenten ausgast [Die1988].

### *Dispensen*

In der industriellen Umsetzung hat das Dispensen von Klebstoff für Serienfertigungen mittlerweile den größten Stellenwert eingenommen. Das Dispensen von Klebstoff in Form von Tropfen oder Linien (auch Raupen genannt) stellt die reproduzierbarste und flexibelste Form des Klebstoffauftrags von kleinen Mengen Klebstoff dar [Ort1995]. Hierbei wird der Klebstoff auf eines der beiden zu fügenden Teile aufgebracht und die Teile im Anschluss definiert aufeinander gesetzt. Nachteilig an diesem Verfahren ist der erhöhte technische Aufwand durch den Einsatz von Dispensier-Systemen und Positioniereinheiten. Die am häufigsten eingesetzten Verfahren für die Erzeugung von Klebstofftropfen lassen sich dabei in zwei Gruppen einteilen: volumenfördernde und druckfördernde Verfahren.

Die volumenfördernden Verfahren zielen darauf ab, Klebstoffe ohne Aufbringen von Druck zu fördern. Auf diese Weise kann Blaseneinschluss und das ungewollte Entmischen von Mehrkomponentensystemen verhindert werden. Realisiert wird eine Volumenförderung z. B. über einen Verdrängerkolben, eine Peristaltikpumpe oder über die Volumenförderung durch eine Serie von Kammern, ähnlich dem Wirkprinzip einer Mikropumpe [Gau2003]. Der entscheidende Nachteil dieser Verfahren ist, dass der Klebstofftropfen auf eine Oberfläche abgesetzt werden muss, da ein selbstständiges

Einschnüren oder Abreißen des Tropfens am Ausgang der Fördereinheit nicht stattfindet. Man spricht bei diesen Verfahren daher auch von sogenannten berührenden Verfahren. Der entscheidende Nachteil dabei ist, dass unterschiedliche Klebstoffe auf unterschiedlichen Oberflächen verschieden benetzen. Somit muss für jede Materialkombination eine neuerliche Parameteruntersuchung für die sich einstellende Tropfengröße durchgeführt werden.

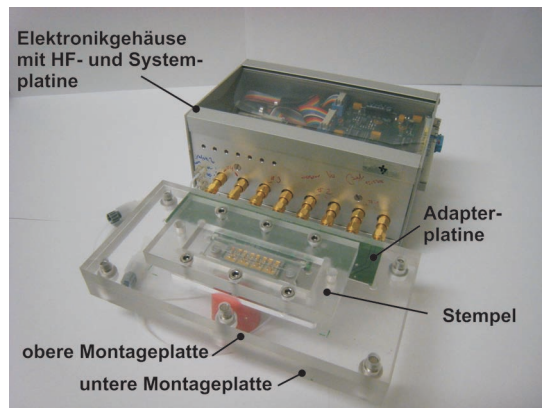
Im Gegensatz zur Volumenförderung zielt die Druckförderung auf ein selbstständiges Abschnüren des Klebstofftropfens an der Spitze der Fördereinheit ab. Der Klebstoff wird freifliegend auf die Oberfläche des Substrates appliziert, wodurch die Materialwahl der Oberfläche nicht auf die erzeugte Tröpfchengröße rückwirkt. Dieses als Jet-Prinzip bezeichnete Förderungssystem hat sich als reproduzierbare und hochflexible Form des Klebstoffauftrags bewährt [Har1996].

## 4.4 ENTWICKLUNG EINES SAW BIOSENSORARRAYS

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Arraysysteme entwickelt, ein System für vier SAW Biosensorchips (4er-Array) und ein System mit acht SAW Biosensorchips (8er-Array). Ein Gesamtsystem besteht dabei immer aus mehreren Komponenten. Das Herzstück des Arrays bildet der fluidische Deckel, der die Anzahl der SAW Biosensorchips festlegt. Die einzelnen SAW Biosensorchips werden über eine Adapterplatine mit eingelöteten Federkontaktstiften an die Hochfrequenzplatine (HF-Platine) verbunden, auf der die Oszillatoren untergebracht sind. Die Hochfrequenzplatine ist über ein Flachbandkabel mit der Systemplatine verbunden, die die RS232-Kommunikation mit dem Messrechner übernimmt.

### 4.4.1 4er-Sensorarray

Für das 4er-Array (siehe Abbildung 4-2) konnte auf Komponenten eines Systems zurückgegriffen werden, die bereits im Rahmen einer früheren Arbeit aufgebaut wurde [Bla2006]. Verwendet wurden dabei die Adapterplatine, die Hochfrequenzplatine so-



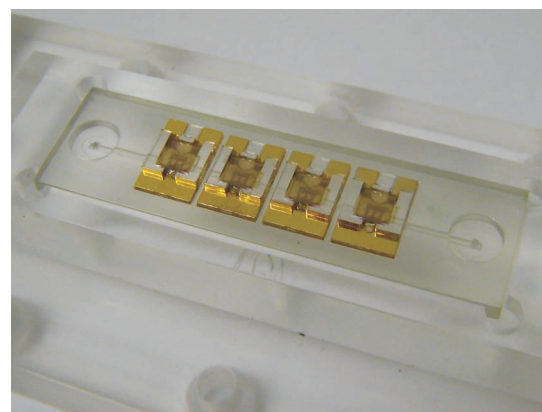
(a) Ansicht des 4er-Arrays



(b) Ansicht des 4er-Arrays, Aufsicht auf den Stempel mit fluidischem Deckel und eingelegten SAW Biosensorchips



(c) Ansicht des Stempels mit eingelegtem fluidischem Deckel und aufgelegten SAW Biosensorchips



(d) Detailansicht des Stempels mit eingelegtem fluidischem Deckel und aufgelegten SAW Biosensorchips

### Abb. 4-2: Ansichten des 4er-Arrays

wie die Systemplatine, es wurden lediglich die SAW Biosensorchips und der fluidische Deckel hinzugefügt (siehe Abbildung 4-2 a und b). Die Adapterplatine besteht aus einer einlagigen Platine, die die einzelnen Zuleitungen zu den SAW Biosensorchips durch Masseflächen gegeneinander isoliert. Hochfrequenz- und Systemplatine sind im Elektronikgehäuse untergebracht. Eine RS232-Schnittstelle verbindet das Elektronikgehäuse über ein konfiguriertes Flachbandkabel mit dem Messrechner.

Die Adapterplatine wird zwischen zwei Montageplatten aus PMMA geklemmt. Die obere der beiden Platten weist in der Mitte eine Öffnung (Länge 80 mm, Breite 26 mm) auf, durch die die SAW Biosensorchips auf die Adapterplatine aufgelegt werden

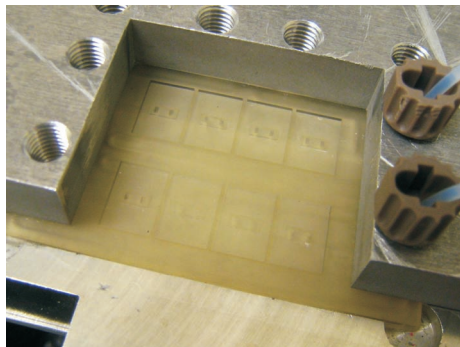
können. Der fluidische Deckel wird in eine dritte Platte aus PMMA, den sogenannten Stempel, eingelegt, der in seinen Außenabmessungen genau in die Öffnung der oberen Montageplatte passt (siehe Abbildung 4-2 c und d). Der Stempel wird in die obere Montageplatte eingeführt, angedrückt und über sechs Schrauben fixiert. Die genaue Position kann durch Unterlegen von Abstandsscheiben zwischen Stempel und obere Montageplatte exakt reproduziert werden. In dieser Position sind der fluidische Deckel und die SAW Biosensorchips zwischen Stempel und Adapterplatine durch leichten Vordruck eingeklemmt und somit dicht verbunden.

#### 4.4.2 8er-Sensorarray

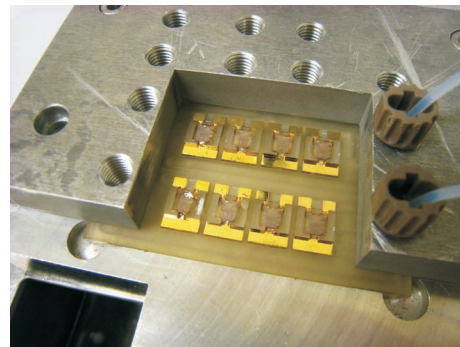
Neben dem 4er-Array wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein 8er-Array aufgebaut (siehe Abbildung 4-3). Zum Einsatz kam hierbei ein erweiterter fluidischer Deckel, für welchen die Strukturen zweier fluidischer Deckel des 4er-Arrays auf einem Bauteil fluidisch in Reihe geschaltet und um Kanalstrukturen für die Integration einer Mikrofluidik erweitert wurden (siehe hierzu Abbildung 4-3 a, b und Kapitel 5.3.1).

Im Gegensatz zur Adapterplatine des 4er-Arrays, bei der die Entkopplung der Hochfrequenzleiterbahnen durch zwischenliegende abschirmende Massenflächen in einer Ebene erfolgen kann, ist dies bei der Adapterplatine des 8er-Arrays aufgrund des beschränkten Bauvolumens nicht mehr möglich. Kritisch ist dies vor allem für die beiden hochfrequenzführenden Leiterbahnen eines einzelnen SAW Biosensorchips. Starkes Übersprechen der Leiterbahnen verhindert einen stabilen Betrieb der SAW Biosensorchips in Flüssigkeit. Daher wurde die Adapterplatine des 8er-Arrays als Multilayer-Stripline-Platine ausgelegt. Eine solche Platine ermöglicht es, die beiden Hochfrequenzleiterbahnen eines SAW Biosensorchips auf jeweils unterschiedliche Layer der Platine zu legen und zwischen ihnen eine abschirmende geschlossene Massefläche einzuziehen. Auf diese Weise kann eine ausreichend gute Abschirmung der beiden Hochfrequenzleiterbahnen eines SAW Biosensorchips erreicht werden. Die Abschirmung von einem SAW Biosensorchip zum nächsten ist weniger kritisch, da die Bauteile niemals gleichzeitig aktiv sind, sondern durch Multiplexen nachei-

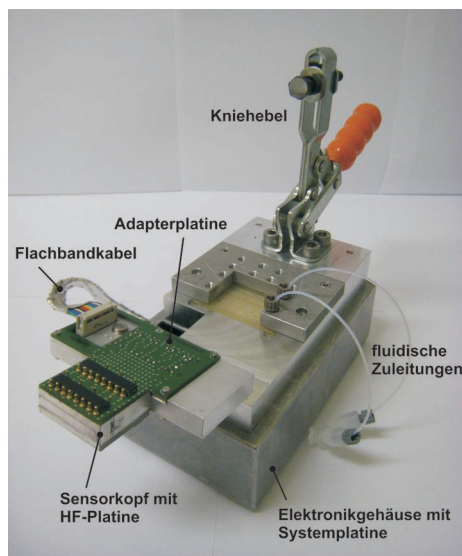




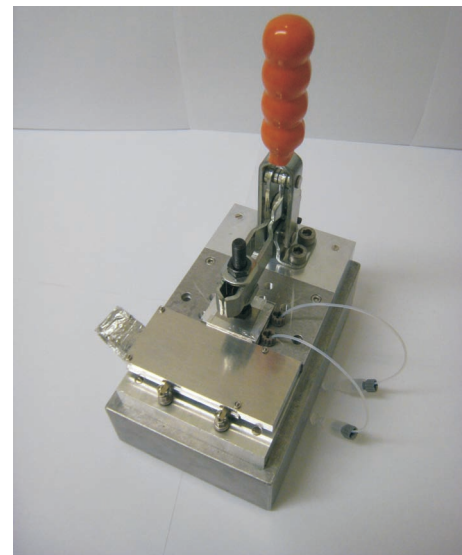
(a) Ansicht des erweiterten fluidischen Deckels, vergleiche auch Kapitel 5.3.1



(b) Ansicht des erweiterten fluidischen Deckels mit eingelegten SAW Biosensorchips



(c) Ansicht des geöffneten 8er-Arrays



(d) Ansicht des geschlossenen 8er-Arrays

### Abb. 4-3: Ansichten des 8er-Arrays

inander an- und abgeschaltet werden [Rap1999]. Die Adapterplatine verbindet die Anschlussstellen für die SAW Biosensorchips mit der HF-Platine, welche im Sensorkopf untergebracht ist (siehe Abbildung 4-3 c, d). Die HF-Platine ist über ein Flachbandkabel mit der Systemplatine im Elektronikgehäuse verbunden. Auf der Rückseite des Gehäuses befindet sich eine RS232-Buchse für die Kommunikation mit dem Messrechner sowie eine Buchse für den Stromanschluss. Die Anpressung der SAW Biosensorchips an den fluidischen Deckel wird im 8er-Array durch einen Kniehebel realisiert.



## 4.5 AUTOMATISIERTE EINBETTUNG VON SAW SENSOREN IN POLYMERGEHÄUSE

### 4.5.1 Anforderung an die automatisierte Fertigung

Bereits in [Bla2006] wurde bestätigt, dass eine manuelle Einbettung von SAW Sensoren in Polymergehäuse schlecht reproduzierbar ist und starke Streuungen von Chip zu Chip nach sich zieht. Darüber hinaus ist sie sehr zeitaufwendig. Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher eine automatisierte Einbettung mit Hilfe einer automatisierten Fertigungsvorrichtung erfolgen. Dabei wurden folgende Anforderungen formuliert:

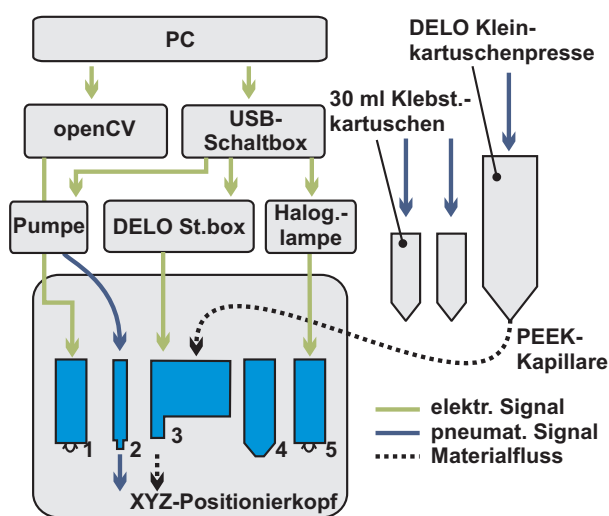
- Für das Befüllen des Dichtrahmens und die Benetzung des Kleberahmens wird eine Klebstoffapplikation benötigt. Hierfür sind Klebstofftropfen mit einem Dispensvolumen von circa 20 – 30 nl (Durchmesser etwa 300  $\mu\text{m}$ , Höhe etwa 200 – 300  $\mu\text{m}$ , Volumen berechnet unter Annahme einer Kugelkappe) notwendig.
- Es wird eine Klebstoffapplikation für Leitklebstoffe benötigt.
- Es wird eine Vorrichtung zum Bewegen und Positionieren von Bauteilen benötigt.
- Es wird eine Vorrichtung benötigt, die es erlaubt, die Position der einzelnen Bauteile während des automatisierten Fertigungsprozesses zu überprüfen.
- Alle eingesetzten Verfahren sollen einfach in einen industriellen Serienprozess übertragbar sein.

Als Klebstoff für die spannungsarme Verbindung von Sensor und Gehäuse empfehlen sich weiche, lichtinduziert härtende Epoxid-Kleber (vergleiche Kapitel 4.3.1). Diese Klebstoffe sind sehr einfach durch druckfördernde Dispensersysteme applizierbar (vergleiche Kapitel 4.3.2).

#### 4.5.2 Entwicklung eines automatisierten Fertigungssystems für SAW Biosensorchips

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte automatisierte Fertigungssystem für SAW Biosensorchips besteht aus mehreren Komponenten (siehe Abbildung 4-4), welche im Folgenden beschrieben werden.

##### XYZ-Positionierkopf



**Abb. 4-4:** Prinzipieller Aufbau der automatisierten Anlage zur Einbettung von SAW Sensoren in Gehäuse, 1 - Kamera, 2 - Vakuumpipette, 3 - DELO Dot-Ventil, 4 - Stempel für Leitkleber, 5 - Lichtleiter

Den Grundbaustein des gesamten Systems bildet ein automatisches Dosiersystem für Flüssigkeiten, ein sogenanntes Autodrop System (Microdrop, [www.microdrop.de](http://www.microdrop.de)). Es besteht aus einem hochpräzisen XYZ-Positionierkopf, mehreren piezogesteuerten Applikationsdüsen sowie einem pneumatischen System zur Befüllung dieser Düsen. Das Autodrop-System ist jedoch lediglich für die Applikation von wässrigen Lösungen oder Lösun-

gen mit niedriger Viskosität (im Bereich bis ca. 100 mPas) geeignet. Für die Applizierung von Klebstoffen, die meist weit höhere Viskositäten besitzen, eignet sich das System nicht. Verwendet wurde somit lediglich der XYZ-Positionierkopf, die übrigen Komponenten wurden stillgelegt. Der Positionierkopf hat eine Positioniergenauigkeit von 5  $\mu\text{m}$  bei einstellbarer Bewegungsgeschwindigkeit und -beschleunigung. Im Positionierkopf sind acht Bohrungen mit einem Durchmesser von je 10 mm für den Einbau von Werkzeugen und Komponenten vorgesehen (siehe Abbildung 4-7 a). Fest montiert ist eine Kamera, mit der die genaue Positionierung kontrolliert werden kann. Unter dem XYZ-Positionierkopf befindet sich ein montierter Tisch.

*DELO Dot-Ventil*

PARAMETER	EINHEIT	KB4552	KB554
Anwendungsgebiet	-	SAW einkleben	Dichtlippe
minimale Voraktivierungszeit <sup>1</sup>	s	3	2
Offenzeit (min. Voraktiv.) <sup>2</sup>	s	20	27
Bel.zeit bis Anfangsfestigkeit <sup>3</sup>	s	60	60
Aushärtung Endfestigkeit <sup>2,3</sup>	h	24	24
E-Modul	MPa	1100	100
Schrumpf	Vol%	3.7	3.8
Glasübergangstemperatur	°C	130	37
$\epsilon_r$ (1 MHz, 1 GHz)	-	3.9, 3.2	4, 3.2

<sup>1</sup> bei ca. 55  $\frac{\text{mW}}{\text{cm}^2}$  UVA Intensität

<sup>2</sup> 23 °C, normale Raumbelichtung

<sup>3</sup> nach Belichtung

**Tab. 4-1:** Ausgewählte Eigenschaften der Klebstoffe KB4552 und KB554 [DEL2006a]

Eine Möglichkeit, kleinste Klebstoffmengen hoch reproduzierbar abzugeben, bietet ein Ventil der Firma DELO Industrie Klebstoffe (Deutschland, [www.delo.de](http://www.delo.de)), das sogenannte DELO Dot-Ventil. Das Herzstück des Ventils ist ein piezoelektrischer Aktor, der durch Anlegen einer Spannung für kurze Zeit von seinem Ventilsitz gehoben wird und somit die Auslassöffnung freigibt (Jet-Prinzip, siehe Kapitel 4.3.2). Der unter Druck gehaltene Klebstoff wird dabei in kleinen Tropfen freifliegend auf eine Oberfläche geschossen. Dies ermöglicht das berührungslose Dispensieren des Klebstoffes auf alle Oberflächen und Geometrien.

Im Rahmen dieser Arbeit kamen die lichtaktivierbaren Klebstoffe DELO-Katiobond KB4552 und KB554 (siehe Tabelle 4-1) zur Anwendung, welche für den Betrieb mit dem DELO Dot-Ventil geeignet sind. Beide weisen gute Adhäsionskräfte auf den meisten Kunststoffen auf und sind im Bereich des sichtbaren Lichts voraktivierbar. Der merkliche Unterschied zwischen beiden Klebstofftypen liegt in ihrem Elastizitätsmodul: der KB554 ist duktiler, sein E-Modul beträgt nur etwa 10 % des E-Moduls von KB4552. Er eignet sich daher besonders als Klebstoff für die Dichtlippe („weicher Klebstoff“, siehe Abbildung 4-1), während der KB4552 als Klebstoff für den Kleberahmen verwendet

PARAMETER	EINHEIT	USB-GESTEUERT	RC-GESTEUERT
Ventilöffnung	‰	790	770-775
Pulslänge	µs	ca. 500	125
Komparatorstellwert	‰	-	800
Temperatur <sup>1</sup>	°C	56	58
Druck <sup>2</sup>	psi	24	52
Tropfenvolumen <sup>3,4</sup>	nl	55.76	12.14
Tropfendurchmesser <sup>3</sup>	mm	1.3	0.7
Standardabweichung <sup>4</sup>	%	12.24	12.09
Tropfhöhe <sup>5</sup>	µm	80	62

<sup>1</sup> Temperatur liegt im Inneren des DELO Dot-Ventils an

<sup>2</sup> 1 bar entspricht ca. 14.5 psi

<sup>3</sup> applizierte Tropfen optisch vermessen, Substratmaterial Polycarbonat

<sup>4</sup> bezogen auf das Volumen, gemessen aus 100 Proben

<sup>5</sup> bei gegebenem Tropfendurchmesser unter Annahme einer Kugelkappen-geometrie

**Tab. 4-2:** Ermittelte Parameter für die Verarbeitung der Klebstoffe KB4552 und KB554

wurde („harter Klebstoff“, siehe Abbildung 4-1).

Betrieben wird das DELO Dot-Ventil über eine USB-Schaltbox und eine von DELO gelieferte Steuerbox (siehe hierzu auch Anhang B). Für das Dispensieren von kleinsten Klebstofftropfen werden für die DELO-Steuerbox Pulse im Bereich um die 125 µs benötigt. Diese wurden über die USB-Steuerbox mittels einer speziell für diese Anforderung entwickelten Steuerung über ein RC-Glied realisiert (RC-gesteuerter Betrieb, siehe hierzu Anhang B). Für das Dispensieren größerer Tropfen konnte direkt eine softwaregesteuerte Einstellung der Schaltpulse über die USB-Steuerbox erfolgen (USB-gesteuerter Betrieb, siehe hierzu Anhang B). Wichtige Kenngrößen der Schaltpulse sind dabei die Pulslänge (sie repräsentiert die Öffnungslänge des Ventils) sowie die Pulshöhe (sie steuert den Öffnungshub des Ventils). Neben Höhe und Länge des Steuerimpulses nehmen der Druck auf die Klebstoffsäule und die Temperatur des Klebstoffes vor dem Ventil einen entscheidenden Einfluss auf die erreichbare Tropfengröße. Die Temperatur kann über eine eingebaute Heizwendel eingestellt werden, deren Sollwerte über ein Drehpotentiometer an der Steuerbox des DELO Dot-Ventils eingestellt werden kann.

Als ideale Parameter wurden für die Klebstoffe KB4552 und KB554 die in Tabelle 4-2 angegebenen Werte ermittelt. Abbildung 4-5 a zeigt ein Schachbrettmuster, welches im RC-gesteuerten Betrieb für den Klebstoff KB4552 erzeugt wurde (Klebstoff KB554 wurde mit den gleichen Parametern appliziert und erzeugte das gleiche Muster).

Das DELO Dot-Ventil wird von außen über eine Produktleitung mit Klebstoff unter Druck (im Bereich 3.2 bar) beprobt. Sie besteht aus einer Kapillare aus Polyetheretherketon (PEEK) mit einem Innendurchmesser von 1.6 mm. PEEK ist chemikalienresistent und bis zu Drücken von mehreren Hundert bar belastbar [Ker2006], die verwendete Kapillare der Firma Upchurch Scientific (USA, [www.upchurch.com](http://www.upchurch.com)) ist bis zu einem Druck von 276 bar spezifiziert. An die Produktleitung werden über einen Luer-Lock-Adapter direkt verschiedene handelsübliche 30 ml-Kleinkartuschen für Klebstoffe sowie eine lichtdicht verschließbare DELO Kleinkartuschenpresse angeschlossen, aus der der lichtaktivierbare Klebstoff gefördert wird.

#### *Vakuumpipette*

Ebenfalls über die USB-Schaltbox angesteuert wird ein 3-Wege-Ventil mit einer angeschlossenen Vakuumpumpe, die mit einer Vakuumpipette in der Anlage verbunden ist. Diese Vorrichtung kann dazu verwendet werden, Kleinteile bis zu einem Gewicht von ca. 300 g über einen Unterdruck anzusaugen, in der Anlage zu positionieren und sie dann durch Brechen des Vakuums wieder abzusetzen. Die Vakuumpipette selbst ist ein hohler Aluminiumzylinder, der sich zu einer Öffnung mit einem Durchmesser von ca. 2 mm verjüngt.

#### *Stempel für Leitkleber*

Ebenfalls in den XYZ-Positionierkopf montiert ist eine Aufnahmevorrichtung für eine Stempelspitze. Mit dieser Stempelspitze kann Klebstoff, welcher in einem Klebstoffbad vorgehalten wird, auf eine beliebige Oberfläche übertragen werden (Pin-Transfer-Technik, siehe hierzu Kapitel 4.3.2). In der vorliegenden Arbeit wurde für die Applizierung von Leitkleber ein Messing-Stempel mit einem Stirndurchmesser von 0.5 mm verwendet. Zur elektrischen Kontaktierung der SAW Sensoren wurde

im Rahmen dieser Arbeit der Klebstoff H2oS der Firma Polytec PT (Deutschland, [www.polytec-pt.de](http://www.polytec-pt.de)) verwendet. Es handelt sich dabei um einen silberpartikelgefüllten 2-Komponenten Epoxid-Kleber, der für die Stempeltechnik optimiert wurde. Er zeichnet sich durch hohe Leitfähigkeitswerte ( $< 5^{-4} \Omega * \text{cm}$ ) und eine lange Topfzeit von vier Tagen aus. Zudem kann er bei moderaten Temperaturen (80 °C, 90 Minuten) ausgehärtet werden [Pol2006]. Vor der Verwendung wird der Klebstoff aus gleichen Masseteilen seiner Komponenten A und B gemischt. Zur Applizierung taucht die Spitze eine definierte Tiefe in ein Klebstoffbad ein (etwa 200 – 300  $\mu\text{m}$ ), bevor sie auf eine Oberfläche abgesetzt und der Klebstoff somit aufgebracht wird.

Für das Aufstempeln des Leitklebers wurden die in Tabelle 4-3 angegebenen Parameter gewählt. Ein Schachbrettmuster, das durch Stempeln des Leitklebers H2oS auf einem Polymersubstrat erzeugt wurde, ist in Abbildung 4-5 b gezeigt.

PARAMETER	EINHEIT	WERT
Durchmesser der Stempelspitze	mm	0.5
Eindringtiefe in Polymerbad	$\mu\text{m}$	200
Distanz Spitze zu Substrat beim Absetzen	$\mu\text{m}$	10
Volumen	nl	60
Tropfendurchmesser <sup>1,2</sup>	mm	0.77
Standardabweichung <sup>2</sup>	%	8
Tropfenhöhe <sup>1</sup>	$\mu\text{m}$	0.14

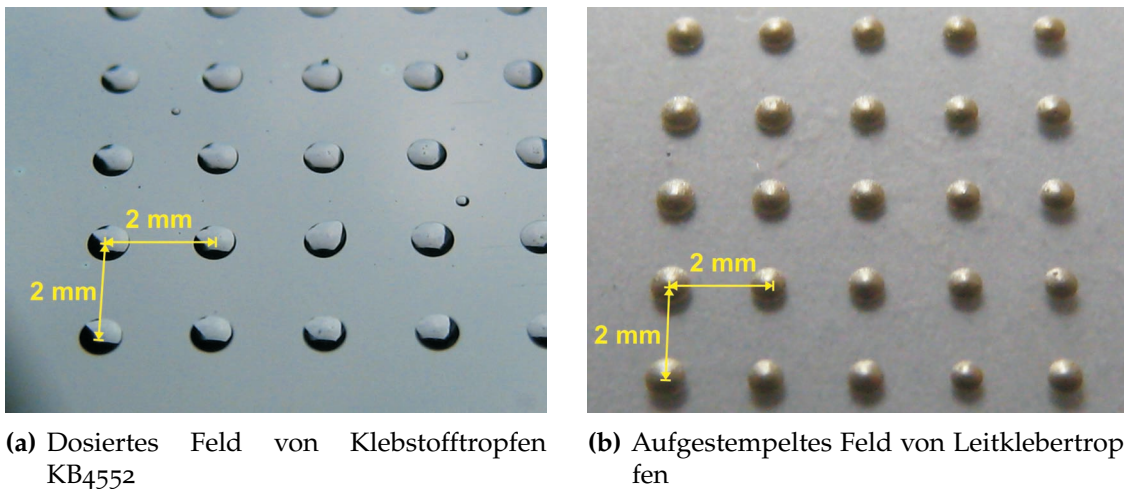
<sup>1</sup> applizierte Tropfen optisch vermessen, Substratmaterial Polycarbonat

<sup>2</sup> bezogen auf das Volumen, gemessen aus 100 Proben

**Tab. 4-3:** Ermittelte Parameter für die Aufbringung des Leitklebers H2oS

#### *Tabletthalter*

Der speziell konstruierte Tabletthalter ermöglicht die Bereitstellung von Komponenten (SAW Sensoren, Gehäuse, etc.) an definierter Position auf dem Tisch. Er besteht aus einem PMMA-Block, in welchen drei Aussparungen zur Einbringung von Tablett (Außenmaße 40 mm x 50 mm) eingearbeitet wurden (siehe Abbildung 4-7 b). Diese Tablett weisen Aussparungen auf, in welche die zu verarbeitenden Komponenten



**Abb. 4-5:** Applikation der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Klebstoffe KB4552 und H2oS

jeweils exakt passen. Über die Fixierung im Tablethalter und dessen genaue Positionierung auf dem Tisch liegen die Komponenten an stets der gleichen Stelle vor, wo sie für die automatische Prozessierung bereit stehen. Als Tablett kamen im Rahmen dieser Arbeit ein Aluminiumtablett mit eingearbeiteter Vertiefung zur Vorlage von Klebstoff (sog. Klebstoffbad), durch Stereolithographie hergestellte Vorlegetabletts für SAW Sensoren und Gehäuse sowie ein Tablett mit Anschlüssen für den Netzwerkanalysator zum Einsatz. Der Adapter für den Netzwerkanalysator ermöglicht es, die gefertigten Bauteile direkt nach der Herstellung elektrisch zu charakterisieren.

### *Lichtleiter*

Die Klebstoffe DELO-Katiobond KB4552 und KB554 benötigen zur Polymerisation Licht im sichtbaren Wellenlängenbereich, z. B. durch das Licht einer Halogenlampe, welche ausreichend starke Spektralbereiche dieses Lichts aufweist. Hierfür wurde der Anlage eine Schwanenhalslampe der Marke Schott KL (Deutschland, [www.schott.com](http://www.schott.com)) hinzugefügt, die über ein TTL-Signal ein- und ausgeschaltet werden kann. Dieses Signal wird über die USB-Schaltbox generiert. Das Licht der Schwanenhalslampe wird über einen flexiblen Lichtleiter direkt in den Werkzeugkopf der Anlage geleitet. Zur Induzierung der Härtung der lichtaktivierbaren Klebstoffe KB4552 und KB544 erfolgte die Belichtung durch die Halogenlampe (150 W) bei einem Abstand von 5 cm zum



Substrat für eine Belichtungszeit von 20 s.

### *Steuerungssoftware*

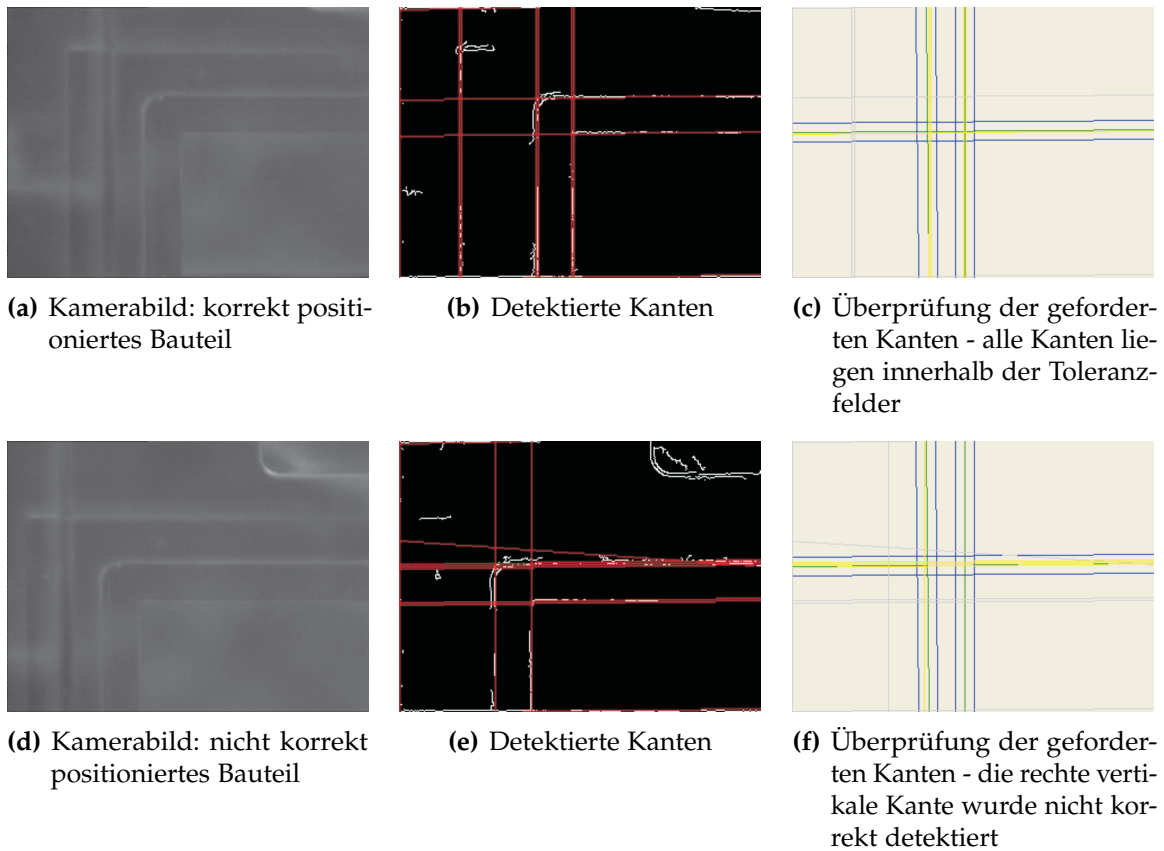
Um eine automatisierte Fertigung realisieren zu können, ist die Einbindung aller Komponenten in eine gemeinsame Software-Umgebung notwendig. Da Teile des Codes zur Steuerung des XYZ-Positionierkopfes bereits in C++ vorlagen, fiel die Wahl auf diese Programmiersprache. C++ zeichnet sich durch seine Objektorientierung als hochgradig robuste und flexible Sprache zur Lösung verschiedenster Aufgabenstellungen aus. Im Rahmen dieser Arbeit kam als Entwicklungsumgebung der C++-Builder 5 der Firma Borland (Deutschland, [www.borland.de](http://www.borland.de)) zum Einsatz. Die Steuerungssoftware wurde für das Betriebssystem Windows XP entwickelt und besteht aus einem flexiblen Kern von Klassen, welche es ermöglichen, nahezu beliebige Hardwarekomponenten für unterschiedliche Steuerungszwecke zu integrieren.

### *Bilderkennung mittels OpenCV*

Für eine präzise Fertigung ist vor allem die exakte Positionierung der Komponenten auf dem Tisch von Bedeutung. Hierfür wird das Bauteil in eine leicht vergrößerte konturfolgende Kavität im jeweiligen Vorlegetablett vorgelegt, in welcher es frei beweglich ist. Über die Vakuumpipette wird das Bauteil aufgenommen, gegen die Kante der Kavität gezogen und dann abgelegt. Die Kante des Bauteils kommt somit entlang der Kante der Kavität zu liegen, wodurch seine Position genau bestimmt ist. Allerdings gelingt diese recht rudimentäre Form der Positionierung nicht immer: Die Teile werden mitunter nicht korrekt aufgenommen oder abgelegt, was im weiteren Verlauf der Fertigung zu Ausschussteilen, eventuell sogar zu einer Beschädigung der Fertigungsanlage führen könnte.

Um dies zu vermeiden, wurde eine kameragestützte Bilderkennung implementiert. Diese kontrolliert, ob die Kante des positionierten Bauteils in einem vorgegebenen Toleranzfeld zu liegen kommt und bricht die weitere Prozessierung ab, wenn dieses Toleranzfeld überschritten wird. Das Kamerasignal der Fertigungsanlage wurde mit Hilfe eines Framegrabbers des Typs pciGrabber-4plus (Phytec, Deutschland,



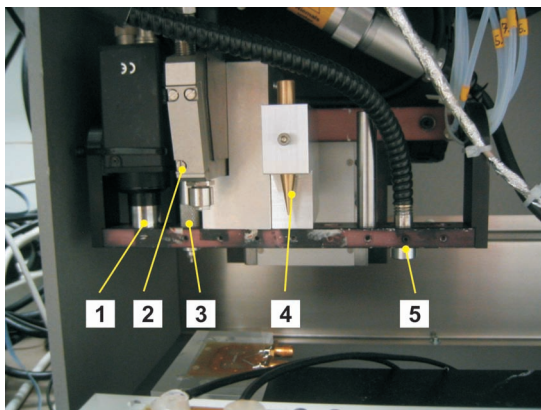


**Abb. 4-6:** Bildererkennung mittels der OpenCV Bibliothek am Beispiel eines Gehäuses (gezeigt ist ein Ausschnitt des Kleberrahmens)

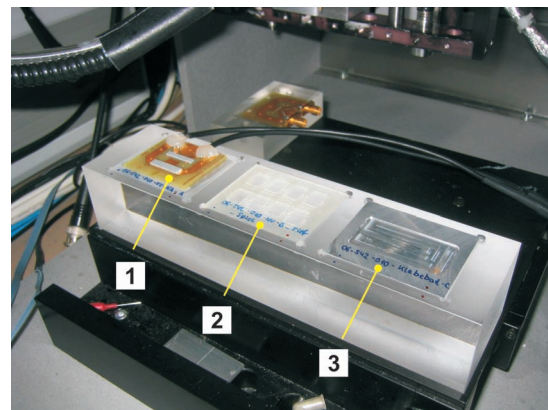
www.phytec.de) in die Steuerungssoftware übertragen und mit Hilfe von bekannten Algorithmen der Bildverarbeitung ausgewertet. Hierfür wurde die Bibliothek OpenCV von Intel verwendet [Int2008; Sou2008]. Verwendung fanden dabei folgende Algorithmen: der Canny Edge Detector [Can1986], ein Histogramm-Grenzwert Operator, sowie die Hough Transformation [Bur2008; For2003; Dud1972]. Die Implementierung in die Steuerungssoftware wurde so vorgenommen, dass die Parameter der einzelnen Operatoren frei eingestellt und angepasst werden konnten. Darüber hinaus konnte eine Verkettung von verschiedenen Operatoren durchgeführt werden. Die zu detektierenden Kanten wurden der Software über eine Sollposition mit einstellbarem Toleranzfeld vorgegeben. Nur wenn alle geforderten Kanten in den jeweils geforderten Toleranzfeldern lagen, wurde der nachfolgende Fertigungsschritt freigegeben, andernfalls wurde die Prozessierung angehalten. Für die Kantenerkennung eines

Gehäuses sind in Abbildung 4-6 zwei Beispiele gezeigt. Abbildungen 4-6 a-c zeigen ein korrekt positioniertes Gehäuse, Abbildungen 4-6 d-e ein nicht korrekt positioniertes Gehäuse. Gezeigt ist jeweils das Kamerabild (Abbildung 4-6 a und d) sowie die detektierten Kanten (Abbildung 4-6 b und e) und der Abgleich mit den geforderten Kanten (Abbildung 4-6 c und f). In dieser Darstellung sind die zu detektierenden Kanten grün dargestellt, die zu den Kantenpositionen definierten Toleranzfelder sind blau eingezeichnet. Wird eine Kante innerhalb des Toleranzfeldes detektiert, so wird diese gelb eingefärbt. Nicht detektierte Kanten bleiben somit in dieser Darstellung grün.

#### *Gesamtansicht des Systems*



(a) Ansicht des XYZ-Positionierkopfes mit Werkzeugen (1 - Kamera, 2 - Vakuumpipette, 3 - DELO Dot-Ventil, 4 - Stempel für Leitkleber, 5 - Lichtleiter)



(b) Tablethalter mit eingelegten Tablettis (1 - NA-Anschluss-Tablett, 2 - Vorlegetablett für Sensorgehäuse, 3 - Klebstoffbad)

#### **Abb. 4-7:** Ansicht der automatisierten Fertigungsanlage für die Einbettung von SAW Sensoren in Polymergehäuse

Abbildung 4-7 a zeigt den XYZ-Positionierkopf der automatisierten Fertigungsanlage für die Einbettung von SAW Sensoren in Polymergehäuse, in 4-7 b ist der Tablethalter auf dem Tisch gezeigt. Im XYZ-Positionierkopf sind Kamera, Vakuumpipette, DELO Dot-Ventil, Klebstoffstempel sowie der Lichtleiter untergebracht (siehe auch Abbildung 4-4).

## 4.6 FERTIGUNG VON SAW BIOSENSORCHIPS

### 4.6.1 Herstellung der Gehäuse durch Mikrospritzguss

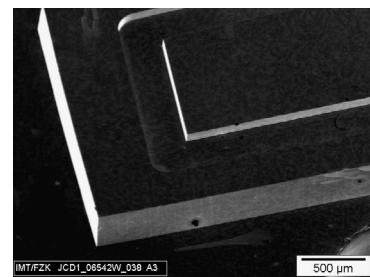
Die für die Abformung der Gehäuse notwendigen Werkzeuge wurden am Institut für Mikroverfahrenstechnik (IMVT) durch spanabhebende Materialbearbeitung in Messing hergestellt (siehe Abbildung 4-8). Abgeformt wurden die Gehäuse am Institut für Materialforschung (IMF-III) im Mikro-Spritzguss. Verwendet wurde hierfür der Kunststoff Polycarbonat Makrolon® 2405 (Bayer, Deutschland, [www.bayer.de](http://www.bayer.de)). Die Formbefüllung wurde zuvor mit Hilfe einer Simulation überprüft, um ungenügende Formfüllung sowie Lunker- und Nahtbildung, welche beim Spritzguss auftreten können [Bla2006], ausschließen zu können. Verwendet wurde hierzu die Software Moldflow (Moldflow Corporation, USA, [www.moldflow.com](http://www.moldflow.com)). Die Zykluszeiten der Abformung lagen im Bereich unter einer Minute.



(a) Oberes Abformwerkzeug, Gesamtansicht



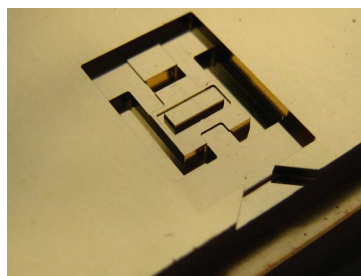
(b) Oberes Abformwerkzeug, Detailansicht



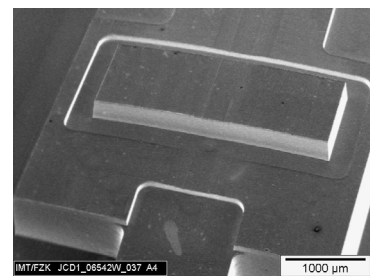
(c) Oberes Abformwerkzeug, REM Aufnahme



(d) Unteres Abformwerkzeug, Gesamtansicht



(e) Unteres Abformwerkzeug, Detailansicht



(f) Unteres Abformwerkzeug, REM Aufnahme

**Abb. 4-8:** Ansicht der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Spritzgusswerkzeuge für die Gehäuse der SAW Biosensorchips

#### 4.6.2 Herstellung der fluidischen Deckel durch Stereolithographie

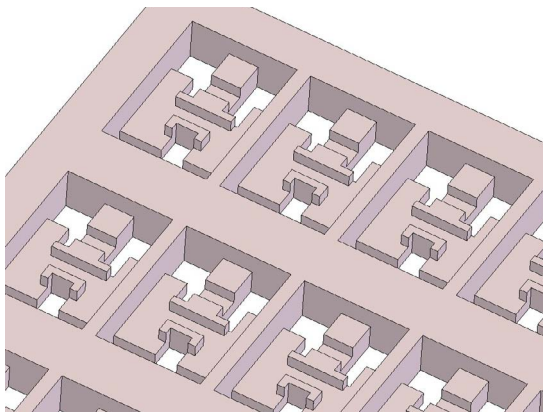
Mit der Herstellung der fluidischen Deckel sowohl für das 4er-Array als auch für das 8er-Array wurde die Firma Proform (Schweiz, [www.proform.ch](http://www.proform.ch)) beauftragt. Die Komponenten wurde in Stereolithographie aus dem Kunststoff Accura© 60 (3D Systems Corporation, USA, [www.3dsystems.com](http://www.3dsystems.com)) hergestellt. Neben den Deckeln wurden noch weitere stereolithographisch hergestellte Komponenten durch die Firma Proform gefertigt, so z. B. die Vorlegetabletts sowie die konturfolgenden Sputter- und Beschichtungsmasken (siehe Kapitel 4.6.3). Von jedem dieser Teile wird jeweils nur ein Stück benötigt, weshalb sich Stereolithographie als Fertigungsverfahren für diese Komponenten anbietet.

#### 4.6.3 Sputtern der Leiterbahnen

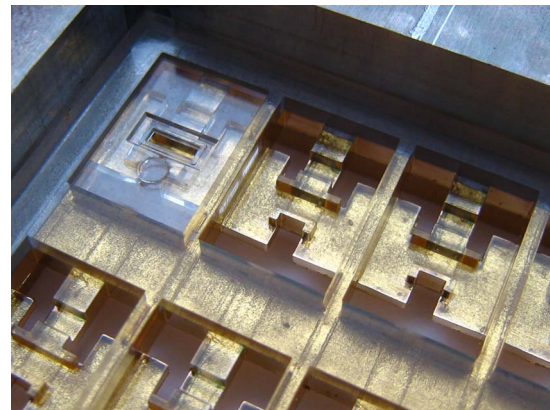
Die Leiterbahnen auf der Unterseite der Gehäuse wurden mittels Sputtern aufgebracht. Vor dem Sputtern wurden die Gehäuse im Ultraschallbad (15 Minuten, bidestilliertes Wasser) gereinigt, mit 2-Propanol abgespült und 60 Minuten im Abzug getrocknet. Anschließend wurden die Gehäuse durch eine stereolithographisch hergestellte konturfolgende Sputtermaske beschichtet (Prozessparameter: Sputterzeit 700 s, Targetabstand 5 cm, Druck  $5 * 10^{-2}$  mbar, Anodenstrom 50 mA, erreichte Schichtdicke ca. 100 nm). Die Sputtermaske ist in Abbildung 4-9 a und b gezeigt. Abbildungen 4-9 c und d zeigen ein Gehäuse vor und nach dem Sputtern. Eingebaut werden die Masken in speziell dafür gefertigte Halterahmen aus Aluminium. Die Maske erlaubt die Beschichtung von bis zu 32 Bauteilen pro Beschichtungsdurchgang. Da sie bei der Beschichtung nicht beschädigt wird, kann sie wiederverwendet werden.

#### 4.6.4 Automatisierte Einbettung der SAW Sensoren in Gehäuse

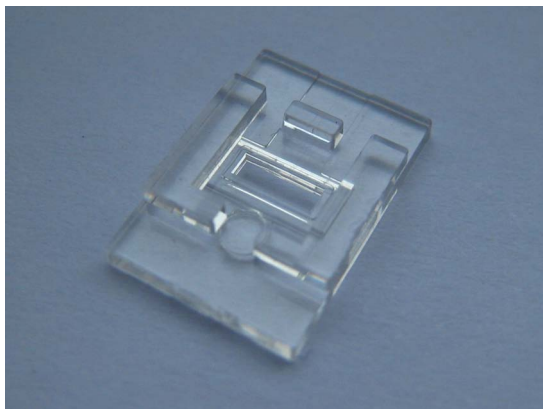
Die Einbettung der SAW Sensoren in die besputterten Gehäuse wurde mittels der in Kapitel 4.5.2 beschriebenen automatischen Fertigungsanlage durchgeführt. Die Prozes-



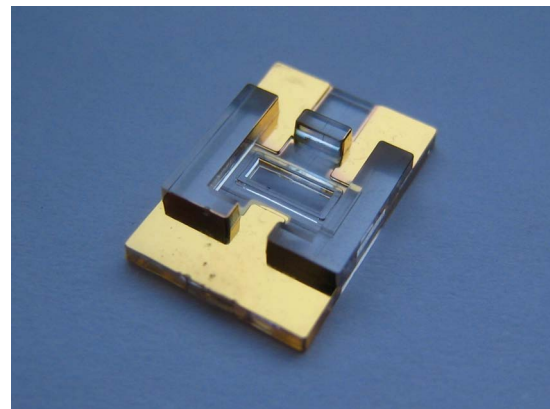
(a) CAD-Modell der Sputtermaske



(b) Sputtermaske mit eingelegtem Gehäuse



(c) Gehäuse vor dem Aufputtern der Leiterbahnen (Blick auf die Unterseite)



(d) Gehäuse nach dem Aufputtern der Leiterbahnen (Blick auf die Unterseite)

**Abb. 4-9:** Aufbringen der Leiterbahnen mittels Sputtern über eine konturfolgende Maske

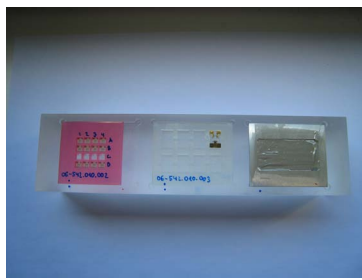
sierung wurde dabei in vier Abschnitte unterteilt (siehe hierzu auch Abbildung 4-1):

1. Prozessierung der Unterseite (Einbringen des SAW Sensors), 2. Zwischentempnern,
3. Prozessierung der Oberseite (Aufbringen der Dichtlippe) und 4. Tempern.

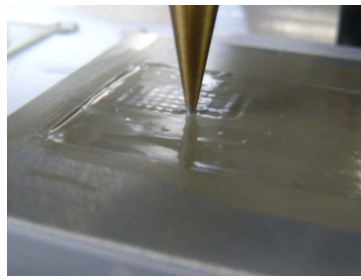
#### 1. Prozessierung der Unterseite

- In den Tablethalter wurden die folgenden drei Tablettts eingesetzt: das Tablett zur Vorlage der SAW Sensoren, das Tablett zur Vorlage der Gehäuse und das Tablett für das Klebstoffbad (siehe Abbildung 4-10 a). Um das Klebstoffbad zu füllen, wird eine Menge von ca. 1 g des Klebstoffes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> benötigt, die zuvor aus gleichen Teilen der Komponenten A und B des Klebstoffes gemischt wurde. Die Oberfläche wurde mit einem Rakel glatt

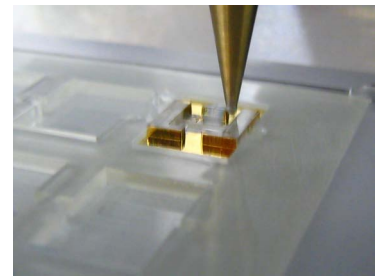




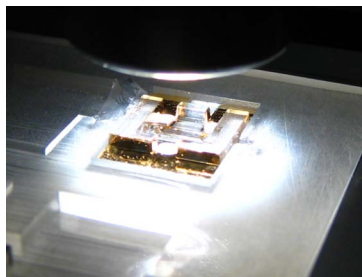
(a) Ansicht der Tablett im Tablettthalter (Prozessierung Unterseite)



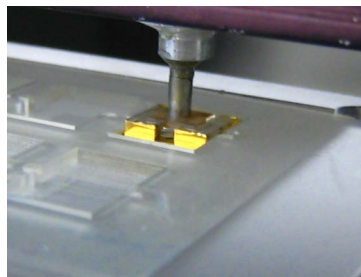
(b) Stempelspitze im Leitkleberbad



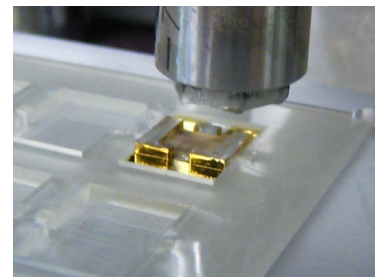
(c) Aufstempeln von Leitkleber



(d) Belichtung zur Aktivierung des Klebstoffes



(e) Einsetzen des SAW Sensors



(f) Rückseitiges Vergießen des SAW Biosensorchips

**Abb. 4-10:** Automatisierte Einbettung von SAW Sensoren in Gehäuse, Prozessschritte während der Fertigung

gezogen. An die Produktleitung des DELO Dot-Ventils wurde der Klebstoff KB4552 in der Kleinkartuschenpresse angeschlossen.

- Einbringen des gesputterten Gehäuses auf das Tablett zur Vorlage der Gehäuse. Das Gehäuse wurde mit der Unterseite nach oben eingelegt.
- Positionskontrolle des Sensors über die eingebaute Kamera und die Bilderkennung: Lag die Position des Bauteils nicht im Toleranzbereich, wurde der Prozess angehalten.
- Einstempeln von drei Leitkleberpunkten auf die Plateaus des Gehäuses (siehe Abbildung 4-10 b, c).
- Aufbringen von 14 Klebstofftropfen auf den Kleberahmen. Die Dosierung erfolgte mit den ermittelten Parametern im RC-gesteuerten Betrieb (siehe Tabelle 4-2). Hierdurch wurde der Kleberahmen vollständig benetzt. Beim Aufsetzen des Sensors umschließt der Klebstoff den Bereich der Interdigi-

taltransducer auf dem SAW Bauteil vollständig (siehe hierzu Abbildung 4-11 c).

- Aufnehmen eines SAW Sensors aus dem entsprechenden Tablett im Tablett-halter mittels der Vakuumpipette. Vor dem Aufnehmen des Bauteils wurde die Position des SAW Sensors mittels der Kamera und der Bilderkennung überprüft.
- Aktivierung des lichtaktivierbaren Klebstoffes durch Bestrahlung (siehe Abbildung 4-10 d).
- Einsetzen des SAW Sensors in das Gehäuse. Der Sensor wurde dann für 60 s in Position gehalten (siehe Abbildung 4-10 e).
- Die zwischen dem SAW Sensor und dem Gehäuse liegenden Fugen können durch weiteres Aufbringen von Klebstoff verschlossen werden (siehe Abbildung 4-10 f). Dieses rückseitige Vergießen ermöglicht ein späteres Lagern des SAW Biosensorchips in Flüssigkeit, ohne Ablagerungen oder Korrosion auf der Sensoroberfläche befürchten zu müssen.

2. Zwischentempnern - die SAW Biosensorchips wurden bei 90 °C für 2 h getempert.

3. Prozessierung der Oberseite

- In den Tablett-halter wurden die folgenden zwei Tablett-s eingesetzt: das Anschluss-tablett für den Netzwerkanalysator und das Tablett zur Vorlage der Gehäuse. An die Produktleitung des DELO Dot-Ventils wurde der Klebstoff KB554 in der Kleinkartuschenpresse angeschlossen.
- Einbringen des gesputterten Gehäuses auf das Tablett zur Vorlage der Gehäuse. Das Gehäuse wurde mit der Oberseite nach oben eingelegt.
- Positionskontrolle des Sensors über die eingebaute Kamera und die Bilderkennung: Lag die Position des Bauteils nicht im Toleranzbereich, wurde der Prozess angehalten.
- Aufbringen von 64 Klebstofftropfen auf den Dichtrahmen.
- Aktivierung des lichtaktivierbaren Klebstoffes durch Bestrahlung.

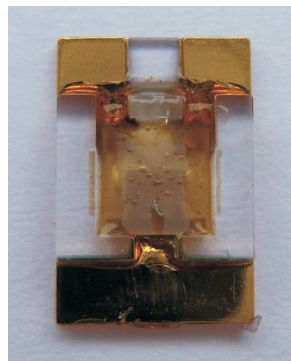
- Um dem Klebstoff eine ausreichende Abbindung zu ermöglichen, muss eine Wartezeit von 60 s eingehalten werden. Danach hat der Klebstoff eine Haut gebildet, ein Fügen mit einem anderen Bauteil ist nun nicht mehr möglich. Der Klebstoff dient in seiner Funktion nun als Dichtlippe.
- Nach der Voraktivierung wurde durch leichtes Einpressen eines fluidischen Deckels (Anpresskraft etwa 1 N) die Kontur des Deckels (je nach Anwendung wurde ein fluidischer Deckel für das 4er- oder das 8er-Array gewählt) in den Klebstoff eingepreßt, wodurch die Dichtlippe konturiert wurde. Dies sorgte für eine verbesserte fluidische Dichtung im späteren Betrieb.

4. Tempern - Die fertigen SAW Biosensorchips wurden bei 90 °C für 16 h getempert.

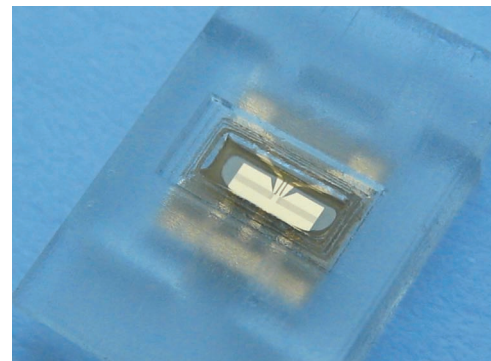
Abbildungen 4-11 a und b zeigen einen gefertigten SAW Biosensorchip. In Abbildung 4-11 c ist der Kleberand zur Begrenzung des Gehäusefensters auf der Oberfläche des SAW Sensors zu erkennen.



(a) Oberseite eines fertigen SAW Biosensorchips



(b) Unterseite eines fertigen SAW Biosensorchips

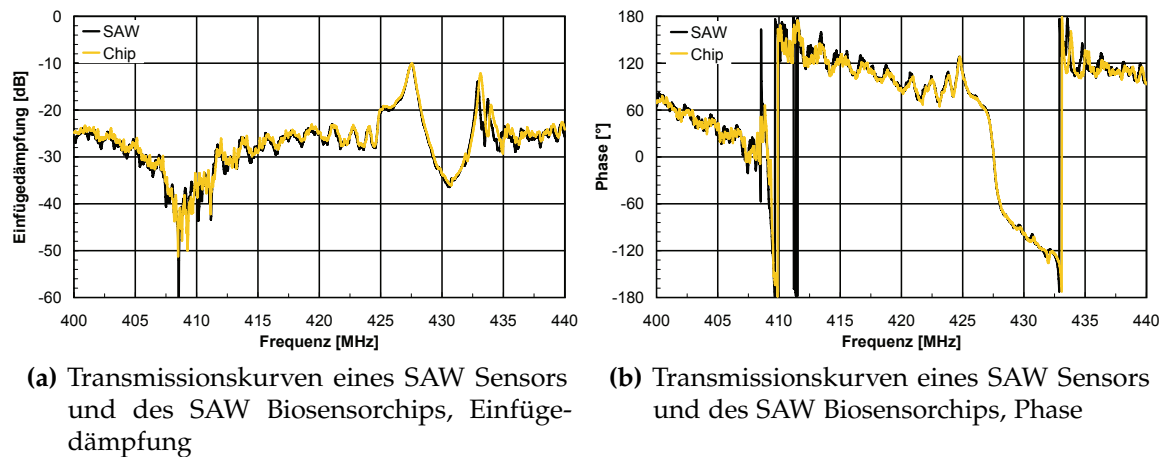


(c) Ansicht eines fertigen SAW Biosensorchips ohne gesputterte Leiterbahnen, Detailansicht - die geschlossene Kontur um den Kleberahmen ist deutlich zu erkennen

**Abb. 4-11:** Ansichten eines gefertigten SAW Biosensorchips

Abbildung 4-12 zeigt die Transmissionskurven eines SAW Sensors vor dem Einbau in das Gehäuse und danach. Man sieht, dass die Resonanz von 427.5 MHz bei  $-10.09$  dB nicht verschoben wird und sich die Transmission insgesamt kaum verändert.





**Abb. 4-12:** Transmissionskurven eines SAW Sensors vor dem Einbetten in das Gehäuse und als SAW Biosensorchip (Luft)

#### 4.7 ERZEUGUNG VON LOVEMODEN DURCH PARYLENBESCHICHTUNG

Nach der Einbettung der SAW Sensoren in die Gehäuse kann durch das Gehäusefenster eine Beschichtung mit Parylen erfolgen. Diese Beschichtung wurde entweder als dünne Schicht (Schichtdicke im Bereich von etwa 100 nm) oder als dicke Schicht (Schichtdicke im Bereich von etwa 1  $\mu\text{m}$ ) aufgebracht. Im ersten Fall dient sie als Ausgangsschicht für eine Oberflächenmodifikation [Län2007], im zweiten Fall als wellenführende Schicht zur Erzeugung von Lovemoden.

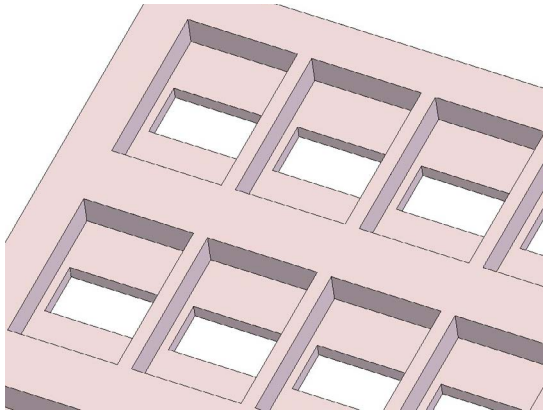
Die Erzeugung von Lovemoden durch gezielte Aufbringung von wellenführenden Schichten auf SAW Sensoren ist seit geraumer Zeit Gegenstand der Forschung. Lovemoden sind vor allem für die häufig verwendeten Delayline SAW Sensoren von Vorteil, da sie die einzige Möglichkeit darstellen, die Bindung der Wellenenergie an die Oberfläche zu verbessern, wodurch eine geringere Einfügedämpfung sowie eine erhöhte Empfindlichkeit der Sensoren ermöglicht wird. Für viele SAW Sensoren stellt die elektrisch isolierende wellenführende Schicht die einzige Option für einen stabilen Betrieb in Flüssigkeit dar. Dies gilt vor allem für all jene Sensoren, die Substratmaterialien mit relativ geringen Dielektrizitätskonstanten, wie z. B. Quarz, verwenden.

Im Folgenden soll eine kurze Übersicht über wichtige Publikationen gegeben wer-

den, welche sich mit der Erzeugung und der Charakterisierung von Lovemoden beschäftigen (siehe hierzu auch [Bar1998b; Län2008]).

- In [Zim2002] werden theoretische Vergleiche der einzelnen Wellentypen durchgeführt und mit Messdaten korreliert. Eine um den Faktor 8.7 höhere Sensitivität von Lovewellen im Vergleich zu Rayleighwellen wird gezeigt.
- In [New2001] werden Schwierigkeiten beim Betrieb von Lovemode SAW Sensoren in Flüssigkeit untersucht und Optimierungen in Bezug auf Schichtdicken und Auslegung der IDT durchgeführt.
- In [Jak1997] werden theoretische Optimierungen am Design eines Lovewellen SAW Sensors durchgeführt und die Bedeutung der abschirmenden Oberflächenbeschichtung zur Vermeidung von elektrischen Störeinflüssen untersucht. In einer späteren Veröffentlichung derselben Arbeitsgruppe werden diese Untersuchungen durch experimentelle Ergebnisse ergänzt [Jak1998].
- In [Jos2001] werden Wellenführungseffekte bei mit PMMA beschichteten SAW Sensoren in Flüssigkeit untersucht.
- In [New2002] wird anhand einer verallgemeinerten Dispersionsgleichung die Frequenzverschiebung eines SAW Sensors bei verschiedenen Schichtdicken modelliert. Somit werden Einfügedämpfungen bei auftretenden Lovemoden simuliert.
- In [Bar1998b; Bar2001] werden unterschiedliche Schichtsysteme zur Immobilisierung von Antikörpern vorgestellt und die Möglichkeit zur Nutzung von Parylen als wellenführende Schicht beschrieben.
- In [Du1996] wird die Verwendung eines Lovewellen SAW Sensors auf der Basis einer SiO<sub>2</sub>-Schicht beschrieben. Es werden Einfügedämpfungen sowie Sensitivitäten bei verschiedenen Schichtdicken verglichen. In einer späteren Arbeit werden diese Arbeiten auf ein Mehrschichtsystem ausgeweitet, wobei neben SiO<sub>2</sub> auch PMMA zum Einsatz kommt [Du1998].

- In [McH2001] werden systematische Untersuchungen der Einfügedämpfung und der Frequenzverschiebung bei unterschiedlichen Schichtdicken vorgestellt. Als wellenführendes Material wurde hierbei ein Photoresist verwendet.



(a) CAD-Modell der Beschichtungsmaske



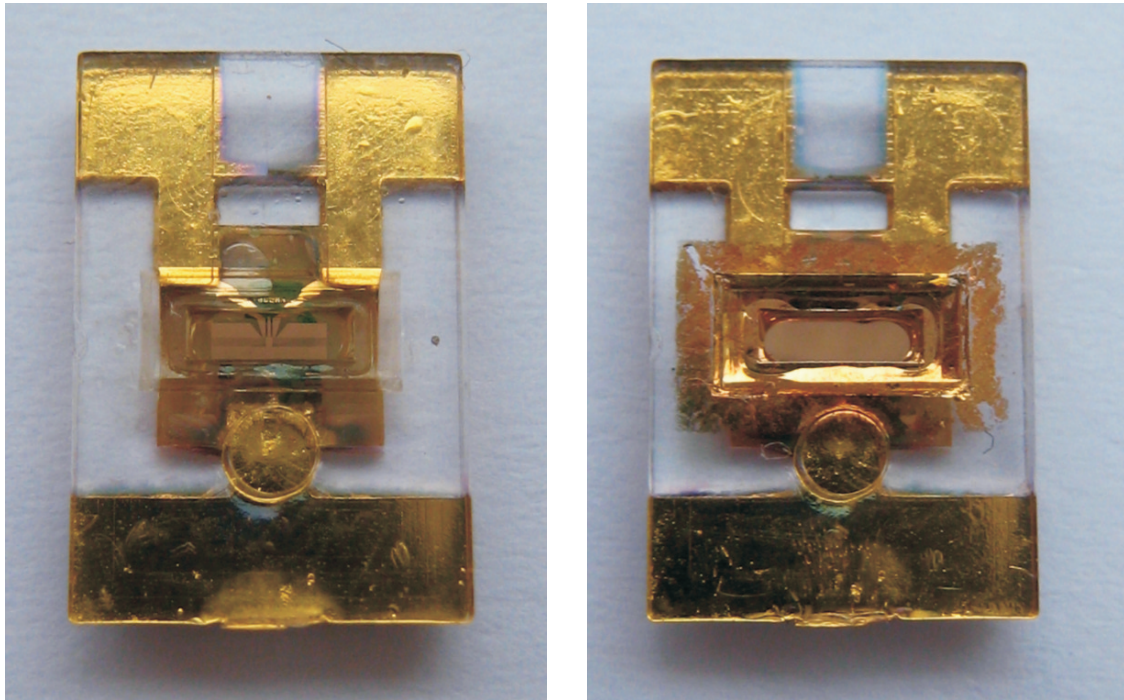
(b) Beschichtungsmaske mit eingelegtem SAW Biosensorchip

**Abb. 4-13:** Beschichtungsmaske für die Aufbringung von Parylen- und Goldschichten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die in den Labcoater 2010 (vergleiche Kapitel 3.6.1) geführten Hochfrequenzleitungen zur Online-Überwachung von SAW Bauteilen während der Parylenbeschichtung verwendet [Ben2004a]. Mit Hilfe des Netzwerkanalysators wurden während der Beschichtung Transmissionsspektren der SAW Biosensorchips aufgenommen und mit der über den QCM ermittelten Schichtdicke korreliert. Auch hier wurde eine konturfolgende Maske verwendet, die bei der späteren Goldbeschichtung ebenfalls zum Einsatz kam (siehe Abbildung 4-13). Durch die Maske wurde verhindert, dass Parylen oder Gold in Bereichen abgeschieden wird, wo diese Beschichtungen die Funktionsfähigkeit des SAW Biosensorchips gefährden würden, z. B. im Bereich der elektrischen Anschlüsse. Auch diese Maske erlaubt die Beschichtung von 32 Bauteilen pro Beschichtungsvorgang.

Die experimentellen Ergebnisse der Parylenbeschichtung von SAW Biosensorchips zur Erzeugung von Lovemoden werden in Kapitel 6.1 dargestellt.

## 4.8 GOLDBESCHICHTUNG VON LOVEMODE SAW BIOSENSORCHIPS



(a) SAW Biosensorchip vor der Beschichtung mit Gold

(b) SAW Biosensorchip nach der Beschichtung mit Gold

**Abb. 4-14:** Beschichtung von SAW Biosensorchips durch das Gehäusefenster: Zunächst wurde eine Parylenschicht zur Anregung von Lovemoden aufgebracht, daran anschließend zusätzlich eine dünne Goldschicht

Die geringe Eigendämpfung der aufgetragenen wellenführenden Parylenschichten sowie die ausreichende Dicke dieser elektrisch isolierenden Schicht erlauben zusätzlich die Beschichtung mit einer dünnen homogenen Goldschicht. Eine solche Schicht würde es erlauben, die elektrischen Eigenschaften des Umgebungsmediums von der akustischen Welle abzuschirmen. Besonders relevant ist dies für die Einflüsse von Dielektrizität und Leitfähigkeit (siehe hierzu Kapitel 4.2.1). Das im Rahmen dieser Arbeit entworfene Gehäusedesign erlaubt erstmalig eine solche Beschichtung von SAW Resonatoren. Dies geschieht nach der Beschichtung mit Parylen, da die wellenführende Parylenschicht als elektrischer Isolator benötigt wird. Ist die Isolationsschicht nicht ausreichend dick oder fehlt gänzlich, so schließt die Goldschicht die Interdigitaltransducer über die entstehende Kapazität kurz. Neben der Dicke der Isolationsschicht

muss auch die Dicke der Goldschicht angepasst werden. Die Dicke der Schicht muss daher so gewählt werden, dass eine ausreichende Leitfähigkeit gewährleistet ist. Abbildung 4-14 zeigt einen SAW Biosensorchip vor und nach einer Beschichtung mit Gold. Die Beschichtung erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch Sputtern durch die bereits beschriebene konturfolgende Beschichtungsmaske (siehe Abbildung 4-13 a). In Abbildung 4-14 b ist die durch die Maske freigelassene Aussparung und die durch diese Aussparung erfolgte Beschichtung des SAW Biosensorchips deutlich erkennbar.

Die experimentellen Ergebnisse zur Beschichtung eines auf den ersten Lovemode beschichteten SAW Biosensorchips mit Gold sind in Kapitel 6.2 dargestellt.



## 5.1 MOTIVATION UND STAND DER TECHNIK

Um ein anwenderfreundliches und marktfähiges Sensorsystem zu entwickeln, bedarf es neben dem eigentlichen Sensorelement weiterer Bestandteile. Besonders wichtig ist dabei die den Sensor umgebende Mikrofluidik, weil diese die Schnittstelle zwischen dem Sensor und der durch den Anwender in das System eingebrachten Probe bildet. Cass und Toumazou beschreiben die besondere Funktion der Mikrofluidik für ein solches Sensorsystem wie folgt: „[...] *Although the biosensor is a key component in the detection and identification of infectious diseases, if it is to move from the laboratory/hospital to community or personal care, a systems approach to device design will be needed. Microfluidics will be a key element in terms of providing the link between the sample and the sensor, as well as providing a means for sample concentration, pre-treatment and calibration.*“ (aus [Cas2006], S. 19).

Im Folgenden soll die Entwicklung eines solchen mikrofluidischen Systems für das SAW Biosensorarray beschrieben werden. Hierzu erfolgt zunächst eine Literaturübersicht über aktuelle Entwicklungen von Fluidiksystemen. Im Folgenden sollen die in Kapitel 2.2.6 eingeführten Definitionen von aktiven und passiven fluidischen Komponenten verwendet werden.

- In [Chm2002] wird ein Fluidiksystem mit makroskopischen Ventilen beschrieben, welches über Druckluft betrieben wird. Ein entscheidender Nachteil des Systems besteht darin, dass die Druckwiderstände der Mikrokanäle berechnet werden müssen, um den korrekten Fluss durch das System zu gewährleisten. Eine Förderung mit Druckluft bringt darüber hinaus immer die Gefahr von Blaseneinschluss mit sich, was zu ungewollter Ausgasung und Blasenbildung



in den Mikrokanälen führen kann. Häufig sind für solche Systeme aufwendige Regelungen notwendig [Füt2004]. Vor allem zu Beginn der Druckbeaufschlagung neigen diese Systeme durch Reglerschwankungen zu instationärem Betrieb und starken Druck- und damit Volumenstromschwankungen.

- In [Mal2006] wird ein System beschrieben, bei welchem über die Verschiebung einer Wand Scherkräfte auf eine Flüssigkeit ausgeübt werden und diese somit bewegen. Das System eignet sich aufgrund seiner Bauart allerdings nicht zum kontinuierlichen Fördern von Flüssigkeiten.
- Häufig werden Systeme beschrieben, bei welchen aktive mikrofluidische Komponenten (z. B. Mikropumpen oder schaltbare Ventile) direkt in ein Fluidiksystem integriert werden [Lee2007; Hua2006a; Hua2006b]. Der Nachteil dieser hohen Systemintegration ist ein direkter Kontakt dieser Komponenten mit dem Analyten. Darüber hinaus wird die Auswahl an Materialien für die Komponenten eines solchen Systems stark eingeschränkt, da viele der Prozessierungsschritte auf gewisse Materialien wie z. B. Polydimethylsiloxan (PDMS) beschränkt bleiben [Ung2000].
- Oft werden Fluide elektrokinetisch bewegt [Tan2002; Bar2000]. Auch Ventilsysteme können auf diese Weise realisiert werden [Suz2007]. Hierbei kommt häufig Hochspannungstechnik mit Spannungen im Bereich über 1000 V zum Einsatz. Diese Methode ist somit nur dann anwendbar, wenn die eingesetzten Fluide (z. B. Proteinlösungen) durch die Einwirkung der elektrischen Felder nicht denaturieren, bzw. das Fluidiksystem durch die Wärmeentwicklung nicht zerstört wird.
- Ein passives, von außen mit mehreren Pumpen angetriebenes Mikrofluidiksystem ist in [Lee2001] beschrieben. Das System besteht aus einer Ventilkammer, in die mehrere Eingangs- und Ausgangskanäle münden. Durch Variation der Flussgeschwindigkeiten in den einzelnen Eingangskanälen kann der Fluidstrom in einen der Ausgangskanäle geleitet werden, ohne dafür mechanische Schalter oder Ventile zu verwenden. Der Nachteil des Systems besteht darin, dass die



Flussgeschwindigkeiten sehr genau bestimmt werden müssen und die Parameter bei nur leichter Änderung der Peripherie des Systems neu bestimmt werden müssen.

- In [Kim2006] wird ein passiver mikrofluidischer Chip beschrieben, auf welchem zahlreiche Funktionen (z. B. Mischer und Reaktionskammern) integriert sind. Der Chip stellt somit ein exemplarisches Lab-on-Chip-System dar. Das System wird von außen durch eine Pumpe betrieben, auf dem Chip selbst befinden sich keine aktiven Komponenten. Das System ist vor allem deshalb interessant, weil es durch die komplett passive Ausführung als Einwegartikel verwendet werden kann.
- In [Jun2002b] wird ein mikrofluidisches System beschrieben, welches durch Kapillarität Fluide fördert. Das System umfasst neben einer Mikropumpe auch Mikroventile, die über Kapillarkräfte Kanäle öffnen und schließen. Der Nachteil dieser System liegt allgemein darin, dass sie sich nur eingeschränkt für die Förderung von konstanten Volumenströmen eignen. Darüber hinaus ist die Kontrolle der Flüssigkeitsbewegung durch die geometrischen Abmaße der Kanäle bestimmt, was den Einsatz dieser Systeme unflexibel macht.

Allgemein sind die meisten dieser Systeme nicht einwegtauglich, d. h. die Fluide, vor allem die Analyten, stehen immer wieder im Kontakt mit denselben Kanälen oder Oberflächen des Systems. Ähnlich wie bei Sensorsystemen für die medizinische Diagnostik (siehe hierzu Kapitel 4.1) muss die geforderte Einwegtauglichkeit auch für die den Sensor umgebende Mikrofluidik gelten. Werden Systeme eingesetzt, die aufwendig in der Fertigung und damit nicht als Einwegkomponente geeignet sind, so sind zeit- und kostenintensive Reinigungsschritte zwischen den einzelnen Analysen notwendig. Dabei kann allerdings oft nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Experimente durch in den Komponenten verbliebene Verunreinigungen kontaminiert und somit verfälscht werden. Die Bereitstellung einwegtauglicher Fluidiksysteme ist somit ein wichtiger Aspekt beim Entwurf eines Fluidiksystems.

## 5.2 ANFORDERUNGEN AN DAS ZU ENTWICKELNDE FLUIDIKSYSTEM

Das in Kapitel 3.4 beschriebene FIA-System wurde in der Vergangenheit bereits erfolgreich für Messungen im Labormaßstab verwendet [Län2007]. In der derzeitigen Form ist das System allerdings keine geeignete Fluidik für ein kommerzielles Sensorsystem, weil vor allem die Schlauchsystem der Fluidik, ebenso wie die Pumpen und das Ventil, wiederholt in Kontakt mit Analyten stehen, ohne nach jeder Messung ausgetauscht zu werden. Das Fluidiksystem ist somit im strengen Sinne nicht einwegtauglich. Hierfür müssten alle Komponenten, die in Kontakt mit dem Analyten stehen, nach einer Messung entsorgt werden können. Dies ist im Falle der SAW Biosensorchips zwar für den Detektor gegeben, jedoch nicht für das 6/2-Wegeventil, die Pumpen und das Schlauchsystem. Speziell bei dem 6/2-Wegeventil handelt es sich um ein axiales Teflonventil, welches über einen hochpräzisen Schrittmotor mit hohem Drehmoment angetrieben wird. Der Austausch dieser Komponente nach jeder Messung würde die Betriebskosten eines solchen Systems stark erhöhen.

Die Wahl makroskopischer Einzelkomponenten für das FIA-System, die durch Schläuche verbunden werden müssen (verwendete Schlauchinnendurchmesser liegen typischerweise im Bereich zwischen 0.5 mm und 0.8 mm), verstärkt darüber hinaus ein bei FIA-Systemen häufig beobachtetes Problem: die starke Probenverdünnung infolge von Konvektion und Diffusion (vergleiche Kapitel 2.2.5, [Ruz1988]). Konvektion beruht auf dem grundlegenden Verhalten von bewegten Fluiden und lässt sich im Wesentlichen nur durch Reduktion der Fließgeschwindigkeit reduzieren. Diffusion hingegen kann durch geeignete Maßnahmen verringert werden.

Zusammenfassend können folgende Anforderungen an ein zu entwickelndes Fluidiksystem formuliert werden:

1. Das Gesamtsystem ist in eine Mikrofluidik mit geringen Proben- und Totvolumina zu überführen. Von besonderer Bedeutung ist dabei das Volumen zwischen Probenschleife und dem eigentlichen Sensorelement, das sogenannte Übergangsvolumen. Je kleiner das Übergangsvolumen ist, desto kürzer muss der Analyt durch das System bewegt werden. Entsprechend kleiner fallen somit auch die

zeitabhängigen Dispersionseffekte aus.

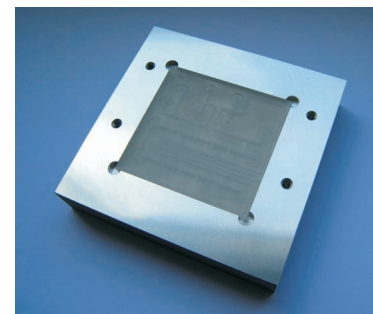
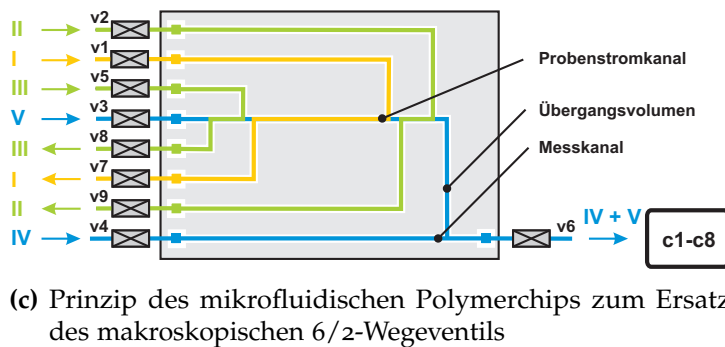
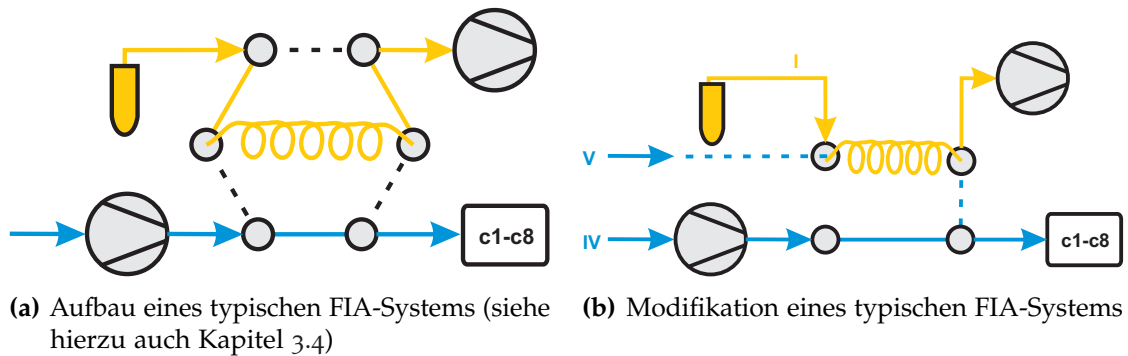
2. Diffusionseffekte sollen durch geeignete Maßnahmen weiter reduziert werden.
3. Das System ist in ein einwegtaugliches Fluidiksystem zu überführen.

### 5.3 ENTWURF DES MIKROFLUIDIKSYSTEMS

Das zu entwickelnde Fluidiksystem soll die gestellten Anforderungen in drei Schritten lösen:

1. Um Proben- und Totvolumina weiter zu reduzieren, werden die Kanalquerschnitte reduziert. Hierfür bietet sich die Übertragung des Schlauchsystems in eine reale Mikrofluidik in Form eines mikrofluidischen Kanalsystems an. Die Reduktion der Querschnitte kann für eine solche Mikrofluidik nahezu beliebig fortgesetzt werden kann, wohingegen der Reduktion der Kanalquerschnitte in einem Schlauchsystem durch die minimal herstellbaren Schlauchinnendurchmesser Grenzen gesetzt sind. Mit zunehmender Reduktion der Innendurchmesser sind solche Schläuche auch nur noch sehr schwer zu verbinden, z. B. durch Anschmelzen eines Flansches oder durch Ineinanderstecken. Das aktuelle FIA-System wird somit in eine reale Mikrofluidik und damit zu einem mikrofluidischen FIA-System umgebaut.
2. Das System wird strikt in Bereiche unterteilt werden, welche mit dem eigentlichen Analyten in Berührung stehen und somit als Einwegkomponenten ausgeführt werden müssen und in Bereiche, die nicht mit dem Analyten in Berührung kommen und somit als Mehrwegkomponenten ausgeführt werden können. Auf diese Weise wird das System einwegtauglich.
3. Diffusionseffekte werden durch die Einführung eines flüssig-flüssig Separators unterdrückt. Dieser Separator wird in Form von kleinen Flüssigkeitsplugs ausgeführt, welche jeweils unmittelbar vor und hinter das eigentliche Probensegment eingefügt werden.

### 5.3.1 Umsetzung des mikrofluidischen FIA-Systems



**Abb. 5-1:** Ableitung und prinzipieller Aufbau des mikrofluidischen FIA-Systems (v - Ventile, c - SAW Biosensorchips)

Das Herzstück des Fluidiksystems bildet ein mikrofluidischer Polymerchip, der als Einwegkomponente ausgelegt ist. Durch geeignete Anordnung von zwei Kanälen auf dem mikrofluidischen Polymerchip kann die Funktion des makroskopischen FIA-Ventils (siehe Abbildung 5-1 a sowie Kapitel 3.4) komplett in eine passive Mikrofluidik übersetzt werden (siehe Abbildung 5-1 b und c). Der Chip ist eine erweiterte Version des fluidischen Deckels (siehe Kapitel 4.2.2) und weist fluidische Anschlussbuchsen für acht SAW Biosensorchips auf, er wird somit als 8er-Array betrieben. Eingebettet in diesen Chip befinden sich zwei Kanäle: der Messkanal, der die einzelnen Anschlussbuchsen für die SAW Biosensorchips verbindet, sowie der Probenstromkanal, in welchem der über die Sensoren zu beprobende Probenstrom zusammengesetzt wird

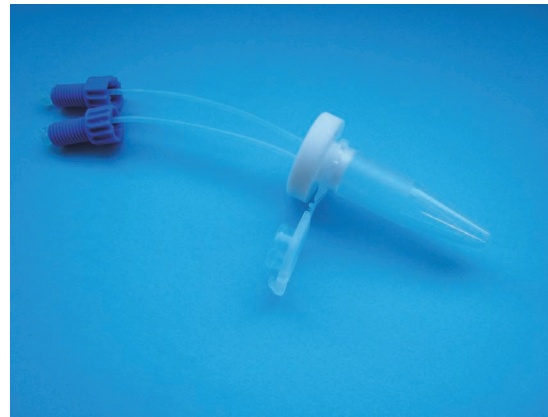
(siehe Abbildung 5-1 c). Der Probenstromkanal ersetzt die klassische Probenschleife. Er besteht aus einzelnen Segmenten, die jeweils durch einmündende Eingangs- und Ausgangskanäle begrenzt werden. Jeder Ein- und Ausgang des Kanals ist mit je einem Ventil verbunden. Ist das gesamte Kanalsystem mit Flüssigkeit befüllt, so ist der Strömungsweg einer Flüssigkeit durch das System genau festgelegt, wenn man jeweils nur ein eingangsseitiges und ein ausgangsseitiges Ventil öffnet. Hierbei wird für jedes Segment des späteren Probenstroms jeweils ein eingangs- und ein ausgangsseitiges Ventil geöffnet und die gewünschte Flüssigkeit hindurchgefördert. In der vorliegenden Arbeit setzt sich der zu erstellende Probenstrom aus drei Segmenten der Volumina 25  $\mu\text{l}$ , 200  $\mu\text{l}$  und 25  $\mu\text{l}$  zusammen. Modus I (Ventile  $v_1$  und  $v_7$ ) wird für das Befüllen des mittleren Segmentes, Modus II (Ventile  $v_2$  und  $v_9$ ) für das Befüllen des vorderen Segmentes und Modus III (Ventile  $v_5$  und  $v_8$ ) für das Befüllen des hinteren Segmentes verwendet.

Dabei muss der Chip die beiden Betriebsmodi „Probe laden“ und „Injektion“ (vergleiche auch Kapitel 3.4) eines FIA-Systems unterstützen. Dies wird im beschriebenen System durch Öffnen des passenden Eingangsventils in Kombination mit dem zugehörigen Ausgangsventil realisiert. In Abbildung 5-1 c wird „Probe laden“ mit den Modi I-III, „Baseline“ als Modus IV (Ventile  $v_4$  und  $v_6$ ) und „Injektion“ als Modus V (Ventile  $v_3$  und  $v_6$ ) bezeichnet. Dabei wird jeweils der Inhalt des Messkanals bzw. des Probenstromkanals über die SAW Biosensorchips beprobt. Das Laden der Probe erfolgt vor dem Umschalten auf den Modus „Baseline“. Besondere Bedeutung kommt dabei dem Verbindungsstück zwischen Messkanal und Probenstromkanal, dem sogenannten Übergangsvolumen zu. Dieses Volumen ist sehr klein (im vorliegenden System beträgt es lediglich 4.25  $\mu\text{l}$ , durch weitere Reduktion der Kanalquerschnitte ist eine Verringerung bis hin zu wenigen Nanolitern möglich), kleiner als es bei einer Verbindung makroskopischer Einzelteile eines FIA-System mittels eines Schlauchsystems möglich ist (typische Übergangsvolumina liegen dort im Bereich von 85  $\mu\text{l}$ , vergleiche Kapitel 6.4). Dadurch lassen sich vor allem Diffusionseffekte sehr gut reduzieren, die ein bekanntes Problem bei FIA-Systemen darstellen [Ruz1988]. Dies ist ein entscheidender Vorteil bei der Umsetzung des Systems als integriertes mikrofluidisches FIA-System.

### 5.3.2 Einwegtauglichkeit durch Verwendung einer indirekten Mikrofluidik



(a) Aus PMMA gefertigte Fluidtauscher mit 10 ml Volumen



(b) Eppendorf-Cup mit Teflon-Deckel als Fluidtauscher, Volumen ca. 1.5 ml

**Abb. 5-2:** Verwendete Fluidtauscher

Um das System einwegtauglich zu machen, muss die Kontamination von aktiven fluidischen Komponenten, wie z. B. der Pumpen und Ventile, verhindert werden. Hierfür wird das System in zwei Teile unterteilt: Der eine Teil besteht aus passiven mikrofluidischen Einwegkomponenten (z. B. dem mikrofluidischen Polymerchip und den SAW Biosensorchips), der andere Teil aus aktiven makro- oder mikrofluidischen Mehrwegkomponenten (z. B. Pumpen und Ventilen). Dabei ist darauf zu achten, dass der Analyt nur mit Einwegkomponenten, niemals aber mit Mehrwegkomponenten in Berührung kommt. Dies wird durch die Verwendung von einem flüssigen hydrophoben Mittlermediums erreicht. Im vorliegenden System wurde Tetradekan ( $C_{14}H_{30}$ ) als geeignetes Mittlermedium ausgewählt. Anwendungen von Tetradekan als flüssiges Separatormedium für wässrige Systeme sind in der Literatur hinreichend beschrieben [Gün2005; Mar2003]. Im vorliegenden System kommt lediglich Tetradekan mit den aktiven Komponenten in Berührung, niemals aber der Analyt. Da die Pumpe somit nur Tetradekan fördert, im System selber aber auch andere Fluide Verwendung finden sollen, müssen die Fluide zwischen den Ventilen und den Eingängen in den mikrofluidischen Polymerchip ausgetauscht werden. Dies geschieht in sogenannten Fluidtauschern. Fluidtauscher nutzen den Unterschied der Dichte der verwendeten

Fluide: Tetradekan weist eine Dichte von etwa  $0.7 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$  [Nay2003] auf, wohingegen die verwendeten Wasser- und Pufferlösungen eine Dichte von etwa  $1 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$  aufweisen. Werden nun Tetradekan und beispielsweise Phosphatpuffer in ein Gefäß eingefüllt, so bilden die beiden Flüssigkeiten eine stabile Zweiphasengrenze aus. Tetradekan bildet dabei die obere Phase und Phosphatpuffer die untere. Verschließt man nun das Gefäß ohne Einschluss von Luft und legt jeweils einen Zugang zu einer der Phasen, so kann man die beiden Flüssigkeiten effektiv austauschen. Fördert man einen Volumenstrom Tetradekan durch den ersten Zugang in die obere Phase, so wird derselbe Volumenstrom Phosphatpuffer aus der unteren Phase durch den zweiten Zugang ausfließen und umgekehrt. Als Fluidtauscher können nahezu alle verschließbaren Gefäße Verwendung finden, die mit einem geeigneten Verschluss mit den beschriebenen Zuleitungen ausgestattet werden können. Im Rahmen dieser Arbeit wurden durch Fräsen hergestellte Gefäße aus PMMA sowie handelsübliche Eppendorf-Cups mit einem gedrehten Teflondeckel verwendet (siehe Abbildung 5-2). Letztere dienen als Fluidtauscher für die Förderung des Analyten in das System.

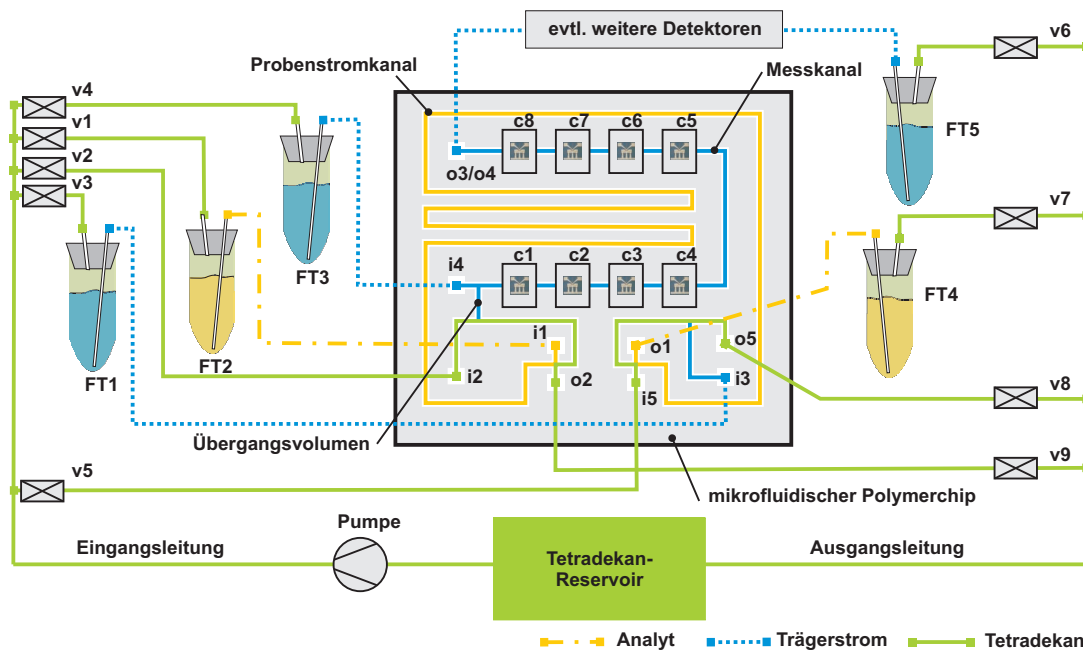
### 5.3.3 Unterdrückung von Diffusion durch Einsatz eines flüssigen Separators

Die beschriebene Überführung der Ventilfunktion auf einen passiven mikrofluidischen Polymerchip ist ein geeigneter Ansatz, um die Flusswege im System so kurz wie möglich zu gestalten. Kürzere Verbindungswege führen zu kürzeren Verweilzeiten der flüssig-flüssig Grenzen im System, wodurch die zeitabhängigen Diffusionseffekte verringert werden können. Einen ähnlichen Effekt hat die Reduktion der Kanalquerschnitte. Ein weiterer Ansatz besteht in der Verwendung eines nicht mischbaren Separators, z. B. in Form einer Luftblase oder in Form eines kurzen Flüssigkeitssegments. Das Verhalten von kompressiblen Separatoren ist allgemein schwerer vorherzusagen, da diese z. B. als Druckspeicher für angelegte Drücke oder Volumenströme fungieren können und das Gesamtverhalten des Fluidiksystems somit stark nichtlinear werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher inkompressible Separatoren aus Tetradekan gewählt. Dieser Flüssigseparator sind nicht mit Trägerstrom und Analyt



mischbar, wodurch eine vollständige Unterdrückung von Diffusion erreicht wird. Im vorliegenden System wurden Separatorplugs des Volumens  $25\ \mu\text{l}$  jeweils direkt vor und hinter das Analytsegment des Volumens  $200\ \mu\text{l}$  im Probenstromkanal platziert.

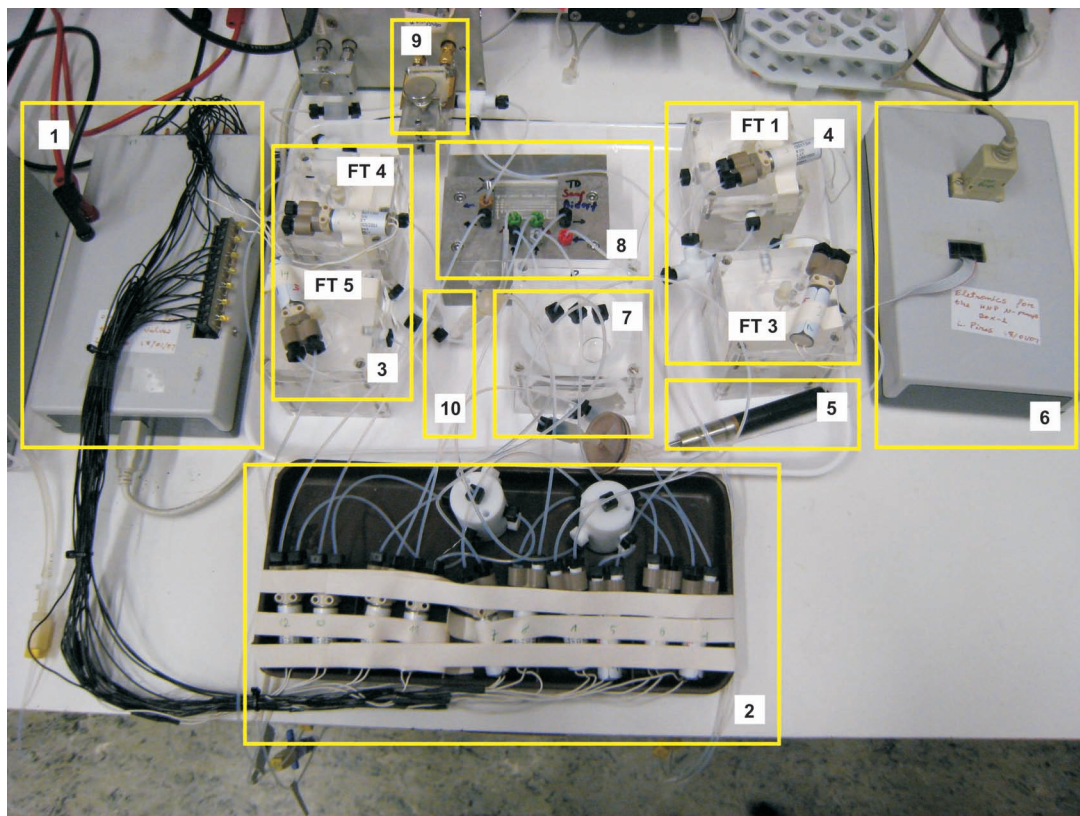
## 5.4 UMSETZUNG DES MIKROFLUIDIKSYSTEMS



**Abb. 5-3:** Prinzipschaubild des entwickelten Mikrofluidiksystems (v - Ventile, FT - Fluidtauscher, i - fluidische Zugänge (inlets), o - fluidische Ausgänge (outlets), c - SAW Biosensorchips)

Abbildung 5-3 zeigt die prinzipielle Umsetzung des Systems, Abbildung 5-4 das reale System (siehe auch [Rap2007b; Rap2008a; Rap2008c]). Eine Pumpe fördert Tetradekan aus einem Reservoir durch die Eingangsleitung zu den eingangsseitigen Ventilen (v1-v5). Von dort führen die Zuleitungen über Fluidtauscher (FT1 und FT3 tauschen Tetradekan gegen den Trägerstrom, FT2 tauscht Tetradekan gegen den Analyten) in den mikrofluidischen Polymerchip, welcher Probenstromkanal und Messkanal enthält. Im Messkanal können bis zu acht SAW Biosensorchips angeordnet werden. Zwischen Ausgang des Messkanals (o3/o4) und dem rückseitigen Fluidtauscher (FT5) können weitere Detektoren angeordnet werden. Zwischen dem mikrofluidischen





**Abb. 5-4:** Umsetzung des entwickelten Mikrofluidiksystems: 1 - Ventilsteuerung, 2 - Ventile (ein- und ausgangsseitig), 3 - ausgangsseitige Fluidtauscher (FT 4 und FT 5), 4 - eingangsseitige Fluidtauscher (FT 1 und FT 3), 5 - Pumpe, 6 - Pumpensteuerung, 7 - Tetradekan-Reservoir, 8 - mikrofluidischer Polymerchip in Form des erweiterten fluidischen Deckels (eventuell im 8er-Array, nicht gezeigt), 9 - weitere Detektoren (gezeigt: Flusszelle mit SAW Sensor), 10 - Fluidtauscher FT 2 (gezeigt: Eppendorf-Cup mit Teflondeckel)

Polymerchip und den ausgangsseitigen Ventilen (v6-v9) sind die ausgangsseitigen Fluidtauscher (FT4 und FT5) angeordnet, welche die aus dem System zu fördern- den Fluidströme aus Trägerstrom, Tetradekan und Analyt wieder gegen Tetradekan tauschen. Durch die ausgangsseitigen Ventile fließt Tetradekan in die gemeinsame Ausgangsleitung und wieder zurück ins Reservoir, wodurch ein geschlossenes System entsteht. Das System wird in folgenden Schaltzuständen betrieben:

- „Laden der Probenschleife“: Hierzu werden das eingangsseitige Ventil v1 und das ausgangsseitige Ventil v7 geöffnet und die Pumpe angeschaltet. Dadurch wird Tetradekan aus dem Reservoir durch die Eingangsleitung in den Fluidtauscher 2 (FT2) gefördert, wo Tetradekan gegen den Analyten getauscht wird.

Dieser wird durch den Eingang i1 in den Probenstromkanal des mikrofluidischen Polymerchips gefördert, durch den Ausgang o1 zum Fluidtauscher 4 (FT4) geleitet und wieder gegen Tetradekan getauscht. Dieses wird durch das Ventil v7 in die Ausgangsleitung und zurück ins Reservoir gefördert. Nach Befüllen der Probenschleife wird die Pumpe ausgeschaltet.

- „Einziehen des ersten Tetradekan-Plugs“: Hierzu werden das eingangsseitige Ventil v2 und das ausgangsseitige Ventil v9 geöffnet und die Pumpe eingeschaltet. Dadurch wird Tetradekan aus dem Reservoir durch die Eingangsleitung und den Eingang i2 in den Probenstromkanal des mikrofluidischen Polymerchips gefördert. Über den Ausgang o2, das ausgangsseitige Ventil v9 und die Ausgangsleitung wird der Kreis zum Reservoir wieder geschlossen. Nach Einziehen des Tetradekan-Plugs wird die Pumpe ausgeschaltet.
- „Einziehen des zweiten Tetradekan-Plugs“: Hierzu werden das eingangsseitige Ventil v5 und das ausgangsseitige Ventil v8 geöffnet und die Pumpe eingeschaltet. Dadurch wird Tetradekan aus dem Reservoir durch die Eingangsleitung und den Eingang i5 in den Probenstromkanal des mikrofluidischen Polymerchips gefördert. Über den Ausgang o5, das ausgangsseitige Ventil v8 und die Ausgangsleitung wird der Kreis zum Reservoir wieder geschlossen. Nach Einziehen des Tetradekan-Plugs wird die Pumpe ausgeschaltet.
- „Baseline“: Hierzu wird das eingangsseitige Ventil v4 und das ausgangsseitige Ventil v6 geöffnet und die Pumpe auf die gewünschte Geschwindigkeit während der Messung geschaltet (üblicherweise im Bereich von  $50 \frac{\mu\text{l}}{\text{min}}$ ). Dadurch wird Tetradekan aus dem Reservoir durch die Eingangsleitung in den Fluidtauscher 3 (FT3) gefördert, aus welchem Trägerstrom in den Eingang i4 des mikrofluidischen Polymerchips hinein und aus dem Ausgang o3/o4 wieder aus dem Chip heraus fließt. Die im Messkanal angeordneten SAW Biosensorchips (c1-c8) werden dabei mit einem konstanten Strom des Trägermediums beprobt, wodurch sie eine stabile Baseline erreichen können. Der Kreis wird über den rückseitigen Fluidtauscher 5 (FT5), das ausgangsseitige Ventil v6 und die Ausgangsleitung

zurück zum Reservoir geschlossen. Nach Erreichen der Baseline wird die Pumpe nicht wieder abgeschaltet, vielmehr wird direkt in den Messmodus geschaltet.

- „Messmodus“: Haben die SAW Sensoren eine stabile Baseline erreicht, so wird das System in den Messmodus geschaltet. Hierfür werden das eingangsseitige Ventil  $v_3$  und das ausgangsseitige Ventil  $v_6$  geöffnet, während die Pumpe mit der gleichen Pumpgeschwindigkeit wie beim Abwarten der Baseline weiterbetrieben wird. Aus dem Fluidtauscher 1 (FT1) wird Trägerstrom in den Eingang  $i_3$  des mikrofluidischen Polymerchips gefördert, wodurch der im Probenstromkanal zusammengesetzte Fluidstrom über die SAW Biosensorchips ( $c_1$ - $c_8$ ) im Messkanal gefördert wird und den mikrofluidischen Polymerchip schließlich bei Ausgang  $o_3/o_4$  wieder verlässt. Der Kreislauf wird erneut über den rückseitigen Fluidtauscher 5 (FT5), das ausgangsseitige Ventil  $v_6$  und die Ausgangsleitung zum Reservoir geschlossen.

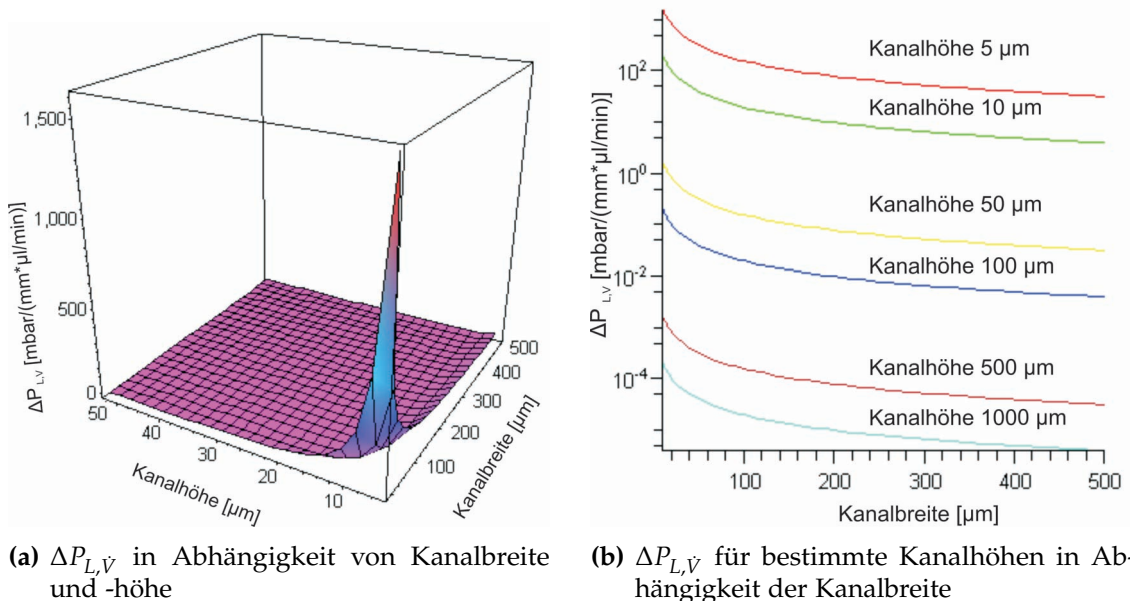
## 5.5 FLUIDMECHANISCHE BETRACHTUNGEN

### 5.5.1 Strömungsverhältnisse und Reynoldszahl

Aus Gleichung 2.9 kann ersehen werden, dass für die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Fluidiksysteme, welche zumeist mit wässrigen Lösungen betrieben werden und Kanalgeometrien im Bereich um die  $500\ \mu\text{m}$  für die Kanalhöhe und  $1000\ \mu\text{m}$  für die Kanalbreite aufweisen, die Grenze zur Turbulenz nicht erreicht wird. Im Falle einer Flussrate von  $100\ \frac{\mu\text{l}}{\text{min}}$  ergibt sich eine Reynoldszahl von lediglich etwa 2.2.

### 5.5.2 Druckverlust im Kanal

In Abbildung 5-5 ist der auf die Flussrate und die Kanallänge bezogene Druckverlust  $\Delta P_{L,V}$  in Abhängigkeit der Kanalbreite und -höhe gezeigt (siehe Gleichung 2.10 und 2.11). Aus Abbildung 5-5 a wird ersichtlich, dass die Kanalflusswiderstände



(a)  $\Delta P_{L,V}$  in Abhängigkeit von Kanalbreite und -höhe

(b)  $\Delta P_{L,V}$  für bestimmte Kanalhöhen in Abhängigkeit der Kanalbreite

**Abb. 5-5:** Berechnung der auf die Flussrate und die Kanallänge bezogenen Druckverlusten  $\Delta P_{L,V}$  in Mikrokanälen mit rechteckigem Kanalquerschnitt, berechnet nach Gleichung 2.11, die Polynomreihe wurde dabei bis zum 4. Glied entwickelt, Berechnungen wurden für bidestilliertes Wasser ausgeführt

für Kanäle mit sehr kleinen Kanalabmessungen (Breite kleiner 50 μm, Höhe kleiner 10 μm) bereits für kleine Flussraten sehr groß werden, bis hin zu mehreren Bar pro zu förderndem Mikroliter in der Minute. Dies ist bei der erstmaligen Befüllung des Kanals zu vernachlässigen, da die Kapillarkräfte ausreichend sind, diese Widerstände zu überwinden. Durch einen einmal befüllten Kanal kann dann allerdings nur unter Aufwendung sehr hoher Drücke gefördert werden. Abbildung 5-5 b zeigt die Kanalflusswiderstände als Funktion der Kanalbreite bei ausgewählten Kanalhöhen.

Im Rahmen dieser Arbeit kamen fluidische Kanäle mit Breiten um die 1000 μm und Höhen im Bereich von 500 μm zum Einsatz. Die Flussraten variierten dabei zwischen 50  $\frac{\mu\text{l}}{\text{min}}$  und 100  $\frac{\mu\text{l}}{\text{min}}$ , die Längen liegen im Bereich von etwa 10 cm. Bei diesen Parametern weisen die Kanäle so geringe Druckverluste auf (weniger als 0.2 mbar), dass diese vernachlässigt werden können.

## 5.6 VORTEILE DES SYSTEMS

Im Vergleich zu anderen, in der Literatur beschriebenen Fluidiksystemen, weist das System eine Reihe von Vorteilen auf:

- Durch die Verwendung einer indirekten Mikrofluidik über ein Mittlermedium ist das System strikt in aktive Mehrwegkomponenten (wie Pumpe und Ventilen) und passive Einwegkomponenten (mikrofluidischer Polymerchip, SAW Biosensorchips) unterteilt. Dies macht das System für biomedizinische Anwendungen geeignet.
- Durch den Einsatz von flüssigen Separatorplugs erlaubt das System die vollkommen diffusionsfreie Förderung von Proben.
- Das System erlaubt die sehr einfache Verbindung von makroskopischen Komponenten (wie z. B. Pumpen und Ventilen) mit mikrofluidischen Komponenten (wie z. B. dem mikrofluidischen Polymerchip). Die einzige die beiden Teilsysteme verbindende physikalische Größe ist die Menge des geförderten Tetradekans. Der Volumenstrom an Tetradekan ist somit die einzige Größe, welche wirklich klein gehalten werden muss. Dies kann meist mit einfachen makroskopischen Pumpen (wie z. B. Peristaltikpumpen) realisiert werden.
- Das System erlaubt die Einstellung sehr kleiner Volumenströme mit preiswerten makroskopischen Pumpen. Dabei kann der über eine Pumpe gelieferte Volumenstrom in einem Volumenstromteiler so weit reduziert werden, bis er im gewünschten Rahmen liegt. Dies ist möglich, weil Tetradekan im System in großen Mengen vorliegt und teure Flüssigkeiten, wie z. B. die Analyten, nicht direkt gefördert werden.
- Das System erlaubt die genaue Bestimmung des Volumenstroms im System, wobei keinerlei aktiv geregelten Systemkomponenten erforderlich sind, wie sie häufig in Verbindung mit vergleichbaren Systemen, die mit Druckgas betrieben werden, zum Einsatz kommen. Der Volumenstrom im System ist durch den

Volumenstrom in der Pumpe exakt definiert. Das System fördert eine genau definierbare Menge Tetradekan durch die Eingangsleitung und durch das System, wodurch genau die gleiche Menge von Tetradekan auf der Ausgangsseite des Systems wieder in die Ausgangsleitung und ins Reservoir gefördert wird. Daher wird im System kein Druck aufgebaut, welcher zu Undichtigkeiten oder starkem Driftverhalten der SAW Sensoren führen könnte.

- Im Gegensatz zu anderen Ansätzen, bei denen eine Pumpe pro Eingangskanal verwendet wird [Gas2004], benötigt das skizzierte System nur eine einzige Pumpe.
- Da Tetradekan ein ausgezeichnetes Schmiermittel ist, wird eine lange Lebenszeit der mechanischen Bauteile (Pumpe, Ventile) erreicht.
- Das System eignet sich für einen Dauerbetrieb, die Betriebszeit ist lediglich durch die Größe der Fluidtauscher begrenzt. Im Betrieb füllen sich die Fluidtauscher FT<sub>1</sub>, FT<sub>2</sub> und FT<sub>3</sub> kontinuierlich mit Tetradekan, bis sich kein Trägerstrom und kein Analyt mehr in dem jeweiligen Fluidtauscher befindet. Ausgangsseitig füllen sich die unteren Phasen der Fluidtauscher FT<sub>3</sub> und FT<sub>4</sub> kontinuierlich, bis kein Tetradekan mehr in dem jeweiligen Fluidtauscher ist. An diesem Punkt müssen die Fluidtauscher ausgetauscht oder durch eine zweite Pumpe von außen geleert bzw. wieder befüllt werden.

## 6

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

## 6.1 ERZEUGUNG VON LOVEMODEN

## 6.1.1 Voruntersuchung zum Auffinden der Lovemoden

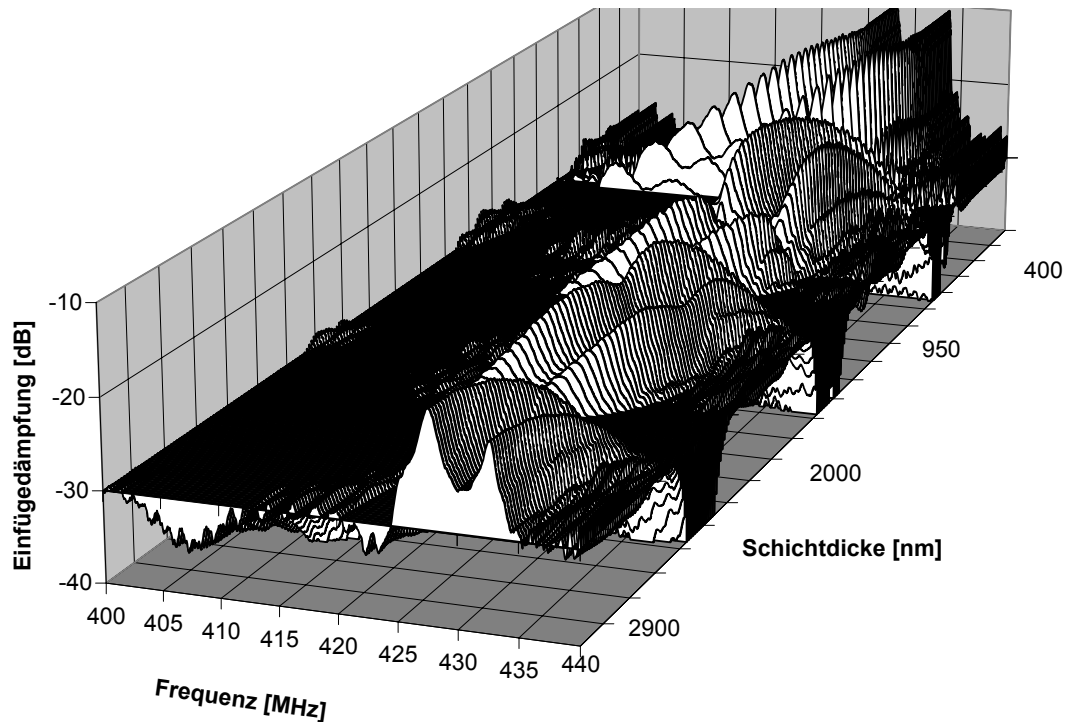
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Auftreten von Lovemoden infolge einer Beschichtung mit Parylen C mit Hilfe eines Netzwerkanalysators online verfolgt (vergleiche Kapitel 4.7). Hierfür wurden zunächst Beschichtungen mit hohen Gesamtschichtdicken durchgeführt und das Auftreten der Lovemoden anhand der während der Beschichtung online aufgenommenen Transmissionskurven nachvollzogen. In Abbildung 6-1 ist ein kontinuierlicher Beschichtungsvorgang bis zu einer resultierenden Gesamtschichtdicke von 2900 nm Parylen dargestellt. Das Auftreten von Maxima in den Transmissionskurven kennzeichnet das Entstehen von Lovemoden (im Diagramm als Erhebungen zu erkennen). Im Einzelnen wurden die in Tabelle 6-1 angegebenen Schichtdicken als anzustrebende Werte für die Anregung der Lovemoden ermittelt.

In Abbildung 6-2 sind die Transmissionskurven der ersten drei Lovemoden zusammen mit der Transmissionskurve eines unbeschichteten SAW Sensors dargestellt. Die

LOVEMODE	SCHICHTDICKE [NM]	RESONANZFREQ. [MHZ]
unbeschichtet	0	427.4
1	ca. 810	428.3
2	ca. 1750	428.0
3	ca. 2550	427.4

**Tab. 6-1:** Übersicht der erzeugten Lovemoden für ohmsch kontaktierte SAW Sensoren





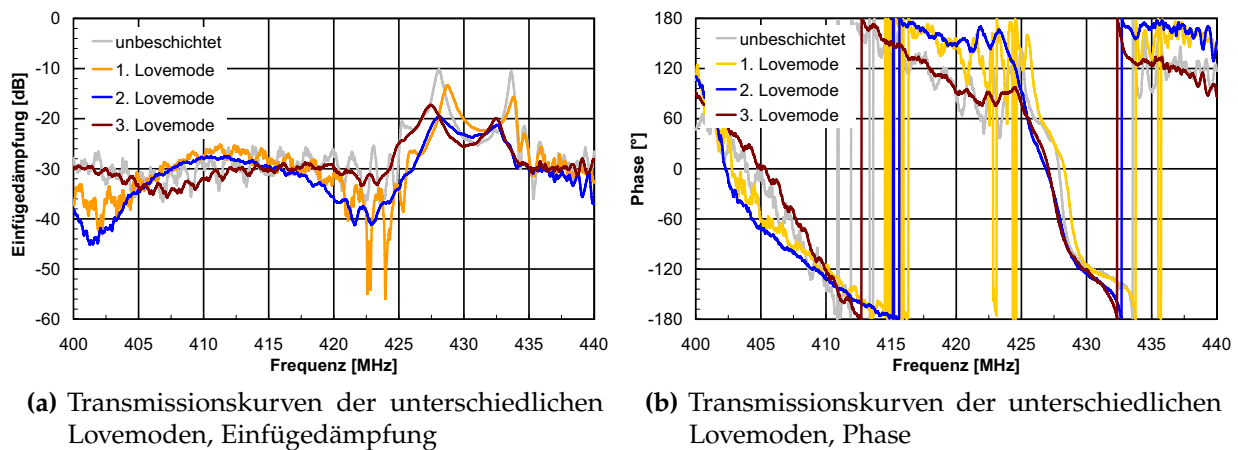
**Abb. 6-1:** Beschichtung eines E062 mit ca. 2500 mg Parylen (Luft) [Qia2006]

Kurven wurden aufgenommen für ohmsch kontaktierte SAW Bauteile (ähnlich der Kontaktierung bei den SAW Biosensorchips). Im Rahmen von [Qia2006] wurde gezeigt, dass bereits bei einer Beschichtung auf den ersten Lovemode keine ausreichend gute Ankopplung der SAW Bauteile an die Elektronik mit kapazitiver Kopplung erreicht werden kann. Dies ist insbesondere kritisch bei einem Betrieb der Bauteile in Flüssigkeit. Im Rahmen dieser Arbeit wurden lediglich auf den ersten Lovemode beschichtete SAW Sensoren verwendet, da diese die geringste Dämpfung aufwiesen (vergleiche Abbildung 6-2). Die durch Parylen auf den ersten Lovemode beschichteten SAW Biosensorchips werden im Folgenden als Lovemode SAW Biosensorchips bezeichnet.

### 6.1.2 Erzeugung von Lovemoden bei SAW Biosensorchips

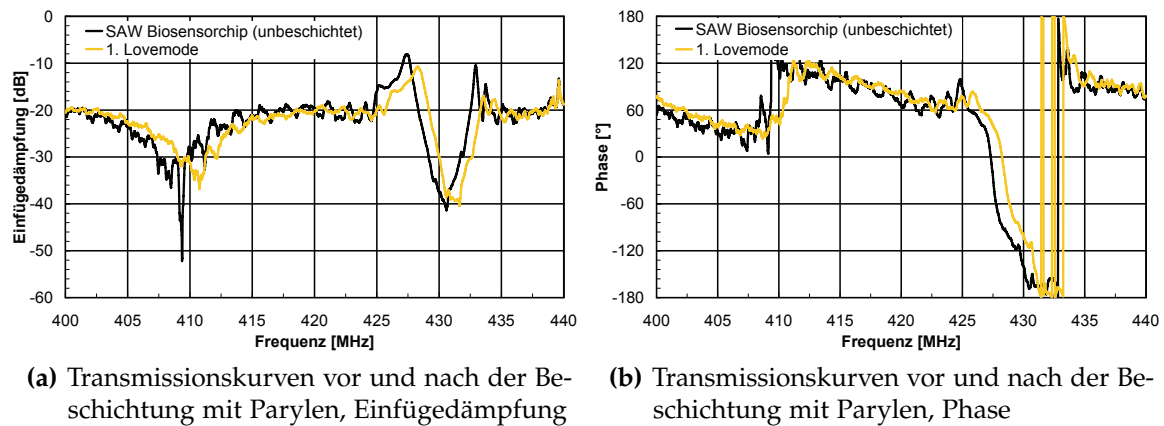
Ausgehend von diesen Voruntersuchungen wurden Beschichtungen von SAW Biosensorchips durchgeführt. Bei einer Schichtdicke von ca. 810 nm ergab sich ein stabiler





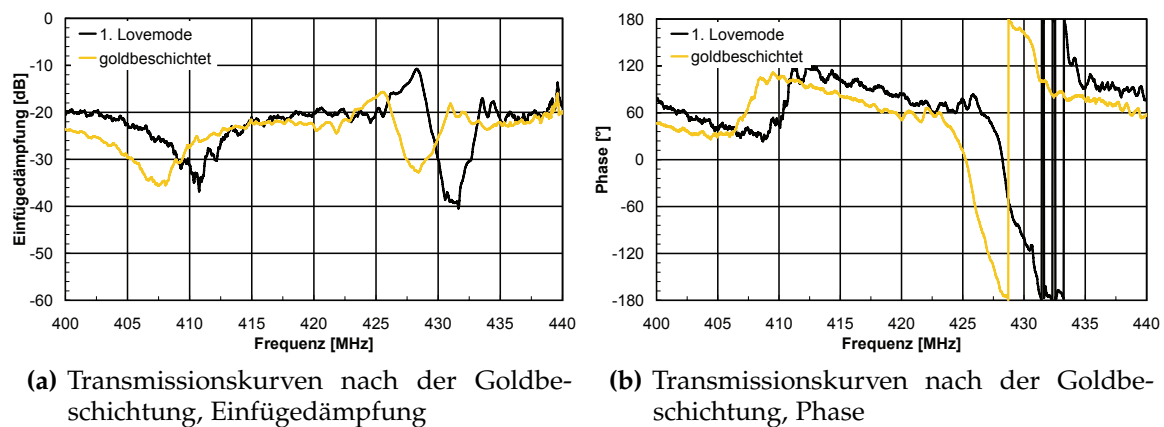
**Abb. 6-2:** Transmissionskurven von Lovemode SAW Sensoren bei den unterschiedlichen Lovemoden (Luft) [Qia2006]

erster Lovemode. Im unbeschichteten Zustand weist der SAW Sensor eine Resonanz bei 427.4 MHz bei einer Dämpfung von  $-8.15$  dB auf, nach der Beschichtung liegt die Resonanz bei 428.3 MHz bei einer Dämpfung von  $-10.76$  dB. Es ergibt sich somit eine Frequenzverschiebung von 0.9 MHz und eine Dämpfungszunahme von ca. 2.6 dB (siehe Abbildung 6-3 a). Im Rahmen von Onlinebeschichtungen mit höheren Dimereinwaagen konnte bestätigt werden, dass die Dämpfungszunahme bei einer Frequenzverschiebung von ca. 0.8 – 0.9 MHz am geringsten ist. Ein wichtiges Kriterium für den stabilen Betrieb eines SAW Sensors in einem Oszillatorschaltkreis ist (neben einer geringen Einfügedämpfung im Oszillationspunkt) eine möglichst große Steilheit des Phasenverlaufs im Resonanzpunkt (siehe Abbildung 6-3 b), die ein Maß für die Güte des Bauteils darstellt (siehe Kapitel 3.2.2). Bei allen gezeigten SAW Sensoren lag eine ausreichend hohe Güte vor, selbst bei sehr hohen Beschichtungsdicken.



**Abb. 6-3:** Transmissionskurven des SAW Biosensorchips vor und nach der Beschichtung mit Parylen zum ersten Lovemode (Luft)

## 6.2 GOLDBESCHICHTUNG VON LOVEMODE SAW BIOSENSORCHIPS



**Abb. 6-4:** Transmissionskurven des Lovemode SAW Biosensorchips vor und nach der Beschichtung mit Gold (Luft)

Wie in Kapitel 4.8 beschrieben, wurde der mit Parylen beschichtete SAW Biosensorchip im Anschluss mit Gold beschichtet. In Abbildung 6-4 sind die Netzwerkanalysator-Transmissionen des SAW Biosensorchips vor und nach dem Sputtervorgang gezeigt. Die Resonanz des SAW Sensors verschiebt sich von 428.2 MHz bei einer Dämpfung von  $-10.76$  dB vor der Goldbeschichtung zu 425.5 MHz bei  $-15.65$  dB nach der Goldbeschichtung (Sputterzeit 150 s, Anodenstrom 50 mA, Druck  $5 \cdot 10^{-2}$  mbar, 5 cm

Targetabstand, Schichtdicke ca. 20 nm). Die Dämpfung erhöht sich dabei um ca. 5 dB bei einer Frequenzverschiebung von ca. 2.7 MHz. Der Phasenverlauf des Bauteils ist aber nach wie vor ausreichend steil und das Bauteil konnte bedingt durch die ausreichend geringe Dämpfung stabil im Oszillator betrieben werden.

### 6.3 ABSCHIRMUNG VON LEITFÄHIGKEITSEINFLÜSSEN

Dass eine Beschichtung des SAW Sensors mit Gold möglich ist, ohne die elektrischen Signale der Interdigitaltransducer kurzzuschließen, wurde im vorangegangenen Kapitel gezeigt. Eine solche Goldschicht sollte in der Lage sein, die Interdigitaltransducer und die akustische Welle von Einflüssen der Leitfähigkeit in der Flüssigkeit abzuschirmen. In realen Experimenten kommt mitunter eine Vielzahl verschiedener Flüssigkeiten zum Einsatz, deren Leitfähigkeit signifikant differieren kann. Die durch diese Unterschiede in der Leitfähigkeit hervorgerufenen Sensorsignale überlagern die eigentlich zu detektierenden Messgrößen. Die starke Abhängigkeit von Leitfähigkeitseinflüssen ist bislang das größte Hindernis für einen erfolgreichen Einsatz eines SAW Resonators in der Flüssigkeit. Durch die Aufbringung einer dünnen Goldschicht könnte dieser entscheidende Nachteil überwunden werden.

Im Folgenden soll gezeigt werden, dass die Goldschicht in der Lage ist, Leitfähigkeitseinflüsse vollständig abzuschirmen. Hierfür muss zunächst eine Methode gefunden werden, die bei Beprobung entstehenden Sensorantworten eindeutig einem der beiden Effekte zuzuschreiben: Leitfähigkeit oder Viskosität. In der Signalantwort des Sensors sind beide Effekte überlagert (vergleiche Kapitel 2.1.7). Als Flüssigkeiten unterschiedlicher Leitfähigkeit kommen im Folgenden Kaliumchlorid-Lösungen (KCl-Lösungen) unterschiedlicher molarer Konzentrationen zum Einsatz. KCl-Lösungen empfehlen sich vor allem deshalb, weil sie als Lösungen zur Kalibrierung von Leitfähigkeitsmesszellen erhältlich sind. Im relevanten Leitfähigkeitsbereich können die Standards höherer Leitfähigkeit (über  $300 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ ) durch Verdünnung mit Standards niedriger Leitfähigkeit (etwa  $0.15 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ ) gemischt werden, um auf diese Weise mehr Stützstellen für das Experiment zu gewinnen.

Die Einflüsse der Leitfähigkeit und der Viskosität müssen aber zunächst in Abhängigkeit einer gemeinsamen Variable beschrieben werden. Als geeignete Variable wurde hierfür die molare Konzentration der verwendeten KCl-Lösungen gewählt. Von Interesse ist dabei nicht die tatsächliche numerische Berechnung der zu erwartenden Signalhöhe, sondern vielmehr die qualitative Abschätzung des Zusammenhangs zwischen Signalhöhe und molarer Konzentration. Die genaue Quantifizierung der Einflüsse ist aufgrund der Komplexität des Aufbaus (Oszillator mit elektronischen Störgrößen, unbekannte Parameter bei der Evaluation der Größen) nur schwer möglich. Wie im Folgenden gezeigt wird, ist die qualitative Auswertung jedoch bereits ausreichend, um die beiden Effekte zu trennen.

### 6.3.1 Eigene theoretische Betrachtungen

#### *Einfluss der Leitfähigkeit*

Zunächst soll der Einfluss der Leitfähigkeit auf das Signal beschrieben werden. Der Einfluss der Leitfähigkeit auf die Gesamtsignaländerung ist nicht linear, er folgt einer Funktion der Form (aus Gleichung 2.6):

$$\frac{\Delta f}{f_0} = \frac{k_1 \sigma^2}{\sigma^2 + k_2} \quad (6.1)$$

$\Delta f$	Änderung der Resonanzfrequenz
$f_0$	Resonanzfrequenz des ungedämpften Bauteils
$\sigma$	elektrische Leitfähigkeit der Oberfläche
$k_x$	Konstante

Die notwendigen Parameter für die Berechnung der Konstanten  $k_1$  sowie  $k_2$  können der Literatur entnommen werden [Sim1993], die Gleichung kann daher numerisch ausgewertet werden. Dabei ist zu beachten, dass KCl-Lösungen im interessierenden Bereich einen linearen Zusammenhang zwischen Leitfähigkeit und molarer Konzen-

tration aufweisen. Dieser Zusammenhang wurde experimentell bestätigt (Daten nicht gezeigt), er folgt einer Gleichung der Form:

$$\sigma_f = k_3 c_M \quad (6.2)$$

$\sigma_f$  Leitfähigkeit der Flüssigkeit

$c_M$  molare Konzentration

$k_3$  103.9 für  $\sigma_f$  [ $\frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ ],  $c_M$  [ $\frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ]

Damit wird Gleichung 6.1 umformuliert zu:

$$\frac{\Delta f}{f_0} = \frac{k_1 (k_3 c_M)^2}{(k_3 c_M)^2 + k_2} = \frac{k_{1,3'} c_M^2}{k_{3'} c_M^2 + k_2} \quad (6.3)$$

Der Signaleinfluss der Leitfähigkeit in Abhängigkeit von der Molarität der eingesetzten KCl-Lösungen ist somit nicht linear. Er folgt einem hyperbolischen Verlauf und konvergiert für steigende Leitfähigkeiten gegen den Wert  $\frac{k_{1,3'}}{k_{3'}}$ . Zu beachten ist dabei, dass sich neben der Leitfähigkeit auch die Dielektrizität der eingesetzten Lösungen ändert. Die Änderung der Dielektrizitätskonstante bei Änderung der molaren Konzentration ist allerdings sehr gering [Dra1930], sie leistet somit nur einen sehr kleinen Beitrag zur Änderung des Gesamtsignals. Vor allem ändert sie den hyperbolischen Verlauf des Gesamtsignals nicht. Da sowohl Leitfähigkeits- wie auch Dielektrizitätseinflüsse durch die Goldschicht abgeschirmt werden, sollen die beiden Effekte im Folgenden zusammen betrachtet werden.

#### *Einfluss der Viskosität*

Der Einfluss von Viskositätseffekten folgt einer Funktion der Form (siehe hierzu Gleichung 2.7):

$$\frac{\Delta f}{f_0} = k_4 (\sqrt{\rho_l \eta_l} - \sqrt{\rho_0 \eta_0}) \quad (6.4)$$

$\Delta f$	Änderung der Resonanzfrequenz
$f_0$	Resonanzfrequenz des ungedämpften Bauteils
$\rho_l$	Dichte der Flüssigkeit
$\eta_l$	Viskosität der Flüssigkeit
$\rho_0$	Dichte einer Referenzflüssigkeit
$\eta_0$	Viskosität einer Referenzflüssigkeit
$k_x$	Konstante

Die numerische Auswertung der Konstante  $k_4$  ist aufwendig, bedingt durch Einflussgrößen wie z. B. die Leistungsdichte  $P$ , welche nicht bekannt und auch nur schwer abschätzbar ist. Auf eine solche Auswertung soll aus diesem Grunde verzichtet werden. Nun muss zunächst Gleichung 6.4 als Funktion der Molarität ausgedrückt werden. Hierfür können die Dichte- und Viskositätsabhängigkeit von KCl-Lösungen verwendet werden, welche beide im niedermolaren Konzentrationsbereich (etwa bis  $3 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ) lineare Abhängigkeit von der molaren Konzentration aufweisen [Kor1968]:

$$\rho_f = k_5 c_M \quad (6.5)$$

$\rho_f$  Dichte der Flüssigkeit

Die Viskosität zeigt ebenso eine lineare Abhängigkeit von der Molarität [Phi1980]:

$$\eta_f = k_6 c_M \quad (6.6)$$

$\eta_f$  Viskosität der Flüssigkeit

Die Gleichungen 6.4, 6.5 und 6.6 ergeben die Signaleinflüsse der Viskosität und der Dichte als Funktion der molaren Konzentration:

$$\frac{\Delta f}{f_0} = k_4 \left( \sqrt{k_5 c_M k_6 c_M} - k_7 \right) = k_{4,5',6'} (c_M - k_7) \quad (6.7)$$

Demnach ist der Einfluss von Dichte und Viskosität in Abhängigkeit von der molaren Konzentration eine lineare Funktion, wohingegen die Abhängigkeit von der Leitfähigkeit einen hyperbolischen Verlauf nimmt. Die beiden Effekte ergeben im dargestellten Experiment zwei unterschiedliche Kurvenformen und sind somit trennbar.

### 6.3.2 Vorbereitung der SAW Biosensorchips

Für das Experiment wurden SAW Biosensorchips unterschiedlich beschichtet:

- Gruppe 1 - Die SAW Biosensorchips der Gruppe 1 wurden mit ca. 100 nm Parylen (Einwaage 100 mg) beschichtet.
- Gruppe 2 - Die SAW Biosensorchips der Gruppe 2 wurden mit ca. 810 nm Parylen (Erster Lovemode, Einwaage 800 mg) beschichtet.
- Gruppe 3 - Die SAW Biosensorchips der Gruppe 3 wurden mit ca. 810 nm Parylen (Erster Lovemode, Einwaage 800 mg) und ca. 25 nm Gold beschichtet.
- Gruppe 4 - Die SAW Biosensorchips der Gruppe 4 blieben unbeschichtet.

### 6.3.3 Durchführung der Experimente

Jeweils ein SAW Biosensorchip aus jeder dieser vier Gruppen wurde in das 4er-Array (siehe Kapitel 4.4.1) eingebaut. Die nachfolgenden Messungen wurden mit diesem Array durchgeführt. Das Array wurde als Detektorelement eines FIA-Aufbaus (siehe Kapitel 3.4) betrieben. Als Probenschleifenvolumen wurde 200  $\mu\text{l}$  gewählt, als Trägerstrom diente eine 0.001 M KCl-Lösung. Das FIA-Ventil wurde nach 60 s auf Injektion und bei 300 s wieder zurückgeschaltet. Folgende KCl-Lösungen wurden als Analyte verwendet:

- 0.001  $\frac{\text{mol}}{\text{l}}$ , 0.147  $\frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (Leitfähigkeitsstandard, für die folgenden Experimente als Trägerstrom verwendet)

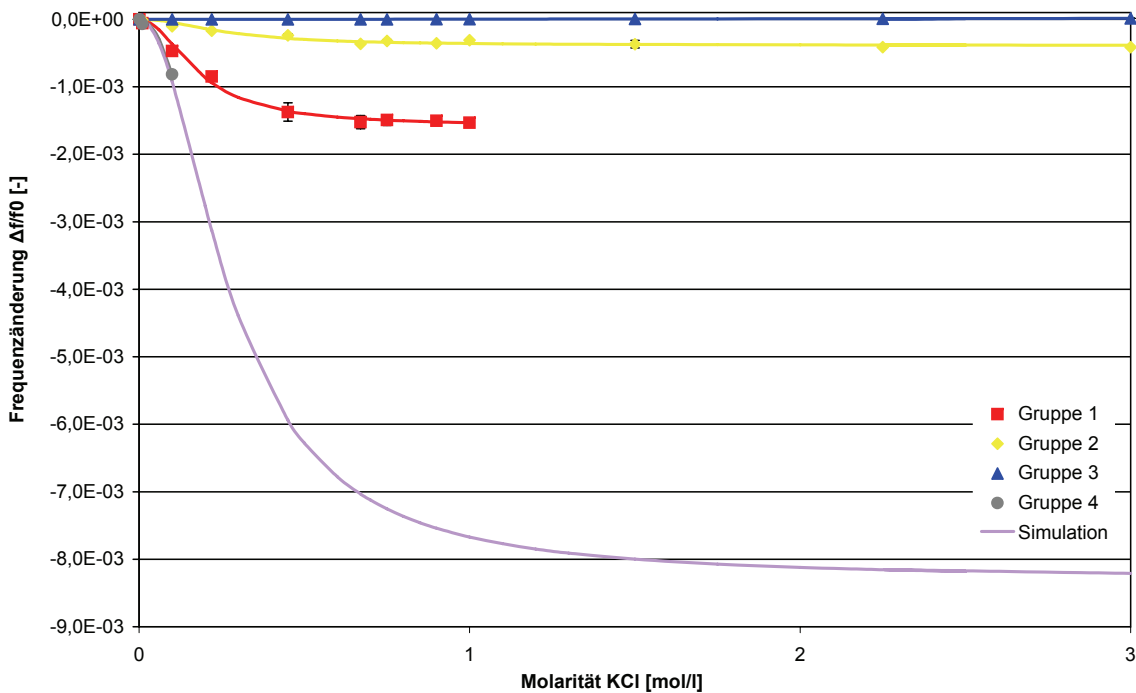
- $0.01 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $1.41 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (Leitfähigkeitsstandard)
- $0.1 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $12.8 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (Leitfähigkeitsstandard)
- $1 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $111 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (Leitfähigkeitsstandard)
- $0.22 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $24.85 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (22 Vol% 1M KCl-Lösung, 78 Vol% 0.001M KCl-Lösung)
- $0.45 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $49.85 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (45 Vol% 1M KCl-Lösung, 55 Vol% 0.001M KCl-Lösung)
- $0.67 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $75 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (67 Vol% 1M KCl-Lösung, 33 Vol% 0.001M KCl-Lösung)
- $0.9 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $100 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (90 Vol% 1M KCl-Lösung, 10 Vol% 0.001M KCl-Lösung)
- $0.75 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $87 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (25 Vol% 3M KCl-Lösung, 75 Vol% 0.001M KCl-Lösung)
- $1.5 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $166 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (50 Vol% 3M KCl-Lösung, 50 Vol% 0.001M KCl-Lösung)
- $2.25 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $240 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (75 Vol% 3M KCl-Lösung, 25 Vol% 0.001M KCl-Lösung)
- $3 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ ,  $308 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  (100 Vol% 3M KCl-Lösung, 0 Vol% 0.001M KCl-Lösung)

Die Leitfähigkeiten wurden mit einer Leitfähigkeitsmesszelle (Typ LF539, WTW, Deutschland, [www.wtw.com](http://www.wtw.com)) bestimmt. Für jedes Experiment wurde der maximale Frequenzhub jeder der vier SAW Biosensorchips während der Injektion bestimmt und auf die jeweilige Grundfrequenz des Bauteils bezogen. Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt, deren Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt.

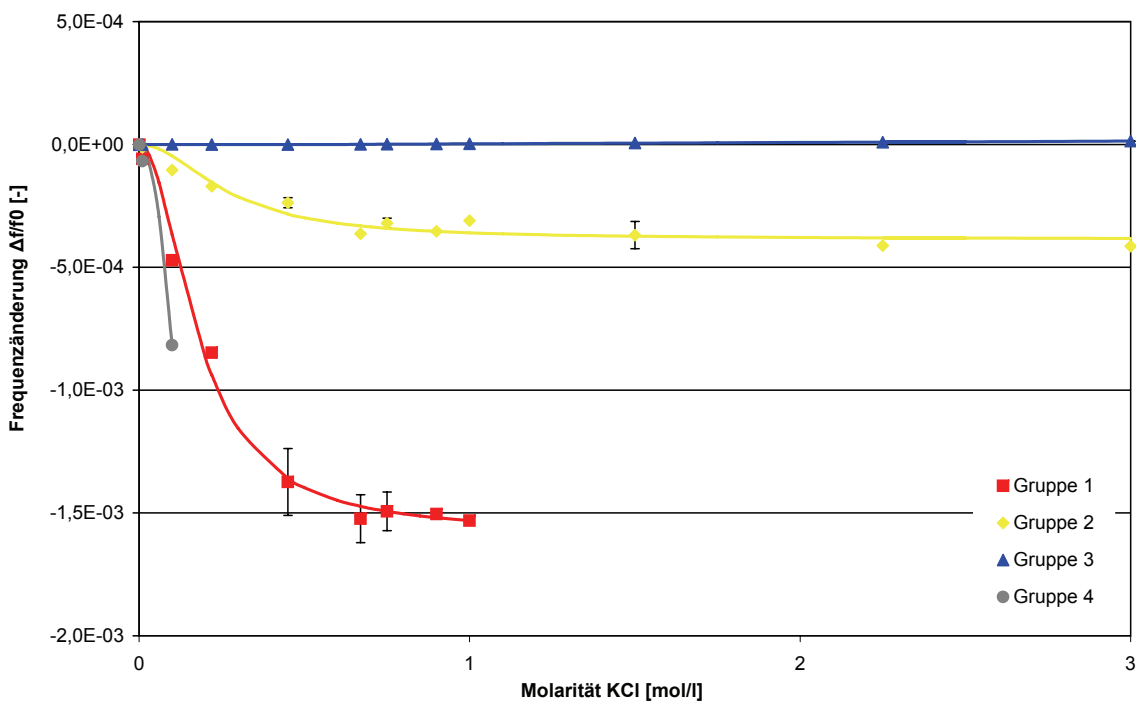
#### 6.3.4 Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 6-5 a zeigt die Übersicht der Messergebnisse der einzelnen SAW Biosensorchips und die theoretisch zu erwartende Leitfähigkeitsabhängigkeit (Simulation). Abbildung 6-5 b zeigt vergrößert die Messergebnisse ohne die simulierte Kurve. Bei den SAW Biosensorchips der Gruppe 4 kann bereits ab einer Molarität von  $0.1 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$  (entspricht einer Leitfähigkeit von  $12.8 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ ) keine Messung mehr durchgeführt werden.



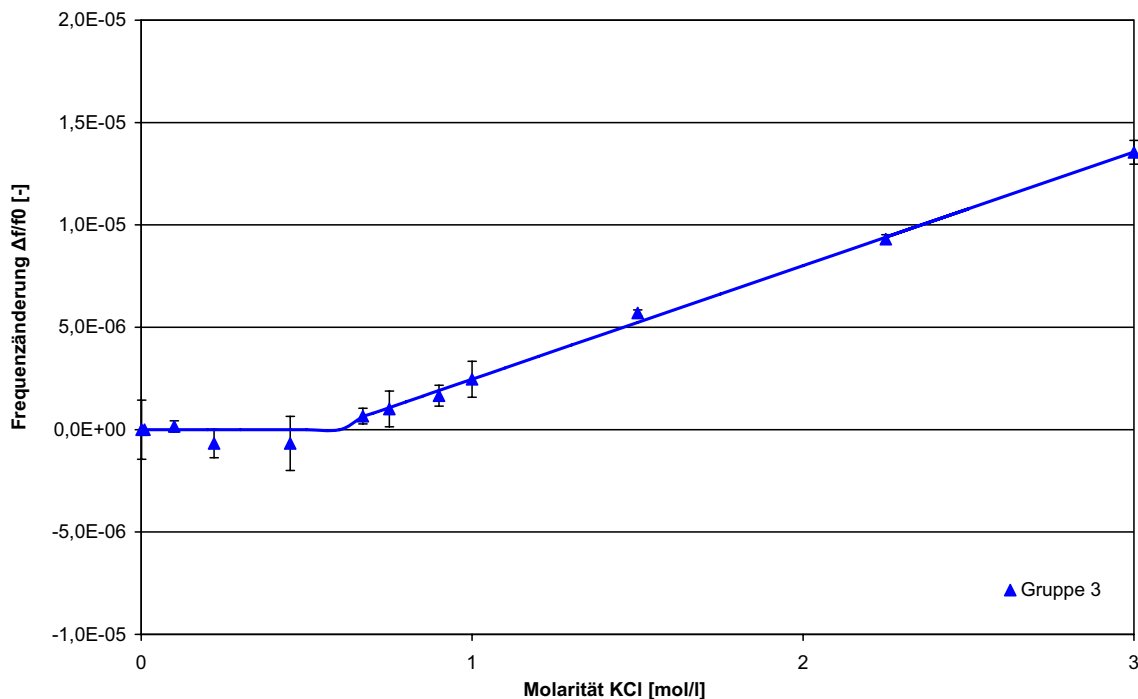


(a) Signalverläufe der SAW Biosensorchips aus den vier Gruppen und die simulierte Kurve für  $\epsilon_r = 80$



(b) Vergrößerter Bereich: Signalverläufe der SAW Biosensorchips aus den vier Gruppen

**Abb. 6-5:** Signaländerungen in Abhängigkeit der Molarität der eingesetzten KCl-Lösungen, Abszisse zeigt Molarität der jeweiligen Proben abzüglich der Molarität des Trägermediums ( $0.001 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$  KCl-Lösung)



**Abb. 6-6:** Vergrößerter Bereich: Signalverlauf des SAW Biosensorchips aus der Gruppe 3

Der Grund liegt darin, dass die Signalleitungen der SAW Biosensorchips bei der hohen Leitfähigkeit der umgebenden Flüssigkeit kurzgeschlossen werden, wodurch sich keine stabile Oberflächenwelle mehr ausbildet. Dies führt zu einem Ausfall des SAW Biosensorchips. Unterhalb einer Molarität von  $0.1 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$  stimmen die durch die Theorie vorhergesagten Werte sehr gut mit den Werten der Gruppe 4 überein.

Die Parylschicht fungiert als eine isolierende Schutzschicht auf den Signalleitungen gegen das verstärkte Übersprechen und den Kurzschluss. Wird die isolierende Schutzschicht auf dem SAW Biosensorchip erhöht, z. B. auf Werte um die 100 nm wie bei Gruppe 1, so können die SAW Biosensorchips bis zu einer Molarität von  $1 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$  (entspricht einer Leitfähigkeit von  $111 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ ) betrieben werden. Jenseits dieses Wertes werden auch hier die Signale so stark kurzgeschlossen, dass die SAW Biosensorchips ausfallen.

Ein durch die Theorie vorhergesagter Konvergenzwert ist bei dieser Gruppe aber bereits zu beobachten, er liegt bei einem Wert von ca.  $-1.5 \cdot 10^{-3}$ . Bei Gruppe 2 weist die isolierende Parylschicht eine größere Schichtdicke auf. Die Schicht reicht aus, um die SAW Biosensorchips bei allen eingesetzten Leitfähigkeiten ausreichend stark

abzuschirmen, so dass ein Betrieb über die gesamte Messreihe möglich war. Auch hier ist ein theoretisch vorhergesagter Konvergenzwert deutlich zu erkennen. Er liegt bei ca.  $-0.4 * 10^{-4}$ . Die Signalverläufe der Gruppen 1, 2 und 4 verhalten sich qualitativ gleich, sie folgen alle dem auf die Leitfähigkeitseinflüsse zurückzuführenden hyperbolischen Verlauf.

Abbildung 6-6 zeigt vergrößert die Ergebnisse, die mit dem SAW Biosensorchip aus der Gruppe 3 gemessen wurden. Der SAW Biosensorchip zeigt einen grundlegend anderen Verlauf. Die Signalantworten bei niederen Molaritäten (bis ca.  $0.6 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ , entspricht ca.  $70 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ ) weisen keine signifikanten Werte auf. Dies ist der Bereich, in welchem sich in realen Messungen die Leitfähigkeit der eingesetzten Flüssigkeiten bewegt (Phosphatpuffer  $5.9 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ , phosphatgepufferte Kochsalzlösung  $14.4 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ , bidestilliertes Wasser  $2.27 \frac{\mu\text{S}}{\text{cm}}$ ). Ab einer Molarität von ca.  $0.6 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$  steigt die Messkurve allerdings linear an. Wie auf Grundlage der abgeleiteten Theorie vorhergesagt, weist der SAW Biosensorchip Sensorantworten auf, die auf den Einfluss von Viskositäts- und Dichteunterschieden zurückzuführen sind (vergleiche Gleichung 6.7), nicht jedoch auf Leitfähigkeitseinflüsse, da die Kurve sonst ebenfalls einem hyperbolischen Verlauf folgen müsste (vergleiche Gleichung 6.3).

Es konnte auf diese Weise demonstriert werden, dass eine Goldbeschichtung auf Lovemode SAW Biosensorchips dazu verwendet werden kann, Leitfähigkeitseffekte vollständig abzuschirmen. Der verbleibende Signalhub rührt somit lediglich von unterschiedlichen Viskositäts- und Dichtewerten her. Dies ist erstmalig bei einem SAW Resonator in Flüssigkeit gelungen.

## 6.4 INTEGRIERTE MIKROFLUIDIK OHNE SEPARATORPLUGS

Die Integration der SAW Biosensorchips in den mikrofluidischen Polymerchip erlaubt die Bereitstellung eines Sensorsystems mit geringen Totvolumen. Von Bedeutung ist dabei vor allem das Übergangsvolumen, da es auf die diffusive Verdünnung der Probe auf dem Weg zwischen Probenschleife und Sensor einen entscheidenden Einfluss hat.

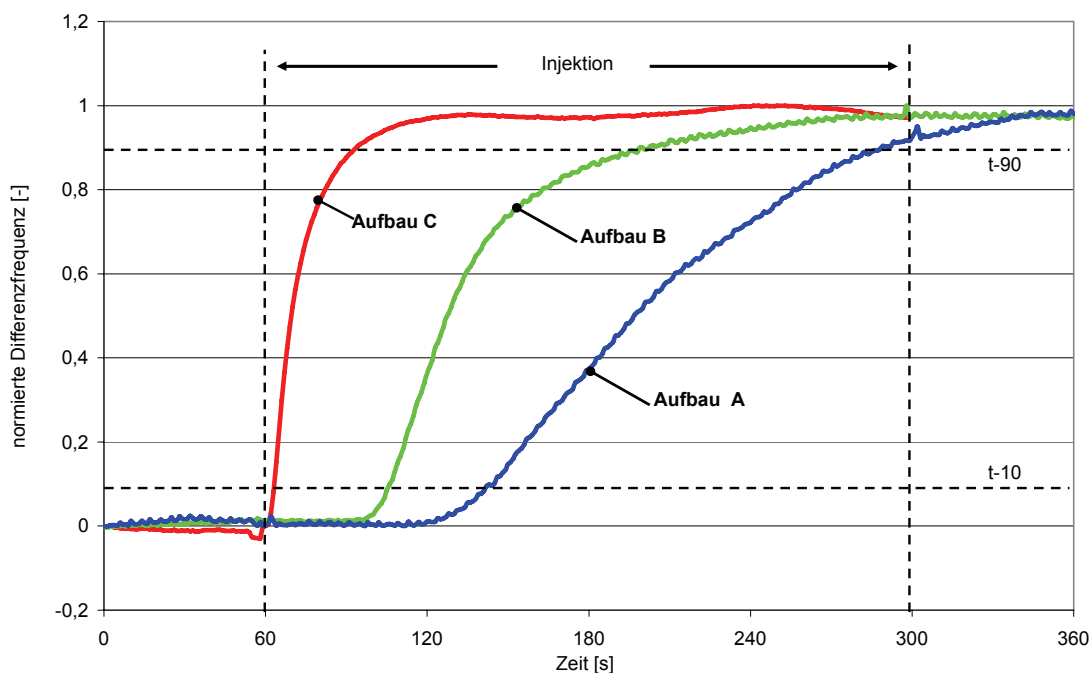
Da das Übergangsvolumen im entwickelten Sensorsystem gering ist, sollte untersucht werden, ob in diesem Aufbau komplett auf die Verwendung der flüssigen Separatorplugs verzichtet werden kann. Hierfür wird die Probenschleife nicht mehr, wie in Abbildung 5-3 dargestellt über den Eingang i1 und den Ausgang o1 befüllt, der Fluidtauscher FT2 wird vielmehr direkt an i2 verbunden. Hierdurch erhöht sich das Probenvolumen von 200  $\mu\text{l}$  auf 225  $\mu\text{l}$ . Der bisherige Eingang i1 wird stillgelegt, ebenso wie die Ventile v2, v5, v8 und v9. Das resultierende Übergangsvolumen zwischen Probenschleife und SAW Biosensorchip c1 verringert sich auf nur 4.25  $\mu\text{l}$ .

Abbildung 6-7 zeigt Adsorptionen des Proteins BSA (Rinderserumalbumin, engl. bovine serum albumin, BSA) auf unbeschichteten SAW Sensoren [Rap2008d]. Dabei wurden drei Versuchsaufbauten verglichen:

- Aufbau A bestand aus einem SAW Sensor in einer Flusszelle (vergleiche Kapitel 3.3), welche in das bisher verwendete makroskopische FIA-System integriert wurde.
- Aufbau B bestand aus einem SAW Biosensorchip, welcher im 8er-Array in das externe makroskopische FIA-System integriert wurde, welcher für Aufbau A verwendet wurde.
- Aufbau C bestand aus einem SAW Biosensorchip, welcher im 8er-Array mit der integrierten Mikrofluidik und einem Übergangsvolumen von 4.25  $\mu\text{l}$  betrieben wurde.

-	AUFBAU A	AUFBAU B	AUFBAU C
effektives Probenvolumen über Sensor [ $\mu\text{l}$ ]	4.8	1.55	1.55
Übergangsvolumen [ $\mu\text{l}$ ]	85.0	51.0	4.25
t-10 [s], Mittelwert	136.3	110.3	63.7
t-10 [s], Standardabweichung	14.6	5.8	0.6
t-90 [s], Mittelwert	282.0	190.3	88.7
t-90 [s], Standardabweichung	6.1	19.5	9.3
Mittelwert (t-90) - Mittelwert (t-10) [s]	145.7	80.0	25.0

**Tab. 6-2:** Vergleich verschiedener Messaufbauten bei Adsorption von BSA



**Abb. 6-7:** Vergleichende Messungen mit den drei beschriebenen Messaufbauten (Aufbau A - SAW Sensor in Flusszelle mit makroskopischem FIA-Aufbau, Aufbau B - SAW Biosensorchip mit makroskopischem FIA-Aufbau, Aufbau C - SAW Biosensorchip mit integrierter Mikrofluidik)

Da die Kurven mit verschiedenen HF-Elektroniken aufgenommen wurden, sind die Kurven auf ihre jeweiligen Maximalwerte normiert. Der Grund liegt darin, dass beispielsweise die HF-Elektronik für eine Flusszelle nicht mit der HF-Elektronik des 8er-Arrays vergleichbar ist. Durch Unterschiede in der Phasenposition infolge von manuellen Adaption der Schaltung, um beispielsweise die Oszillatorfrequenz anzupassen, ergeben sich unterschiedliche Signalhübe, was einen direkten Vergleich der Elektroniken erschwert (siehe hierzu auch Kapitel 3.2.2). Zur Charakterisierung der Kurven wurden die  $t_{-10}$  und die  $t_{-90}$ -Werte ermittelt, jene Zeitpunkte, an denen das Messsignal 10 % bzw. 90 % des Maximalwertes erreicht. Als Analyt wurde in Phosphatpuffer gelöstes BSA (Konzentration  $4 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$ ) verwendet, als Trägermedium kam reiner Phosphatpuffer zum Einsatz. Die Systeme wurden zum Zeitpunkt 60 s in den Injektionsmodus geschaltet, im Falle von Aufbau A und B wurde das System zum Zeitpunkt 300 s wieder zurückgeschaltet. Jede Messung wurde dreimal durchgeführt, Mittelwerte und Standardabweichungen der  $t_{-10}$  und  $t_{-90}$ -Werte wurden ermittelt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6-2 zusammengefasst.

Aufbau C weist im Vergleich zu Aufbau A und B ein stark reduziertes Übergangsvolumen auf. Bei Aufbau A setzt sich dieses Volumen aus den Volumina in der Transferstrecke zwischen Ausgang des makroskopischen FIA-Ventils und Eingang in die Flusszelle (45  $\mu\text{l}$ ) und dem Volumen in den Kapillaren der Flusszelle (40  $\mu\text{l}$ ) zusammen und ergibt somit ein gesamtes Übergangsvolumen von 85  $\mu\text{l}$ . Aufbau B weist ein Übergangsvolumen von 51  $\mu\text{l}$  auf, welches ebenfalls aus dem Volumen zwischen Ausgang des makroskopischen FIA-Ventils und Eingang in den fluidischen Deckel (45  $\mu\text{l}$ ) und dem Volumen zwischen Einlass in den fluidischen Deckel und dem ersten SAW Biosensorchip (6  $\mu\text{l}$ ) besteht. Im Vergleich hierzu weist Aufbau C lediglich ein Übergangsvolumen von 4.25  $\mu\text{l}$  auf. Infolge der reduzierten Übergangsvolumen ergeben sich verringerte  $t_{10}$ -Zeiten, welche letztlich das Übergangsvolumen und damit die Totzeit zwischen Umschalten in den Injektionsmodus und Beginn der Sensorantwort repräsentieren. Ein Maß für den Grad der diffusiven Verdünnung ist die Differenz der Zeiten  $t_{90}$  und  $t_{10}$ . Eine geringe Differenz kennzeichnet eine steile Kurve, welche für einen steilen Konzentrationsgradienten infolge geringer diffusiver Verdünnung steht.

Der Mittelwert der Differenzen zwischen  $t_{10}$ - und  $t_{90}$ -Zeit beträgt 145.7 s bei Aufbau A, 80.0 s bei Aufbau B und nur 25.0 s bei Aufbau C. Das ist eine Reduktion von 83 % im Vergleich zu Aufbau A und von 69 % im Vergleich zu Aufbau B.

Im Gegensatz zu Volumeneffekten, wie sie bei der Beprobung von Flüssigkeiten mit unterschiedlicher Leitfähigkeit vorliegen, weisen die Kurven bei Oberflächeneffekten, in diesem Fall einer Adsorptionsreaktion, kinetische Merkmale auf. Die an die Oberfläche adsorbierenden Moleküle müssen zunächst die auf der Oberfläche ausgebildete Nernstsche Diffusionsgrenzschicht überwinden. Durch verringerte Kanalquerschnitte, vor allem eine verringerte Kanalhöhe, kann neben dem Probenverbrauch vor allem die Dicke dieser Nernstsche Diffusionsgrenzschicht auf der Sensoroberfläche verringert werden [Län2006]. Eine Reduktion der Dicke dieser Grenzschicht würde, bedingt durch die geringere Diffusionswegstrecke, eine Beschleunigung des Transportes der adsorbierenden Moleküle an die Sensoroberfläche ermöglichen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei der Verwendung von in die Mikrofluidik eingebetteter Detektoren eine signifikante Beschleunigung der Messungen erzielt werden kann. Diese Maßnahme kann ohne die Verwendung einer weiteren Flüssigkeit, wie sie bei der Analytik mit flüssigen Separatorplugs notwendig wäre, durchgeführt werden. Es muss dabei festgestellt werden, dass allein die hohe Integrationsdichte von Fluidik und Sensorik (wie sie bei Aufbau C vorliegt) geeignet ist, die Problematik von diffusiver Probenverdünnung im Sensorsystem zu lösen, die alleinige Reduktion von Probenvolumina über dem Sensor, beispielsweise allein durch Integration der Sensoren in die Polymergehäuse (wie sie bei Aufbau B vorliegt), ist nicht ausreichend.

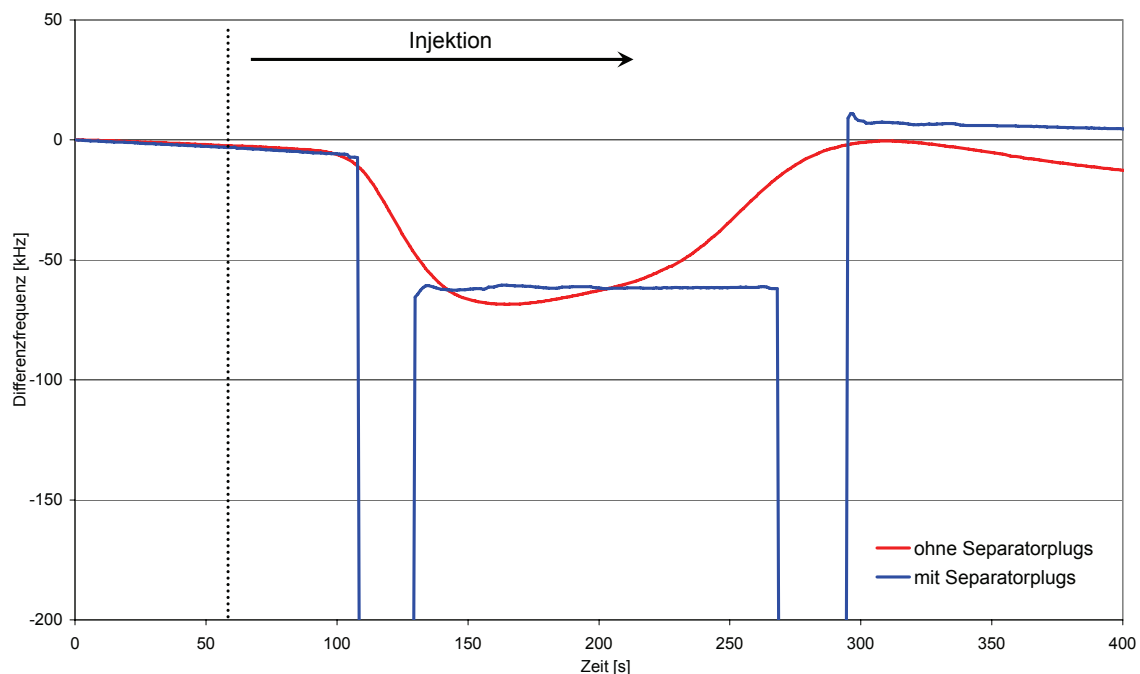
## 6.5 INTEGRIERTE MIKROFLUIDIK MIT SEPARATORPLUGS

Die integrierte Mikrofluidik wurde entwickelt, um eine möglichst hohe Integration von Fluidik und Sensorik zu ermöglichen. Wie gezeigt wurde, kann für eine solche hohe Systemintegration auf die Verwendung der flüssigen Separatoren zur Unterdrückung von Diffusion verzichtet werden. Sind Detektoren allerdings nicht direkt in den mikrofluidischen Polymerchip integrierbar, weil sie z. B. nicht in das entworfene Gehäuse passen, so können die Detektoren extern angeordnet werden. Diese sind in Abbildung 5-3 als „weitere Detektoren“ schematisch gezeigt. Für eine solche Anordnung eines Detektors empfiehlt sich die Verwendung der Separatorplugs, da durch die geringe Systemintegration in der Transferstrecke zwischen Ausgang aus dem mikrofluidischen Polymerchip 03/04 und dem Detektor starke Verdünnungseffekte infolge von Diffusion zu erwarten sind.

Im Folgenden soll die Eignung der flüssigen Separatorplugs für die Unterdrückung von Diffusion bei einem extern angeordneten Detektor gezeigt werden. Zum Einsatz kommen hierfür zum einen ein SAW Sensor in einer Flusszelle sowie eine Fluoreszenzmesszelle.

### 6.5.1 Messungen mit einem SAW Sensor

Für die Messung mit einem SAW Sensor wird die Flusszelle (siehe Kapitel 3.3) verwendet, welche in dem in Abbildung 5-3 skizzierten Aufbau als „weiterer Detektor“ eingesetzt wird. Der Aufbau des Versuches ist in Abbildung 5-4 gezeigt, die Flusszelle ist in der Abbildung mit der Ziffer 9 bezeichnet. Der verwendete SAW Sensor wurde nach etablierten Protokollen mit einer Hydrogelschicht (Aminodextran  $M_r = 3$  kDa, Einwaage  $3 \frac{\text{mg}}{\mu\text{l}}$ ) beschichtet [Län2007]. Aufgrund ihres hydrophilen Charakters sorgt diese Schicht dafür, dass die hydrophoben Separatorplugs nicht auf der Oberfläche des SAW Sensors anhaften. Als Trägermedium wurde bidestilliertes Wasser gewählt, als Analyt kam Phosphatpuffer zum Einsatz. Die Flussrate betrug  $75 \frac{\mu\text{l}}{\text{min}}$ . Das System wurde zum Zeitpunkt 60 s auf Injektion geschaltet. Verglichen wurden die gemessenen Kurven bei Verwendung der flüssigen Separatorplugs und ohne die Separatorplugs. Die Ergebnisse der Messungen sind in Abbildung 6-8 zusammengefasst.



**Abb. 6-8:** Messergebnisse bei der Verwendung des mikrofluidischen Polymerchips in Verbindung mit einem extern angeordneten Detektors in Form einer Flusszelle mit SAW Sensor, Messung wurde durchgeführt unter Verwendung der Separatorplugs (blau) und ohne Separatorplugs (rot)



Es ist deutlich zu erkennen, dass die Messkurve, die ohne die Verwendung der flüssigen Separatorplugs aufgenommen wurde, sehr stark unter diffusiver Verdünnung leidet. Die Kurve sinkt etwa ab dem Zeitpunkt 100 s langsam zu einem Minimalwert von ca  $-68$  kHz, der allerdings nicht gehalten wird. Die Kurve driftet sehr stark und steigt dann langsam wieder an. Der Einfluss der diffusiven Vermischung wird im Vergleich der fallenden und der steigenden Flanke deutlich. Die fallende Flanke ist, bedingt durch ihre kurze Verweilzeit im System, weniger stark verdünnt, sie ergibt daher eine steilere Signalflanke. Die steigende Flanke ist, bedingt durch die längere Verweilzeit im System, stärker diffusiv verdünnt als die fallende Signalflanke, sie ist daher flacher.

Im Gegensatz dazu zeigt die Kurve, welche unter Verwendung der flüssigen Separatoren gemessen wurde, ein anderes Verhalten. Das Messsignal fällt durch den Beginn des Separatorplugs zum Zeitpunkt 108 s abrupt auf einen Wert von etwa  $-340$  kHz (nicht gezeigt). Der Plug endet zum Zeitpunkt 130 s, ab diesem Zeitpunkt erreicht der Analyt in unverdünnter Form den SAW Sensor. Das Signal driftet nicht, es hält bis zum Zeitpunkt 270 s, dem Beginn des zweiten Separatorplugs, einen konstanten Wert von etwa  $-62$  kHz. Im Anschluss an den zweiten Separatorplug geht das Signal zurück auf die Nulllinie.

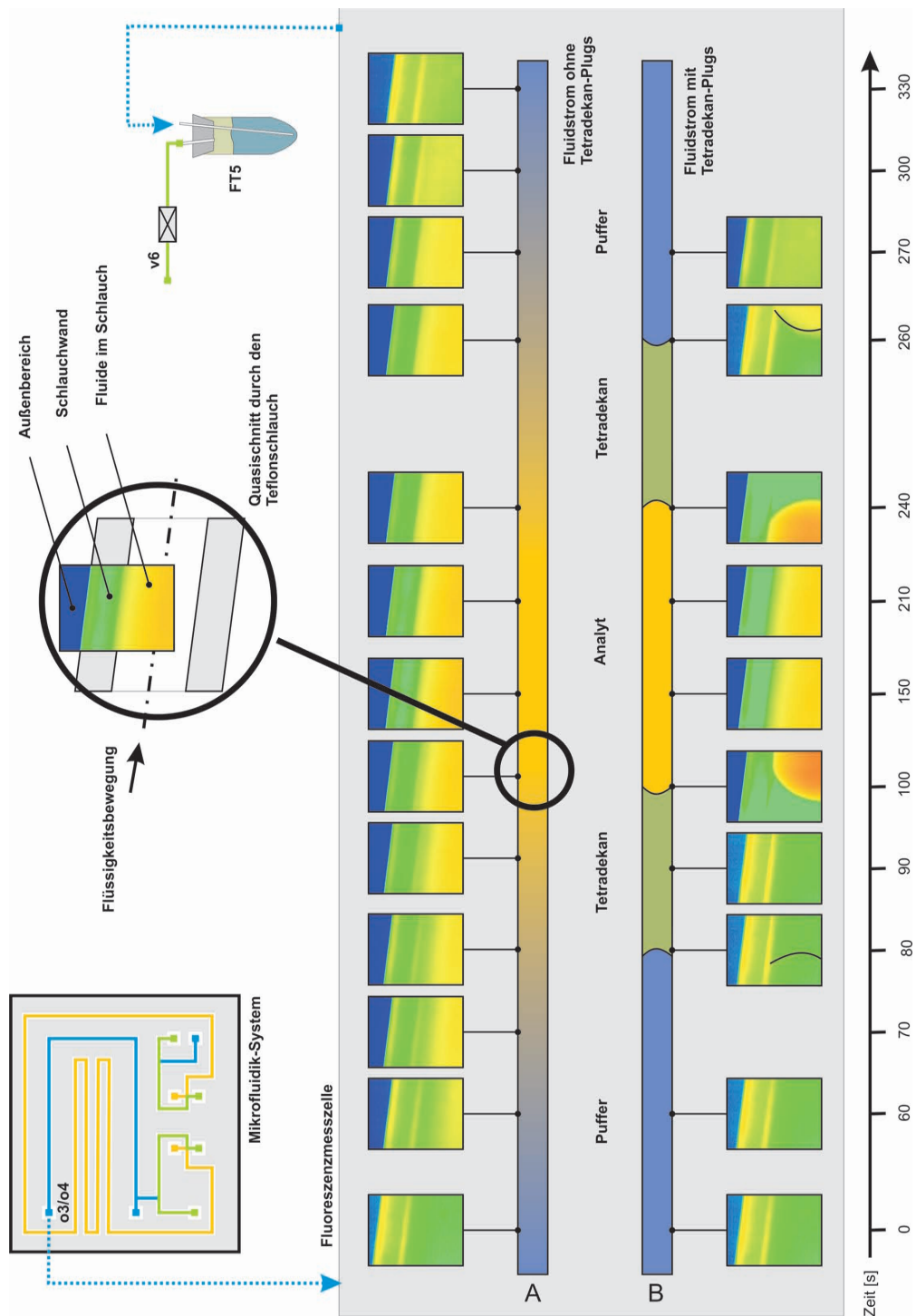
Für beide Kurven stellt das Integral zwischen der Nulllinie und der Messkurve ein Maß für die Menge der injizierten Probe dar. Die Integrale unterscheiden sich für beide Messkurven nur geringfügig. Das Integral der Messkurve, welche ohne flüssige Separatoren erstellt wurde, beträgt  $-8.42$  MHz \* s, das Integral der Messkurve, welche mit flüssigen Separatoren (hierbei wird nur das Integral zwischen Ende des ersten Plugs und Beginn des zweiten Plugs berechnet), beträgt  $-8.56$  MHz \* s.

Diese vergleichenden Messungen zeigen sehr eindrucksvoll den enormen Einfluss der Diffusion auf die Messung. Durch den Einsatz der Separatorplugs lässt sich die Diffusion effektiv unterdrücken, wodurch konstante Konzentrationsprofile und damit stabilere und schnellere Messungen möglich werden.

### 6.5.2 Messungen mit einer Fluoreszenzmesszelle

Eine sehr einfache Methode, die zunehmende Probenverdünnung infolge von Diffusion und deren effektive Unterdrückung durch die Verwendung von flüssigen Separatorplugs darzustellen, liegt in der Verwendung eines fluoreszierenden Analyten in Verbindung mit Fluoreszenzmesszelle als Detektor. Zum Einsatz kam hierbei ein Fluoreszenzmikroskop der Marke SVM<sub>340</sub> (LabSmith, USA, [www.labsmith.com](http://www.labsmith.com)) mit angeschlossener Messrechner zur Darstellung der Falschfarbender Bilder vom Mikroskop. Der Analyt bestand aus einer Lösung von Fluorescein ( $2 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ ) in Natronlauge ( $10 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ ). Als Trägermedium kam dabei bidestilliertes Wasser zum Einsatz. Der Aufbau des Versuches ist schematisch mit dem Aufbau aus Abbildung 5-3 identisch. Die Fluoreszenzmesszelle wurde dabei als „weiterer Detektor“ in den Aufbau integriert. Die Länge der Transferstrecke (Teflonschlauch, Innendurchmesser 0.8 mm) zwischen Ausgang 03/04 des mikrofluidischen Polymerchips und der Fluoreszenzmesszelle betrug dabei 25 cm. Die Flussrate betrug  $75 \frac{\mu\text{l}}{\text{min}}$ .

Abbildung 6-9 zeigt die Ergebnisse einer Messung mit Verwendung der flüssigen Separatorplugs und eine Messung, bei der die Plugs nicht verwendet wurden. Die Farbdarstellung entspricht der Konzentration von Fluorescein, wobei rot einer hohen Konzentration entspricht, blau einer niedrigen Konzentration. Für Messung A kam ein Flüssigkeitsstrom zum Einsatz, bei dem keine Separatorplugs verwendet wurden. Das Konzentrationsprofil mit fortschreitendem Fluidstrom verändert sich kontinuierlich, wobei bereits ab einer Zeit von ca. 60 s eine erste Veränderung im Fluss festgestellt werden kann. Ab etwa 150 s erreicht das Konzentrationsprofil das Maximum, wobei der Beginn und das Ende dieses Maximums nicht definierbar sind. Der Grund liegt an der fortschreitenden diffusiven Verdünnung des ursprünglich genau definierten Analytsegments.



**Abb. 6-9:** Schematischer Aufbau und Messergebnisse mit dem beschriebenen Fluoreszenzmikroskop, Farben korrespondieren mit Fluoresceinkonzentration (rot entspricht hoher Konzentration, blau entspricht niedriger Konzentration), Messung wurde durchgeführt ohne Verwendung der Separatorplugs (A) und mit Separatorplugs (B); Phasengrenzen zwischen Tetradekan und Puffer wurden zur bessern Sichtbarkeit schwarz überzeichnet

Mit weiterem Fortschreiten des Fluidstroms verringert sich die Konzentration kontinuierlich, erreicht aber erst ganz zu Ende der Messung, ab ca. 300 s, langsam wieder den Konzentrationswert, welcher zu Beginn der Messung vorlag. Im Gegensatz hierzu weist Messung B, für welche die Separatorplugs verwendet wurden, bis zum Zeitpunkt 80 s keinerlei Veränderung auf. Zum Zeitpunkt 80 s kann der Beginn des Separatorplugs im Fluoreszenzmikroskop als Front erkannt werden (in der Abbildung ist die Front des Separatorplugs schwarz überzeichnet). Der Separatorplug endet zum Zeitpunkt 100 s mit dem Beginn des Analytsegmentes. Die Front ist scharf ausgebildet und weist die in Kapitel 2.2.4 diskutierte konvexe Fluidfront auf. Die Konzentration des Analytsegmentes ändert sich auf seiner gesamten Länge nicht, das Segment endet zum Zeitpunkt 240 s bei voller Konzentration. Daran schließt sich der hintere Separatorplug an, auf den erneut der Trägerstrom folgt.

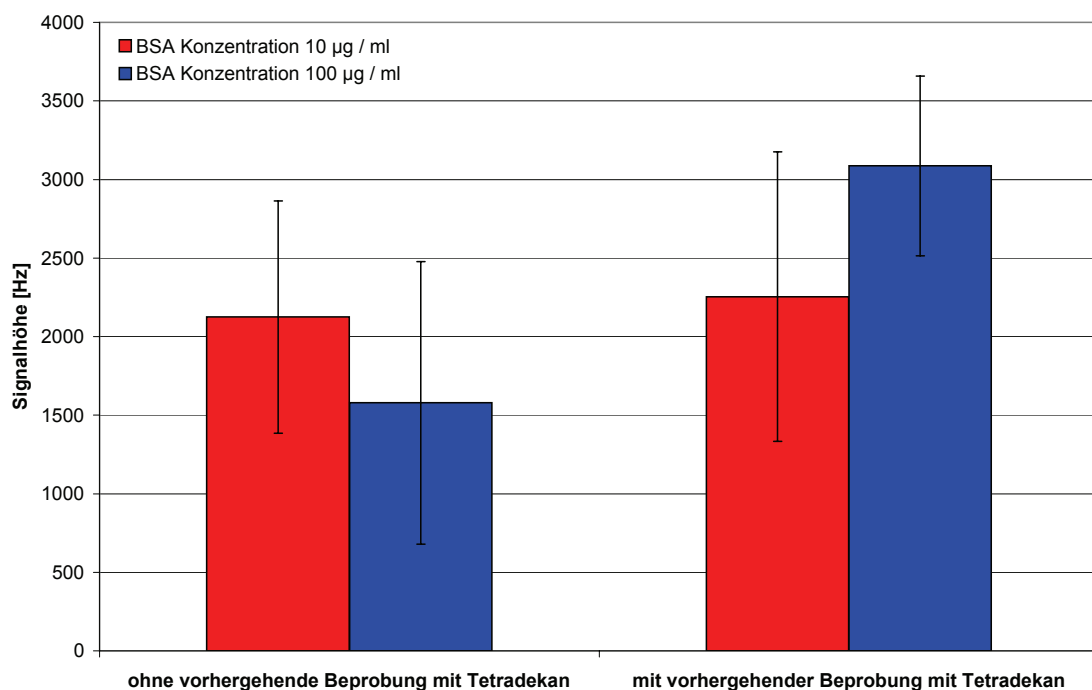
Diese Messungen ergänzen die Ergebnisse, die mit einem SAW Sensor als Detektor gewonnen wurden. Anhand von verglichen Messungen konnte hier die Effektivität der Unterdrückung von Diffusionseffekten durch die Verwendung von flüssigen Separatorplugs durch ein optisches Verfahren nachgewiesen werden.

### 6.5.3 Wichtige Betrachtungen bei der Verwendung von flüssigen Separatorplugs

Sowohl die Messung mit einem SAW Sensor in einer Flusszelle als auch die Messungen mit der Fluoreszenzmesszelle zeigen eindeutig, wie effektiv die flüssigen Separatorplugs aus Tetradekan eingesetzt werden können, um diffusive Verdünnung zu unterdrücken. In beiden Fällen waren die Detektoren außerhalb des mikrofluidischen Poyechips angeordnet. Dem Einsatz der Separatorplugs müssen jedoch, je nach gewählter Anwendung und der Art des gewählten Detektors, eine Reihe von Überlegungen vorausgehen.

Die Verwendung von Tetradekan als Separatormedium kann unter Umständen mit den verwendeten Analyten sowie einer gewünschten biochemischen Reaktion in Widerspruch stehen. In [Sid2007] wurden Untersuchungen angestellt, den Einfluss von Tetradekan auf eine biochemische Affinitätsreaktion zu charakterisieren. Am

Beispiel der Bindung zwischen Biotin und Streptavidin wurde untersucht, ob eine spätere Reaktion durch die einmalige Beprobung der Oberfläche mit Tetradekan behindert wird. Dabei wurden Sensoren nach einem etablierten Protokoll mit einem biorezeptiven Layer von Streptavidin versehen [Län2007] und die Signalhöhen bei Beprobung mit zwei verschiedenen Konzentration von biotinyliertem BSA (b-BSA,  $10 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$  und  $100 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ ) beprobt. Dabei wurde über einen Teil der Sensoren vorher ein Volumensegment von  $25 \mu\text{l}$  Tetradekan beprobt, die übrigen Sensoren kamen nicht mit Tetradekan in Berührung. Abbildung 6-10 zeigt Ergebnisse dieser vergleichenden Messungen. Die Messungen zeigen, dass eine Verschlechterung der Reaktionsfähigkeit durch Beprobung mit Tetradekan bei diesem Testsystem nicht nachgewiesen werden konnte. Diese Untersuchungen müssten für andere Testsysteme ausgeweitet werden.



**Abb. 6-10:** Signalhöhen mit einer biorezeptiven Schicht aus immobilisiertem Streptavidin beschichteten SAW Sensoren bei einer Beprobung mit b-BSA (rot -  $10 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ , blau -  $100 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ ), die Versuche wurden durchgeführt nach einer Beprobung der SAW Sensoren mit Tetradekan und ohne eine solche Beprobung [Sid2007]

Darüber hinaus schränkt die Verwendung von Tetradekan eventuell die Wahl der möglichen Detektoren ein. Tetradekan hat die Eigenschaft, auf unpolaren Oberflächen sehr gut anzuhafte. Handelt es sich bei dieser Oberfläche um die sensitiven Bereiche

eines Detektors, so könnten die Messsignale dadurch nachhaltig verfälscht werden. In den gezeigten Anwendungen kann bei der Verwendung von stark polaren Oberflächen wie z. B. der später für biosensorische Anwendungen verwendeten Hydrogelschichten von einer vernachlässigbaren Anlagerung von Tetradekan ausgegangen werden. Vergleichbares gilt für die Teflonschläuche, die bei den Fluoreszenzmessungen zum Einsatz kamen.

Unter den genannten Einschränkungen ist die Verwendung von flüssigen Separatorplugs jedoch möglich. Eventuell kann für andere Anwendung auch der Einsatz anderer Medien in Erwägung gezogen werden, eine in der Literatur zitierte Alternative wäre z. B. der Einsatz von fluorinierten Ölen [Cla2008].

## 6.6 MESSUNGEN MIT ANDEREN SENSORELEMENTEN

Im Folgenden soll gezeigt werden, wie das entwickelte integrierte Mikrofluidiksystem in Kombination mit den Sensorgehäusen als Plattform für eine Vielzahl anderer Sensorelemente dienen kann. So könnten auch andere Sensorelemente von der entwickelten integrierten Mikrofluidik profitieren. Durch Einsetzen eines beliebigen Sensorelementes, welches den vorgesehenen geometrischen Abmessungen entspricht (Länge und Breite jeweils etwa 4 mm, Dicke im Bereich kleiner 0.5 mm), kann das System sehr einfach für die Verwendung anderer Sensorelemente angepasst werden. Insbesondere könnten diese anderen Sensorelemente dann ebenfalls von der entwickelten integrierten indirekten Mikrofluidik und den auf nahezu beliebige Oberflächen übertragbaren biochemischen Modifikationsprotokollen profitieren.

Im Folgenden wird eine einfache Anwendung mit einem Leitfähigkeitsdetektor anstelle eines SAW Sensors demonstriert. Hierfür wurde ein SMD-Widerstand (engl. surface mounted device) mit einem elektrischen Widerstand von  $R_{\text{SMD}} = 20 \text{ k}\Omega$  auf ein blankes  $\text{LiTaO}_3$ -Substrat geklebt. Dieser Verbund wurde als Sensorelement in ein Gehäuse eines SAW Biosensorchips eingesetzt, wobei die Anschlussstellen des SMD-Widerstands jeweils mit einer der gesputterten Leiterbahnen verbunden wurden, über welche normalerweise die SAW Sensoren im Gehäuse kontaktiert wurden.

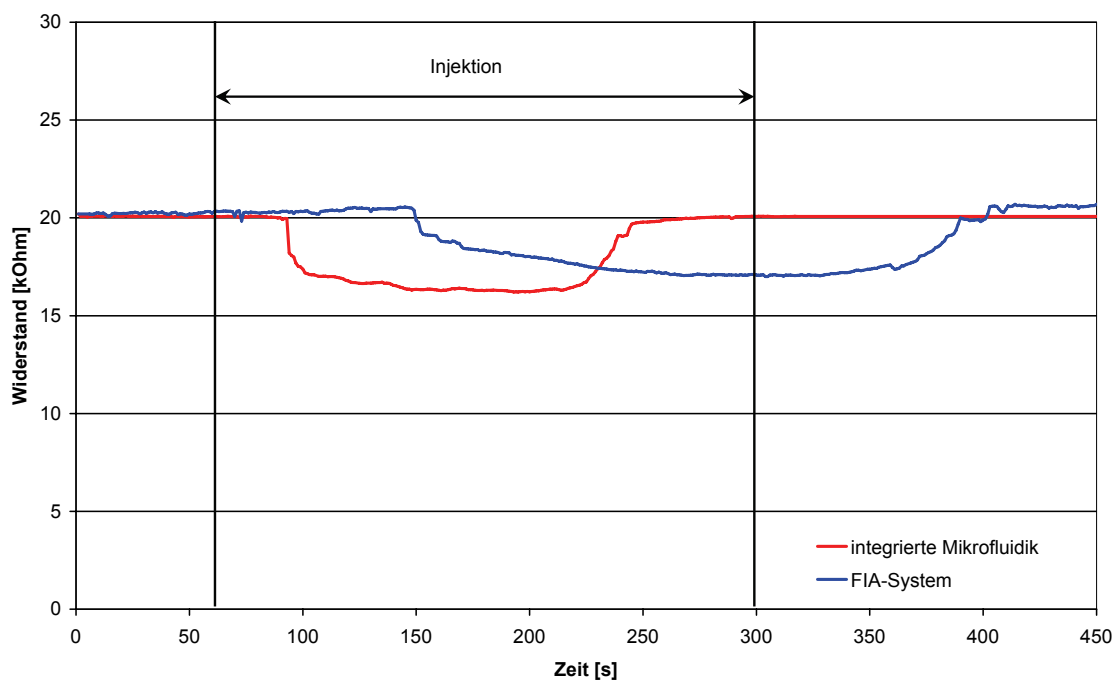
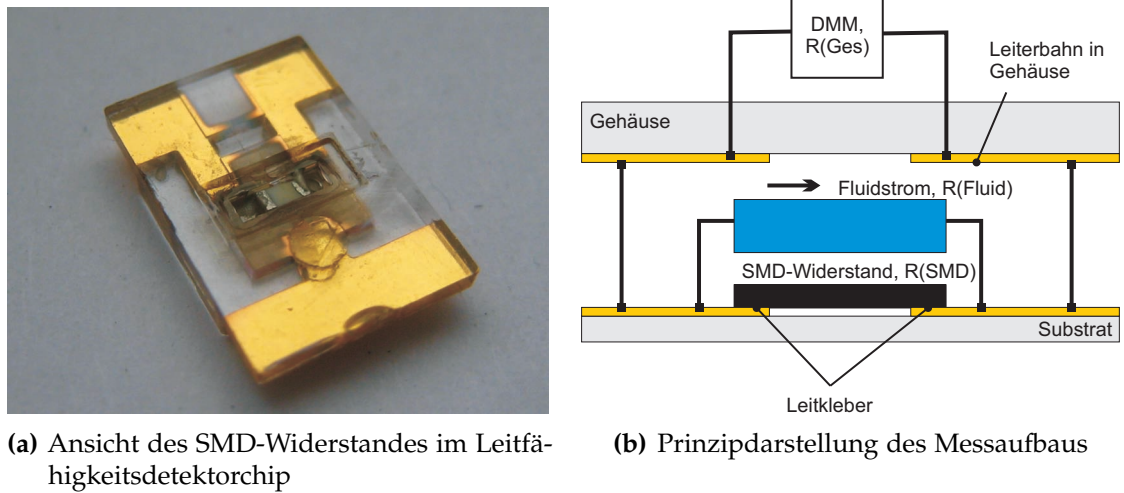


Abb. 6-11: Messergebnisse mit dem Leitfähigkeitsdetektorchip

Hierbei kam ebenfalls das automatisierte Fertigungssystem zum Einsatz, welches bereits für die Herstellung der SAW Biosensorchips verwendet wurde (siehe Kapitel 4.6.4). Diese Chipvariante wurde als sehr einfacher Leitfähigkeitssensor eingesetzt, er soll im Folgenden als Leitfähigkeitsdetektorchip bezeichnet werden. Wird der Leitfähigkeitsdetektorchip in das 8-er Array eingesetzt und beprobt, so liegt die Flüssigkeit als parallel geschalteter variabler Widerstand  $R_{\text{Fluid}}$  neben dem SMD-Widerstand. Über die Federkontaktstifte, welche normalerweise für die Leitung der Hochfrequenzsignale verwendet werden, kann der Gesamtwiderstand  $R_{\text{Gesamt}}$  der Parallelschaltung über ein Digitalmultimeter (DMM) abgegriffen werden. Hierfür muss lediglich die HF-Platine des 8er-Arrays entfernt werden, das DMM kann dann direkt an die Adapterplatine angeschlossen werden. Der Gesamtwiderstand bildet die Größe des Parallelwiderstandes der Flüssigkeit ab und ist somit ein Maß für die Leitfähigkeit der Flüssigkeit. Die Funktion des SMD-Widerstandes liegt dabei vor allem in der Einstellung eines geeigneten Arbeitsbereiches.

Abbildung 6-11 a zeigt den Leitfähigkeitsdetektorchip. Abbildung 6-11 b zeigt das Prinzipschaubild des Aufbaus, in Abbildung 6-11 c sind die Messergebnisse gezeigt. Hierbei wurde als Analyt ein KCl-Leitfähigkeitsstandard mit einer Molarität von  $1 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$  (Leitfähigkeit  $111 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ , siehe Kapitel 6.3.3) verwendet. Als Trägermedium wurde Phosphatpuffer mit einer Leitfähigkeit von  $5.9 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  verwendet (siehe Kapitel 6.3.4). Verglichen wurden hierbei Messungen, bei der die integrierte Mikrofluidik verwendet wurde und Messungen, bei denen ein FIA-Aufbau (siehe Kapitel 3.4) zum Einsatz kam. In beiden Fällen war das gewählte Probenvolumen  $200 \mu\text{l}$ , die Flussrate lag bei  $75 \frac{\mu\text{l}}{\text{min}}$ . Für die Injektion der Probe wurde die integrierte Mikrofluidik bei 60 s in den Injektionsmodus geschaltet. Im Falle des FIA-Systems wurde das Ventil bei 60 s in den Injektionsmodus und bei 300 s wieder zurück geschaltet.

Die Änderung der Leitfähigkeit in der Flüssigkeit lässt sich am gemessenen Gesamtwiderstand des Systems beobachten. Der Gesamtwiderstand des Leitfähigkeitsdetektorchips verringert sich bei Beprobung von etwa  $20 \text{ k}\Omega$  auf etwa  $16.3 \text{ k}\Omega$ . Auch hier ist der positive Einfluss der Systemintegration auf das Messsignal deutlich zu erkennen. Die Messkurve, für welche die integrierte Mikrofluidik verwendet wurde, steigt sehr



viel früher an und erreicht schneller einen Plateauwert. Der Einfluss der diffusiven Vermischung zeigt sich vor allem im direkten Vergleich der fallenden Flanke am Anfang der Messung und der steigenden Flanke am Ende der Messung. Die fallende Flanke ist steiler, bedingt durch die kürzere Verweilzeit im System fällt die diffusive Verdünnung an der vorderen Fluidfront des Analytsegments geringer aus. Die hintere Fluidfront hingegen muss einen sehr viel weiteren Weg durch das System transportiert werden, sie ist somit durch die fortschreitende Diffusion sehr viel stärker verdünnt und die steigende Flanke damit flacher.

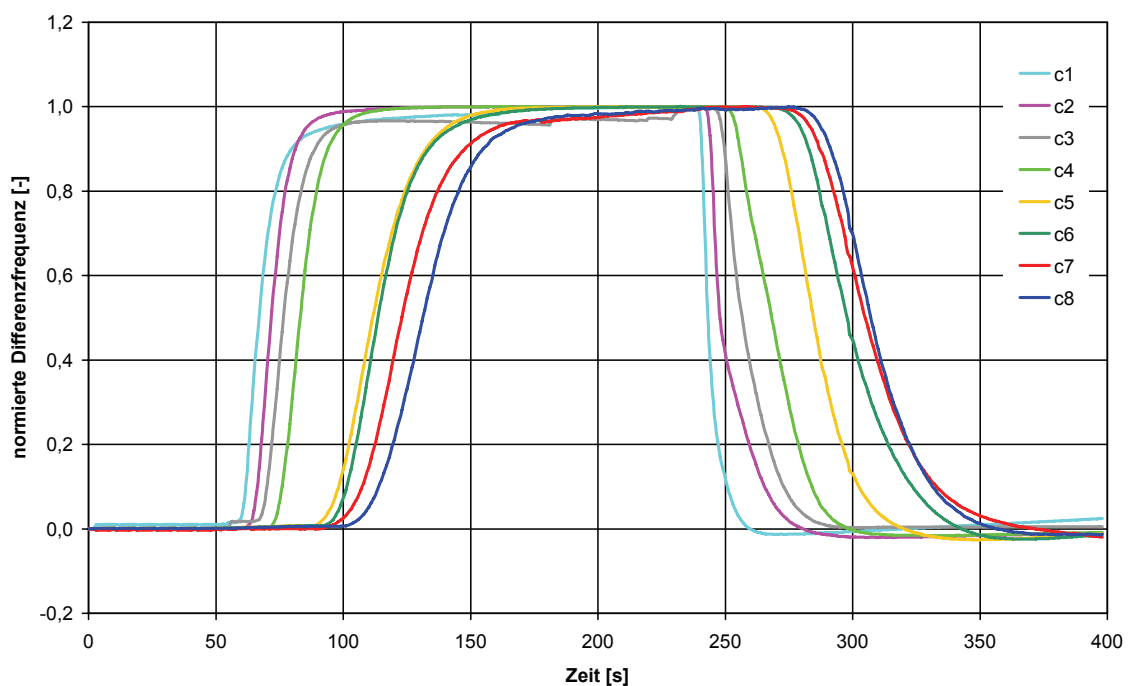
Im Vergleich dazu zeigt die Kurve, für die ein FIA-System verwendet wurde, ein verspätetes Auftreten der fallenden Flanke, wobei sich infolge der erhöhten Diffusion kein stabiles Plateau ausbildet. Der Hub des Messsignals ist geringer, die Kurve ist stark in die Länge gezogen.

Auch in diesem Fall stellt das Integral zwischen der Nulllinie (in diesem Fall der Absolutwert des Gesamtwiderstandes bei Beginn der Messung) und der Messkurve ein Maß für die Menge der injizierten Probe dar. Die Integrale unterscheiden sich für beide Messkurven nur gering. Das Integral der Messkurve, welche mit der integrierte Mikrofluidik aufgenommen wurde, beträgt  $-564 \text{ k}\Omega \cdot \text{s}$ , das Integral der Messkurve, welche mit dem FIA-System aufgenommen wurde, beträgt  $-574 \text{ k}\Omega \cdot \text{s}$ . Die beiden Kurven wurden über ein DMM der Marke Voltcraft M-4660A (Firma Voltcraft, Deutschland, [www.voltcraft.de](http://www.voltcraft.de)) gemessen, welches über eine RS232-Schnittstelle ausgelesen wurde. Da DMM und Schnittstelle nicht synchronisiert wurden, weisen die Kurven durch Abtast- und Diskretisierungsfehler mitunter Kanten auf.

## 6.7 VERBINDUNG VON 8ER-ARRAY UND MIKROFLUIDIKSYSTEM

Um die Funktionsfähigkeit des 8er-Arrays in Verbindung mit der integrierten Mikrofluidik zu demonstrieren, wurden in einem letzten Versuch acht SAW Biosensorchip in das 8er-Array eingelegt und mit bidestilliertem Wasser beprobt. Als Trägerstrom wurde Phosphatpuffer verwendet. Abbildung 6-12 zeigt die Ergebnisse des Experiments. Das System wurde zum Zeitpunkt 60 s in den Messmodus geschaltet, das

Probenvolumen betrug 200  $\mu\text{l}$ . Die Kurven zeigen steile steigende Signalflanken, wobei die Flanke flacher wird, je weiter der jeweilige SAW Biosensorchip im 8er-Array entfernt liegt von der Einmündungsstelle des Probenstromkanals (SAW Biosensorchip c1 liegt unmittelbar nach der Einmündungsstelle, SAW Biosensorchip c8 liegt am weitesten entfernt, siehe hierzu auch Abbildung 5-3). Wie in den vorangegangenen Experimenten (siehe Kapitel 6.4 und 6.6), so sind auch in diesem Experiment die fallenden Signalflanken, bedingt durch ihre längere Verweilzeit im System, stärker diffusiv verdünnt und damit flacher als die steigenden Flanken.



**Abb. 6-12:** Messergebnisse mit dem 8er-Array, Trägerstrom - Phosphatpuffer, Analyt - bidestilliertes Wasser; um die Signalprofile besser vergleichen zu können wurden die Kurven auf ihre jeweiligen Maximalwerte normiert

---

## PROBLEMANALYSE UND WEITERE ARBEITEN

---

# 7

### 7.1 PROBLEMANALYSE

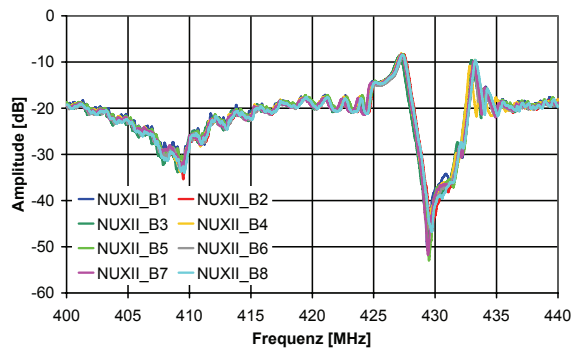
Im Folgenden werden kritische Aspekte des entwickelten Sensorsystems beleuchtet, welche bei Messungen mit dem Sensorsystem gesammelt wurden.

#### 7.1.1 Adaption der Protokolle für die Oberflächenmodifizierung

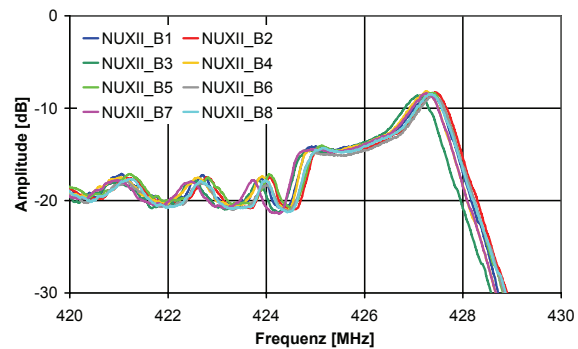
Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine Affinitätssysteme mit SAW Biosensorchips untersucht. Der Grund hierfür liegt darin, dass die bestehenden Protokolle [Län2007] nicht direkt auf die SAW Biosensorchips übertragen werden können, da die verwendeten Chemikalien den Kunststoff der Gehäuse angreifen. Dies ist bereits im Rahmen einer vorangehenden Arbeit ermittelt worden [Bla2006]. Derzeit werden im Rahmen einer Promotion neue Schichtsysteme entwickelt, welche auf die SAW Biosensorchips übertragbar sind, wodurch zukünftige Affinitätsmessungen möglich werden.

#### 7.1.2 Schwierigkeiten bei der Aushärtung des Leitklebers

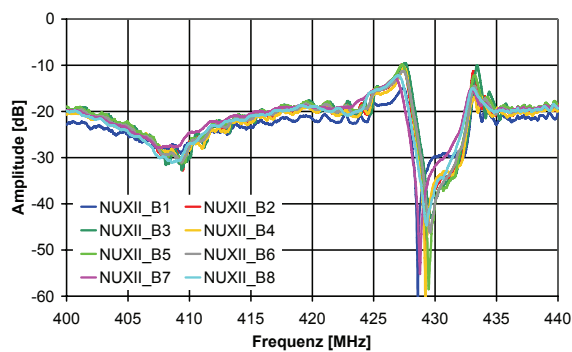
Während der Prozessierung der Unterseite werden zwei Klebstoffe kurz nacheinander appliziert: der Leitkleber und der lichtaktivierbare Klebstoff (vergleiche Kapitel 4.6.4). Zunächst wird der Leitkleber in das Gehäuse appliziert, dann der Kleberahmen benetzt, die Aushärtung durch Belichtung gestartet und schließlich der SAW Sensor eingesetzt. Die sich anschließende Temperzeit ist mit 16 h sehr lange gewählt.



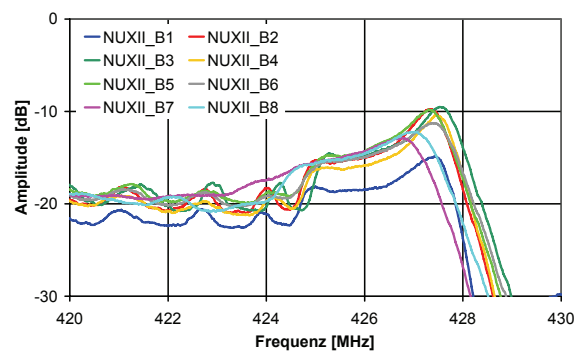
(a) Transmissionskurven nach mehrmaligem Ein- und Ausbau, Einfügedämpfung



(b) Transmissionskurven nach mehrmaligem Ein- und Ausbau, Einfügedämpfung (interessierende Bereich vergrößert)

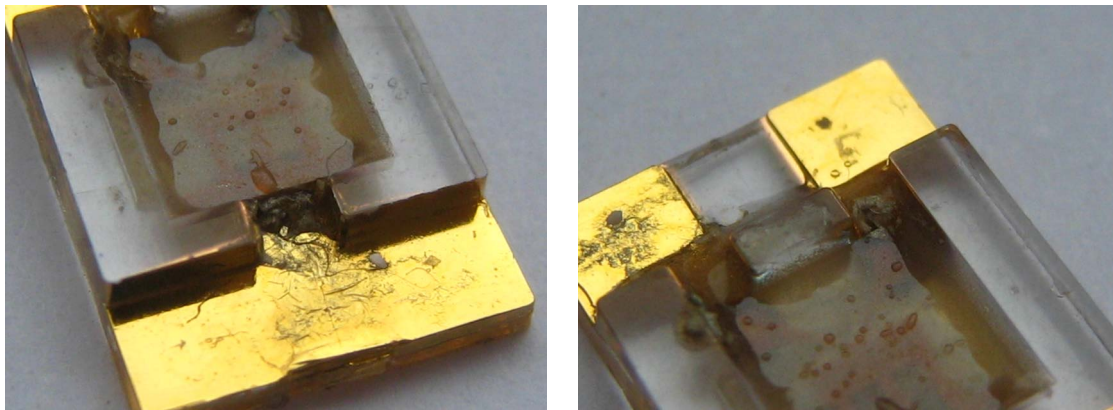


(c) Transmissionskurven nach der Herstellung, Einfügedämpfung



(d) Transmissionskurven nach der Herstellung, Einfügedämpfung (interessierende Bereich vergrößert)

**Abb. 7-1:** Transmissionskurven von acht nacheinander hergestellten SAW Biosensorchips vor und nach mehrmaligem Ein- und Ausbau in das 8er-Array, nach der Herstellung streuen die SAW Biosensorchips nur sehr gering; nach mehrmaligem Ein- und Ausbau in das 8er-Array haben sich Einfügedämpfung, sowie Amplituden- und Phasenverlauf (nicht gezeigt) stark verändert

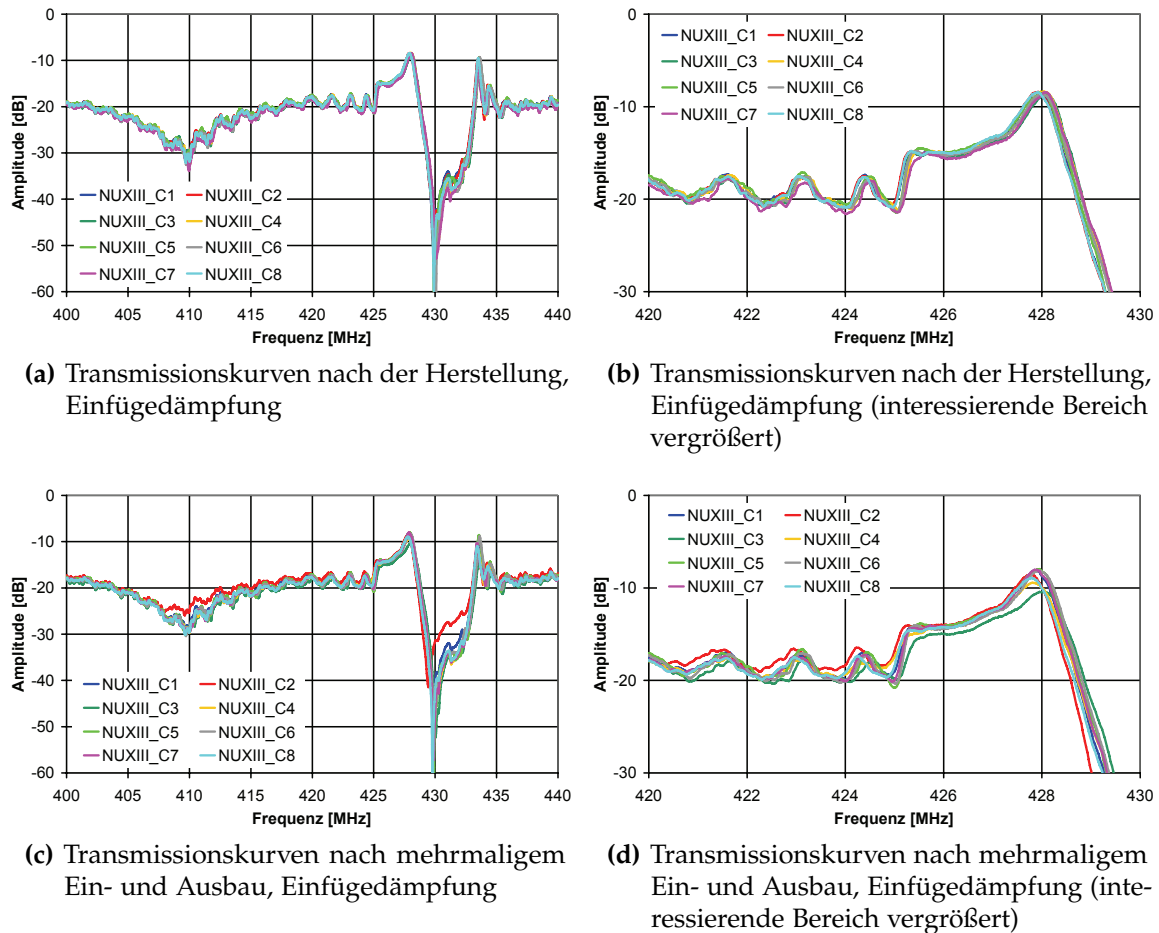


(a) Ansicht der Massekontaktstelle: Der Leitkleber ist nach wie vor weich und quillt im Betrieb aus der Kontaktstelle  
(b) Ansicht einer Koppelpadkontaktstelle: Beim gemeinsamen Aushärten der beiden Klebstoffe entsteht eine Öffnung, durch welche Leitkleber austreten kann

**Abb. 7-2:** Unvollständige Aushärtung des Leitklebers am Beispiel eines SAW Biosensorchips, der mehrmals in das 8er-Array ein- und ausgebaut wurde

Beide Klebstoffe härten bei einer Temperatur von 90 °C bereits innerhalb von etwa 2 h aus. Wie sich herausgestellt hat, gilt dies aber nicht für den Verbund der beiden Klebstoffe. Werden die Klebstoffe kurz nacheinander appliziert und müssen dann zusammen aushärten, so härtet vor allem der Leitkleber nicht vollständig durch. Durch die Verwendung längerer Temperzeiten kann dieser Effekt reduziert werden, er ist aber letztlich nicht zu verhindern. Der Grund liegt vermutlich in der chemischen Ähnlichkeit der beiden Klebstoffe. Bei beiden handelt es sich um Epoxid-Klebstoffe, deren Einzelkomponenten sich eventuell in ihrer Aushärtung gegenseitig behindern können.

Die unvollständige Aushärtung des Leitklebers führte dazu, dass SAW Biosensorchips, die kurz nach der Fertigstellung ausgezeichnete elektrische Charakteristiken aufweisen, nach mehrmaligem Ein- und Ausbau aus dem Array an Güte verlieren. In Abbildung 7-1 a und b sind NA-Transmissionskurven von acht SAW Biosensorchips dargestellt, welche kurz nach der Chipfertigung aufgenommen wurden. Abbildung 7-1 c und d zeigt die Transmissionskurven der gleichen SAW Biosensorchips nach mehrmaligen Ein- und Ausbau in das 8er-Array. Die elektrischen Transmissionen haben sich stark verändert, einige der Sensoren haben vor allem stark erhöhte Dämpfungswerte.



**Abb. 7-3:** Geänderte Prozessführung - Transmissionskurven von acht nacheinander hergestellten SAW Biosensorchips vor und nach mehrmaligem Ein- und Ausbau in das 8er-Array, nach der Herstellung streuen die SAW Biosensorchips nur sehr gering, auch nach mehrmaligem Ein- und Ausbau in das 8er-Array haben sich Einfügedämpfung, sowie Amplituden- und Phasenverlauf (nicht gezeigt) nur sehr gering verändert

Stellvertretend für andere Chips ist in Abbildung 7-2 ein SAW Biosensorchip gezeigt, dessen elektrische Transmission sich besonders stark verändert hat. Von Interesse sind dabei vor allem die Kontaktstellen zwischen SAW Sensor und Gehäuse auf der Unterseite des Gehäuses. Wie deutlich zu erkennen ist, ist Leitleber aus den Kontaktstellen ausgetreten, mitunter sind Hohlräume entstanden. Diese Hohlräume entstehen während der Aushärtung, bei welcher der Leitleber scheinbar eine Volumenvergrößerung erfährt. Infolge dieser Volumenänderung kommt es zu Spannungen und schließlich zu einem Aufbrechen von Kanälen, durch welche der Leitleber herausfließt. Beim Ein- und Ausbau in ein Array wird der SAW Biosensorchip leicht belastet, wodurch der Leitleber, ähnlich wie bei einer Peristaltikpumpe, nach und nach aus der Kontaktstelle verdrängt wird. In Vorversuchen konnte bereits ermittelt werden, dass Leitleber anderer Hersteller, die auch als Epoxid-Klebstoffe ausgeführt sind, in Anwesenheit des lichtaktivierbaren Klebstoffes ebenfalls nicht durchhärten.

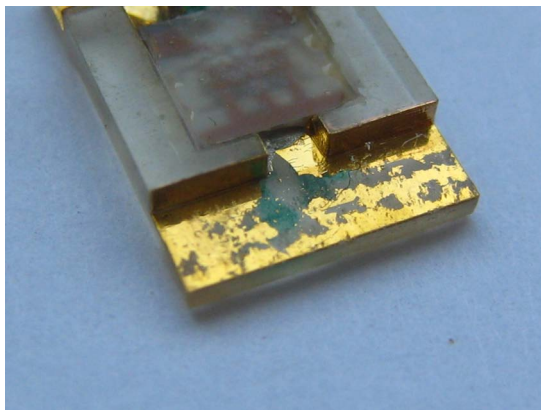
Eine einfache Lösung dieses Problems besteht in einer leichten Modifikation des Fertigungsprozesses (siehe hierzu Kapitel 7.2.1). Abbildung 7-3 zeigt Ergebnisse von SAW Biosensorchips, die nach der in Kapitel 7.2.1 beschriebenen geänderten Prozessführung hergestellt wurden. Durch getrenntes Applizieren und Aushärten des Leitlebers und des lichtaktivierbaren Klebers konnte dauerhaft eine bessere elektronische Anbindung der SAW Sensoren an die Gehäuse realisiert werden. Infolge dessen streuen die SAW Biosensorchips auch nach mehrmaligem Ein- und Ausbau in das 8er-Array nur sehr gering, die Änderungen in den Transmissionskurven sind deutlich verringert im Vergleich zu SAW Biosensorchips, welche nach dem bisherigen Fertigungsprozess hergestellt wurden.

### 7.1.3 Mangelnde Haftung der Goldleiterbahnen auf dem Gehäuse

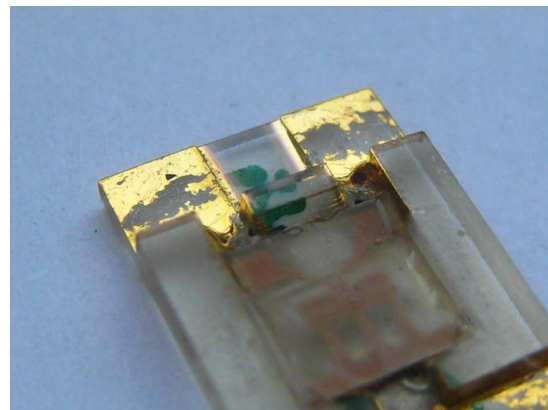
Bei häufigem Ein- und Ausbau eines SAW Biosensorchips in das 4er- oder 8er-Array kommt es mitunter zu Abrieb auf den gesputterten Goldleiterbahnen kommen, besonders in Bereichen, auf welche die Federkontaktstifte aufsetzen (siehe Abbildung 7-4). Vor allem beim 4er-Array ist dies problematisch. Da die Chips hier auf



die Federkontaktstifte aufgelegt werden und der fluidische Deckel dann von oben justiert aufgesetzt wird, kommt es zu Relativbewegung zwischen Federkontaktstiften und SAW Biosensorchip und damit zu Abrieb. Da beim 8er-Array die SAW Biosensorchips direkt auf den fluidischen Deckel aufgesetzt werden und sich somit nicht mehr bewegen können, ist hier der Abrieb geringer. Dennoch ist für eine dauerhaft gute elektrische Kontaktierung eine verbesserte Haftung zwischen den gesputterten Goldleiterbahnen und dem Gehäuse notwendig. Dies kann z. B. durch die Verwendung einer haftvermittelnden Chromschicht unter der Goldschicht erreicht werden. Alternativ könnte, auch im Sinne einer sehr viel günstigeren Fertigung, über die Verwendung von Drucktechniken für die Leiterbahnen nachgedacht werden. Durch die Verwendung von druckbaren Leitklebern und die dadurch höheren Schichtdicken im Vergleich zum Sputterprozess sind hierbei durchaus bessere Hafteigenschaften zu erwarten.



(a) Ablösung im Bereich der Massefläche



(b) Ablösung im Bereich der Koppelpads für die Signalleiterbahn

**Abb. 7-4:** Ablösung der gesputterten Goldleiterbahn auf dem Gehäuse infolge von Reibung zwischen Gehäuse und Federkontaktstiften

## 7.2 WEITERE ARBEITEN UND AUSBLICK

Ausgehend von der Analyse der Schwachstellen und der hierfür skizzierten Lösungswege ergeben sich im Ausblick der Arbeit einige Ansatzpunkte für vertiefende



Untersuchungen.

### 7.2.1 Modifikation des Fertigungsprozesses der SAW Biosensorchips

Für die automatisierte Chipfertigung bietet sich eine Variante des in Kapitel 4.6.4 beschriebenen Prozesses an. Dies betrifft die Prozessierung der Unterseite (Einbringung des SAW Bauteils). Dabei wird auf die Benetzung des Kleberahmens verzichtet, der SAW Sensor wird nach der Applikation des Leitklebers direkt in das Gehäuse gesetzt. Im nächsten Schritt wird der SAW Biosensorchip vergossen. Hierbei zieht sich der applizierte Klebstoff über Kapillarität in die engen Spalte zwischen Gehäuse und Sensor, wodurch sich eine ähnliche, den Kleberahmen umrandende Dichtstelle ergibt, wie sie bei der Applikation von Klebstoff auf den Kleberahmen (siehe Abbildung 4-11 c) erreicht werden kann. Mit dieser modifizierten Variante des Fertigungsprozesses wurden in Vorversuchen bereits gute Ergebnisse erzielt. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass ein Applikationsschritt (das Benetzen des Kleberahmens) sowie ein Belichtungsschritt (Aktivieren des auf den Kleberahmen applizierten Klebstoffes) entfallen können, wodurch der Fertigungsprozess um etwa 2 Minuten verkürzt wird. Das modifizierte Applikationsverfahren, welches man in Anlehnung an die verwendeten Grundverfahren als Applikations-Kapillarkleben bezeichnen könnte, ist dann besonders genau, wenn die Menge an appliziertem Klebstoff genau dosiert und reproduzierbar ist, was im Falle des automatisierten Fertigungssystems gegeben ist.

Dieses Verfahren ermöglicht auch eine sehr einfache Lösung des in Kapitel 7.1.2 beschriebenen Problems der zeitgleichen Aushärtung von Leitkleber und lichtaktivierbarem Klebstoff. So kann zunächst der Leitkleber appliziert werden, welcher im anschließenden Zwischentempersschritt durchhärtet. Im Anschluss kann über das beschriebene Applikations-Kapillarklebe-Verfahren der lichtaktivierbare Klebstoff appliziert werden, welcher wiederum problemlos durchhärten kann. Mit dieser Modifikation des Fertigungsprozesses wurden bereits sehr gute Ergebnisse erzielt (siehe hierzu auch Kapitel 7.1.2).

### 7.2.2 Modifikation an der integrierten Mikrofluidik

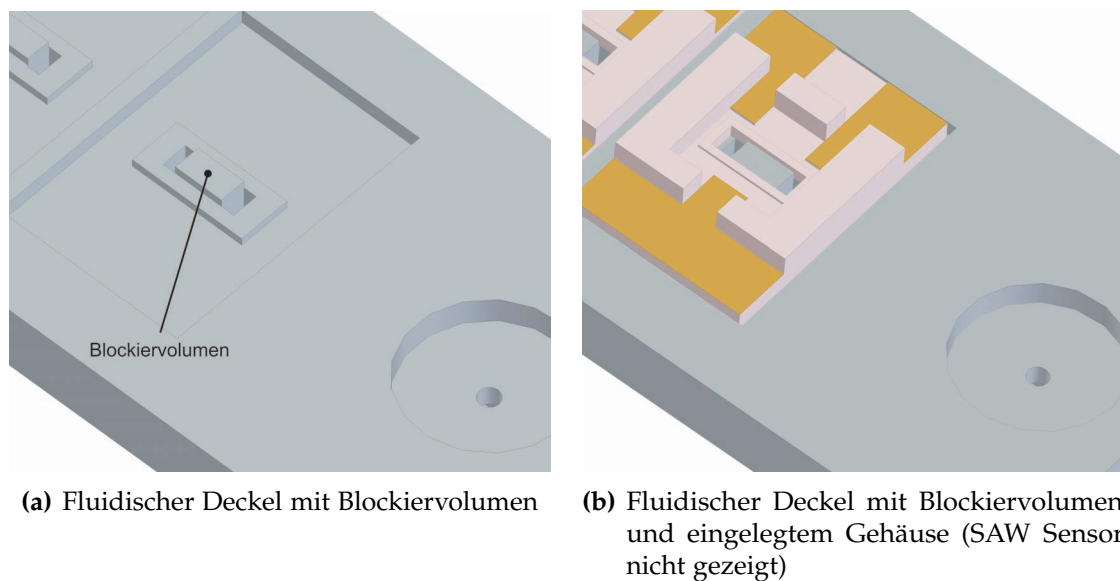
Der mikrofluidische Polymerchip bietet als klassische mikrofluidische Plattform in Polymer eine nahezu unbegrenzte Fülle an Integrationsmöglichkeiten. So sind neben aktiven und passiven Strukturen, z. B. zur Probenvorbereitung, auch Möglichkeiten zur Integration weiterer Detektoren gegeben.

Die einfachste und zunächst naheliegende Modifikation liegt vor allem in der weiteren Reduktion der Probenvolumina. Die aktuelle Größe der Probenschleife ist mit 200  $\mu\text{l}$  zu groß für die meisten biomedizinischen Anwendungen, wo oft nur weit weniger Probenvolumen zur Verfügung steht. Darüber hinaus kann auch das Volumen der flüssigen Separatorplugs auf ca. 5  $\mu\text{l}$  reduziert werden. Neben der Möglichkeit, Probenvolumina, Übergangsvolumen und Volumen der flüssigen Separatorplugs weiter zu reduzieren, wäre auch die Integration weiterer Probenschleifen auf den Fluidikchip vorstellbar. So könnten mehrere Analysen hintereinander durchgeführt oder Proben unterschiedlicher Volumina vorgehalten werden. Eine hierfür notwendige Voraussetzung ist die Einführung eines neuen Konzeptes für die Verbindung zwischen Anschlussschläuchen und Mikrofluidikchip. Wenn mehr als nur eine Probenschleife verwendet wird, so steigt die Zahl der an den Fluidikchip zu verbindenden Schläuche. Die derzeit verwendeten Hohlschrauben stellen aufgrund ihrer Baugröße hier einen limitierenden Faktor dar.

### 7.2.3 Verjüngung des Messkanals direkt über dem SAW Sensor

Ein weiterer interessanter Ansatzpunkt ist die Reduktion des Probenvolumens direkt oberhalb des SAW Sensors. Von Interesse ist dabei vor allem die Kanalhöhe, da sie maßgeblich auf die Dicke der Nernstschen Diffusionsgrenzschicht einwirkt. Durch die lokale Reduktion der Kanalhöhe über dem Sensor ließe sich sehr einfach die Grenzschicht reduzieren, wodurch die Kinetik der Oberflächenreaktion stark beschleunigt wird. Eine sehr einfache Methode, den Kanal oberhalb des SAW Sensors zu verjüngen, stellt eine leichte Modifikation des fluidischen Deckels dar. In Abbildung 7-5 ist ein

fluidischer Deckel gezeigt, der zwischen dem Ein- und Auslass auf dem Plateau ein Blockiervolumen aufweist. Die Höhe des Volumens bestimmt die spätere Höhe des Messkanals über dem SAW Sensor. Im aktuellen Aufbau beträgt die Höhe des Kanals  $500\ \mu\text{m}$ , durch die Einführung eines z. B.  $400\ \mu\text{m}$  hohen Blockiervolumens könnte die Kanalhöhe auf ein Fünftel der ursprünglichen Höhe verringert werden, wodurch das effektive Probenvolumen über dem Sensor von  $1.55\ \mu\text{l}$  auf  $0.31\ \mu\text{l}$  sinkt.



**Abb. 7-5:** CAD Ansicht des modifizierten fluidischen Deckels mit Blockiervolumen

#### 7.2.4 Optimierung von Parylen- und Goldschichtdicke

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Anregung von Love-moden durch Parylenbeschichtung auf dem SAW Sensor möglich ist und dass eine auf dieser Parylenschicht aufgebrachte Goldschicht in der Lage ist, die akustische Welle von Einflüssen der Leitfähigkeit abzuschirmen. Dabei wurde die Anregung des Lovemodes zunächst lediglich auf die Parylenschichtdicke optimiert, die im Anschluss abgeschiedene Goldschicht blieb bei der Optimierung der Parylenschichtdicke zunächst unbeachtet. Es steht zu vermuten, daß eine Optimierung der Verhältnisse der Schichtdicken der Parylen- und der Goldschicht verringerte Einfügedämpfungen und höhere Sensitivitäten ergeben könnte. Hierfür sind zukünftig umfangreiche

Messreihen mit verschiedenen Parylenschichtdicken bei der gleichen Goldschichtdicke durchzuführen.

### 7.2.5 Integration weiterer Sensortypen

Wie in Kapitel 6.6 gezeigt wurde, kann das entwickelte Sensorsystem mit der integrierten Mikrofluidik als modulare Plattform betrachtet werden. Das entwickelte Sensorgehäuse dient dabei als eine Art standardisierte Schnittstelle, die es ermöglicht, weitere Sensortypen zu integrieren. Diese Sensoren können verwendet werden, um die Analytik mit akustischen Wellen zu ergänzen. Dies wurde anhand eines einfachen Leitfähigkeitsdetektors demonstriert (siehe Kapitel 6.6). Von besonderem Interesse wären hierbei Detektoren für Leitfähigkeit und Dielektrizität, welche die Änderung der Eigenschaften in der Flüssigkeit überwachen. Diese können zwar durch die Aufbringung einer dünnen Goldschicht eliminiert werden (siehe Kapitel 6.3.3), dennoch kann es für bestimmte Anwendungen wichtig sein, diese Größen zu bestimmen. Ähnlich verhält es sich für die Messung der Viskosität der Flüssigkeit. Hierbei kann ein mit einer dünnen Goldschicht beschichteter Lovemode SAW Biosensorchip direkt als Viskositätssensor eingesetzt werden.

# 8

## ZUSAMMENFASSUNG

---

### 8.1 ZUSAMMENFASSUNG DER DURCHGEFÜHRTEN ARBEITEN

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein einwegtaugliches Sensorgehäuse aus Polymer für SAW Biosensoren entwickelt, welches durch Mikrospritzguss hergestellt wurde. Durch die Einbettung von SAW Biosensoren in Polymergehäuse entstehen einwegtaugliche SAW Biosensorchips. Das Gehäuse hält die empfindlichen Bereiche des SAW Sensors zugänglich, wodurch die Oberfläche des Sensors auch nach der Einbettung für beliebige Prozessierungsschritte, wie z. B. eine Oberflächenmodifizierung, zugänglich bleibt. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine nachträgliche Parylenbeschichtung mit einer bestimmten Schichtdicke Lovemoden auf dem SAW Biosensorchip angeregt werden können. Durch eine Goldbeschichtung dieser sogenannten Lovemode SAW Biosensorchips konnten erstmalig bei einem SAW Resonator in der Flüssigkeit erfolgreich Einflüsse der Leitfähigkeit der umgebenden Flüssigkeit von der akustischen Welle abgeschirmt werden. Dabei konnten experimentell die Einflüsse von Leitfähigkeit und Viskosität getrennt voneinander beobachtet werden.

Für die Einbettung von SAW Biosensoren in Polymergehäuse wurde im Rahmen dieser Arbeit ein vollautomatisiertes Fertigungssystem entwickelt, welches neben einem hochpräzisen XYZ-Positionierkopf, einer Vakuumpipette, einem DELO Dot-Ventil für die Applizierung von Tropfen eines lichtaktivierbaren Klebstoffes und einem Stempel für Leitkleber auch über eine automatisierte Bilderkennung verfügt. Das Fertigungssystem kann sehr einfach an weitere Sensorgehäuse, Mikrosysteme oder andere Anwendungen angepasst werden [Rap2008b].

Die Verbindung einzelner SAW Biosensorchips zu flexiblen Arrays erfolgt mit Hilfe eines fluidischen Deckels. Dieser Deckel wurde im Rahmen dieser Arbeit zu einem

multifunktionalen passiven mikrofluidischen Polymerchip erweitert, der als Ersatz für ein typisches Schaltventil eines Fließinjektionsanalyse-Systems mit integrierter Probenschleife verwendet werden kann. Dieser mikrofluidische Polymerchip wurde durch einen fluidischen Aufbau erweitert, der es ermöglicht, Flüssigkeiten indirekt, unter Verwendung von Tetradekan als Mittlermedium, zu fördern. Auf diese Weise wurde verhindert, dass Analyt in Kontakt mit aktiven fluidischen Komponenten (wie z. B. Pumpen oder Ventilen) kommt. Lediglich die einwegtauglichen Komponenten des Systems, d. h. die SAW Biosensorchips sowie der mikrofluidische Polymerchip, stehen in Kontakt mit dem Analyten. Sie können zukünftig als kostengünstige Einwegartikel nach jedem Experiment ausgetauscht werden. Somit erhält man ein integriertes einwegtaugliches indirektes Fluidiksystem, welches für biomedizinische Anwendungen geeignet ist. Die hohe Integrationsdichte von Sensorik und Fluidik ergibt ein Sensorsystem mit geringen Übergangsvolumen. Infolge dessen leidet das System kaum unter störender Probenverdünnung durch Diffusion, welche ein entscheidender Nachteil vieler in der Anwendung typischer Fluidiksysteme ist. Dies konnte anhand von vergleichenden Messungen mit Proteinadsorption in verschiedenen Fluidiksystemen belegt werden. Alternativ kann die Diffusion durch die Verwendung von Tetradekan als flüssigem Separator vollständig unterdrückt werden. Dies wurde am Beispiel von Messungen mit einem SAW Sensor und einer Fluoreszenzmesszelle nachgewiesen.

Die Kombination eines aus acht einzelnen SAW Biosensorchips bestehenden Sensorarrays und des integrierten einwegtauglichen indirekten Fluidiksystems ergibt ein anwenderfreundliches Biosensorsystem, welches für eine Vielzahl von biomedizinischen Anwendungen eingesetzt werden kann.

## 8.2 ABSCHLIESSENDE BEMERKUNGEN

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Sensorsystem ist geeignet für einen Einsatz in der biomedizinischen Technik. Da auf Aspekte der Automatisierbarkeit geachtet wurde, ist das System und die Fertigung seiner Komponenten einfach in ein industrielles Fertigungskonzept zu überführen. Dies wurde anhand eines automati-

---

sierten Fertigungssystem demonstriert, welches im Rahmen dieser Arbeit aufgebaut und angewandt wurde. Es wurde gezeigt, dass das Sensorsystem auf sehr einfache Weise durch weitere Sensoren ergänzt werden kann, wodurch eine sehr flexible Analyseplattform entsteht, die für eine Vielzahl von Analyseaufgaben geeignet ist.





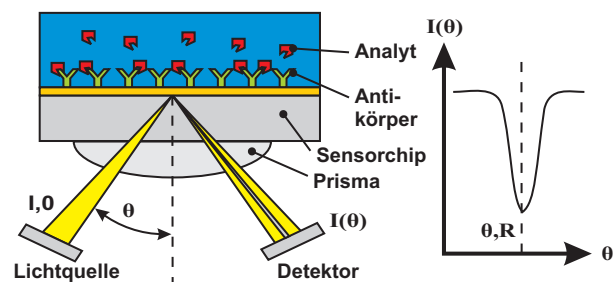
---

 OBERFLÄCHENPLASMONEN-TECHNOLOGIE
 

---

A

Eines der wenigen kommerziell verfügbaren markierungsfreien Systeme, das in der Lage ist, Molekülanlagerung und -interaktion in Echtzeit nachzuweisen und zu bestimmen, ist das System der Firma Biacore (Schweden, [www.biacore.com](http://www.biacore.com)). Das System stellt in den meisten Fällen die Referenzanalytik für diese Form der Untersuchungen dar. Es handelt sich da-



**Abb. A-1:** Prinzipschaubild des Biacore-Systems und Lichtintensitätsverlauf über Einstrahlwinkel  $I(\theta)$ , Resonanz bei  $\theta_R$

bei um ein optisches System. Hierbei wird einer der beiden Reaktionspartner auf der Oberfläche eines Chips immobilisiert, der andere Reaktionspartner wird in der Fluidik über die Chipoberfläche geleitet. Das System selbst besteht aus einer Lichtquelle, einem Prisma, dem eigentlichen Sensorchip mit immobilisierten Fängermolekülen, z. B. Antikörper auf einer dünnen Goldschicht, einer Fluidik, welche den eigentlichen Analyten führt und einem Detektor für das ausgekoppelte Licht (siehe Abbildung A-1, [Bia2006]). Die Empfindlichkeiten des Systems sind dabei vergleichbar mit den Empfindlichkeiten, die mit SAW Biosensoren erreicht werden können.

Das System nutzt sogenannte Oberflächenplasmonenresonanz (engl. surface plasmon resonance, SPR). Darunter versteht man die Anregung von Plasmonen infolge einer Totalreflexion eines Lichtstrahls an zwei nichtabsorbierenden Medien. Plasmonen werden auch als Plasmaschwingungsquanten bezeichnet, da sie quantenmechanisch gesehen Quasiteilchen sind, welche Dichteschwankungen von Ladungsträgern in Metallen oder Halbleitern darstellen. Bei Totalreflexion trifft ein Lichtstrahl unter einem Winkel größer als dem sogenannten kritischen Winkel auf eine Grenzfläche auf. Dabei entsteht im Medium mit dem geringeren Brechungsindex ein evaneszentes Feld, das

mit steigender Eindringtiefe exponentiell abnimmt und nach einer Tiefe von ca. einer Wellenlänge völlig abgeklungen ist. Kommt diese Welle mit einer leitenden Schicht (wie z. B. einem Metall) in Kontakt, so wird eine elektromagnetische Welle erzeugt, die sich entlang der Oberfläche der leitenden Schicht fortpflanzt. Diese Wellen werden als Oberflächenplasmonen bezeichnet.

Sowohl das einfallende Photon wie auch das erzeugte Plasmon haben ein vektoriell darstellbares Moment, das sich aus je einer Komponente parallel und einer Komponente senkrecht zur Oberfläche zusammensetzt. Zur Erzeugung des Oberflächenplasmons kommt es nur, wenn die parallelen Komponenten der Momente identisch sind. Das Moment des Photons hängt in erster Linie von seinem Einfallswinkel, das des Plasmons von Art und Dicke der leitenden Schicht ab. Die Erzeugung von Oberflächenplasmonen äußert sich in einer verminderten Intensität des reflektierten Lichtes (siehe Abbildung A-1). Maßgeblich Einfluss auf die Energie und damit auf die Geschwindigkeit der Plasmonen hat die Geschwindigkeit, mit der sich das evaneszente Feld ausbreitet. Diese Geschwindigkeit wiederum hängt stark vom Brechungsindex des Mediums ab. Die parallele Komponente des Moments der Plasmonen hängt somit ebenfalls vom Brechungsindex ab, welcher über den Einstrahlwinkel des Lichtes ermittelt werden kann [Kos2004]. Das Biacore-System registriert also eine Änderung der Lichtintensität unter einem gewissen Einstrahlwinkel und schließt somit auf eine Änderung des Brechungsindex an der Oberfläche. Dieser wiederum verändert sich mit erfolgter biochemischer Reaktion, wodurch ein direkter Nachweis erfolgen kann. Möglich sind Messungen der Änderungen des Einstrahlwinkels im Bereich von  $10^{-4}^\circ$ , was einer Änderung des Brechungsindex im Bereich von  $10^{-6}$  entspricht [Obo1993; Bia2006].

Wie bei den meisten optischen Systemen ist auch an diesem System nachteilig, dass ein aufwendiger optomechanischer Sensorkopf benötigt wird, der den Großteil der Kosten des Systems ausmacht. Das System wird somit nicht als paralleles System, sondern nur als quasi-paralleles System verwendet. Der Sensorkopf rastert dabei über die Probenoberfläche, wodurch Analysen sequentiell an verschiedenen Stellen auf dem Sensorchip durchgeführt werden. Eine parallele Analyse im Sinne eines Sensorarrays

ist mit solchen System nur dann möglich, wenn mehr als ein Sensorkopf eingesetzt wird.



---

## DELO-STEUERBOX UND USB-SCHALTBOX FÜR DIE KLEBSTOFFDOSIERUNG

---

# B

Für die Ansteuerung des DELO Dot-Ventils wird eine Steuerbox verwendet, die über eine Sub-D-Buchse (15-polig) angesteuert wird. Für die genaue Beschaltung der Steuerbox siehe [DEL2006b]. Die Steuerbox übersetzt die Eingangssignale in Steuersignale für das DELO Dot-Ventil bzw. für den Piezoaktor des Ventils. Die Öffnungsweite des Ventils wird über einen Spannungswert von 0 – 10 V vorgegeben, der für eine definierte Zeit (im Bereich weniger  $\mu\text{s}$ ) an die Steuerbox angelegt wird. Für die Erzeugung dieses Eingangssignals und die Rückkopplung von Signalen aus der Steuerbox an die Auswertesoftware wird eine RedJack 1208 Full Speed USB-Schaltbox der Firma Meilhaus Electronic (Deutschland, [www.meilhaus.de](http://www.meilhaus.de)) verwendet. Diese Schaltbox liefert auf 16 digitalen Kanälen Ein- und Ausgangssignale von 0 V oder 5 V, sowie auf zwei Kanälen analoge Ein- und Ausgangssignale zwischen 0 V und 4 V bei einer 10 Bit-Diskretisierung (4096 diskrete Zustände je Kanal).

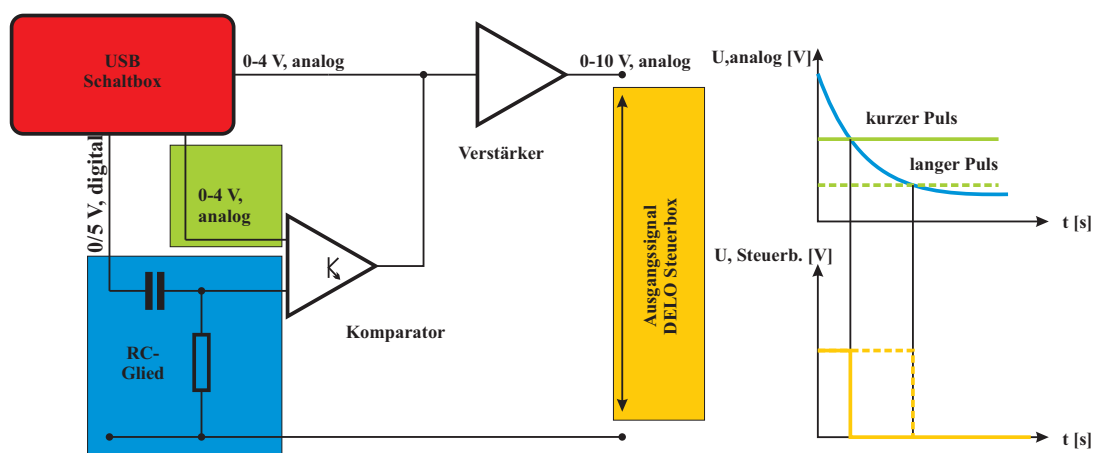
### B.1 USB-GESTEUERTER BETRIEB

Wie in Kapitel 4.5.2 beschrieben, wurde das DELO Dot-Ventil zunächst direkt an der USB-Schaltbox mit angeschlossener Verstärkerschaltung betrieben. Der Grund für die nachgeschaltete Verstärkung liegt darin, dass die USB Schaltbox nur Spannungspulse bis maximal 4 V erzeugt, die DELO-Steuerbox allerdings einen Signaleingang von 10 V erwartet. Die Signalimpulse, die mit diesem Aufbau erzielt werden konnten, erwiesen sich jedoch als nicht kurz genug: Die Verzögerung zwischen An- und Abschalten des Signals an der Steuerbox wurde softwareseitig durchgeführt, was eine konstante Verlängerung der Pulse um etwa 0.5 ms zur Folge hatte, unabhängig von der gewählten

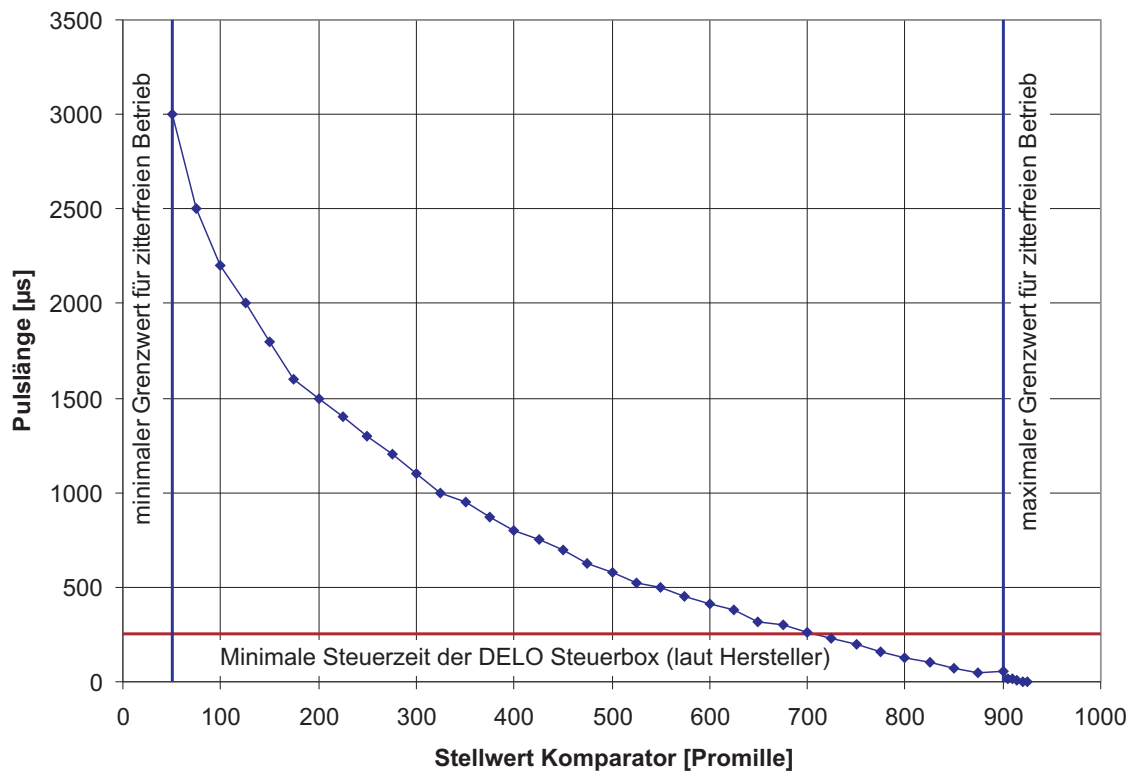
Pulslänge. So wurde aus einem 2 ms-Puls ein 2.5 ms-Puls, die kleinste erreichbare Pulslänge blieb auf  $500 \mu\text{s}$  begrenzt. Die minimale Steuerzeit der DELO Steuerbox liegt im Bereich  $125 \mu\text{s}$ , was bedeutet, dass bei weiterer Verkürzung der Signallängen eine weitere Verkleinerung der Klebstofftropfen zu erwarten war. Eine solche Verkürzung konnte jedoch aus den geschilderten Gründen mit dem USB-gesteuerten Aufbau nicht erreicht werden.

Ein weiteres Problem bei der direkten USB-Steuerung war ein Jittern der Länge der einzelnen Pulsen im Bereich um  $125 \mu\text{s}$ . Dies rührte daher, dass USB allgemein ein nicht synchronisierter Bus ist. Wann genau ein Steuerimpuls über den Bus an die Geräte geschickt wird, ist nicht genau abschätzbar und hängt stark von der Rechnerarchitektur, dem Betriebssystem sowie der Prozessorauslastung ab. Dies stellt im Allgemeinen kein Problem dar, wenn keine direkte zeitgesteuerte Funktion ausgeführt werden soll. Hier verursachte die fehlende Synchronisierung allerdings zusätzliche Schwankung im Bereich der eigentlichen Pulslänge, so dass diese als Störgröße nicht akzeptiert werden konnte.

## B.2 RC-GESTEUERTER BETRIEB

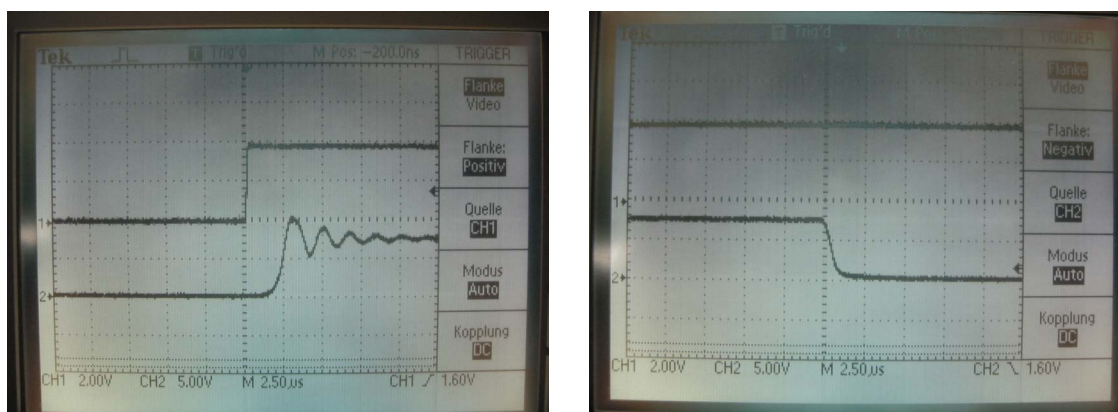


**Abb. B-1:** Prinzipskizze der Komparator-Schaltung, je nach Komparatorstellwert werden entlang der abfallenden Exponentialfunktion kurze oder lange Pulse erzeugt



**Abb. B-2:** Erreichbare Impulslängen im RC-gesteuerten Betrieb bei unterschiedlicher Komparatorstellung

Um das beschriebene Problem beim USB-gesteuerten Betrieb zu lösen, wurde die Verstärkerschaltung um einen digitalen Schalter mittels eines RC-Gliedes ergänzt. Dieser Schalter schaltet das an die DELO-Steuerbox weiterzuleitende Signal für eine gewisse Pulslänge ein und selbstständig wieder aus. Über den USB-Bus muss somit lediglich ein Starttrigger gegeben werden. Die Schaltung ist als Komparator-Schaltung ausgelegt. Ein Komparator vergleicht eine Eingangsspannung mit einer Referenzspannung und gibt, je nachdem ob die Spannung oberhalb oder unterhalb der Vergleichsspannung liegt, ein logisches true oder false am Ausgang aus. Dieses Ausgangssignal schaltet dann wiederum die Verstärkerschaltung. Als Vergleichsspannung am Komparator wird eine analoge Spannung angelegt, welche über die USB-Schaltbox mit einer 10-Bit-Diskretisierung im Bereich 0 – 4 V gestellt werden kann. Am eigentlichen Signaleingang ist ein RC-Glied angelegt, das über einen kurzen Spannungspuls geladen wird. Das RC-Glied entlädt sich über einen Widerstand und produziert auf diese Weise eine abfallende Exponentialfunktion. Je nachdem wie hoch der Vergleichswert zu diesem Eingang gesetzt ist, wird die Exponentialfunktion früher oder später unter-



(a) Dauer des Signalanstiegs im Bereich unter 10 µs

(b) Dauer des Signalabfalls im Bereich unter 1 µs

**Abb. B-3:** Signalverläufe im RC-gesteuerten Betrieb, die obere Kurve (1) zeigt den Spannungsverlauf am Eingang des RC-Gliedes, die untere Kurve (2) zeigt das Signal am Ausgang der Komparatorschaltung und damit das an der DELO-Steuerbox anliegende Signal

halb den Vergleichswert fallen. Auf diese Weise liefert der Komparator unterschiedlich lange Pulse.

Abbildung B-1 zeigt das Prinzipbild der Schaltung mit zwei Beispielen für die Erzeugung eines kurzen und eines langen Pulses. Die eigentliche Steuergröße ist dabei der Referenzspannungswert, der als Komparatorspannung bezeichnet wird. Dieser wird als Promilleteil seines Maximalwerts (4 V) angegeben. Abbildung B-2 zeigt den Verlauf der Pulslängen über dem Komparatorstellwert. Oberhalb von 900 ‰ und unterhalb von 50 ‰ sind die Pulslängen instabil, im breiten Zwischenbereich allerdings ohne jedes Rauschen. Diese Form des Betriebs ist somit nur für Impulsbreiten im Bereich von bis zu 3 ms geeignet. Da es durchaus vorstellbar ist, dass längere Pulse benötigt werden, wurde die Schaltung so ausgelegt, dass sie einfach überbrückt werden kann (das geschieht durch Überbrücken der Kapazität des RC-Gliedes), wonach die Steuerung wieder im rein USB-gesteuerten Modus betrieben werden kann. Abbildung B-3 a zeigt den Signalverlauf am Eingang des RC-Gliedes und am Ausgang der Schaltung. Man sieht, dass das verstärkte Signal durch den Operationsverstärker zunächst schwingt, nach weniger als 10 µs dann allerdings stabil steht. Diese Zeit liegt weit unterhalb der Reaktionsschwelle der DELO-Steuerbox und stört das Signal somit



---

nicht. Der digitale Eingang des Komparators reagiert noch erheblich schneller, da es sich hierbei um ein unverstärktes TTL-Signal handelt. Der Abfall des Steuersignals ist ebenfalls sehr schnell (vergleiche Abbildung B-3 b). Der digitale Eingang liegt zum Zeitpunkt des Abfalls des Ausgangssignals immer noch auf 5 V; da er lediglich einen Startimpuls für den Komparator liefert (steigende Flanke), ist seine Impulslänge nicht von Belang. Gemessen wurden die Pulslängen mit einem digitalen Oszilloskop der Marke TDS 220 (Firma Tektronix, Deutschland, [www.tek.com](http://www.tek.com)).





---

## CHEMIKALIENLISTE

---

- Fluorescein isothiocyanate, Kennzeichnung / Bestellnummer: 46950, Lot: 46343/113999, bezogen von: Sigma-Aldrich (Deutschland).
- Natronlauge 1  $\frac{\text{mol}}{\text{l}}$ , Kennzeichnung / Bestellnummer: 1.09137.1000, Lot: 90402122, bezogen von: VWR (Deutschland).
- Bidestilliertes Wasser, im Labor hergestellt durch zweifache Destillation von vollentsalztem Leitungswasser.
- 2-Propanol, Kennzeichnung / Bestellnummer: 1.01040.1000, LiChrosolv, Lot: I159640 419, bezogen von: Merck (Deutschland).
- EPO-TEK H<sub>2</sub>S, Hersteller: Epoxy Technology, Lot: PB 019900, bezogen von: Polytec PT (Deutschland).
- DELOTHEN EP Reiniger, Kennzeichnung / Bestellnummer: 5150460, Lot: 077889, bezogen von: DELO (Deutschland).
- DELO KATIOBOND KB554, Kennzeichnung / Bestellnummer: 7555460, Lot: 086026, bezogen von: DELO (Deutschland).
- DELO KATIOBOND 4552, Kennzeichnung / Bestellnummer: 1624360, Lot: 016114, bezogen von: DELO (Deutschland).
- n-Tetradekan, Kennzeichnung / Bestellnummer: 8.14767.0250, Lot: S4572567 619, bezogen von: Merck (Deutschland).
- Phosphatpuffer (PB), di-Natriumhydrogenphosphat / Kaliumhydrogenphosphat, rückföhrbar auf SRM von NIST und PTB, Kennzeichnung / Bestellnummer: 1.07294.1000, Lot: HC765764, bezogen von: Merck (Deutschland).

- Phosphatgepufferte Kochsalzlösung (engl. phosphate buffered saline, PBS), Kennzeichnung / Bestellnummer: P-4417 tablets,  $0.001 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$  bei Lösung einer Tablette in 200 ml bidestilliertem Wasser, Lot: 095K8210, bezogen von: Sigma-Aldrich (Deutschland).
- Dimer Parylen C, Kennzeichnung / Bestellnummer: 28804-46-8, Lot: 1507, Hersteller: Speedline Technologies (USA), bezogen von: Specialty Coating Systems (USA).
- Kaliumchloridlösung (KCl-Lösung), Leitfähigkeitsstandard  $0.001 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ , Leitfähigkeit  $0.147 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  bei 25 °C, CertiPUR, Kennzeichnung / Bestellnummer: 1.01586, Lot: OC675235, bezogen von: Merck (Deutschland).
- Kaliumchloridlösung (KCl-Lösung), Leitfähigkeitsstandard  $0.01 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ , Leitfähigkeit  $1.41 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  bei 25 °C, CertiPUR, Kennzeichnung / Bestellnummer: 1.01553, Lot: HC617141, bezogen von: Merck (Deutschland).
- Kaliumchloridlösung (KCl-Lösung), Leitfähigkeitsstandard  $0.1 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ , Leitfähigkeit  $12.8 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$  bei 25 °C, CertiPUR, Kennzeichnung / Bestellnummer: 1.01554, Lot: HC617224, bezogen von: Merck (Deutschland).
- Kaliumchloridlösung (KCl-Lösung), Leitfähigkeitsstandard  $1 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ , Leitfähigkeit  $111 \frac{\text{mS}}{\text{cm}}$ , CertiPUR, Kennzeichnung / Bestellnummer: 1.01255.0500, Lot: HC631230, bezogen von: Merck (Deutschland).
- Kaliumchloridlösung (KCl-Lösung),  $3 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ , Kennzeichnung / Bestellnummer: 1.04817.0250, Lot: OC336834, bezogen von: Merck (Deutschland).
- Rinderserumalbumin (engl. bovine serum albumin, BSA), Kennzeichnung / Bestellnummer: 05482, Lot: 404634/1 41200, bezogen von: Fluka (Deutschland).

---

**CURRICULUM VITAE**

---

**D****Persönliche Daten**

Name	Bastian Ernst Rapp
Anschrift	Zähringerstraße 49 76133 Karlsruhe
Telefon	0721 / 9095220
E-Mail	BastianRapp@web.de
Geburtsdatum/-ort	20/03/1980, Stuttgart
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

**Schulausbildung**

06/1990–06/1999	Georg-Büchner-Gymnasium Winnenden, Allgemeine Hochschulreife vom 29/06/1999: Abschlussnote 1.6
-----------------	--

**Wehrdienst**

09/1999–06/2000	Stabsdienstsoldat bei der Technischen Schule der Luftwaffe in Kaufbeuren
-----------------	--

## Hochschulstudium

- 10/2000–08/2005      Maschinenbau an der Universität Karlsruhe(TH) und am International Department
- Schwerpunkte: Verbrennungsmotoren, Mikrosystemtechnik, Konstruktion
- Vordiplom: vom 26/09/2002, Abschlussnote 1.5
- Studienarbeit: Entwicklungsmethodik, „Ein neuer Algorithmus für die Theorie der innovativen Problemlösung TRIZ“ (Note 1.0)
- Diplomarbeit: Mikrosystemtechnik, „Funktionalisierte mikrofluidische Strukturen und Bead-Portionierer“ (Note 1.0)
- Diplom: vom 18/08/2005, Abschlussnote 1.2
- Seit 08/2005      Begleitstudium Angewandte Kulturwissenschaften an der Universität Karlsruhe (TH)
- Schwerpunkte: Wissenschaftsjournalismus, Kulturmanagement, deutsch-russische Geschichte, Nachhaltige Energieformen, Wissenschaftsphilosophie, Kunst und Wissenschaft
- Abschluss: voraussichtlich 02/2009

## Promotion

- 08/2005–11/2008      Institut für Mikrostrukturtechnik, Forschungszentrum Karlsruhe: „Entwicklung eines Biosensorarray-Systems auf der Basis von akustischen Oberflächenwellensensoren mit integrierter einwegtauglicher Mikrofluidik“

Schwerpunkte: Biosensorik mit akustischen Oberflächenwellen, indirekte Mikrofluidiksysteme, chemische Modifizierung von Sensor- und Kunststoffoberflächen

Abschluss: mündliche Doktorprüfung vom 20/11/2008  
„mit Auszeichnung (summa cum laude)“





---

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- [Ada1997] Arthur W. Adamson; Alice P. Gast. *Physical chemistry of surfaces*. Wiley, 6. ed. Auflage, 1997. ISBN 0-471-14873-3. (zitiert auf Seite 25.)
- [Akk1999] E. Van Akker. *Convection and diffusion in a micro flow injection system*. Doktorarbeit, University of Twente (Enschede, Niederlande), 1999. (zitiert auf den Seiten 27 und 34.)
- [And2007] Henrik Anderson; Mats Jönsson; Lars Vestling; Ulf Lindberg; Teodor Aastrup. Quartz crystal microbalance sensor design I. - Experimental study of sensor response and performance. *Sensors and Actuators B*, 123 (2007): 27–34. (zitiert auf Seite 4.)
- [Ata2005] M.Z. Atashbar; B. Bejcek; A. Vjih; S. Singamaneni. QCM biosensor with ultra thin polymer film. *Sensors and Actuators B*, 107 (2005): 945–951. (zitiert auf Seite 4.)
- [Aul1973] B. A. Auld. *Acoustic Fields and Waves in Solids, Volume II*. Wiley-Interscience Publication, USA, 1973. ISBN 0-471-03702-8. (zitiert auf Seite 18.)
- [Aur2002] Pierre-Alain Auroux; Dimitri Iossifidis; Darwin R. Reyes; Andreas Manz. Micro Total Analysis Systems. 2. Analytical Standard Operations and Applications. *Analytical Chemistry*, 74 (2002): 2637–2652. (zitiert auf Seite 21.)
- [Azc2006] S. Azcarate; L. Uriarte; A. Schoth; S. Bigot. *Hybrid Tooling: A Review of Process Chains For Tooling Microfabrication within 4M*, Seiten 305–308. Elsevier, 2006. ISBN 978-0-08-045263-0. (zitiert auf Seite 35.)
- [Bar1998a] N. Barié; M. Rapp; H. J. Ache. UV crosslinked polysiloxanes as new coating materials for SAW devices with high long-term stability. *Sensors and Actuators B*, 46 (1998): 97–103. (zitiert auf Seite 47.)

- [Bar1998b] Nicole Barié. *Entwicklung eines Verfahrens zur flexiblen Biofunktionalisierung von Oberflächen für die Sensorik mit akustischen Oberflächenwellen-Bauelementen*. Doktorarbeit, Institut für Instrumentelle Analytik (IFIA), Forschungszentrum Karlsruhe (FZK) und Universität Karlsruhe (TH), 1998. (zitiert auf den Seiten 6, 38 und 78.)
- [Bar2000] Susan L. R. Barker; David Ross; Michael J. Tarlov; Michael Gaitan; Laurie E. Locascio. Control of Flow Direction in Microfluidic Devices with Polyelectrolyte Multilayers. *Analytical Chemistry*, 72 (2000): 5925–5929. (zitiert auf Seite 84.)
- [Bar2001] N. Barié; M. Rapp. Covalent bound sensing layer on surface acoustic wave (SAW) biosensors. *Biosensors & Bioelectronics*, 16 (2001): 979–987. (zitiert auf Seite 78.)
- [Bee2002] David J. Beebe; Glennys A. Mensing; Glenn M. Walker. Physics and Applications of Microfluidics in Biology. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 4 (2002): 261–286. (zitiert auf Seite 23.)
- [Ben2004a] F. Bender; K. Länge; N. Barié; J. Kondoh; M. Rapp. On-Line Monitoring of Polymer Deposition for Tailoring the Waveguide Characteristics of Love-Wave Biosensors. *Langmuir*, 20 (2004): 2315–2319. (zitiert auf Seite 79.)
- [Ben2004b] Florian Bender; Kerstin Länge; Achim Voigt; Michael Rapp. Improvement of Surface Acoustic Wave Gas and Biosensor Response Characteristics Using a Capacitive Coupling Technique. *Analytical Chemistry*, 76 (2004): 3837–3840. (zitiert auf Seite 30.)
- [Bia2006] Biacore. Homepage. Online, August 2006. (zitiert auf den Seiten 4, 141 und 142.)
- [Bla2006] Guido Blaess. *Häusung von Surface Acoustic Wave Sensoren für die Bioanalytik*. Doktorarbeit, Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT), Forschungszentrum Karlsruhe (FZK) und Universität Karlsruhe (TH), 2006. (zitiert auf den Seiten 6, 33, 45, 57, 61, 71 und 127.)

- 
- [Bog2005] Robert Bogue. Developments in biosensors - where are tomorrow's markets? *Sensor Review*, 25 (2005): 180–184. (zitiert auf Seite 1.)
- [Bru2005] Henrik Bruus. *Theoretical microfluidics*. Department of Micro and Nanotechnology, 2005. (zitiert auf Seite 27.)
- [Bur2008] Wilhelm Burger; Mark James Burge. *Digital image processing*. Springer, 1. ed. Auflage, 2008. ISBN 978-1-84628-379-6, 1-84628-379-5, 978-3-540-30941-3. (zitiert auf Seite 69.)
- [Caiz000] C. Cai; I. D. Boyd; J. Fan; G. V. Candler. Direct Simulation Methods for Low-Speed Microchannel Flows. *Journal of Thermophysics and Heat Transfer*, 14 (2000) (3): 368–378. (zitiert auf Seite 23.)
- [Cal2006] Montserrat Calleja; Javier Tamayo; Maria Nordstrom; Anja Boisen. Low-noise polymeric nanomechanical biosensors. *Applied Physics Letters*, 88 (2006) (11). (zitiert auf Seite 5.)
- [Can1986] John Canny. A Computational Approach to Edge Detection. *IEEE Transactions on Pattern Analysis And Machine Intelligence*, 6 (1986): 679–698. (zitiert auf Seite 69.)
- [Cas2006] Tony Cass; Christopher Toumazou. S7 - State-of-Science Review: Biosensors and Biomarkers. Online und gedruckt, 2006. (zitiert auf den Seiten 3 und 83.)
- [Cha1987] Tim Chard. *An introduction to radioimmunoassay and related techniques*. Elsevier, 3., rev. ed. Auflage, 1987. ISBN 0-444-80795-0, 0-444-80792-6. (zitiert auf Seite 2.)
- [Chaz007] T. Y. Chang; V. G. Yadav; De Leo S.; A. Mohedas; B. Rajalingam; C. L. Chen; S. Selvarasah; M. R. Dokmeci; A. Khademhosseini. Cell and protein compatibility of parylene-C surfaces. *Langmuir*, 23 (2007): 11718–25. (zitiert auf Seite 38.)

- [Chm2002] E. Chmela; M. T. Blom; J. G. E. Gardeniers; A. van den Berg; R. Tjissen. A pressure driven injection system for an ultra-flat chromatographic micro-channel. *Lab on a Chip*, 4 (2002): 235–41. (zitiert auf Seite 83.)
- [Col1997] A. F. Collings; F. Caruso. Biosensors: recent advances. *Rep. Prog. Phys.*, 60 (1997): 1397–1445. (zitiert auf Seite 43.)
- [Col2005] M. Cole; J. W. Gardner; I. I. Leonte; G. Sehra; H. S. Noh; P. J. Hesketh. Voltage Modulated SAW Microtrap system: Smart Assaying of Biomaterials. In *Proceedings - IEEE Sensors*, 30. Oktober - 03. November 2005, Seiten 1300–1303. 2005. ISBN 0-7803-9056-3. (zitiert auf den Seiten 44 und 48.)
- [Cot2003] G. L. Coté; R. M. Lec; M. V. Pishko. Emerging Biomedical Sensing Technologies and Their Applications. *IEEE Sensors Journal*, 3 (2003): 251–266. (zitiert auf Seite 31.)
- [Cla2008] Jenifer Claussel-Tormos; Diane Lieber; Jean-Christophe Baret; Abdeslam El-Harrak; Oliver J. Miller; Lucas Frenzt; Joshua Blouwolff; Katherine J. Humphry; Sarah Köster; Honey Duan; Christian Holtze; David A. Weitz; Andrew D. Griffiths; Christoph A. Merten. Droplet-Based Microfluidic Platforms for the Encapsulation and Screening of Mammalian Cells and Multicellular Organisms. *Chemistry & Biology*, 15 (2008) (5): 427–437. (zitiert auf Seite 122.)
- [Cur1880] J. Curie; P. Curie. An oscillating quartz crystal mass detector. *Comp. Rend.*, 91 (1880): 294–297. (zitiert auf Seite 10.)
- [DEL2006a] DELO Industrieklebstoffe, Landsberg, Deutschland. *DELO-Katiobond, lichtaktivierbare und photoinitiert härtende Epoxidharze*, gedruckte fassung Auflage, 2006. (zitiert auf Seite 63.)
- [DEL2006b] DELO Industrieklebstoffe, Landsberg, Deutschland. *DELO-Steuerbox, Steuerelektronik zur Ansteuerung des DELO Dot-Ventils*, gedruckte fassung Auflage, 2006. (zitiert auf Seite 145.)

- 
- [Die1988] H. Dierdorf. Diffusionsklebung. In *Proceedings - Kleben von Kunststoffen und Nichtmetallen: 2. Fachseminar, 04.-06.05.1988*. Rapperswil, Deutschland, 1988. (zitiert auf Seite 56.)
- [Dra1930] F. H. Drake; G. W. Pierce; M. T. Dow. Measurement of the dielectric constant and index of refraction of water and aqueous solutions of KCl at high frequencies. *Physical Review*, 35 (1930): 613–622. (zitiert auf Seite 105.)
- [Du1996] J. Du; J. Harding; P. Ogily; M. Lake. A study of Love-wave acoustic sensors. *Sensors and Actuators A*, 56 (1996): 211–219. (zitiert auf Seite 78.)
- [Du1998] J. Du; G. Harding. A multilayer structure for Love-mode acoustic sensors. *Sensors and Actuators A*, 65 (1998): 152–159. (zitiert auf Seite 78.)
- [Dud1972] Richard O. Duda; Peter E. Hart. Use of the Hough transformation to detect lines and curves in pictures. *Communications of the ACM*, 15 (1972): 11–15. (zitiert auf Seite 69.)
- [Ehr2002] Wolfgang Ehrfeld. *Handbuch Mikrotechnik*. Hanser, 2002. ISBN 3-446-21506-9. (zitiert auf Seite 37.)
- [Els2002a] Helmut Elsner. Klebtechnische Prozesse kurz gefasst (Teil 3) - Abbinden durch Strahlung. *adhäsion - Kleben und Dichten*, 46 (2002) (3): 32 ff. (zitiert auf Seite 54.)
- [Els2002b] Helmut Elsner. Klebtechnische Prozesse kurz gefasst (Teil 4) - Vergießen und Injektionskleben. *adhäsion - Kleben und Dichten*, 46 (2002) (6): 30–31. (zitiert auf Seite 54.)
- [Els2002c] Helmut Elsner. Klebtechnische Prozesse kurz gefasst (Teil 5) - Das Härterlack-Verfahren - Vergießen und Injektionskleben. *adhäsion - Kleben und Dichten*, 46 (2002) (9): 38–41. (zitiert auf Seite 56.)
- [Esa1989] M Esashi; S. Shoji; A. Nakano. Normally close Microvalve and Micropump Fabricated on a Silicon Wafer. *Sensors and Actuators A*, 20 (1989): 163–169. (zitiert auf Seite 21.)

- [Esa1990] M. Esashi. Integrated micro flow control systems. *Sensors and Actuators A*, 21 (1990): 161–167. (zitiert auf Seite 21.)
- [Fir1944] F. A. Firestone; J. R. Frederick. The Supersonic Reflectoscope, an Instrument for Inspecting the Interior of Metal Parts by Means of Sound Waves. In *Program of the Twenty-Ninth Meeting of the Acoustical Society of America, 12-13. Mai 1944*, Band 16, Seiten 307–325. Journal of the Acoustical Society of America, Hotel Pennsylvania, New York, USA, 1944. (zitiert auf Seite 9.)
- [For2002] J. B. Fortin; T. M. Lu. A model for the chemical vapor deposition of poly(para-xylylene)(parylene) thin films. *Chemistry of Materials*, 14 (2002): 1945–49. (zitiert auf Seite 40.)
- [For2003] David A. Forsyth; Jean Ponce. *Computer vision*. Pearson Education International [u.a.], reprint mit korr., internat. ausg. Auflage, 2003. ISBN 0-13-191193-7. (zitiert auf Seite 69.)
- [For2005] P. Fortina; L. J. Kricka; S. Surrey; P. Grodzinski. Nanobiotechnology: the promise and reality of new approaches to molecular recognition. *Trends in Biotechnology*, 23 (2005): 168–173. (zitiert auf Seite 3.)
- [Fra2004] L. A. Francis; J. M. Friedt; C. Bartic; A. Campitelli. A SU-8 liquid cell for surface acoustic wave biosensors. *Proceedings - International Society for Optical Engineering*, 29.-30. April 2004, 5455 (2004): 353–363. (zitiert auf Seite 45.)
- [Füt2004] C. Fütterer; N. Minc; V. Bormuth; J. H. Codarbox; P. Laval; J. Rossier; J. L. Viovy. Injection and flow control system for microchannels. *Lab on a Chip*, 4 (2004): 351–356. (zitiert auf Seite 84.)
- [Gas2004] G. Gastrock; A. Grodrian; T. Henkel; M. Kielpinsky; M. Köhler; K. Lemke; K. Artin; J. Metze; M. Roth; T. Schön. DE10322893A1 - Vorrichtung und Verfahren zum Zudosieren von Reaktionsflüssigkeiten zu in Separationsmedium eingebetteten Flüssigkeitskompartimenten. Schutzrecht, 2004. (zitiert auf Seite 98.)

- 
- [Gau2003] Tobias Gaugel. *Verfahren zum flexiblen Mikrodosieren von isotrop leitfähigen Klebstoffen*. Doktorarbeit, Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung, Fraunhofer-Institut für Arbeitswirtschaft und Universität Stuttgart, 2003. (zitiert auf Seite 56.)
- [Geb2007] Andreas Gebhardt. *Generative Fertigungsverfahren*. Hanser, 3. Aufl. Auflage, 2007. ISBN 3-446-22666-4, 978-3-446-22666-1. (zitiert auf Seite 36.)
- [Ger1999] A. Gerlach; H. Lambach; D. Seidel. Propagation of Adhesives in Joints During Capillary Adhesive Bonding of Microcomponents. *Microsystem Technologies*, 6 (1999) (1): 19–22. (zitiert auf den Seiten 24 und 54.)
- [Gün2005] M. Günther; F. Möller; T. Henkel; J. M. Köhler; G. A. Groß. Formation of monomeric and novolak azo dyes in nanofluid segments by use of a double injector chip reactor. *Chemical Engineering Technology*, 28 (2005): 520–527. (zitiert auf Seite 90.)
- [Gro2007] T. M. A. Gronewold; U. Schlecht; E. Quandt. Analysis of proteolytic degradation of crude protein mixture using a surface acoustic wave sensor. *Biosensors & Bioelectronics*, 22 (2007): 2360–2365. (zitiert auf Seite 45.)
- [Hab2002] Gerd Habenicht. *Kleben: Grundlagen, Technologien, Anwendungen*. Springer, 2002. ISBN 3-540-43340-6. (zitiert auf den Seiten 51, 52 und 53.)
- [Han2001] K. Handique; M. A. Burns. Mathematical modelling of drop mixing in a slit-type microchannel. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 11 (2001) (5): 548–554. (zitiert auf Seite 25.)
- [Har1993] D. Jed Harrison; Karl Fluri; Kurt Seiler; Zhonghui Fan; Carlo S. Effenhauser; Andreas Manz. Micromachining a Miniaturized Capillary Electrophoresis-Based Chemical Analysis System on a Chip. *Science*, 13 (1993): 895–897. (zitiert auf Seite 20.)
- [Har1996] Andreas Hartwig; Michael Döring; Otto-Dietrich Hennemann. Kleben mit kleinsten Klebstoffmengen - Wo liegen die Möglichkeiten und Grenzen

- eines neuentwickelten Dosiersystems, das für mikrosystemtechnische Anwendungen ausgelegt wurde? *adhäsion - Kleben und Dichten*, 40 (1996) (7): 31–33. (zitiert auf Seite 57.)
- [Har2004] John P. Hart; Adrian Crew; Eric Crouch; Kevin C. Honeychurch; Roy M. Pemberton. Some Recent Designs and Developments of Screen-Printed Carbon Electrochemical Sensors / Biosensors for Biomedical, Environmental, and Industrial Analyses. *Analytical Letters*, 37 (2004): 789–830. (zitiert auf Seite 3.)
- [Har2005] M. Harz; P. Rosch; K. D. Peschke; O. Ronneberger; H. Burkhardt; J. Popp. Micro-Raman spectroscopic identification of bacterial cells of the genus *Staphylococcus* and dependence on their cultivation conditions. *Analyst*, 130 (2005): 1543–1550. (zitiert auf Seite 3.)
- [Hua2006a] Fu-Chun Huang; Chia-Sheng Liao; Gwo-Bin Lee. An integrated microfluidic chip for DNA/RNA amplification, electrophoresis separation and on-line optical detection. *Electrophoresis*, 16 (2006): 3297–3305. (zitiert auf den Seiten 3 und 84.)
- [Hua2006b] Shih-Chiang Huang; Gwo-Bin Lee; Fan-Ching Chien; Shean-Jen Chen; Wen-Janq Chen; Ming-Chang Yang. A microfluidic system with integrated molecular imprinting polymer films for surface plasmon resonance detection. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 7 (2006): 1251–1257. (zitiert auf Seite 84.)
- [Int2008] Intel. OpenCV Offizielle Homepage. Online, April 2008. (zitiert auf Seite 69.)
- [Jai2005] K. K. Jain. Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics. *Clinica Chimica Acta*, 358 (2005): 37–54. (zitiert auf Seite 3.)
- [Jak1997] B. Jakoby; A. Venema; M. Vellekoop. Design of Love Wave Sensor Devices for the Operation in Liquid Environments. In *Proceedings - IEEE Ultrasonics*



- 
- Symposium*, 5.-8. Oktober 1997, Seiten 375–379. Toronto, Canada, 1997. ISBN 0-7803-4153-8. (zitiert auf Seite 78.)
- [Jak1998] Bernhard Jakoby; Michael Vellekoop. Analysis and Optimization of Love Wave Liquid Sensors. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 45 (1998) (5): 1293–1302. (zitiert auf Seite 78.)
- [Jos1988] F. Josse; Z. Shana. 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*, 84 (1988): 978–984. (zitiert auf Seite 19.)
- [Jos2001] Fabien Josse; Florian Bender; Richard Cernosek. Guided Shear Horizontal Surface Acoustic Wave Sensors for Chemical and Biochemical Detection in Liquids. *Analytical Chemistry*, 73 (2001) (24): 5937–5944. (zitiert auf Seite 78.)
- [Jos2005] S. Joseph; T. M. A. Gronewold; M. D. Schlensog; C. Olbrich; E. Quandt; M. Famulok; M. Schirner. Specific targeting of ultrasound contrast agent (USCA) for diagnostic application: an in vitro feasibility study based on SAW biosensor. *Biosensors & Bioelectronics*, 20 (2005): 1829–1835. (zitiert auf Seite 45.)
- [Jun2002a] David Juncker; Heinz Schmid; Ute Drechsler; Heiko Wold; Marc Wold; Bruno Michel; Nico de Rooij; Emmanuel Delamarche. Autonomous Microfluidic Capillary System. *Analytical Chemistry*, 74 (2002): 6139–6144. (zitiert auf Seite 24.)
- [Jun2002b] David Juncker; Heinz Schmid; Ute Drechsler; Heiko Wolf; Bruno Michel; Nico de Rooij; Emmanuel Delamarche. Autonomous Microfluidic Capillary System. *Anal. Chem.*, 74 (2002): 6139–6144. (zitiert auf Seite 85.)
- [Kam2001] A. E. Kamholz; P. Yager. Theoretical Analysis of Molecular Diffusion in Pressure-Driven Laminar Flow in Microfluidic Channels. *Biophysical Journal*, 80 (2001): 155–160. (zitiert auf Seite 26.)

- [Kar2002] George Karniadakis; Ali Beskok. *Micro flows*. Springer, 2002. ISBN 0-387-95324-8. (zitiert auf Seite 23.)
- [Kem1994] D. M. Kemeny; Hans [Bearb.] Lupp. *ELISA*. Fischer, 1994. ISBN 3-437-11493-X. (zitiert auf Seite 2.)
- [Ker2006] Kern GmbH Technische Kunststoffteile. Kern Riweta Material Selector. Online, Juli 2006. (zitiert auf Seite 65.)
- [Kim2006] Dong Sung Kim; Se Hwan Lee; C. H. Ann; J. Y. Lee; Tai Hun Kwon. An integrated microfluidic chip for DNA/RNA amplification, electrophoresis separation and on-line optical detection. *Lab on a Chip*, 6 (2006): 794–802. (zitiert auf Seite 85.)
- [Kin1964] W. H. Jr. King. Piezoelectric sorption detector. *Analytical Chemistry*, 36 (1964): 1735–1739. (zitiert auf Seite 9.)
- [Kon1993] J. Kondoh; S. Shiokawa. A Liquid Sensor Based on a Shear Horizontal SAW Device. *Electronics and Communications in Japan*, 76 (1993): 69–82. (zitiert auf Seite 20.)
- [Kor1968] Alexander Korosi; B. M. Fabuss. Viscosities of Binary Aqueous Solutions of NaCl, KCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and MgSO<sub>4</sub> at Concentrations and Temperatures of Interest in Desalination Processes. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 13 (1968): 548–552. (zitiert auf Seite 106.)
- [Kos2004] Drazen Kostelac. *Einfluss von Phytoestrogenen auf die Bindung der Estrogen Rezeptoren alpha und beta an das Estrogen Response Element*. Doktorarbeit, Universität Karlsruhe (TH), 2004. (zitiert auf Seite 142.)
- [Kre2004] Mark P. Kreuzer; Rafael McCarthy; Miloslav Pravda; George G. Guilbault. Development of Electrochemical Immunosensor for Progesterone Analysis in Milk. *Analytical Letters*, 37 (2004): 943 – 956. (zitiert auf Seite 3.)

- 
- [Kri2005] L. J. Kricka; J. Y. Park; S. F. Y. Li; P. Fortina. Miniaturized detection technology in molecular diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 5 (2005): 549–559. (zitiert auf Seite 3.)
- [Lau2007] E. Lauga; M. P. Brenner; H. A. Stone. *Handbook of Experimental Fluid Dynamics*, Kapitel Microfluidics: The Non-Slip Boundary Condition. Springer, 2007. ISBN 978-3-540-25141-5. (zitiert auf Seite 21.)
- [Lec2001] R. M. Lec. Piezoelectric Biosensors: Recent Advances and Applications. In *Proceedings - IEEE International Frequency Control Symposium and PDA Exhibition*, Seiten 419–429. Seattle, USA, 2001. ISBN 0-7803-7028-7. (zitiert auf den Seiten 31 und 43.)
- [Lee2001] Gwo-Bin Lee; Chen-I Hung; Bin-Jo Ke; Guan-Ruey Huang; Bao-Herng Hwei. Micromachined pre-focused 1N flow switches for continuous sample injection. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 5 (2001): 567–573. (zitiert auf Seite 84.)
- [Lee2007] Gwo-Bin Lee; C-J Huang; Yi-Hsin Chen; Chih-Hao Wang; Tse-Chuan Chou. Integrated microfluidic systems for automatic glucose sensing and insulin injection. *Sensors and Actuators B*, 2 (2007): 461–468. (zitiert auf Seite 84.)
- [Leo2004] I. Leonte; M. Hunt; G. Sehra; M. Cole; J. W. Gardner. SAW bioliquids sensor with RF interrogation. In *Proceedings - High Frequency Postgraduate Student Colloquium*, 6.-7. September 2004, Seiten 47–52. Warwick University, England, 2004. ISBN 0-7803-8426-1. (zitiert auf Seite 43.)
- [Li2006] Suiqiong Li; Lisa Orona; Liling Fu; Z.-Y. Cheng. Identification of blood cell types using magnetostrictive microcantilevers based biosensors. In *Proceedings - Micro (MEMS) and Nanotechnologies for Space Applications*, Band 6223. Orlando, USA, 2006. (zitiert auf Seite 5.)
- [Län2006] Kerstin Länge; Guido Blaess; Achim Voigt; Reiner Götzen; Michael Rapp. Integration of a Surface Acoustic Wave Biosensor in a Microfluidic Polymer

- Chip. *Biosensors & Bioelectronics*, 22 (2006): 227–232. (zitiert auf den Seiten 33, 46 und 114.)
- [Län2007] Kerstin Länge; Sebastian Grimm; Michael Rapp. Chemical modification of parylene C coatings for SAW biosensors. *Sensors and Actuators B*, 125 (2007): 441–446. (zitiert auf den Seiten 41, 77, 86, 116, 121 und 127.)
- [Län2008] Kerstin Länge; Bastian E. Rapp; Michael Rapp. Surface Acoustic Wave Biosensors - a Review. *Analytical Bioanalytical Chemistry*, (2008) (391): 1509–1519. (zitiert auf den Seiten 6, 31, 41, 43, 44 und 78.)
- [Lov1911] Augustus E. H. Love. *Some problems of geodynamics*. Univ. Press, 1911. (zitiert auf Seite 16.)
- [Maa1996] D. Maas; B. Büstgens; J. Fahrenberg; W. Keller; P. Ruther; W. Schomburg; D. Seidel. Fabrication of Microcomponents Using Adhesive Bonding Techniques. In *Proceedings - The Ninth Annual International Workshop on Micro Electro Mechanical Systems, 11-15 Feb. 1996*, Seiten 331–336. San Diego, USA, 1996. (zitiert auf den Seiten 24 und 54.)
- [Mag1998] E Magner. Trends in electrochemical Biosensors. *The Analyst*, 123 (1998): 1967–1970. (zitiert auf Seite 1.)
- [Mal2006] W. De Malsche; D. Clicq; H. Eghbali; V. Fekete; H. Gardeniers; G. Desmet. An automated injection system for sub-micron sized channels used in shear-driven-chromatography. *Lab on a Chip*, 10 (2006): 1322–1327. (zitiert auf Seite 84.)
- [Man1990] A. Manz; N. Graber; H. M. Widmer. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing. *Sensors and Actuators B*, 1 (1990): 244–248. (zitiert auf den Seiten 20 und 21.)
- [Man2003] I. Mannelli; M. Minunni; S. Tombelli; M. Mascini. Quartz crystal microbalance (QCM) affinity biosensor for genetically modified organisms (GMOs) detection. *Biosensors & Bioelectronics*, 18 (2003): 129–140. (zitiert auf Seite 4.)

- 
- [Mar2003] K. Martin; T. Henkel; V. Baier; A. Grodrian; T. Schön; M. Roth; J. M. Köhler; J. Metze. Generation of larger numbers of separated microbial populations by cultivation in segmented-flow microdevices. *Lab on a Chip*, 3 (2003): 202–207. (zitiert auf Seite 90.)
- [Mar2005a] S. Martinoia; G. Massobrio; L. Lorenzelli. Modeling ISFET microsensor and ISFET-based microsystems: a review. *Sensors and Actuators B*, 105 (2005): 14–27. (zitiert auf Seite 3.)
- [Mar2005b] Kenneth A Marx; Tiewan Zhou; Anne Montrone; Donna McIntosh; Susan J Braunhut. Quartz crystal microbalance biosensor study of endothelial cells and their extracellular matrix following cell. *Analytical Biochemistry*, 343 (2005): 23–34. (zitiert auf Seite 4.)
- [McH2001] G. McHale; I. Newton; I. Martin; E. Gizeli; K. Melzak. Resonant conditions for Love wave guiding layer thickness. *Applied Physics Letters*, 79 (2001) (21): 3542–3543. (zitiert auf Seite 79.)
- [Men2005] Wolfgang Menz; Jürgen Mohr; Oliver Paul. *Mikrosystemtechnik für Ingenieure*. WILEY-VCH, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Auflage, 2005. ISBN 3-527-30536-X, 978-3-527-30536-0. (zitiert auf den Seiten 23, 35, 37 und 41.)
- [Mun2005] M. S. Munson; K. R. Hawkins; M. S. Hasenbank; P. Yager. Diffusion based analysis in a sheath flow microchannel: the sheath flow T-sensor. *Lab on a Chip*, 5 (2005): 856–862. (zitiert auf Seite 26.)
- [Nay2003] J. N. Nayak; M. I. Aralaguppi; U. S. Toti; T. M. Aminabhavi. Density, Viscosity, Refractive Index, and Speed of Sound in the Binary Mixtures of Tri-n-butylamine + Triethylamine, + Tetrahydrofuran, + Tetradecane, + Tetrachloroethylene, + Pyridine, or + Trichloroethylene at (298.15, 303.15, and 308.15) K. *Journal of Chemical Engineering Data*, 48 (2003): 1483–1488. (zitiert auf Seite 91.)
- [New2001] M. Newton; F. Martin; K. Melzak; E. Gizeli; G. McHale. Harmonic Love

- wave devices for biosensing applications. *Electronic Letters*, 37 (2001) (6): 340–341. (zitiert auf Seite 78.)
- [New2002] M. Newton; G. McHale; F. Martin; E. Gizeli; K. Melzak. Generalized Love waves. *Europhysics Letters*, 58 (2002) (6): 818–822. (zitiert auf Seite 78.)
- [Ngu2006] Nam-Trung Nguyen; Steven T. Wereley. *Fundamentals and Applications of Microfluidics*. Artech House, 2. ed. Auflage, 2006. ISBN 978-1-58053-972-2. (zitiert auf den Seiten 21, 22, 24 und 26.)
- [Obo1993] Obourn; Koszewski; Notides. Hormone- and DNA-binding mechanisms of the recombinant human estrogen receptor. *Biochemistry*, 32 (1993): 6229–6236. (zitiert auf Seite 142.)
- [Ort1995] Kurt Orthmann. *Kleben in der Elektronik: elektrisch leitende Klebstoffe - Anwendung, Aufbau, Applikation, Qualität, Zuverlässigkeit*. expert-Verlag, 1995. ISBN 3-8169-1166-8. (zitiert auf den Seiten 55 und 56.)
- [Pet2004] Ludmila Petrova. *Entwicklung einer effektiven Verbindungstechnik zum Bonden von mikrostrukturierten Kunststoffplatten*. Diplomarbeit, Lehrstuhl und Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT), Forschungszentrum Karlsruhe (FZK) und Universität Karlsruhe (TH), 2004. (zitiert auf Seite 51.)
- [Phi1980] S. L. Phillips; H. Ozbek; A. Igbene; G. Litton. *Viscosity of NaCl and other solutions up to 250 °C and 50 MPa pressures*. Lawrence Berkeley Laboratory, University of California, USA, gedruckte fassung Auflage, 1980. (zitiert auf Seite 106.)
- [Pol2006] Polytec PT, Waldbronn, Deutschland. *Katalog leitfähiger Epoxydharzklebstoffe*, gedruckte fassung Auflage, 2006. (zitiert auf Seite 66.)
- [Qia2006] Tao Qian. *Charakterisierung parylenbeschichteter Love-Mode SAW-Sensoren für die Flüssigkeitssensorik*. Diplomarbeit, Lehrstuhl und Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT), Forschungszentrum Karlsruhe (FZK) und Universität Karlsruhe (TH), 2006. (zitiert auf den Seiten 100 und 101.)

- 
- [Rap1991] Michael Rapp. *Chemische Sensorik mit akustischen Oberflächenwellen*. Doktorarbeit, Institut für Angewandte Physik II, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 1991. (zitiert auf Seite 6.)
- [Rap1994] M. Rapp; H. Gemmeke; J. Reichelt; A. Voigt. Analytical microsystem for organic gas detection based on SAW-devices. In *Proceedings - IEEE International Ultrasonics Symposium, 1.-4. November 1994*, Seiten 619–622. Cannes, Frankreich, 1994. ISBN 0-7803-2012-3. (zitiert auf Seite 47.)
- [Rap1998] M. Rapp; J. Reibel; S. Stier; A. Voigt. Influence of Phase Position on the Performance of Chemical Sensors Based on SAW Device Oscillators. *Analytical Chemistry*, 70 (1998) (20): 5190–5197. (zitiert auf Seite 32.)
- [Rap1999] Michael Rapp; Achim Voigt. DE000019746261A1 - Sensor using surface acoustic wave components. Schutzrecht, April 1999. (zitiert auf den Seiten 32 und 60.)
- [Rap2000] Michael Rapp; Ullrich Stahl. WO002001029553A1 - Verfahren zur Herstellung von Oberflächenwellensensoren. Schutzrecht, September 2000. (zitiert auf Seite 38.)
- [Rap2007a] B. Rapp; K. Länge; M. Rapp; A. Guber. Surface acoustic wave biosensors for biomedical applications. In *Proceedings und Ergänzungsband (CD) - 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) im VDE, 26.-29.09.2007*. VDE, Aachen, Deutschland, 2007. (zitiert auf den Seiten 45 und 46.)
- [Rap2007b] B. E. Rapp; L. Carneiro; K. Länge; M. Rapp. DE 102 007 032951.4 - NEPTUN, Vorrichtung zur Probenaufbereitung mit dem Ziel der Zuführung eines aus verschiedenen nicht-mischbaren Fluidelementen bestehenden Fluidstromes an eine Sensorvorrichtung (eingereicht). Schutzrecht, 2007. (zitiert auf Seite 92.)
- [Rap2008a] B. E. Rapp; L. Carneiro; K. Länge; M. Rapp. Microfluidic Flow Injection Analysis (FIA) System allowing Diffusion Free and Indirect Pump-



- ing of Liquids by Using Tetradecane as Intermediary Liquid (im Druck - DOI:10.1039/B815690E). *Lab on a Chip*, (2008). (zitiert auf Seite 92.)
- [Rap2008b] B. E. Rapp; K. Länge; G. Blaess; M. Rapp; J. Prokop; G. Finnah; V. Piotter. Embedding of Surface Acoustic Wave Based Biosensors in Polymer Housings using Industrial Manufacturing Technology (in Vorbereitung). *Small*, (2008). (zitiert auf Seite 137.)
- [Rap2008c] B. E. Rapp; K. Länge; M. Rapp. Microfluidic flow injection analysis (FIA) system which allows indirect fluid handling by using tetradecane as intermediary liquid. In *Proceedings - International Meeting on Chemical Sensors IMCS 2008, 13.-16.07.2008*. Columbus, USA, 2008. (zitiert auf Seite 92.)
- [Rap2008d] B. E. Rapp; B. Schickling; K. Länge; J. Prokop; G. Finnah; V. Piotter; M. Rapp. Surface acoustic wave (SAW) devices embedded in polymer housings with an integrated disposable indirect microfluidic flow injection analysis (FIA) system for biomedical applications (in Vorbereitung). *Small*, (2008). (zitiert auf Seite 112.)
- [Ray1894] John William Strutt Rayleigh. *The theory of sound*. Dover Public., reprog. nachdr. d. ausg. 1894/1896 Auflage, 1894. (zitiert auf den Seiten 9 und 15.)
- [Rey1883] Osborne Reynolds. An experimental investigation of the circumstances which determine whether the motion of water in parallel channels shall be direct or sinuous and of the law of resistance in parallel channels. *Philos. Trans. R. Soc.*, 174 (1883): 935–82. (zitiert auf Seite 22.)
- [Rey2002] Darwin R. Reyes; Dimitri Iossifidis; Pierre-Alain Auroux; Andreas Manz. Micro Total Analysis Systems. 1. Introduction, Theory, and Technology. *Analytical Chemistry*, 74 (2002): 2623–2636. (zitiert auf Seite 21.)
- [Ric1985] A. J. Ricco; S. J. Martin; T. E. Zipperian. Surface acoustic wave gas sensor based on film conductivity changes. *Sensors and Actuators*, 8 (1985): 319–333. (zitiert auf den Seiten 17, 18 und 19.)



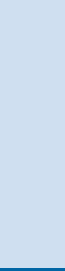
- 
- [Ros2003] P. Rosch; M. Schmitt; W. Kiefer; J. Popp. The identification of microorganisms by micro-Raman spectroscopy. *Journal of Molecular Structure*, 661 (2003): 363–369. (zitiert auf Seite 3.)
- [Ruz1988] Růžička, J.; E. H. Hansen. *Flow injection analysis*. Wiley, 2nd ed. Auflage, 1988. ISBN 0-471-08192-2. (zitiert auf den Seiten 34, 86 und 89.)
- [Row2000] C. A. Rowe-Taitt; J. P. Golden; M. J. Feldstein; J. J. Cras; K. E. Hoffman; F. S. Ligler. Array biosensor for detection of biohazards. *Biosensors and Bioelectronics*, 14 (2000): 785–794. (zitiert auf Seite 3.)
- [Rup2005] R. Ruprecht; K. Bade; W. Bauer; G. Baumeister; T. Hanemann; M. Hecke; N. Holstein; L. Merz; V. Piötter; R. Truckenmüller. Mikroabformung in Kunststoff, Metall und Keramik. *Galvanotechnik*, 6 (2005): 1464–1472. (zitiert auf Seite 37.)
- [Sak2007] J. Sakong; H. Roh; Y. Roh. SAW Sensor System with Micro-Fluidic Channels to Detect DNA Molecules. *Japanese Journal of Applied Physics*, 46 (2007): 4729–4733. (zitiert auf Seite 44.)
- [Sat2003] Y. Sato; G. Irisawa; M. Ishizuka; K. Hishida; M. Maeda. Visualization of convective mixing in microchannel by fluorescence imaging. *Meas. Sci. Technol.*, 14 (2003) (11): 114–121. (zitiert auf Seite 25.)
- [Sau1959] Günter Sauerbrey. Verwendung von Schwingquarzen zur Wägung dünner Schichten und zur Mikrowägung. *Zeitschrift für Physik*, 155 (1959): 206–222. (zitiert auf Seite 9.)
- [Sch2002] Thomas H. Schulte; Ron L. Bardell; Bernhard H. Weigl. Microfluidics technologies in clinical diagnostics. *Clinica Chimica Acta*, 321 (2002): 1–10. (zitiert auf Seite 22.)
- [Shi1988] S. Shiokawa; T. Moriizumi. Design of SAW sensor in liquid. *Jpn. J. Appl. Phys.*, (1988) (27): 142–144. (zitiert auf Seite 41.)

- [Sid2007] Janardhan Siddaiaha. *Characterizing the Effect of Tetradecane on the Affinity Reaction between Biotinylated BSA and Streptavidin using Surface Acoustic Wave (SAW) Sensors*. Diplomarbeit, Forschungszentrum Karlsruhe und Fachhochschule Karlsruhe, 2007. (zitiert auf den Seiten 120 und 121.)
- [Sim1993] Károly Simonyi. *Theoretische Elektrotechnik*. Barth [u.a.], 10., aufl. Auflage, 1993. ISBN 3-335-00375-6. (zitiert auf Seite 104.)
- [Smi1990] J. G. Smits. Piezoelectric Micropump with Three Valves Working Peristaltically. *Sensors and Actuators A*, 21 (1990): 203–206. (zitiert auf Seite 21.)
- [Soj1988] S. Soji; M. Esashi; T. Matsuo. Prototype miniature blood gas analyser fabricated on a silicon wafer. *Sensors and Actuators*, 14 (1988): 101–107. (zitiert auf Seite 21.)
- [Sou2008] Sourceforge.net. OpenCV Sourceforge Projektseite. Online, April 2008. (zitiert auf Seite 69.)
- [Spe1999] G. P Spellmann; J. F. Carley; L. A. Lopez. Vacuum deposition of parylene films: influence of process factors and baffling on film-thickness distribution. *Journal of Plastic Film and Sheeting*, 15 (1999): 308–328. (zitiert auf Seite 40.)
- [Spe2006a] Specialty Coating Systems, Clear Lake, USA. *Labcoater 2010 Manual*, gedruckte fassung Auflage, 2006. (zitiert auf den Seiten 39 und 40.)
- [Spe2006b] Specialty Coating Systems, Clear Lake, USA. *Parylene Specifications and Properties*, gedruckte fassung Auflage, 2006. (zitiert auf Seite 38.)
- [Sta1999] Ullrich Stahl. *Entwicklung eines Verfahrens zur Stabilisierung von Polymer-schichten auf OFW-Sensoren zur Analytik von organischen Gasen*. Doktorarbeit, Institut für Instrumentelle Analytik (IFIA), Forschungszentrum Karlsruhe (FZK) und Universität Karlsruhe (TH), 1999. (zitiert auf den Seiten 6, 11, 16, 38 und 40.)

- 
- [Sti1997] Stefan Stier. *Grundlegende Untersuchungen zum Verhalten von chemischen Sensoren auf der Basis akustischer Oberflächenwellen und Einsatz zur Detektion komplexer flüchtiger organischer Stoffgemische*. Doktorarbeit, Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT), Forschungszentrum Karlsruhe (FZK) und Universität Karlsruhe (TH), 1997. (zitiert auf Seite 6.)
- [Sul1980] D. E. Sullivan. Surface tension and contact angle of a liquid-solid interface. *J. Chem. Phys.*, 74 (1980) (4): 2604–2615. (zitiert auf Seite 25.)
- [Suz2007] H. Suzuki; N. Nashida; W. Satoh; J. Fukuda. Electrochemical immunoassay on a microfluidic device with sequential injection and flushing functions. *Biosensors & Bioelectronics*, 12 (2007): 3167–3173. (zitiert auf Seite 84.)
- [Tan2002] Zhongliang Tang; Seungbae Hong; D. Djukic; V. Modi; A. C. West; J. Yardley; R. M. Osgood. Electrokinetic flow control for composition modulation in a microchannel. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 6 (2002): 870–877. (zitiert auf Seite 84.)
- [Tan2006] L. F. Tanguay; M. Sawan. Low Power SAW-Based Oscillator for an Implantable Multisensor Microsystem. In *Proceedings - IEEE Asia Pacific Conference on Circuits and Systems 2006 APCCAS*, 4.-7. Dezember 2006, Seiten 494–497. 2006. ISBN 1-4244-0387-1. (zitiert auf Seite 43.)
- [Ter1979] Stephen C. Terry; John H. Jerman; James B. Angell. A Gas Chromatographic Air Analyzer Fabricated On a Silicon Wafer. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 26 (1979) (12): 1880–1886. (zitiert auf Seite 21.)
- [Tun1987] A. P. F. Tuner; I. Karube; G. S. Wilson. *Biosensors: fundamentals and applications*. Oxford University Press, 1987. ISBN 0-19-854724-2. (zitiert auf Seite 1.)
- [Ung2000] Marc A. Unger; Hou-Pu Chou; Todd Thorsen; Axel Scherer; Stephen R. Quake. Monolithic Microfabricated Valves and Pumps by Multilayer Soft Lithography. *Science*, 288 (2000) (113): 113–116. (zitiert auf Seite 84.)

- [Vas2005] A. Vaseashta; D. Dimova-Malinovska. Nanostructured and nanoscale devices, sensors and detectors. *Science and Technology of Advanced Materials*, 6 (2005): 312–318. (zitiert auf Seite 3.)
- [Wal2005] Christian Walther. Verbindungs­lösungen für schnelle Prozesse in der Elektronik. *adhäsion - Kleben und Dichten*, 6 (2005): 24–27. (zitiert auf Seite 54.)
- [Web2006] Jan Weber; Willem M. Albers; Jussipekka Tuppurainen; Mathias Link; Reinhard Gabl; Wolfram Wersing; Matthias Schreiter. Shear mode FBARs as highly sensitive liquid biosensors. *Sensors and Actuators A*, 128 (2006): 84–88. (zitiert auf Seite 5.)
- [Wes1996] Thomas Wessa. *Entwicklung eines Immunosensors auf der Basis von akustischen Oberflächenwellen*. Doktorarbeit, Institut für Instrumentelle Analytik (IFIA), Forschungszentrum Karlsruhe (FZK) und Universität Karlsruhe (TH), 1996. (zitiert auf Seite 20.)
- [Whi1965] R. M. White; F. W. Voltmer. Direct piezoelectric Coupling to Surface Elastic Waves. *Journal of Applied Physics Letters*, 7 (1965): 314–316. (zitiert auf Seite 9.)
- [Woh1979] Henry Wohltjen; Raymond Dessy. Surface Acoustic Wave Probe for Chemical Analysis. I. Introduction and Instrument Description. *Analytical Chemistry*, 51 (1979): 1458 ff. (zitiert auf Seite 9.)
- [Woh1984] Hank Wohltjen. Mechanism of operation and design considerations for surface acoustic wave device vapour sensors. *Sensors and Actuators*, 5 (1984): 307–325. (zitiert auf Seite 4.)
- [Wor2003] Matthias Worgull. *Analyse des Mikro-Heißprägeverfahrens*. Doktorarbeit, Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT), Forschungszentrum Karlsruhe (FZK) und Universität Karlsruhe (TH), 2003. FZK Bericht 6933. (zitiert auf Seite 36.)

- [Wro2004] W. Wroblewski; A. Dybko; E. Malinowska; Z. Brzozka. Towards advanced chemical microsensors - an overview. *Talanta*, 63 (2004): 33–39. (zitiert auf Seite 3.)
- [Zha2005] Hao Zhang; Mong S. Marma; Eun Sok Kim; Charles E. McKenna; Mark E. Thompson. A film bulk acoustic resonator in liquid environments. *J. Micromech. Microeng.*, 15 (2005): 1911–1616. (zitiert auf Seite 5.)
- [Zim2002] C. Zimmermann; D. Rebière; C. Déjous; J. Pistré; R. Planade. Love-waves to improve chemical sensors sensitivity: theoretical and experimental comparison of acoustic modes. In *Proceedings - Frequency Control Symposium and PDA Exhibition*, Seiten 281–288. 2002. ISBN 0-7803-7082-1. (zitiert auf Seite 78.)



Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Herzstück eines Biosensorarray-systems auf der Basis von akustischen Oberflächenwellensensoren (engl. surface acoustic wave, SAW) entwickelt. Hierfür wurde ein spezielles Sensorgehäuse entwickelt, das einerseits die brüchigen SAW Sensoren schützt und dem Anwender ein leichtes Hantieren mit diesen Sensoren ermöglicht, andererseits aber die empfindlichen Bereiche des Sensors auch nach der Einbettung für eine Oberflächenmodifizierung zugänglich hält. Das Gehäusedesign erlaubt die Verbindung von mehreren dieser eingebettet SAW Biosensoren zu flexiblen Sensorarrays.

Das System wurde durch eine integrierte einwegtaugliche Mikrofluidik ergänzt, welche als indirekte Fluidik ausgelegt wurde. Diese Fluidik ermöglicht es, alle im Rahmen einer Messung in Kontakt mit dem Analyten geratende Systemkomponenten als passive Einwegkomponenten auszuführen. Die aktiven Bestandteile des Fluidiksystems (wie z. B. Pumpen und Ventile) kommen niemals in Kontakt mit dem Analyten. Das System erlaubt darüber hinaus vollständige Unterdrückung von Diffusionseffekten, welche eine bekannte Schwachstelle bestehender Fluidiksysteme sind.

Durch die Verbindung von SAW Biosensorarray und integrierter Mikrofluidik entsteht ein marktnahes Analysesystem, für welches im Rahmen dieser Arbeit erste Anwendungen demonstriert werden.