

2. BIOSENSOR SYMPOSIUM

TÜBINGEN 2001

<http://barolo.ipc.uni-tuebingen.de/biosensor2001>

Interferometrisches Biosensor System

Andreas Wikerstål, Dr. Albrecht Brandenburg, David Hradetzky, Ralf Krauter, Christa Künzel, Heinrich Schulte und Monika Stefan

Fraunhofer Institut für physikalische Meßtechnik,

Heidenhofstr. 8, D-79110 Freiburg

Tel. 0761/8857-269

andreas.wikerstal@ipm.fhg.de www.ipm.fhg.de

Registriernummer der Online-Anmeldung: 193

Poster

Einleitung

Heutige konventionelle Biosensoren arbeiten meist mit markierten Biomolekülen, wobei die Markierung hauptsächlich durch Fluoreszenzfarbstoffe oder Enzyme erfolgt. Eine Alternative hierzu bieten die markierungsfreien optischen Biosensoren, die eine Markierung der Biomoleküle nicht erfordern und somit eine Beeinflussung der biomolekularen Interaktion durch die Marker ausschließen. Es existieren unterschiedliche Messprinzipien wie „Surface Plasmon Resonance“ (SPR)¹, Gitterkoppler² und interferometrische Meßprinzipien^{3 4}, wobei sich bei der kommerziellen Umsetzung hiervon bislang nur das SPR System eine relevante Marktstellung erarbeitet hat.

Bei allen drei genannten Verfahren erfolgt der Nachweis einer Anlagerung von Biomolekülen an einer mit Rezeptoren immobilisierten Oberfläche durch die Detektion der Änderung der Ausbreitungsgeschwindigkeit eines Oberflächen Plasmons (SPR) oder geführten Lichtwelle (Gitterkoppler, Interferometer).

Das interferometrische Meßprinzip stellt aufgrund seiner intrinsischen Referenzierung und dem der Interaktionslänge proportionalem Auflösungsvermögen die Empfindlichste der drei Messmethoden dar. In diesem Beitrag wird das am Fraunhofer-Institut für Physikalische Messtechnik entwickelte integriert-optische Young-Interferometer vorgestellt.

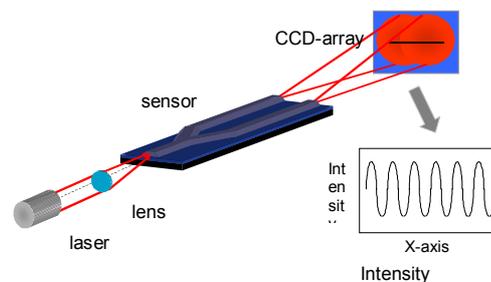


Fig. 1 Optische Aufbau des Young-Interferometers.

Das Messprinzip

Zentrales Bauelement des Interferometrischen-Biosensor-System ist der Transducer-Chip, bestehend aus einem strukturiertem Dünnschicht-Wellenleiter mit integriert-optischen Strahlteiler, dem Y-Verzweiger. Die Einkopplung des monochromatischen Lichtes, der Halbleiterlaserquelle ($\lambda=635\text{nm}$) erfolgt über die Stirnfläche des Transducer-Chips. An der hinteren Kante treten die beiden geführten Strahlen aus dem Chip aus und breiten sich aufgrund der kleinen Strukturbreite und Schichtdicke des Wellenleiter divergent aus. Die Überlagerung der beiden divergenten Strahlen erzeugt eine charakteristische Intensitätsverteilung, das Interferenzmuster, welches von einer Zeilenkamera detektiert wird. Eine Änderung der Phasenlage beider Strahlen zueinander führt zu einer räumlichen Verschiebung der Interferenzsignatur und wird ausgewertet. Die Phasenänderung wird durch die Anlagerung von Biomolekülen an zuvor auf einem der beiden Arme immobilisierten Rezeptoren verursacht. Diese getrennte Immobilisierung wird durch eine Flusszelle realisiert, welche eine fluidisch getrennte Bestromung beider Arme erlaubt. Die Wechselwirkungslänge geht direkt proportional in die Signalthöhe ein und kann für eine empfindlichere Detektion verlängert werden.

Die Technologie

Der Transducer besteht aus einem thermisch oxidierten Siliziumsubstrat mit einem in der Plasmaunterstützten chemischen Gasphasenabscheidung (PECVD) abgeschiedenen Siliziumoxinitrid-Wellenleiter. Die so erzeugten Schichten weisen eine hohe Resistenz gegen Säuren und Basen auf, bei einer hohen Dichte der Schicht ($n= 1.57$, $d\sim 400\text{nm}$). Die Strukturierung der $3\ \mu\text{m}$ breiten Streifenwellenleitern erfolgt durch einen photolithografischen Prozess und einem anschließendem nasschemischen Ätzschritt. Typische Dämpfungen der Wellenleiter betragen $1\ \text{dB/cm}$ bei einer Wellenlänge von 633nm . Die Herstellung der für die Stirnflächenkopplung erforderlichen Kantenqualität erfolgt durch einen am Fraunhofer IPM entwickelten Prozess für das gezielte Brechen der Kanten. Aufgrund der eingesetzten Fluidik kommt das System ohne Deckschichten aus.

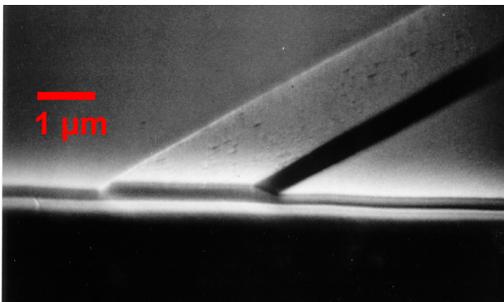


Fig. 2 REM-Aufnahme einer Stirnfläche eines Transducer-Chips

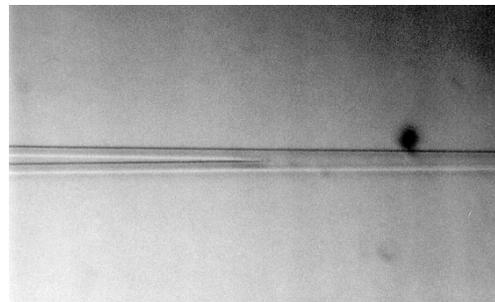


Fig. 3 Lichtmikroskopaufnahme eines integriert-optischen Y-Verzweiger.

Messsystem

Ein neues kompaktes Sensorsystem mit integrierter Fluidik, bestehend aus einem peristaltischem Pumpsystem und Ventilen, welche durch einen Mikrocontroller gesteuert werden, ist realisiert worden. Die integrierte Chiplade ermöglicht den einfachen Austausch der Flusszellen und Transducer-Chips, wobei eine Einkopplung des Lichtes in den Wellenleiter über eine automatische 3-Achssteuerung erfolgt. Diese Technik erlaubt ein schnelles und einfaches Austauschen der Chips und Flusszelle innerhalb einer Minute.

Auflösung

Unterschiedliche Einflüsse bestimmen das Auflösungsvermögen eines Messverfahrens. Typische Störquellen können unter anderem die Lichtquelle, Detektoreinheit, optische Komponenten, sowie Temperatureinflüsse und Vibrationen sein. Für das hier vorgestellte Young-Interferometer wurde der Einfluss der Störquellen untersucht und die für das Auflösungsvermögen dominierenden Faktoren bestimmt. Das Signal Rausch Verhältnis (SNR) wird durch das Rauschen der Pixels versus der Amplitude des Interferenzmusters bestimmt.

Für das Interferometrische-Biosensor-System wurde eine Auflösung von $\Delta N = 3 \cdot 10^{-8}$ der effektiven Brechzahl in refraktrometrischen Messreihen ermittelt, was einer theoretischen Änderung der Massenbelegung von $\Delta \Gamma = 650 \text{ fg/mm}^2$ entspricht und somit ein sehr empfindliches Messsystem für die markierungsfreie Bioanalytik darstellt.

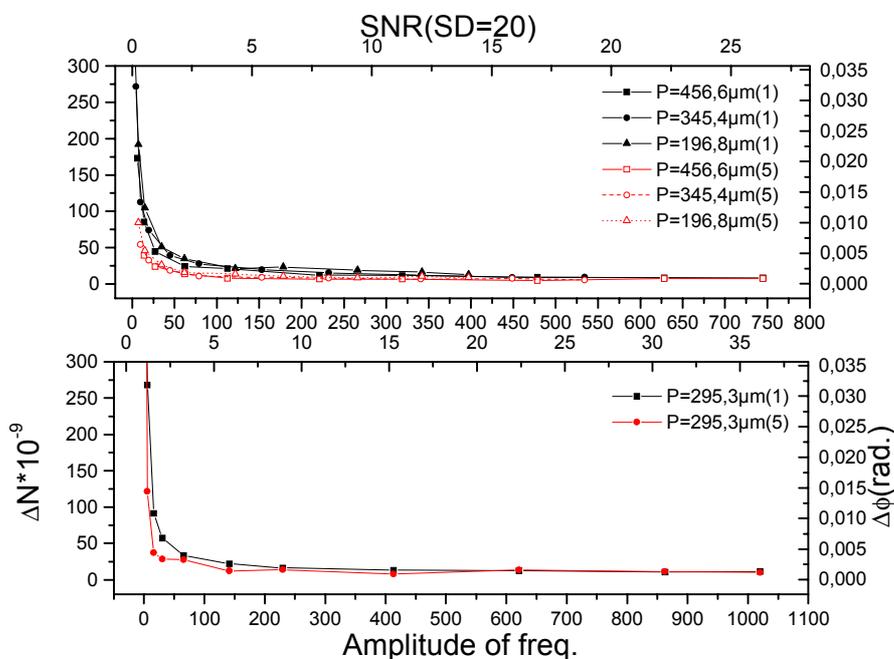


Fig. 4 Das Rauschverhalten des Young-Interferometers. Bei verschiedenen SNR, Interferenzperioden und Meßpunkten (hier beschrieben durch Mittelung über 1 respektive 5 Intensitätsverteilungen) wurde die Auflösung des Systems ermittelt.

Literatur

-
- ¹ B. Liedberg, C. Nylander, I. Lundström, *Surface Plasmon Resonance for Gas Detection and Biosensing*, Sensors and Actuators, **4**, 1983
- ² K. Tiefenthaler, L. Lukosz, *Integrated optical humidity and gas sensors*, Proc.SPIE Vol. **514**, 215-218, 1984
- ³ R. G. Heideman, R. P. H. Kooyman, J. Greve, *Performance of a highly sensitive optical waveguide Mach-Zehnder interferometer immunosensor*, Sensors and Actuators B **10**, 209-217, 1993
- ⁴ A. Brandenburg, R. Krauter, C. Künzel, M. Stefan, H. Schulte, *Interferometric Sensor for Detection of surface-bound bioreactions*, Applied Optics, 6396-6405, 1 December 2000,