

Mario Birkholz

## Konvergenz in Sicht: Zur gemeinsamen Perspektive von Mikroelektronik und Biotechnologie

Die Mikroelektronik ist zu einem unverzichtbaren technischen Bestandteil unserer modernen Gesellschaft geworden. Seit Einführung der ersten integrierten Schaltungen in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts hat sich eine atemberaubende Entwicklung zu immer kleineren Dimensionen vollzogen – und das nicht nur an wenigen Exemplaren, sondern milliardenfach reproduzierbar. Zur Illustration sind in Abbildung 1 elektronenmikroskopische Aufnahmen verschiedener Generationen von Feldeffekttransistoren gezeigt, deren Basislängen inzwischen bei 35 nm liegen, ungefähr 1/1000 des Durchmessers eines menschlichen Haares. Damit dringt die fortschreitende Verkleinerung integrierter Schaltungen (deren *Skalierung*) in Bereiche vor, die den Abmessungen biologischer Moleküle entsprechen. Auch hier, auf dem Gebiet der Biowissenschaften, hat es in den letzten Jahrzehnten umwälzende Neuerungen gegeben. In der Öffentlichkeit wurde vor allem das internationale Projekt zur Sequenzierung des menschlichen Genoms diskutiert, das aber nur die Spitze des Eisbergs dieser Entwicklungen darstellt. Mithin sind Tendenzen zu erkennen, dass Mikroelektronik *und* Biotechnologie gleichermaßen über Werkzeuge zur Manipulierung ihrer nanoskaligen Objekte verfügen, die für die unterschiedlichsten Fachgebiete erheblichen praktischen Nutzen versprechen.

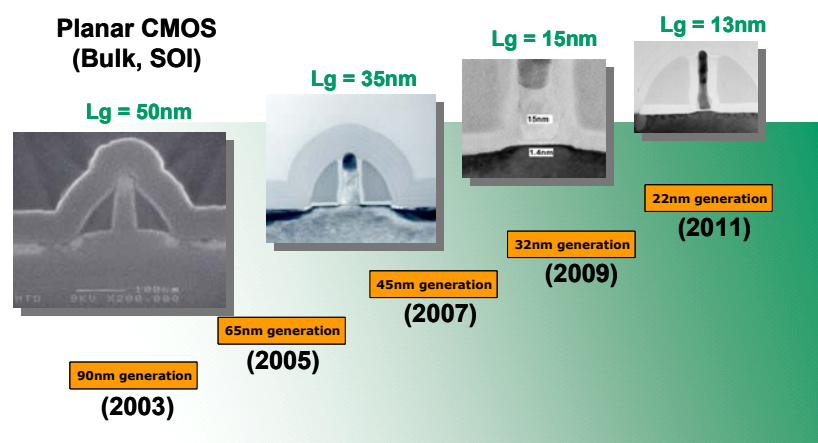


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Querschnittsaufnahmen von zurzeit hergestellten und in Entwicklung befindlichen Feldeffekttransistoren (Quelle: M. Raab, AMD)

Folgerichtig stellt sich die Frage, ob und unter welchen Bedingungen es zu einer *Konvergenz* von Mikroelektronik und Biotechnologie kommen wird. Werden also in Zukunft biologische Moleküle in elektronische Schaltkreise integriert? Welche Funktionen würden sie dort erfüllen können?

Wie ist es um die Kompatibilität beider ‚Materialwelten‘ bestellt? Wo werden die ersten technischen Durchbrüche für hybride Systeme, bestehend aus Halbleiterbauteilen und Biomolekülen zu erwarten sein? Diese Fragen werden derzeit in den Natur- und Ingenieurwissenschaften lebhaft diskutiert. Im Folgenden wird versucht, Antworten darauf zu entwickeln, wie sie sich für einen Materialforscher darstellen, der seine Arbeit in der Biophysik begann und heute mit diesen Fragestellungen in der Mikroelektronik befasst ist.

Das Ziel der Entwicklung hybrider Systeme besteht darin, die spezifischen Eigenschaften naturgegebener Biomoleküle mit denen artifizierlicher, d.h. technisch erzeugter anorganischer Halbleiter zu kombinieren. Dabei kommt den Problemen der Biomolekül-Halbleiter-Grenzfläche eine entscheidende Bedeutung zu. Bevor dazu verschiedene Lösungsansätze vorgestellt werden, sollen in einem Exkurs beide Materialwelten charakterisiert werden. Anschließend folgt die Darstellung eines derzeit in Entwicklung befindlichen Glucosesensors, an dem der Nutzen demonstriert wird, den der Einsatz moderner Halbleitertechnologie in der Biomolekülsensorik, allgemein in der Biotechnologie, bietet.

### Die materielle Basis

In die Diskussion der oben genannten Fragen soll ein Blick auf Abbildung 2 einführen. Darin sind die Architektur einer mikroelektronischen Schaltung und der schematische Aufbau einer eukaryotischen Zelle im gleichen Größenmaßstab einander gegenübergestellt. Zellen haben in der Regel Durchmesser im Mikrometerbereich und liegen damit in der gleichen Größenordnung wie die Höhe der Schichtstapel, aus denen Mikroelektronik-Schaltungen aufgebaut sind. Zu erkennen sind verschiedene Zellorganellen – durch biologische Membranen voneinander abgegrenzte Kompartimente wie Mitochondrien (9), Vakuolen (10), das endoplasmatische Retikulum (5 und 8) – ebenso der Zellkern (2), der die genetische Information in Form von Chromosomen enthält, die aus DNA bestehen und beim Menschen rund  $3,3 \times 10^9$  Basenpaare umfassen.

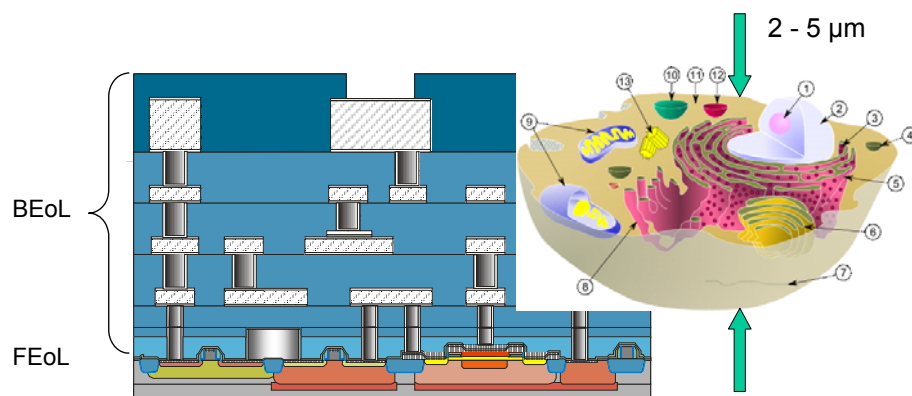


Abb. 2: Schematischer Aufbau der am IHP prozessierten Mikroelektronik-Strukturen und einer eukaryotischen Zelle (Quelle: IHP und [WikiCommons: Biological cell.svg](#))

In der schematischen Darstellung der Mikrochip-Architektur ist die Aufteilung in die sogenannte Backend- und Frontend-of-Line-Bereiche zu erkennen. Letzterer umfasst im Wesentlichen die aktiven, in die Siliziumscheibe (den *Wafer*) eingebrachten Strukturen, während das Backend eine Art ‚dreidimensionalen Kabelbaum‘ darstellt, der die aktiven Strukturen miteinander ‚verdrahtet‘. Der Wafer liefert nicht nur das Material, auf dem die komplexe Schichtarchitektur aufgebaut wird,

sondern zugleich deren mechanischen Träger. Der Wafer ist wesentlich dicker als der gezeigte Ausschnitt vermuten lässt und macht, bezogen auf die Masse, den Hauptanteil eines integrierten Schaltkreises aus. Die eigentliche Schaltung ist jedoch nur in den obersten, wenige Mikrometer dünnen Lagen lokalisiert. Die dominante Technologie, in der die Halbleiterprozessierung heutzutage erfolgt, wird mit dem Kürzel CMOS bezeichnet, was für den etablierten Aufbau eines Transistors aus einem Schichtstapel Metal-Oxide-Semiconductor (MOS) steht, der in komplementärer Weise für negative und positive Ladungsträgerströme gefertigt werden kann (complementary MOS → CMOS).

Die Leitfähigkeit eines Halbleiters hängt von den eingebauten Verunreinigungen bzw. Dotieratomen ab. Ihre Präparation mit definierten elektrischen Eigenschaften erzwingt deshalb die Prozessierung in Reinräumen, in denen aufwändige Maßnahmen ergriffen werden, um die Verunreinigungskonzentrationen der verwendeten Materialien, Medien und Umluft kontrollieren zu können. Dabei werden Reinräume der Klassen 1, 10, 100 etc. unterschieden, in der die Zahl die maximale Konzentration von messbaren Partikeln pro Kubikfuß Raumluft angibt. In den meisten Reinräumen beschränkt sich die Fertigung auf die etablierten Materialien Silizium Si und dessen Oxid  $\text{SiO}_2$  und Nitrid  $\text{Si}_3\text{N}_4$ , Aluminium Al (z.T. auch Kupfer Cu), Wolfram W, Titan Ti und Titanitrid TiN sowie ausgewählte Metallsilizide. Dabei dienen TiN-Schichten als Diffusionsbarrieren, die die Diffusion der Metalle aus den Leitbahnen in die aktiven Gebiete unterbinden sollen. Aufgrund der hohen Reinheitsanforderungen war die Einführung anderer Materialien als der genannten in CMOS-Reinräume lange Zeit nicht zu realisieren. Erst in jüngster Zeit hat die fortschreitende Skalierung die Erweiterung des in CMOS-Reinräumen prozessierten Materialspektrums erzwungen.

Auch die Welt der Biomoleküle beschränkt sich auf eine begrenzte Auswahl chemischer Elemente: Der Großteil lebender Materie ist aus den vier Elementen Kohlenstoff C, Sauerstoff O, Wasserstoff H und Stickstoff N aufgebaut. In geringerer Masse kommen Schwefel, Phosphor, Selen, Ionen der Metalle Na, Ca, K, Mg, Fe etc. und entsprechende Anionen hinzu. Biologische Moleküle sind meist in wässrigen Lösungen frei bewegliche Einheiten, die sich durch Diffusion in der Zelle fortbewegen. Im Wesentlichen können die vier Gruppen Proteine, Lipide, Kohlenhydrate und Kernbasen unterschieden werden. Dabei stellen die Proteine die wesentlichen Funktionsträger in Zellen dar, die als Enzyme Stoffwechselreaktionen katalysieren oder als integrale Membranproteine den Stofftransport durch die Zellmembran bewerkstelligen und viele weitere Funktionen erfüllen. Aus chemischer Sicht sind Proteine Heteropolymere, die aus den 20 verschiedenen, natürlich vorkommenden Aminosäuren zusammengesetzt sind. Bei typischen Proteirlängen von 100-300 Aminosäuren steht der Natur also die nahezu unendliche Zahl von  $20^{100} - 20^{300}$  verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, derartige molekulare Maschinen aufzubauen. Ein sehr kleiner Bruchteil dieser nach der Kombinatorik erlaubten Vielfalt, nämlich rund zwei Millionen Proteine, kommt im menschlichen Körper vor.

Als Beispiel für die Komplexität von Proteinen – oder Biomolekülen im Allgemeinen – ist in Abbildung 3a die Aminosäuresequenz von Concanavalin A (Con A) gezeigt, das in der Schwertbohne *Canavalia ensiformis* und anderen Pflanzen auftritt und als eines der ersten Proteine isoliert und kristallisiert wurde [1]. Es besteht aus 237 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von rund 26.500 Atommasseneinheiten bzw. 26,5 Kilo-Dalton. Das Molekül hat ein reaktives Zentrum zur Affinitätsbindung von Saccharidgruppen, das zur Aktivierung allerdings auf den Einbau von Ca- und Mn-Kationen angewiesen ist. Bei den in der Pflanzenzelle üblichen pH-Werten schließen sich vier Con A-Moleküle zu einem Tetramer zusammen, das gleichzeitig an vier verschiedene Zucker

binden und so die Vernetzung von Glucosepolymeren bewirken kann, wie sie als Dextran, Stärke, Zellulose usw. in der Natur vorkommen. Abbildung 3b zeigt die dreidimensionale Konfiguration in der Bändermodell-Struktur, wie sie von Con A angenommen wird. Der Experte mag darin den vergleichsweise hohen Anteil an  $\beta$ -Faltblattelementen erkennen, der Con A kennzeichnet.

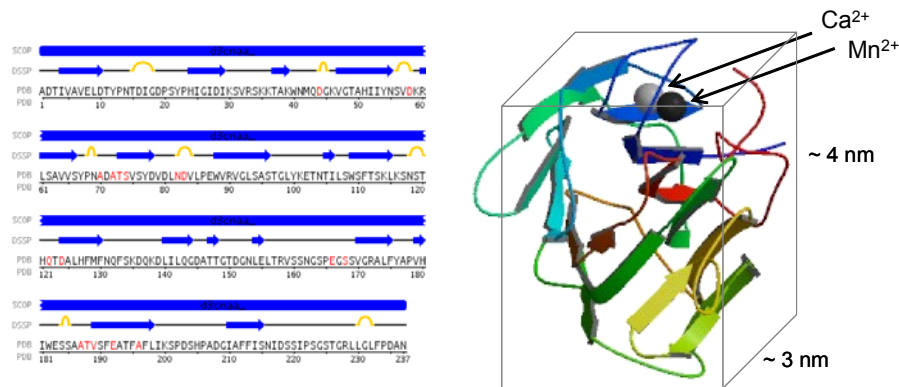


Abb. 3: In Pflanzen vorkommendes Protein Concanavalin A: (a) Primärstruktur, d.h. Aminosäuresequenz und (b) Tertiärstruktur, also dreidimensionale Raumstruktur (nach Proteindatenbank-Eintrag [3CNA](http://3CNA.pdb.org), [www.pdb.org](http://www.pdb.org))

Unter strukturellen Aspekten ist der Unterschied zwischen Biomolekülen und Festkörpern an den zahlreichen, frei drehbaren chemischen Bindungen bei Biomolekülen zu erkennen, die bei den fest ‚eingefrorenen‘ Anordnungen der Atome im Halbleiter fehlen. Damit können in lebenden Zellen Überstrukturen und Dynamiken von Molekülkonfigurationen auftreten, die wir gerade erst beginnen zu verstehen, die aber letztlich die Grundlage für alle Funktionalitäten bilden, die lebende Materie ausmachen.

## Die Grenzfläche

Wie haben wir uns eine Aufteilung der Funktionalitäten zwischen biologischer und mikroelektronischer Materialwelt vorzustellen? Wie sind beide so zueinander zu bringen, dass daraus zusätzlicher Nutzen entsteht? Versucht man die Vielfalt der in der Literatur dokumentierten Ansätze zu kategorisieren, so lassen sich zwei große Gruppen identifizieren: Entweder gründet sich die Interaktion auf (i) einem Kontakt über direkt in das biologische Milieu hineinreichende Elektroden oder (ii) auf die Immobilisierung von Biomolekülen auf Elektroden bzw. Halbleiteroberflächen.

In beiden Fällen sind Maßnahmen nötig, die eine Zerstörung der jeweils einen durch die andere der beiden Materialkomponenten verhindern, denn grundsätzlich kann eine als wünschenswert und theoretisch möglich erscheinende Kombination von Mikroelektronik und Biotechnologie durchaus in der Praxis zu Problemen führen. So sind Biomoleküle überwiegend auf ein wässriges Medium angewiesen, in denen die von ihnen katalysierten oder unter ihrer Beteiligung ablaufenden Stoffwechselprozesse stattfinden.

Wässrige Lösungen sind jedoch ‚Gift‘ für mikroelektronische Schaltkreise. Allein das Eintauchen eines Mikrochips in eine physiologische Kochsalzlösung (0,9 Gew% NaCl in  $\text{H}_2\text{O}$ ) führt über kurz oder lang zur Korrosion der Passivierungsschicht aus Siliziumnitrid oder Siliziumoxynitrid. Hat die wässrige Lösung erst einmal die Passivierung zersetzt und die Metallisierungsebenen des Backend erreicht, kennt die Korrosion kein Halten: Insbesondere aus Aluminium oder Kupfer bestehende Leiterbahnen werden schnell angegriffen und korrodiert, so dass nach kurzer Zeit viele

Bauteile zerstört sind und der Chip nicht mehr funktioniert [2]. Die erste Forderung, die beim Zusammenbringen beider Materialwelten zu erfüllen ist, lautet daher, dass besondere Maßnahmen zum Korrosionsschutz ergriffen werden müssen, in der Sprache der Mikroelektronik ausgedrückt: Es bedarf einer korrosionsbeständigen Einhausung (des *Packaging*) der Mikrochips, die mit biologischen Lösungen Kontakt haben. Ohne den Schutz der mikroelektronischen Schaltung vor dem elektrochemischen Angriff überleben diese im biologischen Milieu nur kurze Zeit.

Konstruktiv ist das Packaging so zu gestalten, dass eine Wechselwirkung mit Lösungen von Biomolekülen nur im Bereich geometrisch definierter Fenster erfolgt, wenn das über einen längeren Zeitraum notwendige Funktionieren des Chips gefordert ist. Innerhalb dieser Fenster sind inerte Materialien zu verwenden, die dem Kontakt mit korrodierenden Lösungen biologischer Moleküle widerstehen. Die CMOS-Technologie hält solche Materialien bereit. Insbesondere Titanitrid (TiN) hat sich als geeignetes Elektrodenmaterial erwiesen, dass im direkten Kontakt mit dem biologischen Milieu lange Zeit den Zersetzungsprozessen widersteht [2], [3]. Titanitrid ist chemisch zwar eine Keramik, besitzt aber eine hohe elektrische Leitfähigkeit, die der von einigen Metallen sehr nahe kommt. Sollen andere Materialien zum Kontakt mit biologischen Lösungen verwendet werden, so können diese meist nur in Prozessen aufgebracht werden, die nach Ausschleusen des Wafers aus dem Reinraum ablaufen. So ist in vielen Fällen Titanitrid das Material der Wahl, um die Interaktion zwischen Bio- und Halbleitermaterialien zu ermöglichen.

Sofern die Wechselwirkung nur über kurze Zeit erfolgen soll oder die Ankopplung rein kapazitiv ist, kann die Grenzfläche auch aus Siliziumdioxid bestehen, das in einer Dicke von 1-2 nm ohnehin als natürliches Oxid jede der Luft exponierte Siliziumoberfläche überzieht. Die kapazitive Kopplung wurde z.B. in den Untersuchungen der Arbeitsgruppe von P. Fromherz angewendet, bei denen Neuronen auf CMOS-Schaltungen plaziert und mit den in der integrierten Schaltung erzeugten Impulsen angesprochen wurden [4].

Doch nicht allein das biologische Milieu kann die Mikroelektronik zerstören, umgekehrt kann auch die an die wässrige Umgebung angrenzende Halbleiteroberfläche einen zerstörerischen Einfluss auf biologische Moleküle haben. Das betrifft insbesondere den zweiten Ansatz, bei dem die Interaktion über eine Immobilisierung von Biomolekülen auf Halbleiteroberflächen bewerkstelligt wird. Wie oben ausgeführt, sind Proteine die wesentlichen Funktionsträger in der biologischen Materialwelt. Ihre komplizierte dreidimensionale Struktur (vergleiche Abbildung 3b) ist jedoch empfindlich gegenüber Variationen des pH-Werts, der Temperatur oder Veränderungen der Salzkonzentration. Schwanken diese zu stark, kann das die Auflösung bestimmter, die Tertiärstruktur stabilisierender Bindungen (Wasserstoffbrücken, Disulfidbindungen, ...) zur Folge haben und eine Strukturänderung bewirken, in der das Molekül seine Funktion verliert, d.h. denaturiert. Die Denaturierung von Proteinen kann auch durch ortsfeste Ladungen auf Oberflächen verursacht werden, wie sie auf oxidierten oder nitridischen Siliziumoberflächen auftreten [5]. Der einfache Versuch zur Adsorption von Proteinen auf Halbleiteroberflächen endet deshalb oft mit ihrer Denaturierung.

Zur Vermeidung dieses Effekts wird im Allgemeinen von cross-linking-Protokollen Gebrauch gemacht. Dazu wird die Halbleiteroberfläche mit silan-organischen Molekülen chemisch modifiziert, an die die Proteinbindung erfolgen kann [6], [7]. Auch die Aufbringung von selbst-assemblierenden organischen Molekülen in Form einer einzelnen Monolage wird vielfach genutzt. Der Kontakt der Proteine mit derart chemisch modifizierten Oberflächen erfolgt meist ohne Denaturierung und erhält ihre Funktion [8]. Derartige Materialhybride spielen beispielsweise eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Immunoassays, bei der der Nachweis eines Analyten über

die Bindung an einen immobilisierten Antikörper erfolgt. Es wurden bisher jedoch kaum Systeme realisiert, bei der die auf der Oberfläche stattfindende Analytik direkt in einen darunter befindlichen Mikroelektronikchip eingekoppelt wird. Meist erfolgt das Auslesen der Information mit Hilfe von Fluoreszenzmarkern und auf optischem Wege durch Scannen der aktivierten Oberfläche. Grundsätzlich jedoch stellen Schichtarchitekturen der Form Halbleiter-immobilisiertes-Biomolekül den entscheidenden Ansatz dar, eine Wechselwirkung zwischen Mikroelektronik und dem biologischen Milieu zu ermöglichen.

Interessante Perspektiven eröffnen sich für die Biowissenschaften auch durch die Möglichkeiten der Nanostrukturierung von Halbleitersubstraten. Anstelle der üblichen, irregulären Immobilisierung erlauben nanostrukturierte Template eine lokale Kontrolle bei der Oberflächenanbindung von Biomolekülen. Eine solche Technologie wäre sowohl für grundlegende Untersuchungen auf dem Gebiet der Molekül-Molekül-Wechselwirkung wie auch für die Steuerung chemischer Reaktionen von Biomolekülen von Interesse. Verschiedene Techniken, die von der Nanostrukturierung der Halbleiteroberfläche Gebrauch machen – wie durch Fehlbonden erzeugte Versetzungsgitter [9] oder durch selektive Ionenimplantation erzeugte Dotiergitter [10] – sind aktuell für diese Zwecke in Entwicklung.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass für einen intendierten Informationsaustausch zwischen biologischem Milieu und Mikroelektronik in beide Richtungen Schutzmaßnahmen zu ergreifen sind, die die Korrosion der Schaltkreise und die Denaturierung der biologischen Moleküle verhindern müssen.

### **Erste Systeme: Biomolekülsensoren**

Aufgrund der großen Nachfrage und des hohen Kostendrucks im Bereich des Gesundheitswesens ist damit zu rechnen, dass wesentliche Impulse für eine Konvergenz von Mikroelektronik und Biotechnologie aus dem Bereich der Biomolekülsensorik kommen werden [11], [12]. Hier können die rationalisierungsträchtigen Methoden der Mikroelektronik wichtige Beiträge für die Analytik der verschiedenen humanen Metabolite leisten, die für das Befinden der Patienten von Bedeutung und regelmäßig zu überprüfen sind. Dabei geht die Entwicklung im Moment hin zum Parallelnachweis möglichst vieler Analyten, zur Einführung neuer Analyten insbesondere für die Krebsprävention und zur sogenannten Point-of-care Diagnostik, bei der die Datenaufnahme in der unmittelbaren Lebensumgebung des Patienten und nicht unbedingt in der Arztpraxis oder Klinik erfolgt [13].

Einer der wichtigsten Metabolite im menschlichen Körper ist  $\beta$ -D-Glucose, die die chemische Energie für praktisch alle Lebensvorgänge liefert. Ihr Transport in die Zellen erfolgt über ein durch Insulin gesteuertes Transportprotein, den Glucosetransporter 4. Ist die Insulinproduktion gestört, wie es beim Krankheitsbild *Diabetes mellitus* der Fall ist, kann die erhöhte Glucosekonzentration im Blut schwerwiegende Sekundäreffekte und Folgeerkrankungen für die betroffenen Patienten zur Folge haben. Neue epidemiologische Prognosen gehen von ca. 10 Millionen Diabetikern im Jahr 2010 allein in Deutschland aus [14]. Diese Entwicklung hat erhebliche ökonomische Konsequenzen für das Gesundheitswesen. Nach einer Analyse der KoDiM-Studie belaufen sich die in Deutschland durch Diabetes verursachten medizinischen Kosten auf mehr als 25 Milliarden Euro pro Jahr [15].

Die Therapie erfolgt über die Zugabe von Insulin, doch sind Diabetiker bei der Dosierung und dem richtigen Timing auf Informationen über ihren Blutzuckerspiegel angewiesen. Gewöhnlich wird

dieser mit sogenannten Teststreifen bestimmt, die mit Blut des Patienten in Kontakt gebracht werden müssen und deren Färbung Auskunft über den Glucosegehalt gibt. Die Funktion der Teststreifen beruht auf der Wirkung des Enzyms Glucoseoxidase (GOx), die bei ausreichender Zufuhr von Luftsauerstoff  $O_2$  Wasserstoffperoxid  $H_2O_2$  produziert und die Glucose zu Gluconolacton reduziert [16]. Der Nachweis von Glucose erfolgt dabei indirekt über den Nachweis von  $H_2O_2$ . In der praktischen Handhabung solcher Tests ist die psychologische Barriere nicht zu vernachlässigen, die mit der Selbstverletzung des Patienten verbunden ist und die eine oft nicht hinreichend zuverlässige Kontrolle des Blutzuckerspiegels zur Folge hat.

Für eine Verringerung der auf Diabetes zurückgehenden Sekundärerkrankungen wäre es wünschenswert, über einen kontinuierlich messenden Glucosesensor zu verfügen, der dem Patienten implantiert werden kann und ihm in Echtzeit Auskunft über den aktuellen Blutzuckerspiegel gibt [17]. Allerdings steht der Verwendung von auf GOx basierenden Sensoren im Wege, dass das Implantat mit zunehmender Verweilzeit im Körper von darauf siedelnden Zellen zugewachsen und der Zutritt von Sauerstoff erschwert wird. Die Messwerte derartiger Sensorimplantate erfahren somit im Laufe der Zeit eine Drift, und für eine ausreichende Genauigkeit muss ein regelmäßiger Abgleich der Daten mit denen aus venösem Blut erfolgen. Der Diabetiker ist damit wieder gezwungen, sich mehrmals am Tag zu stechen und das dabei gewonnene Blut auf dem Teststreifen zu analysieren.

Einen Ausweg aus diesem Dilemma bietet ein Nachweisprinzip für Glucose, das auf der Affinitätsreaktion von Concanavalin A (Con A) beruht. Dieser Ansatz geht auf fast vor 30 Jahren in den USA durchgeführte Untersuchungen zurück [18]. In einer seiner Ausführungsformen macht er von der Konkurrenz von Glucose und Dextran um die Bindung an Con A Gebrauch, bei der sich je nach Glucosekonzentration eine bestimmte Viskosität in einer sensitiven Flüssigkeit einstellt [19], [20]. Dieses Glucosemessprinzip wird deshalb als Affinitätsviskosimetrie bezeichnet.

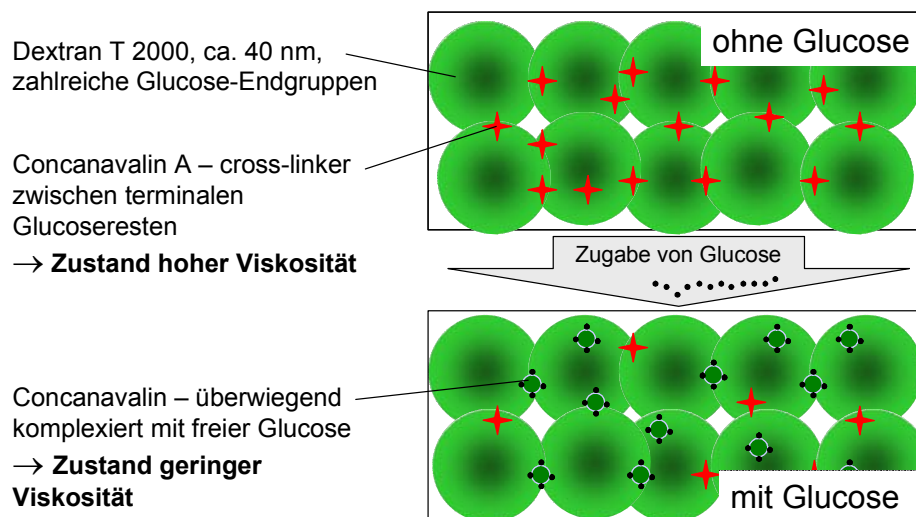


Abb. 4: Funktionsprinzip der Affinitätsviskosimetrie von Glucose

Die sensitive Flüssigkeit enthält hochmolekulare verzweigte Dextranmoleküle, deren Seitenketten über endständige Glucosegruppen durch schwache Affinitätsbindung mit dem Pflanzenprotein Con A vernetzt sind und hohe Viskositäten annehmen. Bei steigender Glucosekonzentration werden die vernetzenden Affinitätsbindungen labilisiert, da die Bindungsstellen des Con A im Mittel häufiger mit freien Glucosemolekülen besetzt werden, die einen geringeren Beitrag zur Viskosität

leisten (Abbildung 4). Entscheidend ist dabei die Reversibilität der Glucose-ConA Bindung. Gewiss käme es auch bei einem nach diesem Prinzip funktionierenden Sensor, der als Implantat in den Körper eingebracht wird, zur Bewachung mit körpereigenen Zellen. Das hat jedoch nur eine erhöhte Diffusionszeit der Glucose aus dem Interstitium in den Sensor zur Folge, so dass die Messdaten nicht mehr in Echtzeit, sondern mit einer Verzögerung im Minutenbereich den Glucoseverlauf wiedergeben. Für die Diabetestherapie ist dieser Punkt unkritisch; von Bedeutung ist aber, dass keine systematische Drift der Messdaten auftritt, da der Nachweis nur über reversible Affinitätsbindungen und nicht über einen Stoffumsatz funktioniert, wie das bei auf GOx basierenden Sensoren der Fall ist.

Am IHP in Frankfurt (Oder) wird in Kooperation mit KMUs aus Berlin und Brandenburg sowie der HU Berlin an der Entwicklung eines minimal invasiven Glucosesensors gearbeitet, der dieses Messprinzip des affinitätsviskosimetrischen Nachweis von Glucose ausnutzt. Das Herzstück des Sensorsystems ist ein mit den modernen Methoden der Mikroelektronik und Mikrosystemtechnik gefertigter Sensorchip, der lediglich Abmessungen von  $0,4 \times 1,3 \times 0,2$  mm aufweist. Er arbeitet mit einem integrierten Mikroviskosimeter, das in aller kleinsten Volumina Viskositäten messen kann und als mikroelektromechanisches System (MEMS) ausgeführt ist. Die Ermittlung der Viskosität erfolgt dabei über die Bewegung eines mechanisch auslenkbaren Bügels aus Titanitrid, der sich mehr oder weniger schnell durch die sensorische Flüssigkeit bewegt, je nachdem welcher Glucosegehalt darin vorliegt. In ersten Laboruntersuchungen wurde die Funktionstüchtigkeit des Mikroviskosimeters beim Nachweis von Glucose demonstriert [21]. Im Sensorsystem wird die Messkammer über eine nur für Glucose durchlässige, semipermeable Membran vom Körpergewebe getrennt sein. Die Entwicklung zielt auf ein minimal-invasives System, das von Diabetikern für den Zeitraum von einigen Tagen genutzt werden soll. Demnächst soll darauf aufbauend untersucht werden, ob sich das System zu einem langzeitstabilen und implantierbaren Glucosesensor weiterentwickeln lässt.

Diese Arbeiten sind ein Beispiel dafür, welche Potentiale durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Mikroelektronik und Biotechnologie zu erschließen sind. Probleme, die bei der Integration von Halbleiter- und Biomaterialien als charakteristisch erkannt und bearbeitet wurden, können zukünftig bei der Entwicklung weiterer Hybridsysteme berücksichtigt werden.

## Perspektiven

Es ist davon auszugehen, dass es in nächster Zeit zu einer Konvergenz von Mikroelektronik und Biotechnologie kommen wird. Voraussichtlich wird das Zusammenwachsen beider Disziplinen vor allem durch eine Nachfrage aus der Biotechnologie nach Prozess- und Analytikplattformen für die medizinische Diagnostik angetrieben werden. Weitere medizinische Anwendungen betreffen die Entwicklung von kontinuierlich messenden Sensoren für spezifische Analyte wie Glucose etc. bei Stoffwechselerkrankungen wie *Diabetes* usw.. Darüber hinaus wird sich die durch den wachsenden Markt für medizintechnische Produkte gegebene Nachfrage auch fördernd auf die Entwicklung weiterer mikroelektronischer Systeme auswirken, die in direkter Wechselwirkung mit dem biologischen Milieu stehen können und im Bereich der biowissenschaftlichen Forschung einzusetzen sind. Mit der Sequenzierung der Genome verschiedener biologischer Spezies sind ideale Voraussetzungen geschaffen worden, die Maschinerie des Lebens auf molekularer Basis noch besser zu verstehen, und voraussichtlich werden mikroelektronische Nachweisplattformen einen wichtigen Beitrag dabei leisten. Es scheint jedenfalls, dass die bisher durchgeführten Arbei-



ten die Tür zu einem neuen Fachgebiet nur aufgestoßen haben und dass uns die großen Fortschritte, die damit für die Lebenswissenschaften zu erzielen sind, erst noch bevorstehen.

## Danksagung

An den vorgestellten Überlegungen und Entwicklungen haben viele Kolleginnen und Kollegen Anteil, denen an dieser Stelle dafür herzlich gedankt sei. Vor allem sind hier die Lebenswissenschaftler Frank Bier, Rudolf Ehwald, Maarten Heyn, Peter Hildebrandt, Fred Lisdat, Günter Peine, Frieder Scheller, Alfred Stett, Rudolf Tauber, Andreas Thomas, Fritz von Weizsäcker, Ulla Wollenberger, und Dorothea Zahn zu nennen. Zu danken ist auch dem IHP, wo ich Gelegenheit hatte, diese neue Forschungsrichtung zu konzipieren und seinen Mitarbeitern, insbesondere Karl-Ernst Ewald, für die angenehme Zusammenarbeit, den Projektpartnern BST Bio Sensor Technology GmbH, Sitec Sensortechnik GmbH und der Humboldt-Universität zu Berlin für die gemeinsame Entwicklung eines minimal-invasiven Blutzuckersensors (MIBS), dem Aktionszentrum BioTop für die kontinuierliche Unterstützung und den Bundesministerien für Forschung und Bildung sowie für Wirtschaft für die Förderung der Projekte.

## Literatur

- [1] J. B. Sumner, N. Gralén, I.-B. Eriksson-Quensel; *J. Biol. Chem.*, 45 (1938)
- [2] H. Hämmerle, K. Kobuch, K. Kohler, W. Nisch, H. Sachs, M. Stelzle; *Biomat.* 23, 797 (2002)
- [3] M. Birkholz, K.-E. Ehwald, D. Wolansky, I. Costina, C. Baristiran-Kaynak, M. Fröhlich, H. Beyer, A. Kapp, F. Lisdat, [Surf. Coat. Technol., in press \(2009\) doi: 10.1016/j.surf-coat.2009.09.075](#)
- [4] P. Fromherz und A. Stett; *Phys. Rev. Lett.* 75, 1670 (1995)
- [5] M. Tanaka und E. Sackmann; *Nature* 437, 656 (2005)
- [6] B. Schnyder, R. Kötz, D. Alliata, P. Facci; *Surf. Interf. Anal.* 34, 40 (2002)
- [7] M. Birkholz, P. Zaumseil, M. Kittler, I. Wallat, M. P. Heyn; [Mater. Sci. Eng. B 134, 125 \(2006\)](#)
- [8] S. C. Follstaedt, J. A. Last, D. K. Cheung, P. L. Gourley, D. Y. Sasaki; [SAND2000-3016](#) (Sandia National Laboratories, Albuquerque and Livermore, 2000)
- [9] M. Kittler, X. Yu, O. F. Vyvenko, M. Birkholz, W. Seifert, M. Reiche, T. Wilhelm, T. Arguirov, A. Wolff, W. Fritsche, M. Seibt; [Mater. Sci. Eng. C 26, 902 \(2005\)](#)
- [10] M. Birkholz, P. Zaumseil, J. Bauer, D. Bolze, G. Weidner; [Mater. Sci. Eng. C 27, 1154 \(2007\)](#)
- [11] J. Schultz, M. Mrksich, S. N. Bhatia, D. J. Brady, A. J. Ricco, D. R. Walt, C. L. Wilkins, [International Research and Development in Biosensing](#) (World Technology Evaluation Center, Inc. [WTEC](#), Baltimore, Maryland, 2004)
- [12] F. W. Scheller, F. F. Bier, H. Andresen: *Entwicklungstrends in der Biosensorik in Technische Systeme für die Lebenswissenschaften* (Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik, Heiligenstadt, 2008), Vol. 14, S. 1
- [13] D. Pfeiffer, J. Szeponik, A. Gandhi: *Biosensoren für die Point-of-Care Diagnostik*, in: *Technische Systeme für die Lebenswissenschaften* (Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik, Heiligenstadt, 2008), Vol. 14, S. 11
- [14] E. Standl: *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2005 – Die Bestandaufnahme*, in: *Weltdiabetestag* (Deutsche Diabetes-Union, Mainz, 2005), S. 5

- [15] I. Köster, L. v. Ferber: *Ergebnisse der KoDiM-Studie*, in: *39. Jahrestagung der DDG*, (Hannover, 2004)
- [16] A. Heller und B. Feldman; *Chem. Rev.* 108, 2482 (2008)
- [17] A. Thomas; *Diabetes Stoffw. Herz*, Heft 4, 55 (2006)
- [18] J. S. Schultz, S. Mansouri, I. J. Goldstein; *Diabetes Care* 5, 245 (1982)
- [19] R. Ehwald, R. Ballerstadt, H. Dautzenberg; *Anal. Biochemistry* 234, 1 (1996)
- [20] R. Ehwald; *Techn. Mess.* 71, 24 (2004)
- [21] M. Birkholz, K.-E. Ehwald, R. Ehwald, M. Kaynak, J. Borngräber, J. Drews, U. Haak, J. Klatt, E. Matthus, G. Schoof, K. Schulz, B. Tillack, W. Winkler, D. Wolansky: *Mikroviskosimeter zur kontinuierlichen Glucosemessung bei Diabetes mellitus*, in: H. Seidel, H. Reichl, W. Lang (Eds.), *Proceedings Mikrosystemtechnik Kongress 2009*, Berlin VDE-Verlag, Berlin, 2009, p. 124

[29.07.09]

Anschrift des Autors:

Dr. Mario Birkholz  
[IHP – Leibniz-Institut für innovative Mikroelektronik](#)  
Im Technologiepark 25  
D – 15236 Frankfurt (Oder)  
[birkholz@ihp-microelectronics.com](mailto:birkholz@ihp-microelectronics.com)