



Photonisch integrierte Schaltkreise für die Bioanalytik

Auf dem Weg zur Vor-Ort-Analyse

Patrick Steglich¹ und Andreas Mai¹

Biosensoren auf Basis von photonisch integrierten Schaltkreisen zeigen aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit, des geringen Platzbedarfs und der Möglichkeit einer digitalen Datenverarbeitung großes Potenzial für zahlreiche Anwendungen in der Vor-Ort-Analyse. Photonische Biosensoren können eine wichtige Rolle im Gesundheitswesen spielen, wenn der Schritt vom Forschungslabor zur Industrieanwendung gelingt. An dieser Schwelle befindet sich die Forschung, was eine große Chance für innovative Vor-Ort-Analysen im Gesundheits- und Umweltsektor mit sich bringt.

Photonisch Integrierte Schaltkreise

Photonisch integrierte Schaltkreise (PIC) werden mittels aus der Mikroelektronik bekannten Halbleitertechnologien hergestellt. PICs können mit elektronisch integrierten Schaltkreisen verglichen werden, mit dem Unterschied, dass sie Photonen anstelle von Elektronen verwenden, um Informationen zu transportieren. Im Gegensatz zu elektronisch integrierten Schaltungen, die typischerweise aus Transistorarrays aufgebaut sind, verwenden PICs eine Reihe von Komponenten wie Lichtwellenleiter und optische Gitter, um Licht zu erzeugen, zu leiten, zu polarisieren und schließlich zu detektieren.

Es existieren verschiedene PIC-Technologien. Der Unterschied ist hauptsächlich das

Halbleitermaterial. Die wichtigsten Materialien sind Silizium, Siliziumnitrid und Indiumphosphid. Jedes Material besitzt Vor- und Nachteile bei der Bauelemententwicklung und der Massenfertigung. So können PICs aus Silizium gemeinsam mit elektronischen Bauelementen wie zum Beispiel Transistoren auf einen einzigen Chip hergestellt werden, was auch als elektronisch-photonisch integrierte Schaltkreise bekannt ist. Siliziumnitrid hat

den Vorteil das es auch Licht im sichtbaren Spektralbereich leiten kann und nicht nur im Infraroten wie Silizium. Indiumphosphid hat den großen Vorteil: Es erlaubt die Herstellung von Laserquellen, die direkt auf dem Chip genutzt werden können. Die Forschung versucht aktuell die verschiedenen Materialien in eine PIC-Technologie zu vereinen, um so die positiven Eigenschaften aller Materialien nutzen zu können.

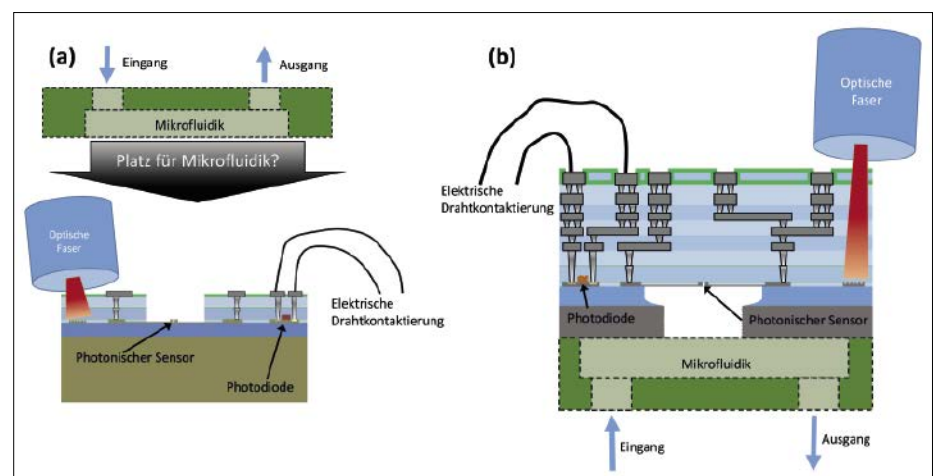


Abb. 1: Schematischer Querschnitt eines Mikrochips mit PIC-basierten Biosensoren. a) Aktuell wird das Licht durch eine optische Faser auf der Chipvorderseite eingekoppelt. Gleichzeitig wird das elektrische Signal der Photodiode auf der gleichen Chipseite über Drähte ausgelesen. Dadurch ist für die Implementierung einer Mikrofluidik kein Platz. b) Ein neues Verfahren erlaubt die Implementierung der Mikrofluidik von der Chiprückseite und vereinfacht somit die Herstellung des Gesamtsystems.

PIC-basierte Biosensoren: Chancen und Herausforderungen

Biosensoren auf Basis von PICs sind optische Sensoren, die typischerweise entweder aus Interferometern oder Resonatoren bestehen und mit einer aus der Mikroelektronik bekannten Halbleitertechnologie hergestellt werden [1]. Das Licht wird in einem Wellenleiter geführt und kann durch das evaneszente Feld mit der Umgebung interagieren. Ändert sich der Brechungsindex in der Umgebung, so ändert sich auch die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Lichts im Wellenleiter. Durch einen Messwertwandler (Transducer) wie zum Beispiel ein auf dem Chip integrierter Resonator oder ein Interferometer, kann diese Geschwindigkeitsänderung in eine Intensitätsänderung umgewandelt werden, was schließlich mit einer Photodiode gemessen und elektronisch ausgewertet werden kann.

Analog zur Oberflächenplasmonen-Resonanz-Spektroskopie (Surface Plasmon Resonance [SPR]-Spectroscopy) kann der Wellenleiter mit Fänger-molekülen funktionalisiert werden. Dies erlaubt eine spezifische Detektion von Viren, Bakterien und Giftstoffen. In den letzten 10 Jahren konnten PIC-basierte Biosensoren zum Nachweis von akuten Entzündungen, Viruserkrankungen und Krebs durch Biomarker wie zum Beispiel Proteine, Interleukine und Nukleinsäuren demonstriert werden. Bevorzugt werden markierungsfreie Assays, da sie eine direkte Messung des Moleküls ermöglichen, die Markierungsschritte eliminieren und daher den Aufwand für die Probenvorbereitung reduzieren. Auf diese Weise werden auch schwer zu markierende Substanzen (Targets) gemessen und Analyten im nativen Zustand nachgewiesen. Aufgrund der geringen Größe können die Sensoren in ein Array auf dem Chip angeordnet werden, wodurch verschiedene Analyten gleichzeitig gemessen werden können (Multiplexing). So konnte beispielsweise Luchansky *et al.* ein schnelles Multiplexsystem mit 32-Sensoren realisieren [2]. Konkret konnten damit Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5 (IL-5), und Tumornekrosefaktor (TNF α) parallel gemessen werden.

Verschiedene technologische Herausforderungen haben bisher die breite Anwendung von PIC-basierte Biosensoren verhindert. Ein Hauptgrund dafür ist, dass das Licht von einer externen Lichtquelle in den Chip eingekoppelt werden muss. Dies erfolgt üblicherweise durch eine optische Glasfaser, die senkrecht zum Chip steht (siehe Abbildung 1a). Gleichzeitig müssen die optischen Signale, die mit einer chip-integrierten Photodiode gemessen werden, durch Metalldrähte zu der Auswertelektronik geführt werden.

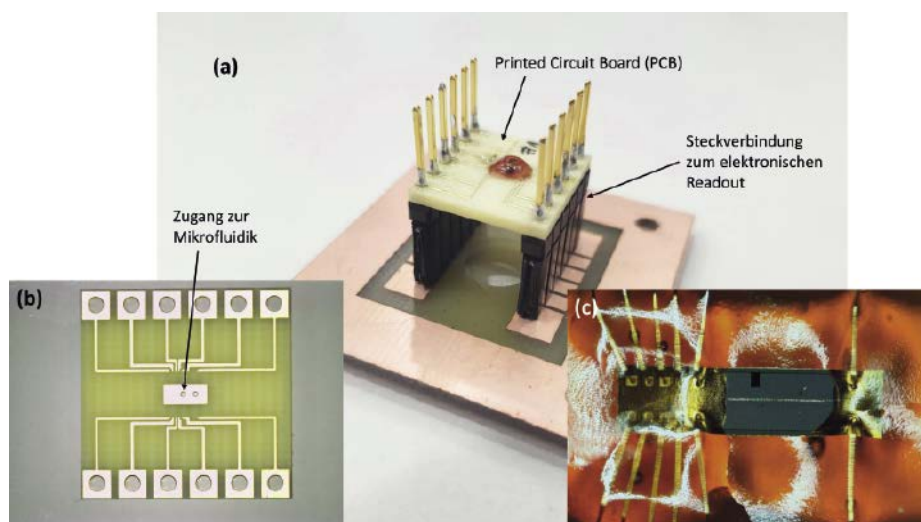


Abb. 2: a) Prototyp eines photonischen Biosensorsystems mit einer rückseitigen Mikrofluidik. Der PIC-basierte Biosensor wurde mittels etablierten Verfahren der Mikroelektronikindustrie mit einem kostengünstigen Printed Circuit Board (PCB) verbunden. b) Das PCB besitzt in der Mitte zwei Löcher die eine direkte Zuführung des Fluids (Blut, Wasser, etc.) ermöglicht. c) Der Chip und die elektrischen Drähte sind verkapselt. Zur Lichteinkopplung mit einer optischen Faser ist ein Fenster in der Mitte des Chips freigelassen.

Dies erschwert drastisch die Zuführung der zu untersuchenden Flüssigkeit. In der Forschung hilft man sich deshalb mit komplexen Mikrofluidiken. Auch eine einfache Tropfenanalyse ist möglich, allerdings muss der Chip dann so groß sein, dass er extrem teuer in der Herstellung wird.

Dieses grundsätzliche Problem wurde jetzt mit einem neuartigen technologischen Schritt gelöst, in dem die Sensorfläche nicht wie üblich von der Chipoberseite sondern von der Rückseite freigelegt wurde [3]. Dadurch kann auf der Rückseite die Flüssigkeit mit einer Fluidik zugeführt werden (Abb. 1b) [4]. Ein weiterer Vorteil ist die einfache und kostengünstige Weiterverarbeitung des Chips mit etablierten Verfahren aus der Mikroelektronik. Erstmals können photonische Biosensorchips auf Printed Circuit Boards (PCB) montiert werden, die als Schnittstelle zwischen Chip und der Fluidik aber auch zwischen Chip und der elektronischen Verarbeitung mit einem Endgerät dient. Ein erster Prototyp der Vollständig mit industrietauglichen Verfahren hergestellt wurde, ist in Abbildung 2 zu sehen. Damit können die photonischen Biosensoren zusammen mit einer Mikrofluidik und einem elektronischen Nachweis (Readout) erstmals Wissenschaftlern und Industrieunternehmen angeboten werden, was zu völlig neuen Innovationen führen kann.

Fazit

Photonische Biosensoren auf Basis einer PIC-Technologie sind seit mehr als 20 Jahren Gegenstand der Forschung. Ein Transfer der Forschungsergebnisse in eine industrietaugliche Lösung für Vor-Ort-Analysen ist bisher nicht gelungen, was aufgrund verschiedener Herausforderungen während der Weiterverarbeitung der Sensorchips zurückzuführen ist. Ein neuer Ansatz bei dem die Mikrofluidik von der Chiprückseite realisiert wird könnte dies ändern, da auf diese Weise erstmals etablierte Verfahren aus der Mikroelektronik zur Weiterverarbeitung der Chips genutzt werden können.

Zugehörigkeit

¹IHP - Leibniz-Institut für innovative Mikroelektronik, Frankfurt (Oder), Deutschland

● KONTAKT |

Dr. Patrick Steglich

IHP - Leibniz-Institut für innovative Mikroelektronik
Frankfurt (Oder), Deutschland
steglich@ihp-microelectronics.com



Weitere Beiträge zu Bioanalytik:
<https://bit.ly/WAS-Bioanalytik>

[1]

Literatur:
<https://bit.ly/GIT-Steglich2>