# Chemische Mikroanalysesysteme

**Chemical Microanalysis Systems** 

H.-J. ACHE, Karlsruhe\*

**Key words:** Chemische Mikroanalysesysteme, Optochemische Sensoren, Elektrochemische Sensoren, Massensensitive Sensoren (SAW-Elemente), Analytische Mikrosonden

Chemical microanalysis systems, Optochemical sensors, Electrochemical sensors, Mass sensitive sensors (SAW's), Analytical microprobes

#### Zusammenfassung

Anhand von ausgewählten applikationsorientierten Entwicklungen von innovativen Meß- und Regelsystemen, realisiert auf der Basis integrierter chemischer Mikrosensorsysteme, unter Einschluß von Mikroelektronik und Mikroaktoren, werden Ansätze für echte Mikrosystemlösungen für "Vor-Ort" Analytik in den Bereichen Prozeßkontrolle, Umweltschutz, Arbeitssicherheit und Medizintechnik diskutiert. Die Beispiele integrieren Mikrosysteme auf der Basis optochemischer, elektrochemischer und massensensitiver Sensoren.

## Summary

Applicationoriented developments of innovative monitoring and controlsystems, produced on the basis of integrated chemical microsensorsystems including microelectronics and microactuators will be discussed.

They represent genuine microsystem approaches for "in-situ" analysis in the areas processcontrol, environmental protection, safety in working places and medical technology. They are equipped with optochemical, electrochemical as well as mass sensitive sensors.

#### Konventionelle Analytik

Die Bedeutung und das Potential von "Chemischen Mikroanalysesystemen" läßt sich am besten abschätzen durch eine Betrachtung der derzeitigen Situation der Instrumentellen Analytischen Chemie. Da gilt die Feststellung: Mit den vorhandenen analytischen Techniken ist es möglich, praktisch alle relevanten chemischen Substanzen zu identifizieren und zu quantifizieren. Ausnahmen dazu sind zu finden im Bereich der extrem schnellen (Echtzeit) Analytik, im Milli- oder Mikrosekundenbereich und bei der in-vivo Analytik in der medizinischen Diagnostik, wo kleinste Dimensionen und die Biokompatibilität von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Ferner ist ein ausgeprägter Trend zu verzeichnen, der weg von den technisch aufwendigen, für viele Aufgaben geeigneten und darum auch sehr teuren Hochleistungsforschungsgeräten hin zu anwendungs- oder kundenspezifischen, äußerst zuverlässigen, wartungsfreien bedienerfreundlichen und kostengünstigeren Prozeßanalysengeräten führt. Diese Entwicklung, nicht zuletzt ausgelöst durch den stetig steigenden Analysenbedarf in der Prozeßkontrolle, Umweltschutz, Arbeitssicherheit und Medizintechnik, hat bereits ihren Niederschlag in Analysengeräten gefunden, die diesen Anforderungen weitgehend entsprechen, z.B. Analysenautomaten, die schnell und zuverlässig große Probemengen bewältigen können wie auch in semi-kontinuierlichen Techniken, z.B. beruhend auf dem Prinzip der Fließinjektionsanalyse und neuerdings auch in einigen kontinuierlich messenden Vor-Ort-Analysetechniken.

Chemische Mikroanalysesysteme erheben nun den Anspruch, daß sie vielen der hier aufgeführten Anforderungen besser entsprechen als die herkömmlichen Techniken. Diese Ansprüche werden daraus abgeleitet, daß die Miniaturisierung unter Einsatz moderner Technologien wie der Mikrosystemtechnik zu einer Reihe technischer Verbesserungen und auch durch flexible Fertigungstechniken zu einer kostengünstigen Herstellung der Geräte selbst bei mittleren und kleineren Stückzahlen führt [1–3].

Miniaturisierung kann die technische "performance" dadurch steigern, daß z.B. bei einer spektroskopischen Technik die Lichtwege von Lasern oder anderen Lichtquellen die Wege drastisch verkürzt werden, was eine größere Pointing und Modenstabilität und ein besseres Sianal/Rausch Verhältnis gewährleistet. Sie wird aber auch, und das ist im Hinblick auf die geforderten Ansprüche an höchster Zuverlässigkeit des Analysengeräts von größter Bedeutung, durch systemorientierte Integration unterschiedlicher Funktionen, elektronisch, mechanisch, optisch, chemisch, fluiddynamisch und akustisch, in hybrider oder monolithischer Weise auf sehr engem Raum die Voraussetzung für die gewünschte Zuverlässigkeit im Betrieb schaffen. Der Einsatz fortaeschrittener Software kann ferner zu einer hohen Flexibilität und Adaptionsfähigkeit des Gerätes für verschiedene analytische Anwendungen beitragen und damit, zusammen mit durch die Mikrosystemtechnik möglich gemachten flexiblen und kostensparenden Fertigungstechnik, die Herstellung äußerst zuverlässig arbeitender kundenspezifischer Geräte, auch in kleineren Stückzahlen zu akzeptablen Preisen erlauben. Neben diesen primären Vorteilen ergeben sich durch die Miniaturisierung auch noch sekundäre Vorteile wie geringere Größe und Gewicht, kleinerer Platzbedarf und damit größere Mobilität. Durch die verwendeten kleineren Volumina, z.B. der Meßzellen, ist auch ein geringerer Chemikalienverbrauch und Materialaufwand realisierbar. In einigen Fällen resultieren daraus auch kürzere Analysezeiten. Daraus lassen sich ebenfalls viele neue Anwendungsfelder erschließen.

<sup>\*</sup> Prof. Dr. Hans-Joachim Ache, Kernforschungszentrum Karlsruhe und Universität Karlsruhe, Institut für Radiochemie, Postfach 3640, 76021 Karlsruhe

#### Analysenstrategie

Für den Einsatz von Chemischen Mikroanalysesystemen gelten die gleichen Bedingungen wie für konventionelle Techniken: Die Ausarbeitung und Verfolgung einer bestimmten Analysenstrategie, die aus den Schritten Probenahme, Probenvorbereitung, Messung, Signalaufbereitung, Datenauswertung, Übertragung Meßergebnisses in Regelungsfunktionen besteht. Im Idealfall könnten alle diese Funktionen durch ein voll integriertes Mikrosystem, wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt, wahrgenommen werden. Auch hier wird die Gestaltung und Gewichtung der einzelnen Schritte je nach Anwendungsfall und Anforderungsprofil, unterschiedlich ausfallen und damit den jeweiligen apparativen Aufwand bestimmen. Ein konsequenter Systemansatz würde nun "top-down" die Spezifikationen und Anforderungen an die einzelnen Komponenten oder Subsysteme festlegen und die Planung der einzelnen Schritte zur Realisierung des Systems vornehmen. Wegen des Fehlens von wichtigen "Standard" Komponenten kann diese Vorgehensweise zur Zeit noch nicht strikt verfolgt werden. Die grundsätzlichen Voraussetzungen für eine Integration der einzelnen Komponenten oder Subsysteme in das Mikroanalysesystem lassen sich jedoch abschätzen und gelten als Richtlinien für die laufenden Entwicklungsarbeiten.

Damit ist auch der derzeitige Entwicklungsstand weitgehend gekennzeichnet: Für die einzelnen Subsysteme werden mikrosystemkompatible Komponenten entwickelt, die den technischen Spezifikationen entsprechen wie auch insbesondere im Hinblick auf Betriebszuverlässigkeit und Langzeitstabilität allen Anforderungen genügen. Dazu gehören auf der einen Seite, wie auch aus der Abbildung 1 zu entnehmen ist, Mikropumpen und -ventile und Mikrofluidiksysteme. Auf der anderen Seite sind es im Subsystem, das die eigentliche Messung ausführt, mikrosystemtechnisch kompatible Mikrosensoren oder analytische Mikroproben (d.h. miniaturisierte Ausführung eines Analysengerätes oder Teile eines solchen). Für beide Arten von Detektoren sind sowohl voll kontinuierliche wie auch semi- oder diskontinuierliche Arbeitsweisen denkbar. Für die Signalaufbereitung und Datenauswertung kann weitgehend auf existierende Mikrocontroller und -prozessoren zurückgegriffen werden, so daß hier die Systemintegration bereits am weitesten fort-

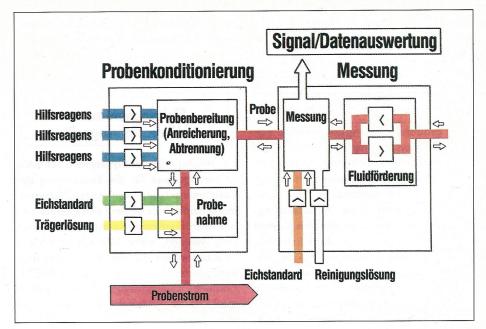


Abb. 1: Fließschema - Chem. Mikroanalysengerät

geschritten ist und der Schwerpunkt nun auf der Entwicklung fortgeschrittener Software liegt. Aus dem hier gesagten geht hervor, daß komplette chemische Mikroanalysensysteme, die mittels der Mikrosystemtechnologie hergestellt wurden, noch nicht existieren.

#### Optochemische Mikroanalysegeräte

Gerade mit Hilfe der sogenannten optochemischen Sensoren oder Optroden, deren Wirkungsweise auf einer Änderung ihrer optischen Eigenschaften als Folge einer Reaktion zwischen Analyt und einem im Sensorkopf immobilisierten Erken-

nungs- oder Rezeptormolekül beruht und von einer nachgeschalteten "Transducer" wahrgenommen wird, hatte man gehofft, der Wunschvorstellung eines jeden Chemikers oder Analytikers nahezukommen.

Diese gipfelt darin, eine chemische Verbindung mit einem "Sensor" spezifisch, schnell, einfach und zuverlässig in einer beliebig zusammengesetzten Matrix zu identifizieren und quantifizieren. Bei der reichen Auswahl an möglichen Reaktionspartnern erschien es hier naheliegend, eine hochspezifische Reaktion zu finden, die zu einer eindeutigen Änderung der spektralen Eigenschaften führt, wie sie praktisch von keiner anderen Substanz gezeigt wird.

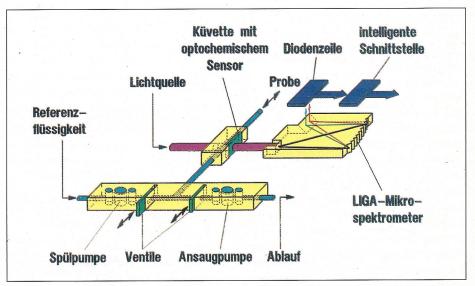


Abb. 2: Optochemisches Mikroanalysesystem

Auch hier, wie bei einer Reihe anderer hochselektiver analytischer Verfahren wie z.B. den Immunoassay Techniken, hat man jedoch einsehen müssen, daß es ohne ein Minimum an Probevorbereitung nicht geht und daß keine dieser Techniken völlig frei von Querempfindlichkeiten ist.

Noch größere Schwierigkeiten stellen sich ein, wenn man mit reversiblen chemischen Sensoren kontinuierlich über längere Zeit messen will. Hier wäre eine hohe Langzeitstabilität und -beständigkeit des optochemischen Sensors die Voraussetzung. Durch den erforderlichen direkten Kontakt des Sensorkopfes und den darin immobilisierten Erkennungsmolekülen mit der oftmals sehr aggressiven Umgebung, in der sich der Analyt befindet, kommt es aber in vielen Fällen zu einer allmählichen Veränderung der Sensoreigenschaften, z.B. durch ein Auswaschen der Erkennungsmoleküle aus der Immobilisierungsmatrix. Für dieses Alterungsverhalten lassen sich zur Zeit noch keine definierten Kennlinien aufstellen und damit nicht im System zwecks Rekalibration abspeichern. Als Beispiel ist in Abbildung 2 ein spektrales Mikroanalysesystem als optischer Schadstoffanalysator entweder zum Nachweis von toxischen Gasen oder Schwermetallionen konzipiert worden [4].

Die Hauptkomponenten dieses Systems sind einmal der optochemische Sensor, der in diesem Fall Porphyrinderivate als Erkennungsmoleküle enthält, die in einer Polymer- oder Sol-Gel Glas Matrix fixiert sind, in einer 1 µl-Mikrodurchflußzelle. Diese Zelle wird mittels Lichtleiterverbindung mit Weißlicht bestrahlt. Der Meßstrahl gelangt in das LIGA Mikrospektrometer mit angeschlossener Foto-Diodenzeile. Hier werden die durch die anwesenden Analyte im Sensor ausgelösten spektralen Änderungen wahrgenommen und in elektrische Meßwerte umgesetzt. Die anschließende Datenverarbeitung mittels Spektrum deconvulation, ermöglicht die simultane Identifizierung und Quantifizierung mehrerer Analyten. Das periphere Mikrofluidiksystem mit LIGA-Mikropumpen und Mikroventilen erlaubt nun die wechselweise Untersuchung des Mediums und die Kalibrierung, indem mit Hilfe der Mikropumpe und eines Ventilsystems die Meßküvette mit den optochemischen Sensoren, einmal mit der zu analysierenden Lösung oder Gasmischung oder alternativ mit der Kalibriersubstanz aus einem Vorratsbehälter gefüllt und spektroskopiert wird. Weiterhin enthält es Vorrichtungen, die eine selbsttätige periodische Reinigung des Systems ermöglichen. Alle diese Vorgänge werden vollautomatisch von einem Mikroprozessor gesteuert.

#### Elektrochemisches Mikroanalysegerät

Ein zweites Mikroanalysesystem (ELMAS) ist vorzugsweise für die Bestimmung der Zusammensetzung von Körperflüssigkeiten konzipiert. Es bedient sich ebenfalls eines Mikrofluidiksystems mit Mikropumpen und -ventilen, einer Mikrodurchflußzelle und besonders der für diese Aufgaben konzipierten Sensorchips mit ISFET's, ChemFET's (ionenselektive oder chemisch modifizierte Feldeffekttransistoren) und miniaturisierten ISE (ionenselektiven Elektroden). Der eigentliche Sensor ISFET oder ISE besteht dabei aus dem Transducer, hier ein FET (Feldeffekttransistor) oder eine Mikroelektrode, auf denen eine dünne ionensensitive Membran (ISM) aufgebracht ist. In beiden Fällen bildet sich ein elektrochemisches Potential an der Lösung/Membran Grenzfläche aus, das kontrolliert wird durch die Ionenkonzentration in der Lösung. Damit läßt sich die Art und Konzentration von elektrochemisch aktiven Analytspezies in ein elektrisches Signal umwandeln und damit bestimmen. Es zeigt sich, daß die Eigenschaften der ISM einen ganz entscheidenden Einfluß auf die Funktionscharakteristik dieses potentiometrischen Sensors haben. Bereits (Material) veränderungen geringfügige können einen störenden Effekt auf die Sensorfunktion ausüben, so daß er einer ständigen Selbstkontrolle und Selbstkalibration unterworfen sein sollte. Aber in gleicher Weise wie bei den optochemischen Sensoren ist das Problem einer Materialüberwachung mit Selbstkalibration noch nicht gelöst und man muß hier wie dort bei anspruchsvollen Analysenaufgaben auf Systeme zurückgreifen, die alternierende Meß- und Kalibrierzyklen erlau-

Die im ELMAS verwendeten potentiometrischen Sensorchips enthalten duale IS-FET Strukturen und ermöglichen daher den simultanen Nachweis von mehreren lonen. Auf die Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>-Oberfläche wurden chemisch selektive Beschichtungen aufgebracht. Aus Gründen einer vermehrten mechanischen Stabilität, aber auch wegen der guten Haftungseigenschaften, wurden Festkörper-ISM's bevorzugt, die mit Hilfe von Dünnschichttechniken wie

Sputtern oder Aufdampfen aufgebracht wurden. Durch Magnetron Sputtern war es z.B. möglich, dünne Na-Al-Si-Glasschichten auf FET's stabil aufzubringen, die z.B. sehr gute Nachweiseigenschaften für Na Ionen aufweisen.

Weiterhin konnten ionenselektive Mikroelektroden (ISE) chips in das System integriert werden, die eine ausgezeichnete Kupfersensitivität nach Aufsputtern einer Cu-As-Se Membran zeigten. Beide Sensoren wiesen damit vergleichbare oder bessere Eigenschaften als die bekannten (Makro)ionenselektiven Elektroden auf. Polymerbeschichtete Chips mit Erkennungsmolekülen für andere lonenspezies wurden ebenfalls eingesetzt. Die Mikrochips lassen sich nun in leicht auswechselbarer Weise in eine Mikrodurchflußzelle einbringen und elektronisch anschließen. Die ELMAS Funktionen, wie die alternativen Meß- und Kalibriervorgänge, werden Mikroprozessor gesteuert durchgeführt. Multiionenbestimmung ist möglich durch das Anbringen zusätzlicher Sensorelemente und Zweipunktkalibrierungen werden mit einer zusätzlichen Pumpe und einem Reservoir, das die Kalibrierlösung realisiert [5].

Ein prototypischer Aufbau des ELMAS Systems ist in Abbildung 3 dargestellt. Eine detaillierte Ansicht der verwendeten elektrochemischen Mikrochips mit Halterung und ihr Einbau in die Mikrodurchflußzelle zeigt Abbildung 4.

### Massensensitive (SAW) Mikroanalysesysteme

Massensensitive Detektoren, besonders vom Typ der "Surface Acoustic Wave" Bauelemente (SAW's) haben in der jüngsten Vergangenheit wegen ihres großen Anwendungsgebietes vermehrtes Interesse gewonnen, zumal es gelungen ist, die damit zu erzielenden Nachweisgrenzen für Analyte durch fortgeschrittene Signalaufbereitung nachhaltig zu verbessern.

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß durch Anlegen einer Hochfrequenzschwingung bis zu 433 MHz an ein piezoelektrisches Substrat, z.B. Quarz, eine Oberflächenschwingung erzeugt wird (Raleigh Welle), deren Frequenz durch die Masse der an der Oberfläche vorhandenen, z.B. sorbierten Stoffe, beeinflußt wird.

Im einfachsten Fall wird die Oberfläche mit einer chemisch selektiven Schicht, z. B. einem Polymer, belegt, das vorzugsweise mit einer bestimmten Komponente eines Gasgemisches durch einen reversiblen Sorptionsprozeß in Wechselwirkung tritt. Die in dieser Schicht sorbierte Analytmenge ist dabei bestimmt durch Verteilungsgleichgewicht des Analyts zwischen den beiden Phasen, Gas und Flüssigkeit (Polymer). Durch einen Vergleich der auftretenden Frequenz mit der einer nicht präparierten Referenz-Quarzschicht kann man die resultierende Frequenzdifferenz mit der sorbierten Menge des Analyten korrelieren

Hier, wie bei fast allen chemischen Sensoren, ist eine ausreichende Spezifität für die Detektion einer einzelnen Substanz normalerweise nicht gegeben oder nur durch sehr hohen Forschungsaufwand zu erreichen. Im Sinne einer Ersparnis von Entwicklungskosten und gleichzeitig einer späteren flexiblen Fertigungstechnik wurde daher von vornherein der Detektor als Sensorarray entwickelt. Durch die Kombination verschiedener Sensoren mit Beschichtungen, z.B. Polymeren unterschiedlicher Sorptionseigenschaften, lassen sich Sensitivitätsmuster gewinnen, die nach einer chemometrischen Auswertung (PLS-Algorithmus) auch aus einer Analytenmischung die geforderte qualitative und quantitative Bestimmung einer oder mehrerer Komponenten zulassen. Unter Verwendung des Linear Solvation Energy Relationship (LSER)-Modells läßt sich eine Vorhersage der Sorptionseigenschaften verschiedenster Schichtmaterialien treffen. Dadurch wird eine gezielte Optimierung durch Auswahl von Schichtmaterialien bzw. deren Kombination möglich, was kostspielige und langwierige Versuchsprogramme erübrigt. Mit dem so konzipierten und optimierten Sensor-Array sind selektive Bestimmungen einer größeren Vielfalt von gasförmigen organischen Analyten erreichbar, wobei sich die in Tabelle 1 gezeigten Nachweisgrenzen für eine Reihe chemischer Verbindungen erzielen ließen.

Das KfK System, wie es schematisch in Abbildung 5 dargestellt und als ein erstes Labormuster in Abbildung 6 gezeigt ist, enthält weiterhin eine Signal- und Datenverarbeitung in Mikroausführung. Als standalone Instrument konzipiert wurde auch besonderer Wert auf einen niedrigen Energieverbrauch gelegt.

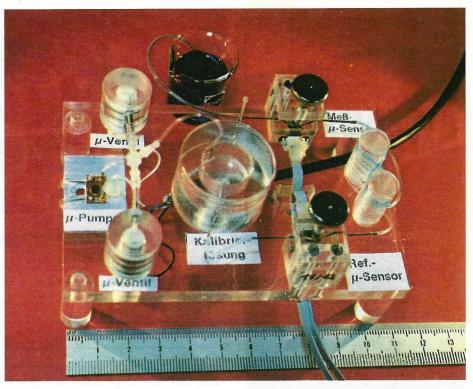
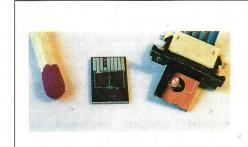


Abb. 3: Elektrochemisches Mikroanalysesystem (ELMAS)



- \* Dual-ChemFET Struktur on chip
- \* integrierter Temperatursensor
- \* Vorderseiten- oder Rückseitenkontakte
- \* direkt steckbar
- \* sensitive Fläche (16 x 400)  $\mu^2$
- \* Montagefläche (5 X 5) mm<sup>2</sup>

Abb. 4: ChemFET Sensorchip für ELMAS

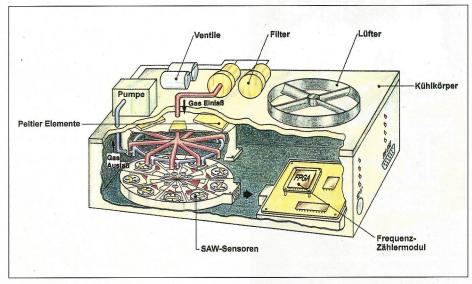


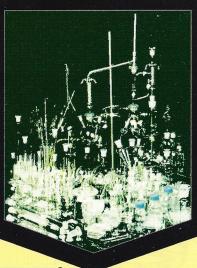
Abb. 5: Schematische Darstellung eines Analytischen SAW-Mikrosystems zur Detektion organischer Gase



auf geringe Kosten.

1735 in Ilmenau die erste Glashütte.
Im Umfeld die Weltpremieren
für die Röntgenröhre und das
Flüssigkeitsglasthermometer.

Selbst ein Klassiker wie der gute alte Erlenmeyerkolben profitiert heute in seiner Qualität von den gleichen, hochmodernen Techniken der Glasherstellung, wie z.B. von technisch anspruchsvollen Sicherheitsschaugläsern, die auf einer der weltweit modernsten Anlagen gefertigt werden. Spitzentechnologien im Verbund mit der über Jahrhunderte gewachsenen Handwerkskunst unserer Glasbläser verdienen Ihr Vertrauen.





Am Vogelherd 1 D-98693 Ilmenau Tel.: 03677/609 0, Fax: 03677/609 100

Wir haben DIN und ISO im Kopf und Thüringer Glaskunst im Herzenauch in einer spezialisierten Welt.

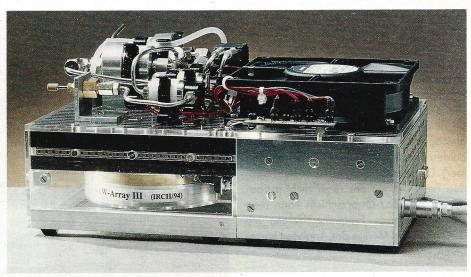


Abb. 6: Photographie des Labormusters: Analytisches SAW-Mikrosystem

#### **Ausblick**

Die bisher diskutierten Mikrosysteme beruhen auf der Anwendung von chemischen Mikrosensoren als Detektionsmethode. Eine zweite Entwicklungslinie macht sich die bekannten Vorteile langjährig erprobter Methoden der instrumentellen Analytik zunutze und strebt an, durch die Miniaturisierung einzelner Teile konventioneller Analyseninstrumente zu "analytischen Mikrosonden", diese für die Integration in Chemische Mikroanalysegeräte vorzubereiten.

Besonders geeignet erscheinen dafür spektroskopische Techniken, da sich hier die aggressive Analytlösung in einer inerten Umgebung, z.B. in einer Quarzzelle, befindet. Es findet hier keine chemische, sondern eine physikalische Wechselwirkung statt, womit a priori eine Reihe von Problemen, wie sie beim chemischen Sensor auftreten, eliminiert sind. Die Zuverlässigkeit einer analytischen Mikrosonde, verglichen mit dem chemischen Sensor als

Tab. 1: Nachweisgrenzen für einige organische Verbindungen

Lösungs- mittel	ppm [ml/m <sup>3</sup> ]	g/m <sup>3</sup>	MAK-Werte [g/m <sup>3</sup> ]
Xylol	3	0,013	0,44
Ethylacetat	8	0,031	1,40
Chloroform	12	0,060	0,05
Wasser	7	0,005	_
Methanol	14	0,019	0,26
n-Hexan	29	0,108	0,18
n-Heptan	15	0,563	2,00
n-Oktan	9	0,040	2,35
n-Nonan	4	0,018	_
n-Decan	3	0,014	-

Teil eines chemischen Mikroanalysensystems, sollte erheblich besser sein, immer vorausgesetzt, daß eine Integration möglich ist.

Zwei Techniken sollen hier kurz erwähnt werden: Die erste beruht auf einer Meßsonde, die nach dem Prinzip der evaneszenten Felder arbeitet [7]. Die zweite beruht auf den bekannten Phänomenen der photothermischen Spektroskopie, insbesondere der "Thermischen Linsen" Technik [8]. Bei beiden Methoden ist eine Miniaturisierung und eine Inkorporation in Mikrosysteme möglich. Für andere mikrosystemtechnische Lösungen lassen sich Ansätze durch Miniaturisierung chromatographischer Methoden wie z. B. Mikroelektrophorese etc. erkennen.

#### Literatur

- [1] ACHE, H.J.: Chemische Industrie **7/8**, 40 (1994)
- [2] DROBE, H., St. DROST: GIT Fachz. Lab. 10, 1034 (1992)
- [3] BRECHT, A., G. GAUGLITZ: GIT Fachz. Lab. 11, 1150 (1992)
- [4] SCHOMBURG, W.K., R. RAPP, B. BÜST-GENS, J. REICHERT, O. FROMHEIN: KfK Report 5238, 76 (1993)
- [5] HOFFMANN, W., H. EGGERT, W. SCHOMBURG, D. SEIDEL: KfK Report 5238, 89 (1993)
- [6] RAPP, M., M. BALZER, W. COERDT, O. FROMHEIM, T. KÜHNER, J. REICHERT, A. VOIGT: KfK Report 5238, 83 (1993)
- [7] CONZEN, J.P., J. BÜRCK, H.J. ACHE: Appl. Spectrosc. 47 (6), 285 (1989)
- [8] BÖHNERT, B., W. FAUBEL, H.J. ACHE: Fresenius J. Analy. Chem. 343, 513 (1992)