



STUDIENBRIEF

BIOSENSOREN

Weiterbildender Masterstudiengang „Sensorsystemtechnik“
der Fakultät für Ingenieurwissenschaften und Informatik
mit dem Abschluss „Master of Science (M. Sc.)“
an der Universität Ulm

Kürzel / Nummer:	BioS
Englischer Titel:	Biosensors
Leistungspunkte:	3 ECTS
Semesterwochenstunden:	
Sprache:	Wird noch festgelegt
Turnus / Dauer:	jedes Wintersemester / 1 Semester
Modulverantwortlicher:	Dott. Alberto Pasquarelli
Dozenten:	Dott. Alberto Pasquarelli
Einordnung des Moduls in Studiengänge:	Sensorsystemtechnik, M.Sc., Wahlmodul, Biosensoren
Voraussetzungen (inhaltlich):	Grundlagenkenntnisse in Chemie und Biochemie sind erwünscht
Lernziele:	<p>Der weltweite Bedarf nach chemischer Detektion und Analyse wächst stetig, sei es wegen der dramatischen Verbreitung von Diabetes, des erhöhten Bewusstseins und der Reglementierung in den Bereichen Gesundheit, Umwelt und Nahrungsmittel oder der Früherkennung von biologischen und chemischen Terrorbedrohungen. Biosensoren bewirken dabei eine erhöhte Empfindlichkeit und Spezifität der Messung bei gleichzeitiger Reduktion der Messzeiten, wodurch die Gesamtkosten maßgeblich gesenkt werden können. So finden sich Biosensoren u.a. bei Blutzuckermessungen für Diabetiker oder in Schwangerschaftsteststreifen. In diesem Modul werden den Teilnehmern die Grundlagen, Wirkweisen und Anwendungsbereiche von Biosensoren vermittelt. Sie werden befähigt, eigenständig Sensorkonzepte zu entwerfen.</p> <p>Nach der Belegung des Moduls kennen die Teilnehmer die Arbeitsprinzipien und Techniken von Biosensoren. Sie können die verschiedenen Biosensoren sowie ihre Wirkweise beschreiben. Die Studierenden kennen die industriellen und klinischen Anwendungsbereiche sowie die Anwendung der verschiedenen Biosensoren in verschiedenen Alltagssituationen und in der Forschung. Weiterhin sind sie in der Lage, Forschungsarbeiten im Bereich Biosensorik zu verstehen und kritisch zu diskutieren. Die Studierenden können bei einer gegebenen Problemstellung angemessene Konzepte entwickeln und eigenständig zu einer Problemlösung gelangen.</p>
Inhalt:	<ul style="list-style-type: none"> - Einführung zu Biosensoren - Anwendungsübersicht - Biologische Detektionsmethoden: katalytisch, immunologisch, usw. - Physikalische Transduktionsmethoden: elektrochemisch, optisch, gravimetrisch, usw. - Immobilisierungstechniken: Adsorption, Gel-Einschluss, Vernetzung, kovalente Bindung - Biochip-Technologien: DNA und Proteinchips, Ionkanal-Sensoren, MEA und MTA
Literatur:	<ul style="list-style-type: none"> - Marks R.S. et al., Handbook of Biosensors and Biochips, Wiley, 2007 - Gizeli E. and Lowe C.R., Biomolecular Sensors, Taylor & Francis, 2002 - Vorlesungsskript
Grundlage für:	Keine Angaben

Lehrveranstaltungen und Lehrformen:	Präsenzveranstaltungen: Einführungsveranstaltung: 4 h Seminar zur Prüfungsvorbereitung: 4 h Modulprüfung: 2 h E-Learning: Webinar: 14-tägliche Online-Sprechstunde mit dem Dozenten: 10 h Online-Gruppenarbeit: Vorträge aus der Literatur: 4 h Selbststudium: 62 h Chat zur Prüfungsvorbereitung: 4 h
-------------------------------------	--

Abschätzung des Arbeitsaufwands:	Vermittlung des Unterrichtsstoffs: 20 h Vor- und Nachbereitung, Übungen, Anwendung: 64 h Sonstiges: 4 h Modulprüfung: 2 h Summe: 90 h
----------------------------------	---

Leistungsnachweis und Prüfungen:	Schriftliche Modulprüfung, Dauer: 2 h
----------------------------------	---------------------------------------

Voraussetzungen (formal):	Keine
---------------------------	-------

Notenbildung:	Die Modulnote ergibt sich aus der Modulprüfung.
---------------	---

1.	Einführung	8
1.1	Biosensoren	8
1.2	Die Entwicklung von Biosensoren	9
1.3	Biosensorkomponenten	10
1.3.1	Biologische Komponente	10
1.3.2	Physikalische Komponente	11
1.3.3	Schnittstellenkomponente	11
1.4	Bedeutung von Biosensoren und ihr Marktpotenzial	12
1.4.1	Allgemeine Randbedingungen	13
1.4.2	Nachfrage-Faktoren	13
1.4.3	Synergetische Technologien	14
1.5	Anwendungen	14
1.5.1	Gesundheitsfürsorge	14
1.5.2	Umweltüberwachung	16
1.5.3	Prozessüberwachung und Prozesskontrolle	16
1.5.4	Qualitätskontrolle bei Lebensmitteln	17
1.6	Zukunftsentwicklungen	17
1.6.1	Gesundheitsfürsorge	17
1.6.2	Umwelt und Bio-Kriegsführung	17
1.6.3	Lebensmittelqualitätskontrolle	17
2.	Biorezeptoren	20
2.1	Rezeptoren auf Proteinbasis	20
2.2	Synthetische Rezeptoren	21
2.3	DNA-Rezeptoren	21
2.4	Rezeptoren auf Basis ganzer Zellen	22
2.5	Gewebe und Organe	22
2.6	Chemische Bindungen	23
2.6.1	Kovalente Bindung	23
2.6.2	Polare kovalente Bindungen	24
2.6.3	Wasserstoff-Bindung	24
2.6.4	Unpolare kovalente Bindung	25
2.6.5	Van-der-Waals-Anziehung	25
2.6.6	Hydrophobe Wechselwirkung	25
2.6.7	Ionische Bindung	26
2.6.8	Disulfid-Bindung	26
2.6.9	Bindungsenergie im Wasser	26
2.7	Standard-Aminosäuren	27
2.8	Peptide, Polypeptide und Proteine	27
2.9	Proteine	28
2.9.1	Primäre Struktur	28
2.9.2	Sekundäre Struktur	28
2.9.3	Tertiäre Struktur	29

2.9.4	Quaternäre Struktur	30
3.	Katalytische Biosensoren	34
3.1	Reaktionskatalyse	34
3.1.1	Michaelis-Menten-Gleichung	36
3.2	Enzymaktivität	39
3.3	Kalorimetrische Biosensoren	40
3.4	Elektrochemische Biosensoren	42
3.4.1	Elektrodeneigenschaften	42
3.4.2	Potentiostat	43
3.4.3	Potentiometrische Biosensoren	44
3.4.4	Amperometrische Biosensoren	46
4.	Affinitätsbiosensoren	50
4.1	Immunsensor	50
4.2	Immunsystem	50
4.2.1	Antigen und Epitop	51
4.2.2	Antigen-Erkennungsmechanismus und Antikörperaussonderung	51
4.3	Immunassay	54
4.3.1	Konkurrierender Immunassay	55
4.3.2	Assay-Markierung	56
4.3.3	Fluoreszenz	56
4.3.4	Enzym-Markierung	59
4.3.5	Chemolumineszenz	61
4.3.6	Beispiele homogener Immunassays	62
4.3.7	Radioimmunassay (RIA)	64
4.3.8	Flashplate [®] -Technologie	64
5.	Optische Biosensoren	65
5.1	Grundkomponenten	65
5.1.1	Lichtquellen	65
5.1.2	Optische Faser und Wellenleiter	66
5.1.3	Optische Detektoren	66
5.2	Messung optischer Eigenschaften	67
5.2.1	Absorption und Spektroskopie	67
5.2.2	Lumineszenz- und Fluoreszenzbiosensoren und optische Faser	69
5.2.3	Lichtbrechung	71
5.2.4	Interne Totalreflexion	71
5.2.5	Evaneszente Welle	72
5.2.6	Interne Totalreflexionsfluoreszenz (TIRF)	73
5.2.7	TIRF-Mikroskopie	73
6.	Labelfreie Biosensoren	76
6.1	Mach-Zehnder-Interferometer	76
6.2	Oberflächenplasmon-Anregung	77

6.2.1	Oberflächenplasmon-Resonanz	78
6.2.2	SPR-Affinitätsbiosensor	80
6.2.3	Biacore™	80
6.3	Gravimetrische Biosensoren	82
6.3.1	Cantilever-Biosensoren	82
6.3.2	BAW-Sensor (Bulk Acoustic Wave)	83
6.3.3	Quarz-Kristall-Mikrobalance (QCM)	85
6.3.4	QCM-D Prinzip	86
6.4	Oberflächenwellen	88
6.4.1	SAW-Sensor (Surface Acoustic Wave)	89

7. Biorezeptor-Immobilisierung 92

7.1	Immobilisierungsmethoden	92
7.2	Adsorption	93
7.2.1	Oberflächenmodifikation	94
7.3	Gefangenheit (Entrapment)	95
7.3.1	Einfangen hinter Membranen	95
7.3.2	Einfangen innerhalb leitender Polymere	96
7.3.3	Einfangen in Hydrogel	97
7.4	Kovalente Bindung	97
7.4.1	Kopplung an Carbonsäuren	97
7.4.2	Reaktionen unter Aldehyd-Beteiligung	98
7.4.3	Reaktionen unter Thiol-Beteiligung	99
7.4.4	Reaktionen unter Amin-Beteiligung	100
7.5	Selbstorganisierende Monoschichten (SAMs)	101
7.5.1	Sterisches Hindernis	102
7.5.2	Langzeit-Stabilität	103
7.5.3	Immobilisierungsprotokoll eines Ligands auf Goldoberfläche	103
7.5.4	Optimierung der Immobilisierung	104
7.6	Regeneration	106
7.6.1	Einstellung der optimalen Regenerationsbedingungen	106
7.7	Zusammenfassung	107

8. Biochips 108

8.1	DNA	108
8.1.1	Genexpression	109
8.2	RNA	109
8.3	cDNA	110
8.3.1	Vervielfachung durch Klon-Vektor	111
8.3.2	Vervielfachung durch PCR (polymerase chain reaction)	111
8.3.3	Gelelektrophorese	112
8.3.4	PCR-Parameteroptimierung	113
8.4	DNA-Chips	114
8.4.1	Chip-Funktionalisierung durch DNA-Spotter	114
8.4.2	Lithographische Funktionalisierung	115
8.5	Fluoreszenz-Auslesen	116

9. Analyse des Fluoreszenz-Signals **120**

9.1	Analyse-Software	120
9.2	Normalisierung	122
9.2.1	LOWESS-Normalisierung	122
9.3	Cluster-Bildung	123
9.4	Protein-Biosynthese	124
9.4.1	Protein-Mikroarrays	124
9.5	Detektionsmethoden	125
9.5.1	MALDI-TOF MS	125
9.5.2	SELDI-TOF MS	126
9.5.3	AFM (Atomic Force Microscopy)	126
9.5.4	ProCAT (protein chip analysis tool)	127
9.6	Membrane-Kanäle	128
9.7	Ion-Kanäle	128
9.8	Patch-Clamp-Technik	129
9.9	Pharmakologie	129
9.9.1	Ion-Kanäle und Herzphysiologie	130
9.9.2	Das lange QT-Syndrom	130
9.9.3	hERG Pharmacologie	131

10. Erbgut-Sequenzierung mit Nanoporen **140**

10.1	DNA-Sequenzierung	140
10.2	α -Hämolsin	141
10.2.1	Einfügen in ein LBM	141
10.2.2	DNA-Sequenzierung	142
10.2.3	Wechselwirkung mit DNA-Harnadeln	142
10.2.4	Basenpaar-Unterscheidung	143
10.3	DNA-Sequenzierung in einem synthetischen Nanopore	143
10.3.1	Technologie für synthetische Nanopore	144
10.3.2	Massive parallele Sequenzierung bei Nutzung von Nanopore-Array	144

1. Einführung

In diesem Kapitel erhalten Sie einen Überblick über die Funktionsweise von Biosensoren und ihre Entstehungsgeschichte sowie die unterschiedlichen Typen und ihre Eigenschaften. Weiter werden Sie die Bedeutung und das Potenzial dieser Sensoren sowie ihre wichtigsten Anwendungsgebiete kennenlernen.

Sie werden dann in der Lage sein, die Vorteile beim Einsatz von Biosensoren zu erklären, einige Anwendungsfelder zu benennen und Aussagen zur Entwicklung von Biosensoren zu treffen.



1.1 Biosensoren

Ein Biosensor ist eine Analysevorrichtung, die eine biologische Reaktion in ein elektrisches Signal umwandelt. Der Begriff Biosensor wird auch oft verwendet, wenn ein Sensor zur Messung biologischer Parameter verwendet wird, auch wenn dieser selbst keine biologischen Rezeptoren enthält.

Die Biorezeptoren sind im Allgemeinen sehr spezifisch und für eine bestimmte Anwendung maßgeschneidert.

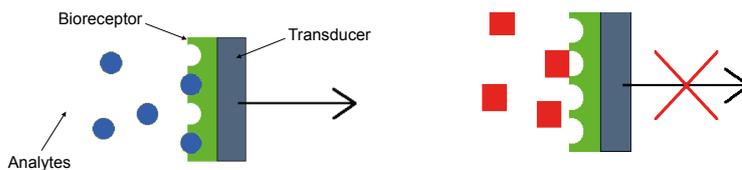


Abb. 1: Erkennt der selektive Biorezeptor die Substanz, wird ein Signal erzeugt (links). Ein unbekannter Analyt verursacht dagegen kein Signal am Ausgang (rechts).

Ein Biosensor-System besteht im Allgemeinen aus

- einem Biorezeptor,
- einem Transducer, der ein elektrisches Signal liefert (z.B. Elektroden),
- einer Verstärker-Einheit
- einer Verarbeitungseinheit
- einer Anzeige

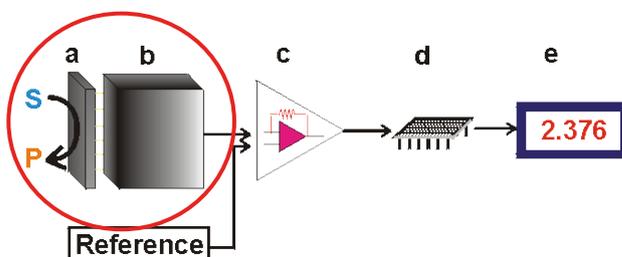


Abb. 2: Das Biosensor-System. Wir beschäftigen uns in diesem Kurs hauptsächlich mit den Einheiten a und b (rot eingekreist).

Was ist ein Biosensor? Aus welchen Komponenten besteht typischerweise ein Biosensor-System?

1.2 Die Entwicklung von Biosensoren

Die Biosensoren kombinieren die Selektivität der Biologie mit der Verarbeitungsleistung moderner Mikroelektronik womit uns leistungsfähige Diagnosewerkzeuge zur Verfügung stehen. Idealerweise sollten Biosensoren - im Vergleich zur herkömmlichen Analysemethoden - bessere Messungen und Analysen ermöglichen.

Die Vorteile sind dabei:

- kleinere Proben notwendig
- sind Empfindlich, selektiv und spezifisch
- einfacher zu verwenden
- schnellere Verfahren
- kostengünstiger
- ermöglicht Online-Monitoring

Die typischen Einsatzgebiete für Biosensoren sind:

- Medizin (z.B. klinische Diagnostik)
- pharmazeutische Medikamentenanalyse
- Industrieprozesse
- Nahrungsmittelkontrolle
- Umweltüberwachung
- Überwachung biologischer und chemischer Bedrohungen (Terror- oder Kriegsangriffe)

Im Folgenden sehen Sie einige Meilensteine bei der Entwicklung von Biosensoren:

- 1956 – L. D. Clark entwickelt die Sauerstoff-Elektrode. 1962 präsentierte er auf dieser Basis einen Glukose-Sensor zur Online-Überwachung des Blutzuckers während einer Operation.
- 1969 - Guilbault und Montalvo berichten von dem ersten potentiometrischen Biosensor, einem Harnstoffsensor auf Basis der Urease.
- 1972/1975 - Yellow Springs bietet den ersten kommerziell erhältlichen Blutzuckermessgerät auf Basis der Ideen von Clark.
- 1974 - Mosbach schlug die Verwendung von Enzymen mit thermischen Transducern für Biosensoren vor.
- 1975 - Divis schlug die Verwendung von Bakterien als biosensitive Elemente zur Messung von Alkohol vor.
- Lubbers und Opitz beschreiben den ersten optischen Biosensor, einen funktionalisierten Faseroptik-Sensor mit immobilisiertem Indikator (Optode).
- 1976 - Clemens et al. bauten einen Glukose-Biosensor in einer stationären, künstlichen Bauchspeicheldrüse. Roche führte den Lactate-Analyser LA 640 ein, der Hexacyanoferrate als Vermittler für Electronentransfer verwendete.
- 1982 - Shichiri et al beschreiben den ersten Nadelförmigen Glukose-Biosensor für die Implantation unter der Haut.
- 1983 – Liedberg beschreibt Echtzeit-Monitoring Affinitätsreaktionen durch "surface plasmon resonance" (SPR).
- 1984 - Ferrocen wurde als ein immobilisierter Mediator für Verwendung mit Oxidoreduktasen beim Bau von kostengünstigen Geräten vorgestellt und führte zu im Siebdruckverfahren hergestellte Enzymelektroden durch MediSense in 1987 für private Blutzuckermessung. Die Verkaufszahlen von MediSense erhöhten sich exponentiell und erreichten US\$175 Millionen in 1996 als MediSense von Abbott übernommen wurde. Roche Diagnostics (früher Boehringer Mannheim) und Bayer bieten nun ähnli-

Vorteile und Einsatzgebiete von Biosensoren

che Biosensoren und diese drei Firmen dominieren den Weltmarkt für Biosensoren für Heimanwendung mit 85% Marktanteil.

- 1990 – Pharmacia bot the BIAcore an (basiert auf SPR). GE-Healthcare übernahm 2006 BIAcore.

Nennen Sie einige Vorteile sowie Einsatzgebiete für Biosensoren.

1.3 Biosensorkomponenten

Ein Biosensor besteht normalerweise aus drei Komponenten:

- Biologischer Komponente (Biorezeptor) z.B. Enzymen, Mikroorganismen, Antikörper, Proteinen, DNA-Arrays, Chemorezeptoren, Gewebe oder Organelle
- Physikalischer Komponente (Transducer/Umwandler) z.B. Amperometrisch, Potentiometrisch, Halbleiter, Thermometrisch, Fotometrisch oder Piezoelektrisch.
- Schnittstellenkomponente (Polymerschicht, chemisch modifizierte Oberfläche) als Verbindung zwischen den beiden anderen Komponenten.

1.3.1 Biologische Komponente

Die biologische Komponente reagiert oder interagiert mit der zu detektierenden spezifischen Substanz. Wir teilen die biologischen Komponenten in zwei Gruppen ein: katalytische und nichtkatalytische Gruppen. Enzyme, Mikroorganismen und Gewebe gehören der ersten Gruppe an während Antikörper, Membran-Rezeptoren, Nucleinsäuren und synthetische Rezeptoren zur zweiten Gruppe gehören.

Enzyme sind Proteine, die ein Substratmolekül erkennen und seine Umwandlung zum Produktmolekül durch eine chemische Reaktion Beschleunigen (Katalyse, Beschleunigung bis zu 10^{14} -Fach) ohne das Reaktionsgleichgewicht zu beeinflussen. Das Signal ist hier entweder indirekt z.B. Änderung von pO_2 , pH, H_2O_2 , Farbe, Temperatur etc. oder direkt durch direkten Elektronentransfer von den Redox-Enzymen (siehe Abbildung unten).

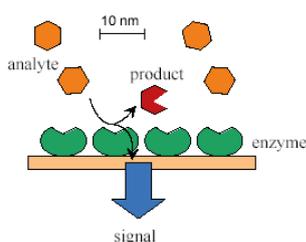


Abb. 3: Katalyse durch Enzymen und Abgabe eines Signals.

Antikörper sind ebenfalls Proteine (Immunoassay):

- Sie sind Y-förmige Immunglobuline mit einer spezifischen Bindungsstelle (Fab).
- Sie werden als natürliche Erkennungsmoleküle von dem Immunsystem eines Körpers produziert.
- Sie sind in der Lage, bestimmte Antigene (Viren, Mikroben) zu binden.
- Der Signalausgang ist gravimetrisch, optisch etc.

Was ist die Funktion der biologischen Komponente eines Biosensors? Welche Eingruppierung kennen Sie für diese Komponente?

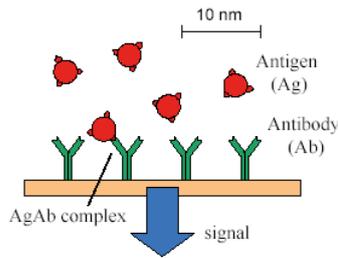


Abb. 4: Antikörper-Antigen-Bindung.

1.3.2 Physikalische Komponente

Die physikalische Komponente wandelt die biochemische Reaktion oder Interaktion in ein quantifizierbares und verarbeitbares elektrisches Signal um. Diese kann eine einfache elektrochemische Vorrichtung oder ein komplexes, multitechnologisches Instrument sein und die Signalumwandlung kann auf unterschiedliche Methoden basieren:

- pH-metrisch.
- Amperometrisch
- potentiometrisch
- kalorimetrisch
- thermisch
- optisch
- gravimetrisch
- etc.

1.3.3 Schnittstellenkomponente

Die Schnittstellenkomponente verbindet die biologische Komponente mit dem Transducer. Sie kann zum Immobilisieren des Biorezeptors herangezogen werden. Weiterhin kann sie im Falle von labilen, toxischen oder aggressiven Substanzen eine selektive oder protektive Funktion übernehmen (Bsp. Dünnschichtmembrane).oder vor Signalfehlern schützen. Beispiele sind Membrane, leitfähige Polymere, Gelmatrix, selbst-organisierte Monolayer (self-assambled monolayer SAM) von Quervernetzern.

Die folgende Abbildung zeigt den Aufbau eines Glukose-Biosensors als klassisches Beispiel für das Zusammenwirken der drei Komponenten in einem Biosensor.

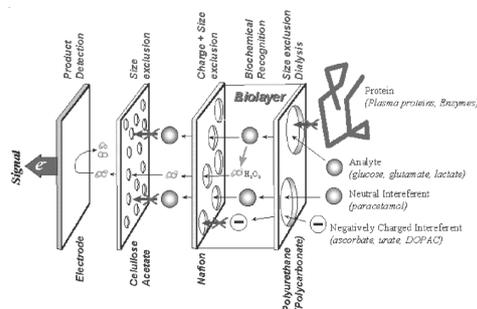


Abb. 5: Aufbau eines Glukose-Biosensors.

Welche Methoden kennen Sie für die Signalumwandlung der physikalischen Komponente?

1.4 Bedeutung von Biosensoren und ihr Marktpotenzial

Biosensoren sind in der Lage, viele Bereiche zu beeinflussen. Ihre Haupteinsatzfelder sind in der Medizin, Umweltüberwachung, Kontrolle der Lebensmittel oder industrielle Prozesse. Die Blutzuckermessung bei Diabetikern spielt eine zentrale Rolle bei der Forschung und erfolgreiche kommerzielle Verbreitung von Biosensoren. Der Diabetesmarkt ist bei weitem der größte Biosensormarkt, welche durch zwei Merkmale unterstützt wird: Großer Anteil der Krankheit an der Bevölkerung (weltweit 2%, in einigen Ländern bis zu 6%) und die Notwendigkeit der wiederholten Messungen (2- bis 4-mal pro Tag).

Als Vergleich bräuchte man nur eine Cholesterinmessung pro Woche oder gar pro Monat, obwohl ein großer Bevölkerungsanteil diese benötigt.

Die Entwicklung der Biosensoren über die letzten 40 Jahre beginnt mit der Entwicklung des Biosensor-Konzepts als einfache, spezifische, robuste, kostengünstige, portable und einfach zu benutzende Technologie über die erste Generation mit dem Schwerpunkt Integration, die Sensorsysteme, Integration von mehreren Schritten und mehrfache Analyten hervorbrachte und zeitgleich teuer war und trainierte Anwender und Laborumgebung erforderte bis zu der zweiten Generation mit dem Schwerpunkt Miniaturisierung, die kleinere integrierte Systeme, Massenproduktion und billigere Komponenten ermöglichte.

Bedeutung und Marktpotenzial von Biosensoren

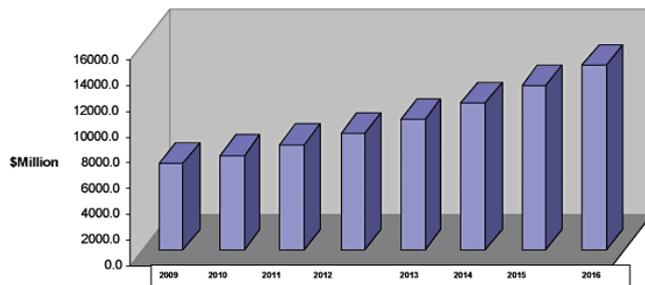


Abb. 6: Die Prognose von "Forst & Sullivan" für Biosensoren aus dem Jahr 2009.

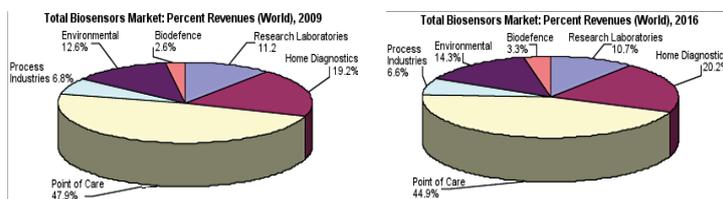


Abb. 7: Die Verteilung des Markts für Biosensoren bleibt zwischen 2009 und 2016 weitgehend unverändert.

Die Schlüsselparameter, die die Entwicklung des Marktes beeinflussen, sind in der folgenden Abbildung dargestellt. Dabei sind die Synergie-Effekte mit anderen Technologien, die Nachfrage in bestimmten Testgebieten, die allgemeinen Randbedingungen, die konkurrierenden Technologien, die gesetzlichen Anforderungen und die nötigen Ressourcen zu nennen.

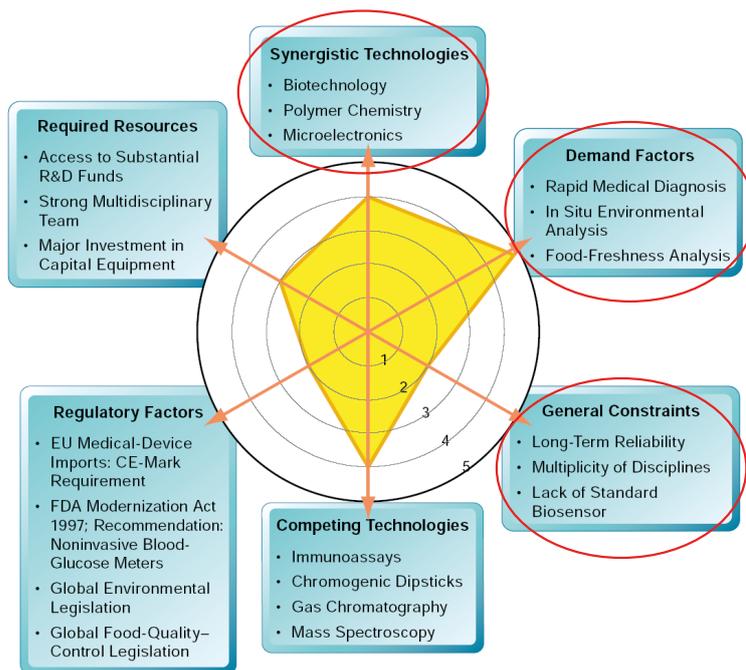


Abb. 8: Die sechs Parameterfamilien, die die kommerzielle Entwicklung von Biosensoren beeinflussen (Quelle: SRIC-BI).

Wir behandeln in dieser Vorlesung hauptsächlich die drei rot eingekreisten Kategorien in der oberen Abbildung.

1.4.1 Allgemeine Randbedingungen

Hier listen wir einige Randbedingungen und ihre Einflüsse auf die Entwicklung auf:

- Zeitlich niedrige Beständigkeit und kurze Haltbarkeitsdauer bedeuten teure Einzelgebrauch-Geräte.
- Angst vor schnellem Rückgang des Profits, wenn Biosensoren verbreitete Handelsgüter würden, zögerten die Hersteller bei Herstellungsverpflichtungen.
- Da momentan keine "Standard"-Multifunktion-Biosensoren für ein breites Spektrum von Anwendern existieren, führt dies zur Konzentration auf Märkte mit hohem Nachfragepotenzial z.B. für Blutzuckermessung.
- Bislang werden die meisten finanziellen Mittel in die Entwicklung der Technologie investiert und die Vermarktung bleibt vernachlässigt. Daher sind rentable Produkte eher Mangelware.
- Die Forschung und Entwicklung von Biosensoren erfordern vielfältige Kompetenzen (Halbleiter, Elektrochemie, Optik, Polymerchemie, Mikrobiologie, Biochemie etc.). Daher besitzen nur wenige Firmen oder Institutionen die Ressourcen, um solche multidisziplinäre Teams zusammen zu stellen.

1.4.2 Nachfrage-Faktoren

Die Entwicklung wird aber andererseits durch Nachfrage getrieben. Der größte Antrieb ist dabei die Gesundheitsfürsorge. Medikamentenentwicklung, Umweltverschmutzung und

Lebensmittelanalyse sind weitere Anwendungsgebiete. Unten sind jeweils einige spezielle Anwendungsfälle aufgeführt:

- Gesundheitsfürsorge: Schnelle Verbreitung von Diabetes, schnelle Überwachung der Hochrisikomedikamenten bzgl. Nebenwirkungen, schnelle Diagnose bei Schwerkranken, schnelle In-situ-Analyse von kritischen Parametern
- Medikamentenprüfung: Vorklinische Giftigkeitstests, Überwachung während der klinischen Tests, Qualitätskontrolle bei der Medikamentenproduktion.
- Umweltverschmutzung: zunehmendes Bedürfnis für Umwelt-Überwachung, Begegnung der Gefahr von ABC-Terrorismus.
- Lebensmittelanalyse: Neue gesetzliche Standards für mikrobiologische Überwachung.

1.4.3 Synergetische Technologien

Die Konvergenz der Technologien hinter Biosensoren ist sehr vorteilhaft. Die drei Hauptdisziplinen sind hier die Biotechnologie, die Polymerchemie und die Mikroelektronik. Ein Beispiel ist dabei die Anbringung von Metallschichten bei niederen Temperaturen an Polymersubstraten anstelle der Anbringung an teuren Keramikmaterialien. Ein weiteres Beispiel ist der Computergestützte Design von Enzymen und biomimetischen Molekülen z.B. Aptameren, der den Bedarf an teuren monoklonalen Antikörper, rekombinante DNA und anderen seltenen Substanzen stark reduziert.

Durch welche Faktoren wird die Entwicklung von Biosensoren begünstigt? Welche Faktoren sind dabei eher hinderlich?

1.5 Anwendungen

1.5.1 Gesundheitsfürsorge

Die Anwendungen in diesem Gebiet sind u.a.:

- Klinische Blutanalyse, O₂, CO₂, pH, Glukose, K, Na, Ca, Cl, Bikarbonate, Urea, Kreatinin, Laktat, Hämatokrit, Bilirubin und Cholesterin
- Krebsdiagnose anhand der Analyse von Urinproben.
- DNA-Diagnose, Entdeckung von genetisch bedingten Krankheiten.
- Patientennahe Überwachung bei der Intensivpflege
- Haushaltsdiagnosegeräte: Blutzucker, Schwangerschaft, Cholesterin, Urea, Sport & Fitness-Überwachung
- Veterinäre Diagnose bei Haus- und Nutztieren.

Die schnelle Diagnose ist einer der Vorteile von Biosensoren. Da Biosensoren beinahe sofort Ergebnisse liefern, erlauben sie die klinischen Diagnosen in kritischen Fällen vor Ort durchzuführen, sodass der Bedarf an langwierige Prozeduren in Laboratorien stark reduziert wird. Die Behandlung von Patienten kann dementsprechend schneller beginnen.

Die schnelle Diagnose macht Medikamenten-Überwachung dank nutzerfreundliche Formate bei Selbsttests zuhause möglich.

Die gemeinsamen Eigenschaften der Produkte sind dabei die kleinen Probenvolumen, schnellere Diffusion der Reaktanten, Reduktion des Hintergrundrauschens, einfachere Füllung und Manipulation sowie Erschwinglichkeit und Tragbarkeit.

Bei Konsumentenprodukten ("low tech" Methoden z.B. Schwangerschaftstests) kommen direkte Immersion, Probentropfen auf Sensor, lateraler Fluss (engl. wicking) und Kapillare Füllung hinzu während bei Klinischen Produkten Mikrofluidik und "Lab on a chip" von Bedeutung sind.

Bei schneller Medikamententests Zuhause (Konsumentenprodukte) ist die Messung einer Palette von gebräuchlichen Medikamenten aus einer Urin- oder Speichelprobe möglich.

Weitere Vorteile sind:

- Ergebnisse liegen in 3-5 Minuten vor
- Einfacher, einstufiger Prozess
- Erprobte Laborgenauigkeit
- Keine Proben-Handhabung
- Kein Bedarf an Klinikpersonal
- Kein Hinzufügen von Reagenzien
- Kein Bedarf an Pipetten
- Eingebaute Qualitätskontrolle z.B. durch Farbänderung
- Lange Haltbarkeit

Ein Beispiel für ein professionelles Produkt ist der i-STAT von Abbott als portables Blutanalysegerät, womit einige Parameter direkt gemessen und einige weitere berechnet werden können.

Messbare Parameter	Berechenbare Parameter
pH	Bikarbonate
PCO ₂	Total CO ₂
PO ₂	Base-Überschuss
Na ⁺	O ₂ -Sättigung
K ⁺	Hämoglobin
Hämatokrit	
Ionisiertes Kalzium	
Glukose	
Urea	



Abb. 9: i-STAT von Abbott.

Ansprechpartner

Dr. Gabriele Gröger
Albert-Einstein-Allee 45
89081 Ulm

Tel 0049 731 – 5 03 24 00
Fax 0049 731 – 5 03 24 09

gabriele.groeger@uni-ulm.de
www.uni-ulm.de/saps

Mod:Master

Sensorsystemtechnik

Postanschrift

Universität Ulm
School of Advanced Professional Studies
Albert-Einstein-Allee 45
89081 Ulm

Das Studienangebot „Sensorsystemtechnik“ wurde entwickelt im Projekt Mod:Master, das aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert und aus dem Europäischen Sozialfonds der Europäischen Union kofinanziert wird (Förderkennzeichen: 16OH11027, Projektnummer WOH11012). Dabei handelt es sich um ein Vorhaben im Programm „Aufstieg durch Bildung: offene Hochschulen“.



EUROPÄISCHE UNION



GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung