

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Dezember 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/102602 A2

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :	G01R	(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): INFINEON TECHNOLOGIES AG [DE/DE]; St.-Martin-Str. 53, 81669 München (DE).
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/DE03/01751	(72) Erfinder; und
(22) Internationales Anmeldedatum:	30. Mai 2003 (30.05.2003)	(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FREY, Alexander [DE/DE]; Eichenstr. 1, 82024 Taufkirchen (DE). PAULUS, Christian [DE/DE]; Tankenrainer Str. 12 E, 82362 Weilheim (DE). SCHIENLE, Meinrad [DE/DE]; Unterbiburger Str. 15, 85579 Neubiberg (DE). THEWES, Roland [DE/DE]; Jägerheimstr. 7, 82194 Gröbenzell (DE).
(25) Einreichungssprache:	Deutsch	(74) Anwalt: DOKTER, Eric-Michael; Vierung, Jentschura & Partner, Steinsdorfstr. 6, 80538 München (DE).
(26) Veröffentlichungssprache:	Deutsch	
(30) Angaben zur Priorität:	102 24 567.3 3. Juni 2002 (03.06.2002) DE	

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SENSOR ARRANGEMENT AND METHOD FOR OPERATING A SENSOR ARRANGEMENT

(54) Bezeichnung: SENSOR-ANORDNUNG UND VERFAHREN ZUM BETREIBEN EINER SENSOR-ANORDNUNG

(57) Abstract: Disclosed are a sensor arrangement and a method for operating a sensor arrangement. Said sensor arrangement comprises a substrate and at least three sensor electrodes that are disposed on said substrate. Scavenger molecules that are arranged such that particles which are to be detected can hybridize therewith can be immobilized on at least one part of the sensor electrodes. Moreover, the sensor electrodes are arranged on the substrate such that the sensor electrodes are coupled to each other in an operating state by means of an electrically conductive substance which is fed into the sensor arrangement in the operating state. The sensor arrangement also comprises a control circuit which is arranged such that a first electrical signal can be supplied to a predefined sensor electrode by means of said control circuit while a second electrical signal can simultaneously be supplied to at least two of the other sensor electrodes, the first electrical signal being a first chronologically modifiable electrical signal and/or the second electrical signal being a second chronologically modifiable electrical signal. The sensor arrangement further comprises a detecting device which is arranged such that a reference value of a third chronologically modifiable electrical signal which results from the first chronologically modifiable electrical signal and/or the second chronologically modifiable electrical signal is detected at the predefined sensor electrode in a first operating state in which a reference liquid is fed into the sensor arrangement while a sensor value of a third chronologically modifiable electrical signal which results from the first chronologically modifiable electrical signal and/or the second chronologically modifiable electrical signal is detected at the predefined sensor electrode in a second operating state in which an analyte containing particles that may have to be detected is fed into the sensor arrangement. An evaluation circuit is arranged such that said evaluation circuit determines whether hybridization has occurred at the predefined sensor electrode based on the reference value and the sensor value.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Sensor-Anordnung und ein Verfahren zum Betreiben einer Sensor-Anordnung. Die Sensor-Anordnung enthält ein Substrat und mindestens drei Sensor-Elektroden auf dem Substrat. Auf zumindest einem Teil der Sensor-Elektroden sind Fängermoleküle immobilisierbar, die derart eingerichtet sind, dass zu erfassende Partikel mit ihnen hybridisieren können. Ferner sind die Sensor-Elektroden derart auf dem Substrat angeordnet, dass in einem Betriebszustand, in dem eine elektrisch leitfähige Substanz in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, die Sensor-Elektroden mittels der elektrisch leitfähigen Substanz miteinander gekoppelt sind. Die Sensor-Anordnung weist ferner einen Steuer-Schaltkreis auf, der derart eingerichtet ist, dass mit ihm an eine ausgewählte Sensor-Elektrode ein erstes elektrisches Signal anlegbar ist und simultan an mindestens zwei der anderen Sensor-Elektroden ein zweites elektrisches Signal anlegbar ist, wobei das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich veränderliches elektrisches Signal und/oder das zweite elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches elektrisches Signal ist. Ferner ist eine Erfass-Einrichtung vorgesehen, die derart eingerichtet ist, dass in einem ersten Betriebszustand, in dem eine Referenzflüssigkeit in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, ein Referenzwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten Sensor-Elektrode erfasst wird und dass in einem zweiten Betriebszustand, in dem ein möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisender Analyt in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, ein Sensorwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 03/102602 A2



(81) **Bestimmungsstaaten** (*national*): JP, US.

(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten Sensor-Elektrode erfasst wird. Ein Auswerte-Schaltkreis ist derart eingerichtet, dass er basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode ein Hybridisierungsereignis erfolgt ist.

Beschreibung

Sensor-Anordnung und Verfahren zum Betreiben einer Sensor-Anordnung

5

Die Erfindung betrifft eine Sensor-Anordnung und ein Verfahren zum Betreiben einer Sensor-Anordnung.

10 Biosensor-Arrays und Chemosensor-Arrays dienen zum Nachweis von Molekülen in einem zu untersuchenden Analyten. Solche Arrays werden zum Zwecke einer Miniaturisierung zunehmend auf Chips realisiert. Die Sensoren sind häufig in einer großen Anzahl auf einem Substrat angeordnet. Das Substrat kann beispielsweise ein Halbleiterchip (Silizium) sein,
15 insbesondere für den Fall, dass Funktionen eines integrierten elektronischen Schaltkreises realisiert werden sollen. Solche Substrate können alternativ aus Glas, Plastik oder einem anderen Material hergestellt werden, sofern keine oder nur eine vergleichsweise einfache Elektronik zu deren Betrieb
20 erforderlich ist. Der hohe Grad an Parallelisierung ermöglicht eine zeitgleiche parallele Durchführung unterschiedlicher Tests, beispielsweise Tests auf das Vorhandensein unterschiedlicher Substanzen (z.B. Moleküle) in einem vorgegebenen Analyten. Aufgrund dieser Eigenschaft
25 ergeben sich für derartige Sensor-Anordnungen einschließlich entsprechendem Auswertesystem vielfältige Anwendungen in der medizinischen Diagnosetechnik, in der Pharmaindustrie, (z.B. für das Pharma-Screening, "high throughput screening", HTS), in der chemischen Industrie, in der Lebensmittel-Analytik, in
30 der Umwelt- und Lebensmitteltechnik.

Das Grundprinzip vieler bekannter Sensoren beruht darauf, dass positionsspezifisch auf einem Chip zunächst sogenannte Fängermoleküle, z.B. unter Verwendung von Mikro-
35 Dispensiertechniken, aufgebracht und immobilisiert werden.

In Fig.1 ist eine aus dem Stand der Technik bekannte Sensor-Anordnung 100 gezeigt, bei der auf einem Chip 101 eine Vielzahl von Sensor-Feldern 102 matrixförmig angeordnet sind. Die Sensor-Felder 102 sind in N Spalten und in M Zeilen angeordnet, das heißt auf NxM-Positionen, wobei auf jedem Sensor-Feld unterschiedliche Fängermoleküle immobilisiert sind.

In Fig.2A bis Fig.2F ist jeweils eine schematische Querschnittsansicht einer der in Fig.1 gezeigten Sensor-Felder 102 gezeigt. Insbesondere ist in Fig.2A bis Fig.2C ein erstes Sensor-Feld 200, und in den Fig.2D bis Fig.2F ein zweites Sensor-Feld 201 gezeigt, wobei die unterschiedlichen Darstellungen des ersten Sensor-Feldes 200 in den Fig.2A bis Fig.2C drei unterschiedlichen Betriebszuständen entsprechen, analog entsprechen die Darstellungen in den Fig.2D bis Fig.2F drei unterschiedlichen Betriebszuständen des zweiten Sensor-Feldes 201.

Jedes der Sensor-Felder 200, 201 weist eine Sensor-Elektrode 202 auf, die in dem Chip 101 integriert ist. Auf der Sensor-Elektrode 202 des ersten Sensor-Feldes 200 sind erste Fängermoleküle 203 immobilisiert, wobei die ersten Fängermoleküle 203 DNA-Halbstränge sind. Auf der Sensor-Elektrode 202 des zweiten Sensor-Feldes 201 sind zweite Fängermoleküle 204, die von den ersten Fängermolekülen 203 verschieden sind, immobilisiert.

Fig.2A, Fig.2D zeigen das erste Sensor-Feld 200 bzw. das zweite Sensor-Feld 201 in einem Betriebszustand, in dem die Sensor-Anordnung 100 von potentiellen Bindungspartnern (z.B. DNA-Halbsträngen) frei ist.

Zum Zwecke der Diagnose, das heißt zum Untersuchen eines Analyten auf das Vorhandensein bestimmter DNA-Moleküle, wird ein Analyt 205 zunächst auf alle Sensor-Felder 102 der Sensor-Anordnung 100 und daher auch auf die Sensor-Felder

200, 201 gebracht, d.h. die gesamte Sensor-Anordnung 100 wird mit dem zu untersuchenden Analyt 205 geflutet. Dieser Betriebszustand des ersten Sensor-Feldes 200 ist in Fig.2B und des zweiten Sensor-Feldes 201 in Fig.2E gezeigt. Da die ersten Fängermoleküle 203 gemäß dem Schlüssel-Schloss-Prinzip mit in dem Analyten 205 vorhandenen (halbsträngigen) DNA-Molekülen, nämlich mit den zu erfassenden Partikeln 206, zusammenpassen, erfolgt eine Hybridisierung, d.h. eine Anbindung der jeweiligen DNA-Moleküle 206 an die komplementären ersten Fängermoleküle 203 des ersten Sensor-Feldes 200 (vgl. Fig.2B). Da die zweiten Fängermoleküle 204 aufgrund ihrer Basensequenz mit den zu erfassenden Partikeln 206 nicht zusammenpassen, (vgl. Fig.2E), erfolgt keine Hybridisierung.

Um die in Fig.2C, Fig.2F gezeigten Betriebszustände des ersten Sensor-Feldes 200 bzw. des zweiten Sensor-Feldes 201 zu erhalten, wird der Analyt 205 von der Sensor-Anordnung 100 entfernt. Ferner wird eine Spüllösung 207 auf die Sensor-Anordnung 100 aufgebracht. Dadurch verbleiben auf dem ersten Sensor-Feld 200 die mit den ersten Fängermolekülen 206 hybridisierten zu erfassenden Partikel 206, wohingegen auf dem zweiten Sensor-Feld 201 nur die zweiten Fängermoleküle 204, nicht aber zu erfassende Partikel 206 zurückbleiben.

Zum Nachweis der erfolgten Hybridisierung werden häufig optische Verfahren verwendet.

Bei einem optischen Verfahren wird an die in den Analyten vorhandenen DNA-Stränge ein Fluoreszenz-Marker ("label") angebunden. Wird nun die gesamte Sensor-Anordnung 100 nach einem erfolgten Hybridisierungsvorgang und einem weiteren Spülschritt mit elektromagnetischer Strahlung (z.B. Licht) bestrahlt, kann aufgrund der Kenntnis der Lokalisierung der jeweiligen Fängermoleküle 203, 204 ermittelt werden, an welchen Sensor-Feldern eine Hybridisierung stattgefunden hat (erstes Sensor-Feld 200) und an welchen Sensor-Feldern nicht

(zweites Sensor-Feld 201). Aufgrund der genauen Kenntnis der verwendeten Fängermoleküle 203, 204 kann auf das Vorhandensein bzw. Fehlen bestimmter zu erfassender Partikel in dem zu untersuchenden Analyt mit einer hohen Selektivität geschlossen werden. Die optischen Verfahren haben den
5 Nachteil, dass ein aufwändiges und kostenintensives optisches System zum Auswerten erforderlich ist. Dies erschwert beispielsweise den Einsatz derartiger optischer Systeme in Arztpraxen.

10

Alternativ zu dem optischen Verfahren kann ein erfolgtes Hybridisierungsereignis unter Verwendung eines elektrischen Verfahrens detektiert werden.

15

Diesbezüglich ist zu unterscheiden zwischen Verfahren, die auf der Verwendung eines Enzymlabels beruhen (beispielsweise in [1], [2] beschrieben) und sogenannten "Label-freien" Verfahren, die beispielsweise in [3] bis [9] beschrieben sind. Label-freie Verfahren sind attraktiver, da ein aus
20 biochemischer Sicht häufig aufwändiger Verfahrensschritt zum Versehen von Molekülen mit einem Label vermieden ist und daher ein Label-freies Verfahren einfacher, fehlerrobuster und billiger ist.

25

Allerdings ist das Betreiben eines elektronischen Biosensors schwierig zu realisieren, so dass insbesondere bei den elektronischen Label-freien Verfahren bislang Untersuchungen nur an Einzelsensoren oder an sehr kleinen Arrays aus einer Aneinanderreihung von Einzelsensoren durchgeführt wurden.

30

Im Weiteren werden aus dem Stand der Technik bekannte Label-freie Verfahren beschrieben.

35

Ein erster Ansatz ist aus [3] bis [6] bekannt. Dieser Ansatz wird im Weiteren beziehend auf Fig.3A bis Fig.7B beschrieben.

In Fig.3A, Fig.3B ist eine Interdigitalelektroden-Anordnung 300 gezeigt, bei der in einem Substrat 301 eine erste Elektrodenstruktur 302 und eine zweite Elektrodenstruktur 303 aufgebracht sind, die anschaulich fingerförmig ineinander greifen. In Fig.3A ist eine Draufsicht der Interdigitalelektroden-Anordnung 300 gezeigt, in Fig.3B ist eine Querschnittsansicht entlang der in Fig.3A gezeigten Schnittlinie I-I' gezeigt. Die Interdigitalelektroden-Anordnung 300 enthält periodische, nebeneinander angeordnete Elektroden-Komponenten der Elektrodenstrukturen 302, 303.

Zur Erklärung des Prinzips der Funktionsweise der Interdigitalelektroden-Anordnung 300 wird bezugnehmend auf Fig.4A, Fig.4B ein erster Teilbereich 304 der Interdigitalelektroden-Anordnung 300 beschrieben.

Der erste Teilbereich 304 ist in Fig.4A als Querschnittsansicht in einem ersten Betriebszustand gezeigt, in Fig.4B als Querschnittsansicht in einem zweiten Betriebszustand.

Auf den Elektrodenstrukturen 302, 302 sind jeweils Fängermoleküle 400 immobilisiert. Für die Elektrodenstrukturen 302, 302 wird vorzugsweise Gold-Material verwendet, so dass das Immobilisieren der Fängermoleküle 400 unter Verwendung der aus der Biochemie bekannten besonders vorteilhaften Gold-Schwefel-Kopplung realisiert wird, indem beispielsweise eine Thiol-Endgruppe (SH-Gruppe) der Fängermoleküle 400 mit den Gold-Elektroden 302, 303 chemisch gekoppelt wird.

Oberhalb der Sensor-Elektroden 302, 303 befindet sich während des aktiven Sensorbetriebs ein zu untersuchender, elektrolytischer Analyt 401, der wiederum auf das Vorhandensein zu erfassender Partikel 402 (beispielsweise bestimmter DNA-Moleküle) untersucht werden soll. Eine Hybridisierung, das heißt eine Anbindung von DNA-Strängen 402

an die Fänger­moleküle 400 erfolgt nur dann, wenn die Fänger­moleküle 400 und die DNA-Stränge 402 gemäß dem Schlüssel-Schloss-Prinzip zueinander passen (vgl. Fig.4B). Ist dies nicht der Fall, so erfolgt keine Hybridisierung. Die Spezifität des Sensors leitet sich also aus der Spezifität der Fänger­moleküle 400 ab.

Der elektrische Parameter, der bei dieser Messung ausgewertet wird, ist die Impedanz 403 zwischen den Elektroden 302, 303, die in Fig.4A, Fig.4B schematisch dargestellt ist. Infolge einer erfolgten Hybridisierung verändert sich der Wert der Impedanz, da die zu erfassenden DNA-Partikel 402 und die Fänger­moleküle 400 aus einem Material bestehen, das von dem Material des Elektrolyten abweichende elektrische Eigenschaften aufweist und nach der Hybridisierung der Elektrolyt anschaulich aus dem die Elektroden 302, 303 umgebenden Volumen verdrängt wird.

In Fig.5 ist ein zweiter Teilbereich 305 der Interdigitalelektroden-Anordnung 300 in einer Querschnittsansicht gezeigt. Der zweite Teilbereich 305 repräsentiert einen größeren Teilbereich der Interdigitalelektroden-Anordnung 300 als der in Fig.4A, Fig.4B dargestellte erste Teilbereich 304. In Fig.5 ist schematisch der Verlauf der elektrischen Feldlinien 500 zwischen jeweils benachbarten Elektrodenstrukturen 302, 303 gezeigt. Wie in Fig.5 ferner gezeigt, sind die Feldverläufe innerhalb eines jeweiligen durch zwei Symmetrielinien 501 gedachten Bereichs periodisch, so dass die in Fig.4A, Fig.4B gezeigte Betrachtung zweier unmittelbar benachbarter Elektrodenstrukturen 302, 303 ausreichend ist. Ferner ist in Fig.5 für jede der Elektrodenstrukturen 302, 303 schematisch ein Bedeckungsbereich 502 gezeigt, der die auf den Elektrodenstrukturen 301, 302 immobilisierten Fänger­moleküle und möglicherweise mit diesen hybridisierte zu erfassende Partikel darstellt. Anschaulich ist aus der in Fig.5 gezeigten Darstellung verständlich, dass der Verlauf der

Feldlinien 500 aufgrund eines Hybridisierungs-Ereignisses signifikant beeinflusst wird, da die physikalisch-chemischen Eigenschaften insbesondere des Bedeckungsbereichs 502 verändert werden.

5

Es ist ferner anzumerken, dass ergänzend oder alternativ in Bereichen zwischen Elektroden 302, 303 Fängermoleküle vorgesehen sein können. Bei Hybridisierungsereignissen zwischen in Bereichen zwischen den Elektroden angebrachten Fängermolekülen und zu erfassenden Partikeln verändern sich wiederum die elektrischen Eigenschaften der Elektroden.

10

In Fig.6 ist schematisch ein vereinfachtes Ersatzschaltbild 600 des in Fig.4A gezeigten ersten Teilbereichs 304 der Interdigitalelektroden-Anordnung 300 gezeigt.

15

Das Ersatzschaltbild 600 zeigt eine variable erste Kapazität 601 C_M , deren Wert von dem Maß einer an der Elektrodenstruktur 302 erfolgten Hybridisierung abhängig ist. Zu dieser ist ein variabler erster ohmscher Widerstand 602 R_M parallel geschaltet. Anschaulich repräsentieren die Komponenten 601, 602 die elektrischen Eigenschaften des Umgebungsbereichs der ersten Elektrodenstruktur 302. Ferner ist eine variable zweite Kapazität 603 C_E und ein dazu parallel geschalteter variabler zweiter ohmscher Widerstand 604 R_E gezeigt, welche die elektrischen Eigenschaften des Analyten 401 repräsentieren. Darüber hinaus ist eine die elektrischen Eigenschaften des Umgebungsbereichs der zweiten Elektrodenstruktur 303 repräsentierende, variable dritte Kapazität 605 C_M und ein zu dieser parallel geschalteter variabler dritter ohmscher Widerstand 606 R_M gezeigt. Wie ferner in Fig.6 gezeigt, ist die Parallelschaltung aus Komponenten 601, 602, die Parallelschaltung aus Komponenten 603, 604 und die Parallelschaltung aus Komponenten 605, 606 seriell geschaltet. Die Komponenten 601 bis 606 sind variabel dargestellt, um zu verdeutlichen, dass infolge eines Sensorereignisses sich deren Werte verändern.

20

25

30

5

Um den Wert der Impedanz zu ermitteln, wird an eine der Elektroden 302, 303 eine Wechselspannung V_{char} angelegt, wie in dem in Fig.7A gezeigten Ersatzschaltbild 700 des ersten Teilbereichs 304 gezeigt. Die Wechselspannung V_{char} wird unter Verwendung einer Wechselspannungsquelle 702 bereitgestellt. Der durch die Anordnung fließende Strom I_{mess} wird unter Verwendung des Amperemeters 701 erfasst. Die Komponenten 701, 702 sind zueinander seriell geschaltet und sind zwischen der Parallelschaltung aus Komponenten 605, 606 und dem elektrischen Massepotential 703 geschaltet. Das an den Elektroden 302, 303 resultierende Wechselstromsignal I_{mess} wird gemeinsam mit der angelegten Wechselspannung V_{char} ausgewertet, um die Impedanz zu ermitteln. Alternativ kann auch an beide Elektroden 302, 303 jeweils ein Signal, das heißt eine elektrische Spannung, angelegt werden, die Signale sind dann gegenphasig.

Die in Fig.7B gezeigte Version eines vereinfachten Ersatzschaltbildes 710 unterscheidet sich von dem in Fig.7A gezeigten Ersatzschaltbild 700 darin, dass die Elemente C_M 601, 605 bzw. R_M 602, 606 zu einer ersten effektiven Kapazität 711 bzw. zu einem ersten effektiven ohmschen Widerstand 712 zusammengefasst sind.

Der Abstand der Elektroden 302, 303 zueinander liegt typischerweise im Sub- μm -Bereich. Gemäß der Interdigitalelektroden-Anordnung 300 sind eine Vielzahl von Elektrodenkomponenten (anschaulich Finger) der Elektrodenstrukturen 302 bzw. 303 parallel angeordnet. In [3] bis [6] werden aus Gründen der Fluidik kreisförmige Anordnungen verwendet. Die äußeren Abmessungen bzw. der Durchmesser solcher Einzelsensoren liegt im Bereich mehrerer Hundert μm bis in den einstelligen mm-Bereich.

Bezüglich der anregenden Wechselspannung V_{char} ist zu beachten, dass deren effektiver Mittelwert bzw. deren

Scheitelwert einen bestimmten Maximalwert nicht überschreiten soll. Bei Überschreitung eines solchen Maximalwerts werden die bio- bzw. elektrochemischen Rahmenbedingungen verletzt, die den Betrieb solcher Sensoren ermöglichen. Überschreitet
5 das Elektroden-Potential (das auf das elektrische Potential des Elektrolyten bezogen ist) einen oberen Schwellwert, so können bestimmte Stoffe in einem Umgebungsbereich einer Elektrode oxidiert werden. Unterschreitet das elektrische
10 Potential (das auf das elektrische Potential des Elektrolyten bezogen ist) einen unteren Schwellwert, werden dort Stoffe reduziert. Eine unerwünschte Oxidation oder Reduktion kann unter anderem dazu führen, dass die chemischen Bindungen, die bei der Immobilisierung und Hybridisierung eingegangen
15 werden, aufgebrochen werden. Ferner kann Elektrolyse an den Sensor-Elektroden einsetzen, so dass die Elektrolyseprodukte das für den Betrieb der Sensoren erforderliche chemische Milieu aus dem erforderlichen Gleichgewicht bringen bzw. zu Gasbildung führen. Die Absolutwerte der kritischen Potentiale hängen von der Zusammensetzung und dem
20 Konzentrationsverhältnis und der chemischen Umgebung der Elektroden ab (beispielsweise Immobilisierungsschicht, Analyt, etc.).

Typische Werte für die anregende Spannung liegen im Bereich
25 einiger 10mV bis maximal um 100mV. Dies ist eine wichtige Rahmenbedingung für den Betrieb solcher Sensoren, da das resultierende Messsignal (Stromstärke I_{mess}) hinsichtlich seiner Größe näherungsweise direkt proportional der angelegten Spannung ist.

30

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.8 bis Fig.10 ein zweites Prinzip eines labelfreien elektrischen Sensors beschrieben, wie es aus [7] bis [9] bekannt ist.

15 Gemäß diesem zweiten Ansatz wird jeweils eine flächige Elektrode für den Nachweis einer Spezies verwendet, das heißt für die Immobilisierung von Fängermolekülen und zum

Hybridisieren mit zu erfassenden Partikeln. Ferner wird ein Wechselspannungssignal direkt an einen elektrisch leitfähigen Analyten angelegt. Bei diesen Verfahren erfolgt das Anlegen der Wechselspannung und das gegebenenfalls erforderliche
5 zusätzliche Anlegen eines Gleichstrom-Offsets unter Verwendung einer sogenannten Gegen- oder Referenzelektrode, welche eine niederohmige, unter wechselnden elektrochemischen Bedingungen stets definierte, in ihren elektrischen Eigenschaften konstante elektrische Kopplung mit dem
10 Elektrolyten bewerkstelligt. Eine solche Referenzelektrode ist üblicherweise aus einem anderen Material (beispielsweise Silber/Silberchlorid) hergestellt als die Elektroden, die zum Immobilisieren der Fängermoleküle genutzt werden und daher häufig aus Gold-Material hergestellt sind. Die Verwendung
15 unterschiedlicher Materialien resultiert aus den unterschiedlichen elektrochemischen Anforderungen an die beiden Elektroden-Materialien.

In Fig.8A, Fig.8B ist eine Sensor-Anordnung 800 gemäß diesem
20 zweiten Ansatz gezeigt. Fig.8A zeigt eine Draufsicht der Sensor-Anordnung 800, in Fig.8B ist eine Querschnittsansicht entlang einer Schnittlinie II-II' aus Fig.8A gezeigt.

Wie in Fig.8A gezeigt, ist auf einem Silizium-Substrat 801
25 eine Mehrzahl von Sensor-Feldern 802 und eine gemeinsame Referenzelektrode 803 angeordnet. Auf der Oberfläche jedes Sensor-Feldes 802 ist ein aktiver Bereich 805 vorgesehen, auf dem Fängermoleküle immobilisiert sind, zum Hybridisieren mit zu erfassenden komplementären Partikeln. In die Sensor-
30 Anordnung 800 ist ein Analyt 804 eingefüllt. Bei der Sensor-Anordnung 800 ist ein Silizium-Substrat 801 verwendet, allerdings sind die elektrischen Eigenschaften des Siliziums nicht ausgenutzt, um eine leistungsfähige integrierte Elektronik darin auszubilden.

35

In Fig.9 ist ein Ersatzschaltbild 900 eines Teilbereichs 806 der Sensor-Anordnung 800 gezeigt. Dieses zeigt eine variable

erste Kapazität 901 C_M , welche die Kapazität des Umgebungsbereichs des Sensor-Feldes 802 darstellt. Ferner ist ein zu dieser parallel geschalteter variabler erster ohmscher Widerstand 902 R_M gezeigt, der den ohmschen Widerstand des
5 Umgebungsbereichs des Sensor-Feldes 802 darstellt. Eine variable zweite Kapazität 903 C_E und ein zu dieser parallel geschalteter variabler zweiter ohmscher Widerstand R_E 904 repräsentieren die elektrischen Eigenschaften des Analyten 804.

10

Ferner ist in **Fig.10** ein weiteres Ersatzschaltbild 1000 des Teilbereichs 806 der Sensor-Anordnung 800 gezeigt. Diese zeigt zusätzlich zu den in Fig.9 gezeigten Komponenten eine Wechselspannungsquelle 1002, mittels der eine Wechselspannung
15 anlegbar ist, und zeigt ein Amperemeter 1001 zum Erfassen eines Messstroms I_{mess} . Die parallel geschalteten Komponenten 1001, 1002 sind zwischen das elektrische Massepotential 1003 und die Parallelschaltung aus Komponenten 903, 904 geschaltet.

20

In der Biochemie stehen häufig nur sehr geringe Probenvolumina zur Verfügung. In diesem Fall ist die Verwendung der Sensor-Anordnung 800 nachteilhaft, da die Gegenelektrode 803 nur sehr aufwändig oder gar nicht in
25 miniaturisierter Form bereitgestellt werden kann. Sie wird häufig durch ein chloriertes Silberröhrchen realisiert.

30

Bei den beschriebenen, aus dem Stand der Technik bekannten Sensor-Anordnungen tritt beim Betrieb bzw. der Auswertung von
Messsignalen das Problem auf, dass die Impedanz zwischen den Elektroden nicht ausschließlich kapazitive Anteile aufweist, sondern eine relativ komplexe, zusammengesetzte Größe ist. Eine wesentliche Ursache dafür liegt darin begründet, dass an der Messelektrode, die in direktem elektrischem
5 (galvanischem) Kontakt zum Elektrolyten steht, stets ein elektrochemischer Umsatz stattfindet, der nur genau dann im Gleichgewicht ist, wenn sich das elektrische Potential der

Elektrode gegenüber dem Elektrolyten frei einstellen kann. Jede Auslenkung dieses elektrischen Potentials hat automatisch einen Nettoumsatz an Material an den Elektroden zur Folge, der messtechnisch als näherungsweise ohmsche Leitfähigkeit in Erscheinung tritt. Das Immobilisieren von Fänger-molekülen beeinflusst grundsätzlich den Material-Umsatz an der Elektrodenoberfläche, da dadurch die Elektrode teilweise bedeckt wird, und aufgrund von spezifischen elektrischen Eigenschaften der Moleküle (beispielsweise aufgrund der Tatsache, dass DNA-Moleküle häufig als Polyanionen vorliegen). Dies erschwert die messtechnische Auswertung der erfassten Sensorsignale. Deshalb wird versucht, die Messung derart zu gestalten, dass nur der in den angegebenen Ersatzschaltbildern von der Hybridisierung abhängige Wert der Elektrodenkapazität C_E ermittelt wird. Alternativ können Betrag und Phase der Impedanz als Funktion der anregenden Frequenz gemessen werden, so dass im Idealfall alle Parameter aus dem resultierenden Bode-Diagramm ermittelt werden können. Diese Vorgehensweise ist allerdings sehr aufwändig.

Eine Möglichkeit, verbessert auswertbare Signale zu erhalten, besteht in der Verwendung eines sogenannten Lock-in-Verstärkers zum Erfassen des Sensorsignals. Dieses Prinzip wird im Weiteren anhand der in Fig.9, Fig.10 gezeigten Ersatzschaltbilder 900, 1000 erläutert.

Mit Hilfe einer Lock-in-Messeinrichtung wird eine Wechselspannung V_{char} mit einer Frequenz f über die Gegenelektrode 803, welche eine niederohmige Verbindung zum Elektrolyten 804 gewährleistet, an den Elektrolyten 804 angelegt. Dann können der Imaginärteil und der Realteil des sich aus den Elementen C_M , R_M , C_E und R_E ergebenden komplexen Gesamtstroms I_{mess} gemessen werden.

Unter der Annahme, dass der Betrag des komplexen Widerstandsanteils des Elektrolyten 804, nämlich $1/(2\pi f C_E)$,

wesentlich größer ist als der Betrag des rein ohmschen Anteils R_E , ergibt sich der gemessene Strom zu:

$$I_{\text{mess}} = V_{\text{char}} \times \frac{1}{R_E + \frac{R_M \times \frac{1}{j2\pi f C_M}}{R_M + \frac{1}{j2\pi f C_M}}} \quad (1)$$

5

Der Imaginärteil des Stroms beträgt:

$$\text{Im}(I_{\text{mess}}) = V_{\text{char}} \times \frac{2\pi f C_M}{\left(\frac{R_E}{R_M} + 1\right)^2 + 4\pi^2 f^2 C_M^2 R_E^2} \quad (2)$$

10 Unter der weiteren Annahme, dass der ohmsche Widerstand des Elektrolyten R_E wesentlich geringer ist als der Kehrwert des parasitären Sensorparalleleitwerts R_M , das heißt wenn $R_M \gg R_E$ gilt, und unter der Annahme, dass die Frequenz f hinreichend gering gewählt wird, so dass

15

$$4\pi^2 f^2 C_M^2 R_E^2 \ll 1 \quad (3)$$

erfüllt ist, so kann für Gleichung (2) näherungsweise die einfache Beziehung

20

$$\text{Im}(I_{\text{mess}}) = V_{\text{char}} \times 2\pi f C_M \quad (4)$$

angegeben werden. Gleichung (4) besagt anschaulich, dass der mittels des Lock-in-Verfahrens bestimmte Imaginärteil des Stroms linear von der Sensorkapazität C_M abhängt.

25

Nur unter diesen Bedingungen beinhaltet die genaue Änderung von C_M die gesuchte Information.

10 Die Notwendigkeit, Gleichung (3) ausreichend gut zu erfüllen, begrenzt die Wahl der Messfrequenz nach oben. Allerdings ist die freie Wahl einer nicht allzu niedrigen Frequenz wünschenswert, da gemäß Gleichung (4) die Größe des

auszuwertenden Messsignals proportional mit der Frequenz ansteigt. Um auch bei den niedrigen Frequenzen und den Vorgaben für die Größenordnung der Spannung V_{char} ein gut auswertbares Signal gemäß Gleichung (4) zu erhalten, müssen
5 entweder großflächige Sensoren, die zu großen Werte für die Sensorkapazität C_M führen, oder hochempfindliche Verstärker verwendet werden, was aufwändig ist.

Der Erfindung liegt das Problem zugrunde, eine Sensor-
10 Anordnung gemäß dem Impedanz-Verfahren bereitzustellen, bei der selbst Signale mit kleinen Amplituden ausreichend sicher erfasst und ausgewertet werden können, und bei der das Verwenden eines Labels entbehrlich ist.

15 [10] offenbart das Detektieren von molekularen Wechselwirkungen zwischen biologischen Molekülen unter Verwendung elektronischer Verfahren wie der AC-Impedanzmessung.

20 [11] offenbart einen Sensor für einen Analyten mit einer Arbeitselektroden-Anordnung, die eine Mikroelektroden-Anordnung aufweist. Jede Mikroelektrode ist mit einer Schicht eines redoxzustandsabhängigen leitfähigen organischen Polymers versehen.

25 [12] offenbart ein Verfahren zum Identifizieren und/oder Analysieren biologischer Substanzen, die in einer leitfähigen Lösung enthalten sind.

30 Das Problem wird gelöst durch eine Sensor-Anordnung und durch ein Verfahren zum Betreiben einer Sensor-Anordnung mit den Merkmalen gemäß den unabhängigen Patentansprüchen.

Die erfindungsgemäße Sensor-Anordnung gemäß einem ersten
35 Aspekt der Erfindung weist ein Substrat und mindestens drei Sensor-Elektroden auf dem Substrat auf, wobei auf zumindest einem Teil der Sensor-Elektroden Fängermoleküle

immobilisierbar sind, die derart eingerichtet sind, dass zu erfassende Partikel mit ihnen hybridisieren können. Ferner sind die Sensor-Elektroden derart auf dem Substrat angeordnet, dass in einem Betriebszustand, in dem eine

5 elektrisch leitfähige Substanz in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, die Sensor-Elektroden mittels der elektrisch leitfähigen Substanz miteinander gekoppelt sind. Ferner enthält die Sensor-Anordnung einen Steuer-Schaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass mit ihm an eine ausgewählte

10 Sensor-Elektrode ein erstes elektrisches Signal anlegbar ist, und dass simultan an mindestens zwei der anderen Sensor-Elektroden ein zweites elektrisches Signal anlegbar ist, wobei das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich veränderliches elektrisches Signal und/oder das zweite

15 elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches elektrisches Signal ist. Die Sensor-Anordnung enthält ferner eine Erfass-Einrichtung, die derart eingerichtet ist, dass in einem ersten Betriebszustand, in dem eine Referenzflüssigkeit in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, ein Referenzwert

20 eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten Sensor-Elektrode erfasst wird. In einem zweiten

25 Betriebszustand, in dem ein möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisender Analyt in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, wird ein Sensorwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal

30 resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten Sensor-Elektrode erfasst. Ein Auswerte-Schaltkreis der Sensor-Anordnung ist derart eingerichtet, dass er basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode

35 ein Hybridisierungs-Ereignis erfolgt ist.

Ferner ist erfindungsgemäß ein Verfahren zum Betreiben einer Sensor-Anordnung mit den oben genannten Merkmalen bereitgestellt. Gemäß dem Verfahren wird an eine ausgewählte Sensor-Elektrode ein erstes elektrisches Signal angelegt und
5 wird simultan an mindestens zwei der anderen Sensor-Elektroden ein zweites elektrisches Signal angelegt, wobei das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich veränderliches elektrisches Signal und/oder das zweite elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches
10 elektrisches Signal ist. In einem ersten Betriebszustand, in dem eine Referenzflüssigkeit in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, wird ein Referenzwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal
15 resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten Sensor-Elektrode erfasst. Ferner wird in einem zweiten Betriebszustand, in dem ein möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisender Analyt in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, ein Sensorwert eines
20 aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals einer ausgewählten Sensor-Elektrode erfasst. Darüber hinaus wird basierend auf dem Referenzwert
25 und dem Sensorwert ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode ein Hybridisierungsereignis erfolgt ist.

Eine Grundidee der Erfindung ist darin zu sehen, dass eine Sensor-Anordnung mit einer Vielzahl von Sensor-Elektroden auf
30 einem Substrat bereitgestellt ist. Vor und nach einem möglicherweise stattfindenden Sensorereignis (beispielsweise einer Hybridisierung zwischen Fängermolekülen und in einem Analyten befindlichen DNA-Halbsträngen) wird an eine ausgewählte der Elektroden ein elektrisches Wechselsignal
5 (beispielsweise eine Wechselspannung oder ein Wechselstrom angelegt), und es wird ein aus dem ersten Wechselsignal resultierendes zweites Wechselsignal (ein elektrischer Strom

bzw. eine elektrische Spannung) erfasst. Da sich infolge eines Sensorereignisses der Wert der Impedanz, insbesondere der Wert der Kapazität, zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode und zumindest einem Teil der anderen Sensor-Elektroden charakteristisch verändert, kann aus der
5 Veränderung des zweiten Wechselsignals auf das Auftreten eines Hybridisierungs-Ereignisses oder eines sonstigen Sensorereignisses geschlossen werden. Zumindest zwei der nicht ausgewählten Sensor-Elektroden sind auf ein
10 elektrisches Referenzpotential gebracht.

Alternativ zu einem konstanten Referenzpotential kann an die anderen Sensor-Elektroden auch ein zu dem Potential der ausgewählten Sensor-Elektrode gegenphasiges Signal angelegt
15 werden.

Anschaulich wird vorgeschlagen, eine Array-Konfiguration mit einer Vielzahl von Sensor-Elektroden zu verwenden, wobei typische Flächen der Sensor-Elektroden im Bereich einiger
20 weniger $100\mu\text{m}^2$ bis zu einigen $10000\mu\text{m}^2$ liegen. Auf den Sensor-Elektroden werden positionsspezifisch bekannte Fängermoleküle, beispielsweise unter Verwendung von Mikrodispensiertechniken, aufgebracht und immobilisiert. Das Verwenden einer Referenzelektrode, wie oben bezugnehmend auf
25 Fig.8A bis Fig.10 beschrieben, ist erfindungsgemäß vermieden. Folglich entfällt auch die Notwendigkeit eines speziellen, problematischen Elektrodenmaterials für eine solche Referenzelektrode.

30 Zum Charakterisieren des Zustands einer bestimmten Sensor-Elektrode wird an dieser ausgewählten Sensor-Elektrode vorzugsweise eine Wechselspannung angelegt, und es wird an dieser Sensor-Elektrode ein aus der Wechselspannung resultierender Wechselstrom erfasst. An zumindest zwei der
35 anderen Elektroden wird ein elektrisches Massepotential oder eine Referenzspannung angelegt. Als Referenzspannung kann der Gleichspannungs-Mittelwert der an der ausgewählten Sensor-

Elektrode angelegten Wechselspannung verwendet werden, das heißt der zeitlich gemittelte Wert der Wechselspannung.

Anschaulich ist erfindungsgemäß eine neuartige Array-
5 Architektur, eine neue Ansteuerung und eine neue Möglichkeit zum Auswerten der Sensor-Elektroden geschaffen.

Das Realisieren solcher Arrays auf einem Halbleiterchip als Substrat bietet den Vorteil, dass eine Sensor-Anordnung mit
10 einer wesentlich höheren Anzahl einzelner Sensor-Elektroden bei verringerter Fläche realisierbar ist. Dieser Vorteil liegt zum einen in der wesentlich höheren Anzahl von Tests, die mit einer solchen Sensor-Anordnung zeitlich parallel durchführbar sind, zum anderen in der wesentlich höheren
15 Anzahl von Parametern, die parallel charakterisiert werden können. Ferner kann das Volumen von chemischen Reagenzien verringert werden, die für den Betrieb von solchen Sensor-Anordnungen benötigt werden. Insbesondere bei biochemischen Anwendungen sind die chemischen Reagenzien ein sehr wichtiger
20 Kostenfaktor, womit die Betriebskosten verringert werden.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass eine wesentlich kleinere Fläche für die Sensor-Elektroden verwendet werden kann, verglichen mit den Elektrodenkonfigurationen gemäß dem
25 Stand der Technik. Die durch die geringere Sensorfläche der einzelnen Sensoren bedingte geringere Signalamplitude auf aktiven Halbleiterchips ist kein Nachteil gegenüber einer passiven Realisierung, da bei einer integrierten Sensor-Anordnung dieses Signal "On-Chip" mit Hilfe von Schaltungen
30 verstärkt werden können, die zum Beispiel unterhalb der Sensor-Elektroden in dem Substrat integriert sind. Somit sind solche Chips in der Lage, ein besseres Signal-Rauschverhältnis der auszuwertenden Sensorsignale zu liefern. Insbesondere ist die Toleranz solcher Chips gegenüber von
35 außen eingekoppelten Störsignalen wesentlich größer als im Falle der Verwendung passiver elektrischer Sensor-Arrays, bei denen vergleichsweise lange elektrische Leitungen mit dem

Messequipment gekoppelt werden müssen. Auf diesen Leitungen laufende Signale sind aufgrund ihrer geringen Amplitude empfindlich gegenüber Störungen, die in die Leitungen einkoppeln.

5

Ein weiterer Vorteil insbesondere im Vergleich zu der bezugnehmend auf Fig.8 bis Fig.10 beschriebenen Referenzelektroden-Anordnung ist, dass die technologischen Anforderungen an die einzusetzenden Materialien weitaus
10 geringer sind. Insbesondere wird die Notwendigkeit des Bereitstellens einer Referenzelektrode, die häufig als Silber/Silberchlorid-Elektrode realisiert ist, zur Herstellung eines elektrochemischen Referenzpotentials bezüglich den Elektroden vermieden. Ein solche
15 Referenzelektrode ist insbesondere bei elektrochemischen Sensoren (z.B. Redox-Recycling-Sensoren) erforderlich, nicht hingegen bei Impedanzverfahren. Dies ist ein signifikanter Vorteil für die Realisierung solcher Sensor-Anordnungen auf aktiven Halbleiterchips (beispielsweise MOS-Chips), da die
20 Integration neuer und zusätzlicher Materialien in einen Halbleiter-Herstellungsprozess mit hohen Kosten und hohem Entwicklungsaufwand verbunden ist. Aus Gründen der Kontaminationsgefahr durch derartige Materialien oder aber, da die Prozessierungsbedingungen dieser Materialien nicht mit
25 dem Herstellungsprozess der integrierten Schaltung verträglich sind (da sie zum Beispiel zu einer Schädigung der in der Prozessabfolge bereits zuvor hergestellten integrierten Bauelemente, elektrischen Kopplungsmittel, und Isolationsschichten führen), scheidet die Integration dieser
30 Materialien grundsätzlich aus.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung insbesondere gegenüber der Interdigitalelektroden-Anordnung von Fig.3A, Fig.3B liegt darin, dass die Sensor-Elektroden
5 der erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung bei gleicher Gesamtfläche ein deutlich größeres Signal liefern als die Konfiguration mit den Interdigitalelektroden. Dies liegt

daran, dass die gesamte Sensorfläche als aktive Elektrodenfläche verwendet werden kann. Im Umkehrschluss bedeutet dies aber auch, dass bei einer gegebenen Anforderung an die Amplitude des Sensorsignals die Sensorfläche kleiner gemacht werden kann. Dies führt zu einer geringeren Flächenanforderung für die Schaltungstechnik bzw. zu einer höheren Leistungsfähigkeit der ansteuernden Schaltungen. Bevorzugte Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

10

Die Sensor-Anordnung kann derart eingerichtet sein, dass für zumindest einen Teil der Sensor-Elektroden sequentiell jeweils für eine ausgewählte Sensor-Elektrode ermittelt wird, ob an der jeweils ausgewählten Sensor-Elektrode ein Hybridisierungsereignis erfolgt ist. Mit anderen Worten kann sequentiell eine Mehrzahl von Sensor-Elektroden nacheinander ausgewählt werden und ermittelt werden, ob an dieser Sensor-Elektrode ein Sensorereignis stattgefunden hat.

15

Die Sensor-Anordnung kann ferner derart eingerichtet sein, dass für jede ausgewählte Sensor-Elektrode ermittelt wird, in welcher Quantität an der ausgewählten Sensor-Elektrode Hybridisierungsereignisse erfolgt sind. Die erfindungsgemäße Sensor-Anordnung ist daher sowohl für qualitative als auch für quantitative Analysen verwendbar.

25

Die Sensor-Elektroden können im Wesentlichen matrixförmig auf der Oberfläche des Substrats angeordnet sein.

30

Ferner können die Sensor-Elektroden zu einer Mehrzahl von Sensor-Gruppen gruppiert oder kompartimentiert sein derart, dass jede Sensor-Gruppe wahlweise separat von den anderen Sensor-Gruppen oder gemeinsam mit zumindest einem Teil der anderen Sensor-Gruppen betreibbar ist. Dadurch ist es erfindungsgemäß ermöglicht, für eine Analyse, für die nicht alle auf einer Sensor-Anordnung vorgesehenen Sensor-Elektroden erforderlich sind, nur einen ausreichend großen

35

Teil der Sensor-Elektroden zu verwenden. Dadurch können Kosten eingespart werden.

Die Sensor-Elektrode ist vorzugsweise quadratisch,
5 rechteckförmig, kreisförmig, ellipsenförmig, wabenförmig oder achteckig. Die Sensor-Elektrode kann auch aus einer Mehrzahl von nicht zusammenhängenden Bereichen (anschaulich Segmenten) zusammengesetzt sein, wobei vorzugsweise die einzelnen Bereiche einer Sensor-Elektrode mit denselben Fängermolekülen
10 belegt sind und elektrisch gekoppelt sind.

Insbesondere kann die Sensor-Anordnung als integrierter Schaltkreis eingerichtet sein, wodurch insbesondere die Vorteile der Silizium-Mikrotechnologie genutzt werden können.
15 Es ist allerdings zu betonen, dass die erfindungsgemäßen Sensor-Anordnungen nicht notwendigerweise als integrierter Schaltkreis eingerichtet sein müssen.

Das Substrat kann ein Halbleiter-Substrat (zum Beispiel ein Silizium-Substrat, Silizium-Wafer oder Silizium-Chip), ein
20 Keramik-Substrat, ein Glas-Substrat und ein Plastik-Substrat sein.

Das erste und/oder das zweite zeitlich veränderliche
25 elektrische Signal kann eine zeitlich veränderliche elektrische Spannung und das dritte zeitlich veränderliche elektrische Signal kann ein zeitlich veränderlicher elektrischer Strom sein. Alternativ kann das erste und/oder das zweite zeitlich veränderliche elektrische Signal ein
30 zeitlich veränderlicher elektrischer Strom und das dritte zeitlich veränderliche elektrische Signal eine zeitlich veränderliche elektrische Spannung sein.

Die Zeitabhängigkeit des ersten und/oder des zweiten zeitlich
35 veränderlichen elektrischen Signals und/oder die Zeitabhängigkeit des dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals kann eine mathematische Sinus-Funktion

(oder Kosinus-Funktion), eine Rechteck-Funktion, eine Sägezahn-Funktion, eine Dreieck-Funktion oder eine Sprung-Funktion sein. Wichtig ist, dass das erste bzw. das zweite zeitlich veränderliche elektrische Signal über die Zeit
5 hinweg veränderlich ist.

Bei der Sensor-Anordnung kann der Steuer-Schaltkreis derart eingerichtet ist, dass das erste elektrische Signal ein
10 erstes zeitlich veränderliches elektrisches Signal ist und das zweite elektrische Signal ein konstantes Referenzpotential ist. Mit anderen Worten kann an die ausgewählte Sensor-Elektrode ein zeitlich veränderliches elektrisches Signal (z.B eine Wechselspannung) angelegt sein,
15 wohingegen an zumindest zwei der anderen Sensor-Elektroden ein konstantes elektrisches Potential angelegt sein kann.

Alternativ kann bei der Sensor-Anordnung der Steuer-Schaltkreis derart eingerichtet ist, dass das zweite
20 elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches elektrisches Signal ist und das erste elektrische Signal ein konstantes Referenzpotential ist. Mit anderen Worten kann an die ausgewählte Sensor-Elektrode ein konstantes elektrisches Potential angelegt sein, wohingegen an zumindest zwei der anderen Sensor-Elektroden ein zeitlich veränderliches
25 elektrisches Signal (z.B eine Wechselspannung) angelegt sein kann.

Gemäß einer weiteren Alternative kann das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich veränderliches elektrisches Signal
30 sein und kann das zweite elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches elektrisches Signal sein, wobei das erste und das zweite zeitlich veränderliche elektrische Signal zueinander gegenphasig sind. In diesem Fall kann zum Beispiel an alle Sensor-Elektroden eine jeweilige
35 Wechselspannung angelegt sein, wobei die Wechselspannung an der ausgewählten Sensor-Elektrode zu der die Wechselspannung

an den anderen Sensor-Elektroden (oder zumindest eines Teils davon) gegenphasig ist.

Das elektrische Referenzpotential kann das Masse-Potential
5 sein oder ein Zeitmittelwert des ersten oder des zweiten
zeitlich veränderlichen elektrischen Signals. Verwendet man
als elektrisches Referenzpotential der nicht ausgewählten
Sensor-Elektroden zum Beispiel den Zeitmittelwert des ersten
10 zeitlich veränderlichen elektrischen Signals (beispielsweise
einer Sinus-Wechselspannung), so sind störende
elektrochemische Umsätze an Elektroden, (das heißt
Oxidations- bzw. Reduktionsvorgänge) vermieden. Infolge
solcher Oxidations- oder Reduktionsvorgänge kann Material
unerwünschterweise in einem Umgebungsbereich der Sensor-
15 Elektroden abgeschieden werden, wodurch sich die elektrischen
Eigenschaften der Sensor-Elektroden verändern. Dadurch kann
die Messung negativ beeinflusst werden.

Bei der Sensor-Anordnung kann die Referenzflüssigkeit eine
20 andere Flüssigkeit als der Analyt sein und von zu erfassenden
Partikeln frei sein. Anschaulich wird gemäß dieser
Alternative zunächst eine von zu erfassenden Partikeln freie
Referenzflüssigkeit in die Sensor-Anordnung eingebracht und
der Referenzwert des dritten zeitlich veränderlichen
25 elektrischen Signals erfasst. Dann wird der Analyt, d.h. eine
von der Referenzflüssigkeit unterschiedliche, zu
untersuchende Flüssigkeit in die Sensor-Anordnung
eingebracht, wodurch Hybridisierungsereignisse ermöglicht
werden. Danach wird der Sensorwert des dritten zeitlich
30 veränderlichen elektrischen Signals erfasst.

Alternativ kann die Referenzflüssigkeit der Analyt sein, d.h.
Referenzflüssigkeit und Analyt können ein und dieselbe
Flüssigkeit sein. In beiden Betriebszuständen ist diese
35 Flüssigkeit in die Sensor-Anordnung eingefüllt. In diesem
Fall ist die Sensor-Anordnung derart eingerichtet, dass der
erste Betriebszustand ein erster Zeitraum ist, bei dem im

Wesentlichen noch keine Hybridisierungsereignisse
stattgefunden haben und der zweite Betriebszustand ein
zweiter Zeitraum, zeitlich nach dem ersten Zeitraum, ist, bei
dem im Wesentlichen alle Hybridisierungsereignisse
5 stattgefunden haben.

Hybridisierungsereignisse erfolgen in vielen Fällen mit
relativ langen Zeitkonstanten, z.B. in der Größenordnung von
Stunden. Wird ein Analyt in die Sensor-Anordnung eingebracht
10 und unmittelbar danach der Referenzwert des dritten zeitlich
veränderlichen elektrischen Signals erfasst, so sind zu
diesem Zeitpunkt anschaulich noch keine (oder unwesentlich
wenige) Hybridisierungsereignisse erfolgt. Nach einem
vorgebbaren Zeitraum, der so gewählt wird, dass innerhalb
15 dieses Zeitraums mögliche Hybridisierungsereignisse ablaufen
können, wird der Sensorwert des dritten zeitlich
veränderlichen elektrischen Signals erfasst.

Ferner kann die Sensor-Anordnung einen in dem Substrat
20 integrierten Analog/Digital-Wandler-Schaltkreis aufweisen,
der derart eingerichtet ist, dass er ein analoges zeitlich
veränderliches elektrisches Signal in ein digitales Signal
umwandelt und dem Auswerte-Schaltkreis bereitstellt. Ferner
kann die Sensor-Anordnung mit einer externen Versorgungs-
25 Einheit versehen sein, die derart eingerichtet ist, dass sie
dem Steuer-Schaltkreis elektrische Spannungssignale und/oder
elektrische Stromsignale bereitstellt. Darüber hinaus kann
ein in dem Substrat integrierter Digital-/Analog-Wandler-
Schaltkreis vorgesehen sein, der derart eingerichtet ist,
30 dass er ein digitales Spannungssignal und/oder Stromsignal
der externen Versorgungs-Einheit in ein analoges Signal
umwandelt und dem Steuer-Schaltkreis bereitstellt. Ferner
kann in dem Substrat ein Auswahl-Schaltkreis integriert sein,
der derart eingerichtet ist, dass er sequentiell jeweils eine
35 der Sensor-Elektroden auswählt. Hierfür kann beispielsweise
ein Enable/Disable-Eingang an Spannungsquellen zum Erzeugen
des ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals

vorgesehen sein, oder es kann eine der Sensor-Elektroden unter Verwendung eines Transistorschalters zu- bzw. abgeschaltet werden.

5 Die erfindungsgemäße Sensor-Anordnung ist insbesondere in Verbindung mit aktiven Silizium-Chips attraktiv, bei denen unterhalb jeder Elektrode elektrische Schaltungen zur Ansteuerung der Elektrode, zur Messung, Aufbereitung und Vorverarbeitung des Sensorsignals angeordnet sind. Auf
10 derartigen Chips kann ferner die Ansteuerung der Chips und der Transfer der Messdaten über eine rein digitale, d.h. fehlerrobuste Schnittstelle zu externen Geräten erfolgen. Die auf dem Chip vorgesehenen Schaltungen können z.B. Analog-/ Digital-Wandler sein, die das von den Sensorschaltungen in
15 vorverstärkter bzw. vorverarbeiteter Form gelieferte Signal in ein digitales Signal umsetzen. Ferner können Digital-/ Analog-Wandler vorgesehen sein, die von externen Geräten in digitaler Form kodierte Signale in Analogsignale umsetzen, die für den Betrieb der Sensoren benötigt werden
20 (beispielsweise eine Wechselspannung). Darüber hinaus können Logik-Schaltungen vorgesehen sein, die von externen Geräten in digitaler Form gelieferte Signale zur Ansteuerung des Chips (beispielsweise zur Auswahl einer Position) in geeignete Chip-interne Steuersignale konvertieren. Eine
25 solche Konfiguration ist vorteilhaft, da die Ansteuerung der Sensoren mit Analog-Signalen und der Transport der empfindlichen Analog-Messsignale nicht über lange Zuleitungen erfolgt. Dadurch ist die Störempfindlichkeit der Chips und der Rauschanteil im Messsignal erheblich vermindert, da die
30 empfindlichen Analog-Signale den Chip nicht verlassen müssen.

Ferner können auf mindestens einer der Sensor-Elektroden Fängermoleküle immobilisiert sein. Insbesondere können auf unterschiedlichen Sensor-Elektroden unterschiedliche
35 Fängermoleküle immobilisiert sein, so dass ein Analyt auf das Vorhandensein unterschiedlicher zu erfassender Partikel getestet werden kann.

Die Sensor-Anordnung kann insbesondere als Biosensor-Anordnung, weiter insbesondere als DNA-Sensor-Anordnung eingerichtet sein.

5

Der Auswerte-Schaltkreis kann derart eingerichtet sein, dass er basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert des dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals, und basierend auf dem ersten und/oder dem zweiten zeitlich
10 veränderlichen elektrischen Signal den Wert der Impedanz zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode und einer in die Sensor-Anordnung eingebrachten elektrisch leitfähigen Substanz (d.h. insbesondere der Referenzflüssigkeit bzw. des Analyten) in dem ersten Betriebszustand und in dem zweiten
15 Betriebszustand ermittelt. Da in dem ersten Betriebszustand die Referenzflüssigkeit in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, wird in dem ersten Betriebszustand der Wert der Impedanz zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode und der
20 Betriebszustand der Analyt in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, wird in dem zweiten Betriebszustand der Wert der Impedanz zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode (mit den mit den Fängermolekülen an der Sensor-Elektrode hybridisierten, zu erfassenden Partikeln) und dem Analyt
25 ermittelt.

Ferner kann der Auswerte-Schaltkreis derart eingerichtet sein, dass er basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert des dritten zeitlich veränderlichen elektrischen
30 Signals und basierend auf dem ersten und/oder dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal den Wert der Kapazität zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode und einer in die Sensor-Anordnung eingebrachten elektrisch leitfähigen Substanz in dem ersten Betriebszustand und in dem
5 zweiten Betriebszustand ermittelt. Für viele Anwendungen ist die Approximation mit guter Genauigkeit zulässig, dass die Sensor-Impedanz von dem kapazitiven Anteil dominiert wird,

wohingegen die Impedanz eines Elektrolyten bzw. ein ohmscher Anteil der Sensor-Impedanz häufig vernachlässigt werden können.

5 Der Auswerte-Schaltkreis kann derart eingerichtet sein, dass er basierend auf dem Quotienten der Werte der Kapazität zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode und einer in die Sensor-Anordnung eingebrachten elektrisch leitfähigen Substanz in dem ersten Betriebszustand und in dem zweiten
10 Betriebszustand ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode Hybridisierungsereignisse erfolgt sind und/oder in welcher Quantität an einer ausgewählten Sensor-Elektrode Hybridisierungsereignisse erfolgt sind.

15 Alternativ zu der zuletzt beschriebenen Maßnahme kann der Auswerte-Schaltkreis derart eingerichtet sein, dass er für zumindest einen Teil der Sensor-Elektroden ermittelt, ob an der jeweils ausgewählten Sensor-Elektrode Hybridisierungsereignisse erfolgt sind und/oder in welcher
20 Quantität an der jeweils ausgewählten Sensor-Elektrode Hybridisierungsereignisse erfolgt sind, indem er aus dem Gleichungssystem

$$C_{\text{Mess}}(n, m) = \beta(n, m) C_{\text{Feld}}(n, m) \times \left[1 - \frac{\beta(n, m) C_{\text{Feld}}(n, m)}{\sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M \beta(x, y) C_{\text{Feld}}(x, y)} \right] \quad (5)$$

25 die Werte $\beta(i, j) C_{\text{Feld}}(i, j)$ für den ersten und den zweiten Betriebszustand ermittelt. In Gleichung (5) sind n, m die Indizes einer ausgewählten Sensor-Elektrode in dem Zellenfeld und x, y Indizes der Sensor-Elektroden in dem Zellenfeld. $N \cdot M$ ist die Anzahl der Sensor-Elektroden in dem Zellenfeld (z.B. sind in einem matrixförmigen Zellenfeld N Zeilen und M
30 Spalten von Sensor-Elektroden vorgesehen). Ferner ist $C_{\text{Feld}}(i, j)$ der Wert der Kapazität zwischen der Sensor-Elektrode mit den Indizes i, j und dem Elektrolyten. Die nicht ausgewählten Sensor-Elektroden bilden weitere Kapazitäten zu

dem Elektrolyten in dem ersten Betriebszustand. Darüber hinaus ist $\beta(i,j)C_{\text{Feld}}(i,j)$ der Wert der Kapazität zwischen der Sensor-Elektrode mit den Indizes i,j und dem Elektrolyten in dem zweiten Betriebszustand. Die nicht ausgewählten
 5 Sensor-Elektroden bilden weitere Kapazitäten zu dem Elektrolyten in dem zweiten Betriebszustand. Ferner ist $C_{\text{Mess}}(n,m)$ der Wert der ermittelten, d.h. der gemessenen Kapazität zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode mit den Indizes n,m und dem Elektrolyten (einer in die Sensor-
 10 Anordnung eingebrachten elektrisch leitfähigen Substanz). Anschaulich wird für den ersten bzw. den zweiten Betriebszustand Gleichung (5) numerisch gelöst, indem für jeden Betriebszustand ein Gleichungssystem mit jeweils $N \times M$ Gleichungen und $N \times M$ Unbekannten, nämlich den Produkten
 15 $\beta(n,m)C_{\text{Feld}}(n,m)$, gelöst wird. Anschaulich ist in den Werten $\beta(n,m)$ die Information über ein möglicherweise erfolgtes Sensorereignis enthalten.

Der Auswerte-Schaltkreis kann derart eingerichtet sein, dass
 20 er beim Ermitteln der Werte $\beta(i,j)C_{\text{Feld}}(i,j)$ die Approximation $N \times M \gg 1$ verwendet. Mit anderen Worten wird hier angenommen, dass eine große Anzahl von Sensor-Elektroden in der Sensor-Anordnung vorgesehen ist. Alternativ oder ergänzend kann der Auswerte-Schaltkreis derart eingerichtet sein, dass er zum
 25 Ermitteln der Werte $\beta(i,j)C_{\text{Feld}}(i,j)$ die Approximation

$$\sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M \beta(x,y) C_{\text{Feld}}(x,y) \gg \beta(n,m) C_{\text{Feld}}(n,m) \quad (6)$$

verwendet. Dies entspricht anschaulich der Annahme, dass sich
 30 die Werte der jeweiligen Kapazitäten ausreichend wenig, d.h. nicht um Größenordnungen voneinander unterscheiden. Anschaulich kann unter Verwendung der beiden beschriebenen Approximationen Gleichung (5) erheblich vereinfacht werden, was eine numerisch einfachere Auswertung in dem Auswerte-
 35 Schaltkreis ermöglicht.

Im Weiteren wird eine erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung gemäß einem zweiten Aspekt der Erfindung beschrieben. Die Ausgestaltungen der Sensor-Anordnung gemäß dem ersten Aspekt der Erfindung gelten auch für die Sensor-Anordnung gemäß dem
5 zweiten Aspekt der Erfindung.

Gemäß dem zweiten Aspekt der Erfindung ist eine Sensor-Anordnung mit einem Substrat und mit mindestens drei Sensor-Elektroden auf dem Substrat bereitgestellt. Auf zumindest
10 einem Teil der Sensor-Elektroden sind Fänger-moleküle immobilisiert, die derart eingerichtet sind, dass zu erfassende Partikel mit ihnen hybridisieren können. Mindestens eine Referenz-Sensor-Elektrode ist von solchen Fänger-molekülen frei, die derart eingerichtet sind, dass mit
15 ihnen zu erfassende Partikel hybridisieren können. Mit anderen Worten können auch auf der Referenz-Sensor-Elektrode Fänger-moleküle immobilisiert sein (z.B. doppelsträngige DNA), nicht jedoch solche Fänger-moleküle, die mit anderen Partikeln hybridisieren können. Allerdings kann die Referenz-Sensor-
20 Elektrode auch von Fänger-molekülen gänzlich frei sein. Die Sensor-Elektroden sind derart auf dem Substrat angeordnet, dass in einem Betriebszustand, in dem eine elektrisch leitfähige Substanz in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, die Sensor-Elektroden mittels der elektrisch leitfähigen
25 Substanz miteinander gekoppelt sind. Ein Steuer-Schaltkreis ist derart eingerichtet, dass mit ihm an eine ausgewählte Sensor-Elektrode und an die Referenz-Sensor-Elektrode ein erstes elektrisches Signal anlegbar ist und simultan an mindestens eine der anderen Sensor-Elektroden ein zweites
30 elektrisches Signal anlegbar ist, wobei das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich veränderliches elektrisches Signal und/oder das zweite elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches elektrisches Signal ist. Eine Erfass-Einrichtung ist derart eingerichtet, dass in einem
35 Betriebszustand, in dem ein möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisender Analyt in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, ein Referenzwert eines aus dem ersten

zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem
zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal
resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen
Signals an der Referenz-Sensor-Elektrode erfasst wird. Ferner
5 wird mittels der Erfass-Einrichtung ein Sensorwert eines aus
dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal
und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen
Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen
elektrischen Signals an der ausgewählten Sensor-Elektrode
10 erfasst. Ein Auswerte-Schaltkreis ist derart eingerichtet,
dass er basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert
ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode ein
Hybridisierungsereignis erfolgt ist.

15 Gemäß dem zweiten Aspekt der Erfindung wird anschaulich zum
Beispiel eine Wechselspannung an die Referenz-Sensor-
Elektrode und an die ausgewählte Sensor-Elektrode angelegt.
Da zwar an der ausgewählten Sensor-Elektrode, nicht aber an
der Referenz-Sensor-Elektrode Fängermoleküle immobilisiert
20 sind, mit denen zu erfassende Partikel eines Analyten
hybridisieren können, verändert sich infolge eines
Hybridisierungsereignisses der Sensorwert, nicht hingegen der
Referenzwert eines aus der Wechselspannung resultierenden
Wechselstroms.

25 Gemäß diesem Aspekt der Erfindung kann die Referenz-Sensor-
Elektrode von Fängermolekülen frei sein oder es können auf
der Referenz-Sensor-Elektrode solche Fängermoleküle
immobilisiert sein, die mit zu erfassenden Partikeln nicht
30 hybridisieren können (z.B. doppelsträngige DNA).

Im Weiteren wird das erfindungsgemäße Verfahren zum Betreiben
der erfindungsgemäßen Sensor-Anordnung näher beschrieben.
Ausgestaltungen der Sensor-Anordnung gelten auch für das
35 Verfahren zum Betreiben der Sensor-Anordnung.

Als Referenzflüssigkeit kann im Wesentlichen dieselbe Substanz verwendet werden wie für den Analyt, abgesehen davon, dass die Referenzflüssigkeit von zu erfassenden Partikeln frei ist.

5

Indem sich die Referenzflüssigkeit von dem Analyt im Wesentlichen nur um die üblicherweise in geringer Konzentration vorliegenden zu erfassenden Partikel unterscheiden, ist sichergestellt, dass die elektrischen
10 Eigenschaften an den Sensor-Elektroden nicht durch allzu unterschiedliche Referenz- bzw. Analyt-Flüssigkeit beeinflusst werden. Dadurch ist die Messgenauigkeit erhöht.

Es ist anzumerken, dass eine ausgewählte Sensor-Elektrode
15 bezüglich der nicht-ausgewählten Sensor-Elektroden anschaulich gegenphasig betrieben werden kann. D.h., dass zum Beispiel an die ausgewählte Sensor-Elektrode eine erste Wechselspannung angelegt werden kann, und dass simultan an
20 zumindest einen Teil der anderen Sensor-Elektroden eine zweite Wechselspannung angelegt werden kann. Die erste Wechselspannung ist bezüglich der zweiten dann vorzugsweise gegenphasig. Alternativ kann zum Beispiel an die ausgewählte Sensor-Elektrode ein erster Wechselstrom angelegt werden, und
25 simultan kann an zumindest einen Teil der anderen Sensor-Elektroden ein zweiter Wechselstrom angelegt werden kann. Der erste Wechselstrom ist bezüglich des zweiten Wechselstroms dann vorzugsweise gegenphasig.

Ferner ist anzumerken, dass erfindungsgemäß nach dem
30 erfolgten Hybridisierungsereignis die Sensor-Anordnung mittels Entfernnens des Analyten und mittels Einbringens einer Spüllösung gespült werden kann, die derart eingerichtet ist, dass dadurch nicht hybridisierte unverändert einsträngige Fängermoleküle von den Sensor-Elektroden abgelöst werden,
5 wohingegen mit zu erfassenden Partikeln hybridisierte Fängermoleküle durch die Spüllösung nicht abgelöst werden.

Im Rahmen dieser Beschreibung werden vorwiegend DNA-Sensor-Anordnungen zum Erfassen und Nachweisen von DNA-Strängen beschrieben, die eine wichtige Klasse und ein wichtiges Anwendungsfeld derartiger Sensorarrays darstellen. Das
5 Prinzip der beschriebenen Sensor-Anordnungen ist jedoch nicht auf das Gebiet der DNA-Sensorik beschränkt, sondern gilt allgemein für jede beliebige Sensor-Klasse.

10 Anschaulich ist erfindungsgemäß eine Möglichkeit geschaffen, unter Verwendung des Impedanz-Verfahrens eine vereinfachte und hochgenaue Sensor-Anordnung bereitzustellen und zu betreiben.

15 Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Figuren dargestellt und werden im Weiteren näher erläutert.

Es zeigen:

20 Figur 1 eine Sensor-Anordnung gemäß dem Stand der Technik,

Figuren 2A bis 2F Querschnittsansichten eines Teilbereichs der in Figur 1 gezeigten Sensor-Anordnung zu unterschiedlichen Zeitpunkten während eines Verfahrens zum Betreiben der Sensor-Anordnung,

25 Figuren 3A, 3B eine Draufsicht und eine Querschnittansicht entlang der Schnittlinie I-I' einer Interdigitalelektroden-Anordnung gemäß dem Stand der Technik,

0 Figuren 4A, 4B Querschnittsansichten eines ersten Teilbereichs der in Figur 3 gezeigten Interdigitalelektroden-Anordnung zu unterschiedlichen Zeitpunkten während eines Verfahrens zum Betreiben
5 der Interdigitalelektroden-Anordnung gemäß dem Stand der Technik,

Figur 5 eine Querschnittsansicht eines zweiten Teilbereichs der in Figur 3 gezeigten Interdigitalelektroden-Anordnung gemäß dem Stand der Technik,

5 Figur 6 ein Ersatzschaltbild des ersten Teilbereichs der Interdigitalelektroden-Anordnung aus Figur 3 gemäß dem Stand der Technik,

10 Figuren 7A, 7B Ersatzschaltbilder des ersten Teilbereichs der in Figur 3 gezeigten Interdigitalelektroden-Anordnung gemäß dem Stand der Technik,

15 Figuren 8A, 8B eine Draufsicht und eine Querschnittsansicht entlang der Schnittlinie II-II' einer Sensor-Anordnung mit Referenzelektrode gemäß dem Stand der Technik,

20 Figur 9 ein Ersatzschaltbild der Sensor-Anordnung aus Figur 8 gemäß dem Stand der Technik,

Figur 10 ein anderes Ersatzschaltbild der Sensor-Anordnung aus Figur 8 gemäß dem Stand der Technik,

25 Figur 11 eine schematische Querschnittsansicht einer Sensor-Anordnung gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

30 Figur 12 eine perspektivische schematische Ansicht einer Sensor-Anordnung gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

5 Figur 13 ein Ersatzschaltbild der in Figur 12 gezeigten Sensor-Anordnung gemäß dem zweiten Ausführungsbeispiel der Erfindung,

Figur 14 ein anderes Ersatzschaltbild der in Figur 12
gezeigten Sensor-Anordnung gemäß dem zweiten
Ausführungsbeispiel der Erfindung,

- 5 Figur 15 eine schematische Querschnittsansicht einer Sensor-
Anordnung gemäß einem dritten Ausführungsbeispiel der
Erfindung.

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.11 eine Sensor-
10 Anordnung 1100 gemäß einem ersten bevorzugten
Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

Die Sensor-Anordnung 1100 weist ein Silizium-Substrat 1101
sowie eine erste Sensor-Elektrode 1102, eine zweite Sensor-
15 Elektrode 1103 und eine dritte Sensor-Elektrode 1104, jeweils
aus Gold-Material, auf, die auf dem Substrat 1101 angeordnet
sind. Auf der ersten Sensor-Elektrode 1102 sind erste
Fängermoleküle 1105 immobilisiert. Auf der zweiten Sensor-
Elektrode 1103 sind zweite Fängermoleküle 1106 immobilisiert.
20 Auf der dritten Sensor-Elektrode 1104 sind dritte
Fängermoleküle 1107 immobilisiert. Jede der Typen von
Fängermolekülen 1105 bis 1107 ist derart eingerichtet, dass
jeweils spezifisch zu erfassende Partikel mit ihnen
hybridisieren können.

25 Gemäß dem in Fig.11 gezeigten Betriebszustand der Sensor-
Anordnung 1100 ist ein Analyt 1109 mit zu erfassenden DNA-
Halbsträngen 1108 in die Sensor-Anordnung 1100 eingebracht.
Die zu erfassenden DNA-Halbstränge 1108 sind zu den ersten
0 Fängermolekülen 1105 komplementär, weshalb die ersten
Fängermoleküle 1105 mit den zu erfassenden DNA-Halbsträngen
1108 hybridisieren. Dagegen ist die Basensequenz der zweiten
und dritten Fängermoleküle 1106, 1107 nicht komplementär zu
den zu erfassenden DNA-Halbsträngen 1108, so dass an der
5 zweiten Elektrode 1103 und an der dritten Elektrode 1104
keine Hybridisierungsereignisse stattfinden.

Wie in Fig.11 gezeigt, sind die Sensor-Elektroden 1102 bis 1104 derart auf dem Substrat angeordnet, dass in einem Betriebszustand, in dem der elektrolytische Analyt 1109 als elektrische leitfähige Substanz in die Sensor-Anordnung 1100
5 eingebracht ist, die Sensor-Elektroden 1102 bis 1104 mittels der elektrisch leitfähigen Elektrolyt-Lösung 1109 elektrisch gekoppelt sind. Mittels eines Behältnisses 1110 auf dem Substrat 1101 ist ermöglicht, dass der Analyt 1109 in die Sensor-Anordnung 1100 einfüllbar ist.

10

Ferner ist in Fig.11 ein Steuer-Schaltkreis 1111 gezeigt, der derart eingerichtet ist, dass mit ihm an eine jeweils ausgewählte Sensor-Elektrode 1102 bis 1104 eine sinusförmige und daher zeitlich veränderliche Wechselspannung anlegbar
15 ist. Dies ist mittels der ersten bis dritten Wechselspannungsquellen 1113 bis 1115 realisiert. Mittels einer ersten Steuerleitung 1112a ist eine Steuereinheit 1112 des Steuer-Schaltkreises 1111 mit der ersten Wechselspannungsquelle 1113 gekoppelt, wobei mittels eines
20 Signals der Steuereinheit 1112 über die erste Steuerleitung 1112a die erste Wechselspannungsquelle 1113 aktiviert (oder deaktiviert) werden kann. Gemäß dem in Fig.11 gezeigten Betriebszustand der Sensor-Anordnung 1100 ist die erste Sensor-Elektrode 1102 aktiviert, wohingegen die zweite und
25 dritte Sensor-Elektroden 1103 und 1104 deaktiviert sind. Folglich stellt die Steuereinheit 1112 der ersten Wechselspannungsquelle 1113 ein derartiges Signal bereit, dass die erste Wechselspannungsquelle 1113 aktiviert ist. Darüber hinaus stellt die Steuereinheit 1112 über die zweite
30 Steuerleitung 1112b der zweiten Wechselspannungsquelle 1114 ein derartiges Signal bereit, dass die zweite Wechselspannungsquelle 1114 deaktiviert ist und an der zweiten Sensor-Elektrode 1103 keine Wechselspannung anliegt. Auch die dritte Wechselspannungsquelle 1115 ist deaktiviert,
35 da die Steuereinheit 1112 über die dritte Steuerleitung 1112c der dritten Wechselspannungsquelle 1115 ein entsprechendes Steuersignal übermittelt. Dadurch liefert gemäß dem in Fig.11

gezeigten Betriebszustand die erste Wechselspannungsquelle 1113 der ersten Sensor-Elektrode 1102 eine elektrische Wechselspannung mit sinusförmigem Signalverlauf, wohingegen die zweite und die dritte Sensor-Elektrode 1103, 1104 auf elektrischem Massepotential 1121 als Referenzpotential befindlich sind.

Ferner ist bei der Sensor-Anordnung 1100 eine Erfasseinrichtung 1116 vorgesehen, die eine erste Strom-Erfasseinheit 1117 zum Erfassen eines elektrischen Stroms der ersten Sensor-Elektrode 1102, eine zweite Strom-Erfasseinheit 1118 zum Erfassen eines elektrischen Stroms der zweiten Sensor-Elektrode 1103 sowie eine dritte Strom-Erfasseinheit 1119 zum Erfassen eines elektrischen Stroms der dritten Sensor-Elektrode 1104 enthält. Die Strom-Erfasseinheiten 1117 bis 1119 können beispielsweise als Amperemeter ausgestaltet sein. Die Erfasseinrichtung 1116 ist derart eingerichtet, dass in einem ersten Betriebszustand (nicht gezeigt), in dem eine von zu erfassenden Partikeln 1108 freie Referenzflüssigkeit (nicht gezeigt) in die Sensor-Anordnung 1100 eingebracht ist, ein aus der mittels der ersten Wechselspannungsquelle 1113 an die ausgewählte Sensor-Elektrode 1102 angelegten Wechselspannung resultierender elektrischer Referenzstrom mittels der ersten Strom-Erfasseinheit 1117 erfasst wird. Mit anderen Worten ist gemäß diesem ersten Betriebszustand in die Sensor-Anordnung 1100 statt dem Analyten 1109 eine Elektrolyt-Referenzflüssigkeit eingefüllt, welche keine zu erfassenden Partikel aufweist. Für die Referenzflüssigkeit wird allerdings dasselbe Material verwendet wie für den Analyten 1109, abgesehen davon, dass die Referenzflüssigkeit von zu erfassenden Partikeln 1108 frei ist. Ferner ist die Erfasseinrichtung 1116 derart eingerichtet, dass in dem in Fig.11 gezeigten zweiten Betriebszustand, in dem ein zu erfassende DNA-Halbstränge 1108 aufweisender Analyt 1109 in die Sensor-Anordnung 1100 eingebracht ist, ein elektrischer Sensorstrom erfasst wird, der aus der mittels der ersten Wechselspannungsquelle 1113 an

die erste Sensor-Elektrode 1102 angelegten elektrischen Wechselspannung resultiert.

5 Ferner ist ein Auswerte-Schaltkreis 1120 bei der Sensor-Anordnung 1100 in dem Substrat 1101 integriert, der derart eingerichtet ist, dass er basierend auf dem elektrischen Referenzstrom und dem elektrischen Sensorstrom ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode 1102 ein Hybridisierungsereignis erfolgt ist. Hierfür werden dem
10 Auswerte-Schaltkreis 1120 die von den Strom-Erfasseinheiten 1117 bis 1119 erfassten elektrischen Stromwerte mittels erster bis dritter Kopplungsleitungen 1120a bis 1120c bereitgestellt.

15 Die Prozedur des Ermitteln des Referenzstroms und des Sensorstroms wird gemäß dem beschriebenen Ausführungsbeispiel für den ersten und den zweiten Betriebszustand für jede der Sensor-Elektroden 1102 bis 1104 nacheinander durchgeführt, indem sequentiell die Sensor-Elektroden 1102 bis 1104
20 ausgewählt werden. Der Auswerte-Schaltkreis 1120 ist derart eingerichtet, dass er basierend auf den erfassten elektrischen Referenz- und Sensorströmen und basierend auf den mittels der jeweiligen Wechselspannungsquellen 1113 bis 1115 angelegten Wechselspannungen den Wert der Impedanz
25 zwischen der jeweils ausgewählten Sensor-Elektrode (gemäß Fig.11 die erste Sensor-Elektrode 1102) und dem Analyt 1109 ermittelt, und zwar in dem ersten Betriebszustand (nicht gezeigt) und in dem zweiten Betriebszustand (gezeigt in Fig.11).

0 Anschaulich verändert sich infolge eines Sensorereignisses, das heißt einer Hybridisierung zwischen ersten Fänger-molekülen 1105 und zu erfassenden DNA-Halbsträngen 1108 auf der ersten Sensor-Elektrode 1102, der Wert der Impedanz
5 zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode 1102 und dem Analyt 1109. Dies ist anschaulich darauf zurückzuführen, dass aufgrund des Hybridisierungs-Ereignisses

Elektrolytflüssigkeit mit guter elektrischer Leitfähigkeit aus einem Umgebungsbereich der ausgewählten Sensor-Elektrode 1102 verdrängt wird und durch DNA-Material 1108 mit von dem Elektrolyten 1109 unterschiedlichen elektrischen

5 Eigenschaften ausgetauscht wird. Dadurch ändert sich der Wert der Impedanz, was bei einer gleichbleibenden Wechselspannung, bereitgestellt von der ersten Wechselspannungsquelle 1113, zu unterschiedlichen Werten der Stromstärken führt, die von der ersten Strom-Erfasseinheit 1117 im ersten bzw. im zweiten

10 Betriebszustand erfasst werden. Aus dieser veränderten Stromstärke kann auf die Veränderung der Impedanz und daher auf die Quantität der auf der ersten Sensor-Elektrode 1102 erfolgten Hybridisierungsereignisse geschlossen werden. Daher ist die Veränderung der Impedanz ein Maß für die

15 Konzentration der DNA-Halbstränge 1108 in dem Analyten 1109, so dass der Wert der Konzentration bestimmbar ist.

Bei der Sensor-Anordnung 1100 fungiert anschaulich ein und dieselbe Sensor-Elektrode in unterschiedlichen

20 Betriebszuständen als ausgewählte Sensor-Elektrode oder als Gegenelektrode.

Im Weiteren wird bezugnehmend auf Fig.12 eine Sensor-Anordnung 1200 gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiels der

5 Erfindung beschrieben.

Die Sensor-Anordnung 1200 weist eine Vielzahl von auf einem Substrat 1206 matrixförmig (entlang von Zeilen 1202 und Spalten 1203) angeordneten Sensor-Elektroden 1201 auf. In der

10 schematischen Perspektivenansicht von Fig.12 ist gezeigt, wie sich ein in die Sensor-Anordnung 1200 eingefüllter Elektrolyt schaltungstechnisch auswirkt. Ist ein Elektrolyt in die Sensor-Anordnung 1200 eingefüllt, so sind mittels des Elektrolyten die unterschiedlichen Sensor-Elektroden 1201

15 miteinander gekoppelt. Dem Elektrolyt kann schaltungstechnisch eine Impedanz \overline{Z}_E zugeordnet werden. Diese Elektrolyt-Impedanz 1204 ist zwischen jeweils zwei

Sensor-Elektroden 1201 paarweise vorgesehen, wie in Fig.12
gezeigt. Ferner wird jeder Sensor-Elektrode 1201
schaltungstechnisch eine Impedanz \overline{Z}_M zugeordnet, was in
Fig.12 dadurch gekennzeichnet ist, dass für jede Sensor-
5 Elektrode 1201 eine Sensor-Impedanz 1205 vorgesehen ist. Wie
ferner in Fig.12 gezeigt, ist jeder Sensor-Elektrode 1201 in
der matrixförmigen Anordnung ein erster Index i
(Spaltenindex) und ein zweiter Index j (Zeilenindex)
zugeordnet, wobei in Fig.12 der erste Index mit den Werten $n-$
10 $1, n, n+1$ gezeigt ist bzw. der zweite Index mit den Werten $m-$
 $1, m, m+1$.

Für die Charakterisierung einer bestimmten Position von
Sensor-Elektroden 1201 wird an der ausgewählten Position eine
15 Wechselspannung angelegt und es wird dort der Messstrom
gemessen (alternativ wird ein Wechselstrom angelegt und eine
resultierende Wechselspannung gemessen), wohingegen alle
anderen Sensor-Elektroden 1201 auf das Massepotential
gebracht werden.

20

In Fig.13 ist ein schematisches Ersatzschaltbild 1300 der
Sensor-Anordnung 1200 gezeigt.

In Fig.13 ist die Elektrolyt-Impedanz 1204 \overline{Z}_E gegenüber der
25 häufig wesentlich größeren Sensor-Impedanz 1205 \overline{Z}_M
vernachlässigt. In Fig.13 sind die $N \times M$ Sensorfelder
nebeneinander angeordnet dargestellt, wobei unterschiedliche
Sensor-Elektroden 1201 mittels eines globalen
Kopplungsmittels 1302 (anschaulich der elektrisch leitfähige
0 Elektrolyt), gekoppelt sind. Die Sensor-Impedanz 1205 \overline{Z}_M ist
in Fig.13 durch deren oft dominierenden kapazitiven Anteil
 βC_{Feld} angenähert, d.h. der ohmsche Anteil ist vernachlässigt.
Unterhalb jeder Sensor-Elektrode 1201, das heißt gekoppelt
mit der Sensor-Impedanz 1205 \overline{Z}_M , ist jeweils eine
5 Stromerfass-Einrichtung 1303 zum Erfassen eines elektrischen
Stroms.

- Ferner ist jeder Sensor-Elektrode 1201 eine Wechselspannungsquelle 1304 zugeordnet. Mittels eines in Fig.13 nicht gezeigten Enable/Disable-Eingangs jeder Wechselspannungsquelle 1304 ist jede der
- 5 Wechselspannungsquellen 1304 separat auswählbar. Mit anderen Worten wird an diese ausgewählte Wechselspannungsquelle 1304 eine elektrische Wechselspannung V_{char} angelegt, wohingegen alle anderen Wechselspannungsquellen 1304 auf das elektrische Potential $V=0\text{Volt}$ gebracht werden. Gemäß dem in Fig.13
- 10 gezeigten Szenario ist die Sensor-Elektrode 1201 mit den Indizes (n,m) ausgewählt, weshalb mittels der zugehörigen Wechselspannungsquelle 1304 eine elektrische Wechselspannung V_{char} an die zugehörige Sensor-Elektrode 1201 angelegt ist.
- 15 In Fig.14 ist ein anderes Ersatzschaltbild 1400 der Sensor-Anordnung 1200 gezeigt.

Gemäß dem in Fig.13, Fig.14 gezeigten Betriebszustand ist mittels der Wechselspannungsquelle 1304 an die Sensor-

20 Elektrode 1201 mit den Indizes n,m eine elektrische Wechselspannung mittels der Wechselspannungsquelle 1304 angelegt, und mittels der Stromerfass-Einrichtung 1303 kann ein Messstrom I_{mess} erfasst werden.

25 Bei der in Fig.14 gezeigten Konfiguration wird bei der Serienschaltung der Kapazität der ausgewählten Sensor-Elektrode 1201 (n,m) mit der Summenschaltung der Kapazitäten aller nicht ausgewählten Sensor-Elektroden 1201

30

$$C_{mess}(n, m) = \frac{\beta(n, m) C_{Feld}(n, m) \times \left(\left[\sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M \beta(x, y) C_{Feld}(x, y) \right] - \beta(n, m) C_{Feld}(n, m) \right)}{\beta(n, m) C_{Feld}(n, m) + \left(\left[\sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M \beta(x, y) C_{Feld}(x, y) \right] - \beta(n, m) C_{Feld}(n, m) \right)} \quad (7a)$$

$$= \beta(n,m) C_{\text{Feld}}(n,m) \times \frac{\left(\left[\sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M \beta(x,y) C_{\text{Feld}}(x,y) \right] - \beta(n,m) C_{\text{Feld}}(n,m) \right)}{\sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M \beta(x,y) C_{\text{Feld}}(x,y)} \quad (7b)$$

$$= \beta(n,m) C_{\text{Feld}}(n,m) \times \left[1 - \frac{\beta(n,m) C_{\text{Feld}}(n,m)}{\sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M \beta(x,y) C_{\text{Feld}}(x,y)} \right] \quad (7c)$$

5 gemessen. In Gleichungen (7a), (7b), (7c) steht $C_{\text{Feld}}(x,y)$ für die Elektrodenkapazität der Sensor-Elektrode 1201 mit den Koordinaten (x,y) zeitlich vor dem Hybridisieren (erster Betriebszustand), $\beta(x,y) C_{\text{Feld}}(x,y)$ für die Elektrodenkapazität der Sensor-Elektrode 1201 der Position (x,y) zeitlich nach dem Hybridisieren (zweiter Betriebszustand) bzw. $\beta(x,y)$ für die mittels der Hybridisierung herbeigeführte Änderung der Kapazität einer Position (x,y) . Gleichungen (7a) bis (7c) gelten vor und nach der Hybridisierung, das heißt im ersten und im zweiten Betriebszustand, wobei vor der Hybridisierung $\beta(x,y)=1$ gilt. Nach einem Hybridisierungs-Ereignis gilt $\beta(x,y) \neq 1$.

Somit ist das Ermitteln des Parameters $\beta(x,y)$ für alle Positionen (x,y) gemäß dem beschriebenen Ausführungsbeispiel Ziel der Auswertung.

Für Arrays mit einer nicht allzu geringen Anzahl von Positionen gilt

$$5 \quad M \times N \gg 1 \quad (8)$$

Wenn sich, was häufig in guter Näherung erfüllt ist, die jeweiligen Werte der Kapazitäten $C_{\text{Feld}}(x,y)$ bzw. $\beta(x,y) C_{\text{Feld}}(x,y)$ nicht um Größenordnungen voneinander unterscheiden, gilt auch

$$\sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M \beta(x,y) C_{\text{Feld}}(x,y) \gg \beta(n,m) C_{\text{Feld}}(n,m) \quad (9)$$

Mit der Approximation aus Gleichung (9) folgt aus Gleichung (7c) in guter Näherung

5

$$C_{\text{mess}}(n,m) \approx \beta(n,m) C_{\text{Feld}}(n,m) \quad (10)$$

Unter Verwendung der erfassten Messwerte für $C_{\text{mess}}(n,m)$ vor der Hybridisierung (erster Betriebszustand) und nach der
10 Hybridisierung (zweiter Betriebszustand) ergibt sich

$$\beta(n,m) = \frac{C_{\text{mess}}(n,m)|_{\text{nach Hybridisierungsphase}}}{C_{\text{mess}}(n,m)|_{\text{vor Hybridisierungsphase}}} \quad (11)$$

Für den Fall, dass eine besonders hohe Genauigkeit gewünscht
15 wird oder dass ein betrachtetes Array eine solch geringe Anzahl von Sensorfeldern aufweist, dass die Näherung von Gleichung (8) nur noch mäßig gut erfüllt ist, kann das durch Gleichungen (7a) bis (7c) gegebene Gleichungssystem auch exakt (numerisch) gelöst werden. Gleichungen (7a) bis (7c)
20 liefern für die Betriebszustände vor und nach der Hybridisierungsphase jeweils einen Satz von $M \times N$ -Gleichungen für die $M \times N$ zu ermittelnden Werte $\beta(x,y) C_{\text{Feld}}(x,y)$ mit $x=1, 2, \dots, N$ und $y=1, 2, \dots, M$.

25 Im Weiteren wird beziehend auf Fig.15 eine Sensor-Anordnung 1500 gemäß einem dritten Ausführungsbeispiel der Erfindung beschrieben.

Die Sensor-Anordnung 1500 enthält ein Substrat 1501 und drei
30 Sensor-Elektroden 1502 bis 1504 auf dem Substrat 1501. Auf einer ersten Sensor-Elektrode 1502 sind erste Fängermoleküle 1505 immobilisiert, die derart eingerichtet sind, dass zu erfassende Partikel 1508 eines Analyten 1509 mit ihnen hybridisieren können. Auf einer zweiten Sensor-Elektrode 1503
5 sind zweite Fängermoleküle 1506 immobilisiert. Eine Referenz-

Sensor-Elektrode 1504 ist von Fänger-molekülen frei. Die Sensor-Elektroden 1502 bis 1504 sind derart auf dem Substrat 1501 angeordnet, dass in einem Betriebszustand, in dem eine elektrisch leitfähige Substanz wie der Analyt 1509 in die Sensor-Anordnung 1500 eingebracht ist, die Sensor-Elektroden 1502 bis 1504 mittels der elektrisch leitfähigen Substanz miteinander gekoppelt sind. Ein Steuer-Schaltkreis 1507 ist derart eingerichtet, dass mit ihm an eine ausgewählte Sensor-Elektrode, gemäß dem in Fig.15 gezeigten Szenario die erste Sensor-Elektrode 1502, und an die Referenz-Sensor-Elektrode 1504 eine Wechselspannung anlegbar ist und simultan an die zweite Sensor-Elektrode 1503 das elektrische Massepotential anlegbar ist. Eine Erfass-Einrichtung 1510 ist derart eingerichtet, dass in einem Betriebszustand, in dem der zu erfassende Partikel 1508 aufweisende Analyt 1509 in die Sensor-Anordnung 1500 eingebracht ist, ein Referenzwert eines aus der Wechselspannung resultierenden Wechselstroms an der Referenz-Sensor-Elektrode 1504 erfasst wird. Ferner wird mittels der Erfass-Einrichtung 1510 ein Sensorwert des aus der Wechselspannung resultierenden Wechselstroms an der ausgewählten Sensor-Elektrode 1502 erfasst. Ein Auswerte-Schaltkreis 1511 ist derart eingerichtet, dass er basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode 1502 ein Hybridisierungsereignis erfolgt ist.

Da, wie in Fig.15 gezeigt, zwar an der ausgewählten Sensor-Elektrode 1502, nicht aber an der Referenz-Sensor-Elektrode 1504, Fänger-moleküle 1505 immobilisiert sind, mit denen zu erfassende Partikel 1508 des Analyten 1509 hybridisieren können, verändert sich infolge eines Hybridisierungsereignisses signifikant der Sensorwert, nicht hingegen der Referenzwert des aus der Wechselspannung resultierenden Wechselstroms.

In diesem Dokument sind folgende Veröffentlichungen zitiert:

- 5
- [1] M. Paeschke et al., *Electroanalysis* 1996, 7, No. 1, p. 1-8
- [2] R. Hintzsche et al., "Microbiosensors using electrodes made in Si-technology", in "Frontiers in Biosensorics I - Fundamental Aspects", F. W. Scheller et al. ed., 1997, Birkhauser Verlag Basel
- 10
- [3] WO 9322678
- [4] DE 19610115 A1
- 15
- [5] US Patent Serial No 60 / 007840
- [6] Peter Van Gerwen et al., *Transducers '97*, p. 907-910
- 20
- [7] Christian Krause et al., *Langmuir*, Vol. 12, No. 25, 1996 p. 6059-6064
- [8] V. M. Mirsky, *Biosensors & Bioelectronics* 1997, Vol. 12 No. 9-10, pp. 977-989
- 25
- [9] M. Riepl et al, *Mikrochim. Acta*, 29-34, 1999
- [10] WO 01/42508 A2
- [11] WO 96/33403 A1
- 0
- [12] WO 98/57157 A1

Bezugszeichenliste

- 100 Sensor-Anordnung
- 101 Chip
- 102 Sensor-Felder
- 200 erstes Sensor-Feld
- 201 zweites Sensor-Feld
- 202 Sensor-Elektrode
- 203 erste Fänger-moleküle
- 204 zweite Fänger-moleküle
- 205 Analyt
- 206 zu erfassende Partikel
- 207 Spüllösung
- 300 Interdigitalelektroden-Anordnung
- 301 Substrat
- 302 erste Elektrodenstruktur
- 303 zweite Elektrodenstruktur
- 304 erster Teilbereich
- 305 zweiter Teilbereich
- 400 Fänger-moleküle
- 401 Analyt
- 402 zu erfassende Partikel
- 403 Impedanz
- 500 Feldlinien
- 501 Symmetrielinien
- 502 Bedeckungsbereich
- 600 Ersatzschaltbild
- 601 erste Kapazität
- 602 erster ohmscher Widerstand
- 603 zweite Kapazität
- 604 zweiter ohmscher Widerstand
- 605 dritte Kapazität
- 606 dritter ohmscher Widerstand
- 700 Ersatzschaltbild
- 701 Amperemeter

702 Wechselspannungsquelle
703 Massepotential
710 vereinfachtes Ersatzschaltbild
711 erste effektive Kapazität
712 erster effektiver ohmscher Widerstand
800 Sensor-Anordnung
801 Silizium-Substrat
802 Sensor-Felder
803 Referenzelektrode
804 Analyt
805 aktiver Bereich
806 Teilbereich
900 Ersatzschaltbild
901 erste Kapazität
902 erster ohmscher Widerstand
903 zweite Kapazität
904 zweiter ohmscher Widerstand
1000 Ersatzschaltbild
1001 Amperemeter
1002 Wechselspannungsquelle
1003 Massepotential
1100 Sensor-Anordnung
1101 Silizium-Substrat
1102 erste Sensor-Elektrode
1103 zweite Sensor-Elektrode
1104 dritte Sensor-Elektrode
1105 erste Fängermoleküle
1106 zweite Fängermoleküle
1107 dritte Fängermoleküle
1108 zu erfassende DNA-Halbstränge
1109 Analyt
1110 Behältnis
1111 Steuer-Schaltkreis
1112 Steuer-Einheit
1112a erste Steuerleitung

1112b zweite Steuerleitung
1112c dritte Steuerleitung
1113 erste Wechselspannungsquelle
1114 zweite Wechselspannungsquelle
1115 dritte Wechselspannungsquelle
1116 Erfasseinrichtung
1117 erste Strom-Erfasseinheit
1118 zweite Strom-Erfasseinheit
1119 dritte Strom-Erfasseinheit
1120 Auswerte-Schaltkreis
1120a erste Kopplungsleitung
1120b zweite Kopplungsleitung
1120c dritte Kopplungsleitung
1121 elektrisches Massepotential
1200 Sensor-Anordnung
1201 Sensor-Elektrode
1202 Zeilen
1203 Spalten
1204 Elektrolyt-Impedanz
1205 Sensor-Impedanz
1206 Substrat
1300 Ersatzschaltbild
1301 elektrisches Massepotential
1302 globales Kopplungsmittel
1303 Stromerfass-Einrichtung
1304 Wechselspannungsquelle
1400 Ersatzschaltbild
1500 Sensor-Anordnung
1501 Substrat
1502 erste Sensor-Elektrode
1503 zweite Sensor-Elektrode
1504 Referenz-Sensor-Elektrode
1505 erste Fängermoleküle
1506 zweite Fängermoleküle
1507 Steuer-Schaltkreis

1508 zu erfassende Partikel

1509 Analyt

1510 Erfass-Einrichtung

1511 Auswerte-Schaltkreis

Patentansprüche:

1. Sensor-Anordnung, eingerichtet als integrierter Schaltkreis,

- 5 • mit einem Substrat;
- mit mindestens drei Sensor-Elektroden auf dem Substrat,
 - 10 o wobei auf zumindest einem Teil der Sensor-Elektroden Fängermoleküle immobilisierbar sind, die derart eingerichtet sind, dass zu erfassende Partikel mit ihnen hybridisieren können;
 - o wobei die Sensor-Elektroden derart auf dem Substrat angeordnet sind, dass in einem Betriebszustand, in dem eine elektrisch leitfähige Substanz in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, die Sensor-Elektroden mittels der elektrisch leitfähigen
 - 15 Substanz miteinander gekoppelt sind;
- mit einem Steuer-Schaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass mit ihm an eine ausgewählte Sensor-Elektrode ein erstes elektrisches Signal anlegbar ist und simultan
- 20 an mindestens zwei der anderen Sensor-Elektroden ein zweites elektrisches Signal anlegbar ist, wobei das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich veränderliches elektrisches Signal und/oder das zweite elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches
- 25 elektrisches Signal ist;
- mit einer Erfass-Einrichtung, die derart eingerichtet ist, dass
 - o in einem ersten Betriebszustand, in dem eine Referenzflüssigkeit in die Sensor-Anordnung
 - 0 eingebracht ist, ein Referenzwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der
 - 5 ausgewählten Sensor-Elektrode erfasst wird;
 - o in einem zweiten Betriebszustand, in dem ein möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisender

Analyt in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, ein Sensorwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten Sensor-Elektrode erfasst wird;

- mit einem Auswerte-Schaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass er basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode ein Hybridisierungsereignis erfolgt ist.

2. Sensor-Anordnung nach Anspruch 1, die derart eingerichtet ist, dass für zumindest einen Teil der Sensor-Elektroden sequentiell jeweils für eine ausgewählte Sensor-Elektrode ermittelt wird, ob an der jeweils ausgewählten Sensor-Elektrode ein Hybridisierungsereignis erfolgt ist.

3. Sensor-Anordnung nach Anspruch 1 oder 2, die derart eingerichtet ist, dass für jede ausgewählte Sensor-Elektrode ermittelt wird, in welcher Quantität an der ausgewählten Sensor-Elektrode Hybridisierungsereignisse erfolgt sind.

4. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die Sensor-Elektroden im Wesentlichen matrixförmig auf der Oberfläche des Substrats angeordnet sind.

5. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der die Sensor-Elektroden zu einer Mehrzahl von Sensor-Gruppen gruppiert sind derart, dass jede Sensor-Gruppe wahlweise separat von den anderen Sensor-Gruppen oder gemeinsam mit zumindest einem Teil der anderen Sensor-Gruppen betreibbar ist.

6. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

bei der zumindest eine Sensor-Elektrode

- quadratisch;
- rechteckförmig;
- kreisförmig;
- 5 • ellipsenförmig;
- wabenförmig;
- achteckig; oder
- aus einer Mehrzahl nicht zusammenhängender Bereiche zusammengesetzt

10 ist.

7. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der das Substrat

- ein Keramik-Substrat
- 15 • ein Silizium-Substrat;
- ein Glas-Substrat; oder
- ein Plastik-Substrat

ist.

20 8. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der

- das erste und/oder das zweite zeitlich veränderliche elektrische Signal eine zeitlich veränderliche elektrische Spannung und das dritte zeitlich
25 veränderliche elektrische Signal ein zeitlich veränderlicher elektrischer Strom ist; oder
- das erste und/oder das zweite zeitlich veränderliche elektrische Signal ein zeitlich veränderlicher elektrischer Strom und das dritte zeitlich veränderliche
30 elektrische Signal eine zeitlich veränderliche elektrische Spannung ist.

9. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der die Zeitabhängigkeit des ersten und/oder des zweiten
35 zeitlich veränderlichen elektrischen Signals und/oder die Zeitabhängigkeit des dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals eine mathematische

- Sinus-Funktion;
 - Rechteck-Funktion;
 - Sägezahn-Funktion;
 - Dreieck-Funktion; oder
 - 5 • Sprung-Funktion
- ist.

10. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
bei welcher der Steuer-Schaltkreis derart eingerichtet ist,
10 dass

- das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich
veränderliches elektrisches Signal ist und das zweite
elektrische Signal ein konstantes Referenzpotential ist;
oder
- 15 • das zweite elektrische Signal ein zweites zeitlich
veränderliches elektrisches Signal ist und das erste
elektrische Signal ein konstantes Referenzpotential ist;
oder
- das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich
20 veränderliches elektrisches Signal ist, das zweite
elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches
elektrisches Signal ist, wobei das erste und das zweite
zeitlich veränderliche elektrische Signal zueinander
gegenphasig sind.

25

11. Sensor-Anordnung nach Anspruch 10,
bei dem das elektrische Referenzpotential

- das Masse-Potential; oder
 - ein Zeit-Mittelwert des ersten oder des zweiten zeitlich
30 veränderlichen elektrischen Signals
- ist.

12. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
bei der die Referenzflüssigkeit eine andere Flüssigkeit als
35 der Analyt ist und von zu erfassenden Partikeln frei ist.

13. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,

bei der die Referenzflüssigkeit der Analyt ist, wobei die Sensor-Anordnung derart eingerichtet ist, dass

- der erste Betriebszustand ein erster Zeitraum ist, bei dem im Wesentlichen noch keine Hybridisierungsereignisse stattgefunden haben;
- der zweite Betriebszustand ein zweiter Zeitraum, zeitlich nach dem ersten Zeitraum, ist, bei dem im Wesentlichen alle Hybridisierungsereignisse stattgefunden haben.

5

10

14. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, mit einem in dem Substrat integrierten Analog-/Digital-Wandler-Schaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass er ein analoges zeitlich veränderliches elektrisches Signal in ein digitales Signal umwandelt und dem Auswerte-Schaltkreis bereitstellt.

15

15. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, mit einer externen Versorgungs-Einheit, die derart eingerichtet ist, dass sie dem Steuer-Schaltkreis elektrische Spannungssignale und/oder elektrische Stromsignale bereitstellt.

20

16. Sensor-Anordnung nach Anspruch 15, mit einem in dem Substrat integrierten Digital-/Analog-Wandler-Schaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass er ein digitales Spannungssignal und/oder Stromsignal der externen Versorgungs-Einheit in ein analoges Signal umwandelt und dem Steuer-Schaltkreis bereitstellt.

30

17. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, mit einem in dem Substrat integrierten Auswahl-Schaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass er sequentiell jeweils eine der Sensor-Elektroden auswählt.

35

18. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, bei der auf unterschiedlichen Sensor-Elektroden

unterschiedliche Fängermoleküle immobilisiert sind.

19. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, eingerichtet als Biosensor-Anordnung.

5

20. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, bei welcher der Auswerte-Schaltkreis derart eingerichtet ist, dass er basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert des dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals und
10 basierend auf dem ersten und/oder zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal den Wert der Impedanz zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode und einer in die Sensor-Anordnung eingebrachten elektrisch leitfähigen Substanz in dem ersten Betriebszustand und in dem zweiten
15 Betriebszustand ermittelt.

21. Sensor-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, bei welcher der Auswerte-Schaltkreis derart eingerichtet ist, dass er basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert des
20 dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals und basierend auf dem ersten und/oder zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal den Wert der Kapazität zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode und einer in die Sensor-Anordnung eingebrachten elektrisch leitfähigen
25 Substanz in dem ersten Betriebszustand und in dem zweiten Betriebszustand ermittelt.

22. Sensor-Anordnung nach Anspruch 21, bei welcher der Auswerte-Schaltkreis derart eingerichtet ist,
30 dass er basierend auf dem Quotienten der Werte der Kapazität zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode und einer in die Sensor-Anordnung eingebrachten elektrisch leitfähigen Substanz in dem ersten Betriebszustand und in dem zweiten Betriebszustand ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-
35 Elektrode Hybridisierungsereignisse erfolgt sind und/oder in welcher Quantität an der ausgewählten Sensor-Elektrode Hybridisierungsereignisse erfolgt sind.

23. Sensor-Anordnung nach Anspruch 21,
 bei welcher der Auswerte-Schaltkreis derart eingerichtet ist,
 dass er für zumindest einen Teil der Sensor-Elektroden
 5 ermittelt, ob an der jeweils ausgewählten Sensor-Elektrode
 Hybridisierungsereignisse erfolgt sind und/oder in welcher
 Quantität an der jeweils ausgewählten Sensor-Elektrode
 Hybridisierungsereignisse erfolgt sind, indem er aus dem
 Gleichungssystem

$$10 \quad C_{\text{Mess}}(n,m) = \beta(n,m) C_{\text{Feld}}(n,m) \times \left[1 - \frac{\beta(n,m) C_{\text{Feld}}(n,m)}{\sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M \beta(x,y) C_{\text{Feld}}(x,y)} \right]$$

die Werte $\beta(i,j)C_{\text{Feld}}(i,j)$ für den ersten und den zweiten
 Betriebszustand ermittelt,

- wobei n,m Indizes einer ausgewählten Sensor-Elektrode in
 dem Zellenfeld sind;
- 15 • wobei x,y Indizes der Sensor-Elektroden in dem
 Zellenfeld sind;
- wobei $N*M$ die Anzahl der Sensor-Elektroden in dem
 Zellenfeld ist;
- wobei $C_{\text{Feld}}(i,j)$ der Wert der Kapazität zwischen der
 20 Sensor-Elektrode mit den Indizes i,j und der
 Referenzflüssigkeit in dem ersten Betriebszustand ist;
- wobei $\beta(i,j)C_{\text{Feld}}(i,j)$ der Wert der Kapazität zwischen
 der Sensor-Elektrode mit den Indizes i,j und dem
 Analyten in dem zweiten Betriebszustand ist;
- 25 • wobei $C_{\text{Mess}}(n,m)$ der Wert der ermittelten Kapazität
 zwischen der ausgewählten Sensor-Elektrode mit den
 Indizes n,m und einer in die Sensor-Anordnung
 eingebrachten elektrisch leitfähigen Substanz ist.

30 24. Sensor-Anordnung nach Anspruch 23,
 bei welcher der Auswerte-Schaltkreis derart eingerichtet ist,
 dass er beim Ermitteln der Werte $\beta(i,j)C_{\text{Feld}}(i,j)$ zumindest
 eine der folgenden Approximationen verwendet:

- $N*M \gg 1$;

$$\bullet \quad \sum_{x=1}^N \sum_{y=1}^M \beta(x,y) C_{\text{Feld}}(x,y) \gg \beta(n,m) C_{\text{Feld}}(n,m).$$

25. Sensor-Anordnung, eingerichtet als integrierter Schaltkreis,

- 5 • mit einem Substrat;
- mit mindestens drei Sensor-Elektroden auf dem Substrat,
 - 10 o wobei auf zumindest einem Teil der Sensor-Elektroden Fängermoleküle immobilisierbar sind, die derart eingerichtet sind, dass zu erfassende Partikel mit ihnen hybridisieren können;
 - o wobei mindestens eine Referenz-Sensor-Elektrode von solchen Fängermolekülen frei ist, die derart eingerichtet sind, dass mit ihnen zu erfassende Partikel hybridisieren können;
 - 15 o wobei die Sensor-Elektroden derart auf dem Substrat angeordnet sind, dass in einem Betriebszustand, in dem eine elektrisch leitfähige Substanz in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, die Sensor-Elektroden mittels der elektrisch leitfähigen
 - 20 Substanz miteinander gekoppelt sind;
- mit einem Steuer-Schaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass mit ihm an eine ausgewählte Sensor-Elektrode und an die Referenz-Sensor-Elektrode ein erstes elektrisches Signal anlegbar ist und simultan an
 - 25 mindestens eine der anderen Sensor-Elektroden ein zweites elektrisches Signal anlegbar ist, wobei das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich veränderliches elektrisches Signal und/oder das zweite elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches elektrisches Signal ist;
 - 30
- mit einer Erfass-Einrichtung, die derart eingerichtet ist, dass in einem Betriebszustand, in dem ein möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisender Analyt in die Sensor-Anordnung eingebracht ist,
 - 35 o ein Referenzwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem

zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der Referenz-Sensor-Elektrode erfasst wird;

- 5 o ein Sensorwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten Sensor-
- 10 Elektrode erfasst wird;
- mit einem Auswerte-Schaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass er basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode ein Hybridisierungsereignis erfolgt ist.

15

26. Sensor-Anordnung nach Anspruch 25,
bei der

- die Referenz-Sensor-Elektrode von Fängermolekülen frei ist; oder
- 20 • auf der Referenz-Sensor-Elektrode solche Fängermoleküle immobilisiert sind, die mit zu erfassenden Partikeln nicht hybridisieren können.

27. Verfahren zum Betreiben einer Sensor-Anordnung

- 25 • mit einer Sensor-Anordnung, eingerichtet als integrierter Schaltkreis,
- o mit einem Substrat;
 - o mit mindestens drei Sensor-Elektroden auf dem Substrat,
- 30 ▪ wobei auf zumindest einem Teil der Sensor-Elektroden Fängermoleküle immobilisiert sind, die derart eingerichtet sind, dass zu erfassende Partikel mit ihnen hybridisieren können;
- 35 ▪ wobei die Sensor-Elektroden derart auf dem Substrat angeordnet sind, dass in einem Betriebszustand, in dem eine elektrisch

leitfähige Substanz in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, die Sensor-Elektroden mittels der elektrisch leitfähigen Substanz miteinander gekoppelt sind;

- 5 o mit einem Steuer-Schaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass mit ihm an eine ausgewählte Sensor-Elektrode ein erstes elektrisches Signal anlegbar ist und simultan an mindestens zwei der
- 10 anderen Sensor-Elektroden ein zweites elektrisches Signal anlegbar ist, wobei das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich veränderliches elektrisches Signal und/oder das zweite elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches elektrisches Signal ist;
- 15 o mit einer Erfass-Einrichtung, die derart eingerichtet ist, dass
- 20 ▪ in einem ersten Betriebszustand, in dem eine Referenzflüssigkeit in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, ein Referenzwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten
- 25 Sensor-Elektrode erfasst wird;
- 30 ▪ in einem zweiten Betriebszustand, in dem ein möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisender Analyt in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, ein Sensorwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten
- 35 Sensor-Elektrode erfasst wird;
- o mit einem Auswerte-Schaltkreis, der derart eingerichtet ist, dass er basierend auf dem

Referenzwert und dem Sensorwert ermittelt, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode ein Hybridisierungsereignis erfolgt ist;

- wobei gemäß dem Verfahren

- 5 o an eine ausgewählte Sensor-Elektrode ein erstes elektrisches Signal angelegt wird und simultan an mindestens zwei der anderen Sensor-Elektroden ein zweites elektrisches Signal angelegt wird, wobei das erste elektrische Signal ein erstes zeitlich
10 veränderliches elektrisches Signal und/oder das zweite elektrische Signal ein zweites zeitlich veränderliches elektrisches Signal ist;
- o in einem ersten Betriebszustand, in dem eine Referenzflüssigkeit in die Sensor-Anordnung
15 eingebracht ist, ein Referenzwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich
20 veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten Sensor-Elektrode erfasst wird;
- o in einem zweiten Betriebszustand, in dem ein möglicherweise zu erfassende Partikel aufweisender
25 Analyt in die Sensor-Anordnung eingebracht ist, ein Sensorwert eines aus dem ersten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal und/oder aus dem
30 zweiten zeitlich veränderlichen elektrischen Signal resultierenden dritten zeitlich veränderlichen elektrischen Signals an der ausgewählten Sensor-Elektrode erfasst wird;
- o basierend auf dem Referenzwert und dem Sensorwert ermittelt wird, ob an der ausgewählten Sensor-Elektrode ein Hybridisierungsereignis erfolgt ist.

28. Verfahren nach Anspruch 27,

- 35 bei dem als Referenzflüssigkeit im Wesentlichen dieselbe Substanz verwendet wird wie für den Analyt, abgesehen davon, dass die Referenzflüssigkeit von zu erfassenden Partikeln

frei ist.

FIG 1 Stand der Technik

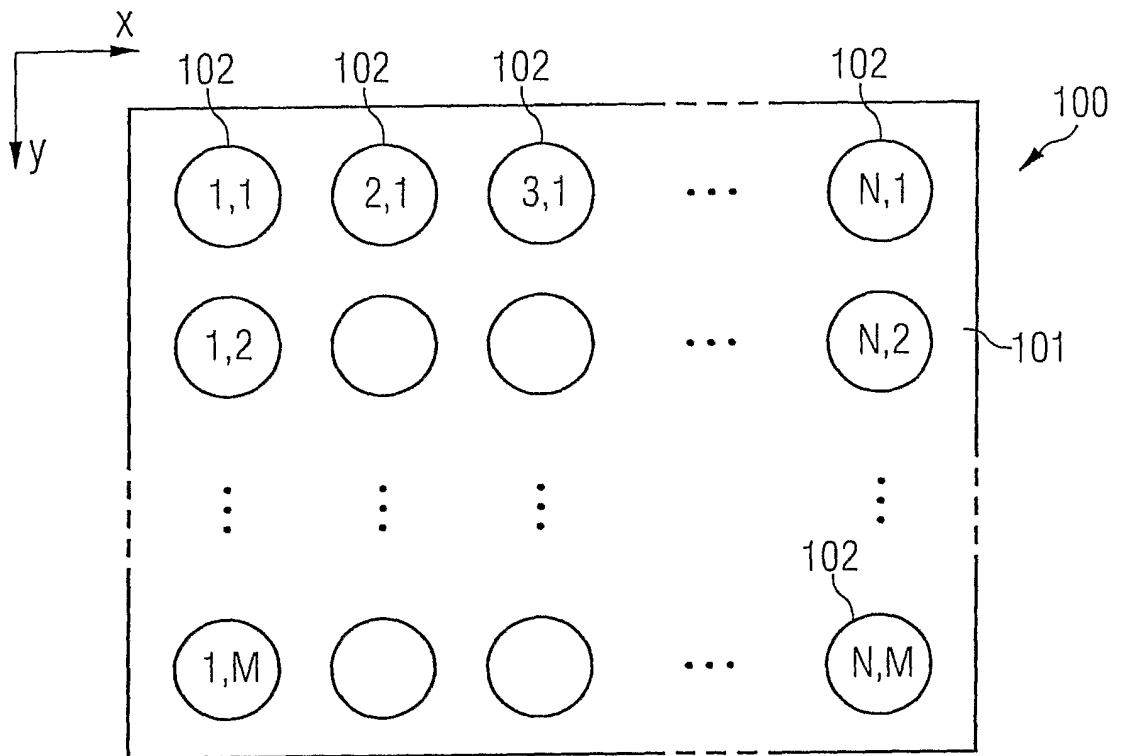


FIG 2A Stand der Technik

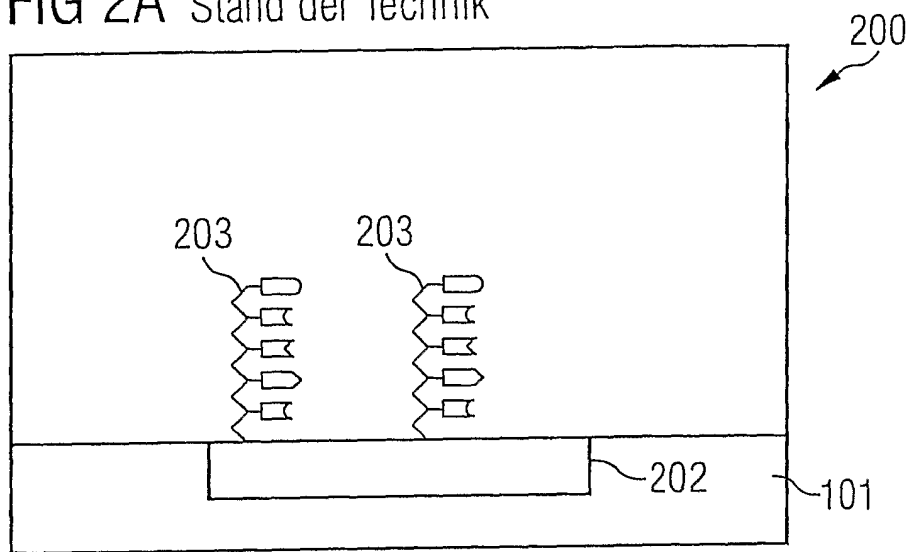


FIG 2B Stand der Technik

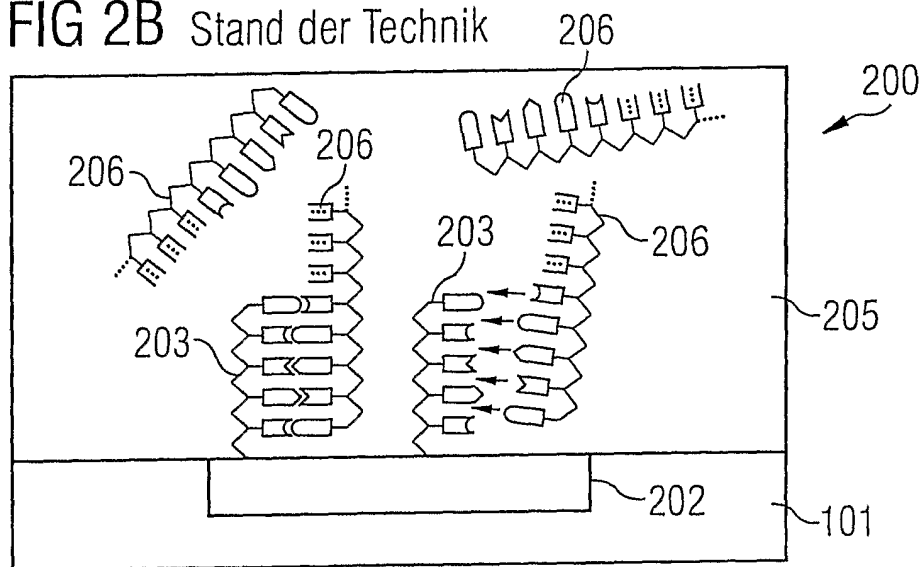


FIG 2C Stand der Technik

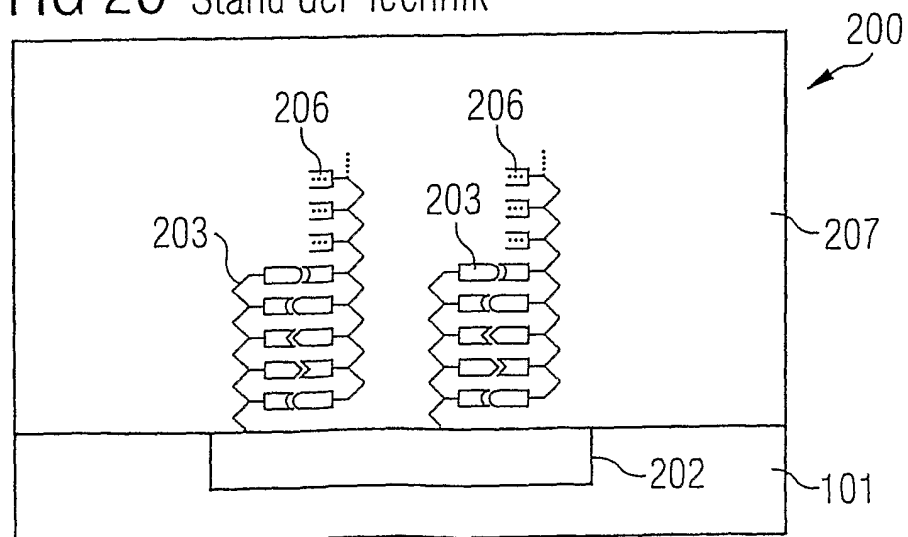


FIG 2D Stand der Technik

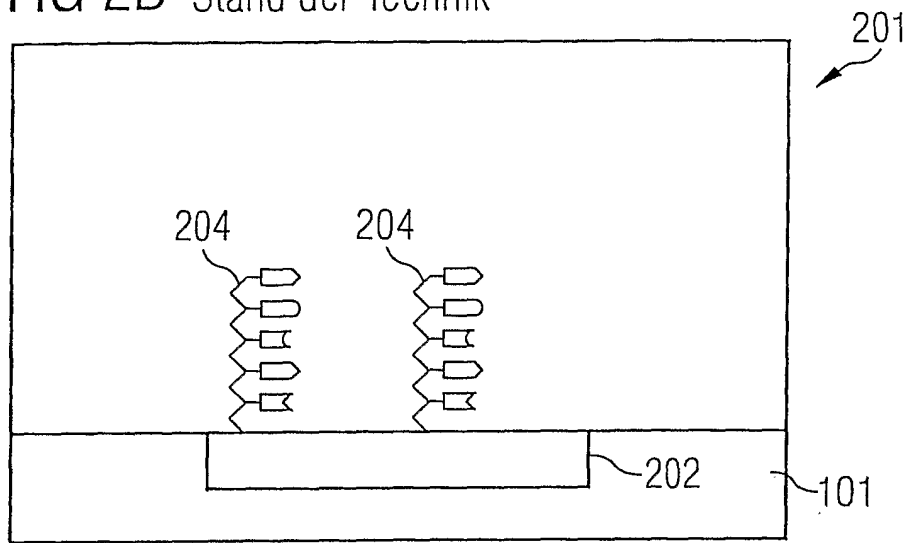


FIG 2E Stand der Technik

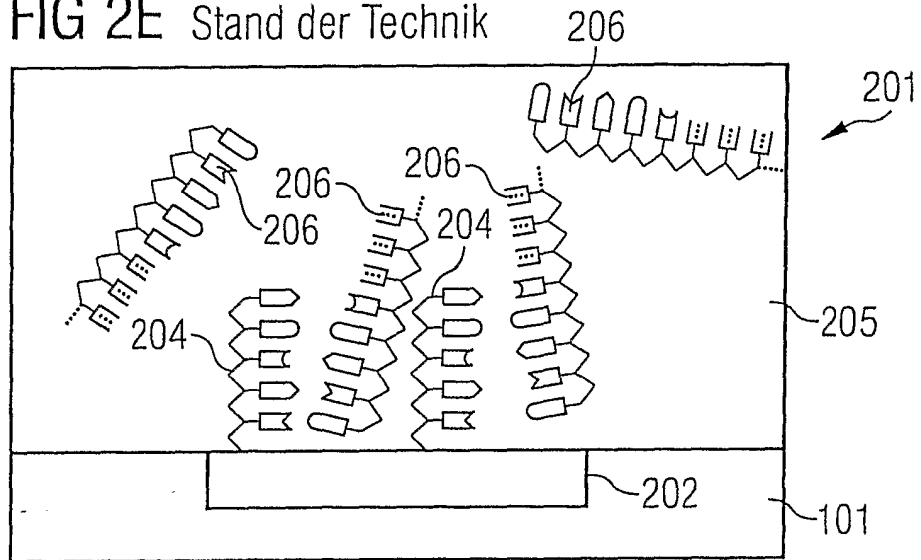


FIG 2F Stand der Technik

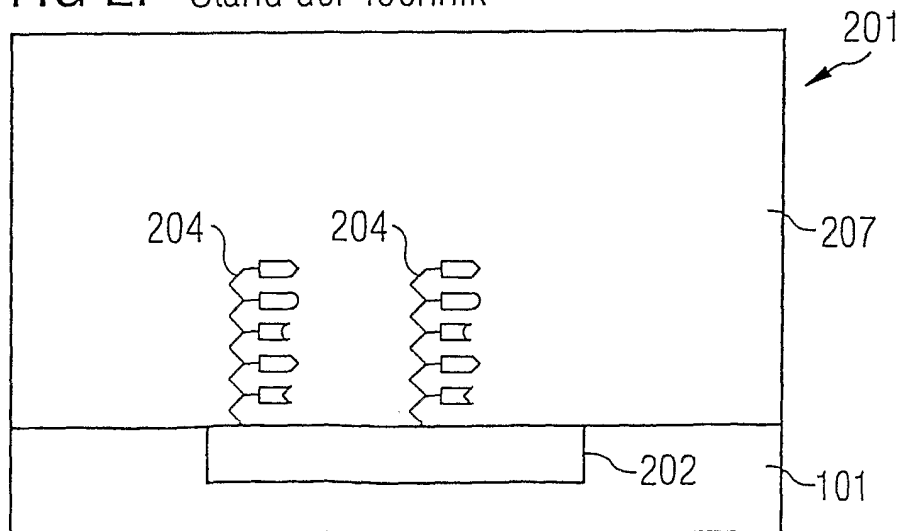


FIG 3A Stand der Technik

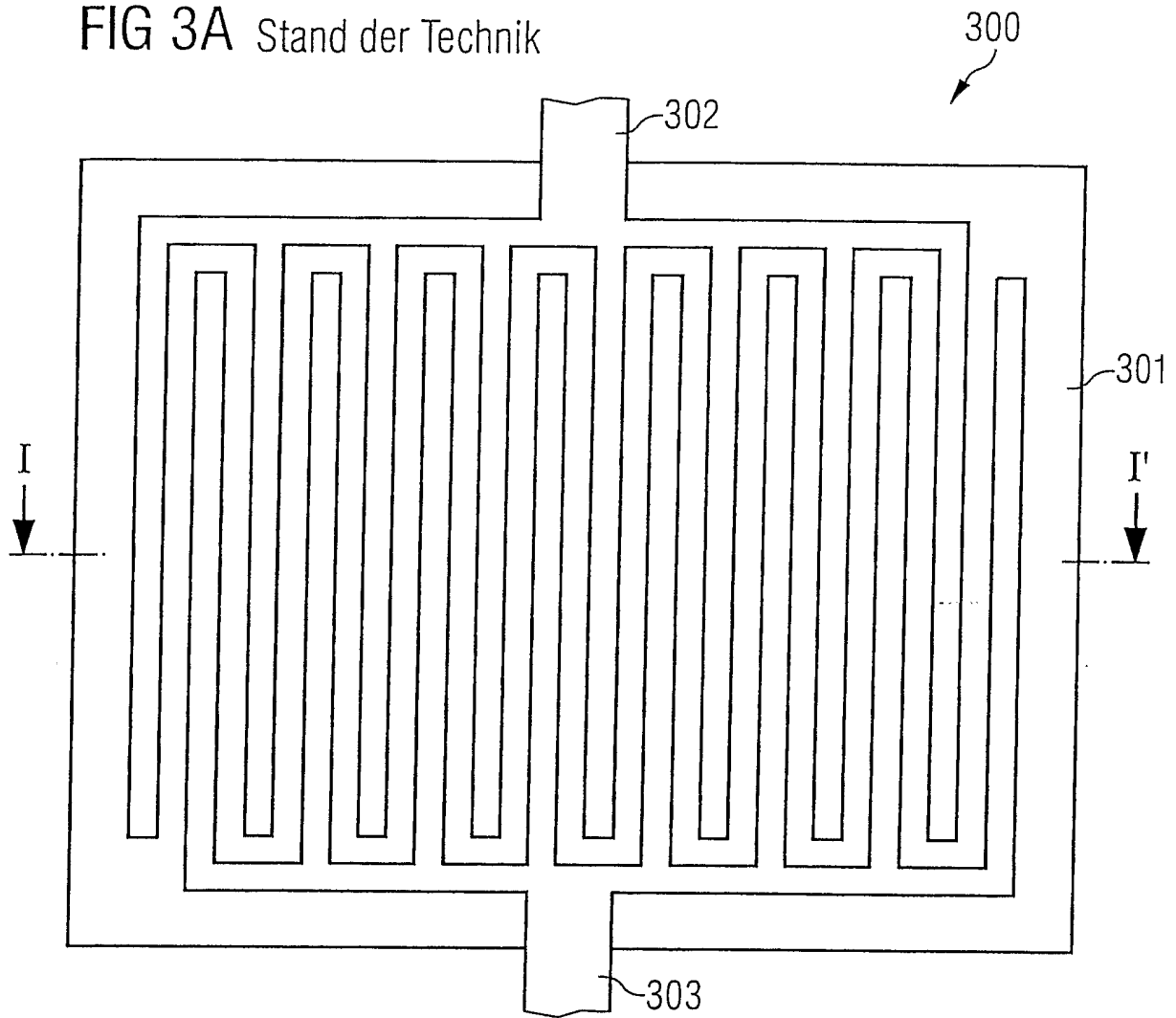


FIG 3B Stand der Technik

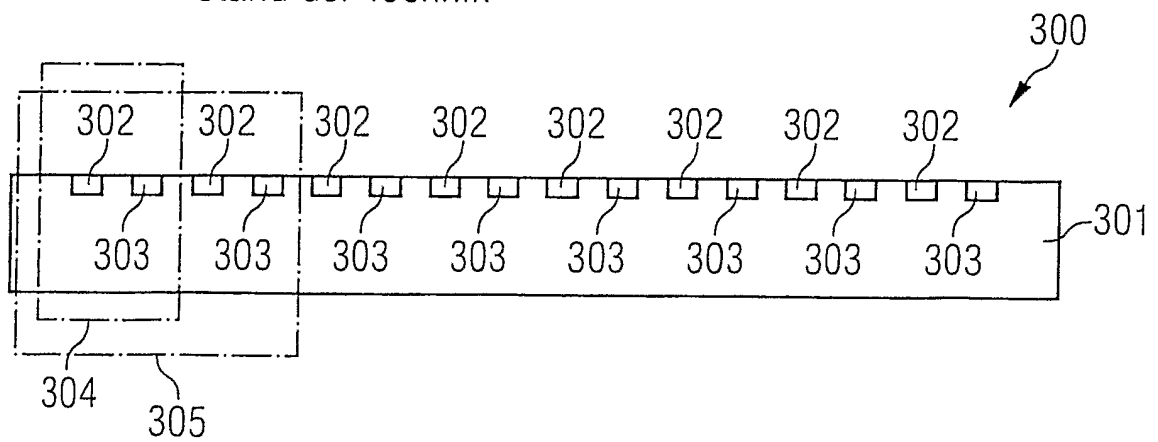


FIG 4A Stand der Technik

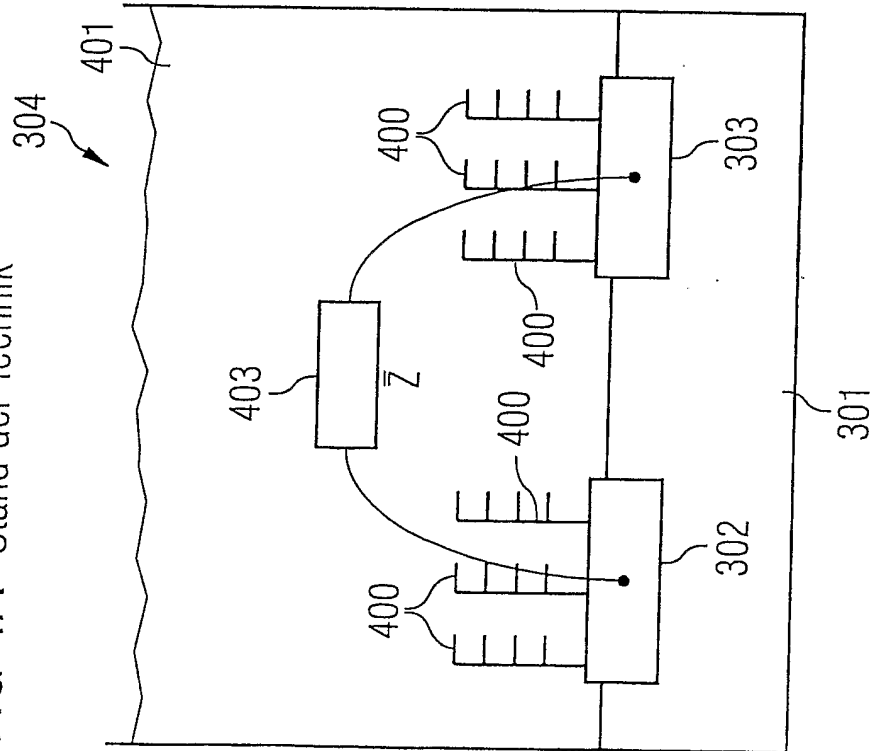


FIG 4B Stand der Technik

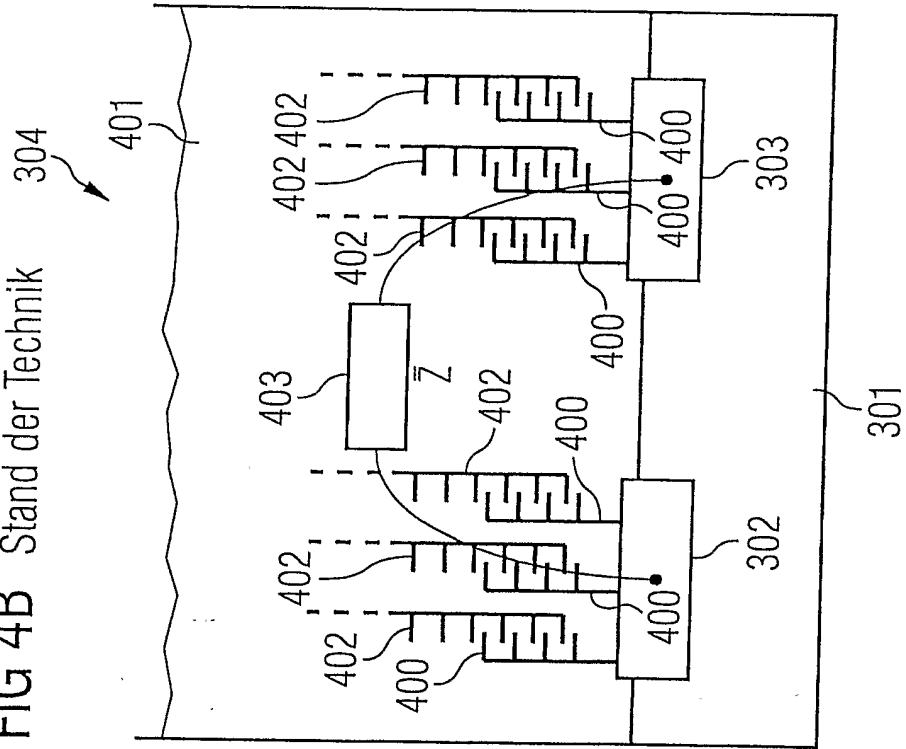


FIG 5 Stand der Technik

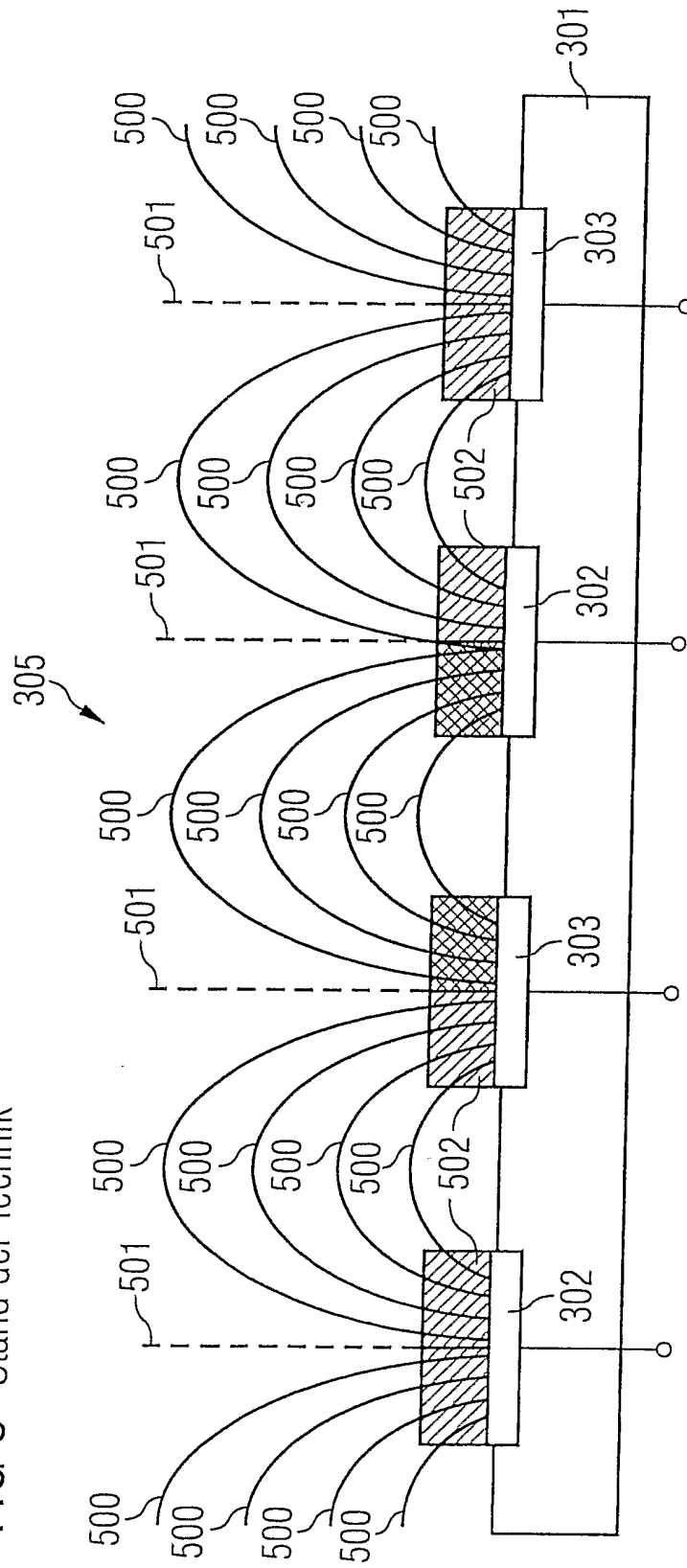


FIG 6 Stand der Technik

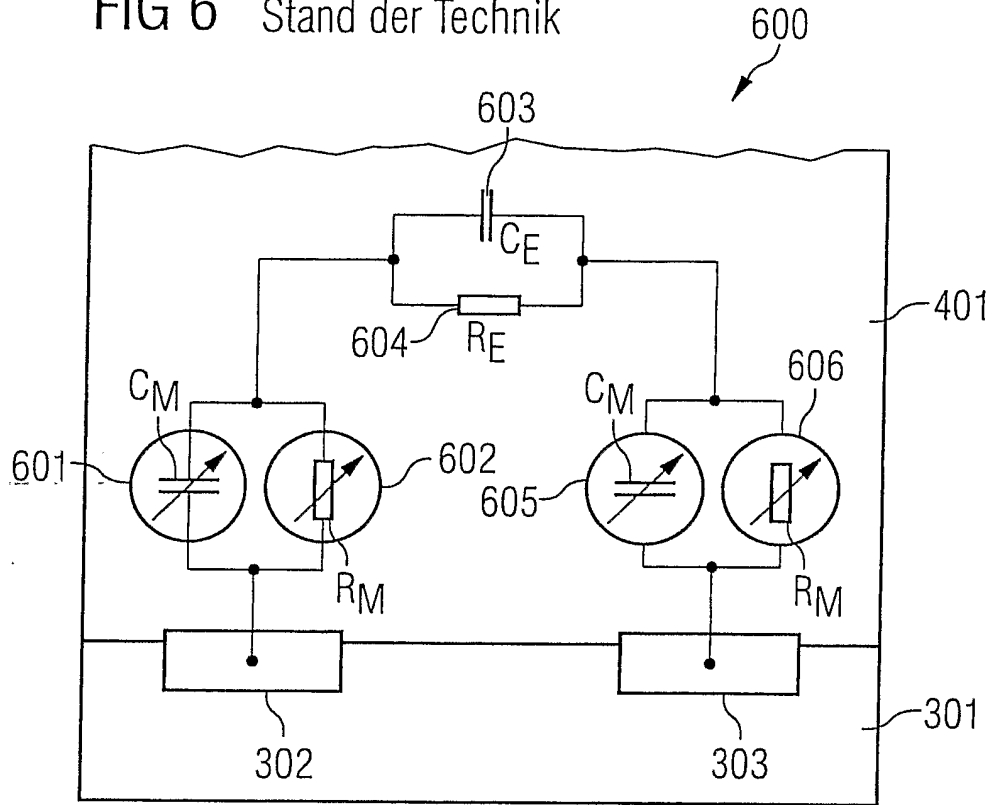


FIG 7A Stand der Technik

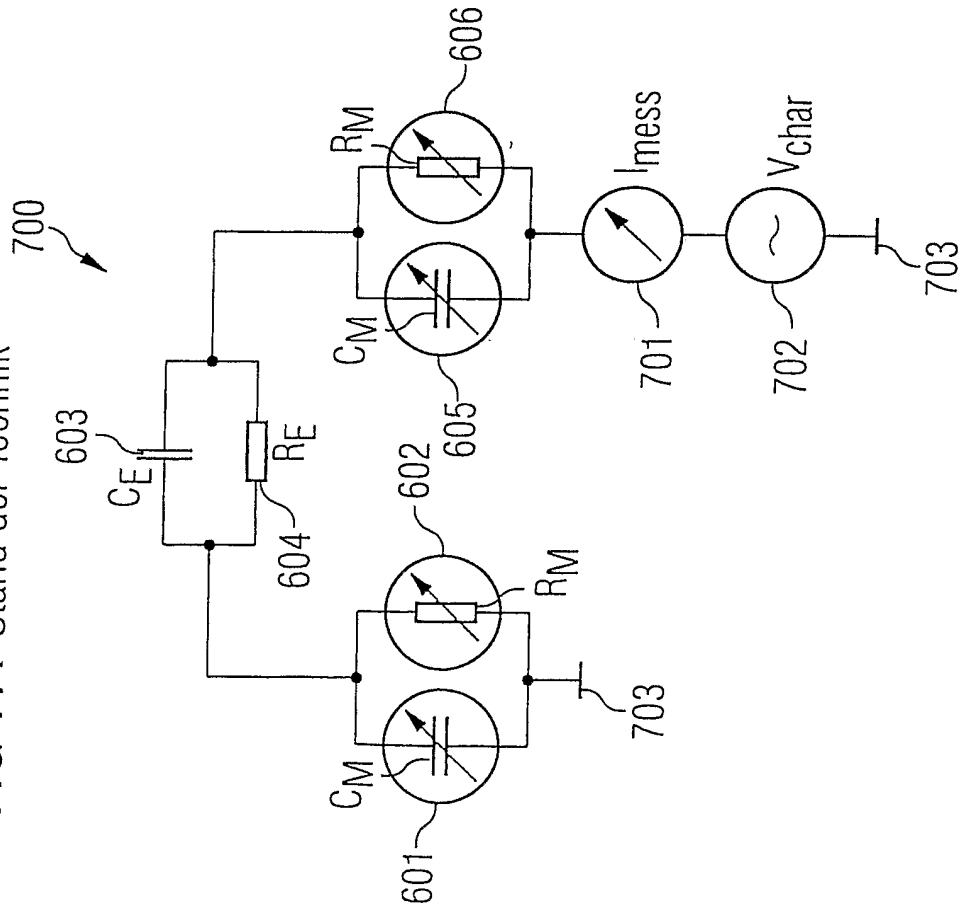


FIG 7B Stand der Technik

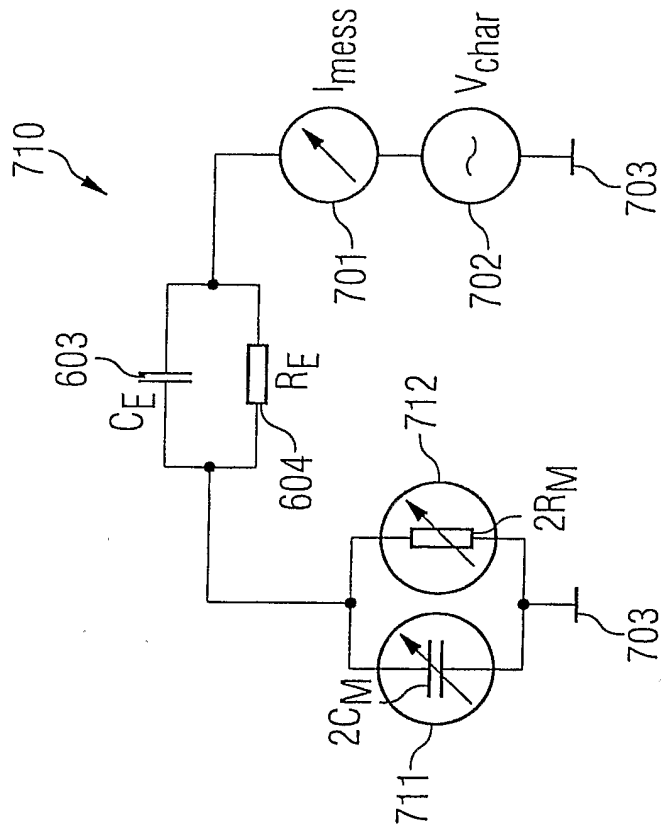


FIG 8A Stand der Technik

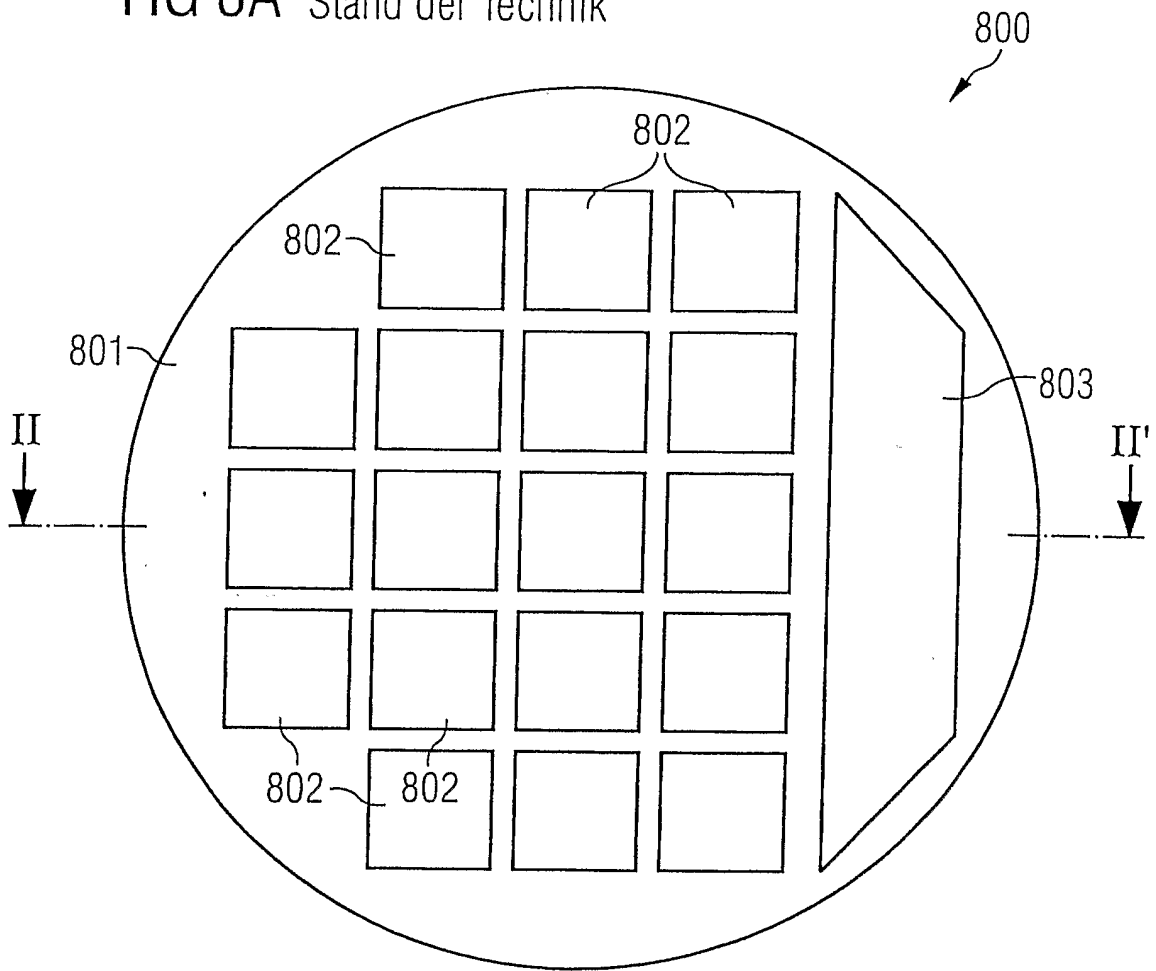


FIG 8B Stand der Technik

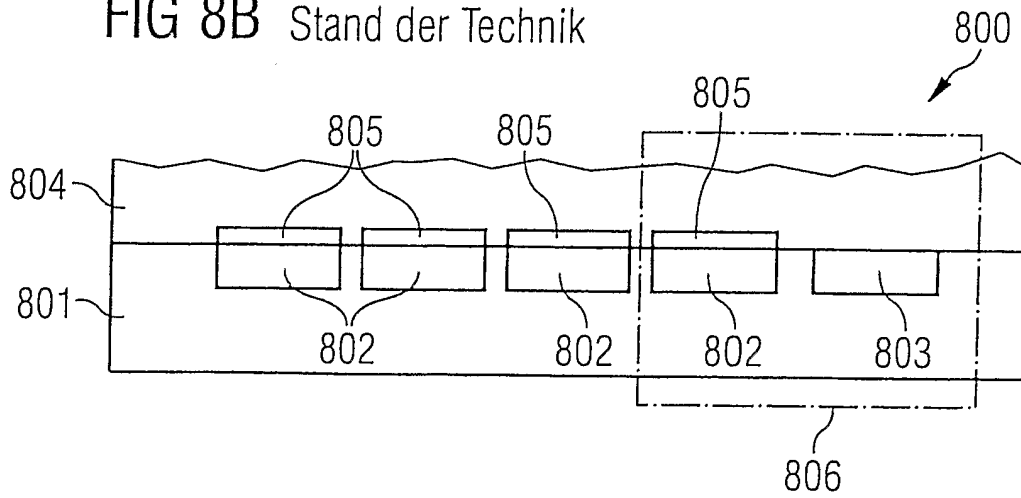


FIG 9 Stand der Technik

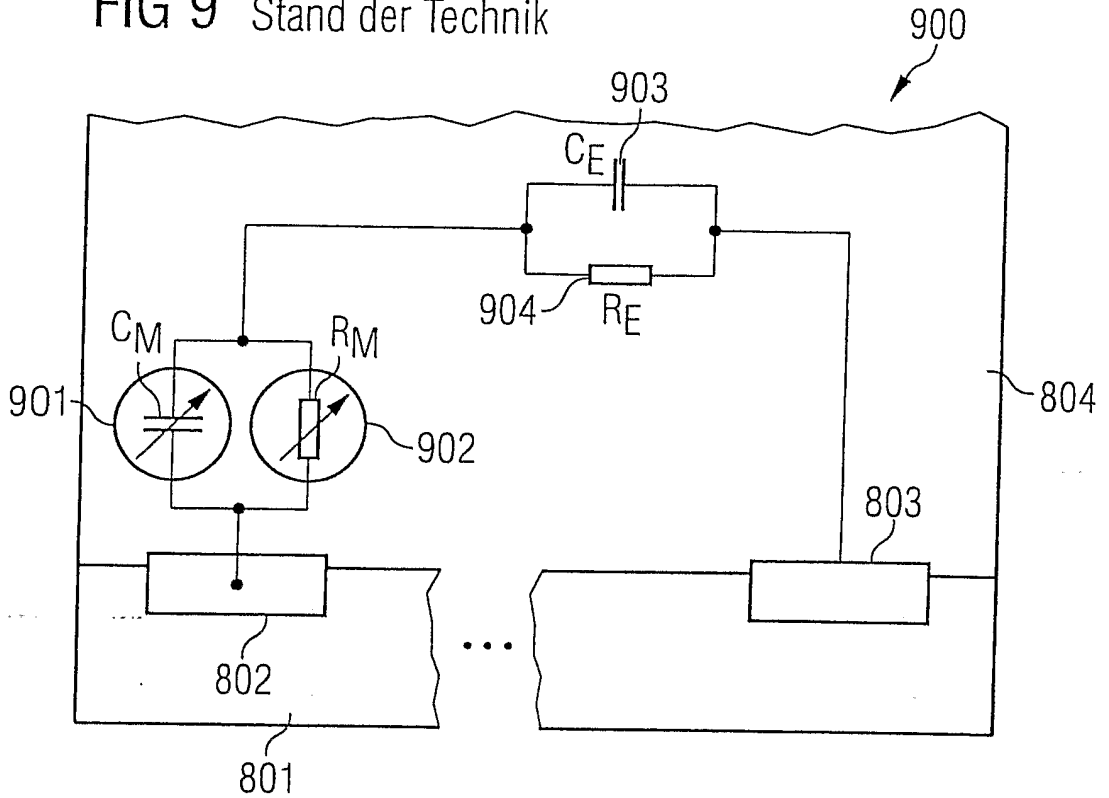


FIG 10 Stand der Technik

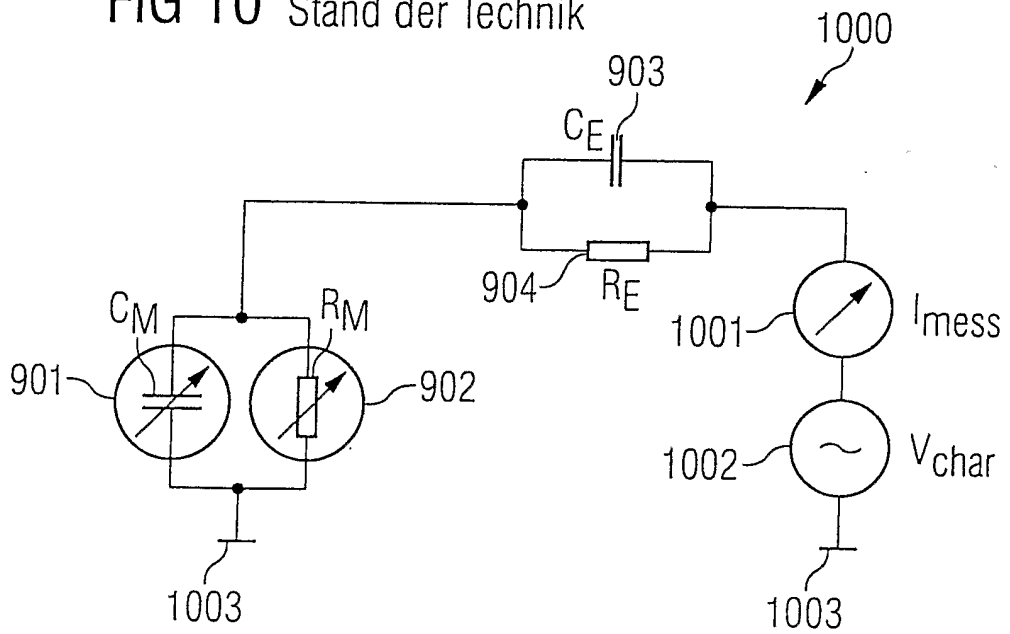


FIG 11

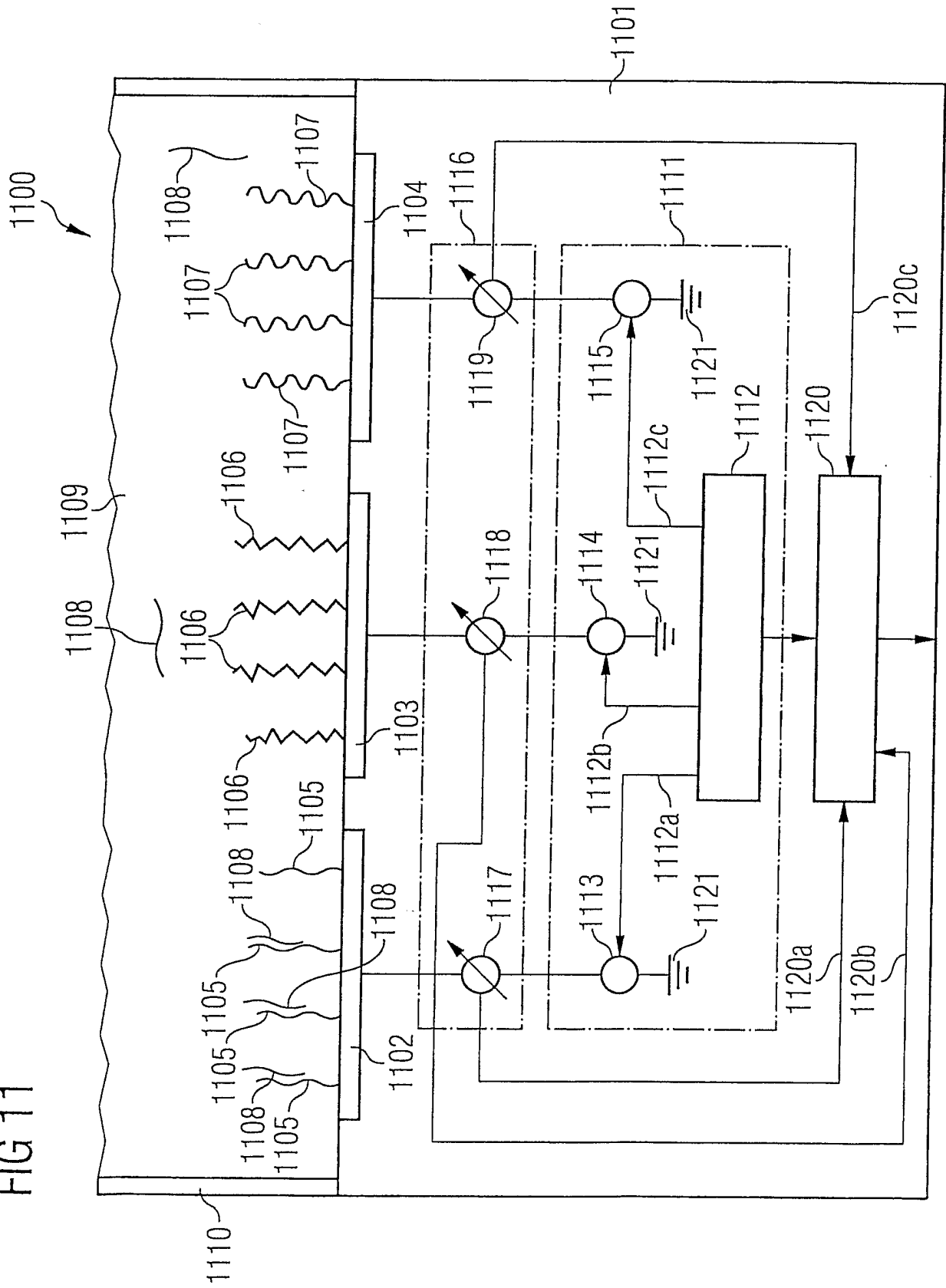


FIG 12

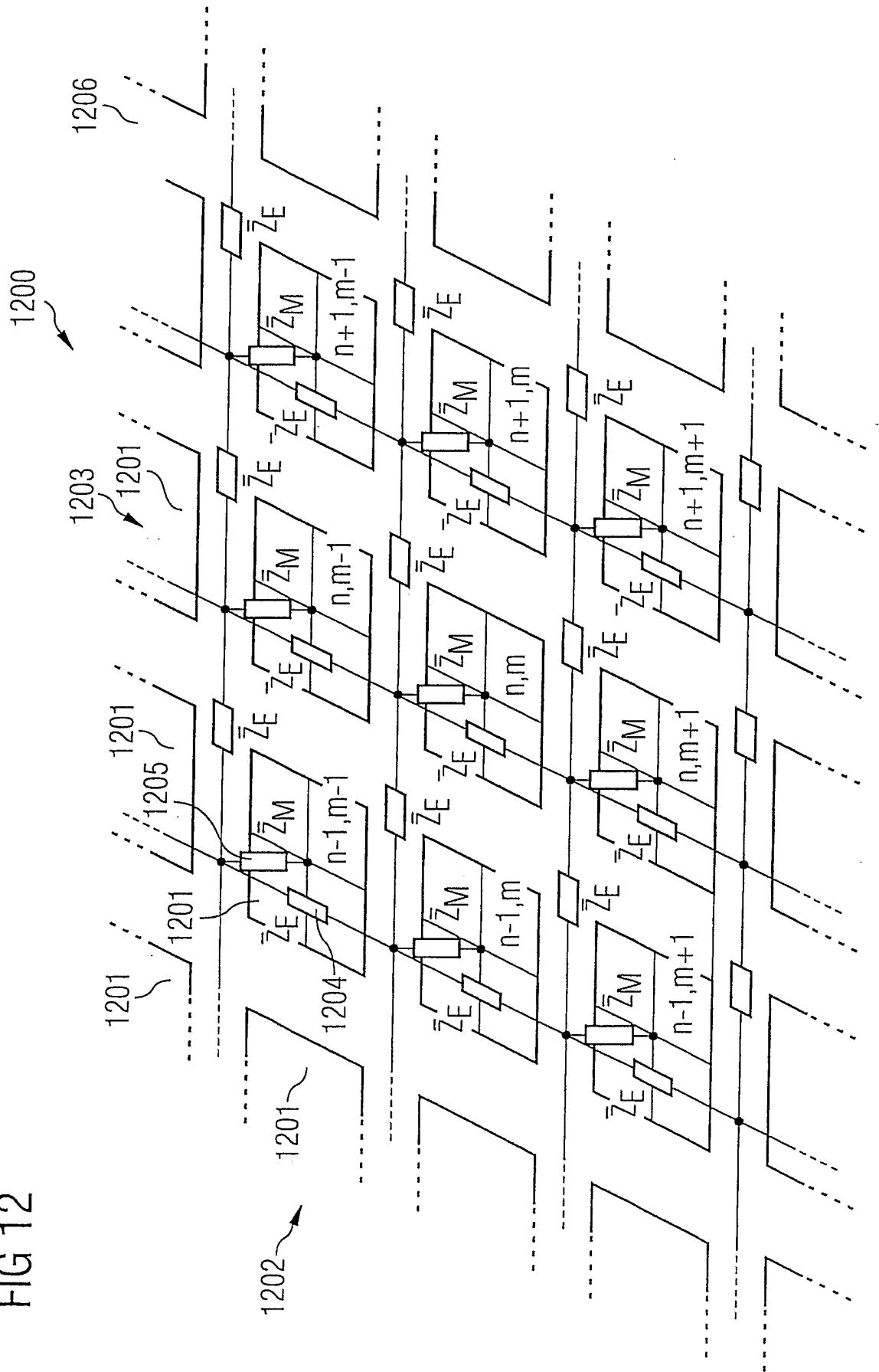
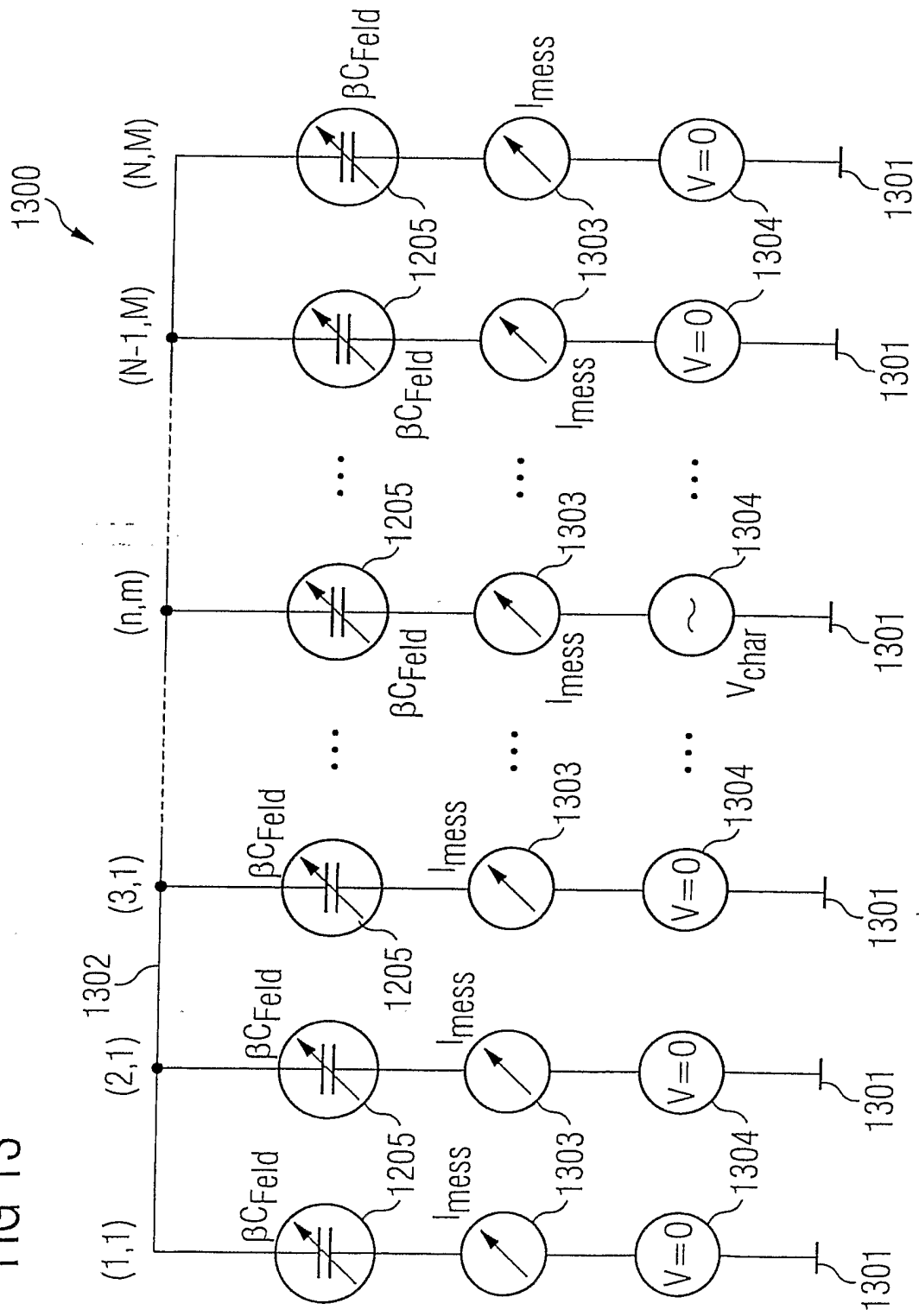


FIG 13



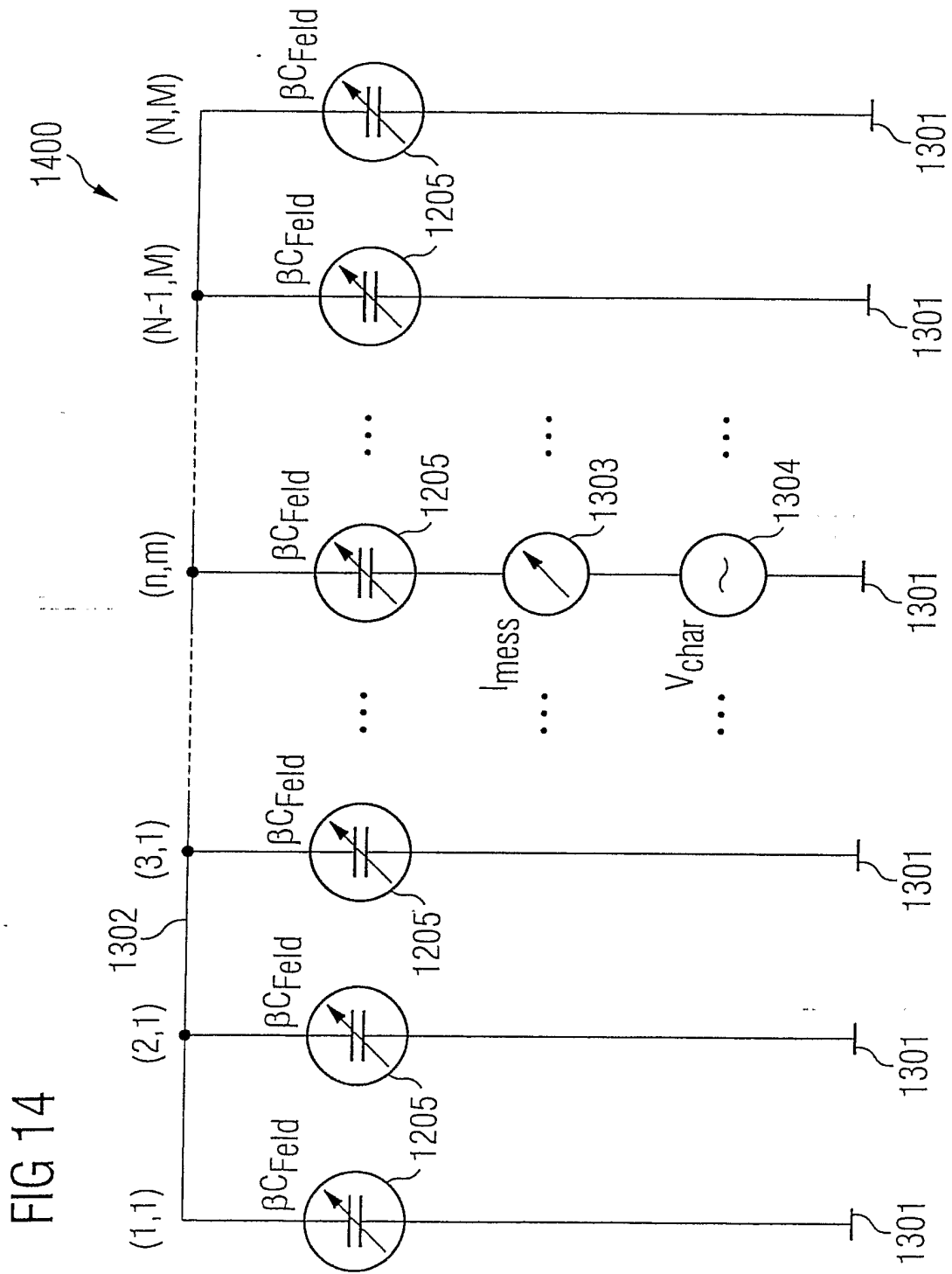


FIG 14

FIG 15

