

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΒΙΟΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ



ΚΑΣΤΑΝΙΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ-ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ

ΑΜ 3294

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΠΕΤΡΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Περίληψη

Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει υπάρξει αξιοσημείωτη πρόοδος στην εξέλιξη των βιοαισθητήρων και των εφαρμογών τους σε διάφορους τομείς, όπως η βιοτεχνολογία, η διάγνωση ασθενειών, η ανίχνευση φαρμάκων, ο έλεγχος τροφίμων και η ασφάλεια μεταξύ άλλων.

Η πρόοδος των ολοκληρωμένων κυκλωμάτων ανάγνωσης έχει επιτρέψει την κατασκευή διατάξεων βιοανίχνευσης μικρών διαστάσεων με υψηλή ευαισθησία, γρήγορο χρόνο απόκρισης και ικανότητα ελέγχου των βιομοριακών αλληλεπιδράσεων σε πραγματικό χρόνο. Έτσι, την περίοδο της ακμής των ηλεκτρονικών κυκλωμάτων η σχεδίαση διατάξεων ανίχνευσης παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόοδο και στη μελέτη εφαρμογών που συνδυάζουν διάφορους επιστημονικούς τομείς.

Για τους λόγους αυτούς η παρούσα πτυχιακή εργασία επικεντρώνεται στην περιγραφή της αρχής λειτουργίας τους, τα επιθυμητά χαρακτηριστικά τους και αναλύονται συνοπτικά οι διάφοροι τύποι των βιοαισθητήρων. Περιγράφεται αναλυτικά ένα κύκλωμα ανάγνωσης για ηλεκτροχημικό βιοαισθητήρα και ένα κύκλωμα χωρητικού βιοαισθητήρα, καθώς και η κατάλληλη τροποποίησή του ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σύστημα χωρητικού βιοαισθητήρα. Βασικός στόχος και στις δύο περιπτώσεις είναι η συμβατότητα των κυκλωμάτων με πλήρως ολοκληρωμένα βιοχημικά μικροσυστήματα, με έμφαση στη μικρή επιφάνεια ολοκλήρωσης και τη χαμηλή κατανάλωση.

Παρουσιάζονται ορισμένες συμπληρωματικές και πιο εξελιγμένες τεχνολογίες βιοαισθητήρων, όπως η χρήση πιεζοηλεκτρικών μικροπλάστιγγων για την ανίχνευση της μάζας βιομορίων, οι βιοαισθητήρες σταθερής κατάστασης για την κατασκευή των τρανζίστορ ISFET, καθώς και ένα κύκλωμα ελέγχου γονιδίων του DNA βάσει πρωτεϊνών. Δίνονται επίσης ορισμένες πληροφορίες για τα ασύρματα δίκτυα βιοαισθητήρων, καθώς και για τις «lab-on-chip» τεχνολογίες των βιοαισθητήρων, οι οποίες βασίζονται στην ανάπτυξη μικροσυσκευών. Πρόκειται για αρκετά επωφελείς τεχνολογίες που η διαρκώς αυξανόμενη έρευνα στον συγκεκριμένο τομέα, σε συνδυασμό με την παράλληλη ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας θα αποφέρουν εξαιρετικά ευέλικτα και αποδοτικά κυκλώματα βιοαισθητήρων.

Λέξεις κλειδιά: Βιοαισθητήρες, Χωρητικοί βιοαισθητήρες, Ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες, Κυκλώματα βιοαισθητήρων

Περιεχόμενα

| | |
|--|-----------|
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή στους Βιοαισθητήρες | 8 |
| 1.1 Γενικά περί αισθητήρων | 8 |
| 1.1.1 Δυναμικά χαρακτηριστικά αισθητήρων..... | 11 |
| 1.2 Γενικά περί βιοαισθητήρων | 12 |
| 1.3 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή | 13 |
| 1.4 Αρχή Λειτουργίας Βιοαισθητήρων | 14 |
| 1.5 Επιθυμητά χαρακτηριστικά και μελλοντική ανάπτυξη των βιοαισθητήρων | 16 |
| 1.6 Εφαρμογές των Βιοαισθητήρων | 19 |
| 1.7 Τύποι βιοαισθητήρων | 20 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Υλοποίηση Κυκλωμάτων Ηλεκτροχημικών Βιοαισθητήρων | 26 |
| 2.1 Εισαγωγή στα Ολοκληρωμένα Κυκλώματα | 26 |
| 2.1.1 Χαρακτηριστικά Ολοκληρωμένων Κυκλωμάτων..... | 26 |
| 2.1.2 Οικογένειες Λογικών Κυκλωμάτων | 27 |
| 2.2 Κύκλωμα ανάγνωσης με ποτενσιοστάτη για αμπερομετρικούς ηλεκτροχημικούς αισθητήρες | 27 |
| 2.3 Ποτενσιοστάτης (Potentiostat) | 30 |
| 2.4 Καθρέπτης ρεύματος | 33 |
| 2.5 Μετατροπή ρεύματος σε τάση | 35 |
| 2.6 Ενισχυτής τελικού σταδίου | 38 |
| 2.7 Ενισχυτής διαγωγιμότητας | 40 |
| 2.8 Κύκλωμα Sample and Hold (S&H) | 43 |
| 2.9 Κυκλική Βολταμετρία → Μέτρηση σημάτων ηλεκτροχημικών αντιδράσεων | 44 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Υλοποίηση Κυκλωμάτων Χωρητικών Βιοαισθητήρων | 47 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 3.1 | Εισαγωγή..... | 47 |
| 3.2 | Κύκλωμα ανάγνωσης χωρητικού βιοαισθητήρα | 48 |
| 3.2.1 | Ενισχυτής φορτίου (Charge Amplifier) | 51 |
| 3.2.2 | Λειτουργικός Ενισχυτής (Operational Amplifier)..... | 52 |
| 3.2.3 | Απαριθμητής (Counter) | 52 |
| 3.3 | Τροποποιημένο κύκλωμα ανάγνωσης για χρήση με χωρητικό βιοαισθητήρα..... | 53 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Συμπληρωματικές Τεχνολογίες Βιοαισθητήρων | | 56 |
| 4.1 | Τεχνολογίες Βιοαισθητήρων | 56 |
| 4.1.1 | Πιεζοηλεκτρικές μικρο-πλάστιγγες | 56 |
| 4.1.2 | Βιοαισθητήρες σταθερής κατάστασης | 57 |
| 4.1.3 | Παράδειγμα απλού κυκλώματος λογικής πρόσθιας τροφοδότησης - DNA-πρωτεΐνης..... | 59 |
| 4.2 | Δίκτυα αισθητήρων και βιοαισθητήρων..... | 60 |
| 4.2.1 | Εισαγωγή | 60 |
| 4.3 | Τεχνολογία “Lab-on-Chip” στους βιοαισθητήρες..... | 64 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Συμπεράσματα..... | | 66 |
| Βιβλιογραφία | | 68 |

Ευρετήριο Εικόνων

| | |
|---|----|
| Εικόνα 1.1: Σχηματικό διάγραμμα ενός συστήματος μέτρησης | 9 |
| Εικόνα 1.2: Κυματομορφές σήματος εισόδου..... | 12 |
| Εικόνα 1.3: Εμπορικά διαθέσιμος βιοαισθητήρας γλυκόζης [6] | 13 |
| Εικόνα 1.4: Εμπορικά διαθέσιμοι βιοαισθητήρες οπτικών ινών[6] | 14 |
| Εικόνα 1.5: Δομή ενός βιοαισθητήρα [7]..... | 15 |
| Εικόνα 1.6: Απεικόνιση της λειτουργίας ενός βιοαισθητήρα [8] | 16 |
| Εικόνα 1.7: Σχηματική απεικόνιση αμπερομετρικού βιοαισθητήρα (μετρητής χοληστερόλης) [12] | 22 |
| Εικόνα 1.8: Βιοαισθητήρας οπτικών ινών [13]..... | 23 |
| Εικόνα 1.9: Σχηματική αναπαράσταση ενός (α) ηλεκτροδίου αμπερομετρικού | 25 |
| Εικόνα 2.1: Προτεινόμενο κύκλωμα ανάγνωσης [15]..... | 28 |
| Εικόνα 2.2: Σχηματικό διάγραμμα ενός ποτενσιοστάτη [15]..... | 29 |
| Εικόνα 2.3: Ηλεκτροχημικό κελί [13]..... | 30 |
| Εικόνα 2.4: Κύκλωμα ελέγχου ποτενσιοστάτη [16] | 31 |
| Εικόνα 2.5: Μοντέλο ηλεκτροχημικού βιοαισθητήρα [16] | 32 |
| Εικόνα 2.6: Απλοποιημένο μοντέλο ηλεκτροχημικού βιοαισθητήρα [16]. | 33 |
| Εικόνα 2.7: Καθρέφτης ρεύματος κυκλώματος ανάγνωσης[17]..... | 34 |
| Εικόνα 2.8: Διαφορικός ενισχυτής [17] | 35 |
| Εικόνα 2.9: Ενισχυτής διαντίστασης με ωμικό κύκλωμα ανάδρασης [17] | 36 |
| Εικόνα 2.10: Ενισχυτής διαντίστασης με χωρητικό κύκλωμα ανάδρασης [17]..... | 37 |
| Εικόνα 2.11: Μη-αναστρέφων ενισχυτής με μεταγόμενους πυκνωτές [17] | 38 |
| Εικόνα 2.12: Φάση δειγματοληψίας Εικόνα 2.13: Φάση ενίσχυσης | 39 |
| Εικόνα 2.14: Ενισχυτής με αντιστάθμιση θορύβου και offset [17]..... | 40 |
| Εικόνα 2.15: Ενισχυτής folded cascade [17]..... | 41 |
| Εικόνα 2.16 Εικόνα 2.17 Εικόνα 2.18..... | 42 |

| | |
|--|----|
| Εικόνα 2.19: Folded cascode με gain boosting [17]..... | 43 |
| Εικόνα 2.20: Κύκλωμα Sample & Hold [17] | 44 |
| Εικόνα 2.21: Διάγραμμα τριγωνικής μεταβολής του δυναμικού του ηλεκτροδίου εργασίας με το χρόνο στην κυκλική βολταμετρία [13] | 45 |
| Εικόνα 3.1: Βιοαισθητήρας και κύκλωμα ανάγνωσης, υλοποιημένα σε ολοκληρωμένο κύκλωμα [13] | 47 |
| Εικόνα 3.2: Ολοκληρωμένο κύκλωμα που περιλαμβάνει ηλεκτροχημικό βιοαισθητήρα με ποτενσιοστάτη, καθώς και κύκλωμα ανάγνωσης [13].. | 48 |
| Εικόνα 3.3: Συστοιχία χωρητικών βιοαισθητήρων [15]..... | 49 |
| Εικόνα 3.4: Μembrάνη πυριτίου πριν και μετά την τοποθέτηση του δείγματος. Η μεταβολή των γεωμετρικών χαρακτηριστικών της διάταξης οδηγεί σε μεταβολή της χωρητικότητας [15]..... | 49 |
| Εικόνα 3.5: Κύκλωμα ανάγνωσης χωρητικού βιοαισθητήρα [16]..... | 49 |
| Εικόνα 3.6: <i>Τροποποιημένο κύκλωμα για χωρητικό βιοαισθητήρα</i> | 53 |
| Εικόνα 4.1: : Δίσκος χαλαζία, με εξαιρετική ηλεκτρική συμπεριφορά συντονισμού, με ηλεκτρόδια χρυσού που τοποθετείται σε συσκευές μέτρησης του μεγέθους αναφοράς. Στην άλλη πλευρά δίνεται το ανάλογο ηλεκτρικό κύκλωμα της συσκευής. [18]..... | 57 |
| Εικόνα 4.2: : Σχηματική απεικόνιση μιας συσκευής ISFET [18]..... | 59 |
| Εικόνα 4.3: Κύκλωμα λακτόζης [19] | 60 |
| Εικόνα 4.4: Κύκλωμα αραβινόζης [19]..... | 60 |
| Εικόνα 4.5: Απεικόνιση λειτουργίας ασύρματου δικτύου βιοαισθητήρων [13]..... | 64 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή στους Βιοαισθητήρες

1.1 Γενικά περί αισθητήρων

Ένα από τα πιο βασικά τμήματα των σύγχρονων συστημάτων είναι οι αισθητήρες. Χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο και τη λήψη αποφάσεων, καθώς καθορίζουν την ποιότητα των πληροφοριών που προκύπτουν από την πραγματική ζωή. Αποτελούν ζωτικής σημασίας τμήμα των περισσότερων βιομηχανικών οργάνων, οργάνων μεταφοράς κ.ά. Ο ρόλος τους στα περιβαλλοντικά συστήματα, στα συστήματα υγείας και σε άλλους τομείς, γίνεται όλο και πιο σημαντικός.

Η παγκόσμια αγορά αισθητήρων αναπτύσσεται γρήγορα και ο βαθμός καινοτομίας είναι αρκετά υψηλός. Η χρήση νέων υλικών και καινοτόμων τεχνολογικών μεθόδων, οδηγεί σε ακριβέστερους, γρηγορότερους και μικρότερου μεγέθους αισθητήρες, οι οποίοι καταναλώνουν λιγότερη ισχύ και είναι πιο οικονομικοί. Η έρευνα στη νανοτεχνολογία και στην βιοτεχνολογία θα δώσει σημαντική ώθηση στην βελτίωση των ήδη υπάρχοντων εξελιγμένων αισθητήρων και στην εμφάνιση των μελλοντικών.

Ένας αισθητήρας ορίζεται ως μια συσκευή η οποία ανιχνεύει ένα μακροσκοπικό φυσικό μέγεθος και το μετατρέπει σε ηλεκτρικά μετρήσιμο, συγκεκριμένων χαρακτηριστικών, το οποίο ύστερα από επεξεργασία παίρνει τη μορφή τυποποιημένου σήματος. Οποιαδήποτε μορφή ενέργειας δεχθεί μια τέτοια συσκευή (χημική, μηχανική, θερμική, μαγνητική), τη μετατρέπει σε μορφή ηλεκτρικής ενέργειας. Η διαδικασία ανίχνευσης από τους αισθητήρες αποτελεί μια διαδικασία μεταφοράς πληροφοριών. Κάθε τέτοια μετάδοση πληροφοριών απαιτεί μετάδοση ενέργειας. Στοιχείο εισόδου ενός αισθητήρα είναι το «ερέθισμα» που λαμβάνει, το οποίο μπορεί να είναι κάποια μετρούμενη ποσότητα, κάποια ιδιότητα ή κάποια κατάσταση, η οποία μπορεί να γίνει αντιληπτή και να μετατραπεί σε ηλεκτρικό σήμα, ενώ το σήμα εξόδου, μπορεί να έχει την μορφή τάσης, ηλεκτρικού φορτίου ή ρεύματος.

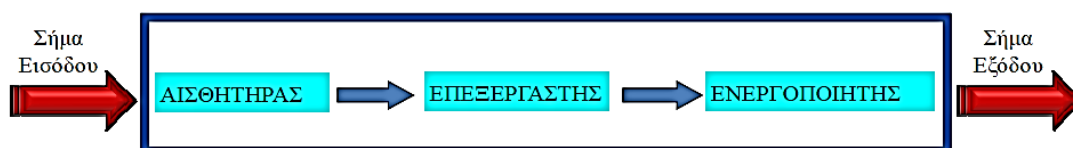
Για τη μέτρηση οποιασδήποτε ιδιότητας, απαραίτητη προϋπόθεση είναι ο σχεδιασμός του κατάλληλου συστήματος μέτρησης. Καθώς η πληροφορία είναι εκ φύσεως υποκειμενική και ποιοτική, ο άνθρωπος από την απαρχή της ιστορίας του σχεδίασε όργανα και εργαλεία, τα οποία του παρείχαν

ένα ποσοτικό τρόπο μέτρησης. Σχεδιάστηκαν λοιπόν, συστήματα μέτρησης τα οποία χρησιμοποιούν φυσικές και χημικές ιδιότητες για να λαμβάνουν ποσοτικά δεδομένα, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να υποστούν επεξεργασία με κάποιον από τους υπάρχοντες τρόπους.

Σε ένα τυπικό σύστημα μέτρησης, το σήμα εισόδου ονομάζεται μετρήσιμη ποσότητα (measurand), η οποία είναι η προς μέτρηση φυσική ή χημική ποσότητα (φως, δύναμη, πίεση, θερμοκρασία κ.λ.π.), ενώ ο αισθητήρας είναι η διάταξη η οποία θα μετατρέψει τη μετρήσιμη ποσότητα σε κάποιο ηλεκτρικά μετρήσιμο μέγεθος.

Το ηλεκτρικό σήμα από τον αισθητήρα συχνά χρειάζεται τροποποίηση για να μπορέσει να αξιοποιηθεί, όπως π.χ. για την απεικόνιση πληροφορίας σε κάποιον χειριστή, την καταγραφή του ή τη μετάδοσή του. Η διάταξη που τροποποιεί το ηλεκτρικό σήμα που προέρχεται από τον αισθητήρα, χωρίς να αλλάξει τη μορφή της ενέργειας του σήματος, ονομάζεται επεξεργαστής.

Τελικά, το σήμα από τον επεξεργαστή χρησιμοποιείται για να απεικονίσει ή να καταγράψει κάποιες πληροφορίες στον χειριστή. Κάθε τέτοια διάταξη που τροφοδοτείται συνήθως από ένα ηλεκτρικό σήμα και το μετατρέπει σε μία άλλη μορφή ενέργειας, εκτελώντας παράλληλα μία συγκεκριμένη λειτουργία ονομάζεται ενεργοποιητής (actuator) Ενεργοποιητής μπορεί να είναι ένας ηλεκτροκινητήρας, ένας κινούμενος βραχίονας ή οτιδήποτε μπορεί να προκαλέσει μία ενέργεια [1, 2]. Σχηματικά ένα σύστημα μέτρησης παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.1.



Εικόνα 1.1: Σχηματικό διάγραμμα ενός συστήματος μέτρησης

Το τμήμα του αισθητήρα που μετατρέπει το μακροσκοπικό μέγεθος (μετρήσιμη ποσότητα) σε ηλεκτρικά μετρήσιμο σήμα, ονομάζεται **μετατροπέας** (transducer), ενώ το ηλεκτρονικό τμήμα που μετατρέπει το σήμα του μετατροπέα σε κάποιο σήμα τυποποιημένης μορφής ονομάζεται **κύκλωμα οδήγησης** (driving circuit) [2, 3].

Ο μετατροπέας είναι το δυσκολότερο κατασκευαστικά και πιο κρίσιμο μέρος ενός αισθητήρα. Από την ποιότητα, καθώς και από την αρχή

κατασκευής του, θα καθοριστούν και τα χαρακτηριστικά του αισθητήρα (περιοχή λειτουργίας, ακρίβεια). Για την κατασκευή ενός μετατροπέα κάποιου μακροσκοπικού μεγέθους, θα πρέπει να υλοποιηθεί μία δομή, σύμφωνα με την οποία οι μεταβολές του μακροσκοπικού μεγέθους θα είναι δυνατόν να επιφέρουν μεταβολή σε ένα ηλεκτρικά μετρήσιμο μέγεθος.

Σε γενικές γραμμές μπορούμε να χωρίσουμε τους μετατροπείς σε τρία είδη [1, 3]:

α. Μηχανικού τύπου μετατροπείς: Τέτοιοι είναι οι μετατροπείς δύναμης, πίεσης, επιτάχυνσης, ροής και ταχύτητας. Σε αυτούς πρέπει να κατασκευαστεί μια μηχανική δομή, η οποία είναι σε θέση να μετατρέψει το μηχανικό μέγεθος σε κάποια διαφορά τάσης, ρεύματος, χωρητικότητας ή αντίστασης.

β. Χημικού τύπου μετατροπείς: Τέτοιοι είναι κάθε είδους χημικοί ή βιολογικοί ανιχνευτές. Η γενική αρχή λειτουργίας τους είναι η κατασκευή ενός υμενίου από ένα υλικό, ευαίσθητο σε κάποιο χημικό ή αέριο. Η παρουσία αυτού του χημικού ή αερίου θα επιφέρει αλλαγή των ηλεκτρικών χαρακτηριστικών του υλικού, πχ. κάποιας αντίστασης ή χωρητικότητας. Συνήθως μετά από θέρμανση το υλικό επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση.

γ. Ανιχνευτές ακτινοβολίας: Πρόκειται για κατασκευές παρόμοιες με τα γνωστά φωτοτρανζίστορ, όπου η πρόσκρουση ακτινοβολίας ορισμένου μήκους κύματος παράγει ζεύγη ηλεκτρονίων-οπών σε μία αντίστροφα πολωμένη δίοδο, άρα δημιουργεί ρεύμα. Συνήθως αναφέρονται σαν ανιχνευτές (detectors) και όχι σαν μετατροπείς ή αισθητήρες.

Οι αισθητήρες κατασκευάζονται για να συλλέγουν πληροφορίες από απομακρυσμένα και πολλές φορές επικίνδυνα σημεία του περιβάλλοντος χώρου. Πρόκειται συνήθως για συμπαγείς μονάδες, οι οποίες θα τοποθετηθούν τις περισσότερες φορές μακριά από τη μονάδα ελέγχου-συλλογής δεδομένων (π.χ. κινητήρας μηχανής οχήματος, βιομηχανία). Θα πρέπει λοιπόν το σήμα να μπορεί να διανύσει όσο το δυνατόν μεγαλύτερες αποστάσεις, με την ελάχιστη δυνατή παραμόρφωση. Το κύκλωμα οδήγησης ενός μετατροπέα επιβάλλεται αρχικά να μετατρέψει το συνήθως ευαίσθητο σήμα του σε κάποιο ηλεκτρικό σήμα πιο σταθερής μορφής. Πρόκειται λοιπόν για ένα μεταλλάκτη, σε συνδυασμό ίσως με κάποια ενισχυτική διάταξη (amplifier).

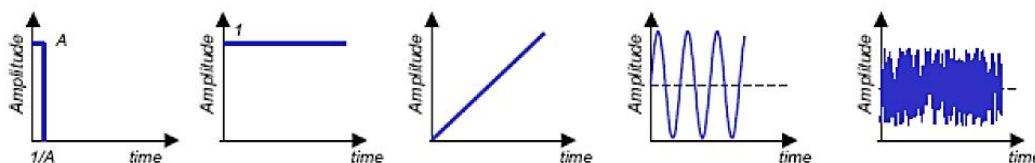
Ένας μετατροπέας από μόνος του δεν αποτελεί μια ιδιαίτερα αξιόπιστη λύση σαν αισθητήρας. Τα ηλεκτρικά σήματα τα οποία συνήθως δίνει είναι πολύ μικρής έντασης και τις περισσότερες φορές δύσκολα μετρήσιμα. Σαν μια ελάχιστη διαμόρφωση θα μπορούσαμε να θεωρήσουμε ένα μετατροπέα μαζί με ένα μεταλλάκτη, ώστε να έχουμε ένα πιο σταθερό σήμα, αλλά εάν ληφθούν υπόψη οι διακυμάνσεις της τάσης ή η μεταβολή της θερμοκρασίας θα δούμε ότι ούτε αυτό είναι αρκετό. Συνεπώς σαν ελάχιστη διαμόρφωση θα πρέπει να θεωρηθεί ο μετατροπέας και το κύκλωμα οδήγησης το οποίο πρέπει να συμπεριλαμβάνει κάποια υποκυκλώματα σταθεροποίησης, έτσι ώστε ο αισθητήρας τελικά να μπορεί να εργαστεί με προβλεπόμενο τρόπο και χαρακτηριστικά μέσα στην περιοχή λειτουργίας του.

Το τελευταίο χαρακτηριστικό ενός αισθητήρα είναι το *περίβλημα* μέσα στο οποίο θα συναρμολογηθεί (package). Το περίβλημα ενός αισθητήρα καθορίζεται από τις απαιτήσεις του περιβάλλοντος, μέσα στο οποίο θα τοποθετηθεί. Τις περισσότερες φορές συνιστά όχι μόνο το φορέα του αισθητήρα, αλλά και το μέσο προστασίας του από το περιβάλλον (υψηλή θερμοκρασία, διαβρωτική ατμόσφαιρα, ηλεκτρομαγνητικές παρεμβολές). Κατά συνέπεια, τα χαρακτηριστικά του περιβλήματος ενός αισθητήρα μπορούν να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην απόδοση του ίδιου του αισθητήρα, ιδίως στον χρόνο απόκρισής του. Τελικό κριτήριο για την τελική διαμόρφωση του αισθητήρα είναι το περιβάλλον μέσα στο οποίο θα τοποθετηθεί και η κρισιμότητα των μετρήσεων που πρόκειται να πραγματοποιηθούν.

1.1.1 Δυναμικά χαρακτηριστικά αισθητήρων

Η απόκριση ενός αισθητήρα σε ένα μεταβλητό σήμα εισόδου είναι διαφορετική από την απόκριση σε ένα σταθερό σήμα εισόδου. Η απόκριση χαρακτηρίζεται από μία δυναμική συμπεριφορά, που δεν μπορεί να περιγραφεί ικανοποιητικά από τα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ο λόγος για αυτή τη δυναμική συμπεριφορά είναι η παρουσία εξαρτημάτων που συσσωρεύουν ενέργεια, όπως μάζες, πυκνωτές, επαγωγικά ή θερμικά στοιχεία κ.ά. Τα δυναμικά χαρακτηριστικά ενός αισθητήρα προσδιορίζονται, εξετάζοντας την απόκρισή του σε διάφορες κυματομορφές του σήματος εισόδου. Αυτές μπορεί να είναι

κυματομορφές ώθησης, βήματος, γραμμικές, ημιτονοειδείς ή θορύβου (Εικόνα 1.2) [4].



Εικόνα 1.2: Κυματομορφές σήματος εισόδου

Σε ένα πραγματικό αισθητήρα η συμπεριφορά και τα χαρακτηριστικά του πάντα αποκλίνουν από τον ιδανικό (Πίνακας 1). Οι αιτίες είναι τόσο τα κατασκευαστικά προβλήματα που προκύπτουν, όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργία του. Το ηλεκτρονικό κύκλωμα που συνοδεύει έναν αισθητήρα μπορεί επίσης να επιβάλει περιορισμούς στη λειτουργία του.

Πίνακας 1: Επιθυμητά χαρακτηριστικά αισθητήρα

| Χαρακτηριστικά | Ιδανική τιμή |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Απόκριση | Γραμμική και χωρίς "θόρυβο" |
| Αρχική τιμή εξόδου | Μηδέν |
| Χρόνος απόκρισης | Μηδέν |
| Εύρος συχνοτήτων | Άπειρο |
| Χρόνος ως το 90 % της μέγιστης τιμής | Μηδέν |
| Ένδειξη πλήρους κλίμακας | Βαθμονομημένη μέγιστη έξοδος |
| Περιοχή λειτουργίας | Άπειρη |
| Ευαισθησία | Υψηλή και σταθερή |
| Διακριτική ικανότητα | Άπειρη |

1.2 Γενικά περί βιοαισθητήρων

Βιοαισθητήρας ονομάζεται μια αναλυτική συσκευή, ευαίσθητη σε ένα φυσικό ή χημικό ερέθισμα (π.χ. φως, πίεση, ηλεκτρικό φορτίο κ.λ.π), η οποία μετατρέπει μια βιολογική απόκριση σε ηλεκτρικό σήμα,

μεταδίδοντας πληροφορίες για μια ζωτική διαδικασία. Πιο συγκεκριμένα, ως βιοαισθητήρας ορίζεται μια ολοκληρωμένη συσκευή, η οποία είναι ικανή να παρέχει συγκεκριμένη ποσοτική ή ημι-ποσοτική αναλυτική πληροφορία, χρησιμοποιώντας ένα βιολογικό στοιχείο αναγνώρισης (βιοχημικός υποδοχέας), το οποίο βρίσκεται σε άμεση επαφή με ένα στοιχείο μετατροπέα. [5]. Την αντίστροφη διαδικασία υλοποιούν οι βιοενεργοποιητές.

1.3 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή

Το 1916 ξεκίνησε η ανάπτυξη των βιοαισθητήρων, καθώς για πρώτη φορά έγινε δυνατή η ακινητοποίηση πρωτεϊνών. Το 1956 ο Leland Clark ανακάλυψε το πρώτο ηλεκτρόδιο οξυγόνου και στη συνέχεια το 1962 παρουσίασε τον πρώτο βιοαισθητήρα στο «Συμπόσιο της Ακαδημίας Επιστημών της Νέας Υόρκης». Ο αισθητήρας που παρουσιάστηκε, ήταν ένας αμπερομετρικός βιοαισθητήρας γλυκόζης. Σε εμπορική κλίμακα, εμφανίστηκε στην αγορά το 1972, από την εταιρεία Yellow Springs Instruments. Ένας σημερινός βιοαισθητήρας γλυκόζης φαίνεται στην Εικόνα 1.3.



Εικόνα 1.3: Εμπορικά διαθέσιμος βιοαισθητήρας γλυκόζης [6]

Παράλληλα οι Guilbault και Montalvo κατασκεύασαν το 1969 τον πρώτο ποτενσιομετρικό βιοαισθητήρα, ενώ το δεκαετία του 1980, έκαναν την εμφάνισή τους οι αισθητήρες οπτικών ινών, για την ανίχνευση in vivo αερίων στο αίμα (Peterson). Το 1983, κατασκευάζεται ο πρώτος ανοσοαισθητήρας συντονισμού επιφανειακών πλασμονίων (SPR), ενώ ακολούθησε, το 1984, ο πρώτος αμπερομετρικός βιοαισθητήρας με μεσολαβητή: Η φεροκίνη (ferrocene) χρησιμοποιείται με την οξειδάση της

γλυκόζης, για την ανίχνευση της γλυκόζης [2]. Αντίστοιχα στην Εικόνα 1.4 φαίνονται εμπορικά διαθέσιμοι βιοαισθητήρες οπτικών ινών.



Εικόνα 1.4: Εμπορικά διαθέσιμοι βιοαισθητήρες οπτικών ινών[6]

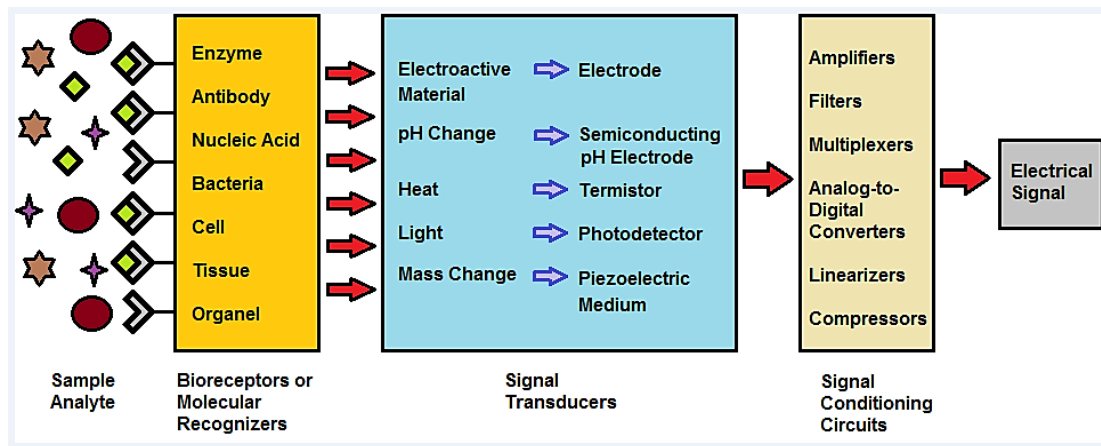
1.4 Αρχή Λειτουργίας Βιοαισθητήρων

Ένας βιοαισθητήρας αποτελείται από δύο κύρια μέρη:

- τον υποδοχέα και
- την επιφάνεια ακινητοποίησης/μετατροπέα σήματος (transducer)

Ο υποδοχέας είναι ένα εξειδικευμένο βιομόριο, π.χ. πρωτεΐνη, αντίσωμα, DNA ή κύτταρο, που αντιδρά πολύ εξειδικευμένα με έναν αναλύτη. Ο αναλύτης είναι μια ουσία που προστίθεται για ανίχνευση και μπορεί να είναι μια πρωτεΐνη, ένα σάκχαρο, ένα αντίσωμα ή αντιγόνο, ιόντα, βαρέα μέταλλα, αέρια κ.λπ. . Ο ρόλος του βιομορίου είναι να αναγνωρίσει την παρουσία ή τη συγκέντρωση ενός συγκεκριμένου αναλύτη σε ένα διάλυμα.

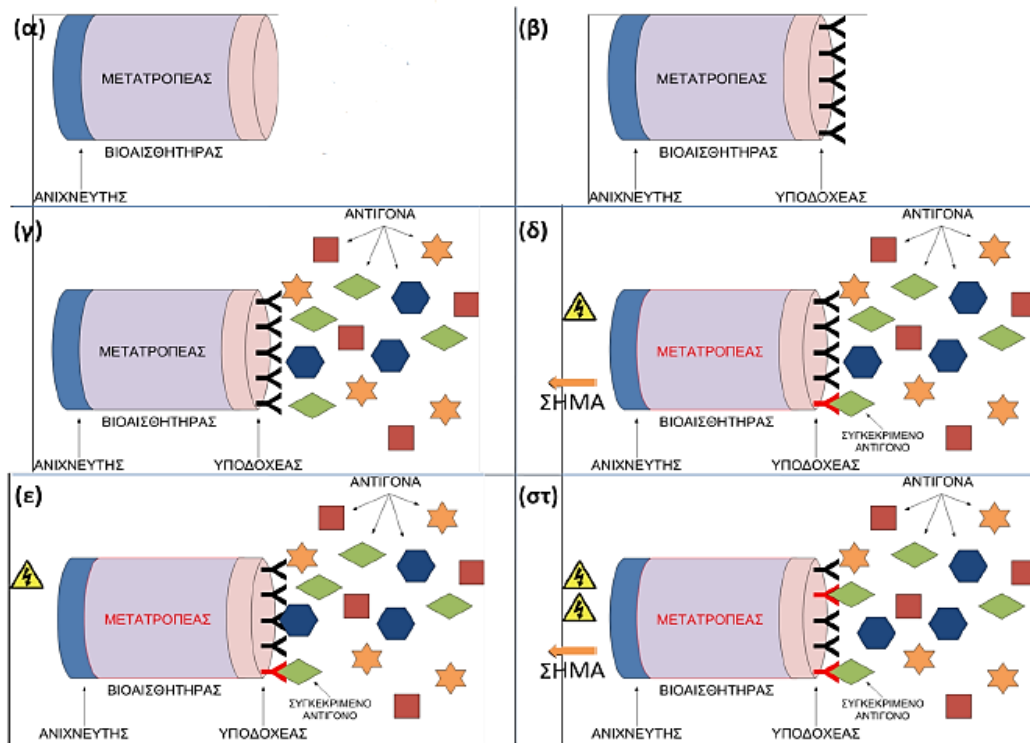
Η ανίχνευση του αναλύτη προκαλεί μια βιολογική ή βιοχημική απόκριση, η οποία, μέσω της επιφάνειας ακινητοποίησης και του μετατροπέα σήματος, μετατρέπεται σε μετρήσιμο ηλεκτρικό σήμα. Το μέγεθος του παραγόμενου ηλεκτρικού σήματος είναι αντίστοιχο της συγκέντρωσης του αναλύτη που ανιχνεύθηκε.



Εικόνα 1.5: Δομή ενός βιοαισθητήρα [7]

Στην Εικόνα 1.6 παρουσιάζεται αναλυτικά η λειτουργία ενός βιοαισθητήρα.

Στην περίπτωση (α) παρουσιάζεται ο βιοαισθητήρας που εξετάζεται, πάνω στον οποίο ακινητοποιείται συγκεκριμένος υποδοχέας, όπως φαίνεται στο στάδιο (β). Στην περίπτωση (γ) ο βιοαισθητήρας έρχεται σε επαφή με ένα διάλυμα πολλών αντιγόνων. Από την κατάσταση αυτή μπορεί να προκύψουν δύο περιπτώσεις: Μπορεί κάποιο αντιγόνο να δέσει με τον υποδοχέα, και σαν αποτέλεσμα να ενεργοποιηθεί ο μετατροπέας, ο οποίος με τη σειρά του θα δώσει σήμα στον ανιχνευτή (περίπτωση (δ)). Όμως, οποιοδήποτε άλλο, μη ειδικό αντιγόνο, έρθει σε επαφή με τον υποδοχέα, αλλά δε δέσει μαζί του, δεν θα προκαλέσει καμία αλλαγή. Αν πραγματοποιηθούν περισσότερες ειδικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποδοχέα-αντιγόνου, αυξάνεται το σήμα που δίνει ο μετατροπέας, όπως φαίνεται στην περίπτωση (στ).



Εικόνα 1.6: Απεικόνιση της λειτουργίας ενός βιοαισθητήρα [8]

Τα βιολογικά μόρια έχουν την ικανότητα να αντιδρούν και να ανιχνεύουν μόρια πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων και γι' αυτό χρησιμοποιούνται σε περιβαλλοντολογικές αναλύσεις (ανίχνευση ρυπαντικών ουσιών, τοξινών στο νερό, στον αέρα και στο έδαφος), σε αναλύσεις τροφίμων (ποιοτικός έλεγχος), σε ιατρικές διαγνωστικές συσκευές (μέτρηση σακχάρου) κ.λπ. [9]

1.5 Επιθυμητά χαρακτηριστικά και μελλοντική ανάπτυξη των βιοαισθητήρων

Ένας βιοαισθητήρας πρέπει να ικανοποιεί τα εξής χαρακτηριστικά [8]:

- ❖ *Χρήση της κατάλληλης βιοσυμβατής επιφάνειας για ακινητοποίηση*
- ❖ *Διακριτική ικανότητα:* Ενδιαφέρει το όριο ανίχνευσης της μικρότερης μετρήσιμης μεταβολής που ανιχνεύεται από τον αισθητήρα.
- ❖ *Καμπύλη Βαθμονόμησης:* Πρέπει να είναι πάντα αύξουσα ή φθίνουσα σε σχέση με την αύξηση της ποσότητας του αναλύτη.

- ❖ *Γραμμικό Εύρος:* Για κάθε μεταβολή να υπάρχει ανάλογη απόκριση από τον αισθητήρα (η απόκριση να μεταβάλλεται γραμμικά με το μετρούμενο μέγεθος).
- ❖ *Χρόνος Απόκρισης (Response Time):* Είναι ο χρόνος που χρειάζεται το σύστημα, για να ανταποκριθεί στη μεταβολή του μεγέθους που μετρά.
- ❖ *Επιλεκτικότητα :* Αφορά στην ικανότητα του βιοαισθητήρα να μπορεί να ανιχνεύσει ένα συγκεκριμένο αναλύτη ανάμεσα σε πολλούς και να μην ανταποκρίνεται σε τυχόν προσμίξεις. Το χαρακτηριστικό αυτό εξαρτάται κυρίως από το βιομόριο ανάγνωσης του βιοαισθητήρα και τον τρόπο λειτουργίας του μετατροπέα του.
- ❖ *Επαναληψιμότητα:* Η ικανότητα του βιοαισθητήρα να δίνει πάντα το ίδιο σήμα για την ίδια μέτρηση, χωρίς να επηρεάζεται από εξωτερικούς παράγοντες, όπως π.χ. αλλαγή θερμοκρασίας.
- ❖ *Αξιοπιστία και ικανότητα αυτοελέγχου*
- ❖ *Δυναμικό εύρος*
- ❖ *Να μην επηρεάζεται από ηλεκτρικές ή περιβαλλοντικές παρεμβάσεις*
- ❖ *Να έχει συνάφεια το σήμα εξόδου με το περιβάλλον της μέτρησης*
- ❖ *Διάρκεια ζωής και δυνατότητα επισκευής και επαναχρησιμοποίησης*
- ❖ *Προσιτή τιμή*

Για τις περισσότερες εφαρμογές πάντως είναι επιθυμητή η ύπαρξη ενός συμπαγούς βιοαισθητήρα με υψηλή ευαισθησία, γρήγορη απόκριση και την ικανότητα να εκτελεί μετρήσεις σε πραγματικό χρόνο. Αυτές οι απαιτήσεις μπορούν να ικανοποιηθούν κυρίως με τους φωτονικούς βιοαισθητήρες. [10]

Παρά την ταχεία πρόοδο στην εξέλιξη των βιοαισθητήρων, οι κλινικές εφαρμογές είναι ακόμα σπάνιες, με εξαίρεση τον έλεγχο της γλυκόζης. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την επιτακτική ανάγκη για μικρές κλινικές και δοκιμές σημείων περίθαλψης.

Τα παρακάτω στοιχεία κρίνονται απαραίτητες απαιτήσεις για τους βιοαισθητήρες και η μελλοντική τους ανάπτυξη στοχεύει στη βελτίωση των χαρακτηριστικών αυτών[11]:

- *Υψηλή ευαισθησία*

Η βελτίωση της ευαισθησίας είναι ένας παντοτινός στόχος για την ανάπτυξη των βιοαισθητήρων. Είναι αλήθεια ότι οι απαιτήσεις ευαισθησίας αλλάζουν κατά περίπτωση. Για παράδειγμα, δε χρειάζεται πολύ υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση της γλυκόζης, αφού η συγκέντρωσή της είναι υψηλή στο αίμα. Αυτό είναι μάλιστα μέρος του λόγου της επιτυχίας στον τομέα του ελέγχου της γλυκόζης. Σε πολλές περιπτώσεις, ωστόσο, είναι πολύ σημαντικό να κατασκευαστούν βιοαισθητήρες υψηλής ευαισθησίας και ανίχνευσης μοναδικών μορίων, έτσι ώστε να πληρούνται οι απαιτήσεις των διαγνωστικών μορίων και της ανίχνευσης παθογόνων.

- *Υψηλή επιλεκτικότητα*

Αυτό είναι ίσως ένα μεγάλο εμπόδιο για τις εφαρμογές των βιοαισθητήρων. Οι περισσότεροι βιοαισθητήρες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, λειτουργούν πολύ καλά στα εργαστήρια, αλλά μπορεί να αντιμετωπίσουν σειρά προβλημάτων σε δοκιμές με πραγματικά δείγματα. Κατά συνέπεια, είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν νέες προσεγγίσεις στην τροποποίηση των επιφανειών, ώστε να αποφευχθεί η μη-ειδική απορρόφηση.

- *Υψηλή πολυπλεξία*

Η πολυπλεξία είναι κρίσιμη για την ελάττωση του χρόνου εργασίας, που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για εργασίες που πραγματοποιούνται στα εργαστήρια ή στις κλινικές. Έτσι, είναι σημαντικό να αναπτυχθούν σειρές υψηλής πυκνότητας ηλεκτροδίων, όπως επίσης ηλεκτροχημικά όργανα που θα μπορούν να λειτουργούν ταυτόχρονα σε μεγάλο αριθμό εργασιών.

- *Μικροσκόπηση*

Είναι σημαντικό να αναπτυχθούν μικροσκοπικοί βιοαισθητήρες, έτσι ώστε να αυξηθεί η δυνατότητα φορητότητας, συνεπώς να πληρούνται οι απαιτήσεις για τις κλινικές δοκιμές και να διευκολύνεται η λειτουργία των σημείων περίθαλψης.

- *Υψηλή ολοκλήρωση*

Ένας ιδανικός βιοαισθητήρας θα πρέπει να έχει υψηλό επίπεδο ολοκλήρωσης και αυτοματοποίησης, ώστε να αυξάνεται η λειτουργικότητα, να μειώνεται το κόστος και να ευνοείται η μαζική παραγωγή. Οι τρέχουσες lab-on-a-chip τεχνολογίες και τα microfluidics προσφέρουν λύση προς αυτό το σκοπό.

1.6 Εφαρμογές των Βιοαισθητήρων

Η ανάπτυξη των βιοαισθητήρων πρέπει να καθοδηγείται από την αγορά. Τα χαρακτηριστικά των βιοαισθητήρων τους καθιστούν χρήσιμα εργαλεία στους παρακάτω τομείς:

- *Ανάπτυξη Ιατρικών / Κλινικών Διαγνωστικών Συσκευών, κατάλληλες για τη μέτρηση αναλυτών κλινικού ενδιαφέροντος.*

Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ανάπτυξη και η επιτυχία του σακχαρομέτρου (μια μικροσυσκευή μέτρησης της γλυκόζης στο αίμα). Μπορούν στο μέλλον να αντικαταστήσουν μερικές από τις διαγνωστικές εξετάσεις που γίνονται σε εργαστήρια νοσοκομείων. Προσφέρουν μικρό μέγεθος, ευκολία στη χρήση, χαμηλό κόστος, άμεσο ποσοτικό αποτέλεσμα (διάγνωση) και δυνατότητα μέτρησης ταυτόχρονα πολλών αναλυτών (δεικτών).

- *Ανάλυση Τροφίμων (σε ποιοτικούς ελέγχους τροφίμων που αποσκοπούν στον καθορισμό της ποιότητας και στην πιστοποίηση της συμμόρφωσης με τη νομοθεσία).*

Χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό σακχάρων, αιθανόλης σε ποτά, τεχνητών αρωματικών και γλυκαντικών, εντοπισμό συντηρητικών και τοξινών κλπ.

➤ *Περιβαλλοντικές Αναλύσεις (ανιχνεύουν ρυπαντικές ουσίες και απόβλητα επικίνδυνα για το περιβάλλον).*

Το μικρό τους μέγεθος, η ευκολία στη μεταφορά και στη χρήση, η δυνατότητα για επί τόπου γρήγορους και συνεχείς ελέγχους και το χαμηλό κόστος, καθιστούν τους βιοαισθητήρες ιδανικούς για περιβαλλοντικές αναλύσεις. Έχουν κατασκευαστεί βιοαισθητήρες για παρασιτοκτόνα, για βαρέα μέταλλα, για τοξίνες, για χλωροφαινόλες, βακτήρια κλπ.

➤ *Επίσης χρησιμοποιούνται σε Εγκληματολογικές Αναλύσεις και σε Ανίχνευση Βιολογικών και Χημικών Όπλων. [9]*

1.7 Τύποι βιοαισθητήρων

Οι βιοαισθητήρες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν είτε βάσει του βιολογικού υποδοχέα είτε του τύπου μετάδοσης του σήματος, δηλαδή τον τύπο του μετατροπέα.

- **Ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες**

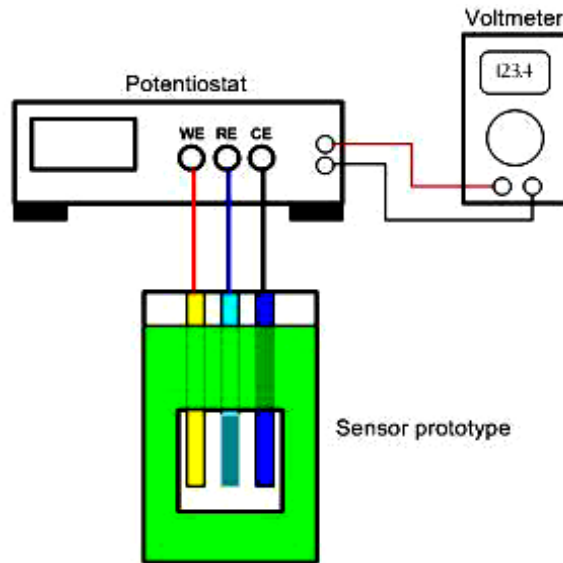
Οι ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες συνήθως βασίζονται στην ενζυματική κατάλυση μιας αντίδρασης που παράγει ή καταναλώνει τα ηλεκτρόνια (τέτοια ένζυμα καλούνται οξειδοαναγωγικά ένζυμα). Το υπόστρωμα αισθητήρων περιέχει συνήθως τρία ηλεκτρόδια: ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς, ένα ενεργό ηλεκτρόδιο και ένα εμβαπτιζόμενο ηλεκτρόδιο. Ένα βοηθητικό ηλεκτρόδιο (επίσης γνωστό ως αντίθετο ηλεκτρόδιο) μπορεί επίσης να είναι παρόν ως ιοντική πηγή. Το είδος του στοιχείου περιλαμβάνεται στην αντίδραση που πραγματοποιείται στην ενεργό επιφάνεια ηλεκτροδίων, και τα ιόντα που παράγονται δημιουργούν μια δυνατότητα που αφαιρείται από αυτήν του ηλεκτροδίου αναφοράς για να δώσει ένα σήμα.

Μπορούμε είτε να μετρήσουμε το ρεύμα (το ποσοστό ροής των ηλεκτρονίων είναι ανάλογο προς τη συγκέντρωση καταλοίπου) σε μια σταθερή δυνατότητα ή η δυνατότητα μπορεί να μετρηθεί με μηδέν ρεύμα (αυτό δίνει μια λογαριθμική απάντηση). Η δυνατότητα του ενεργού ηλεκτροδίου είναι ευαίσθητη στο φορτίο. Περαιτέρω, η άμεση ηλεκτρική ανίχνευση των μικρών πεπτιδίων και των πρωτεϊνών είναι δυνατή με την εγγενή χρησιμοποίηση φορτίων χρησιμοποιώντας ιοντικά ευαίσθητα τρανζίστορ.

Ένα άλλο παράδειγμα, είναι ο ποτενσιομετρικός βιοαισθητήρας, ο οποίος εργάζεται αντίθετα προς την τρέχουσα κατανόηση της δυνατότητάς του. Τέτοιοι αισθητήρες είναι βιοαισθητήρες ανοικτών κυκλωμάτων βασισμένοι σε πολυμερή. Έχουν μόνο δύο ηλεκτρόδια και είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι. Επιτρέπουν την ανίχνευση των καταλοίπων σε προηγούμενα επίπεδα μόνο επιτεύξιμα από HPLC και LC/MS και χωρίς αυστηρή προετοιμασία δειγμάτων. Το σήμα παράγεται από τις ηλεκτροχημικές και φυσικές αλλαγές στο πολυμερές στρώμα διεύθυνσης λόγω των αλλαγών που εμφανίζονται στην επιφάνεια του αισθητήρα.

Οι πιο συνήθεις ηλεκτρομηχανικοί βιοαισθητήρες είναι οι αμπερομετρικοί και οι ποτενσιομετρικοί.

Οι *αμπερομετρικοί βιοαισθητήρες* βασίζονται στην ακινητοποίηση ενζύμου στην επιφάνεια ηλεκτροδίου στερεάς κατάστασης (λευκόχρυσου, γραφίτη, άνθρακα, οξειδίων μετάλλων, εκτυπωμένων ηλεκτροδίων) που αποτελεί τον μεταλλάκτη του βιοαισθητήρα. Υπό μια σταθερά εφαρμοζόμενη διαφορά δυναμικού το ηλεκτρόδιο μετρά το ρεύμα που παράγεται κατά τη διάρκεια μιας οξειδοαναγωγικής αντίδρασης. Κατά την αντίδραση λοιπόν του ακινητοποιημένου ενζύμου παράγεται ρεύμα ανάλογο της συγκέντρωσης του αναλύτη. Ο βιοαισθητήρας γλυκόζης του Clark βασίζεται σε αυτή την αρχή λειτουργίας.



Εικόνα 1.7: Σχηματική απεικόνιση αμπερομετρικού βιοαισθητήρα (μετρητής χοληστερόλης) [12]

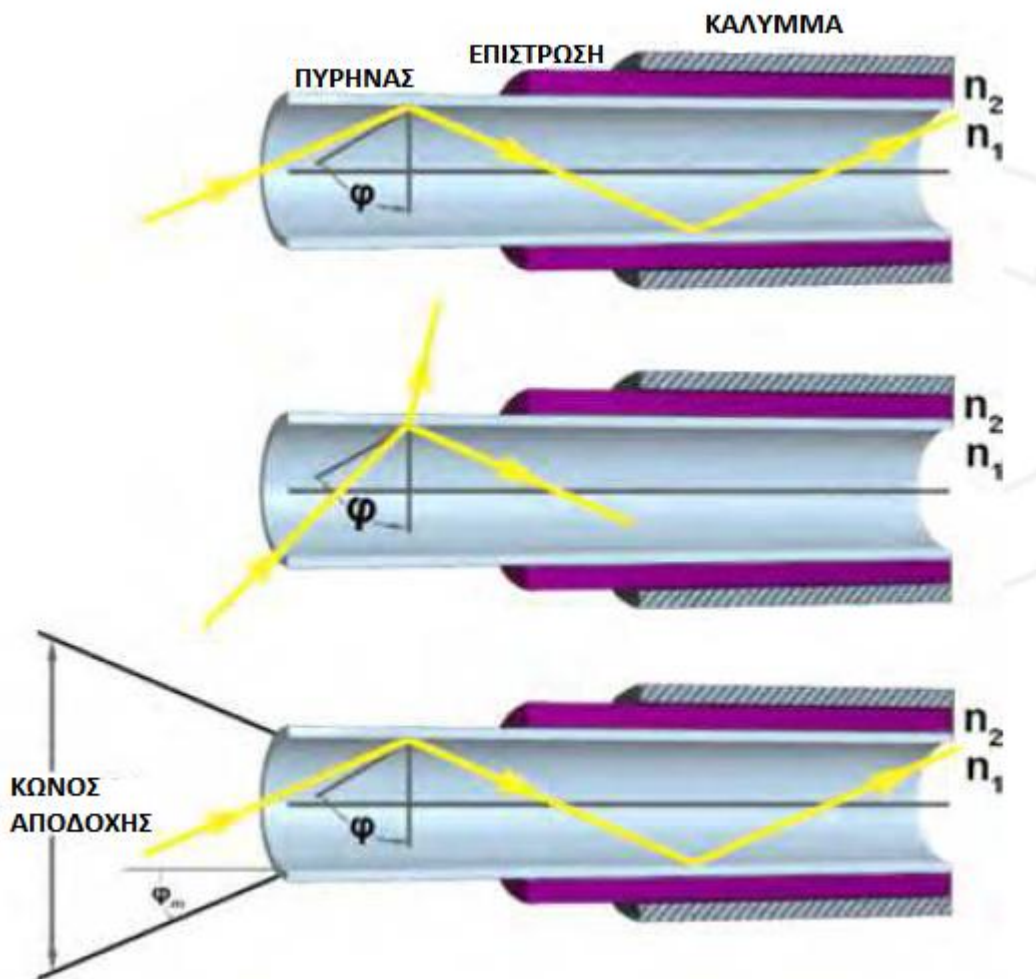
Οι ποτενσιομετρικοί βιοαισθητήρες υπολογίζουν το οξειδωτικό / αναγωγικό δυναμικό μιας ηλεκτροχημικής αντίδρασης. Καταγράφεται το δυναμικό που διαρρέει ένα ηλεκτροχημικό στοιχείο σε συνθήκες μηδενικού ρεύματος.

Οι ποτενσιομετρικοί μετατροπείς μετρούν το δυναμικό ηλεκτροχημικών κυττάρων με πολύ χαμηλό ρεύμα. Οι μετατροπείς επίδρασης πεδίου (FET) είναι ποτενσιομετρικές συσκευές που βασίζονται στη μέτρηση του δυναμικού στη διεπιφάνεια μονωτή-ηλεκτρολύτη. Η μεταλλική θύρα ενός FET, μπορεί να αντικατασταθεί από μια επιλεκτική μεμβράνη ιόντων, διαμορφώνοντας ένα PH-μετατροπέα (PH ISFET). Ένζυμα έχουν δεσμευτεί στην επιφάνεια ενός τέτοιου PH-ISFET για να παράξουν ενζυμο-ευαίσθητα transistors επίδρασης πεδίου (ENFET) [12]

- **Οπτικοί βιοαισθητήρες**

Στους ενζυμικούς οπτικούς βιοαισθητήρες οπτικών ινών, χρησιμοποιούνται ως μετατροπείς σωλήνες οπτικών ινών, στην άκρη των οποίων συν-δεσμεύονται ένζυμα και χρωστικές ύλες, συνήθως φθορίζουσες. Αυτοί οι σωλήνες αποτελούνται από τουλάχιστον δύο ίνες. Η μια ενώνεται με μια φωτεινή πηγή συγκεκριμένου εύρους μήκους κύματος, που παράγει το κύμα διέγερσης. Η άλλη συνδέεται με μια φωτοδίοδο και

ανιχνεύει αλλαγή της οπτικής πυκνότητας στο κατάλληλο μήκος κύματος (Εικόνα 1.8).



Εικόνα 1.8: Βιοαισθητήρας οπτικών ινών [13]

Οι μετατροπείς συντονισμού επιφανειακών πλασμονίων (SPR) μετρούν μικροσκοπικές αλλαγές πάνω και κοντά στην επιφάνεια του στοιχείου ανίχνευσης. Η μέτρηση του SPR βασίζεται στην ανίχνευση της εξασθένησης του κύματος ολικής ανάκλασης σε πρίσμα του οποίου η μια πλευρά καλύπτεται με μέταλλο. Όταν ένα προσπίπτον κύμα p-πόλωσης διαπερνά το πρίσμα και προσκρούει στο μέταλλο υπό κατάλληλη γωνία, επάγει ένα κύμα συντονισμένων φορτίων στη μεταλλική-διηλεκτρική διεπιφάνεια, το οποίο μεταφέρει μερικά μικρόϊόντα. Η ολική ανάκλαση μετράται από ένα φωτοανιχνευτή, ως συνάρτηση της προσπίπτουσας γωνίας. Για παράδειγμα, όταν ένα αντιγόνο ενώνεται με ένα αντίσωμα που έχει δεσμευτεί πάνω στην εκτεθειμένη επιφάνεια του μετάλλου, η

μετρούμενη ανάκλαση αυξάνεται. Αυτή η αύξηση της ανακλαστικότητας μπορεί να συσχετιστεί με τη συγκέντρωση του αντιγόνου. Λίγοι SPR βιοαισθητήρες έχουν εμπορευματοποιηθεί, αλλά κανένας συμπαγής, χαμηλού κόστους και φορητός δεν είναι μέχρι τώρα διαθέσιμος. [12, 13]

- **Ακουστικοί βιοαισθητήρες**

Οι ηλεκτροακουστικές συσκευές που χρησιμοποιούνται σε βιοαισθητήρες βασίζονται στην ανίχνευση αλλαγής στην πυκνότητα της μάζας, χάρη στις ελαστικές, ηλεκτρικές ή διηλεκτρικές ιδιότητες μιας μεμβράνης κατασκευασμένης από χημικά αλληλεπιδρώντα υλικά που βρίσκονται σε επαφή με ένα πιεζοηλεκτρικό υλικό.

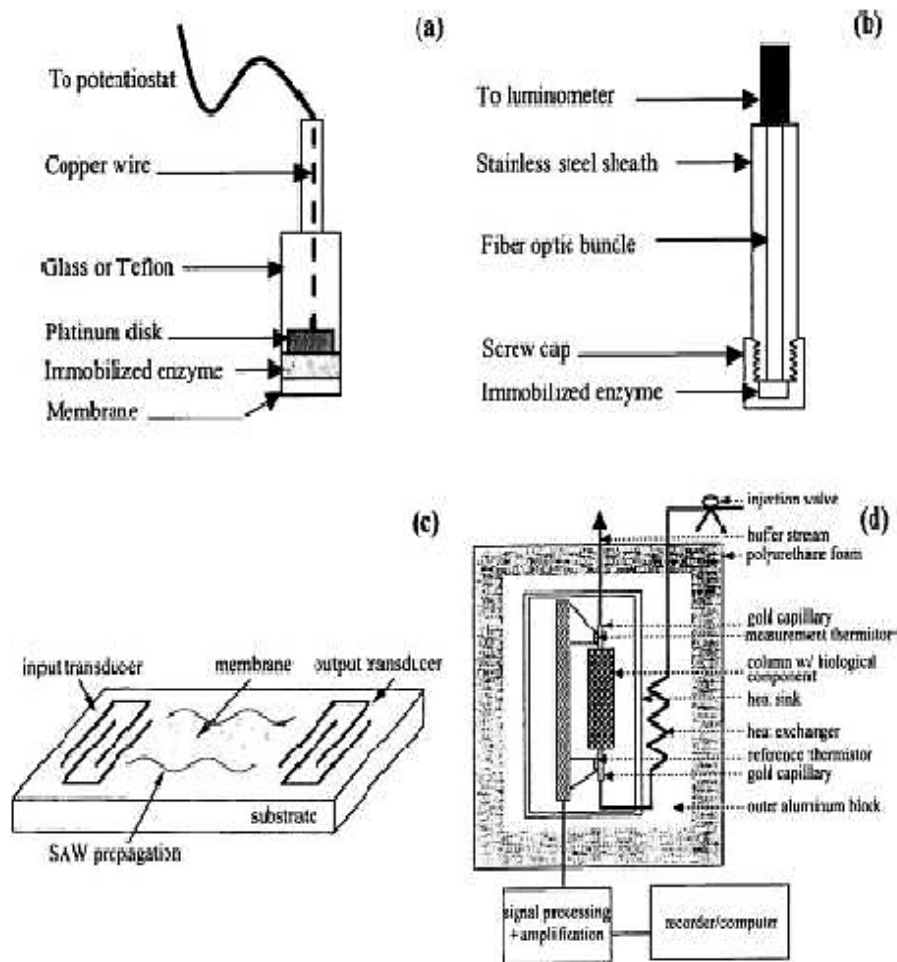
Συνήθως χρησιμοποιούνται μετατροπείς διάδοσης μαζικού ακουστικού κύματος (BAW) και επιφανειακού ακουστικού κύματος (SAW). Στους πρώτους, ένας κρυσταλλικός συντονιστής, συνήθως χαλαζίας (quartz), συνδέεται με έναν ενισχυτή για το σχηματισμό ενός ταλαντωτή, του οποίου η συχνότητα συντονισμού είναι συνάρτηση των ιδιοτήτων δύο μεμβρανών που επισυνάπτονται σ' αυτόν.

Οι δεύτεροι βασίζονται στη διάδοση ενός SAW κατά μήκος ενός υποστρώματος που καλύπτεται από μεμβράνη, του οποίου οι ιδιότητες επηρεάζουν τις απώλειες διάδοσης και τη φασική ταχύτητα του κύματος. Τα επιφανειακά ακουστικά κύματα παράγονται και μετρώνται από μεταλλικούς διαψηφιακούς μετατροπείς που τοποθετούνται πάνω στο πιεζοηλεκτρικό υπόστρωμα. [12, 13]

- **Θερμιδομετρικοί βιοαισθητήρες**

Οι θερμιδομετρικοί μετατροπείς μετρούν τη θερμότητα μιας βιοχημικής αντίδρασης που λαμβάνει χώρα πάνω στο αισθητηριακό στοιχείο. Αυτές οι συσκευές μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τον τρόπο που μεταφέρεται η θερμότητα. Οι ισοθερμικοί θερμιδομετρητές διατηρούν το κύτταρο που αντιδρά σε σταθερή θερμοκρασία, χρησιμοποιώντας θέρμανση Joule ή ψύξη Peltier και υπολογίζεται το ποσό της ενέργειας που απαιτείται. Οι θερμιδομετρητές αγωγής θερμότητας μετρούν τη διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ του δοχείου αντίδρασης και ενός ισοθερμικού αποδέκτη θερμότητας που το περιβάλλει. Τέλος, ο πιο συνηθισμένος

θερμιδομετρικός μετατροπέας είναι ο ισοπεριβολικός (isoperibol), που επίσης μετρά τη διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ του αντιδρώντος κυττάρου και ενός ισοθερμικού καλύμματος που το περιβάλλει. Σε αυτή την περίπτωση, ωστόσο, το αντιδρών κύτταρο είναι θερμικά μονωμένο (αδιαβατικό). Αυτό το θερμιδόμετρο έχει το πλεονέκτημα ότι συνδέεται εύκολα με ροϊκά αναλυτικά συστήματα έγχυσης. [12,13] Στην Εικόνα 1.9 παρουσιάζονται ορισμένοι βασικοί τύποι βιοαισθητήρων.



Εικόνα 1.9: Σχηματική αναπαράσταση ενός (α) ηλεκτροδίου αμπερομετρικού ενζυμικού βιοαισθητήρα,, (β) ενζυμικού βιοαισθητήρα οπτικής ίνας, (γ) βιοαισθητήρα διάδοσης επιφανειακού ακουστικού κύματος και (δ) ενζυμικού θερμιδόμετρου [12]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Υλοποίηση Κυκλωμάτων Ηλεκτροχημικών Βιοαισθητήρων

2.1 Εισαγωγή στα Ολοκληρωμένα Κυκλώματα

Τα ψηφιακά κυκλώματα κατασκευάζονται κυρίως με χρήση ολοκληρωμένων κυκλωμάτων (που λέγονται για συντομία ICs -Integrated Circuits). Κάθε IC είναι ένας μικρός κρύσταλλος ημιαγωγού πυριτίου (Si), καλούμενος Chip. Το Chip περιλαμβάνει ηλεκτρικά στοιχεία όπως τρανζίστορ, διόδους αντιστάσεις και πυκνωτές. Τα στοιχεία αυτά είναι συνδεδεμένα μέσα στο Chip ώστε να σχηματίζουν ένα ηλεκτρονικό κύκλωμα. Το Chip τοποθετείται πάνω σε μεταλλικό ή πλαστικό στέλεχος και οι συνδέσεις συγκολλούνται σε εξωτερικά "ποδαράκια", έτσι ώστε να σχηματιστεί το IC. Τα ολοκληρωμένα κυκλώματα διαφέρουν από τα συμβατικά κυκλώματα διακριτών στοιχείων στο ότι τα στοιχεία τους δεν μπορούν να διαχωριστούν ή να αποσυνδεθούν από το κύκλωμα του εσωτερικού του ολοκληρωμένου πακέτου. Η σύνδεση του ολοκληρωμένου με το υπόλοιπο εξωτερικό κύκλωμα γίνεται μόνο με τους εξωτερικούς του ακροδέκτες (ποδαράκια).

Πλεονεκτήματα των IC:

- Πολύ μικρό μέγεθος
- Χαμηλή τιμή κόστους μαζικής παραγωγής.
- Μικρή κατανάλωση ισχύος.
- Υψηλή αξιοπιστία λειτουργίας.
- Υψηλή ταχύτητα λειτουργίας.
- Μείωση εξωτερικών καλωδιακών συνδέσεων

2.1.1 Χαρακτηριστικά Ολοκληρωμένων Κυκλωμάτων

Τα χαρακτηριστικά των ψηφιακών λογικών οικογενειών συνήθως συγκρίνονται με ανάλυση του κυκλώματος της βασικής πύλης κάθε οικογένειας. Σα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται για την σύγκριση αυτή, είναι τα ακόλουθα:

- Ταχύτητα: (Χρόνος καθυστέρησης της διάδοσης-propagation delay T_{pd})
- Πλήθος εισόδων (fan-in) - πλήθος εξόδων (fan-out)
- Αναισθησία θορύβου
- Απαιτήσεις για τροφοδοσία. Τα πιο απλά απαιτούν μόνο μία τάση τροφοδοσίας. Άλλες οικογένειες πυλών απαιτούν περισσότερες τάσεις τροφοδοσίας θετικές ή και αρνητικές
- Καταναλισκόμενη ισχύς (power dissipation)
- Καταλληλότητα για κατασκευή ολοκληρωμένου κυκλώματος
- Θερμοκρασιακή περιοχή λειτουργίας
- Πλήθος διαθέσιμων λογικών πράξεων (δυνατότητα για ενσύρματη λογική)
- Κόστος

Τέλος ένας παράγοντας για την εκλογή μιας συγκεκριμένης κατηγορίας πυλών είναι η προσωπική εκτίμηση και πείρα του σχεδιαστή μηχανικού.

2.1.2 Οικογένειες Λογικών Κυκλωμάτων

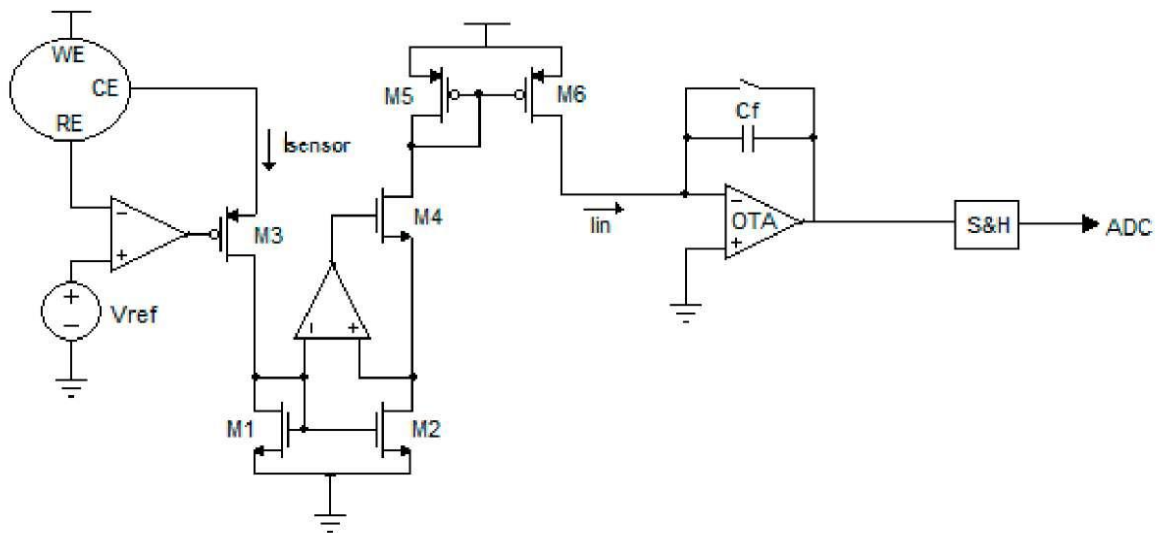
Τα ολοκληρωμένα κυκλώματα (IC) κατατάσσονται όχι μόνο με βάση τη λειτουργία τους αλλά και την κατάταξή τους σε κάποια οικογένεια λογικών κυκλωμάτων. Κάθε "λογική οικογένεια" έχει το δικό της βασικό ηλεκτρονικό δίκτυο, που αποτελεί το δομικό στοιχείο για την κατασκευή πιο σύνθετων κυκλωμάτων. Το βασικό στοιχείο κάθε οικογένειας είναι η πύλη NAND. Η τοπολογία της βασικής πύλης, δίνει το όνομα στις λογικές οικογένειες. Μερικές από τις πιο γνωστές είναι οι TTL, ECL, I²L, MOS και CMOS. [14]

2.2 Κύκλωμα ανάγνωσης με ποτενσιοστάτη για αμπερομετρικούς ηλεκτροχημικούς αισθητήρες

Στην κατηγορία των ηλεκτρικών βιοαισθητήρων ανήκουν οι χωρητικοί και οι ηλεκτροχημικοί αισθητήρες, η λειτουργία των οποίων θα εξετασθεί συνοπτικά στη συνέχεια της εργασίας. Και οι δύο αυτές κατηγορίες βιοαισθητήρων έχουν τις προϋποθέσεις να ενσωματωθούν σε ολοκληρωμένα κυκλώματα, ενώ προσφέρονται για μια πληθώρα πειραμάτων. Στην πράξη έχει αποδειχθεί ότι το εύρος των δυνατοτήτων

ενός ηλεκτροχημικού βιοαισθητήρα είναι τέτοιο, ώστε να μπορεί να αντικαταστήσει σχεδόν σε όλες τις εφαρμογές έναν αντίστοιχο χωρητικό και ως εκ τούτου, τα δύο αυτά είδη μπορούν να εναλλάσσονται από πλευράς λειτουργίας. Φυσικά, κάθε ένας έχει τις δικές του ιδιαιτερότητες, και ενδεχομένως να ταιριάζει καλύτερα σε συγκεκριμένες εφαρμογές.

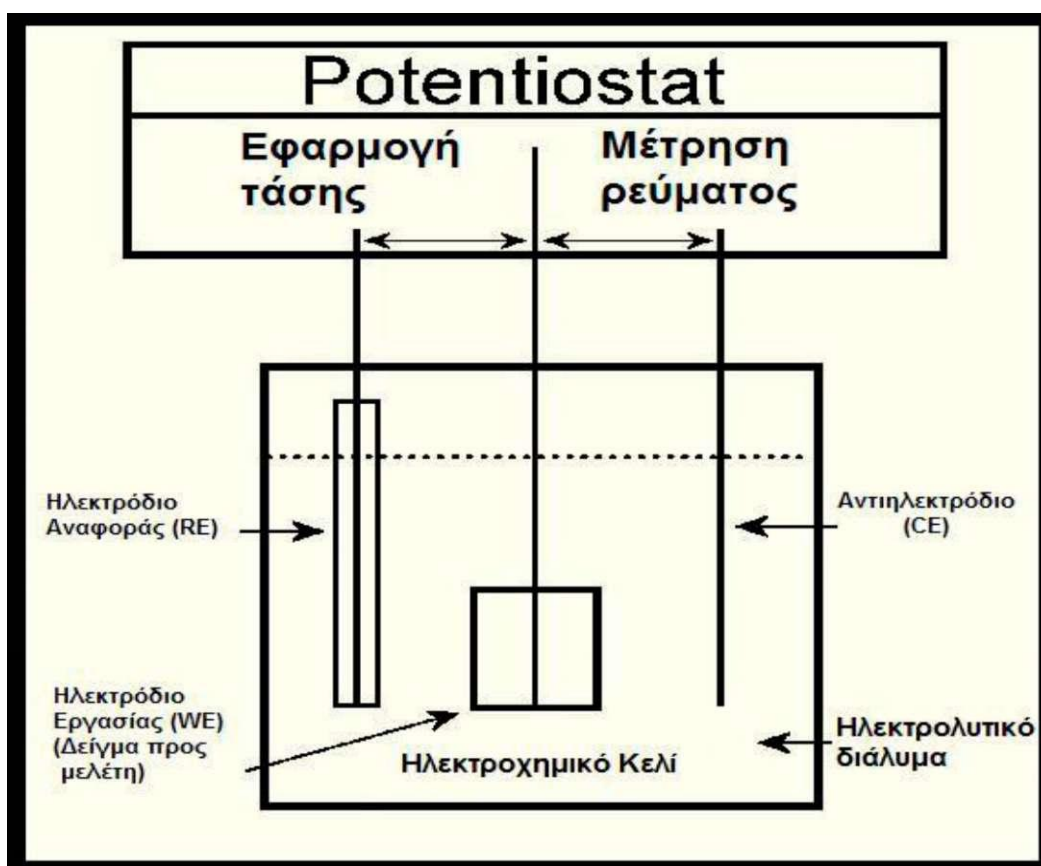
Στα πλαίσια της ηλεκτροχημείας, πολλές φορές χρησιμοποιούνται διατάξεις αισθητήρων με σκοπό τη μέτρηση της συγκέντρωσης ενός αναλύτη μέσα σε κάποιο διάλυμα. Αυτή η συγκέντρωση οδηγεί στη γένεση ενός ανάλογου σήματος εξόδου, που συνήθως παίρνει τη μορφή κάποιας τάσης ή κάποιου ρεύματος. Ο πλέον διαδεδομένος τρόπος μέτρησης της συγκέντρωσης του αναλύτη είναι με αμπερομετρικούς αισθητήρες (δηλαδή με μέτρηση ρεύματος) που χρησιμοποιούν ποτενσιοστάτη για τον έλεγχο των ηλεκτροδίων του πειράματος. Έτσι, έχουν αναπτυχθεί διάφορα κυκλώματα ανάγνωσης προσαρμοσμένα στη μέτρηση των ρευμάτων που προέρχονται από τον αισθητήρα, καθώς και κυκλώματα ελέγχου που ρυθμίζουν τη λειτουργία του ποτενσιοστάτη. Το συνολικό readout κύκλωμα μαζί με τον αισθητήρα που εξετάζονται σε αυτήν την εργασία, φαίνονται στην Εικόνα 2.1, όπου ο ποτενσιοστάτης εμφανίζεται ως κύκλος με τρία ηλεκτρόδια (WE, RE, CE). [15,16]



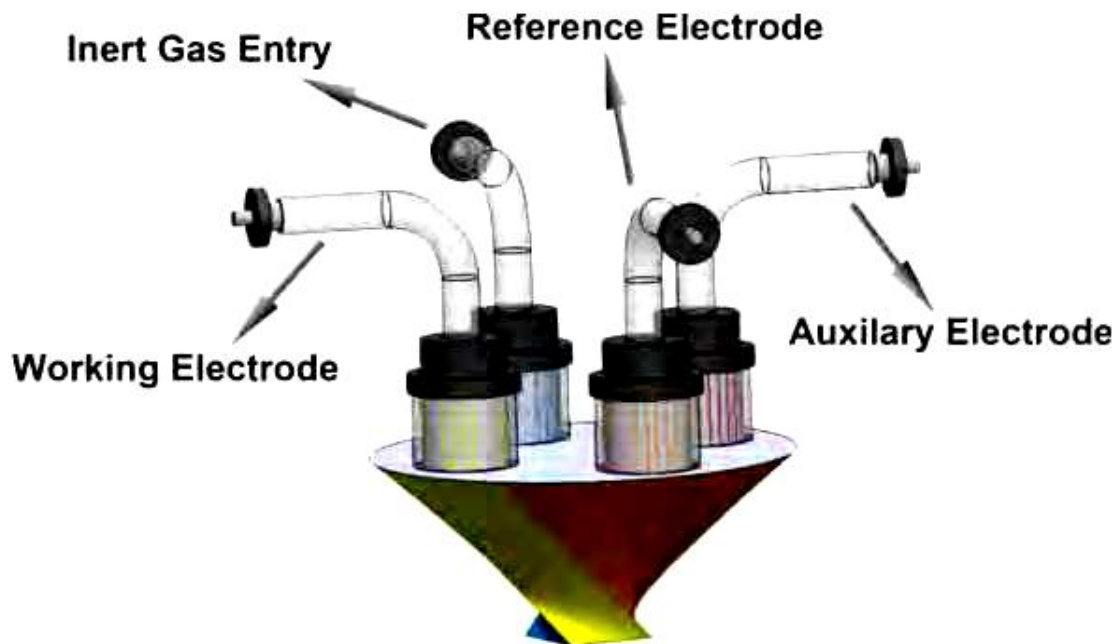
Εικόνα 2.1: Προτεινόμενο κύκλωμα ανάγνωσης [15]

Ο τρόπος που παράγεται η έξοδος είναι ο εξής: ο ποτενσιοστάτης φροντίζει, ώστε να παράγεται το κατάλληλο ρεύμα από την ηλεκτροχημική αντίδραση, διατηρώντας σταθερή τη διαφορά δυναμικού

στο ηλεκτροχημικό «κελί» (electrochemical cell). Ακολουθώς, το ρεύμα αυτό (I_{sensor}) «μεταφέρεται» μέσω του καθρέφτη ρεύματος στην είσοδο ενός μετατροπέα ρεύματος σε τάση (I_{in}). Ύστερα από την (προαιρετική) ενίσχυση της τάσης, ένα κύκλωμα Sample & Hold αποθηκεύει τις τιμές τάσης πριν τις τροφοδοτήσει σε ένα μετατροπέα αναλογικού σήματος σε ψηφιακό (Analog to Digital Converter, ADC). Από εκεί οι ψηφιακές έξοδοι μπορούν να δοθούν για ψηφιακή επεξεργασία (σε έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή με εξειδικευμένο λογισμικό, για παράδειγμα). Στη συνέχεια παρατίθεται μία λεπτομερέστερη ανάλυση τού κάθε δομικού στοιχείου της διάταξης ξεχωριστά.[15,16] Έτσι στην Εικόνα 2.2 παρουσιάζεται το σχηματικό διάγραμμα ενός ποτενσιοστάτη και στην Εικόνα 2.3 φαίνεται ένα ηλεκτροχημικό κελί.



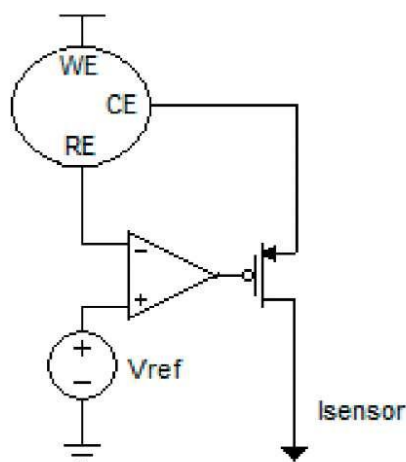
Εικόνα 2.2: Σχηματικό διάγραμμα ενός ποτενσιοστάτη [15]



Εικόνα 2.3: Ηλεκτροχημικό κελί [13]

2.3 Ποτενσιοστάτης (Potentiostat)

Ο ποτενσιοστάτης αποτελεί μια ηλεκτρονική διάταξη ιδιαίτερα διαδεδομένη στη μελέτη χημικών φαινομένων, όπως σε ηλεκτροαναλυτικά πειράματα και στην έρευνα χημικών αντιδράσεων οξειδοαναγωγής (reduction-oxidation, για συντομία redox). Όπως υποδηλώνει το όνομά του, ο ρόλος του είναι να διατηρεί σταθερό το δυναμικό ανάμεσα σε δύο ακροδέκτες-ηλεκτρόδια. Ο ποτενσιοστάτης αποτελείται από τουλάχιστον δύο ηλεκτρόδια, το ηλεκτρόδιο εργασίας (working electrode, WE) πάνω στο οποίο λαμβάνει χώρα η ηλεκτροχημική αντίδραση, και το αντηλεκτρόδιο (counter electrode, CE). Το τελευταίο συναντάται συχνά και με την ονομασία «βοηθητικό ηλεκτρόδιο» (auxiliary electrode, AE). Πιο συνηθισμένη όμως είναι η διάταξη τριών ηλεκτροδίων, όπου ένα τρίτο ηλεκτρόδιο, το ηλεκτρόδιο αναφοράς (reference electrode, RE) έχει προστεθεί για να εισαχθεί η δυνατότητα ελέγχου. Ο βασικός στόχος του ελέγχου είναι να διατηρεί σταθερό το δυναμικό του WE ως προς το RE, μέσω του ρεύματος που διέρχεται από το CE. Με άλλα λόγια, κάθε μεταβολή της τάσης ανάμεσα στα ηλεκτρόδια WE και RE προκαλεί κατάλληλη ροή ρεύματος στο τρίτο ηλεκτρόδιο, ώστε τελικά η τάση να διατηρείται σταθερή. Τα κυκλώματα ελέγχου αποτελούνται στην πλειοψηφία τους από τελεστικούς ενισχυτές. [15, 16]



Εικόνα 2.4: Κύκλωμα ελέγχου ποτενσιοστάτη [16]

Συνήθως επιλέγεται η διάταξη ελέγχου που παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.4, εξαιτίας των σημαντικών πλεονεκτημάτων που παρουσιάζει. Η τάση του ηλεκτροδίου αναφοράς πρέπει να μένει συνήθως αμετάβλητη, ώστε να επιτυγχάνεται σταθερή διαφορά δυναμικού με το ηλεκτρόδιο εργασίας. Αυτό σημαίνει ότι δεν επιτρέπεται η ροή ρεύματος στο ηλεκτρόδιο αυτό, πράγμα που επιτυγχάνεται εδώ με τη σύνδεσή του στην είσοδο ενός ενισχυτή (δηλαδή στην πύλη ενός MOSFET, σε πολύ μεγάλη αντίσταση εισόδου).

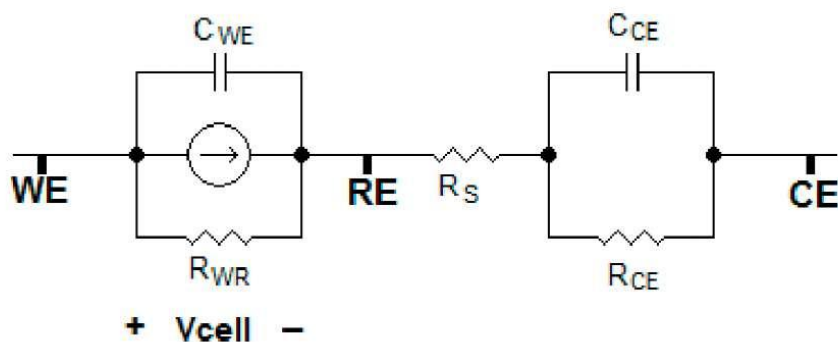
Σε ό,τι αφορά το ηλεκτρόδιο εργασίας, η σύνδεσή του με την τάση τροφοδοσίας μάς εξασφαλίζει ότι θα αποφύγουμε την επιρροή από θόρυβο (environmental noise) που θα έκανε την εμφάνισή του και στην έξοδο. Τέλος, η ύπαρξη του PMOS ανάμεσα στον ενισχυτή και το αντιηλεκτρόδιο έχει διπλή χρησιμότητα. Πρώτον, αποφεύγουμε την απευθείας σύνδεση του ενισχυτή ελέγχου στο αντιηλεκτρόδιο, κάτι που θα φόρτιζε την έξοδό του με μια μεγάλη χωρητικότητα, υποβαθμίζοντας την απόδοσή του. Δεύτερον, η χρήση ενός transistor PMOS, αντί για NMOS, έχει ως αποτέλεσμα η αντίσταση εισόδου του ρεύματος από το CE να είναι αρκετά μικρή («βλέπει» την πηγή ενός transistor αντί για τον απαγωγό) και να έχουμε τελικά καλύτερη ακρίβεια στο προς μέτρηση ρεύμα. Με άλλα λόγια, η αντίσταση εισόδου είναι πολύ μικρή σε σχέση με την αντίσταση του αισθητήρα για να επηρεάσει τη μέτρηση.

Η λειτουργία του κυκλώματος ελέγχου μπορεί να συνοψισθεί ως εξής: για ικανό κέρδος του ενισχυτή, η τάση στο ηλεκτρόδιο αναφοράς θα είναι ίση

με την τάση αναφοράς V_{Ref} που έχουμε ορίσει, ενώ το ηλεκτρόδιο εργασίας θα είναι προφανώς σε τάση V_{DD} (τάση τροφοδοσίας). Τότε, η τάση ανάμεσα στα ηλεκτρόδια εργασίας και αναφοράς, δηλαδή η τάση ηλεκτροχημικού κελιού V_{cell} , θα είναι:

$$V_{cell} = V_{WE} - V_{RE} = V_{DD} - V_{Ref}$$

Οι διάφορες εμπεδήσεις που συνδέουν τα τρία ηλεκτρόδια του ποτενσιοστάτη αποτελούν την κυκλωματική μοντελοποίηση του αισθητήρα. Ένα παράδειγμα τέτοιου μοντέλου [16] δίνεται στην Εικόνα 2.5. Οι ακριβείς τιμές των εμπεδήσεων του κυκλώματος εξαρτώνται εν πολλοίς από την εκάστοτε εφαρμογή-πείραμα (π.χ. τον ηλεκτρολύτη που έχει επιλεγεί, τα υλικά από τα οποία είναι κατασκευασμένα τα ηλεκτρόδια κ.α.) και μπορεί να διαφέρουν από μία υλοποίηση σε άλλη. Στο μοντέλο του σχήματος οι διάφορες χωρητικότητες και αντιστάσεις εξομοιώνουν τις αντίστοιχες που εμφανίζουν τα ηλεκτρόδια μεταξύ τους, αλλά και με τον ηλεκτρολύτη. Έτσι, η αντίσταση R_{WR} είναι η αντίσταση ανάμεσα στο ηλεκτρόδιο εργασίας και τον ηλεκτρολύτη (faradaic resistance, αναφέρεται συχνά και ως charge transfer resistance) και επειδή η αντίδραση τελείται πάνω στο WE από όπου θα προκύψει το προς μέτρηση ρεύμα, μπορεί να προστεθεί στο σχήμα μία πηγή ρεύματος. Η R_{CE} είναι η αντίστοιχη αντίσταση της επιφάνειας του CE με τον ηλεκτρολύτη, ενώ ως R_s συμβολίζεται η αντίσταση του διαλύματος ανάμεσα στα ηλεκτρόδια. Ακόμα, οι χωρητικότητες C_{WE} και C_{CE} αντιπροσωπεύουν τη διεπαφή μεταξύ των αντίστοιχων ηλεκτροδίων και του ηλεκτρολύτη.

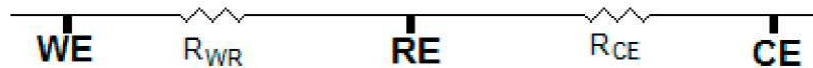


Εικόνα 2.5: Μοντέλο ηλεκτροχημικού βιοαισθητήρα [16]

Στην πράξη αποδεικνύεται ότι, για μικρές συχνότητες, μία πολύ ικανοποιητική προσέγγιση του εν λόγω μοντέλου είναι αυτή στην Εικόνα 2.6, όπου μόνο οι R_{wr} και R_{ce} έχουν διατηρηθεί, θεωρώντας ότι τα υπόλοιπα στοιχεία έχουν αμελητέα επιρροή. Τελικά, το προς μέτρηση ρεύμα θα προκύπτει από μεταβολές της αντίστασης R_{wr} , που εξομοιώνουν τις ηλεκτροχημικές αντιδράσεις του διαλύματος, με παραγόμενο ρεύμα ίσο με:

$$I_{sensor} = \frac{V_{WE} - V_{RE}}{R_{WR}}$$

Ένα απλοποιημένο μοντέλο για τις διάφορες εξομοιώσεις των αντιδράσεων φαίνεται στην Εικόνα 2.6.

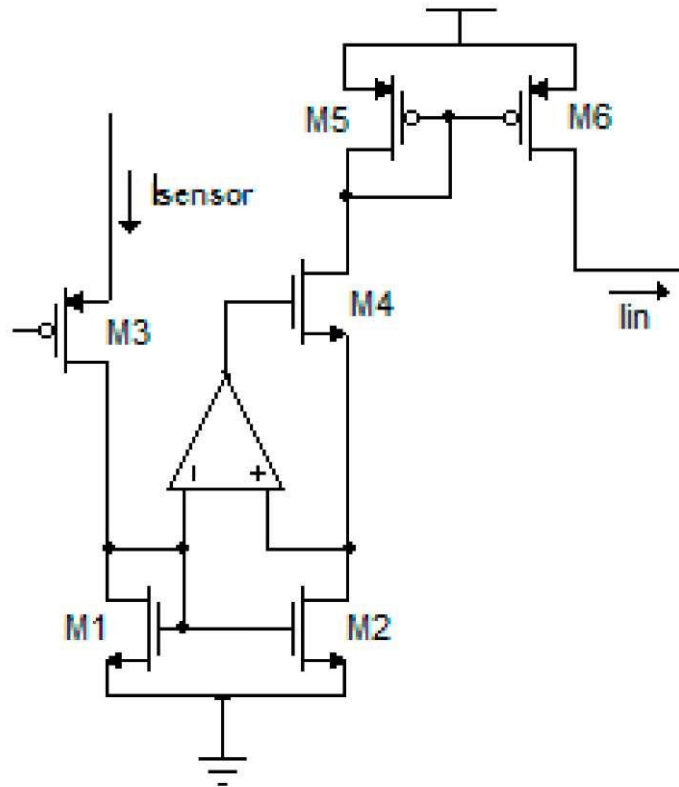


Εικόνα 2.6: Απλοποιημένο μοντέλο ηλεκτροχημικού βιοαισθητήρα [16]

2.4 Καθρέπτης ρεύματος

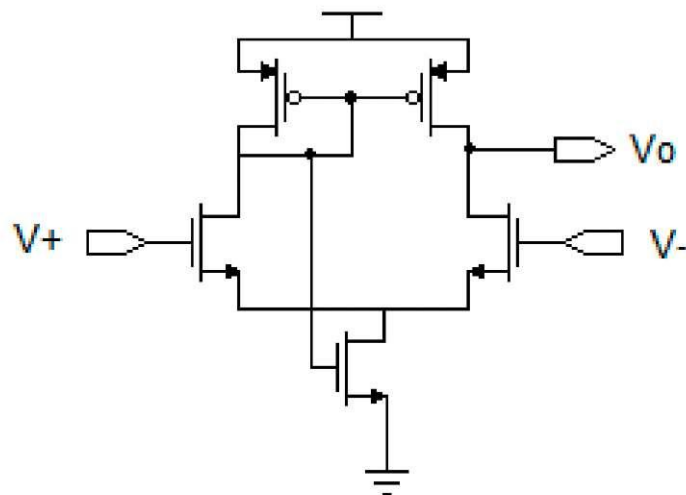
Στόχος του καθρέπτη ρεύματος (Εικόνα 2.7) είναι να μεταφέρει με τη μεγαλύτερη δυνατή πιστότητα το ρεύμα από τον αισθητήρα, στην είσοδο του ενισχυτή διαντίστασης. Για το σκοπό αυτό συνήθως επιλέγεται ένας κασκοδικός καθρέφτης ρεύματος (cascode current mirror), γνωστός για πλεονεκτήματα όπως αυξημένη γραμμικότητα, ακρίβεια, αλλά και σχετική αναισθησία σε μικρές μεταβολές της τάσης λόγω θορύβου. Για την περαιτέρω ενίσχυση της ακρίβειας της διάταξης προστίθεται ένας ενισχυτής σε ρόλο ρυθμιστή (regulated current mirror). Ο ενισχυτής φροντίζει ώστε οι τάσεις στους απαγωγούς των M1 και M2 να είναι ίσες. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι πηγές των δύο τρανζίστορ είναι γειωμένες και οι πύλες τους βραχυκυκλωμένες, εξασφαλίζονται πανομοιότυπες συνθήκες λειτουργίας και επομένως διαρρέονται από ίσα ρεύματα (υποθέτοντας ίσους λόγους W/L , όπου W το πλάτος καναλιού και L το μήκος καναλιού του τρανζίστορ). Τέλος, ένας απλός PMOS καθρέφτης αναλαμβάνει το τελευταίο «καθρέφτισμα» του ρεύματος, πριν τη μετατροπή του σε τάση.

Οι λόγοι W/L των τρανζίστορ επιλέγονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε, με βάση και την τεχνολογία κατασκευής, να μπορούν να μεταφέρουν ρεύματα μέσα στο εύρος των προς μέτρηση τιμών και να ικανοποιούν τη συνθήκη $I_{in}=I_{sensor}$. [17]



Εικόνα 2.7: Καθρέφτης ρεύματος κυκλώματος ανάγνωσης[17]

Να σημειωθεί ότι ο ενισχυτής της παραπάνω διάταξης μπορεί να υλοποιηθεί ως ένας απλός «αυτοπολωμένος» διαφορικός ενισχυτής (self-biased differential amplifier), όπως αυτός που παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.8.



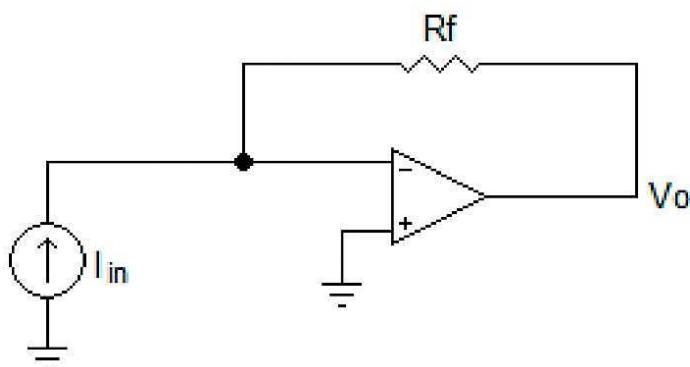
Εικόνα 2.8: Διαφορικός ενισχυτής [17]

2.5 Μετατροπή ρεύματος σε τάση

Η πλέον συνηθισμένη επιλογή για τη μετατροπή ρεύματος σε τάση είναι ο ενισχυτής διαντίστασης (Transimpedance Amplifier, TIA). Οι διατάξεις αυτές αποτελούνται από έναν ενισχυτή και κατάλληλα επιλεγμένα ηλεκτρονικά στοιχεία σε κλειστό βρόχο. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα ενός καλού ενισχυτή διαντίστασης περιλαμβάνουν την καλή γραμμικότητα της τάσης εξόδου σε σχέση με το ρεύμα εισόδου, την ακρίβεια μετατροπής, το ικανό κέρδος, τη σταθερότητα λειτουργίας, το μειωμένο θόρυβο, τη χαμηλή κατανάλωση και τέλος τη μικρή επιφάνεια ολοκλήρωσης. Στη βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα προτάσεων για την υλοποίηση τέτοιων κυκλωμάτων, η κάθε μία με τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

Μια απλή πρόταση αποτελεί ο ενισχυτής με αντίσταση στο δίκτυο ανάδρασης (Resistive TIA, RTIA), όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.9. Η λειτουργία του RTIA είναι συνεχούς χρόνου, και μπορεί να περιγραφεί ως εξής: υποθέτοντας ιδανικό ενισχυτή (άπειρη αντίσταση εισόδου και άπειρο κέρδος, ώστε να εμφανίζεται εικονικό βραχυκύκλωμα ανάμεσα στους ακροδέκτες εισόδου), όλο το ρεύμα εισόδου περνάει από την αντίσταση R_F και στην έξοδο εμφανίζεται τάση $V_0 = -I_{in}R_F$. Τα

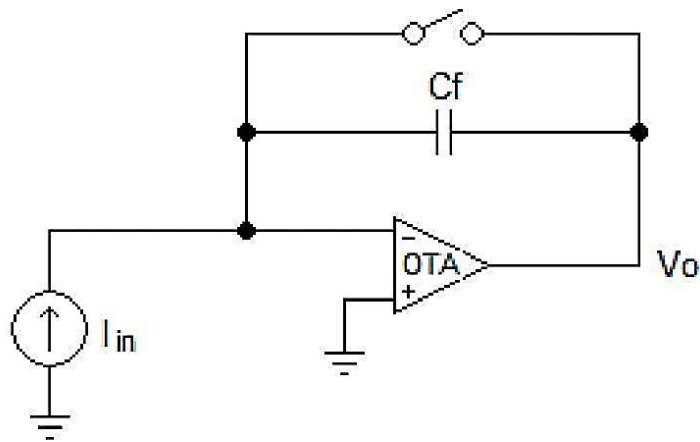
μειονεκτήματα μιας τέτοιας υλοποίησης είναι ότι η κατανάλωση είναι μεγάλη, λόγω της αντίστασης, ενώ αν επιθυμούμε τη μέτρηση μεγάλου εύρους ρευμάτων απαιτείται μεταβλητή αντίσταση. Ακόμα χειρότερα, για τη μέτρηση πολύ μικρών ρευμάτων χρειάζονται απαγορευτικά μεγάλες τιμές αντιστάσεων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε τέτοιες διατάξεις δεν είναι ασυνήθιστες τιμές της τάξης των 100MΩ και άνω, που όμως για ολοκληρωμένα κυκλώματα είναι απαράδεκτες. Επίσης, δε μπορεί να θεωρηθεί αμελητέος και ο θερμικός θόρυβος που εισάγουν οι αντιστάσεις, που αυξάνει όσο μεγαλώνουν οι τιμές τους.[15-17]



Εικόνα 2.9: Ενισχυτής διαντίστασης με ωμικό κύκλωμα ανάδρασης [17]

Μια πιο χαρακτηριστική υλοποίηση είναι αυτή των χωρητικών ΤΙΑ (Capacitive TIA, CTIA). Πρόκειται για κυκλώματα διακριτού χρόνου, με μεταγόμενους πυκνωτές (switched-capacitor circuits). Η βασική ιδέα αυτού του τύπου των κυκλωμάτων είναι η αντικατάσταση των παραδοσιακών αντιστάσεων με πυκνωτές και διακόπτες, που μαζί αποτελούν ένα είδος «αντίστασης» διακριτού χρόνου. Αποδεικνύεται ότι ένας διακόπτης που ανοιγοκλείνει με περίοδο T , κατάλληλα τοποθετημένος μαζί με έναν πυκνωτή που έχει χωρητικότητα C , ισοδυναμεί με αντίσταση $R_{eq} = \frac{T}{C}$. Τα πλεονεκτήματα της χρήσης των μεταγόμενων πυκνωτών έναντι ωμικών αντιστάσεων είναι μεταξύ άλλων η χαμηλότερη κατανάλωση, η πολύ μικρότερη επιφάνεια που καταλαμβάνουν έναντι των αντιστάσεων (για μεγάλες τιμές αντιστάσεων), αλλά και η ευελιξία που προσφέρουν (ρύθμιση της τιμής της R_{eq} μέσω της περιόδου T). Επίσης, η εξάρτηση των τιμών τους από παράγοντες όπως η θερμοκρασία είναι ασθενέστερη έναντι των

αντιστάσεων, ενώ μπορεί να επιτευχθεί και καλύτερο ταίριασμα των τιμών τους (matching).



Εικόνα 2.10: Ενισχυτής διαντίστασης με χωρητικό κύκλωμα ανάδρασης [17]

Ο CTIA που φαίνεται στην Εικόνα 2.10 λειτουργεί με τρόπο παρόμοιο με τον RTIA: το ρεύμα του πυκνωτή ανάδρασης C_F δίνεται από τη γνωστή σχέση για τους πυκνωτές:

$$I_{in} = -C_F \frac{dV_O}{dt}$$

Λύνοντας ως προς V_O :
$$V_O = \frac{-1}{C_F} \int I_{in}(t) dt$$

Η παραπάνω εξίσωση είναι ο λόγος που η συγκεκριμένη διάταξη καλείται συχνά και ολοκληρωτής ρεύματος ή Integrating TIA. Για περίοδο ολοκλήρωσης T πολύ μικρότερη από την περίοδο του σήματος εισόδου, το I_{in} μπορεί να θεωρηθεί ότι διατηρείται σταθερό και θα έχουμε τελικά:

$$V_O = -\frac{I_{in}T}{C_F}$$

ή ως προς τη συχνότητα ολοκλήρωσης, f_{int} :

$$V_O = -\frac{I_{in}}{f_{int}C_F}$$

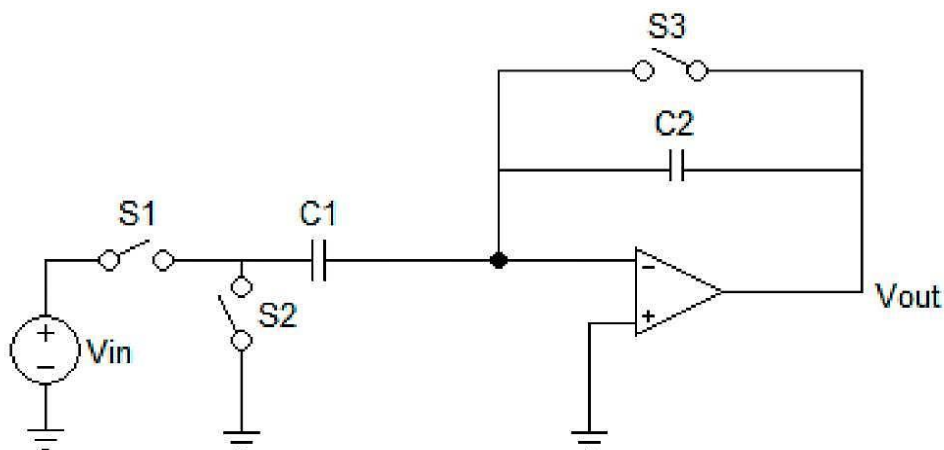
Παρατηρούμε ότι θα είχαμε καταλήξει στην ίδια σχέση εάν απλά αντικαθιστούσαμε στην εξίσωση λειτουργίας του RTIA την αντίσταση ανάδρασης με την ισοδύναμη αντίσταση του μεταγόμενου πυκνωτή R_{EQ} , όπως δόθηκε παραπάνω. Γίνεται σαφές επίσης, ότι το κέρδος του CTIA (που είναι T/C_F), μπορεί εύκολα να πάρει μεγάλες τιμές απλά μειώνοντας

τη χωρητικότητα ανάδρασης ή αυξάνοντας το χρόνο ολοκλήρωσης, πράγμα αδύνατο σε έναν RTIA. Επιπλέον, προσφέρεται η δυνατότητα ρύθμισης του κέρδους, γεγονός που προσθέτει ευελιξία στη λειτουργία του κυκλώματος.

Τέλος, η λειτουργία του CTIA μπορεί να χωριστεί σε δύο φάσεις. Κατά την πρώτη, με το διακόπτη ανοιχτό, ο πυκνωτής ολοκληρώνει το ρεύμα εισόδου (φάση ολοκλήρωσης, integration phase), ενώ κατά τη δεύτερη, κλείνει ο διακόπτης εκφορτίζοντας τον πυκνωτή και προσφέροντας έτσι τη δυνατότητα ρύθμισης του κέρδους (φάση «επαναφοράς», reset phase).

2.6 Ενισχυτής τελικού σταδίου

Στην περίπτωση που το κύκλωμά μας προορίζεται για μέτρηση ρευμάτων που ανήκουν σε ένα πολύ μεγάλο εύρος τιμών, ύστερα από τη μετατροπή του ρεύματος σε τάση ενδέχεται να απαιτείται ένα στάδιο ενίσχυσης, ώστε η τάση να βρίσκεται σε κατάλληλα επίπεδα πριν τροφοδοτηθεί στον ADC. Για τους ίδιους λόγους που έχουν αναφερθεί παραπάνω, θα προτιμηθεί η υλοποίηση του ενισχυτή με χρήση μεταγόμενων πυκνωτών.

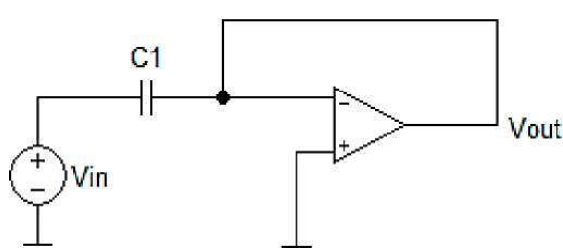


Εικόνα 2.11: Μη-αναστρέφων ενισχυτής με μεταγόμενους πυκνωτές [17]

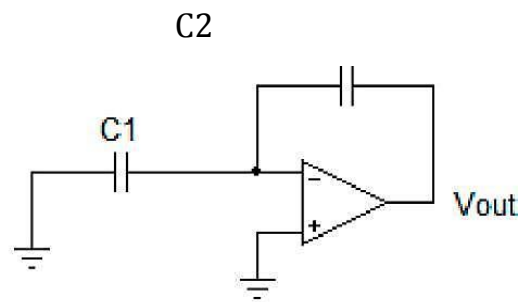
Ένας ενισχυτής με μεταγόμενους πυκνωτές (switched-capacitor amplifier, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ενίοτε και ως non-inverting amplifier) φαίνεται στην Εικόνα 2.11. Το κέρδος κλειστού βρόχου ενός τέτοιου ενισχυτή, για υψηλό κέρδος ανοιχτού βρόχου, δίνεται από τη σχέση:

$$A_v = \frac{C_1}{C_2}$$

Η λειτουργία του κυκλώματος χωρίζεται σε δύο φάσεις. Στη φάση δειγματοληψίας (sampling phase) οι διακόπτες S1, S3 είναι κλειστοί, ενώ ο τρίτος διακόπτης είναι ανοιχτός, με αποτέλεσμα ο πυκνωτής C₁ να φορτίζεται στην τάση εισόδου. Κατά τη φάση ενίσχυσης (amplification phase), οι διακόπτες S1, S3 ανοίγουν και ο S2 κλείνει, ενισχύοντας το σήμα εισόδου. Τα δύο υποκυκλώματα στις αντίστοιχες φάσεις λειτουργίας παρουσιάζονται στις Εικόνες 2.12 και 2.13, αντίστοιχα. Να σημειωθεί ότι υπάρχει η δυνατότητα ρύθμισης του κέρδους του ενισχυτή αυτού, αν για παράδειγμα ο C₁ είναι varactor (πυκνωτής με χωρητικότητα ρυθμιζόμενη από τάση). Τότε ο ενισχυτής ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των ενισχυτών προγραμματιζόμενου κέρδους (Programmable Gain Amplifier, PGA).

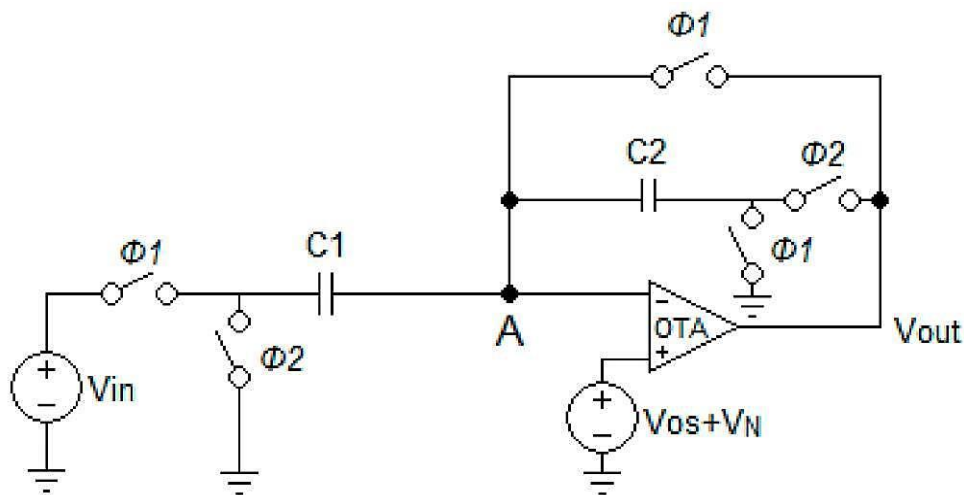


Εικόνα 2.12: Φάση δειγματοληψίας



Εικόνα 2.13: Φάση ενίσχυσης

Για την αντιμετώπιση του offset και του θορύβου του ενισχυτή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τεχνικές όπως το auto-zeroing (τεχνική για offset compensation) και το CDS (Correlated Double Sampling). Μια δημοφιλής υλοποίηση αυτών των τεχνικών αποτελεί η συνδεσμολογία που παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.14.



Εικόνα 2.14: Ενισχυτής με αντιστάθμιση θορύβου και offset [17]

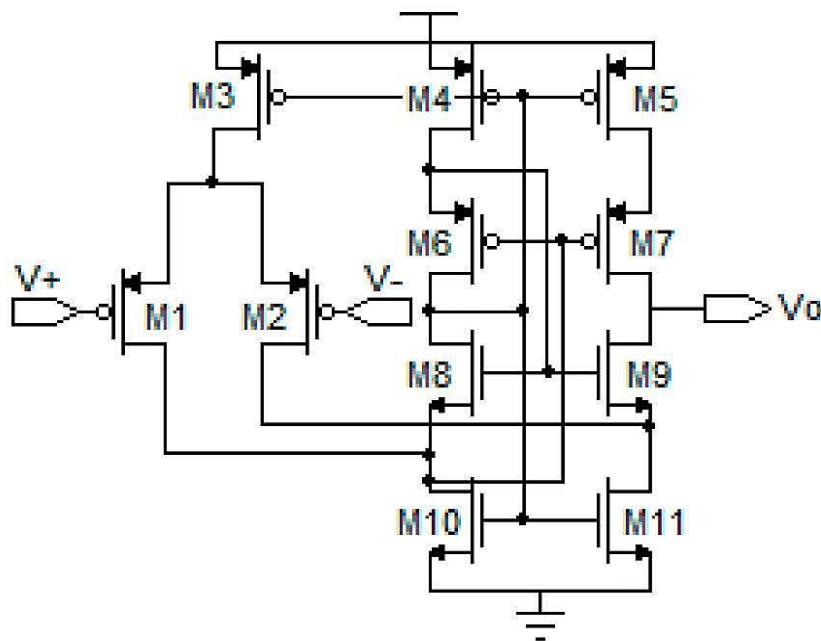
Η ανάλυση της συμπεριφοράς του ενισχυτή έχει ως ακολούθως: κατά τη φάση $\Phi 1$, ο πυκνωτής $C2$ φορτίζεται στην τάση $(V_{os} + V_N)$, ενώ ο πυκνωτής $C1$ φορτίζεται στην τιμή $V_{in} - (V_{os} + V_N)$, όπου V_{in} η τάση εισόδου, V_{os} η τάση offset και V_N ο θόρυβος αναφερόμενος στην είσοδο (input referred noise).

2.7 Ενισχυτής διαγωγιμότητας

Στην καρδιά του readout κυκλώματος βρίσκεται ο ενισχυτής διαγωγιμότητας (Operational Transconductance Amplifier, OTA) που χρησιμοποιείται τόσο στον CTIA όσο και στον (προαιρετικό) ενισχυτή στο τέλος. Παρότι πρόκειται για ενισχυτές τάσης, οι OTA παίρνουν το όνομά τους από την πολύ υψηλή αντίσταση εξόδου που εμφανίζουν (όπως μία πηγή ρεύματος), αφού δε διαθέτουν στάδιο εξόδου. Είναι μακράν η αποτελεσματικότερη επιλογή ενισχυτή για χωρητικά φορτία, όχι μόνο αποφεύγοντας τον κίνδυνο ταλαντώσεων, αλλά χρησιμοποιώντας στην ουσία το χωρητικό φορτίο σαν στοιχείο αντιστάθμισης. Συνεπώς, πρόκειται για ιδανική επιλογή σε κυκλώματα μεταγόμενων πυκνωτών. Για την υλοποίηση του OTA επιλέγεται συχνά η τοπολογία Folded Cascode.

Η ονομασία Folded Cascode προέρχεται από την ιδιότητα του ενισχυτή να «διπλώνει» το ρεύμα (να του αλλάζει «κατεύθυνση») μετά το ζεύγος εισόδου (input pair). Με αυτόν τον τρόπο βελτιώνει σημαντικά το εύρος των τιμών εξόδου (output swing), καθώς μειώνονται τα τρανζίστορ που

βρίσκονται το ένα πάνω στο άλλο στον κλάδο εξόδου, καταναλώνοντας έτσι λιγότερη από τη διαθέσιμη τάση (voltage headroom), για ίδιο περίπου κέρδος. Σε μία τεχνολογία κατασκευής με πολύ χαμηλές τάσεις τροφοδοσίας, η ανάγκη για κάτι τέτοιο είναι προφανής. Πρόκειται για ενισχυτή που συμπεριφέρεται ως ενισχυτής ενός σταδίου και επειδή παρουσιάζει ένα σαφώς επικρατούντα πόλο, τις περισσότερες φορές δεν χρειάζεται αντιστάθμιση (compensation). Μεταξύ άλλων, παρουσιάζει καλή γραμμικότητα, υψηλό GBWP (Gain Bandwidth Product) και γρήγορη απόκριση.

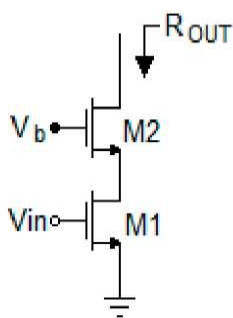


Εικόνα 2.15: Ενισχυτής folded cascode [17]

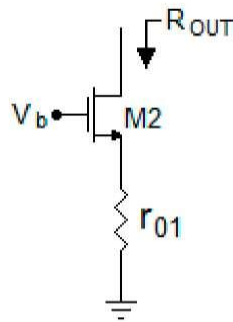
Ο Folded Cascode, απεικονίζεται στην Εικόνα 2.15. Το ζεύγος εισόδου αποτελείται από PMOS τρανζίστορ, με αποτέλεσμα να μη χρειάζεται κύκλωμα πόλωσης για την είσοδο του ενισχυτή (τα τρανζίστορ «ανοίγουν» ακόμα και για common mode input μηδέν), ενώ ταυτόχρονα μειώνεται ο θόρυβος $1/f$, με μικρό κόστος στο κέρδος (για τεχνολογία 90nm). Όπως φαίνεται στο σχήμα, ο ενισχυτής είναι αυτοπολωμένος (self-biased), εξουδετερώνοντας έτσι την ανάγκη για περαιτέρω κυκλώματα πόλωσης (bias circuitry) και πηγές τάσης, κάτι που οδηγεί σε μείωση της κατανάλωσης και της επιφάνειας, όπως επίσης και σε σταθεροποίηση του σημείου λειτουργίας των τρανζίστορ.

Ο επικρατών πόλος είναι ο πόλος εξόδου, ο οποίος ουσιαστικά ρυθμίζει την απόκριση συχνότητας του ενισχυτή folded cascode. Όπως γίνεται σαφές, κανένας άλλος πόλος δε μπορεί να συγκριθεί με τον πόλο εξόδου σε μέγεθος, αφού η R_{OUT} θα είναι τυπικά η μεγαλύτερη αντίσταση του ενισχυτή. Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μια αύξηση του χωρητικού φορτίου C_L θα έχει ως αποτέλεσμα να γίνει ακόμα επικρατέστερος ο πόλος εξόδου, αντί να προκαλέσει προβλήματα ευστάθειας, όπως για παράδειγμα σε ένα ενισχυτή δύο σταδίων.

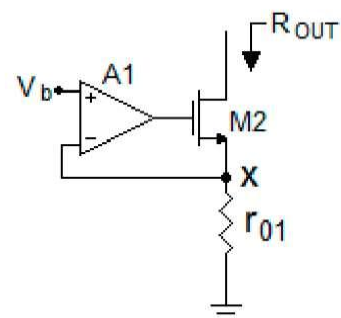
Στις νέες CMOS τεχνολογίες κατασκευής (90nm ή μικρότερες), είναι δύσκολο να επιτευχθεί υψηλή απολαβή (DC Gain), με τις περισσότερες σχεδιάσεις να πλησιάζουν τα 30-40 dB. Το κέρδος θα μπορούσε να γίνει υψηλότερο με την αύξηση της αντίστασης εξόδου και υπάρχει μία τεχνική που το επιτυγχάνει αυτό χωρίς να περιορίζει το output swing (χωρίς να τοποθετήσει δηλαδή περισσότερα τρανζίστορ το ένα πάνω στο άλλο, στον κλάδο εξόδου).



Εικόνα 2.16

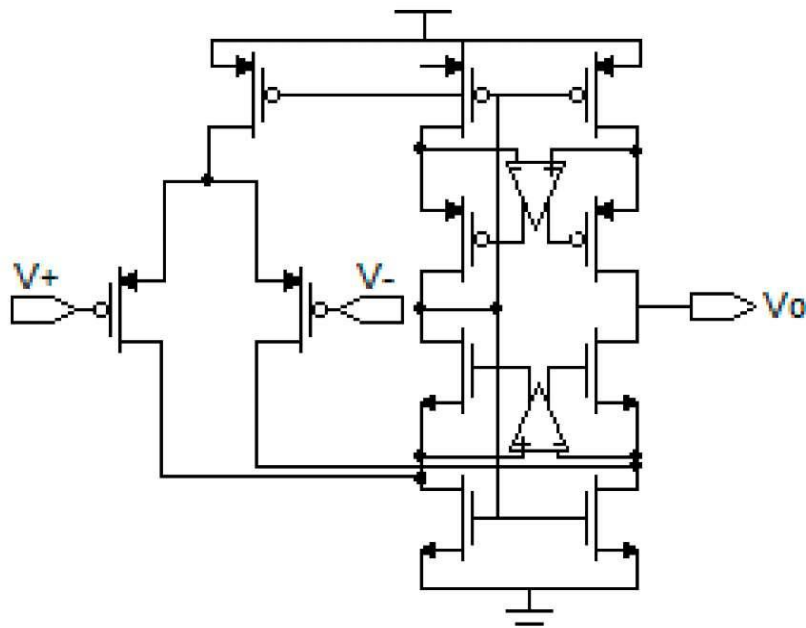


Εικόνα 2.17



Εικόνα 2.18

Στην Εικόνα 2.16 βλέπουμε μια συνηθισμένη κασκοδική διάταξη τρανζίστορ όμοια με αυτή που συναντήσαμε στον folded cascode προηγουμένως, ενώ στην Εικόνα 2.17 φαίνεται το ισοδύναμο κύκλωμα για τον υπολογισμό της αντίστασης εξόδου. Στην Εικόνα 2.18 έχει προστεθεί ένας ενισχυτής που λειτουργεί ως ρυθμιστής (regulator) των τάσεων V_x και V_b φροντίζοντας να είναι ίσες, μέσω του ρεύματος που ρέει στο τρανζίστορ M2 και γίνεται τάση πάνω στην r_{01} . Το κόστος είναι η μεγαλύτερη κατανάλωση, η αύξηση της επιφάνειας του ολοκληρωμένου λόγω του ενισχυτή που προστέθηκε, καθώς επίσης και η πιθανή αύξηση του μη επικρατούντα πόλου σε έναν ενισχυτή. Αυτή η τεχνική είναι γνωστή με την ονομασία Gain Boosting.



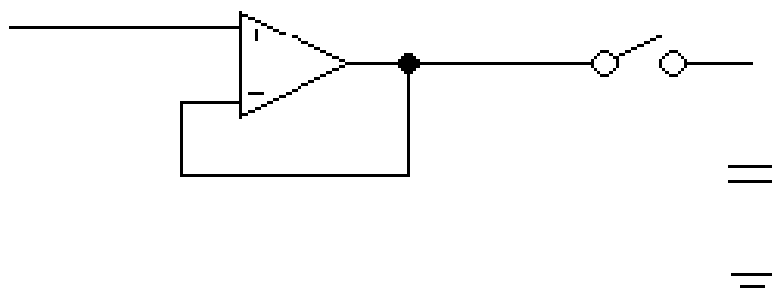
Εικόνα 2.19: Folded cascode με gain boosting [17]

Στην Εικόνα 2.19 φαίνεται ο Folded Cascode στην τελική του μορφή, κατάλληλα τροποποιημένος ώστε να εφαρμόζεται η τεχνική gain boosting. Οι boosting ενισχυτές μπορεί να είναι από απλά τρανζίστορ μέχρι και ΟΤΑ, διαφορικής εξόδου ή μη.

2.8 Κύκλωμα Sample and Hold (S&H)

Προτού ένα σήμα δοθεί για επεξεργασία σε έναν ADC, πρέπει να έχει δειγματοληφθεί και αποθηκευτεί. Αυτή τη δουλειά αναλαμβάνει ένα κύκλωμα Sample & Hold, που παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.20. Η χωρητικότητα που θα επιλεγεί για την αποθήκευση των δειγμάτων πρέπει να ικανοποιεί δύο αντικρουόμενα κριτήρια: αφενός πρέπει να είναι αρκετά μεγάλη ώστε να μειωθεί ο θόρυβος kT/C και αφετέρου πρέπει να είναι αρκετά μικρή ώστε να πληροί τις προδιαγραφές επιφάνειας του ολοκληρωμένου (καθότι οι πυκνωτές καταλαμβάνουν μη αμελητέα επιφάνεια), αλλά και να αποφευχθούν αργές αποκρίσεις της εξόδου. Υπάρχει μία πληθώρα κυκλωματικών διατάξεων S&H, ανάλογα με τις απαιτήσεις της εφαρμογής στην οποία πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Για ένα readout κύκλωμα η πλέον συνηθισμένη εκδοχή είναι με έναν ενισχυτή

συνδεδεμένο ως απομονωτή μοναδιαίας απολαβής (Unity Gain Buffer) για την απομόνωση του πυκνωτή αποθήκευσης από το υπόλοιπο κύκλωμα.. [13-17]



Εικόνα 2.20: Κύκλωμα Sample & Hold [17]

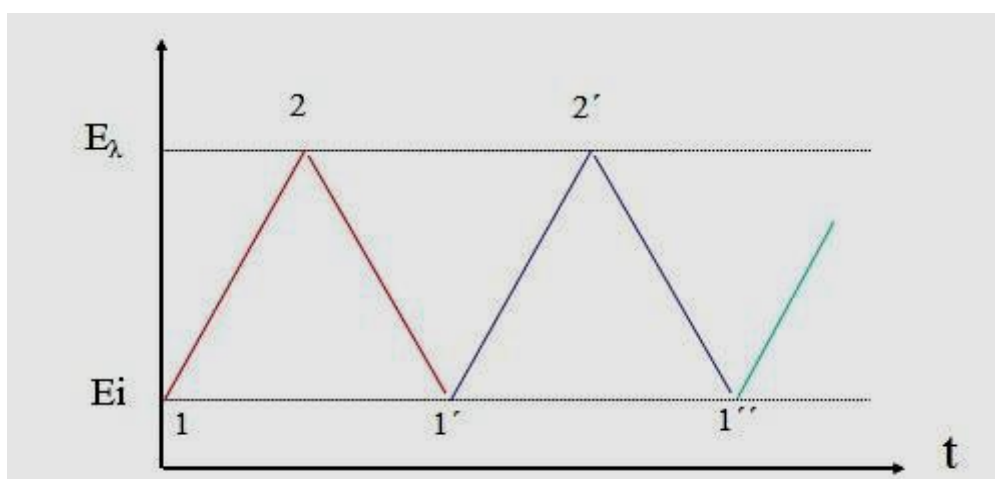
2.9 Κυκλική Βολταμετρία → Μέτρηση σημάτων ηλεκτροχημικών αντιδράσεων

Η κυκλική βολταμετρία (cyclic voltammetry) αποτελεί τη δημοφιλέστερη ίσως τεχνική για την μελέτη ηλεκτροχημικών αντιδράσεων. Η ιδιαίτερη σημασία της κυκλικής βολταμετρίας οφείλεται στο γεγονός, ότι η μη-στατική αυτή μέθοδος είναι η καταλληλότερη για προκαταρκτική εξέταση μιας ηλεκτροχημικής αντίδρασης από ποιοτική κυρίως αλλά και από ημιποσοτική πλευρά. Αποτελεί την κατ' εξοχή διαγνωστική μέθοδο, με την οποία μπορεί να διαπιστωθεί:

- 1) Αν μια ηλεκτροχημική αντίδραση είναι αντιστρεπτή ή όχι.
- 2) Αν στο ηλεκτρόδιο συμβαίνουν φαινόμενα προσρόφησης ή εκρόφησης.
- 3) Αν το λαμβανόμενο σήμα είναι φαρανταϊκό ή χωρητικό.
- 4) Αν η αντίδραση διεξάγεται σε ένα ή περισσότερα στάδια.
- 5) Αν παράγονται ενδιάμεσα προϊόντα.
- 6) Αν η αντίδραση συνοδεύεται από ομοιογενείς χημικές αντιδράσεις.
- 7) Και η ηλεκτροκαταλυτική δραστηριότητα ενός αισθητήρα. [13]

Αρχή της μεθόδου

Το βασικό χαρακτηριστικό της κυκλικής βολταμετρίας είναι η γραμμική μεταβολή του δυναμικού του ηλεκτροδίου εργασίας, το οποίο βρίσκεται βυθισμένο σε μη αναδευόμενο διάλυμα, και η καταγραφή της αντίστοιχης καμπύλης ρεύματος-δυναμικού (I-E). Η γραμμική σάρωση γίνεται μεταξύ δύο τιμών δυναμικού E_i και E_l ($E_i > E_l$), είναι συνεχής και κάθε φορά που το δυναμικό του ηλεκτροδίου φθάνει στα οριακά αυτά σημεία, η σάρωση αλλάζει φορά, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.21. Τα τμήματα 1-2-1', 1'-2'-1'' κ.λπ. αποτελούν τον πρώτο, δεύτερο κ.λπ. κύκλο σάρωσης δυναμικού, ενώ τα ανερχόμενα (1-2, 1'-2') και κατερχόμενα (2-1', 2'-1'') τμήματα κάθε κύκλου αντιστοιχούν σε καθοδική και ανοδική σάρωση αντίστοιχα. Κατά τις καθοδικές σαρώσεις διεξάγονται αναγωγικές αντιδράσεις, ενώ οι ανοδικές σαρώσεις συνδέονται από οξειδωτικές αντιδράσεις.



Εικόνα 2.21: Διάγραμμα τριγωνικής μεταβολής του δυναμικού του ηλεκτροδίου εργασίας με το χρόνο στην κυκλική βολταμετρία [13]

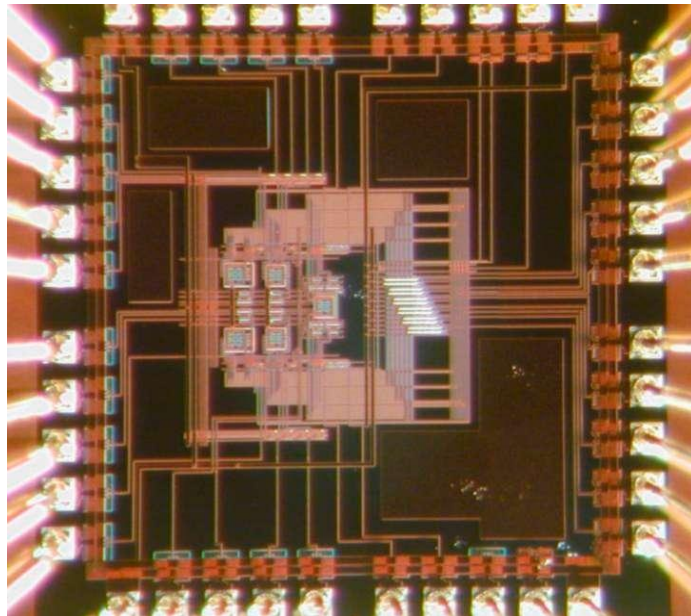
Η μορφή ενός κυκλικού βολταμογραφήματος επηρεάζεται γενικά από τον τρόπο και την ταχύτητα μεταφοράς μάζας από και προς την επιφάνεια του ηλεκτροδίου και από την ταχύτητα μεταφοράς φορτίου κατά την διεξαγωγή της κύριας ηλεκτροδιακής αντίδρασης. Εφόσον τα πειράματα κυκλικής βολταμετρίας διεξάγονται σε μη αναδευόμενο διάλυμα και με την προσθήκη φέροντα ηλεκτρολύτη στην κυψελίδα, ο μόνος τρόπος μεταφοράς μάζας των ηλεκτρενεργών ουσιών είναι η διάχυση. Στις αντιστρεπτές ηλεκτροχημικές αντιδράσεις (μεγάλες τιμές της ταχύτητας

μεταφοράς φορτίου), η ταχύτητα μεταφοράς φορτίου είναι πολύ μεγαλύτερη από την ταχύτητα διάχυσης και η κινητική της αντίδρασης ελέγχεται καθαρά από τη διάχυση. Όταν η ταχύτητα μεταφοράς φορτίου παίρνει ενδιάμεσες τιμές, η κινητική της αντίδρασης ελέγχεται τόσο από τη διαδικασία μεταφοράς φορτίου όσο και από τη διάχυση (ημιαντιστρεπτές ηλεκτροδιακές αντιδράσεις.), ενώ στις μη-αντιστρεπτές ηλεκτροχημικές αντιδράσεις η ταχύτητα μεταφοράς φορτίου είναι πολύ μικρή. [13]

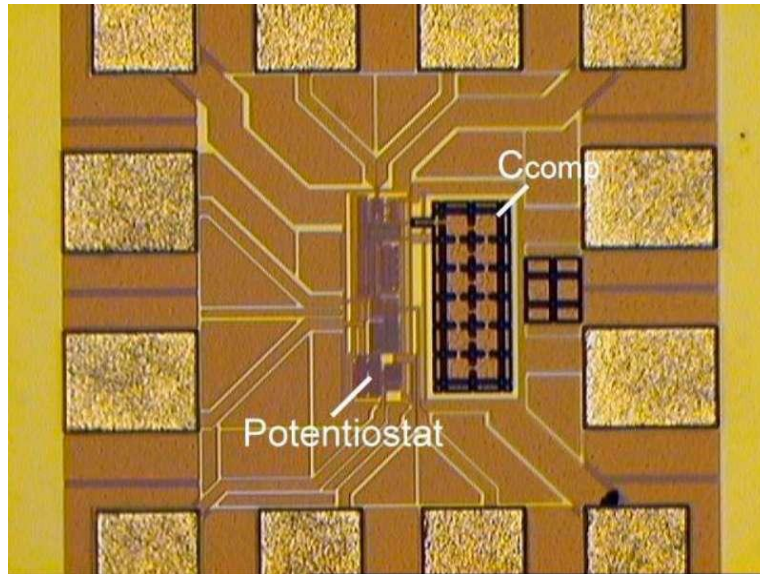
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Υλοποίηση Κυκλωμάτων Χωρητικών Βιοαισθητήρων

3.1 Εισαγωγή

Παρακάτω περιγράφεται ένα κύκλωμα ανάγνωσης χωρητικού βιοαισθητήρα (capacitive biosensor). Ύστερα, παρουσιάζεται και αναλύεται το προτεινόμενο κύκλωμα ανάγνωσης για ηλεκτροχημικό βιοαισθητήρα, καθώς και μία κατάλληλη τροποποίησή του για χρήση με χωρητικό βιοαισθητήρα.



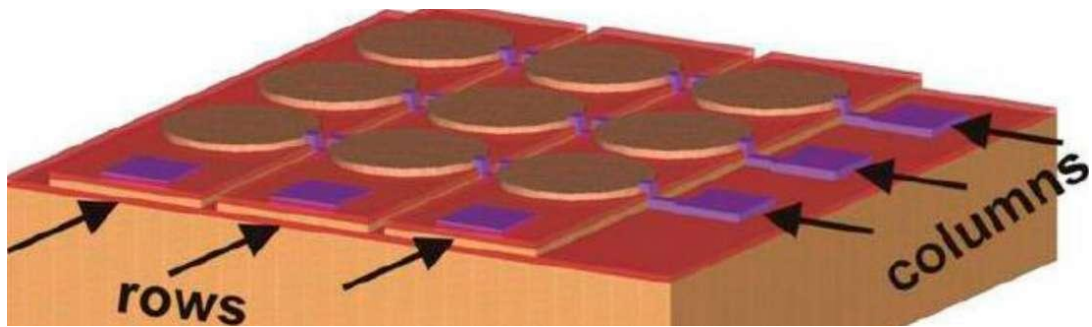
Εικόνα 3.1: Βιοαισθητήρας και κύκλωμα ανάγνωσης, υλοποιημένα σε ολοκληρωμένο κύκλωμα [13]



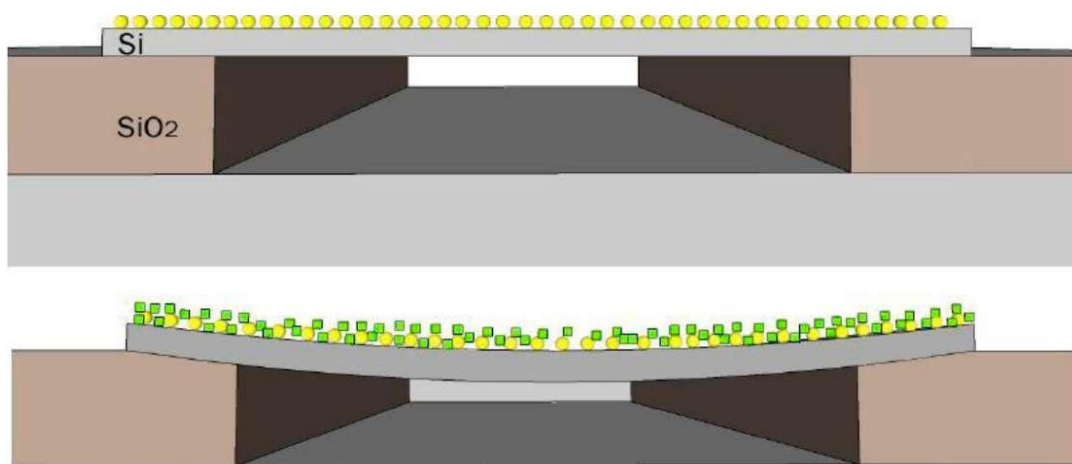
Εικόνα 3.2: Ολοκληρωμένο κύκλωμα που περιλαμβάνει ηλεκτροχημικό βιοαισθητήρα με ποτενσιοστάτη, καθώς και κύκλωμα ανάγνωσης [13]

3.2 Κύκλωμα ανάγνωσης χωρητικού βιοαισθητήρα

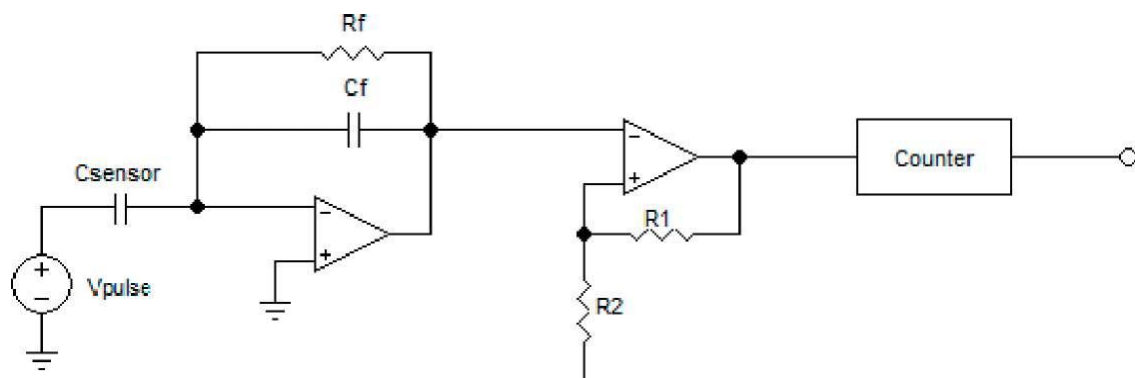
Οι χωρητικοί βιοαισθητήρες αποτελούνται από ηλεκτρόδια-μεμβράνες (όπως επιχρυσωμένες μεμβράνες πυριτίου), πάνω στα οποία τοποθετείται ένα ηλεκτρολυτικό διάλυμα, στο οποίο εν συνεχεία εμβαπτίζεται η ουσία προς εξέταση (π.χ. γενετικό υλικό). Εάν πραγματοποιηθεί η ζητούμενη χημική αντίδραση (π.χ. κάποια ένωση του γενετικού υλικού με το δείγμα), τότε μεταβάλλεται η χωρητικότητα ανάμεσα στο ηλεκτρόδιο και το μείγμα, καθώς αλλάζει η διηλεκτρική σταθερά και το πάχος του διηλεκτρικού. Σε αντίθετη περίπτωση, η χωρητικότητα παραμένει σταθερή. Η επεξεργασία του πειράματος βασίζεται στη μέτρηση της χωρητικότητας του διαλύματος πάνω στο ηλεκτρόδιο, πριν και μετά την αντίδραση. Δηλαδή το δεδομένο που αναζητούμε είναι η μεταβολή της χωρητικότητας του βιοαισθητήρα.



Εικόνα 3.3: Συστοιχία χωρητικών βιοαισθητήρων [15]



Εικόνα 3.4: Μembrάνη πυριτίου πριν και μετά την τοποθέτηση του δείγματος. Η μεταβολή των γεωμετρικών χαρακτηριστικών της διάταξης οδηγεί σε μεταβολή της χωρητικότητας [15]



Εικόνα 3.5: Κύκλωμα ανάγνωσης χωρητικού βιοαισθητήρα [16]

Ένα κύκλωμα ανάγνωσης μέτρησης της χωρητικότητας φαίνεται στην Εικόνα 3.5. Εδώ, η χωρητικότητα C_{sensor} αντιπροσωπεύει τη χωρητικότητα του διαλύματος του αισθητήρα, η οποία πρόκειται να μεταβληθεί ύστερα από τη χημική αντίδραση, στην οποία θα υποβληθεί. Μία γεννήτρια παλμών τάσης V_{pulse} φροντίζει να παράγεται φορτίο, που στη συνέχεια θα

μετρηθεί. Για τη μέτρηση του φορτίου χρησιμοποιείται ένας Charge Sensitive Amplifier (CSA) και στη συνέχεια ένας συγκριτής. Από εκεί το αποτέλεσμα της σύγκρισης τροφοδοτείται σε ένα μετρητή πριν προωθηθεί για ψηφιακή επεξεργασία.

Μία πιο λεπτομερής περιγραφή του τρόπου λειτουργίας του readout κυκλώματος είναι η ακόλουθη: όταν εφαρμόζεται ένας παλμός τάσης στο C_{SENSOR} , παράγεται ποσότητα φορτίου ίση με $Q = C_{SENSOR} V_{pulse}$. Τελικά αυτή η ποσότητα φορτίου ολοκληρώνεται από τον πυκνωτή C_F και εμφανίζεται έτσι μία τάση στην έξοδο, η οποία μειώνεται εκθετικά εξαιτίας του δικτύωματος εκφόρτισης με σταθερά $\tau = C_F R_F$. Η τάση στην έξοδο δίνεται

από τον τύπο $V_{out} = -\frac{Q}{C_F} e^{-t/\tau}$.

Η διάρκεια του χρόνου εκφόρτισης καθορίζεται σαφώς από το συγκριτή και με τη βοήθεια του μετρητή ποσοτικοποιείται, ώστε να υπολογιστεί τελικά η χωρητικότητα C_{SENSOR} . Δηλαδή ο ρόλος του συγκριτή είναι να ορίσει το χρονικό διάστημα (time window) για το οποίο η τάση εξόδου δεν είναι μηδέν, λόγω του παλμού, ενώ ο μετρητής θα χρονομετρήσει αυτό το διάστημα της εκφόρτισης.

Το σχήμα που παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.5 είναι μονού καναλιού (single-channel) και καταλήγει στη μέτρηση της απόλυτης τιμής της χωρητικότητας του βιοαισθητήρα, άρα απαιτούνται δύο τουλάχιστον μετρήσεις. Για μέτρηση αποκλειστικά της μεταβολής της χωρητικότητας μπορεί να υλοποιηθεί διαφορική λειτουργία, αντιγράφοντας το υπάρχον κανάλι και οδηγώντας τις δύο εξόδους σε ένα διαφορικό ενισχυτή ή μια πύλη XOR. Σε αυτήν την περίπτωση ο ένας βιοαισθητήρας είναι λειτουργικός, ενώ ο άλλος αναλαμβάνει το ρόλο της «αναφοράς» (είναι dummy αισθητήρας δηλαδή), με βάση την οποία υπολογίζεται το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Η συγκεκριμένη τοπολογία κυκλώματος ανάγνωσης παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα. Ακόμα και στην περίπτωση που το δίκτυο εκφόρτισης υλοποιηθεί με ένα τρανζίστορ NMOS αντί για κάποια μεγάλη αντίσταση, για να επιτευχθεί καλή ακρίβεια πρέπει να περιέχει πυκνωτές υψηλών τιμών και επομένως να καταλαμβάνει σχετικά μεγάλη επιφάνεια, ενώ καταναλώνει μη αμελητέα ισχύ. Επίσης, η παρουσία του μετρητή στο τέλος του κυκλώματος σίγουρα αυξάνει τον αριθμό των τρανζίστορ, επομένως και τον απαιτούμενο χώρο. Για τη μείωση της επιφάνειας του ολοκληρωμένου και της κατανάλωσης ισχύος, με ταυτόχρονη αύξηση της

ακρίβειας μέτρησης, προτείνεται ένα αμπερομετρικό κύκλωμα ανάγνωσης με ποτενσιοστάτη.

Το σύστημα ανάγνωσης έχει εφαρμογή σε ένα ευρύ φάσμα ιατρικών διαδικασιών οι οποίες εναρμονίζονται πλήρως με τους τομείς των ηλεκτρονικών ολοκληρωμένων κυκλωμάτων. Κύριος στόχος μας είναι, όπως και στα περισσότερα κυκλώματα ανίχνευσης, η εξάλειψη της ύπαρξης θορύβου στις διατάξεις μας. Το σύστημα αποτελείται από έναν ενισχυτή φορτίου, ο οποίος παίζει τον ρόλο του οδηγού στην ροή του ρεύματος διαμέσου του κυκλώματος, έναν συγκριτή και απαριθμητή που αποτελεί το τελικό στάδιο της διάταξης ανάγνωσης πριν το σήμα οδηγηθεί στο ψηφιακό μέρος.

3.2.1 Ενισχυτής φορτίου (Charge Amplifier)

Ένας ενισχυτής φορτίου είναι μια ηλεκτρονική συσκευή που παρακολουθεί την πορεία του ηλεκτρικού ρεύματος σε συγκεκριμένη χρονική περίοδο και μετρά το συνολικό ηλεκτρικό φορτίο. Ενεργεί ως ενισχυτής του οποίου η ισοδύναμη σύνθετη αντίσταση εισόδου είναι μια χωρητική άεργος αντίσταση που παίρνει πολύ υψηλές τιμές στις χαμηλές συχνότητες. Κατά συνέπεια αντίθετα προς το όνομά του, ένας ενισχυτής φορτίου δεν ενισχύει το ηλεκτρικό φορτίο που εμφανίζεται στην είσοδό του. Η κύρια λειτουργία του είναι να λάβει μια τάση ανάλογη προς το ηλεκτρικό φορτίο και να παράγει μια χαμηλή σύνθετη αντίσταση εισόδου. Συνηθισμένες εφαρμογές αυτού του ενισχυτή περιλαμβάνουν τους πιεζοηλεκτρικούς αισθητήρες. Οι ενισχυτές φορτίου βρίσκονται συχνά στην κατασκευή και μελέτη κυκλωμάτων ανάγνωσης CCD καθώς επίσης και ανιχνευτών ακτίνας X. Τα πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν τις ακόλουθες λειτουργίες:

- Επιτρέπει τις κβαντοστατικές μετρήσεις σε ορισμένες καταστάσεις, όπως οι σταθερές πιέσεις σε έναν πιεζοκρύσταλλο που διαρκεί αρκετά λεπτά.
- Ο μετατροπέας στοιχείων μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πολύ θερμότερα περιβάλλοντα από εκείνα που χρησιμοποιούνται στην ηλεκτρονική.

- Το κέρδος εξαρτάται μόνο από τον πυκνωτή ανατροφοδότησης, αντίθετα από τους ενισχυτές τάσης, οι οποίοι επηρεάζονται πολύ από την χωρητικότητα εισόδου του ενισχυτή και την χωρητικότητα του καλωδίου.

3.2.2 Λειτουργικός Ενισχυτής (Operational Amplifier)

Ένας λειτουργικός ενισχυτής, που καλείται συχνά op-amp, είναι ένας σταθερού ρεύματος συνδεδεμένος ενισχυτής υψηλού κέρδους με μια διαφορική είσοδο και, συνήθως, μια μονής (single-ended) εξόδου. Ένας op-amp ενισχυτής παράγει μια τάση εξόδου που είναι χαρακτηριστικά εκατοντάδες φορές μεγαλύτερη από τη διαφορά τάσης μεταξύ των τερματικών εισόδου. Το μεγάλο κέρδος του op-amp ενισχυτή ελέγχεται από αρνητική ανατροφοδότηση, η οποία καθορίζει κατά ένα μεγάλο μέρος το μέγεθος του κέρδους τάσης εξόδου («κλειστός βρόγχος») στις εφαρμογές ενισχυτών ή την συνάρτηση μεταφοράς στους αναλογικούς υπολογιστές. Χωρίς αρνητική ανατροφοδότηση, και ίσως με θετική ανατροφοδότηση για την νέα τροφοδοσία, ένας op-amp ενεργεί ουσιαστικά ως συγκριτής. Η υψηλή σύνθετη αντίσταση εισόδου στα τερματικά εισόδου (ιδανικά άπειρα) και η χαμηλή σύνθετη αντίσταση εξόδου στο τερματικό εξόδου (ιδανικά μηδέν) είναι πολύ σημαντικά χαρακτηριστικά.

Οι λειτουργικοί ενισχυτές είναι μεταξύ των ευρύτερα χρησιμοποιούμενων ηλεκτρονικών συσκευών σήμερα, καθώς τους συναντούμε σε μια σειρά βιομηχανικών εφαρμογών και επιστημονικών συσκευών. Πολλά ολοκληρωμένα κυκλώματα λειτουργικών ενισχυτών κοστίζουν ελάχιστα στη βιομηχανική παραγωγή, παρόλα αυτά μερικοί ενσωματωμένοι ή υβριδικοί λειτουργικοί ενισχυτές με πρόσθετες προδιαγραφές απόδοσης μπορούν να κοστίσουν πολύ ακριβότερα. Οι op-amp ενισχυτές έρχονται μερικές φορές υπό μορφή μακροσκοπικών συστατικών, ή ως κύτταρα ολοκληρωμένων κυκλωμάτων, διατάξεις που μπορούν να ανατυπωθούν αρκετές φορές σε ένα τσιπ ως τμήμα μιας πιο σύνθετης συσκευής.

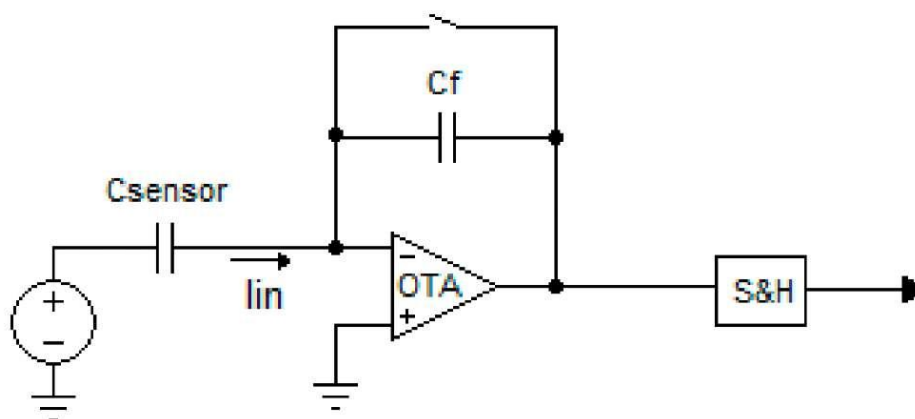
3.2.3 Απαριθμητής (Counter)

Στο τελικό στάδιο αυτής της διάταξης χρησιμοποιούμε έναν δυαδικό σύγχρονο απαριθμητή 4 bit ο οποίος αποτελείται από 4 J-K flip-flop καθώς

επίσης και από 2 λογικές πύλες AND. Στον απαριθμητή αποστέλλεται το σήμα από το στάδιο της σύγκρισης το οποίο έχει την μορφή κανονικού παλμού όπως αυτός της εισόδου και παίρνει θετικό παλμό εξόδου. Μετά το τελικό στάδιο της διάταξης μπορούμε να σχεδιάσουμε όπως και προηγουμένως κύκλωμα αρνητικής λογικής με την λογική πύλη X-OR μόνο που σε αυτό το μέρος πρέπει να δημιουργήσουμε διαφορικό ζεύγος (έχουμε συνδέσει το κύκλωμά μας με στόχο να δημιουργήσουμε διαφορική έξοδο) καθώς θέλουμε δύο εισόδους για την λογική πύλη.

3.3 Τροποποιημένο κύκλωμα ανάγνωσης για χρήση με χωρητικό βιοαισθητήρα

Εάν είναι απαραίτητη η χρήση χωρητικών βιοαισθητήρων, εξαιτίας της εφαρμογής για παράδειγμα, είναι δυνατό να τροποποιηθεί το προτεινόμενο κύκλωμα ανάγνωσης ώστε να συνδυάζεται με ένα χωρητικό βιοαισθητήρα και να διατηρεί τα πλεονεκτήματα της μικρής επιφάνειας ολοκλήρωσης και χαμηλής κατανάλωσης. Το κύκλωμα ανάγνωσης μετά την τροποποίηση φαίνεται στην Εικόνα 3.6, όπου μόνο το τμήμα μετά τον καθρέφτη ρεύματος έχει διατηρηθεί από το αρχικό κύκλωμα της Εικόνας 3.6.



Εικόνα 3.6: Τροποποιημένο κύκλωμα για χωρητικό βιοαισθητήρα

Η μέτρηση της μεταβολής της χωρητικότητας μπορεί να γίνει και εδώ με δύο τρόπους. Σύμφωνα με τον πρώτο, υπολογίζεται η απόλυτη τιμή της χωρητικότητας του αισθητήρα σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές, μία πριν το πείραμα και μία μετά από αυτό. Αυτός ο τρόπος δίνει

ικανοποιητικά αποτελέσματα για αντιδράσεις που διεξάγονται με αργούς ρυθμούς και ο χρόνος δεν είναι κρίσιμος παράγοντας. Η συντριπτική πλειοψηφία των πειραμάτων με βιοαισθητήρες ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία, με αντιδράσεις που ολοκληρώνονται ύστερα από 10-15 λεπτά ή περισσότερο.

Εάν η εφαρμογή, παρόλα αυτά, απαιτεί πολύ συχνή, σχεδόν διαρκή απεικόνιση της μεταβολής της χωρητικότητας (για παράδειγμα σε εφαρμογές με πολύ γρήγορα εξελισσόμενα πειράματα), τότε ο δεύτερος τρόπος αποτελεί καλύτερη επιλογή: αντί για ένα μόνο βιοαισθητήρα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και δεύτερος σαν αναφορά ως προς την οποία θα υπολογίζεται κάθε στιγμή η μεταβολή.

Η μέτρηση της απόλυτης τιμής της χωρητικότητας του βιοαισθητήρα, που στο σχήμα μοντελοποιείται ως C_{sensor} , γίνεται ως εξής: για μεγάλες τιμές του κέρδους ανοιχτού βρόχου του ΟΤΑ, μπορεί να θεωρηθεί ότι η μία πλευρά του C_{SENSOR} βρίσκεται σε «εικονική» γείωση, ενώ η άλλη είναι συνδεδεμένη με μία πηγή τάσης. Εφαρμόζοντας μία ημιτονοειδή τάση γνωστού πλάτους και συχνότητας, παράγεται ρεύμα I_{in} , το οποίο και τροφοδοτείται στο μετατροπέα ρεύματος σε τάση που περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα. Το ρεύμα μετατρέπεται σε τάση κατά τα γνωστά και αφού περάσει από ένα κύκλωμα Sample and Hold και έναν ADC, το σήμα δίνεται για ψηφιακή επεξεργασία.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη στη σχεδίαση του κυκλώματος και η χωρητικότητα του αισθητήρα. Η αρχική τιμή, η συνολική μεταβολή, αλλά και ο ρυθμός μεταβολής της χωρητικότητας, επηρεάζουν το εύρος της τάσης εξόδου (αφού επηρεάζεται το κέρδος) και την ελάχιστη ανιχνεύσιμη μεταβολή (η διακριτική ικανότητα, επομένως, της διάταξης). Η χωρητικότητα ανάδρασης C_F και το σήμα εισόδου προσαρμόζονται στην χωρητικότητα του βιοαισθητήρα, ώστε το σήμα εξόδου να βρίσκεται σε επίπεδα τάσης μέσα στο επιθυμητό εύρος, προκειμένου να είναι ανιχνεύσιμο από τον ADC στον οποίο τροφοδοτείται. Ο ρυθμός μεταβολής της χωρητικότητας κατά τη διάρκεια του πειράματος, πρέπει να είναι αρκετά μικρότερος από τη συχνότητα του σήματος εισόδου, ώστε να προλαβαίνει το κύκλωμα να μετράει τη χωρητικότητα (να «ακολουθεί» τις μεταβολές). Προφανώς, ένα άνω όριο τίθεται από τη μέγιστη συχνότητα του σήματος εισόδου για την οποία το κύκλωμα δουλεύει σωστά. Συνεπώς, για εφαρμογές πολύ γρήγορων μεταβολών αυτής της χωρητικότητας, το συγκεκριμένο κύκλωμα δε λειτουργεί ικανοποιητικά. Παρόλα αυτά, η

πλειοψηφία των εφαρμογών των βιοαισθητήρων είναι πειράματα που εξελίσσονται πολύ αργά στο χρόνο.

Η συγκεκριμένη διάταξη έχει τις προϋποθέσεις να υλοποιηθεί σε ολοκληρωμένο κύκλωμα μικρής επιφάνειας, χαμηλής κατανάλωσης και άρα χαμηλού κόστους. Ο βασικός παράγοντας που καθορίζει κατά πόσο κάτι τέτοιο είναι εφικτό, είναι η χωρητικότητα του βιοαισθητήρα, η οποία άλλωστε συνδέεται και με την επιλογή του μεγέθους της χωρητικότητας ανάδρασης. Οι σύγχρονοι χωρητικοί βιοαισθητήρες έχουν εξελιχθεί σε σημαντικό βαθμό, επιτρέποντας την ενσωμάτωσή τους σε ολοκληρωμένα κυκλώματα και επομένως δεν αποτελούν εμπόδιο στη σμίκρυνση των διατάξεων αυτών. [12, 18]

4.1 Τεχνολογίες Βιοαισθητήρων

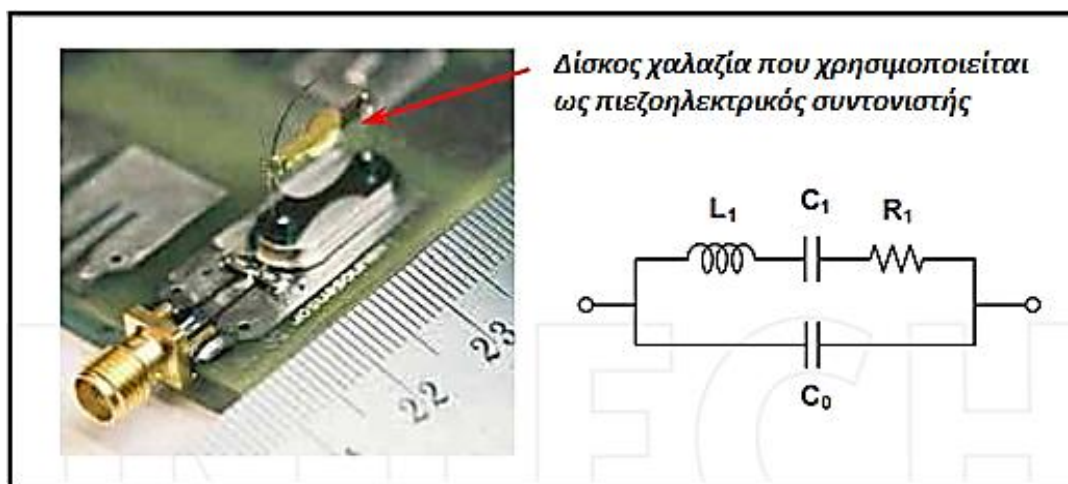
Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες φυσικοχημικές ιδιότητες των αισθητήριων δομών ώστε να βοηθήσουν στην ανίχνευση του στοχευόμενου μορίου στο προς ανάλυση διάλυμα. Η σύνδεση του εκάστοτε στόχου με ένα ακινητοποιημένο μόριο μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές που μπορούν να ανιχνευθούν χρησιμοποιώντας ηλεκτρομαγνητική ενέργεια- είτε πρόκειται για χαμηλής συχνότητας όπως σε εφαρμογές μέτρησης εμπέδησης, είτε για υψηλής συχνότητας που επιλέγονται για την ανίχνευση ραδιενεργών μορίων.

Άλλες παράμετροι, όπως οι ακουστικές ιδιότητες για συσκευές μέτρησης επιφανειακών ακουστικών κυμάτων ή η μάζα μιας ταλαντούμενης κατασκευής αποτελούν σημαντικές ενδείξεις και πιθανώς να είναι παράμετροι που μπορούν να μετατραπούν με τους κατάλληλους ανιχνευτές σε μετρήσιμα σήματα. Στη συνέχεια το σήμα αυτό μπορεί να επεξεργασθεί και να παρέχει στο χρήστη ποσοτικές ή ποιοτικές πληροφορίες της μετρούμενης ιδιότητας.

4.1.1 Πιεζοηλεκτρικές μικρο-πλάστιγγες

Αρκετά υλικά με χαρακτηριστικές πιεζοηλεκτρικές ιδιότητες χρησιμοποιούνται εδώ και δεκαετίες σε διάφορα ηλεκτρονικά κυκλώματα και συστήματα. Οι πιο ευρέως γνωστές χρήσεις τους είναι σε εφαρμογές ακριβούς χρονομέτρησης και συχνοτήτων, αλλά και σε ρολόγια χειρός ή σε κυκλώματα υπολογιστών. Η συχνότητα συντονισμού ενός πιεζοκρυστάλλου κυμαίνεται ανάλογα με τη μάζα, γεγονός που το εκμεταλλεύονται σε εφαρμογές για οθόνες ή σε ενδείκτες πάχους σε συστήματα εναπόθεσης υμενίων υπό κενό. Η Εικόνα 4.1 παρουσιάζει ένα μικρό κυκλικό δίσκο χαλαζία με ηλεκτρόδια χρυσού. Οι εξαιρετικές

πιεζοηλεκτρικές ιδιότητες του χαλαζία επιδεικνύουν συντονισμό, που, αν τοποθετηθεί σε ένα κύκλωμα ταλάντωσης, επιτρέπει τον προσδιορισμό διακυμάνσεων μάζας, καθώς οι μεταβολές αυτές επιφέρουν αλλαγές στη συχνότητα ταλάντωσης της συσκευής.



Εικόνα 4.1: : Δίσκος χαλαζία, με εξαιρετική ηλεκτρική συμπεριφορά συντονισμού, με ηλεκτρόδια χρυσού που τοποθετείται σε συσκευές μέτρησης του μεγέθους αναφοράς. Στην άλλη πλευρά δίνεται το ανάλογο ηλεκτρικό κύκλωμα της συσκευής. [18]

Καθώς πρόκειται για τόσο ευαίσθητες και ακριβείς συσκευές, οι μικροπλάστιγγες κρυστάλλου χαλαζία, χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια στην ανίχνευση της μάζας βιολογικών μορίων, κυρίως μονοκύτταρων μικροοργανισμών. Στην πράξη, ο πιεζοηλεκτρικός κρύσταλλος επικαλύπτεται με ένα βιομόριο ανίχνευσης το οποίο ακινητοποιείται στην επιφάνεια, ενώ ο δίσκος (έχει τοποθετηθεί σε ένα κατάλληλο ηλεκτρικό κύκλωμα) βρίσκεται σε κατάλληλο αναλυτικό κελί. Οι εφαρμογές τέτοιων συσκευών ως μοριακοί βιοαισθητήρες περιλαμβάνουν όλους τους τομείς της ιατρικής, συμπεριλαμβανομένων μολυσματικών ασθενειών, ογκολογίας, ρευματολογίας, νευρολογίας και άλλων.[18]

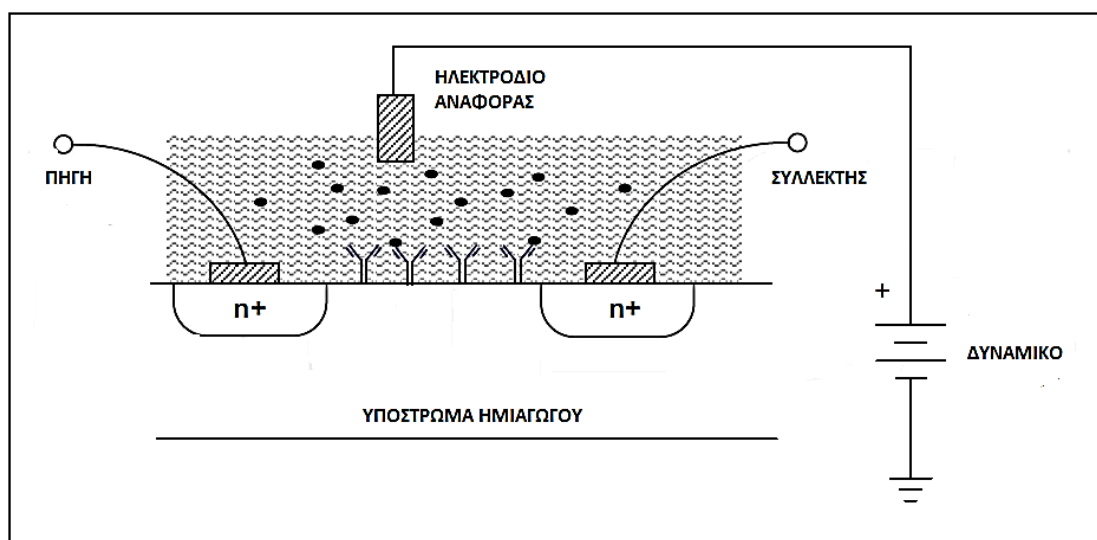
4.1.2 Βιοαισθητήρες σταθερής κατάστασης

Τα περισσότερα σύνθετα βιομόρια (όπως ο πρωτεΐνες ή τα νουκλεϊκά οξέα) έχουν κατανομημένα στο μόριο τους θετικά και αρνητικά φορτία, τα οποία στην πράξη έχουν άμεση σχέση με την τρισδιάστατη δομή του

μορίου. Η κατανομή αυτού του φορτίου επηρεάζει τη ροή του ρεύματος σε συσκευές σταθερής κατάστασης, όπως τα τρανζίστορ, όπου χρησιμεύει ως μηχανισμός μετατροπής ενός μετρούμενου μεγέθους σε ηλεκτρικό σήμα. Τα τρανζίστορ ISFET που αφορούν ιόντα, έχουν σχεδιαστεί με βάση αυτό το φαινόμενο. Μια τυπική συσκευή ISFET αποτελείται από ένα αγώγιμο συλλέκτη (n - τύπου) και πηγές, ενώ η ροή των ηλεκτρονίων μεταξύ του συλλέκτη και της πηγής μοντελοποιείται με βάση τις μεταβολές που συμβαίνουν μεταξύ των ανιχνευτών και των βιομορίων - στόχων. Ακόμη ένα εξωτερικό ηλεκτρόδιο χρησιμοποιείται ως δυναμικό αναφοράς για να πολώνει τη συσκευή του τρανζίστορ.

Η Εικόνα 4.2 παρουσιάζει την κατασκευή μιας συσκευής ISFET. Πιο ειδικά ένα αντίσωμα πρωτεΐνης που ακινητοποιείται στην επιφάνεια μεταξύ πηγής και συλλέκτη και δρα ως μόριο αναγνώρισης. Στη συνέχεια τοποθετείται στη συσκευή αναλυτικό διάλυμα που περιέχει το προς προσδιορισμό αντιγόνο. Η σύνδεση που γίνεται ανάμεσα στο αντιγόνο και στο ακινητοποιημένο αντίσωμα μεταβάλλει τη ροή των ηλεκτρονίων μεταξύ της πηγής και του συλλέκτη.

Οι περισσότεροι βιοαισθητήρες με τρανζίστορ ISFET κατασκευάζονται με διάφορες τεχνικές πυριτίου. Οι συσκευές αισθητήρων με ISFET τοποθετούνται και σε σειρά, και με αυτόν τον τρόπο έχουν το πλεονέκτημα ανίχνευσης πολλών διαφορετικών βιομορίων, χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα ακινητοποιημένα βιομόρια. Οι εφαρμογές τους είναι κυρίως στον τομέα της ιατρικής, στη γενετική και στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων.



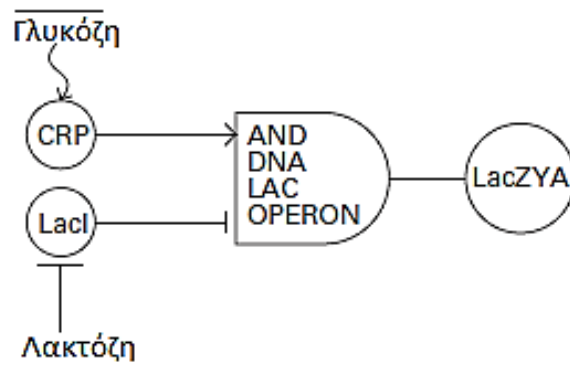
Εικόνα 4.2: : Σχηματική απεικόνιση μιας συσκευής ISFET [18]

Άλλες συσκευές σταθερής κατάστασης που προσελκύουν σημαντικό ενδιαφέρον είναι αυτές που βασίζονται σε ενώσεις ημιαγωγών. Πιο συγκεκριμένα έχουν προταθεί από διάφορες ερευνητικές ομάδες συσκευές ISFET με σύστημα AlGa_N/ GaN για εφαρμογές βιοαισθητήρων. Επίσης έχουν μελετηθεί δίοδοι και τρανζίστορ κατασκευασμένα με GaN για χρήση ως χημικοί ή βιολογικοί αισθητήρες.

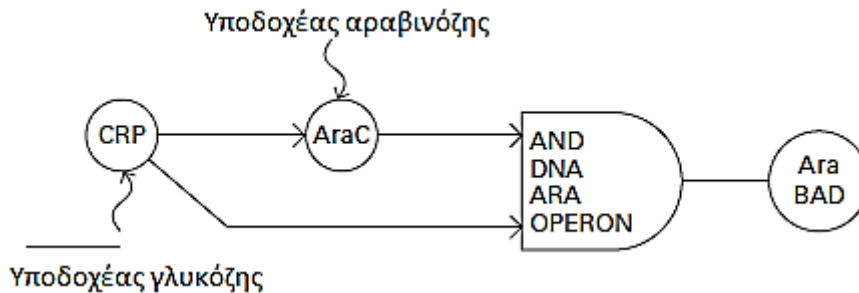
4.1.3 Παράδειγμα απλού κυκλώματος λογικής πρόσθιας τροφοδότησης - DNA-πρωτεΐνης

Στην Εικόνα 4.4 φαίνεται ένα παράδειγμα κυκλώματος λογικής πρόσθιας τροφοδότησης (FFL), που χρησιμοποιείται πολύ συχνά στο βακτήριο *E. coli* και έχει μελετηθεί εκτενώς. Όταν ενεργοποιούνται τα γονίδια που εξέρχονται από ένα κύκλωμα, παράγουν πρωτεΐνες που είναι χρήσιμες για το μεταβολισμό του σακχάρου αραβινόζη. Το κύκλωμα για τη λακτόζη της Εικόνας 4.3 χρησιμοποιεί μια πύλη NOT (γλυκόζη) και μια πύλη AND (λακτόζη), ενώ το κύκλωμα της Εικόνας 4.4, χρησιμοποιεί μια πύλη NOT (γλυκόζη) και μια πύλη AND (αραβινόζη). Κατά συνέπεια, τα κυκλώματα αυτά, έχουν παρόμοιες λειτουργίες, αλλά υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην τοπολογία τους, οι οποίες οδηγούν σε σημαντικές διαφορές στον τρόπο επεξεργασίας των δεδομένων.

Οι παράγοντες αντιγραφής των CRP και AraC, οι οποίοι ενεργοποιούνται από τα σήματα της γλυκόζης και της αραβινόζης, αντίστοιχα, τοποθετούνται σε σειρά, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.4. Δηλαδή η παραγωγή της AraC ξεκινά μόνο αν ή πρωτεΐνη CRP, η οποία ενεργοποιείται απουσία της γλυκόζης, ενεργοποιεί την αντιγραφή των γονιδίων που παράγουν την AraC. Αν υπάρχει αραβινόζη, ενεργοποιεί την AraC, και ο συνδυασμός της ενεργούς CRP με την ενεργό AraC, οδηγεί στην παραγωγή των πρωτεϊνών AraBAD. [19]



Εικόνα 4.3: Κύκλωμα λακτόζης [19]



Εικόνα 4.4: Κύκλωμα αραβινόζης [19]

4.2 Δίκτυα αισθητήρων και βιοαισθητήρων

4.2.1 Εισαγωγή

Σε πολλές εφαρμογές, η λήψη και η απεικόνιση πληροφοριών από αισθητήρες με ενσύρματο τρόπο δεν είναι δυνατή. Κατά συνέπεια, απαιτείται κάποια ασύρματη μέθοδος απεικόνισης των τιμών των αισθητήρων αυτών. Τα ενσύρματα συστήματα έχουν καλύτερες δυνατότητες, όσον αφορά την ασφάλεια. Από την άλλη πλευρά όμως, η μετάδοση των δεδομένων, το κόστος επικοινωνίας και η χαμηλή κατανάλωση ισχύος είναι σημαντικά πλεονεκτήματα των ασύρματων συστημάτων αισθητήρων.

Τα ασύρματα δίκτυα αισθητήρων (Wireless Sensor Networks), έχουν κερδίσει την παγκόσμια προσοχή τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα με τη

διάδοση της τεχνολογίας των μικρο-ηλεκτρομηχανικών συστημάτων (MEMS), η οποία διευκόλυνε την ανάπτυξη των έξυπνων αισθητήρων. Ένα τυπικό WSN αποτελείται από ένα αριθμό μικρών κόμβων αισθητήρων, που τροφοδοτούνται από μπαταρία, και έχουν σκοπό τη συλλογή και τη μεταφορά διαφόρων δεδομένων αυτόνομα.

Ένα ασύρματο δίκτυο αισθητήρων (WSN) έχει σημαντικές εφαρμογές, όπως η εξ αποστάσεως παρακολούθηση του περιβάλλοντος και η παρακολούθηση στόχων. Αυτό έχει καταστεί δυνατό από την διαθεσιμότητα, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, των αισθητήρων που είναι μικρότεροι, φθηνότεροι, και ευφυείς. Αυτοί οι αισθητήρες είναι εξοπλισμένοι με ασύρματη διασύνδεση, με την οποία μπορούν να επικοινωνούν το ένα με το άλλο, για να σχηματίσουν ένα δίκτυο.

Ο σχεδιασμός ενός WSN εξαρτάται σημαντικά από την εφαρμογή, και οφείλει να λαμβάνει υπόψη παράγοντες, όπως το περιβάλλον, οι στόχοι του σχεδιασμού της εφαρμογής, το κόστος, το υλικό, και οι περιορισμοί του συστήματος. Οι αισθητήρες αυτοί είναι μικροί, με περιορισμένη επεξεργαστική ισχύ και υπολογιστικούς πόρους, και είναι φθηνοί σε σύγκριση με τους παραδοσιακούς αισθητήρες. Αυτοί οι κόμβοι αισθητήρων μπορούν να ανιχνεύουν, να υπολογίζουν και να λαμβάνουν πληροφορίες από το περιβάλλον και, με βάση ορισμένες τοπικές διαδικασίες λήψης αποφάσεων, μπορούν να μεταδώσουν τα πακέτα στον χρήστη.

Έξυπνοι κόμβοι αισθητήρων είναι χαμηλής ισχύος μηχανήματα που διαθέτουν έναν ή περισσότερους αισθητήρες, έναν επεξεργαστή, μνήμη, ένα τροφοδοτικό, μία κεραία και έναν επενεργητή (actuator). Μια ποικιλία από μηχανικούς, θερμικούς, βιολογικούς, χημικούς, οπτικούς και μαγνητικούς αισθητήρες μπορεί να συνδέονται με τον κόμβο, για τη μέτρηση ιδιοτήτων του περιβάλλοντος. Δεδομένου ότι οι κόμβοι του δικτύου έχουν περιορισμένη μνήμη και συνήθως τοποθετούνται σε δύσκολες στην πρόσβαση τοποθεσίες, μία κεραία τίθεται σε εφαρμογή για την ασύρματη επικοινωνία, με σκοπό να μεταφέρονται τα δεδομένα σε ένα σταθμό βάσης (π.χ., ένα laptop, μια προσωπική συσκευή χειρός, ή ένα σημείο πρόσβασης με σταθερή υποδομή).

Ένα WSN έχει συνήθως ελάχιστη ή καθόλου υποδομή. Αποτελείται από έναν αριθμό κόμβων αισθητήρων (μερικές δεκάδες χιλιάδες), που εργάζονται από κοινού για να παρακολουθήσουν μια περιοχή ώστε να συλλέξουν στοιχεία σχετικά με το περιβάλλον. Υπάρχουν δύο τύποι WSNs: δομημένα και αδόμητα. Τα WSNs έχουν μεγάλες προοπτικές για πολλές

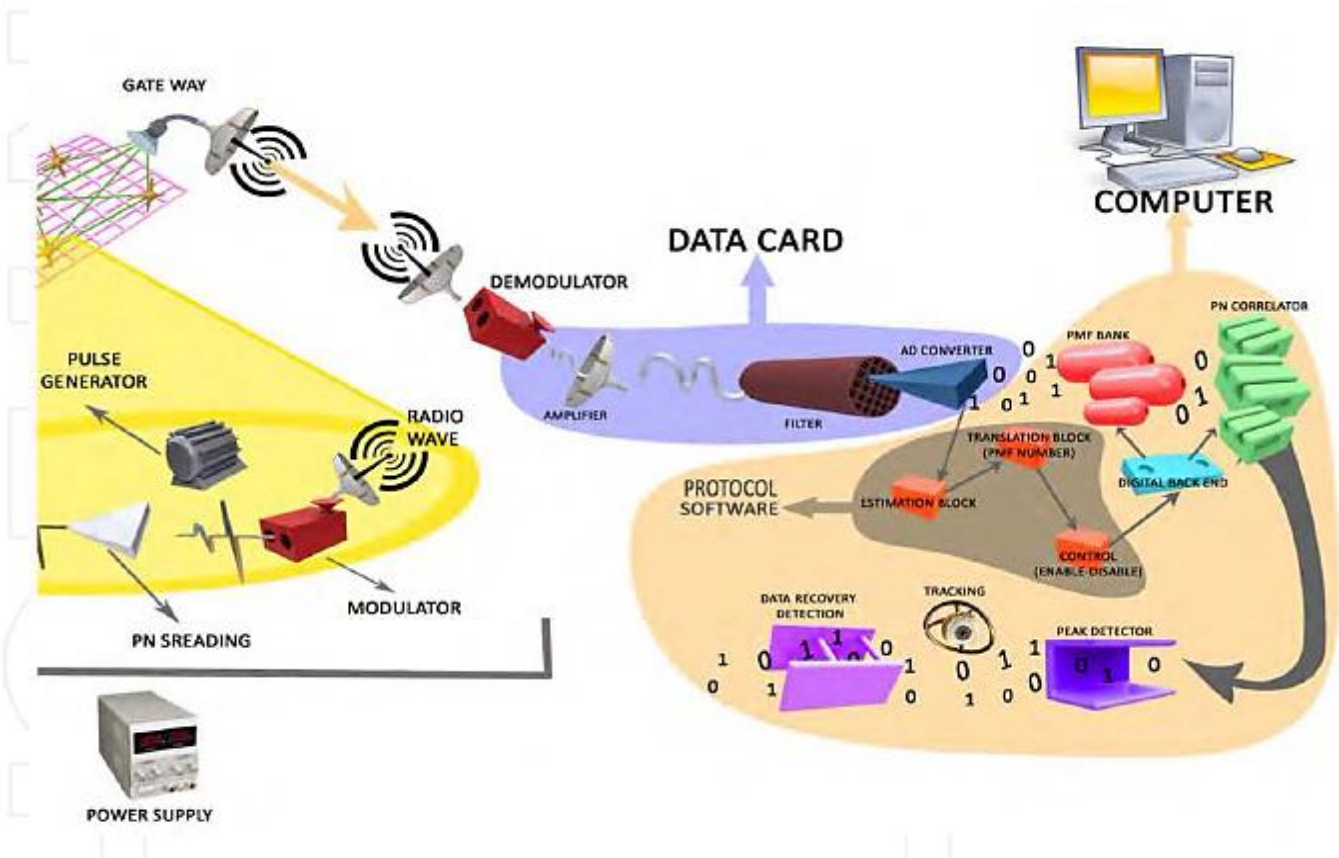
εφαρμογές σε σενάρια όπως ο στρατιωτικός εντοπισμός και παρακολούθηση στόχου, καταπολέμηση φυσικών καταστροφών, βιοϊατρική παρακολούθηση της υγείας, εξερεύνηση επικίνδυνων περιοχών και σεισμικής ανίχνευσης.

Σε στρατιωτικές εφαρμογές εντοπισμού και παρακολούθησης στόχου, το WSN μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση παρείσφρησης και ταυτοποίηση εισβολέα. Συγκεκριμένα παραδείγματα περιλαμβάνουν χωρικά συσχετισμένες και συντονισμένες κινήσεις στρατευμάτων και οχημάτων. Σε βιοϊατρικές εφαρμογές, χειρουργικά εμφυτεύματα των αισθητήρων μπορεί να βοηθήσουν την παρακολούθηση της υγείας ενός ασθενούς. Σε αντίθεση με τα παραδοσιακά δίκτυα, τα WSNs έχουν δικά τους σχεδιαστικά προβλήματα και περιορισμένους πόρους. Περιορισμοί πόρων περιλαμβάνουν ένα συγκεκριμένο ποσό ενέργειας, μικρής εμβέλειας επικοινωνία, με χαμηλό εύρος ζώνης, και περιορισμένη επεξεργαστική ισχύ και αποθηκευτικό χώρο σε κάθε κόμβο. Σχεδιαστικοί περιορισμοί εξαρτώνται από την εφαρμογή και το περιβάλλον προς παρακολούθηση. Το περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του μεγέθους του δικτύου, το σχέδιο ανάπτυξης, καθώς και την τοπολογία του δικτύου. Το μέγεθος του δικτύου ποικίλλει ανάλογα με το περιβάλλον προς παρακολούθηση.

Η τρέχουσα τεχνολογία αισθητήρων παρέχει μια λύση για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη πολλών ειδών ασύρματων εφαρμογών αισθητήρων. Οι αισθητήρες που διατίθενται στην αγορά περιλαμβάνουν γενικούς (πολλαπλών χρήσεων), κόμβους και κόμβους πύλης, ή γέφυρας (gateway, ή bridge). Η δουλειά ενός γενικού (πολλαπλών χρήσεων) κόμβου αισθητήρων είναι να προβαίνει σε μετρήσεις από την παρακολούθηση του περιβάλλοντος. Μπορεί να είναι εξοπλισμένος με μια ποικιλία συσκευών που μπορούν να μετρήσουν διάφορες φυσικές ιδιότητες όπως το φως, θερμοκρασία, υγρασία, βαρομετρική πίεση, ταχύτητα, επιτάχυνση, θόρυβο, μαγνητικό πεδίο, κλπ. Ο κόμβος πύλης συγκεντρώνει δεδομένα από τους αισθητήρες και τα αναμεταδίδει στο σταθμό βάσης. Οι κόμβοι γέφυρας έχουν υψηλότερες επεξεργαστική ισχύ, ενέργεια της μπαταρίας, και φάσμα μετάδοσης. Ένας συνδυασμός των γενικών κόμβων και κόμβων πύλης χρησιμοποιείται συνήθως για να διαμορφωθεί ένα WSN.

Απεικόνιση λειτουργίας ασύρματου δικτύου αισθητήρων-βιοαισθητήρων

Το δίκτυο αποτελείται από ένα μεγάλο πλήθος κόμβων όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.5. Περιλαμβάνει τον πομπό και το δέκτη. Ο πομπός αποτελείται από τη γεννήτρια παλμών, τον αναλογοψηφιακό μετατροπέα, τον ενισχυτή, PN spreading, το διαμορφωτή και τον ραδιοπομποδέκτη. Το σήμα δεδομένων έρχεται από ένα βιοαισθητήρα. Το σήμα ενισχύεται και μετατρέπεται σε ψηφιακό μέσω ενός αναλογοψηφιακού μετατροπέα. Διαχέεται σε ένα εύρος ζώνης και στη συνέχεια διαμορφώνεται από το τμήμα διαμόρφωσης. Το διαμορφωμένο σήμα στη συνέχεια μεταδίδεται μέσω της πύλης με χρήση του ραδιοπομποδέκτη. Η πύλη στην πλευρά του πομπού συλλέγει όλα τα σήματα από τους συνδεδεμένους κόμβους και στέλνει το σήμα στην πύλη του δέκτη. Ο δέκτης ενισχύει το σήμα, το αποδιαμορφώνει, το φιλτράρει και το μετατρέπει σε αναλογικό με χρήση του ψηφιοαναλογικού μετατροπέα. Το αναλογικό σήμα τοποθετείται σε μια μονάδα PMF. Ο επεξεργαστής του ελέγχεται πλήρως από το Πρωτόκολλο λογισμικού, το οποίο περιέχει το τμήμα εκτίμησης, το τμήμα μετάφρασης και το τμήμα ελέγχου (ενεργοποίηση/απενεργοποίηση). Κατά συνέπεια, το σήμα επεξεργάζεται με χρήση της ανίχνευσης δεδομένων [13]



Εικόνα 4.5: Απεικόνιση λειτουργίας ασύρματου δικτύου βιοαισθητήρων [13]

4.3 Τεχνολογία “Lab-on-Chip” στους βιοαισθητήρες

Η τεχνολογία lab-on-chip εστιάζει στην ανάπτυξη μικροσυσκευών. Οι συσκευές αυτές έχουν τη δυνατότητα να πραγματοποιούν διάφορες εργαστηριακές λειτουργίες και εκτιμήσεις, με τη χρήση και την ταχεία επεξεργασία απειροελάχιστων ποσοτήτων (10⁻⁹-10⁻¹⁸ λίτρα) βιοχημικού δείγματος. Τα δείγματα μπορεί να αποτελούνται από μεταβολίτες, πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα, ιούς κλπ. Η συγκεκριμένη τεχνολογία αναπτύχθηκε τις δύο τελευταίες δεκαετίες και προέκυψε από την ανάγκη ενσωμάτωσης συσκευών χημικών αναλύσεων σε τριχοειδή αγγεία. Ο υπέρτατος σκοπός της τεχνολογίας αυτής είναι να επιτύχει συγκρίσιμη ευαισθησία, διακριτική ικανότητα και λειτουργικότητα με αυτή των σταθερών εργαστηριακών οργάνων.

Οι μετρητικές συσκευές αυτών των μικροσυσκευών περιλαμβάνουν αισθητήρων διαφόρων τύπων, π.χ. οπτικών ή ηλεκτροχημικών, σε μέγεθος μινιατούρας. Κρίσιμο στοιχείο είναι η βιοσυμβατότητα των

διεπιφανειών μεταξύ των στοιχείων ανίχνευσης και των υγρών δειγμάτων. Τα ηλεκτρονικά ελέγχου και επεξεργασίας αποτελούνται από κυκλώματα μεικτών σημάτων, μνήμες και μονάδες επεξεργασίας, συνήθως επεξεργαστές DSP ή FPGA, οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα ανάλυσης σημάτων. Η μετρούμενη πληροφορία μπορεί να αποτυπώνεται σε μία εξωτερική οθόνη υπολογιστή ή σε μια ένδειξη πάνω στο ολοκληρωμένο κύκλωμα. Ξεχωριστές lab-on-chip συσκευές μπορούν να ενωθούν μέσω δικτύου και να λειτουργήσουν ως δίκτυο συγχρονισμένων μικροαισθητήρων.

Πρέπει να καταστεί σαφές ότι ο χειρισμός μειωμένων όγκων επιταχύνει σημαντικά τις αναλύσεις. Η τεχνολογία lab-on-chip αντιμετωπίζεται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον από επιστήμονες και μηχανικούς διότι παρέχει τη δυνατότητα αυτοματοποιημένων βιοαναλύσεων και on line προσαρμογών. Τα πλεονεκτήματα τους επίσης είναι η συμπαγής δομή και η φορητότητά τους, η αναδιάρθρωση, η ενσωμάτωση με ηλεκτρονικούς υπολογιστές, ο αυτόματος χειρισμός του δείγματος, ο μειωμένος ηλεκτρονικός θόρυβος, η μειωμένη ενεργειακή κατανάλωση και η απευθείας ολοκλήρωση των συνιστωσών και των ηλεκτρονικών μέσω της φωτολιθογραφίας. Επιπλέον, οι συσκευές αυτές είναι πλήρες κλειστές και κατά συνέπεια μειώνεται ο κίνδυνος μόλυνσης λόγω του δείγματος. Οι δυνατότητες των lab-on-chip συσκευών κινητοποιούν τους ερευνητές προς την κατεύθυνση ανάπτυξης αμέτρητων τύπων συσκευών με διαφορετικές λειτουργίες.

Κατά την κατασκευή μιας lab-on-chip συσκευής πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η ηλεκτρομαγνητική συμβατότητα, διότι η μέτρηση και τα σήματα ελέγχου ίσως να παρεμβάλλονται μεταξύ τους. Για να εξαλειφθούν αυτές οι ηλεκτρομαγνητικές παρεμβολές, μια επιλογή είναι η πολυπλεξία διαίρεσης χρόνου των σημάτων. Τα ηλεκτρονικά κυκλώματα πρέπει να συμμορφώνονται με τα πρότυπα ηλεκτρομαγνητικής συμβατότητας των ηλεκτρονικών ραδιοσυχνότητων. Οποιοδήποτε κύκλωμα σε μια lab-on-chip συσκευή πρέπει να σχεδιάζεται με τέτοιο τρόπο, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι ηλεκτρικές συνδέσεις. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό ιδίως για τις εμπεδημετρικές lab-on-chip συσκευές, οι οποίες λειτουργούν σε ραδιοσυχνότητες και συχνότητες μικροκυμάτων, όπου τα ηλεκτρικά μήκη επηρεάζουν τη μέτρηση της εμπέδησης. [20]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας ορισμένα βασικά σημεία από την εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας, είδαμε ότι ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά που επηρεάζει το σχεδιασμό και τη δομή ενός ολοκληρωμένου κυκλώματος σήμερα είναι η πυκνότητα ισχύος, που αναπτύσσεται σ' αυτό. Συγκεκριμένα τα ολοκληρωμένα και τα περιεχόμενα σ' αυτά στοιχεία είναι πολύ χαμηλών απαιτήσεων ισχύος, παρ' όλα αυτά όμως η συσσώρευση σημαντικού αριθμού εξαρτημάτων σε πολύ περιορισμένο χώρο και το απαραίτητο για λόγους αντοχής και καθαρότητας σφράγισμα, που δυσχεραίνει την αποβολή θερμότητας, έχουν σαν αποτέλεσμα το ποσό ισχύος ανά μονάδα επιφάνειας (ή όγκου του ολοκληρωμένου, δηλ. η πυκνότητα ισχύος) να υπάρχει πάντα κίνδυνος να πάρει πολύ μεγάλες τιμές με αποτέλεσμα την υπερθέρμανση και κατά συνέπεια την κακή λειτουργία του IC. Για την αποφυγή παρόμοιων ανεπιθύμητων καταστάσεων λαμβάνεται ιδιαίτερη πρόνοια από μέρους των κατασκευαστών, όπως λ.χ. η ύπαρξη των ανεμιστήρων στους προσωπικούς υπολογιστές, ή ειδικές σχεδιάσεις κυκλωμάτων με χαμηλή κατανάλωση ενέργειας. [19] Ειδικές τεχνικές σχεδίασης που να λαμβάνουν υπόψη τους την χαμηλή κατανάλωση ισχύος έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια (low power design) και η έρευνα σχετικά με την βελτίωση στην κατανάλωση ισχύος των σημερινών ICs βρίσκεται στην αιχμή της σύγχρονης τεχνολογίας.

Η εξέλιξη της νανοτεχνολογίας επίσης, θα επιτρέψει το σχεδιασμό βιοαισθητήρων που θα είναι πολύ μικρότεροι σε μέγεθος, θα καταναλώνουν πολύ λιγότερη ενέργεια και θα είναι πιο ευαίσθητοι από τους σημερινούς μικρο ή μακρο-αισθητήρες. Η ολοκλήρωση μάλιστα των νανο-βιοαισθητήρων θα επιτρέψει την κατασκευή μεγάλου αριθμού μικροσκοπικών και έξυπνων βιοαισθητηριακών συσκευών με χαμηλό κόστος, ανιχνεύοντας την αλληλεπίδραση ενός μικρού αριθμού μορίων, επεξεργάζοντας και μεταδίδοντας τα δεδομένα μέσω μικρού αριθμού ηλεκτρονίων και αποθηκεύοντας τις πληροφορίες σε νανομετρικές δομές.

Μπορούμε να αναμένουμε πάντως πως, στο μέλλον, επιτυχημένοι βιοαισθητήρες θα μπορούν να ενσωματώσουν όλα αυτά τα χαρακτηριστικά και θα μπορούν να ανιχνευτούν ικανοποιητικά μικροσκοπικοί στόχοι σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Από την άλλη, η πρόοδος της τεχνολογίας στον τομέα της ηλεκτρονικής, σε συνδυασμό με την ανάγκη για εύκολη χρήση βιοαισθητήρων σε ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών, έχει οδηγήσει στην προσπάθεια για σχεδίαση κυκλωμάτων που υλοποιούν σύγχρονες τεχνικές, με στόχο τη βελτιστοποίηση σε επίπεδο επιφάνειας και κατανάλωσης.

Μία κατηγορία κυκλωμάτων ανάγνωσης, για χωρητικούς βιοαισθητήρες, στηρίζεται στην εφαρμογή παλμών τάσης στον αισθητήρα και στη συνέχεια στη μέτρηση του χρόνου εκφόρτισης του πυκνωτή ανάδρασης της διάταξης, όπως προυσιάστηκε και στην παρούσα πτυχιακή εργασία. Έτσι, καταλήγουμε στη μέτρηση της χωρητικότητας του αισθητήρα. Από τα στοιχεία που περιλαμβάνει το συγκεκριμένο κύκλωμα ανάγνωσης προέκυψε ότι καταλαμβάνει αξιοσημείωτη επιφάνεια, εάν πρόκειται να υλοποιηθεί σαν ολοκληρωμένο.

Επίσης ύστερα από βιβλιογραφική έρευνα, παρουσιάστηκε και ένα κύκλωμα για ηλεκτροχημικό βιοαισθητήρα, με καλές προοπτικές ολοκλήρωσης σε chip. Το χρήσιμο σήμα του αισθητήρα είναι ένα ρεύμα, το οποίο μετατρέπεται σε τάση προτού τροφοδοτηθεί σε έναν ADC.

Τέλος, το τροποποιημένο κύκλωμα του χωρητικού βιοαισθητήρα που παρουσιάστηκε χρησιμοποιεί την ίδια μέθοδο μετατροπής του ρεύματος σε τάση με το αντίστοιχο ηλεκτροχημικό κύκλωμα, με τη διαφορά ότι παράγει το σήμα ρεύματος εφαρμόζοντας μια γνωστή ημιτονοειδή τάση στον αισθητήρα. Έτσι, μετρώντας το κέρδος της διάταξης μπορεί να υπολογιστεί η ζητούμενη χωρητικότητα.

Όσον αφορά το καθαρά οικονομικό σκέλος, το κόστος και κατά συνέπεια η εμπορική τιμή ενός μονολιθικού ολοκληρωμένου κυκλώματος επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, το μεγαλύτερο όμως ποσοστό του οφείλεται στο κόστος παρασκευής των μονοκρυσταλλικών πλακιδίων πυριτίου, που και τα δύο είναι ανεξάρτητα από τον αριθμό των εξαρτημάτων, που περιλαμβάνει το ολοκληρωμένο. Αυτό σημαίνει ουσιαστικά, ότι όσο μεγαλύτερος αριθμός εξαρτημάτων δημιουργηθεί σε chip δεδομένου εμβαδού, τόσο μικρότερο θα είναι το κόστος ανά εξάρτημα, που τελικά σημαίνει, ότι η ανάγκη για σμίκρυνση υπαγορεύεται και από οικονομικούς λόγους. [20]

Βιβλιογραφία

1. J.W. Gardner, "Microsensors Principles and Applications" ,J. Wiley and Sons.
2. J.Fraden, "Handbook of Modern Sensors", American Institute of Physics
3. G. Seippel, "Transducers,Sensors and Detectors",Reston Publishing
4. J.Fraden, "Handbook of Modern Sensors
5. International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),1999
6. Μαστιχιάδης Χρίστος, "Βιοαισθητήρες -Ανοσοαισθητήρες - Αισθητήρες DNA", Ινστιτούτο Ραδιοϊσοτόπων-Ραδιοδιαγνωστικών προϊόντων, Εργαστήριο ανοσοαναλύσεων, ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ», 2005.
7. Rafael Vargas-Bernal, Gabriel Herrera-Pérez and Esmeralda Rodríguez-Miranda, Evolution and Expectations of Enzymatic Biosensors for Pesticides, Agricultural and Biological Sciences, 2012
8. Κλαρκ Αλέξιος, "Οπτοηλεκτρονικοί Βιοαισθητήρες Και Βιοενεργοποιητές", 2009
9. Prof. Chenzhong Li, "Introduction and Overview of Biosensors and electrochemistry"
- 10.Kirill Zinoviev, Laura G. Carrascosa, Jose Sanchez del Rio, Borja Sepulveda, Carlos Dominguez, and Laura M. Lechuga, "Silicon Photonic Biosensors for Lab-on-a- Chip Applications", 2008
- 11.Shiping Song, Hui Xu and Chunhai Fan, "Potential diagnostic applications of biosensors: current and future directions", Dec 2006
- 12.Jose I. Reyes De Corcuera and Ralph P. Cavalieri, "Biosensors"
- 13.Ahmet Koyun, Esma Ahlatcioğlu and Yeliz Koca İpek, Biosensors and Their Principles, A Roadmap of Biomedical Engineers and Milestones, 2012.
- 14.Behzad Razavi, "Design of Analog CMOS Integrated Circuits", McGRAW-HILL INTERNATIONAL EDITION, 2001

15. W.Y. Chung, S.C. Cheng, C.C. Chuang and F.R.G. Cruz, "A Wide Current Range Readout Circuit with Potentiostat for Amperometric Chemical Sensors", ICBME 2008, Proceedings 23, pp.543-546, 2009
16. Wei-Song Wang, Wei-Ting Kuo, Hong-Yi Huang and Ching-Hsing Luo, "Wide Dynamic Range CMOS Potentiostat for Amperometric Chemical Sensor", Tainan, Taiwan, pp. 1782-1797, 2010
17. B.G. Song, O.J. Kwon, I.K. Chang, H.J. Song and K.D. Kwack, "A 1.8V Self-Biased Complementary Folded Cascode Amplifier", Proc. Of IEEE, AP-ASICS 1999, pp. 63-65, 1999
18. David P. Klemmer, Microelectronic Biosensors: Materials and Devices, Biomedical Engineering, 2009.
19. Rahul Sarpeshkar, Ultra Low Power Bioelectronics Fundamentals, Biomedical Applications, and Bio-inspired Systems, Cytomorphic electronics, 2010.
20. A. T. Giannitsis, T. Parve, M. Min, Integration of Biosensors and Associated Electronics on Lab-on-Chip Devices, Electronics and Electrical Engineering, No. 4(110), 2011