



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Φωτονικοί βιοαισθητήρες πυριτίου για lab-on-a-chip εφαρμογές

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πελαγία Θ. Χριστοπούλου

Επιβλέπων: Ηρακλής Αβραμόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Οκτώβριος 2012



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Φωτονικοί βιοαισθητήρες πυριτίου για lab-on-a-chip εφαρμογές

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πελαγία Θ. Χριστοπούλου

Επιβλέπων: Ηρακλής Αβραμόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή

.....

Αβραμόπουλος Ηρακλής

Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....

Ουζούνογλου Νικόλαος

Καθηγητής ΕΜΠ

.....

Δέρβος Κωνσταντίνος

Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Οκτώβριος 2012

.....

Χριστοπούλου Πελαγία

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

© Πελαγία Θ. Χριστοπούλου 2012

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουμε γίνει μάρτυρες μιας αξιοσημείωτης προόδου στην εξέλιξη των βιοαισθητήρων και των εφαρμογών τους σε διάφορους τομείς, όπως στον περιβαλλοντικό έλεγχο, στη βιοτεχνολογία, στη διάγνωση ασθενειών, στην ανίχνευση φαρμάκων, στον έλεγχο τροφίμων και στην ασφάλεια μεταξύ άλλων. Η τεχνολογία των οπτικών βιοαισθητήρων έχει φτάσει πλέον σε υψηλά επίπεδα ωριμότητας και διάφορα εμπορικά προϊόντα κυκλοφορούν στην αγορά. Προβλήματα ωστόσο σταθερότητας, ευαισθησίας και μεγέθους έχουν περιορίσει τη γενική χρήση των οπτικών βιοαισθητήρων σε τομείς πραγματικών εφαρμογών. Οι ολοκληρωμένοι φωτονικοί βιοαισθητήρες που είναι βασισμένοι στην τεχνολογία πυριτίου θα μπορούσαν να λύσουν τέτοια προβλήματα, καθώς προσφέρουν έγκυρα διαγνωστικά εργαλεία με καλύτερη ευαισθησία, εξειδίκευση και αξιοπιστία που θα μπορούσαν να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα των in-vivo και in-vitro διαγνωστικών.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία παρουσιάζεται μια γενική επισκόπηση των βιοαισθητήρων στο πρώτο κεφάλαιο, ενώ στο δεύτερο δίνεται έμφαση στους ολοκληρωμένους οπτικούς βιοαισθητήρες και των κύριων αρχιτεκτονικών τους. Μέσα από τη σύγκριση επίδοσής τους καταδεικνύεται η υπεροχή του πυριτίου ως κύριου υλικού κατασκευής και γι' αυτό το τρίτο κεφάλαιο αφιερώνεται αποκλειστικά στην τεχνολογία πυριτίου. Τέλος, στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται σύνδεση των ολοκληρωμένων οπτικών βιοαισθητήρων με microfluidic εφαρμογές σε lab-on-a-chip μικροσυστήματα.

Λέξεις κλειδιά

Βιοαισθητήρες, Οπτική ολοκλήρωση, Μηχανισμοί οπτικής μετάδοσης, Φωτονικοί Βιοαισθητήρες, Συμβολόμετρο Mach-Zehnder (MZI), Πυρίτιο, SOI κυματοδηγός, Microfluidic συστήματα, Lab-on-a-chip (LOC)

Abstract

In the last two decades, we have witnessed a remarkable progress in the development of biosensor devices and their application in areas such as environmental monitoring, biotechnology, medical diagnostics, drug screening, food safety, and security, among others. The technology of optical biosensors has reached a high degree of maturity and several commercial products are on the market. But problems of stability, sensitivity, and size have prevented the general use of optical biosensors for real field applications. Integrated photonic biosensors based on silicon technology could solve such drawbacks, offering early diagnostic tools with better sensitivity, specificity, and reliability, which could improve the effectiveness of in-vivo and in-vitro diagnostics.

In this present diploma thesis, a general overview of biosensors is presented in the first chapter, while in the second chapter emphasis is given to integrated optical biosensors and their major architectures. Comparing their performance, the supremacy of silicon is shown as the major construction material for biosensors, thus the third chapter is toatally devoted to the silicon technology. Finally, in the fourth chapter, integrated optical biosensors are associated with microfluidics in lab-on-a-chip systems.

Key Words

Biosensors, Optical integration, Optical transduction mechanisms, Photonic biosensors, Mach-Zehnder Interferometer (MZI), Silicon, SOI waveguide, Microfluidic, Lab-on-a-chip (LOC)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή στους Βιοαισθητήρες.....	13
1.1 Τι είναι ο βιοαισθητήρας και ιστορική αναδρομή	13
1.2 Λειτουργικά μέρη του βιοαισθητήρα.....	14
1.2.1 Βιο-υποδοχείς.....	15
1.2.2 Μετατροπείς.....	17
1.2.3 Ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες.....	19
1.2.4 Οπτικοί βιοαισθητήρες	19
1.2.5 Ακουστικοί βιοαισθητήρες	20
1.2.6 Θερμιδομετρικοί βιοαισθητήρες.....	20
1.3 Επιθυμητά χαρακτηριστικά και μελλοντική ανάπτυξη των βιοαισθητήρων	21
1.4 Πλαίσιο οπτικής ολοκλήρωσης.....	24
1.5 Παγκόσμια αγορά για τους βιοαισθητήρες	24

Κεφάλαιο 2

Φωτονικοί βιοαισθητήρες.....	27
2.1 Εισαγωγή.....	27
2.2 Μηχανισμοί οπτικής μετάδοσης	30
2.2.1 Φθορισμός.....	30
2.2.2 Συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων	34
2.2.3 Σκέδαση Raman	34
2.2.4 Αλλαγή απορρόφησης	36
2.2.5 Φασματοσκοπία φωτονικής διάχυσης	37
2.2.6 Αλλαγή του ενεργού δείκτη διάθλασης σε οπτικούς κυματοδηγούς.....	39
2.3 Ολοκληρωμένοι οπτικοί βιοαισθητήρες	41
2.3.1 Συμβολομετρικές αρχιτεκτονικές	42
2.3.2 Αρχιτεκτονικές με βάση οπτικούς κυματοδηγούς με anti-resonant ανάκλαση.....	47
2.3.3 Αρχιτεκτονικές βασισμένες σε κοίλους κυματοδηγούς.....	48

2.3.4	Αρχιτεκτονικές με βάση το συντονισμό επιφανειακών πλασμονίων (SPR)	49
2.3.5	Αρχιτεκτονικές βασισμένες σε πλέγματα Bragg	51
2.3.6	Αρχιτεκτονικές βασισμένες σε πυριτικούς κυματοδηγούς οπών	53
2.3.7	Αρχιτεκτονικές που βασίζονται σε ολοκληρωμένες οπτικές μικρο-κοιλότητες	55
2.4	Σύγκριση επίδοσης	64
2.5	Συμπεράσματα	65

Κεφάλαιο 3

Τεχνολογία Πυριτίου	67	
3.1	Εισαγωγή	67
3.2	Μικροφωτονική Πυριτίου	73
3.3	Τεχνολογία πυριτίου-επί-μονωτικού (SOI) κυματοδηγού	77

Κεφάλαιο 4

Microfluidic εφαρμογές για βιοαισθητήρες	83	
4.1	Εισαγωγή	83
4.2	Η microfluidic πλατφόρμα	87
4.3	Μοριακές ανταλλαγές	88
4.4	Ανίχνευση	89
4.5	Η μετάβαση σε εφαρμογές	91
4.6	Μελλοντική ανάπτυξη	92

Βιβλιογραφία	95
---------------------	-----------

1

Εισαγωγή στους Βιοαισθητήρες

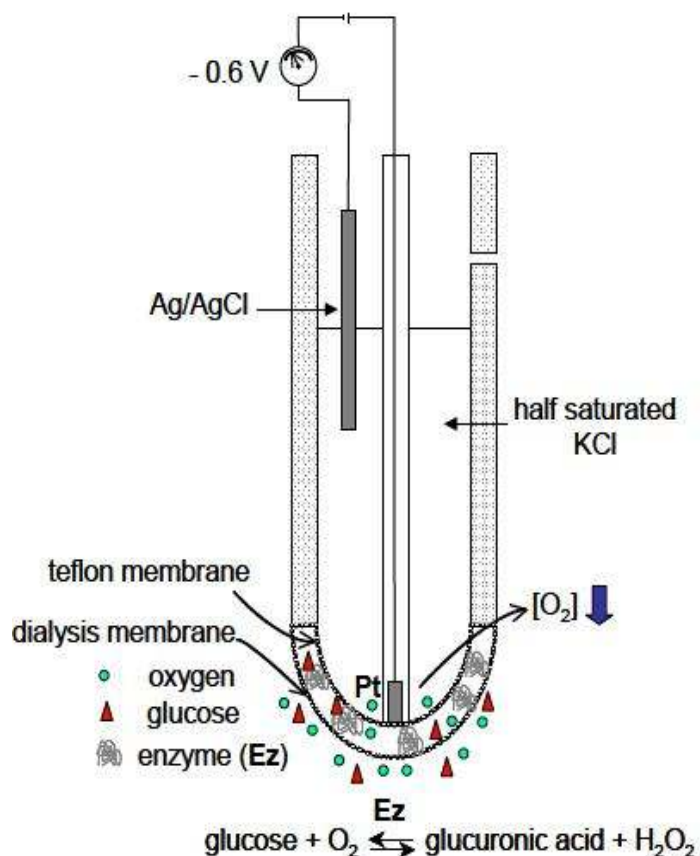
1.1 Τι είναι ο βιοαισθητήρας και ιστορική αναδρομή

Ως βιοαισθητήρας ορίζεται μια ανεξάρτητη 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 (*IUPAC, 1999*).

Το πρώτο βήμα για την ανάπτυξη των βιοαισθητήρων έγινε το 1916, όπου αναφέρεται για πρώτη φορά η δυνατότητα ακινητοποίησης πρωτεϊνών και ακολουθεί το 1956, η ανακάλυψη του πρώτου ηλεκτροδίου οξυγόνου από τον Leland Clark. Το 1962 παρουσιάζεται από τον ίδιο, στο “Συμπόσιο της Ακαδημίας Επιστημών της Νέας Υόρκης”, ο πρώτος βιοαισθητήρας, ο οποίος είναι ένας αμπερομετρικός βιοαισθητήρας γλυκόζης και αρχίζει να κυκλοφορεί στην αγορά το 1972, από την εταιρεία Yellow Springs Instruments. Εντωμεταξύ, κατασκευάζεται το 1969 ο πρώτος ποτενσιομετρικός βιοαισθητήρας από τους Guilbault και Montalvo, ενώ από το 1980, όπου κατασκευάστηκε ο πρώτος αισθητήρας οπτικών ινών για την ανίχνευση *in vivo* αερίων στο αίμα (Peterson), ξεκινά η επανάσταση των οπτικών βιοαισθητήρων. Το 1983 κατασκευάζεται ο πρώτος ανοσοαισθητήρας συντονισμού επιφανειακών πλασμονίων (SPR) και ακολουθεί το 1984 ο πρώτος αμπερομετρικός βιοαισθητήρας με μεσολαβητή: η φεροκίνη (ferrocene) χρησιμοποιείται με την οξειδάση της γλυκόζης για την ανίχνευση της γλυκόζης [2].

Τα τελευταία χρόνια, η προοδευτική απαίτηση για γρήγορη και ακριβή ανίχνευση οποιουδήποτε τύπου ουσιών, έχει επιταχύνει την ανάπτυξη μιας μεγάλης ποικιλίας βιοαισθητήρων, ενώ ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην οπτική ολοκλήρωση που βελτιώνει ακόμα περισσότερο τις ιδιότητές τους. Σημαντικοί σταθμοί στη νεότερη

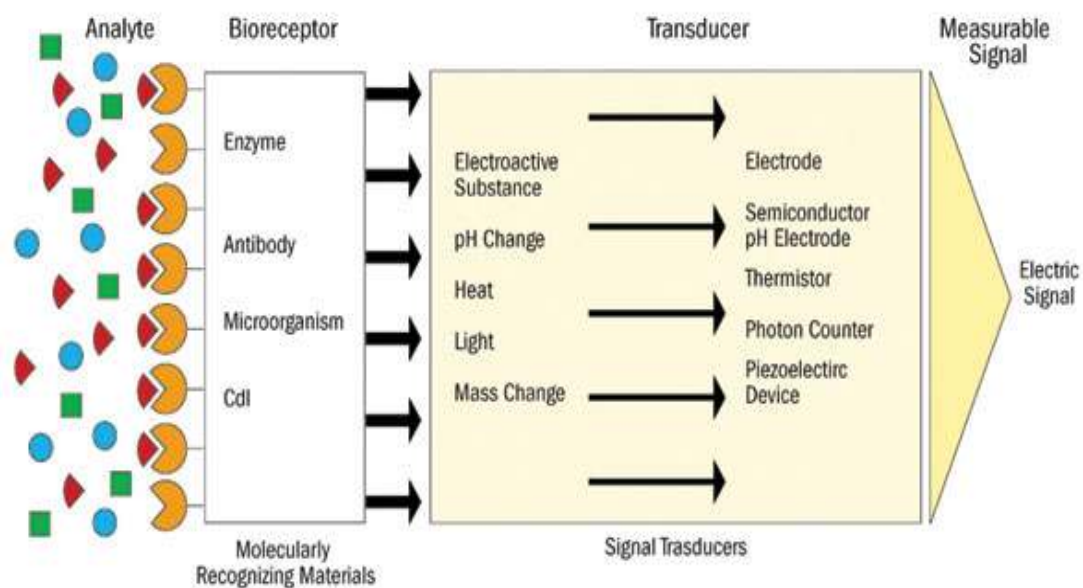
παγκόσμια αγορά των βιοαισθητήρων είναι το 1996, όπου η εταιρεία Abbott εξαγοράζει τη MediSense για 867\$ και το 1998, όπου συγχωνεύονται οι εταιρείες Roche και Boehringer Mannheim για τη δημιουργία της Roche Diagnostics [2].



Εικόνα 1.1 – Αμπερομετρικός Βιοαισθητήρας Γλυκόζης [9]

1.2 Λειτουργικά μέρη του βιοαισθητήρα

Ο βιοαισθητήρας αποτελείται από ένα βιολογικό ή προερχόμενο από βιολογικό αισθητηριακό στοιχείο (που συνήθως ονομάζεται βιο-υποδοχέας), το οποίο ενσωματώνεται με ένα στοιχείο μετατροπέα, που μετατρέπει το μετρούμενο στοιχείο σε ένα σήμα εξόδου.



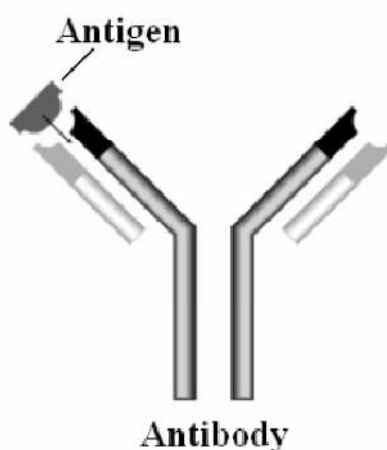
Εικόνα 1.2 – Αρχή λειτουργίας του βιοαισθητήρα [3]

Ως βιο-υποδοχείς, συνήθως χρησιμοποιούνται κάποια είδη μορίων (αντισώματα, ένζυμα, πρωτεΐνες ή νουκλεϊκό οξύ) ή ένα βιολογικό σύστημα (κύτταρα, ιστοί) για την αναγνώριση βιοχημικών ουσιών. Ανάλογα με το είδος του βιο-υποδοχέα, οι βιοαισθητήρες χωρίζονται σε βιοκαταλυτικούς, όπου ως βιο-υποδοχέα έχουμε ένζυμο, κύτταρο ή ιστό και σε βιοσυγγενικούς, όπου το ρόλο του βιο-υποδοχέα παίζουν είτε δείγματα νουκλεϊκού οξέως (DNA/RNA), είτε αντισώματα. Οι μηχανισμοί μετάδοσης είναι συνήθως ηλεκτροχημικοί, βασιζόμενοι σε μάζα (πιεζοηλεκτρικοί) ή οπτικοί. Η ηλεκτροχημική ανίχνευση συνήθως βασίζεται στις χημικές ιδιότητες των συγκεκριμένων ουσιών που βρίσκονται σ' ένα διάλυμα (αναλύτες), οι οποίες μετρώνται σε σχέση με ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς. Η μέθοδος ανίχνευσης που βασίζεται στη μάζα, εκμεταλλεύεται την αλλαγή στη συχνότητα του πιεζοηλεκτρικού κρυστάλλου, που εξαρτάται από τη συχνότητα του εφαρμοζόμενου ηλεκτρικού σήματος και τη μάζα του κρυστάλλου [3].

1.2.1 Βιο-υποδοχείς

Ο βιο-υποδοχέας είναι ένα είδος βιολογικού μορίου ή ένα βιολογικό σύστημα που υιοθετεί ένα βιοχημικό μηχανισμό για την αναγνώριση ενός αναλύτη. Οι πιο συνηθισμένοι βιο-υποδοχείς βασίζονται σε αλληλεπιδράσεις αντισωμάτων –

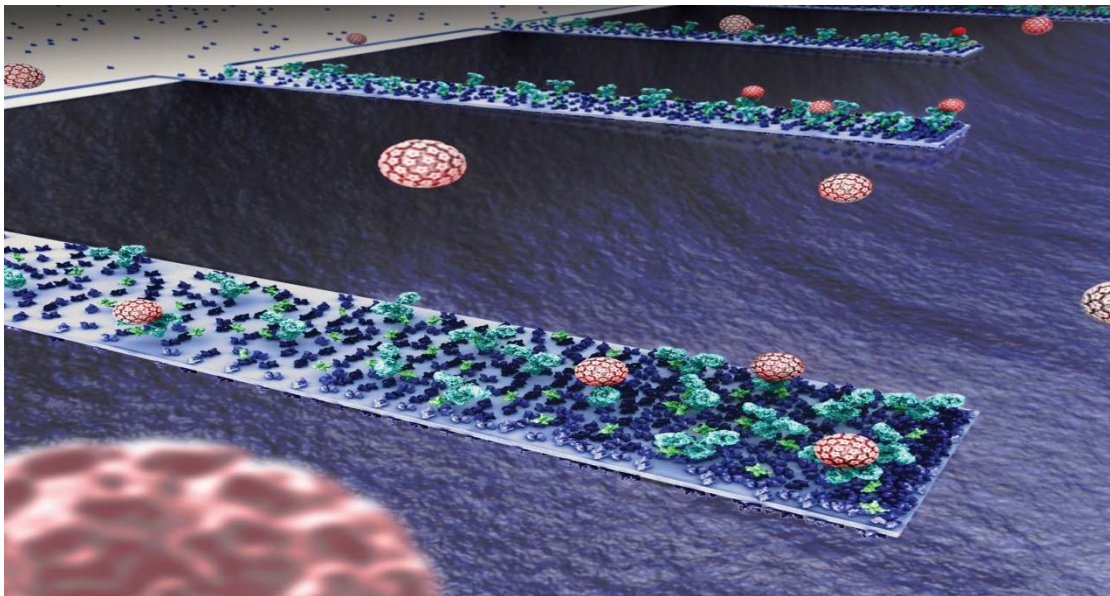
αντιγόνων, ενζυμάτων, νουκλεϊκών οξέων ή κυττάρων. Τα αντισώματα (ή ανοσοσφαιρίνες) είναι σύνθετα βιομόρια που σχηματίζονται από εκατοντάδες αμινοξέων, τα οποία είναι διατεταγμένα σε μια σχήματος Y ακολουθία μεγάλου μήκους (εικόνα 1.3). Το αντίσωμα αναγνωρίζει ένα συγκεκριμένο στόχο, που ονομάζεται αντιγόνο. Ένα αντίσωμα περιέχει δύο περιοχές, που ονομάζονται παράτοπα και δεσμεύουν τα αντιγόνα. Η αλληλεπίδραση ανάμεσα σε ένα αντίσωμα και το σχετικό αντιγόνο είναι πολύ συγκεκριμένη, επειδή οι μοριακές δομές τους είναι συμπληρωματικές και ο δεσμός αντιγόνου – αντισώματος είναι πολύ σταθερός. Ως εκ τούτου, η αντίδραση αντιγόνου – αντισώματος είναι πολύ γρήγορη και η σύμπλεξή τους χαρακτηρίζεται από μια εύλογη χρονική διάρκεια. Η ιδιαιτερότητα της αντίδρασης αντιγόνου – αντισώματος επιτρέπει τη χρησιμοποίηση αντισωμάτων ως συγκεκριμένων ανιχνευτών, ικανών να ανιχνεύουν τον καταλύτη ενδιαφέροντος, ακόμα και όταν υπάρχει στο δείγμα μεγάλος αριθμός άλλων χημικών ουσιών.



Εικόνα 1.3 Αλληλεπίδραση μεταξύ αντιγόνου – αντισώματος [4]

Όσον αφορά στα ένζυμα, τα πιο ελκυστικά χαρακτηριστικά τους για τη χρησιμοποίησή τους ως βιο-υποδοχείς, είναι οι συγκεκριμένες ικανότητες δέσμευσής τους και η καταλυτική τους δραστηριότητα που επιτρέπει την ενίσχυση του μηχανισμού ανίχνευσης. Η καταλυτική δραστηριότητα επιτρέπει την απόκτηση ενός χαμηλότερου ορίου ανίχνευσης σε σχέση με άλλες τεχνικές, αλλά χάνεται εάν το ένζυμο χάσει τη φυσική του υπόσταση (όταν διασπαστεί σε υποεόντητες ή στα αμινοξέα του).

Η υβριδοποίηση του DNA ή του RNA συνήθως υιοθετείται ως μηχανισμός βιοανίχνευσης, με την εκμετάλλευση της συμπληρωματικότητας των ζευγών των νουκλεοτιδίων: αδενίνη (A)-θυμίνη (T) και κυτοσίνη (C)-γουανίνη (G). Ειδικότερα, γνωστές ακολουθίες DNA μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό συγκεκριμένων ακολουθιών DNA σε βιολογικά δείγματα. Τέλος, ολόκληροι μικροοργανισμοί (όπως τα βακτήρια και οι μύκητες) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιο-υποδοχείς, για τον έλεγχο παραδείγματος χάριν, της τοξικότητας κάποιων ουσιών [4].



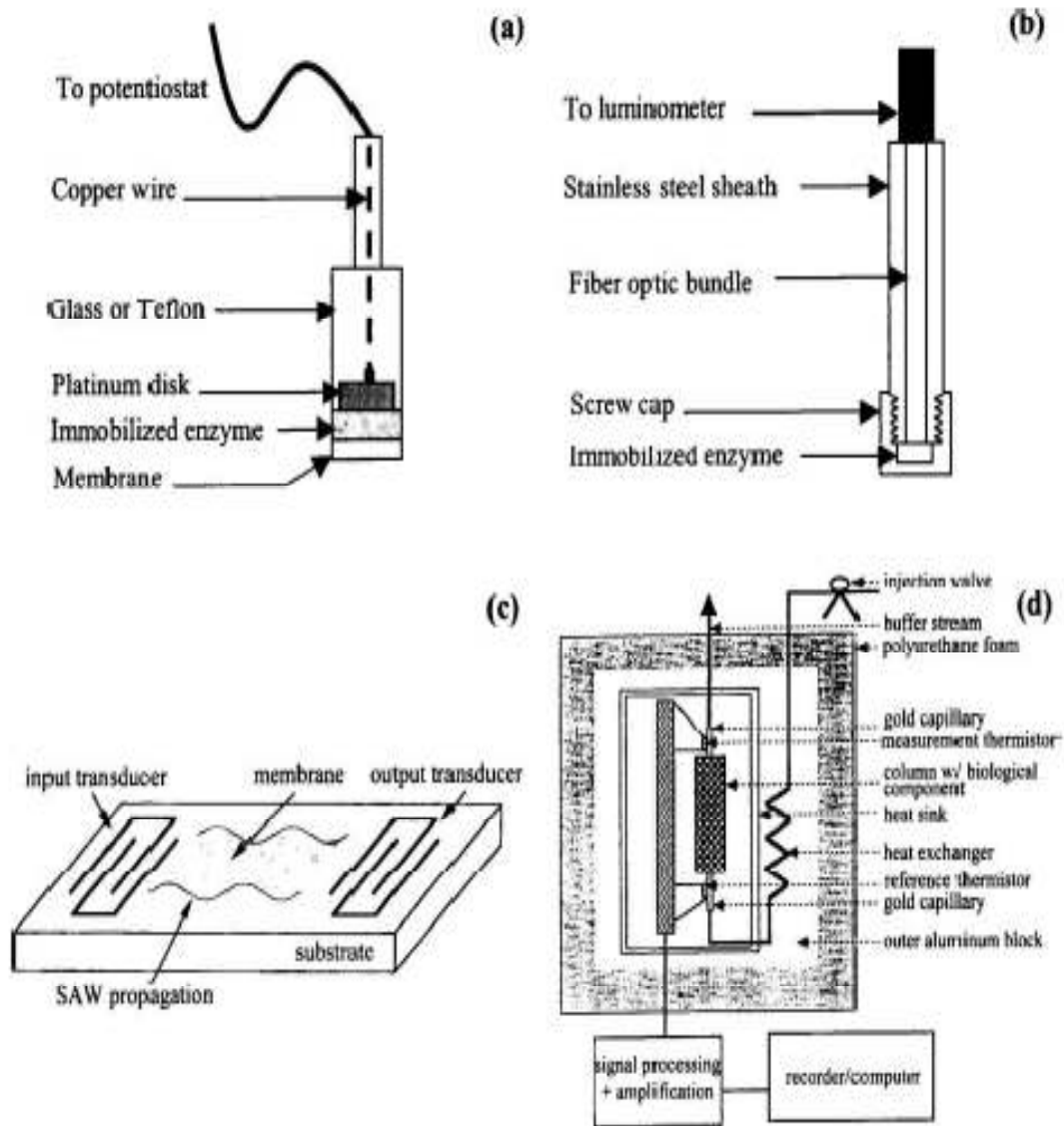
Εικόνα 1.4 Βιο – υποδοχέας

1.2.2 Μετατροπείς

Ανάλογα με το είδος του μετατροπέα, οι βιοαισθητήρες χωρίζονται στις παρακάτω κατηγορίες [4]:

- Ηλεκτροχημικοί (αμπερομετρικοί, ποτενσιομετρικοί, αγωγιμομετρικοί)
- Οπτικοί (οπτικής ίνας, συντονισμού επιφανειακών πλάσμονίων, φθορισμού)
- Θερμιδομετρικοί (αγωγής θερμότητας, ισοθερμικοί, ισοπεριβολικοί)
- Ακουστικοί (ακουστικού κύματος επιφανείας, πιεζοηλεκτρικοί)

Οι διάφοροι τύποι βιοαισθητήρων, ανάλογα με το μετατροπέα που χρησιμοποιούν, περιγράφονται συνοπτικά στη συνέχεια, ενώ οι οπτικοί βιοαισθητήρες, που είναι το κύριο αντικείμενο ενδιαφέροντος της παρούσας διπλωματικής εργασίας, μελετώνται αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο.



Εικόνα 1.5 – Σχηματική αναπαράσταση ενός (α) ηλεκτροδίου αμπερομετρικού ενζυμικού βιοαισθητήρα, (β) ενζυμικού βιοαισθητήρα οπτικής ίνας, (γ) βιοαισθητήρα διάδοσης επιφανειακού ακουστικού κύματος και (δ) ενζυμικού θερμιδόμετρου [4]

1.2.3 Ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες

Οι πιο συνηθισμένοι ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες είναι οι αμπερομετρικοί και οι ποτενσιομετρικοί. Στους αμπερομετρικούς μετατροπείς, είναι καθορισμένο το δυναμικό μεταξύ δύο ηλεκτροδίων και υπολογίζεται το ρεύμα που παράγεται από την οξείδωση ή τη μείωση των ηλεκτροενεργών στοιχείων, το οποίο σχετίζεται στη συνέχεια με τη συγκέντρωση του αναλύτη ενδιαφέροντος (εικόνα 1.5α). Τα περισσότερα ηλεκτρόδια κατασκευάζονται από μέταλλα όπως λευκόχρυσο, χρυσό, ασήμι και ανοξείδωτο ατσάλι ή από υλικά με βάση τον άνθρακα, που είναι αδρανή στα δυναμικά όπου πραγματοποιείται η ηλεκτροχημική αντίδραση. Επειδή, ωστόσο, ορισμένα είδη αντιδρούν σε δυναμικά όπου είναι παρόντα άλλα είδη, είτε χρησιμοποιείται μια επιλεκτική μεμβράνη, είτε ενσωματώνεται στο πλαίσιο αδρανοποίησης ή στο δείγμα που περιέχει τον αναλύτη ένας μεσολαβητής ηλεκτρονίων που αντιδρά σε χαμηλότερο δυναμικό.

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 ένζυμο-ευαίσθητα transistors επίδρασης πεδίου (ENFET) [4].

1.2.4 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 1.5b). 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 μικρόϊοντα. 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 είναι μέχρι τώρα διαθέσιμος[4].

1.2.5 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 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, όπως φαίνεται στην εικόνα 1.5c [4].

1.2.6 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 θερμοδομετρητές διατηρούν το κύτταρο που αντιδρά σε σταθερή θερμοκρασία, χρησιμοποιώντας θέρμανση Joule ή ψύξη Peltier και υπολογίζεται το ποσό της ενέργειας που απαιτείται. Οι θερμοδομετρητές αγωγής θερμότητας μετρούν τη διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ του δοχείου αντίδρασης και ενός ισοθερμικού αποδέκτη θερμότητας που το περιβάλλει. Τέλος, ο πιο συνηθισμένος θερμοδομετρικός 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 θερμοδόμετρο έχει το πλεονέκτημα ότι συνδέεται εύκολα με ροϊκά αναλυτικά συστήματα έγχυσης (εικόνα 1.5d) [4].

1.3 Επιθυμητά χαρακτηριστικά και μελλοντική ανάπτυξη των βιοαισθητήρων

Ένας βιοαισθητήρας πρέπει να ικανοποιεί τα εξής χαρακτηριστικά [3]:

- Ευαισθησία και δυνατότητα διαχωρισμού
- Επιλεκτικότητα και επαναληπτική ικανότητα
- Ταχύτητα απόκρισης
- 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, που θα μελετηθούν αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο [1].

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

Οι παρακάτω απαιτήσεις, κρίνεται πως είναι απαραίτητες [5]:

- 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 και θα μελετηθούν αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο.

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 [2].

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.

1.4 Πλαίσιο οπτικής ολοκλήρωσης

Τα πλεονεκτήματα των βιοαισθητήρων ενισχύονται σημαντικά όταν χρησιμοποιείται πλαίσιο οπτικής ολοκλήρωσης. Η τεχνολογία οπτικής ολοκλήρωσης επιτρέπει την ολοκλήρωση παθητικών και ενεργητικών στοιχείων (που περιλαμβάνουν ίνες, εκπομπούς, ανιχνευτές και σχετικές συσκευές) πάνω στο ίδιο υπόστρωμα, επιτρέποντας έτσι την ευέλικτη ανάπτυξη μικροσκοπικών συμπαγών αισθητήρων με την πρόσθετη δυνατότητα κατασκευής πολλαπλών αισθητήρων πάνω σε ένα μοναδικό τσιπ (Lab-on-a-chip). Η ολοκλήρωση προσφέρει πρόσθετα πλεονεκτήματα, όπως μικρογράφηση, αντοχή, αξιοπιστία και δυνατότητα για μαζική παραγωγή, με αποτέλεσμα τη μείωση του κόστους παραγωγής, τη χαμηλή κατανάλωση ενέργειας και την απλότητα στην ευθυγράμμιση των επιμέρους οπτικών στοιχείων [1].

Η οπτική ολοκλήρωση των βιοαισθητήρων βασίζεται στο λεγόμενο PIC (Photonic Integrated Circuit), το οποίο μπορεί να κατασκευαστεί από μια ποικιλία υλικών συστημάτων, περιλαμβανομένων ηλεκτρο-οπτικών κρυστάλλων, όπως lithium niobate, διοξείδιο του πυριτίου σε πυρίτιο, πυρίτιο επί μονωτικού (SOI), καθώς και από διάφορα πολυμερή και ημιαγώγιμα υλικά που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή ημιαγώγιμων lasers, όπως GaAs και InP. Κύρια μέθοδος κατασκευής είναι η φωτολιθογραφία, που χρησιμοποιείται για το σχεδιασμό πλακιδίων όπου εναποθέτονται ή χαράσσονται τα υλικά.



Εικόνα 1.6 – Συστοιχία βιοαισθητήρων ανίχνευσης γλυκόζης [7]

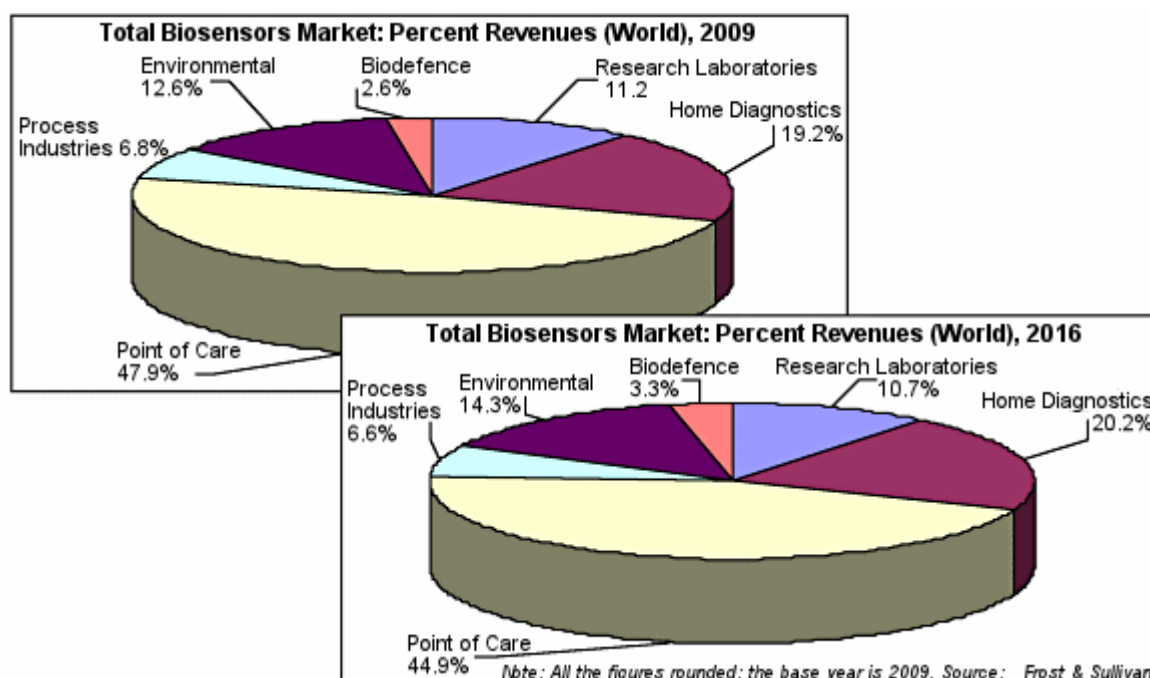
1.5 Παγκόσμια αγορά για τους βιοαισθητήρες

Η αγορά των βιοαισθητήρων χαρακτηρίζεται ως μια επεκτατική αγορά, με εφαρμογές που αυξάνονται με την ανάπτυξη κάθε νέου βιοαισθητήρα. Οι εξελίξεις στους

βιοαισθητήρες έχουν οδηγήσει σε τυποποιημένο εξοπλισμό, τυποποιημένα βιομόρια και τυποποιημένες διαδικασίες ελέγχου για χρήση σε εφαρμογές ασφαλείας, όπως την ανίχνευση ναρκωτικών και εκρηκτικών.

Οι κύριες κάθετες αγορές των βιοαισθητήρων περιλαμβάνουν ερευνητικά εργαστήρια, σημεία περίθαλψης, διαγνωστικά για το σπίτι, περιβαλλοντικό έλεγχο, ασφάλεια και βιοάμυνα.

Το γράφημα στην εικόνα 1.7 δείχνει τη συνολική αγορά για τους βιοαισθητήρες με βάση το ποσοστό των εσόδων το 2009 και την αντίστοιχη πρόβλεψη για το 2016. Παρατηρούμε ότι σύμφωνα με την πρόβλεψη, το 2016 θα εξακολουθεί να κυριαρχεί η αγορά για τα σημεία περίθαλψης, ενώ αναμένεται αύξηση του μεριδίου της αγοράς για τα διαγνωστικά για το σπίτι, τα ερευνητικά εργαστήρια, τη βιοάμυνα και το περιβάλλον.

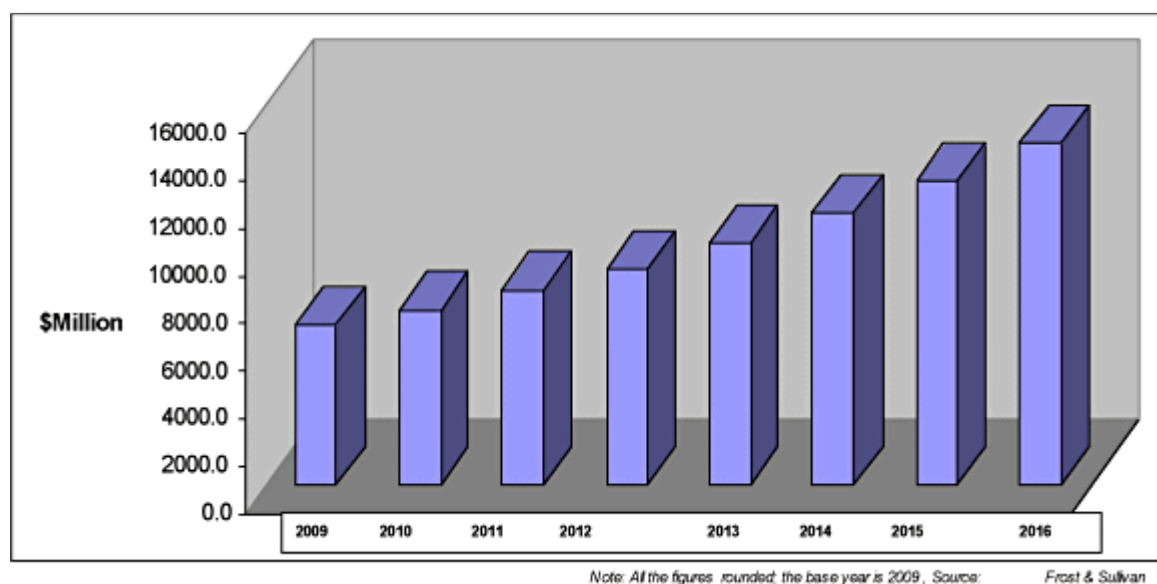


Εικόνα 1.7 – Η συνολική αγορά για τους βιοαισθητήρες σύμφωνα με το ποσοστό των εσόδων από κάθετες αγορές για το 2009 και 2016 [8]

Τα σημεία περίθαλψης συνεχίζουν να είναι η μεγαλύτερη αγορά για τους βιοαισθητήρες και είναι πιθανό να κυριαρχήσουν το 2016 και πέραν αυτού. Η

ανάπτυξη νέων τύπων βιοαισθητήρων για νέα διαγνωστικά τεστς θα πρέπει να συμβάλλει στην τάση αυτή. Όσον αφορά τους βιοαισθητήρες εφαρμογών διαδικασιών, περιμένουμε σταδιακά αλλαγή από in-vitro σε in-vivo δοκιμές , για την εξασφάλιση της ανάλυσης σε πραγματικό χρόνο.

Υπολογίζεται ότι τα παγκόσμια έσοδα της αγοράς των βιοαισθητήρων θα συνεχίσουν να επιδεικνύουν μεγάλη άνοδο και θα ξεπεράσουν τα 14 δισεκατομμύρια δολάρια μέσα στα επόμενα 4 χρόνια (εικόνα 1.8). Οι ετήσιοι συντελεστές αύξησης είναι πιθανό να είναι μεγαλύτεροι από 12-14% έως το 2016. Ο κυριότερος λόγος για αυτή την άνοδο είναι η σημαντική αύξηση της ζήτησης από την αγορά της ασφάλειας και της βιοάμυνας, του περιβαλλοντικού ελέγχου και των διαγνωστικών για το σπίτι.



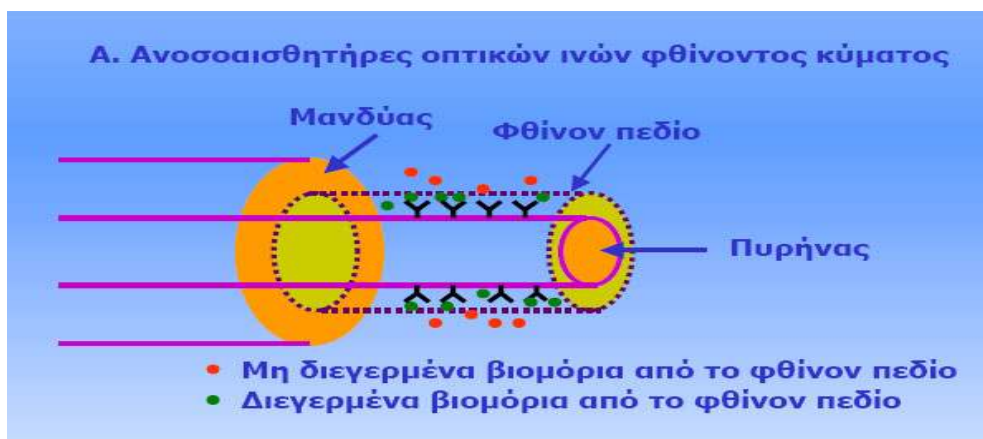
Εικόνα 1.8 – Η συνολική αγορά των βιοαισθητήρων από το 2009 και η πρόβλεψη των παγκόσμιων εσόδων από το 2012 έως το 2016 [8]

2

Φωτονικοί βιοαισθητήρες

2.1 Εισαγωγή

Η προοδευτική απαίτηση για γρήγορη και ακριβή ανίχνευση οποιουδήποτε τύπου ουσιών έχει επιταχύνει την ανάπτυξη μιας μεγάλης ποικιλίας βιοαισθητήρων. Για τις περισσότερες εφαρμογές 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 οπτικούς (φωτονικούς) αισθητήρες, καθώς χάρη στην ίδια τη φύση των οπτικών μετρήσεων, μπορούν να χρησιμοποιούν πληθώρα τεχνικών, όπως εκπομπή, απορρόφηση, φθορισμό, διαθλασιμετρία, μέτρηση πόλωσης, για την επίτευξη των καλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων. Ανάμεσα σε αυτούς, οι φωτονικοί βιοαισθητήρες που βασίζονται στην ανίχνευση φθίνοντος κύματος έχουν καταδείξει τις αξιοσημείωτες ιδιότητές τους, όπως εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία για την άμεση μέτρηση βιομοριακών αλληλεπιδράσεων σε πραγματικό χρόνο και σε σχήματα χωρίς-ετικέτα (label-free) [1].

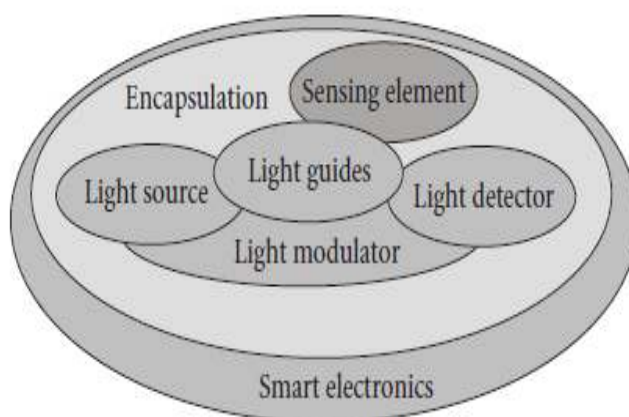


Εικόνα 2.1 – Ανοσοαισθητήρας οπτικών ινών φθίνοντος κύματος [3]

Κατά την ανίχνευση φθίνοντος κύματος, ένα στρώμα υποδοχέων τοποθετείται πάνω στην επιφάνεια πυρήνα του κυματοδηγού. Η έκθεση της λειτουργικής επιφάνειας πάνω στα συμπληρωματικά μόρια και η ακόλουθη βιοχημική αντίδραση μεταξύ τους προκαλεί τοπική αλλαγή στις οπτικές ιδιότητες του βιολογικού στρώματος. Αυτή η αλλαγή ανιχνεύεται διαμέσου του φθίνοντος τομέα του κυματοδηγούμενου φωτός και το εύρος του μπορεί να συσχετιστεί με τη συγκέντρωση της ουσίας και τη σταθερά της αλληλεπίδρασης, αποφέροντας ένα ποσοτικό σήμα (εικόνα 2.1) [1].

Η ευρεία ποικιλία των πλατφορμών οπτικών αισθητήρων διαχωρίζεται σε αισθητήρες βασισμένους σε οπτικές ίνες, επίπεδους κυματοδηγούς, μικρο-αντηχεία, ηχηρές (resonant) περιθλαστικές κυματοδηγικές δομές, LAPS (ποτενσιόμετρα), μικρομηχανικές δομές με οπτική ανάγνωση, πορώδες πυρίτιο κλπ [1].

Τα πλεονεκτήματα των οπτικών αισθητήρων ενισχύονται σημαντικά όταν χρησιμοποιείται πλαίσιο οπτικής ολοκλήρωσης. Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει την ολοκλήρωση πλήθους στοιχείων πάνω σε ένα μοναδικό τσιπ, βελτιώνοντας έτσι τη λειτουργικότητα, την ευαισθησία και την αντοχή του βιοαισθητήρα, ενώ ενισχύει τη δυνατότητα μαζικής παραγωγής και κατ' επέκταση τη μείωση του κόστους, όπως είδαμε και στο πρώτο κεφάλαιο.



Εικόνα 2.2 - Τα κύρια πεδία έρευνας στην ανάπτυξη των φωτονικών βιοαισθητήρων που βασίζονται στην τεχνολογία πυριτίου [1]

Διάφορες τεχνολογίες είναι διαθέσιμες για την κατασκευή φωτονικών βιοαισθητήρων, αλλά η τεχνολογία πυριτίου είναι ένα από τα πιο χρήσιμα και υποσχόμενα εργαλεία. Σημαντική δουλειά σε φωτονικές συσκευές πυριτίου έχει γίνει στον τομέα των τηλεπικοινωνιών και κάποια αποτελέσματα έχουν εφαρμοστεί επιτυχώς στην ανάπτυξη των αισθητήρων. Στη φωτονική πυριτίου η κατασκευή των συσκευών γίνεται με πυρίτιο ή με σχετικά με πυρίτιο υλικά, χρησιμοποιώντας τεχνολογίες μικροηλεκτρονικής με στόχο την ολοκλήρωση όλων των αισθητηριακών στοιχείων σε ένα μοναδικό τσιπ. Σχετικά με τη φωτονική «πυριτίωση» υπάρχουν διάφορα δομικά στοιχεία προς έρευνα, περιλαμβανομένης της παραγωγής σήματος και ζεύξης, της επιλεκτικής οδήγησης και μεταφοράς μέσω κυματοδηγών, της κωδικοποίησης του σήματος, της ανίχνευσης, της πακετοποίησης των στοιχείων και τελικά του έξυπνου ηλεκτρονικού ελέγχου όλων αυτών των φωτονικών λειτουργιών (εικόνα 2.2). Η «βιολειτουργικότητα» του αισθητηριακού στοιχείου είναι ένα αντικείμενο πρόσθετης έρευνας πέρα από τη φωτονική τεχνολογία, κατά συνέπεια το αντίστοιχο στοιχείο είναι σε ξεχωριστό πλαίσιο στο διάγραμμα της εικόνας 2.2 [1].

Ειδικά, η διάδοση του φωτός για εφαρμογές αισθητήρων μπορεί να βασιστεί στην ολική εσωτερική αντανάκλαση (TIR), σε επίπεδους ή πλευρικούς κυματοδηγούς, κοίλους κυματοδηγούς, antiresonant αντανάκλαση οπτικών κυματοδηγών (ARROW) ή σε κυματοδηγούς οπών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σύνθετες δομές κυματοδηγών που έχουν αναπτυχθεί για τις τηλεπικοινωνίες με σκοπό την περαιτέρω σμίκρυνση των φωτονικών συσκευών οι οποίες παρουσιάζουν πιθανές αισθητηριακές εφαρμογές, έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα [1].

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιάσουμε τόσο τους κύριους μηχανισμούς οπτικής μετάδοσης, όσο και τις κύριες πλατφόρμες ολοκληρωμένων φωτονικών αισθητήρων που προτείνονται στη βιβλιογραφία. Τέλος, με βάση τα συγκριτικά αποτελέσματα επίδοσης που θα παραθέσουμε, θα επιχειρήσουμε να αναδείξουμε την ανωτερότητα του πυριτίου ως βασικού υλικού κατασκευής ολοκληρωμένων φωτονικών βιοαισθητήρων. Η τεχνολογία πυριτίου θα μελετηθεί αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο.

2.2 Μηχανισμοί οπτικής μετάδοσης

2.2.1 Φθορισμός

Τα φαινόμενα φθορισμού σχετίζονται με την ενεργειακή μετάβαση από μια κατάσταση διέγερσης σε ένα χαμηλότερο ενεργειακό επίπεδο, παράγοντας εκπομπή φωτονίων. Τα ενεργειακά επίπεδα σε ένα οργανικό μόριο παρουσιάζονται στο αποκαλούμενο Jablonskii διάγραμμα (εικόνα 2.3). Σε αυτό το διάγραμμα, τα S_0, \dots, S_n και T_0, \dots, T_m αντιπροσωπεύουν τα διακριτά ενεργειακά επίπεδα ενός μορίου (Τα S_0, \dots, S_n είναι διεγερμένες μονές καταστάσεις, ενώ τα T_0, \dots, T_m είναι διεγερμένες τριπλές καταστάσεις). Σε κατάσταση ισορροπίας, τα μόρια έχουν τη χαμηλότερη δυνατή ενέργεια S_0 . Το ενεργειακό επίπεδο στο οποίο φτάνει ένα μόριο που απορροφά ηλεκτρομαγνητική ενέργεια εξαρτάται από το στιγμιαίο μήκος κύματος της ακτινοβολίας.

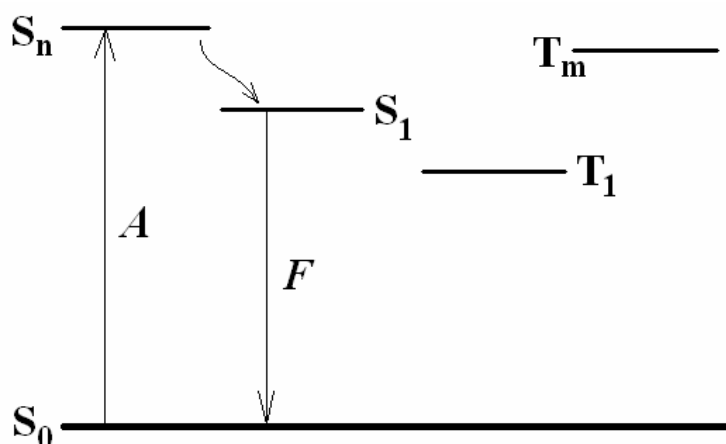
Η ένταση της απορρόφησης (κλάσμα των μορίων που προάγονται από την κατάσταση ισορροπίας σε ηλεκτρονικά διεγερμένη κατάσταση) εξαρτάται από την ένταση της ακτινοβολίας διέγερσης (δηλαδή το πλήθος των φωτονίων) και την πιθανότητα της μετάβασης των φωτονίων από το συγκεκριμένης επίπεδο ενέργειας που χρησιμοποιείται. Για να χαρακτηρίσουμε την ένταση μιας ζώνης απορρόφησης, ένας όρος που χρησιμοποιείται συχνά είναι η δύναμη ταλαντωτή f , που μπορεί να καθοριστεί από το φάσμα της ολοκληρωμένης απορρόφησης, με τη σχέση [10]:

$$f = 4.315 \times 10^{-19} \int \epsilon_\nu d\nu \quad (2.1)$$

όπου ϵ_ν είναι ο συντελεστής μοριακής εξάλειψης στη συχνότητα ν .

Ένα μόριο σε διεγερμένη κατάσταση τείνει να φθάσει σε χαμηλότερο ενεργειακό επίπεδο. Η ενεργειακή «χαλάρωση» του μορίου από μια διεγερμένη κατάσταση μπορεί να προκύψει με διαφορετικό τρόπο. Αν η χαλάρωση προκύψει από εκπομπή φωτονίου χωρίς καμία αλλαγή στην πολλαπλότητα του spin (από μια μοναδική κατάσταση σε άλλη μοναδική κατάσταση), η μετάβαση είναι γνωστή ως φθορισμός.

Το μήκος κύματος του εκπεμπόμενου φωτονίου εξαρτάται από την απώλεια ενέργειας του μορίου κατά τη διαδικασία χαλάρωσης.



Εικόνα 2.3 – Διάγραμμα Jablonskii [10]

Η αποδοτικότητα του φάσματος φθορισμού ορίζεται ως [10]:

$$\phi_F = \frac{N_{L-P}^0}{N_{P-A}^0} \quad (2.2)$$

όπου N_{L-P}^0 είναι το πλήθος των φωτονίων φωταύγειας και N_{P-A}^0 είναι το πλήθος των απορροφούμενων φωτονίων.

Η διαδικασία του φθορισμού μπορεί να χαρακτηριστεί από τη διάρκεια ζωής του, που ορίζεται ως το χρονικό διάστημα τα που απαιτείται για την εκπομπή, έως ότου μειωθεί στο $1/e$ η αρχική ένταση, ακολουθώντας παλμική διέγερση. Η διάρκεια ζωής του φθορισμού για τα οργανικά μόρια είναι της τάξης των 10^{-9} έως 10^{-7} sec.

Η πόλωση είναι μια άλλη φυσικά παρατηρήσιμη ιδιότητα της φωταύγειας. Προκαλείται από ειδικές συμμετρίες και ροπές διανυσμάτων ηλεκτρικής κίνησης, καθώς και κυματοσυναρτήσεις που εμπλέκονται στις ηλεκτρονικές μεταβάσεις. Η ηλεκτρική διπολική ροπή καθορίζει την κατεύθυνση κατά την οποία εκτοπίζεται το φορτίο που υποβάλλεται σε ηλεκτρονική μετάβαση, χρησιμοποιώντας πολωμένο φως για την πρόκληση και την ανίχνευση φωταύγειας. Διεγείροντας το δείγμα με

πολωμένο φως και μετρώντας την ένταση της φωταύγειας κατά μήκος δύο κάθετων κατευθύνσεων, είναι δυνατό να καθορίσουμε το βαθμό της πόλωσης P , ως [10]:

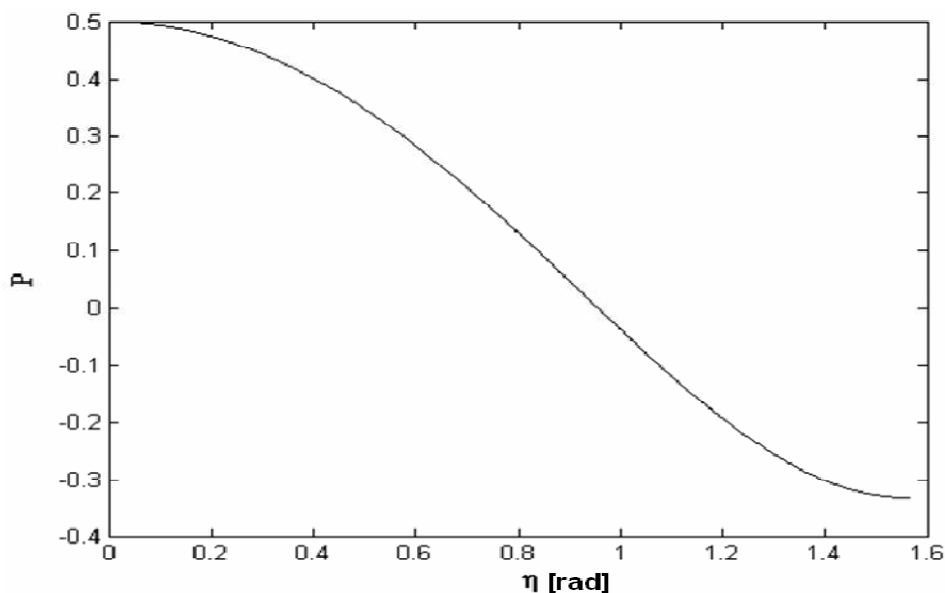
$$P = \frac{I_{EE} - I_{EB}}{I_{EE} + I_{EB}} \quad (2.3)$$

όπου I_{EE} και I_{EB} είναι η ένταση της φωταύγειας, όπως μετριέται κατά μήκος της κατεύθυνσης, παράλληλα και κάθετα προς το διάνυσμα της ηλεκτρικής διέγερσης, αντίστοιχα.

Ο βαθμός πόλωσης σχετίζεται με τη γωνία n μεταξύ του διανύσματος απορρόφησης και του διανύσματος εκπομπής, σύμφωνα με τη σχέση [10]:

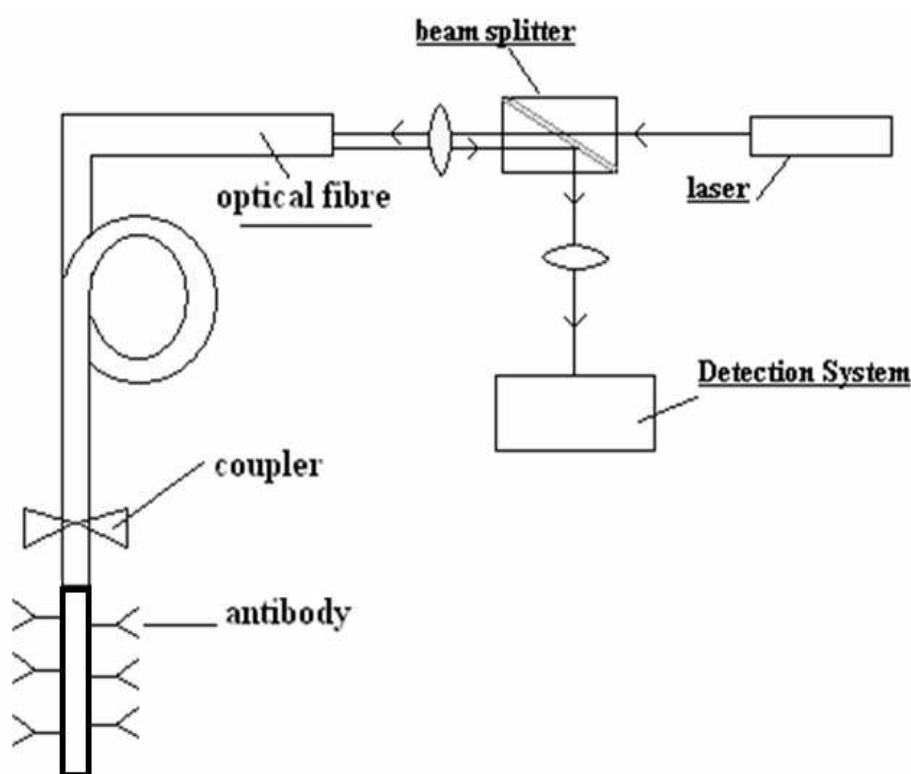
$$P = \frac{3\cos^2 n - 1}{\cos^2 n + 3} \quad (2.4)$$

η γραφική παράσταση της οποίας φαίνεται στην εικόνα 2.4.



Εικόνα 2.4 – Ο βαθμός πόλωσης έναντι της γωνίας n . Αν $n = 0^\circ$, τα διανύσματα απορρόφησης και εκπομπής είναι παράλληλα και τότε $P = 0$. Αν $n = 90^\circ$, τα διανύσματα απορρόφησης και εκπομπής είναι κάθετα και τότε $P = -0.33$ [10].

Το βασικό μοντέλο ενός τυπικού βιοαισθητήρα φθορισμού φαίνεται στην εικόνα 2.5. Σε αυτό τον αισθητήρα, το οπτικό σήμα που παράγεται από ένα laser μεταδίδεται μέσω οπτικής ίνας, μέχρι το τμήμα της ίνας πάνω στο οποίο δεσμεύονται τα αντισώματα. Η οπτική ακτινοβολία, που παράγεται από το φθορισμό του αντιγόνου, αποστέλλεται πίσω στο σύστημα ανίχνευσης. Αυτός ο αισθητήρας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση του καρκινογόνου βενζο(α)πυρένιου (BaP) ή για τη διάκριση του BaP και του βενζοπυρενικού τετρολίου (BPT).

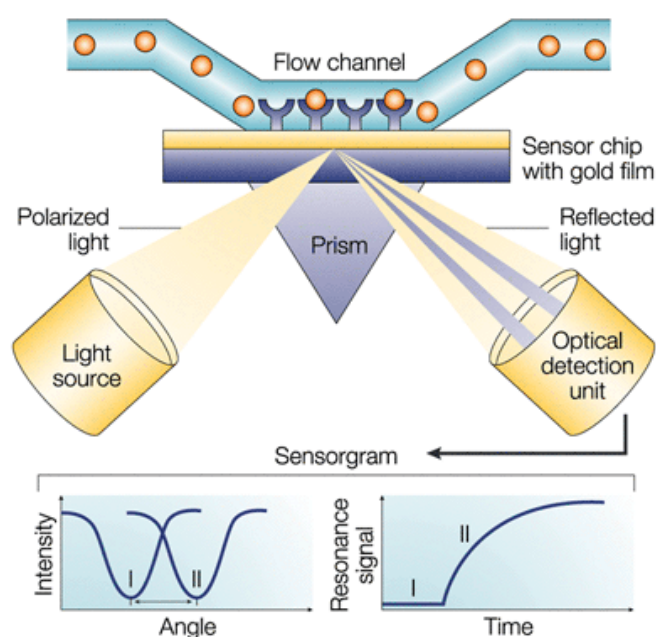


Εικόνα 2.5 – Τυπικός φωτονικός αισθητήρας φθορισμού [10]

Οι φωτονικοί αισθητήρες φθορισμού χρησιμοποιούνται σε βιοχημικές αναλύσεις άλλων χημικών ενώσεων, καθώς και σε in-vivo και in-vitro αναλύσεις ιστών και κυττάρων (για παράδειγμα, νεοπλαστικών κυττάρων). Επιπλέον, ο φθορισμός χρησιμοποιείται ευρέως στην αλληλούχιση του DNA (απομόνωση της ακολουθίας νουκλεοτιδίων που συγκροτούν τα μόρια DNA), καθώς επιτυγχάνει υψηλή ταχύτητα ανίχνευσης.

2.2.2 Συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων

Ο συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων είναι η ταλάντωση της πυκνότητας φορτίων που μπορεί να υπάρχουν στη διεπιφάνεια δύο μέσων με διηλεκτρικές σταθερές αντίθετων προσήμων, για παράδειγμα μεταξύ μετάλλου και διηλεκτρικού. Το κύμα της πυκνότητας φορτίων σχετίζεται με ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα, του οποίου τα διανύσματα πεδίου φθάνουν στο μέγιστο πάνω στη διεπαφή και μειώνονται σταδιακά εντός των δύο μέσων. Αυτό το επιφανειακό πλασμονικό κύμα (SPW), είναι ένα TM – πολωμένο κύμα (το μαγνητικό πεδίο είναι κάθετο στη διεύθυνση της διάδοσης). Όταν το κύμα αυτό αντιδρά με ένα δείγμα, η φάση του SPW αλλάζει. Μετρώντας αυτή την αλλαγή φάσης είναι δυνατό, για παράδειγμα, να ανιχνεύσουμε κινητικά φαινόμενα κατά την αλληλεπίδραση μιας πρωτεΐνης με ένα αντίσωμα και να ανιχνεύσουμε την υβριδοποίηση του DNA.



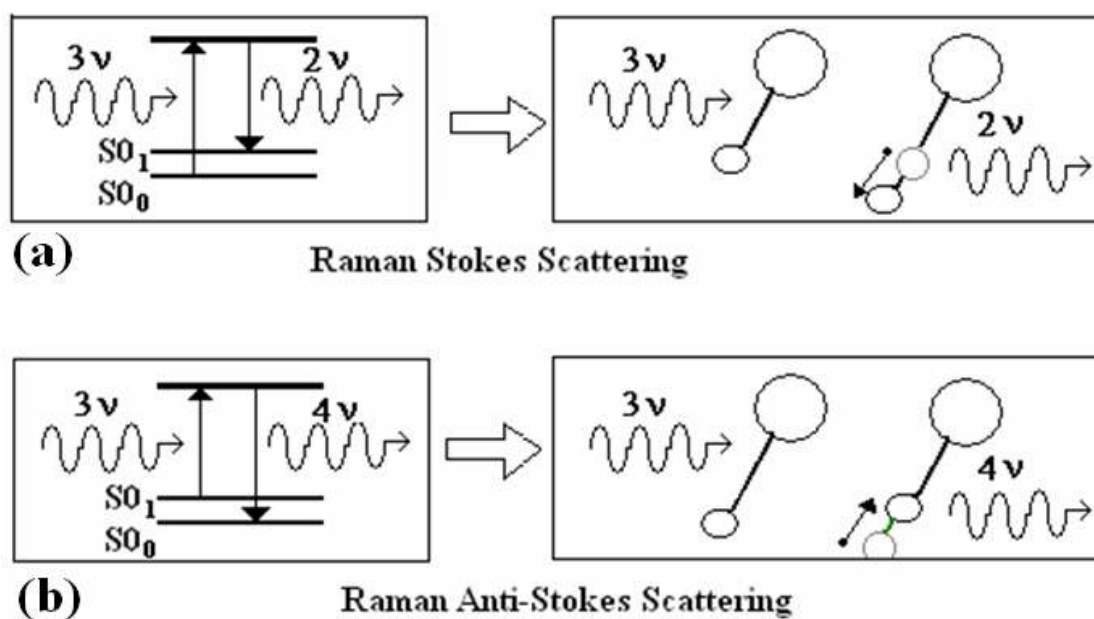
Nature Reviews | Drug Discovery

Εικόνα 2.6 – Αισθητήρας συντονισμού επιφανειακών πλασμονίων [11]

2.2.3 Σκέδαση Raman

Η φασματοσκοπία Raman βασίζεται στο φαινόμενο Raman, που προκύπτει από την ανταλλαγή της ενέργειας μεταξύ προσπίπτοντων φωτονίων και μορίων σκέδασης.

Στη σκέδαση κατά Rayleigh (ή ελαστική σκέδαση), η ενέργεια των προσπίπτοντων φωτονίων δεν αλλάζει μετά τη σύγκρουση και το σκεδασμένο φωτόνιο διατηρεί την ίδια συχνότητα με το προσπίπτον. Στη Raman σκέδαση (ή ανελαστική), μεταφέρεται ενέργεια από το μόριο στο φωτόνιο ή αντίστροφα. Όταν το φωτόνιο σκέδασης έχει λιγότερη ενέργεια από το προσπίπτον, η διαδικασία αναφέρεται ως Raman – Stokes σκέδαση (εικόνα 2.7 a). Όταν το φωτόνιο σκέδασης έχει περισσότερη ενέργεια από το προσπίπτον, η διαδικασία αναφέρεται ως Raman – antiStokes σκέδαση (εικόνα 2.7b)

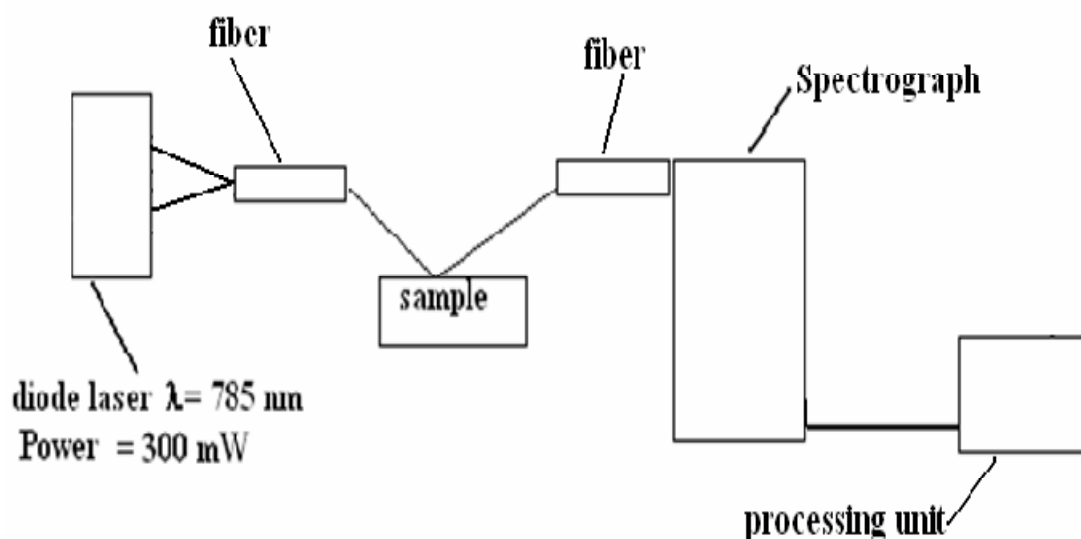


Εικόνα 2.7 – Μηχανισμοί σκέδασης Raman [10]

Η εικόνα 2.7 δείχνει και τους δύο μηχανισμούς σκέδασης Raman. Στην περίπτωση της Raman – Stokes σκέδασης, το μόριο είναι στο χαμηλότερο ενεργειακό επίπεδο S_{0_0} . Όταν μια ενεργειακή δέσμη χτυπά το δείγμα, το μόριο μεταβαίνει σε υψηλότερο ενεργειακό επίπεδο και έπειτα κατεβαίνει σε χαμηλότερο ενεργειακό επίπεδο S_{0_1} εκπέμποντας ένα φωτόνιο. Η διαφορά μεταξύ της προσπίπτουσας και εκπεμπόμενης φωτονικής ενέργειας, χρησιμοποιείται για να αλλάξει την κατάσταση ισορροπίας του μορίου. Στην περίπτωση της Raman-antiStokes σκέδασης, το μόριο βρίσκεται αρχικά στο επίπεδο S_{0_1} και όταν η δέσμη φωτονίων χτυπά το δείγμα, το μόριο φτάνει στο επίπεδο S_{0_0} , με την εκπομπή ενός φωτονίου.

Τα σήματα Raman είναι συνήθως αδύναμα και απαιτούν ισχυρές πηγές και ευαίσθητους ανιχνευτές. Μόνο περιορισμένων αριθμός βιολογικών μορίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο φθορισμό ιστών, ενώ τα περισσότερα βιολογικά μόρια είναι ενεργά κατά Raman. Έτσι, η φασματοσκοπία Raman μπορεί να ξεπεράσει κάποιους περιορισμούς του φθορισμού, για παράδειγμα στη διάγνωση του καρκίνου.

Στην εικόνα 2.8 φαίνεται μια τυπική συσκευή που χρησιμοποιείται στη φασματοσκοπία Raman. Αποτελείται από ένα laser που μέσω μιας ίνας παρέχει οπτικό σήμα για την πρόκληση του φαινομένου Raman, μια ίνα που συγκεντρώνει τα οπτικά σήματα που εγείρονται από το δείγμα και ένα φασματογράφο που συνδέεται σε μια μονάδα επεξεργασίας. Η φασματοσκοπία Raman χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του HIV και την αλληλούχιση τμημάτων του DNA.



Εικόνα 2.8 – Τυπική συσκευή φασματοσκοπίας Raman [10]

2.2.4 Αλλαγή απορρόφησης

Ο νόμος Lambert-Beer συνδέει το βαθμό απορρόφησης A ενός αναλύτη από ένα διάλυμα, με τη συγκέντρωση C του αναλύτη στο διάλυμα, με τη σχέση [10]:

$$A = \epsilon LC \quad (2.5)$$

όπου L είναι το μήκος του οπτικού μονοπατιού και ϵ είναι η σταθερά της μοριακής απορρόφησης, που εξαρτάται από το μήκος κύματος. Μετρώντας το βαθμό απορρόφησης ενός διαλύματος, είναι δυνατό να εκτιμήσουμε τη συγκέντρωση κάποιων βιο-αναλυτών σε υδατικά διαλύματα. Αυτός ο μηχανισμός μετάδοσης χρησιμοποιείται σε κάποιους ολοκληρωμένους οπτικούς βιοαισθητήρες και σε βιοαισθητήρες οπτικών ινών για την ανίχνευση συγκέντρωσης βιολογικών παθογόνων και αερίων (όπως οξυγόνο ή διοξείδιο του άνθρακα), καθώς και για τη μέτρηση του pH σε διαλύματα.

2.2.5 Φασματοσκοπία φωτονικής διάχυσης

Η φασματοσκοπία φωτονικής διάχυσης είναι μια τεχνική που συνδυάζει τις πειραματικές μετρήσεις και τη μοντελοποιημένη ανάλυση δεδομένων, για τη μέτρηση των ιδιοτήτων της μαζικής απορρόφησης μέσω με υψηλή σκέδαση. Τα φωτόνια διαδίδονται διαχεόμενα σε έναν ιστό, σε όλο το μήκος του και σε τυχαία κατεύθυνση. Χάρη σε αυτή την τεχνική, είναι δυνατό να αποκτήσουμε πληροφορίες για τη δομή και τη λειτουργία του ιστού.

Η θεωρία της μεταφοράς είναι ένα σχήμα στατιστικής λογιστικής που αντιμετωπίζει τα φωτόνια ως μη αλληλεπιδρώντα σημειακά σωματίδια, τα οποία υποβάλλονται σε ελαστικές αλληλεπιδράσεις. Η ποσότητα ενδιαφέροντος είναι η φωτονική πυκνότητα $U(\vec{r}, t)$. Η εξίσωση της μετάβασης είναι εύκολο να κατασκευαστεί, αλλά δύσκολο να επιλυθεί αναλυτικά. Η λεγόμενη P_1 προσέγγιση διατηρεί μόνο τους πρώτους αρμονικούς όρους της εξίσωσης μετάβασης.

Θεωρώντας μια ισοτροπική σημειακή πηγή και υιοθετώντας την προσέγγιση P_1 , η εξίσωση της φωτονικής πυκνότητας $U(\vec{r}, t)$, σε σχέση με τις οπτικές ιδιότητες του ιστού, είναι [10]:

$$\begin{aligned} vD \left[\frac{3}{v^2} \frac{\partial^2 U(\vec{r}, t)}{\partial t^2} - \nabla^2 U(\vec{r}, t) \right] + (1 + 3\mu_a D) \frac{\partial U(\vec{r}, t)}{\partial t} + v\mu_a U(\vec{r}, t) = \\ = Q(\vec{r}, t) + \frac{3D}{v} \frac{\partial Q(\vec{r}, t)}{\partial t} \end{aligned} \quad (2.6)$$

όπου v είναι η ταχύτητα του φωτός μέσα στο μέσο, $vD = v(3(\mu_\alpha + \mu_s))^{-1}$ είναι η σταθερά οπτικής διάχυσης, $Q(\vec{r}, t)$ είναι η φωτονική πυκνότητα ανά μονάδα χρόνου που εγγέεται από την πηγή και $\mu_{s,a}$ είναι τα μήκη της σκέδασης (s) και της απορρόφησης (a). Υποθέτοντας ένα μακροσκοπικά ομογενές μέσο και θεωρώντας πως είναι μακριά από πηγές και όρια και ότι $\mu_s \gg \mu_\alpha$, έχουμε [10]:

$$Q(\vec{r}, \omega, t) = S(\omega) \exp(j(\omega t + \phi_0(\omega))) \delta(\vec{r}) \quad (2.7)$$

όπου $S(\omega)$ και $\phi_0(\omega)$ είναι πειραματικοί παράγοντες που εξαρτώνται από τη συχνότητα και ονομάζονται δύναμη πηγής και φάση πηγής, αντίστοιχα.

Θεωρώντας ότι $U(\vec{r}, \omega, t) = U(\vec{r}, \omega) \exp(j\omega t)$ και αντικαθιστώντας την τελευταία στην προτελευταία εξίσωση, μπορούμε να γράψουμε την τελευταία, στη μορφή [10]:

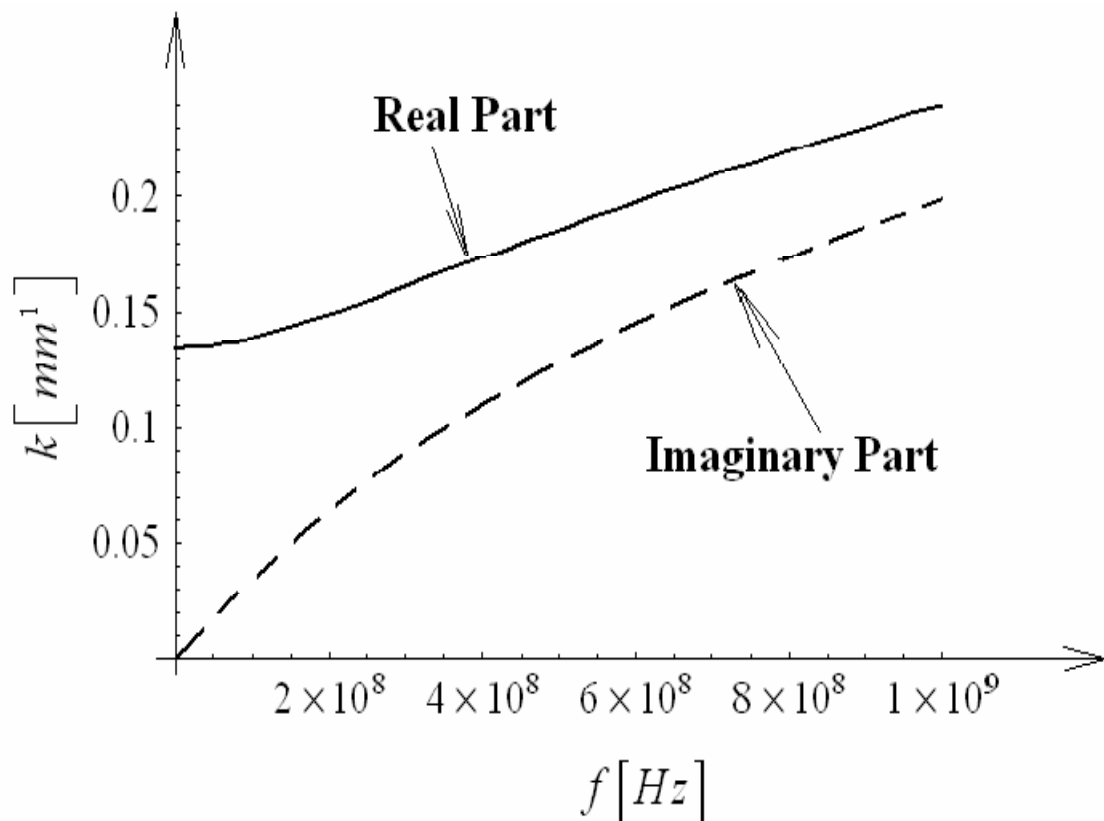
$$[\nabla^2 - k^2(\omega)]U(\vec{r}, \omega) = -\frac{S(\omega)}{vD} e^{-j\phi_0(\omega)} \delta(\vec{r}) \quad (2.8)$$

$$\text{όπου} \quad k^2(\omega) = \frac{\mu_\alpha}{D} \left[1 - j \frac{\omega}{\mu_\alpha v} (1 + 3\mu_\alpha D) \right] \quad (2.9)$$

Η ληφθείσα εξίσωση είναι μια εξίσωση Helmholtz, που έχει σαν αποτέλεσμα την παρακάτω λύση, εάν επιβληθούν οι οριακές συνθήκες ($U \rightarrow 0$ αν $r \rightarrow \infty$) [10]:

$$U(\vec{r}, \omega) = \frac{S(\omega)}{4\pi v D r} \exp(-j\phi_0(\omega) + k(\omega)r) \quad (2.10)$$

Θεωρώντας $\mu_\alpha = 0.006 \text{mm}^{-1}$ και $\mu_s = 1.0 \text{mm}^{-1}$, υπολογίζουμε την εξάρτηση του πραγματικού και φανταστικού μέρους του k από την $f = \omega/2\pi$ (εικόνα 2.9).



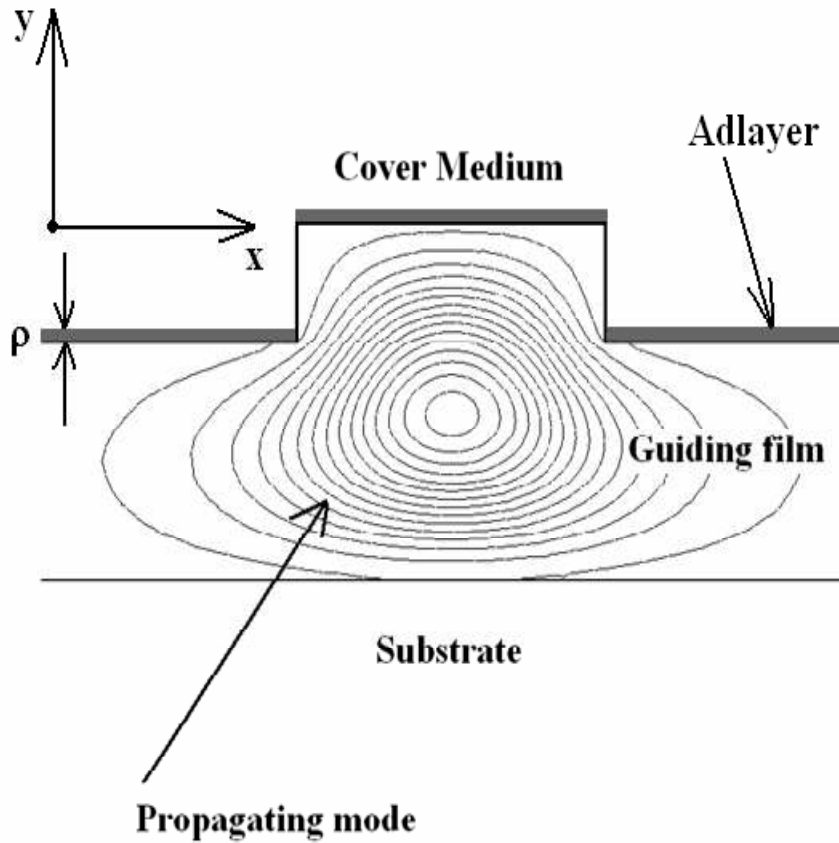
Εικόνα 2.9 - Τα πραγματικά και φανταστικά μέρη του κυματοδιανύσματος k , θεωρώντας $\mu_a = 0.006 \text{mm}^{-1}$ και $\mu_s = 1.0 \text{mm}^{-1}$ [10]

2.2.6 Αλλαγή του ενεργού δείκτη διάθλασης σε οπτικούς κυματοδηγούς

Σε έναν οπτικό κυματοδηγό, μπορεί να προκληθεί αλλαγή στον ενεργό δείκτη διάθλασης, εξαιτίας δύο φυσικών φαινομένων (εικόνα 2.10) :

i) Αλλαγή στο πάχος (ίση με ρ) ενός στρώματος (adlayer), το οποίο αποτελείται από απορροφηθέντα ή ενωθέντα (bound) μόρια που μεταδίδονται (λόγω θερμότητας ή διάχυσης) από το αεριούχο ή υγρό μέσο και λειτουργεί ως ενδιάμεσο μέσο για την κάλυψη της διεπαφής μεταξύ μέσου/guiding film.

ii) Αλλαγή στο δείκτη διάθλασης n_c του ομογενούς υγρού που λειτουργεί ως μέσο κάλυψης του κυματοδηγού.



Εικόνα 2.10 - Αλλαγή του ενεργού δείκτη διάθλασης στους ολοκληρωμένους οπτικούς αισθητήρες [10]

Στην περίπτωση αλλαγής στο n_c μπορούμε να γράψουμε [10]:

$$\Delta n_{eff} = \frac{2\Delta n_c n_c^0}{n_0 P} \iint_C |\mathbf{E}(x, y)|^2 dx dy = \frac{2n_c^0 \Delta n_c \Gamma_c}{n_0 P} \iint_{\infty} |\mathbf{E}(x, y)|^2 dx dy \quad (2.11)$$

όπου

$$P = \iint_{\infty} [(\mathbf{E} \times \mathbf{H}^* + \mathbf{E}^* \times \mathbf{H}) \hat{z}] dx dy \quad (2.12)$$

Δn_{eff} είναι η αλλαγή στον ενεργό δείκτη διάθλασης που δημιουργείται από αλλαγή στο δείκτη διάθλασης Δn_c , n_0 είναι η εμπέδηση του ελεύθερου χώρου, \mathbf{E} και \mathbf{H} είναι

τα διανύσματα ηλεκτρικού και μαγνητικού πεδίου αντίστοιχα, \hat{z} είναι το μοναδιαίο διάνυσμα του άξονα z (διεύθυνση διάδοσης), το C υποδηλώνει την περιοχή κάλυψης του μέσου, Γ_c είναι ο παράγοντας απομόνωσης του μέσου κάλυψης και n_c^0 είναι η μη-επιηρεασμένη τιμή του δείκτη διάθλασης του μέσου διάδοσης.

Αν μια αλλαγή του ρ προκληθεί από τον αναλύτη, το Δn_{eff} δίνεται από τη σχέση [10]:

$$\Delta n_{eff} = \frac{n_{ml}^2 - (n_c^0)^2}{n_0 P} \iint_M |\mathbf{E}(x, y)|^2 dx dy \quad (2.13)$$

όπου n_{ml} είναι ο δείκτης διάθλασης του μοριακού στρώματος και M είναι η περιοχή όπου λαμβάνει χώρα η αύξηση του πάχους του στρώματος.

2.3 Ολοκληρωμένοι οπτικοί βιοαισθητήρες

Οι ολοκληρωμένοι οπτικοί αισθητήρες χρησιμοποιούν ένα κυματοδηγό, για να κυματοδηγήσουν την οπτική ισχύ και βασίζονται στην ανίχνευση φθίνοντος κύματος. Παρόλο που το μεγαλύτερο τμήμα του φωτός περιορίζεται μέσα στον κυματοδηγό, ένα μικρό κομμάτι ισχύος ταξιδεύει εκτός αυτού και μέσα στο μέσο που τον περιβάλλει και μπορεί να αλληλεπιδρά με το περιβάλλον. Αυτό το είδος των οπτικών αισθητήρων παρουσιάζει πολύ ενδιαφέροντα πλεονεκτήματα σε σχέση με τους άλλους οπτικούς αισθητήρες, όπως μικρό μέγεθος, πολύ υψηλή ευαισθησία και δυνατότητα για μαζική παραγωγή.

Σε μεγάλο αριθμό ολοκληρωμένων οπτικών αισθητήρων που έχουν προταθεί κατά τα τελευταία χρόνια, η παρουσία του αναλύτη είτε προκαλεί αλλαγή στο δείκτη διάθλασης του μέσου που καλύπτει τον κυματοδηγό (ομοιογενής ανίχνευση), είτε καθορίζει την αύξηση του πάχους ενός μοριακού στρώματος που τοποθετείται πάνω στη διεπιφάνεια του κυματοδηγού και του μέσου κάλυψης (επιφανειακή ανίχνευση). Και τα δύο φαινόμενα επηρεάζουν τον ενεργό δείκτη διάθλασης της οπτικής διάδοσης, που μετράται με διάφορους τρόπους, ανάλογα με την αρχιτεκτονική του κάθε βιοαισθητήρα.

2.3.1 Συμβολομετρικές αρχιτεκτονικές

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του δείγματος και του οπτικού σήματος που διαδίδεται μέσα στον αισθητήρα προκαλεί αλλαγή στον ενεργό δείκτη διάθλασης της οπτικής μετάδοσης και επομένως, στη φάση του. Για να μετατραπεί αυτή η αλλαγή φάσης σε αλλαγή πλάτους, χρησιμοποιούνται συνήθως οι συμβολομετρικές αρχιτεκτονικές. Ανάμεσα σε αυτές, η προσέγγιση Mach-Zehnder, εξασφαλίζει υψηλή ευαισθησία και είναι αυτή που χρησιμοποιείται περισσότερο. Σε αυτού του είδους ολοκληρωμένων οπτικών αισθητήρων (εικόνα 2.11), το οπτικό σήμα εισόδου διαχωρίζεται από έναν Y-διακλαδωτή σε δύο σήματα. Αυτά τα δύο σήματα διαδίδονται στους βραχίονες αναφοράς και ανίχνευσης (reference and sensing arms), όπου η αλληλεπίδραση μεταξύ του δείγματος και του οπτικού σήματος πραγματοποιείται στο βραχίονα ανίχνευσης. Μετά από τη διάδοση σε αυτά τα δύο σκέλη, τα δύο οπτικά σήματα αποκτούν μια αλλαγή φάσης $\Delta\varphi$. Ανάμεσα στα οπτικά σήματα που προκύπτουν, παρεμβάλλεται ένας Y-διακλαδωτής εξόδου.

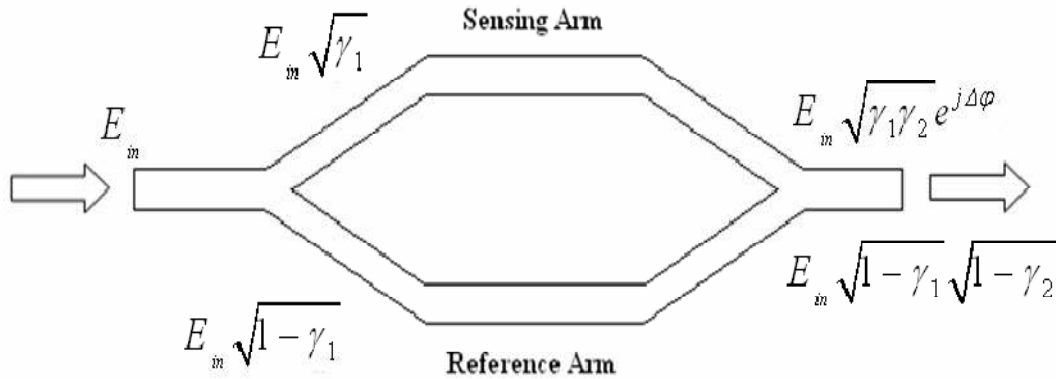
Αν η ισχύς εισόδου P_{in} διαιρεθεί άνισα στους δύο κλάδους από το διακλαδωτή Y (ο κλάδος ανίχνευσης λαμβάνει οπτική ισχύ ίση με γ_1 και ο κλάδος αναφοράς ίση με $(1 - \gamma_1) P_{in}$) και η ισχύς εξόδου, όπως προκύπτει από τον εξωτερικό Y-διακλαδωτή είναι το άθροισμα της οπτικής ισχύος που προκύπτει από τον κλάδο ανίχνευσης με πολλαπλασιασμό επί γ_2 και της οπτικής ισχύος που προκύπτει από τον κλάδο αναφοράς με πολλαπλασιασμό επί $(1 - \gamma_2)$ (εικόνα 2.11), ο λόγος μεταξύ της ισχύος εξόδου/εισόδου δίνεται από τη σχέση [10]:

$$\frac{P_{out}}{P_{in}} = \gamma_1\gamma_2 + (1 - \gamma_1)(1 - \gamma_2) + 2\sqrt{\gamma_1\gamma_2(1 - \gamma_1)(1 - \gamma_2)}\cos(\Delta\varphi) \quad (2.14)$$

όπου

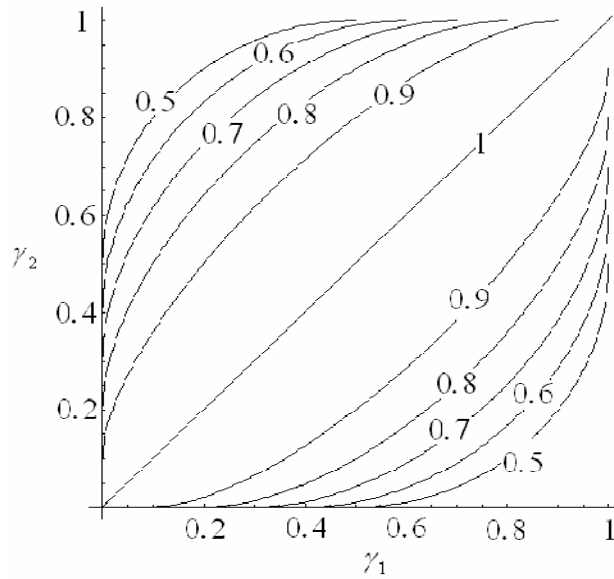
$$\Delta\varphi = 2\pi\frac{L}{\lambda}(n_{eff}^S - n_{eff}^R) \quad (2.15)$$

με L είναι το μήκος του κλάδου αναφοράς και ανίχνευσης, λ το μήκος κύματος του οπτικού σήματος, n_{eff}^S ο ενεργός δείκτης διάθλασης της διάδοσης στον κλάδο ανίχνευσης, και n_{eff}^R ο ενεργός δείκτης διάθλασης της διάδοσης στο δείκτη αναφοράς.

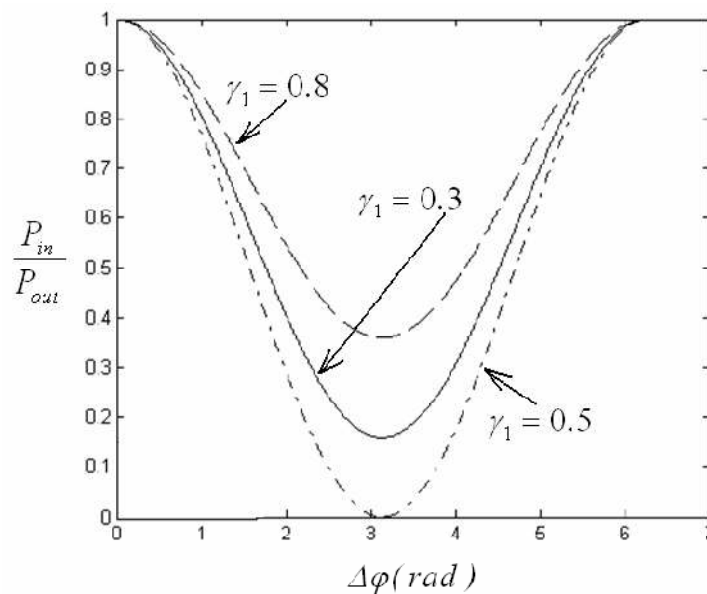


Εικόνα 2.11 - Αρχιτεκτονική Mach-Zehnder συμβολόμετρου [10]

Η εικόνα 2.12 δείχνει την καμπύλη παρατήρησης του λόγου $\frac{P_{out}}{P_{in}}$ (για $\Delta\varphi = 0$) σε σχέση με τα γ_1 και γ_2 . Παρατηρούμε ότι $\frac{P_{out}}{P_{in}} = 1$, εάν $\gamma_1 = \gamma_2$. Η απόλυτη αντιστοίχιση αποκτιέται εάν $\gamma_1 = \gamma_2 = \frac{1}{2}$. Πράγματι, όπως φαίνεται στην εικόνα 2.13, μόνο όταν $\gamma_1 = \gamma_2 = \frac{1}{2}$ ο αισθητήρας επιδεικνύει το μέγιστο λόγο εξαφάνισης (λόγος μεταξύ της τιμής του $\frac{P_{out}}{P_{in}}$ όταν $\Delta\varphi = 0$ και της τιμής του $\frac{P_{out}}{P_{in}}$ όταν $\Delta\varphi = \pi$)



Εικόνα 2.12 - Καμπύλη παρατήρησης του λόγου ισχύος εξόδου/εισόδου P_{out}/P_{in} έναντι των γ_1 και γ_2 [10].



Εικόνα 2.13 - Λόγος ισχύος εξόδου/εισόδου έναντι του $\Delta\phi$ για διαφορετικές τιμές του γ_1 (υποθέτουμε $\gamma_1 = \gamma_2$) [10]

Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει κατασκευαστεί μεγάλος αριθμός ολοκληρωμένων οπτικών αισθητήρων με βάση το συμβολόμετρο Mach-Zehnder (MZI), για την ανίχνευση διαφόρων χημικών ουσιών, όπως οργανικών ενώσεων και πρωτεϊνών. Οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή αυτών των αισθητήρων είναι κυρίως CMOS-συμβατές (guiding film σε πυρίτιο, νιτρίδιο

πυριτίου ή οξυνιτρίδιο πυριτίου), αλλά και το γυαλί και οι ενώσεις III-V ημιαγωγών, έχουν επίσης προταθεί ως τεχνολογίες κατασκευής.

Η ευαισθησία S των αισθητήρων που είναι βασισμένοι στο συμβολόμετρο Mach-Zehnder μπορεί να εκφραστεί, θεωρώντας ότι το $\Delta\varphi$ κυμαίνεται σε μια στενή περιοχή γύρω από το $\pi/2$, με τη σχέση [10]:

$$S = -\frac{2\pi}{\lambda}LS_w \quad (2.16)$$

όπου S_w είναι η ευαισθησία του κυματοδηγού, που ορίζεται στην περίπτωση της ομοιογενούς ανίχνευσης, ως :

$$s_w = \frac{\partial n_{eff}}{\partial n_c} \quad (2.17)$$

και στην περίπτωση της επιφανειακής ανίχνευσης, ως :

$$s_w = \frac{\partial n_{eff}}{\partial \rho} \quad (2.18)$$

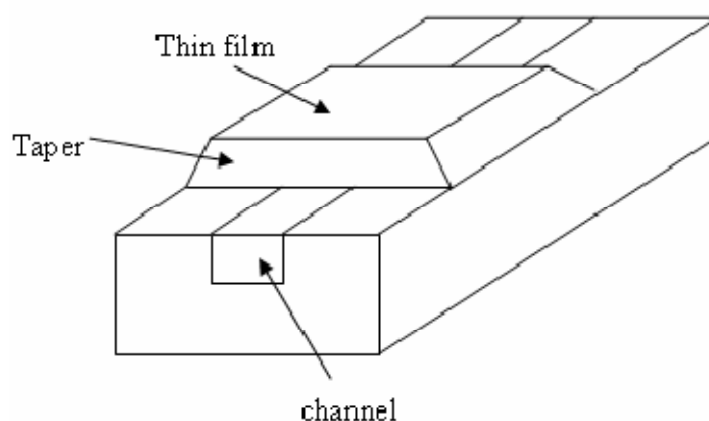
όπου n_{eff} είναι ο ενεργός δείκτης διάθλασης της οπτικής διάδοσης στον κυματοδηγό, n_c είναι ο δείκτης διάθλασης του μέσου κάλυψης και ρ είναι το πάχος του μοριακού στρώματος που τοποθετείται στη διεπιφάνεια του guiding film και του μέσου κάλυψης του κυματοδηγού. Επιπλέον, η ευαισθησία των ολοκληρωμένων οπτικών αισθητήρων που υιοθετούν τη Mach-Zehnder αρχιτεκτονική εξαρτάται από το μήκος L του κλάδου ανίχνευσης, οπότε μειώνεται μόνο από ανεπιθύμητη αλλαγή στον ενεργό δείκτη διάθλασης της οπτικής διάδοσης (εξαιτίας, για παράδειγμα, αλλαγής στη θερμοκρασία. Έτσι, πρέπει στην ουσία να επιτευχθεί αντιστάθμιση μεταξύ του μήκους και της ευαισθησίας της συσκευής.

Όπως περιγράφεται στο άρθρο [12], έχει κατασκευαστεί ένας οπτικός Mach-Zehnder βιοαισθητήρας, ικανός να ελέγχει ανοσοαντιδράσεις μεταξύ αντιγόνου-αντισώματος, με όριο ανίχνευσης, όσον αφορά στην ελάχιστη ανιχνεύσιμη αλλαγή στο δείκτη διάθλασης του μέσου κάλυψης του κυματοδηγού, ίσο με $7 \cdot 10^{-6}$. Όριο ανίχνευσης ίσο

με $1,5 \cdot 10^{-6}$ έχει επιτευχθεί από ένα MZI οπτικό βιοαισθητήρα, χρησιμοποιώντας κυματοδηγό που έχει κατασκευαστεί σε BGG36 υπόστρωμα γυαλιού [13].

Στον MZI με βάση το γυαλί, χρησιμοποιείται συνήθως ένας graded index κυματοδηγός. Αυτός ο τύπος κυματοδηγού υποστηρίζει οπτικές λειτουργίες με ασθενές φθίνον πεδίο κι έτσι παρουσιάζει μειωμένη ευαισθησία. Για τη βελτίωση της ευαισθησίας του γυάλινου κυματοδηγού, έχει προταθεί η υιοθέτηση ενός σύνθετου οπτικού κυματοδηγού με επίπεδο κανάλι (COWG) [14]. Όπως φαίνεται στην εικόνα 2.14, ένας COWG επίπεδου καναλιού αποτελείται από ένα κυματοδηγό με κανάλι μονορυθμικής λειτουργίας που επικαλύπτεται τοπικά με μια κωνική ταινία. Αυτός ο τύπος κυματοδηγού επιτρέπει την ενίσχυση του φθίνοντος πεδίου και κατ' επέκταση της ευαισθησίας του κυματοδηγού.

Άλλες διαμορφώσεις που υιοθετούνται από τους συμβολομετρικούς οπτικούς βιοαισθητήρες είναι αυτές που βασίζονται στα συμβολόμετρα Young. Χρησιμοποιώντας ένα συμβολόμετρο Young τεσσάρων καναλιών, επιτυγχάνεται ταυτόχρονος και ανεξάρτητος έλεγχος τριών αντιδράσεων αντιγόνου-αντισώματος [15]. Σε αυτή τη συσκευή, το μοτίβο παρεμβολής που δημιουργείται, καταγράφεται από μια CCD κάμερα και αναλύεται με τον αλγόριθμο του γρήγορου μετασχηματισμού Fourier (FFT). Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται όριο ανίχνευσης ίσο με $8,5 \cdot 10^{-8}$.

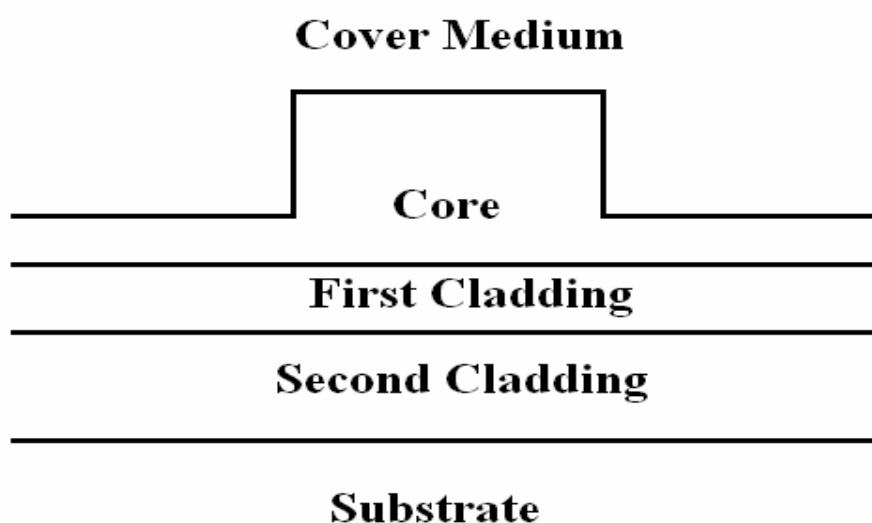


Εικόνα 2.14 - Σχηματικό διάγραμμα ενός σύνθετου οπτικού κυματοδηγού επίπεδου καναλιού [10]

2.3.2 Αρχιτεκτονικές με βάση οπτικούς κυματοδηγούς με anti-resonant ανάκλαση

Ο οπτικός κυματοδηγός με anti-resonant αντανάκλαση (ARROW) είναι ένας κυματοδηγός πέντε στρωμάτων, όπου το φως περιορίζεται μέσα στο στρώμα του πυρήνα, με ολική εσωτερική ανάκλαση στη διεπαφή πυρήνα/μέσου κάλυψης του κυματοδηγού και με anti-resonant αντανάκλαση (ανάκλαση στο 99,96% περίπου), χάρη στην παρουσία δύο στρωμάτων περικάλυψης κάτω από τον πυρήνα, όπως φαίνεται στην εικόνα 2.15.

Ο ARROW είναι ένας διαπερατός κυματοδηγός με εικονική μονορυθμική συμπεριφορά, όπου οι λειτουργίες υψηλότερου δείκτη φιλτράρονται από απώλειες διάκρισης λόγω της χαμηλής ανάκλασης που εξασφαλίζονται σε αυτές τις λειτουργίες από τα δύο στρώματα επένδυσης. Οι δείκτες διάθλασης και το πάχος των στρωμάτων επένδυσης πρέπει να είναι κατάλληλα σχεδιασμένα για το μήκος κύματος εργασίας, ώστε να εξασφαλίζεται υψηλή ανάκλαση και κατ' επέκταση, καλά χαρακτηριστικά κυματοδήγησης. Οι ARROWs σχεδιάζονται συνήθως με CMOS-συμβατή τεχνολογία και τα υλικά που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι πυρίτιο για το υπόστρωμα, οξείδιο του πυριτίου για τον πυρήνα και το δεύτερο στρώμα επένδυσης και νιτρίδιο του πυριτίου για το πρώτο.

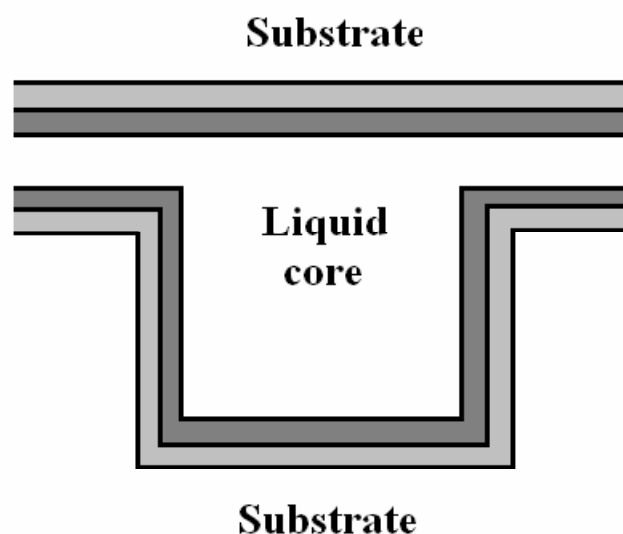


Εικόνα 2.15 - Κυματοδηγός ARROW [10]

Οι δομές ARROW επιδεικνύουν χαμηλές απώλειες, επιτρέπουν μεγαλύτερες διαστάσεις από τους συμβατικούς κυματοδηγούς που βασίζονται στην ολική εσωτερική αντανάκλαση (TIR), δηλαδή μικρόμετρα αντί νανόμετρα, επιτρέπουν τον περιορισμό της οπτικής ισχύος σε υλικά χαμηλού δείκτη και επιδεικνύουν καλή ευαισθησία. Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι αρκετά ελκυστικά για αισθητηριακές εφαρμογές κι έτσι, η συνεισφορά του ARROW στην υψηλή ευαισθησία και στο χαμηλό κόστος των ολοκληρωμένων οπτικών αισθητήρων έχει συζητηθεί [16-18]. Στο [19] έχει χρησιμοποιηθεί ένα Mach-Zehnder συμβολόμετρο με ARROW κυματοδηγό, για την κατασκευή ενός οπτικού βιοαισθητήρα μήκους 15mm με όριο ανίχνευσης το $2 \cdot 10^{-5}$.

2.3.3 Αρχιτεκτονικές βασισμένες σε κοίλους κυματοδηγούς

Οι κοίλοι κυματοδηγοί επιτρέπουν τον ταυτόχρονο περιορισμό της οπτικής ισχύος και του διαλύματος προς ανάλυση μέσα στον πυρήνα του κυματοδηγού, που αποτελείται από μια υγρή ουσία χαμηλού δείκτη. Σε αυτού του είδους των κυματοδηγών, το οπτικό σήμα περιορίζεται μέσα στον πυρήνα (ο δείκτης διάθλασης του οποίου είναι γύρω στο 1,33) από δύο στρώματα επένδυσης που έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να προκαλούν anti-resonant ανάκλαση (εικόνα 2.16).

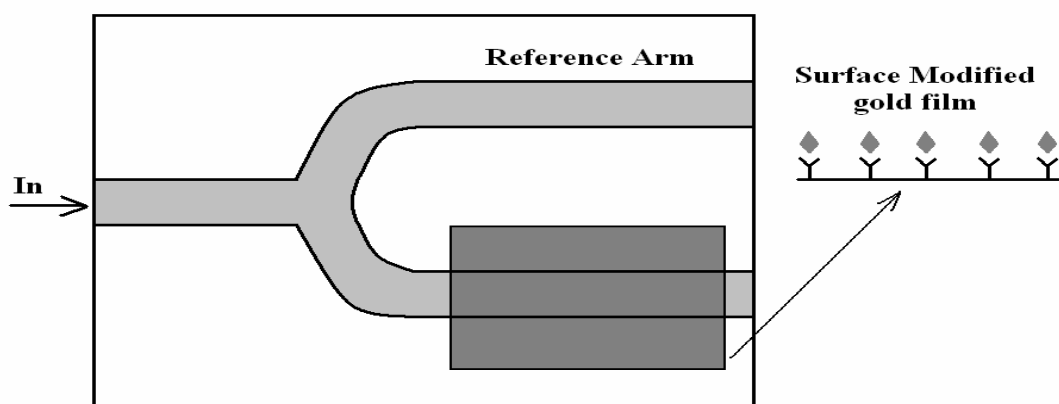


Εικόνα 2.16 - Διατομή κοίλου κυματοδηγού [10]

Στο [20], ένας κοίλος κυματοδηγός υγρού πυρήνα έχει χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή ενός ολοκληρωμένου αισθητήρα, ικανού να ανιχνεύει αλλαγές στο δείκτη διάθλασης της υγρής ουσίας που αποτελεί τον πυρήνα. Αυτός ο αισθητήρας επιδεικνύει ελάχιστη ανιχνεύσιμη αλλαγή στο δείκτη διάθλασης του πυρήνα, ίση με $9 \cdot 10^{-4}$.

2.3.4 Αρχιτεκτονικές με βάση το συντονισμό επιφανειακών πλασμονίων (SPR)

Οι ολοκληρωμένοι οπτικοί βιοαισθητήρες που εκμεταλλεύονται το συντονισμό επιφανειακών πλασμονίων, αποτελούνται από ένα κυματοδηγό μονορυθμικής λειτουργίας που παράγεται, για παράδειγμα, από τη θερμική ανταλλαγή ιόντων σε υπόστρωμα γυαλιού. Μια μικρή περιοχή του κυματοδηγού επικαλύπτεται από λεπτό μεταλλικό υμένιο. Αυτό το μεταλλικά επικαλυπτόμενο τμήμα του αισθητήρα μπορεί να υποστηρίξει ένα επιφανειακό πλασματικό κύμα (SPW) και αποτελεί την περιοχή αλληλεπίδρασης με το διάλυμα που περιέχει τον αναλύτη. Η δομή ενσωματώνει έναν Y-διακλαδωτή, που χρησιμοποιείται ως διαχωριστής ισχύος 3 dB. Ένας quasi-TM ρυθμός διεγείρεται στην είσοδο του κυματοδηγού. Αφού περάσει μέσα από το διαχωριστή ισχύος 3dB, αυτός ο ρυθμός συζεύγνυται με το βήμα ασυνέχειας μεταξύ της επικαλυπτόμενης και μη επικαλυπτόμενης περιοχής του κυματοδηγού, εγείροντας το SPW. Αφού διαδοθεί μέσα από τη μεταλλικά επικαλυπτόμενη περιοχή του αισθητήρα, το SPW εγείρει την οπτική λειτουργία στην έξοδο της μη επικαλυπτόμενης περιοχής του κυματοδηγού (εικόνα 2.17).



Εικόνα 2.17 - Ολοκληρωμένος οπτικός βιοαισθητήρας που εκμεταλλεύεται το συντονισμό επιφανειακών πλασμονίων (SPR) [10]

Στο [19], περιγράφεται ο σχεδιασμός και η κατασκευή ενός ολοκληρωμένου οπτικού βιοαισθητήρα για την ανίχνευση της σιμαζίνης (ουσίας που σχετίζεται με τα γεωργικά φάρμακα). Αυτός ο αισθητήρας επιδεικνύει ελάχιστη ανίχνευση στο $1 \cdot 10^{-4}$ και όριο ανίχνευσης ίσο με $0,1 \text{ mg/l}$ για μετρήσεις της συγκέντρωσης της σιμαζίνης. Μια ελάχιστη ανιχνεύσιμη αλλαγή στο δείκτη διάθλασης του μέσου κάλυψης, ίση με $1,2 \cdot 10^{-6}$ επιτυγχάνεται από ένα βιοαισθητήρα με βάση το SPW στο [20]. Αυτός ο αισθητήρας είναι ικανός να ανιχνεύσει 2 nm της ανθρώπινης χοριγοναδοτροπίνης (ορμόνης που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη) μέσα σε 1 ml διαλύματος 1% ορού αλβουμίνης βοοειδών.

Θεωρώντας μια επίπεδη δομή, σαν αυτή που φαίνεται στην εικόνα 2.18, η σταθερά διάδοσης ενός SPW που διαδίδεται στην επιφάνεια ενός μετάλλου και ενός διηλεκτρικού μέσου, δίνεται από τη σχέση [10]:

$$k_{SPW} = k_0 \sqrt{\frac{\epsilon_m n_d^2}{\epsilon_m + n_d^2}} \quad (2.19)$$

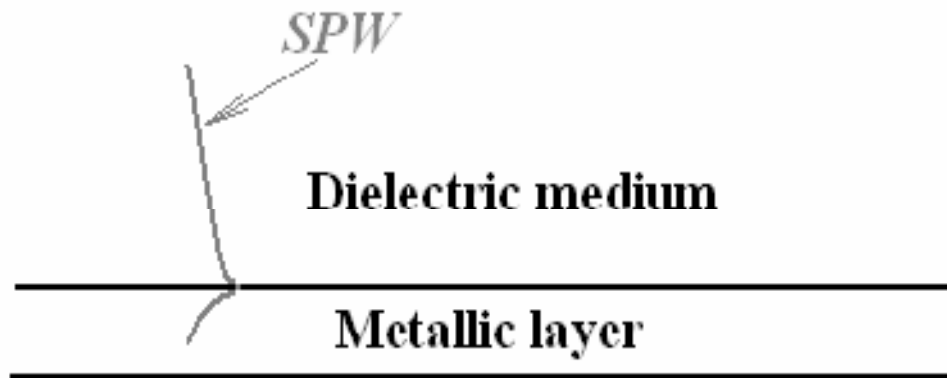
όπου

$$k_0 = \frac{2\pi}{\lambda} \quad (2.20)$$

με λ το μήκος κύματος ελεύθερου χώρου, ϵ_m τη διηλεκτρική σταθερά του μετάλλου και n_d το δείκτη διάθλασης του διηλεκτρικού μέσου. Η διηλεκτρική σταθερά ϵ_m είναι περίπλοκη κι έτσι και η σταθερά της SPW διάδοσης, είναι επίσης περίπλοκη. Εάν το φανταστικό μέρος της ϵ_m μπορεί να αμεληθεί, το πραγματικό μέρος της k_{SPW} μπορεί να γραφτεί ως [10]:

$$\Re\{k_{SPW}\} = k_0 \sqrt{\frac{\Re\{\epsilon_m\} n_d^2}{\Re\{\epsilon_m\} + n_d^2}} \quad (2.21)$$

όπου το \Re δηλώνει το πραγματικό μέρος του τελεστή. Το πραγματικό μέρος της σταθεράς διάδοσης του SPW, $\Re\{k_{SPW}\}$, είναι πάντα μεγαλύτερο από αυτό ενός οπτικού κύματος που διαδίδεται στο διηλεκτρικό μέσο κι έτσι, η άμεση σύζευξη του οπτικού και του SP κύματος δεν είναι εφικτή. Προκειμένου να διεγερθεί οπτικά το SPW, η διηλεκτρική σταθερά του κύματος στο διηλεκτρικό μέσο πρέπει να αυξηθεί. Αυτό μπορεί να γίνει είτε με τη μέθοδο εξασθενημένης ολικής ανάκλασης (ATR), είτε μέσω των ζευκτών πλέγματος.



Εικόνα 2.18 - Επίπεδη δομή μέσα στην οποία διαδίδεται επιφανειακό πλασμασμονικό κύμα (SPW) [10]

2.3.5 Αρχιτεκτονικές βασισμένες σε πλέγματα Bragg

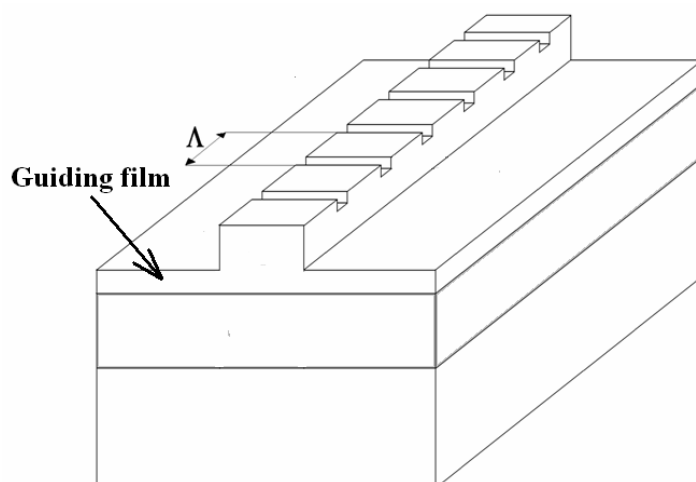
Είναι γνωστό ότι το πλέγμα Bragg είναι μια τρισδιάστατη περιοδική δομή (εικόνα 2.19), της οποίας το προφίλ του δείκτη διάθλασης εκφράζεται ως [10]:

$$n(x, y, z) = n_0(x, y) + \Delta n(x, y, z) \quad (2.22)$$

όπου $n_0(x, y)$ είναι η διανομή του δείκτη διάθλασης του κυματοδηγού και $\Delta n(x, y, z)$ είναι η περιοδική διαταραχή του δείκτη διάθλασης της οποίας η περίοδος Λ κατά τον άξονα z πρέπει να ικανοποιεί την ακόλουθη σχέση [10]:

$$\Lambda = \frac{m}{2n_{eff}} \lambda_c \quad (2.23)$$

όπου m είναι ο όρος πλέγματος, λ_c είναι το κεντρικό μήκος κύματος της φασματικής απόκρισης και n_{eff} είναι ο ενεργός δείκτης διάθλασης της οπτικής διάδοσης. Από την τελευταία εξίσωση είναι φανερό πως μια αλλαγή στο δείκτη διάθλασης του μέσου κάλυψης (και κατ' επέκταση στον ενεργό δείκτη διάθλασης της διάδοσης), προκαλεί αλλαγή στο κεντρικό μήκος κύματος του πλέγματος και στο φάσμα διάδοσης. Αυτή η αλλαγή επιτρέπει τη μέτρηση βιοχημικών ποσοτήτων που επηρεάζουν το δείκτη διάθλασης του μέσου κάλυψης.



Εικόνα 2.19 - Δομή πλέγματος Bragg [10]

Η χρησιμοποίηση των πλεγμάτων Bragg ως δομικών μονάδων για την κατασκευή ιδιαίτερα ευαίσθητων και πολύ συμπαγών ολοκληρωμένων οπτικών βιοαισθητήρων έχει προταθεί στα άρθρα [21-22]. Ένα πλέγμα Bragg μήκους 76μm έχει κατασκευαστεί στο [22], χρησιμοποιώντας ένα $\text{Si}_3\text{N}_4/\text{SiO}_2$ κυματοδηγό και η ελάχιστη ανιχνεύσιμη αλλαγή στο δείκτη διάθλασης του μέσου κάλυψης έχει υπολογιστεί ίση με $4 \cdot 10^{-5}$. Η ευαισθησία ενός πλέγματος Bragg δίνεται από τη σχέση [10]:

$$S \triangleq \frac{\partial \lambda_c}{\partial n_c} = S_w \frac{\lambda_c}{2n_{eff}} \quad (2.24)$$

όπου n_c είναι ο δείκτης διάθλασης του μέσου κάλυψης και S_w είναι η ευαισθησία του κυματοδηγού που εξαρτάται από το μηχανισμό ανίχνευσης (ομοιογενής ή επιφανειακή ανίχνευση).

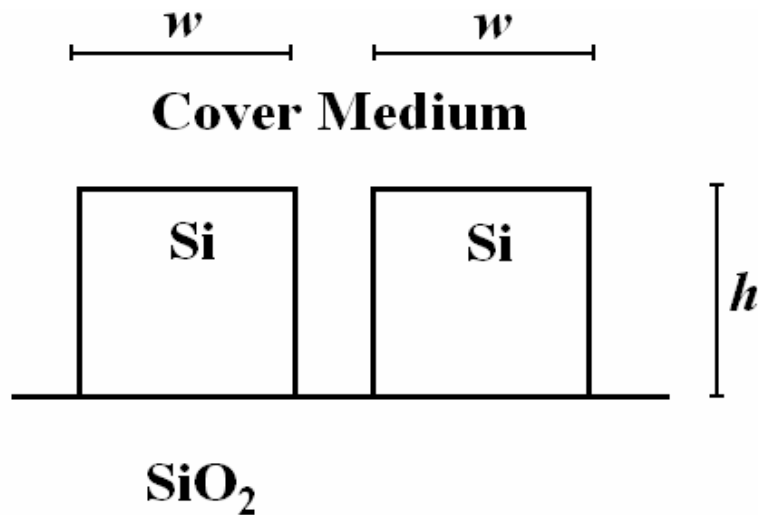
Χρησιμοποιώντας υπο-μικρομετρικούς κυματοδηγούς πλέγματος πυριτίου (δες εικόνα 2.20), που κατασκευάζονται πάνω σε πλατφόρμα τεχνολογίας SOI (πυριτίου-επί-μονωτικού), επιτυγχάνεται πολύ υψηλή S_w (μια τιμή της τάξης του 0,31 έχει αποδειχτεί πειραματικά στο [23]). Επειδή οι ενεργοί δείκτες διάθλασης της οπτικής μετάδοσης σε κυματοδηγούς με σύρματα πυριτίου είναι γύρω στο 2 και το λ_c μπορεί να καθοριστεί ίσο με 1550 nm, μια ευαισθησία συσκευής S γύρω στα 120 nm είναι πρακτικά εφικτή.



Εικόνα 2.20 - Δομή κυματοδηγού συρμάτων πυριτίου [10]

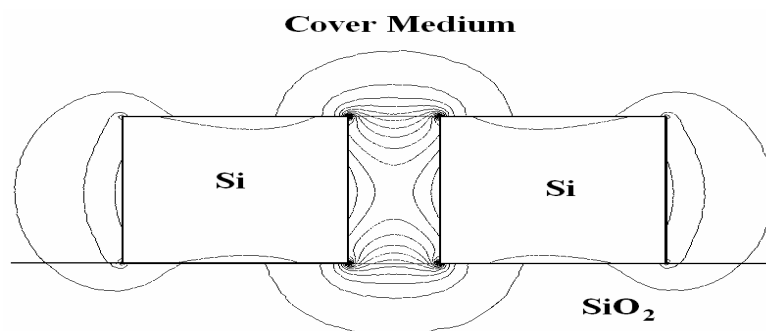
2.3.6 Αρχιτεκτονικές βασισμένες σε πυριτικούς κυματοδηγούς οπών

Τελευταία, οι κυματοδηγοί υπο-μετρικών οπών που κατασκευάζονται χρησιμοποιώντας τεχνολογία SOI (εικόνα 2.21), αναδεικνύονται ως πολύ ελκυστικές δομές για την ολοκληρωμένη οπτική τεχνολογία. Αυτό το είδος κυματοδηγού αποτελείται από δύο σύρματα πυριτίου που βρίσκονται πολύ κοντά το ένα στο άλλο και υποστηρίζει ένα quasi-TE ρυθμό που περιορίζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό στην περιοχή χαμηλού δείκτη του κενού μεταξύ των δύο συρμάτων πυριτίου (εικόνα 2.22).



Εικόνα 2.21 - Δομή κυματοδηγού κοιλότητας SOI [10]

Τα τελευταία χρόνια έχει κατασκευαστεί μεγάλη ποικιλία οπτικών συσκευών που υιοθετούν κυματοδηγούς οπών, όπως συντονιστές μικροδακτυλίου, οπτικοί διαμορφωτές, ηλεκτρικά ενισχυμένες συσκευές έκλυσης φωτός, κατευθυντικοί ζεύκτες, πλήρως οπτικές λογικές πύλες και διαχωριστές δέσμης. Οι υψηλές τιμές του Γ_c (περίπου 65%) που επιτυγχάνονται από τον παράγοντα περιορισμού στο μέσο κάλυψης όταν quasi-TE ρυθμοί διαδίδονται σε ένα κυματοδηγό οπών, προτείνουν την υιοθέτηση αυτού του κυματοδηγού για την κατασκευή εξαιρετικά συμπαγών και ευαίσθητων ολοκληρωμένων οπτικών βιοαισθητήρων (δες εξίσωση 2.11, που δείχνει την ευαισθησία S_w του κυματοδηγού που εξαρτάται αναλογικά από το Γ_c). Πρόσφατα, έχει παρουσιαστεί μια έρευνα, βασισμένη στη μέθοδο πεπερασμένου στοιχείου (FEM), πάνω στην ευαισθησία των κυματοδηγών οπής πυριτίου, αποδεικνύοντας ότι αυτός ο κυματοδηγός μπορεί να επιδείξει τιμές ευαισθησίας σημαντικά μεγαλύτερες από αυτές που παρουσιάζουν άλλοι ευαίσθητοι κυματοδηγοί (όπως οι κυματοδηγοί συρμάτων πυριτίου) [24].



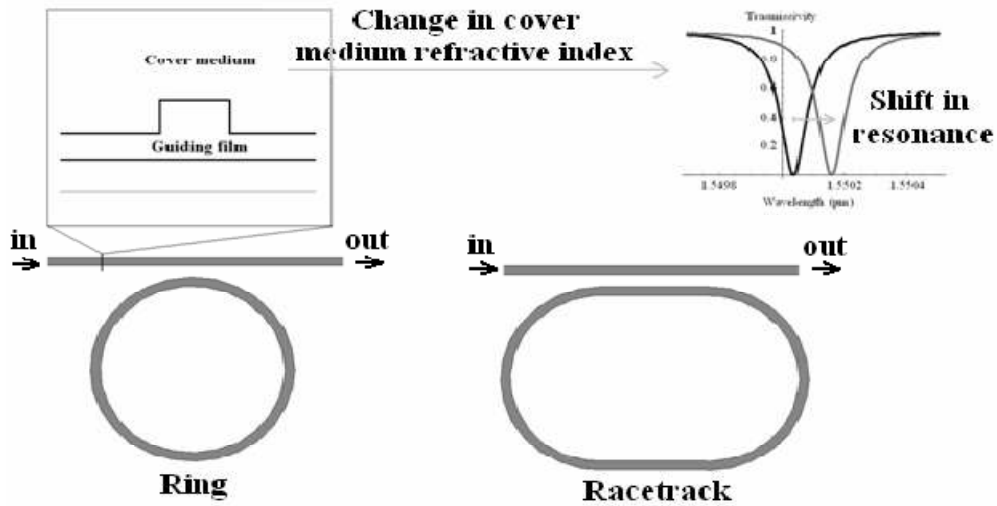
Εικόνα 2.22 - Προφίλ quasi-TE ρυθμού στον κυματοδηγό οπών πυριτίου [10]

2.3.7 Αρχιτεκτονικές που βασίζονται σε ολοκληρωμένες οπτικές μικρο-κοιλότητες

Οι συντονιστές μικρο-δακτυλίου και micro-racetrack αναδύονται ως πολύ ελκυστικά δομικά στοιχεία για τη φωτονική μικρο-κλίμακας, κυρίως χάρη στο μικρό τους μέγεθος και την ευελιξία τους. Πράγματι, ένας μεγάλος αριθμός οπτικών λειτουργιών που σχετίζονται με τα τηλεπικοινωνιακά συστήματα, όπως φιλτράρισμα, διαμόρφωση, ενίσχυση και εναλλαγή, μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας μικρο-συντονιστές με οδηγούμενο κύμα. Η χρησιμοποίηση οπτικών μικρο-συντονιστών σε αισθητηριακές εφαρμογές είναι σχετικά καινούριο πεδίο έρευνας.

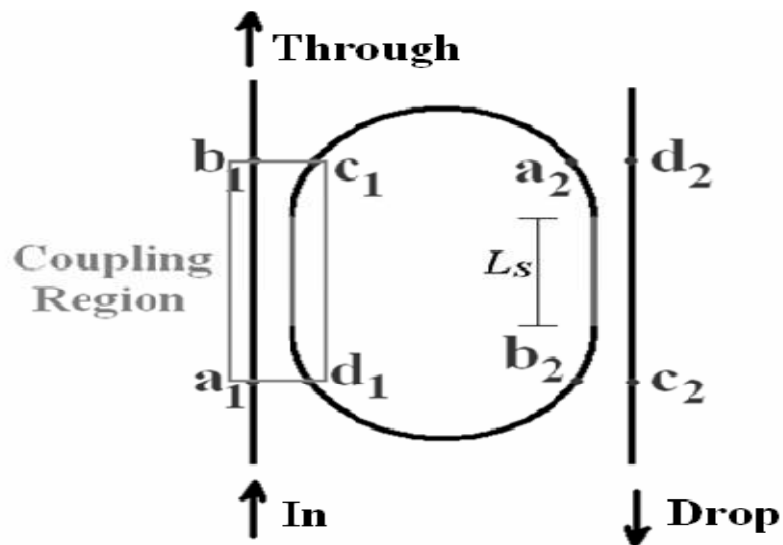
Τα πλεονεκτήματα των μικρο-συντονιστών στις αισθητηριακές εφαρμογές σχετίζονται με τη μείωση του μεγέθους της συσκευής από ορισμένες τάξεις μεγέθους που θέτουν σε κίνδυνο την ευαισθησία της συσκευής, καθώς σε μεγαλύτερης τάξης μεγέθους συσκευές, η μεγάλη διάρκεια ζωής ενός φωτονίου μέσα στο συντονιστή κατά το συντονισμό οδηγεί σε μια ισοδύναμη μεγάλη διάρκεια αλληλεπίδρασης για να επιτευχθεί μια ανιχνεύσιμη αλλαγή φάσης.

Το φως που συζευγνύεται με τους μικρο-συντονιστές περιορίζεται εντός της δομής με ολική εσωτερική ανάκλαση, παρέχοντας συντονιστικές λειτουργίες υψηλής ποιότητας. Οποιαδήποτε αλληλεπίδραση με τη φθίνουσα ουρά του οπτικού πεδίου (συνήθως η αλλαγή στο δείκτη διάθλασης του μέσου κάλυψης του κυματοδηγού), επηρεάζει τον τρόπο οδήγησης κι έτσι αλλάζει τη συμπεριφορά συντονισμού της κοιλότητας (εικόνα 2.23). Αυτή η αλλαγή στο συντονισμό μπορεί να ανιχνευτεί με πολύ υψηλή ευαισθησία με τη βελτίωση του σχεδιασμού της μικρο-κοιλότητας και της μεθόδου παρατήρησης.



Εικόνα 2.23 - Αρχιτεκτονικές μικρο-κοιλοτήτων για ολοκληρωμένους οπτικούς αισθητήρες [10]

Οποιοσδήποτε συντονιστής micro-racetrack μπορεί να διερευνηθεί θεωρητικά χρησιμοποιώντας το σχηματικό διάγραμμα της εικόνας 2.24 (ο συντονιστής μικρο-δακτυλίου μπορεί να θεωρηθεί σαν ένας συντονιστής micro-racetrack όπου το ευθύ τμήμα του συντονιστή έχει μήκος L_s ίσο με το μηδέν κι έτσι μπορεί να περιγραφεί υιοθετώντας την ίδια φόρμα).



Εικόνα 2.24 - Σχηματική αναπαράσταση της δομής micro-racetrack [10]

Οι ηλεκτρομαγνητικές αλληλεπιδράσεις στις περιοχές σύζευξης μπορούν να περιγραφούν χρησιμοποιώντας τις παρακάτω μήτρες [10] :

$$\begin{bmatrix} b_k \\ c_k \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r & it \\ it & r \end{bmatrix} e^{i\beta L_c} \begin{bmatrix} a_k \\ d_k \end{bmatrix} \quad (k = 1,2) \quad (2.25)$$

όπου

a_k, b_k, c_k, d_k ($k = 1,2$), είναι τα εξωτερικά και εσωτερικά ηλεκτρικά πεδία στις περιοχές σύζευξης (εικόνα 2.24), L_c είναι το μήκος του πλήρους οπτικού μονοπατιού στην περιοχή σύζευξης, r και t είναι οι σταθερές αυτο-ζεύξης και δια-ζεύξης αντίστοιχα (self and cross coupling) και β είναι η σταθερά διάδοσης της οπτικής λειτουργίας που διαδίδεται στη μικρο-κοιλότητα.

Η οπτική διάδοση στο τμήμα του συντονιστή εκτός της περιοχής ζεύξης μπορεί να μοντελοποιηθεί με τις παρακάτω σχέσεις [10]:

$$a_2 = c_1 \sqrt{A} e^{i\beta \frac{L_p}{2}} \quad (2.26)$$

$$d_1 = b_2 \sqrt{A} e^{i\beta \frac{L_p}{2}} \quad (2.27)$$

όπου L_p είναι το μήκος του οπτικού μονοπατιού όπου το φως ταξιδεύει μέσα στη δομή εκτός από την περιοχή σύζευξης και A είναι ο παράγοντας απωλειών του οπτικού πεδίου που προκύπτει από τη διάδοση του φωτός πάνω στο L_p .

Υποθέτοντας ότι [10]:

$$d_2 = 0 \quad (2.28)$$

λαμβάνουμε :

$$b_1 = r \frac{1 - (r^2 + t^2) A e^{i\beta L}}{1 - r^2 A e^{i\beta L}} e^{i\beta L_c} a_1 \quad (2.29)$$

$$c_2 = \frac{-t^2 \sqrt{a} e^{i\beta L}}{1 - r^2 A e^{i\beta L}} e^{i\beta L_c} a_1 \quad (2.30)$$

Αναδιατάσσοντας τις εξισώσεις (2.29) και (2.30), είναι δυνατό να υπολογίσουμε την οπτική ισχύ που βγαίνει από το συντονιστή στις θύρες μεταφοράς (through port) και απόθεσης (drop port) (εικόνα 2.24).

Αυτές οι δύο ποσότητες, που συμβολίζονται με T και D αντίστοιχα, είναι ίσες με [10]:

$$T = \left| \frac{b_1}{a_1} \right|^2 = r^2 \left| \frac{1 - (r^2 + t^2) A e^{i\delta}}{1 - r^2 A e^{i\delta}} \right|^2 \quad (2.31)$$

$$D = \left| \frac{c_2}{a_1} \right|^2 = \frac{A t^4}{|1 - r^2 A e^{i\delta}|^2} \quad (2.32)$$

όπου $\delta = \beta(2L_c + L_p)$.

Η διαβιβαστικότητα T λαμβάνει ελάχιστες τιμές για $\delta = 2q\pi$ (όπου q ακέραιος) και μέγιστες τιμές για $\delta = (2q + 1)\pi$. Οι μέγιστες και ελάχιστες τιμές διαβιβαστικότητας δίνονται από τις σχέσεις [10]:

$$T_{max} = r^2 \left| \frac{1 + (r^2 + d^2) A}{1 + r^2 A} \right|^2 \quad (2.33)$$

$$T_{min} = r^2 \left| \frac{1 - (r^2 + d^2) A}{1 - r^2 A} \right|^2 \quad (2.34)$$

η οπτική ισχύς στη θύρα απόθεσης (drop port) λαμβάνει μέγιστες τιμές για $\delta = 2q\pi$ και ελάχιστες για $\delta = (2q + 1)\pi$. Οι μέγιστες και ελάχιστες τιμές D μπορούν να γραφούν ως [10]:

$$D_{max} = \frac{A t^4}{|1 - r^2 A|^2} \quad (2.35)$$

$$D_{min} = \frac{At^4}{|1 + r^2A|^2} \quad (2.36)$$

Υπό συνθήκες συντονισμού (ελάχιστη διαβιβαστικότητα) έχουμε [10]:

$$\delta = 2q\pi \Rightarrow \beta L = 2q\pi \Rightarrow \frac{2\pi}{\lambda} n_{eff} L_t = 2q\pi \quad (2.37)$$

όπου n_{eff} είναι ο ενεργός δείκτης διάθλασης της οπτικής μετάδοσης στο συντονιστή και $L_t = 2L_c + L_p$. Τα μήκη κύματος συντονισμού δίνονται από τη σχέση [10]:

$$\lambda_{res} = \frac{n_{eff}L}{q} \quad (2.38)$$

Δύο πολύ σημαντικές παράμετροι της επίδοσης του συντονιστή είναι ο παράγοντας ποιότητας Q και η "φινέτσα" F . Ορίζονται ως [10]:

$$Q = \frac{\lambda_{res}}{\Delta\lambda} \quad (2.39)$$

$$F = \frac{\Delta\lambda}{\delta\lambda} \quad (2.40)$$

όπου $\Delta\lambda$ είναι η διαφορά μεταξύ δύο γειτονικών μηκών κύματος και $\delta\lambda$ είναι το πλήρες-πλάτος-στο-μισό-μέγιστο (FWHM) του υπό εξέταση μήκους κύματος συντονισμού (εικόνα 2.25).

Θεωρώντας έναν οπτικό συντονιστή με $L_t = 100 \mu m$, $A = 0.99$, $r^2 = 0.7$ και $n_{eff} = 2$ και χρησιμοποιώντας την εξίσωση (2.31), υπολογίζεται το φάσμα διαβιβαστικότητας (εικόνα 2.26). Αν υποθεθεί μια αλλαγή στον ενεργό δείκτη διάθλασης ($\Delta n_{eff} = 10^{-3}$), παρατηρείται αντίστοιχη μεταβολή στο φάσμα διαβιβαστικότητας και αλλαγή στα μήκη κύματος συντονισμού (εικόνα 2.26).

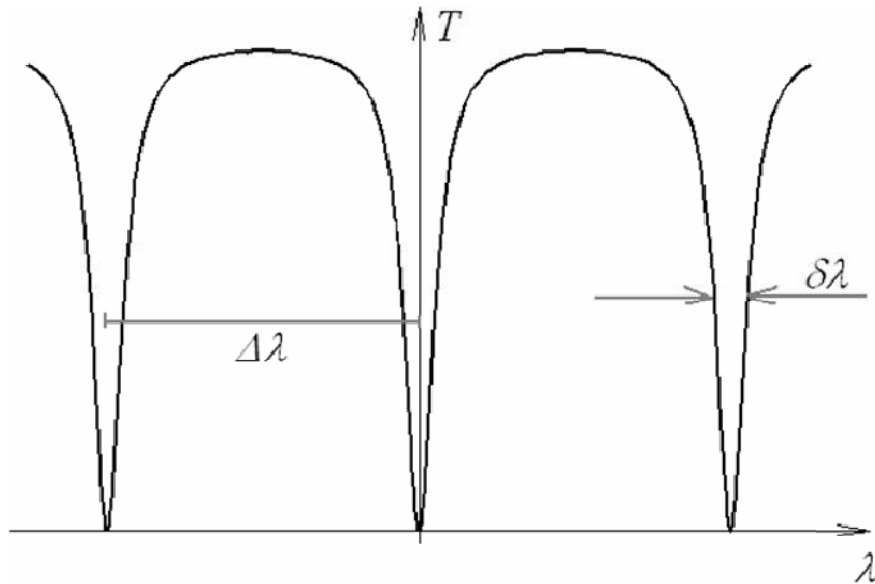
Θεωρώντας ότι η αλλαγή στον ενεργό δείκτη διάθλασης οφείλεται σε αλλαγή στο δείκτη διάθλασης του μέσου κάλυψης του κυματοδηγού, μπορούμε να γράψουμε ότι [10]:

$$S_r = \frac{\partial \lambda_{res}}{\partial n_c} \quad (2.41)$$

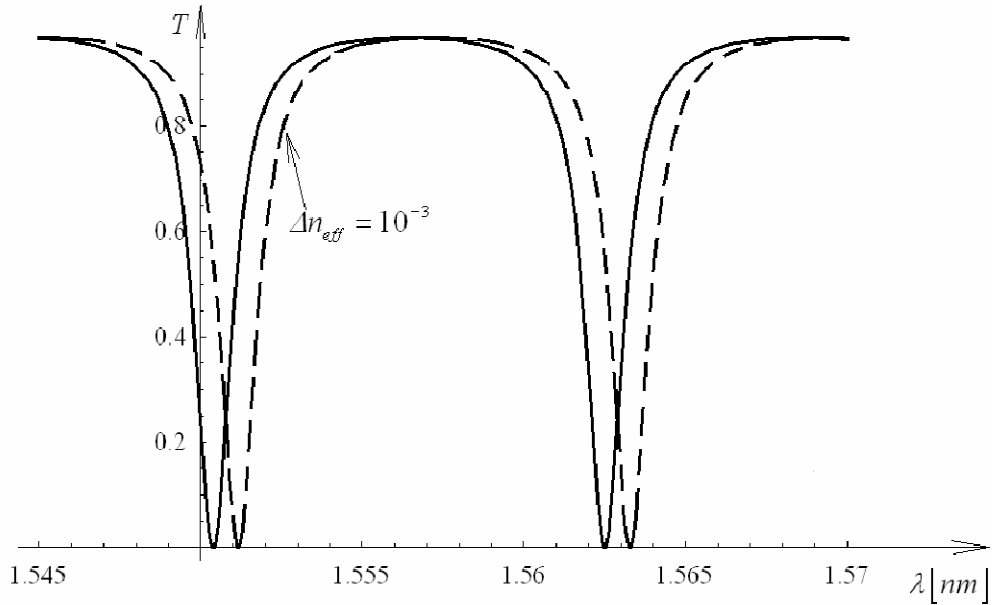
όπου n_c είναι ο δείκτης διάθλασης του μέσου κάλυψης του κυματοδηγού. Η ευαισθησία του μικρο-συντονιστή εξαρτάται από την ευαισθησία του κυματοδηγού, όπως ορίζεται στην εξίσωση (2.17). Μάλιστα, η εξίσωση (2.41) μπορεί να ξαναγραφτεί στην παρακάτω μορφή [10]:

$$S_r = \frac{\partial \lambda_{res}}{\partial n_{eff}} \frac{\partial n_{eff}}{\partial n_c} = \frac{\partial \lambda_{res}}{\partial n_{eff}} S_w \quad (2.42)$$

όπου S_w είναι η ευαισθησία του κυματοδηγού.



Εικόνα 2.25 - Τυπικό φάσμα διαβιβαστικότητας ενός μικρο-συντονιστή [10]



Εικόνα 2.26 - Φάσμα διαβιβαστικότητας ενός μικρο-συντονιστή με $L_t = 100 \mu\text{m}$, $A = 0.99$, $r^2 = 0.7$ και $n_{eff} = 2$ και μεταβολή φάσματος εξαιτίας μιας αλλαγής στο δείκτη αποτελεσματικότητας ίσης με 10^{-3} [10].

Χρησιμοποιώντας την εξίσωση (2.38) για να υπολογίσουμε την παράγωγο του μήκους κύματος συντονισμού σε σχέση με τον ενεργό δείκτη διάθλασης, μπορούμε να γράψουμε [10]:

$$S_r = \frac{L}{q} S_w \quad (2.43)$$

Ο όρος συντονισμού q μπορεί να υπολογιστεί ως [10]:

$$q \cong \frac{n_{eff}^0 L}{\lambda_{res}^0} \quad (2.44)$$

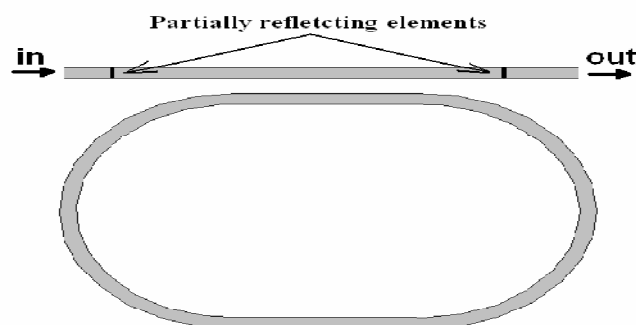
όπου n_{eff}^0 είναι η μη-επηρεαζόμενη τιμή του ενεργού δείκτη διάθλασης και λ_{res}^0 είναι η μη-επηρεαζόμενη τιμή του μήκους κύματος συντονισμού. Αντικαθιστώντας την εξίσωση (2.44) στην εξίσωση (2.43), η ευαισθησία του μικρο-συντονιστή μπορεί να εκφραστεί ως [10]:

$$S_r = \frac{\lambda_{res}^0}{n_{eff}^0} S_w \quad (2.45)$$

Η επίδοση ενός ολοκληρωμένου οπτικού αισθητήρα που βασίζεται σε ένα μικρο-συντονιστή δεν εξαρτάται μόνο από το S_r , αλλά και από την ελάχιστη ανιχνεύσιμη αλλαγή στο μήκος κύματος συντονισμού. Αυτή η ποσότητα εξαρτάται από το $\delta\lambda$ και συνήθως είναι ίση με $\delta\lambda/10$.

Η ικανότητα ενός συντονιστή μικρο-δακτυλίου σε SOI τεχνολογία, που υιοθετεί κυματοδηγό σύρματος Si και με ακτίνα 3μm ανίχνευσης αλλαγών στη συγκέντρωση αμμωνίας, έχει παρουσιαστεί θεωρητικά στο άρθρο [25], ενώ μια σχεδιαστική στρατηγική για τη βελτίωση των Si₃N₄/SiO₂ οπτικών αισθητήρων με βάση το μικρο-δακτύλιο, έχει προταθεί στο [26].

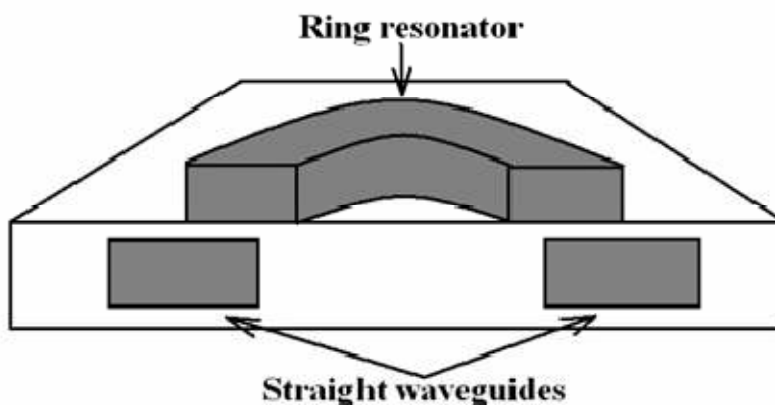
Ένας συντονιστής micro-racetrack, κατασκευασμένος από πολυμερή υλικά, στον οποίο η οπή συντονισμού έχει ενισχυθεί με την εισαγωγή δύο μερικώς ανακλώμενων στοιχείων (εικόνα 2.27), έχει υιοθετηθεί για τη βιοχημική ανίχνευση (έχουν πραγματοποιηθεί μετρήσεις συγκέντρωσης γλυκόζης) [27]. Η συγκεκριμένη συσκευή παράγει ένα fano-συντονιστικό σχήμα γραμμής που ενισχύει σημαντικά την ευαισθησία της. Αυτός ο αισθητήρας επιδεικνύει ελάχιστη ανιχνεύσιμη αλλαγή συγκέντρωσης σε διάλυμα γλυκόζης περίπου 0.024% ή 24mg/dl.



Εικόνα 2.27 - Βιοαισθητήρας συντονιστή micro-racetrack ενισχυμένης ευαισθησίας χάρη στην εισαγωγή μερικώς ανακλώμενων στοιχείων [10]

Χαμηλότερο όριο ανίχνευσης στη μέτρηση γλυκόζης επιτυγχάνεται αυξάνοντας τον παράγοντα Q της μικρο-κοιλότητας. Για το συντονιστή μικρο-δακτυλίου που προτείνεται στο [28], ο οποίος είναι κατασκευασμένος από πολυμερή υλικά, υπολογίζεται τιμή του Q γύρω στις 20.000. Αυτός ο αισθητήρας επιδεικνύει όριο ανίχνευσης ίσο με 0.915 mg/dl για τη μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης (ομοιογενής ανίχνευση) και ίσο με 250pg/nm² για την ανίχνευση μορίων spavidin (επιφανειακή ανίχνευση). Τέλος, η ικανότητα αυτού του αισθητήρα να ανιχνεύει αλλαγές στο δείκτη αποτελεσματικότητας της οπτικής διάδοσης γύρω στο 10⁻⁷ έχει επίσης αποδειχτεί.

Σε άλλους βιοαισθητήρες έχει εφαρμοστεί κάθετη ζεύξη μεταξύ ευθέως κυματοδηγού και συντονιστή μικρο-δακτυλίου, όπως περιγράφεται στο [29] (εικόνα 2.28). Ο παράγοντας ποιότητας του μικρο-δακτυλίου είναι γύρω στις 12.000 και το όριο ανίχνευσης όσον αφορά στην ελάχιστη ανιχνεύσιμη αλλαγή στο δείκτη διάθλασης, είναι ίση με 1.8*10⁻⁵.



Εικόνα 2.28 - Κάθετη ζεύξη μεταξύ μικρο-δακτυλίου και ευθέως κυματοδηγού [10]

Στο [30] έχει κατασκευαστεί ένας συντονιστής πίστας με την υιοθέτηση ενός Si_xN_y/SiO₂ κυματοδηγού και με ακτίνα 2 nm για την ανίχνευση πρωτεϊνών. Αυτός ο αισθητήρας είναι ικανός να ανιχνεύσει πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις αβιδίνης (πρωτεΐνη που βρίσκεται στο ασπράδι αυγού) σε αλατούχο διάλυμα φωσφατάσης (το όριο ανίχνευσης είναι ίσο με 0.1nM). Υιοθετώντας ένα συντονιστή μικρο-δακτυλίου κατασκευασμένου με συμβατή CMOS τεχνολογία (Si₃N₄/SiO₂ κυματοδηγός) και με

ακτίνα 15nm, έχει επιδειχθεί πειραματικά μέτρηση αλλαγής στο δείκτη διάθλασης του μέσου κάλυψης ίση με 10^{-4} [31].

2.4 Σύγκριση επίδοσης

Ο πίνακας 2.1 συνοψίζει συγκριτικά στοιχεία όσον αφορά στο όριο ανίχνευσης (εκφραζόμενο ως η ελάχιστη ανιχνεύσιμη αλλαγή στο δείκτη διάθλασης του μέσου κάλυψης) και του μήκους της συσκευής, ανάμεσα σε κάποιους ολοκληρωμένους οπτικούς βιοαισθητήρες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Από αυτή τη σύγκριση επίδοσης, συμπεραίνουμε ότι οι συμβολομετρικές εφαρμογές είναι συνήθως οι πιο ευαίσθητες, αλλά απαιτούν επίσης δομές πολύ μεγάλου μήκους (δεκάδες νανομέτρων). Οι φωτονικοί βιοαισθητήρες που είναι βασισμένοι σε μικρο-κοιλότητες είναι σημαντικά πιο συμπαγείς (παρατηρείται μείωση στο μήκος 3 τάξεων μεγέθους) και επιδεικνύουν ευαισθησία που είναι συγκρίσιμη με αυτή των Mach-Zehnder αισθητήρων. Οι βιοαισθητήρες με βάση τα πλέγματα Bragg είναι αρκετά συμπαγείς και ευαίσθητοι. Η ευαισθησία τους μάλιστα μπορεί να ενισχυθεί περαιτέρω, υιοθετώντας υπο-μετρικούς SOI κυματοδηγούς.

Έτος	Συγγραφέας	Αρχιτεκτονική	Τεχνολογία	Όριο Ανίχνευσης	Συνολικό Μήκος [μm]
1997	B.Drapp <i>et al.</i> [13]	MZI	Γυαλί	$1.5 \cdot 10^{-6}$	15.000
1999	R.D. Harris <i>et al.</i> [19]	SPR	Γυαλί	$1 \cdot 10^{-4}$	2.000
2002	E. Krioukov <i>et al.</i> [31]	Disk resonator	CMOS-συμβατή	$1 \cdot 10^{-4}$	30
2003	F. Prieto <i>et al.</i> [12]	MZI	CMOS-συμβατή	$7 \cdot 10^{-6}$	30.000
2003	A.Ymeti <i>et al.</i> [15]	Young	CMOS-συμβατή	$8.5 \cdot 10^{-8}$	15.000

2003	F. Prieto <i>et al</i> [19]	MZI (ARROW)	CMOS-συμβατή	$2*10^{-5}$	≈ 50.000
2004	S. Campopiano <i>et al.</i> [20]	Hollow	CMOS-συμβατή	$9*10^{-4}$	200.000
2005	W. Hopman <i>et al</i> [22]	Bragg grating	CMOS-συμβατή	$4*10^{-5}$	76
2006	F. Dell'olio <i>et al</i> [25]	Ring resonator	SOI	$1*10^{-4}$	6
2006	A. Yalcin <i>et al</i> [29]	Ring resonator	Γυαλί	$1.8*10^{-5}$	120

Πίνακας 2.1 - Σύγκριση μεταξύ ολοκληρωμένων οπτικών βιοαισθητήρων [10]

2.5 Συμπεράσματα

Σε αυτό το κεφάλαιο εξετάσαμε ευρεία ποικιλία φωτονικών αισθητήρων για βιοαισθητηριακές εφαρμογές, με βάση τόσο το πλαίσιο οπτικής μετάδοσης, όσο και το είδος και την τεχνολογία της ολοκλήρωσης όσον αφορά τους ολοκληρωμένους φωτονικούς βιοαισθητήρες.

Οι οπτικές τεχνολογίες μας επιτρέπουν να ξεπεράσουμε κάποια προβλήματα που συνδέονται με τη χρήση των ηλεκτροχημικών τεχνικών για βιοαισθητηριακές εφαρμογές, όπως τη χαμηλή ευαισθησία, τις μεγάλες διαστάσεις και την επιρροή από ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες. Αυτές οι ολοκληρωμένες οπτικές βιοαισθητηριακές αρχιτεκτονικές επιτρέπουν την επίτευξη υψηλής ευαισθησίας και επιλεκτικότητας, καθώς και τη δυνατότητα κατασκευής ιδιαίτερα συμπαγών αισθητηριακών στοιχείων που παρουσιάζουν υψηλή αντίσταση σε ηλεκτρομαγνητικές διαταραχές. Ανάμεσα σε αυτές τις αρχιτεκτονικές, αυτές που υλοποιούνται με CMOS-συμβατές τεχνικές, επιτρέπουν γενικά την επίτευξη χαμηλού κόστους συσκευών, πλήρους τεχνολογικής συμβατότητας μεταξύ του οπτικού αισθητήρα και των συνδεδεμένων ηλεκτρονικών στοιχείων, καθώς και τη δυνατότητα μαζικής παραγωγής. Οι ολοκληρωμένες

εφαρμογές που βασίζονται σε μικρο-δακτύλιο και μικρο-δίσκο παρουσιάζουν πολύ σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τη μείωση των διαστάσεων, χωρίς να επηρεάζεται σημαντικά η ευαισθησία της συσκευής. Τέλος, οι κυματοδηγοί οπών πυριτίου αναδύονται ως πολύ ελκυστικά δομικά στοιχεία για την κατασκευή νανομετρικών διαστάσεων και εξαιρετικής ευαισθησίας ολοκληρωμένων οπτικών βιοαισθητήρων.

Μέσα από τη μελέτη των διαφόρων αρχιτεκτονικών ολοκληρωμένων οπτικών βιοαισθητήρων και των συμπερασμάτων στα οποία καταλήγουμε, αναδεικνύεται αναμφισβήτητα η σπουδαιότητα και η υπεροχή του πυριτίου ως υλικού κατασκευής. Για το λόγο αυτό, το επόμενο κεφάλαιο αφιερώνεται αποκλειστικά στην τεχνολογία πυριτίου και των εφαρμογών της σε διάφορους τομείς.

3

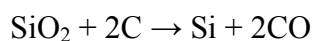
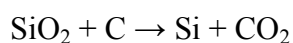
Τεχνολογία Πυριτίου

3.1 Εισαγωγή

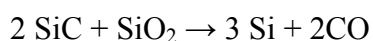
Το πυρίτιο (Silicium) είναι το στοιχείο με χημικό σύμβολο **Si**, ατομικό αριθμό 14 και ατομική μάζα 28,0855 amu. Είναι ένα μεταλλοειδές που ανήκει στην ομάδα IV^A του περιοδικού πίνακα μαζί με τον άνθρακα, το γερμάνιο, τον κασσίτερο και το μόλυβδο. Αυτό σημαίνει ότι έχει τέσσερα ηλεκτρόνια στην εξωτερική του στοιβάδα και είναι τετρασθενές και ηλεκτροθετικότερο από τον άνθρακα. Είναι το όγδοο (8^ο) κατά σειρά αφθονίας μάζας στοιχείο στο σύμπαν και δεύτερο στο φλοιό της Γης, αποτελώντας συγκεκριμένα το 25,7% της μάζας του, όπου όμως σπάνια βρίσκεται σε ελεύθερη στοιχειακή κατάσταση.

Το πυρίτιο παρασκευάστηκε για πρώτη φορά από τον Davy το 1800, ο οποίος, όμως, δεν το ταυτοποίησε ως χημικό στοιχείο. Ακολουθώντας τις εργασίες των Thenard και Gay-Lussac (1811), ο Σουηδός χημικός Berzelius παρασκεύασε άμορφο πυρίτιο συνθερμαίνοντας κάλιο με τετραφθοριούχο πυρίτιο.

Σήμερα παρασκευάζεται βιομηχανικά σε ηλεκτρικό κλίβανο με συνθέρμανση χαλαζία και μεταλλουργικού άνθρακα σε θερμοκρασία περίπου 2500°C:



Κατά τη διαδικασία παρασκευής στο κατώτερο σημείο του κλιβάνου συλλέγεται σε υγρή μορφή και καθαρότητα περίπου 98%, λόγω της αντίδρασής του με τον άνθρακα, με τον οποίο σχηματίζει το καρβίδιο του πυριτίου (carborundum), ένα από τα σκληρότερα υλικά στη φύση (σκληρότητα 9,5 στην κλίμακα Mohs). Για την παρασκευή του σε απόλυτα καθαρή μορφή, το συλλεγέν μίγμα ξαναθερμαίνεται στον κλίβανο με χαλαζία:

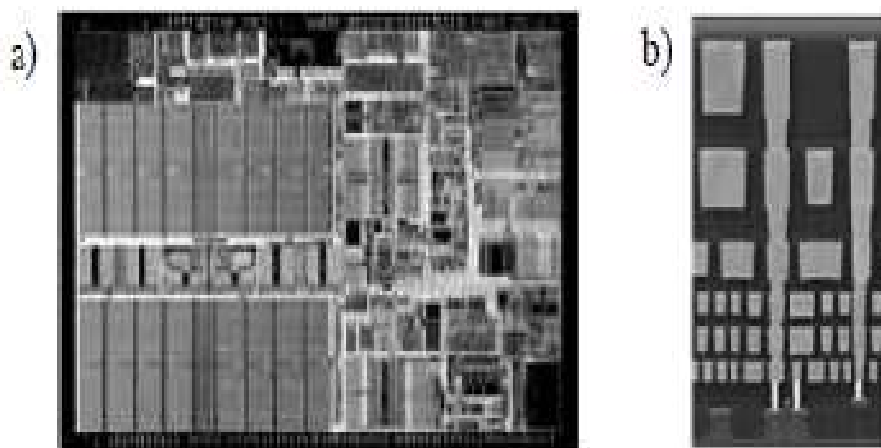


Το πυρίτιο συναντάται σε δύο αλλοτροπικές μορφές: Μια άμορφη και μια κρυσταλλική. Το κρυσταλλικό πυρίτιο έχει μεταλλική λάμψη, είναι σκληρό και έχει σκούρο γκρι χρώμα. Είναι στερεό σε θερμοκρασία δωματίου και δεν είναι ούτε ελατό ούτε όλκιμο. Είναι ημιαγωγός και την ιδιότητα αυτή διατηρεί ακόμη και σε σχετικά υψηλές θερμοκρασίες. Δεν είναι καλός αγωγός της θερμότητας.

Το καθαρό Πυρίτιο είναι στερεό σε θερμοκρασία δωματίου και χρησιμοποιείται ευρέως στους ημιαγωγούς, καθώς παραμένει ημιαγωγός σε υψηλές θερμοκρασίες, σε αντίθεση με το γερμάνιο, και επειδή τα οξειδιά του υφίστανται επεξεργασία εύκολα σε κλίβανο και σχηματίζουν καλύτερες διεπιφάνειες ημιαγωγού/διηλεκτρικού από σχεδόν όλους τους άλλους συνδυασμούς στοιχείων [35].

Τι καθιστά όμως το πυρίτιο τόσο ξεχωριστό ; Μέχρι τώρα ήταν ο χαρακτήρας ημιαγωγού του. Το μονο-κρυσταλλικό πυρίτιο είναι ημιαγωγός εκ φύσεως, αλλά με οξείδωση ή ενίσχυση με άτομα πρόσμειξης (συνήθως βόριο ή φωσφόρος), μπορεί κανείς να αλλάξει ριζικά τις ηλεκτρικές του ιδιότητες και ιδίως την αντίστασή του. Η ποσότητα και ο τύπος των ατόμων προσμείξεως (n ή p-τύπου) καθορίζει την ποσότητα και τον τύπο των ελεύθερων φορέων (ηλεκτρονίων ή οπών) που οδηγούν ηλεκτρικά φορτία στο πυρίτιο. Υπό την επίδραση ενός ηλεκτρικού πεδίου, η έλλειψη ηλεκτρονίων, δηλαδή οι οπές, μπορούν να οδηγήσουν τα φορτία εξίσου καλά με το πλεόνασμα ηλεκτρονίων. Σε μια τεχνολογία η οποία ονομάζεται Μικροηλεκτρονική Πυριτίου (Silicon Microelectronics) η ικανότητα ελέγχου της ενίσχυσης με άτομα πρόσμειξης, επιτρέπει το σχηματισμό τρανζίστορ, διόδων και αντιστάσεων. Συνδυάζοντας αυτά τα θεμελιώδη δομικά στοιχεία με διάφορους τρόπους , είναι

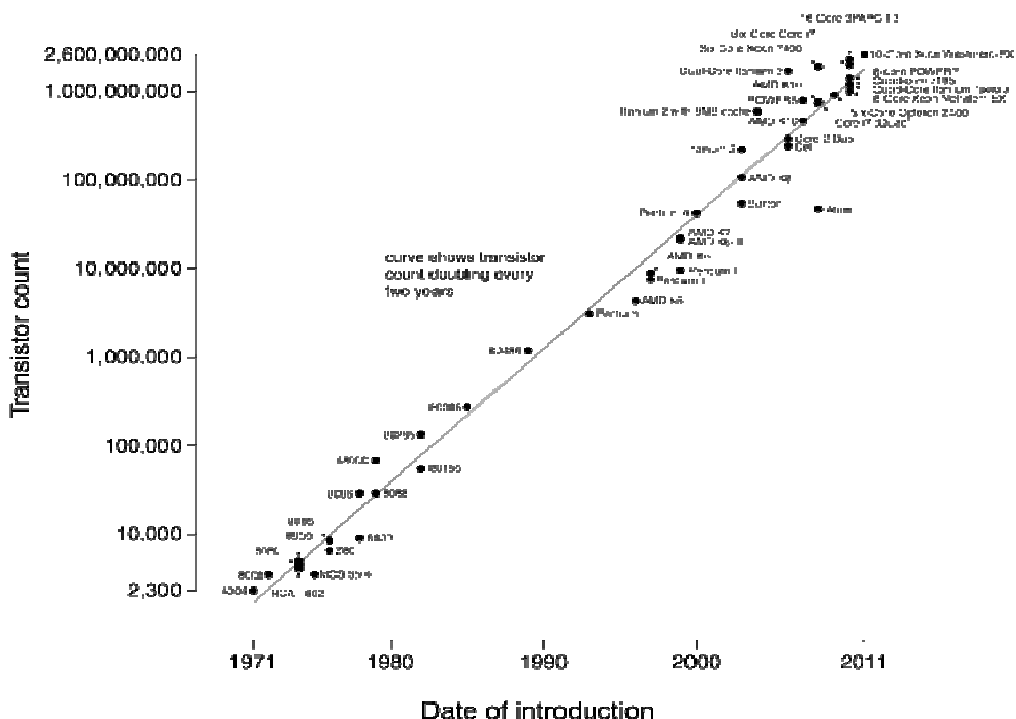
δυνατόν να υλοποιηθούν ολοκληρωμένα κυκλώματα (ICs), τα λειτουργικά μέρη των μικρο-chip πυριτίου που υπάρχουν μέσα σε σχεδόν κάθε μοντέρνο ηλεκτρονικό προϊόν (εικόνα 3.1) [34]



Εικόνα 3.1 - Μικροηλεκτρονικά τεχνολογίας CMOS 0.13µm (a) chip επεξεργαστή Pentium3 και (b) μεγεθυμένη διατομή ενός chip με έξι μεταλλικά τμήματα [34]

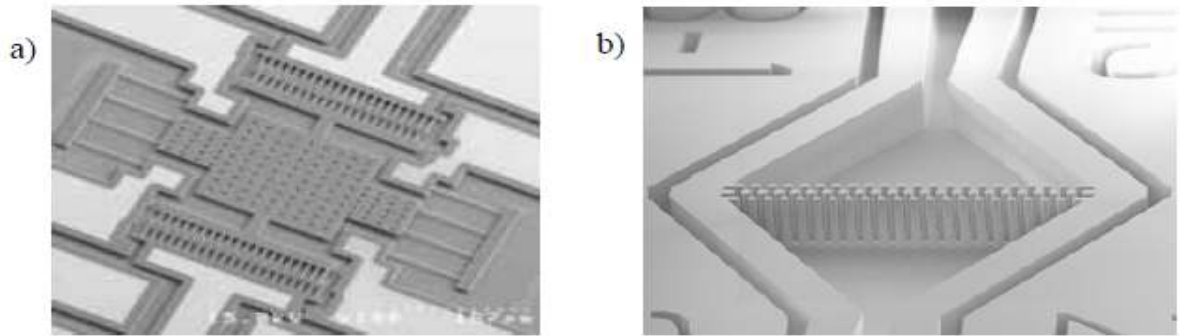
Όπως προβλέφθηκε από τον Gordon Moore το 1965 [36] και φαίνεται και στην εικόνα 3.2, το πλήθος των τρανζίστορ σ' ένα μοναδικό chip IC (ολοκληρωμένου κυκλώματος) έχει αυξηθεί εκθετικά και σήμερα είναι πάνω από ένα δισεκατομμύριο. Ταυτόχρονα το ελάχιστο πλάτος γραμμής έχει μειωθεί εκθετικά και τώρα είναι 0,13 µm. Υπάρχουν 3 βασικές παραλλαγές της τεχνολογίας IC, που ονομάζονται διπολική τεχνολογία, τεχνολογία συμπληρωματικού ημιαγωγού μεταλλικού οξειδίου (CMOS) και ο συνδυασμός τους (BiCMOS). Μια επιπλέον πρόσφατη παραλλαγή είναι η χρήση πυριτίου-επί-μονωτικού (SOI), αντί για υπόστρωμα απλού πυριτίου. Η χρήση του SOI μπορεί να αυξήσει την ταχύτητα και να μειώσει την κατανάλωση ενέργειας των IC chips. Συνολικά είχε προβλεφθεί ότι οι πωλήσεις της βιομηχανίας μικροηλεκτρονικής θα αυξάνονταν από \$163 δις το 2003 σε \$219 δις το 2006. Τουλάχιστον μέχρι τότε, η μικροηλεκτρονική πυριτίου ήταν η κύρια τεχνολογία-οδηγός της εποχής του πυριτίου.

Microprocessor Transistor Counts 1971-2011 & Moore's Law



Εικόνα 3.2- Πλήθος των τρανζίστορ σε ένα chip πυριτίου ως συνάρτηση του χρόνου από το 1971 [37].

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, τα μηχανικά χαρακτηριστικά του πυριτίου έχουν δοκιμαστεί σε διάφορες εφαρμογές. Το πυρίτιο είναι ταυτόχρονα ανθεκτικό, σκληρό και άκαμπτο υλικό. Έτσι, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαμορφώσει τόσο στατικές όσο και κινούμενες δομές με πολύ μικρό μέγεθος και με εξαιρετική αντοχή. Συνολικά, η τεχνολογία που περιλαμβάνει την υλοποίηση μικρού μεγέθους δεσμών, μεμβρανών, ελατηρίων, αντηχείων (εικόνα 3.3), microfluidic καναλιών (εικόνα 3.3b), μικρο-κινητήρων κλπ με πυρίτιο, ονομάζεται Μικρομηχανική Πυριτίου και είναι επίσης γνωστή ως τεχνολογία μικρο-ηλεκτρο-μηχανικού συστήματος (MEMS) πυριτίου. Έχει αναπτυχθεί γρήγορα και παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση του μεγέθους και του κόστους πολυάριθμων προϊόντων, όπως ταλαντωτών, μικροφώνων, κινητών τηλεφώνων, ραδιοφώνων, σαρωτών, εκτυπωτών, αδρανειακών αισθητήρων και διαγνωστικού εξοπλισμού για την υγειονομική περίθαλψη.

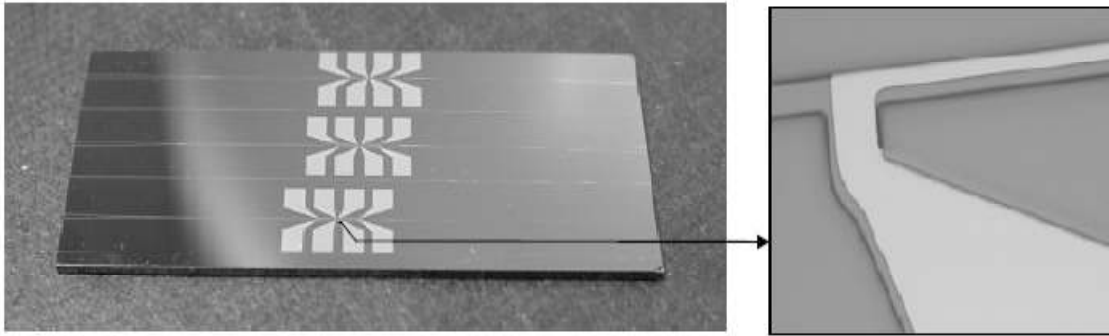


Εικόνα 3.3- Μικρομηχανικά chips πυριτίου

a. SiC μικροσυντονιστής σε πυρίτιο

b. Microfluidic φίλτρο σωματιδίων (βάθος χάραξης ~0,5 mm) [34]

Ο τρίτος και μέχρι τώρα τελευταίος τομέας της τεχνολογίας πυριτίου ονομάζεται Μικροφωτική Πυριτίου. Περιλαμβάνει την υλοποίηση οπτικών λειτουργιών των chip πυριτίου (εικόνα 3.4) και έχει μελετηθεί ενεργά από τις αρχές του 1990. Μεγάλη πρόοδος έχει σημειωθεί, αλλά οι ερευνητικές προσπάθειες είναι μικρότερες σε σχέση με τη Μικρομηχανική Πυριτίου και αμελητέες σε σχέση με τη Μικροηλεκτρονική Πυριτίου. Έτσι, η Μικροφωτική Πυριτίου είναι ακόμα στα σπάργα και υπάρχουν πολλές τεχνικές προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν. Η πρόσφατη εξέλιξη έχει συντελεστεί πολύ γρήγορα, γεγονός που ενθαρρύνει την προοπτική να επιλυθούν τα παραμένοντα προβλήματα και να εμπορευματοποιηθεί η συγκεκριμένη τεχνολογία σε ευρύτερη κλίμακα. Αυτό καθιστά τη Μικροφωτική Πυριτίου ως ένα πολύ ελκυστικό αντικείμενο έρευνας.



Εικόνα 3.4- Ένα απλό chip μικροφωτονικής πυριτίου ($\sim 30 \times 12 \text{ mm}^2$) που περιλαμβάνει τρεις θερμοστατικούς διακόπτες 2×2 και thin-film λεπτομέρεια θερμοστάτη πάνω από κυματοδηγό πυριτίου[34]

Η επιτυχία του πυριτίου δεν οφείλεται μόνο στα χαρακτηριστικά του, αλλά και στο συνδυασμό της διαθεσιμότητας, του κόστους, της δυνατότητας επεξεργασίας και της συμβατότητας με άλλα υλικά. Το ακατέργαστο πυρίτιο μπορεί εύκολα να εξαχθεί από άμμο πυριτίου, η οποία είναι άμεσα διαθέσιμη σε όλο τον πλανήτη μας.

Ο επιθυμητός τύπος και η ποσότητα της ενίσχυσης μπορεί να επιτευχθεί με ακρίβεια προσθέτοντας προσμείξεις όπως φωσφόρο και βάριο μέσα στο λιωμένο πυρίτιο. Η ψυγμένη ράβδος πυριτίου μπορεί να κοπεί και να στιλβωθεί σε πλακίδια (wafers) που αποτελούν τα υποστρώματα για περαιτέρω επεξεργασία. Τα τυπικά πλακίδια έχουν 0,5-0,8 mm πάχος και 100-400 mm διάμετρο. Η υλοποίηση των μικροηλεκτρονικών, μικρομηχανικών και μικροφωτονικών τμημάτων των πλακιδίων πυριτίου πραγματοποιείται συνήθως σε συνθήκες «καθαρού δωματίου», δηλαδή σε μια εξαιρετικά καθαρή εγκατάσταση. Τυπικά βήματα επεξεργασίας είναι η εναπόθεση των μεταλλικών και διηλεκτρικών thin films, ο λιθογραφικός σχεδιασμός των φωτοευαίσθητων στρωμάτων αντίστασης, η εμφύτευση ιόντων, η διάχυση των ατόμων πρόσμειξης σε πυρίτιο, η θερμική οξειδωση του πυριτίου για παραγωγή διοξειδίου του πυριτίου (SiO_2), ο υγρός καθαρισμός με υγρά χημικά και η στεγνή χαρακτηριστική με βομβαρδισμό ιόντων. Η δύναμη της τεχνολογίας πυριτίου είναι ότι χρησιμοποιούνται τυποποιημένες διαδικασίες και εργαλεία για την κατασκευή chip πολυάριθμων εφαρμογών σε πολύ μεγάλες ποσότητες και με άριστη απόδοση. Οι

τεράστιες προσπάθειες έρευνας και ανάπτυξης που πραγματοποιούνται κατά τα τελευταία 50 χρόνια, έχουν καταστήσει τη Μικροηλεκτρονική μια ώριμη, αξιόπιστη και οικονομικά αποτελεσματική τεχνολογία, που δεν έχει αμφισβητηθεί από καμία άλλη τεχνολογία. Η συνεχής πρόοδος και η πρόσφατη πορεία των ολοκληρωμένων κυκλωμάτων, δείχνουν ότι αυτή η κατάσταση θα παραμείνει για τουλάχιστον 2 δεκαετίες ακόμα [34].

Η ανάπτυξη της Μικρομηχανικής και της Μικροφωτονικής πυριτίου έχει το σαφές πλεονέκτημα και δικαιολογία ότι μπορεί να χρησιμοποιήσει μια ώριμη τεχνολογία κατασκευής μικροηλεκτρονικών ως πλατφόρμα. Μπορεί επιπλέον να παρατείνει την Εποχή Πυριτίου, προσφέροντας νέες λύσεις με βάση το πυρίτιο για διάφορες μη-ηλεκτρονικές εφαρμογές, αλλά και δίνοντας τη μοναδική ευκαιρία για τη Μικροηλεκτρονική, τη Μικρομηχανική και τη Μικροφωτονική, της μονολιθικής ολοκλήρωσης σε ένα μοναδικό chip. Κάποια παραδείγματα ελκυστικών τεχνολογιών μονολιθικής ολοκλήρωσης είναι: 1) το οπτικό ρολόι, όπου η σηματοδότηση και οι υπολογισμοί γίνονται με ένα μοναδικό chip πυριτίου, 2) η ολοκλήρωση των IC για την υποστήριξη των μικροφωτονικών και 3) των μικρομηχανικών τμημάτων και 4) η ολοκλήρωση των οπτικών κυματοδηγών ή των ηλεκτρονικών στοιχείων ελέγχου με microfluidic κανάλια για οπτική ανάγνωση, η οποία θα μελετηθεί αναλυτικότερα στο τελευταίο κεφάλαιο.[34]

3.2 Μικροφωτονική Πυριτίου

Η Μικροφωτονική πυριτίου είναι μια τεχνολογία που περιλαμβάνει παραγωγή, αγωγή, επεξεργασία και ανίχνευση του φωτός σε μικροκλίμακα. Τα ηλεκτρόνια και τα φωτόνια είναι τα βασικά στοιχεία της ηλεκτρικής ενέργειας και του φωτός, οπότε η τεχνολογία αυτή είναι και το οπτικό αντίστοιχο της Μικροηλεκτρονικής πυριτίου. Τα ηλεκτρόνια διαδίδονται κατά μήκος περιοχών υψηλής ηλεκτρικής αγωγιμότητας, ενώ τα φωτόνια διαδίδονται κατά μήκος περιοχών υψηλού δείκτη διάθλασης. Στη Μικροφωτονική πυριτίου οι οπτικοί κυματοδηγοί αντιστοιχούν σε ηλεκτρικά καλώδια, καθώς διαδίδουν το κύμα φωτός από ένα μέρος σε άλλο. Ομοίως, τα

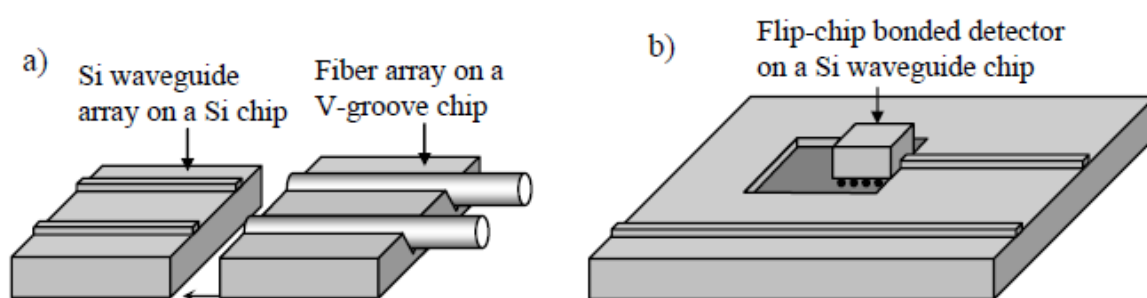
φωτονικά ολοκληρωμένα κυκλώματα (Photonic Integrated Circuits – PICs) αντιστοιχούν σε ηλεκτρικά ολοκληρωμένα κυκλώματα (ICs). Μερικά από τα παθητικά δομικά στοιχεία των PICs είναι οι οπτικοί ζεύκτες, οι διαχωριστές (splitters), τα φίλτρα μήκους κύματος και οι πολυπλέκτες μήκους κύματος. Τα οπτο-ηλεκτρονικά στοιχεία, όπως lasers, δίοδοι εκπομπής φωτός (LEDs), ανιχνευτές, διακόπτες και διαμορφωτές, λειτουργούν ως γέφυρες μεταξύ των οπτικών και των ηλεκτρονικών σημάτων.

Οι οπτικοί μετασηματιστές μπορούν να προωθήσουν εξασθενημένα οπτικά σήματα και επομένως να αντισταθμίσουν τις απώλειες που σχετίζονται με τα μη ιδανικά συστήματα και τους διαίρετες ισχύος. Αν τα οπτικά τρανζίστορ, οι μετατροπείς μήκους κύματος και άλλα πλήρως οπτικά στοιχεία που βασίζονται σε μη γραμμικά φαινόμενα εμπορευματοποιηθούν με επιτυχία, μπορούν να επιτρέψουν εξαιρετικά γρήγορη οπτική πληροφόρηση και πλήρως οπτικά δίκτυα μεταγωγής πακέτου με οπτικές ίνες.

Για να υφίσταται ο όρος Μικροφωτονική πυριτίου, πρέπει να υλοποιηθούν ορισμένα βασικά στοιχεία πάνω σε υπόστρωμα πυριτίου. Η απευθείας κατασκευή των διαφόρων στοιχείων πάνω σε ένα κοινό υπόστρωμα πυριτίου ονομάζεται μονολιθική ολοκλήρωση. Αντιστοίχως, η επισύναψη ξεχωριστών στοιχείων (ινών, chip κλπ) σε συσκευές πυριτίου ονομάζεται υβριδική ολοκλήρωση. Σήμερα, οι γρήγοροι μετατροπείς, οι πηγές φωτός, οι ενισχυτές, οι ανιχνευτές και τα περισσότερα άλλα οπτο-ηλεκτρονικά στοιχεία μπορούν να γίνουν πιο αποτελεσματικά και με χαμηλό κόστος, χρησιμοποιώντας άλλα υλικά όπως lithium niobate ή III –V συμπαγείς ημιαγωγούς. Κατά συνέπεια η ολοκλήρωσή τους με PICs πυριτίου είναι προς το παρόν πιο εύκολη με υβριδικές μεθόδους.

Κατά την υβριδική ολοκλήρωση των οπτικών ινών πάνω στα chip πυριτίου, η οπτική σύζευξη μεταξύ των οπτικών υπο-στοιχείων είναι ιδιαίτερης σημασίας, ειδικά όταν πρόκειται για μονορυθμικά (SM) οπτικά συστήματα. Τα SM οπτικά συστήματα είναι πολύ πιο ευαίσθητα σε αποκλίσεις απ' ό,τι τα ηλεκτρονικά. Οι εγκάρσιες και γωνιακές

αποκλίσεις μεταξύ δύο SM υπο-στοιχείων θα πρέπει να διατηρούνται κατά προτίμηση κάτω από $1\mu\text{m}$ και 1° αντίστοιχα. Στα SM υβριδικά προϊόντα, η απαιτητική εργασία συναρμολόγησης υπερκεράζει το συνολικό κόστος και περιορίζει την εμπορευματοποίηση. Ως εκ τούτου, η μαζική παραγωγή θα πρέπει να βασίζεται σε παθητική ή αυτοματοποιημένη ευθυγράμμιση ή σε μονολιθική ολοκλήρωση. Σε κάποιες εφαρμογές, όπως σε διασυνδέσεις μικρής εμβέλειας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και πολυρυθμικά (MM) οπτικά συστήματα. Παραδείγματα υβριδικής ολοκλήρωσης παρουσιάζονται στην εικόνα 3.5.



Εικόνα 3.5 - Παραδείγματα οπτικής υβριδικής ολοκλήρωσης σε πυρίτιο [34]

a. Σύνδεση ινών σε μια συστοιχία κυματοδηγών πυριτίου και

b. Ανιχνευτής flip-chip συνδεδεμένος σε ένα chip πυριτίου

Η Μικροηλεκτρονική και η Μικρομηχανική πυριτίου δε βασίζονται μόνο στο πυρίτιο, αλλά περιλαμβάνουν επίσης και πολλά άλλα υλικά, όπως διάφορα μέταλλα και διηλεκτρικά. Αντιστοίχως, η κατασκευή και μονολιθική ολοκλήρωση φωτονικών στοιχείων σε πυρίτιο, δεν απαιτεί τα στοιχεία να είναι κατασκευασμένα μόνο από πυρίτιο, αλλά μπορεί επίσης να είναι κατασκευασμένα από υλικά συμβατά με πυρίτιο που προστίθενται πάνω σε πλακίδια πυριτίου. Το υπόλοιπο αυτού του κεφαλαίου περιγράφει σύντομα τις κύριες τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή φωτονικών συσκευών και για μονολιθική ολοκλήρωση πάνω σε υποστρώματα πυριτίου.

Οι κυματοδηγοί μπορούν να κατασκευαστούν από το ίδιο το πυρίτιο, χρησιμοποιώντας για παράδειγμα τη SOI τεχνολογία κυματοδηγού ή διαφορετικά στρώματα ενισχυμένου πυριτίου. Ακόμα και στην περίπτωση των SOI κυματοδηγών, ο πυρήνας πυριτίου (δείκτης διάθλασης $n = n_{si} \approx 3.5$) συνήθως περιβάλλεται από άλλα υλικά όπως θερμικό άζωτο (TOX, SiO_2 , $n \approx 1.5$). Αρκετοί τύποι των πολυσυζητημένων γυάλινων κυματοδηγών έχουν επίσης κατασκευαστεί με υποστρώματα πυριτίου και γυαλιού ενισχύοντας το SiO_2 με υλικά πρόσμειξης όπως As, B, Ge, N, P, Ti ή συνδυασμούς τους. Παραδείγματα άλλων υλικών κυματοδηγών που είναι συμβατά με το πυρίτιο είναι για παράδειγμα το νιτρίδιο του πυριτίου (Si_3N_4 , $n \approx 2$) και τα πολυμερή. Διαφορετικά υλικά κυματοδηγών ενδείκνυνται για διαφορετικές εφαρμογές και μήκη κύματος, καθώς το κάθε υλικό έχει τα δικά του πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

Η υλοποίηση των φωτεινών πηγών και των οπτικών ενισχυτών πάνω σε υποστρώματα πυριτίου έχει διερευνηθεί χρησιμοποιώντας μαζικό πυρίτιο (μήκος κύματος $\lambda < 1250\text{nm}$) υφιστάμενο σε επιφάνεια, νανο-κρυστάλλους πυριτίου ($\lambda < 1200\text{nm}$), ερβιο-ενισχυμένο πυρίτιο ή SiO_x ($\lambda \approx 1550\text{nm}$), ο συνδυασμός νανο-κρυστάλλων ερβίου (Er) και πυριτίου (Si) ($\lambda \approx 1550\text{nm}$), Si/ SiGe δομές κβαντικού καταρράκτη ($\lambda = 7\mu\text{m}$), σκέδαση Raman ($\lambda = 1550\text{nm}$) και οργανικά υλικά (λ έως 1550nm). Πολλές σημαντικές ανακαλύψεις έχουν γίνει κατά τα τελευταία χρόνια και οι νανο-κρυστάλλοι έχουν επιδείξει ακόμα και εξαναγκασμένη εκπομπή, απαραίτητη για laser πυριτίου. Μετατροπή του μήκους κύματος έχει επίσης παρουσιαστεί σε πυρίτιο, χρησιμοποιώντας σκέδαση Raman. Παρά τα υποσχόμενα αποτελέσματα της γενιάς που βασίζονται στο πυρίτιο, η ενίσχυση και η μετατροπή του μήκους κύματος του φωτός παραμένουν ακόμα οι μεγαλύτερες προκλήσεις για τη Μικροφωτονική πυριτίου. Ειδικά για μήκη κύματος γύρω στα 1550nm , ένας αποτελεσματικός και αξιόπιστος πομπός πρέπει ακόμα να αναπτυχθεί [34].

Οι βασισμένοι σε πυρίτιο φωτοανιχνευτές έχουν επίσης μελετηθεί χρησιμοποιώντας διαφορετικές προσεγγίσεις. Ανιχνευτές για ορατά μήκη κύματος μπορούν να

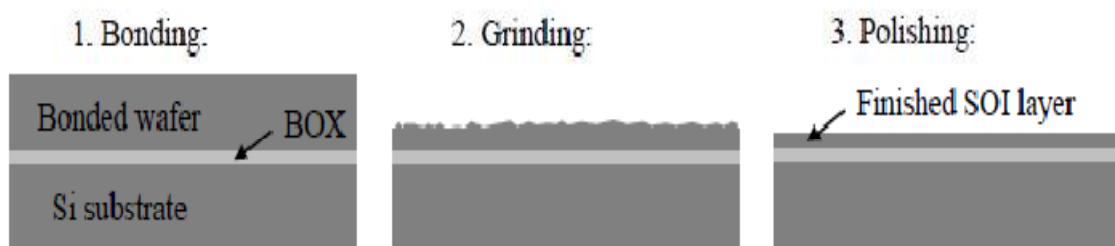
κατασκευαστούν από πυρίτιο χρησιμοποιώντας τυποποιημένες διπολικές και BiCMOS διεργασίες ή χρησιμοποιώντας τροποποιημένες διεργασίες. Γρήγορη λειτουργία (>2Gb/s) έχει επιδειχτεί με καλή ανταπόκριση (0.11 A/W) και χαμηλή τάση (2V). Μια πιθανή μαζική αγορά για τους φωτοανιχνευτές πυριτίου στο ορατό μήκος κύματος είναι οι μονάδες οπτικού δίσκου. Για τους εγγείς-υπέρυθρους (IR) ανιχνευτές που λειτουργούν για παράδειγμα με $\lambda=1300-1500$ nm, το υλικό της επιλογής είναι επιταξιακό γερμάνιο σε πυρίτιο. Αντίθετα με το πυρίτιο, το Ge απορροφά το υπέρυθρο φως. Είναι επίσης συμβατό με την τεχνολογία πυριτίου, αν και ο κακός συνδυασμός δικτυακού πλέγματος κατά 4% μεταξύ του Si και του Ge εμποδίζει κάπως τη μονολιθική τους ολοκλήρωση. Για την κατασκευή των φωτοανιχνευτών σε πυρίτιο, το γερμάνιο έχει εισαχθεί ως λεπτά στρώματα Ge, Si/SiGe πλέγματα και ως «νησιά» Ge. Κάποια μέτρια αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί από Er – ενισχυμένους SOI ανιχνευτές μήκους κύματος $\lambda \approx 1550$ nm. Τα τελευταία αποτελέσματα με Ge σε $\lambda = 1550$ nm έχουν επιδείξει γρήγορη λειτουργία (>2Gb/s), καλή απόκριση (0.75 A/W) και χαμηλή τάση (<1V) , καθιστώντας έτσι τους μονολιθικούς κοντά σε IR ανιχνευτές σε πυρίτιο ήδη ανταγωνιστικούς με υβριδικές λύσεις [34].

3.3 Τεχνολογία πυριτίου-επί-μονωτικού (SOI) κυματοδηγού

Στη Μικροφωτονική πυριτίου, το πυρίτιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο ως υπόστρωμα, αλλά και ως υλικό του πυρήνα κυματοδηγού. Ο πιο απλός τρόπος είναι με τη χρησιμοποίηση πλακιδίων πυριτίου-επί-μονωτικού. Αυτό περιλαμβάνει συνήθως ένα λεπτό στρώμα SOI μονο-κρυσταλλικού πυριτίου στην κορυφή ενός υποστρώματος πυριτίου, με ένα λεπτό στρώμα οξειδίου (BO_x , SiO_2) ανάμεσά τους. Τα SOI πλακίδια χρησιμοποιούνται στη Μικροηλεκτρονική και Μικρομηχανική, αν και η καλύτερη δυνατή αντίσταση και το πάχος του στρώματος SOI, καθώς και το βέλτιστο πάχος του BO_x , συνήθως διαφέρουν από εφαρμογή σε εφαρμογή.

Υπάρχουν τέσσερις βασικές παραλλαγές στην κατασκευή των εμπορικών SOI πλακιδίων. Τα αποκαλούμενα SIMOX (διαχωρισμός με εμφύτευση οξυγόνου)

πλακίδια βασίζονται στην εμφύτευση οξυγόνου μέσα σε απλά πλακίδια πυριτίου. Έχουν πάχος SOI και $BO_x < 500\text{nm}$. Αυτό περιορίζει τη δυνατότητα εφαρμογής τους στη Μικροφωτονική, παρόλο που χρησιμοποιούνται ευρέως στη μικροηλεκτρονική. Κατά τη λεγόμενη “Smart Cut” διαδικασία, τα ιόντα υδρογόνου εμφυτεύονται σε ένα απλό πλακίδιο πυριτίου, το οποίο εμφυτεύεται στη συνέχεια σε ένα άλλο απλό πλακίδιο πυριτίου. Το σχηματιζόμενο στρώμα «φερμουάρ» βοηθά στη μεταφορά ενός λεπτού στρώματος πυριτίου σε ένα άλλο πλακίδιο. Τα προκύπτοντα στρώματα SOI και BO_x έχουν καλό πάχος ανομοιομορφιών και πάχος 1,5 και 3 μm αντίστοιχα. Το πάχος του SOI κατά τη “Smart Cut” διαδικασία και στα SIMOX πλακίδια, μπορεί να αυξηθεί χρησιμοποιώντας επιταξία. Τα πλακίδια επιταξιακού στρώματος μεταφοράς κατασκευάζονται με τη χρήση προβολής νερού υψηλής πίεσης, ώστε να διαχωριστεί ένα επιταξιακό στρώμα πυριτίου από το πρωτότυπο υπόστρωμά του. Αυτό παρέχει καλή ανομοιομορφία για διάφορα πάχη SOI και BO_x . Επί του παρόντος, τα ELTRAN πλακίδια είναι διαθέσιμα μόνο για 300mm πλακίδια. Τα BESOI πλακίδια κατασκευάζονται συνδέοντας ένα πλακίδιο πυριτίου σε ένα οξειδωμένο πλακίδιο πυριτίου και με χημικο-μηχανική λέπτυνση στο επιθυμητό πάχος SOI, όπως φαίνεται στο εικόνα 3.6. Είναι σχετικά φθηνά και ταιριάζουν καλά με παχείς, μικρών απολειών κυματοδηγούς. Η ανομοιογένεια στο πάχος του SOI είναι συνήθως 0,51 μm , που είναι και ο κύριος περιορισμός για τα BESOI. Κάτω από περίπου 5 μm πάχος, η σχετική διακύμανση πάχους γίνεται απαράδεκτα υψηλή για πολλές οπτικές εφαρμογές.



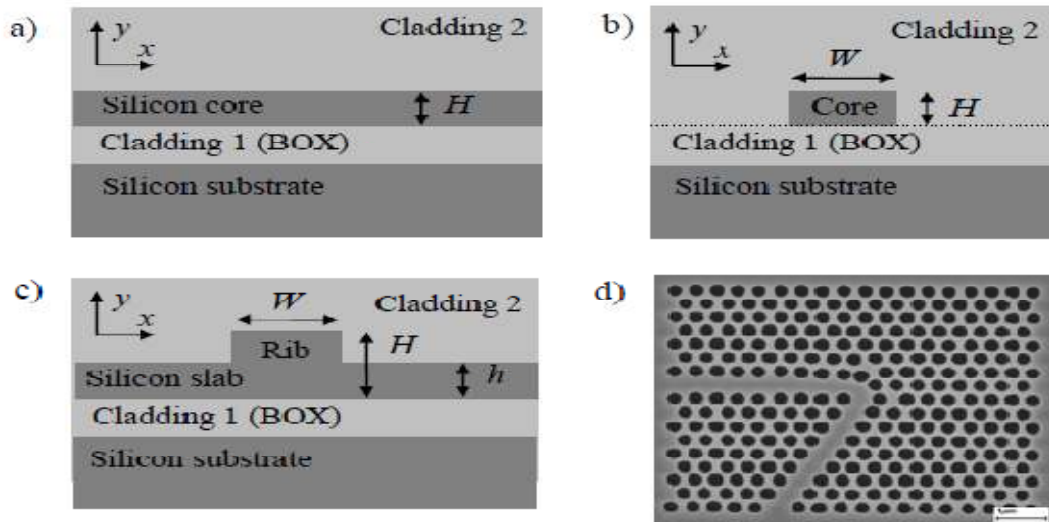
Εικόνα 3.6 - Κατασκευή ενός BESOI πλακιδίου (οι διαστάσεις δεν είναι σε κλίμακα)[34]

Παρά τον προφανώς αδιαφανή του χαρακτήρα στα ορατά μήκη κύματος από 200 έως 700 nm, το πυρίτιο είναι εξαιρετικά διαφανές σε μια περιοχή κοντά στα IR (υπέρυθρα) μήκη κύματος, από 1.2 έως σχεδόν 7μm. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τις επικοινωνίες μέσω οπτικών ινών που πραγματοποιούνται συνήθως μεταξύ 1.3 και 1.7μm και ειδικά σε μήκος κύματος $\lambda \approx 1.55\mu\text{m}$. Οι πηγές φωτός, οι κυματοδηγοί, οι ρυθμιστές, οι ανιχνευτές κ.ά πρέπει να λειτουργούν όλοι φυσικά στο ίδιο μήκος κύματος. Ως εκ τούτου, η συνεχιζόμενη ανάπτυξη αποτελεσματικών, βασισμένων σε πυρίτιο πηγών φωτός και ανιχνευτών στο φάσμα 1.3-1.7 μm, είναι ιδιαίτερα σημαντική για την τεχνολογία SOI κυματοδηγών.

Η διάδοση του φωτός σε κυματοδηγό πυριτίου βασίζεται στη συνολική εσωτερική αντανάκλαση (TIR) στα εξωτερικά όρια του πυρήνα πυριτίου. Ο πυρήνας ($n_{\text{si}} = 3.5$) συνήθως περιβάλλεται από SiO₂ ($n_o \approx 1.5$) ή αέρα ($n_o \approx 1$). Ως εκ τούτου, η διαφορά $\Delta n = 3.5 - 1.5$ είναι εκθετικά υψηλή συγκρινόμενη με άλλες τεχνολογίες κυματοδηγών και με οπτικές ίνες ($\Delta n < 0.01$).

Το στρώμα SOI ενεργεί και το ίδιο ως πλάκα κυματοδηγού (εικόνα 3.7a). Η υλοποίηση, ωστόσο, ενός PIC απαιτεί επίσης οριζόντιο περιορισμό, δηλαδή πραγματικά δισδιάστατη διατομή κυματοδηγού. Αν ο πυρήνας έχει τετραγωνική διατομή, θα πρέπει να είναι $0,35 \times 0,35 \mu\text{m}^2$ ή μικρότερη, ώστε να παρέχει μονορυθμική (single-mode) λειτουργία. Ένας ορθογώνιος πυρήνας (εικόνα 3.7b) μπορεί να είναι κάπως λεπτότερος και ευρύτερος ή το αντίστροφο. Τέτοιες SM λωρίδες κυματοδηγών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την υλοποίηση ιδιαίτερα μικρού μεγέθους PICs και έχουν παρουσιαστεί από διάφορους συγγραφείς στη βιβλιογραφία. Είναι δύσκολο, ωστόσο, να οδηγηθεί το φως μέσα σε τόσο μικρές δομές, ενώ παρουσιάζονται επίσης υψηλές απώλειες διασποράς, εξαιτίας της ευαισθησίας τους στην τραχύτητα επιφάνειας. Εναλλακτικά, η SM λειτουργία μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας δομή ράβδου. Ένας κυματοδηγός ράβδου SOI (γνωστός επίσης ως κυματοδηγός κορυφογραμμής SOI) φαίνεται στην εικόνα 3.7c. Οι κυματοδηγοί μεγάλης ράβδου προσφέρουν ικανοποιητική σύζευξη με SM ίνες. Ο

κύριος περιορισμός τους είναι η απαιτούμενη μεγάλη ακτίνα κάμψης που περιορίζει την κατασκευή μικρού μεγέθους PICs. Ο τέταρτος τύπος κυματοδηγού πυριτίου είναι ένας κυματοδηγός φωτονικού κρυστάλλου (PhC), που φαίνεται στην εικόνα 3.7d.



Εικόνα 4.7: Σχηματικές διατομές (a-c) τριών βασικών κυματοδηγών SOI και οι χρησιμοποιούμενες μεταβλητές διαστάσεων [34]

- a. Μια πλάκα κυματοδηγού
- b. Ένας κυματοδηγός ταινίας
- c. Ένας κυματοδηγός πλευράς
- d. Κάτοψη ενός φωτονικού κρυσταλλικού κυματοδηγού που σχηματίζει κάμψη 120°

Για να εφαρμοστούν επιτυχώς κυματοδηγοί πυριτίου σε PICs, κάποιος πρέπει να είναι σε θέση να παρέχει τουλάχιστον κυματοδηγούς χαμηλού κόστους και κάποια παθητικά στοιχεία κυματοδηγού. Στη SOI τεχνολογία έχουν αναφερθεί χαμηλές απώλειες διάδοσης για MM πλάκες κυματοδηγού (0.15 ± 0.05 dB/cm για $\lambda = 1.3\mu\text{m}$), SM υγρά χαραγμένη πλάκα κυματοδηγού (< 0.1 dB/cm), και SM στεγνά χαραγμένη πλάκα κυματοδηγού (< 0.5 dB/cm). Ακόμα και για SM ταινίες κυματοδηγών με υπο-μικρομετρικές διαστάσεις, έχουν αναφερθεί απώλειες τόσο χαμηλές όσο 0.8 dB/cm [33]. Για την επίτευξη λειτουργικών PICs, συνήθως απαιτούνται στεγνά χαραγμένοι

κυματοδηγοί. Με τους SOI κυματοδηγούς, πολλά παθητικά δομικά στοιχεία των PICs έχουν επίσης επιδειχθεί. Κάποια παραδείγματα είναι οι οπτικοί ζεύκτες, οι διαχωριστές, τα φίλτρα μήκους κύματος και οι πολυπλέκτες μήκους κύματος. Η μονολιθική και η υβριδική ολοκλήρωση των στοιχείων του SOI κυματοδηγού με πηγές φωτός και ανιχνευτές έχει επίσης επιδειχθεί με επιτυχία.

Κάποια από τα απλούστερα οπτο-ηλεκτρονικά στοιχεία στα PICs είναι οι διακόπτες και οι ρυθμιστές που εναλλάσσουν την οπτική δύναμη εξόδου τους σύμφωνα με ηλεκτρικά σήματα ελέγχου. Βασίζονται είτε στην απορρόφηση είτε σε παρεμβολές. Η οπτική απορρόφηση του πυριτίου μπορεί να αυξηθεί εισάγοντας μεγάλη ποσότητα ελεύθερων φορτίων μέσα του. Με την ένεση ελεύθερου φορτίου (και εξάντληση) είναι δυνατό να συντονιστεί η διαφάνεια του πυριτίου και να διαμορφωθεί για παράδειγμα ένας οπτικός διαμορφωτής. Η οπτική ένταση μπορεί επίσης να ελεγχθεί χρησιμοποιώντας συμβολόμετρα, δηλαδή συνδυάζοντας δύο ή περισσότερες συνεκτικές δέσμες φωτός, ώστε η αμοιβαία διαφορά φάσης τους να καθορίζει την ένταση του φωτός παραγωγής. Η συμβολομετρική διαμόρφωση ή αλλαγή του πυριτίου απαιτεί ότι ο δείκτης διάθλασης του πυριτίου (n_{si}) μπορεί να συντονιστεί (ρυθμιστεί). Ο απλούστερος τρόπος που μπορεί να συμβεί αυτό είναι ζεσταίνοντας το πυρίτιο, διότι η θερμο-οπτική (T_0) σταθερά του πυριτίου είναι τόσο υψηλή όσο $1.86 \cdot 10^{-4} \text{ K}^{-1}$. Ένας άλλος τρόπος είναι να συντονιστεί ελαφρώς ο αριθμός των ελεύθερων φορέων. Αυτή η μέθοδος είναι πολύ πιο γρήγορη, αλλά πιο πολύπλοκη στην εφαρμογή. Περιορίζεται επίσης κατά κάποιο τρόπο από τις απώλειες απορρόφησης που αυξάνονται ραγδαία σαν συνάρτηση της πυκνότητας ελεύθερου φορτίου. Εντούτοις, χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα από την Intel για την παρουσίαση ενός διαμορφωτή 1GHz βασισμένου σε κυματοδηγούς πυριτίου.

Σε αντίθεση με τις κυλινδρικά συμμετρικές SM οπτικές ίνες, οι ασύμμετροι κυματοδηγοί πυριτίου έχουν συνήθως καθορισμένους άξονες πόλωσης με αναφορά στο chip πυριτίου, δηλαδή έναν κάθετο και ένα οριζόντιο άξονα. Όταν ένα στοιχείο κυματοδηγού πυριτίου συνδέεται με SM οπτικές ίνες εισόδου και εξόδου, θα πρέπει να λειτουργεί ιδανικά και στις δύο πολώσεις. Εντούτοις, η ασυμμετρία της γεωμετρίας και η πίεση μπορούν να οδηγήσουν σε διαφορετικές ταχύτητες διάδοσης

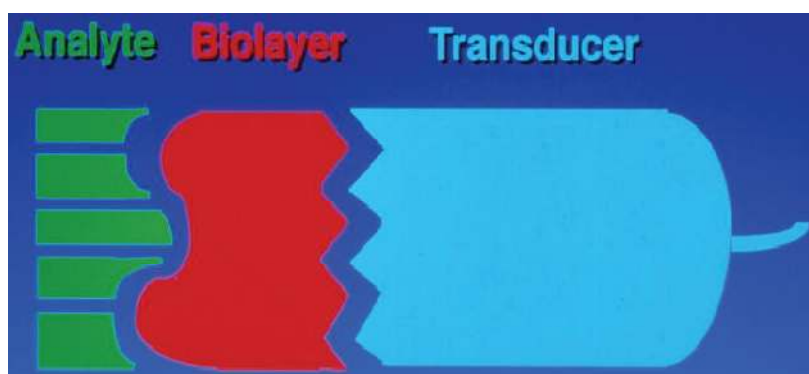
του φωτός για τους δύο άξονες πόλωσης. Η πόλωση που εξαρτάται από τις απώλειες και το φιλτράρισμα του μήκους κύματος μπορεί επίσης να αποτελέσει πρόβλημα. Έτσι, η εξάρτηση της πόλωσης από τα στοιχεία του κυματοδηγού πυριτίου θα πρέπει συνήθως να ελαχιστοποιηθεί. Παρόλα αυτά, σε κάποιες εφαρμογές, οι κυματοδηγοί πυριτίου συνδέονται με οπτικές ίνες που διατηρούν την πόλωσή τους κι έχουν καθορισμένους άξονες πόλωσης. Στη συνέχεια, η εξάρτηση από την πόλωση δεν αποτελεί συνήθως πρόβλημα. Αντίθετα, ο κυματοδηγός πυριτίου θα πρέπει να διατηρήσει στη συνέχεια το φως στην αρχική του κατάσταση πόλωσης, να έχει δηλαδή έναν αρκετά υψηλό ρυθμό απόσβεσης της πόλωσης (PXR). Οι άξονες πόλωσης των PM οπτικών ινών και οι κυματοδηγοί πυριτίου πρέπει να ευθυγραμμιστούν διαδοχικά με υψηλή ακρίβεια, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η cross-talk πόλωση στις διασταυρώσεις οπτικών ινών – κυματοδηγών [34].

4

Microfluidic εφαρμογές για βιοαισθητήρες

4.1 Εισαγωγή

Οι βιοαισθητήρες προσφέρουν προοπτικές για απλουστευμένες μετρήσεις σύνθετων βιοχημικών παραμέτρων που προορίζονται συνήθως για πολύπλοκες μετρήσεις στο εργαστήριο. Όπως είδαμε σε προηγούμενο κεφάλαιο, ένας βιοαισθητήρας αποτελείται από ένα βιολογικό στοιχείο αναγνώρισης, όπως ένζυμο ή αντίσωμα ή κύτταρο ως βιοϋποδοχέα, σε συνδυασμό με ένα μετατροπέα, για τη δημιουργία μιας ενιαίας μονάδας (εικόνα 4.1).



Εικόνα 4.1 – Σχηματικό διάγραμμα ενός βιοαισθητήρα

Ο τελευταίος χρησιμοποιείται για να καταγράψει κάποια φυσιοχημική αλλαγή που προκύπτει από την αντίδραση μεταξύ του βιοϋποδοχέα και του σύνθετου στοιχείου-στόχου. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους τρόπους, όπως μέσω μεταβολής της μάζας, του φορτίου στην επιφάνεια, της ροής ρεύματος ή των οπτικών ιδιοτήτων, όπως είδαμε στο κεφάλαιο 2. Οι βιοαισθητήρες, ως ιδιαίτερα διεισδυτικές και καταγραφικές συσκευές, προσφέρουν την απόλυτη ανάλυση, χωρίς ιδιαίτερη εργασία και κόπο. Η τρέχουσα ελκυστικότητά τους, ωστόσο, έγκειται στο γεγονός ότι

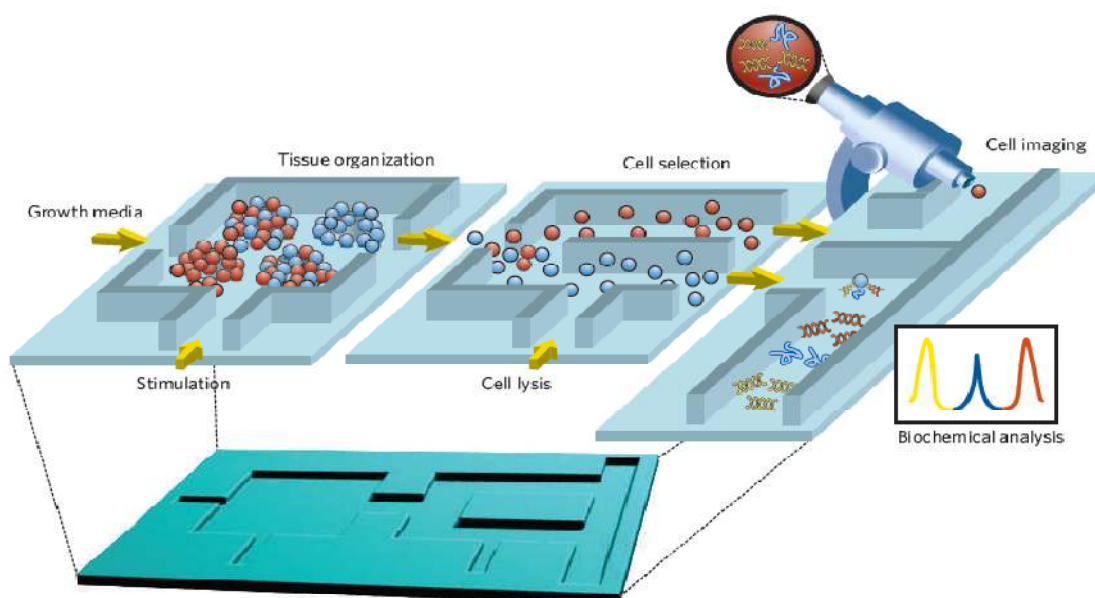
είναι επιδεκτικοί σε τεχνικές μικροκατασκευής και επομένως σε τεχνικές σμίκρυνσης και ολοκλήρωσης σε ένα μοναδικό chip (lab-on-a-chip) ή σε κλίμακα βιομηχανικής παραγωγής. Επιπλέον, έχουν την ικανότητα να παρέχουν άμεση ανίχνευση σε οπτικώς αδιαφανή βιολογικά δείγματα.

Για να είναι εφικτά όμως αυτά τα πλεονεκτήματα, πολλά εξαρτώνται από την προετοιμασία του δείγματος. Η ροή, η αραίωση, η σύνθεση του υπόβαθρου και η παρουσία παρεμβαλλόμενων συστατικών του δείγματος, όλα είναι στοιχεία του λεγόμενου “matrix effect” στα βιολογικά δείγματα και όλα συνωμοτούν με διάφορους τρόπους για να νοθεύσουν το βασικό σήμα ανάγνωσης. Μέχρι σήμερα, η προετοιμασία και η ροή του δείγματος ήταν ένας παραμελημένος τομέας της βασικής έρευνας για τους βιοαισθητήρες και ένας λόγος για την έλλειψη της διαδεδομένης εξάπλωσής τους για επιπρόσθετες εργαστηριακές δοκιμές ή για την ανίχνευση φαρμάκων.

Χάρη στις ταχείες προόδους στην εξέλιξη των μικροηλεκτρονικών συστημάτων (MEMS) για το σχεδιασμό ροϊκών συστημάτων (microfluidics) μεγάλης ακρίβειας, με κύριο υλικό το πυρίτιο έως τώρα, οι ερευνητές έχουν καταφέρει να δημιουργήσουν δομές ροής ρευστών που προσφέρουν τη δυνατότητα ακριβούς παράδοσης του δείγματος σε θέσεις-στόχους, μέσω ροϊκών μονοπατιών, ελεγχόμενων από βαλβίδες. Τα ρευστά, ωστόσο, πέρα από φαινόμενα που οφείλονται στην αλλαγή μεγέθους, παρουσιάζουν και πολύ διαφορετικές δυναμικές υπό μικρο-ροϊκές συνθήκες. Εδώ κυριαρχούν ιξώδεις δυνάμεις και κάθε παρατυπία ή αναταραχή στο σχέδιο ροής πρέπει να εξομαλύνεται, ώστε να επιτυγχάνεται στρωτή ροή, με ακριβή και ποσοτικά προσδιορισμένα πλάνα μεταφοράς του διαλύματος μέσα σε ολόκληρη την έκταση του μικροκαναλικού δικτύου, ανεξάρτητα από τις καναλικές διασυνδέσεις και τη συνολική γεωμετρία. Έτσι, ένα μικροκανάλι αποτελεί ένα ειδικό όχημα παράδοσης, για την αυτόνομη και άριστα ελεγχόμενη έκθεση του δείγματος σε μια βιοαισθητηριακή επιφάνεια, μέσω του μονοπατιού ροής [38].

Χάρη στα μικροσυστήματα, μπορεί να πραγματοποιηθεί προηγμένη οργάνωση ιστού και καλλιέργεια, με την ολοκλήρωση ομοιογενών και ετερογενών κυτταρικών συνόλων, τρισδιάστατων δομών για την καθοδήγηση της κυτταρικής ανάπτυξης και microfluidic συστημάτων για τη μεταφορά θρεπτικών και άλλων διαλυτών

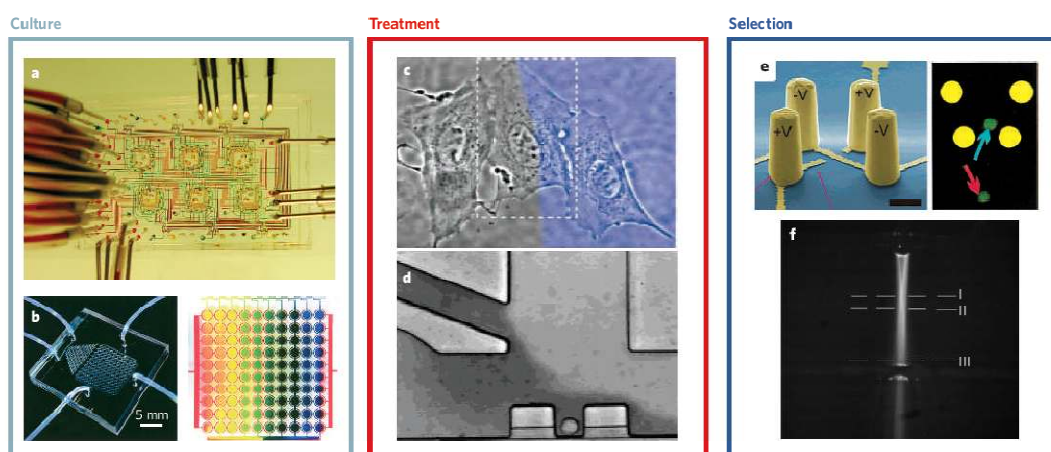
παραγόντων (εικόνα 4.2). Με τη χρήση ολοκληρωμένων microfluidic συστημάτων, οι διαλυτοί παράγοντες, για παράδειγμα οι κυτταροκίνες για τη διέγερση των κυττάρων, μπορούν να φθάσουν στα κύτταρα σε καθορισμένα χωρικά και χρονικά μοτίβα. Η τεχνολογία μικροσυστημάτων μπορεί επίσης να διαχωρίσει τους ετερογενείς πληθυσμούς σε ομοιογενείς, καθώς, επιτρέποντας τη διαλογή καθενός κυττάρου ξεχωριστά, μπορούν να αναλυθούν ταυτόχρονα πολλοί διαφορετικοί τύποι κυττάρων. Τα μικροσυστήματα μπορούν να ενσωματώσουν πολυάριθμες τεχνικές για την ανάλυση των βιοχημικών αντιδράσεων, περιλαμβάνοντας ανάλυση με βάση την εικόνα, καθώς και τεχνικές για την ανάλυση των γονιδίων και των πρωτεϊνών της κυτταρικής λύσης. Αυτό καθιστά τη μικροτεχνολογία ένα άριστο εργαλείο για τις κυτταροβασισμένες εφαρμογές και για τη θεμελιώδη μελέτη της κυτταρικής βιολογίας. Όπως φαίνεται από τα βέλη στην εικόνα 4.2, τα διάφορα τμήματα του μικρο-ροϊκού συστήματος μπορούν να συνδεθούν για να αποτελέσουν ένα ολοκληρωμένο σύστημα, πραγματοποιώντας πολλαπλές λειτουργίες σε ένα μοναδικό chip. Αυτή η ολοκλήρωση ωστόσο, αποτελεί πρόκληση, αν μη τι άλλο λόγω της δυσκολίας στην ταυτόχρονη ολοκλήρωση των ρευστών, των οπτικών, των ηλεκτρονικών και βιολογικών τμημάτων, σε ένα μοναδικό chip [39].

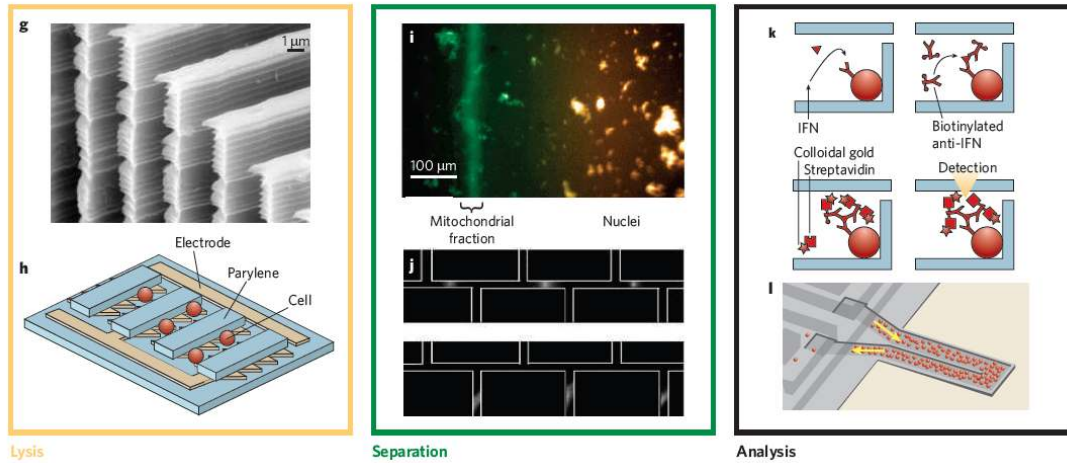


Εικόνα 4.2 – Μικρο-ροϊκά συστήματα για την οργάνωση, καλλιέργεια και ανάλυση ιστού σε μικροσυστήματα [39]

Αυτές οι συσκευές προβλέπεται ότι θα γίνονται ολοένα και περισσότερο εφαρμόσιμες στην εφαρμοσμένη και βασική βιοϊατρική έρευνα, κυρίως επειδή η μαλακή λιθογραφία έχει θέσει τα microfluidics σε βιολογικού ενδιαφέροντος ακαδημαϊκά εργαστήρια. Τα ελαστομερή υλικά που χρησιμοποιούνται στη μαλακή λιθογραφία, τυπικά polydimethylsiloxane (PDMS) είναι σχετικά εύκολο να κατασκευαστούν και είναι συμβατά με τις περισσότερες βιολογικές εργασίες. Οι συσκευές που βασίζονται στη μικροκατασκευή πυριτίου απαιτούν πρόσβαση σε προηγμένες εγκαταστάσεις καθαρού δωματίου, παρόμοιων με αυτές που χρησιμοποιούνται στη μικροηλεκτρονική. Αυτό συνήθως συνεπάγεται υψηλότερο κόστος, αλλά έχει μοναδικά πλεονεκτήματα για εξειδικευμένες εφαρμογές, όπως για την ηλεκτροφόρηση σε γυάλινες συσκευές.

Πολλές από τις υποσχέσεις των lab-on-a-chip (ή μTAS) συστημάτων, ωστόσο, έχουν ακόμα να πραγματοποιηθούν: η ολοκλήρωση και η πακετοποίηση αρκετών λειτουργιών σε ένα μοναδικό σύστημα αποδεικνύεται δύσκολο έργο (εικόνα 4.2) και πολλά κυτταροβασισμένα συστήματα που είναι σήμερα διαθέσιμα είναι ακόμα στη φάση πειραματικής χρήσης. Οι τυπικές λειτουργίες ενός κυττάρου (για παράδειγμα αύξηση, επεξεργασία, επιλογή, λύση, χωρισμός και ανάλυση) έχουν καταδειχτεί (εικόνα 4.3), αλλά οι πιο ενδελεχείς προσεγγίσεις στην κατασκευή, ολοκλήρωση και πακετοποίηση (όπως η επικοινωνία με το μακροπεριβάλλον) παραμένουν σημαντικοί τομείς προς έρευνα [39].





Εικόνα 4.3 – Εφαρμοσμένα μικροσυστήματα που υλοποιούν τις τυπικές λειτουργίες ενός κυττάρου, από την καλλιέργεια μέχρι τη βιοχημική ανάλυση [39]

4.2 Η microfluidic πλατφόρμα

Η παράδοση των διαλυμάτων στην τελική θέση-στόχο παρουσιάζει κάποια καθυστέρηση, η οποία είναι ανάλογη των κατανεμημένων δικτύων τριχοειδών αγγείων των φυσικών ιστών και επιτρέπει τη διατήρηση του όγκου του δείγματος και τον άριστο έλεγχο ροής, χάρη στη γρήγορη εναλλαγή των ροϊκών μονοπατιών και των γραμμών καθυστέρησης αντίστοιχα. Όλα συνεισφέρουν στις επιθυμητές και σχεδόν ιδανικές συνθήκες που απαιτούνται για τη μικρορύθμιση, πολυπλεξία και λειτουργία των βιο- και άλλων αισθητήρων. Τα microfluidics είναι ένα βασικό, συστατικό των εργαστηριακών lab-on-a-chip συστημάτων. Εδώ τα βήματα σε ένα αναλυτικό εργαστήριο, κυρίως ο διαχωρισμός του δείγματος, ο καθαρισμός, η εισαγωγή αντιδραστηρίων, η βελτίωση της συγκέντρωσης των αντιδραστηρίων και η αναλυτική ανίχνευση του στοιχείου-στόχου, προορίζονται για να ενσωματωθούν σε μια μικροσκοπική δομή.

Ασφαλώς η σμίκρυνση πολλών από των σχετικών στοιχείων υλοποίησης έχει ήδη επιτευχθεί, αλλά κανένα από αυτά δε θα ήταν λειτουργικό, χωρίς την ενσωμάτωση του κινητού στοιχείου για ένα άρτιο μικρο-ροϊκό σύστημα, ενώ πρέπει ακόμα να γίνει πολλή δουλειά για την εξέλιξη αυτής της τεχνολογίας.

Η ροή, σε οποιαδήποτε δομή μικροκλίμακας, είναι δύσκολο να συζευχθεί με τους σωλήνες και τις αντλίες της παραδοσιακής κλίμακας. Οι σύγχρονες μικροαντλίες, ωστόσο, για ροές που προκαλούνται υπό πίεση, όπως αυτές που βασίζονται σε πιεζοηλεκτρική παραμόρφωση, σε μονάδες πεπιεσμένου αέρα, σε ηλεκτροστατικά επαγόμενα φορτία ή για ροές που παράγονται από ηλεκτρο-όσμωση, καταδεικνύουν την πρόοδο που έχει συντελεστεί στη σχετική τεχνολογία αντλιών.

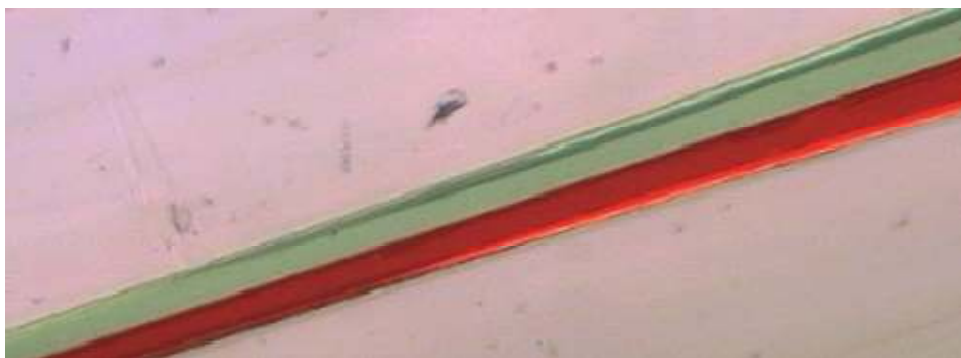
Ένα μικρο-ροϊκό κανάλι παρουσιάζει σχετικά υψηλό λόγο επιφάνειας ως προς το μαζικό όγκο δείγματος, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο στα αντιδραστήρια που είναι τοποθετημένα στα τοιχώματα του καναλιού, να αντιδρούν πολύ αποτελεσματικά με τις ουσίες του διαλύματος, διευκολύνοντας έτσι λειτουργίες όπως η δέσμευση και η κατάλυση. Αυτές οι υψηλές αλληλεπιδράσεις επιφάνειας-όγκου διευκολύνουν επίσης τις χρωματογραφικές τεχνικές διαχωρισμού του δείγματος. Η εφαρμογή των πεδίων φορτίου έχει ήδη επιτρέψει τον ηλεκτροφορητικό διαχωρισμό των μακρομορίων σε μικροκανάλια [38].

4.3 Μοριακές ανταλλαγές

Μέσω της εξασφάλισης στρωτής ροής στο μικρο-ροϊκό σύστημα, τα ζεύγη ροών στα μικροκανάλια μπορούν να εκτελούνται παράλληλα, χωρίς μεταφερόμενη ανάμειξη (εικόνα 4.4). Εδώ, ο τρόπος οποιασδήποτε ανταλλαγής είναι μέσω διάχυσης. Ένα κλασσικό παράδειγμα είναι το φίλτρο 'H', που εκμεταλλεύεται αυτή την αρχή, για το διαχωρισμό κολλοειδών και ουσιών διαλύματος χαμηλού μοριακού βάρους [40]. Συγκεκριμένα, οι παράλληλες ροές επιτρέπουν τη μεταφορά, μέσω διάχυσης, ουσιών χαμηλού μοριακού βάρους προς ένα ρεύμα υποδοχής ελεύθερο από πιο αργά διαχεόμενα μακρομόρια. Σε αντίθεση με το διαχωρισμό μέσω διήθησης ή διάλυσης, εδώ η διεπιφάνεια διαχωρισμού υγρού από υγρό δεν υπόκειται σε μετατόπιση ή φθορά κατά τη λειτουργία εξαιτίας αποικοδόμησης της μεμβράνης ή λόγω των ακαθαρσιών που δημιουργούνται κατά το διαχωρισμό. Ένα ρεύμα ελεύθερο από μακρομόρια, σαν αυτό που παράγεται με αυτό τον τρόπο, μπορεί επίσης να χρησιμεύσει για την προστασία της ευάλωτης επιφάνειας ανίχνευσης ενός βιοαισθητήρα από ακαθαρσίες που μπορεί να συγκεντρώνονται στην επιφάνεια, όπως στρώματα πρωτεϊνών και κυττάρων. Οι βιοαισθητήρες απαιτούν σταθερή μεταφορά του μορίου-στόχου στην επιφάνειά τους, αλλά η ευαισθησία τους μπορεί να μειωθεί

εξαιτίας τέτοιων κολλοειδών στρωμάτων που εναποτίθενται στην επιφάνειά τους. Τα φράγματα που δημιουργούν προστατευτικές μεμβράνες πάνω σε βιοαισθητήρες αποτελούν μερική λύση, ενώ ένα συνεχώς ανανεώσιμο ρεύμα καθαρού υγρού προσφέρει μια σταθερή φάση μετάβασης χωρίς συσσώρευση ακαθαρσιών, επιτρέποντας, ωστόσο, την επαρκή μεταφορά μικροδιαλυτών στον αισθητήρα για την παραγωγή σήματος (εικόνα 4.4).

Μια στρωτή ροή προστασίας πάνω σε ένα βιοαισθητήρα επιτρέπει επίσης τη δημιουργία ενός καλά ελεγχόμενου περιβάλλοντος μέτρησης για το βιοαισθητήρα. Έτσι, είναι εφικτή η επίτευξη σταθερών τιμών για το pH, τις ιοντικές δυνάμεις, το ιζώδες, τη σύνθεση του διαλύματος και των ελεγχόμενων προσθηκών στα αντιδραστήρια, χωρίς να διαταράσσεται το παράλληλο ρεύμα ροής του δείγματος, το οποίο μπορεί να παραμείνει σε μεγάλο βαθμό άθικτο και να χρησιμοποιηθεί και για μετέπειτα ανακύκλωση. Χρησιμοποιώντας την ίδια αρχή, είναι δυνατή η λειτουργία μιας αισθητηριακής συσκευής με υδατική ροή τοποθετημένη παράλληλα σε ένα ρεύμα οργανικού διαλύτη. Αυτό θα μπορούσε να επιτρέψει τη χρήση των βιοαισθητήρων σε στενή γειτνίαση με περιβάλλοντα μετουσίωσης οργανικών διαλυτών.



Εικόνα 4.4 – Παράλληλες, σταθερές ροές σε δυαδικά υδατικά ρεύματα σε ένα μικροκανάλι (η μια ροή είναι χρωματισμένη)

4.4 Ανίχνευση

Οι χημικές και βιοαισθητηριακές συσκευές που ολοκληρώνονται με ροϊκές συστοιχίες σε πολλαπλές τοποθεσίες, μπορούν να επιτρέψουν το διαδοχικό έλεγχο μεταβατικών αντιδράσεων ή την κινητική ανάπτυξη των αντιδράσεων κατά μήκος

ενός καναλιού ροής. Χάρη σε μικρομηχανικές τεχνικές, η δομική διαστρέβλωση που προκαλείται στα διαμορφωμένα με ακρίβεια ροϊκά κανάλια από συσκευές τοποθετημένες στα τοιχώματα, είναι πολύ μικρή. Αντίθετα, οι πιο ακριβείς μετρήσεις κίνησης που επιτυγχάνονται με τον τρόπο αυτό, προσθέτουν σημαντικά στις τελικές εκτιμήσεις.

Στους ηλεκτροχημικούς αισθητήρες, χρησιμοποιούνται οξειδωτικά ή μειωτικά μόρια για την παραγωγή μετρούμενων ροών ρεύματος. Με σταθερά ροϊκά συστήματα, αυτές οι ρευματικές αποκρίσεις σταθεροποιούνται περαιτέρω, ενώ μειώνεται ο θόρυβος σήματος, γεγονός που είναι πολύ σημαντικό για υλοποιήσεις χαμηλού ρεύματος. Νευροδιαβιβαστές, καθώς και προϊόντα κάποιων ενζυμικών αντιδράσεων έχουν μετρηθεί με τον τρόπο αυτό, είτε άμεσα, είτε μέσω δεικτών μεταφοράς ηλεκτρονίων, ενώ όταν επιτυγχάνεται καλή χημεία αντίδρασης, υπάρχουν πρόσθετα πλεονεκτήματα, όπως μικρογράφηση και άριστη ρύθμιση του σήματος εξόδου. Συνδυάζοντας συστοιχίες βιοαισθητήρων με διάφορα ροϊκά συστήματα, είναι δυνατό να επιτευχθεί ένα φάσμα πολλαπλών αποκρίσεων, δίνοντας καλύτερο προφίλ δείγματος, μεγαλύτερη εφεδρεία βιοαισθητήρων και απόλυτα βελτιωμένη αξιοπιστία δεδομένων. Αλλαγές στη συγκέντρωση των δειγμάτων είναι επίσης εφικτές σε μικροσκοπικές δομές μέσω ελέγχου των απωλειών λόγω εξαέρωσης, ενώ στην περίπτωση προσρόφησης ή αποδέσμευσης ιόντων του δείγματος λόγω της επαφής του με ηλεκτρικά καθορίσιμες επιφάνειες, δίδονται πρόσθετες διαδρομές για την προσαρμογή του δείγματος με τέτοιο τρόπο, ώστε να ενισχύεται η αναλυτική ικανότητα των βιοαισθητήρων.

Ο έλεγχος της μεταφοράς ουσιών μέσω ροών από το συνολικό δείγμα στο βιοαισθητήρα, μπορεί να ενισχυθεί με επιτόπιο πολυμερισμό αγωγίμων ή μη-αγωγίμων λεπτών υμενίων (thin films). Τέτοια υμένια μπορούν να προσαρμοστούν ακριβώς πάνω στην επιφάνεια ηλεκτροχημικών αισθητήρων και εντός των ορίων ενός κλειστού μικροκαναλιού. Τα υμένια αυτά δε διαστρεβλώνουν τη ροή, αλλά επιτρέπουν την ταυτόχρονη παγίδευση βιολογικών ή μη-βιολογικών αντιδραστηρίων για τη διαμόρφωση των βιοαισθητήρων. Τυπικά υμένια δημιουργούνται από αρωματικές διαμίνες, φαινόλες και πυρόλες και προσθέτουν ένα επιπλέον σημείο ελέγχου για την ευαισθησία και την επιλεκτικότητα του αισθητήρα, μέσω διαφόρων ιδιοτήτων του φορτίου και των πορώδων χαρακτηριστικών.

Η αγωγιμότητα ρευστού, που μετράται με ζευγάρια μικροηλεκτροδίων κατά μήκος των καναλιών ροής ή με συγκεκριμένα ιόντα που μετρώνται με μικροσκοπικά ηλεκτρόδια επιλογής ιόντων, μπορεί να επιτρέψει τη δημιουργία ενός προφίλ για τη σύνθεση του δείγματος και να διευκολύνει την παρακολούθηση της κατάστασης του δείγματος πρόσθετα σε κάθε ολοκληρωμένο βιοαισθητήρα για ένα συγκεκριμένο στόχο. Αυτό αποτελεί ιδιαίτερη ευκαιρία για την ενσωμάτωση ροϊκών στοιχείων σε βιοαισθητήρες οπτικών ινών ή σε ολοκληρωμένους βιοαισθητήρες κυματοδηγών, καθώς επίσης για την ανίχνευση εγγενών ιδιοτήτων ουσιών (π.χ του φθορισμού των πρωτεϊνών), ανοίγοντας έτσι ένα νέο δρόμο για τη φασματοσκοπία.

4.5 Η μετάβαση σε εφαρμογές

Οι συστοιχίες επίπεδων επιφανειών πάνω στις οποίες ανιχνεύεται DNA υψηλής πυκνότητας έχει καθιερωθεί εμπορικά. Η συμπληρωματική μικρομεταφορά και έκθεση πάνω στην επιφάνεια του δείγματος, μπορεί να επιτευχθεί μέσω της μικρο-ροϊκής παρακολούθησης. Ήδη έχει πραγματοποιηθεί η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) εντός μικροδομών, ενώ τα πλεονεκτήματα της ταχείας ανακύκλωσης της θερμότητας έχουν επίσης καθιερωθεί [41]. Έτσι, αρκετά πολύπλοκες διαδικασίες και ροές θα μπορούσαν επίσης να ενσωματωθούν εντός μικροδομών στο μέλλον. Η κλιμάκωση των μικρο-ροϊκών συστημάτων μπορεί να ικανοποιήσει τις ανάγκες δειγματοληψίας όσον αφορά τις συστοιχίες μικρο-βιοαισθητήρων. Πρόσφατα κατασκευάστηκαν 1000 θάλαμοι αντίδρασης όγκου πικολίτρων σε πυρίτιο, που συνδέθηκαν με τα ίδια τα μικρο-ροϊκά κανάλια, τα οποία ελέγχονται από ενσωματωμένες συστοιχίες βαλβίδων για τη μεγιστοποίηση του ελέγχου ροής [42]. Με αυτού του είδους την εξέλιξη, καθίσταται δυνατός ο εξελιγμένος έλεγχος των αντιδραστηρίων και των ροών του δείγματος. Με τους μικρού μεγέθους αντιδραστήρες, δημιουργούνται δυσκολίες για μαζική ανάμειξη των ουσιών του δείγματος, εξαιτίας της κυριαρχίας ιξώδων δυνάμεων. Έχουν προταθεί παρόλα αυτά στρατηγικές για την εφαρμογή τοπικών πεδίων (π.χ AC ή δονούμενων) για την επίτευξη μαζικής ανάμειξης. Εναλλακτικά, μπορεί να χρειαστούν εκτεταμένα μήκη μονοπατιών και πιο λεπτές γεωμετρικές ρυθμίσεις της ροής, αλλά και της προσαρμογής της επιφάνειας.

Η μηχανική των μικρο-ροϊκών συστημάτων δε θα χρησίμευε αν δεν ήταν ευέλικτη και ήδη παρέχει διάφορες δομικές πλατφόρμες που αντανάκλουν τη λεπτή μηχανική σχεδίαση, η οποία έχει ήδη εφαρμοστεί σε Pyrex και σε quartz πυριτίου. Τώρα, με την αξιοποίηση των πολυμερών υλικών, είναι δυνατές πιο σύνθετες γεωμετρικές ροής, καθώς τεχνικές όπως η θερμική ανάγλυφη χάραξη και η διαμορφωμένη έγχυση γίνονται διαθέσιμες. Τα ευέλικτα πολυμερή, επιπλέον, μπορούν να παραμορφωθούν για να δώσουν λεπτές κυματομορφές και ακριβείς διαδρομές, υπερκεράζοντας έτσι τις άκαμπτες γεωμετρίες του παρελθόντος. Ο έλεγχος επίσης της πολυμερούς υδροφοβικής ή υδροφιλικής επιφάνειας, μπορεί να διασφαλίσει νέες τοποθεσίες για τα αντιδραστήρια, καθώς επίσης να αξιοποιήσει τις τριχοειδείς δυνάμεις για την καθοδήγηση της ροϊκής κίνησης.

Συνολικά, η παράλληλη επεξεργασία, τα σχήματα πολύ-βηματικής αντίδρασης, η ταχεία μονοβηματική διαχείριση του δείγματος και η ικανότητα της ταυτόχρονης καθοδήγησης των αντιδραστηρίων και των ρευμάτων του δείγματος που περιέχουν ολόκληρα κύτταρα και αντιδρούσες ουσίες, οδηγούν στην ώθηση εφαρμογών, με την ανίχνευση φαρμάκων να είναι η πιο σημαντική. Η τεχνολογική ώθηση ωστόσο είναι μια συνεχής πρόκληση και πολλές εταιρείες ανταγωνίζονται για το σχεδιασμό πρωτότυπων δομών και συνδυασμών ροής/συστοιχιών, ώστε να καινοτομήσουν στο χώρο. Το σκηνικό τώρα αφορά στην εφαρμογή υψηλότερου επιπέδου διαδικασιών για την υψηλή απόδοση ελέγχου φαρμάκων και φαρμακευτικών στόχων. Άλλες τεχνολογικές πρόοδοι θα συγκλίνουν επίσης: ο καθαρισμός και η ευθυγράμμιση των κυττάρων, που τώρα είναι εφικτά με τη χρήση διηλεκτροφορετικών πεδίων σε μικροηλεκτρόδια, είναι κάποιες από αυτές που πρόκειται να ενσωματωθούν στα μικρο-ροϊκά συστήματα.

4.6 Μελλοντική ανάπτυξη

Η ολοκλήρωση των συμβατικών αναλυτικών τεχνικών με μικρο-ροές έχει ήδη καταγραφεί (για παράδειγμα φασματομετρία μάζας, HPLC), αλλά οι βιοιαισθητήρες μικροκλίμακας παραμένουν οι ιδανικοί ανιχνευτές με μικρο-ροή, ενώ η δομική τους απλότητα αποτελεί κατασκευαστική ευκαιρία για μικροσκοπικές πλατφόρμες εργασίας.

Αυτό που χρειάζεται για τον τελικό χρήστη είναι η δυνατότητα μονοβηματικής εργασίας που επιτρέπει ταυτόχρονα και τη δυνατότητα αυτόματης πολυ-βηματικής διαχείρισης. Δεν υπάρχει καμιά αμφιβολία ότι κάτι τέτοιο μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη ρομποτική, αλλά ο αυτοματισμός μέσω των μικρο-ροϊκών συστημάτων μπορεί να επιτρέψει την πραγματοποίηση αυτών των βημάτων χωρίς σύνθετα λογισμικά, μετακινούμενα τμήματα και υψηλά κόστη.

Η επιστήμη των υλικών μας προσφέρει ευέλικτα πολυμερή και ανόργανα δομικά στοιχεία για ακόμα καλύτερες δομές σε μικρο-κλίμακα. Αυτό μπορεί να ωφελήσει τη δισδιάστατη επιφάνεια που πρέπει να βελτιστοποιηθεί, ώστε να επιτευχθεί αντίστοιχα καλύτερη οδήγηση των ρευστών στα ροϊκά κανάλια. Έτσι, μέσα από τη στρατηγική νέων υλικών, θα είναι εφικτός και μεγαλύτερος έλεγχος. Ένα βασικό πρόβλημα που πρέπει να ξεπεραστεί είναι ότι οι αλληλεπιδράσεις κυττάρων και κολλοειδών πάνω στις επιφάνειες αλλοιώνουν γρήγορα τα αρχικά τοιχώματα των καναλιών, αποσταθεροποιώντας έτσι τη ροή και κατ' επέκταση την αξιοπιστία των μετρήσεων. Η μετάβαση από καθαρά δείγματα σε “πραγματικά” θα απαιτήσει μεγαλύτερη προσοχή στην τεχνολογία των υλικών, ώστε να βελτιωθεί η βιοσυμβατότητα της διεπιφάνειας. Οι διατεταγμένες δομές, η συγκρότηση των μοτίβων επιφάνειας και τα σταθεροποιημένα thin films, είναι πιθανοί μοχλοί εξέλιξης όσον αφορά τον έλεγχο της διεπαφής επιφάνειας/δείγματος. Η μικρή διάμετρος των μικρο-ροϊκών καναλιών, με όλα τους τα πλεονεκτήματα, είναι επίσης ο βασικός λόγος για τηω αλλοίωση της επιφάνειας και τελικά το μπλοκάρισμα των καναλιών.

Νέοι σχεδιασμοί για μικρο-ροϊκά κανάλια με ενσωματωμένες μικρο-αντλίες και βαλβίδες θα βελτιώσουν μελλοντικά τη μικρογράφηση και αναβάθμιση των συστοιχιών μικρο-ροϊκών συστημάτων. Ένα παράδειγμα άμεσης βελτίωσης θα ήταν η χρήση παράλληλων ροών για την εισαγωγή προσαρμοσμένων ρευμάτων. Σε σημερινές εργασίες, τα ξεχωριστά βήματα για την προσαρμογή και τη διασφάλιση καλής λειτουργίας των ρευμάτων προσθέτουν βάρος ευθύνης για το εργαστήριο αναφοράς και αυξάνουν τον αριθμό των βημάτων για την εξασφάλιση της ποιότητας ανάλυσης. Οι εργασίες πολύπλεξης της προσαρμογής και της διασφάλισης ποιότητας των αποτελεσμάτων έχουν πολύ δρόμο ακόμα για την επίλυση αυτού του μειονεκτήματος.

Οι χημικές διαδικασίες που χρειάζονται για τον πρωτεϊνικό και γονιδιακό έλεγχο ήδη είναι γνωστές. Βελτιώνοντας τη μικρογράφιση των ροών και τις έξυπνες γεωμετρίες, είναι δυνατή η πληρέστερη εκμετάλλευση και η χρήση της τεχνολογίας ελέγχου ως ένα εύχρηστο και αποτελεσματικά εργονομικό πακέτο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] 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
- [2] Prof. Chenzhong Li, "Introduction and Overview of Biosensors and electrochemistry"
- [3] Κλαρκ Αλέξιος, "Οπτοηλεκτρονικοί Βιοαισθητήρες Και Βιοενεργοποιητές", 2009
- [4] Jose I. Reyes De Corcuera and Ralph P. Cavalieri, "Biosensors"
- [5] Shiping Song, Hui Xu and Chunhai Fan, "Potential diagnostic applications of biosensors: current and future directions", Dec 2006
- [6] Anis Rahman, "Applied Research and Photonics, Inc"
- [7] URL: <http://www.eng.uci.edu/image/2010/11/extended-life-glucose-biosensor-array>
- [8] URL: <http://www.sensormag.com/specialty-markets/medical/strong-growth-predicted-biosensors-market-7640>
- [9] URL: <http://techramble.wordpress.com/2009/08/03/amperometric-biosensors/>
- [10] Vittorio M. N. Passaro, Francesco Dell'Olio 1, Biagio Casamassima and Francesco De Leonardis , "Guided-Wave Optical Biosensors", 2007
- [11] URL: http://www.nature.com/nrd/journal/v1/n7/fig_tab/nrd838_F2.html
- [12] Prieto, F. Sepulveda, B. Calle, A. Llobera, A. Dominguez, C. Abad, A. Montoya, A. Lechuga, L. M., "An integrated optical interferometric nanodevice based on silicon technology for biosensor applications" Nanotechnol.2003, 14, 907-912.
- [13] Drapp, B. Piehler, J. Brecht, A. Gauglitz, G. Luff, B. J. Wilkinson, J. S. Ingehoff, J., "Integrated optical Mach-Zehnder interferometers as simazine immunoprobes", Sens. Actuators B, 1997, 38, 277-282.
- [14] Qi, Z. Matsuda, N. Itoh, K. Murabayashi, M. Lavers, C. R. "A design for improving the sensitivity of a Mach-Zehnder interferometer to chemical and biological measurands", Sens. Actuators B, 2002, 81, 254-258.
- [15] Ymeti, A. Kanger, J. S. Greve, J. Lambeck, P. V. Wijn, R. Heideman, R. G., "Realization of a multichannel integrated Young interferometer chemical sensor" Appl. Opt.2003, 42, 5649-5660.

- [16] Prieto, F.; Llobera, A. Jiménez, D. Doménguez, C. Calle, A. Lechuga, L. M. "Design and Analysis of Silicon Antiresonant Reflecting Optical Waveguides for Evanescent Field Sensor", *J. Lightwave Technol.*2000, 18, 966-972.
- [17] Prieto, F. Lechuga, L.M. Calle, A. Llobera, A. Domínguez, C. "Optimized Silicon Antiresonant Reflecting Optical Waveguides for Sensing Applications", *J. Lightwave Technol.*2001, 19, 75-83.
- [18] Benaissa, K. Nathan, A. "Silicon anti-resonant reflecting optical waveguides for sensor applications", *Sens. Actuators B*, 1998, 65, 33-44.
- [19] Prieto, F. Sepulveda, B. Calle, A. Llobera, A. Dominguez, C. Lechuga, L. M. "Integrated Mach-Zehnder interferometer based on ARROW structures for biosensor applications", *Sens Actuators B*, 2003, 92, 151-158.
- [20] Campopiano, S. Bernini, R. Zeni, L. Sarro, P. M. "Microfluidic sensor based on integrated optical hollow waveguides", *Opt. Lett.*2004, 29, 1894-1896.
- [21] Veldhuis, G.J. Berends, J.H. Heideman, R.G. Lambeck, P.V. "An integrated optical Bragg reflector used as a chemo-optical sensor", *Pure Appl. Opt.* 1998, 7, L23-L26.
- [22] Hopman, W. C. L. Pottier, P. Yudistira, D. van Lith, J. Lambeck, P. V. De La Rue, R. M. Driessen, A. Hoekstra, H. J. W. M. de Ridder, R. M. "Quasi one-dimensional photonic crystal as a compact building-block for refractometric optical sensors", *IEEE J. Sel. Top. in Quantum Electron.*2005, 11, 11-16.
- [23] Densmore, A. Xu, D.-X. Waldron, P. Janz, S. Cheben, P. Lapointe, J. Delâge, A. Lamontagne, B. Schmid, J. H. Post, E. "A Silicon-on-Insulator Photonic Wire Based Evanescent Field Sensor", *IEEE Photon. Tech. Lett.*2006, 18, 2520-2522.
- [24] Dell'Olio, F. Passaro, V. M. N. "Optical sensing by optimized silicon slot waveguides", *OpticsExpress*, 2007, 15, 4977-4993.
- [25] Dell'Olio, F. Passaro, V. M. N. "Ammonia optical sensor based on microring resonator", *Proc.of 11th International Meeting on Chemical Sensors*, 2006, 27.
- [26] Dell'Olio, F. Passaro, V. M. N. De Leonardis, F. "Surface Sensitivity Optimization of a Microring Resonator for Biochemical Sensing", *Int. Conf. on Tran. Opt. Net. (ICTON) Proc. Nottingham*, 18-22 June, 2006, 4, 128-131.
- [27] Chao, C.-Y. Guo, L. J. "Biochemical sensors based on polymer microrings with sharp asymmetrical resonance", *Appl. Phys. Lett.* 2003, 83, 1527-1529.
- [28] Chao, C.-Y. Fung, W. Guo, L. J. "Polymer microring resonators for Biochemical Sensing Applications", *IEEE J. Sel. Top. in Quantum Electron.*2006, 12, 134-142.
- [29] Yalçın, A. Popat, K. C. Aldridge, J. C. Desai, T. A. Hryniewicz, J. Chbouki, N. Little, B. E. King, O. Van, V. Chu, S. Gill, D. Anthes-Washburn, M. Selim Unlu, M. Goldberg, B. B. "Optical sensing of biomolecules using microring resonators", *IEEE J. Sel. Top. in Quantum Electron.*2006, 12, 148-155.

- [30]Ksendzov, A. Lin, Y.”Integrated optics ring-resonator sensors for protein detection”, *Opt. Lett.* 2005, 30, 3344-3346.
- [31]Krioukov, E. Klunder, D. J. W. Driessen, A. Greve, J. Otto, C. “Sensor based on an integrated optical cavity”, *Opt. Lett.*2002, 27, 512-514.
- [32]Prieto, F. Sepulveda, B. Calle, A. Llobera, A. Dominguez, C. Lechuga, L. M. “Integrated Mach-Zehnder interferometer based on ARROW structures for biosensor applications”, *Sens.Actuators B*, 2003, 92, 151-158.
- [33] Campopiano, S. Bernini, R. Zeni, L. Sarro, P. M. “Microfluidic sensor based on integrated optical hollow waveguides”, *Opt. Lett.*2004, 29, 1894-1896.
- [34]Timo Aalto, "Microphotonic silicon waveguide components", VTT PUBLICATIONS 553 ISBN 951.38.6423.5 (URL: <http://www.vtt.fi/inf/pdf/>) ISSN 1455.0849 (URL: <http://www.vtt.fi/inf/pdf/>) Helsinki University of Technology (Espoo, Finland) December, 2004.
- [35]URL:<http://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A0%CF%85%CF%81%CE%AF%CF%84%CE%B9%CE%BF>
- [36]T. Zinke, U. Fischer, B. Schüppert, and K. Peterman, “Theoretical and experimental investigation of optical couplers in SOI,” *Proc. SPIE*, vol.3007, pp. 30–39, 1997.
- [37]URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Moore's_law
- [38]Pankaj Vagdama, "Microfluidic Applications for Biosensors", Queen Mary University of London, Business briefing: Pharmatech 2004.
- [39] Jamil El-A11, Peter K. Sorger and Klavs F. Jensen, "Cells on chips", *NATURE*, Vol 442, ,doi:10.1038, nature05063, July 2006.
- [40] Brody J P and Yager P, *Sens. Actuators A*, 58 (1997); pp. 13–18.
- [41] Lagally E T, Emrich C A and Mathias R A, *Lab on a Chip* 1 (2001); pp. 102–107.
- [42] Thorsen T, Maerkl S J and Quake S R, *Science* 298 (2002); pp. 580–584.