

Technologie und Einsatz von chemischen Sensoren/Biosensoren: Quo vadis?

Wilhelm Simon*

Zusammenfassung. Chemische Sensoren/Biosensoren, die einen Analyten erfassen und kontinuierlich in ein zurzeit noch bevorzugt elektrisches Signal umwandeln, finden zunehmend Einsatz in verschiedenen Gebieten (Umweltanalytik, klinische Diagnostik, Prozesskontrolle, Landwirtschaft, Automation). Grundlegende Neuentwicklungen in der Sensortechnologie sind sowohl im Bereiche der chemischen/biologischen Erkennung des Analyten als auch der Umwandlung des Erkennungsprozesses zu erwarten. Für das Jahr 2000 sind im Bereiche der chemischen Sensoren/Biosensoren Jahresweltumsätze von gegen 10 Milliarden US-\$ und mehr zu erwarten. Die Schweiz sollte sich anstrengen, nicht wieder die wirtschaftliche Nutzung einer Hochtechnologie zu verpassen.

Einleitung/Definition

Ein chemischer Sensor (vgl. Fig.) ist eine Messeinrichtung zur kontinuierlichen Erfassung eines Analyten in einem Messgut, wobei die Konzentration bzw. Aktivität der erfassten Species in ein Signal umgewandelt wird. Im allgemeinen lassen sich zwei relevante Prozesse unterscheiden: Die *chemische Erkennung* des Analyten (Atom, Ion, Molekül) an einer Oberfläche bzw. in einer Membran und die *Umwandlung* (engl. 'transduction') des chemischen Erkennungsprozesses in ein zurzeit noch bevorzugt elektrisches Signal.

Ein Biosensor ist ein Spezialfall eines chemischen Sensors, in dem der Erkennungsprozess sogenannt biologisch erfolgt ('biological sensing element' [1]). Diese unscharfe Definition fördert die so oft gepflegte missbräuchliche Nutzung der wohlwollenden Vorsilbe 'Bio' leider auch durch viele Sensor-Fachleute. Ein auf dem Antibiotikum *Valinomycin* beruhender K^+ -Sensor, der 1966 realisiert wurde [2], wäre demnach auch ein Biosensor. In einem klassischen Biosensor werden Enzym/Substrat-Wechselwirkungen (z. B. Glucose als Analyt) genutzt [1] und Produkte bzw. Edukte der enzymatischen Reaktion als Messgrösse verfolgt [1]. Mittlerweile sind vier Generationen von Glucosesensoren bekannt (vgl. auch [1]).

Ist-Zustand

Der Einsatz chemischer Sensoren ist bereits heute beachtlich. So wurden weltweit im Jahre 1990 schätzungsweise 64 Millionen auf *Valinomycin* beruhende Sensoren für K^+ (potentiometrische Signalumwandlung) und mehr als 1,5 Millionen Glaselektroden zur pH-Messung (potentiometrische Umwandlung des Erkennungsprozesses des Wasserstoffions) verkauft. Eine japanische Firma stellt mehr als 1 Million Festkörper-Gassensoren pro Jahr [3] her, und eine deutsche Firma verkaufte 1989 etwa 25 Millionen Sonden für die Sauerstoffmessung an Kraftfahrzeugen. Ein im wesentlichen nach 1987 durch eine britische Firma eingeführter typischer Biosensor für die Glucosemessung (Glucose-Sensor der zweiten Generation) an Diabetes-Patienten wird 1990 einen Um-

satz von 100 Millionen US-\$ ergeben und für 1991 werden 200 Millionen US-\$ erwartet.

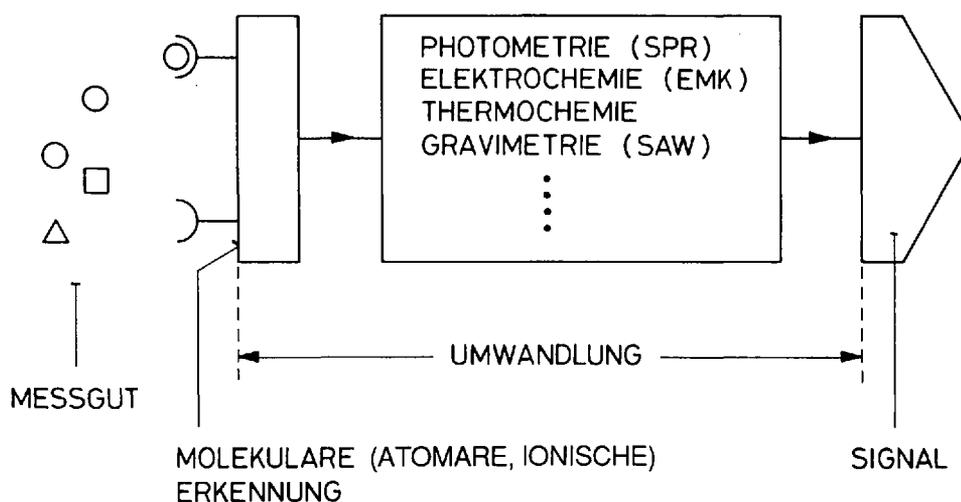
Ausblick

Sowohl professionelle Prognose-Firmen [4] als auch Aktivitäten im wissenschaftlichen Bereich lassen auf eine äusserst vielversprechende Zukunft in der Anwendung chemischer Sensoren hoffen. Zurzeit gibt es vier wissenschaftliche Zeitschriften, die ausschliesslich chemischen Sensoren gewidmet sind. Jährlich finden mehrere internationale Tagungen über chemische Sensoren/Biosensoren allein statt.

Es kann angenommen werden, dass im Marktsektor der klinischen diagnostischen Laboratoriumsprodukte (nahezu 15 Milliarden US-\$ Umsatz 1990), der Instrumente wie auch Reagenzien umfasst, gegen das Jahr 2000 mindestens 25% des Marktvolumens auf chemische Sensoren entfällt [4]. Mit der über Jahre in diesem Sektor gültigen Wachstumsrate ergäbe sich für das Jahr 2000 ein Umsatz an chemischen Sensoren/Biosensoren von etwa 10 Milliarden US-\$. Dazu kämen Aktivitäten in anderen Bereichen wie Prozesskontrolle (z. B. Biotechnologie), Umweltanalytik, Landwirtschaft und Automation schlechthin.

Sensor-Technologie

Neuentwicklungen sind einerseits im Bereiche der Gestaltung von chemischen Erkennungsprozessen zu erwarten [5] [6]. Grosse Hoffnungen werden in die Nutzung von Antigen/Antikörper-Wechselwirkungen gesetzt [7]. Anlässlich des ersten internationalen Kongresses über Biosensoren in Singapur (Biosensors '90 Singapore, May 2-4, 1990) ist aber von verschiedenen Fachvertretern einhellig die Meinung vertreten worden, dass analytisch relevante kommerzielle Produkte kaum vor 1995 zu erwarten sind. Die heute routinemässig eingesetzten Biosensoren sind nahezu aus-



Figur. Chemischer Sensor/Biosensor

*Korrespondenz: Prof. W. Simon
Laboratorium für Organische Chemie
ETH-Zentrum, Universitätstr. 16
CH-8092 Zürich

schliesslich Glucosesensoren, die auf enzymatischen Reaktionen beruhen. Obwohl gewaltige Anstrengungen unternommen wurden (bis Ende August 1990 ca. 1200 Veröffentlichungen, wovon über 300 Patente, die Glucosesensoren umfassen [8]), ist noch kein implantierbarer Glucosesensor in Sicht, der sich zur Steuerung von Insulinpumpen eignen würde. Es ist fraglich, ob dies je mit herkömmlichen Enzymen gelingen wird. Die Erkennung von Glucose mit wohl geplanten, synthetischen Produkten der klassischen organischen Chemie erscheint hoffnungsvoller, da so die durch den Sensor und seinen Einsatz gestellten Randbedingungen besser erfüllt werden können [9]. Ein Lichtblick zur gezielten Herstellung von Enzymen für Sensoren sind die sogenannten katalytischen Antikörper [10], die mittlerweile auch Abzyme genannt werden [11]. Bereits liegen erste Anwendungen in chemischen Sensoren vor [12].

Neuentwicklungen im Bereiche der Signalumwandlung andererseits sind zurzeit vorwiegend auf optische Phänomene ausgerichtet [9][13–17]. Dies ist vor allem auf Fortschritte in der faseroptischen Signalübermittlung und ihrer Unempfindlichkeit gegenüber elektrischen Störfeldern zurückzuführen. Längerfristig wird die optische Umwandlung des Erkennungsprozesses mit rein optisch arbeitenden bzw. optoelektronischen integrierten Chips [17][18] gekoppelt werden, wie das heute recht elegant und erfolgreich mit der amperometrischen Transduktion und konventionellen Chips (Glucose-Sensor der ersten Generation auf Chip [19]) erfolgt. Ebenso elegant, aber mit Ausnahme des ISFET zur pH-Messung mit weit weniger Erfolg ist dies mit der potentiometrischen Transduktion (Ion-Selective Field Effect Transistors

[20]) mit elektronischen Chips realisiert worden. Klassische potentiometrische Mikrosensoren werden jedoch in vieler Hinsicht kaum zu überbieten sein, da sie bereits heute nahe an der theoretisch zu erwartenden Grenze (Spitzendurchmesser ca. 50 nm, Erfassungsgrenze: 10^{-9} M Ca^{2+} , Detektionsvolumen $\sim 10^{-18}$ l [21]) arbeiten.

Konsequenzen für die Schweiz

Obwohl in der Schweiz auch aufgrund der Rohstoffarmut und des Reichtums an Know-how im Sensorbereich [15] [16] [19] [21] denkbar günstige Voraussetzungen für eine Nutzung dieser Hochtechnologie bestehen, verpasst unsere Industrie wohl erneut eine Chance. Eine Aufholjagd ist vorprogrammiert bzw. bereits im Gange. Es müsste aber das Ziel sein, selbst wieder durch eine Vorwärtsstrategie die Speerspitze des Fortschrittes zu bilden und die Spielregeln selbst zu bestimmen statt sie aufgezwungen zu bekommen [22]. Es ist dies ein Grund dafür, dass der Autor angeregt hat, im Rahmen des Technoparks Zürich ein Schweizerisches Zentrum für Chemische Sensoren zu realisieren. Dieses Zentrum müsste durch eine Institution im Bereiche der physikalischen Sensoren ergänzt werden, für das die Westschweiz geradezu prädestiniert wäre.

[1] Biosensors, Fundamentals and Applications, Eds. A.P.F. Turner, I. Karube, and G.S. Wilson, Oxford University Press, Oxford–New York–Tokyo, 1987, p. V.

[2] P. Oggenfuss, W. E. Morf, U. Oesch, D. Ammann, E. Pretsch, W. Simon, *Anal. Chim. Acta* **1986**, *180*, 299; Erratum: *ibid.* **1987**, *202*, 265.

- [3] Chemical Sensor Technology, Ed. T. Seyama, Kodansha Ltd., Tokyo, Elsevier, Amsterdam–Oxford–New York–Tokyo, 1988, Vol. I.
- [4] Biosensors: Technology, Applications and Markets, Ed. R.F. Taylor, Decision Resources, Inc., Burlington, MA, USA, 1990.
- [5] J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1041.
- [6] U. E. Spichiger, R. Eugster, P. Gehrig, A. Schmid, B. Rusterholz, A. Bezegh, E. Pretsch, W. Simon, 'Optimisation of a Magnesium-Selective Liquid Membrane Electrode and Application on Human Blood Serum', *Fresenius J. Anal. Chem.*, in press.
- [7] F.V. Bright, T.A. Betts, K.S. Litwiler, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 1065.
- [8] H. Lüdi, *Ciba-Geigy AG*, Basel, Privatmitteilung.
- [9] W. Simon, W.E. Morf, K. Seiler, U. Spichiger-Keller, *Fresenius J. Anal. Chem.* **1990**, *337*, 26.
- [10] P.G. Schultz, R.A. Lerner, S.J. Benkovic, *C & EN*, May 28 **1990**, S.26.
- [11] A.S. Kang, G.A. Kingsbury, G.M. Blackburn, D.R. Burton, *Chem. Br.*, February **1990**, S.128.
- [12] G.F. Blackburn, D.B. Talley, P.M. Booth, Ch. N. Durfor, M.T. Martin, A.D. Napper, A.R. Rees, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 2211.
- [13] O.S. Wolfbeis, *Kontakte (Darmstadt)* **1989**, *2*, 30.
- [14] W.E. Morf, K. Seiler, B. Lehmann, Ch. Behringer, K. Hartman, W. Simon, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1613.
- [15] Ph.M. Nellen, W. Lukosz, *Sensors Actuators* **1990**, *B1*, 592.
- [16] S. Ozawa, P.C. Hauser, K. Seiler, S.S.S. Tan, W.E. Morf, W. Simon, 'Ammonia Gas Selective Optical Sensors Based on Neutral Ionophores', *Anal. Chem.*, in press.
- [17] P.C. Hauser, Ph.M.J. Périsset, S.S.S. Tan, W. Simon, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 1919.
- [18] A. Sasaki, *Transducers from Light to Light in Transducers' 87*, The 4th International Conference on Solid-State Sensors and Actuators. Institute of Electrical Engineers of Japan, Tokyo, 1987, S.3.
- [19] M. Koudelka, S. Gernet, N.F. De Rooij, *Sensors Actuators* **1989**, *18*, 157.
- [20] P. Bergveld, A. Sibbald, 'Analytical and Biomedical Applications of Ion-Selective Field-Effect Transistors in Wilson & Wilson's Comprehensive Analytical Chemistry', Ed. G. Svehla, Elsevier, Amsterdam–Oxford–New York–Tokyo, 1988.
- [21] W. Simon, W.E. Morf, D. Ammann, *Microchem. J.* **1987**, *36*, 3.
- [22] H. Kircher, *Bild der Wissenschaft* **1990**, Hef 9, S. 136.

Chimia 44 (1990) 396–397

© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293



Hans Künzi*

Es freut mich, dass ich hier als Vertreter der ESCIS – der Expertenkommission für Sicherheit in der chemischen Industrie der Schweiz – sprechen darf, und ich danke dem Schweizerischen Chemikerverband dafür, dass er der ESCIS die Möglichkeit gibt, an so prominenter Stelle den Chemie-Sicherheitspreis 1990 zu verleihen. Damit dokumentiert der Schweizerische Chemi-

kerverband deutlich, welchen hohen Stellenwert er der Sicherheit in der Chemie beimisst.

Dies ist in der heutigen Zeit aber auch besonders wichtig, denn mit den Themen Chemie, Sicherheit in der chemischen Industrie, Umweltschutz, usw. werden wir heute ständig konfrontiert und jedermann äussert sich dazu. Leider wird aber häufig

ohne die nötigen Grundkenntnisse der Chemie und der technischen Zusammenhänge diskutiert. Häufig ist fachliche

* Korrespondenz: Dr. H. Künzi (Vorsitzender des Leitenden Ausschusses der ESCIS)
F. Hoffmann-La Roche AG
Sicherheit und Umweltschutz
CH-4002 Basel

Chemie-Sicherheitspreis der ESCIS 1990 an Dr. Gérard Killé