

Samenvatting

In de voedingsmiddelen industrie, de gezondheidszorg, etc., bestaat een grote noodzaak voor biochemische sensoren die gevoelig, nauwkeurig, en breed inzetbaar zijn. Deze sensoren kunnen gebruikt worden voor de detectie van concentraties van bepaalde stoffen in een preparaat zoals pesticiden in melk, virus deeltjes zoals HIV en SARS in bloed, etc. Geïntegreerde optisch (IO) interferometrische sensoren bieden een goede mogelijkheid om dergelijke sensoren te realiseren vanwege het feit dat ze een extreem hoge gevoeligheid hebben en omdat het mogelijk is multikanaals configuraties te ontwikkelen. In dit proefschrift beschrijven we het ontwerp, de realisatie en de karakterisatie van een zeer gevoelige multikanaals IO Young interferometer (YI) immuun sensor.

In hoofdstuk 2 wordt een theoretische analyse van de multikanaals YI sensor gepresenteerd. Het principe van een tweekanaals YI wordt uitgebreid naar een multikanaals apparaat waarbij verschillende afstanden tussen de interferometer armen gekozen worden dusdanig dat iedere combinatie van twee armen een tweekanaals YI vormt met een unieke afstand tussen de twee armen. Berekeningen tonen aan dat fasefouten van ongeveer 10% van het fase signaal veroorzaakt wordt door het gebruik van een Fast Fourier Transform (FFT) algoritme, die gebruikt wordt voor de signaal analyse, in combinatie met een 'mismatch' van de ruimtelijke frequenties van het interferentie patroon met die van de ruimtelijke frequenties die bepaald worden door pixel afstanden van de CCD camera die gebruikt wordt om het interferentie patroon te meten. Een procedure wordt voorgesteld die de fasefout reduceert met een factor 5.

In hoofdstuk 3, wordt de multikanaals YI ontworpen uitgaande van een aantal criteria ten aanzien van prestaties zoals gevoeligheid, mogelijkheid tot tegelijkertijd uitlezen van de verschillende kanalen en een aantal randvoorwaarden zoals het gebruik van silicium-oxynitride technologie voor het vervaardigen van het IO deel van de sensor. Een analyse van storende factoren zoals temperatuur verschillen tussen de kanalen resulteren in additionele voorwaarden ten aanzien van het ontwerp. Het uiteindelijke ontwerp van de meerkanaals IO YI wordt gepresenteerd. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van het fabricage proces van het IO deel van de sensor.

Hoofdstuk 4 beschrijft de experimentele karakterisatie van de multikanaals YI sensor. Verschillende glucose concentraties zijn gemeten en een goede overeenkomst met de theorie is gevonden. De tweekanaals YI, die gerealiseerd is als opstap naar een meerkanaals sensor, heeft een fase resolutie van $\sim 1.5 \times 10^{-5} \times 2\pi$ (overeenkomend met een brekingsindex verandering van 3×10^{-9}). Vervolgens is aangetoond dat de vierkanaals sensor gebruikt kan worden om drie verschillende glucose concentraties simultaan en onafhankelijk te bepalen. Het toepassen van de fasefout reductie methoden reduceert deze fout tot $\sim 3\%$ van het fase signaal. De fase resolutie voor de verschillende paren van kanalen is $\sim 1 \times 10^{-4} \times 2\pi$, wat overeenkomt met een brekingsindex resolutie van $\sim 8.5 \times 10^{-8}$. Op langere tijdschaal is de stabiliteit $\sim 5 \times 10^{-4} \times 2\pi \cdot h^{-1}$.

In hoofdstuk 5 wordt het gebruik van de multikanaals IO YI als immuun sensor beschreven. Een middels pA gemodificeerd sensor oppervlak, hetgeen een

goede oriëntatie van een antilichaam stimuleert, is succesvol gebruikt voor het immobiliseren van antilichamen op het Si_3N_4 oppervlak. De gevonden oppervlakte dichtheden zijn $\sim 3 \text{ mg/m}^2$. Vervolgens is de sensor met succes gebruikt voor de detectie van het Humane Herpes Simplex virus. De door ons gevonden resolutie benaderd die van de detectie van een enkel virus deeltje. Het gelijktijdig gebruik van de drie verschillende kanalen is gebruikt voor het simultaan detecteren van eiwitten en virus deeltjes en het bepalen van verschillende concentraties van eiwitten in een enkele meting. De behaalde resultaten komen goed overeen met de verwachtingen en vertonen slechts een lage niet-specifieke binding.

Een nieuwe methode voor het corrigeren van drift in een multikanaals YI sensor wordt beschreven in hoofdstuk 6. De fase informatie die verkregen wordt van de verschillende kanalen is gebruikt om te corrigeren voor de drift die hoofdzakelijk door temperatuur verschillen tussen de kanalen veroorzaakt wordt. De methode is experimenteel getest en een drift reductie van een factor 10 kan gehaald worden.

In hoofdstuk 7 wordt de ontwikkeling van YI sensor met een geïntegreerde microfluidisch flowsysteem beschreven. Het microfluidische systeem is zo gestructureerd dat na bonding met de IO chip ieder microkanaal een sensor kanaal adresseert. Implementatie van de microfluidica reduceert de reactie tijd van de sensor 20 maal vergeleken met een bulk cuvet. Het benodigde volume van de te meten vloeistof is 3 orders minder. Hierdoor kan een beter onderscheid gemaakt worden tussen een verandering van brekingsindex van de meetvloeistof en een laagdikte verandering tijdens een immuun reactie hetgeen nauwkeurigere metingen mogelijk maakt en uitzicht biedt op het gebruik van kinetiek van de immuun reactie.

In hoofdstuk 8 een nieuwe methode, gebaseerd op het gebruik van drie verschillende golflengten, wordt beschreven. Deze methode moet het mogelijk maken om onderscheid te maken tussen faseverschillen ten gevolge van brekingsindex verandering van de meetvloeistof, laagdikte veranderingen en temperatuur verschillen.

In hoofdstuk 9 de conclusies betreffende de ontwikkeling en toepassingen van de multikanaals IO YI sensor worden besproken. Er wordt een vergelijking gemaakt tussen de multikanaals YI sensor en andere interferometer sensoren waarbij tevens de vergelijking met andere gebruikte technieken gemaakt wordt. Dit hoofdstuk eindigt met een vooruitblik op verdere ontwikkelingen die mogelijk zijn om de prestaties van de IO YI sensor te verbeteren.

Nieuwe sensor principes/ideeën voor toekomstige ontwikkelingen op het gebied van interferometer sensoren worden besproken in hoofdstuk 10. Er wordt aandacht besteed aan het verbeteren van resolutie en het verhogen van het aantal kanalen van dergelijke sensoren. Zowel voor- als nadelen van de sensoren worden behandeld.