

Technische Universität München

Lehrstuhl für Technische Elektronik (LTE)

Entwicklung eines chronocoulometrischen hoch integrierten
CMOS-DNA-Wasseranalysesystems

Philipp Kruppa

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor-Ingenieurs

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Werner Hemmert

Prüfer der Dissertation

1. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Doris Schmitt-Landsiedel
2. Hon.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Maximilian Fleischer,
Universität Budapest/Ungarn
3. Prof. Dr.-Ing. Alexander Frey, Hochschule Augsburg

Die Dissertation wurde am 04.10.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik
am 02.04.2013 angenommen.

Selected Topics of Electronics and Micromechatronics
Ausgewählte Probleme der Elektronik und Mikromechatronik

Volume 44

Philipp Kruppa

**Entwicklung eines chronocoulometrischen
hoch integrierten CMOS-DNA-Wasseranalysesystems**

Shaker Verlag
Aachen 2013

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: München, Techn. Univ., Diss., 2013

Copyright Shaker Verlag 2013

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-1995-7

ISSN 1618-7539

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung, Hintergrund	1
1.1	Mikrosystemtechnik	5
1.2	Mikroelektronik in der Mikrosystemtechnik	6
1.3	Stand der Technik - Biosensoren in der Umweltkontrolle	8
1.3.1	Multiparameteranalyse mittels DNA-Mikroarray	10
1.3.2	Anwendungsgebiete	13
1.4	DNA-Biosensoren	15
1.4.1	DNA-Immobilisierung auf den Mikroarrays	16
1.4.2	Prinzip der standard DNA-Chip-Analyse	18
1.5	Prinzip der DNA-Chipanalyse - EDDA	19
2	Sensorchip-Architektur und Schaltungsentwurf	21
2.1	Sensorkonzept	21
2.1.1	Allgemeines Arbeitsprinzip	21
2.1.2	Voltammetrie-Chronocoulometrie	22
2.1.3	Mixed Signal Biochip	27
2.1.4	Regelung des Elektrolytpotentials	29
2.1.5	Arbeitsprinzip Potentiostat	30
2.1.6	Ladungsmessung Integratorkonzept	36
2.1.7	Analog/Digital-Wandler	40
2.1.8	Endlicher Zustandsautomat (Finite State Machine)	61
2.1.9	Versorgungs- und Referenzspannungen	62
2.2	Systembetrachtung, Spezifikation	64
2.3	Implementierung	66
2.3.1	Analog Core und Mixed Signal Design	66
2.3.2	Potentiostat	67

2.3.3	Pixel Operationsverstärker	72
2.3.4	Referenzerzeugung	76
2.3.5	12 Bit Hybrid Sukzessiv Approximations A/D-Wandler	78
2.3.6	Zustandsautomat FSM	87
2.3.7	Sensorchip	99
2.4	CMOS-Technologie	103
2.4.1	Sensorstiftkonzept	105
3	Experimente, Ergebnisse, Diskussion	107
3.1	Sensorchip Messungen	107
3.1.1	Messaufbau	107
3.2	Elektrische Tests	111
3.2.1	Potentiostat	111
3.2.2	Pixel	115
3.2.3	A/D-Wandler	119
3.2.4	Strom-/Spannungsreferenzen	121
3.2.5	Zustandsautomat	122
3.2.6	384 Sensorchip: Manueller-Testmode	123
3.2.7	384 Sensorchip: Automatik-Testmode	125
3.3	Systemevaluierung unter elektrochemischen Bedingungen	128
3.3.1	Elektrochemische Messungen	128
3.3.2	DNA-Messungen	132
4	Zusammenfassung, Ausblick	147
A	Veröffentlichungen und Präsentationen	159
B	Danksagung	161

Abbildungsverzeichnis

Abb.1.2.1	Historie Mikroelektronik, Mikrosystemtechnik und Biotechnologie	7
Abb.1.3.2	Klassifizierung der Biosensoren/Biochips	9
Abb.1.3.3	Funktionsprinzip der Biosensoren [1]	10
Abb.1.4.4	Immobilisierung der Fänger-DNA auf Transducer	17
Abb.1.4.5	Hybridisierungsereignisse: Transducer links: Mismatch, Transducer rechts: Match	18
Abb.1.5.6	Schematische Darstellung des elektrochemischen EDDA-Verfahren	19
Abb.2.1.1	Ablauf zyklische Voltammetrie	23
Abb.2.1.2	Blockschaltbild Sensorchip [2]	28
Abb.2.1.3	Potentiostat: Prinzip der Spannungsregelung	30
Abb.2.1.4	Elektrochemischer Aufbau - Gleichspannungsmodell [3]	31
Abb.2.1.5	Schematische Darstellung Anteile des Gesamtmesstroms nach Potentialsprung	32
Abb.2.1.6	Elektrorendesign des Sensorchips (CE, RE, WE)	33
Abb.2.1.7	Blockschaltbild Potentiostat	34
Abb.2.1.8	elektrochemisches Kleinsignal-AC-Ersatzschaltbild des Potentiostat . . .	35
Abb.2.1.9	Blockschaltbild Integrator [4]	36
Abb.2.1.10	nichtstationäre Messwerterfassung	38
Abb.2.1.11	Blockschaltbild Integrator mit zuschaltbarer Integratorkapazität	40
Abb.2.1.12	Aufbau Pixelarray und Signalverarbeitung	42
Abb.2.1.13	Vergleich der Leistungsfähigkeit verschiedener Wandlertypen [5]	45
Abb.2.1.14	2-Bit A/D-Wandler nach dem Parallelverfahren	46
Abb.2.1.15	A/D-Wandler nach dem Wägeverfahren	47
Abb.2.1.16	A/D-Wandler nach dem Kaskadenverfahren	48
Abb.2.1.17	A/D-Wandler nach dem Ein-Rampen-Verfahren	50
Abb.2.1.18	A/D-Wandler nach dem Zwei-Rampen-Verfahren	50

Abb.2.1.19	Blockschaltbild eines A/D-Wandlers mit Überabtastung, Sigma-Delta-Wandler	51
Abb.2.1.20	Sigma-Delta-Modulator 1. Ordnung	51
Abb.2.1.21	Darstellung der Intervallschachtelung nach dem Verfahren der sukzessiven Approximation	53
Abb.2.1.22	Kapazitiver A/D-Wandler mit Ladungsumverteilung nach dem Verfahren der sukzessiven Approximation	54
Abb.2.1.23	Flussdiagramm des Verfahren der sukzessiven Approximation nach der Ladungsumverteilung	55
Abb.2.1.24	Maximal erlaubter relativer Fehler und Einheitskapazität als Funktion der Auflösung n für $\Delta V_x < 0,5V_{LSB}$	58
Abb.2.1.25	Hybrider A/D-Wandler mit Ladungsumverteilung nach dem Verfahren der sukzessiven Approximation	59
Abb.2.1.26	Flussdiagramm hybrid aufgebauter A/D-Wandler mit Ladungsumverteilung nach dem Verfahren der sukzessiven Approximation	60
Abb.2.1.27	Allgemeines Blockschaltbild eines endlichen Zustandsautomaten	61
Abb.2.1.28	PTAT Bandgap-Referenzspannungsquelle mit Operationsverstärker	63
Abb.2.2.29	Zusammenhänge der Randbedingungen zwischen den Einzelkomponenten	64
Abb.2.3.30	Vergleich der Implementierungen der Eingangsstufen, [6] (grau gepunktet/schwarz), g_m -kontrollierte Eingangsstufe (dunkelgrau/schwarz)	69
Abb.2.3.31	Simulation Phasenreserve (PM) in Abhängigkeit von VCM	70
Abb.2.3.32	Blockschaltbild eines Präzisions-Schmitt-Triggers	71
Abb.2.3.33	Schaltbild des Rail-to-Rail-Potentiostaten	71
Abb.2.3.34	Schematisches Schaltbild des differentiellen Integrators	72
Abb.2.3.35	Schaltbild des Integrator Operationsverstärkers (PxlOpAmp)	73
Abb.2.3.36	Signaldegradation in Abhängigkeit von der Integrationskapazität	76
Abb.2.3.37	Realisierung der On-Chip Referenzerzeugung	77
Abb.2.3.38	Flächenaufwand und Schaltgeschwindigkeit eines hybrid aufgebauten D/A-Wandlers [7]	79
Abb.2.3.39	Centroide Layout des kapazitiven Teilarray C_{Array}	81
Abb.2.3.40	Schleifenlayout des resistiven Teilarray R_{Array}	82

Abb.2.3.41 Einfluss Komparator-Eingangskapazität C_{Ox} auf C_{Array} in Abhängigkeit der Wandlerphasen	83
Abb.2.3.42 Komparator des hybriden SAR A/D-Wandlers mit Offsetkompensation	85
Abb.2.3.43 Aufteilung der 3 Arbeitsphasen bei nichtüberlappender Takt	86
Abb.2.3.44 Implementierung des Zustandsautomaten FSM	88
Abb.2.3.45 Zustandsdiagramm des Automaten	90
Abb.2.3.46 Timing zwischen Takt und Eingabe	91
Abb.2.3.47 Arbeitsabläufe des endlichen Zustandsautomaten	94
Abb.2.3.48 Automatisierter Arbeitsablauf in Abhängigkeit der programmierbaren Parameter [8]	94
Abb.2.3.49 Detaillierter Aufbau der Registerbelegungen	96
Abb.2.3.50 Schematische Darstellung Adressierung des Arrays	97
Abb.2.3.51 Chippfoto 24 x 16 DNA-Sensor Array mit Elektroden	100
Abb.2.4.52 Standard CMOS-Technologie und verwendete Strukturen	104
Abb.2.4.53 Zusätzliche Prozessschritte für die Goldelektroden	104
Abb.2.4.54 Sensorstiftansicht	105
Abb.2.4.55 Aufbau und Verwendung des Sensorstifts	106
Abb.3.1.1 Messaufbau für die Systemanalyse	108
Abb.3.1.2 Waferprober	109
Abb.3.1.3 Innerer Aufbau der Messbox - Messkarte	110
Abb.3.2.4 Vergleich Simulation Messung Start-Up Potentiostat	112
Abb.3.2.5 Sprungantwort, Stabilität des Potentiostaten [3]	113
Abb.3.2.6 Arbeitsbereich des Potentiostaten	114
Abb.3.2.7 Nichtlinearitätsfehler über den Arbeitsbereich	114
Abb.3.2.8 Pixel Arbeitsmoden Reset, Integration, Auslesen	116
Abb.3.2.9 Temperaturabhängigkeit des Leckstroms im Auslesemodus	117
Abb.3.2.10 Transferfunktion des Pixels im Test Mode	119
Abb.3.2.11 Transferfunktion des 12-Bit SAR A/D-Wandlers	120
Abb.3.2.12 INL des ADC von 100 gemittelten Messpunkten	120
Abb.3.2.13 Pixelarray Dunkelstrommessung 24 x 16 digitalisiert	126
Abb.3.2.14 Signaltransferfunktion des Signalpfads im Testmode - Pixel, A/D-Wandler inklusive Peripherie	127

Abb.3.3.15	Ausgangsverhalten Pixelarray für ungereinigte Elektroden in 1 M H_2SO_4 Pufferlösung in Abhängigkeit von t_{Int}	129
Abb.3.3.16	Ausgangsverhalten Pixelarray für ungereinigte Elektroden in 1 M H_2SO_4 Pufferlösung in Abhängigkeit vom Potentiostatensprung	130
Abb.3.3.17	CV-Diagramm von 4 Pixeln während Elektropolieren nach Plasmareinigung	131
Abb.3.3.18	CV-Diagramm von 4 Pixeln während zyklischer Voltammetrie mit Signaloligotiden (10 μM und 100 μM) in Pufferlösung	132
Abb.3.3.19	CV-Diagramm von 4 Pixeln mit jeweils funktionalisierten WE eingetaucht in Pufferlösung mit Ziel-DNA	133
Abb.3.3.20	CV-Diagramm von 4 Pixeln mit jeweils funktionalisierten WE eingetaucht in Pufferlösung mit Ziel-DNA	134
Abb.3.3.21	Sensorstift mit funktionalisierten WE bespottet	136
Abb.3.3.22	CV-Diagramm von 96 Pixeln mit teilweise funktionalisierten WE eingetaucht in Messpufferlösung	138
Abb.3.3.23	CV-Diagramm von Test-Chip mit funktionalisierten WE eingetaucht in Messpufferlösung	140
Abb.3.3.24	CV-Diagramm von Test-Chip mit funktionalisierten WE eingetaucht in Messpufferlösung mit Target-DNA $t = 0$ bei RT	143
Abb.3.3.25	CV-Diagramm von Test-Chip mit funktionalisierten WE eingetaucht in Messpufferlösung mit Target-DNA $t = 23$ min. bei RT	144
Abb.3.3.26	CV-Diagramm von Test-Chip mit funktionalisierten WE eingetaucht in Messpufferlösung mit Target-DNA $t = 30$ min. bei 50°C	145
Abb.3.3.27	CV-Diagramm von Test-Chip mit funktionalisierten WE eingetaucht in Messpufferlösung mit Target-DNA $t = 37$ min. bei 50°C	146

Tabellenverzeichnis

Tab.1.1	Anwendungsbereiche und Zielsetzungen von DNA-Sensoren [9]	14
Tab.2.1	Arbeitsmoden des Integrators [4]	36
Tab.2.2	Ausgabevarianten der FSM	92
Tab.2.3	Adressierung im manuellen Auslesemodus $Cctr < 4 > = 0$	98
Tab.2.4	Adressierung im automatisierten Auslesemodus $Cctr < 4 > = 1$	99
Tab.2.5	Eigenschaften 24x16 DNA-Sensor-Array-Plattform	102
Tab.3.1	FSM-Vergleich: Leistungsverbrauch bei Taktung 10 MHz [10]	122
Tab.3.2	Stromaufnahme in Abhängigkeit der abgeschalteten Komponenten	124
Tab.3.3	Stromaufnahme in Abhängigkeit des Biasing vom Potentiostaten und Pixelarray	125
Tab.3.4	Überblick Test-DNA	136
Tab.4.1	Überblick Potentiostateigenschaften	150
Tab.4.2	Überblick Pixeleigenschaften	151
Tab.4.3	Überblick A/D-Wandlereigenschaften	152
Tab.4.4	Überblick FSM-Eigenschaften	153
Tab.4.5	Überblick Eigenschaften Analog Block	154
Tab.4.6	Zusammenfassung Sensorchip	157