DETEKTION SUPERPARAMAGNETISCHER NANOBEADS UND NACHWEIS VON BIOMOLEKÜLEN MITTELS GMI - SENSORIK

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf

> vorgelegt von Henadzi Yakabchuk aus Minsk

> > 23. Mai 2008

Aus dem Institut für Angewandte Physik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gedrückt mit der Genemigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. E. Kisker

Koreferent: Prof. Dr. K. Schierbaum Tag der mündlichen Prüfung: 2 Juli 2008

Kurzfassung

Der Riesen-Magnetoimpedanz-Effekt (GMI) beschreibt eine starke Abhängigkeit der Impedanz von weichmagnetischen Mikrodrähten, beschichteten Drähten oder dünnen Schichtsystemen, von der Größe eines angelegten, relativ kleinen, externen Magnetfeldes. Die Impedanzänderung kann bei mehreren hundert Prozent liegen. Der GMI-Effekt wurde für alle drei o.g. GMI-Strukturen untersucht. Es wurde auch der nichtlineare GMI-Effekt erforscht, und eine sehr große Empfindlichkeit in den Oberwellen festgestellt. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass der GMI-Sensor für den Nachweis von Biomolekülen verwendet werden kann. Zu Montage- und Integrationszwecken eignen sich die Dünnschicht-Systeme besser als Drähte. Daher spielte die Entwicklung und die Charakterisierung von dünnen Filmen eine besonders wichtige Rolle für unsere Messsystementwicklung. Dreischichtsensoren bestehen aus gesputterten FeCuNbSiB/Cu/FeCuNbSiB Schichten. Bei diesen Strukturen erhält man im Gegensatz zu den GMI-Drähten eine ausgeprägte Richtungsanisotropie bezüglich des angelegten externen Magnetfeldes. Wir untersuchten verschiedene Möglichkeiten der GMI-Messung und des Sensoraufbaus und zeigten, dass mit diesem Sensor sehr geringe Mengen superparamagnetischer Partikel nachgewiesen werden können, die in einem analytischen Assay als Signalgeber für die Anwesenheit bestimmter Biomoleküle dienen. Wesentliche Ergebnisse dieser Arbeit sind die Entwicklung und erfolgreicher Test einer Messmethode für den Biomolekülnachweis mit GMI-Sensorik.

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlagen						
	1.1	Definition des GMI - Effektes					
	1.2	Physikalische Grundlagen des GMI Effektes	12				
		1.2.1 Algemeine Bemerkungen	12				
			13				
			15				
			17				
	1.3		18				
	1.4	Anwendungen des GMI Effektes					
	1.5		20				
	1.6	Aufgabenstellung und Kurzfassung der Arbeit	21				
2	Mes	sungen von GMI	23				
	2.1	Die einfachste Messmethode für GMI	23				
	2.2	Messung mit einem Impendanzanalysator	24				
	2.3	GMI-Messungen mit den Oszillatorschaltungen	26				
3	Vers	schiedene Arten von GMI-Sensoren	29				
	3.1	Verschiedene Arten von GMI-Sensoren, die in dieser Arbeit un-					
		tersucht wurden	29				
	3.2	GMI- Effekt in FeCoNi beschichteten Drähten	30				
		3.2.1 Theoretische Bemerkungen	30				
			33				
		3.2.3 Die Ergebnisse der Experimente mit dem beschichteten					
		Draht	34				
		3.2.4 Nichtlinearer GMI- Effekt in FeCoNi beschichteten Drähten	36				
	3.3	GMI- Effekt in den CoFeSiB amorphen Dräthen	44				
		3.3.1 Die magnetische Anisotropie und der GMI-Effekt in dem					
			44				
			45				
		3.3.3 Die Ergebnisse der Experimente mit den amorphen Drähten	46				

5	Zus	amment	fassung	89
	4.3	Protein	n A Nachweis mittels GMI - Sensorik	83
		4.2.6	Differenzmessung	81
		4.2.5	Messungen gegen die Zeit bei konstantem Magnetfeld	79
			Aufbau	73
		4.2.4	Messverfahren für Nanobeadsnachweis mit einem Messzelle	-
		4.2.3	Entwicklung einer Messzelle	72
			Oszillatorschaltung-Messmethode	69
		4.2.2	Die Versuche mit einem Gefäß-Aufbau und einer	
			4.2.1.2 Die Messungen mit einem Dreischichtsensor	66
			4.2.1.1 Die Messungen mit einem Drahtsensor	65
			Messmethode.	65
		4.2.1		0.5
	4.2		eadsnachweis mittels GMI-Sensorik	63
		4.1.2		61
	4.1	4.1.1	nsoren und Einsetzung von Markierungen	61
+	4.1			61
4	Non	ahaada	- und Proteinnachweis mittels GMI	61
		3.4.3	Partialfrequenzmessungen der Dreischichtsensoren	56
		3.4.2	GMI-Messungen von Dreischichtsensoren	54
		3.4.1	Was als Dünnschicht-Sensor bezeichnet wurde	51
	3.4	GMI-E	Effekt in Dünnschicht-Sensoren	51
			ten	50
		3.3.4	Nichtlinearer GMI- Effekt in den CoFeSiB amorphen Dräh-	

Einleitung

Die Analytik aller Arten von Biomolekülen spielt eine sehr wichtige Rolle in Biologie und in medizinischer Forschung. Zur Analytik biologischer Makromoleküle gibt es bislang verschiedene Möglichkeiten, diese kann man in markierungsbasierte Methoden und markierungsfreie Methoden aufteilen. Beide Methodengruppen benutzen oft die Sequenzanalyse spezifischer chemischer Bindungen. Zu Methoden, die versuchen o.g. spezifische Bindung direkt, ohne additionale Marker zu erkennen (markerfreie Methoden), gehören, zum Beispiel, massenempfindliche Nachweismethoden, brechungsindexempfindlicher Nachweis oder ladensensitive Erkennungmethoden. Die Methoden für die Analytik der Biomolekülen, die zusätzliche Markierungen benutzen, haben den Vorteil: sie haben große Signale und niedriges Rauschen, da die Marker normalerweise die Eigenschaften besitzen, die man leicht von den Eigenschaften der anderen Materialien unterscheiden kann. Sehr verbreitet ist, zum Beispiel, die Fluoreszentmethode, die auf der Aufdeckung speziell gebundener Metall-Nanopartikel durch ihre optischen Eigenschaften basiert. Seit dem Zeitpunkt, als die superparamagnetischen Nanosphären (sogenannte Nanobeads) auf dem Markt eingebracht wurden, ist es möglich, diese als Marker zu verwenden und durch ihre magnetische Streufelder zu erkennen. Die Chemie und die Molekularbiologie von Nanopartikelanwendungen waren im Zeipunkt, in dem diese Arbeit angefangen wurde, schon weit entwickelt. Unsere Aufgabe war diese mit magnetischen Detektion zu ergänzen. Andere Forscher haben diese Probleme auch untersucht. Die GMR - Sensorik wurde mit Erfolg für Nanobeadsnachweis angewandt. [31] [40] Besonders gute Ergebnisse hat das sogenannte BARC-Verfahren [40][45] gezeigt. Das Ziel dieser Arbeit war es, ein mindestens ähnlich empfindliches Verfahren wie das proprietäre BARC-Verfahren zu entwickeln. Dort wird der vergleichsweise unempfindliche GMR Effekt benutzt, während in dieser Arbeit die Eignung des um ein vielfaches auf Magnetfelder empfindlicheren GMI Effektes untersucht werden sollte. GMI Sensoren sind ferner wesentlich robuster als GMR Sensoren, das aus relativ massiven Schichten oder Mikrodrähten bestehen, während GMR Sensoren im Allgemeinen kompliziertere Schichtsysteme mit Schichtdicken im atomaren Maßstab sind. Daher stand die Entwicklung von GMI im Vordergrund dieser Arbeit.

Kapitel 1

Grundlagen

1.1 Definition des GMI - Effektes

Ferromagnetische Systeme haben die Menschheit seit vielen Jahrhunderten fasziniert. Ihr Anwendungsbereich bekommt seit Anfang des 20-sten Jahrhunderts immer größere Bedeutung. In letzter Zeit beobachtet man ständig steigendes Interesse an dem GMI (Giant Magneto-Impedance) -Effekt. Das Magneto - Impedanz - Phänomen (MI) wurde vor ca. 70 Jahren endeckt und in [34, 35] beschrieben. Der MI -Effekt ist normalerweise schwach. Aber am Anfang der neunziger Jahren des 20-sten Jahrhunderts hat man über den Riesen-MI-Effekt (Giant Magneto-Impedance) [4, 2] in amorphen FeCoSiB-Drähten berichtet. Diesen Effekt kann man mit ganz schwachen Magnetfeldern und relativ niedrigen Frequenzen beobachten. Der GMI-Effekt zeigt eine sehr große Impedanzänderung im beschränkten Frequenzbereich. Den GMI-Effekt kann man in amorphen und beschichteten Drähten, Streifen und Multischicht-Systemen beobachten.

Den GMI-Effekt definiert man als eine sehr große ("riesige") Impedanzänderung eines magnetischen Leiters unter dem Einfluß des statischen äußeren Magnetfeldes H_{dc} . Wenn durch ein magnetisches Material ein AC Strom $I=I_0e^{j\omega t}$ mit der Amplitude I_0 und der Kreisfrequenz ω ($\omega=2\pi f$) fließt, dann wird, nach dem Indukzionsgesetz, ein zirkulares magnetisches Feld H_Φ erzeugt:

$$H_{\Phi}(r) = \frac{Ir}{2\pi a^2} \tag{1.1}$$

Die Änderungen der Magnetisierung generieren eine Induktionsspannung V_L zwischen Endungen des magnetischen Leiters: $V=RI+V_L$, wo R der Gleichstromwiderstand des Leiters ist. In diesem Fall schreibt man $Z=R+j\omega\phi/I$, wo der imaginäre Teil als eine Relation zwischen dem magnetischen Fluß und dem AC-Strom gegeben ist. Die MI-Feldabhägnigkeit ist hier in Relation zur transver-

salen Permeabilität gegeben. Auf andere Weise kann man schreiben:

$$V = V_R + V_L = RI + \mu_0 a l \frac{dM_\phi}{dt}$$
 (1.2)

Durch das äußere Magnetfeld nimmt die zirkulare Suszeptibilität χ_{ϕ} ab, da die Domänenwände durch die Wirbelströme stark gedämpft werden. Die zirkulare Magnetisierungskomponente M_{ϕ} wird verringert und als Folge der Verringerung entsteht eine starke Änderung der Impedanz Z.

Wenn die Frequenz höher wird, dann wird der Strom nur an der Oberfläche des Leiters fließen. Dies wird beide (die resistive und die induktive (oder reale und imaginäre)) Komponente der gesamten Spannung beeinflussen. Während in einem von, Gleichstrom durchflossenen, Leiter die Stromdichte an jeder Stelle des Leiterquerschnitts konstant ist, findet bei dem Wechselstrom eine Verdrängung des Stromes an die Oberfläche statt. Die Tiefe, in der die Stromamplitude auf den e-ten Teil abgefallen ist, bezeichnet man als die Eindringtiefe δ :

$$\delta = \sqrt{\frac{\rho}{\pi \chi_{\Phi} f}} \tag{1.3}$$

 $(\chi_{\Phi} \text{ ist die zirkulare Suszeptibilität, } \rho\text{- Leitwert, } f \text{ - Frequenz})$

Der Skineffekt führt in einem normalen Leiter zu einer Vergrößerung des Wirkwiderstandes, da effektiv weniger Leiterquerschnitt zur Verfügung steht. Die Impedanz des Leiters hängt über den Skineffekt mit der Eindringtiefe zusammen:

$$Z = \frac{R_{DC}(ka)J_0(ka)}{2J_1(ka)}$$
 (1.4)

 $(J_n$ Besselfunktionen, R_{DC} Widerstand, $k = \frac{1}{i+\delta}$)

Durch die Abnahme der Suszeptibilität χ_{Φ} beim Anlegen des Magnetfeldes vergrößert sich die Eindringtiefe δ , und nach (1.3) und (1.4) wird die Impedanz geändert.

Normalerweise wächst der GMI-Effekt mit der Erhöhung der Frequenz und erreicht sein Maximum bei Frequenzen, für die der Skineffekt stark genug wird (dass heißt $\delta << a$, wo a ein charakteristisches Maß ist, wie, zum Beispiel, Drahtdurchmesser oder Schichtendicke). Bei der weiteren Frequenzerhöhung nimmt der GMI-Effekt wieder ab, weil die Suszeptibilität bei höheren Frequenzen zur Feldstärke unempfindlich wird.

Die besten GMI-Materialien zeichnen sich durch besonders weichmagnetische Eigenschaften aus. Sie stehen als Drähte (typischer Durchmesser im Millimeterbereich), Mikrodrähte (Mikronbereich), Streifen und Schichten (einschließlich Multischichten) zur Verfügung. Aufgrund der unterschiedlichen Materialeigenschaften und der Geometrie zeigen die GMI-Proben verschiedene Amplituden

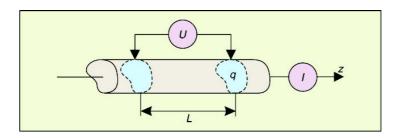


Abbildung 1.1: Typischer Schaltplan für Impedazmessung (Vierpunkt - Messung)[19].

Typ von GMI - Sensor	Material	GMI-Effect	R_{DC} pro cm.	Max. Empf.
Amorpher Draht	Co,Fe,Si,B	bis 150%	10-25 Ohm	25%/Oe
Beschichteter Cu-Draht	Fe,Ni,Mo	bis 900%	0,1 Ohm	250%/Oe
Dreischicht-Probe	Fe,Cu,Nb,Si,B	bis 150%	0,1-0,3 Ohm	20%/Oe

Tabelle 1.1: GMI - Proben Vergleich

des GMI-Effektes. Die Liste der Proben, die in dieser Arbeit untersucht wurden, kann man aus der Tabelle 1.1 entnehmen. Die Amplitude des GMI -Effektes (oder GMI %) $\eta(H)$ definiert man mit (1.5).

$$\eta(H) = \frac{100(Z(H) - Z_0)}{Z_0} \tag{1.5}$$

wobei Z(H) die Impedanz von einer GMI-Probe, bei einem angelegten Magnetfeld H und bei einem durchfließenden AC Strom (I,f=const) ist. Z_0 ist die Probenimpedanz, wenn $H\to\infty$. Eine weitere wichtige Eigenschaft von GMI ist die maximale Empfindlichkeit zum Magnetfeld $(\frac{d\eta(H)}{dH})$. Einen gebräuchlichen Schaltplan für die GMI-Messungen kann man auf dem Bild 1.1 sehen.

Für eine klare Definition des GMI-Effektes muss man folgende Eigenschaften berücksichtigen:

- \bullet GMI -Proben haben riesige Impedanzänderungen unter dem Einfluß eines äußeren Magnetfeldes H_{DC} (normalerweise über 50 % MI-Änderung).
- Große Änderungen von MI sollen schon im Magnetfeldbereich unter 10 Oe auftreten.
- Frequenzbereich für GMI soll in der Großenordnung von 100 kHz bis 100 MHz liegen. Bei den Frequenzen im GHz-Bereich entsteht schon ein anderer, auf Ferromagnetischer Resonanz (FMR) basierender, Effekt.[10]

1.2 Physikalische Grundlagen des GMI Effektes

1.2.1 Algemeine Bemerkungen

GMI ist ein klassisches Phänomen, das man im Rahmen der Elektrodynamik mit den Maxwell - Gleichungen und den Gleichungen von Landau und Lifschiz [3] für magnetische Leiter beschreiben kann. GMI ist, nach Definition, die Impedanzabhängigkeit von einem äußeren Magnetfeld H und von Eingenschaften eines durchfließendes Stromes (Stromfrequenz f und Stromamplitude I_0). Diese Abhängigkeit ist eine Folge des Skineffektes. Die Impedanz Z kann man als die Summe von einem Real- und einem Imaginärteil beschreiben (1.6):

$$Z(f, H) = Z_{Re}(f, H) + iZ_{Im}(f, H)$$
 (1.6)

Bei den klassischen GMI-Messungen (Abb. 1.1) fließt durch eine GMI-Probe ein Hochfrequenzwechselstrom mit konstanter Amplitude, und ein Außenmagnetfeld wird parallel zur Probenachse mit einer Helmholzspule angelegt. Durchfließender Strom verursacht eine Wechselspannung, die mit einem Multimeter, einem Oszillographen oder einem Impedanzanalisator an den Probenenden gemessen wird. Angenommen, dass I=const ist, dann wird die Spannung an der Probe proportional zur Probenimpedanz sein. Der Hochfrequenzstrom, der durch die Probe fließt, ist im Leiterdurchschnitt nicht homogen. Der Strom hat die Tendenz, sich neben der Leiteroberfläche zu konzentrieren. Dieses Phänomen nennt man Skin-Effekt. Die exponentiale Abschwächung der Stromdichte in Richtung von der Leiteroberfläche zur Mitte kann man mit Eindringtiefe δ beschreiben:

$$\delta = \sqrt{\frac{2\rho}{\omega\mu}} \tag{1.7}$$

Wie man sieht (1.7), ist die Eindringtiefe abhängig von der Kreisfrequenz ω , spezifischem Widerstand ρ und magnetischer Permeabilität μ . Die magnetische Permeabilität μ in nichtferromagnetischen Materialien ist weder von der Stromfrequenz noch vom Außenmagnetfeld abhängig und bleibt ca. der Vakuumpermeabilität μ_0 gleich. In ferromagnetischen Materialien ist die magnetische Permeabilität von verschiedenen Komponenten, wie der Stromfrequenz und der Stromamplitude, dem Außenmagnetfeld, den mechanischen Deformationen, den mechanischen Spannungen und der Temperatur abhängig. Die Basis des GMI-Effektes beruht auf einer sehr große Permeabilität und auf ihrer sehr starken Abhängigkeit vom Außenmagnetfeld in sogenannten weichmagnetischen Materialien. Die komplexe Impedanz des homogenen Leiters $Z(\omega)=R+iX$ (Abb. 1.1) ist die Relation zwischen der Spannung U und der Amplitude des durchfließenden Stromes $I=Asin(\omega t)$. Für einen ferromagnetischen Leiter mit Radius r und Länge l, wenn $\delta << r$ kann man schreiben:

$$Z = R_{dc} \frac{r}{2\delta} + i\omega L_i \frac{2\delta}{r} = (1+i)rR_{dc} \sqrt{\frac{\omega\mu}{2\rho}}$$
(1.8)

Die Impedanz für den Wechselstrom ist äquivalent für den Widerstand des Gleichstromes. Daraus folgt, dass die Gleichung (1.8) für die Schaltungen mit Linienelementen gilt, wenn die Spannung U direkt proportional zum Strom I ist. Der ferromagnetische Leiter ist aber kein Linienelement. Das heißt, dass die Spannung nicht mehr proportional zum Strom ist. Außerdem enthält U die Oberwellen von der Hauptfrequenz und daraus folgt, dass man in diesem Fall den Begriff "Impedanz" nur ganz vorsichtig benutzen darf. Man kann die Impedanz berechnen, wenn die Momentstromdichte j(r) und die Wechselbeziehung zwischen B und B bekannt sind .

Ab der Frequenz von ca. 1 MHz dämpfen die Wirbelströme die Bewegungen der Domänenwände und nur die Magnetisierungsrotation ist für die Permeabilität zuständig. Das Minimum von der Eindringtiefe kann man nach (1.9) bestimmen:

$$\delta_{min} = \sqrt{\frac{\alpha \rho}{\gamma \mu_0 M_s}} \tag{1.9}$$

Für weichmagnetische Legierungen liegt δ_{min} im Bereich von 0,1 μ m. Unter dieser Bedingung ist das Maximum für $\frac{|Z|}{R_{dc}}$ zirka 1000 [9]. Den höchsten GMI-Effekt kann man in Materialien mit niedrigem spezifischen Widerstand, großer Sättigungsmagnetisierung und kleinem Wert von Unterdrückung - Parameter α beobachten.

1.2.2 Impedanz und Skin - Effekt

Der Skin- Effekt, der für GMI an den Mittel- und Hochfrequenzen verantwortlich ist, ist ein Phänomen, das gut durch die klassische Elektrodynamik beschrieben wird (Landau und Lifshitz, 1975)[3]. Als Folge der Wirbelströme wird der Hochfrequenz-Wechselstrom nicht gleichmäßig an dem ganzen Volumen des Leiters verteilt, sondern fließt in einer beschränkten Schicht, nah an der Leiteroberfläche. Die Dicke dieser Schicht (oder der Eindringtiefe) kann man aus der Gleichung (1.7) entnehmen. Man nehme einen endlosen geraden Leiter mit einem Querschnitt der unbestimmten Form q (Abb. 1.1). Nach Ohm's Gesetz gilt: $\mathbf{e} = \rho \mathbf{j}$, wo \mathbf{e} der Vektor des elektrischen Wechselfeldes ist, ρ - spezifischer Wiederstand und \mathbf{j} - der Vektor der Stromdichte. Die Impedanz Z, die man zwischen zwei Punkten mit Abstand L messen kann, wird durch die Formel angegeben:

$$Z = \frac{U_{ac}}{I_{ac}} = \frac{\int_L e_z(S)dz}{\int \int_q j_z dq} = \rho \frac{\int_L j_z(S)dz}{\int \int_q j_z dq}$$
(1.10)

wo j_z und $e_z = \rho j_z$ jeweilig die Amplitude der Längsbestandteile der Dichte des Wechselstroms und des elektrischen Feldes sind. Das Symbol S bezieht sich auf die Oberfläche des Leiters.

Wenn die spezifische Stromdichte j_z von der Koordinate z unabhängig ist, dann folgt aus der Gleichung (1.10):

$$\frac{Z}{R_{dc}} = \frac{j_z(S)}{\langle j_z \rangle_a} \tag{1.11}$$

wo $R_{dc}=\rho L/q$ der DC-Widerstand ist, und $< j_z>_q$ den Durchschnittswert der Stromdichte im Querschnitt q bezeichnet. Wie man sehen kann, wird das Verhältnis Z/R_{dc} durch das Verhältnis der spezifischen Stromdichte an der Oberfläche zu seinem Durchschnittswert angegeben.

Nach dem Gesetz von Amper $I=\oint_C hdl$, wo C die Konturlinie des Querschnitts q ist, wird der Gesamtstrom durch $I_{ac}=lh_\phi(S)$ angegeben, wo $h_\phi(S)$ eine peripherische oberflächliche Komponente (tangential zur Oberfläche und senkrecht zum z) des magnetischen Wechselfeldes auf der Oberfläche ist, und L-die Länge der Kontur C ist. In den Metallen kann man das Verhältnis zwischen den tangentialen Komponenten von e und von h an der Oberfläche als 2 x 2 Oberflächen-Widerstandstensor ζ ^ [3] beschreiben:

$$\mathbf{e}_t(S) = \zeta^{\hat{}} \mathbf{n} X \mathbf{h}_t(S) \tag{1.12}$$

wo n der senkrechte Vektor zur Oberfläche (aus dem Leiter nach außen gerichtet) ist. Aus den Gleichungen (1.10) und (1.12) kann man die Relation zwischen der Impedanz Z und dem Oberflächenwiderstand bekommen:

$$Z = \frac{L}{l} (\zeta_{zz} - \zeta_{z\phi} \frac{h_z}{h_\phi}) \tag{1.13}$$

In dem Fall der speziellen Symmetrie, wenn der Tensor des Oberflächenwiderstandes diagonal ist, oder der axiale Bestandteil von h gleich null ist, wird der zweite Term auf der rechten Seite der Gleichung auch null sein, und der Widerstand wird proportional zum Oberflächenwiderstand ζ_{zz} sein.

Oben wurde die Impedanz beschrieben, unter der Bedingung, dass wir einen unendlich langen Leiter haben. Unter den realen Messbedingungen des endlich langen Leiters, soll die Selbstinduktion L_e , die mit der magnetischen im Schema vorhanden Energie (außer dem Volumen des Leiters) [3] verbunden ist, zur Impedanz Z addiert werden. Die Selbstinduktion des Leiters L_e ist aber keine innere Eigenschaft des Leiters, sondern sie ist ganz abhängig vom Aufbau des Messschemas. Die ausführliche praktische Messschemata der Impedanz werden im Kapitel 2 beschrieben.

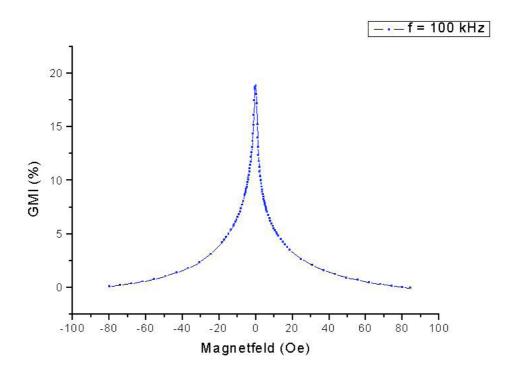


Abbildung 1.2: Typische GMI - Kurve (Amorpher CoFeSiB Draht) für niedrige Frequenzen.

1.2.3 Bereich niedriger Frequenzen

Die zwei Abbildungen 1.2 und 1.3 zeigen den Kurvenverlauf jeweils , wie er bei Hochfrequenz (1MHz) und Tieffrequenz (100kHz) erreicht wird. Es kann an diesen zwei Kurven gesehen werden, dass die Frequenz des angewandten Stromes auch einen Effekt auf die Form der MI-Kurve hat. Die Änderungen in der Impedanz sind eine Folge der Änderungen in der Abhängigkeit zwischen der Magnetisierung des Materials und dem wechselnden magnetischen Feld, das durch den Strom erzeugt wird. Diese Änderungen treten wegen des von außen angewandten magnetischen Feldes ein. Der Schlüssel zum Verstehen des MI-Effektes ist die effektive Permeabilität μ_{eff} oder die wirkungsvolle magnetische Suszeptibilität χ_{eff} ($\mu_{eff} = \chi_{eff} + 1$) des magnetischen Materials.

Die Impedanzmaxima, die in der Abb. 1.2 und 1.3 gezeigt werden, entsprechen einem Maximum in der effektiven Suszeptibilität. Für die Impedanzkurve, die bei der Niederfrequenz erreicht wird, hat die effektive Suszeptibilität ein Maximum, wenn kein externes Feld besteht, aber sie verringert sich wenn ein Feld angelegt wird. Aber die Kurve, die bei der höheren Frequenz erreicht wird, sieht anders

aus, als die Kurve, die bei der Niederfrequenz erreicht wird. In dem Fall erhöht sich die effektive Suszeptibilität auf ein Maximum unter der Anwendung eines kleinen angewandten Feldes, bevor sie sich mit weitereren Zunahmen des Feldes wieder verringern wird. Die effektive Suszeptibilität wird, in jedem Fall, durch zwei unterschiedliche Magnetisierungsprozesse beeinflußt. Die effektive Suszeptibilität im Niederfrequenzfall wird durch reversible Domänenwandbewegungen beeinflußt, aber im Hochfrequenzfall, wird die Umdrehung der Magnetisierung (Domänendrehung) die Suszeptibilitätsänderungen verursachen. Für die Kurve, die dem Hochfrequenz - GMI- Effekt entspricht, können die zwei Maxima dem Anisotrophiefeld der Probe entsprechen. An den Hochfrequenzen kann der Skineffekt die Impedanz des Materials stark bewirken. Das heißt, folglich ist es möglich, den GMI-Effekt bei den hohen und niedrigen Frequenzen zu trennen. Bei verhältnismäßig niedrigen Frequenzen, in denen der Einfluß des Skineffekts unwesentlich ist, liegt der GMI-Effekt an den Änderungen in der Reaktanz. In dieser Situation erzeugt der Wechselstrom ein magnetisches Treiberfeld, das Domänenwandbewegungen (Pendelbewegungen) verursacht. Die Magnetisierungsänderungen verursachen einen zusätzlichen Spannungsbeitrag U_L , so dass die gesamte Spannung U_{ac} auf der Probe erhöht wird. Diese zusätzliche Spannung ist eine induktive Spannung. Die gesammte Spannung kann man bezeichnen mit (1.14):

$$U_{ac} = U_R + iU_L = R_{dc}I_{ac} + i\omega L_i I_{ac}$$

$$\tag{1.14}$$

 $(L_i$ - eigene Induktivität, R_{dc} - Gleichstomwiederstand, I_{ac} - AC Strom)

Wenn ein äußeres Magnetfeld H_0 angelegt wird, dann werden sich auch die Zirkulärkomponenten der Magnetisierung und der magnetischen Permeabilität ändern. Das wird eine starke Spannungsänderung (U_{ac}) verursachen. Dann kann man die Kompleximpedanz bezeichnen wie (1.15):

$$Z = \frac{U_{ac}}{I_{ac}} = R_{dc} + i\omega L_i \tag{1.15}$$

Hier kann man sehen, dass an niedrigen Frequenzen die Impedanzabhängigkeit vom Magnetfeld mit induktivem (imaginärem) Teil komplett definiert ist. Der Induktivteil ist in dem Fall direkt proportional zur Zirkulärpermeabilität $\mu_{\varphi}(I,H_{ext},f)$. Das heißt, an niedrigen Frequenzen können die Impedanzänderungen von der GMI - Probe nur wegen des Magnetoinduktionseffekts (aufgrund des Zirkulärmagnetisationsprozesses) stattfinden. Wegen der großen Barkhausen - Sprünge in Domänenwandbewegungen ist die Induktionsspannung U_L weit weg von der harmonischen Form (besonders, wenn die Stromamplitude hoch ist). Es gibt eine Möglichkeit den Realteil und den Imaginärteil der gesammten Spannung ganz einfach zu erkennen.

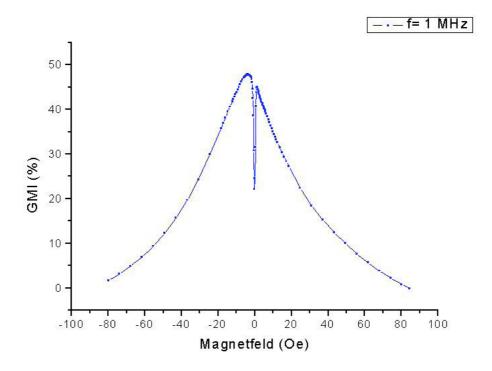


Abbildung 1.3: Typische GMI - Kurve (Amorpher CoFeSiB Draht) für höhere Frequenzen.

1.2.4 Höhere Frequenzen

Im Hochfrequenzbereich (zirka zwischen 100 kHz und 100 MHz) sind die Kompleximpedanzänderungen unter dem Einfluß vom äußeren Magnetfeld zuerst als GMI bezeichnet worden. Der GMI-Effekt war am Anfang in den Termen von klassischer Electrodynamics erklärt worden.[1]. Die Erklärung war in den Termen des klassischen Skin-Effektes im magnetischen Leiter (mit großer effektiver magnetischer Permeabilität und mit starker Abhängigkeit vom äußeren Magnetfeld) gegeben. Daraus folgt, dass eine Erklärung der GMI - Eingeschaften von den bestimmten GMI-Proben ohne Verständnis für Permeabilitätsabhängigkeiten von der Stromfrequenz und dem angelegten äußeren Magnetfeld , nicht möglich ist.

Bei den Hochfrequenzen liegt der GMI-Effekt an den Änderungen im Realteil des Widerstands hauptsächlich, sobald er durch den Skin - Effekt dominieren wird. Dieses zwingt den Strom in die Nähe der Oberfläche von den Materialien zu fließen und das verringert den wirkungsvollen Querschnittsbereich des Materials und führt zu einer Zunahme des Realteils des Widerstands. Eine mathematische Beschreibung des Skin - Effekts ist von der klassischen Elektrodynamik

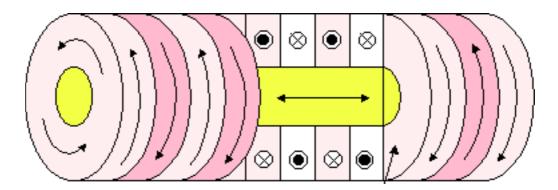


Abbildung 1.4: Vereinfachte Zeichnung der Domänenstruktur im amorphen GMI - Draht.[22]

erhalten worden (Sieh Gleichungen (1.3) und (1.7)). In dieser Beschreibung ist die elektromagnetische Permeabilität ein Skalarwert. Aber in Wirklichkeit, sind das Magnetfeld H und die magnetische Induktion B nicht immer parallel, und die Relation zwischen den beiden ist nicht immer linear. Daraus folgt, dass die AC Permeabilität normalerweise ein Komplextensor ist, der von der Frequenz f und dem Magnetfeld H, sowie von der Stromamplitude, der Temperatur, den mechanischen Spannungen und den Materialeingeschaften abhängig ist. Alle beide, Domänenwandbewegungen und Magnetisierungsrotationen, tragen zur effektiven transversalen Permeabilität bei.[4]

$$\mu_{eff} = \mu_{rot} + \mu_{DW} \tag{1.16}$$

(μ_{rot} und μ_{DW} sind die Anteile von Domänenwandbewegungen und der Magnetisierungsrotation)

Bei relativ niedrigen Frequenzen (unter 1 MHz) beeinflußen beide Anteile den transversalen Magnetisierungsprozeß. Bei höheren Frequenzen sind die Domänenwandbewegungen von starken Eddy-Strömen unterdrückt. Die Dämpfung der Gebietswandbewegung an den Hochfrequenzen verringert den Hysteresiseffekt, der im Allgemeinen die Quelle der magnetischen Hysteresis ist. Für erfolgreiche Sensor-Anwendungen ist es lebenswichtig, dass keine Hysteresis anwesend ist und folglich Magnetisierungsumdrehungen normalerweise vorzuziehen sind.

1.3 Domänenstrukturen und Suszeptibilität

Es ist schon klar geworden, dass der GMI - Effekt durch die effektive Suszeptibilität gesteuert wird. Die Amplitude der Permeabilität wird durch die magnetische Anisotrophie des Materials gesteuert. Für amorphe Materialien ist die tatsächliche magnetische Anisotrophie normalerweise sehr klein, und im Allgemeinen

wird die magnetische Anisotropie von außen verursacht. Dieses konnte an den strukturellen Defekten, an den mechanischen Spannungen / Stress, die während der Produktion des Materials eingeführt wurden, oder an den Produktionsbehandlungen, wie Tempern im magnetischen Feld, liegen. Gewöhnlich wird die magnetische Anisotropie für die Bänder und die Drähte durch die Drücke eingebracht, die durch den schmelzenden/spinnenden Prozess verursacht werden. Dieses ist normalerweise auch der Fall durch Aufspritztechnik hergestellter magnetischer Dünnfilme.

Die magnetische Anisotropie und folglich die Domänenstruktur können durch verschiedene Wärmebehandlungen gesteuert werden, um einen bedeutenden GMI-Effekt zu erhalten. Für einen starken GMI - Effekt sollte das Material eine Domänenstruktur besitzen, in der die Domänenwände zur Stromrichtung senkrecht sind. Unter dieser Bedingung liegt das oszillierende Feld, das durch den Strom erzeugt wird, in einer einfachen Mittellinie für die Magnetisierung. Dieses sollte die effektive Suszeptibilität des Systems folglich maximieren.

1.4 Anwendungen des GMI Effektes

Die Anwendungsmöglichkeiten von GMI sind sehr breit. Die ersten dieser Anwendungen sind Meldungen sehr kleiner magnetischer Felder. Die Messungen des Erdmagnetfeldes haben eine große Bedeutung für Anwendungen, zum Beispiel, in der Erdöl- oder der Mineralerforschung. Die allgemeinen Eigenschaften, die für Sensoren angefordert werden, sind hohe Empfindlichkeit, Flexibilität, große Bandbreite und geringe Kosten. Die GMI - Sensoren entsprechen diesen Anforderungen. Die GMI-Eingeschaften ändern sich unter den mechanischen Druck, und das macht möglich, die GMI-Sensoren zur Entwicklung der Belastungs-Sensoren zu benutzen, die in einigen Bereichen der Technik und der Wissenschaft angewandt werden können. Sehr wichtige Anwendungsrichtung von GMI-Sensoren ist auch der Nachweis von magnetischen Nanopartikeln. Dieser Fall wird am Beispiel der Nanobeadskontrolle in der Zusammenfassung mit Proteinnachweis weiter beschrieben.

Im typischen Frequenzbereich für den GMI-Effekt kann man sehr einfache experimentelle Anlagen und Messungsschemata verwenden. Man kann die gewöhnliche Methode "Vierpunkt-Impedanzmessung" mit der Wechselstrom-Quelle und dem Lock-In Verstärker verwenden. Falls kein Bedarf an der Pasenregistrierung der Spannung und des Stroms entsteht, würde auch der AC-Voltmeter oder einfacher Oszillograph reichen.

1.5 Problembeschreibung des Nanobeadnachweises

Die Entwicklung einer neuen Generation des Biosensors war das Thema mehrerer Forschungsprojekte gewesen [11]. Diese neue Generation sollte hochsensitiv, klein und preisgünstig sein. In den kommenden Jahren wird den hoch integrierten Sensoren in einem Biochip ein enormes Potential in der schnellen und universellen Analyse von Biomolekülen vorhergesagt. Anwendungsgebiete finden sich vornehmlich noch im Laborbereich bei der Genanalyse. Die Diagnose - Chips werden zukünftig aber auch in anderen Bereichen zum Einsatz kommen: zur Krankheitsdiagnose im klinischen Bereich, zum Nachweis chemischer Waffen beim Militär oder zum Nachweis von Pestiziden in der Landwirtschaft. Es gibt verschiedene Typen magnetischer Effekte, die man als Basis der Mikrosensoren für Biologie, Medizin und Toxikologie benutzen kann:

- Hall Effekt
- anisotropic magnetoresistanse (AMR)
- giant magnetoresistance (GMR).
- SQUID Sensoren
- Fluxgate -Sensoren
- Giant magnetoimpedance (GMI).

Der GMR-Biosensor wurde vor Kurzem entwickelt, um magnetische Nanobeads zu ermitteln. Aber seine Anwendungen werden durch eine niedrige magnetische Empfindlichkeit, Temperatur- und Umgebungsbeschränkungen begrenzt. Der GMI-Effekt sollte die Kreation von Biosensoren für molekulare Anerkennungssysteme (Antigen-Antikörper, Hormon-Empfänger, etc.), mit größerer Empfindlichkeit und Stabilität, mit einem breiten Bereich der Temperaturen erlauben. Die magnetischen Felder, die durch Micro-/Nanopartikel verursacht werden, sollten durch Schwankungen des Sensor-Widerstandes nachweisbar sein.

In dieser Arbeit wird die Anwendung von Magnetfeldsensoren für die Registrierung von organischen Molekülen betrachtet. Eine neue hochempfindliche Alternative zu den herkömmlichen, meist optischen oder GMR Verfahren, beruht auf dem Nachweis magnetischer Marker mit Hilfe von Sensoren, die den GMI - Effekt nutzen. GMI - Sensoren zeichnen sich durch eine sehr hohe Empfindlichkeit aus. So ist es durchaus möglich, die Sensoren so maßzuschneidern, dass damit geringe Mengen und auch einzelne Marker nachzuweisen sind.

1.6 Aufgabenstellung und Kurzfassung der Arbeit

In dieser Arbeit werden verschiedene Arten von GMI-Sensoren betrachtet: dreischichtige Foliensensoren, amorphe Drähte und nichtmagnetische Drähte, die mit der dünnen Schicht des Magnetstoffes beschichtet sind. Außerdem werden die Hauptprinzipien und Hauptmethoden ihrer Herstellung und ihrer praktischen Anwendung untersucht. Es werden die Vorteile der GMI-Sensoren gegenüber anderen Sensorentypen in der praktischen Anwendung gezeigt. Es wird eine Möglichkeit der Anwendung der GMI-Sensoren auf dem Gebiet der Biologie erforscht, um die Konzentration des Proteins A in der Lösung zu registrieren und zu messen.

Es wird ein günstiges und in der Anwendung einfaches , aber auch hoch empfindliches praktisches System für die Registrierung des Proteins A in der Lösung auf Basis der GMI-Sensoren entwickelt. Es werden die unbestrittene Vorteile des Systems gegenüber anderen ähnlichen Systemen, die auf Basis der GMI-Sensoren entwickelt sind, gezeigt. In dieser Arbeit werden zwei Ziele verfolgt. Bei dem ersten Ziel sollten verschiedene GMI - Sensoren und GMI- Messmethoden untersucht werden, um die höchste Empfindlichkeit mit dem einfachsten und dem kostengünstigsten Aufbau zu erreichen. Das andere Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer Messmethode zum Nachweis von Protein A - Molekülen auf der Basis dieser GMI - Sensoren. Für die Lösung dieser Aufgaben werden die GMI-Sensoren hergestellt, die über 20%/Oe Empfindlichkeit zeigen. Auf der Basis von GMI-Sensoren werden eine spezielle Flüssigkeitszelle und eine analoge elektronische Sensoreinheit sowie passende Messmethoden für den Protein A- Nachweis enwickelt.

Kapitel 2

Messungen von GMI

2.1 Die einfachste Messmethode für GMI

Die einfachste Messmethode für die GMI-Messungen kann man mit einer Hochfrequenz-Stomquelle (Oszillator, Generator), einem Gleichrichter und einem Voltmeter oder Oszillograph einrichten. Optional kann man noch ein AC - Strommessgerät in den Messaufbau einschließen (Abb. 3.5). Für die Messungen nach dieser Methode wurde ein sehr einfaches Messgerät gebaut, dieses wurde "Analogmesskopf" genannt (Abb. 2.1). Der Analogmesskopf besteht aus einem Oszillator (AC-Stromquelle), einem Vorverstärker und einem Gleichrichter. Der Widerstand R ("Vorwiderstand") wird in den Schaltplan eingebracht, um die Wechselspannungsquelle in die Stromquelle umzuwandeln. So ein einfacher Aufbau mit einem GMI-Drahtsensor kann, zum Beispiel, über 1V/Oe Empfindlichkeit zeigen und gibt die Mögligkeit Magnetfeldänderungen unter 1 mOe zu melden. Der Gleichrichter und der Voltmeter können mit einem Oszillographen oder mit einem Spektrumanalysator ersetzt werden. Diese Ersetzung kann die Signalform-

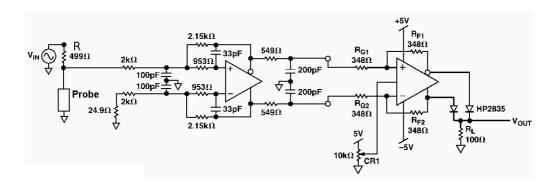


Abbildung 2.1: Der Schaltplan des Analogmesskopfes.

und die Signalspektrum-Untersuchungen ermöglichen. Der Hauptvorteil dieser Messmethode ist die Möglichkeit ganz gute Ergebnisse mit ganz einfachem und sehr preiswertem Aufbau zu kriegen. Aber diese Methode gibt keine Möglichkeit die Phase zu messen und den Real- und den Imaginärteil der Impedanz zu unterscheiden. Das ist der Hauptnachteil dieser Messmethode.

2.2 Messung mit einem Impendanzanalysator

Die Hauptmethode der GMI - Messungen, die man in dieser Arbeit benutzt hat, war die Messmethode mit einem Lock-in Verstärker oder einem Impedanzanalysator. Diese zwei Geräte betrachten wir zusammen, weil der verwendete Impedanzanalysator "Solatron-1260" auch nach dem Lock-in Prinzip funktioniert. Die Idee eines Lock-in Verstärkers ist, Signale bei der Bezugsfrequenz zu verstärken und Signale bei anderen Frequenzen zurückzuweisen. Das gibt die Möglichkeit, ein Signal vom Rauschen zu unterscheiden und die Messgenauigkeit wesentlich zu erhöhen. Außerdem ermöglicht der Lock-in Verstärker, die Amplitude und die Phase, bzw. den Real- und den Imaginärteil des Hochfrequenzsignals, getrennt zu messen. Abb. 2.2 zeigt einen typischen Schaltplan für eine GMI-Messung mit dem Impedanzanalysator. Der Impedanzanalysator enthält einen einstellbaren (Frequez f, Strom I, Spannung V) Frequenzgenerator, der den Wechselstrom durch die untersuchte GMI-Probe schickt. Außerdem enthält der Impedanzanalysator ein Strommessgerät und ein Spannungmessgerät. Beide funktionieren nach dem Lock-in Prinzip. Die Impedanzmessung erfolgt mit Vierleiteranordnung, d.h. die Spannung wird direkt am Sensor gemessen. Üblicherweise wird für die konstante Frequenz und den festen durchfließenden Strom die Impedanz Z(H) als die Funktion des angelegten Magnetfeldes gemessen. Das Magnetfeld wird mit einer Helmholzspule erzeugt, die mit dem Strom der computergesteuerten Stromquelle versorgt wird. Der Real- und der Imaginärteil der Impedanz, der Wechselstrom und die Wechselspannung, sowie die Amplituden (Betrag) von o.g. Messeinheiten, waren gleichzeitig gemessen und gespeichert (Abb. 2.3). Der Strom, der durch die Helmholzspule fließt, war mit einem DC-Strommessgerät gemessen. Der ganze Experimentverlauf wurde von einem Computer gesteuert. Die Software für die Experimentsteuerung wurde auf die Programmierungssprache Delphy speziell für die GMI-Messungen entwickelt. Die Abb. 2.3 zeigt den Messaufbau für die GMI-Messungen mit dem Impedanzanalysator.

Die Messungen mit einem Lock-in Verstärker waren den Messungen, die mit dem Impedanzanalysator aufgebaut und durchgeführt wurden, fast ähnlich. Es gab nur zwei Unterschiede:

• Bei der Messung mit dem Lock-in Verstärker wurde nicht die Impedanz, sondern die Spannung auf den Probenenendungen (Amplitude und Phase)

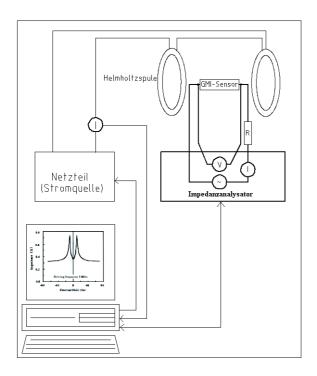


Abbildung 2.2: Typischer Schaltplan der GMI-Messung mit Impedanzanalysator.



Abbildung 2.3: Messaufbau für GMI-Messungen mit Impedanzanalysator.

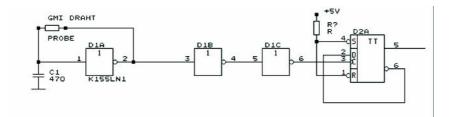


Abbildung 2.4: Schaltplan des Oszillators für den Drahtsensor.

gemessen. Beim I=const war die Spannung direkt proportional zur Impedanz.

• Der Lock-in-Verstärker kann die Spannung nicht nur der Hauptfrequenz f, sondern auch der weiteren Partialfrequenzen (2f, 3f und s.w.) messen.

2.3 GMI-Messungen mit den Oszillatorschaltungen

Die Eigenschaften der GMI-Sensoren, nämlich ihre Impedanzabhägnigkeit vom äußeren Magnetfeld, geben uns die Möglichkeit, die Oszillatorschaltungen für Magnetfeldmessungen mittels GMI zu verwenden. In der Abb. 2.4 kann man den Schaltplan für den GMI-Drahtsensor sehen. Der GMI-Draht und der Kondensator C1 funktionieren wie eine Verzögerungsleitung. Die Impedanzänderungen des GMI-Drahtes (unter dem Einfluß des Magnetfeldes) verursachen entsprechende Änderungen von Zeitkonstanten der Verzögerungsleitung und, als Folge, Änderungen in der Oszillationsfrequenz. Diese Frequenzänderungen kann man einfach und ganz präzis messen, wenn ein Frequenzzähler an den Oszillatorausgang angeschlossen wird. In der Abb. 2.5 kann man eine GMI-Kurve sehen, die mit dieser Messmethode erhalten wurde. Hier sieht man, dass im Bereich zwischen -1 und 1 Oe die Frequenzänderung über 1 MHz gemeldet wurde. Die Frequenz wurde mit der Genauigkeit ± 10 Hz gemessen. Mit weiteren Experimenten wurde festgestellt, dass man mit dieser Methode und ganz einfachem Messaufbau Magnetfeldänderungen unter 50 μOe registrieren kann. Der Hauptnachteil von dieser Oszilatorschaltung war eine relativ hohe Frequenzdrift (bis zu 1 kHz pro Minute). Diese kann viele Schwierigkeiten bei Messungen des absoluten Wertes im Kleinmagnetfeld-Bereich einbringen.

Eine ähnliche Messmethode wurde auch für Dreischicht-Sensoren angewandt. Für dieses Experiment wurde eine andere Schaltung (sogenannte Kolpitz-Oszillator, Abb. 2.6) verwendet.

Abb. 2.6 zeigt einen Oszillator, der die Resonanz zwischen dem induktiven MI-Element und den Kondensatoren, C1 und C2 verwendet. Die Oszillatorfre-

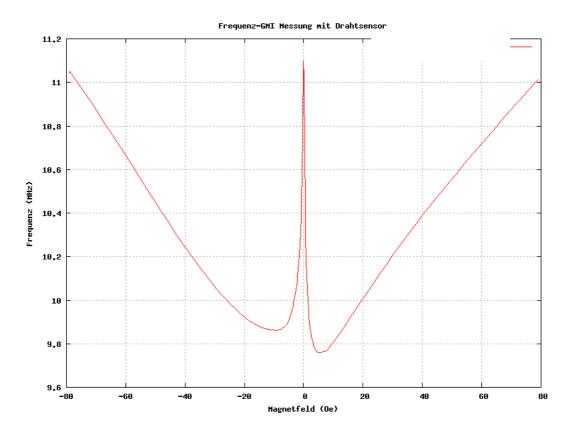


Abbildung 2.5: GMI-Messung mit Oszillator-Schaltung (Drahtsensor).

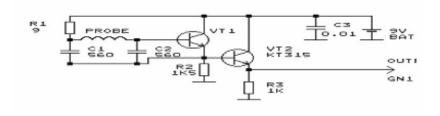


Abbildung 2.6: Schaltplan des Oszillators für die Schichtsensorprobe.

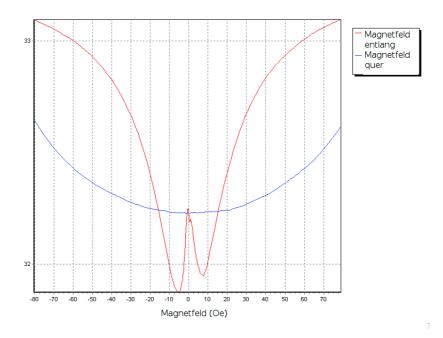


Abbildung 2.7: Oszillator-GMI-Kurven (Dreischichtsensor), die mit dem longitudinalen und transversalen Magnetfeld gemessen wurden.

quenzen sind von Sensoreigenschaften und von dem angelegten Magnetfeld abhängig. Die Oszillatorfrequenz folgt ungefähr der GMI-Kurve; es ist eine nichtlineare Funktion des angewandten Feldes. Da die Induktivität im Nenner der Resonanzformel ($\omega=1/\sqrt{LC}$) steht, ist die Resonanzfrequenzabhängigkeitskurve vom Magnetfeld bzgl. der Ordinatenachse zu der normalen GMI-Kurve invertiert. Die GMI-Kurve für den Dreischichsensor, die mit dieser Methode gemessen wurde, zeigt Abb. 2.7. Die rote Kurve entspricht der Messung in dem Außenmagnetfeld, das parallel zur Sensorachse angelegt wurde. Die blaue Kurve entspricht der Messung in dem Außenmagnetfeld, das transversal zur Sensorachse angelegt wurde. Diese Messungen zeigen auch sehr gute Empfindlichkeit von dieser Messmethode. Im Magnetfeldbereich unter 5 Oe kann man Frequenzänderungen bis zu 100 kHz pro Oe sehen. Abb. 2.7 zeigt auch die räumliche Anisotropie des GMI-Sensors. Alle GMI-Messungen mit Oscillatorschaltungen waren gut wiederholbar, und das war der Grund, warum wir gerade diese Methode auch bei den Nanobeadsmeldung-Experimenten ausprobiert haben.

Kapitel 3

Verschiedene Arten von GMI-Sensoren

3.1 Verschiedene Arten von GMI-Sensoren, die in dieser Arbeit untersucht wurden.

Es gibt viele verschiedene Arten von GMI-Sensoren. Zuerst berichteten Beach et al. ([2], [5]) und Panina et al. ([1][4]) über einen sehr großen MI-Effekt in den amorphen Drähten mit hervorragender weicher magnetischer Beschaffenheit. Später wurde der GMI-Effekt nicht nur in den amorphen Drähten und Bändern, sondern auch in den magnetisch beschichteten nicht-magnetischen Drähten und in den Multischicht-Strukturen beobachtet. In dieser Arbeit wurden magnetischbeschichtete Drähte, amorphe CoFeSiB Drähte und Dreischicht-Sensoren (Fe,Cu,Nb,Si,B beschichtete nicht-magnetische Leiter) untersucht (Tab. 1.1). Die schematische Darstellung von obengenannten GMI-Sensoren kann man aus den Abbildungen 3.1, 3.2 und 3.3 entnehmen.

Alle untersuchten GMI-Sensoren haben eigene Vorteile und Nachteile. Be-

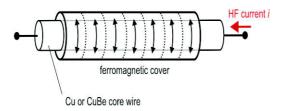


Abbildung 3.1: Draht mit nichtmagnetischem Kern und ferromagnetischer Deckschicht.

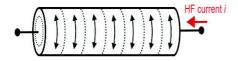


Abbildung 3.2: Ferromagnetischer amorpher Draht.

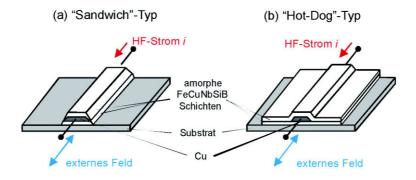


Abbildung 3.3: Dreischicht- GMI- Sensoren.

schichtete Drähte haben, zum Beispiel, den höchsten Wert des GMI-Effekts gezeigt, amorphe Drähte haben den höchsten Gleichstromwiderstand und den höchsten Impedanzwert, was ermöglicht hat, mit ganz einfachem Messaufbau ihre Impedanz ganz genau zu messen. Zum Zeitpunkt des Experiments waren die amorphen Drahtsensoren die einzig industriell produzierten und käuflichen GMI-Sensoren. Die Schichtsensoren haben gute GMI-Engeschaften und sind für die Integration in kleine Messeinheiten besonders gut geeignet. Sie sind auch besonders einfach in der Herstellung, und das war ein wichtiger Grund für die Entscheidung, die Messzelle für den Nanobeadsnachweis und den Proteinnachweis auf der Basis von Dreischicht-Sensoren zu bauen.

3.2 GMI- Effekt in FeCoNi beschichteten Drähten

3.2.1 Theoretische Bemerkungen

Der GMI- Effekt im magnetisch beschichteten nichtmagnetischen Draht ist nicht nur von den Materialeigenschaften, sondern auch von den geometrischen Parametern des Drahtes (Durchmesser, Magnetschichtdicke) abhängig.

Wir stellen uns einen sehr langen nichtmagnetischen Zylinder mit dem Ra-

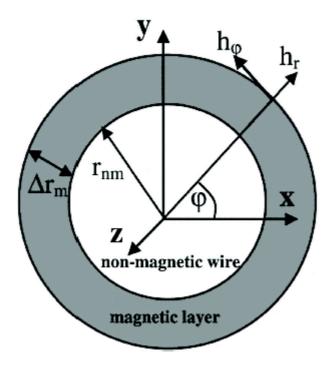


Abbildung 3.4: Magnetish-beschichteter nichtmagnetischer Draht.

dius r_{nm} vor , dieser wurde mit einer ferromagnetischen Schicht mit einer Dicke von Δr_m bedeckt (s. Abb. 3.4). Das Koordinatensystem wurde so gewählt, dass die Achse z der Achse des Zylinders entspricht. Nehmen wir zwei verschiedene Punkte auf der Oberfläche der ferromagnetischen Schicht, zum Beispiel, mit den Koordinaten z=0 und z=1. Unser Ziel ist es die Spannung U(t) zwischen diesen zwei frei gewählten Punkten zu berechnen, wenn der gesamte Strom I(t) gegeben wurde. Die Berechnungen sind relativ kompliziert, [16] aber wenn die Schicht nicht leitfähig wird, und $\Delta r \ll r_{mm}$, [17] dann kann man diese Berechnungen sehr vereinfachen. Elektrisches Feld E(t) und magnetische Induktion B(t) sind, als eine Folge der Symmetrie, nur von dem Radius r abhängig. Mit der Benutzung der Maxwell Gleichung $\sigma \times E = -(1/c)\partial B/\partial t$, bekommt man :

$$U(t) = Z_{nm}I(t) + \frac{\Delta r_m l}{c} \frac{\partial B_{\varphi}}{\partial t}$$
(3.1)

wo Z_{nm} die Impedanz des nichtmagnetischen Kernes ist, und B_{φ} die azimutale Komponente der Induktion ist. In dem linearen Regime, wenn $B_{\varphi}(t)=B_{0\varphi}+\mu_{\varphi\varphi}h_{\varphi}(t)$, wo $\mu_{\varphi\varphi}=1+4\pi\chi_{\varphi\varphi}$, und $h_{\varphi}(t)$ das magnetische Feld ist, das vom AC Strom induziert wurde: $h_{\varphi}(t)=2I(t)/cr_{nm}$. Wenn man das aufschreibt: $I(t)=I\cdot exp(-i\omega t)$, $U(t)=Z_0I(t)+U_1\cdot exp(-i\omega t)$ mit $\omega=2\pi f_{ex}$, dann bekommt man :

$$Z = Z_{nm} \frac{-2i\omega\Delta r_m l}{c^2 r_{nm}} \mu_{\varphi\varphi}$$
 (3.2)

Bei der höheren Frequenz spielen die Bewegungen der Domänenwände keine wichtige Rolle. Das bedeutet: bei der Rechnung kann man die Gleichung von Landau-Lifschitz benutzen:

$$\frac{\partial \vec{M}}{\partial t} = -\gamma \left[\vec{M}, \vec{H^{eff}} \right] + \frac{G}{M_s} \left[\vec{M}, \frac{\partial \vec{M}}{\partial t} \right]$$
 (3.3)

wo \vec{M} die Magnetisierung ist und angenommen $|\vec{M}|$ gleich Sättigungsmagnetisierung M_s ist. γ ist der gyromagnetische Koeffizient, und G ist als Dämpfungskonstante eigesetzt, $\vec{H^{eff}} = -\frac{\partial F}{\partial \vec{M}}$. Die freie Energie F kann man schreiben als:

$$F = F_z(M_z) + F_r(M_r) - \vec{H}\vec{M}$$
 (3.4)

wo F_z die Anisotropie entlang der Achse z, und F_r - die Anisotropie entlang des Radius beschreiben. Solange $\Delta r_m \ll r_{nm}$, können wir die magnetische Schicht als eine Dünnschicht behandeln, und wir können F_r als die Summierung von zwei Terme umschreiben:

$$F_r = 2\pi M_r^2 - K_r \left(\frac{M_r}{M_s}\right)^2 = -H_{ar} \frac{M_r^2}{M_s}$$
 (3.5)

wo M_r die radiale Komponente der Magnetisierung ist, und H_{ar} die radiale Komponente des effektiven Feldes ist. Für F_z verwenden wir die Formel:

 $F_z=K_1\sin^2\vartheta+K_2\sin^4\theta$, wo θ der Winkel zwischen dem Magnetisierungsvektor und der Achse z ist. Der letzte Term in dieser Formel wurde immer ignoriert. Wir können aber weiter erkennen, dass die Zweitordneranisotropie essentiell sein kann. Es ist einfacher F_z in die folgende Form umzuschreiben:

$$F_Z = -(H_{a1} + 2H_{a2})M_s\xi^2 + H_{a2}M_s\xi^4$$
(3.6)

wo $H_{a1,2}=K_{1,2}/M_s$ und $\xi=M_z/M_s=\cos\theta$. Nehmen wir zuerst an, dass das statische Magnetfeld $\vec{H_0}$ immer parralel zur Achse z angelegt ist. Die Gleichgewicht-Magnetisierung $\vec{M_0}$ entspricht der minimalen Energie F. Nehmen wir an, dass $H_{ar}<0$, so ist die $\vec{M_0}$ perpendikular zum Radius. Unser System kann in der Kollinear-Phase sein, wenn $\xi=\pm 1$ oder in der Winkelphase sein, wenn $-1<\xi<+1$. In dem zweiten Fall erfüllt die Position des Minimums die Gleichung $\partial F/\partial M_{0z}=0$. Wenn $H_{0z}<2H_{a1}$, dann $\xi=-1$ und ist stabil. Wenn $H_{0z}>-2H_{a1}$, dann $\xi=+1$ und ist stabil. Der Stabilitätsbereich der Winkelphase ist bei der Ungleichung $-(H_{a1}+2H_{a2})+6H_{a2}\xi^2>0$ gegeben, wo ξ

$$H_{0z} + 2(H_{a1} + 2H_{a2})\xi - 4H_{a2}\xi^3 = 0 (3.7)$$

entspricht. Wenn $H_{0z}=-\infty$, dann ist das System in dem $\xi=+1$ Zustand. Wenn H_{0z} gesteigert ist, geht das System von dem Zustand mit $\xi=-1$ zum Zustand mit $\xi=+1$ durch eine oder mehrere magnetische Phasenumwandlungen.

Und nun können wir die Suszeptibilität mit der Lösung der Landau-Lifschitz Gleichungen bestimmen:

1. Die magnetische Schicht ist in einem kollinearen Zustand mit $\xi = \pm 1$:

$$\chi_{\varphi\varphi} = \frac{M_s \left(\pm H_{0z} + 2H_{a1} - 2H_{ar} - iG\frac{\omega}{\gamma}\right)}{-\left(\frac{\omega}{\gamma}\right)^2 + \left(\pm H_{0z} + 2H_{a1} - iG\frac{\omega}{\gamma}\right)\left(\pm H_{0z} + 2H_{a1} - 2H_{ar} - iG\frac{\omega}{\gamma}\right)}$$
(3.8)

2. Die magnetische Schicht ist in der Winkelphase:

$$\chi_{\varphi\varphi} = \frac{M_s \xi^2 \left(-2H_{ar} - iG\frac{\omega}{\gamma}\right)}{-\left(\frac{\omega}{\gamma}\right)^2 + \left[-2H_{ar} - iG\frac{\omega}{\gamma}\right] \left[\left(-2(H_{a1} + 2H_{a2}) + 12H_{a2}\xi^2\right)\left(1 - \xi^2\right) - iG\frac{\omega}{\gamma}\right]}$$
(3.9)

Außer der Dämpfung, die mit der Konstante G beschrieben wurde, kann noch eine frequenzunabhängige Komponente existieren. Das wurde hier nicht beschrieben, weil so eine präzise Analyse nicht unser Ziel ist. Das wird ausführlich in [18] diskutiert.

Damit das lineare Regime existiert, und man die Gleichungen 3.2, 3.8 und 3.9 verwenden könnte, muß die Ungleichung $\chi_{\varphi\varphi}h_{\varphi}\ll M_s$ stimmen.

3.2.2 Experiment details

Für das Experiment wurde ein nichtmagnetischer $100~\mu m$ CuBe Draht genommen. Dieser wurde mittels Elektrolyse mit einer $1\mu m~Fe_{20}Co_6Ni_{74}$ Schicht bedeckt[8]. Die Sättigungsmagnetisierung M_s für unsere Probe war ca. 900 Oe. Die Probenlänge war 60 mm. Die longitudinale Hysteresiskurve der Probe wurde mit der üblichen induktiven flußmetrischen Methode (Frequenz 50 Hz, magnetisches Feld wurde parallel zur Probenachse angelegt) aufgenommen. Der Tempernvorgang wurde in der inerten Ar Atmosphäre unter angelegtem Magnetfeld (20 Oe, parallel zur Probenachse) und bei der Temperatur 320 °C 1 Stunde lang durchgeführt. Die Impedanzmessungen wurden mit der sogenannten "Vierpunktmessmethode" durchgeführt. Das Magnetfeld für die Messungen wurde mit spezieller Helmholzspule erzeugt. Das maximale Magnetfeld für die Messungen war $H_{max} \pm 32Oe$ gewesen. Der durch die Probe laufende AC- Strom wurde mit dem Hochfrequenztrafo und Oszillograf gemessen (Abb. 3.5), die Stromamplitude wurde konstant

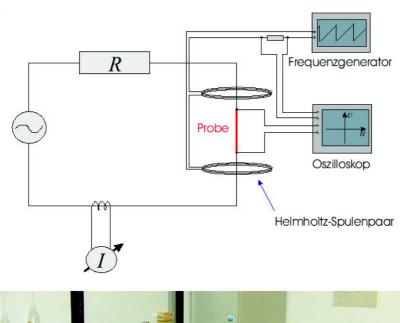




Abbildung 3.5: Versuchaufbau für GMI-Messungen.

gehalten. Die Folge war: die gemessene Spannung an der Probe war proportional zur Impedanz Z. Die Magnetoimpedanz (MI) wurde im Bereich von 1 bis 10 MHz beim AC Strom $I_{rms}=10ma$ und $I_{rms}=35ma$ gemessen. Es wurden auch die Fourier-Komponenten als Funktion von dem angelegten Magnetfeld für die Hauptfrequenz $(F(f=f_{ex}))$,sowie für die erste (G1(f=2fex)) als auch für die zweite $(G2(f=3f_{ex}))$ Partialschwingung gemessen.

3.2.3 Die Ergebnisse der Experimente mit dem beschichteten Draht

Der Effekt von dem Tempernvorgang ist auf der Abb. 3.6 und Abb. 3.7 dargestellt. Der Tempernvorgang hat das Sättigungsmagnetfeld reduziert, die Koerzitivkraft wurde jedoch nicht geändert (Abb. 3.6). Die Abb. 3.7 zeigt die $\Delta Z/Z$ Kurven für die getemperte und nichtgetemperte Probe in dem steigenden Magnetfeld.

Der Maximalwert des GMI-Effektes ist stark von der Frequenz des AC Stro-

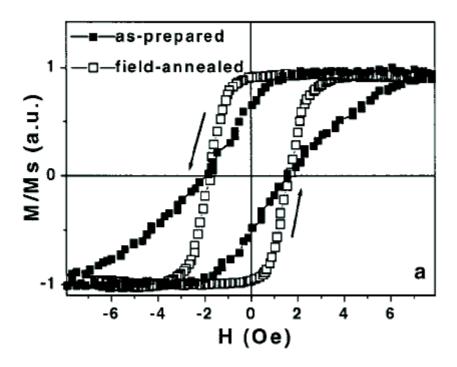


Abbildung 3.6: Longinturdinale Hysteresiskurve für den FeCoNi-bedeckten Draht.

Abbildung 3.7: GMI-Effekt (FeCoNi-beschichteter Draht) bei 1,5 MHZ.

mes abhängig. Die Abb. 3.8 zeigt die Frequenzabhängigkeit des GMI-Effekts in den getemperten und nichtgetemperten Proben. Man kann sehen, dass die nichtgetemperte Probe ein scharfes Maximum des GMI-Effektes unter 2 MHz hat. Der GMI-Effekt der getemperten Probe steigt bis zu 1 MHz, und dann bleibt fast frequenzunabhängig bis zum höchsten Messfrequenzwert 10 MHz. Die nichgetemperte Probe zeigt den höchsten Wert des GMI-Effektes - 800% - gegen 1,5 MHz. Die getemperte Probe zeigt nicht mehr als ca. 500% GMI-Effekt, wobei ab 5 MHz ($f_{ex} > 5MHz$) der GMI-Effekt der getemperten Probe höher bleibt, als der nichtgetemperten Probe. Die schwache Frequenzabhängigkeit des GMI-Effektes der getemperten Probe kann sehr wichtig für die techologischen Anwendungen sein.

3.2.4 Nichtlinearer GMI- Effekt in FeCoNi beschichteten Drähten

Für ein besseres Verständnis des GMI-Effektes wurde die Fourier-Analyse der Ausgangsspannung bei der Hauptfrequenz 1,5 MHz durchgeführt. Die Frequenz 1,5 MHz wurde ausgewählt, weil bei dieser Frequenz der höchste GMI-Effekt beobachtet wurde. Die folgenden Abbildungen zeigen die Fourier-Analyse des Ausgangssignals für die getemperte Probe. Abb. 3.9 (a) zeigt die GMI-Probe im

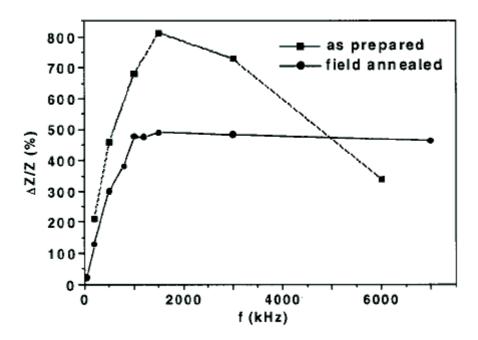


Abbildung 3.8: Die Frequenzabhängigkeit für die getempernte und nichtgetempernte Proben.

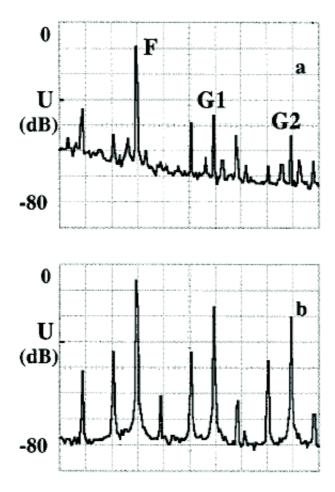


Abbildung 3.9: Die Fouriranalyse der GMI-Spannung des FeCoNi-beschichteten Drahtes.

magnetischen Sättigungszustand (Äußeres Magnetfeld $H = H_{max} = 32Oe$), Abb 3.9(b) - die Probe befindet sich im negativen Magnetfeld neben dem ersten GMI-Maximum. Abb. 3.10 (c) entspricht dem GMI-Minimum in dem kleinen positiven Magnetfeld, und Abb. 3.10 (d) entspricht dem zweiten GMI-Maximum im positiven Magnetfeld. Man kann deutlich die Steigung der Partialschwingungen im Megnetfeldbereich neben den beiden GMI-Maxima sehen. Die Abb. 3.11 zeigt die Magnetfeldabhängigkeiten der Hauptfrequenz F (F = 1,5 MHz) und Partialfrequenzen G1 und G2. Im Sättigungszustand sind die beiden Partialfrequenzamplituden, G1 und G2, deutlich kleiner als die Hauptfrequenzamplitude. Das stimmt für beide Arten (getempernte und nichtgetempernte) der Proben. Im Magnetfeld neben den beiden GMI-Maxima wachsen die Amplituden der beiden Partialfrequenzen sehr stark, besonders für die nichtgetemperte Probe. Im grossen Magnetfeld sind die Amplituden der Partialfrequenzen sehr klein. Die relativen Amplitudenänderungen der Partialfrequenzen im Laufe der Magnetfeldänderungen sind viel größer als die entsprechenden Amplitudenänderungen der Hauptfrequenz F (Abb. 3.9, 3.10, 3.11).

Für beide Partialfrequenzen, G1 und G2, wurden auch induzierte Spannungen im Dezimalmaßstab berechnet (Abb. 3.12). Wir haben festgelegt:

 $\frac{\Delta U}{U} = \frac{100\times[U(H)-U(H_{max})]}{U(H_{max})} \text{, wo } H_{max} = 32Oe \text{ ist. Wir haben die Empfindlichkeit} \frac{\Delta U}{U} \text{ pro Einheit des angelegten Magnetfeldes berechnet. Als Ergebnis für die nichtgetemperte Probe haben wir 80000 %/Oe für G2 Partialfrequenz, 370 %/Oe für die Partialfrequenz G1 und 380%/Oe für die Hauptfrequenz F bekommen. Man kann sehen 21-fache Differenz zwischen den Werten für G2 und der Hauptfrequenz F, und fast gleiche Ergebnisse für G1 und F. Für die getemperte Probe haben wir die maximale Empfindlichkeit 30000 %/Oe für die Partialfrequenz G2, 6000 %/Oe für die Partialfrequenz G1 und 1200 %/Oe für die Hauptfrequenz F bekommen. Hier können wir einen fast 21-fachen Unterschied zwischen den Werten für G2 und F, und einen 5-fachen Unterschied zwischen den Empfindlichkeiten für G1 und F erkennen. In früheren Arbeiten [21] wurde nur ein 16-facher Unterschied für die Empfindlichkeiten an der Hauptfrequenz F (9,8 %/Oe) und G1 (151 %/Oe) gezeigt. Die Partialfrequenz G2 wurde damals nicht gemessen.$

Die Abb. 3.13 zeigt die Änderung des GMI-Effektes bei der Stromänderung. Beim AC Strom I=10mA erreicht der GMI-Effekt nur 160% (F=1,5 MHz). Aber bei der Stromamplitude I=35mA steigt der GMI- Effekt bis zu 800%. Die Partialfrequenz G2 ändert sich noch stärker. Bei dem AC Strom I=10mA sind die Änderungen der Partialfrequenz unter dem Magnetfeldeinfluß kaum erkennbar. Aber beim Strom I=35mA ist die G2-Empfindlichkeit zum Magnetfeld größer, als die Empfindlichkeit an der Hauptfrequenz F.

Die Experimentergebnisse haben eine sehr gute Empfindlichkeit der GMI-Sensoren auf Basis FeCoNi beschichteter Drähte gezeigt. Eine besonders hohe

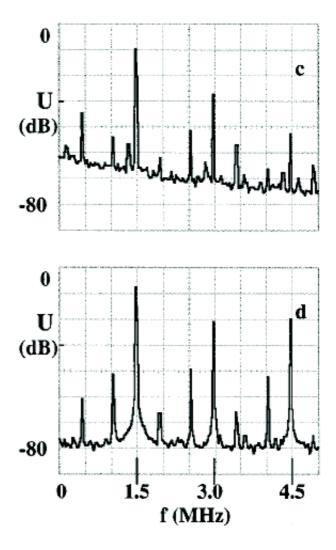


Abbildung 3.10: Die Fourieranalyse der GMI-Spannung des FeCoNibeschichteten Drahtes (Fortsetzung).

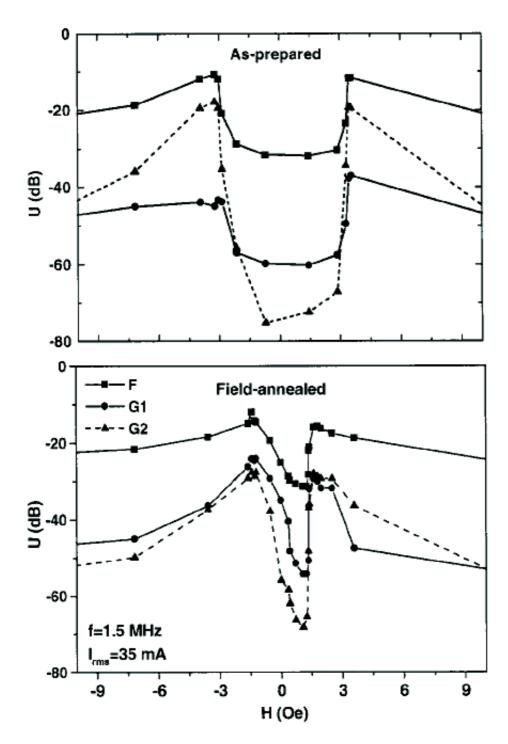


Abbildung 3.11: Magnetfeldabhängigkeiten der Fourierkomponenten der Spannungen an der Hauptfrequenz F=1,5MHz und Partialfrequenzen G1 und G2. Die Spannungsachse hat den logarithmischen Maßstab.

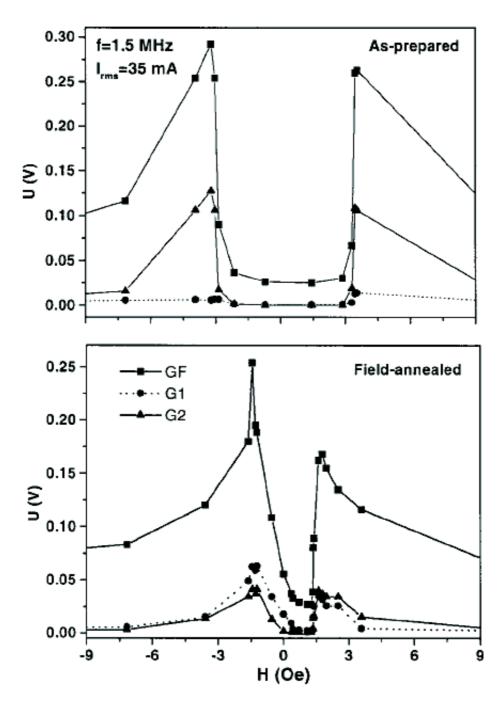


Abbildung 3.12: Magnetfeldabhängigkeiten der Fourierkomponenten der Spannungen an der Hauptfrequenz F=1,5MHz und Partialfrequenzen G1 und G2. Die Spannungsachse hat den dezimalen Maßstab.

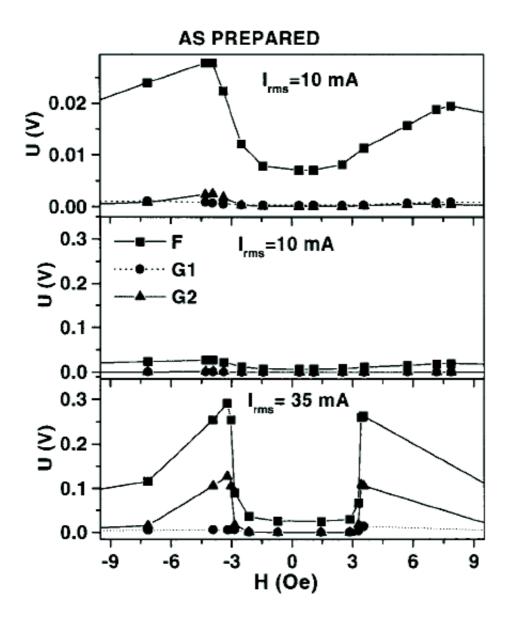


Abbildung 3.13: Die Magnetfeldabhängigkeit der Partialfrequenzen für den FeCoNi-beschicteten Draht in Abhängigkeit von der Amplitude des durchlaufenden Stromes.

Empfindlichkeit wurde bei der höheren Partialfrequenzen (G2 und G3) festgestellt. Diese Ergebnisse zeigen eine gute Perspektive für weitere Forschungen im Bereich des nichtlinearen GMI-Effektes. Jedoch muss man manche Nachteile dieser GMI-Messmethode berücksichtigen. Der nichtlineare GMI-Effekt ist von der AC Stromamplitude sehr stark abhängig. Die Herstellungsbesonderheiten des beschichteten Drahtes beeinflussen die GMI- Eingenschaften auch sehr stark. Aus diesem Grund konnte man sich vorstellen, dass die Kalibrierung beim Sensorenund Gerätebau auf der Basis des nichtlinearen GMI-Effektes eine sehr wichtige Rolle spielen wird.

3.3 GMI- Effekt in den CoFeSiB amorphen Dräthen

3.3.1 Die magnetische Anisotropie und der GMI-Effekt in dem CoFeSiB Draht

Der einzige GMI-Sensor, der zur Zeit unserer Forschung kommerziel erhältlich war, war ein CoFeSiB amorpher Drath. Dieser Sensor und seine Anwendung als Magnetfeldsensor wurden in zahlreichen Literaturquellen schon beschrieben (z. B. [37], [38]). Das Hauptziel dieser Arbeit war es, eine Messmethode für den Nanobeads- und Biomolekülenachweis zu entwickeln. Aus diesem Grund wurde der GMI-Effekt in den CoFeSiB amorphen Dräthen in dieser Arbeit genau untersucht.

Im Kapitel I haben wir schon erklärt, dass der GMI-Effekt hauptsächlich von der wirksamen Permeabilität kontrolliert wird. Ein sehr wichtiger Parameter ist auch die magnetische Anisotropie des Materials. In den amorphen Drähten wurde die magnetische Anisotropie schon beim Herstellungsprozess eingebracht. Man kann auch eine additionale Anisotropie, z. B. mit mechanischer Spannung, verursachen. Die zahlreichen Forschungen (z. B. [25] [24] [23])zeigen, dass man einen maximalen GMI-Effekt beobachten kann, wenn das AC Magnetfeld, welches von dem durchlaufenden AC Strom verursacht wurde, parallel zur leichten Magnetisierungsachse ist. In dem günstigen Fall werden die Domänengrenzen perpendikular zur AC-Stromrichtung sein (s. Abb. 1.4). Diese Anisotropie- und Domänenkonfiguration ist für CoFeSiB amorphe Drähte typisch, sowie für Co-basierte gesputterte Schichtsensoren (Nach dem Tempernvorgang in einem Magnetfeld). Bei den niedrigen Frequenzen und bei der o. g. Domänenorientation wird die transversale Magnetisierung hauptsächlich mittels der Domänengrenzenbewegungen verlaufen. Die Magnetisierungsdrehungen werden nur dann einen heftigen Einfluß einbringen, wenn das äußere Magnetfeld H_{ext} vergleichbar mit dem Anisotropiefeld H_{an} wird. Bei den höheren Frequenzen werden die Domänengrenzenbewegungen stark gedämpft (s. Kapitel I) und die Domänenrotation wird ebenfalls

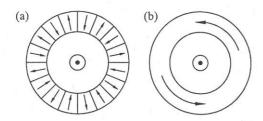


Abbildung 3.14: Schematische Domänenabbildung in amorphen Drähten. Abb. (a) entspricht positiven Magnetostriktion und Abb. (b) entspricht negativen Magnetostriktion.

dominieren, auch wenn $H_{ext} \ll H_{an}$ ist.

Die Abb. 3.14 zeigt die zwei möglichen Domänenstrukturen für die amorphen GMI-Drähte. Das äußere Magnetfeld ist parallel zur "easy" Achse. In dem Fall (a) sind die Domänengrenzen parallel zur Stromrichtung und perpendikular zum von dem Strom erzeugten Magnetfeld. In diesem Fall wird die transversale Magnetisierung nur durch Domänenrotation erreicht. Die entsprechende Permeabilität wird relativ klein und nur langsam unter dem Einfluß H_{ext} geändert. Der GMI-Effekt wird nur bei höheren Frequenzen einen relativ großeren Wert erreichen, und die Empfindlichkeit des Sensores wird deutlich niedriger, als im Fall, wenn die Domänengrenzen perpendikular zur Stromrichtung sind.

Die magnetische Anisotropie in den verwendeten Drähten entsteht bei deren Herstellung und entspricht der Abb. 3.14 (b); sie wird z. B. durch schnelle Abkühlung beim Ziehen aus der Schmelze erreicht. Dadurch entsteht ein radialer Belastungsverlauf des Materials, der eine nicht axiale magnetische Anisotropie zur Folge hat: die magnetischen Domänen sind im Innenbereich axial und im Außenbereich zirkular magnetisiert (Abb. 3.15).

3.3.2 Experiment details

Für dieses Experiment wurde ein ca. 2 cm. langer amorpher Draht mit dem Durchmesser ca. 30 μ m genommen. Dieser wurde auf einem Probenhalter mit Hilfe des leitenden Silberklebstoffes befestigt und kontaktiert. Der GMI-Draht wurde bei der Befestigung leicht angespannt. Die GMI-Messungen wurden in einer Helmholzspule mit dem Impedanzanalysator "Solatron" durchgeführt (Abb. 2.2 und 2.3). Für die Messungen der höheren Partialfrequenzen (Nichtlinearer GMI-Effekt) wurde ein ähnlicher Messaufbau mit einem Lock-In-Verstärker statt dem Impedanzanalysator benutzt. Das Magnetfeld für die Messungen wurde mit spezieller Helmholzspule erzeugt. Das maximale Magnetfeld für die Messungen war

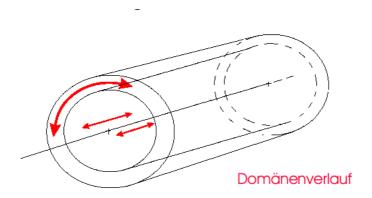


Abbildung 3.15: Domänenstruktur in verwendeten amorphen Drähten.

 $H_{max} \pm 80 Oe$. Der durch die Probe laufende AC-Strom wurde mit einem Vorwiderstand stabilisiert. Die Magnetoimpedanz (GMI) wurde im Bereich von 0,5 bis 30 MHz beim konstanten AC Strom gemessen. Der nichtlineare GMI-Effekt wurde im Hauptfrequenzbereich gegen 1 MHz gemessen.

3.3.3 Die Ergebnisse der Experimente mit den amorphen Drähten

Die GMI-Messungen mit Impedanzanalysator hatten das Hauptziel, die GMI-Eigenschaften der amorphen FeCoSiB- Drähte zu untersuchen und die Empfindlichkeit der Impedanz der Drähte zu den Magnetfeldsänderungen zu bestimmen. Sehr wichtig war für die Sensorenanwendungen die Frequenzabhängigkeit des GMI-Effektes zu untersuchen. Dafür wurden die GMI-Kurven unter den gleichen Bedingungen bei den verschiedenen Frequenzen aufgenommen. Typische Experimentergebnisse (3-D Darstellung) kann man auf der Abb. 3.16 sehen. Die Messungen haben gezeigt, dass der GMI- Effekt ein Maximum zwischen 1 MHz und 2 MHz auf der Frequenzachse hat. Aus diesem Grund haben wir diesen Frequenzbereich (1 bis 2 MHz) als Arbeitsfrequenzbereich für die weiteren Messungen ausgewählt. Die typische GMI-Kurve für die Frequenz von 1 Mhz haben wir schon auf der Abb. 1.3 gezeigt. Eine weitere Messung mit einem 2 cm FeCoSiB Mikrodraht wurde für die Empfindlichkeitsbestimmung durchgeführt. Der mittlere Teil der GMI-Kurve (im Bereich ±30e) wurde differenziert, um die maximale Empfindlichkeit zu finden (Abb 3.17). Es wurde festgestellt, dass die Empfindlichkeit des Drahtsensores den Wert bis zu 80 % pro Oe erreichen kann. Es wurden auch Experimente für den Nachweis von sehr kleinen Magnetfeldänderunden durchgeführt. Das Magnetfeld wurde mit den Schritten 74 μ Oe und 148 μ Oe geändert und die

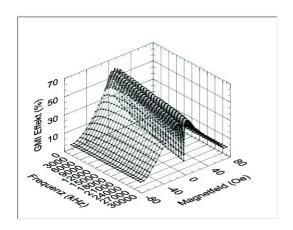


Abbildung 3.16: Der GMI-Effekt des amorphen FeCoSiB-Drahtes (Die Frequenzabhängigkeit).

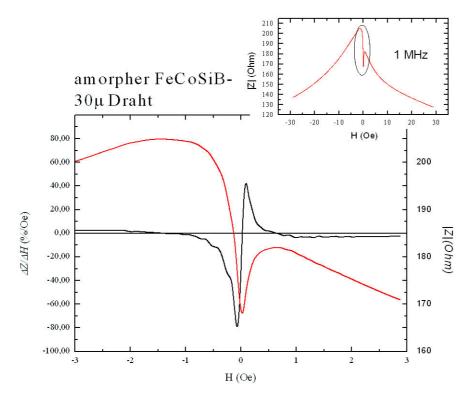


Abbildung 3.17: Die Empfinlichkeit eines 30 μ m FeCoSiB-Drathsensors (Messung mit Impedanzanalysator).

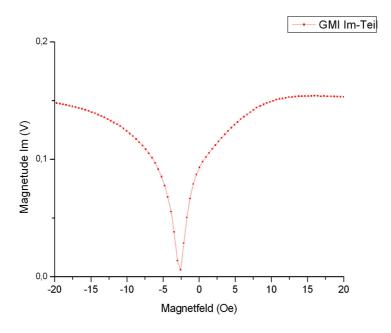


Abbildung 3.18: GMI - Kurve des FeCoNiB- Drahtsensores. (Imaginärer Teil der AC-Spannung beim konstanten AC-Strom)

entsprechenden Impedanzänderungen wurden mit dem Impedanzanalysator "Solatron" gemessen. Es wurde festgestellt, dass die Magnetfeldänderungen ca. 74 μ Oe haben, die Impedanzänderungen eines 1 cm langen amorphen Drates um ca. 0,005 Ohm verursachen. Der Nachweis von noch kleineren Magnetfeldern war nicht möglich, weil das Rauschenniveau vergleichbar mit den im Laufe des Experimentes gemessenen Magnetfeldänderungen war. Man kann einschätzen, dass es möglich wäre in einem magnetisch abgeschirmten Raum mit einer ähnlichen Messmethode, die Magnetfeldänderungen rund um 1 μ Oe zu melden. Ein sehr interesantes Ergebnis haben die Messungen des Imaginärteiles der Impedanz gebracht (s. Abb. 3.18). Es wurde der imaginäre Teil der Spannung beim konstanten Strom gemessen. In diesem Fall (I = const) ist die Impedanz direkt proportional zur Spannung. Wenn das externe Magnetfeld nicht angelegt wurde, dann war der imaginäre Teil der Impedanz des Drahtsensors sehr klein (in unserem Experiment ca. 5 mV). Sobald das externe Magnetfeld angelegt wurde, wuchs der imaginäre Teil der Spannung. Beim angelegten Magnetfeld von ca. 20 Oe hat der imaginäre Wert ca. 150 mV erreicht, das entspricht ca. 3000% von dem Anfangswert ohne externes Magnetfeld. Obwohl die relativen Änderungen des Imaginärteiles so groß sind, ist der absolute Wert nicht so hoch und entspricht (bei der Frequenz von 1 MHz) maximal nur ca. 10% des Spannungsbetrags. Wenn wir noch den

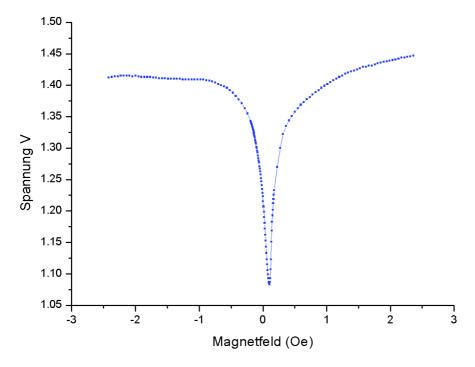


Abbildung 3.19: GMI- Kurve mit einem 30 μ m FeCoSiB-Drahtsensor und Analogmesskopf.

relativ komlizierten Messaufbau (im Vergleich zur Spannungsbetragmessung) berücksichtigen, wird dann die Magnetfeldnachweismethode mittels der Imagenärteilmessungen nicht so günstig aussehen. Diese Methode bietet jedoch eine hohe relative Empfindlichkeit (über 200 % pro Oe).

Für die weiteren GMI-Messungen wurde ein Analogmesskopf (Abb. 2.1) gebaut. Ein FeCoSiB ca. 1 cm langer Draht wurde als Sensor in der Schaltung eingesetzt. Der Frequenzgenerator wurde auf 2 MHz eingestellt. Der AC-Strom wurde mit dem Vorwiderstand R bis auf ca. 5 mA beschränkt. Die Idee war, die Verwendung der teueren Geräten (z. B. Impedanzanalysator oder Lock-In Verstärker) zu umgehen und die GMI-Eigenschaften des Drahtes mit einer ganz einfachen Schaltung zu untersuchen. Die Messungen mit dem Analogmesskopf haben eine ganz gute Empfindlichkeit (bis zu 4 Volt pro Oe) gezeigt (Abb. 3.19 und 3.20). Das bedeutet, dass diese Methode tatsächlich für die präziesen Magnetfeldmessungen nutzbar sein kann. In weiteren Experimenten für den Nanobeadsnachweis haben wir auch den Drahtsensor mit dem Analogmesskopf mit Erfolg angewandt.

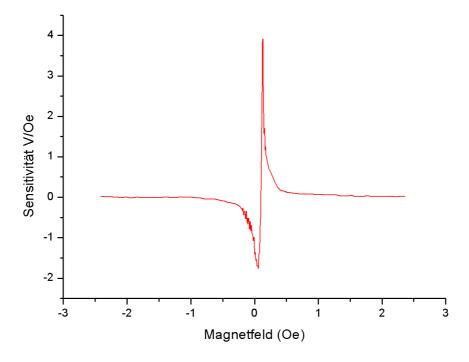


Abbildung 3.20: Die Empfindlichkeit des Analogmesskopfs mit einem 30 μ m FeCoSiB-Draht.

3.3.4 Nichtlinearer GMI- Effekt in den CoFeSiB amorphen Drähten

Im Laufe der Drahtuntersuchungen wurden auch die Messungen der höheren Partialfrequenzen durchgeführt. Die typischen GMI-Kurven für die Hauptfrequenz und die Partialfrequenz G1 wurden auf Abb. 3.21 dargestellt. Wie man sehen kann, haben die beiden Kurven eine sehr starke Asymmetrie. Die Asymmetrie im GMI-Effekt war schon bekannt und untersucht [39], aber im unserem Fall war sie bei der Partialfrequenz G1 besonders stark. Die weiteren Messungen haben gezeigt, dass diese Asymmetrie von den Messverfahren abhängig ist. Z. B. die auf der Abb. 3.21 dargestellten Kurven wurden bei der Magnetfeldänderung in Richtung "von links nach rechts", der Achse X entlang, aufgenommen. Wenn das Magnetfeld in die andere Richtung, "von rechts nach links", geändert würde, dann hätten wir auf dem Bild die "gespiegelten" Kurven. Diese starke Abhängigkeit von dem Messverfahren, bzw. von magnetischer "Vorgeschichte", hat die Entscheidung herbeigeführt, den Nichtlinearen GMI-Effekt bei der Biosensorenentwicklung nicht zu verwenden.

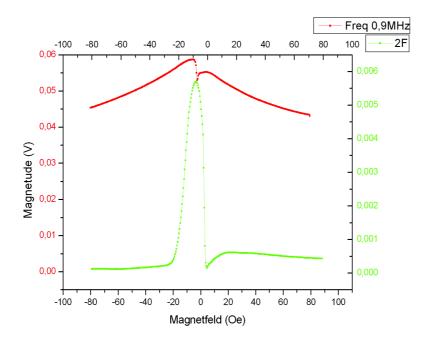


Abbildung 3.21: GMI-Kurven (Hauptfrequenz F= 0,9 MHz und Partialfrequenz G1) des amorphen CoFeSiB GMI-Drahtes

3.4 GMI-Effekt in Dünnschicht-Sensoren

3.4.1 Was als Dünnschicht-Sensor bezeichnet wurde

In dieser Arbeit wurden auch die Dreischichtsensoren (Abb. 3.3) untersucht und für die Meldung der magnetischen Nanobeads angewandt. Diese bestehen aus zwei magnetischen Schichten und einem nichtmagnetischen (Cu) Leiter dazwischen. Diese Sensoren wurden speziell für unsere Nanobeadsnachweis-Experimente mittels des Magnetron-Sputterns auf den Si-Substraten (Abmessung ca. 10x20 mm) hergestellt und im Laufe zahlreicher Experimente optimiert. Für das Sputtern der magnetischen Schichten wurde ein $Fe_{73.5}Cu_1Nb_3Si_{13.5}B_9$ (Masseneinheiten, sogenannte Finemet-Zusammensetzung) Target benutzt. Für die nichtmagnetische Leiterbahn wurde ein Cu Target verwendet. Die Längen verschiedener Sensoren wurden zwischen 1mm und 10 mm variiert, die Breiten des Cu-Leiters zwischen 0,2mm und 0,5mm. Die Cu-Schicht ist bei den Sensoren vom "Hot-Dog-Typ" (Abb. 3.3(b))zwischen zwei $Fe_{73.5}Cu_1Nb_3Si_{13.5}B_9$ - Schichten eingebettet, die eine Breite von 3 mm haben. Bei den Sensoren vom "Sandwich-Typ" ist diese zwischen zwei $Fe_{73.5}Cu_1Nb_3Si_{13.5}B_9$ - Schichten von gleicher Breite wie die Cu-Schicht angebracht (Abb. 3.3(a)). Die Dicken der Schichten wurden wie bei Xiao at al. [32] genommen:

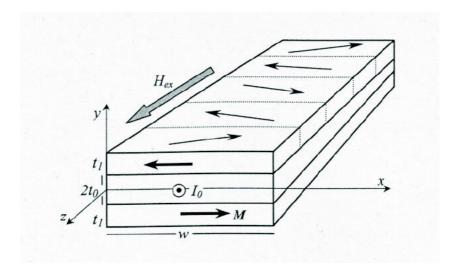


Abbildung 3.22: Die Magnetisierung und Domänenstruktur für Dreischichtsensoren.

$FeCuNbSiB(3\mu m)/Cu(1\mu m)/FeCuNbSiB(3\mu m)$.

Weitere Experimente haben gezeigt, dass es ein fast optimales Dickenverhältnis war. Nach dem Sputternvorgang wurden die Dreischichtsensoren in einem speziell eigerichtetem Vakuumofen bei der Temperatur von 500-550 Grad K und Magnetfeld ca. 2 kOe eine Stunde lang getempert. Als Tempernvorgangsfolge bekommen die Sensoren extrem weichmagnetische Eigenschaften. Das Koerzitivfeld verringert sich auf etwa 1-2 Oe bei sehr hoher Sättigungsflussdichte (Die Sättigung wurde beim Magnetfeld > 100 Oe nicht erreicht). Bei Temperaturen von 620 K bilden sich nanokristalline Strukturen, so dass das Koerzitivfeld bis 0,2 Oe abnimmt [33], aber in diesem Fall wären Trilagen-Systeme mechanisch instabil. Deswegen haben wir uns für einen längeren Tempernvorgang bei niedrigeren Temperaturen entschieden. Die optimalen Sputtern- und Tempernparameter wurden im Laufe der Experimente gefunden.

Die Domänenstruktur der Dreischichtsensoren wurde in verschiedener Literatur beschrieben (z. B. [32]) und auf Abb. 3.22 gezeichnet. Obwohl die Domänenstrukturuntersuchung nicht zum Ziel dieser Arbeit gehört, wurden einige Messungen für die Probenqualitätskontrolle durchgeführt. Für die Domanänaufnahme sowie für die Magnetisierungsuntersuchungen der oberen magnetischen Schicht, wurde der Magneto-Optische Kerreffekt-Aufbau (MOKE-Aufbau, s. Abb. 3.23) benutzt. Die typische Domänenstruktur wurde auf Abb. 3.24 gezeichnet. Die Magnetisierungskurven vor und nach dem Tempernvorgang sind auf der Abb. 3.25 dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, dass der Tempernvorgang die magnetischen Eigenschaften in die gewünschte Richtung ändern kann (d.h. weichmagnetische

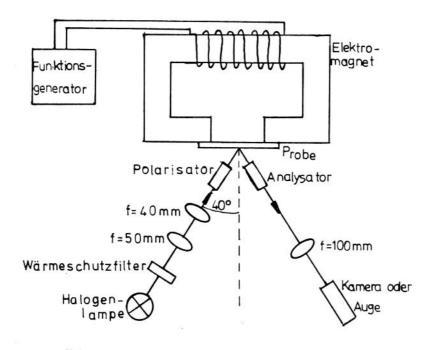


Abbildung 3.23: Kerr-Mikroskop und MOKE-Aufbau

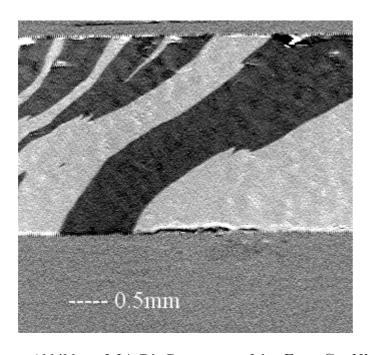


Abbildung 3.24: Die Domänen auf der $Fe_{73,5}Cu_1Nb_3Si_{13,5}B_9$ Dünnschicht.

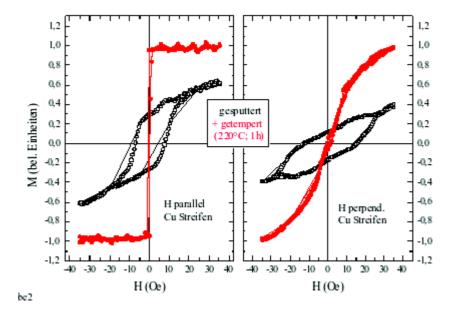


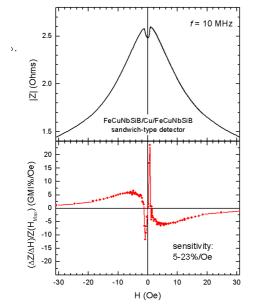
Abbildung 3.25: Typische Hysteresiskurven für $Fe_{73,5}Cu_1Nb_3Si_{13,5}B_9$ Schichtprobe.

Eigenschaften stärken kann). Man kann gut die Richtungsanisotropie der magnetischen Eigenschaften der GMI-Proben erkennen. Die unterschiedlichen Hysteresiskurven zeigen, dass die GMI-Kurven auch von der Magnetfeldrichtung abhängig sein müssen. Das haben unsere weiteren GMI-Messungen bestätigt. Die GMI-Kurven von der Dreischichtprobe in Oszillatorschaltungen, die mit longitudinalem und transversalem Magnetfeld gemessen wurden und die Richtungsanisotropie beweisen, sind schon im Kapitel 2 beschrieben und auf der Abb.2.7 gezeichnet worden.

3.4.2 GMI-Messungen von Dreischichtsensoren

Das Hauptziel der GMI-Messungen der Dreischichtsensoren war die Frequenzabhängigkeit des GMI-Effektes zu untersuchen und die maximale Empfindlichkeit zum Magnetfeld zu bestimmen. Die Experimente haben den Unterschied zwischen GMI-Eigenschaften der "Hot-Dog-Proben" und "Sandwich-Proben" gezeigt. Alle preparierten Proben zeigen einen großen GMI-Effekt, der sehr stark von der Probengeometrie, den gewählten Schichtdicken und der Präparationsprozedur abhängig ist. Der maximale GMI-Effekt erreicht bei den offenen Strukturen vom "Sandwich-Typ" etwa 120-150% und bei den geschlossenen Strukturen vom "Hot-Dog-Typ" etwa 70% . Die Empfindlichkeit gipfelt bei beiden Sensorentypen

Sensitivität einer dreilagigen Sandwich-Struktur



Sensitivität einer dreilagigen Hot-Dog Struktur

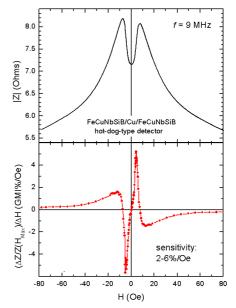


Abbildung 3.26: Die GMI- und Empfindlichkeitskurven der Sandwich- und Hot-Dog Sensoren.

bei kleinen externen longitudinalen Feldern und beträgt 25%/Oe für Sandwich-Typ- bzw. 6%/Oe für Hot-Dog-Typ-Sensoren (s. Vergleichbild Abb. 3.26).

Auf Grund der höheren Empfindlichkeit wurden "Sandwich-Typ-Sensoren" für Nanobeadsnachweisexperimente ausgewählt. Die Abbildung 3.27 zeigt die Frequenzabhängigkeit des longitudinalen GMI-Effektes am Beispiel eines 10 mm langen 0,5 mm breiten Sandwich-Typ-Sensors. Man kann erkennen, dass oberhalb von 10 MHz der GMI-Effekt einen hohen und fast konstanten Wert von ca. 120% zeigt. Das beste Ergebnis erzielten wir mit einem Schichtsensor, bei dem der Cu-Leiter doppelt so dick gewählt worden war, wie wir es bislang gewohnt waren $(2\mu m \text{ statt } 1\mu m)$. Dies ergab zwar einen etwas geringeren GMI-Effekt (100% statt)120%), jedoch die höchste von einem Schichtsensor erreichte Empfindlichkeit: mehr als 50% Impedanzänderung pro Oerstedt (s. Abb. 3.28). Dies ist um so bemerkenswerter, als der Sensor dabei schon mit der für die Analytik notwendigen Au-Beschichtung von ca. 40 nm Dicke versehen war. Die räumlichen Eigenschaften der Schichtsensoren muss man auch berücksichtigen. Die Experimente haben gezeigt, dass die GMI-Kurven mit transversalen und longitudinalen Magnetfeldern sehr unterschiedlich sind. Abb. 3.29 und 2.7 zeigen die Messergebnisse für die drei ausgezeichneten Richtungen des externen Magnetfeldes: Longitudinal (M parallel zur Sensorachse), normal (M senkrecht zur Sensoroberfläche) und trans-

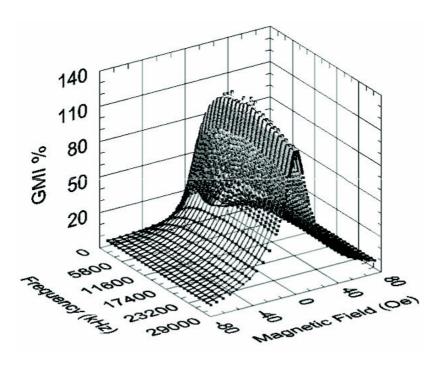


Abbildung 3.27: 3D-GMI-Kurve eines "Sandwich-Typ" GMI-Dreischichtsensores

versal (Magnetfeld senkrecht zur Sensorachse, aber in der Schichtebene). Wenn das Magnetfeld senkrecht zur Sensorenoberfläche eingerichtet wird, dann wird der Dreischichtsensor zu diesem Magnetfeld unempfindlich. Man kann diese Besonderheiten bei den praktischen Anwendungen der Sensoren gut ausnutzen. In senkrechter Konfiguration kann man die superparamagnetischen Beads mit einem externen Magnetfeld magnetisieren, ohne den Sensor mit dem externen Feld selbst zu beeinflussen.

3.4.3 Partialfrequenzmessungen der Dreischichtsensoren.

Die Messungen der höheren Partialfrequenzen wurden mit einer computergesteuerten Helmholzspule und einem Lock-In Verstärker durchgeführt. Der AC- Spannungsgenerator des Lock-In Verstärkers mit einem seriell angeschlossenen Vorwiderstand ca. 100 Ohm wurde als Stromquelle an den Probenenden angeschlossen. Die Spannung wurde als Funktion des angelegten Magnetfeldes (Amplitude und Phase) für die Hauptfrequenz F und Partialfrequenz 2F gemessen. Für diese Messungen wurde die Hauptfrequenz F = 1MHz gewählt. Die graphische Darstellung des Ergebnisses kann man auf Abb. 3.30 und 3.31 sehen. Der GMI-Effekt an der Hauptfrequenz ist bei 1MHz nicht besonders groß: ca. 20%. Das ist normal,

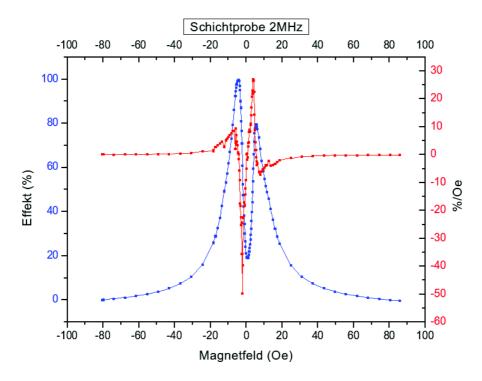


Abbildung 3.28: Empfindlichkeit des besten Dreilagen-Schichtsensors. Blau: GMI-Effekt (%). Rot: GMI-Effekt bezogen auf das externe Feld H in GMI%/Oe.

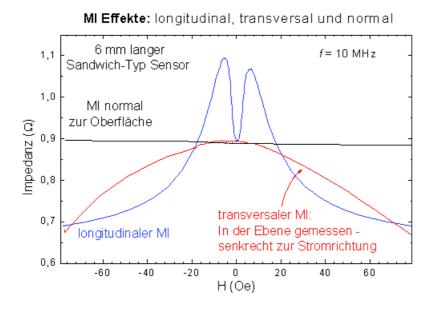


Abbildung 3.29: Räumliche Anisotropie des Dreischictsensores.

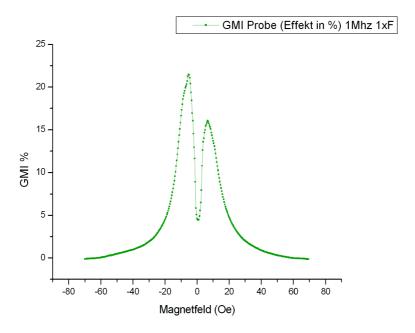


Abbildung 3.30: Der GMI-Effekt (%) eines Dreischichtsensores bei Hauptfrequenz F=1MHz.

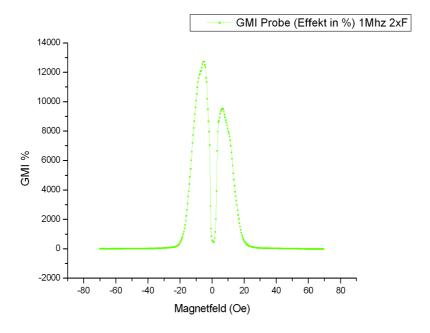


Abbildung 3.31: Nichtlinearer GMI-Effekt (%) eines Dreischichtsensores an der Partialfrequenz G1=2*F. (F=1MHz)

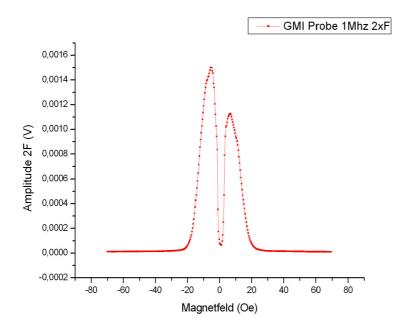


Abbildung 3.32: Nichtlinearer GMI-Effekt (Betrag) eines Dreischichtsensores an der Partialfrequenz G1=2*F. Der maximale Wert des Betrags liegt im Millivoltbereich.

weil der GMI-Effekt der Dreischichtproben sein Maximum bei den Frequenzen von ca. 8 MHz erreicht. Der nichtlineare GMI-Effekt an der Partialfrequenz G1 = 2F ist trotzdem erstaunlich groß: bis zu 13000%. Leider ist der absolute Spannungswert bei der Partialfrequenz G1 zu klein (s. Abb. 3.32). Aus diesem Grund erfordert die praktische Anwendung des nichtlinearen GMI-Effektes einen relativ komplizierten und sehr sensitiven Messaufbau.

Die Dreischichtsensoren haben außer hoher Empfindlichkeit zum Magnetfeld noch einige andere Vorteile. Sie eignen sich gut für die Integration in den elektronischen Schaltungen oder im IC-Gehäuse (Abb. 3.34). Dieser Vorteil wurde bei den weiteren Experimenten für die Flüßigkeitszellenentwicklung gut angewandt.

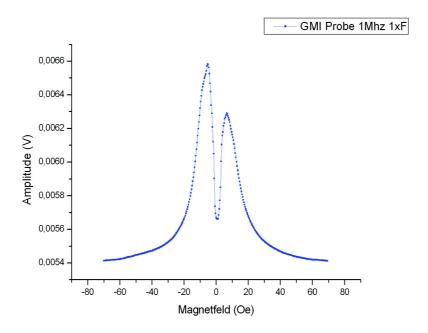


Abbildung 3.33: Der GMI-Effekt (Betrag) eines Dreischichtsensores an der Hauptfrequenz F=1MHz..

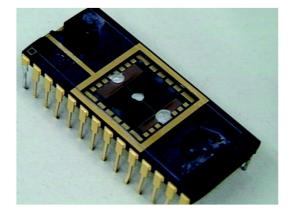


Abbildung 3.34: Ein Dreischichtsensor in IC Gehäuse.

Kapitel 4

Nanobeads- und Proteinnachweis mittels GMI

4.1 Biosensoren und Einsetzung von Markierungen

4.1.1 Nachweis von biologischen Molekülen

Vorgewählte und quantitative Meldungen aller Arten von Biomolekülen spielen eine wichtige Rolle in der Biologie, in klinischer Diagnose und medizinischer Forschung. Eine bekannte Nachweismethode ist eine Messmethode, die auf dem Prinzip von Nanopartikel-Markierungen basiert ist. Es gibt, zum Beispiel, eine Methode, die anstrebt, spezifisch gebundene mit biologischen Molekülen Metallnanopartikel direkt durch ihre optischen Eigenschaften zu melden (Fluoreszenz-Methode, [31]). Die Einleitung von magnetischen Mikroteilchen von Dynal Biotech [36] ermöglichte im Jahr 1986 solche Partikel direkt wie Marker einzusetzen, um biologische Moleküle zu melden. Die Anwendung der magnetischen Markierungen hat viele Vorteile. Das wichtigste für diese Methode ist, dass alle weiteren Bestandteile in der untersuchten Lösung nichtmagnetisch sind. Außerdem sind die magnetischen Eigenschaften der magnetischen Marker zeitunabhängig. Das ermöglicht sehr präzise Messungen der Konzentration von Nanopartikeln bzw. von spezifisch angebundenen Biomolekülen durchzuführen. Für eine Meldung von magnetisch markierten Biomolekülen braucht man sehr sensitive Magnetfeldsensoren, die zum wichtigsten Teil des Biosensors werden sollen.

4.1.2 GMI-Sensoren als Biosensoren

In der letzten Zeit sind viele Bemühungen unternommen worden, um die Herstellung der Magnetfeld-Sensoren mit höher Empfindlichkeit und kleiner Größe zu

entwickeln. Magnetwiderstand (GMR-Sensoren) und Magnetoimpedanz (GMI-Sensoren) werden seit kurzem in vielen elektronischen Vorrichtungen benutzt. Der interessante Anwendungsbereich der modernen GMI-Sensoren ist ein Biosensorenbereich. Die GMR-Sensoren hat man auch als die Basis für die Biosensoren benutzt (z. B. in [31] und [40]). Der große Vorteil von GMR-empfindlichen Elementen sind ihre sehr kleinen Abmessungen. Ein sehr bekannter Nachteil der GMR-Sensoren ist ihre zu geringe Empfindlichkeit, die kleiner als 2 % pro Oe im Bezug auf das angewandte magnetische Feld ist; es wurde jedoch eine sehr hohe Empfindlichkeit (bis zu 100 % pro Oe) für GMI-Materialien berichtet ([8, 12]). Aus diesen Gründen haben wir uns entschieden, in unserer Forchung GMI-Sensoren zu nutzen.

Ein Biosensor ist eine kompakte analytische Vorrichtung, die ein biologisches oder biologisch-abgeleitetes empfindliches Element enthält, und/oder zu einem dazugehörigen physikochemischen Konverter integriert wird. Es wird vorgeschlagen, die Meldungen der magnetischen Felder, die durch die mit biologischen Molekülen spezifisch gebundene Nanopartikeln in die Systeme mit molekularen Anerkennungsprozessen verursacht wurden, mit den GMI-Sensoren durchzuführen. Verglichen mit der hergestellten Leuchtstoffabfragungsmethode, haben magnetische Biosensoren eine Anzahl von Vorteilen, darunter die niedrigen Nachweisgrenzen, die Flexibilität und direkte Verwendbarkeit eines elektronischen Signals, was für weitere automatisierte Analyse verwendbar ist. Dies macht möglich, magnetische Biosensoren in vielen verschiedenen biologischen und chemischen Anwendungsbereichen zu benutzen.

In diesem Kapitel geht es um eine neue Messsmethode für die molekularen Anerkennungsreaktionen, die auf magnetischen Markierungen und GMI-Sensoren basieren. Die Markierungen werden spezifisch mit den Zielmolekülen gebunden und ihr magnetisches Streufeld wird durch eingebettete GMI-Sensoren in der Messeinrichtung als Änderung des Wechselstromwiderstandes gemessen. Für diese Forschung wurden zwei verschiedene Arten von GMI-Sensoren ausgewält: amorphe Drahtsensoren und Dreischichtsensoren. Zu Montage- und Integrationszwecken eignen sich Dünnschicht-Systeme besser als Drähte. Daher haben wir uns auf die Entwicklung und Charakterisierung von dünnen Dreischichtsensoren konzentriert. Die Drahtsensoren haben aber auch einige Vorteile, wie kleine Abmessungen, gute Magnetfeldempfindlichkeit und kommerzielle Verfügbarkeit. Das war der Grund, warum wir die Drahtsensoren in unserer Forschung benutzt haben.

In folgenden Paragraphen wird die Entwicklung von einem Biosensor für Protein A Nachweis beschrieben. Am Anfang wurde die Möglichkeit untersucht, die Beads mit Hilfe von Draht- und Schichtsensoren zunächst ohne chemischer Bindung nachzuweisen. Danach wurden (in Zusammenarbeit mit der Firma Evotec) zwei Prototypen von GMI-Biochips gebaut und mit Erfolg getestet.

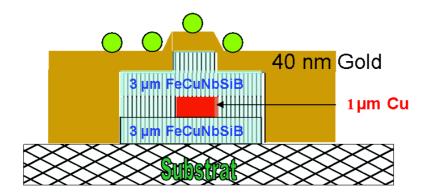


Abbildung 4.1: Beads auf dem Sensor (Schema).

4.2 Nanobeadsnachweis mittels GMI-Sensorik

Mit Hilfe von GMI-Sensoren ist es möglich, sehr empfindliche Biosensoren, zum Beispiel für Protein A Nachweis oder physiologischen Magnetfeldernachweis, zu bauen. Um diese Behauptung praktisch zu beweisen, wurden die in diesem Paragraphen (4.2) beschriebenen Experimente unternommen. Das Hauptziel von dieser Arbeit ist, wie es oben berichtet wurde, die Entwicklung und experimentale Erprobung eines Biosensors. Wie es schon erwähnt wurde, sollte dieser Biosensor magnetisch-markierte Biomoleküle melden, und als empfindliches Element wurde ein GMI-Sensor ausgewählt. Es wurde auch entschieden, superparamagnetische Partikel (Dynal M-280 und Dynal M-450)[36] als magnetische Markierungen zu nutzen. Am Anfang wurde die Möglichkeit von Beads-Nachweisen mit Hilfe von Draht- und Schichtsensoren zunächst ohne chemische Bindung untersucht. Dieser Schritt war notwendig und sehr wichtig für die Empfindlichkeitsuntersuchung von Sensoren und für die Auswahl von Messmethoden. Diese Untersuchung wurde mit normalen Draht- und Dreischichtsensoren sowie mit goldbeschichteten GMI-Sensoren durchgeführt. Die Goldschicht war für die chemische Bindung mit Antigen notwendig und deswegen wurde sie nur bei den bestimmten Experimenten angewandt. Schematisch kann man den GMI-Sensor mit einer Au - Schicht auf der Abbildung 4.1 sehen. Für die Experimentfolge mit Nanobeads wurde ein spezielles Videomikroskop entwickelt und gebaut. Dadurch wurde nicht nur der Experimentverlauf beobachtet, sondern auch die Menge des Nanobeads geschätzt und, wenn es nötig war, genau gezählt (s. Abb. 4.2 und 4.3). Der Schatten im oberen Bildbereich (Abb. 4.3, rechts) ist ein Drahtschatten des GMI-Drahtsensors (Drahtdurchmesser zirka 30 μm). Bevor die Biochip-Flüssigkeitszelle entwickelt wurde, wurde anstatt dessen zunächst der Aufbau mit einem Plastikgefäß verwendet (Abb. 4.4). Bereits die ersten Versuche haben gezeigt, dass die Dynabeads mit Hilfe GMI-Sensoren ganz einfach registriert werden können.

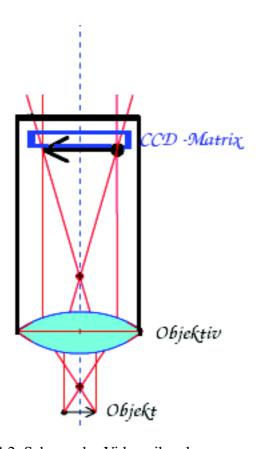


Abbildung 4.2: Schema des Videomikroskopes

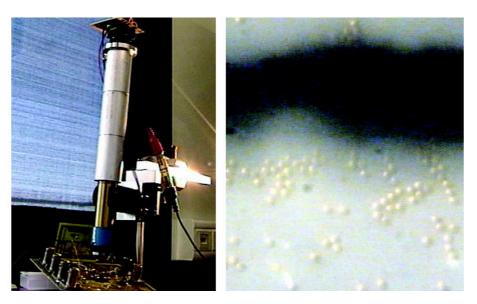


Abbildung 4.3: Video-Mikroskop fur Beads - Beobachtung im Laufe des Experimentes (links) und Nanobeadas - Aufnahme (Dynal M-280) (rechts)

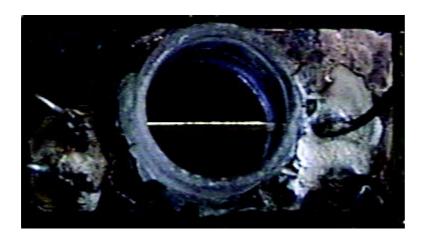


Abbildung 4.4: Der erste Schritt zum Biochip- Flussigkeitszelle: GMI-Dünnschichtsensor mit Plastikbecher für Nanobeadslösung.

4.2.1 Die Versuche mit einem Gefäß-Aufbau und klassischer Messmethode.

4.2.1.1 Die Messungen mit einem Drahtsensor

Für folgende Versuche wurde jeder Sensor (Draht- oder Schichtsensor) in ein kleines Reaktionsgefäß getaucht (Abb. 4.4), das mit einer Lösung gefüllt wurde. Im Laufe des Experiments wird das Reaktionsgefäß mit verschiedenen Konzentrationen von Nanobeadslösungen gefüllt. Der erste Versuch mit GMI-Drahtsensor wurde mit klassischer Messmethode (mit dem Impedanzanalysator, Kap. 2, Abb. 2.2) dürchgeführt. Im Laufe des Experimentes wurden die für die Analytik zunächst vorgesehene mit Streptavidin beschichten Dynabeads hinsichtlich des Einflusses auf die Magnetoimpedanz untersucht. Dafür wurde der GMI-Effekt bei gleichbleibender Frequenz als eine Funktion des äußeren Magnetfeldes gemessen. Die Messungen mit dem sauberen Lösungsmittel dienten als Referenz für anschließende Messungen in den Lösungen mit eingebrachten Nanopartikeln. Danach wurden die GMI- Kurven mit verschiedenen Mengen von Dynabeads in der Lösung gemessen. Die Dynabeads wurden mit einem Beadpicker, der es gestattet, Beads aus der Suspension herauszuziehen, in das Reaktionsgefäß transportiert. Die Abb. 4.6 zeigt den Betrag der Magnetoimpedanz bei 1 MHz Erregerstromfrequenz für verschiedene Konzentrationen der Nanobeads. Die Menge der Dynabeads, die auf dem Sensor gelandet sind, wurde mit dem Videomikroskop kontrolliert (Abb. 4.11 zeigt, dass die Nanobeads an dem Draht haften.). Die daraus entnommenen Ergebnisse für die Konzentrationsabhängigkeiten bei verschiedenen Magnetfeldern sind in der Abb. 4.7 gezeigt. Es wurde festgestellt, dass der GMI-Effekt mit zunehmender Konzentration zunimmt (weil der Impedanzwert sinkt). Die durchgeführten

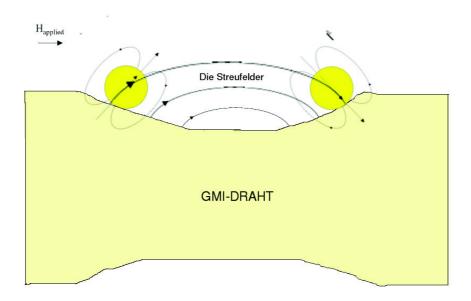


Abbildung 4.5: Die starke Streufelder ziehen die Nanobeads zu der verdünnte Stellen des GMI-Drahtes.

Experimente haben gezeigt, dass die Nanodeads an den verdünnten Stellen des GMI-Drahtes angezogen wurden (Abb. 4.11 und 4.21). Dieses Phänomen kann man erklären, wenn die magnetischen Streufelder an den geomerischen Unregelmäßigkeiten des Drahtes berücksichtigt werden. Die Abbildung 4.5 zeigt schematisch, wie die Streufelder einen Beads magnetisieren und zum Draht anziehen, und wie das Magnetfeld des magnetisierten Beads den GMI-Sensor bzw. seine Impedanz beeinflußt. Es wurde praktisch bewiesen, dass die Beads an dem Draht nur locker haften, wenn ein äußeres Magnetfeld nicht angelegt wird, und man kann diese von dem Draht ablösen. Dies ist für die beabsichtigte Methode der Bioanalytik wichtig, weil die Partikel nur durch komplementäre chemische Bindungen an den Sensoren andocken sollen. Die Ergebnise von o. g. Versuch kann man als befriedigend bezeichnen, weil sie bestätigen, dass GMI-Drahtsensoren zum Beadskonzentratonsnachweis gut geeignet sind.

4.2.1.2 Die Messungen mit einem Dreischichtsensor

Wie es oben berichtet wurde, haben die Dreischichtsensoren eine starke räumliche Anisotropie. Dass bedeutet, die GMI-Eigenschaften sind sehr von der Richtung des angelegten äußeren Magnetfeldes abhängig. Mit einem Dreischichtsensor in einem Gefäß (Abb. 4.4 und 4.10) wurden die Experimente, wenn das äußere Ma-

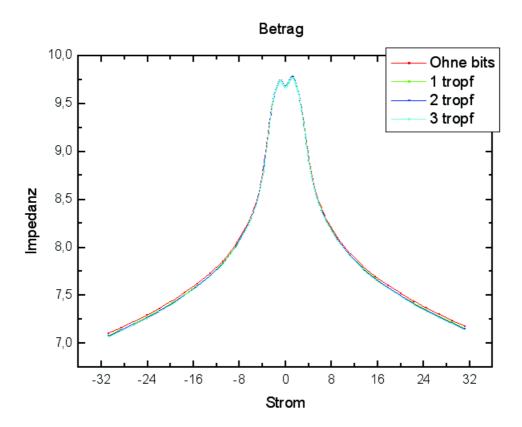


Abbildung 4.6: GMI-Kurve (Betrag) für Drahtsensor ohne und mit Dynabeads (M-280, verschiedene Konzentrationen). Frequenz = 1 MHz.

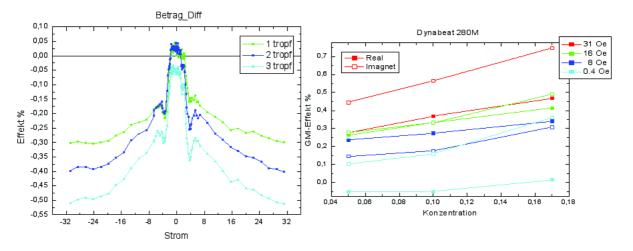


Abbildung 4.7: GMI-Differenz für Flüssigkeit ohne und mit Dynadeads (links) und Konzentrationsabhängigkeit des GMI- Effektes für Dynabeads bei verschiedenen Magnetfeldern.

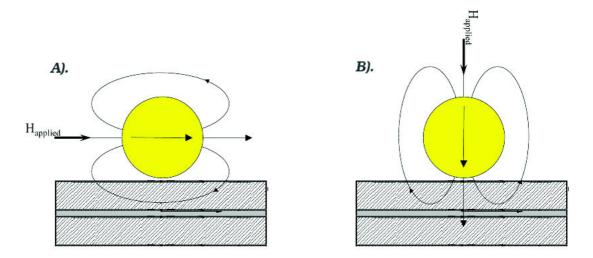


Abbildung 4.8: Shema des Beadnachweisexperementes mit einem Dreischichtsensors.

- A). Das Magnetfeld ist parralel zur Sensorenorenoberfläche.
- B). Das Magnetfeld wurde senkrecht zur Sensorenoberfläche angelegt.

gnetfeld parallel zur Sensoroberfläche ist (Abb. 4.8 A).), durchgeführt. Der Experimentverlauf war ähnlich dem oben beschriebenen Experiment mit dem Drahtsensor. Im Laufe des Experimentes wurde festgestellt, dass die GMI - Kurven mit und ohne Nanobeads im Gafäß unterschiedlich sind, und deren Unterschied die Beadskonzentration in der Lösung zu schätzen erlaubt. Die Abb. 4.9 zeigt die Experimentergebnisse. Man kann sehen, dass mit dem Hinzufügen von Nanobeads die deutlichen Änderungen des GMI-Signals entstehen. Diese Ergebnisse bestätigen, dass GMI-Dreischichtsensoren für den Nachweis der superparamagnetischen Nanobeads auch gut geeignet sind.

Mit einem Dreischichtsensor ist noch eine andere Methode des Beadsnachweises möglich, bei der das Magnetfeld senkrecht zur GMI-Schicht angelegt wurde. Dazu wurde ein sehr starker Permanentmagnet unterhalb des GMI-Sensors angebracht (Abb. 4.8 B) und 4.17). Das senkrechte Magnetfeld macht einen sehr geringen Einfluß auf die Impedanz des GMI-Sensores. Die Streufelder, die von auf dem Sensor eingebrachten Nanobeads verursacht werden, werden eine zur Sensorenoberfläche parallele Richtung haben und können relativ große Impedanzänderungen verursachen. Andere Forschungsgruppen haben dieses Schema mit GMR-Sensoren benutzt und beschrieben ([31], [44], [41]). Die Verwendung eines GMI-Sensores statt eines GMR-Sensors sollte ein sehr gutes Ergebnis zeigen auf Grund der höheren Empfindlichkeit der GMI-Sensoren zu Magnetfeldänderungen. Diese Behauptung wurde im Laufe der weiteren durchgeführten Versuche

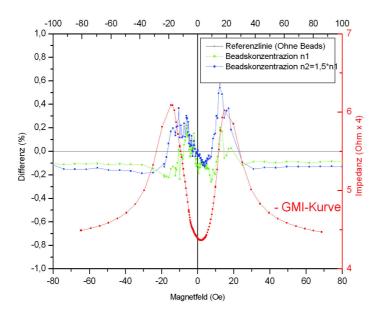


Abbildung 4.9: Die Experimentergebnisse für Beadnachweis mit einem Dreischichtsensor im einem Gefäß (Das Magnetfeld wurde parallel zur Sensorenachse angelegt).

mit den GMI-Dreischichtsensoren mit Erfolg bestätigt. Die Messmethode mit einem zur Probenoberfläche senkrecht gerichteten Magnetfeld wurde im Laufe der Messungen mit einer Flüßigkeitszelle angewandt.

4.2.2 Die Versuche mit einem Gefäß-Aufbau und einer Oszillatorschaltung-Messmethode.

Um die GMI-Sensoren anzuwenden, gibt es, außer direkter Messung der Impedanz, die Möglichkeit die Änderungen des Widerstandes (R) oder der Induktivität (L) in einer Oszillatorschaltung auszunutzen. Je nach dem Typ der verwendeten Oszillatorschaltungen (LC oder RC) haben L oder R den wesentlichen Einfluss auf die Oszillatorfrequenz oder die Schwingungsamplitude. Für den geplannter Nachweis von Nanopartikeln wurden verschiedene Schaltungen für Draht- und Schichtsensoren getestet. Die ausgewählte Oszillatorschaltung für eine Schichtprobe zeigt die Abb. 2.6, eine Schaltung für einen GMI-Draht zeigt die Abb. 2.4. Da sich die Frequenzen sehr genau messen lassen, eignet sich die Oszillatorschaltung neben direkten Magnetfeldmessungen ebenfalls zum Nachweis der superparamagnetischen Partikel. Die entsprechenden Versuche mit Draht- und Schicht-

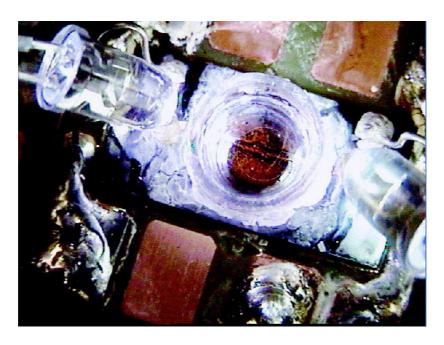


Abbildung 4.10: Ein Dreischihtsensor mit angeklebten Probengefäß und mit Beleuctung für Videomikroskop.

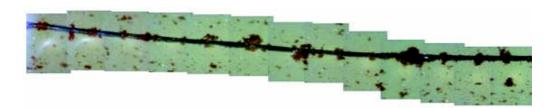


Abbildung 4.11: Mikroskopbild zeigt die Menge von Beads auf dem Draht.

sensoren in den Oszillatorschaltungen wurden für weitere Empfindlichkeitsuntersuchungen und für die Messmethoden-Optimierung durchgeführt. Für das Experiment mit einem Dreischicht-Sensor wurde folgende Einrichtung vorbereitet. Ein GMI-Schichtsensor in Form eines ca. 0.5 mm dünnen Streifens ist auf einem Probenhalter angebracht. Darauf ist ein Probengefäß aufgeklebt (Abb. 4.10, Mitte). Zur mikroskopischen Beobachtung sind weiße Leuchtdioden angebracht (Abb. 4.10, links und rechts). Der Behälter wurde zunächst mit reinem Alkohol gefüllt, um das Sensorsignal ohne Beads als Referenz bestimmen zu können. Dafür wurde eine Frequenz-GMI-Kurve f(H) gemessen. Danach wurde mittels einer Pipette eine geringe Zahl magnetischer Nanopartikel ebenfalls in Alkoholsuspension hinzugegeben und wieder eine Frequenz-GMI-Kurve gemessen. Die entsprechenden Kurven zeigt die Abb. 4.12 an. Man kann ganz gut die Abweichungen, die durch

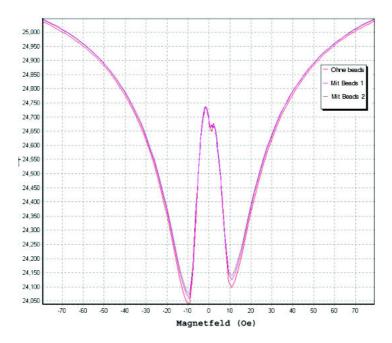


Abbildung 4.12: Abhängigkeit der Schwingfrequenz des GMI-Schicht-Oszillators vom angelegten Magnetfeld. Die Kurven wurden vor und nach der Zugabe von magnetischen Nanobeads gezeigt.

Beadszugabe entstanden sind, erkennen.

Ähnliche Experimente wurden auch mit GMI-Drahtsensoren im Probengefäß durchgeführt. Es wurden Drahtsensoren mit unterschiedlichen Mengen von Nanobeads belegt und die Anzahl der an dem Draht haftenden Nanobeads mit Hilfe von Mikroskopaufnahmen abgeschätzt. Die Änderung der Impedanz wurde mit der Oszillatorschaltung (s. Kapitel 2) und mit einem Frequenzzähler ermittelt . Die Ergebnisse kann man in der Abb. 4.13 sehen. Diese Abbildung zeigt die Änderung der Resonanzfrequenz einer Oszillatorschaltung bei der Belegung mit einer sehr großen Belegungsdichte von Nanobeads, geschätzt ca. 150000/cm Drahtlänge. Man kann ganz gut den Unterschied zwischen den GMI-Frequenzkurven mit und ohne Nanobeads im Probengefäß erkennen. Die Frequenz ändert sich bei 50 Oe angelegtem Magnetfeld um ca. 100 kHz, was sehr gut messbar ist. Gleichzeitig wurde festgestellt, dass die Messungen mit dem Impedanzanalysator zeitlich wesentlich stabiler sind, als die Messungen mit den Oszillatorschaltungen. Aus diesem Grund wurde die Messung mit dem Impedanzanalysator zum Testen des Nachweises geringster Mengen von Nanobeads ausgewählt, wo Impedanz als Funktion der Zeit und des Magnetfeldes gemessen wird.

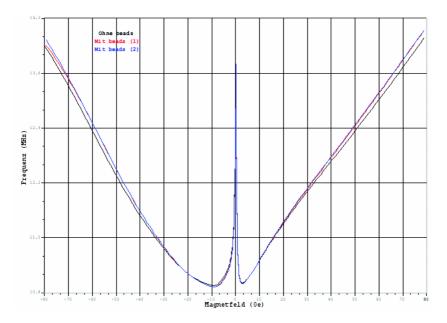


Abbildung 4.13: Abhängigkeit der Schwingfrequenz des GMI-Draht-Oszillators vom angelegten Magnetfeld. Der Sensor ist von Flüssigkeit umgeben. Es sind die Kurven vor und nach der Zugabe von magnetischen Nanobeads gezeigt.

4.2.3 Entwicklung einer Messzelle.

Es wurde in den Paragraphen (4.2.1) und (4.2.2) schon gezeigt, dass der Nachweis magnetisher Nanoteilchen sowohl mit GMI-Drahtsensoren als auch mit GMI-Schichtsensoren möglich ist. Die Schichtsensoren haben den Vorteil einer besseren Integrierbarkeit in elektronischen Bauteilen. Die Dünnschicht-Technologie ist auch für eine Automatisierung der Sensorenherstellung und für die Integration in der Auswertelektronik, eventuell in dem Chip, besser als GMI-Drahtsensoren geeignet. Während der ersten Versuchsphase wurde nur ein auf den Sensor aufgeklebtes kleines Gefäß als Messzelle benutzt. Dadurch waren die Versuche mit einem Gefäß-Aufbau unbequem für den Nachweis von Beads im Labor, sehr kompliziert und besonders ungünstig für den geplanten Protein-Nachweis. Deswegen wurde eine Durchflusszelle entwickelt. Das hat ermöglicht, die Zelle mit einem eingebauten Sensor mit der Pufferlösung zu durchströmen und Analyte, Funktionalisierungskomponenten und Beads zu einem bestimmten Zeitpunkt hinzu zu geben. Eine schematische Zeichnung der Durchflusszelle kann man auf der Abb. 4.14 sehen. Ein Foto der Durchflusszelle kann man auf der Abb 4.15 sehen. Die Verwendung der Messzelle hat ermöglicht, die Artefakte infolge von Temperaturund anderen Umgebungsänderungen weitgehend zu vermeiden. Zur Bestimmung der Konzentration der Beads, die zu einer bestimmten Signaländerung führen,

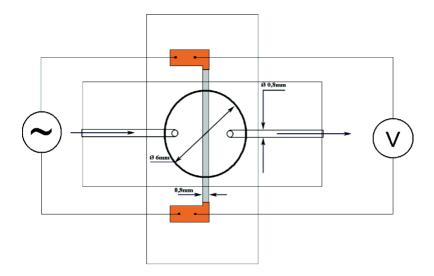


Abbildung 4.14: Schematische Zeichnung des GMI-Sensors in der Messzelle

wurde die Sensoroberfläche bei der Messung mit dem Videomikroskop beobachtet.

Dafür wurde der Deckel der Messzelle transparent (aus Plexiglas) hergestellt. Leider wurde festgestellt, dass sich manchmal der Deckel mit einer opaken Schicht bedeckte. Durch diese Schicht konnte die Sensorenoberfläche nicht mehr beobachtet werden. Da diese opake Schicht nicht durch das Spülen abgelöst werden konnte, wurde auch eine alternative Ausführung der Messzelle mit einem auswechselbaren Deckel gemacht, so dass nach der Sensorenfunktionalisierung ein neuer durchsichtiger Deckel aufgesetz werden konnte (s. Abb. 4.16).

4.2.4 Messverfahren für Nanobeadsnachweis mit einem Messzelle-Aufbau

Aus [40] ist bekannt, dass in der mittels GMR realisierten Analytik die superparamagnetischen Beads aufgrund ihres Streufeldes nachgewiesen werden, das in der longitudinalen Richtung entsteht, wenn die Beads von einem senkrecht zur Schichtebene angelegten Feld magnitisiert werden (s. g. normale magnetische Konfiguration). Diese Messmethode ist auch für die Messungen mit GMI-Sensoren brauchbar (s. Abb. 4.17). Die Voraussetzung ist die Anisotropie der Sensorempfindlichkeit bezüglich des von außen angelegten Magnetfeldes (s. Abb. 3.29). Somit ergibt sich die Möglichkeit, die superparamagnetischen Partikeln mit einem großen externen Magnetfeld senkrecht zur Oberfläche zu magnetisieren und die relativ kleinen Streufeldkomponenten, die von Nanopartikeln verursacht

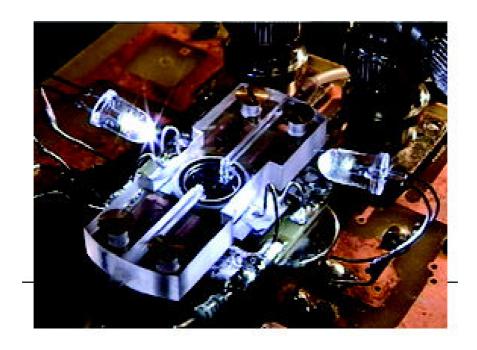


Abbildung 4.15: Flußzelle mit integriertem GMI-Sensor (Foto)



Abbildung 4.16: Messzelle mit auswechselbarem Deckel

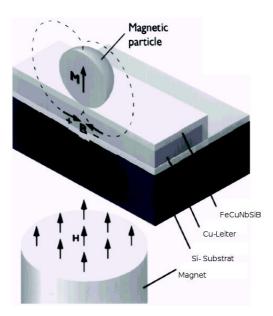


Abbildung 4.17: Schematische Darstellung der Messmethode für Nanobeadsnachweis im senkrechten Magnetfeld.

werden, in den anderen Richtungen zu messen (Abb. 4.8 B). Die Verwendung dieser Konfiguration für GMI-Messungen ist bereits in P. 4.2.1 beschrieben. Das Experiment mit der senkrechten Magnetfeldkonfiguration wurde in einem konstanten Magnetfeld ca. 100 Oe. durchgeführt. Ein Dreischichtsensor (0,8 mm breit, 8 mm lang) wurde in einer Messzelle eingebaut. Die Messzelle wurde mit Methanol gefüllt. Im Laufe des Experimentes wurden die Nanobeads M-280 mehrmals in die Messzelle eingespritzt und wieder entfernt. Mit einem Videomikroskop wurde die Bedeckung der Sensorenoberfläche ca. 5% festgestellt. Die Impedanzänderungen wurden mit dem Impedanzanalysator "Solatron" gemessen. Die Experimentergebnisse (Abb. 4.18) haben gezeigt, dass die Signaländerungen bei der 5% Sensorenbedeckung groß genug für einen sicheren Beadsnachweis sind und deutlich über der Nachweisgrenze liegen.

Die supermagnetische Nanobeads haben nur dann ein magnetisches Moment, wenn sie sich in einem äußeren Magnetfeld befinden. Um ein genug großes (für einen sicheren Beadsnachweis mittels GMI-Sensorik) magnetisches Moment der Beads zu erreichen, braucht man ein externes Feld H über 20 Oe. Da die Empfindlichkeit der GMI-Sensoren für longitudinale und transversale magnetische Konfiguration jedoch in diesem Bereich bis zu 8%/Oe beträgt, ist ein Bead-Nachweis im Prinzip in jeder der drei ausgezeichneten Konfigurationen (longitudinal, transversal und normal) möglich. Die weiteren Experimente sollten die Frage, welche Konfiguration die beste ist, beantworten. Der Experimentaufbau war fast ge-

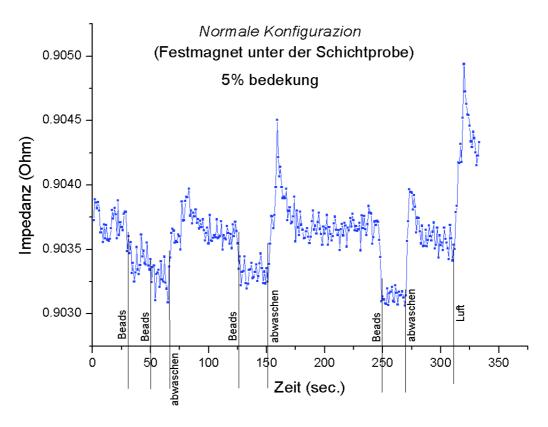


Abbildung 4.18: Die Ergebnisse eines Experimentes für Beadnachweis im konstanten senkrechten Magnetfeld.

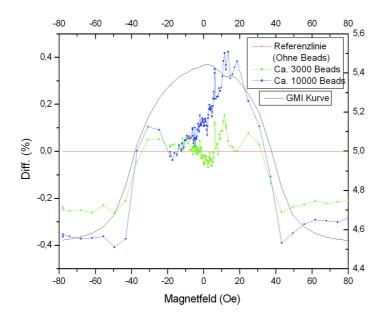


Abbildung 4.19: Bead-Nachweis mit transversaler magnetischen Konfiguration.

nau so, wie für die normale GMI-Messung gebaut. Dazu gehörten: ein Computer, der Impedanzanalysator "Solatron", eine Helmholzspule mit computergesteuerter Stromquelle und ein Strommessgerät (s. Abb. 2.2). Der GMI-Dreischichtsensor war in der Messzelle eingebaut, und die Messzelle war für die Videomikroskopbeobachtung mit LED beleuchtet (s. Abb. 4.15). Der Einflußschlauch war mit einer Flüßigkeitspumpe verbunden, was eine Durchspülung mit Pufferlösung (für diese Experimentreihe - Methanol) ermöglicht hat, und über ein T-Stück an einer Spritze mit verdünnter Beadslösung angeschloßen. Direkt über der Zelle war das Videomikroskop für die Videoüberwachung befestigt (s. Abb. 2.3). Im Laufe des Experimentes wurde bei entsprechender magnetischer Konfiguration die ganze GMI-Kurve gemessen, zunächst ohne Nanobeads in der Messzelle, danach mit unterschiedlicher Menge von Nanobeads in der Lösung.

Die Abb. 4.19 zeigt den Nachweis von 5 μ m Dynabeads M-480 bei transversalem externen Feld H. Bei H ab 30 Oe und höher zeigt sich eine deutliche Differenz der GMI-Signale mit bzw. ohne Beads auf der Sensoroberfläche in Abhängigkeit von der Anzahl der Beads. Die Dichte der Beads betrug dabei etwa 600 Beads/ mm^2 (~ 1.5% Bedeckung) bzw. 2000 Beads/ mm^2 (~ 5% Bedeckung). Es ist erkennbar, dass die Empfindlichkeit des Beads-Nachweises im Bereich zwischen der größten Steigung der GMI-Kurve (20 Oe) und hohen Felder, wo die Empfindlichkeit verschwindet, am größten ist. Qualitativ erklärt sich dies daraus,

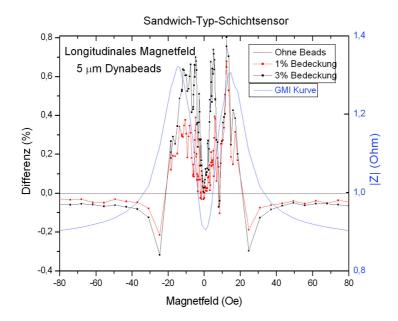


Abbildung 4.20: Messung des longitudinalen GMI-Effektes und Abweichung bei Bedeckung von 1% der Sensoroberfläche und 3% der Sensoroberfläche mit 5μ m Dynabeads.

daß die Magnetisierung der Beads und dem entsprechend deren Streufeld mit zunehmendem Magnetfeld stark ansteigt, während die Empfindlichkeit des Sensors mit steigendem Magnetfeld abnimmt. Offenbar wird das Optimum der Nachweis-Empfindlichkeit für Beads in der transversalen magnetischen Konfiguration bei ca. 45 Oe erreicht.

Die Ergebnisse für das Experiment mit der longitudinalen magnetischen Konfiguration zeigt uns die Abb. 4.20. Wegen der anderen Form der GMI-Kurve wird hier das Maximum der Sensorenempfindlichkeit zu den Nanobeads schon bei kleinerem Magnetfeld erreicht. Man kann sehen, dass das Optimum der Nachweis-Empfindlichkeit für Nanobeads in der longitudinalen magnetischen Konfiguration im Bereich bei ca. 45 Oe liegt.

An den Abbildungen (4.19 und 4.20) kann man merken, dass im Bereich kleiner Magnetfelder (in der Umgebung des Nullfeldes) die GMI-Kurven sehr stark verrauscht sind. Das passiert vermutlich deshalb, weil die magnetischen Streufelder nicht abgeschirmt sind. Trotzdem, sieht es so aus, dass die Beads-Nachweisempfindlichkeit gerade in diesem Bereich um ein Vielfaches größer ist, als bei den höheren angelegten Feldern. Gleichzeitig haben die nicht abgeschirmten magnetischen Störungen eine Größenordnung, die vergleichbar mit der Grö-



Abbildung 4.21: Zirka 300 Nanobeads Dynal M280 auf dem Drahtsensor.

ßenordnung des angelegtes Magnetfeldes ist, was diesen Bereich nicht so günstig für eine schnelle und einfache Messung macht.

Ähnliche Experimente wurden auch mit den GMI-Drahtsensoren durchgeführt. Dafür wurde der CoFeSiB amorphe GMI-Draht mit einem Durchmesser von $30 \ \mu m$ und einer Länge von 4 mm in einer Messzelle eingebaut. Dieser Versuch wurde ähnlich, wie der Versuch mit Dreischichtsensoren durchgeführt. Das heißt, dass die ganze GMI-Kurve mit und ohne Nanobeads gemessen wurde, und danach die Signaldifferenz zwischen den beiden Messungen berechnet wurde. Dieses Experiment zeigt eine große Empfindlichkeit bei dem Beadsnachweisverfahren auch wenn die GMI-Drähte benutzt werden. Die Abb. 4.22 zeigt das Ergebnis für eine Bedeckung von ca. 300 Beads Dynal M-280 (Abb. 4.21) in der longitudinalen magnetischen Konfiguration. Das Signal ist wesentlich deutlicher, als bei den Messungen mit den Schichtsensoren. Leider sind die GMI-Drahtsensoren, wie es bereits oben gesagt wurde, im Vergleich zu den Schichtsensoren, für die Integration in die elektronischen Bauteile sowie für die chemische Funktionalisierung, nicht so gut geeignet. Deswegen wurden die Experimente mit den Schichtsensoren auch weiter durchgeführt. Diese Experimente haben gezeigt, dass die Signaländerungen, die von dem Beadseinfluss verursachen wurden, deutlich größer in einem transversalen, als in einem longitudinalen Magnedfeld waren. Deswegen wurde die transversale Magnetfeldkonfiguration für weitere Experimente mit biologischen Molekülen ausgewählt.

4.2.5 Messungen gegen die Zeit bei konstantem Magnetfeld

Die oben beschribenen Messungen zeigen eine ganz gute Empfindlichkeit, aber sie sind zu langsam und zu kompliziert, weil sie ein mit der Zeit wechselndes Magnetfeld brauchen. Trotzdem, haben uns diese Messungen die Möglichkeit gegeben, einen Arbeitspunkt für weitere Messmethoden zu bestimmen. Nach der Bestimmung des Arbeitspunktes lassen sich kleinste Mengen von Beads bei der Messung des zeitlichen Verlaufes von dem GMI Signal bei dem konstanten Magnet-

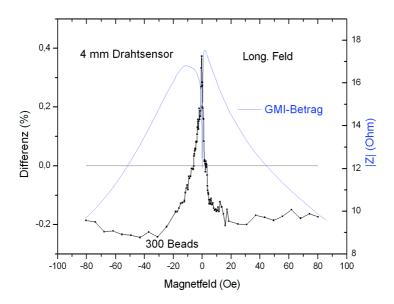


Abbildung 4.22: Ca. 300 Beads (Dynal M-280) an einem GMI Draht (longitudinales externes Magnetfeld)

feld nachweisen. Diese Messmethode funktioniert deutlich schneller und erlaubt den Experimentaufbau zu vereinfachen. Zum Beispiel, man kann die Helmholzspule durch einen Festmagnet ersetzen, und der Impedanzanalysator kann durch einen ganz einfachen Spannungsverstärker und Gleichrichter ersetzt werden.

Im Laufe des Experimentes wird zunächst die Flusszelle kontinuierlich mit einer Salzlösung durchgespült, und nach der Feststellung der typischen Fluktuationen des Nullsignales wird kurzzeitig eine geringe Menge von Nanobeads in den Zuführungsschlauch der Flußzelle eingespritzt. Das GMI-Signal ändert sich (in dem Fall es nimmt ab) aufgrund der Anlagerung der Beads auf der Sensoroberfläche. Weiteres Spülen mit der Spülflüssigkeit entfernt die Beads wieder größtenteils und das GMI Signal nimmt wieder zu.

Diese Experimente wurden mit den Dynabeads mit dem Durchmesser von 5 μ m, 2.8 μ m und 0,96 μ m durchgeführt. Alle diese Experimente haben gute Ergebnisse gezeigt (Abb. 4.23 und 4.24). Bei den Dynabeads mit dem Durchmesser von 0,96 μ m ist das Signal wesentlich kleiner, als bei denen die einen Durchmesser von 5 μ m und 2.8 μ m haben. In diesem Fall ist die Menge der Beads sehr groß (s. Abb. 4.24) und die Beads können optisch nicht mehr aufgelöst werden, deswegen ist hier ein Abzählen nicht mehr möglich.

Die o.g. Experimente haben gezeigt, dass die Nachweisempfindlichkeit extrem

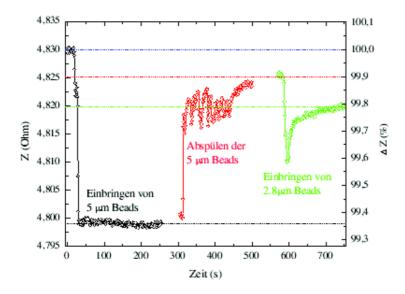


Abbildung 4.23: Vergleich des Signals unterschiedlich großer Beads.

von der Beadsgröße abhängt. Für den Molekülen-Nachweis spielt die Empfindlichkeit sehr wichtige Rolle. Die Abb. 4.25 zeigt das Experiment der Bestimmung der Nachweisgrenze für 2,8 μ m Nanobeads. Hier wurde ein 1 mm langer amorpher GMI-Drahtsensor benutzt. Man kann sehen, dass die gegenwärtige Nachweisgrenze deutlich unter 50 Beads (2,8 μ m) liegt. Bei den Messungen gegen die Zeit zeigt sich der Vorteil der um Größenordnungen höheren Empfindlichkeit der GMI Sensoren im Vergleich zu den handelsüblichen GMR Sensoren. Es wurde hier 50 Beads innerhalb von 1-2 sec. nachgewiesen und dies ohne Differenzmessung, während mit dem GMR-Nachweisverfahren eine Messzeit von 30 sec. notwendig ist und komplexe Elektronik benötigt wird. Man kann erwarten, dass mit dem GMI Verfahren mit auf ca. 10 sec. erhöhter Zeitkonstante weniger als 10 Beads nachgewiesen werden sollen. Für noch bessere Auflösung und Genauigkeit kann man eine Differenzmessung mit einem Referenzsensor verwenden.

4.2.6 Differenzmessung

Das Beadsnachweisexperiment mittels der Differenzmessung hat als Hauptziel die Einflüße vom äußeren Magnetfeld und von anderen Störungen zu vermeiden. Die Idee war die Differenz zwischen den Signalen, die von zwei ähnlichen GMI-Sensoren stammen, zu messen. Für das Beadsnachweisexperiment wurden beide GMI-Sensoren in die Flussigkeitszellen eingebaut (Abb. 4.26 links). Im Laufe des Beadsnachweisexperimentes wurden die Beads nur in eine Zelle eingeführt,

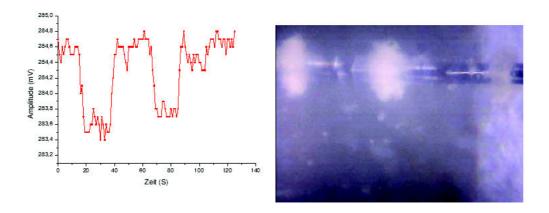


Abbildung 4.24: Signal bei 0.96 μ m Beads an einem GMI Draht.

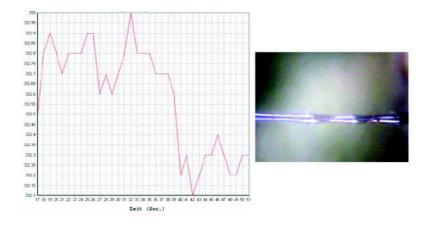


Abbildung 4.25: Nachweis von ca. 50 Dynabeads (2.8 μ m) mittels GMI-Drahtsensor und selbst entwickelter Elektronik bei 40 Oe externem longitudinalen Magnetfeld

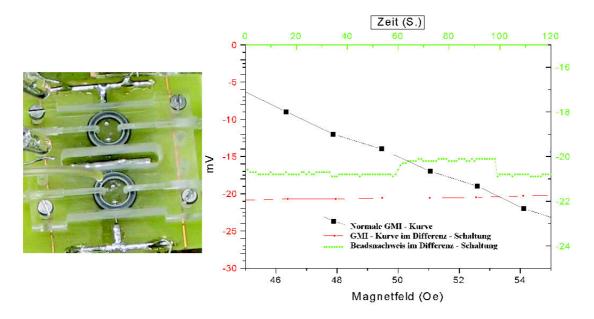


Abbildung 4.26: Beadsnachweis mit Differenzialverstärker und 2 sensoren (Differenzmessung) und Flussigkeitszelle für Differenzmessungen (links)

die zweite Zelle blieb dabei nur mit dem Lösungsmittel gefüllt. Diese verursachte deutliche Änderungen im Ausgangsignal bzw. Differenzsignal (die grüne Kurve, Abb. 4.26). Die Änderungen des äußeren Magnetfeldes machen keinen Einfluß auf das Differenzsignal (im unseren Fall - Ausgangsignal, die rote Kurve, Abb. 4.26), obwohl das Signal, das auf jedem GMI-Sensor separat gemessen wurde, sich sehr stark änderte (die schwarze Kurve, Abb. 4.26). Daraus folgt, dass die Messmethode, die die Differenzmessung benutzt, von den äußeren magnetischen Störungen geschützt ist. Dies ermöglicht bei der Entwicklung eines kommerziellen Gerätes das Differenzmessungsprinzip für die Messstabilitätserhöhung zu benutzen.

4.3 Protein A Nachweis mittels GMI - Sensorik

Oben beschriebene Messmethoden für den Beadsnachweis (P. 4.2) haben eine sehr gute Empfindlichkeit gezeigt. Dies hat uns motiviert, die wissenschaftlichtechnischen Arbeiten für die Entwicklung einer geeigneten Vorgehensweise für den Nachweis von Biomolekülen - insbesondere Proteinen - auf der Oberfläche des GMI Sensors weiter zu führen. Aus diesem Grund haben wir uns entschieden, die Nachweisverfahren für Protein A für die Approbation unserer Nachweismethode mittels GMI-Sensorik zu entwickeln und zu testen. Das Protein A wurde aus folgenden Gründen ausgewählt:

84 KAPITEL 4. NANOBEADS- UND PROTEINNACHWEIS MITTELS GMI

- Die Herstellung und Aufreinigung von Biopharmazeutika, insbesondere von Antikörpern, erfolgt in der Regel unter dem Einsatz von affinitätschromatographischen Verfahren.
- Antikörper, welche mittels dieser Methodik aufgereinigt werden, enthalten oft signifikante Mengen von bakteriellem Protein A, welches die biologische Funktion von therapeutischen Antikörpern beeinflussen oder sogar toxische Effekte hervorrufen kann.
- Daher ist die Bestimmung des Protein A Gehalts ein zunehmend wichtiger Bestandteil der Qualitätskontrolle von therapeutischen Antikörpern und anderen Biopharmazeutika.

Dabei waren folgende Ziele gesetzt:

- a) Immobilisierung von Biomolekülen unter Erhaltung der biologischen Funktion
- b) Bereitstellung einer funktionalisierten Chip-Oberfläche mit minimaler unspezifischer Bindung und hohem Signal / Hintergrundverhältnis
- c) Etablierung der GMI-Sensorik mit funktionalisiertem GMI-Sensor am Beispiel eines ausgewählten Immunoassays (Protein A- Nachweis)
 - d) Zusammenbau und experimentelle Prüfung von einer Protein A-Nachweisanlage.

Um die vorgenannten Ziele zu erreichen, wurde die Funktionalisierung der Sensoren sowohl an Schicht- als auch an Drahtsensoren durchgeführt. Im Folgenden wird das Prinzip am Beispiel einer Messung mit einem GMI-Schichtsystem beschrieben. Die Messung zum Nachweis der Beispielsubstanz (Protein A) ist bei dem transversal angelegten externen Magnetfeld (55 Oe) mit dem Impedanzanalysator bei 8 MHz Anregungsfrequenz durchgeführt worden. Für die Markierung wurden die Beads Dynal M-280 mit einem Durchmesser von 2,8 μm verwendet. Als empfindliches Element diente der oben beschriebene 6 x 0.8 mm große Sandwich-Typ Schichtsensor. Der fertige GMI-Sensor wurde mit einer 40 nm dicken Au Schutzschicht versehen. Diese ist für die Präparation aller bislang bekannten Assays notwendig. Die Au Schicht schützt außerdem den Sensor vor der aggressiven Salzwasser-Pufferlösung (physiologische Kochsalzlösung). Die notwendigen SAM (self-assembling Monomer) haben die Mitarbeiter der Firma Evotec vorbereitet. Mit Hilfe der Floureszenzmethode haben die Mitarbeiter der Firma Evotek ein Kontrollexperiment (Detektion über fluoreszenzmarkierte Partikeln) mit Erfolg durchgeführt. Der Vergleich zwischen der Floureszenzmethode

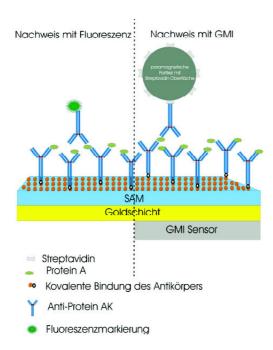


Abbildung 4.27: Assay zum Nachweis von Protein A. Floureszenz- und GMI-Nachweismethoden

und der GMI - Methode ist auf der Abb. 4.27 dargestellt. Für das folgende Experiment mit paramagnetischen Beads und GMI-Sensoren wurden zwei Teile vorgeplant: Negativkontrolle und Positivkontrolle. Bei der Negativkontrolle werden die Beads vor dem Einbringen des Analyten in die Zelle eingespült. Infolge der Druckerhöhung in der Messzelle beim Einspritzen von Komponenten ergibt sich zunächst immer eine abrupte Impedanzänderung, die jedoch nach wenigen Sekunden abklingt. Die Druckerhöhung führt wahrscheinlich zu einer elastischen Deformierung des Sensors, die die magnetischen Eigenschaften ändert. Das Einbringen der Beads bei der Negativkontrolle führt zwar zu einer Senkung des Signals, nach dem Abspülen der Beads ist jedoch wieder die Ausgangsimpedanz erreicht (Abb. 4.28). Bei der Positivkontrolle werden die Beads zusammen mit den Analyten in die Zelle eingespült. Auch das Einbringen des Analyten und das anschließende Spülen sind mit deutlichen Schwankungen verbunden. Diesmal wird das Signal nach dem Abspülen der Beads keinen ursprünglichen Wert erreichen. Die Abb. 4.28 zeigt das zeitabhängige GMI-Signal beim Nachweis des Beispielanalyten (Protein A) mit einem oben beschriebenen funktionalisierten GMI-Schichtsensor. In Laufe der Experimentvorbereitung und des Experimentes wurden die folgende Schritte durchgeführt:

• Als ersten Schritt kann man DAS AUFBRINGEN EINER AU-DECKSCHICHT bezeichnen.

 Als zweiter Schritt wurde DER AUFBAU EINER SELF-ASSEMBLING MO-NOMER BIOSCHICHT durchgeführt.

Auf dem Schichtsensor wurde von den Mitarbeitern der Firma Evotec eine SAM (self-assembling Monomer) Bioschicht aufgebaut. Diese trägt an der Oberfläche die für den untersten Teil des Sandwich-Assays erforderlichen Antikörper. Auch die Beads tragen entsprechende Antikorper. In unserem Fall ist eine Antikörper-Antigen-Bindungsreaktion ausgewählt worden. Ein eingefügter Antigen-Analyt wird beide Antikörper entsprechend dem Schloß-Schlüsselprinzip zusammenfügen. Dieser Schritt wurde extern in den Evotec Labors durchgeführt. Die anschließenden im folgenden aufgeführten Schritte zur Detektion der spezifisch gebundenen Beads wurden im Labor an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf durchgeführt.

Die ganze Messung dauerte länger als vier Stunden. Als die beste Konfiguration für die Impedanzmessungen, mit der oben beschriebenen Flüssigkeitszelle und einem Schichtsensor, wurde eine transwersale Geometrie mit einem externen Feld von 55 Oe und einer Stromfrequenz von 8 MHz ausgewählt. Diese wurde während Voruntersuchungen bei der Detektion von 2.8 μ m Dynabeads als die optimale Konfiguration festgestellt. Die Probenimpedanz liegt bei diesen Parametern bei ca. 0.932 Ohm und wurde bei einem Strom von ca. 2 mA nach der zweistufigen Verstärkung mit einem Impedanzanalysator gemessen.

• Als dritter Schritt wurde DIE NEGATIVKONTROLLE durchgeführt.

Da die spezifischen Bindungen nicht so einfach und vollständig gelöst werden können, wurde zunächst eine Messung ohne das für die Bindung notwendige Antigen vorgenommen: die Beads wurden in die Messzelle eingeführt, ohne dass ein entsprechender Antigen-Analyt zugegeben war. Ohne das entsprechende, zur Bindung notwendige Antigen, konnten diese jedoch nicht an der Oberflache binden. Die zufällig und damit unspezifisch auf den Sensor treffenden Beads reduzieren die Impedanz um mehr als 0.7% (Phase 1, 1. - 20. Minute in Abb. 4.28). Die anschließende Phase der Temperaturstabilisierung (20. - 60. Minute) zeigt, dass dieses Signal sehr stabil bleibt. Das dabei gemessene Signal der ungebundenen Beads (2.8 µm Dynabeads) in unmittelbarer Nähe zum Sensor dient als Referenz. Anschließend wurden die Beads wieder aus der Zelle ausgespült (63.-72. Minute). Die ungebundenen Beads lassen sich mit einem anschließenden Spülprozess ohne externes Feld fast vollständig entfernen. Um die Beads restlos zu entfernen, musste das externe Magnetfeld abgeschaltet werden. Die dabei gemessenen Impedanzwerte sind aufgrund der Änderung des Arbeitspunktes viel höher und auf der Abb. 4.28 nicht dargestellt (Bereich (*) entspricht immer dem Spülvorgang). Nach einer weiteren Phase der Temperaturstabilisierung beim wieder angeschalteten Magnetfeld ist der ursprüngliche Impedanzwert in der Abwesenheit der Beads

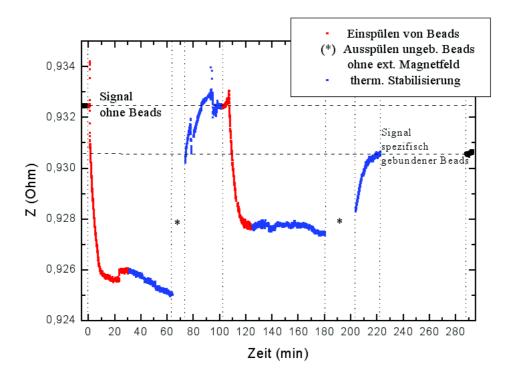


Abbildung 4.28: Nachweis der Analyten mit funktionalisiertem GMI-Sensor

nach bestimmter Zeit (gegen ca. 100 min auf der Zeitachse, Abb. 4.28) wieder erreicht.

• Als vierter Schritt wurde DIE POSITIVKONTROLLE durchgeführt.

Diesmal bei Zugabe des Antigens kommt es zur Bildung des Bindungsassays und die Anzahl der durch das Assay spezifisch gebundenen Beads ist direkt proportional zur Konzentration des Antigens. Damit ist, ebenfalls nach anschließendem Spülvorgang, die Änderung des GMI-Signals proportional zur Konzentration des Antigens. Der Analyt und die Beads wurden nicht nacheinander, sondern als mit Analyt versehenen Beads eingespült (110. - 120. Minute). Das Signal sinkt dabei weniger, als bei der Negativkontrolle. Die Ursache ist die andere Bead-Konzentration in der Lösung. Nach einem erneuten Spülvorgang (*) verbleiben nur noch die spezifisch gebundenen (mit einer Antikorper-Antigen-Bindungsreaktion) Beads auf der Sensoroberfläche.

Dieses Experiment hat gezeigt, dass man das Signal der spezifisch gebundenen Beads von den "zufällig" auf der Sensoroberfläche befindlichen Beads unterscheiden kann. Dass heist, die GMI-basierte Nachweissmetode für den Protein A Nachweis funktioniert gut und kann in einem kommerzielen Messgerät für den Biomolekülenachweis angewendet werden.

Die ausprobierte Messmethode für den Biomolekülenachweis mittels spezifisch gebundener magnetischer Markierungen bietet sehr gute Möglichkeiten für eine Verbesserung der analytischen Verfahren im biologischen und medizinischen Bereich. Alle dafür benötigen Messungen können im konstanten Magnetfeld mit dem relativ einfachen elektronischen Aufbau durchgeführt werden. Zur Entwicklung der GMI-Sensorik und der Analytikmethoden wurde zunächst ein Impedanzanalysator bzw. ein Lock-in-Verstärker benutzt. Diese beiden Geräte bieten eine Fülle von Einstellmöglichkeiten und gestatten daher die Untersuchung der Eigenschaften von sehr unterschiedlichen Sensoren. Für ein verkaufsfähiges Produkt sind diese komplexen Geräte allerdings nicht geeignet, da sie eine Menge nicht benötigter Funktionen haben. Benötigt werden im Grunde nur ein Oszillator, eine Gleichrichterschaltung und ein Datenlogger, d.h. ein Gerät zum Aufzeichnen des Signals des Sensors (Betrag der Spannung) als Funktion der Zeit. Die Helmholzspule kann in einem preisgünstigen Gerät mit einem Festmagneten ersetzt werden.

Für die spezifischen Bindungen ist es möglich weitere Interaktionen zu verwenden [13], die man für die Parallelisierung des Messvorganges benutzen kann. Dieses ermöglicht die gleichzeitige Detektion mehrerer verschiedener Analyte zu führen. Die Verwendung des GMI-Sensores im Biosensorbereich ermöglicht die elektronischen Aufbauten für Nanopartikelorientierte Messmethoden zu vereinfachen und die Messzeit zu reduzieren.

Kapitel 5

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der GMI-Effekt von verschiedenen GMI-Sensortypen experimentell untersucht, sowie die Möglichkeit der Verwendung der GMI-Sensoren für die Registrierung der biologischen Macromoleküle mit einem minimalen technischen und materiellen Aufwand geprüft. Man kann dürchgeführte Untersuchungen in folgende Gruppen aufteilen:

- ERFORSCHUNG DES NICHT-LINEALEN GMI-EFFEKTES IN DEN AMOR-PHEN UND IN DEN MIT EINER MAGNETSCHICHT BEDECKTEN LEITERN. Es wurde der nicht-lineale GMI-Effekt untersucht und die sehr große Empfindlichkeit der GMI-Sensoren auf den höheren Partialfrequenzen (G1 = 2f und G2 = 3f) beobachtet. Die Empfindlichkeit der GMI-Sensoren ist deutlich höher bei höheren Partialfrequenzen G1 und G2 als bei der Hauptfrequenz f.
- Untersuchungen der Verschidenen Parameter bei der Dreischichtsensorenherstellung. Es wurden die Parameter für die Herstellung der Schichtsensoren (magnetische Schicht: $Fe_{73,5}Cu_1Nb_3Si_{13,5}B_9$ (Masseneinheiten, die sogenannte Finemet-Zusammensetzung) untersucht, um eine optimale Empfindlichkeit zu erzielen. Es wurden die optimalen Parameter gefunden.
- BEWEISFÜHRUNG FÜR DIE HOHE EMPFINDLICHKEIT DER GMI-SENSOREN. Die Eigenschaften verschiedener Typen von GMI-Sensoren (amorphe Drähte, Kupferdrähte mit der Magnet-Stoff-Schicht, dreischichtige Folien) wurden forschend verglichen. Es wurde gezeigt, dass mittels GMI-Sensorik der Nachweis der Magnetfelder im μOe-Bereich möglich ist. Dafür braucht mann einen relativ einfachen elektronischen Aufbau. Das macht die GMI-

Sensoren unersetzlich bei der Registrierung schwacher magnetischer Felder und auf dem Gebiet der medizinisch-biologischen Diagnostik.

• ERFORSCHUNG DER MÖGLICHKEIT DER VERWENDUNG DER GMI-SENSOREN FÜR DIE REGISTRIERUNG BIOLOGISCHER MACROMOLEKÜLE. Die Möglichkeit, die supermagnetischen Mikroteilchen mittels GMI-Sensorik nachzuweisen, wurde untersucht und bewiesen. Die Technologie der Registrierung und die Messung der Konzentration der biologischen Macromoleküle (Protein A), die durch magnetische Mikroteilchen markiert wurden, ist ausgearbeitet worden. Dafür wurde das funktionsfähige Messsystem gebaut und mit Erfolg getestet

In den durchgeführten Experimenten wurden drei verschiedene Typen von Magnetfeldsensoren (amorphe Drähte, beschichtete Kupferdrähte und dreilagige Schichtsysteme) anhand des GMI-effektes experimentell verglichen. Die Schichtsensoren wurden selbst hergestellt und dabei wurden die Herstellparameter optimiert. Es zeigten sich die grössten GMI-Effekte bei Dicken der weichmagnetischen Schichten von ca. 3 μ m und der Kupfer Schicht von 1 bis 2 μ m. Bei einer dickerer Cu-Schicht wurde ein kleinerer GMI-Effekt gemessen, aber gleichzeitig eine höhere Empfindlichkeit beobachtet. Beim zur Optimierung notwendigen Tempernprozess wurden folgende optimalen Parameter ermittelt: Magnetfeld ca. 2 kOe, Temperatur ca. 500 K und Tempernzeit ca. 1 Stunde. Es wurde ein maximaler GMI-Effekt von 150% und eine maximale Empfindlichkeit von 50% pro Oe beobachtet.

Es wurden auch beschichtete und amorphe GMI-Drähte untersucht. Den höheren GMI-Effekt (bis zu 800%) haben die beschichteten Drähte gezeigt. Der GMI-Effekt des amorphen Drahtes lag im Bereich unter 200%.

Darüberhinaus wurde der nichtlineare GMI-Effekt erforscht. Er zeigte bei höheren Partialfrequenzen (G1 = 2f und G2 = 3f) GMI-Effekte von über 14000%. Der nichtlineare GMI-Effekt war wesentlich grösser als der an der Hauptfrequenz gemessene GMI-Effekt für alle drei Sensorentypen, allerdings ist die Amplitude der Oberwellen um Größenordnungen geringer als die der Grundwelle, so dass sich für die Analytik zunächst nur der totale GMI-Effekt eignete.

Im Laufe von Experimenten wurde gezeigt, dass mittels GMI-Sensorik der Nachweis von Magnetfeldern im μ Oe-Bereich mit einfachen elektronischen Aufbauten möglich ist. Es wurde auch gezeigt, dass sowohl mit Hilfe der GMI- Schichtsysteme als auch mit armorphen GMI-Drähten supermagnetische "Nanobeads" (Dynabeads, 2,8 μ m. Durchmesser) detektiert werden können. Mit der in dieser Arbeit entwickelten Messmethode konnten schon geringe Mengen von weniger als 50 Nanobeads bei vergleichsweise kurzer Messzeit nachgewiesen werden.

Es wurde eine auf dem GMI-Effekt beruhende Messmethode für biologischen Molekülennachweis mittels magnetischen Markierungen entwickelt und mit Erfolg getestet. Als sensitives Element wurde ein spezieller GMI-Sensor verwendet,

der auch in wässriger Umgebung (physiologische Kochsalzlösung) genügend stabil war. Es wurde die Möglichkeit gezeigt, die auf GMI-Sensoren basierte Technologie der Registrierung und die Messung der Konzentration der biologischen Macromoleküle (Protein A), die durch magnetische Mikroteilchen markiert wurden, in medizinisch-biologischer Diagnostik einzusetzten.

Ein Vergleich mit GMR-basierter BARC-Verfahren zeigt ein großes Potential der Anwendung von GMI-Sensoren. Als grundsätzlichen Vorteil der GMI-Sensorik kann man die gegenüber GMR höhere Empfindlichkeit für kleine Feldstärken nennen. Mittels GMI-Sensorik wurden ca. 50 Beads innerhalb von 1-2 sec. nachgewiesen und dies ohne Differenzmessung und mit ganz einfacher Messelektronik, während mit dem GMR-Nachweisverfahren eine Messzeit von 30 sec. notwendig ist und komplexe Elektronik benötigt wird (dabei allerdings ca. 15 Beads nachgewiesen wurden [40, 45]). Man kann erwarten daß mit auf ca. 10 sec. erhöhter Integrationszeit weniger als 10 Beads mit dem GMI Verfahren nachweisbar sein sollten. Derzeit können GMR-Sensoren aber durch die weitergehende Miniaturisierung diesen Vorteil mehr als ausgleichen. Zum Beispiel, Nachweisgrenze für BARC-II Sensoren ist nominell 1 Bead[40], praktisch ca. 15 Beads, Nachweisgrenze BARC-III ist 10 Beads[45]. Mittels GMI-Sensorik wurden 50 Beads nachgewiesen (jeweils Dynal M-280, 2.8 µm Durchmesser). Allerdings muß man hier die Sensorenoberfläche pro gemeldeten Beads berücksichtigen: für GMR-basierte BARC Sensoren wurde ein Wert von ca. $3, 2 \cdot 10^3 \mu m$ pro Nanobeads festgestellt. Die Nachweisoberfläche für GMI-Sensoren ist nicht kleiner als ca. $3, 8 \cdot 10^3 \ \mu \text{m}$ pro Bead. Das heißt, man kann erwarten dass technische Fortschritte bei der Miniaturisierung der GMI-Schichtsensoren eine Möglichkeit bilden werden höhere Empffindlichkeit der GMI-Sensoren vollständig auszunutzen. Bei der Herstellung von GMR-Schichtsystemen handelt es sich um aufwendige Vielschichtsysteme. Die Fertigung von GMI-Schichtsensoren könnte langfristig potentiell einfacher und kostengünstiger werden.

Summary

This work discusses the GMI effect of various GMI sensor types which were experimentally investigated. Beside this the possibility of using these sensors to detect biological macro molecules with a minimal technical and material expense was investigated. The work can be divided into the following groups:

- INVESTIGATION OF NON-LINEAR GMI EFFECT OF AMORPHOUS WIRES AND WITH A MAGNETIC LAYER COATED WIRES. The non-linear GMI Effect was investigated and the great sensitivity of the GMI sensors on the higher harmonics (G1 = 2f and G2 = 3f) was observed. The sensitivity of the GMI sensors is significantly greater at higher harmonics G1 and G2 than in the fundamental frequency f.
- INVESTIGATIONS OF VARIOUS PARAMETERS OF THE THREE LAYER SENSOR PREPARATIONS.

The parameters for the preparation of the film sensors (magnetic Layer: $Fe_{73,5}Cu_1Nb_3Si_{13,5}B_9$ (mass units, the so-called Finemet composition)) were investigated to ensure that a high sensitivity is achieved. We found the optimal parameters.

- EVIDENCE FOR THE HIGH SENSITIVITY OF THE GMI SENSORS. The properties of various types of GMI sensors (amorphous wires,copper wires with magnetic layer and three layer film sensors) were experimentally compared. It was shown that using the GMI sensors detection of magnetic fields in the μOe area is possible. This requires a relatively simple electronic setup. This makes the sensors GMI irreplaceable in the registration of weak magnetic fields and in the field of medical and biological diagnostics.
- STUDY OF THE POTENTIAL OF USING THE GMI SENSORS FOR THE DETECTION OF BIOLOGICAL MACRO MOLECULES.

 The possibility for detection of superparamagnetic particles by means of GMI sensors has been investigated and proven. The technology of registration and measurement of the concentration of biological macromolecules (protein A) by marking them with magnetic micro particles was developed

and improved. In order to archive this goal a measurement system built and successfully tested.

The GMI effect of three different types of magnetic field sensors (amorphous wires, coated copper wires and three layer systems) were experimentally investigated and compared with each other. The three layer sensors have been manufactured and were optimized. The best GMI effect was observed for thicknesses of 3 μ m for the soft magnetic layer and 1 to 2 μ m for the copper layer. In case of thicker copper layers a smaller GMI effect was measured but a higher value for the sensitivity.

In order to optimize the process of manufacturing annealing was essential. The best results were obtained with the following parameters: magnetic field about 2 kOe, temperature around 500 K for about 1 hour. With this procedure a maximum of 150% for the GMI effect and 50% / Oe for the sensitivity were observed.

Further experiments were done on coated and amorphous GMI wires. Better results (up to 800%) were obtained from the coated wires. The amorphous wires never had a better effect than 200%.

The work was complemented by investigating non-linear characteristics (the higher harmonics) of the GMI effect. Effects greater than 14000% were observed for the first or second harmonic. This is significantly higher than the GMI effect in the fundamental frequency of any sensor type investigated in this work. However, the amplitude of the higher harmonics is orders of magnitude lower than the fundamental which means that the use of the non linear GMI effect for biomedical applications in this work is rather limited.

It was shown that with a simple electronic setup the GMI effect can be employed to detect magnetic fields down to μ Oe. Beside this it was possible to show that the GMI effect can be used in order to detect superparamagnetic "Nanobeads" (Dynabeads, 2.8m diameter). With the measurement technique developed in this work it was possible to detect small quantities of less than 50 Nanobeads although the measurement time was rather low. A method for biological molecule detection by detecting magnetic labels using the GMI effect was developed. We were successful in detecting labelled macromolecules (Protein A). A special sensor was used which was even in an aqueous solution (physiological NaCl solution) stable.

A comparison of this work with the BARC method (which is based on GMR sensors) revealed a great potential in using GMI sensors. The fundamental advantage of GMI in contrast to GMR is the high sensitivity of GMI at small fields. Using GMI sensors it was possible to detect about 50 beads with one to two seconds (without the need of employing differential detectors or complex electronics). GMR on the other hand needs complex electronics and detection times of 30 seconds. However, the detection limit of GMR based system is as low as 15 beads but it is likely that the detection limit for the GMI system could be lower (e.g.

10 beads) than this by increasing the integration time (e.g. 10 seconds). Current GMR based systems are highly minimised which helps them gain even greater sensitivity. The detection limit of BARC-II sensors for example is nominal one bead [40], in real conditions about 15 and the detection limit of BARC-III are 10 beads [45]. The detection limit in this work using GMI was 50 beads (in all cases Dynal M-280, 2.8 μm diameter). Another important aspect in comparisons between GMI and GMR is the sensitive surface area averaged over the number of detected beads: a value of $3.2 \cdot 10^3~\mu m$ for GMR based BARC sensors is given. For GMI sensors in this work the value is not lower than $3.8 \cdot 10^3~\mu m$ per bead. This means that further technical improvements and dimension reductions can lead to better detection limits. GMR sensors are complicated multilayer systems which means that the use of GMI sensors instead could be potentially easier and cheaper in the long term.

Abbildungsverzeichnis

1.1 1.2	Typischer Schaltplan für Impedazmessung (Vierpunkt - Messung)[19 Typische GMI - Kurve (Amorpher CoFeSiB Draht) für niedrige]. 11
1.2	Frequenzen	15
1.3	Typische GMI - Kurve (Amorpher CoFeSiB Draht) für höhere	
	Frequenzen.	17
1.4	Vereinfachte Zeichnung der Domänenstruktur im amorphen GMI	10
	- Draht.[22]	18
2.1	Der Schaltplan des Analogmesskopfes	23
2.2	Typischer Schaltplan der GMI-Messung mit Impedanzanalysator	25
2.3	Messaufbau für GMI-Messungen mit Impedanzanalysator	25
2.4	Schaltplan des Oszillators für den Drahtsensor	26
2.5	GMI-Messung mit Oszillator-Schaltung (Drahtsensor)	27
2.6	Schaltplan des Oszillators für die Schichtsensorprobe	27
2.7	Oszillator-GMI-Kurven (Dreischichtsensor), die mit dem longitu-	
	dinalen und transversalen Magnetfeld gemessen wurden	28
3.1	Draht mit nichtmagnetischem Kern und ferromagnetischer Deck-	
	schicht	29
3.2	Ferromagnetischer amorpher Draht	30
3.3	Dreischicht- GMI- Sensoren	30
3.4	Magnetish-beschichteter nichtmagnetischer Draht	31
3.5	Versuchaufbau für GMI-Messungen	34
3.6	Longinturdinale Hysteresiskurve für den FeCoNi-bedeckten Draht.	35
3.7	GMI-Effekt (FeCoNi-beschichteter Draht) bei 1,5 MHZ	36
3.8	Die Frequenzabhängigkeit für die getempernte und nichtgetem-	
	pernte Proben	37
3.9	Die Fouriranalyse der GMI-Spannung des FeCoNi-beschichteten	
	Drahtes	38
3.10	Die Fourieranalyse der GMI-Spannung des FeCoNi-beschichteten	
	Drahtes (Fortsetzung)	40

3.11	Magnetfeldabhängigkeiten der Fourierkomponenten der Spannun-	
	gen an der Hauptfrequenz $F=1,5MHz$ und Partialfrequenzen	
	G1 und G2. Die Spannungsachse hat den logarithmischen Maß-	
	stab	41
3.12	Magnetfeldabhängigkeiten der Fourierkomponenten der Spannun-	
	gen an der Hauptfrequenz $F=1,5MHz$ und Partialfrequenzen	
	G1 und G2. Die Spannungsachse hat den dezimalen Maßstab	42
3.13	Die Magnetfeldabhängigkeit der Partialfrequenzen für den FeCoNi-	
	beschicteten Draht in Abhängigkeit von der Amplitude des durch-	
	laufenden Stromes	43
3.14	Schematische Domänenabbildung in amorphen Drähten. Abb. (a)	
	entspricht positiven Magnetostriktion und Abb. (b) entspricht ne-	
	gativen Magnetostriktion	45
3.15	Domänenstruktur in verwendeten amorphen Drähten	46
3.16	Der GMI-Effekt des amorphen FeCoSiB-Drahtes (Die Frequenz-	
	abhängigkeit)	47
3.17	Die Empfinlichkeit eines 30 μ m FeCoSiB-Drathsensors (Messung	
	mit Impedanzanalysator)	47
3.18	GMI - Kurve des FeCoNiB- Drahtsensores. (Imaginärer Teil der	
	AC-Spannung beim konstanten AC-Strom)	48
3.19	GMI- Kurve mit einem 30 μ m FeCoSiB-Drahtsensor und Analog-	
	messkopf	49
3.20	Die Empfindlichkeit des Analogmesskopfs mit einem 30 μ m FeCoSiB	3-
	Draht	50
3.21	GMI-Kurven (Hauptfrequenz F= 0,9 MHz und Partialfrequenz	
	G1) des amorphen CoFeSiB GMI-Drahtes	51
	Die Magnetisierung und Domänenstruktur für Dreischichtsensoren.	52
	Kerr-Mikroskop und MOKE-Aufbau	53
	Die Domänen auf der $Fe_{73,5}Cu_1Nb_3Si_{13,5}B_9$ Dünnschicht	53
3.25	Typische Hysteresiskurven für $Fe_{73,5}Cu_1Nb_3Si_{13,5}B_9$ Schicht-	
	probe	54
3.26	Die GMI- und Empfindlichkeitskurven der Sandwich- und Hot-	
	Dog Sensoren	55
3.27	3D-GMI-Kurve eines "Sandwich-Typ" GMI-Dreischichtsensores .	56
3.28	Empfindlichkeit des besten Dreilagen-Schichtsensors. Blau: GMI-	
	Effekt (%). Rot: GMI-Effekt bezogen auf das externe Feld H in	
	GMI%/Oe	57
3.29	Räumliche Anisotropie des Dreischictsensores	57
3.30	Der GMI-Effekt (%) eines Dreischichtsensores bei Hauptfrequenz	
	E-1MH ₂	58

3.31	Nichtlinearer GMI-Effekt (%) eines Dreischichtsensores an der Partialfrequenz G1=2*F. (F=1MHz)	58
3 32	Nichtlinearer GMI-Effekt (Betrag) eines Dreischichtsensores an	30
3.32	der Partialfrequenz G1=2*F. Der maximale Wert des Betrags liegt	
	im Millivoltbereich	59
3.33	Der GMI-Effekt (Betrag) eines Dreischichtsensores an der Haupt-	
0.00	frequenz F=1MHz	60
3.34	Ein Dreischichtsensor in IC Gehäuse.	60
4.1	Beads auf dem Sensor (Schema)	63
4.2	Schema des Videomikroskopes	64
4.3	Video-Mikroskop fur Beads - Beobachtung im Laufe des Experi-	
	mentes (links) und Nanobeadas - Aufnahme (Dynal M-280) (rechts)	64
4.4	Der erste Schritt zum Biochip-Flussigkeitszelle: GMI-Dünnschichtse	ensor
	mit Plastikbecher für Nanobeadslösung	65
4.5	Die starke Streufelder ziehen die Nanobeads zu der verdünnte	
	Stellen des GMI-Drahtes	66
4.6	GMI-Kurve (Betrag) für Drahtsensor ohne und mit Dynabeads	
	(M-280, verschiedene Konzentrationen). Frequenz = 1 MHz	67
4.7	GMI-Differenz für Flüssigkeit ohne und mit Dynadeads (links)	
	und Konzentrationsabhängigkeit des GMI- Effektes für Dynabe-	
	ads bei verschiedenen Magnetfeldern	67
4.8	Shema des Beadnachweisexperementes mit einem Dreischicht-	
	sensors.	68
4.9	Die Experimentergebnisse für Beadnachweis mit einem Dreischicht-	
	sensor im einem Gefäß (Das Magnetfeld wurde parallel zur Sen-	(0
4.10	sorenachse angelegt)	69
4.10	Ein Dreischihtsensor mit angeklebten Probengefäß und mit Be-	70
111	leuctung für Videomikroskop	70
	Mikroskopbild zeigt die Menge von Beads auf dem Draht	70
4.12	Abhängigkeit der Schwingfrequenz des GMI-Schicht-Oszillators vom angelegten Magnetfeld. Die Kurven wurden vor und nach der	
	Zugabe von magnetischen Nanobeads gezeigt	71
112	Abhängigkeit der Schwingfrequenz des GMI-Draht-Oszillators vom	/ 1
4.13	angelegten Magnetfeld. Der Sensor ist von Flüssigkeit umgeben.	
	Es sind die Kurven vor und nach der Zugabe von magnetischen	
	Nanobeads gezeigt.	72
4.14	Schematische Zeichnung des GMI-Sensors in der Messzelle	73
	Flußzelle mit integriertem GMI-Sensor (Foto)	74
	Messzelle mit auswechselbarem Deckel	74

4.17	Schematische Darstellung der Messmethode für Nanobeadsnach-	
	weis im senkrechten Magnetfeld	75
4.18	Die Ergebnisse eines Experimentes für Beadnachweis im konstan-	
	ten senkrechten Magnetfeld	76
4.19	Bead-Nachweis mit transversaler magnetischen Konfiguration	77
4.20	Messung des longitudinalen GMI-Effektes und Abweichung bei	
	Bedeckung von 1% der Sensoroberfläche und 3% der Sensoro-	
	berfläche mit 5μ m Dynabeads	78
4.21	Zirka 300 Nanobeads Dynal M280 auf dem Drahtsensor	79
4.22	Ca. 300 Beads (Dynal M-280) an einem GMI Draht (longitudina-	
	les externes Magnetfeld)	80
4.23	Vergleich des Signals unterschiedlich großer Beads	81
4.24	Signal bei 0.96 μ m Beads an einem GMI Draht	82
4.25	Nachweis von ca. 50 Dynabeads (2.8 μ m) mittels GMI-Drahtsensor	
	und selbst entwickelter Elektronik bei 40 Oe externem longitudi-	
	nalen Magnetfeld	82
4.26	Beadsnachweis mit Differenzialverstärker und 2 sensoren (Diffe-	
	renzmessung) und Flussigkeitszelle für Differenzmessungen (links)	83
4.27	Assay zum Nachweis von Protein A. Floureszenz- und GMI- Nach-	
	weismethoden	85
4.28	Nachweis der Analyten mit funktionalisiertem GMI-Sensor	87

Literaturverzeichnis

- [1] L.V. Panina, K. Mohri, K. Bushilda and M. Noda, J. Appl. Phys. 76, 6198 (1994)
- [2] R. S. Beach and A. E. Berkowich, Appl. Phys. Lett. 64, 3652 (1994)
- [3] L. D. Landau and E. M. Lifschitz, Elektrodynamics of Continuous Media, 2nd ed. Pergamon, New York. (1984)
- [4] L. V. Panina and K. Mohri, Appl. Phys. Lett. 65, 1189 (1994)
- [5] R. S. Beach and A. E. Berkowitz, J. Appl. Phys. 76, 6209 (1994)
- [6] M. Vazquez, J. P. Sinneker and G. V. Kurljandskaja, Material Science Forum 30, 209 (1999)
- [7] G. V. Kurljandskaja, J. M. Garsia-Beneytez, M. Vazquez, J. P. Sinnecker, V. A. Lukshina und A. P. Potapov, J. Appl. Phys. 84, 5673 (1998)
- [8] G. V. Kurljandskaja, H. P. Yakabchuk, E. Kisker, N. G. Bebenin, H. Garsia-Miquel, M. Vazquez und V. A. Vaskovskiy, J. Appl. Phys. 90, 6280 (2001)
- [9] *H Hauser, L. Kraus, und P. Ripka,* IEEE Instrumentation und Measurement Magazine (June 2001)
- [10] M. R. Britel, D. Menard, L. G. Melo, P. Ciureanu, A. Yelon, R. W. Cochrane, M. Rouahbi and B.Cornut, Appl. Phys. Lett. 77, 2737 (2000)
- [11] *Turner*, A.P.F, 2000. Biosensors sense and sensitivity. Science 290, 1315-1317.
- [12] Y. Nishibe, H. Yamadera, N. Ohta, K. Tsukada, Y Nimomura, Sens. Actuators A82, 155 (2000).

- [13] Bethke C, Yakabchuk H, Tarasenko V, Hammer H, Kisker E, Koppers E, Christoph S, Zirwes R, Muller J, ,Analytik magnetisch markierter biologischer Makromolekule mittels GMI Sensorik", Tagungsband des 6. Dresdner Sensor Symposiums, Dez 2003.
- [14] Bethke C, Yakabchuk H, Tarasenko V, Hammer H, Kisker E, Koppers E, Christoph S, Zirwes R, Muller J, Detection of superparamagnetic markers with GMI-sensors", TECH MESS 70 (12): 574-576 DEC 2003
- [15] Velloer J, Munoz A. G., Yakabchuk H., Schiefer C, Hackl A., Kisker E. "Giant magneto impedance in electroplated NiFeMo/Cu microwires" Journal of Magnetism and Magnetic Materials Vol. 311, Issue 2, April 2007, p. 651 657
- [16] A. Gromov and V. Korenivski, J. Phys. D 33, 773 2000.
- [17] R. S. Beach, N. Smith, C. L. Platt, F. Jeffers, and A. E. Berkowitz, Appl. Phys. Lett. 68, 2753 1996.
- [18] M. Farle, Rep. Prog. Phys. 61, 755 1998.
- [19] P. Ripka and L. Kraus, "Magnetoimpedance and magnetoinductance in Magnetic Sensors and Magnetometers", P. Ripka, Ed. Norwood, MA: Artech House, 2001, pp. 350-358.
- [20] G. V. Kurlyandskaya, M. L. Sanchez, B. Hernando, V. M. Prida, P. Gorria, and M. Tejedor APPLIED PHYSICS LETTERS VOLUME 82, NUMBER 18 5 MAY 2003 Giant-magnetoimpedance-based sensitive element as a model for biosensors
- [21] S. Iida, O. Ishii, and S. Kambe, Jpn. J. Appl. Phys., Part 2 37, L869 (1998).
- [22] *Mannan Ali* Growth And Study Of Magnetostrictive FeSiBC Thin Films For Device Applications. (Dissertation) The University of Sheffield (September 1999)
- [23] K.V. Rao, F.B. Humphrey, J.L. Costa-Kramer,"Very large magneto-impedance in amorphous soft ferromagnetic wires", J. Appl. Phys. 76 (10) 6204 (1994).

- [24] L.V. Panina, K. Mohri, "Effect on magnetic structure on giant magneto-impedance in Co-rich amorphous alloys", J. Magn. Magn. Mater. (157/158) 137 (1996).
- [25] *J.L. Costa-Kramer, K.V. Rao*, "Influence of magnetostriction on magneto-impedance in amorphous soft ferromagnetic wires", IEEE Trans. Magn. MAG-31(2) 1153 (1995).
- [26] K. Hika, L.V. Panina, K. Mohri, IEEE Trans. Magn. 32, 4594 (1996)
- [27] E.E. Shalyguina, Chong-Oh Kim, CheolGi Kim, Young-Woo Rheem, M.A.Komarova, V.V. Molokanov. Near-surface magnetic properties and giant magnetoimpedance of Co-based amorphous ribbons J. Magn. Magn. Mater., V.258-259 (2003) pp. 174-176.
- [28] E.E. Shalyguina, M.A. Komarova, N.M. Abrosimova, A.N. Shaligin. Magneto-optical investigation of FeCuNbSiB amorphous wires J. Magn. Magn. Mater., V.254-255 (2002) pp. 173-175.
- [29] K. Mandal, a S. Sinha, and P. Anil Kumar Contributions to giant magnetoim-pedance from different domain regions of Co68.15Fe4.35Si12.5B15 amorphous wire JOURNAL OF APPLIED PHYSICS 99, 033901 2006
- [30] H. Brückl und J. Schotter. Magnetoresistiver Nachweis von Biomolekülen. TECH MESS 70 (12): 574-576 DEC 2003
- [31] *J. Schotter.* Development of a magnetoresistive biosensor for the detection of Biomolecules. Phd thesis in physics. University of Bielefeld 2004
- [32] S. Q. Xiao, Y.H. Liu, S.S. Yan, Y.Dai, L.Zhang, L.M. Mei: Giant magnetoimpedance and domain structure in FeCuNbSiB films und sandwiched films. Phys. Rev. B61,5734 (2000).
- [33] A. Neuweiler, H. Kronmüller: Magnetization processes in amorphous and nanocristalline FeCuNbSiB thin films. J. Mag. Mat. 177, 1269 (1998).
- [34] *Harrison E.P., Turney G.L., Rowe H.* An impedance magnetometer Nature. 1935.- No.135.- P.961.
- [35] *Harrison E.P., Turney G.L., Rowe H., Gollop H.* The electrical properties of high permeability wires carrying alternating current Proc. Roy. Soc.- 1936.- V.157.- No. 891.- P.451-479.

- [36] Dynabeads(R) streptavidin products and applications www.dynalbiotech.com
- [37] *M Vazquez and A Hernando* A soft magnetic wire for sensor applications J. Phys. D: Appl. Phys. 29 (1996) 939949.
- [38] H. Chiriac, M. Tibu, V. Dobrea, I. Murgulescu THIN MAGNETIC AMOR-PHOUS WIRES FOR GMI SENSOR. Journal of Optoelectronics and Advanced Materials Vol. 6, No. 2, June 2004, p. 647 650
- [39] N.A. Buznikov, CheolGi Kim, Chong-Oh Kim, Seok-Soo Yoon Modeling of asymmetric giant magnetoimpedance in amorphous ribbons with a surface crystalline layer. PACS: 72.15.Gd; 75.50Kj; 75.60.Ch; 75.60.Ej; 75.60Nt
- [40] David R. Baselt, Gil U Lee, Mohan Natesan, Steven W. Metzger, Paul E. Sheehan, and Richard J. Coltona A biosensor based on magnetoresistance technology. Biosensors & Bioelectronics 13, 731-739 (1998)
- [41] Hans-Joachim Krause, Norbert Wolters, Yi Zhang, Andreas Offenhäusser, Peter Miethe, Martin H.F. Meyer, Markus Hartmann and Michael Keusgen Magnetic particle detection by frequency mixing for immunoassay applications Journal of Magnetism and Magnetic Materials Volume 311, Issue 1, April 2007, Pages 436-444
- [42] A. Sukstanskii, V. Korenivski, and A. Gromov Impedance of a ferromagnetic sandwich strip. JOURNAL OF APPLIED PHYSICS, 2001, VOLUME 89, NUMBER 1
- [43] Yong Zhou, Jinqiang Yu, Xiaolin Zhao, and Bingchu Cai. Giant magnetoim-pedance in layered FeSiB/Cu/FeSiB films. JOURNAL OF APPLIED PHY-SICS VOLUME 89, NUMBER 3 1 FEBRUARY 2001
- [44] M.M. Miller, P.E. Sheehan, R.L. Edelstein, C.R. Tamanaha, L. Zhong, S. Bounnak, L.J. Whitman, R.J. Colton. A DNA array sensor utilizing magnetic microbeads and magnetoelectronic detection. Journal of Magnetism and Magnetic Materials 225 (2001) 138}144
- [45] *J.C. Rife et al.*, Design and performance of GMR sensors for the detection of magnetic microbeads in biosensors. Sensors and Actuators A107, 2003: 209-218

Veröffentlichungsliste:

- 1. *Kisker E., Kurlyandskaya G., Yakabchuk H., et al.* High harmonics generation in an electroplated FeNi wire showing giant magnetoimpedance PHYS. MET METALLOGR+91:S129-S132 SUPPL. 1 2001
- 2. *Kurlyandskaya G., Yakabchuk H., Kisker E., et al.*Very large magnetoimpedance effect in FeCoNi ferromagnetic tubes with high order magnetic anisotropy
 J APPL PHYS 90 (12): 6280-6286 DEC 15 2001
- 3. *Kurlyandskaya G., Yakabchuk H., Kisker E., et al.*Nonlinear magnetoimpedance effect in FeCoNi erromagnetic tubes CHINESE PHYS LETTER 18 (9): 1268-1270 SEP 2001
- 4. *Kurlyandskaya G., Yakabchuk H., Kisker E., et al.*Non-linear giant magnetoimpedance
 J MAGN MAGN MATER 240(1-3): 206-208 FEB 2002
- C. Bethke, H. Yakabchuk, V. Tarasenko, H. Hammer, E. Kisker, E. Koppers, S. Christoph, R. Zirwes, J. Müller.
 Detection of superparamagnetic markers with GMI-sensors. TECH MESS 70 (12), 574 (2003)
- 6. J. Velleuer, A.G. Munozb, H. Yakabchuk, C. Schiefer, A. Hackl, E. Kisker Giant magneto impedance in electroplated NiFeMo/Cu microwires JOURNAL OF MAGNETISM AND MAGNETIC MATERIALS 311 (2007) 651 657

Danksagung

.

Ich danke Herrn Dr. Professor E. Kisker für die Möglichkeit im Institut für angewandte Physik zu arbeiten und diese Arbeit unter seiner wissenschaftlichen Führung anzufertigen.

Ich danke Herrn Dr. V. Uzdin für zahlreiche hilfreiche wissenschaftliche Diskussionen.

Ich danke Herrn Dr. R. Zirwes, Herrn Dr. J. Müller und anderen Mitarbeitern der Firma Evotek für Zusammenarbeit im Bereich des Biomolekülennachweises.

Ich danke Frau Dr. H. Hammer für die vielen Diskussionen und Gespräche und für ihre Hilfsbereitschaft.

Ich danke Herrn Manderla und Herrn Möhrle für die Übernahme der notwendigen handwerklichen Tätigkeiten. Auch den Herren Rosowski und Schutzek bin ich zu Dank verpflichtet, die mir in der Entwicklung elektronischer Schaltungen sehr viel geholfen haben.

Frau M. Dramba danke ich für ihre Hilfe und Hilfsbereitschaft.

Ich danke allen Mitarbetern vom Institut für Angewandte Physik für die angenehme, produktive und erfolgreiche Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gehört meinen Töchtern Aliaksandra und Aksana. Ohne ihre verschiedenartigen Hilfen und Unterstutzungen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen Freunde Frank Schlieper, Tatiana und Olaf Plittnik danke ich besonders fur die Korrekturen des Manuskripts.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Düsseldorf, 23. März 2008
Henadzi Yakabchuk