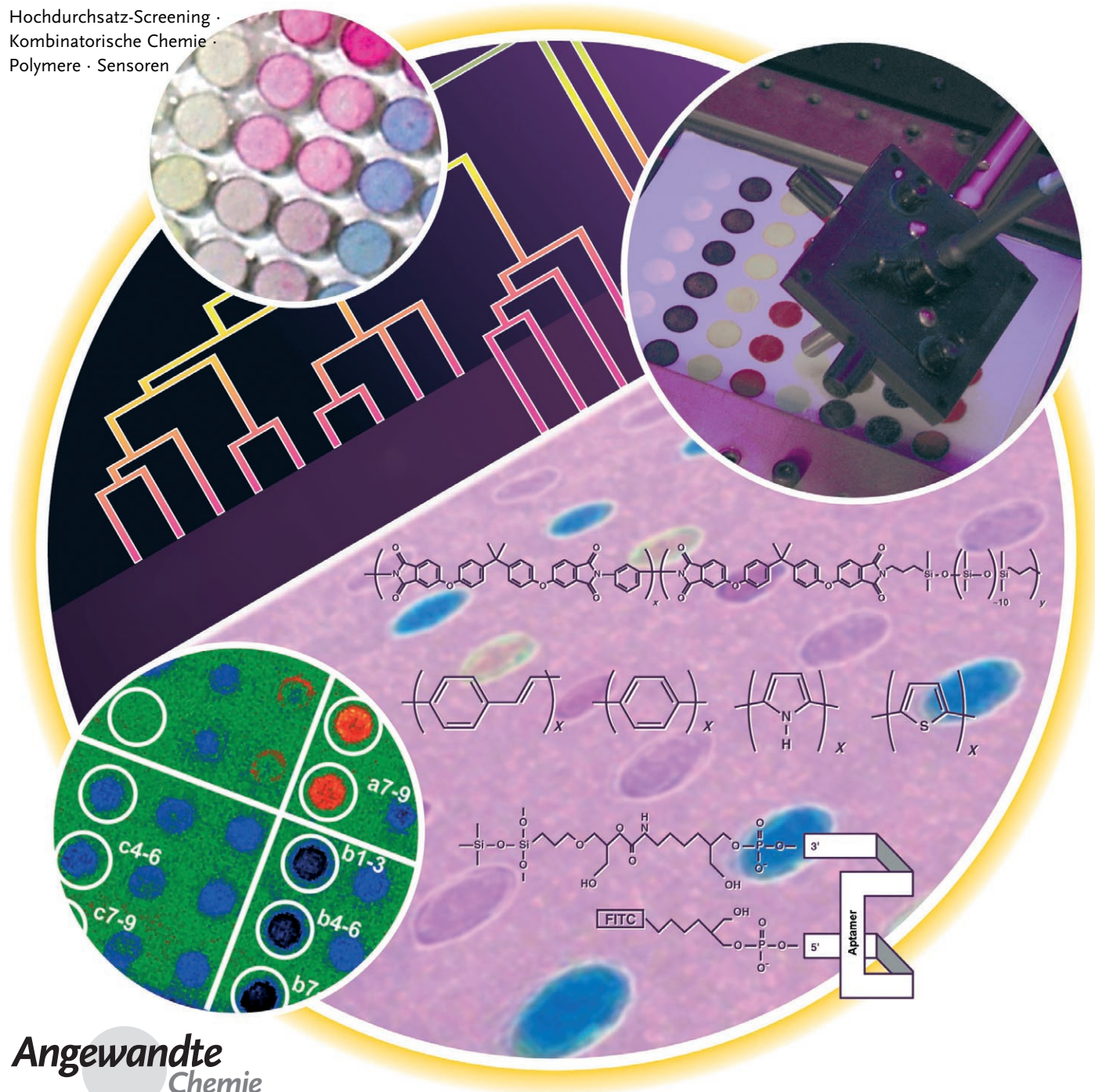


Materialien für Sensorpolymere: Möglichkeiten kombinatorischen Designs

Radislav A. Potyrailo*

Stichwörter:

Hochdurchsatz-Screening ·
Kombinatorische Chemie ·
Polymere · Sensoren



Gegenwärtig wird intensiv nach Möglichkeit gesucht, die Selektivität, Ansprechzeit und Empfindlichkeit bei chemischen oder biologischen Nachweisen in Gasen oder Flüssigkeiten zu steigern. Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf Materialien für Sensorpolymere, die vielfältig einsetzbar sind und sich für Sensoren mit ganz unterschiedlicher Energiewandlung eignen, z. B. für elektrische, mechanische, Strahlungs- und Wärmeenergie. Die Vielfalt resultiert aus den zahlreichen Parametern solcher Materialien, die an spezifische Anforderungen angepasst werden können. Mit zunehmender struktureller und funktionaler Komplexität polymerer Sensormaterialien wird es allerdings immer schwieriger, gewünschte Eigenschaften gezielt einzustellen. Zentrale Forschungsthemen betreffen Homo- und Copolymere, Formulierungen für Sensormaterialien, gezielt strukturierte Materialien und molekulare Erkennung, wobei in allen Fällen kombinatorische Methoden und Hochdurchsatzverfahren zum Einsatz kommen. Wir analysieren hier den gegenwärtigen Stand der Technik, berichten über Entwicklungstrends bei Sensorpolymeren und zeigen verbliebene Wissenslücken auf.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	719
2. Trends beim Design polymerer Sensormaterialien	720
3. Sensorpolymere und -copolymere	722
4. Polymerformulierungen	724
5. Mikro- und nanostrukturierte Polymere	728
6. Molekulare Erkennung durch Polymere	730
7. Kombinierte Verfahren	733
8. Zusammenfassung und Ausblick	734

1. Einleitung

Zum Entwurf von Sensoren mit neuartigen Funktionalitäten haben sich interdisziplinäre Ansätze als erfolgreich erwiesen. Innovationen resultierten aus dem Zusammenschluss unterschiedlicher Forschungsstrategien wie kombinatorischer und Hochdurchsatzuntersuchungen^[1,2] mit Mikro- und Nanotechnologien^[3–6] und Mikrofluid-Techniken.^[7] Die treibende Kraft für diese Arbeiten war und ist der Bedarf an verbesserten Sensoren zur Überwachung chemischer und biologischer Prozesse.^[8–10] So benötigt man z. B. empfindlichere Sensoren zur Analyse kleinster Spuren von Umweltgiften, Pathogenen in Wasser und energetischen Materialien mit niedrigem Dampfdruck in der Luft. Sensoren mit kürzeren Ansprechzeiten werden vor allem zur Überwachung von intermediären In-vivo-Prozessen bei Patienten benötigt. Selektivere Sensoren braucht man für Analysen spezifischer Proteine in vitro oder etwa zur Luftüberwachung über Gefechtsfeldern. Aus diesen und anderen Gründen werden Sensoren weiterentwickelt und verfeinert, deren Funktion auf unterschiedlichen Prinzipien der Energiewandlung beruht (elektrische, mechanische, Strahlungs- und Wärmeenergie).^[11] Polymersensoren eignen sich für verschiedenste Energiewandlungsprozesse zum Nachweis chemischer und biologischer Analyte in Gasen und Flüssigkeiten.^[8,9,12–14]

Die Materialentwicklung bildet die Grundlage des Sensorentwicklungsprozesses, der von der Entdeckung über die Optimierung bis zur Kommerzialisierung reicht.^[5] Die einzelnen Entwicklungsphasen – z. B. Evaluierung von Materialeigenschaften wie Empfindlichkeit, Linearität, Hysterese, Selektivität und Haltbarkeit oder der Produktionskennzahlen wie Kosten und Toleranzen – können mithilfe neuartiger Forschungsmethoden verkürzt werden. Das komplexe Wechselspiel von Funktion und Zusammensetzung, Herstellungs-

verfahren und Bedingungen bei der Endanwendung von Sensoren macht ein rationales Design oft schwierig.^[10,15–19]

Mit kombinatorischen und Hochdurchsatztechniken kann eine relativ große Zahl von Verbindungen schnell und automatisiert synthetisiert und untersucht werden. Diese Verfahren sind daher für die Sensorentwicklung prädestiniert.^[1,2] Einige Techniken zur schnelleren Materialentwicklung werden bereits seit Jahrzehnten angewendet: kombinatorische und Teilstruktursynthesen,^[20] Parallelsynthesen von Materialien auf einem einzelnen Substrat^[21] und Reihenuntersuchungen von Stoffeigenschaften.^[22] Dennoch bedurfte es einer Idee Joseph Hanaks, der 1970 eine Abfolge von Schritten zur Fertigung, Testung und Analyse einer Vielzahl von Materialien auf ihre gewünschten Eigenschaften vorschlug.^[23] Hanak war seiner Zeit weit voraus und es dauerte „25 Jahre bis die Welt seine Idee wahrnahm“.^[2]

Wir berichten in diesem Aufsatz über neue Wege zur Erforschung polymerer Sensormaterialien mit kombinatorischen und Hochdurchsatzverfahren. Wir zeigen, dass sich polymere Sensormaterialien wegen ihrer vielfältigen Erscheinungsformen zum Aufbau aller Sensortypen eignen und hoffen, mit diesem Aufsatz weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet anzuregen.

[*] Dr. R. A. Potyrailo
General Electric Company
Global Research Center
Niskayuna, New York 12309 (USA)
Fax: (+1) 518-387-6972
E-mail: potyrailo@crd.ge.com

2. Trends beim Design polymerer Sensormaterialien

2.1. Strategien der Sensorentwicklung

Die ersten Berichte über polymere Sensormaterialien reichen in die 60er Jahre zurück.^[24] Seither wurden die Kenntnisse über molekulare Wechselwirkungen, Fertigungsverfahren auf der Mikro- und Nanoskala und Analysetechniken verfeinert, sodass zahlreiche chemische und biologische Sensorkonzepte realisiert und validiert werden konnten. Bezüglich der Erkennung eines Probestoffs durch einen Sensor lassen sich polymere Sensormaterialien in vier Stufen entwickeln (Abbildung 1): 1) Homo- oder Copolymere ohne wei-

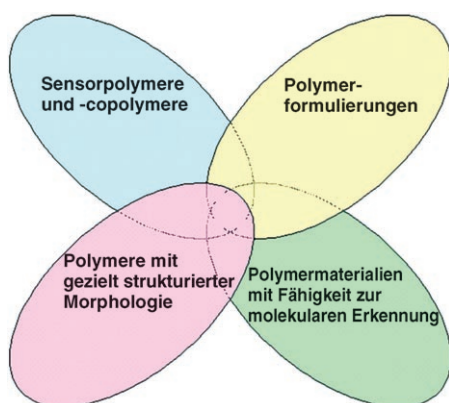


Abbildung 1. Entwicklungstrends beim Nachweis chemischer und biologischer Analyte mit Sensorpolymeren.

tere Modifikation; 2) Polymerformulierungen durch Zusatz von löslichen und unlöslichen Additiven; 3) Polymere mit gezielt strukturierter Morphologie; 4) Polymere mit optimierter molekularer Passform mit verbesserter Selektivität.

2.2. Herausforderungen

Bei der Entwicklung von Sensormaterialien sind zahlreiche Aspekte zu beachten. Es sind Produkte gefragt, die op-

timale Kurzzeiteigenschaften aufweisen, daneben aber auch langzeitstabil sind und praxisnahe Anforderungen an Produzierbarkeit und Kosten erfüllen. Eine sehr sinnvolle Strategie, die zeitaufwändige Synthesen und Tests umgeht, ist natürlich das rationale Design auf der Basis bekannter Materialien. Allerdings erfordert dieses Vorgehen eine genaue Kenntnis der Beziehung zwischen Stoffeigenschaften und Funktion,^[25–28] und meist liegen den Daten umfangreiche Experimente und Simulationen zugrunde. Einige Beispiele für das rationale Design polymerer Sensormaterialien sind in Tabelle 1 wiedergegeben.^[27–31] Mit zunehmender Komplexität der

Tabelle 1: Rationales Design polymerer Sensormaterialien.

entworfen System	erforderliche Vorarbeiten	Lit.
ionenselektive Elektroden zur Spurenanalytik mit stromlosem Ionenfluss in der Membran	experimentelle Bestimmung der thermodynamischen Selektivitäten ionenselektiver polymerer Sensormembranen	[29]
wasserstoffverbrückte saure Polymere für Formulierungen von Dampfsensoren	experimentelle Entwicklung von wasserstoffverbrückten sauren Polymeren	[30]
Cavitanten als Rezeptoren für selektive Massensensoren	experimentelle Entwicklung von Cavitanten als mehrfach wasserstoffverbrückende Rezeptoren	[28]
Komponenten für molekular geprägte Polymere	Messung der Bindungsstärke von Analyten auf molekular geprägten Sensormaterialien	[31]
leitfähige polymere Komposite für Sensoren für organische Lösungsmitteldämpfe	experimentelle Charakterisierung von Polymermaterialien	[27]

Materialien wird es jedoch immer schwieriger, die Voraussetzungen festzulegen, die zu einem Satz gewünschter Eigenschaften führen.^[32] Zahlreiche Sensormaterialien – z. B. Farbstoffe und Ionophore, Biopolymere, organische und Hybridpolymere sowie Nanomaterialien – sind daher auf andere Weise, entweder bei der Auswertung experimenteller Befunde oder einfach durch Zufall entdeckt worden.^[33–35]

2.3. Erforschung von Sensormaterialien mit kombinatorischen und Hochdurchsatzverfahren

Zahlreiche Eigenschaften von Sensormaterialien lassen sich mit rationalen Verfahren nicht quantitativ vorhersagen (Tabelle 2). Genau festgelegte Deskriptoren sind aber die Voraussetzung für ein gezieltes Design anhand quantitativer Struktur-Funktions-Beziehungen. Zwar können kombinatorische Ansätze und Hochdurchsatzuntersuchungen die Parametrisierung beschleunigen, die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten von Sensormaterialien und möglichen Prozessbedingungen ist aber sogar für Ultrahochdurchsatz-Screenings zu groß. Benötigt wird also ein Verfahren, das die



Radislav A. Potyrailo ist Projektleiter bei General Electric in Niskayuna, New York, und Industrial Adjunct Professor für Chemie an der Indiana University in Bloomington. Er erwarb 1985 am Polytechnischen Institut in Kiew (Ukraine) seinen Abschluss als Ingenieur für optoelektronischen Gerätebau und promovierte 1998 in Analytischer Chemie an der Indiana University. Seine Forschungen betreffen funktionale Materialien, Mikrofluidik und Festkörpersensoren. Neben vier Büchern publizierte er mehr als 50 Fachbeiträge, und er hält 37 US-Patente. Er war Initiator und Komiteemitglied der ersten Gordon Research Conference über kombinatorische Materialwissenschaften.

Tabelle 2: Sensorparameter, die mit rationalen Ansätzen nicht oder nur schwer quantifizierbar sind.

Parameter	Lit.
chemische Antwort von Blockcopolymeren	[36]
Design von Polymeren, die selektiv Metallionen komplexieren	[37]
Selektivität von Ionophoren	[38]
Eigenschaften komplexer Sensorkompositmaterialien	[17]
Quantenausbeuten konjugierter organischer Polymere	[39]
Emissionsfarbe konjugierter organischer Polymere	[40]
kollektive Einflüsse der Fertigungsmethode für leitfähige Polymere (Filmmorphologie, Grenzfläche Film/Substrat, Hydratisierung des Substrats)	[15]
Aktivität immobilisierter Biorezeptoren	[41]
Langzeitstabilität enzymhaltiger Polymerfilme	[42]
Sensoreigenschaften polymerer Nanofasern mit Durchmessern < 20 nm	[43]

aussichtsreichsten Kandidaten herausfiltert. In den Materialwissenschaften werden häufig fokussierte Stoffbibliotheken entworfen, produziert und im Hochdurchsatzmodus nach einem vollständig kombinatorischen Ansatz untersucht, wobei die ursprüngliche Auswahl der Untergruppe nach rationalen Kriterien oder intuitiv getroffen wird.

Die zunehmende Bedeutung kombinatorischer Methoden in den Materialwissenschaften zeigt sich an der wachsenden Zahl einschlägiger Veröffentlichungen (Abbildung 2). Die Zahl der Publikationen über rationale und kombinatorische

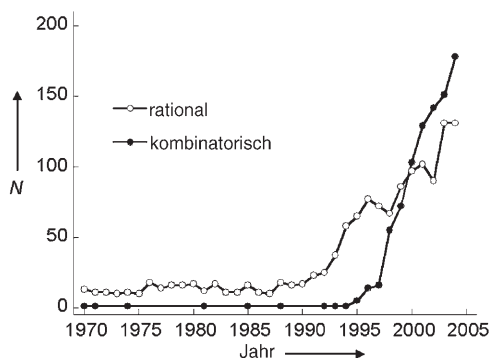


Abbildung 2. Zahl der Veröffentlichungen über rationales und kombinatorisches Materialdesign gemäß einer Suche in SciFinder.

Materialentwicklung hat in den letzten fünf Jahren stark zugenommen, und vor allem die „kombinatorischen“ Arbeiten werden immer wichtiger. Dieser Trend belegt unseres Erachtens den Bedarf an kombinatorischen Verfahren zur Verbesserung rationaler Designprozesse.

Sensorfelder aus diskreten Messpunkten oder mit räumlichen Gradienten können in kombinatorischen Screenings sowohl für exploratorische als auch für anwendungsorientierte Untersuchungen eingesetzt werden. Diskrete Felder (Abbildung 3) wurden mit Tintenstrahldruckern,^[46] Dosierrobotern,^[17,47] Mikroapplikatoren,^[48] automatischen Tauchbeschichtern^[49] oder durch In-situ-Polymerisation hergestellt.^[44,50] Anfang der 70er Jahre wurde erstmals über die Erzeugung räumlicher Gradienten in Polymeren durch Variation der Monomere, der Konstitution und des supramolekularen Aufbaus der Polymere oder ihrer Morphologie berichtet.^[51] Bei Sensorpolymeren sind zur Einstellung der Gradienten zusätzliche Parameter erforderlich, z.B. die Konzentration von Additiven und die Filmdicke. Polymere Sensorfelder mit räumlichem Gradienten (Abbildung 4) sind zugänglich über lösungsmittelunterstützte Polymerisationen,^[16] das Ziehen von Fasern,^[53] Ziehbeschichtung,^[19,54,55] Tintenstrahl Druck^[56] und möglicherweise auch durch Elektrospritzverfahren.^[57,58] Ein eventuell erforderlicher zusätzlicher Aushärtungs- oder Polymerisationsschritt ist mit Gradientenheizern^[59] und einer Gradienten-UV-Härtung möglich.^[54]

Schlüsselschritte kombinatorischer Screenings zum Design und zur Optimierung von Sensormaterialien sind die Planung, Synthese, Charakterisierung des Materialverhaltens gegenüber Analyten und Störeinflüssen, die Erfassung, Analyse und Abfrage der Daten sowie das Scale-Up der kombinatorischen Leitstrukturen (Abbildung 5). Für einige Prozessschritte ist der Durchsatz bei der Materialherstellung und -beurteilung von Bedeutung. Wie wir nachgewiesen haben, können beim Screening von 50 bis 100 Beschichtungsformulierungen pro Tag einige Prozessschritte manuell ausgeführt werden.^[60] In der Pharmaindustrie ist hingegen eine Automatisierung wünschenswert, dabei ist allerdings Vorsicht angebracht.^[61] Die Resultate kombinatorischer Experimente bilden dann die Grundlage für ein rationales Design von Sensormaterialien.

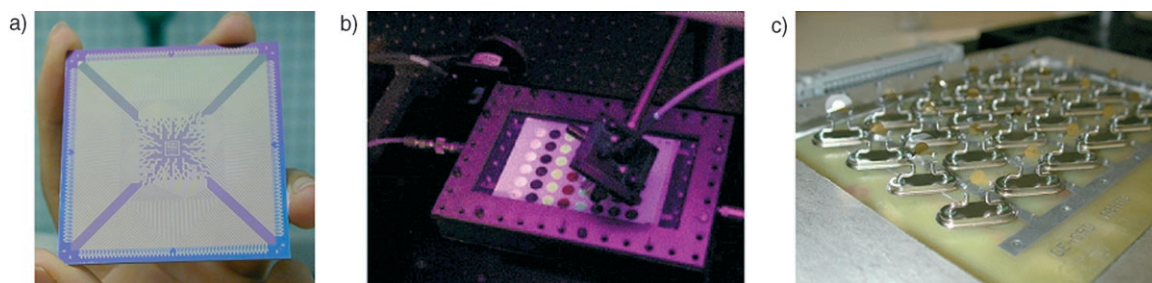


Abbildung 3. Beispiele für diskrete Sensorfelder: a) Interdigitales 96-kanaliges Elektrodenfeld zum Screening elektropolymerisierter leitfähiger Polymere; b) Feld mit 48 Polymerformulierungen für optische Sensoren; c) Feld mit 24 akustischen Resonatoren zum Screening dampfsorbierender Polymere und Copolymere. Wiedergabe nach Lit. [10,44,45].

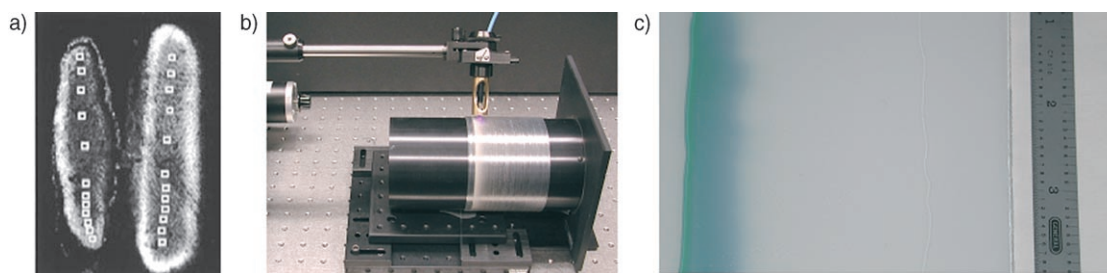


Abbildung 4. Herstellungsverfahren für Gradientensensorfelder: a) In situ-Photopolymerisation. Links ein polymeres Gradientenfeld aus zwei Siloxanen A und B; an der Basis liegt reines Siloxan A vor, oben das Endverhältnis der Mischung aus A und B; der rechte Streifen enthält nur Siloxan A als Referenz. b) Mikroextrusion. Eine aufgewickelte Polymerfaser enthält als Additiv einen wärmeempfindlichen Leuchtstoff, dessen Konzentration entlang der Faser einem Gradienten folgt. c) Gießen von Lösungen. Graduelle Konzentrationszunahme eines Farbstoffs in einem optischen Sensorfilm von rechts nach links. Wiedergabe nach Lit. [16, 52].

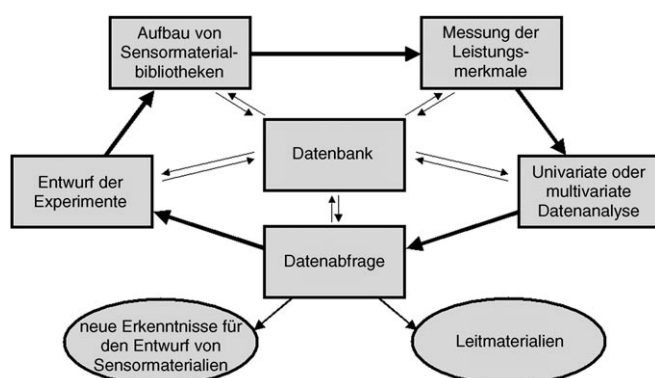
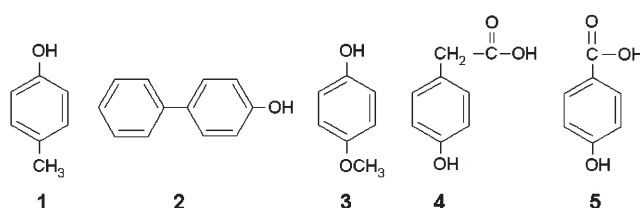


Abbildung 5. Typische Prozessschritte kombinatorischer Screenings bei Design und Optimierung von Sensormaterialien.



ihre Komplexbildung mit Fe^{3+} -, Cu^{2+} -, Co^{2+} - und Ni^{2+} -Ionen untersucht.^[64, 65] Die Polymere zeigten eine merkliche Kreuzempfindlichkeit gegenüber den untersuchten Ionen, sodass die Anordnung mehrerer dieser Polymere in einem Sensorfeld^[66] einen selektiveren Nachweis ermöglichen könnte.

Clusteranalysen werden häufig zur Untersuchung der Zusammensetzung oder der Leistungscharakteristik von Materialien sowie zur Entwicklung von Struktur-Eigenschafts-Modellen eingesetzt.^[67] Mit diesem Verfahren kann auch eine Vorauswahl der Polyphenolsensoren getroffen werden. Eine Clusteranalyse veröffentlichter Polymerdaten liefert das in Abbildung 6 gezeigte Dendrogramm,^[65] das das

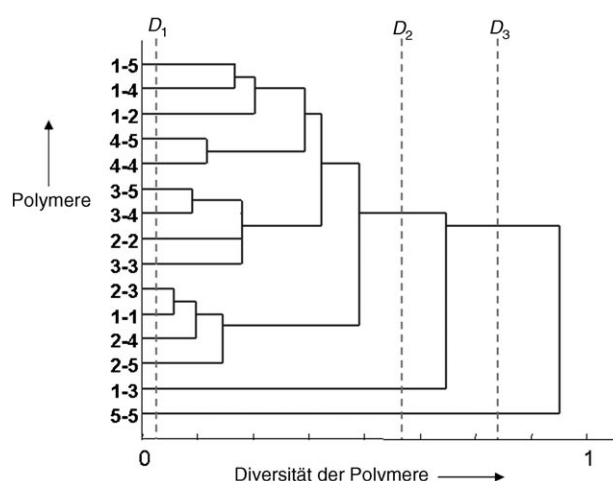


Abbildung 6. Clusteranalyse des Ansprechverhaltens von Fe^{3+} -, Cu^{2+} -, Co^{2+} - und Ni^{2+} -Ionen auf ein Feld von 15 Homo- und Copolymeren aus den Phenolmonomeren 1–5. D_1 , D_2 und D_3 sind Diversitätsniveaus zwischen unterschiedlichen Polymeren.

3. Sensorpolymere und -copolymere

Unmodifizierte Homo- und Copolymere können als Sensoren fungieren. Es gibt zwar rationale Ansätze zum Entwurf von Polymeren mit den gewünschten Eigenschaften (wie thermischen Phasenübergängen, thermischen Ausdehnungskoeffizienten, Wasseraufnahme oder Brechungsindex),^[26, 62] speziell Sensorpolymere werden aber nur selten durch rationales Design erhalten.

3.1. Polymere und Copolymere zur Komplexierung von Metallionen

Hydroxygruppen von Phenolen chelatisieren sehr wirksam Metallatome, weshalb Metallionen im Wasser durch Polyphenole nachgewiesen werden können. Zur enzymatischen Synthese von Polyphenolen wurden rationale Designverfahren eingesetzt.^[63] Bei der Komplexierung von Metallionen durch die Polymere verändert sich deren UV-Fluoreszenz.^[64] Selektive Komplexierungen unterschiedlicher Metallionen gelingen allerdings weniger gut und sind schwierig vorherzusagen. Um Polymere zur Detektion umweltrelevanter Metallionen zu finden, wurden vielfältige Kombinationen von Ausgangsmonomeren untersucht. Aus den Phenolen 1–5 wurden in Peroxidase-katalysierten oxidativen Polymerisationen 15 Homo- und Copolyphenole synthetisiert und auf

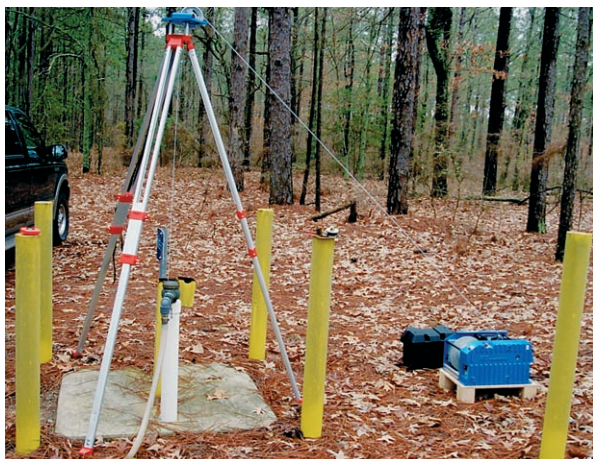


Abbildung 9. Feldversuch mit einem Sensor, dessen Beschichtungen in Hochdurchsatz-Screenings entwickelt wurden.

Langzeitstabilität von Sensorpolymeren^[77] sollten weitere Daten für die Entwicklung praxistauglicher Sensoren liefern. Es wurde berichtet, dass die Genauigkeit von Modellvorhersagen durch Unsicherheiten und Inkonsistenzen zwischen Polymerdatenbanken eingeschränkt ist.^[70] Möglicherweise lassen sich durch kombinatorische Screenings bessere experimentelle Referenzdaten erhalten.

Tabelle 3: Typische Polymerformulierungen für Sensormaterialien.

Sensortyp	Formulierungsbestandteile	Funktion	Lit.
ionenselektive Elektrode	Polyurethan plus eine ternäre Mischung aus Poly(vinylchlorid), Poly(vinylacetat) und Poly(hydroxypropylacrylat)	Polymermatrix	[83]
	Diocyladipat und Octyldiphenylphosphat	Weichmacher	
	Methylmonensin	Natriumionophor	
	Kaliumtetrakis-(4-chlorphenyl)borat	lipophiles anionisches Phasentransferadditiv	
	Thioether-modifiziertes Calix[4]aren (tdc)	freier Ligand	
	[Ag(tdc)]NO ₃	Silberkomplex zur Verbesserung der Sensorstabilität	
	Tetrahydrofuran	Lösungsmittel	
optochemischer Ionensensor	Copolymer aus Vinylchlorid, Vinylacetat und Vinylalkohol	Polymermatrix	[84]
	Bis(2-ethylhexyl)sebacat und 2-Nitrophenyloctylether (o-NPOE)	Weichmacher	
	Valinomycin	Kaliumionophor	
	Kaliumtetrakis(4-chlorphenyl)borat	lipophiles anionisches Phasentransferadditiv	
	Chromoionophor VI	fluoreszierender pH-Indikator	
	Nilrot	Vergleichsfluorophor	
	Tetrahydrofuran	Lösungsmittel	
polymerer Verbundresistorfilm zum Nachweis von Dämpfen	Poly(vinylacetat)	Polymermatrix	[85]
	Ruß	elektrisch leitfähige Additive	
	hypermere Tenside	Dispergierhilfsmittel für Ruß	
	Tetrahydrofuran	Lösungsmittel	
leitfähiger konjugierter polymerer Biosensor	Polyanilin (elektrochemisch polymerisiert)	leitfähige Polymermatrix	[86]
	Glucoseoxidase (elektrochemisch polymerisiert)	Sensorkomponente	
polymerer Biosensor	Poly(milchsäure) und Poly(glycolsäure)	Polymermatrix	[41]
	rekombinante humane KGF-Antikörper	Sensorkomponente	
	Natriumbis(ethylhexyl)sulfosuccinat	Proteinstabilisator in organischen Lösungsmitteln	
	Methylenchlorid, Chloroform, <i>n</i> -Heptan, <i>n</i> -Octan, Isooctan	Lösungsmittelgemisch	

4. Polymerformulierungen

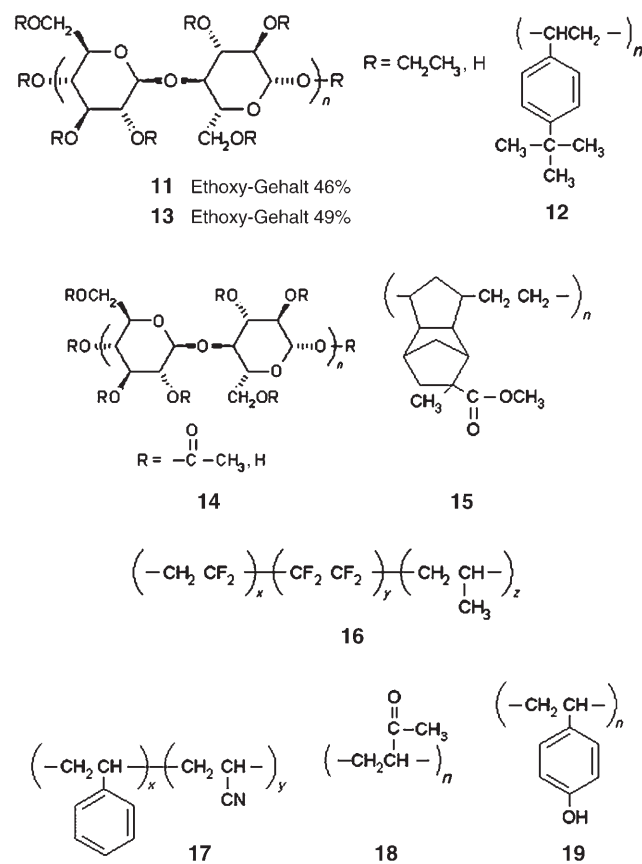
Polymerformulierungen für Sensormaterialien wurden aus zwei Gründen entwickelt: 1) um ein breiteres Spektrum an Analyten zu erfassen und 2) um andere Möglichkeiten der Energiewandlung zu realisieren. Häufig handelt es sich um komplexe Formulierungen, deren Zusammensetzung genau eingehalten werden muss. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Komponenten typischer polymerer Beschichtungen für ionenselektive Elektroden, optische Sensoren, Sensoren aus leitfähigen Verbundpolymeren, konjugierte dotierte Polymere und polymerimmobilisierte Biomoleküle.

4.1. Polymerformulierungen mit erweitertem Analytspektrum

Zur Verbreiterung des Analytspektrums können Polymere mit komplexbildenden Additiven versetzt werden. Sämtliche Detektionsarten (Wandlung von Strahlungs-,^[9,38,87] elektrischer,^[4,38,88,89] mechanischer^[90] und Wärmeenergie)^[91,92] lassen sich auf diese Weise realisieren. Zusätzliche Reagentien können als Weichmacher, zur Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit oder zur Verbesserung der Additivdispersion in die Polymerstruktur eingeführt werden.^[17,18,38,85,89,93–95] Dadurch lassen sich das dynamische Verhalten, die Selektivität und Genauigkeit, Langzeitstabilität

und Reaktionszeit von Polymerformulierungen steuern.^[83,96,97]

Die Optimierung von Sensormaterialformulierungen ist allerdings langwierig, da sich theoretische Vorhersagen oft aufgrund praktischer Probleme wie niedriger Löslichkeiten oder Inkompatibilitäten nicht umsetzen lassen.^[17,98,99] Demgegenüber gelang es mit kombinatorischen Verfahren, komplexe Formulierungen für Gas-^[17,45,100,101] und Ionensensoren^[18,19,47,55,102] zu entwickeln. Polymermatrices^[16,35,94,103] und Weichmacher^[94,95,104] beeinträchtigen das Ansprechverhalten von Gas- und Flüssigkeitssensoren, weshalb in einem automatisierten Screening nach geeigneten Polymeren und Weichmachern für Sauerstoffsensoren auf der Basis von [Ru(4,7-Diphenylphenanthrolin)]-Fluorophoren gesucht wurde. Zunächst wurden die Polymermatrices **11–19** getestet



(Abbildung 10a) und anschließend zur Einstellung der Sensorempfindlichkeit fokussierte Stoffbibliotheken mit den Weichmachern **20–23** aufgebaut (Abbildung 10b). Im Allgemeinen stieg die Empfindlichkeit des Sensors mit der Weichmacherkonzentration wegen der zunehmenden Permeabilität der Polymermatrix für Sauerstoff. Bei **22** und **23** nahm die Empfindlichkeit bei niedrigen Konzentrationen allerdings zunächst ab. Insgesamt konnte durch diese Kombination manueller und automatisierter Schritte bei der Herstellung diskreter Sensorfelder der Zeitbedarf für das Materialscreening um den Faktor 1000 gesenkt werden.^[17]

Die Optimierung der Zusammensetzung einer Formulierung kann wegen nichtlinearer Abhängigkeiten ebenfalls

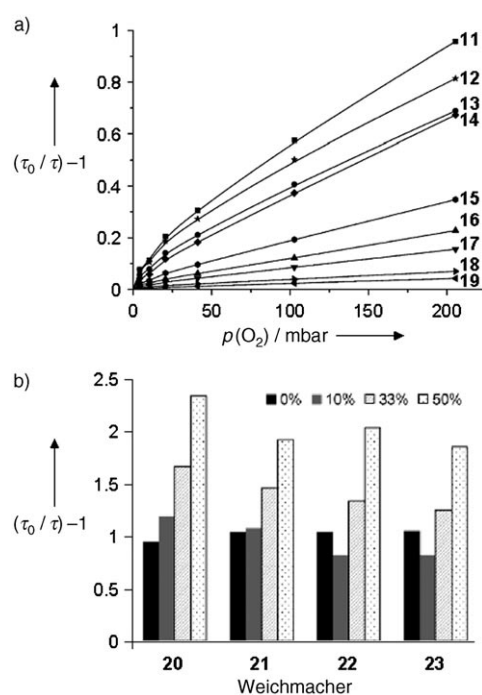
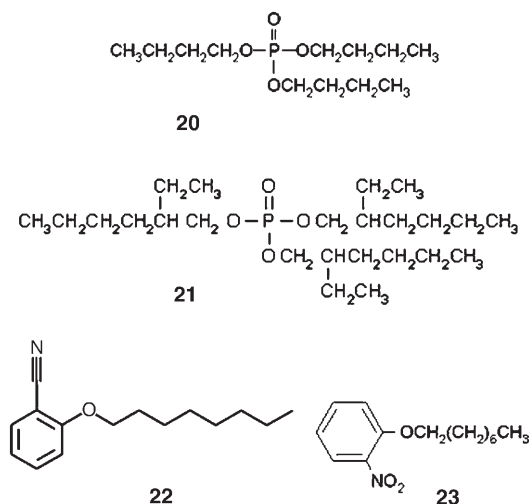


Abbildung 10. Kombinatorisches Screening von Materialformulierungen für Gassensoren. a) Stern-Volmer-Darstellung der Fluoreszenzlösung von [Ru(4,7-Diphenylphenanthrolin)]-Fluorophoren durch Sauerstoff in den Polymeren **11–19**; gemessen wurde der Fluoreszenzzerfall. b) Einfluss von Art und Konzentration der Weichmacher **20–23** auf die Empfindlichkeit fluoreszierender, sauerstoffempfindlicher Bestandteile im Polymer **11**. Wiedergabe nach Lit. [17].



schwierig sein.^[16,30,96,97,105,106] Zur Erleichterung kann ein von uns kürzlich entwickelter Ansatz zum Aufbau und zur Analyse von Materialbibliotheken verwendet werden.^[107] Wir stellten Materialien her, deren Zusammensetzung einem Gradienten folgt, und bestimmten die Reaktion des Materials vor und nach einer Exposition mit dem Analyten. Anschließend errechneten wir das Verhältnis oder die Differenz beider Werte. Ist die Reagenskonzentration in der Beschichtung zu niedrig, erhält man entsprechend niedrige Signalverhältnisse oder -differenzen. Auch bei zu hoher Konzentration

finden sich Signalverhältnisse unterhalb des Optimalwertes. Auf diese Weise konnten wir Formulierungen für Ionen- und Gassensoren optimieren.^[107] Abbildung 11 verdeutlicht die Optimierung der Konzentration von Platinooctaethylporphyrin-

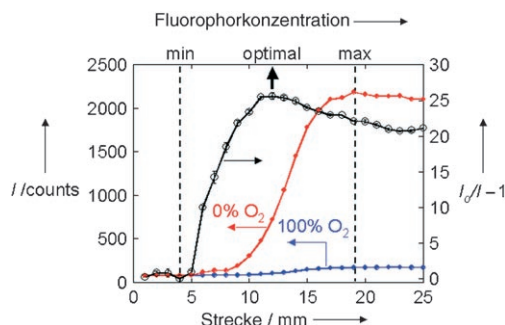
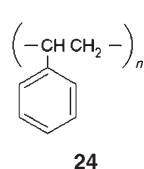


Abbildung 11. Optimierung von Gradientenfilmen mithilfe von Sensor-materialformulierungen: Änderung der Fluoreszenzintensität I bei unterschiedlichen Sauerstoffkonzentrationen und Empfindlichkeit $I_0/I - 1$ eines sauerstoffempfindlichen Films aus dem Polymer **24** und eingebetteten Platinooctaethylporphyrin-Fluorophoren als Funktion der Ortskoordinate entlang des Sensorfilms; die Konzentration des Fluorophors folgt einem Gradienten.



rin in einem Film aus Polystyrol (**24**) zum Nachweis von Sauerstoff durch Fluoreszenzlöschung. Auf diese Weise gelingt es also leicht, wichtige Informationen z. B. über die Leistungsfähigkeit von Sensorfilmformulierungen zu erhalten. Die Methode liefert eine höhere Informationsdichte als herkömmliche

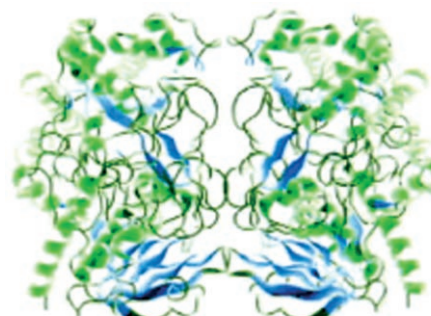
Verfahren^[97,106] und ermöglicht in akzeptablen Zeitspannen die Optimierung komplexer Formulierungen mit tertiären und noch höheren Gradienten.^[107]

Formulierungen für Sensorpolymere können als funktionale Additive nicht nur lösliche Moleküle, sondern auch Mikro- und Nanopartikel, große Biomoleküle (z. B. Enzyme, katalytische Antikörper, nichtenzymatische Proteine und Nucleinsäuren), ganze Mikroorganismen, pflanzliche und tierische Zellen und andere unlösliche Komponenten enthalten.^[56,95,99,108–110] Auch bei diesen Additiven hängt die Funktion stark von der lokalen Umgebung ab. Komplexe Wechselwirkungen mit der Polymermatrix und anderen Additiven erschweren das rationale Design dieser Sensoren weiter.

Eine der größten Schwierigkeiten ist die ausreichende Immobilisierung der Biomoleküle, ohne die eine Erhaltung der Bindungsfähigkeit gegenüber dem Analyten und ein reproduzierbares Ansprechverhalten des Biosensors kaum zu gewährleisten sind.^[41,111] Problematisch ist vor allem die Vielzahl der Effekte, die einen Einfluss haben. Dazu zählen die Hydrophilie des Polymers, die Verteilungs- und Diffusionskoeffizienten von Substrat und Produkten zwischen Probelösung und Matrix, die Beladung und relative Verteilung der Biosensoren und die Filmstärke. Einige dieser Parameter lassen sich mit einem Trial-and-Error-Verfahren präzise optimieren, andere (wie Trockenzeiten und Auslaugung von Reagentien) dagegen kaum.^[56]

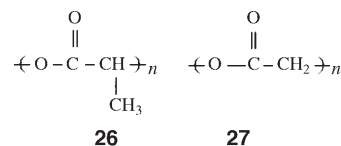
Durch kombinatorische Screenings gelangen hier deutliche Verbesserungen. In einer Anwendung wurden mit im-

obilisierter Glucoseoxidase (**25**) Biosensoren für amperometrische Glucosebestimmungen synthetisiert.^[112] Das Verhältnis zwischen den Ausgangsmonomeren legte die pH-Änderung fest, die für ein Ausfallen des Polymers erforderlich

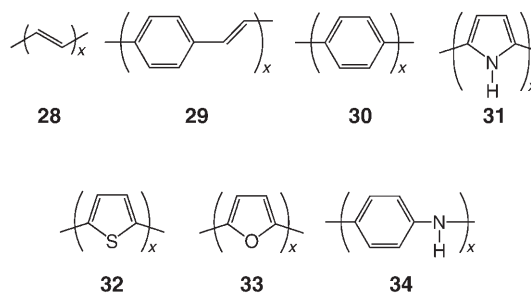


25

war und die Eigenschaften der abgeschiedenen Polymerschicht bestimmte. Aufgrund praktischer Einschränkungen war nur ein Drittel der etwa 150 synthetisierten Polymere für eine Niederschlagsbildung beim gewünschten pH-Wert geeignet. Dennoch gelang es mit diesen kombinatorischen Experimenten, geeignete hydrophile und hydrophobe Reste sowie ihre optimale Verteilung zu identifizieren.^[112] In einem weiteren Fall wurden komplexe Formulierungen biologisch abbaubarer Polymergemische aus Polymilchsäure (**26**) und Polyglycolsäure (**27**) mit eingebetteten rekombinanten menschlichen Antikörpern entwickelt.^[41]



Auch aus leitfähigen Polymeren lassen sich Chemo- und Biosensoren herstellen.^[15,113–116] Zahlreiche ungesättigte Monomere wie Acetylen, *p*-Phenylvinyl, *p*-Phenyl, Pyrrol, Thiophen, Furan und Anilin polymerisieren leicht zu den unverzweigten Polymeren **28–34**, die häufig in Sensoren



eingesetzt werden.^[13,114,117,118] Die Selektivität und häufig auch die Stabilität der leitfähigen Produkte sind niedrig, was sich durch chemische Modifikationen aber ändern lässt. Dazu wurden z. B. Seitenketten von Heterocyclen substituiert, die Polymere dotiert, bei der Oxidation der Polymere auftretende Ladungen durch Einbau funktionalisierter Gegenionen

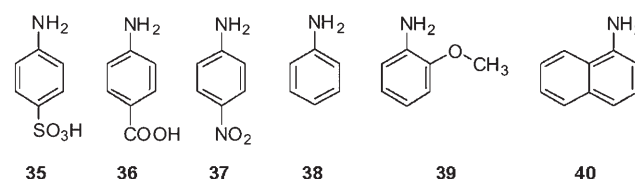
kompenziert, organisch-anorganische Hybride hergestellt oder unterschiedliche biologische Materialien eingebaut (wie Enzyme, Antikörper, Nucleinsäuren und Zellen).^[109,117] Die Reaktionsbedingungen bei der Polymerisation beeinflussen die Sensoreigenschaften der Polymere (Morphologie, Molekulargewicht, Vernetzungsgrad, Leitfähigkeit, Bandlücke). Durch Variation dieser Bedingungen (Oxidationspotential, Oxidationsmittel, Temperatur, Lösungsmittel, Konzentration von Elektrolyt und Monomer etc.) entstehen aus einem Monomer ganz unterschiedliche Produkte.^[114,119]

Elektronisch konjugierte Sensorpolymere reagieren auf nachzuweisende Gase mit Änderungen der Ladungsträgerdichte oder -mobilität und mit Konformationsänderungen der Polymerkette von einer kompakten zu einer lockeren Wicklung. Beim Nachweis von Ionen werden diese durch die Polymerketten komplexiert, und es treten Wechselwirkungen zwischen den Ketten, konformative Veränderungen des Polymergerüsts und Gleichgewichtsverschiebungen der Anionen auf, mit denen das Polymer dotiert ist.^[115] Leitfähige Polymere wurden in elektronischen,^[15,116,120] Strahlungs-^[113,121] und mechanischen Sensoren eingesetzt.^[122] Bei der elektronischen Energiewandlung wurden Änderungen der elektrischen Leitfähigkeit und des chemischen Potentials genutzt. Bei Strahlungsenergiewandlern steuern die Änderung der Bandlücke mit der Polymerkonformation und die Energieausbreitung die optische Reaktion.^[114] Bei mechanischen Energiewandlern führen Oberflächenstörungen aufgrund von Wechselwirkungen des Analyten mit dem Film zu Änderungen der Wellenausbreitungsgeschwindigkeit.^[122]

Adsorptionsisothermen können prinzipiell die Primärwechselwirkung mit dem Analyten beschreiben, allerdings sind die Einflüsse des Analyten auf die Leitfähigkeit der Oberflächenschicht sehr komplex. Die Beziehung zwischen der gemessenen makroskopischen Leitfähigkeit und der Konzentration des Analyten ist daher stets empirisch,^[15] und ein besseres Verständnis der Grundlagen setzt umfangreiche Untersuchungen voraus. Derartige Experimente sind jedoch zeitaufwändig, sodass nach schnelleren Verfahren gesucht wurde. Eine effizientere Untersuchungsmöglichkeit wurde am Beispiel der parallelen elektrochemischen Polymerisation an den Einzelelektroden eines 96-kanaligen Sensors aufgezeigt.^[44,123] Nach ca. 20 min manuellen Arbeitens mit der Probe und ca. 14 h computergestützter Reaktionsführung waren alle Umsetzungen vollständig abgelaufen, konventionelle Experimente dauern dagegen zwei Wochen.^[44] Dieses Sensorsystem wurde auf die kombinatorische elektrochemische Copolymerisation von Monomergemischen aus nichtleitenden 3- und 4-Aminobenzoesäuren und leitfähigem Anilin bei unterschiedlichen Mengenverhältnissen angewendet, wobei der Einfluss der nichtleitenden Anilinderivate untersucht wurde. Die Sensor-

reaktion hing unerwartet stark von der Art der Aminobenzoesäuren im Polymer ab.^[124]

Die gute Löslichkeit vieler Polymere in gewöhnlichen Lösungsmitteln lässt eine Materialabscheidung aus flüssiger Phase zu.^[17,46–48] Einschränkungen ergeben sich bei leitfähigen Polymeren wegen ihrer häufig niedrigen Löslichkeiten.^[44,50,125] Aus diesem Grund wurde ein kombinatorischer Ansatz herangezogen, um leitfähige Polymere mit besseren Lösungseigenschaften zu synthetisieren. In diesem Beispiel wurde Polyanilin (**34**) durch kombinatorische Diazonium-Kupplung chemisch modifiziert.^[126] Hierbei wurde jeweils eines der aromatischen Amine **35–37** diazotiert und mit einem zweiten aromatischen Amin **38, 39** oder **40** gekuppelt.



Anders als **34** waren die polymeren Produkte in einigen Lösungsmitteln löslich, und die Leitfähigkeit blieb bei der Umsetzung teilweise erhalten (Abbildung 12). Gruppen mit stark elektronenziehender Wirkung verringerten die Leitfähigkeit, außerdem wurde ein starker Einfluss des Raumbedarfs festgestellt.^[119,126]

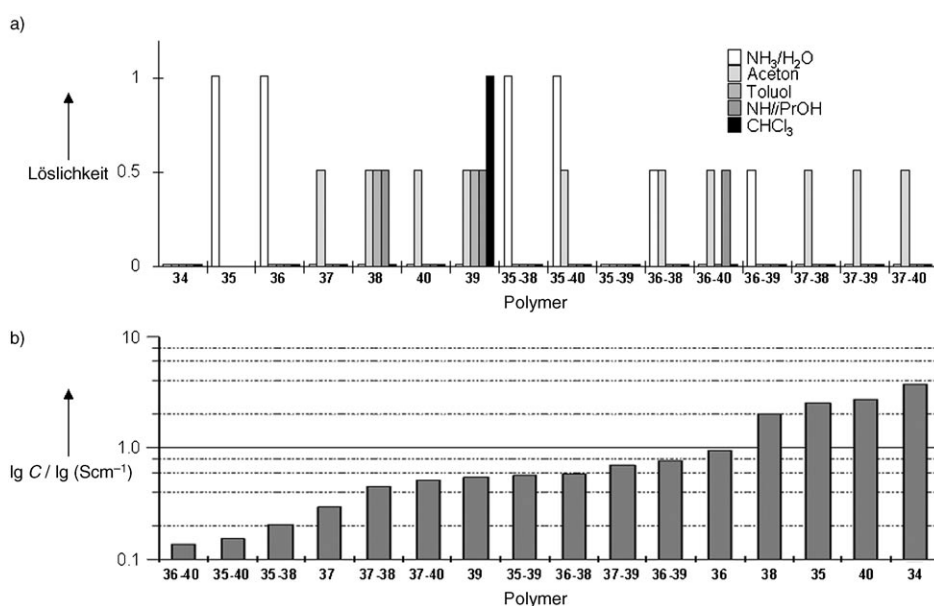


Abbildung 12. Löslichkeit von Polyanilin (**34**) und der durch Diazokupplung der Amine **35–40** synthetisierten Derivate. a) Löslichkeit in Lösungsmitteln (0, unlöslich; 0.5, wenig löslich; 1, leicht löslich). b) Elektrische Leitfähigkeiten. Wiedergabe nach Lit. [119].

4.2. Andere Energiewandlungsprinzipien

Polymere und Copolymere, die auf chemische oder biologische Stoffe unter Volumenänderung mit einem Phasenübergang reagieren, eignen sich für mechanische Energiewandler wie Mikrokräftensensoren (Cantilever) und Akustik-

elemente^[69,75–77,127] sowie als Strahlungsenergieumwandler, deren Funktion auf Weißlichtinterferometrie oder Ellipsometrie basiert.^[73] Zur Verbesserung der Nachweisempfindlichkeit und Sensorleistung werden den Polymeren unlösliche Additive zur Signalwandlung zugesetzt. Aus den gleichen Basispolymeren lassen sich Wandler für elektrische Energie (Chemoresistoren)^[5,6,36,74,128–130] und Wandler für Strahlungsenergie (Kolloidbeugungs-, resonante und holographische Sensoren) herstellen.^[131–133] Bei diesen relativ neuen Strahlungsenergieumwandlern treten kolorimetrische Reaktionen in Sensorfilmen auf, die nicht durch chemische Veränderungen organischer Verbindungen, sondern durch die Wechselwirkung von Licht mit Metallen und dielektrischen Nanopartikeln in den Filmen verursacht werden. Mit solchen Polymeren wurden Sensoren zum Nachweis ionischer, nichtionischer und biologischer Analyte entwickelt.^[131,134]

Chemiresistoren enthalten Formulierungen aus nichtleitfähigen Polymeren und leitfähigen Additiven (z. B. Kohlenstoffpartikeln,^[36,85,95,135] Kohlenstoffnanoröhren^[130,136] oder Metallnanoclustern^[110]). Eine Volumenzunahme des Polymers induziert die Leitfähigkeitsänderung.^[128] Die Wirkungsweise dieser Chemiresistoren lässt sich mit der klassischen Perkolationstheorie erklären,^[137,138] wenn man annimmt, dass die Polymermatrix ein perfekter Isolator ist und durch die Formulierung zu einem elektrischen Leiter wird. Diese Annahmen gelten für reale Polymerformulierungen in Chemiresistoren nicht immer.^[137,139] Die Güte von Chemiresistoren aus leitfähigen Polymerformulierungen hängt von zahlreichen Faktoren ab, etwa von der Art des sorbierenden Polymers, der Geometrie, Konzentration und Dispersion des leitfähigen Additivs im Polymer.^[140]

Eines der wichtigsten Kriterien für Chemiresistoren ist die Selektivität für nachzuweisende Analyte.^[13] Kürzlich wurde über neuartige Chemiresistormodelle mit Sensorfeldern aus einem Polymer und Ruß berichtet.^[70,141] Mit dieser Anordnung wurden die elektrischen Widerstände von sieben Polymeren gemessen, wobei die Vorhersagegenauigkeit der Modelle von Polymer zu Polymer unterschiedlich war.^[70] Um Copolymer-Ruß-Formulierungen mit besserer Selektivität zu finden, wurden weitere kombinatorische Untersuchungen durchgeführt.^[36] Copolymere aus polaren und unpolaren Monomeren wurden in einer lebenden Polymerisation synthetisiert.^[142] Das Ansprechverhalten der Copolymere entsprach in der Regel (wie für Blockcopolymere zu erwarten) einer Linearkombination des Verhaltens der beiden Homopolymere (Abbildung 13a).^[143] Einige Blockcopolymere wiesen jedoch ein abweichendes Sorptionsverhalten auf (Abbildung 13b). Mit diesem kombinatorischen Ansatz könnten Copolymerbibliotheken für Sensoren aufgebaut werden.

Das Ansprechverhalten von Sensormaterialformulierungen kann an spezifische Anforderungen angepasst werden. Allerdings gibt es auch einige Aspekte, die noch gründlicher aufgeklärt werden müssen, z. B. die Kompatibilität von Komponenten und Alterungsmechanismen. Die von uns entwickelten Methoden zum kombinatorischen Screening polymerer Beschichtungen^[76,77] lassen sich zur Untersuchung dieser Phänomene in Beschichtungsformulierungen für Sensoren einsetzen.^[144]

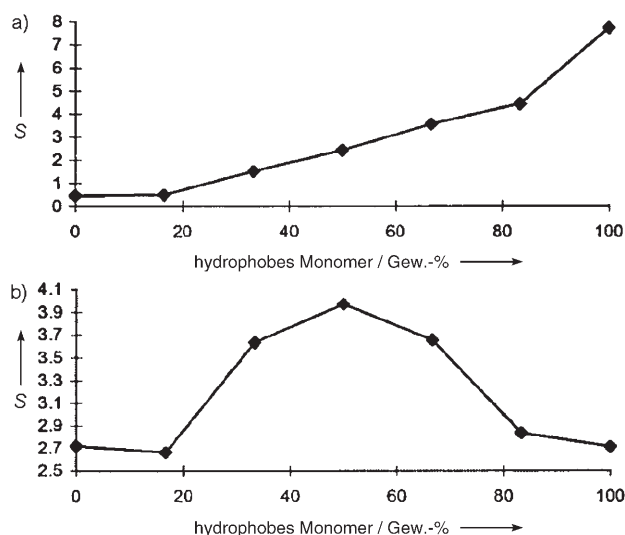


Abbildung 13. Nichtlineares elektrisches Ansprechverhalten von kombinatorisch synthetisierten Blockcopolymeren mit variablem Gehalt an hydrophoben Monomeren auf a) Hexan und b) Aceton.

5. Mikro- und nanostrukturierte Polymere

Es sind zahlreiche Verfahren zur Veränderung der Morphologie von Polymeroberflächen bekannt, darunter die Lithographie und Softlithographie, die Replikation aus Matrizes, die Mustererzeugung durch Selbsterkennung und kontrollierte Abscheidung, die Nanobearbeitung („Nanomachining“), Emulsionstemplatverfahren und benetzungsgestützte Templatverfahren.^[145,146] Mit diesen Methoden lässt sich die Morphologie im Mikro- bis Nanometerbereich verändern. Repräsentative Beispiele für strukturierte Sensorpolymere sind in Abbildung 14 wiedergegeben. Die so erzeugten Strukturen erreichen charakteristische Größen bis hinab zu

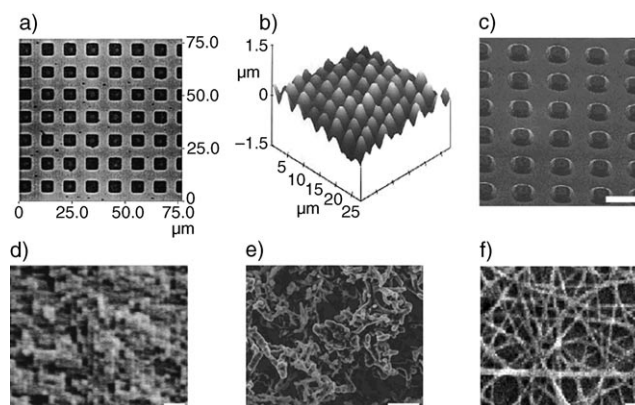


Abbildung 14. Muster polymerer Sensormaterialien im Mikro- (a–c) und Nanometerbereich (d–f). a) Zweidimensionales polymeres Beugungsgitter als Chemosensor;^[147] b) durch Photopolymerisation erhaltenes Sensorfeld an der Spitze eines kohärenten Lichtleiterbündels;^[148] c) strukturiertes Hydrogel als Chemosensor;^[149] d) mit einem Nanotemplat hergestelltes polymeres Replikat photonischer Kristalle aus porösem Siliciumdioxid;^[150] e) in einer Ameisensäure/Methanol-Mischung synthetisierte Polyanilin-Nanofasern;^[151] f) durch Elektrosponnen erzeugte polymere Nanofasern.^[152] Die Skalierung in (c) ist 10 µm, die in (d)–(f) 1 µm.

einigen Nanometern, eine molekulare Auflösung, die molekulare Erkennungsprozesse beeinflussen würde, ist damit jedoch noch nicht erreicht. Auf Polymermodifikationen, die auf die molekulare Erkennung Einfluss nehmen, gehen wir in Abschnitt 6 ein.

5.1. Optimierungen im Mikrometerbereich

Durch Strukturierungen im Mikrometerbereich ist es gelungen, die Leistungsfähigkeit von Sensormaterialien zu verbessern und zusätzliche Energiewandlungsprozesse zu realisieren. Aus polymeren Filmen hergestellte Beugungsgitter können als Strahlungsenergiewandler dienen, wenn sich das Volumen oder der Brechungsindex des Polymers ändert. Dieses Konzept wurde zur Entwicklung von Gasdetektoren genutzt.^[147] Diese Gitter ($5 \times 5 \mu\text{m}$ große Quadrate im Abstand von $5 \mu\text{m}$, Abbildung 14a) reagierten auf die gleichen Dämpfe wie Filme ohne Muster, wobei die Ansprechcharakteristika von mechanischen (akustische Oberflächenwellen) und Strahlungsenergiewandlern (chemische Gitter) korrelierten. Wegen dieser guten Übereinstimmung können die Erkenntnisse über dampfsorbierende Polymere aus Untersuchungen der mechanischen Energiewandlung^[14,71] vermutlich auf das Design chemoreaktiver Polymergitter übertragen werden.

Eine Modifizierung der Sensorfilmmorphologie kann zu verbesserten Sensorleistungen führen. Es ist zu erwarten, dass die Ansprechzeit mikrostrukturierter Sensorfilme wegen der bevorzugt radialen Diffusion des Analyten verkürzt ist. Die ersten mikrostrukturierten Sensoren wurden durch photochemische Abscheidung von mehreren Tausend halbkugelförmigen Einzelelementen mit einem Durchmesser von $2.8 \mu\text{m}$ und einem Abstand zwischen den Mittelpunkten von $3.6 \mu\text{m}$ erzeugt (Abbildung 14b). Die radiale und nichtlineare Diffusion der Analyten in die strukturierten Filme führte zu kurzen Reaktionszeiten von 200 und 300 ms für O_2 - bzw. pH-Sensorfelder.^[148]

Über eine Reihe weiterer Verbesserungen von Sensoreigenschaften wurde berichtet. Volumenänderungen von Hydrogelen beim Kontakt mit ionischen, anionischen und biologischen Analyten können verstärkt werden,^[131,134] indem man strukturierte Hydrogele biaxial absperrt, sodass eine Ausdehnung nur in der verbleibenden Dimension möglich ist.^[149,153] Als pH-Sensoren wirkende Hydrogel-Mikrostrukturen, die durch Photoresist-Lithographie und Trockenätzen mit nur $2.5 \mu\text{m}$ großer Strukturierung erhalten wurden (Abbildung 14c), waren fast doppelt so empfindlich wie die unstrukturierten Gele.^[149] Ferner betrugen die Ansprechzeiten der strukturierten Hydrogele wegen der schnelleren Diffusion nur einige Sekunden, verglichen mit 15 min beim Referenzgel.

Auch die chemische Selektivität der Sensoren lässt sich durch Modifikationen im Mikrometerbereich steuern. Durch Polymerisation der kontinuierlichen Phase fein verteilter Emulsionen wurden hochporöse Polymere erhalten.^[146] Zahlreiche Parameter der Ausgangsmomere und der Produktmorphologie wurden variiert, um die Polymereigenschaften zu optimieren. Je nach Stabilität der Emulsionen

variierte der Durchmesser der Hohlräume von $1\text{--}100 \mu\text{m}$. Bei optimaler Auswahl von Monomer, Lösungsmittel, Vernetzungsdichte und oberflächenaktivem Additiv wurden für die innere Oberfläche hohe Werte von über $700 \text{m}^2 \text{g}^{-1}$ erhalten. Die Sensoren wurden durch Tränken der porösen Membranen mit einer Lösung aus einem Ionophor, einem lipophilen anionischen Additiv und einem Weichmacher hergestellt. Unerwarteterweise war die Selektivität der erhaltenen Sensoren für Kalium zehnmal höher als bei konventionell gegossenen Sensorfilmen.

5.2. Optimierungen im Nanometerbereich

Durch Modifikationen im Nanometerbereich werden Sensormaterialien mit zuvor nicht erhältlichen Eigenschaften zugänglich. Allerdings ist die Reproduzierbarkeit nanostrukturierter Sensoren eine Herausforderung in der Praxis. Als ein geeignetes Verfahren hat sich inzwischen die Verwendung nanostrukturierter Template herausgestellt. Die Entwicklung von Sensoren kann häufig beschleunigt werden, indem man die Sensoreigenschaften des Templates selbst untersucht und dann ein polymeres Replikat mit ähnlichem Ansprechverhalten anfertigt. Beispielsweise wurden Filme von Polystyrol (**24**) mit porösen photonischen Siliciumdioxidkristallen als Templaten zusammengebracht. Nach der Entfernung des Templates hatte das Polymer die Nanostruktur der photonischen Kristallmatrix angenommen (Abbildung 14d). Die Polystyrolfilme wurden dann als Dampfsensoren eingesetzt, und ihr Ansprechverhalten war identisch mit dem des Nanotemplates.^[150]

Je nach Energiewandlungsmechanismus und Aufbau des Wandlers kann die Signalstärke eines nanostrukturierten Films größer,^[152,154] aber auch kleiner^[151] als bei konventionellen kontinuierlichen Filmen sein. Nanofasern, die aus Polyanilin (**34**) aus Ameisensäure/Methanol-Gemischen gewonnen wurden (Abbildung 14e), zeigten kürzere Reaktionszeiten als herkömmliche Filme, dafür aber auch geringere Empfindlichkeiten wegen des niedrigeren Kontaktwiderstands.^[151]

Eines der am häufigsten und kosteneffektivsten Verfahren, das zur Modifizierung von Sensormaterialien auf der Nanoskala eingesetzt wird, ist das Elektrospleinverfahren. Bei dieser Methode wird aus Polymerlösungen oder -schmelzen unter hoher Gleichspannung ein dreidimensionales Fasernetzwerk erzeugt. Die Fasern erreichen Durchmesser bis hinab zu wenigen Nanometern sowie 1000fach größere Oberfläche-Volumen-Verhältnisse als Mikrofasern.^[57,152] Über die Verarbeitung von fast 50 Polymeren aus 30 verschiedenen Lösungsmitteln wurde bereits berichtet.^[57] Fasrige Sensorfilme (Abbildung 14f) können Dämpfe und Metallionen um zwei bis drei Größenordnungen empfindlicher nachweisen als frühere Dünnsfilmsensoren.^[152]

Nanofasern lassen sich durch mehrere Techniken erhalten (Abbildung 15). Eine koaxiale Spindüse mit zwei Kapillaren (Abbildung 15a) lieferte aus zwei Polymerlösungen einheitliche Nanofasern mit homogener Verteilung der Polymere.^[155] Bei herkömmlichen Mischversuchen zeigten sich diese Lösungen als nicht miteinander kompatibel. Ein anderer

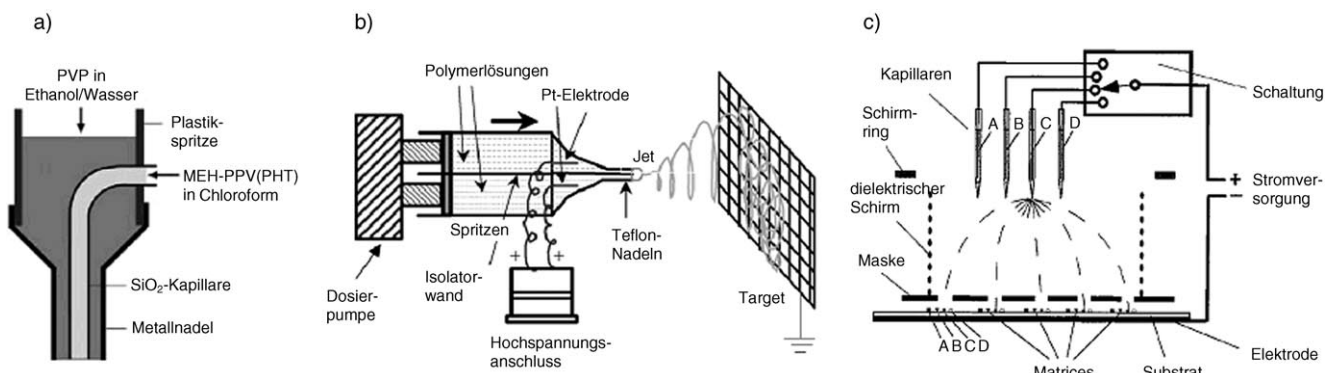


Abbildung 15. Zur kombinatorischen Entwicklung polymerer Sensormaterialien eingesetzte Elektrosprinnverfahren. a) Koaxiale Doppelkapillarspinnndüse;^[155] b) Doppelkammersystem;^[156] c) Kapillaranordnung zum sequenziellen oder parallelen Elektrosprinnen.^[158]

Aufbau, bestehend aus mehreren Spritzen bei nur einem Auslassventil, lieferte unter kontrolliertem Lösungsfluss ebenfalls Mehrkomponenten-Nanofasern (Abbildung 15b).^[156,157]

Eine weitere aussichtsreiche Technik zur Herstellung von Mehrkomponenten-Nanofasern nutzt Kapillarensembles für sequenzielles oder paralleles Elektrosprinnen (Abbildung 15c).^[158] Die Ensembles können Durchmesser zwischen einigen Hundert Nanometern bis zu einigen Dutzend Mikrometern aufweisen.^[159] Wird jede Kapillare mit einer anderen Lösung beschickt, können Nanofasern unterschiedlicher Zusammensetzung und Funktionalität gleichzeitig elektroversponnen werden. Durch lokale elektrostatische Felder werden Ionen zu spezifischen Substratzonen gelenkt und dort abgeschieden. Die Felder werden mithilfe adressierbarer Elektroden erzeugt oder durch eine dielektrische, mit Löchern versehene Maske, die über einem leitfähigen Substrat angebracht wird. Mit diesem Verfahren lässt sich nicht nur der Durchsatz bei der Herstellung steigern,^[160] sondern auch die chemische und strukturelle Diversität elektroversponnener Nanofasern und der daraus erhaltenen Materialien erhöhen.^[159]

Nanostrukturierte Polymere können verbesserte Sensoreigenschaften aufweisen (Reaktionszeit und Empfindlichkeit), davon abgesehen treten manchmal aber auch neuartige Phänomene auf.^[161] Weil das Lösungsmittel beim Elektrosprinnverfahren sehr schnell aus dem elektrisch geladenen Jet der Polymerlösung verdampft, können extrem starke Scherkräfte auf die Polymerketten wirken, die eine Relaxation verhindern. Die gebildeten Nanofasern können eine andere Kettenkonformation und Kristallinität aufweisen als gegossene Polymere. Ferner können starke Zugkräfte beim Elektrosprinnverfahren zu einer Ausrichtung der Polymerketten entlang der Faserachse führen.^[155,162] So gewonnene Nanofasern konjugierter Polymere können eine polarisierte Photolumineszenz zeigen.^[155,163] Sehr wichtig bei diesen Untersuchungen ist eine Kontrolle der Herstellungsbedingungen (Lösungseigenschaften wie Viskosität, Elastizität, Leitfähigkeit, Oberflächenspannung, instrumentelle Faktoren wie der hydrostatische Druck in der Kapillare, das elektrische Potenzial an der Kapillarspitze und der Abstand zwischen Spitze und Auffangschirm sowie Umgebungsparameter wie Lö-

sungstemperatur, Luftfeuchtigkeit und Strömungsgeschwindigkeit der Luft in der Kammer).^[57] Neuartige Experimente^[164] unter Anwendung von Hochdurchsatz-Screenings erleichtern die Auswahl relevanter Parameter.

Im Unterschied zu anderen Ansätzen der Sensorpolymerforschung werden kombinatorische Verfahren bislang nur zur Modifizierung der Polymerstrukturen eingesetzt. Zukünftig wird vermutlich auch die Beziehung zwischen der Größe der Nanostrukturen und Empfindlichkeit, Selektivität und Alterungsverhalten der polymeren Produkte mit kombinatorischen Verfahren untersucht werden. Eine feinere Strukturierung der Polymere lässt neuartige Sensorreaktionen erwarten. So wurde kürzlich darüber berichtet, dass Polyanilin/Polyethylenoxid-Nanofasern mit Durchmessern unter 15 nm keine elektrischen Leiter, sondern Isolatoren sind.^[43] Hochdurchsatzverfahren werden auch auf diesem Gebiet zu weiteren Fortschritten führen.

6. Molekulare Erkennung durch Polymere

Polymere mit Fähigkeit zur molekularen Erkennung chemischer und biologischer Analyte erzielen sehr hohe Sensorselektivitäten. Es gibt zwei Grundprinzipien der Analyterkennung: Im einen Fall werden in einer selbstorganisierten Reaktion stark vernetzte Polymere mit Hohlraumsystemen geschaffen, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip zur Struktur der Analyte passen.^[165–170] Beim zweiten Ansatz werden die gesuchten Biopolymerrezeptoren durch In-vitro-Selektion aus einem Ensemble ausgewählt.^[171,172]

6.1. Molekulare Prägung

Beim Prozess der molekularen Prägung, erstmals 1972 beschrieben,^[165] stellt man in Lösung funktionale Monomer-Templat-Komplexe her, polymerisiert anschließend und entfernt das Templat.^[170] Während der Polymerisation lassen intermolekulare Kräfte zwischen Templat, funktionalem Monomer und entstehender Polymermatrix lokal eine prägende Mikroumgebung entstehen. Das resultierende Polymer Netzwerk enthält synthetische Rezeptoren, die in Größe,

Form und Affinität zu funktionellen Gruppen komplementär zum prägenden Templat sind. Typische Template sind kleine organische Moleküle, Ionen, Biomoleküle und Organismen. Die geprägten Polymere können daher sowohl in der Gasphase wie in anorganischen oder organischen Lösungsmitteln eingesetzt werden.^[173] Die Bindungsstärke und Selektivität der Rezeptoren^[167] kann die von Antikörpern erreichen.

Beim Nachweis von Kationen mit molekular geprägten Polymeren werden die Kationen in Hohlräumen im Polymer von Bindungsstellen komplexiert, deren Eigenschaften auf die Ladung, Koordinationszahl und Größe des nachzuweisenden Ions abgestimmt sind. Polymere für den Anionennachweis enthalten häufig ein koordinativ gebundenes Metallion mit hoher Affinität zum betreffenden Anion und signalisieren die Komplexbildung in eindeutiger Weise.^[168] Zum Nachweis neutraler Analyte in Flüssigkeiten werden sterische, hydrophobe und hydrophile Wechselwirkungen genutzt. Polymere Biosensoren werden durch Epitope geprägt, sodass Bindungsstellen für Peptide und Proteine entstehen.^[174] Auch zum Nachweis von Gasen werden molekular geprägte Polymere eingesetzt, wenn auch seltener. Die Funktion beruht auf der Veränderung physikochemischer Eigenschaften der geprägten Polymere bei der Bildung schwacher Komplexe und der Anreicherung des Analyten im Polymer.^[169] Außer als Sensoren werden molekular geprägte Polymere auch in quantitativen Analysen zur Festkörperextraktion, als Sorptionsmittel bei präparativen Synthesen, in Screenings bei der Wirkstoff-Forschung und für enzymartige Katalysen eingesetzt.^[175]

Die Selektivität und Kapazität geprägter Polymere hängt von zahlreichen Faktoren ab. Die komplementären Wechselwirkungen zwischen dem Templat und den funktionalen oder vernetzenden Monomeren (Wasserstoffbrücken, elektrostatische und Van-der-Waals-Kräfte) führen zu einer Nahordnung an der Bindungsstelle. Die Selektivität und auch die Morphologie des Polymers wird durch die stöchiometrischen Verhältnisse und die Konzentrationen von Templat und Monomeren beeinflusst. Ferner vermittelt das eingesetzte Lösungsmittel nicht nur die genannten Wechselwirkungen, sondern legt auch den Zeitpunkt der Phasentrennung bei der Polymerisation fest, von der wiederum die Morphologie und Porosität des Polymers abhängen. Der Zeitpunkt der Phasentrennung hängt zudem von der Reaktionstemperatur ab, und die Kapazität und Selektivität des Polymers werden letztlich durch die Temperaturabhängigkeit des Gleichgewichts zwischen den funktionalen Monomeren und dem Templat beeinflusst. Wegen der vielen Faktoren, die in unterschiedlichen Größenbereichen auf die Materialeigenschaften Einfluss nehmen, gibt es keine griffigen Regeln für das Design solcher Materialien,^[175] obwohl in einigen Veröffentlichungen über rationale Designansätze berichtet wird.^[31,176] So wurden Hochdurchsatz- und kombinatorische Synthesemethoden^[173,175,177] ebenso eingesetzt wie theoretische Verfahren, z.B. chemometrische multivariante Optimierungen,^[178] thermodynamische Untersuchungen von Erkennungsprozessen,^[179] Molecular Modeling^[180] und Konformationsanalysen.^[181]

In der Vergangenheit wurden molekular geprägte Polymere üblicherweise chromatographisch, mit Szintillations-

zählern und massenspektrometrisch untersucht. Besser wäre es, kombinatorisch synthetisierte geprägte Polymere mit teilautomatisierten Methoden des kombinatorischen Screenings^[182] zu untersuchen,^[175,183] da sich auf diese Weise Daten gleicher Qualität in deutlich kürzerer Zeit erhalten lassen (Abbildung 16).

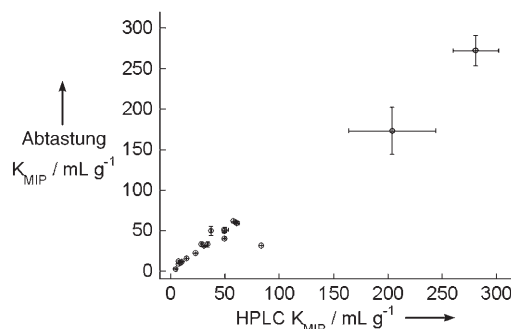
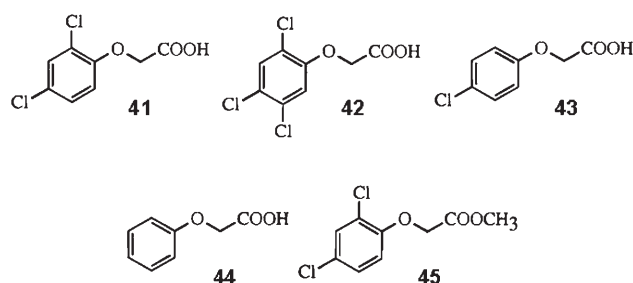


Abbildung 16. Vergleich der Verteilungskoeffizienten K eines Templats, die entweder durch schnelle parallele Untersuchung einer molekular geprägten Polyacrylat-Bibliothek mit Mikrotiterplatte und UV-Detektor (y-Achse) oder durch eine konventionelle HPLC-Reihenanalyse erhalten wurden (x-Achse). Die Messdaten haben die gleiche Qualität.

Optische Methoden des Hochdurchsatz-Screenings werden gegenwärtig intensiv erforscht, weil damit umfangreiche Polymerbibliotheken untersucht und die gleichen Nachweisverfahren auch für Strahlungssensoren eingesetzt werden können. Analog zu vergleichenden Enzym-Immunoassays wurden optische Bildgebungsverfahren auch auf Bibliotheken molekular geprägter Polymere angewendet.^[184] Das Antigen 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (**41**) wurde mit Ta-



bakperoxidase markiert, und die Chemolumineszenzreaktion von Luminol wurde zur Detektion genutzt. Mikrotiterplatten wurden mit Polymermikrokügelchen beschichtet, dabei dienten 4-Vinylpyridin als Funktionsmonomer und mit **41** geprägtes Tri(methylol)propantrimethacrylat als Vernetzungsmittel. Als typisches Beispiel ist in Abbildung 17a das Ergebnis eines kompetitiven Assays auf einer 96er Mikrotiterplatte wiedergegeben. Aus den Intensitäten der einzelnen Punkte wurde eine Kalibrierkurve für **41** konstruiert (Abbildung 17b). Die mit **41** strukturell verwandten Verbindungen **42–45** wurden in gleicher Weise untersucht. Ihre Kreuzreaktivitäten lagen in der gleichen Größenordnung wie diejenigen in einem früheren Radioassay-Experiment mit einem ähnlichen molekular geprägten Polymer.^[185] Auch in den

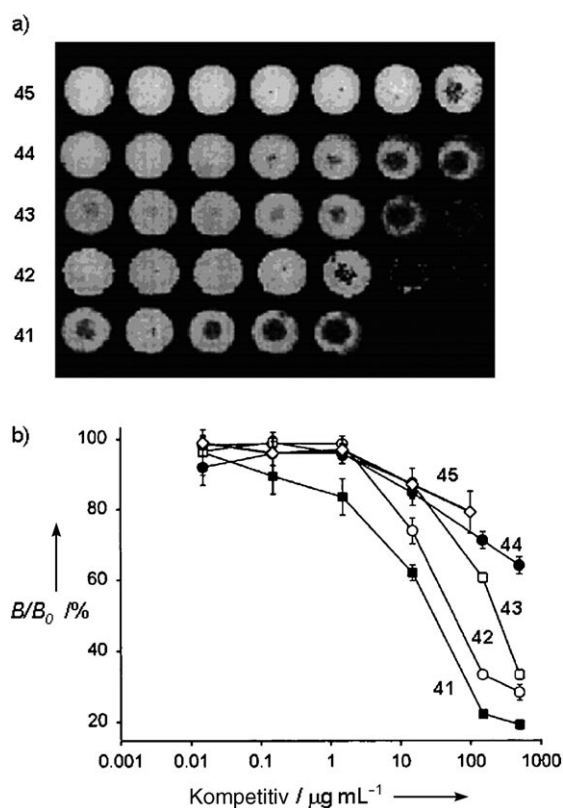
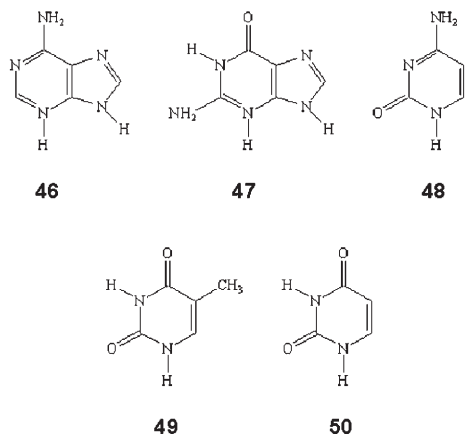


Abbildung 17. Spektroskopisches Screening molekular geprägter Polymere zur Konzentrationsbestimmung von 41–45: a) Chemolumineszenzbild eines kompetitiven Assays auf einer 96er Mikrotiterplatte. b) Kalibrierkurven zur Bestimmung von 41–45. B/B_0 ist das Verhältnis von gebundenem Ligand zu gesamtem Ligand. Wiedergabe nach Lit. [184].

Sensorschichten unterschiedlicher Sensoren wurden ähnliche geprägte Polymere eingesetzt.^[186]

6.2. In-vitro-Selektion

Die In-vitro-Selektion wurde eingesetzt, um hochselektive Nucleinsäurebiopolymere zu erzeugen. Hierbei handelt es sich um unverzweigte Heterocopolymere aus den Monomeren (Nucleotiden) 46–50.^[187] Sowohl DNAs als auch RNAs



wurden als synthetische einsträngige Nucleinsäurebiopolymere (Aptamere) zur Entwicklung von Sensoren eingesetzt. Die Aptamere mit Massen von 6 bis 40 kDa^[188] wurden kombinatorisch durch iterative Isolierung und Anreicherung der Polynucleotide mit höchsten Affinitäten zu einem gegebenen Analyten aus einem Pool von 10^{13} bis 10^{18} Nucleinsäuremolekülen selektiert.^[171,189–191] Nach 8 bis 15 Durchgängen kristallisierte sich aus dem Pool eine spezifische Teilgruppe von Oligonucleotiden mit Tertiärstrukturen heraus, deren Bindungsstellen für Analyte typischerweise 25–60 Nucleotide umfassten.^[187] Die Bindungskonstanten für Komplexe dieser Aptamere mit Analyten liegen mehrere Größenordnungen über denen der Biopolymere des ursprünglichen Pools. Man erhält also Aptamere mit bekannten Nucleotidsequenzen, die hochselektiv für diese Analyte sind. Durch Polymerasekettenreaktion können anschließend größere Mengen gewonnen werden.^[192] Die für die hochspezifische Bindung wichtigsten Wechselwirkungen sind Wasserstoffbrücken, Stapel-effekte und die Komplementarität von Aptamer und Analyt.^[172]

Der Einsatz von Aptameren statt Antikörpern bietet einige Vorteile.^[172,190,193] So ist die Auswahl passender Aptamere theoretisch viel schneller, preiswerter, vielseitiger und verlässlicher als die Herstellung von Antikörpern. Man gewinnt hochaffine biopolymere Sensoren, die im Grunde in unbegrenzten Mengen verfügbar und nicht auf tierische Quellen angewiesen sind. Daher können Liganden für Antigene hergestellt werden, die für Mensch und Tier toxisch sind.^[194] Die Bindungskonstanten von Aptameren liegen in der Größenordnung von nM und sind damit ähnlich groß oder größer als die von Antikörpern.^[172] Um dem wachsenden Bedarf an selektiven Rezeptoren gerecht zu werden, wurden automatisierte Hochdurchsatzselektionstechniken für Aptamere entwickelt.^[195] Aptamere wurden z.B. für kleine (Aminosäuren, Metallionen, Antibiotika, organische Farbstoffe) und große Moleküle (Proteine, biologische Cofaktoren) sowie große biologischen Einheiten (Zellmembranen roter Blutkörperchen, Viren, Gewebe) gewonnen.^[37,172,196,197] Kürzlich wurden die Aptamere 51 und 52 für Analyte wie *Bacillus anthracis*^[198] und Ricin^[199,200] entwickelt.

5'-AGAGGAATGTATAAGGATGTTCCGGGCGTGTGGGTAAGTC-3'

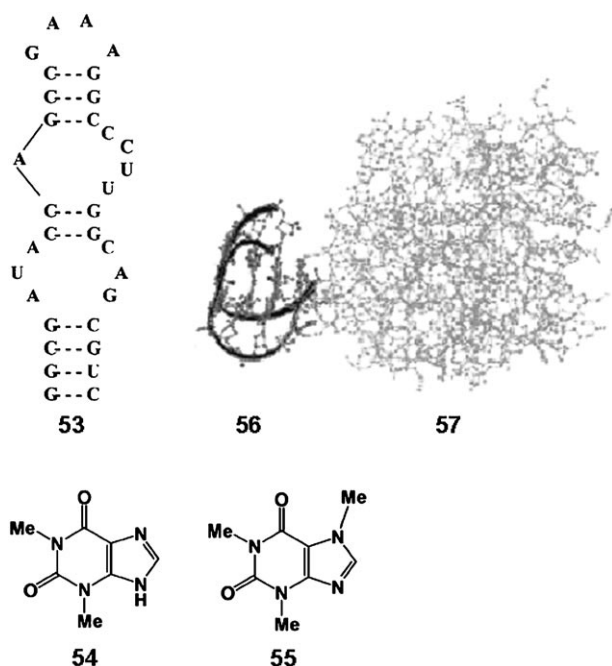
51

5'-GGCGAAUUCAGGGGACGUAGCAUAGACUGCC

52

Eine besonders hohe Selektivität wurde für das Theophyllin-bindende RNA-Aptamer 53 nachgewiesen.^[201] Theophyllin (54) ist ein Wirkstoff, der sich von Coffein (55) nur durch eine Methylgruppe unterscheidet, jedoch ist die Affinität von 53 für 54 10000-mal größer als die für 55.^[172] Diese Selektivität übertrifft die aller bekannten Theophyllin-Antikörper.^[197]

Die hohe Selektivität synthetischer Aptamere resultiert aus dem spezifischen Anforderungsprofil bei der kombinatorischen Auswahl, das wirksam dafür sorgt, dass Aptamere auch eng verwandter Stoffe eliminiert werden.^[202] Deswegen und wegen ihrer einfachen Herstellung sind Aptamere bei



Sensoranwendungen natürlichen Antikörpern ebenbürtig oder überlegen.^[203]

In Sensoren müssen Aptamere so immobilisiert werden, dass ihre dreidimensionale Konformation erhalten bleibt. Über den ersten Sensor mit auf der Oberfläche immobilisierten Aptameren und Detektion der anisotropen Fluoreszenz bei der Bindung des Analyten wurde 1998 berichtet.^[191] Bei der Immobilisierung des Antithrombin-Aptamers **56** auf Glas (Abbildung 18a) blieben die Nachweiseempfindlichkeit und Selektivität für das Protein Thrombin (**57**) erhalten (Abbildung 18b). In der Folge wurde mehrfach über die Anwendung von Aptameren in Chemo- oder Biosensoren berichtet.^[192,200,204]

Kombinatorische Verfahren werden auch zukünftig die Entwicklung von Sensorpolymeren zur molekularen Erkennung bestimmen. Zu erwarten sind vor allem verbesserte Selektivitäten und Sensormaterialien für eine breitere Spanne von Analyten.

7. Kombinierte Verfahren

Die Leistungsfähigkeit von Sensoren kann durch Kombination mehrerer Verfahren gesteigert werden. Verbesserungen ergeben

sich durch Sensoren mit kombinierter Energiewandlung (z. B. mechanisch-radiante^[100,205] oder mechanische-elektrische Sensoren^[206]) oder durch Materialien mit mehrfachen Erkennungsprinzipien (siehe Abbildung 1). Geeignet kombinierte Energiewandler können ein orthogonales Ansprechverhalten mit oft verbesserter Selektivität und Langzeitstabilität aufweisen. Verbundmaterialsensoren, die mehrere Erkennungsprozesse nutzen, sind beispielsweise Kombinationen aus molekular geprägten Polymeren und elektrisch leitfähigem Polypyrrol (**31**)^[207] oder Proteinen,^[92] Kombinationen aus molekular geprägten Materialien und metallischen oder halbleitenden optischen Materialien (Filmen, Kristallen oder Nanopartikeln)^[208] und Formulierungen von polymeren Beugungsgittern als Chemosensoren mit vapochromen Reagentien.^[133,209]

Optische Sensoren zur oberflächenverstärkten Raman-Spektroskopie (SERS, surface-enhanced Raman spectroscopy) erhalten durch eine sorbierende Polymerbeschichtung höhere Selektivitäten und Empfindlichkeiten, außerdem wird die Spektralanalyse vereinfacht.^[210] Eine Polymerschicht auf den SERS-Substraten kann die Rauigkeit erhöhen und die Haltbarkeitsdauer verlängern, indem sie mechanischen Abrieb und Luftoxidation der Metalloberfläche verhindert. In einer Anwendung wurden molekular geprägte Polymerschichten auf SERS-Substraten hergestellt und die Aufnahme und Freisetzung von Stoffen durch das Polymer mit SERS untersucht.^[211] In einem anderen Fall wurden poröse Polymerkügelchen mit großer innerer Oberfläche als stabilisierende Matrix für SERS-aktive Goldpartikel eingesetzt.^[212]

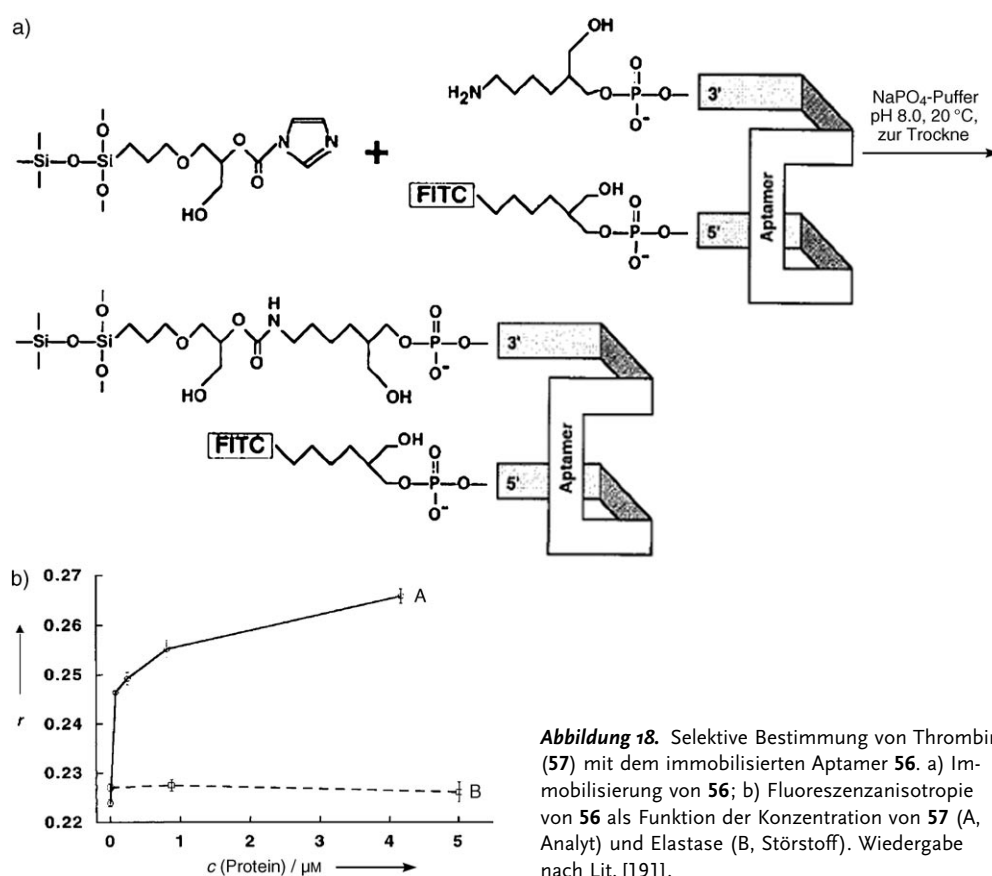


Abbildung 18. Selektive Bestimmung von Thrombin (**57**) mit dem immobilisierten Aptamer **56**. a) Immobilisierung von **56**; b) Fluoreszenzanisotropie von **56** als Funktion der Konzentration von **57** (A, Analyt) und Elastase (B, Störstoff). Wiedergabe nach Lit. [191].

Schließlich wurden auch Silber-Polydimethylsiloxan-Nanokomposite hergestellt, um die qualitative und quantitative Analyse aromatischer Verunreinigungen in Wasser zu verbessern.^[213] Thermische und photolytische Einflüsse, die sonst für SERS-Sensoren typisch sind, werden auf diese Weise minimiert, die Reproduzierbarkeit und Empfindlichkeit der Messungen ist daher wesentlich höher. Mit kombinatorischen Verfahren wurden metallische SERS-Substrate optimiert. Dazu wurde z.B. die Dichte an Nanopartikeln in zwei Dimensionen variiert, um die optimale Abdeckung der Oberfläche zu ermitteln und SERS-Sensoren mit maximaler Effizienz zu erhalten.^[214] Der Einfluss der Rauigkeit von Metallsubstraten wurde ebenfalls kombinatorisch untersucht,^[215] und es wurde nachgewiesen, dass SERS-Sensoren mit optimierten periodischen Strukturen wenigstens um den Faktor zehn leistungsfähiger sind als isolierte Filme.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Mit kombinatorischen und Hochdurchsatzverfahren bei der Erforschung von Sensormaterialien lassen sich chemische Zusammensetzungen und Prozessparameter mit bislang nicht erzielbarer Genauigkeit und in einem Bruchteil der Zeit untersuchen, die bei konventionellen Experimenten notwendig wäre. Besonders erfolgreich waren kombinatorische und Hochdurchsatzanwendungen bei der molekularen Erkennung^[171] und bei Formulierungen^[45] für Sensormaterialien. Auf beiden Gebieten wurden durch sorgfältige Optimierung selektive und empfindliche Sensoren erhalten. Um verbreitet Einsatz zu finden, müssen allerdings noch Fragen zur Herstellbarkeit und andere praktische Aspekte geklärt werden.

Kombinatorische und Hochdurchsatz-Screenings werden die Entwicklung polymerer Sensormaterialien weiter bestimmen. Schwankungen der Untersuchungsbedingungen treten bei Parallelsynthesen und Hochdurchsatzcharakterisierungen seltener auf als bei herkömmlichen Reihenuntersuchungen, sodass die Qualität der Produktdaten besser sein kann. In künftigen kombinatorischen Untersuchungen wird man mehrere Reaktionsparameter gleichzeitig variieren können, und auch kooperative Phänomene und Störgrößen werden sich besser erforschen lassen. Genauere Daten werden es ermöglichen, Stoffeigenschaften und Leistungsmerkmale von Sensormaterialien zu korrelieren (siehe Tabelle 1). Fortschritte in der Chemometrik könnten theoretische Screenings erleichtern und ein stärker zielgerichtetes Experimentieren ermöglichen. Insgesamt werden diese Ergebnisse genaue Struktur-Eigenschafts-Beziehungen liefern, Wissenslücken bei der Sensorentwicklung schließen (siehe Tabelle 2) und zu einem kosten- und zeiteffizienteren Design von Sensormaterialien führen.

Die interdisziplinären Aspekte kombinatorischer Techniken werden sich zweifellos auf künftige Arbeitsweisen auswirken. Gut möglich, dass ein kombinatorischer Chemiker Fähigkeiten in so unterschiedlichen Bereichen wie experimenteller Planung, Syntheseautomation, Hochdurchsatz-Materialcharakterisierung, Chemometrik und Datenauswertung entwickeln muss. Ohne Frage wird man in der Lage sein müssen, mit statistischen Standardverfahren und Cluster-

analysen große Datenmengen auf verborgene Gesetzmäßigkeiten hin analysieren zu können. Auf dieser Grundlage lassen sich für die Zukunft noch gewaltige Fortschritte bei der Untersuchung komplexer Wechselwirkungen und synergistischer Effekte zur Entwicklung von Sensormaterialien erwarten.

Ich danke dem NIST ATP, dem US-Energieministerium und der Firma GE Components für die Unterstützung unserer kombinatorischen Forschungen. Ich danke Andrew Pris für wertvolle Anmerkungen zum Manuskript sowie Terry Leib, Greg Chambers, William Flanagan und Amy Linsebigler für ihre Unterstützung.

Eingegangen am 5. März 2005,
veränderte Fassung am 5. September 2005

Übersetzt von Dr. Jürgen Eckwert, Seeheim-Jugenheim

- [1] B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2494–2532; *Combinatorial and Artificial Intelligence Methods in Materials Science* (Hrsg.: I. Takeuchi, J. M. Newsam, L. T. Wille, H. Koinuma, E. J. Amis), Materials Research Society, Warrendale, **2002**; *High Throughput Analysis: A Tool for Combinatorial Materials Science* (Hrsg.: R. A. Potyrailo, E. J. Amis), Kluwer Academic/Plenum, New York, **2003**; *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, *24*, 1–142 (Themenheft über Hochdurchsatz- und kombinatorische Methoden in der Polymerforschung); *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1–386 (Themenheft über kombinatorische Materialforschung); H. Koinuma, I. Takeuchi, *Nat. Mater.* **2004**, *3*, 429–438; *Combinatorial and Artificial Intelligence Methods in Materials Science II* (Hrsg.: R. A. Potyrailo, A. Karim, Q. Wang, T. Chikyow), Materials Research Society, Warrendale, **2004**; *Meas. Sci. Technol.* **2005**, *16*, 1–316 (Themenheft über kombinatorische und Hochdurchsatz-Materialforschung); *Rev. Sci. Instrum.* **2005**, *76* (Themenausgabe über kombinatorische Instrumente und Techniken).
- [2] W. Maier, G. Kirsten, M. Orschel, P.-A. Weiß, A. Holzwarth, J. Klein in *Combinatorial Approaches to Materials Development*, Bd. 814 (Hrsg.: R. Malhotra), American Chemical Society, Washington, **2002**, S. 1–21.
- [3] R. D. Piner, J. Zhu, F. Xu, S. Hong, C. A. Mirkin, *Science* **1999**, *283*, 661–663; A. Hierlemann, H. Baltes, *Analyst* **2003**, *128*, 15–28.
- [4] H. Suzuki, *Electroanalysis* **2000**, *12*, 703–715.
- [5] C. Hagleitner, A. Hierlemann, O. Brand, H. Baltes, *Sens. Update* **2002**, *11*, 101–155.
- [6] C. Hagleitner, A. Hierlemann, O. Brand, H. Baltes, *Sens. Update* **2003**, *12*, 51–120.
- [7] H. Becker, C. Gärtner, *Electrophoresis* **2000**, *21*, 12–26; T. Thorsen, S. J. Maerkl, S. R. Quake, *Science* **2002**, *298*, 580–584; D. Erickson, D. Li, *Anal. Chim. Acta* **2004**, *507*, 11–26; T. Vilkner, D. Janasek, A. Manz, *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 3373–3386.
- [8] G. Harsanyi, *Polymer Films in Sensor Applications*, Technomic, Lancaster, **1995**; *Polymers in Sensors. Theory and Practice* (Hrsg.: N. Akmal, A. M. Usmani), American Chemical Society, Washington, **1998**.
- [9] R. A. Potyrailo, S. E. Hobbs, G. M. Hieftje, *Fresenius J. Anal. Chem.* **1998**, *362*, 349–373.
- [10] R. A. Potyrailo, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 77–94.

- [11] S. Middelhoeck, J. W. Noorlag, *Sens. Actuators* **1981/82**, 2, 29–41; J. Janata, *Principles of Chemical Sensors*, Plenum, New York, **1989**.
- [12] *Fiber Optic Chemical Sensors and Biosensors* (Hrsg.: O. S. Wolfbeis), CRC, Boca Raton, **1991**; B. Adhikari, S. Majumdar, *Prog. Polym. Sci.* **2004**, 29, 699–766.
- [13] K. J. Albert, N. S. Lewis, C. L. Schauer, G. A. Sotzing, S. E. Stitzel, T. P. Vaid, D. R. Walt, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2595–2626.
- [14] J. W. Grate, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2627–2648.
- [15] J. Janata, M. Josowicz, *Nat. Mater.* **2002**, 2, 19–24.
- [16] T. A. Dickinson, D. R. Walt, J. White, J. S. Kauer, *Anal. Chem.* **1997**, 69, 3413–3418.
- [17] A. Apostolidis, I. Klimant, D. Andrzejewski, O. S. Wolfbeis, *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 325–331.
- [18] P. Chojnacki, T. Werner, O. S. Wolfbeis, *Microchim. Acta* **2004**, 147, 87–92.
- [19] R. A. Potyrailo, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2004**, 90, 797–798.
- [20] G. A. Birina, K. A. Boitsov, *Zavod. Lab.* **1974**, 40, 855–857.
- [21] K. Kennedy, T. Stefansky, G. Davy, V. F. Zackay, E. R. Parker, *J. Appl. Phys.* **1965**, 36, 3808–3810; R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3439–3443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3337–3340.
- [22] R. Hoogenboom, M. A. R. Meier, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, 24, 15–32.
- [23] J. J. Hanak, *J. Mater. Sci.* **1970**, 5, 964–971.
- [24] W. H. King, Jr., *Anal. Chem.* **1964**, 36, 1735–1739; G. Shaw, *Trans. Faraday Soc.* **1967**, 63, 2181–2189; I. Bergman, *Nature* **1968**, 218, 396; E. I. Hormats, F. C. Unterleitner, *J. Phys. Chem.* **1965**, 69, 3677–3681; A. Shatkey, *Anal. Chem.* **1967**, 39, 1056–1065.
- [25] R. E. Newnham, *Crystallogr. Rev.* **1988**, 1, 253–280; D. E. Akporiaye, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2594–2595; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2456–2457; D. Lamb, J. F. Anstey, D.-Y. Lee, C. M. Fellows, M. J. Monteiro, R. G. Gilbert, *Macromol. Symp.* **2001**, 174, 13–27; A. A. Gusev, H. R. Lusti, *Adv. Mater.* **2001**, 13, 1641–1643; M. R. Caplan, D. A. Lauffenburger, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2002**, 41, 403–412; J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3212–3225; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3119–3130.
- [26] C. W. Ulmer II, D. A. Smith, B. G. Sumpter, D. I. Noid, *Comput. Theor. Polym. Sci.* **1998**, 8, 311–321.
- [27] A. Carrillo, I. R. Martín-Domínguez, A. Rosas, A. Márquez, *Polymer* **2002**, 43, 6307–6313.
- [28] M. Suman, M. Freddi, C. Massera, F. Ugozzoli, E. Dalcanele, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12068–12069.
- [29] A. Ceresa, A. Radu, S. Peper, E. Bakker, E. Pretsch, *Anal. Chem.* **2002**, 74, 4027–4036.
- [30] I. Levitsky, S. G. Krivoshlykov, J. W. Grate, *Anal. Chem.* **2001**, 73, 3441–3448.
- [31] S. Marx, A. Zaltsman, I. Turyan, D. Mandler, *Anal. Chem.* **2004**, 76, 120–126.
- [32] P. G. Schultz, *Appl. Catal. A* **2003**, 254, 3–4; M. E. Eberhart, D. P. Clougherty, *Nat. Mater.* **2004**, 3, 659–661; J. Kohn, *Nat. Mater.* **2004**, 3, 745–747.
- [33] B. C. McKusick, R. E. Heckert, T. L. Cairns, D. D. Coffman, H. F. Mower, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2806–2815; P. Bühlmann, E. Pretsch, E. Bakker, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1593–1687; E. D. Steinle, S. Amemiya, P. Bühlmann, M. E. Meyerhoff, *Anal. Chem.* **2000**, 72, 5766–5773; C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017–7036; Y. Hu, O. K. Tan, J. S. Pan, X. Yao, *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 11214–11218; V. Svetlicic, A. J. Schmidt, L. L. Miller, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 3305–3307; P. D. Martin, T. D. Wilson, I. D. Wilson, G. R. Jones, *Analyst* **2001**, 126, 757–759.
- [34] R. A. Potyrailo, T. M. Sivavec, *Anal. Chem.* **2004**, 76, 7023–7027.
- [35] D. R. Walt, T. Dickinson, J. White, J. Kauer, S. Johnson, H. Engelhardt, J. Sutter, P. Jurs, *Biosens. Bioelectron.* **1998**, 13, 697–699.
- [36] A. J. Matzger, C. E. Lawrence, R. H. Grubbs, N. S. Lewis, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 301–304.
- [37] Y. Lu, J. Liu, J. Li, P. J. Bruesehoff, C. M.-B. Pavot, A. K. Brown, *Biosens. Bioelectron.* **2003**, 18, 529–540.
- [38] E. Bakker, P. Bühlmann, E. Pretsch, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3083–3132.
- [39] R. Deans, J. Kim, M. R. Machacek, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8565–8566.
- [40] O. Lavastre, I. Illitchev, G. Jegou, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5278–5279.
- [41] E. J. Cho, Z. Tao, Y. Tang, E. C. Tehan, F. V. Bright, W. L. Hicks, Jr., J. A. Gardella, Jr., R. Hard, *Appl. Spectrosc.* **2002**, 56, 1385–1389.
- [42] K. Rege, N. R. Ravavikar, D.-Y. Kim, L. S. Schadler, P. M. Ajayan, J. S. Dordick, *Nano Lett.* **2003**, 3, 829–832.
- [43] Y. Zhou, M. Freitag, J. Hone, C. Staii, A. T. Johnson, N. J. Pinto, A. G. MacDiarmid, *Appl. Phys. Lett.* **2003**, 83, 3800–3802.
- [44] V. M. Mirsky, V. Kulikov in *High Throughput Analysis: A Tool for Combinatorial Materials Science* (Hrsg.: R. A. Potyrailo, E. J. Amis), Kluwer Academic/Plenum, New York, **2003**, Kap. 20.
- [45] E. J. Amis, *Nat. Mater.* **2004**, 3, 83–85.
- [46] A. V. Lemmo, J. T. Fisher, H. M. Geysen, D. J. Rose, *Anal. Chem.* **1997**, 69, 543–551; P. Calvert, *Chem. Mater.* **2001**, 13, 3299–3305; B.-J. de Gans, U. S. Schubert, *Langmuir* **2004**, 20, 7789–7793.
- [47] L. Hassib, R. A. Potyrailo, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **2004**, 45, 211–212.
- [48] M. Schena, *Microarray Analysis*, Wiley, Hoboken, **2003**.
- [49] R. A. Potyrailo, W. G. Morris, R. J. Wroczynski, P. J. McCloskey, *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 869–873.
- [50] V. M. Mirsky, V. Kulikov, Q. Hao, O. S. Wolfbeis, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 253–258.
- [51] M. Shen, M. B. Bever, *J. Mater. Sci.* **1972**, 7, 741–746.
- [52] R. A. Potyrailo, R. J. Wroczynski, *Rev. Sci. Instrum.* **2005**, 76, 062222.
- [53] R. A. Potyrailo, R. J. Wroczynski, J. E. Pickett, M. Rubinsztajn, *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, 24, 123–130; R. A. Potyrailo, A. W. Szumlas, T. L. Danielson, M. Johnson, G. M. Hieftje, *Meas. Sci. Technol.* **2005**, 16, 235–241.
- [54] R. A. Potyrailo, D. R. Olson, M. J. Brennan, J. R. Akhave, M. A. Licon, A. R. Mehrabi, D. L. Saunders, B. J. Chisholm, US Patent 6,544,334 B1, **2003**.
- [55] R. A. Potyrailo, L. Hassib, *Rev. Sci. Instrum.* **2005**, 76, 062225.
- [56] F. Turcu, G. Hartwich, D. Schäfer, W. Schuhmann, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, 26, 325–330.
- [57] Z.-M. Huang, Y.-Z. Zhang, M. Kotaki, S. Ramakrishna, *Compos. Sci. Technol.* **2003**, 63, 2223–2253.
- [58] J. Kameoka, D. Czaplewski, H. Liu, H. G. Craighead, *J. Mater. Chem.* **2004**, 14, 1503–1505.
- [59] R. A. Potyrailo, D. R. Olson, G. F. Medford, M. J. Brennan, *Anal. Chem.* **2002**, 74, 5676–5680.
- [60] R. A. Potyrailo, B. J. Chisholm, D. R. Olson, M. J. Brennan, C. A. Molaison, *Anal. Chem.* **2002**, 74, 5105–5111; R. A. Potyrailo, B. J. Chisholm, W. G. Morris, J. N. Cawse, W. P. Flanagan, L. Hassib, C. A. Molaison, K. Ezbiatsky, G. Medford, H. Reitz, *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 472–478.
- [61] R. Mullin, *Chem. Eng. News* **2004**, 82(30), 23–32.
- [62] C. D. Maranas, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, 35, 3403–3414.
- [63] M. N. Patel, D. H. Sutaria, S. D. Patel, *Angew. Makromol. Chem.* **1996**, 234, 13–20; J. Kim, X. Wu, M. R. Herman, J. S. Dordick, *Anal. Chim. Acta* **1998**, 370, 251–258.
- [64] X. Wu, J. Kim, J. S. Dordick, *Biotechnol. Prog.* **2000**, 10, 513–516.

- [65] D.-Y. Kim, X. Wu, J. S. Dordick in *Biocatalysis in Polymer Science*, Bd. 840, American Chemical Society, Washington, **2003**, S. 34–49.
- [66] K. Persaud, G. Dodd, *Nature* **1982**, 299, 352–355.
- [67] M. Otto, *Chemometrics: Statistics and Computer Application in Analytical Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; R. A. Potyrailo in *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*, Bd. 2 (Hrsg.: K. H. J. Buschow, R. W. Cahn, M. C. Flemings, B. Ilshner, E. J. Kramer, S. Mahajan), Elsevier, Amsterdam, **2001**, S. 1329–1343; J. Scheidtmann, A. Frantzen, G. Frenzer, W. F. Maier, *Meas. Sci. Technol.* **2005**, 16, 119–127.
- [68] J. W. Grate, M. H. Abraham, *Sens. Actuators B* **1991**, 3, 85–111; M. H. Abraham, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 73–83.
- [69] B. M. Wise, N. B. Gallagher, J. W. Grate, *J. Chemom.* **2003**, 17, 463–469.
- [70] M. Belmares, M. Blanco, W. A. Goddard III, R. B. Ross, G. Caldwell, S.-H. Chou, J. Pham, P. M. Olofson, C. Thomas, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1814–1826.
- [71] J. W. Grate, H. Abraham, R. A. McGill in *Handbook of Biosensors and Electronic Noses. Medicine, Food, and the Environment* (Hrsg.: E. Kress-Rogers), CRC, Boca Raton, **1997**, S. 593–612.
- [72] J. W. Grate, S. N. Kaganove, S. J. Patrash, R. Craig, M. Bliss, *Chem. Mater.* **1997**, 9, 1201–1207; A. Brecht, G. Gauglitz, *Sens. Actuators B* **1997**, 38–39, 1–7; R. A. Potyrailo, S. E. Hobbs, G. M. Hieftje, *Anal. Chem.* **1998**, 70, 1639–1645; C. Phillips, M. Jakusch, H. Steiner, B. Mizaikoff, A. G. Fedorov, *Anal. Chem.* **2003**, 75, 1106–1115; A. Hierlemann, D. Lange, C. Hagleitner, N. Kerness, A. Koll, O. Brand, H. Baltes, *Sens. Actuators B* **2000**, 70, 2–11; D. S. Ballantine, Jr., R. M. White, S. J. Martin, A. J. Ricco, G. C. Frye, E. T. Zellers, H. Wohltjen, *Acoustic Wave Sensors: Theory, Design, and Physico-Chemical Applications*, Academic Press, San Diego, **1997**; M. Thompson, D. C. Stone, *Surface-Launched Acoustic Wave Sensors: Chemical Sensing and Thin-Film Characterization*, Wiley, New York, **1997**.
- [73] F. Rathgeb, G. Gauglitz, *Anal. Chim. Acta* **1998**, 372, 333–340.
- [74] C. Hagleitner, A. Hierlemann, D. Lange, A. Kummer, N. Kerness, O. Brand, H. Baltes, *Nature* **2001**, 414, 293–296.
- [75] M. J. Sepaniak, P. G. Datskos, N. V. Lavrik, C. Tipple, *Anal. Chem.* **2002**, 74, 568A–575A; N. V. Lavrik, M. J. Sepaniak, P. G. Datskos, *Rev. Sci. Instrum.* **2004**, 75, 2229–2253; M. Ward, D. A. Buttry, *Science* **1990**, 249, 1000–1007.
- [76] R. A. Potyrailo, W. G. Morris, R. J. Wroczynski in *High Throughput Analysis: A Tool for Combinatorial Materials Science* (Hrsg.: R. A. Potyrailo, E. J. Amis), Kluwer Academic/Plenum, New York, **2003**, Kap. 11.
- [77] R. A. Potyrailo, W. G. Morris, R. J. Wroczynski, *Rev. Sci. Instrum.* **2004**, 75, 2177–2186.
- [78] J. W. Grate, A. Snow, D. S. Ballantine, Jr., H. Wohltjen, M. H. Abraham, R. A. McGill, P. Sasson, *Anal. Chem.* **1988**, 60, 869–875; J. W. Grate, S. J. Patrash, M. H. Abraham, *Anal. Chem.* **1995**, 67, 2162–2169; J. W. Grate, S. J. Patrash, M. H. Abraham, C. M. Du, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 913–917; A. Hierlemann, E. T. Zellers, A. J. Ricco, *Anal. Chem.* **2001**, 73, 3458–3466.
- [79] R. A. Potyrailo, R. J. May, T. M. Sivavec, *Sensor Lett.* **2004**, 2, 31–36.
- [80] J. W. Grate, R. A. McGill, *Anal. Chem.* **1995**, 67, 4015–4019; J. Zhu, J. Zhao, Y. Liao, W. Jiang, *J. Polym. Sci. B* **2005**, 43, 2874–2884; J. Peng, Y. Xuan, H. Wang, B. Li, Y. Han, *Polymer* **2005**, 46, 5767–5772.
- [81] T. M. Sivavec, R. A. Potyrailo, US Patent 6,357,278 B1, **2002**.
- [82] R. E. Shaffer, R. A. Potyrailo, J. J. Salvo, T. M. Sivavec, L. Salsman, US DoE Information Bridge, <http://www.osti.gov/servlets/purl/834346-tEuKN5/native/>, **2003**.
- [83] D. Liu, R. K. Meruva, R. B. Brown, M. E. Meyerhoff, *Anal. Chim. Acta* **1996**, 321, 173–183.
- [84] I. Koroncz, J. Reichert, G. Heinzmann, H. J. Ache, *Sens. Actuators B* **1998**, 51, 188–195.
- [85] K. Arshak, E. Moore, L. Cavanagh, J. Harris, B. McConigly, C. Cuniffe, G. Lyons, S. Clifford, *Composites Part A* **2004**, 36, 487–491.
- [86] H. Sangodkar, S. Sukeerthi, R. S. Srinivasa, R. Lal, A. Q. Contractor, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 779–783.
- [87] G. Boisdé, A. Harmer, *Chemical and Biochemical Sensing With Optical Fibers and Waveguides*, Artech House, Boston, **1996**; O. S. Wolfbeis, *Anal. Chem.* **2004**, 76, 3269–3284.
- [88] E. Bakker, E. Pretsch, *Anal. Chem.* **2002**, 74, 420A–426A; J. Janata, *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2002**, 33, 109–120.
- [89] E. Bakker, *Anal. Chem.* **2004**, 76, 3285–3298.
- [90] R. L. Gunter, W. G. Delinger, K. Manygoats, A. Kooser, T. L. Porter, *Sens. Actuators A* **2003**, 107, 219–224; A. Kooser, R. L. Gunter, W. D. Delinger, T. L. Porter, M. P. Eastman, *Sens. Actuators B* **2004**, 99, 474–479.
- [91] S. Kröger, B. Danielsson in *Handbook of Biosensors and Electronic Noses. Medicine, Food, and the Environment* (Hrsg.: E. Kress-Rogers), CRC, Boca Raton, **1997**, S. 279–298.
- [92] J. Rick, T.-C. Chou, *Biosens. Bioelectron.* **2005**, 20, 1878–1883.
- [93] M. S. Freud, N. S. Lewis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 2652–2656; E. Wang, H. B. Chen, H. Patel, I. Sadaragani, C. Romero, *Anal. Chim. Acta* **1999**, 397, 287–294.
- [94] N. V. Kolytcheva, H. Müller, J. Marstalerz, *Sens. Actuators B* **1999**, 58, 456–463.
- [95] M. Penco, L. Sartore, F. Bignotti, S. D. Sciuca, V. Ferrari, P. Crescini, S. D'Antone, *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, 91, 1816–1821.
- [96] A. B. Collaudin, L. J. Blum, *Sens. Actuators B* **1997**, 38–39, 189–194.
- [97] B. J. Basu, A. Thirumurugan, A. R. Dinesh, C. Anandan, K. S. Rajam, *Sens. Actuators B* **2005**, 104, 15–22.
- [98] A. Mills, A. Lepre, L. Wild, *Anal. Chim. Acta* **1998**, 362, 193–202; J. M. Bedlek-Anslow, J. P. Hubner, B. F. Carroll, K. S. Schanze, *Langmuir* **2000**, 16, 9137–9141.
- [99] J. Wang, M. Musameh, Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2408–2409.
- [100] R. A. Potyrailo, US Patent 6,567,753 B2, **2003**.
- [101] R. A. Potyrailo, M. J. Brennan, US Patent 6,684,683 B2, **2004**.
- [102] R. A. Potyrailo in *Second Dutch Polymer Institute Workshop „High Throughput Experimentation/Combinatorial Material Research“*, May 15–16, 2003, Eindhoven, **2003**.
- [103] Y. Amao, *Microchim. Acta* **2003**, 143, 1–12; P. Hartmann, W. Trettnak, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 2615–2620; S. Draxler, M. E. Lippitsch, I. Klimant, H. Kraus, O. S. Wolfbeis, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 3162–3167; G. J. Mohr, O. S. Wolfbeis, *Sens. Actuators B* **1996**, 37, 103–109; V. L. Conway, K. P. Hassen, L. Zhang, W. R. Seitz, T. S. Gross, *Sens. Actuators B* **1997**, 45, 1–9.
- [104] C. Preininger, G. Mohr, I. Klimant, O. S. Wolfbeis, *Anal. Chim. Acta* **1996**, 334, 113–123; S. Peper, A. Ceresa, Y. Qin, E. Bakker, *Anal. Chim. Acta* **2003**, 500, 127–136; A. Legin, S. Makarychev-Mikhailov, O. Goryacheva, D. Kirsanov, Y. Vlasov, *Anal. Chim. Acta* **2002**, 457, 297–303.
- [105] A. Mills, *Sens. Actuators B* **1998**, 51, 60–68; K. Eaton, *Sens. Actuators B* **2002**, 85, 42–51.
- [106] D. B. Papkovsky, G. V. Ponomarev, W. Trettnak, P. O'Leary, *Anal. Chem.* **1995**, 67, 4112–4117.
- [107] R. A. Potyrailo, L. Hassib in *MACRO 2004—World Polymer Congress, the 40th IUPAC International Symposium on Macromolecules*, July 4–9, IUPAC, Paris, **2004**.
- [108] X. Chen, N. Matsumoto, Y. Hu, G. S. Wilson, *Anal. Chem.* **2002**, 74, 368–372; M. Mehrvar, M. Abdi, *Anal. Sci.* **2004**, 20, 1113–1126; S. Reiter, D. Ruhlig, B. Ngounou, S. Neugebauer, S. Janiak, A. Vilkanauskite, T. Erichsen, W. Schuhmann, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 348–354; J. Dumont, G. Fortier, *Biotechnol. Bioeng.* **1996**, 49, 544–552.

- [109] I. Gill, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 3404–3421; I. Gill, A. Balles-teros, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8587–8598.
- [110] S. Hrapovic, Y. Liu, K. B. Male, J. H. T. Luong, *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 1083–1088.
- [111] P. N. Bartlett, K. F. E. Pratt, *Biosens. Bioelectron.* **1993**, *8*, 451–462; P. N. Bartlett, K. F. E. Pratt, *J. Electroanal. Chem.* **1995**, *397*, 61–78.
- [112] S. Neugebauer, S. Isik, A. Schulte, W. Schuhmann, *Anal. Lett.* **2003**, *36*, 2005–2020; B. Ngounou, S. Neugebauer, A. Frodl, S. Reiter, W. Schuhmann, *Electrochim. Acta* **2004**, *49*, 3855–3863.
- [113] M. Leclerc, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 1491–1498.
- [114] D. T. McQuade, A. E. Pullen, T. M. Swager, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2537–2574.
- [115] L. Dai, P. Soundarrajan, T. Kim, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1753–1772.
- [116] J. Bobacka, A. Ivaska, A. Lewenstam, *Electroanalysis* **2003**, *15*, 366–374.
- [117] G. Bidan, *Sens. Actuators B* **1992**, *6*, 45–56.
- [118] P. Gomez-Romero, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 163–174.
- [119] C. Barbero, D. F. Acevedo, H. J. Salavagione, M. C. Miras, *Jornadas Sam/Conamet/Simposio Materia 2003* **2003**, C-12.
- [120] R. Singhal, A. Chaubey, K. Kaneto, W. Takashima, B. D. Malhotra, *Biotechnol. Bioeng.* **2004**, *85*, 277–282.
- [121] H.-A. Ho, M. Béra-Abérem, M. Leclerc, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1718–1724.
- [122] E. Milella, M. Penza, *Thin Solid Films* **1998**, *329*, 694–697.
- [123] V. Kulikov, V. M. Mirsky, *Meas. Sci. Technol.* **2004**, *15*, 49–54.
- [124] V. Kulikov, V. M. Mirsky, T. L. Delaney, D. Donoval, A. W. Koch, O. S. Wolfbeis, *Meas. Sci. Technol.* **2005**, *16*, 95–99.
- [125] K. Tada, M. Onoda, *Adv. Funct. Mater.* **2002**, *12*, 420–424.
- [126] C. Barbero, H. J. Salavagione, D. F. Acevedo, D. E. Grumelli, F. Garay, G. A. Planes, G. M. Morales, M. C. Miras, *Electrochim. Acta* **2004**, *49*, 3671–3686.
- [127] Y. Zhang, H.-F. Ji, G. M. Brown, T. Thundat, *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 4773–4777; G.-G. Bumbu, G. Kircher, M. Wolkenhauer, R. Berger, J. S. Gutmann, *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, *205*, 1713–1720.
- [128] M. C. Lonergan, E. J. Severin, B. J. Doleman, S. A. Beaber, R. H. Grubbs, N. S. Lewis, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 2298–2312.
- [129] S. V. Patel, M. W. Jenkins, R. C. Hughes, W. G. Yelton, A. J. Ricco, *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 1532–1542.
- [130] J. Wang, M. Musameh, *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 2075–2079.
- [131] J. H. Holtz, S. A. Asher, *Nature* **1997**, *389*, 829–832; A. J. Marshall, J. Blyth, C. A. B. Davidson, C. R. Lowe, *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 4423–4431.
- [132] A. Convertino, A. Capobianchi, A. Valentini, E. N. M. Cirillo, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 1103–1105; R. Palkovits, C. Mayer, G. Bauer, H. Winkler, F. Pittner, T. Schalkhammer, *Biopolymers* **2003**, *69*, 333–342.
- [133] R. C. Bailey, M. Parpia, J. T. Hupp, *Mater. Today* **2005**, 46–52.
- [134] T. Miyata, N. Asami, T. Uragami, *Nature* **1999**, *399*, 766–769; G. Gerlach, M. Guenther, G. Suchaneck, J. Sorber, K.-F. Arndt, A. Richter, *Macromol. Symp.* **2004**, *210*, 403–410; F. J. Arregui, Z. Ciauriz, M. Oneca, I. R. Matías, *Sens. Actuators B* **2003**, *96*, 165–172; H. J. van der Linden, S. Herber, W. Olthuis, P. Bergveld, *Analyst* **2003**, *128*, 325–331; J. E. Meiring, M. J. Schmid, S. M. Grayson, B. M. Rathasack, D. M. Johnson, R. Kirby, R. Kannappan, K. Manthiram, B. Hsia, Z. L. Hogan, A. D. Ellington, M. V. Pishko, C. G. Willson, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 5574–5580.
- [135] S. Srivastava, R. Tchoudakov, M. Narkis, *Polym. Eng. Sci.* **2000**, *40*, 1522–1528; J. F. Feller, I. Linossier, G. Levesque, *Polym. Adv. Technol.* **2002**, *13*, 714–724.
- [136] B. Zhang, R. W. Fu, M. Q. Zhang, X. M. Dong, P. L. Lan, J. S. Qiu, *Sens. Actuators B* **2005**, *109*, 323–328.
- [137] F. Lux, *J. Mater. Sci.* **1993**, *28*, 285–301.
- [138] L. Flandin, J. Y. Cavaillé, G. Bidan, Y. Brechet, *Polym. Compos.* **2000**, *21*, 165–174.
- [139] H. Lei, W. G. Pitt, L. K. McGrath, C. K. Ho, *Sens. Actuators B* **2004**, *101*, 122–132.
- [140] N. Probst in *Carbon Black Science and Technology* (Hrsg.: J.-B. Donnet, R. C. Bansal, M.-J. Wang), Marcel Dekker, New York, **1993**.
- [141] A. V. Shevade, M. A. Ryan, M. L. Homer, A. M. Manfreda, H. Zhou, K. S. Manatt, *Sens. Actuators B* **2003**, *93*, 84–91.
- [142] M. Weck, P. Schwab, R. H. Grubbs, *Macromolecules* **1996**, *29*, 1789–1793.
- [143] B. J. Doleman, R. D. Sanner, E. J. Severin, R. H. Grubbs, N. S. Lewis, *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 2560–2564.
- [144] Y. Feng, A. Karim, R. A. Weiss, J. F. Douglas, C. C. Han, *Macromolecules* **1998**, *31*, 484–493; K. A. Barnes, A. Karim, J. F. Douglas, A. I. Nakatani, H. Gruell, E. J. Amis, *Macromolecules* **2000**, *33*, 4177–4185; S. Sharma, M. H. Rafailovich, D. Peiffer, J. Sokolov, *Nano Lett.* **2001**, *1*, 511–514.
- [145] Y. Xia, J. A. Rogers, K. E. Paul, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1823–1848; R. M. Crooks, *ChemPhysChem* **2001**, *2*, 644–654; G. M. Whitesides, E. Ostuni, S. Takayama, X. Jiang, D. E. Ingber, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2001**, *3*, 335–373; I. W. Hamley, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1730–1752; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1692–1712; J. M. Helt, C. M. Drain, J. D. Batteas, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 628–634; M. Steinhart, J. H. Wendorff, A. Greiner, R. B. Wehrspohn, K. Nielsch, J. Schilling, J. Choi, U. Gösele, *Science* **2002**, *296*, 1997.
- [146] A. Barbetta, R. J. Carnachan, K. H. Smith, C.-t. Zhao, N. R. Cameron, R. Katak, M. Hayman, S. A. Przyborski, M. Swan, *Macromol. Symp.* **2005**, *226*, 203–212.
- [147] R. C. Bailey, J. T. Hupp, *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 2392–2398.
- [148] B. G. Healey, D. R. Walt, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 2213–2216.
- [149] M. Lei, Y. Gu, A. Baldi, R. A. Siegel, B. Ziaie, *Langmuir* **2004**, *20*, 8947–8951.
- [150] Y. Y. Li, F. Cunin, J. R. Link, T. Gao, R. E. Betts, S. H. Reiver, V. Chin, S. N. Bhatia, M. J. Sailor, *Science* **2003**, *299*, 2045–2047.
- [151] G. Li, C. Martinez, J. Janata, J. A. Smith, M. Josowicz, S. Semancik, *Electrochem. Solid-State Lett.* **2004**, *7*, H44–H47.
- [152] X. Wang, C. Drew, S.-H. Lee, K. J. Senecal, J. Kumar, L. A. Samuelson, *Nano Lett.* **2002**, *2*, 1273–1275.
- [153] R. Toomey, D. Freidank, J. Ruhe, *Macromolecules* **2004**, *37*, 882–887.
- [154] S. Virji, J. Huang, R. B. Kaner, B. H. Weiller, *Nano Lett.* **2004**, *4*, 491–496.
- [155] D. Li, A. Babel, S. A. Jenekhe, Y. Xia, *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 2062–2066.
- [156] P. Gupta, G. L. Wilkes, *Polymer* **2003**, *44*, 6353–6359.
- [157] S. Madhugiri, A. Dalton, J. Gutierrez, J. P. Ferraris, K. J. Bal- kus, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14531–14538.
- [158] V. N. Morozov, T. Y. Morozova, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 3110–3117.
- [159] D. Li, Y. Xia, *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 1151–1170.
- [160] J. Bowman, M. Taylor, V. Sharma, A. Lynch, S. Chadha, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* **2003**, *752*, AA1.5.1.
- [161] K. Matyjaszewski in *MACRO 2004—World Polymer Congress, the 40th IUPAC International Symposium on Macromolecules, July 4–9, IUPAC, Paris, 2004*.
- [162] R. Jaeger, H. Schonherr, G. J. Vancso, *Macromolecules* **1996**, *29*, 7634–7636; A. Pedicini, R. J. Farris, *Polymer* **2003**, *44*, 6857–6862.
- [163] R. J. O. M. Hoofman, M. P. de Haas, L. D. A. Siebbeles, J. M. Warman, *Nature* **1998**, *392*, 54–56; T.-Q. Nguyen, J. Wu, V. Doan, B. J. Schwartz, S. H. Tolbert, *Science* **2000**, *288*, 652–656.
- [164] N. Kattamuri, C. Sung, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* **2004**, *788*, L8.36.31.

- [165] G. Wulff, A. Sarhan, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 364; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 341.
- [166] D. Kriz, O. Ramstrom, K. Mosbach, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 345A–349A; A. Merkoçi, S. Alegret, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2002**, *22*, 717–725.
- [167] K. Haupt, K. Mosbach, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2495–2504.
- [168] G. M. Murray, O. M. Uy, *Tech. Instrum. Anal. Chem.* **2001**, *23*, 441–465.
- [169] F. L. Dickert, O. Hayden, *Tech. Instrum. Anal. Chem.* **2001**, *23*, 503–525.
- [170] K. Haupt, *Analyst* **2001**, *126*, 747–756.
- [171] A. D. Ellington, J. W. Szostak, *Nature* **1990**, *346*, 818–822; C. Tuerk, L. Gold, *Science* **1990**, *249*, 505–510; A. D. Ellington, J. W. Szostak, *Nature* **1992**, *355*, 850–852.
- [172] T. Hermann, D. J. Patel, *Science* **2000**, *287*, 820–825.
- [173] D. Batra, K. J. Shea, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 434–442.
- [174] J. O. Mahony, K. Nolan, M. R. Smyth, B. Mizaikoff, *Anal. Chim. Acta* **2004**, *534*, 31–39.
- [175] F. Lanza, B. Sellergren, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 59–68.
- [176] M. Ulbricht, M. Belter, U. Langenhangen, F. Schneider, W. Weigel, *Desalination* **2002**, *149*, 293–295.
- [177] T. Takeuchi, D. Fukuma, J. Matsui, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 285–290; F. Lanza, B. Sellergren, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 2092–2096; J. Cederfur, Y. Pei, M. Zihui, M. Kempe, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 67–72; Q.-Z. Zhu, K. Haupt, D. Knopp, R. Niessner, *Anal. Chim. Acta* **2002**, *468*, 217–227.
- [178] M. P. Davies, V. De Biasi, D. Perrett, *Anal. Chim. Acta* **2004**, *504*, 7–14; F. Navarro-Villoslada, B. San Vicente, M. C. Moreno-Bondi, *Anal. Chim. Acta* **2004**, *504*, 149–162.
- [179] I. A. Nicholls, *J. Mol. Recognit.* **1998**, *11*, 79–82; I. A. Nicholls, K. Adbo, H. S. Andersson, P. O. Andersson, J. Ankarloo, J. Hedin-Dahlström, P. Jokela, J. G. Karlsson, L. Olofsson, J. Rosengren, S. Shoravi, J. Svenson, S. Wikman, *Anal. Chim. Acta* **2001**, *435*, 9–18.
- [180] I. Chianella, M. Lotierzo, S. A. Piletsky, I. E. Tothill, B. Chen, K. Karim, A. P. F. Turner, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 1288–1293.
- [181] L. Wu, Y. Li, *J. Mol. Recognit.* **2004**, *17*, 567–574.
- [182] S. A. Piletsky, E. V. Piletska, B. Chen, K. Karim, D. Weston, G. Barrett, P. Lowe, A. P. F. Turner, *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 4381–4385.
- [183] B. Dirion, Z. Cobb, E. Schillinger, L. I. Andersson, B. Sellergren, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15101–15109.
- [184] I. Surugiu, B. Danielsson, L. Ye, K. Mosbach, K. Haupt, *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 487–491.
- [185] K. Haupt, A. Dzgoev, K. Mosbach, *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 628–631.
- [186] S. Kröger, A. P. F. Turner, K. Mosbach, K. Haupt, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 3698–3702; M. Jakusch, M. Janotta, B. Mizaikoff, K. Mosbach, K. Haupt, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 4786–4791.
- [187] A. Jäschke, C. Frauendorf, F. Hausch, *Synlett* **1999**, *6*, 825–833.
- [188] W. James in *Encyclopedia of Analytical Chemistry* (Hrsg.: R. A. Meyers), Wiley, Chichester, **2000**, S. 4848–4871; E. J. Merino, K. M. Weeks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12370–12371.
- [189] K. W. Uphoff, S. D. Bell, A. D. Ellington, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, *6*, 281–288.
- [190] W. Xu, A. D. Ellington, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 7475–7480.
- [191] R. A. Potyrailo, R. C. Conrad, A. D. Ellington, G. M. Hieftje, *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 3419–3425.
- [192] V. Pavlov, Y. Xiao, B. Shlyahovsky, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11768–11769.
- [193] L. Gold, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 13581–13584; D. W. Drolet, L. Moon-McDermott, T. S. Romig, *Nat. Biotechnol.* **1996**, *14*, 1021–1025.
- [194] Q. Yang, I. J. Goldstein, H.-Y. Mei, D. R. Engelke, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 5462–5467.
- [195] J. C. Cox, P. Rudolph, A. D. Ellington, *Biotechnol. Prog.* **1998**, *14*, 845–850; D. W. Drolet, R. D. Jenison, D. E. Smith, D. Pratt, B. J. Hicke, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1999**, *2*, 271–278.
- [196] L. B. McGown, M. J. Joseph, J. B. Pitner, G. P. Vonk, C. P. Linn, *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 663A–668A; M. Famulok, G. Mayer, M. Blind, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 591–599; S. L. Clark, V. T. Remcho, *Electrophoresis* **2002**, *23*, 1335–1340.
- [197] M. N. Stojanovic, D. M. Kolpashchikov, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9266–9270.
- [198] J. G. Bruno, J. L. Kiel, *Biosens. Bioelectron.* **1999**, *14*, 457–464; J. Vivekananda, J. L. Kiel, US Patent 6569630 B1, **2003**.
- [199] J. R. Hesselberth, D. Miller, J. Robertus, A. D. Ellington, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 4937–4942.
- [200] R. Kirby, E. J. Cho, B. Gehrke, T. Bayer, Y. S. Park, D. P. Neikirk, J. T. McDevitt, A. D. Ellington, *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 4066–4075.
- [201] R. D. Jenison, C. Gill, A. Pardi, B. Polisky, *Science* **1994**, *263*, 1425–1429; G. R. Zimmermann, C. L. Wick, T. P. Shields, R. D. Jenison, A. Pardi, *RNA* **2000**, *6*, 659–667; H. Gouda, I. D. Kuntz, D. A. Case, P. A. Kollman, *Biopolymers* **2003**, *68*, 16–34.
- [202] S. D. Jayasena, *Clin. Chem.* **1999**, *45*, 1628–1650.
- [203] M. Rajendran, A. D. Ellington, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2002**, *5*, 263–270.
- [204] M. Lee, D. R. Walt, *Anal. Biochem.* **2000**, *282*, 142–146; J. R. Epstein, D. R. Walt, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 203–214; C. A. Savran, S. M. Knudsen, A. D. Ellington, S. R. Manalis, *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 3194–3198.
- [205] M. Furuki, L. S. Pu, *Thin Solid Films* **1992**, *210/211*, 471–473; A. Hierlemann, A. J. Ricco, K. Bodenhöfer, W. Göpel, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 3022–3035.
- [206] A. W. Snow, W. R. Barger, M. Klusty, H. Wohltjen, N. L. Jarvis, *Langmuir* **1986**, *2*, 513–519.
- [207] D. Kriz, L. I. Andersson, M. Khayyami, B. Danielsson, P.-O. Larsson, K. Mosbach, *Biomimetics* **1995**, *3*, 81–90.
- [208] A.-M. L. Nickel, F. Seker, B. P. Ziemer, A. B. Ellis, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1391–1397; C. I. Lin, A. K. Joseph, C. K. Chang, Y. D. Lee, *J. Chromatogr. A* **2004**, *1027*, 259–262; J. Matsui, K. Akamatsu, S. Nishiguchi, D. Miyoshi, H. Nawafune, K. Tamaki, N. Sugimoto, *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 1310–1315.
- [209] R. C. Bailey, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6767–6774.
- [210] T. Mourey, A. P. Carpenter, S. Siggia, Jr., A. Lane, *Anal. Chem.* **1976**, *48*, 1592–1596; A. Pal, D. L. Stokes, J. P. Alarie, T. Vo-Dinh, *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 3154–3159; T. Vo-Dinh, D. L. Stokes, *Field Anal. Chem. Technol.* **1999**, *3*, 346–356.
- [211] S. Kostrewa, M. Emgenbroich, D. Klockow, G. Wulff, *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204*, 481–487.
- [212] M. Larsson, J. Lu, J. Lindgren, *J. Raman Spectrosc.* **2004**, *35*, 826–834.
- [213] M. A. De Jesús, K. S. Giesfeldt, M. J. Sepaniak, *J. Raman Spectrosc.* **2004**, *35*, 895–904.
- [214] B. E. Baker, N. J. Kline, P. J. Treado, M. J. Natan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8721–8722.
- [215] M. Kahl, E. Voges, S. Kostrewa, C. Viets, W. Hill, *Sens. Actuators B* **1998**, *51*, 285–291.