

Hoch empfindliches und biokompatibles Wiegen in einer resonanten Blattfeder**

Philip Tinnefeld*

Mikroelektromechanische Systeme · Mikrokanäle ·
Resonatoren · Silicium · Wiegen von Biomolekülen

Blattfedern als Messfühler sind eine sich rasch entwickelnde Klasse von Signalwandlern für physikalische, chemische und biologische Sensoren. Im Allgemeinen liefert ein Sensor ein Signal, das im Fall eines chemischen Sensors durch das selektive Binden an ein Zielmolekül ausgelöst wird. Hier wird die Selektivität dadurch erzielt, dass ein Rezeptor auf einer Oberfläche angebunden wird und die Analytmoleküle aus einer Lösung einfängt. Über diesen Erkennungsprozess hinaus benötigt ein Sensor eine Signalumwandlung, d.h. einen bestimmten physikalischen Prozess, der das molekulare Erkennungsereignis in ein leicht auslesbares Ausgangssignal umwandelt. Ein Sensor kann auf unterschiedliche Parameter wie Temperatur, Gewicht oder Konzentration eines chemisch oder biologisch relevanten Moleküls reagieren. In den vergangenen Jahren wurden Blattfedern zu einer Gruppe von Signalwandlern für Anwendungen in all diesen Gebieten entwickelt. Das Erkennungsereignis wird jeweils in mechanische Energie umgewandelt: Der Schlüssel dabei ist, dass unterschiedliche Auslöseimpulse die mechanischen Eigenschaften der Blattfeder-Signalwandler beeinflussen, die dann vergleichbar einfach messbar sind.^[1] Die Bindung eines Analyts an eine selektive Schicht auf einem Blattfeder-Signalwandler kann beispielsweise die Oberflächenspannung verändern, was zu einer Verbiegung der Blattfeder führt. Deshalb werden Blattfedern häufig nur auf einer Seite modifiziert.

Die Verbiegung der Blattfeder kann auf verschiedene Weise ausgelesen werden, z.B. optisch, durch die Änderung eines Piezowiderstands oder durch Kapazitätsmessungen. Da die Auslenkungen beim Binden eines Analyts häufig sehr klein sind, können die Blattfedern alternativ in einem resonanten Modus betrieben werden, der eine höhere Empfindlichkeit ermöglicht. Das Prinzip des resonanten Modus entspricht grundsätzlich dem der Quarzkristallmikrowaage (QCM), die von Sauerbrey vor 50 Jahren eingeführt wurde.^[2] Mikro- und nanomechanische Resonatoren können als

schwach gedämpfte mechanische Oszillatoren behandelt und in vereinfachter Form mit dem Hookeschen Gesetz beschrieben werden. Sowohl die Federkonstante k als auch die effektive Masse m^* bestimmen die mechanische Resonanzfrequenz ν der Blattfeder, die durch Hinzufügen einer Masse Δm modifiziert wird. Massenänderungen des Resonators führen zur Veränderung der Resonanzfrequenz ν [Gl. (1)].

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m^* + \alpha\Delta m}} \quad (1)$$

α ist hier eine numerische Konstante, die vom Ort der zugefügten Masse abhängt (z.B. $\alpha=0.24$ für Massen an der Spitze rechteckiger Blattfedern).^[1] Diese einfache Gleichung wird häufig als Startpunkt genutzt, um die Massenempfindlichkeit resonanter Blattfegersensoren abzuschätzen, und sie zeigt, dass diese Größe insbesondere durch das Verhältnis der Massenänderung zur insgesamt schwingenden Masse bestimmt wird. Entsprechend korreliert die Empfindlichkeit des resonanten Modus mit dem Gewicht der Blattfeder: Je leichter der Resonator, umso größer ist die relative Massenänderung und somit die Empfindlichkeit. Dies erklärt auch, warum die gegenwärtige Entwicklung dieser auf der Massenträgheit beruhenden Methode direkt mit der Miniaturisierung von Massensensoren durch Mikro- und Nanofabrikation verbunden ist.^[1,3-5] Durch Mikrofabrikation hergestellte Resonatoren sind häufig Blattfedern, die durch elektrostatische Kräfte, photothermisch oder mithilfe von Piezowiderständen in Schwingung versetzt werden.

Die Entwicklung selbstaussender nanoelektronomechanischer Blattfedern führte zu neuen Sensoren mit einer verbesserten Empfindlichkeit, die eine Massenauflösung bis 7 zg erreichen (Zeptogramm, $1 \text{ zg} = 10^{-21} \text{ g}$).^[6] Dies entspricht der Masse eines 4-kDa-Moleküls, und Wiegeprozesse mit 1-Da-Auflösung werden voraussichtlich in den nächsten Jahren möglich werden.^[6] Diese Forschungsrichtung zielt darauf ab, das auf Massenträgheit beruhende Wiegen zu einer Form der Massenspektrometrie mit enormem dynamischem Messbereich auszubauen.

Ein weiteres Gebiet sind Anwendungen in den Lebenswissenschaften. Es gibt in so unterschiedlichen Disziplinen wie der Systembiologie, der pharmazeutischen Forschung, der medizinischen Diagnostik oder der Umweltanalytik einen immensen Bedarf an integrierten Detektionssystemen für Biomoleküle und ihre Wechselwirkungen. Entscheidend für die

[*] Prof. Dr. P. Tinnefeld

Angewandte Physik – Biophysik, Ludwig-Maximilians-Universität
Amalienstraße 54, 80799 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-2050
E-Mail: philip.tinnefeld@lmu.de

[**] Der Autor dankt M. Heilemann, M. Sauer und H. E. Gaub für Korrekturen und der Nanosystems Initiative Munich (NIM) für finanzielle Unterstützung.

Kombination des resonanten Wiegens mit der Detektion von Biomolekülen ist, dass es gelingt, die Blattfeder mit den Bedingungen einer Biomolekülanalyse kompatibel zu machen, denn das Wiegen durch mechanische Resonatoren verliert in Flüssigkeiten seine Empfindlichkeit. Dies hat zwei Ursachen: Zunächst wird die Schwingung der Blattfeder in Flüssigkeiten stark gedämpft, sodass der Gütefaktor (Q-Faktor) reduziert ist. Der Q-Faktor beschreibt die Geschwindigkeit der Energieabgabe bezogen auf die Schwingungsfrequenz, oder, in anderen Worten, die Schärfe der Resonanzspitze. Zweitens erhöht die Flüssigkeit die effektive Masse der Blattfeder, da jene durch die schwingende Blattfeder mitbewegt werden muss. Verschiedene Ansätze wurden vorgestellt, um diese Probleme mit resonanten Blattfedern zu überwinden. Der Q-Faktor wird z.B. durch das Einbringen der Blattfeder in eine verstärkende Rückkopplungsschleife erhöht.^[7] Die Empfindlichkeit bleibt dennoch hinter der von Messungen in Gasatmosphäre oder im Vakuum zurück. Alternativ kann die Probenvorbereitung von der Messung getrennt werden, indem die Messung nach Aufbringen der Probe auf die Blattfeder und Trocknen im Vakuum durchgeführt wird. Diese Eintauchmethode („dip and dry“) wurde genutzt, um einzelne Viruspartikel zu wiegen.^[8,9] Sicherlich können in Modellexperimenten Kontaminationen und unspezifische Rückstände eingeschränkt werden, aber dieser Ansatz wird sich wohl nicht als Standardmethode durchsetzen, und er eignet sich auch nicht für Echtzeitmessungen.

Kürzlich präsentierten Manalis und Mitarbeiter eine neuartige Blattfeder, die mehrere Probleme des resonanten Wiegens durch einen einzigen Trick überwindet: Die Flüssigkeit mit den zu wiegenden Analyten wird in die Blattfeder geleitet. Dieser freischwebende Mikrofluidkanal schwingt dann als rezonante Blattfeder im Vakuum.^[10] Abbildung 1 zeigt schematisch den freischwebenden Mikrokanalresonator (suspended microchannel resonator, SMR). Der Ausleger maß $200 \times 33 \times 7 \mu\text{m}^3$ (Länge × Breite × Höhe) und beherbergte einen $3 \times 8 \mu\text{m}^2$ -Kanal (Höhe × Breite).

Der Erfolg dieses Ansatzes beruht darauf, dass die Flüssigkeit in der Blattfeder keinen messbaren Effekt auf den Q-Faktor des Resonators hat. Während die Resonanzfrequenz sich im Vergleich zum hohlen Resonator verschiebt – wie nach Gleichung (1) bei einer Änderung der schwingenden Masse erwartet – hat der mit Flüssigkeit gefüllte Resonator

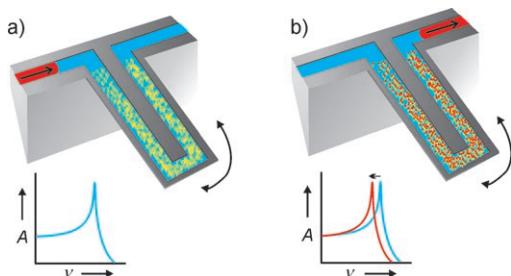


Abbildung 1. Wiegen in freischwebenden Mikrokanalresonatoren (suspended microchannel resonators, SMRs). a) Der Mikrokanalresonator wandelt eine Massenänderung in eine Änderung der Resonanzfrequenz um. b) Nach Binden des Analyts (z. B. eines Antigens, rot) an die immobilisierten Antikörper (gelb), ist die Resonanzfrequenz verschoben. A = Amplitude, ν = Schwingungsfrequenz.

einen identischen und sehr hohen Q-Faktor von ungefähr 15 000. Blattfedern in Luft haben zum Vergleich Q-Faktoren zwischen 10 und 1000 und in Flüssigkeiten sind Q-Faktoren selten größer als 10. SMRs können folglich die Massenauflösung um Größenordnungen verbessern. Bei der Fertigung der SMRs war es eine besondere Herausforderung, die Blattfedern mit den Mikrokanälen direkt während der Fertigung auf dem Chip im Vakuum luftdicht zu verpacken. Dieser Prozess stellt eine kostengünstige Serienproduktion kompakter, tragbarer Bauteile in Aussicht, wobei ein evakuierter Probenraum auf dem Chip mitgeliefert wird. Die eingebetteten Kanäle werden durch Zusammenfügen von Siliciumbauteilen mit nachfolgender Waferdünnung und Trockenätzung gefertigt. Es resultieren Kanalwände mit 2–3 μm Dicke und eine 3 μm starke Flüssigkeitsschicht. Anschließend werden die evakuierten freischwebenden Silicium-Mikrokanäle durch Abdecken mit Pyrexglas im Vakuum fertiggestellt. Eine „Getter“-Schicht stellt die Stabilität des Vakuums sicher. Die Blattfeder wird durch eine elektrostatische Anregung über Elektroden angetrieben, die für eine minimale Störempfindlichkeit innerhalb des evakuierten Hohlraums platziert sind. Die Frequenzantwort des SMR wird optisch detektiert, d.h. die Schwingungsamplitude wird mithilfe eines Lasers und eines Positionsdetektors ausgelesen.

Die hohe Empfindlichkeit derartiger rezonanter Massensensoren wird in einem klassischen Assayformat demonstriert.^[10] Die Veränderungen der Resonanzfrequenz durch die Akkumulation der Moleküle im Chip während der Vorbereitung sind in Abbildung 2a dargestellt. Zunächst wird biotinmarkiertes Poly-L-lysin an die gereinigten Kanalwände adsorbiert, anschließend werden biotinylierte Antikörper über eine Schicht von Neutravidinmolekülen mit der Oberfläche verknüpft. An den so vorbereiteten Kanalwänden können Analytmoleküle aus einer Lösung akkumulieren, was durch eine Resonanzfrequenzverschiebung sichtbar wird. Dies wird beispielhaft demonstriert durch die Detektion unterschiedlicher Konzentrationen von Ziege-anti-Maus-Immunglobulin-γ(IgG)-Molekülen, die an Anti-Ziege-IgG-Antikörper binden (Abbildung 2b). In dieser Konfiguration liegt die erwartete Detektionsgrenze mit einem 30-kDa-Analyt und einer Dissoziationskonstante von 1 nm bei 1 pm. Ist die Masse gleichmäßig an der inneren Oberfläche verteilt, kann 1 fg totaler Masse mit einer theoretischen Grenze bis 1 ag aufgelöst werden. Die untere Grenze ist hierbei durch das thermomechanische Grundrauschen festgelegt. Im Vergleich dazu weisen alternative Wägemethoden wie die Quarzkristallmikrowaage, die Oberflächenplasmonenresonanz-Spektroskopie oder auf gewöhnlichen Blattfedern beruhende Verfahren, eine um wenigstens drei Größenordnungen geringere Empfindlichkeit für die detektierbare Gesamtmasse auf. Darüber hinaus wird die auf die Sensorfläche bezogene Massenempfindlichkeit, die ein Maß für die Konzentrationsempfindlichkeit bei unbegrenztem Zielmolekülreservoir ist, ebenfalls um ein Mehrfaches verbessert.

Beim Vergleich der SMR-Methode mit anderen massenasierten Methoden sowie mit gebräuchlichen Assayformaten^[5,11] ist die markierungsfreie Detektion in diagnostischen Assays ein Kernpunkt. Ein Problem heutiger Assayformate besteht darin, dass die empfindlichsten Detektions-

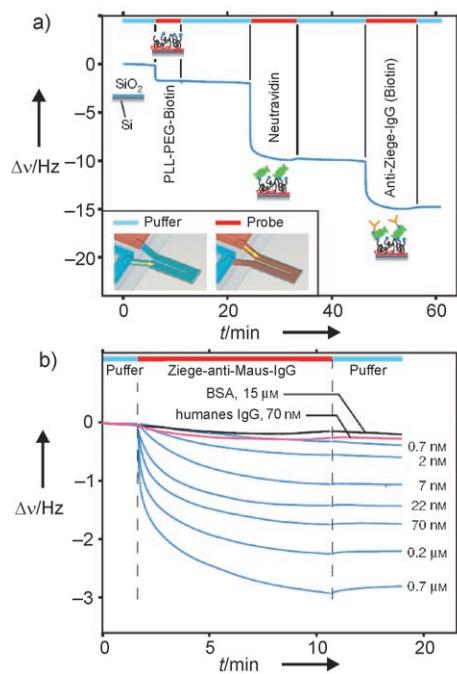


Abbildung 2. Echtzeitanalyse von Bindungsprozessen in den Mikrokanälen. a) Direkte Verfolgung der Blattfederpräparation. Jeder Präparationsschritt vergrößert die Masse des Kanals und verschiebt so die Resonanzfrequenz. Zur Immobilisierung der Antikörper wird zunächst Poly-L-lysin (PLL), das mit Poly(ethylenglycol) (PEG)-Biotin versehen ist, elektrostatisch adsorbiert. Anschließend wird eine Neutravidin-Schicht angelagert, an der die biotinylierten Ziege-anti-Maus-IgG-Antikörper binden. b) Die Änderung der Resonanzfrequenz nach der Injektion verschiedener Konzentrationen von Ziege-anti-Maus-IgG zeigt den Bindungsprozess in Echtzeit. BSA = Rinderserumalbumin. (Abbildung angepasst aus Lit. [10] mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd., Copyright 2007.)

methoden eine Markierung mit fluoreszierenden oder radioaktiven Markern voraussetzen. Beide Arten der Detektion benötigen eine mehrstufige Probenpräparation und vergleichsweise große Volumina. Über diese Detektionsarten hinaus entwickeln sich neue, markierungsfreie Methoden, unter denen die Oberflächenplasmonenresonanz-Spektroskopie am weitesten entwickelt ist. Kommerziell verfügbare Oberflächenplasmonenresonanz-Sensoren, wie auch Quarzkristallmikrowaagen, nutzen intrinsische Moleküleigenschaften zur direkten Detektion der Bindung an die Oberfläche, sodass keine chemische Modifikation mehr erforderlich ist. Beide Methoden sind aber erheblich weniger empfindlich als Fluoreszenzmethoden, sie benötigen große Probenvolumina und sind nicht einfach ohne Empfindlichkeitsverlust skalierbar, was sowohl die Größe einzelner Tests als auch eine mögliche Parallelisierung betrifft. Entsprechend ist der Nutzen für biologische Anwendungen oft begrenzt. Von SMRs wird eine ähnliche Konzentrationsempfindlichkeit erwartet wie bei anderen gebräuchlichen Diagnosemethoden wie ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), diese hängt allerdings stark von dem jeweiligen System ab, z.B. von der Masse der Reagentien und Analytmoleküle. Ein weiterer Vorteil von SMRs ist das hohe Oberfläche-Volumen-Verhältnis, das einen sehr effizienten Analyteinfang sicherstellt.

Ferner weisen SMR-Systeme einige interessante Unterschiede zu Systemen auf, bei denen die Probenmasse auf einer Blattfeder im Vakuum gemessen wird. Zunächst fällt auf, dass beim SMR nicht direkt die Masse der Probenmoleküle gemessen wird, sondern die Änderung der Resonanzfrequenz infolge einer Massenänderung. Die Massenänderung wird durch Teilchen verursacht, die durch den Kanal strömen oder an dessen Wände binden und dabei das entsprechende Volumen an Lösungsmittelmolekülen verdrängen. Im Fall von Biomolekülen schränkt dies die Empfindlichkeit nicht stark ein, da beispielsweise Proteine mit $1.3\text{--}1.4 \text{ g cm}^{-3}$ eine deutlich höhere Dichte haben als übliche Puffer (ca. 1 g cm^{-3}). Die beobachtete Änderung der Dichte kann sogar genutzt werden, um die Größe von Nano- und Mikropartikeln durch Messungen in zwei unterschiedlichen Lösungsmitteln zu bestimmen. Zusätzlich ist der SMR-Aufbau mit Mikrofluidiksystemen kompatibel. Wie mikrofluidische Bauteile arbeitet auch der SMR mit kleinen Lösungsmittelvolumina, deren Flussgeschwindigkeiten präzise einstellbar sein müssen. Dabei reichen kleinste Probenvolumina aus. Burg et al. kombinierten automatische Probennahmer mit druckkontrollierten Flüssigkeitsreservoirn, um den Druckunterschied zwischen den Eingangs- und Ausgangssystemen aufrechtzuerhalten.^[10]

Über die beeindruckende Wägeempfindlichkeit hinaus kann die SMR-Methode in einem weiteren einzigartigen Operationsmodus betrieben werden. So können Teilchen gewogen werden, während sie durch den SMR strömen. Partikel, die durch den SMR fließen, ohne an dessen Oberflächen zu binden, führen zu einem Signal, das von der Position des Partikels im Kanal abhängt (Abbildung 3). Wenn sich ein Partikel der Spitze des SMR nähert, verursacht es eine steigende Änderung der Resonanzfrequenz, die nach der Passage des Scheitelpunkts wieder kleiner wird. Der exakte Massenüberschuss des Teilchens kann anhand der maximalen Frequenzverschiebung, die bei der Passage der Spitze gemessen wird, quantifiziert werden. Dieser Durchflussmodus wird am Beispiel der Bestimmung der Masse einzelner Gold-

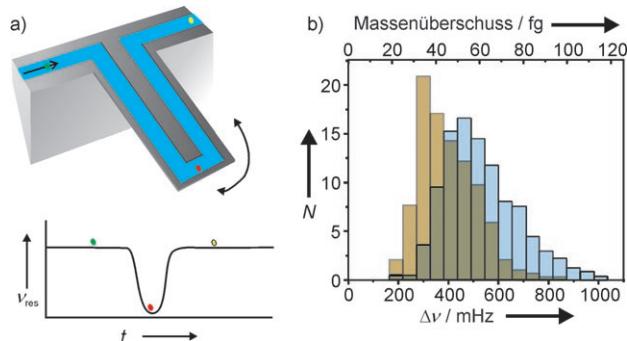


Abbildung 3. a) Beim Betrieb freischwebender Mikrokanalresonatoren im „Durchflussmodus“ hängt die Resonanzfrequenz von der Position des Teilchens im Kanal ab. Die Resonanzfrequenzverschiebungen beim Passieren der grünen, roten und gelben Punkte sind unten in Form eines t - v_{res} -Diagramms aufgetragen. Die Teilchenmasse wird anhand der größten Frequenzverschiebung bestimmt, die dann gemessen wird, wenn das Teilchen den Scheitelpunkt des Mikrokanals erreicht. b) Die Massen von *E. coli* (braun) und *B. subtilis* (blau) in Puffer wurden im Durchflussmodus gemessen, wobei ein Bakterium nach dem anderen den Resonator passierte. (Abbildung angepasst aus Lit. [10] mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd., Copyright 2007.)

Nanopartikel (100 nm Durchmesser) und Polystyrol-Mikropartikel (1.1 µm Durchmesser) demonstriert. Niedrige Konzentrationen sorgen dafür, dass sich zu jedem Zeitpunkt höchstens ein Teilchen im SMR befindet, und durch stark reduzierte Durchflusgeschwindigkeiten wird das benötigte Auflösungsvermögen erzielt. Der größte Fehler dieses Modus wird durch die unterschiedlichen Wege induziert, die ein Teilchen in den 3 µm breiten Kanälen nehmen kann. Teilchen, die den Scheitelpunkt an der Außenseite des Kanals passieren, verursachen eine um 8 % größere Frequenzverschiebung als Teilchen, die sich entlang der Innenseite des Kanals bewegen. Entsprechend sind die Größenverteilungen mit der Verbreiterung durch die unterschiedlichen Wege der Teilchen gefaltet, sodass Populationen noch nicht präzise charakterisiert werden können. Da nicht alle möglichen Wege zwingend zu gleichen Teilen genutzt werden, ist eine einfache Entfaltung möglicherweise ungenau, aber das Anpassen der Kanäle für spezifische Aufgaben oder ein hydrodynamisches Fokussieren könnten die Genauigkeit dieses Messmodus verbessern.

Nichtsdestotrotz stellt diese Wägemethode, bei der die Teilchen einzeln beim Durchfließen des Kanals vermessen werden, einen grundsätzlich neuen Ansatz dar, der in vielerlei Hinsicht der optischen Detektion in der Chromatographie oder der Zytometrie ähnelt. Diese Ähnlichkeit ist es auch, die zu neuen Anwendungen führen kann, z.B. zur massenbasierten Zytometrie mit der Möglichkeit, einzelne Zellen oder Teilchen zu identifizieren und zu zählen. Dass dies prinzipiell möglich ist, haben Burg et al. bereits bewiesen: Sie wogen einzelne *E.-coli*- und *Bacillus-subtilis*-Bakterien und erhielten breite Verteilungen mit Schwerpunkten der hinzugefügten Masse bei (110 ± 30) fg bzw. (150 ± 40) fg (Abbildung 3b).^[10] Während diese Art des Wiegen offensichtlich empfindlich genug ist, um einzelne Zellen zu charakterisieren, könnte man anzweifeln, ob es für die Zellsortierung oder andere Zytometrieanwendungen überhaupt notwendig ist, Zellen zu wiegen. Ist nicht die Masse einer Zelle eher durch ihr Wachstum und das Stadium im Zellzyklus bestimmt als durch ihre Spezies? Bei Fluoreszenzverfahren wird die Selektivität durch Markierung bindender Moleküle mit einem Fluoreszenzfarbstoff erzielt, sodass Detektion und Selektivität separate Ursachen haben. Ein analoges Markierungsverfahren könnte auch für die massenbasierte Signalumwandlung, z.B. für die Zytometrie, entwickelt werden. An die Stelle des Fluoreszenzmarkers trate hier ein „schweres“ Nanopartikel. Mit selektiven Antikörpern markierte Nanoteilchen würden dann helfen, interessierende Zellen von anderen Zellen in einer (Blut-)Probe zu unterscheiden. Obwohl der Ansatz durch den Einsatz einer Markierung einiges von seiner ursprünglichen Eleganz einbüßt, ist es durchaus vorstellbar, dass die Detektion in tragbaren Einwegchips immer noch kostengünstiger ist als die gegenwärtigen optischen Methoden und helfen kann, zytometrische Diagnoseverfahren weiter zu verbreiten. Der niedrige Durchsatz von SMR im Vergleich zur fluoreszenzaktivierten Zellsortierung (FACS) könnte durch die Parallelisierung in Blattfederalordnungen kompensiert werden.

Die Arbeit von Manalis und Mitarbeitern stellt die bis dato genaueste Methode zur Massenbestimmung unter biologischen Bedingungen vor. Sie kombiniert hoch empfindli-

ches Wiegen mit Mikrofluidik und Biomolekülanalytik. Insbesondere die Mikrofluidik kann von einer neuen Sensor-technologie profitieren. Trotz ihres Potenzials, viele Gebiete nachhaltig zu beeinflussen, ist die Mikrofluidik kaum in Routineanwendungen vorgedrungen, da es Schwierigkeiten bereitet, Mikrofluidikbauteile zu integrieren. Dieses Problem betrifft insbesondere die Probenhandhabung sowie das Detektionssystem.^[12] Die in Blattfedern eingebetteten Kanäle können dagegen direkt in Mikrofluidikkreisläufe integriert werden, und die Detektion gelingt direkt auf dem Chip. Zukünftige SMR-Bauteile werden für die jeweilige Anwendung abgestimmt sein: In größeren Kanälen können bestimmte eukaryotische Zellen beim Durchfluss gezählt werden. Dieser Ansatz sollte zu billigeren Zellzählern führen, die etwa für das Zählen der CD4-Zellen bei AIDS-Tests benötigt werden. Kleinere Kanäle, dünnere Wände und verfeinerte Kanalformen werden andererseits die Empfindlichkeit weiter erhöhen oder den Fehler im Durchflussmodus reduzieren, der mit unterschiedlichen Flusswegen der Teilchen zusammenhängt. Ein weiteres Ziel bei der SMR-Entwicklung könnte es sein, das optische Auslesen zu vermeiden, das den Einsatz tragbarer Systeme außerhalb des Labors noch erschwert. Die selbstauslesende Detektion auf der Basis von Piezowiderständen kommt diesbezüglich als Alternative in Betracht.^[3]

Trotz vieler offener Fragen stellt die Arbeit von Manalis und Mitarbeitern einen Meilenstein dar, auch wenn eine echte Anwendung noch nicht präsentiert wurde. Beispielsweise ist es schwierig, die Selektivität des Wiegen zu beurteilen, wenn die Massen der zu unterscheidenden Objekte bisher unter den relevanten Bedingungen noch gar nicht bestimmt wurden. Jetzt kann untersucht werden, wie sich die Massendichte während des Zellzyklus wandelt, indem eine einzelne Zelle am Scheitelpunkt eines SMR festgehalten und dort über einen längeren Zeitraum beobachtet wird. So gesehen stellt die Entwicklung des freischwebenden Mikrokanalresonators eine wissenschaftliche Leistung dar, die bald zu einem technologischen Erfolg mit ökonomischer Bedeutung werden könnte.

Online veröffentlicht am 28. September 2007

- [1] N. V. Lavrik, M. J. Sepaniak, P. G. Datskos, *Rev. Sci. Instrum.* **2004**, 75, 2229.
- [2] G. Sauerbrey, *Angew. Chem.* **1957**, 69, 761.
- [3] M. Li, H. X. Tang, M. L. Roukes, *Nat. Nanotechnol.* **2007**, 2, 114.
- [4] R. Lucklum, P. Hauptmann, *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, 384, 667.
- [5] T. P. Burg, A. R. Mirza, N. Milovic, C. H. Tsau, G. A. Popescu, J. S. Foster, S. R. Manalis, *J. Microelectromech. Syst.* **2006**, 15, 1466.
- [6] Y. T. Yang, C. Callegari, X. L. Feng, K. L. Ekinci, M. L. Roukes, *Nano Lett.* **2006**, 6, 583.
- [7] A. Mehta, S. Cherian, D. Hedden, T. Thundat, *Appl. Phys. Lett.* **2001**, 78, 1637.
- [8] B. Ilic, Y. Yang, H. G. Craighead, *Appl. Phys. Lett.* **2004**, 85, 2604.
- [9] A. Gupta, D. Akin, R. Bashir, *Appl. Phys. Lett.* **2004**, 84, 1976.
- [10] T. P. Burg, M. Godin, S. M. Knudsen, W. Shen, G. Carlson, J. S. Foster, K. Babcock, S. R. Manalis, *Nature* **2007**, 446, 1066.
- [11] T. P. Burg, S. R. Manalis, *Appl. Phys. Lett.* **2003**, 83, 2698.
- [12] G. M. Whitesides, *Nature* **2006**, 442, 368.