

Sonden, Sensoren, Marker: Warum der langsame Fortschritt?

Otto S. Wolfbeis*



Otto S. Wolfbeis
Professor Emeritus
für analytische und
Grenzflächenchemie
Universität Regensburg

Dieses Editorial wirft einen kritischen Blick auf die jüngsten Fortschritte bei Sensoren, Markern und molekularen Sonden. Der Mangel an echten Sensoren ist offensichtlich, und man mag sich fragen, warum es immer noch so wenige Sensoren gibt, die eine *kontinuierliche* Verfolgung zumindest der wichtigsten Parameter im Gesundheitswesen oder im Umweltbereich ermöglichen.

Sensoren

Die Allgegenwart von Sensoren wird oft übersehen. Sie schalten Straßenbeleuchtungen, steuern Klimaanlagen und Kühlgeräte, messen den Ladezustand von Milliarden von Akkumulatoren, verfolgen die Konzentration von Ozon in der Stratosphäre und generieren die Billionen von Daten (z.B. über Feuchtigkeit, Druck und Temperatur), die verlässliche(?) Wettervoraussagen ermöglichen. Ein typisches deutsches Auto enthält mehr als hundert Sensoren, von denen etwa 95 % physikalische Größen messen, z.B. Temperatur, Druck, Position, Drehmoment oder Füllstand. Der Marktanteil chemischer Sensoren ist insgesamt geringer, sofern man nicht Schwangerschaftstests und Sensoren für Blutzucker einbezieht.

Nach der Cambridge-Definition sind chemische Sensoren, in Analogie zu Sensoren für physikalische Größen, definiert als *miniaturisierte analytische Geräte, die Informationen über spezifische Ionen und Verbindungen in kom-*

plexen Proben in Echtzeit und online liefern. Sensoren sind somit viel(!) mehr als bloß ein chemisches Molekül. Sensoren müssen zudem von Detektoren unterschieden werden, wie sie z.B. in Trenntechniken eingesetzt werden, um beispielsweise elektrische oder thermische Leitfähigkeit, Dichte, Absorbanz, Fluoreszenz oder Brechungsindex zu bestimmen. Detektoren sind nicht in der Lage, eine chemische Spezies spezifisch zu erkennen.

Die meisten chemischen Sensoren und Biosensoren basieren auf elektrochemischen Messmethoden. Die (potentiometrische) pH-Elektrode und die (konduktometrische) Lambda-Sonde (für Sauerstoff) in Autos bilden wahr-

Warum haben wir so wenige echte Sensoren?

scheinlich die größte Einzelklasse chemischer Sensoren. Unter den Biosensoren bildet der Ferrocen-basierte und milliardenfach hergestellte amperometrische Glucosebiosensor mit Abstand die größte Gruppe. Doch: Mit Ausnahme der fluoreszenzoptischen Sauerstoffsensoren und der Glucosebiosensoren auf der Grundlage der direkten Enzymverdrahtung ist nur wenig wirklicher Fortschritt auf diesem Gebiet zu erkennen. Die meisten Forschungsergebnisse bleiben akademischer Natur. Das wäre akzeptabel, würden manche Autoren nicht ankündigen, schon die nächste Generation von anwendbaren (Bio)sensoren in Händen zu haben.

Forscher, die meinen, einen neuen Sensor entwickelt zu haben, sollten sich

drei Fragen stellen: 1) Wird er in dieser Form ein Monitoring der chemischen Größe z.B. im Blutkreislauf, im Grundwasser oder in einem Reaktionskessel über die Zeit ermöglichen? 2) Wird er bis zu zwölf Stunden kontinuierlich einsetzbar sein, wenn er für medizinische Operationen gedacht ist, bis zu zwei Wochen bei Anwendungen in Bioreaktoren und in der Meeresforschung und bis zu fünf Jahre bei einem Einsatz in Automobilen? 3) Wird er ebenso reversibel ansprechen wie Sensoren für Temperatur, Sauerstoff oder pH-Wert?

Die Welt der chemischen Sensorik war bis zum Jahr 1997 in Ordnung. Damals erschien das Buch *Sensors for Ion and Molecular Recognition*, herausgegeben von Desvergne und Czarnik. In ihm wurden bis dahin bestehende Definitionen ignoriert und neue Definitionen für Sensoren aus organisch-chemischer Sicht eingeführt. Optische (molekulare) Sonden wurden so zu „Sensoren“. Sensorforscher waren überrascht, und kurz danach begannen einige Autoren sogar, neue analytische Verfahren als sensorische Methoden zu bezeichnen. In der Folgezeit erschienen zunehmend Arbeiten, in denen molekulare Sonden als Sensoren bezeichnet wurden, viele davon in exzellenten Zeitschriften. Aber spätestens beim Besuch einer der vielen Sensormessen wird deutlich, dass der Versuch, ein Molekül als „Sensor“ zu verkaufen, schnell an Grenzen stößt.

Angesichts dieser Explosion in der „Sensor“forschung muss man sich fragen, warum es so wenige Sensoren gibt, die eine kontinuierliche Überwachung

[*] Prof. O. S. Wolfbeis
Institut für Analytische Chemie,
Chemo- und Biosensoren
Universität Regensburg
93040 Regensburg (Deutschland)
E-Mail: otto.wolfbeis@ur.de

zumindest der wichtigsten Messgrößen im Gesundheitswesen und in der Umwelt ermöglichen. Warum gibt es noch keine Sensoren zur kontinuierlichen Erfassung von Hg^{II} und anderen Schadstoffen im Grundwasser oder von Glucose im Blut von Diabetikern, zumindest über einen Monat?

In zahlreichen Diskussionen über dieses Thema musste ich feststellen, dass in den Augen vieler – vor allem präparativ arbeitender – Chemiker die Entwicklung eines neuen Sensormoleküls die größte aller Künste ist. Der Rest der Sensorik ist „nur“ Polymerchemie oder Ingenieurskunst. Dies ist eine unglaubliche Fehleinschätzung und zeugt von beträchtlicher Überheblichkeit. Immerhin haben es die meisten (molekularen) Sonden nie geschafft, zum Sensor zu werden. Wenn es nur eine Frage der Technik ist, warum haben wir dann so wenige echte Sensoren?

Molekulare Sonden (Indikatoren)

Alternative Bezeichnungen sind Sonden, molekulare Sensoren, Sensoren oder (molekulare) Schalter. Anders als Marker sollen sie auf bestimmte Be-

Keine einzige optische Sonde ist bislang vollkommen spezifisch

dingungen oder Spezies in ihrer Umgebung reagieren, z.B. auf den pH-Wert, auf Ca^{II} -Ionen, H_2O_2 oder Thiole. Die meisten Sonden sind optischer Natur. Man kennt reversible und irreversible Sonden. Reversible Indikatoren haben große Bedeutung erlangt, weil nur sie Beobachtungen in der lebenden Zelle ermöglichen. Irreversible Sonden sind hingegen für eine kontinuierliche Verfolgung nicht geeignet, da die Signaländerungen nur in eine Richtung erfolgen.

Trotz jahrzehntelanger Forschung ist immer noch keine wirklich spezifische (optische) Sonde bekannt. Selbst die einfachsten pH-Indikatoren werden durch die Ionenstärke beeinflusst, alle Ionensonden durch den pH-Wert und alle molekularen Sonden durch die

Temperatur. Für leicht nachzuweisende Spezies wie H^+ , Hg^{II} , Fluorid, Cyanid oder H_2O_2 gibt es bereits mehr Sonden, als man wahrscheinlich braucht, aber alle mit nur begrenzter Selektivität und oft mit Nachweisgrenzen größer 1 ppm. Selektivität wird oft behauptet, aber der Umstand ignoriert, dass nur schwach interferierende Spezies wie Fe^{III} oder Ca^{II} in mehr als dem 1000-fachen Überschuss vorhanden sein können.

Marker

Marker, auch Labels oder Derivatisierungsreagentien genannt, dienen lediglich dazu, eine Spezies, meist ein Biomolekül, nachweisbar zu machen. Marker sind keine Indikatoren und sollen es auch nicht sein. Die gängigsten Unterklassen sind die Radiomarker (histo-risch die ältesten) und die Fluoreszenzmarker (am verbreitetsten), während elektrochemische, chemilumineszierende und Spin- oder Massenmarker weniger häufig sind.

Fluoreszenzmarker haben trotz des Umstands, dass sie ausbleichen können, große Bedeutung erlangt, weil 1) viele von ihnen kommerziell verfügbar sind, 2) Fluorometer inzwischen Routinegeräte sind, 3) ihre Verwendung nicht durch gesetzliche Vorgaben eingeschränkt wird, 4) Bildgebung mithilfe von Fluoreszenz sehr an Bedeutung gewonnen hat, 5) Marker in der Nanoskopie unverzichtbar sind und 6) sie in allen kommerziellen Geräten für Gen-Tests eingesetzt werden. Neben den klassischen (organischen) Markerfarbstoffen werden zunehmend und sehr erfolgreich auch fluoreszierende Proteine und (bio)konjugierbare fluoreszierende Nanopartikel eingesetzt. Anders als Sonden sollen diese Marker gegenüber ihrer Mikroumgebung vollständig inert sein.

Neben den Radio- und Fluoreszenzmarkern haben elektrochemilumineszierende Marker in letzter Zeit erhebliches Interesse und kommerzielle Anwendungen erfahren. Daneben spielen auch gut nachweisbare Komplexe etwa von Rhodium oder Eisen oder Marker mit Elementen mit signifikantem Isotopenmuster eine gewisse Rolle. In der Chromatographie und der Kapillar-

elektrophorese bezeichnet man Marker meist als Derivatisierungsreagentien.

Ein Blick in die Zukunft

Gegenwärtige Forschungsaktivitäten konzentrieren sich auf die Entwicklung von Markern mit hoher Spezifität (z.B. für bestimmte Moleküle, funktionelle Gruppen oder Sequenzen in Genen oder Proteinen), mit hoher Farbreinheit (d.h. mit schmalen Banden, was das Multiplexing erleichtert) und Helligkeit. Die (Bio)konjugation von Nanopartikeln muss besser steuerbar werden, und langzeitstabile Marker für Anwendungen in der Authentifizierung und Identifizierung werden dringend gesucht. Im Bereich der Sondenentwicklung sind Selektivität, Langwelligkeit und Helligkeit bestimmende Themen.

Chemische Sensoren wiederum müssen noch kleiner, anwenderfreundlicher, verlässlicher und langlebiger werden, wobei gelegentlich operative Lebenszeiten bis zu 5 Jahren im Raum stehen. Ein weiterer Trend geht zu elektrisch autarken Sensoren, die man z.B. mit Minibatterien, Kraftstoffzellen oder triboelektrischen Nanogeneratoren betreiben kann.

Dringend benötigt wird ein Glucose-sensor mit einer Lebenszeit von zumindest einem Monat. Er ist eine wirkliche gesellschaftliche Herausforderung, aber (akademische) Forscher scheinen weniger anspruchsvolle Themen wie weitere Sonden für Cu^{II} oder Hg^{II} zu bevorzugen. All die optimistischen Voraussagen über eine mögliche Boronsäure-ge-stützte Sensorchemie zum Nachweis von Glucose beispielsweise sind bislang nicht eingetreten, und nahezu alle „Sensoren“, die für Umweltgifte, Explosivstoffe oder terroristische Wirkstoffe einschließlich Bakterien beschrieben worden sind, werden bis heute nicht verwendet. Hier ist die Massenspektrometrie trotz ihrer Einschränkungen hinsichtlich Größe und Kosten immer noch die Methode der Wahl. Chemische Sensoren werden sich in Zukunft auch in Mobiltelefonen, Computern und sogar Drohnen finden, und Nanosensoren und Sensorarrays werden wohl bald eine viel größere Rolle spielen.