

Max-Planck-Institut für Biochemie
Abteilung Membran- und Neurophysik

**Detektion von Aktionspotentialen einzelner Säugetierneurone
mit rauscharmen Feldeffekttransistoren
nahe der thermodynamischen Meßgrenze**

Moritz Völker

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Physik der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Roland Netz
Prüfer der Dissertation: 1. Hon.-Prof. Dr. Peter Fromherz
2. Univ.-Prof. Dr. Matthias Rief

Die Dissertation wurde am 14.7.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Physik am 17.8.2005 angenommen.

Zusammenfassung

Nervensysteme basieren auf der Zusammenarbeit zahlreicher Nervenzellen. Um ihre Arbeitsweise aufklären zu können, benötigt man eine Methode, die es erlaubt, die Aktivität einer großen Zahl von Nervenzellen auf der Ebene einzelner Zellen zu beobachten.

In der vorliegenden Arbeit wurden hierfür geeignete Sensoren entwickelt. Mit rauscharmen Elektrolyt-Oxid-Silizium-Feldeffekttransistoren (EOS-FETs) konnten die beim Feuern von Säugetierneuronen entstehenden sehr kleinen extrazellulären Spannungen detektiert werden.

Ausgehend von den Skalierungsgesetzen der Zell-Transistor-Kopplung und der Rauschmechanismen wurde eine optimale Sensorgröße abgeleitet. Möglichkeiten zur Reduzierung des Verstärker- und Transistorrauschens wurden untersucht und eine Prozeßführung entwickelt, die rauscharme, glatte und optisch homogene Chips liefert. Die Charakterisierung der nach diesem Prozeß gebauten Transistoren zeigte sowohl die erwartete Abhängigkeit des Rauschens von den Parametern des Transistors als auch die gute Übereinstimmung der Kennlinien mit dem Ergebnis eines numerischen Simulationsprogramms für Feldeffekttransistoren.

Nervenzellen aus dem Hippocampus der Ratte wurden auf den Chips kultiviert. Die spontanen Aktionspotentiale einzelner Neurone konnten verletzungsfrei und mit gutem Signal-Rausch-Verhältnis detektiert werden. Das Transistorrauschen erwies sich als so gering, daß bereits die thermodynamische Grenze extrazellulärer Messungen erreicht wurde: Das Rauschen wurde nicht mehr von den Transistoren, sondern von den Zellen dominiert. Ein zur Beschreibung dieses Abdichtungsrauschens entwickeltes Modell konnte die Beobachtungen, insbesondere den ungewöhnlichen Exponenten der Frequenzabhängigkeit, erklären.

Zum Vergleich mit der traditionellen Methode für extrazelluläre Messungen, planaren Metallelektroden, wurden dichte, erwachsene Kulturen aus Rattenneuronen untersucht. Die dabei beobachteten Signale waren um knapp eine Größenordnung stärker als es von Metallelektroden berichtet wird. Die Diskrepanz wird diskutiert und auf die Andersartigkeit der Meßmethoden und der Kontaktausbildung zurückgeführt.

Die hier vorgestellten Transistoren weisen mehrere für Sensoren wünschenswerte Eigenschaften auf: Ihr Rauschen bewegt sich nahe an der thermodynamischen Grenze, ihre glasartige Oberfläche ist biokompatibel, chemisch homogen und extrem glatt, so daß das biologische System durch die Anwesenheit der Sensoren nicht beeinflusst wird. Sie sind in der Lage, neben den elektrischen auch chemische Signale der Zellen zu detektieren, und kommen in gewissem Sinne sogar ohne jegliche Zellsignale aus, können sei doch bereits die bloße Adhäsion von Zellen nachweisen. Diese Merkmale machen die Transistoren interessant für zahlreiche weitere Anwendungen in Neurobiologie, Zellbiologie und Pharmakologie. Und mit der Beobachtung des Abdichtungsrauschens steht eine neue Methode zur Untersuchung der Zelladhäsion zur Verfügung, die sich zudem auch in vielen nichtbiologischen Situationen anwenden läßt.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	3
Inhaltsverzeichnis	5
1 Einleitung.....	7
2 Die Zell-Transistor-Kopplung.....	11
2.1 Das Aktionspotential.....	11
2.2 Extrazelluläre Ströme	12
2.3 Flächenkontakt.....	14
2.4 Einkompartimentmodell.....	17
3 Rauschen	19
3.1 Rauschbeschreibung.....	19
3.1.1 Beschreibungsgrößen	19
3.1.2 Die Autokorrelationsfunktion	20
3.1.3 Die spektrale Leistungsdichte	21
3.1.4 Die Kenngröße V_{fn}	22
3.1.5 Thermisches Rauschen	23
3.1.6 Generations-Rekombinations-Rauschen	23
3.2 Verstärkerrauschen.....	25
3.2.1 Architektur und Schaltplan.....	25
3.2.2 Rauschverhalten des Verstärkers.....	27
3.3 Transistorrauschen	33
3.3.1 Das 1/f-Rauschen.....	33
3.3.2 Das thermische Kanalrauschen	37
3.3.3 Optimale Transistorgröße	39
3.4 Abdichtungsrauschen.....	41
3.5 Ionenkanalrauschen.....	49
3.6 Diskussion der Rauschanteile des gesamten Signalwegs	50
4 Die Transistoren	53
4.1 Funktionsprinzip.....	53
4.2 Maßnahmen zur Rauschreduzierung.....	54
4.2.1 Die Bauform.....	55
4.2.2 Prozessierung.....	57
4.2.3 Kontrolle von Verunreinigungen	59
4.3 Layout, Anforderungen und Entwurf	60
4.4 Die Prozeßführung.....	61
4.5 Charakterisierung	67
4.5.1 Kennlinien.....	67
4.5.2 Rauschen	71
4.5.3 Oberflächentopographie.....	74

5	Detektion von Aktionspotentialen	77
5.1	Zellkultur.....	77
5.2	Aktionspotentiale einzelner Nervenzellen.....	80
5.3	Aktivität dichter Zellensembles.....	85
6	Das Abdichtungsrauschen	93
6.1	Nervenzellen.....	93
6.2	Gliazellen	97
6.3	Abdichtung durch Silikonperle.....	99
7	Anhang.....	103
7.1	Reinigung und Beschichtung der Chips.....	103
7.2	Zellkultur.....	103
7.3	Extrazellulärlösung.....	104
7.4	Elektronenmikroskopie	104
8	Literatur.....	107

1 Einleitung

Nervensysteme bilden die Grundlage der Informationsverarbeitung in allen höheren Lebewesen. Sie gehören zu den komplexesten uns bekannten Gebilden, was ihre Erforschung vor enorme technische und methodische Herausforderungen stellt.

Nervensysteme arbeiten überwiegend elektrisch. Ihre Grundbausteine, die Nervenzellen, transportieren und verarbeiten Signale mittels sogenannter Aktionspotentiale, kurzer charakteristischer Änderungen der Spannung über die Zellmembran. Auch Computer verarbeiten und transportieren Informationen elektrisch. Sie gehören zu den leistungsfähigsten von Menschen hergestellten Systemen. Der Gedanke liegt nahe, diese beiden informationsverarbeitenden Systeme miteinander zu verbinden.

Eine unmittelbare Kopplung wird jedoch durch einen grundsätzlichen Unterschied der Arbeitsweisen erschwert: In Nervensystemen wird der elektrische Strom von Ionen in Wasser getragen, in Computern dagegen von Elektronen in Halbleitern und Metallen. Man benötigt daher eine Methode, die diese beiden Transportmechanismen verbindet – oder eine Methode, die ohne eine Umsetzung auskommt.

Genau dies leistet ein Feldeffekttransistor. Der Ionenstrom im Elektrolyten führt aufgrund des Widerstands des Spalts zwischen Zelle und Transistor zu einem Spannungsabfall. Diese Spannung moduliert über den Feldeffekt den Strom durch den Transistor (Abbildung 1.1). Das Gate – der Eingang des Transistors – ist extrem hochohmig und isoliert damit die Zelle vom Transistor. Die Messung erfolgt ohne Stromaustausch zwischen Zelle und Transistor, wodurch das Problem der Umsetzung der Transportmechanismen umgangen wird.

Die Verwendung von Transistoren ist nicht nur methodisch interessant, sie hat auch ihren philosophischen Reiz, koppelt man doch den Grundbaustein von Nervensysteme-

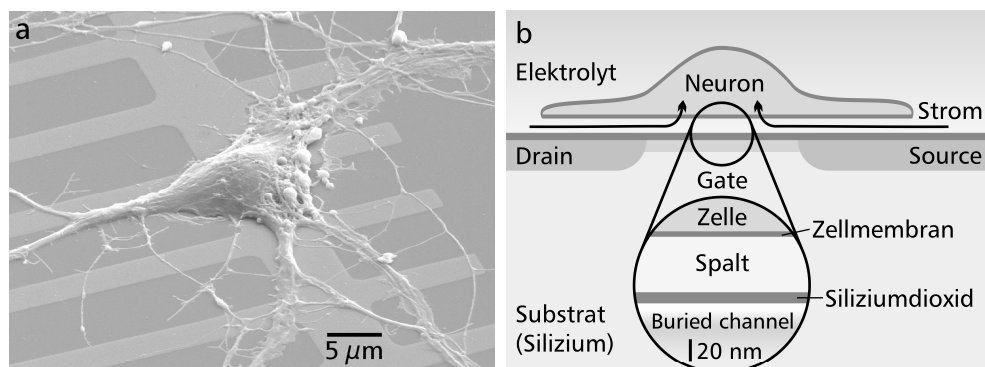


Abb. 1.1 Funktionsprinzip der Kopplung von Nervenzelle und Feldeffekttransistor. **(a)** Elektronenmikroskopaufnahme einer Nervenzelle aus dem Hippocampus der Ratte auf einem der in dieser Arbeit vorgestellten Siliziumchips mit Feldeffekttransistoren. **(b)** Schematische Querschnittszeichnung der Zell-Transistor-Kopplung. Beim Auslösen eines Aktionspotentials entstehen im Spalt zwischen Neuron und Transistor Ausgleichsströme, die über den elektrischen Widerstand des Spaltes zu einem Spannungsabfall führen. Dieses Spannungssignal wird vom Transistor gemessen.

men, die Nervenzelle, an den Grundbaustein von Computerchips, den Feldeffekttransistor.

Vor einigen Jahren gelang es erstmals, die Umsetzbarkeit dieses Konzepts zu demonstrieren und die Aktivität von Blutegelzellen mit Transistoren zu beobachten [From91]. Etwas später gelang auch die andere Richtung des Informationstransfers, von Chips zu Nervenzellen [From95], ebenfalls an Blutegelzellen. Nervenzellen des Blutegels bzw. der Schnecke haben den Vorteil, mit 60 bis 80 μm Durchmesser sehr groß zu sein und sich daher relativ leicht präparieren und handhaben zu lassen. Vor allem aber führt der große Durchmesser zu einer großen Adhäsionsfläche, einem guten Kontakt und damit zu großen Signalen.

Nervenzellen mit großem Durchmesser sind jedoch nur in einigen sehr einfach aufgebauten Nervensystemen zu finden. Für die biologische Forschung relevanter sind die Nervensysteme von Säugetieren, nicht nur wegen ihres komplexeren Aufbaus und größerer Leistungsfähigkeit, sondern weil letztlich auch der Mensch ein Säugetier ist. Dies führte schon vor einigen Jahren zu dem Versuch, die Aktivität von Rattenneuronen mit Transistoren zu untersuchen. Zwar ließ sich durch einen Kunstgriff – der Mittelung über sehr viele Messungen – die prinzipielle Existenz der Kopplung zeigen [Vass98], doch die für viel interessante Experimente notwendige Detektion individueller Aktionspotentiale war aufgrund des sehr schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses nicht möglich.

Da die Amplituden der extrazellulären Signale direkt vom Abdichtwiderstand des Spaltes zwischen Zelle und Chip abhängen (Abbildung 1.1b), wurde versucht, durch geeignete Beschichtung der Chips den Zell-Chip-Abstand zu verringern und so den Abdichtwiderstand zu erhöhen. Es zeigte sich jedoch, daß der Zell-Chip-Abstand nicht unter 50 nm zu senken war [Iwa00]. Die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses war daher von der anderen Seite anzugehen: Das Rauschen mußte so weit wie möglich reduziert werden.

Dies war der Ausgangspunkt und die Motivation für die vorliegende Arbeit. Sie gliedert sich in 5 Kapitel: Zunächst wird in Kapitel 2 die Entstehung der extrazellulären Signale und der Zell-Transistor-Kontakt beschrieben, zwei unterschiedlich detaillierte Modelle vorgestellt und ihr Anwendungsbereich diskutiert. Im folgenden Kapitel werden Rauschbeschreibungsgrößen eingeführt, die relevanten Rauschquellen in Elektronik, Transistor und Zell-Transistor-Kontakt diskutiert und eine optimale Transistorgröße abgeleitet. In Kapitel 4 wird der entworfene Prozeß vorgestellt, die Motivation hinter den einzelnen Prozeßschritten dargestellt und die nach diesem Prozeß gebauten Transistoren charakterisiert, indem ihre Kennlinien mit einer Simulation verglichen und ihr Rauschverhalten hinsichtlich der Arbeitspunktabhängigkeit und der Skalierung von Transistorgröße und Oxiddicke untersucht werden.

Kapitel 5 beschreibt die Detektion der Signale einzelner Nervenzellen mit den entwickelten Transistoren (Abbildung 1.2), diskutiert die beobachteten Amplituden und Signalformen und vergleicht sie mit erwachsenen Kulturen, bei denen sehr viel stärkere Signale beobachtet werden. Eine Abschätzung der Kanaldichten stützt das Kontaktmodell. Mit konventionellen Metallelektroden werden bei vergleichbaren Systemen

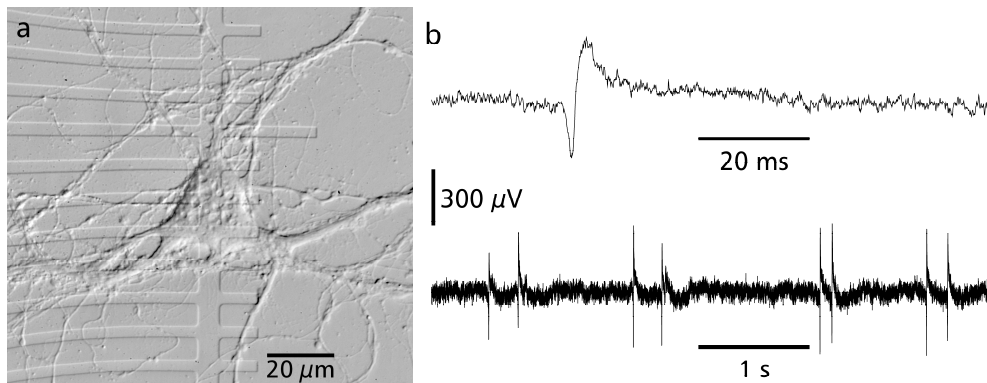


Abb. 1.2 Nervenzelle auf Siliziumchip mit Feldeffekttransistoren. **(a)** Differenzinterferenzkontrast (DIC)-Aufnahme eines isoliert liegenden Rattenneurons auf einem linearen Array von buried-channel-EOSFETs. **(b)** Die mit den Transistoren aufgezeichnete spontane Aktivität des Neurons auf zwei unterschiedlichen Zeitskalen.

sehr viel geringeren Amplituden gemessen, was auf eine komplizierte Rolle des Metall-Elektrolyt-Übergangs hindeutet, wohingegen die mit Transistoren gemessenen Spannungen vertrauenswürdiger zu sein scheinen.

Das letzte Kapitel widmet sich dem Abdichtungsrauschen. Das Rauschen der im vorangegangenen Kapitel vorgestellten Messungen wird ausgewertet und harmonisiert gut mit dem angenommenen Kontaktmodell. Es wird gezeigt, daß dabei die fundamentale thermodynamische Grenze der Messung extrazellulärer Spannungen erreicht wird: Der Spaltwiderstand, der für die Entstehung der extrazellulären Spannungen verantwortlich ist, rauscht stärker als das Meßsystem. Die Untersuchung von Gliazellen zeigt die Auswirkung guter Zelladhäsion auf das Abdichtungsrauschen, und ein nichtbiologisches Experiment mit einer Silikonperle demonstriert die kontrollierte Ausbildung des Abdichtungsrauschens und den von der entwickelten Theorie vorhergesagten gebrochenen Exponenten.

Die hier vorgestellten rauscharmen Transistoren wurden in erster Linie für die Arbeit mit einzelnen Säugetierneuronen entworfen. Sie eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften, insbesondere ihrer Rauscharmheit, Glattheit und chemischen Homogenität, jedoch auch für eine Vielzahl weiterer Anwendungen – letztlich für alle Anwendungen mit relativ kleinen Zellen und geringen extrazellulären Signalen. Und mit der Beobachtung des Adhäsionsrauschens steht schließlich eine neue Methode zur Untersuchung der Zelladhäsion zur Verfügung.

2 Die Zell-Transistor-Kopplung

Löst eine Nervenzelle ein Aktionspotential aus, entstehen aufgrund der Ungleichverteilung der Ionenkanäle in der Membran schwache extrazelluläre Spannungssignale, die von den Transistoren gemessen werden können. Dieses Kapitel widmet sich diesem Vorgang und stellt zwei unterschiedlich detaillierte Modelle vor, die zur Beschreibung und Interpretation der Kopplung herangezogen werden können.

2.1 Das Aktionspotential

Das Aktionspotential (AP) dient der Signalfortleitung und bildet den Grundbaustein der Kommunikation von Nervenzellen. Es handelt sich um eine kurzzeitige, bei Säugerneuronen etwa ein bis zwei Millisekunden dauernde Änderung der Membranpotential. Das 1952 von Hodgkin und Huxley aufgestellte, 1963 mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin gewürdigte Modell [Hodg52] konnte das Entstehen eines APs als Folge der Dynamik spannungsabhängiger Ionenkanäle in der Membran erklären.

Der typische Verlauf eines Aktionspotentials ist in Abbildung 2.1 gezeigt. Durch eine anfängliche leichte Depolarisierung der Zellmembran – z.B. hervorgerufen durch an den Synapsen eingehende Signale anderer Neurone – steigt die Leitfähigkeit der in der Membran eingelagerten Kanäle für Natriumionen. Oberhalb einer bestimmten Schwellenspannung wächst der Na^+ -Einstrom stark an und läßt das Membranpotential schnell auf positive Werte von bis zu 30 mV steigen. Schon während des Spannungs-

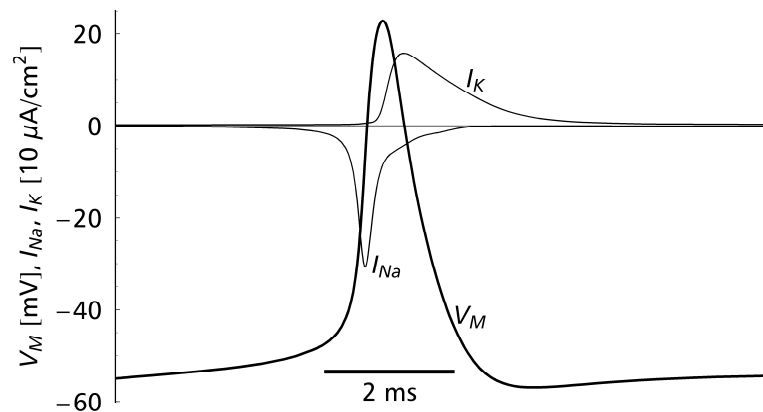


Abb. 2.1 Typischer Verlauf eines Aktionspotentials einer Nervenzelle: Membranpotential V_M und Ionenströme I_{Na} und I_K . Bei steigender Membranpotential öffnen die Na^+ -Kanäle und es erfolgt ein Einstrom von Na^+ in die Zelle, der die Membranpotential schnell auf positive Werte ansteigen läßt. Schon nach kurzer Zeit sinkt der Na^+ -Einstrom durch die Inaktivierung der Na^+ -Kanäle wieder ab, während durch die sich öffnenden K^+ -Kanäle Kalium ausströmt und so die Membranpotential wieder auf das Ruhepotential absinkt. Am Ende des Aktionspotentials ist häufig eine leichte Hyperpolarisierung zu beobachten.

anstiegs setzt die spontane Inaktivierung der Natriumkanäle ein und der Einstrom von Natriumionen ebbt schnell wieder ab, während gleichzeitig spannungsabhängige Kaliumkanäle geöffnet werden. Durch den Ausstrom von Kaliumionen sinkt die Membranspannung schließlich wieder ab, so daß nach der Repolarisierung, der sich meist eine leichte Hyperpolarisation anschließt, das Ruhepotential wieder erreicht ist und das Neuron in der Lage ist, ein weiteres Aktionspotential auszulösen. Aufgrund der großen biologischen Bedeutung der Ionenkanäle und des Aktionspotentials sind in zahlreichen Lehrbüchern [Kand00, Nich01, Rei00] gute Darstellungen zu finden, so daß hier auf eine ausführliche Beschreibung verzichtet werden kann.

Im Jahre 1976 entwickelten Erwin Neher und Bert Sakmann für die Untersuchung von Aktionspotentialen und der beteiligten Ionenkanäle die sogenannte Patch-Clamp-Technik [Nehe76, Ham81]. Man benutzt dabei eine feine, mit Elektrolyt gefüllte Glaspipette, um eine direkte elektrische Verbindung mit dem Zellinneren herzustellen. Dieser direkte Kontakt erlaubt eine sehr genaue Messung der Membranspannung und ermöglicht deren gezielte Beeinflussung durch Injektion von Strom in die Zelle oder dem Vorgeben eines gewählten Verlaufs für die Membranspannung. Die Methode hat den Vorteil, hochwertige Daten zu liefern, ist jedoch manuell sehr aufwendig und verletzt die Zelle. Die bei der Verletzung der Zellmembran entstehenden Lecks zwischen Zellinnerem und -äußerem bzw. dem Inneren der Patchpipette führen zu einem Austausch von Ionen und Nährstoffen, an dem die Zelle je nach Grad der Verletzung mehr oder weniger schnell zugrunde geht. Selbst einem erfahrenen Experimentator gelingen nur selten Patch-Clamp-Messungen von mehr als einer halben Stunde.

2.2 Extrazelluläre Ströme

Extrazelluläre Messungen sind verletzungsfrei und ermöglichen so, das Langzeitverhalten der Nervenzellen zu untersuchen. Außerdem vermeidet man, daß die Zelle und ihr Verhalten durch die Verletzung beeinflusst und so das eigentlich beabsichtigte Experiment verfälscht wird.

Extrazelluläre Signale entstehen durch das Zusammenspiel von Membranspannung und den in die Membran eingelagerten Ionenkanälen. Man betrachtet dazu die Strombilanz über ein Membranstück mit eingelagerten spannungsabhängigen Na^+ - und K^+ -Kanälen. Das in Abbildung 2.2 dargestellte Ersatzschaltbild beschreibt die Membran elektrisch durch eine Membrankapazität c_M , eine ohmsche Leckleitfähigkeit g_L sowie die spannungsabhängigen, ionenspezifischen Leitfähigkeiten g_{Na} und g_{K} . Die Spannungsquelle $V_{\text{Na},0}$ stellt die Nernstspannung [Ner1889]

$$V_{\text{Na},0} = \frac{k_B T}{e} \cdot \ln \frac{[\text{Na}^+]_{\text{außen}}}{[\text{Na}^+]_{\text{innen}}} \approx 59 \text{ mV} \cdot \log_{10} \frac{[\text{Na}^+]_{\text{außen}}}{[\text{Na}^+]_{\text{innen}}} \quad (2-1)$$

der Na^+ -Ionen dar und liegt bei etwa 60 mV, während $V_{\text{K},0}$ bei -80 mV liegt. Aus dem Ersatzschaltbild von Abb. 2.2 erhält man die Strombilanz des Membranstücks als

$$I_{JM} = G_L (V_M - V_E) + C_M \frac{d}{dt} (V_M - V_E) + \sum_{\text{Ion}} G_{\text{Ion}} (V_M - V_E - V_{\text{Ion},0}) \quad (2-2)$$

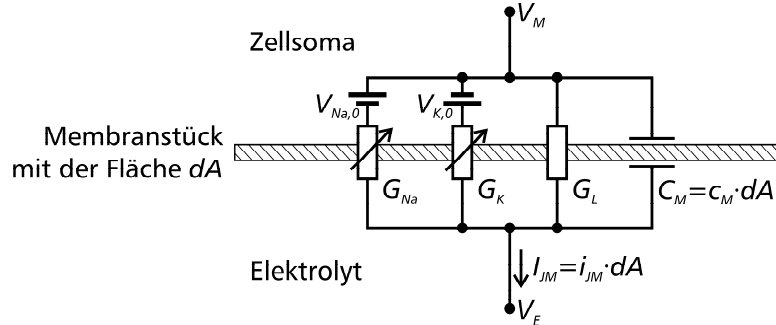


Abb. 2.2 Ersatzschaltbild eines Membranstücks zur Aufstellung der Strombilanz. Die Na^+ - und K^+ -Leitfähigkeiten G_{Na} und G_{K} der Ionenkanäle sind im allgemeinen spannungsabhängig.

bzw. in mit Kleinbuchstaben gekennzeichneten flächenbezogenen Größen

$$i_{JM} = g_L (V_M - V_E) + c_M \frac{d}{dt} (V_M - V_E) + \sum_{\text{Ion}} g_{\text{Ion}} (V_M - V_E - V_{\text{Ion},0}) \quad (2-3)$$

wobei der Index Ion über alle beteiligten Ionensorten läuft, im gezeigten Schaltbild also $\text{Ion} = \text{Na}, \text{K}$. Der Gesamtstrom

$$I_{JM, \text{gesamt}} := \int_{\text{Membran}} i_{JM} \cdot dA \quad (2-4)$$

über die Zellmembran verschwindet

$$I_{JM, \text{gesamt}} = 0, \quad (2-5)$$

da die Zellmembran eine geschlossene Oberfläche darstellt und innerhalb der Zelle keine Ladungsakkumulation stattfinden kann. Dies läßt sich über den Gaußschen Satz begründen, indem man eine geschlossene Oberfläche ganz knapp außerhalb der Zellmembran betrachtet und aus der Leitfähigkeit des Elektrolyt auf ein verschwindendes elektrisches Feld über diese Oberfläche schließt, so daß die Gesamtladung des von der Integrationsoberfläche umschlossenen Gebietes verschwindet. Subtrahiert man von (2-3) die über die Fläche der Zellmembran gemittelte Gleichung, erhält man

$$i_{JM} = (g_L - \bar{g}_L)(V_M - V_E) + (c_M - \bar{c}_M) \frac{d}{dt} (V_M - V_E) + \sum_{\text{Ion}} (g_{\text{Ion}} - \bar{g}_{\text{Ion}})(V_M - V_E - V_{\text{Ion},0}) \quad (2-6)$$

wobei die mit einem Balken gekennzeichneten Größen die jeweiligen Mittelwerte darstellen. Da die Membrankapazität kaum örtlich variiert, verschwindet der zweite Term in der ersten Zeile. Nimmt man drüber hinaus an, daß die Leckleitfähigkeit über die Membran konstant ist – eine vernünftige Annahme, deren Gültigkeit jedoch je nach Zelltyp zu überprüfen ist – so vereinfacht sich die Beziehung für i_{JM} auf

$$i_{JM} = \sum_{\text{Ion}} (g_{\text{Ion}} - \bar{g}_{\text{Ion}})(V_M - V_E - V_{\text{Ion},0}) \quad (2-7)$$

Diese Beziehung ist die zentrale Aussage dieses Abschnitts: Der lokale Membranstrom ist proportional zur lokalen Abweichung der Kanaldichte von ihrem Mittelwert. Dies

bedeutet, daß extrazelluläre Ströme nur dann auftreten, wenn in der Zellmembran eine räumliche Ungleichverteilung der Ionenkanäle herrscht.

Das einfachste Modell, das eine Ungleichverteilung zu fassen vermag, besteht aus zwei homogenen Membranstücken mit unterschiedlicher Kanaldichte. Ein solches Modell, bei dem die Zelle in die am Chip adhärenierte sowie die freie Membran unterteilt ist, wurde z.B. in [From99] zur Erklärung unterschiedlicher Signalformen verwendet.

Da die exakte Kanalverteilung unbekannt ist, wird in dieser Arbeit von einer wie auch immer gearteten Annahme über die Verteilung abgesehen und statt dessen der durch (2-3) definierte Membranstrom i_{JM} als Beschreibungsgröße verwendet.

2.3 Flächenkontakt

Eine auf einem Chip adhärenierte Zelle sitzt nicht wirklich direkt auf der Chipoberfläche. Zwischen Zelle und Chip besteht vielmehr ein mit Elektrolyt gefüllter Spalt (siehe Abbildung 1.1), dessen Dicke je nach Zelltyp und Beschichtung des Chips 20 bis 100 nm beträgt [Iwa00, Iwa01]. Bei den hier verwendeten Rattenneuronen auf mit Polylysin beschichteten Chips wurde eine Spaltdicke von 55 bis 46 nm beobachtet [Glei04], in manchen Fällen auch 35 nm [Brau98].

Das in Abbildung 2.3 dargestellte elektrische Ersatzschaltbild des Spaltes besteht aus der Oxidkapazität c_{ox} , der Leckleitfähigkeit g_l , dem Spaltwiderstand r_J und dem durch (2-3) definierten in den Spalt injizierten Strom i_{JM} . Diese Anordnung, in der Literatur auch als Kern-Mantel-Leiter bezeichnet, wird durch die Differentialgleichung

$$-\frac{\Delta V_J}{r_J} + c_{ox} \frac{\partial}{\partial t} V_J + g_l V_J = i_{JM} \quad (2-8)$$

beschrieben [Weis97, Schä98], wobei die Substratspannung V_S der Einfachheit halber auf Null gesetzt wurde, da eine nichtverschwindende, zeitliche konstante Substratspannung lediglich einem zusätzlichen Beitrag zu i_{JM} entspricht. Im Frequenzraum lautet die DGL

$$-\frac{\Delta V_J}{r_J} + (i\omega c_{ox} + g_l) V_J = i_{JM} \quad (2-9)$$

Mit Einführung der charakteristischen Länge λ als

$$\lambda := \frac{1}{\sqrt{g_l r_J + i\omega r_J c_{ox}}} \quad (2-10)$$

oder alternativ durch

$$\lambda := \frac{\lambda_0}{\sqrt{1 + i\omega/\omega_0}} \quad \text{mit } \lambda_0 := \frac{1}{\sqrt{r_J g_l}} \quad \text{und } \omega_0 := \frac{g_l}{c_{ox}} \quad (2-11)$$

erhält die Differentialgleichung die Form

$$-\Delta V_J + \frac{1}{\lambda^2} V_J = r_J i_{JM} \quad (2-12)$$

Die Einführung von λ setzt voraus, daß die eingehenden Größen g_l , r_J und c_{ox} konstant, d.h. zeit- und ortsunabhängig sind. Sowohl für c_{ox} als auch für g_l ist dies ohne

Falls die charakteristische Länge λ deutlich größer ist als der Zellradius a , wird das Spannungsprofil parabelförmig:

$$V_J(r) = \frac{r_J i_{JM}}{4} \begin{cases} a^2 - r^2, & r \leq a \\ 0, & r > a \end{cases} \quad \text{für } \lambda \gg a \quad (2-18)$$

Drückt man nun noch den Flächenwiderstand η mittels $\eta = \rho/d$ durch Widerstand ρ des Elektrolyten und die Spaltdicke d aus, erhält man mit

$$V_J(r) = \frac{\rho i_{JM}}{4d} \begin{cases} a^2 - r^2, & r \leq a \\ 0, & r > a \end{cases} \quad (2-19)$$

eine Darstellung, aus der sich mehrere Aussagen darüber ableiten lassen, welche Parameter zu großen Signalen und damit zu einer guten Kopplung führen:

- Die Zelle sollte möglichst groß sein. Da der Zellradius a sogar quadratisch eingeht, wirkt sich dies besonders vorteilhaft aus. Das ist ein wesentlicher Grund dafür, daß in [Fro91] sowie in zahlreichen folgenden Arbeiten die ca. 60 μm großen Schnecken- und Blutegelzellen verwendet wurden. Möchte man jedoch – wie in dieser Arbeit – einen bestimmten Zelltyp untersuchen, muß man mit dessen typischen Zelldurchmessern leben. Eine Beeinflussung des Zelldurchmessers ist leider nicht möglich. Man kann höchstens auf die natürliche Variation hoffen und – so man in der glücklichen Lage ist, auf einem Chip mehrere Zellen zur Auswahl zu haben – bevorzugt groß ausgefallenen Exemplare untersuchen.
- Der Widerstand ρ des Elektrolyten sollte möglichst hoch sein. Dieser Parameter läßt sich zwar sehr einfach modifizieren, dies wird jedoch dadurch eingeschränkt, daß sich die zu untersuchenden Zellen in dem Elektrolyten wohl fühlen müssen. Eine Erhöhung von ρ , z.B. indem man eine bestimmte Ionensorte durch ungeladene Moleküle ersetzt [Brit04], ist nur in speziellen Fällen möglich. Im Normalfall ist die Zusammensetzung des Elektrolyten und damit auch seine Leitfähigkeit physiologisch bestimmt. Der für Rattenzellen verwendete Elektrolyt hat einen Widerstand von ca. 66 $\Omega \cdot \text{cm}$.
- Die Spaltdicke d sollte möglichst gering sein. Die Idee, durch bestimmte Beschichtungen der Chipoberfläche die Spaltdicke zu beeinflussen, wurde bereits in einer vorangegangenen Arbeit verfolgt [Iwa00]. Für Rattenzellen ist eine Beschichtung mit Poly-L-Lysin gut geeignet, bei der nach einer Kulturdauer von 7 Tagen eine Spaltdicke 55 nm beobachtet wurde, die nach 14 Tagen auf 46 nm absank [Glei04]. Alle in dieser Arbeit beschriebenen Experimente wurden mit Poly-L-Lysin-beschichteten Chips durchgeführt.
- Der in den Spalt injizierte Strom i_{JM} sollte möglichst groß sein. Er ergibt sich nach (2-7) letztlich aus der Ungleichverteilung der Ionenkanäle in der Membran, die sich jedoch nicht gezielt steuern läßt. Zwar existiert eine Ungleichverteilung – anderenfalls gäbe es gar keine extrazellulären Signale – doch weder die genaue Form noch das Zustandekommen dieser Ungleichverteilung sind ausreichend gut bekannt, um darauf gezielt Einfluß nehmen zu können. In den in Kapitel 5 vorgestellten Experimenten hat sich gezeigt, daß die extrazellulären Signale mit

zunehmendem Alter der Nervenzellen stärker werden. Dies läßt sich dadurch erklären, daß sich die Zellen zu Kulturbeginn noch in einem sehr jungen Stadium befinden und erst nach drei bis vier Wochen den erwachsenen Zustand erreichen, bei dem die Kanäle vollständig exprimiert sind und die endgültige Verteilung ausgebildet wurde. Letztlich hat man dadurch eine indirekte Möglichkeit zur Beeinflussung von i_{JM} , nämlich durch Verwendung ältere Zellen, d.h. durch eine längere Kulturdauer. Dieser Weg wurde ganz bewußt verfolgt, wobei sich jedoch durch das Wachstum der Gliazellen eine gewisse Obergrenze für die Kulturdauer ergibt, wenn man auf einzeln liegende Nervenzellen Wert legt. In der Praxis haben sich die Gliazellen nach zwei Wochen so stark vermehrt, daß sich kaum noch einzeln liegende Nervenzellen finden.

Neben diesen qualitativen Aussagen über die Beeinflussung der Signalstärke wird das Ergebnis (2-18) auch herangezogen, um in Kapitel 5 für konkrete Zellmessungen eine quantitative Abschätzung für i_{JM} und damit für die Kanaldichte anzugeben. Es wird außerdem in Abschnitt 3.3.3 verwendet, um daraus zusammen mit dem Skalierungsverhalten des Transistorrauschens eine optimale Transistorgröße abzuleiten.

2.4 Einkompartimentmodell

Für manche Betrachtungen, z.B. für die schnelle Abschätzung eines Kopplungssignals, ist die relativ einfache Form des Spannungsprofils (2-17) bzw. (2-18) immer noch zu detailliert und eine weitere Vereinfachung wünschenswert. Man geht dazu von den flächenbezogenen Größen r_j , i_{JM} und c_{ox} zu den durch Großbuchstaben gekennzeichneten absoluten Größen R_j , I_{JM} und C_{ox} und dem in Abbildung 2.4 dargestellten Schaltbild über.

Dieser Übergang ist so zu gestalten, daß beobachtbare Meßgrößen wie Spannungsamplituden und Zeitkonstanten möglichst erhalten bleiben. Der wichtigste Parameter der Kontaktmodelle ist der Spaltwiderstand. Die Beziehung zwischen dem flächenbezogenen Spaltwiderstand r_j und dem absoluten Spaltwiderstand R_j lautet ganz allgemein

$$R_j = \frac{r_j}{\eta} \quad (2-20)$$

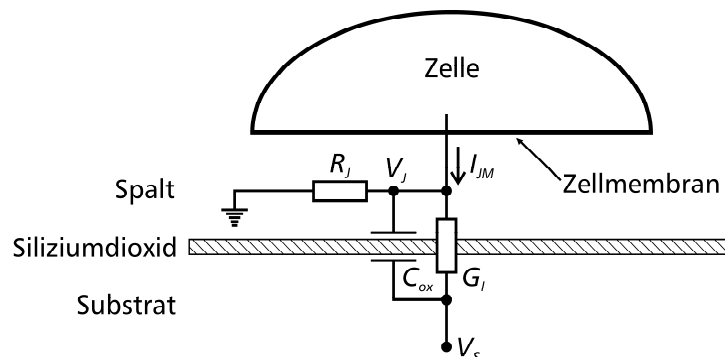


Abb. 2.4 Das Schaltbild des Einkompartimentmodells. Die flächenbezogenen Größen des Flächenkontakts in Abbildung 2.3 werden durch absolute Größen ersetzt.

wobei der dimensionslose Faktor η in einfachen Situationen leicht ausgerechnet werden kann. So nimmt er bei kreisförmiger Kontaktfläche für einen infinitesimalen Transistor in der Mitte des Kontaktbereichs den Wert 4π und für einen Transistor, der den Kontaktbereich exakt abdeckt, den Wert 8π an [Glei04]. Um eine Übereinstimmung der Zeitkonstanten im Flächenkontakt- und Einkompartimentmodell zu erreichen, muß η einen Wert von $5,78\pi$ annehmen [Brit05, Glei04].

Da die Leckleitfähigkeit G_L des Oxids äußerst gering ist, kann sie vernachlässigt werden. Für Rattenneurone ist die Zeitkonstante des RC-Glieds aus R_j und C_{ox} bei typischen Spaltdicken von 50 nm und Zelldurchmessern von 15 μm mit Werten von wenigen Mikrosekunden so klein, daß im hier relevanten Frequenzbereich bis 10 kHz auch C_{ox} vernachlässigt werden kann. Das Einkompartimentmodell reduziert sich damit auf den Abdichtwiderstand R_j .

3 Rauschen

Wie in der Einleitung geschildert, galt es in dieser Arbeit das Rauschen so weit wie möglich zu reduzieren, um so die Aktivität einzelner Säugetierneurone detektieren zu können. Der Signalweg, beginnend mit dem Auslösen des Aktionspotentials und endend mit der Aufzeichnung des Spannungssignals im Rechner, läßt sich in drei funktionell unterschiedliche Abschnitte aufteilen. Der erste Abschnitt beginnt mit dem Aktionspotential und führt zu einer Spannungsänderung im Spalt unterhalb des Neurons. Der zweite Abschnitt ist die Wandlung des Spannungssignals im Spalt in ein Stromsignal durch den Transistor. Der dritte Abschnitt umfaßt die Wandlung des Transistorstroms in ein Spannungssignal, dessen Verstärkung und schließlich Digitalisierung durch eine Meßkarte. Jeder dieser Abschnitte weist eigene Rauschquellen auf. In diesem Kapitel wird zunächst eine Definition des Rauschens und seiner Beschreibungsgrößen gegeben, dann werden für die drei Abschnitte die jeweiligen Rauschquellen diskutiert, ihre Skalierungsgesetze untersucht und Maßnahmen zur Reduzierung vorgestellt.

3.1 Rauschbeschreibung

Der Begriff des Rauschens wird im Laboralltag leider recht unscharf verwendet. Meist ist die Summe störender Signalanteile aller Art gemeint: Das gewünschte Nutzsignal wird als Signal bezeichnet, alles andere als Rauschen. So hört man gelegentlich von einem „50-Hz-Rauschen“ in Meßsignalen, dessen Ursache sich nicht ausmachen lasse. Es handelt sich dabei häufig um Erdungsschleifen oder Einstreuungen von Transformatoren, also um Störungen, die vom konkreten Schaltungsaufbau abhängen und sich durch geeignete Maßnahmen, z.B. elektrische und magnetische Abschirmung, beseitigen lassen. Diese Art von Störsignalen, die typischerweise mit einer charakteristischen Frequenz auftreten und sich – zumindest im Prinzip – vollständig beseitigen lassen, gehört jedoch nicht zum Rauschen im engeren Sinne.

Unter Rauschen im eigentlichen Sinne versteht man die durch stochastische Prozesse entstandenen Schwankungen einer Meßgröße. Je nach Entstehungsmechanismus läßt sich das Rauschen zwar in gewissen Grenzen beeinflussen, z.B. durch die Temperatur, aber nicht gänzlich beseitigen. Das Rauschen ist fast immer *intrinsisch*.

In diesem Kapitel werden einige Rauschbeschreibungsgrößen eingeführt, insbesondere die spektrale Leistungsdichte. Das thermische Rauschen wird vorgestellt und das für das Transistorrauschen wichtige Modell des Generations-Rekombinations-Rauschens beschrieben. Für ausführlichere Darstellungen dieser sowie weiterer Rauscharten und ihrer mathematischen Grundlagen sei auf [Blum96, Buck83, Müll90] verwiesen.

3.1.1 Beschreibungsgrößen

Kennzeichnend für eine Rauschgröße ist, daß sich ihr zeitlicher Verlauf nicht vorher-sagen und nicht reproduzieren läßt. Bei der mathematischen Behandlung sind daher

nur Wahrscheinlichkeitsaussagen möglich, so daß man zur Beschreibung geeignete, wohldefinierte Größen einführen muß.

Wir betrachten eine allgemeine zeitabhängige Größe $a = a(t)$. Es wird im Folgenden immer davon ausgegangen, daß es sich bei $a(t)$ um eine reine Schwankungsgröße handelt, d.h. daß ihr zeitlicher Mittelwert

$$\bar{a} := \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T a(t) dt \quad (3-1)$$

verschwindet:

$$\bar{a} = 0 \quad (3-2)$$

Dies erspart eine explizite Aufspaltung in eine reine Schwankungsgröße und zeitlichen Mittelwert, die nur zu längeren Termen, aber nicht zu tieferen Einsichten führt.

Ein wichtiges Maß zur Beschreibung einer Schwankungsgröße ist das Schwankungsquadrat

$$\overline{a^2} := \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T a^2(t) dt \quad (3-3)$$

Es ist ein Maß für die in der Schwankung enthaltene Leistung: Ein an einem ohmschen Widerstand R anliegendes Spannungssignal $V(t)$ setzt dort die Leistung

$$P = \overline{V(t)I(t)} = \frac{\overline{V^2(t)}}{R} = \frac{1}{R} \cdot \overline{V^2} \quad (3-4)$$

in Wärme um. Häufig verwendet man statt des Schwankungsquadrats den Effektivwert

$$\sigma := \sqrt{\overline{a^2}} = a_{rms} \quad (3-5)$$

der im Englischen aufgrund seiner Definition auch als rms-Wert (root-mean-square) bezeichnet wird.

3.1.2 Die Autokorrelationsfunktion

Der zeitliche Verlauf einer Schwankungsgröße $a(t)$ ist nicht bekannt. Kennt man jedoch ihren Wert zu einem Zeitpunkt t_1 , so kann man meist aus einem Rauschmodell Wahrscheinlichkeitsaussagen über ihren Wert zu einem späteren Zeitpunkt $t_2 = t_1 + \tau$ ableiten. Die dazu geeignete Beschreibungsgröße ist die Autokorrelationsfunktion. Sie ist definiert als

$$\rho(\tau) := \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T a(t)a(t+\tau) dt \quad (3-6)$$

und gibt an, wie stark die Schwankungsgröße zu einem gegebenen Zeitpunkt mit einem späteren Zeitpunkt korreliert ist. Sie nimmt für $\tau=0$ ihren Maximalwert an, der nach Definition mit dem Schwankungsquadrat identisch ist

$$\rho(0) = \sigma^2 \quad (3-7)$$

und fällt ganz allgemein für steigendes τ um so schneller ab, je rascher sich die zugehörige Rauschgröße zeitlich verändert. Bei den hier betrachteten stationären Prozessen ist die Autokorrelationsfunktion notwendigerweise symmetrisch

$$\rho(\tau) = \rho(-\tau), \quad (3-8)$$

da der Vorzeichenwechsel lediglich einer zeitlichen Verschiebung entspricht.

3.1.3 Die spektrale Leistungsdichte

Für die Beschreibung von Rauschvorgängen ist neben der Autokorrelationsfunktion vor allem die spektrale Leistungsdichte S gebräuchlich. Sie kann auf verschiedene Arten definiert werden. Eine Möglichkeit ist, sie durch

$$S(f) := 2 \int_{-\infty}^{\infty} \rho(\tau) e^{-2\pi j f \tau} d\tau \quad (3-9)$$

direkt aus der Autokorrelationsfunktion abzuleiten. Dabei sind der allgemeinen Konvention folgend nur positive Frequenzen f zu betrachten. Wegen (3-8) ist die Fouriertransformierte der Autokorrelationsfunktion symmetrisch, so daß die negativen Frequenzen in (3-9) durch den Vorfaktor 2 berücksichtigt sind.

Die Definition gilt ganz allgemein für zeitabhängige Signale $a(t)$. Um Verwechslungen zu vermeiden, wird die spektrale Leistungsdichte gerne mit einem aussagekräftigen Index versehen, um das zugrundeliegende Signal zu identifizieren. Bei der Beschreibung elektrischen Rauschens ist dies meist ein Strom oder eine Spannung, so daß die spektrale Leistungsdichte das Symbol S_I bzw. S_V bekommt.

Insbesondere bei der Untersuchung von Feldeffekttransistoren ist diese Kennzeichnung hilfreich, da hier die fundamentale rauschbehaftete Größe der Drainstrom I_d ist, für die Anwendung jedoch die gatebezogene Spannung relevant ist. Je nach jeweiliger Betrachtungsweise wird entweder die spektrale Leistungsdichte des Drainstroms angegeben oder diese über die Steilheit g_m auf das Gate umgerechnet. Durch den Index werden dabei Zweideutigkeiten vermieden.

Die zweite Möglichkeit zur Definition der spektralen Leistungsdichte ist

$$S_a(f) := \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \left| \int_{-T}^T a(t) e^{2\pi j f t} dt \right|^2 \quad (3-10)$$

Die Äquivalenz der Definitionen (3-9) und (3-10) folgt unter bestimmten mathematischen Voraussetzungen, die in physikalischen Problemen normalerweise immer erfüllt sind, direkt aus dem Faltungssatz [Bron91], nach dem die Fouriertransformierte des Faltungsprodukts zweier Funktionen gleich dem Produkt der Fouriertransformationen der einzelnen Funktionen ist.

Die Form (3-10) scheint viel eingängiger zu sein als (3-9), man erkennt an ihr direkt den Ursprung der Bezeichnung Leistungsdichte. Der Wert der Definition nach (3-9) liegt darin, daß man bei der Aufstellung eines mathematischen Rauschmodells den Signalverlauf $a(t)$ prinzipiell nicht kennt, so daß eine Berechnung nach (3-10) gar nicht möglich ist. Dagegen läßt sich die Autokorrelationsfunktion meist ermitteln und daraus nach (3-9) die Leistungsdichte.

Im experimentellen Fall ist es genau umgekehrt. Möchte man zu einem gemessenen Signal die spektrale Leistungsdichte berechnen, verwendet man (3-10), da ein Vorgehen nach (3-9) äußerst rechenaufwendig ist. In diesem Sinne ist die spektrale Leistungsdichte für den Theoretiker durch (3-9) gegeben, für den Experimentator dagegen durch (3-10).

3.1.4 Die Kenngröße V_{lfn}

Die spektrale Leistungsdichte von Rauschquellen erstreckt sich meist über einen weiten Frequenzbereich. Für die Messung eines Nutzsignals, im vorliegenden Fall Aktionspotentiale, ist jedoch nur derjenige Frequenzbereich relevant, in dem das Nutzsignal lebt. Rauschen außerhalb dieses Bereichs läßt sich wegfildern, ohne das Nutzsignal zu beeinträchtigen.

Zur Charakterisierung des für die hier betrachteten Anwendungen störenden Rauschens wird daher die Kenngröße

$$V_{lfn} := \sqrt{\int_{2 \text{ Hz}}^{2000 \text{ Hz}} S_{V_g}(f) df} \quad (3-11)$$

definiert, der Index steht für „low frequency noise“. Der Frequenzbereich 2 bis 2000 Hz hat sich in der Praxis als guter Kompromiß zwischen Erkennbarkeit der Aktionspotentiale und der verfälschungsfreien Aufzeichnung der Kurvenform herausgestellt. Die in Kapitel 5 gezeigten Messungen sind, soweit nicht anders angegeben, auf diesen Frequenzbereich gefildert.

Eine integrative Größe wie V_{lfn} wird gerne gewählt, wenn die vollständige spektrale Leistungsdichte zu ausführlich ist oder man, z.B. zur Angabe eines optimalen Arbeitspunktes, eine einzige reelle Größe benötigt. Es sollte jedoch betont werden, daß es sich dabei um eine rms-Größe handelt. Die meisten Experimentatoren antworten auf die Frage, wie groß das Rauschen in ihren Messungen sein, mit der Angabe eines ungefähren peak-peak-Wertes, d.h. der Höhe des Amplitudenbereichs in Abwesenheit eines Nutzsignals. Dieser Wert ist zwar intuitiv verständlich, aber leider nicht wohldefiniert, da der stochastische Prozeß, der zu dem Rauschsignal führt, kein Maximum hat. Eine Umrechnung des rms-Wertes in einen peak-peak-Wert läßt sich jedoch unter gewissen Voraussetzungen einigermaßen sinnvoll vornehmen: Ist die spektrale Leistungsdichte im betrachteten Frequenzbereich frequenzunabhängig (weißes Rauschen), so kann man bei gegebenem rms-Wert ausrechnen, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich das Signal außerhalb bestimmter Schranken befinden wird. Definiert man den peak-peak-Wert durch diejenigen Grenzen, die das Signal nur mit 0,1 Prozent Wahrscheinlichkeit überschreitet, so besteht zwischen rms- und peak-peak-Wert der Zusammenhang

$$V_{pp} = 6,6 \cdot V_{rms} \quad (3-12)$$

Die Wahl der Schranke von 0,1 Prozent ist letztlich willkürlich, doch der so erhaltene peak-peak-Wert entspricht in der Praxis relativ gut dem von den meisten Experimentatoren „empfundenen“ Wert.

3.1.5 Thermisches Rauschen

Ein Ohmscher Widerstand R zeigt an seinen Anschlüssen ein Spannungsrauschen mit der spektralen Leistungsdichte

$$S_V = 4kT \cdot R, \quad (3-13)$$

das so genannte thermische Widerstandsrauschen. Es wurde zum ersten Mal von John B. Johnson beobachtet [John28] und von Harry Nyquist theoretisch erklärt [Nyqu28] und wird daher auch als Johnson-Rauschen bzw. Nyquist-Rauschen bezeichnet. Es läßt sich unter sehr allgemeinen Bedingungen mit rein thermodynamischen Argumenten herleiten, die einzige Voraussetzung ist ein elektrisch dissipatives System im thermodynamischen Gleichgewicht. Doch auch für ‚leichte‘ Nichtgleichgewichtszustände, wie z.B. stromdurchflossene Widerstände, ist (3-13) eine gute Näherung.

Man kann die Voraussetzung eines dissipativen Systems auch explizit berücksichtigen und so einen verallgemeinerten Ausdruck erhalten: Eine allgemeine, komplexwertige Impedanz Z zeigt das thermische Rauschen

$$S_V = 4kT \cdot \operatorname{Re}(Z). \quad (3-14)$$

Charakteristisch für das thermische Rauschen ist, daß es frequenzunabhängig ist und sich bis zu sehr hohen Frequenzen erstreckt. Erst im Bereich um $kT \approx \hbar\omega$, d.h. im unteren Infrarotbereich, muß die Modenbesetzung berücksichtigt werden, was zum Absinken von S führt. Da dieser Frequenzbereich hier jedoch nicht einmal entfernt beobachtet werden kann, wird auf diese Modifizierung verzichtet.

3.1.6 Generations-Rekombinations-Rauschen

Eine in unterschiedlichen physikalischen Situationen auftretende Form eines stochastischen Signals ist der Wechsel zwischen zwei Zuständen, die der Einfachheit halber als 0 und 1 bezeichnet werden. Der Wechsel von 0 auf 1 wird als Generation, der umgekehrte Fall als Rekombination bezeichnet. Abbildung 3.1 zeigt das so entstehende, auch „random telegraph signal“ (RTS) genannte Signal.

Die mittlere Lebensdauer im Zustand 1 sei mit τ_1 , im Zustand 0 mit τ_0 bezeichnet. Die Wahrscheinlichkeit, das Signal zu einem willkürlichen Zeitpunkt im Zustand 1 anzutreffen, ist

$$P_1 = \frac{\tau_0}{\tau_0 + \tau_1} \quad (3-15)$$

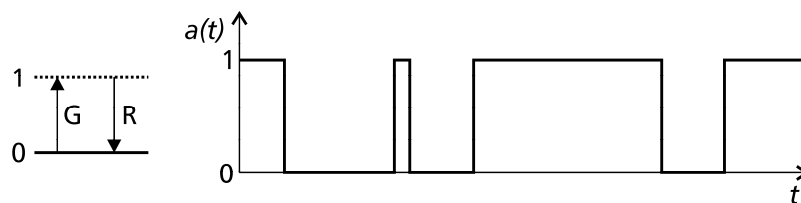


Abb. 3.1 Das Modell des Generations-Rekombinations-Rauschens. Man betrachtet ein System, das sich in zwei Zuständen (0 und 1) befinden kann und das mit bekannten Übergangsraten stochastisch zwischen diesen Zuständen wechselt. Das Signal $a(t)$ wird nach seinem Aussehen auch als „random telegraph signal“ (RTS) bezeichnet.

und für den Zustand 0

$$P_0 = \frac{\tau_0}{\tau_0 + \tau_1} = 1 - P_1 \quad (3-16)$$

Da $a(t)$ und $a(t+\tau)$ jeweils zwei Zustände annehmen können, gibt es für den in der Autokorrelationsfunktion (3-6) auftretenden Term $a(t) \cdot a(t+\tau)$ insgesamt vier Fälle, von denen jedoch nur ein Fall eine Rolle spielt, da die anderen drei Fälle zu verschwindenden Termen führen:

$$\rho(\tau) = \underbrace{P[a(t)=1]}_{P_1} \cdot \underbrace{P[a(t+\tau)=1, a(t)=1]}_{P_{11}} \quad (3-17)$$

Der erste Faktor auf der rechten Seite ist die Wahrscheinlichkeit, das Signal zur Zeit t im Zustand 1 anzutreffen. Diese Wahrscheinlichkeit ist definitionsgemäß gleich P_1 . Der zweite Faktor ist die Wahrscheinlichkeit, das Signal zur Zeit $t+\tau$ im Zustand 1 anzutreffen, wenn bekannt ist, daß es sich zum Zeitpunkt t im Zustand 1 befand. Das bedeutet, daß in der Zeit τ eine gerade Anzahl von Übergängen zwischen den beiden Zuständen stattgefunden haben muß. Die Wahrscheinlichkeit P_{11} läßt sich nicht direkt ausrechnen. Es ist jedoch möglich, die Änderung von P_{11} innerhalb einer differentiellen Zeit $d\tau$ zu bestimmen. Entweder das Signal bleibt im Zustand 1, oder es geht in den Zustand 0 über:

$$P_{11}(\tau + d\tau) = P_{11}(\tau) \left[1 - \frac{d\tau}{\tau_1} \right] + P_{10}(\tau) \frac{d\tau}{\tau_0} \quad (3-18)$$

Dabei bedeutet $P_{10}(\tau)$ die Wahrscheinlichkeit, daß innerhalb der Zeit τ eine ungerade Anzahl von Übergängen zwischen den beiden Zuständen stattgefunden hat. Wegen

$$P_{10}(\tau) + P_{11}(\tau) = 1 \quad (3-19)$$

erhält man daraus

$$\frac{P_{11}(\tau + d\tau) - P_{11}(\tau)}{d\tau} = \frac{dP_{11}}{d\tau} = \frac{1}{\tau_0} - P_{11}(\tau) \frac{1}{\tau_{gr}} \quad \text{mit } \tau_{gr} := \left(\frac{1}{\tau_0} + \frac{1}{\tau_1} \right)^{-1}. \quad (3-20)$$

Da innerhalb einer verschwindenden Zeit kein Übergang stattfinden kann, ist

$$P_{11}(0) = 1. \quad (3-21)$$

Die Lösung der Differentialgleichung (3-20) mit der Anfangsbedingung (3-21) ist

$$P_{11}(\tau) = \frac{1}{\tau_0 + \tau_1} \left[\tau_0 e^{-\tau/\tau_{gr}} + \tau_1 \right] \quad (3-22)$$

Daraus ergibt sich nach (3-17) die Autokorrelationsfunktion zu

$$\rho(\tau) = P_1 (1 - P_1) e^{-\frac{\tau}{\tau_{gr}}} + P_1^2 \quad (3-23)$$

Das random telegraph signal entspricht nicht der Forderung (3-2) nach Verschwinden des zeitlichen Mittelwertes. Korrigiert man (3-23) um den Mittelwert P_1 , erhält man als Autokorrelationsfunktion des RTS

$$\rho(\tau) = P_1 (1 - P_1) e^{-\frac{|\tau|}{\tau_{gr}}} \quad (3-24)$$

Da der RTS-Prozeß stationär ist, muß $\rho(\tau) = \rho(-\tau)$ gelten, was in (3-24) durch die betragsmäßige Abhängigkeit von τ zum Ausdruck kommt. Aus dieser Autokorrelationsfunktion erhält man nun mit der Definition (3-9) die spektrale Leistungsdichte

$$S_N(f) = 4P_1(1-P_1) \cdot \tau_{gr} \frac{1}{1 + (f/f_g)^2} \quad \text{mit } f_g := 1/2\pi\tau_{gr} \quad (3-25)$$

des Generations-Rekombinations-Rauschens eines Einteilchensystems. Sie hat Lorenzform, ist bis zu einer Grenzfrequenz f_g konstant und fällt darüber mit f^{-2} ab. Der verwendete Index N der spektralen Leistungsdichte weist darauf hin, daß die zugrundeliegende Rauschgröße eine Teilchenzahl ist: Die Zahl der Teilchen, die sich im Zustand 1 befinden. Das Ergebnis (3-25) wird in Abschnitt 3.3.1 bei der Herleitung des $1/f$ -Rauschens verwendet.

3.2 Verstärkerrauschen

Eine Spannungsänderung auf dem Gate eines Feldeffekttransistors hat eine Änderung des Source-Drain-Stroms zur Folge. Bei extrazellulären Signalen von typischerweise unter 1 mV liegen die Änderungen des Drainstrom im Bereich von 1 bis 10 nA. Diese kleinen Stromänderungen müssen verstärkt und in Spannungssignale gewandelt werden, bevor sie von einer Meßkarte digitalisiert werden können. In diesem Abschnitt wird der hierfür entwickelte Verstärker beschrieben, der Einfluß der enthaltenen Rauschquellen diskutiert und die Leistungsfähigkeit im relevanten Impedanzbereich demonstriert.

3.2.1 Architektur und Schaltplan

Abbildung 3.2 zeigt den Schaltplan des für Rausch- und Zellmessungen eingesetzten Verstärkers. Sein Herzstück ist der Strom-Spannungs-Wandler um IC2, der den vom Transistor kommenden Drainstrom in eine Spannung wandelt. Nach Elimination des Gleichanteils durch AC-Kopplung wird das Signal um den Faktor 1000 verstärkt, tiefpaß-gefiltert und digitalisiert.

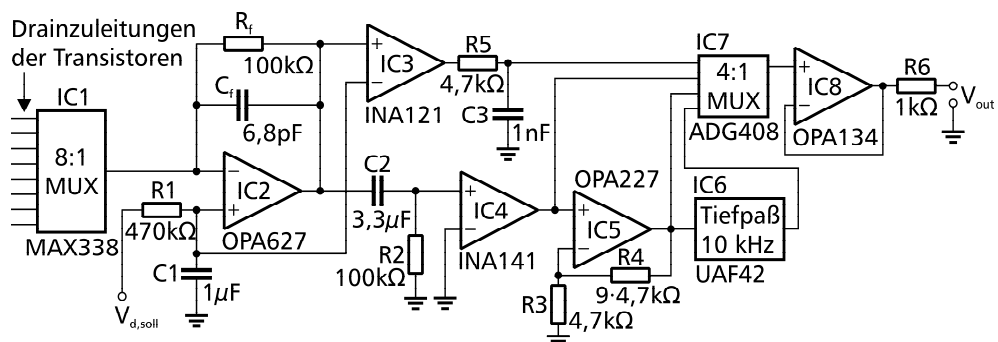


Abb. 3.2 Schaltplan des Verstärkers. Die Spannungsversorgung und die Stützkondensatoren an den verstärkenden ICs sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Der Verstärker ist 16-fach ausgeführt und wird vom Rechner über galvanisch getrennte Steuerleitungen kontrolliert. Das Ausgangssignal V_{out} wird von einer Meßkarte im Rechner digitalisiert.

Auf den in dieser Arbeit verwendeten Chips befinden sich 128 Transistoren mit gemeinsamer Sourcezuleitung („common source“), der Verstärker ist 16-kanalig ausgeführt. Um alle Transistoren ansteuern zu können, ist ein 8-zu-1-Multiplexing an den Verstärkereingängen erforderlich, was von IC1 geleistet wird. Die durch die Platine fest vorgegebene Verteilung der Transistoren bzw. der Drainzuleitungen auf die Verstärkerkanäle wurde so gewählt, daß sich aus den beiden linearen Transistorarrays des Chips jeweils 8 aneinanderliegende Transistoren auswählen lassen. So lassen sich bei einer auf einem oder einigen wenigen Transistoren liegenden Zelle stets auch die Signale der benachbarten Transistoren aufzeichnen, um ein vollständiges Spannungsprofil unter der Zelle zu erhalten.

Der Arbeitspunkt der Transistoren, gegeben durch die Spannungen V_{gs} , V_{ds} und V_{bs} , wird von einem 4-fach 16-bit-DAC innerhalb des Verstärkers eingestellt. Während Gate- und Bulkspannung direkt an Elektrolyt bzw. Chip anliegen, wird die Drainspannung indirekt eingestellt. Die gewünschte Spannung wird am nicht-invertierenden Eingang des Operationsverstärkers IC2 vorgegeben; der OP reguliert seinen Ausgang, so daß die Drainspannung auch am invertierenden Eingang anliegt. Dies ist dann die eigentliche Drainspannung der Transistoren. Der Drainstrom fließt über den Rückkopplungswiderstand R_f , erzeugt einen Spannungsabfall und wird so in eine Spannung gewandelt. Der Wandlungsfaktor von $100 \text{ mV}/\mu\text{A}$ (bzw. $100 \text{ k}\Omega$) wurde passend zu den im Betrieb der Transistoren maximal auftretenden Drainströmen gewählt.

Die zu untersuchenden Signale der Zellen sind sehr klein, so daß der Drainstrom nur um einen sehr geringen Betrag variiert. Der vom Arbeitspunkt bestimmte konstante Offset ist weder für Rausch- noch für Zellmessungen interessant. Er wird daher von dem von C2 und R2 gebildeten einpoligen Hochpaß eliminiert, um das interessierende Signal danach verstärken zu können. Die Verstärkung von insgesamt 1000 V/V wird aus schaltungstechnischen Gründen zweistufig vorgenommen. Zunächst verstärkt der Instrumentenverstärker IC4 um den Faktor 100 V/V . Dieser Faktor ist durch das Bauteil exakt vorgegeben und muß nicht durch externe Beschaltung eingestellt werden. Anschließend wird am OP IC3 noch einmal um 10 V/V verstärkt. Es folgt ein 3-poliger 10 kHz -Tiefpaß, der für Messungen von Zellsignalen vorgesehen ist und als Antialiasingfilter für die mit 30 kSamples/s vorgenommene Digitalisierung auf der Meßkarte dient. Da für Rauschmessungen eine größere Bandbreite wünschenswert ist, wird zusätzlich das verstärkte Signal nach IC5 direkt, unter Umgehung des Tiefpasses, herausgeführt. Die Bandbreite ist in diesem Fall von IC4 bestimmt und beträgt etwa 100 kHz . Diese Signale werden mit der vollen zur Verfügung stehenden Digitalisierungsrate von $1,25 \text{ MSamples/s}$ aufgezeichnet.

Neben den verstärkten Transistorsignalen mit 10 kHz Bandbreite für Zellmessungen und 100 kHz Bandbreite für Rauschmessungen ist für die Aufnahme der Transistor-kennlinien auch der genaue Wert des Drainstroms wichtig. Dazu wird vom Instrumentenverstärker IC3 die über den Rückkopplungswiderstand R_f abfallende Spannung unverstärkt abgegriffen, durch R5 und C3 tiefpaß-gefiltert, da hohe Frequenzen für die Kennlinienmessung irrelevant sind, und als zusätzliches Signal herausgeführt. Der

Abgriff der an R_f abfallenden Spannung erfolgt nicht direkt an den Anschlüssen von R_f , da der invertierende Eingang des OPs IC2 im Rückkopplungspfad liegt und einen sehr empfindlichen Schaltungspunkt darstellt, der nicht durch die Eingangskapazität von IC3 belastet werden sollte. Da der OP IC2 seine Eingänge – bis auf seine sehr geringe konstante Offsetspannung – stets auf dem gleichen Potential hält, kann man statt am invertierenden am nicht-invertierenden Eingang des OPs abgreifen, da dieser nicht im Rückkopplungspfad liegt und von der Eingangskapazität und von Eingangsströmen von IC3 nicht beeinträchtigt wird. Man erhält somit von IC3 direkt den durch R_f fließenden Strom, lediglich minimal verfälscht durch die Offsetspannungen von IC2 und IC3, die weniger als 1 mV betragen. Dies ermöglicht eine sehr genaue Kontrolle des Arbeitspunktes.

Die Auswahl zwischen den einzelnen Signalwegen erfolgt durch den Ausgangsmultiplexer IC7. Das zusätzlich zu den drei beschriebenen Signalwegen herausgeführte Signal nach der ersten Verstärkung von 100 V/V dient nur Diagnosezwecken, z.B. beim Anlegen großer Testsignale, die bei einer Verstärkung von 1000 V/V in die Sättigung führen.

Der Ausgangstreiber IC8 dient schließlich der Stabilisierung der Signale und verhindert eine Verfälschung durch die Kapazitäten der zur Meßkarte laufenden Kabel.

Das Rauschverhalten des Verstärkers und die optimale Auslegung der Eingangsstufe werden im nächsten Abschnitt diskutiert. Darüber hinaus wurden zahlreiche Maßnahmen getroffen, um die Infrastruktur des Verstärkers rauscharm zu halten und die Empfindlichkeit gegenüber äußeren Störungen zu reduzieren. Dazu zählen die Spannungsversorgung durch Akkus, da diese prinzipbedingt äußerst rauscharm sind und außerdem eine fremdpotentialfreie Versorgung ermöglichen, eine konsequente Vermeidung von potentiellen Masseschleifen durch Verbindung des Verstärkers mit der elektrischen Umgebung (der Digitalisierungskarte im Rechner) an genau einer Stelle sowie die sorgfältige elektrische Abschirmung durch ein geeignetes Gehäuse und geschirmte Signalkabel.

3.2.2 Rauschverhalten des Verstärkers

Für das Rauschen des Verstärkers ist fast ausschließlich die Eingangsstufe, d.h. der Strom-Spannungs-Wandler, von Bedeutung. Zur Beschreibung des Rauschverhaltens ersetzt man alle realen, d.h. rauschenden, Bauteile durch idealisierte, nicht rauschende Bauteile mit expliziten Rauschquellen. Aufgrund der Linearität der meisten verwendeten elektronischen Bauteile läßt das so erhaltene elektrische Netzwerk relativ leicht lösen. Auch nichtlinear reagierende Bauteile können problemlos erfaßt werden, da aufgrund der geringen Amplituden der Rauschquellen eine Kleinsignalanalyse ausreicht und die Bauteile um den jeweiligen Arbeitspunkt linearisiert werden können. Da die einzelnen Rauschquellen nicht miteinander korreliert sind, kann man das Netzwerk für jede Rauschquelle einzeln lösen und die so erhaltenen Rauschleistungen addieren.

Der Konvention folgend werden die explizit eingeführten Rauschquellen mit Kleinbuchstaben bezeichnet. Abbildung 3.3 zeigt, wie ein realer, rauschender Widerstand R

ersetzt wird durch einen nicht rauschenden Widerstand des selben Wertes sowie einer in Reihe geschalteten Spannungsquelle e_R mit der spektralen Leistungsdichte $S_{e_R} = 4kT \cdot R$. Alternativ kann statt der in Reihe geschalteten Spannungsrauschquelle auch eine parallel geschaltete Stromrauschquelle i_R mit der Leistungsdichte $S_{i_R} = 4kT/R$ verwenden. Die Darstellungen sind äquivalent.

Ganz analog werden (Operations-)Verstärker durch ideale, rauschfreie Bauteile und zwei zusätzliche Rauschquellen ersetzt: Eine zwischen den Eingängen liegende Stromrauschquelle und eine in Reihe mit einem der Eingänge liegende Spannungsrauschquelle. Die spektralen Leistungsdichten dieser Rauschquellen sind in den Datenblättern der Bauteile angegeben.

Der Schaltplan in Abbildung 3.4 zeigt das Ergebnis dieser Ersetzungen. Mit seiner Hilfe läßt sich über die Kirchhoffschen Regeln (Knoten- und Maschenregel) das komplette Rauschverhalten ableiten. Der geeignetste Bezugspunkt für diese Analyse ist die Spannung $V_{OP,out}$ am Ausgang des Operationsverstärkers.

Der Operationsverstärker verstärkt die Spannungsdifferenz an seinen Eingängen entsprechend der Beziehung

$$V_{OP,out} = A_{openloop}(f) \cdot (V_{op,+} - V_{op,-}) \quad (3-26)$$

wobei der Verstärkungsfaktor $A_{openloop}$ für die meisten Operationsverstärker in guter Näherung die Form $A_{openloop}(f) = A_{GBW}/f$ mit dem Verstärkungs-Bandbreite-Produkt A_{GBW} hat und für die betrachteten Frequenzen sehr hoch ist. Die Maschenregel liefert für Ausgangsspannung $V_{OP,out}$ die Beziehung

$$V_{OP,out} = V_d + I_f \cdot Z_f + e_{R_f} \cdot \frac{Z_f}{R_f} \quad \text{mit } Z_f := (R_f \parallel C_f) = \frac{1}{1/R_f + i\omega C_f} \quad (3-27)$$

und für die Spannungen an den Eingängen des OPs

$$V_{OP,-} = V_d + e_{op} \quad (3-28)$$

sowie

$$V_{OP,+} = V_{d,soll} + \frac{e_{V_{d,soll}} + e_{R_1}}{1 + i\omega R_1 C_1} + \frac{i_{OP}}{1/R_1 + i\omega C_1} \quad (3-29)$$

Die Knotenregel ergibt

$$I_f = I_{DUT} + I_{C_m} + i_{OP} = I_{DUT} + i_{OP} + V_d \cdot i\omega C_{in} \quad (3-30)$$

Die im allgemeinen nichtlineare Strom-Spannungs-Charakteristik des zu untersuchenden Bauteils (die in diesem Zusammenhang meist verwendete Abkürzung *DUT* steht für „device under test“) wird um einen geeigneten Punkt entwickelt. Da $V_{d,soll}$ in der

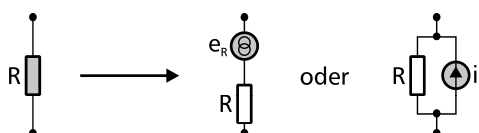


Abb. 3.3 Formale Ersetzung eines rauschenden Widerstands durch einen rauschfreien Widerstand mit einer in Reihe geschalteten Rauschspannungsquelle e_R oder einer parallel geschalteten Stromrauschquelle i_R . Die Darstellungen sind äquivalent.

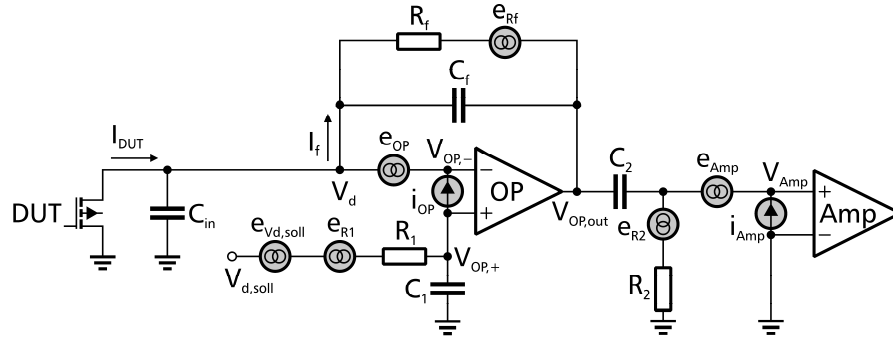


Abb. 3.4 Schaltplan der Eingangsstufe des Verstärkers mit sämtlichen Rauschquellen. Die einzige Änderung gegenüber dem Schaltplan in Abbildung 3-1 ist die explizite Einführung der Eingangskapazität C_{in} , die sich aus der Eingangskapazität des OPs und der Kapazität C_{DUT} des zu untersuchenden Bauteils zusammensetzt. Bei letzterer handelt es sich um die Kapazität der Drainzuleitung gegen das Chipsubstrat sowie gegen den Badelektrolyten.

hier untersuchten Situation als konstant angenommen wird und sehr nahe an V_d liegt, bietet es sich als Entwicklungspunkt an:

$$I_{DUT} = I_{DUT}(V_d) = I_{DUT}(V_{d,soll}) + \underbrace{\frac{\partial I_{DUT}}{\partial V}}_{g_d(V_{d,soll})} \cdot (V_d - V_{d,soll}) + \dots \quad (3-31)$$

Die Beziehungen (3-26) bis (3-31) liefern mit Einführung der closed-loop-Verstärkung A_{cl} durch

$$A_{cl} = \frac{A_{openloop}(f)}{1 + \frac{A_{openloop}(f)}{1 + g_d(V_{d,soll})Z_f + i\omega C_{in}Z_f}} \quad (3-32)$$

für $V_{OP,out}$ das Ergebnis

$$V_{OP,out} = A_{cl}V_{d,soll} + A_{cl} \frac{I_{DUT} - g_d V_{d,soll}}{g_d + i\omega C_{in} + 1/Z_f} - A_{cl}e_{op} + \frac{A_{cl}}{1 + i\omega R_1 C_1} \left(e_{V_{d,soll}} + e_{R_1} + R_1 i_{OP} \right) + \frac{A_{cl} Z_f \left(i_{OP} + e_{R_f} / R_f \right)}{1 + g_d Z_f + i\omega C_{in} Z_f} \quad (3-33)$$

Die erste Zeile enthält die Terme der idealen, rauschfreien Bauteile, die zweite Zeile die Rauschquellen. Aus dieser ganz allgemeinen Beziehung erhält man die als

$$G := \frac{\partial V_{OP,out}}{\partial I_{DUT}} = \frac{A_{cl}}{g_d + i\omega C_{in} + 1/Z_f} = Z_f \frac{A_{openloop}}{A_{openloop} + (g_d + i\omega C_{in})Z_f + 1} \quad (3-34)$$

definierte Transimpedanz G des Strom-Spannungs-Wandlers. Sie vereinfacht sich für großes $A_{openloop}$ und niedrige Frequenzen zur Rückkopplungsimpedanz Z_f . Für das Ausgangsrauschen erhält man

$$\begin{aligned}
S_{V_{OP,out}} = & |G|^2 \left(S_{I_{DUT}} + \frac{S_{e_{Rf}}}{R_f^2} \right) + |A_d|^2 S_{e_{OP}} + \left| \frac{A_d}{1 + i\omega R_1 C_1} R_1 + G \right|^2 S_{i_{OP}} \\
& + \left| \frac{A_d}{1 + i\omega R_1 C_1} \right|^2 (S_{e_{V_d,soll}} + S_{e_{R1}})
\end{aligned} \tag{3-35}$$

Der Vollständigkeit halber wären jetzt noch die in Abbildung 3.4 eingezeichneten Rauschquellen e_{R2} , e_{Amp} und i_{Amp} zu berücksichtigen, worauf man jedoch auch verzichten kann, da sowohl e_{R2} als auch i_{Amp} aufgrund der sehr niedrigen Ausgangsimpedanz des Operationsverstärkers keine Rolle spielen und e_{Amp} in (3-35) einfach den zusätzlichen Summanden $S_{e_{Amp}}$ ergeben würde, der jedoch klein gegen den Beitrag von $S_{e_{Rf}}$ ist und daher ebenfalls unberücksichtigt bleiben kann.

Im realisierten Verstärker ist die Zeitkonstante des RC-Glieds aus R_1 und C_1 so groß gewählt, daß man den letzten Term in (3-35) vernachlässigen kann. Dies ist die beabsichtigte Wirkung dieses RC-Glieds: Es dient dazu, das Rauschen der vom DAC erzeugten Spannung $V_{d,soll}$ wegzufiltern. Auch den ersten Summanden im Vorfaktor von $S_{i_{OP}}$ kann man gegenüber dem zweiten Summanden vernachlässigen. Drückt man nun noch das Spannungsrauschen des Rückkopplungswiderstandes R_f als Stromrauschen

$$S_{i_{Rf}} = \frac{4k_B T}{R_f} = \frac{4k_B T \cdot R_f}{R_f^2} = \frac{S_{e_{Rf}}}{R_f^2} \tag{3-36}$$

aus, erhält man das übersichtliche Ergebnis

$$S_{V_{OP,out}} = |G|^2 (S_{I_{DUT}} + S_{i_{Rf}} + S_{i_{OP}}) + |A_d|^2 S_{e_{OP}}, \tag{3-37}$$

aus dem sich drei Designkriterien für den Verstärker ableiten lassen: Der Rückkopplungswiderstand R_f sollte möglichst groß, das Strom- sowie das Spannungsrauschen des Operationsverstärkers möglichst klein sein.

Die Obergrenze für R_f ist durch den maximal zu erwartenden Drainstrom gegeben, da die Ausgangsspannung des Operationsverstärkers auf einen Wert etwas unterhalb der Versorgungsspannung beschränkt ist. Der hier verwendete Wert von 100 kOhm erlaubt die Arbeit mit Drainströmen von bis zu 100 μ A.

Die Wahl des Operationsverstärkers ist etwas aufwendiger. Sowohl Spannungs- als auch Stromrauschen sollten so klein wie möglich sein. Mit (3-37) hat man ein klares Kriterium, anhand dessen man unter der sehr großen Zahl verfügbarer Operationsverstärker den geeignetsten auswählen kann. Der OPA627 von Burr-Brown [Burr00] geht aus diesem Vergleich als klarer Sieger hervor. Er wurde speziell für Anwendungen entworfen, die hohe Ansprüche an Rauscharmut stellen und liegt an der Grenze des derzeit technisch Machbaren, was sich nicht zuletzt in einem recht gehobenen Preis niederschlägt.

Abbildung 3.5 zeigt das Ausgangsrauschen des Verstärkers für Ohmsche Widerstände unterschiedlicher Werte als zu untersuchende Bauteile. Das Verstärkerrauschen liegt über einen weiten Impedanzbereich nur leicht über dem thermischen Rauschen der Widerstände. Für das Verständnis der Abhängigkeit von der Eingangsimpedanz ist es

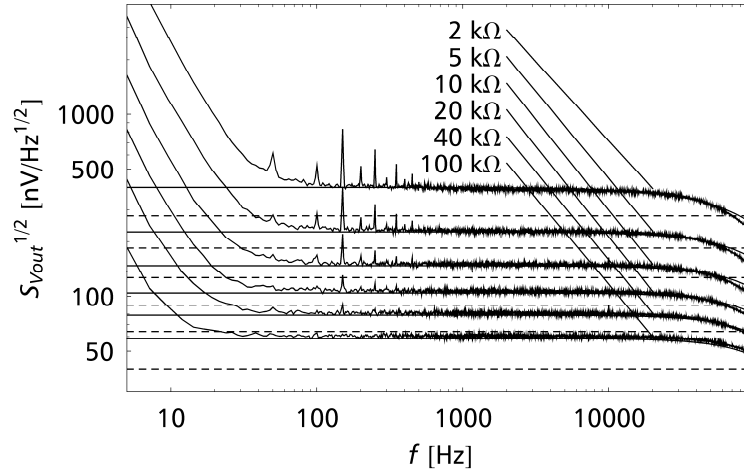


Abb. 3.5 Ausgangsrauschen des Verstärkers bei verschiedenen Eingangswiderständen. Die durchgezogenen Linien zeigen das nach Gleichung (3-35) berechnete Verstärkerrauschen, die gestrichelten Linien das reine thermische Rauschen der Eingangswiderstände. Das berechnete Verstärkerrauschen entspricht gut dem gemessenen Verlauf. Bei sehr niedrigen Frequenzen wird das $1/f$ -Rauschen des Operationsverstärkers sichtbar, und zwar um so stärker, je kleiner der Eingangswiderstand ist. Dies ist auf die closed-loop-Verstärkung A_{cl} , zurückzuführen, wodurch neben dem OP-Rauschen auch aus der Umwelt eingefangene Störungen wie z.B. bei 150 Hz stärker sichtbar werden. Transistoren bei typischen Arbeitspunkten haben Drainleitwerte in einem Bereich, der ungefähr den Widerständen 20 und 40 kOhm entspricht.

hilfreich, die allgemeine Gleichung (3-35) noch etwas zu vereinfachen. Das Stromrauschen $S_{i_{OP}}$ des verwendeten Operationsverstärkers ist so klein, daß es gegenüber $S_{i_{R_f}}$ vernachlässigt werden kann. Im anwendungsrelevanten Frequenzbereich bis 10 kHz gilt nach (3-24) für die Transimpedanz die Näherung $G \approx R_f$ und nach (3-22) für die Closed-Loop-Verstärkung $A_{cl} \approx 1 + g_d R_f$, so daß man für das Ausgangsrauschen

$$\begin{aligned} S_{V_{OP,out}} &= R_f^2 \left(S_{i_{DUT}} + S_{i_{R_f}} \right) + \left(1 + g_d R_f \right)^2 S_{e_{OP}} \\ &= 4kT \cdot \frac{R_f^2}{R_{DUT}} + 4kT \cdot R_f + \left(1 + \frac{R_f}{R_{DUT}} \right)^2 S_{e_{OP}} \end{aligned} \quad (3-38)$$

erhält. Setzt man dieses Gesamtrauschen ins Verhältnis zu dem zu untersuchenden Rauschen $S_{I_{DUT}}$, erhält man mit

$$B := \frac{S_{V_{OP,out}}}{R_f^2 S_{i_{DUT}}} = 1 + \frac{R_{DUT}}{R_f} + \left(1 + \frac{R_f}{R_{DUT}} \right)^2 \frac{R_{DUT}}{R_f} \frac{S_{e_{OP}}}{4kTR_f} \quad (3-39)$$

eine Größe, die angibt, wie gut der Verstärker das Rauschen der Widerstände auflösen kann. Abbildung 3.6 zeigt, daß B über einen weiten Impedanzbereich nur wenig über dem optimalen Wert von 1 liegt, der dem reinen Rauschen der Eingangswiderstände entspricht.

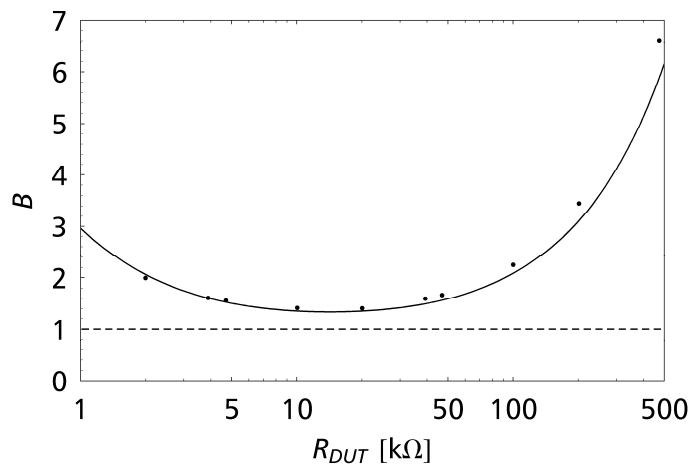


Abb. 3.6 Verhältnis B von gesamtem Verstärkerrauschen zu thermischen Rauschen des Eingangswiderstands. Die gemessenen Werte (Punkte, ermittelt aus den Kurven in Abbildung 3.5 bei 1 kHz) liegen gut auf der nach Gleichung (3-39) berechneten Kurve (durchgezogene Linie). Das gesamte Verstärkerrauschen liegt über einen weiten Impedanzbereich nur geringfügig über dem Rauschen des zu untersuchenden Bauteils, d.h. der Verstärker kann das Rauschen des Bauteils in diesem Impedanzbereich gut auflösen. Die bei typischen Arbeitspunkten beobachteten Drainleitwerte der Transistoren entsprechen 10 bis 50 kΩ und fallen damit in diesen Bereich.

Die Drainleitwerte der Transistoren fallen bei typischen Arbeitspunkten genau in diesen Bereich. Zwar muß man bei der Untersuchung von Transistoren zwischen dem Drainleitwert $g_d(V_d)$ am Arbeitspunkt und dem in das Stromrauschen des Transistors eingehende Drainleitwert bei verschwindender Drainspannung $g_d(V_d=0)$ unterscheiden, so daß die obenstehenden Gleichungen etwas komplexer werden, doch das Ergebnis bleibt im wesentlichen das gleiche.

In Gleichung (3-37) für das Ausgangsrauschen geht das Spannungsrauschen $S_{e_{OP}}$ des Operationsverstärkers mit dem Vorfaktor $|A_{cl}|^2$ ein. Die Definition (3-32) von A_{cl} enthält die Kapazität C_m , bei der es sich um die Summe aus der Eingangskapazität des Operationsverstärkers, der Eingangskapazität des Multiplexers sowie der Kapazität des zu untersuchenden Bauteils handelt. Die Kapazitäten von Operationsverstärker und Multiplexer sind mit 15 pF bzw. 16 pF so gering, daß sie noch keine wesentliche Rolle spielen. Bringt jedoch das zu untersuchende Bauteil eine größere Kapazität mit, wird A_{cl} bei hohen Frequenzen so groß, daß der Summand $|A_{cl}|^2 S_{e_{OP}}$ in (3-37) klar zutage tritt. Abbildung 3.7 zeigt die Auswirkung dieses Terms auf das Verstärkerrauschen anhand wohldefinierter Kapazitäten.

Bei den Transistoren liegt die Kapazität im Bereich von 150 bis 250 pF. Genau genommen handelt es sich dabei nicht um Kapazitäten der Transistoren, sondern um die der Drainzuleitungen, die mit einer Länge von 4 mm und einer bis auf 120 μm ansteigenden Breite eine so große Fläche aufweisen, daß nennenswerte Kapazitäten gegen-

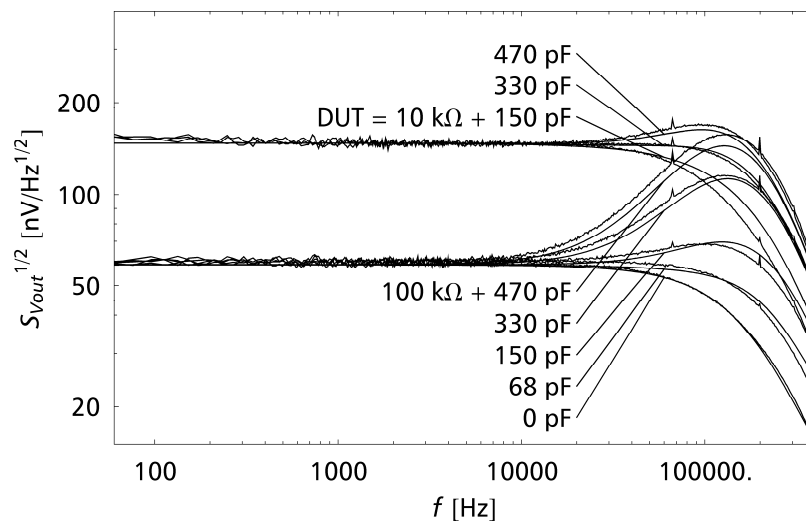


Abb. 3.7 Rauschspektren des Verstärkers mit Widerständen und parallel geschalteten Kapazitäten als zu untersuchende Bauteile. Aufgrund der mit der Frequenz zunehmenden Verstärkung des Spannungsrauschens des OPs steigt das Verstärkerrauschen bei hohen Frequenzen deutlich an. Dies läßt sich zwar nicht vermeiden, aber immerhin gut modellieren: Die durchgezogenen Linien zeigen das nach (3-37) berechnete Rauschen und stimmen sehr gut mit den gemessenen Spektren überein. Bei Transistoren liegt die Kapazität, die auf die große Fläche der Drainzuleitungen zurückzuführen ist, im Bereich von 150 bis 250 pF.

über dem Substrat (über die Verarmungszone) sowie dem Elektrolyten (über das die Drainzuleitung bedeckende 10 nm starke Oxid) zustande kommen.

3.3 Transistorrauschen

Nahezu alle elektronischen Bauteile zeigen ein für ihre Arbeitsweise und Bauform typisches Rauschen. Bei Feldeffekttransistoren beobachtet man im Bereich niedriger Frequenzen das sogenannte $1/f$ -Rauschen, bei höheren Frequenzen das thermische Kanalrauschen. Diesen beiden Komponenten liegen unterschiedliche Mechanismen zugrunde: Während das $1/f$ -Rauschen hauptsächlich von Störstellen und Einfangzentren an der Grenze zwischen Silizium und Siliziumdioxid verursacht wird, ist das Kanalrauschen eine thermodynamische Folge der endlichen Leitfähigkeit des Kanals. In diesem Abschnitt werden die Mechanismen dieser beiden Rauscharten vorgestellt, die jeweiligen Skalierungen diskutiert und eine optimale Transistorgröße abgeleitet.

3.3.1 Das $1/f$ -Rauschen

Die Bezeichnung $1/f$ -Rauschen weist auf die auffallendste Eigenschaft dieses Rauschens hin: Seine spektrale Leistungsdichte ist proportional zu $1/f$. Man beobachtet $1/f$ -Rauschen in nahezu allen elektronischen Bauteilen [Ziel88, Kirt89]. In Feldeffekttransistoren wird es hauptsächlich von Störstellen und Einfangzentren im grenzflächennahen Oxid verursacht, die Ladungsträger aus dem Kanal des Transistors einfan-

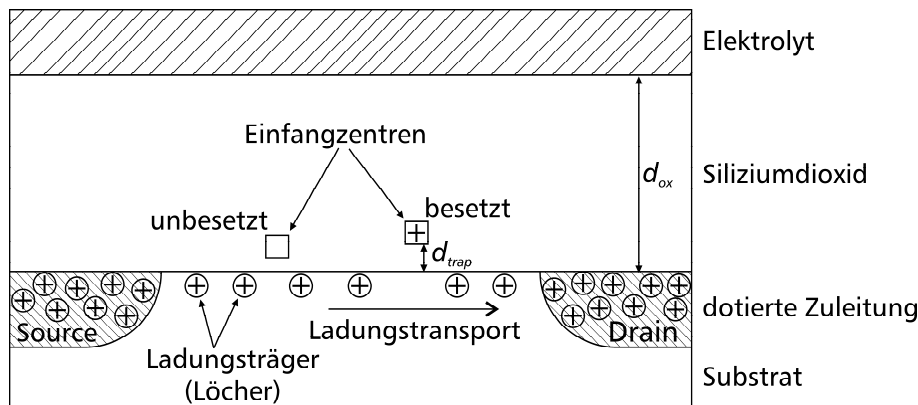


Abb. 3.8 Querschnitt des Gatebereichs eines p-Kanal-EOSFETs im Inversionszustand. Die Einfangzentren im Oxid nahe der Si-SiO₂-Grenzfläche können Löcher aus der Inversionsschicht einfangen und wieder abgeben. Da eingefangene Löcher für den Ladungstransport im Kanal nicht mehr zur Verfügung stehen, sinkt der Kanalstrom durch den Einfang ab. Die durch die einzelnen Einfangzentren verursachten Modulationen des Kanalstroms addieren sich und bewirken in ihrer Überlagerung das beobachtete 1/f-Rauschen.

gen und wieder abgeben können (Abbildung 3.8) und dadurch den Source-Drain-Strom modulieren.

Das im Folgenden herangezogene Rauschmodell wurde erstmals von McWhorter [Whor57] aufgestellt. Es basiert auf der Analyse von Ladungsträgerzahlfluktuationen des Kanals und läßt sich direkt auf OSFETs anwenden. Man findet in der Literatur auch ein anderes Modell, das nach seinem Begründer Hooge-Modell genannt wird und das das Rauschen auf Beweglichkeitsfluktuationen zurückführt [Hoog94]. Die Ursache dieser Beweglichkeitsfluktuationen bleibt in diesem Modell jedoch etwas unklar, was man als Vorteil ansehen mag, wenn man das Modell auch auf anders arbeitende Bauteile wie Dioden und Widerstände anwenden möchte, was aber dazu führt, daß die Stärke des Rauschens als empirischer Technologieparameter angegeben wird (der sogenannte Hooge-Parameter) und die Diskussion von rauschmindernden Maßnahmen mangels Ursache und Wirkung etwas erschwert wird.

Obwohl die beiden Modelle in Details abweichende Vorhersagen machen und man daher annehmen könnte, daß sich entweder das eine oder das andere Modell als das zutreffende herausgestellt hat, haben sich beide über mehrere Jahrzehnte in der Literatur gehalten und werden auch heute noch von den jeweiligen Lagern mit Überzeugung vertreten [Hoog03, Nemi97]. Darüber hinaus findet man auch Anstrengungen, diese Modelle zu kombinieren [Simo99, Scof94] sowie Beobachtungen, die derartige Kombinationsmodelle rechtfertigen [Vand98, Schu98], die sich jedoch noch nicht allgemein durchgesetzt haben.

Diese Vielfalt an Beschreibungsmodellen ist darauf zurückzuführen, daß die Interpretation des Transistorrauschens nicht einfach ist, da häufig mehr oder weniger starke Abweichungen von den jeweiligen Voraussagen beobachtet werden und die Art, wie die Ergebnisse tiefergehender Untersuchungen wie z.B. der Temperaturabhängigkeit

in die Modelle eingearbeitet werden, sehr unterschiedlich gehandhabt wird. In den für diese Arbeit wichtigen Aspekten herrscht jedoch größtenteils Übereinstimmung zwischen den Modellen, so daß das McWhorter-Modell guten Gewissens für die folgende Beschreibung herangezogen werden kann.

Im Oxid befindet sich ein Einfangzentrum im Abstand d_{trap} von der Si-SiO₂-Grenzfläche. Es habe die Zustandsenergie E_t und die Zeitkonstante τ_{trap} . Der Einfang oder die Abgabe eines Ladungsträgers der Ladung q durch das Einfangzentrum verursacht im Kanal die Ladungsänderung

$$\delta Q_{channel} = \frac{d_{ox} - d_{trap}}{d_{ox}} q \cdot \delta n \quad (3-40)$$

Dabei ist δn die Besetzungszahländerung des Einfangzentrums, d.h. $\delta n = \pm 1$. Da die räumliche Entfernung d_{trap} der wirksamen Einfangzentren von der Si-SiO₂-Grenzfläche bei 1 nm oder darunter liegt, das Oxid dagegen deutlich dicker ist, wird der erste Faktor auf der rechten Seite nur wenig von Eins abweichen und der Einfachheit halber gleich Eins gesetzt. Mit (3-40) besteht zwischen dem Besetzungszahlrauschen S_N und dem Ladungsrauschen S_Q die Beziehung

$$S_{Q_{channel}}(f) = q^2 \cdot S_n(f) \quad (3-41)$$

Die bewegliche Ladung im Kanal ist mit dem Modell aus Abschnitt 4.1

$$Q_{channel} = \epsilon_{ox} (V_{gs} - V_t) \cdot W \cdot L, \quad (3-42)$$

woraus unmittelbar die Beziehung

$$\delta Q_{channel} = \epsilon_{ox} W L \cdot \delta V_{gs} \quad (3-43)$$

zwischen der Variation der Kanalladung und der Gatespannung folgt, woraus man

$$S_{V_g}(f) = \frac{S_{Q_{channel}}(f)}{W^2 L^2 \epsilon_{ox}^2} = \frac{q^2}{W^2 L^2 \epsilon_{ox}^2} S_n(f). \quad (3-44)$$

und mit dem Besetzungszahlrauschen (3-25) schließlich

$$S_{V_g}(f) = \frac{4q^2}{W^2 L^2 \epsilon_{ox}^2} P_t (1 - P_t) \cdot \tau_{trap} \cdot \frac{1}{1 + (2\pi\tau_{trap}f)^2} \quad (3-45)$$

erhält, wobei die Besetzungswahrscheinlichkeit P_t des Einfangzentrums durch den Abstand der Energie des Einfangzustands von der Fermienergie E_f gegeben ist:

$$P_t = \frac{1}{1 + e^{\frac{E_t - E_f}{kT}}} \quad (3-46)$$

Die Beziehung (3-45) beschreibt das Rauschen, das ein einzelnes Einfangzentrum im Oxid am Gate des Transistors hervorruft. Nimmt man an, daß alle im Oxid vorhandenen Einfangzentren unabhängig voneinander sind, so addieren sich ihre spektralen Leistungsdichten. Für das Gesamtrauschen muß man dann lediglich über das ganze Oxidvolumen und über alle Energien integrieren.

Sei $N(E, x, y, z)$ die Zahl der Einfangzentren pro Energie und pro Oxidvolumen. Dann erhält man das Gesamtrauschen durch

$$S_{V_g}(f) = \int_{Oxid} dV \int_{E_p}^{E_f} dE \cdot N(E, x, y, z) \frac{4q^2}{W^2 L^2 \epsilon_{ox}^2} \frac{P_t (1 - P_t) \tau_{trap}}{1 + (2\pi\tau_{trap} f)^2} \quad (3-48)$$

Da die Dichte N der Einfangzentren nicht von der y - und der z -Koordinate abhängt, lassen sich diese Integrationen unmittelbar ausführen. Dies ergibt einen Faktor W bzw. L , so daß für das Gesamtrauschen folgt:

$$S_{V_g}(f) = \frac{4q^2}{WL\epsilon_{ox}^2} \cdot \int_0^{d_{ox}} dx \int_{E_p}^{E_f} dE \cdot N(E, x) P_t (1 - P_t) \cdot \frac{\tau_{trap}}{1 + (2\pi\tau_{trap} f)^2} \quad (3-49)$$

Die Einfangzentrendichte ist im allgemeinen von E und x abhängig. Nimmt man eine räumlich konstante Einfangzentrendichte an, erleichtert dies die Rechnung deutlich, da sich das Integral dann analytisch lösen läßt. Die Gültigkeit dieser Annahme ist jedoch nicht zwingend. So ist bekannt, daß sich das Oxid in unmittelbarer Nähe zum Silizium stöchiometrisch vom weiter entfernten Oxid unterscheidet [Sofi95]. Da sowohl den nicht vollständig oxidierten Siliziumatomen als auch den durch die Ausdehnung des Oxids gespannten kovalenten Si-O- und Si-Si-Bindungen eine Wirkung als elektrisch aktive Einfangzentren zugeschrieben werden [Füss95, Hatt95], ist eine Tiefenabhängigkeit der Einfangzentrendichte sogar anzunehmen. Da jedoch nicht bekannt ist, wie die Einfangzentrendichte variiert und eine solche Variation auf das Endergebnis nur einen geringfügigen Einfluß hat, wird sie hier als konstant angenommen. Das Integral über die Energie läßt sich durch

$$\int_{E_p}^{E_f} dE \cdot N(E) \cdot P_t (1 - P_t) \approx kT \cdot N(E_f) \quad (3-50)$$

nähern, wobei E_f die Fermienergie im Silizium ist. Damit vereinfacht sich (3-49) zu

$$S_{V_g}(f) = \frac{4q^2 kT}{WL\epsilon_{ox}^2} N(E_f) \int_0^{d_{ox}} dx \frac{\tau_{trap}}{1 + (2\pi\tau_{trap} f)^2} \quad (3-51)$$

Die Zeitkonstanten hängen stark von der Lage des Einfangzentrums ab. Bei Annahme einer konstanten Barrierenhöhe zwischen dem Leitungsband des Oxids und dem Leitungsband des Siliziums ist die Zeitkonstante durch die Tunnelwahrscheinlichkeit bestimmt. Das führt zu einer Beziehung der Form

$$\tau_{trap} = \tau_0 \cdot e^{x/\lambda_t} \quad (3-52)$$

mit einer minimalen Zeitkonstanten τ_0 und einer Tunnellänge λ_t . Die Zeitkonstante τ_0 , meist mit 10^{-10} s angesetzt [Celi99], spielt jedoch kaum eine Rolle, da sie im Endergebnis nicht auftaucht. Die Tunnellänge λ_t geht dagegen in das Ergebnis ein, weshalb hier der übliche Wert von 0,1 nm verwendet wird [Celi99, Fadl03].

Mit (3-52) läßt sich die x -Integration in (3-51) ausführen. Man erhält schließlich für das gatebezogene Transistorrauschen das Ergebnis:

$$S_{V_g}(f) = q^2 kT \lambda_t \cdot \frac{N(E_f)}{WL\epsilon_{ox}^2} \cdot \frac{1}{f} \quad (3-53)$$

Der erste Faktor auf der rechten Seite enthält nur Konstanten. Der zweite Faktor umfaßt diejenigen Parameter, die vom Prozeß und von der Bauform des Transistors abhängen. Der letzte Faktor gibt die charakteristische $1/f$ -Frequenzabhängigkeit des Transistorrauschens wieder.

Wie oben geschildert, wurde bei der Herleitung von (3-53) eine von Ort und Energie unabhängige Einfangzentrendichte angenommen. Eine genauere Untersuchung zeigt, daß Abweichungen von diesen Annahmen das Endergebnis nur wenig ändern. Ist die Einfangzentrendichte energie- bzw. ortsabhängig, erhält man eine Frequenzabhängigkeit der Form $f^{-\gamma}$ mit $\gamma \approx 1$. Allerdings weicht γ selbst bei stark variierender Einfangzentrendichte nur wenig von 1 ab [Wolt98, Jaya89].

3.3.2 Das thermische Kanalrauschen

Das thermische Kanalrauschen ist ein Widerstandsrauschen: Der Kanal des Transistors weist eine endliche Leitfähigkeit auf, stellt mithin einen Widerstand dar und zeigt daher thermisches Rauschen. Da die Leitfähigkeit des Kanal jedoch nicht Ohmsch ist, sondern nach (4-1) nichtlinear von V_{ds} bzw. V_{gs} abhängt, ist nicht unmittelbar klar, welche Größe in den Formeln $S_V = 4kT \cdot R$ bzw. $S_I = 4kT/R$ für die Leistungsdichte des thermischen Rauschens an die Stelle des Widerstands R zu treten hat. Leider werden in der Literatur unterschiedliche, zum Teil sogar irreführende Darstellungen verwendet. Eine ausführliche Diskussion mehrerer Modelle sowie der unterschiedlichen Betriebsbereiche findet sich in [Chen98].

Da die dem Betrieb des Transistors zugrundeliegende Größe der Kanalstrom ist, ist das Kanalrauschen am sinnvollsten als Stromrauschen zu beschreiben. Ein im Sättigungsmodus betriebener Transistor zeigt das Kanalrauschen

$$S_I = \frac{2}{3} \cdot 4kT \cdot g_d \Big|_{V_{ds}=0}. \quad (3-54)$$

Der Faktor $\frac{2}{3}$ ist eine Folge der starken Variation der lokalen Leitfähigkeit des Kanals. Mit kleiner werdender Drainspannung V_{ds} , d.h. im linearen Bereich des Transistors, steigt der Vorfaktor von $\frac{2}{3}$ auf 1:

$$S_I = 4kT \cdot g_d \Big|_{V_{ds}=0} \quad (3-55)$$

Da die Änderung des Vorfaktors relativ klein ist und die Transistoren in den in Kapitel 4 und 5 beschriebenen Messungen überwiegend im linearen Bereich betrieben werden, wird für die Auswertung des Kanalrauschens im Folgenden (3-55) herangezogen. Mit dem Kennlinienverhalten (4-1) des Transistors erhält man das gatebezogene Kanalrauschen als

$$S_{V_{g,channel}} = \frac{S_I}{g_m^2} = 4kT \frac{g_d \Big|_{V_{ds}=0}}{g_m^2} = \frac{4kT}{c_{ox} \mu \frac{W}{L} (V_{gs} - V_t)} \cdot \begin{cases} \left(\frac{V_{gs} - V_t}{V_{ds}} \right)^2 \\ 1 \end{cases}, \quad (3-56)$$

wobei der letzte Faktor die beiden Betriebsbereiche des Transistors unterscheidet: Im linearen Bereich gilt die erste, im Sättigungsbereich die zweite Zeile.

Das thermische Kanalrauschen unterscheidet sich in mehreren Aspekten vom oben beschriebenen $1/f$ -Rauschen: Es hängt vom Arbeitspunkt ab, nicht jedoch von der

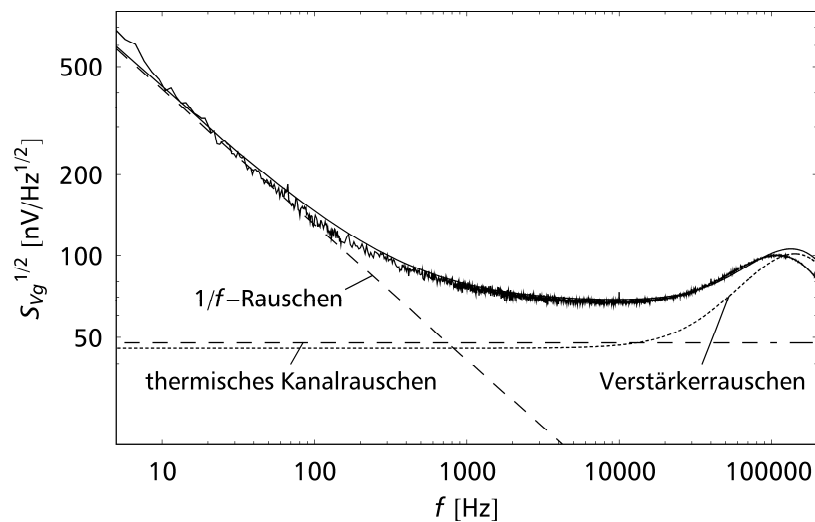


Abb. 3.9 Das Transistorrauschen setzt sich zusammen aus dem $1/f$ -Rauschen und dem thermischen Kanalrauschen. Bei niedrigen Frequenzen dominiert der $1/f$ -Anteil, bei höheren das frequenzunabhängige Kanalrauschen (jeweils gestrichelt gezeichnet), bei sehr hohen wird das Verstärkerrauschen sichtbar (gepunktete Linie). Die Summe (durchgezogene Linie) dieser drei Rauschanteile stimmt gut mit dem gemessenen Rauschen überein. Die drei Anteile sind bei Transistoren mit großer Gatefläche (hier $22 \times 24 \mu\text{m}^2$) gut zu unterscheiden, bei kleinen Transistoren fällt dagegen das $1/f$ -Rauschen stärker aus und dominiert im hier relevanten Frequenzbereich gegenüber den anderen Anteilen, wie auf Abbildung 4.8 klar zu sehen ist.

Frequenz, ist unabhängig von der gewählten Prozeßtechnologie und skaliert anders als das $1/f$ -Rauschen nicht mit der Fläche des Gates, sondern mit dessen Seitenverhältnis. Das gesamte Transistorrauschen ist als Summe aus $1/f$ -Rauschen (3-53) und thermischen Kanalrauschen (3-56) somit

$$S_{V_g, FET} = q^2 k T \lambda_t \frac{N(E_f)}{W L c_{ox}^2} \cdot \frac{1}{f} + \frac{4 k T}{c_{ox} \mu \frac{W}{L}} \frac{1}{V_{gs} - V_t} \left\{ \left(\frac{V_{gs} - V_t}{V_{ds}} \right)^2, \text{linearer} \right. \quad (3-57)$$

$$\left. 1, \text{Sättigungsbereich} \right\}$$

Aus der unterschiedlichen Frequenzabhängigkeit der Anteile folgt, daß für die Betrachtung des Transistorrauschens die Angabe der interessierenden Frequenzen wichtig ist. Je nach Frequenzbereich kann das $1/f$ -Rauschen oder das Kanalrauschen dominieren (Abbildung 3.9). Da in (3-55) lediglich zwei Variablen eingehen (T und g_d), die beide leicht zu bestimmen sind, bietet die Beobachtung des Kanalrauschens eine gute Kontrollmöglichkeit bei der Interpretation der gemessenen spektralen Rauschleistungsdichten. Außerdem spielt die Prozeßtechnologie für das Kanalrauschen keine Rolle, so daß die Beziehung (3-55) auch für andere Bauformen und sogar für andere Halbleitermaterialien gilt.

3.3.3 Optimale Transistorgröße

Für die Experimente in dieser Arbeit ist die möglichst gute Erkennbarkeit extrazellulärer Signale das wichtigste Kriterium, d.h. das Signal-Rausch-Verhältnis

$$SNR := \frac{\text{Signal}}{\text{Rauschen}} = \frac{V_{eff}}{V_{fn}} \quad (3-58)$$

sollte so groß wie möglich sein. Dabei müssen zwei gegenläufige Mechanismen berücksichtigt werden: Einerseits ist eine möglichst große Gatefläche vorteilhaft, da das Transistorrauschen nach (3-53) mit zunehmender Gatefläche abnimmt. Andererseits sollte die Gatefläche klein sein, da die Spannung unter einer Zelle im Zentrum am größten ist und nach außen hin abnimmt (2-17), so daß für einen zentral unter der Zelle liegenden Transistor das effektive (über die Gatefläche gemittelte) Signal um so größer ist, je kleiner der Transistor ist.

Die optimale Transistorgröße ist diejenige Größe, für die das Signal-Rausch-Verhältnis maximal wird. Abbildung 3.10 zeigt, wie Signal, Rauschen und ihr Verhältnis von der Transistorgröße abhängen. Für die Berechnung des effektiven Signals

$$V_{eff} = \frac{1}{A_{gate}} \int_{A_{gate}} V_J dA \quad (3-59)$$

wird ein mittig unter der Zelle liegender Transistor mit kreisförmiger Gatefläche $A_{gate} = \pi a_{gate}^2$ betrachtet (das Ergebnis der Optimierung wird dann in ein quadratisches Gate gleicher Fläche umgerechnet), für den das effektive Signal

$$V_{eff}(a_{gate}) = \frac{1}{\pi a_{gate}^2} \int_0^{a_{gate}} V_J(r) 2\pi r dr = \frac{2}{a_{gate}^2} \int_0^{a_{gate}} V_J(r) r dr \quad (3-60)$$

ist. Für Gategrößen, wie sie für die Arbeit mit Säugetierneuronen notwendig sind, wird das Transistorrauschen im interessierenden Frequenzbereich (2 bis 2000 Hz)

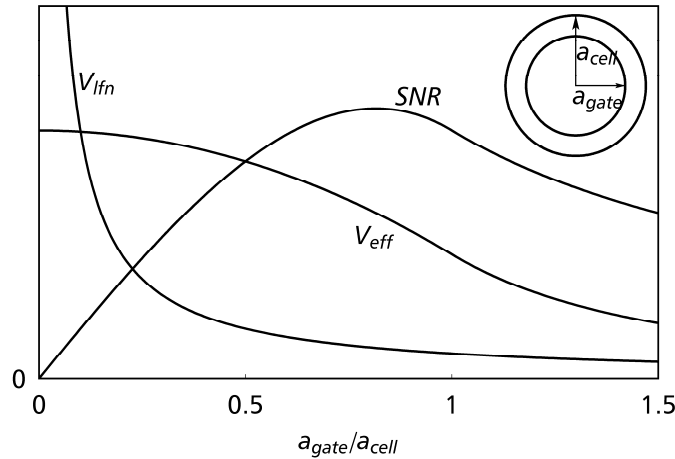


Abb. 3.10 Abhängigkeit des effektiven Signals V_{eff} , des Rauschens V_{fn} sowie des Signal-Rausch-Verhältnisses SNR von der Gategröße des Transistors. Das Signal-Rausch-Verhältnis hat ein Maximum – es gibt eine optimale Gategröße.

vom 1/f-Rauschen dominiert, so daß für V_{Jfn}

$$V_{Jfn} = \sqrt{\int_{2 \text{ Hz}}^{2000 \text{ Hz}} S_{V_g}(f) df} = \sqrt{\int_{2 \text{ Hz}}^{2000 \text{ Hz}} \frac{kTq^2 N_t \lambda}{c_{ox}^2 WL} \cdot \frac{1}{f} df} \propto \frac{1}{\sqrt{A_{gate}}} \propto \frac{1}{a_{gate}} \quad (3-61)$$

gilt, d.h. das Transistorrauschen ist umgekehrt proportional zur Gategröße. In anderen Situationen, z.B. bei größeren Zellen oder einer Prozeßtechnologie mit deutlich kleinerem 1/f-Rauschen, wäre zusätzlich das thermische Kanalrauschen mit seiner anderen Skalierung zu berücksichtigen. Dies ist hier jedoch noch nicht nötig.

Mit (3-60) und (3-61) erhält man für das Signal-Rausch-Verhältnis

$$SNR(a_{gate}) \propto \frac{1}{a_{gate}} \int_0^{a_{gate}} V_J(r) r dr, \quad (3-62)$$

und daraus mit dem allgemeinen Spannungsprofil (2-17) unter der Zelle

$$SNR(a_{gate}) \propto \frac{1}{a_{gate}} \int_0^{a_{gate}} \left(1 - \frac{I_0(r/\lambda)}{I_0(a_{cell}/\lambda)} \right) r dr \quad (3-63)$$

Für den Fall $\lambda \gg a_{cell}$, der für die beschriebenen Messungen gut erfüllt ist, vereinfacht sich das Spannungsprofil zu (2-18) und man erhält

$$SNR(a_{gate}) \propto 2 \frac{a_{gate}}{a_{cell}} - \left(\frac{a_{gate}}{a_{cell}} \right)^3, \quad (3-64)$$

woraus sich der optimale Transistorradius

$$a_{gate,opt} = \sqrt{\frac{2}{3}} \cdot a_{cell} \quad (3-65)$$

ergibt, was bei einem quadratischen Gate gleicher Fläche einer Gatelänge

$$L_{opt} = \sqrt{\frac{2\pi}{3}} \cdot a_{cell} \quad (3-66)$$

entspricht. Nervenzellen aus dem Hippocampus von Säugetieren haben einen typischen Durchmesser des Zellkörpers von 10 bis 15 μm , so daß die optimale Gategröße 7 bis 11 μm beträgt.

Das berechnete Optimum des Signal-Rausch-Verhältnisses wird erreicht, wenn der Transistor mittig unter der Zelle liegt. Sind die Nervenzellen mehr oder weniger zufällig über den Chip verteilt, wird man diesen Idealfall jedoch nur selten vorfinden. Häufig wird das Gate im Randbereich der Abdeckung liegen. Man kann die Chance für eine gute, d.h. möglichst vollständige, Abdeckung des Gatebereichs erhöhen, indem man Transistoren etwas kleiner macht als das oben berechnete Optimum. Als gezeichnete (auf der Lithografiemaske realisierte) Gategröße wurde daher eine Gatebreite W von 6 μm und eine Gatelänge L von 7 μm gewählt, was durch die isotrope Ätzung bei der Definition der Zuleitungsmaske und durch die Streuung bei der Implantation eine effektive Gategröße von 6,5 μm auf 6,5 μm ergab.

Zusätzlich zu dieser Hauptversion wurden alternative Chipversionen mit Gategrößen von $4 \times 5 \mu\text{m}^2$ sowie $9 \times 10 \mu\text{m}^2$ realisiert, die allerdings kaum für Zellmessungen eingesetzt wurden, da sich die Hauptversion in den Experimenten als gut geeignet erwies.

Eine weitere Variante mit einer Gategröße von $22 \times 24 \mu\text{m}^2$ war für Experimente mit anderen Systemen wie Schnekenzellen oder Hirnschnitten vorgesehen und wurde nur testweise für Rattenneurone eingesetzt.

3.4 Abdichtungsrauschen

Der Widerstand des Spaltes zwischen Zelle und Chip ist nach Abschnitt 2.2 der wichtigste Parameter zur Beschreibung der Zell-Chip-Kopplung. Wie jeder Widerstand, so zeigt auch dieser Spaltwiderstand thermisches Rauschen. Ist das Transistorrauschen niedrig genug, läßt sich dieses thermische Rauschen beobachten. Da es durch die elektrische Abdichtung des Gatebereichs durch die Zelle zustande kommt, wird es im Folgenden als Abdichtungsrauschen bezeichnet.

Als einfachstes Modell zur seiner Beschreibung scheint sich das Einkompartimentmodell aus Abschnitt 2.4 anzubieten. Eine genaue Betrachtung zeigt jedoch, daß sich der Spaltwiderstand R_J des Einkompartimentmodells und der rauschwirksame Abdichtwiderstand zwar beide aus dem Schichtwiderstand r_J und der Geometrie der Abdeckung ableiten lassen und damit eng verwandt sind, aber nicht identisch. So ist bei einem mittig unter einer kreisförmigen Zelle mit Radius a_{cell} liegenden Transistor mit Radius a_{FET} der Widerstand des Rings zwischen dem Rand des Transistors und dem Rand der Zelle

$$R_{ring} = \int_{a_{FET}}^{a_{cell}} r_J \cdot \frac{dr}{2\pi r} = \frac{r_J}{2\pi} \ln \frac{a_{cell}}{a_{FET}} \quad (3-67)$$

und stellt eine Untergrenze für den rauschwirksamen Widerstand dar. Während der Ersatzwiderstand R_J des Einkompartimentmodells bei sehr kleiner Transistorgröße gegen den Grenzwert $R_J = r_J / 4\pi$ geht, divergiert der Ringwiderstand und damit auch der rauschwirksame Abdichtwiderstand.

Es ist daher sinnvoll, statt des Ersatzschaltbildes nach Abbildung 2.4 das in Abbildung 3.11 gezeigte Ersatzschaltbild mit anderer Nomenklatur für die Rauschbeschreibung zu verwenden. Es wird in Kapitel 6 bei der Untersuchung des Abdichtungsrauschens von adhärirten Zellen herangezogen.

Da der Ringwiderstand lediglich eine Untergrenze für den rauschenden Abdichtwiderstand $R_{J,noise}$ darstellt und außerdem die durch (2-10) definierte charakteristische Länge λ gar nicht eingeht, ist für ein tieferes Verständnis eine detailliertere Beschreibung wünschenswert. Die Elemente dieser Beschreibung sind bereits vorhanden: Man muß

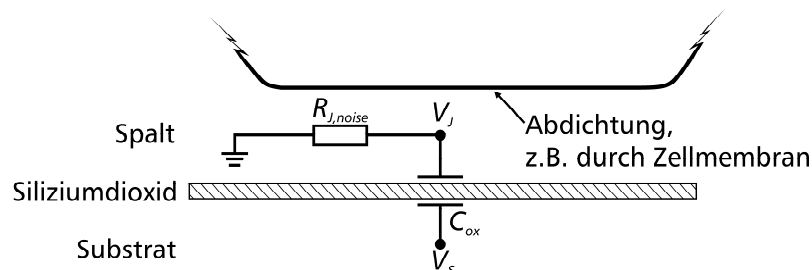


Abb. 3.11 Einfaches Ersatzschaltbild zur Beschreibung des Abdichtungsrauschens.

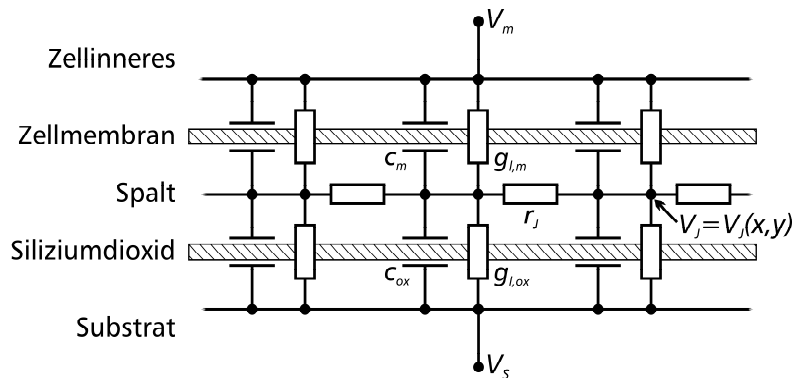


Abb. 3.12 Ersatzschaltbild des Spaltes für die Beschreibung des Abdichtungsrauschens. Ober- und Unterseite des Spaltes sind ähnlich aufgebaut, die Kapazitäten und die Leckleitfähigkeiten addieren sich zu effektiven Werten. Für die Rauschbeschreibung braucht kein injizierter Strom berücksichtigt zu werden, die Zellspannung sowie die Substratspannung können auf Null gesetzt werden.

lediglich im Ersatzschaltbild des Flächenkontaktmodells nach Abbildung 2.3 die Widerstände entsprechend Abbildung 3.3 durch rauschfreie Widerstände mit expliziten Rauschquellen ersetzen und das entstehende elektrische Netzwerk lösen.

Beim Ersatzschaltbild nach Abbildung 2.3 wurde von einem effektiven injizierten Strom i_{JM} ausgegangen, der die Eigenschaften der Membran bereits berücksichtigt. Für die Rauschbeschreibung ist es sinnvoller, Membrankapazität und -leitfähigkeit explizit zu berücksichtigen, und man erhält das Ersatzschaltbild von Abbildung 3.12. Die hier noch allgemeinen Membran- und Substratspannungen dürfen, da als nicht rauschend angenommen, auf Null, d.h. auf Badpotential gesetzt werden. Die beschreibende Differentialgleichung lautet damit

$$-\frac{\Delta V_J}{r_J} + \underbrace{(c_{ox} + c_m)}_{=:c_{eff}} \frac{\partial}{\partial t} V_J + \underbrace{(g_{l,ox} + g_{l,m})}_{=:g_{l,eff}} V_J = i_{JM} \quad (3-68)$$

und hat exakt dieselbe Form wie (2-8), lediglich Kapazität und Leckleitfähigkeit sind durch effektive Werte ersetzt. Im Frequenzraum lautet die Differentialgleichung

$$-\Delta V_J + \frac{1}{\lambda^2} V_J = r_J i_{JM}, \quad (3-69)$$

genau wie (2-12), nur daß in die Definition (2-10) der charakteristische Länge λ jetzt die effektiven Größen c_{eff} und $g_{l,eff}$ eingehen.

In diesem Schaltbild werden nun die Rauschquellen der beteiligten Widerstände eingeführt, indem jeder Widerstand durch einen rauschfreien Widerstand und eine parallel geschaltete Stromrauschquelle ersetzt wird. Abbildung 3.13 zeigt diesen Vorgang für die elementaren Widerstände, wobei bei der Beschreibung des Spaltwiderstandes statt eine einzigen Stromrauschquelle zwei korrelierte Rauschquellen unterschiedlichen Vorzeichens verwendet werden. Damit ist die Behandlung der Rauschquellen auf

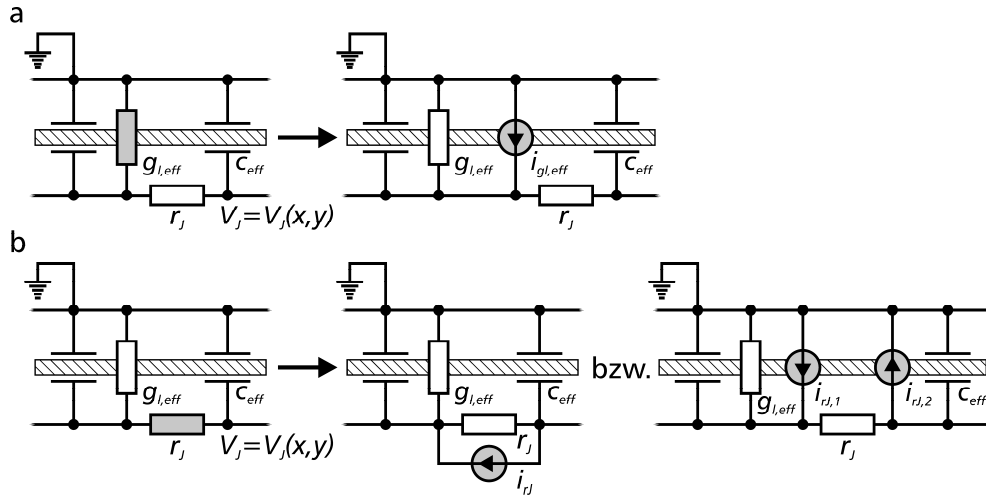


Abb. 3.13 Einführung expliziter Rauschquellen als parallel geschaltete Stromrauschquellen für (a) die Leckleitfähigkeit $g_{l,eff}$ und (b) den Spaltwiderstand r_j . Im Fall (b) ist es sinnvoll, die einzelne Rauschquelle wie dargestellt durch zwei korrelierte Rauschquellen entgegengesetzten Vorzeichens zu ersetzen, da dies die gleich mathematische Beschreibung wie (a) ermöglicht.

einen einzigen Fall zurückgeführt: Den der punktförmigen Strominjektion in den Spalt.

Die Betrachtung einer punktförmigen Strominjektion

$$i = i_0 \cdot \delta(x - \hat{x}) \tag{3-70}$$

der Stärke i_0 am Ort \hat{x} ergibt in einem unendlichen, eindimensionalen Spalt entsprechend (3-69) das Spannungsprofil

$$V_{mon}(x, \hat{x}) = \frac{1}{2} i_0 r_j \lambda \cdot e^{-\frac{|x-\hat{x}|}{\lambda}}, \tag{3-71}$$

wobei der Index *mon* darauf hinweist, daß die betrachtete Strominjektion monopolförmig ist.

Bei einer endlichen Abdeckung, d.h. einer Membran, die sich nur über ein Intervall $[a, b]$ erstreckt, sind die Randbedingungen zu berücksichtigen und man erhält

$$V_{mon,[a,b]}(x, \hat{x}) = \frac{i_0 r_j \lambda}{\sinh\left(\frac{b-a}{\lambda}\right)} \begin{cases} \sinh\left(\frac{b-\hat{x}}{\lambda}\right) \sinh\left(\frac{x-a}{\lambda}\right), x \in [a, \hat{x}] \\ \sinh\left(\frac{\hat{x}-a}{\lambda}\right) \sinh\left(\frac{b-x}{\lambda}\right), x \in (\hat{x}, b] \\ 0, x \notin [a, b] \end{cases} \tag{3-72}$$

bei einem zweidimensionalen Spalt unendlicher Ausdehnung ergibt sich

$$V_{mon}(\mathbf{x}, \hat{\mathbf{x}}) = \frac{i_0 r_s}{2\pi} K_0\left(\frac{|\mathbf{x} - \hat{\mathbf{x}}|}{\lambda}\right). \tag{3-73}$$

Die Beschreibung der dipolförmigen Strominjektion entsprechend Abbildung 3.13b, d.h. einer Strominjektion der Form

$$i_{dip}(x, \hat{x}) = i_0 \cdot \delta(x - \hat{x}) - i_0 \cdot \delta(x - (\hat{x} + \Delta\hat{x})) \quad (3-74)$$

ergibt nach Einführung des Dipolmoments $\tilde{i}_0 := i_0 \cdot \Delta\hat{x}$ und einem Grenzübergang, der letztlich nichts anders als die Richtungsableitung der Monopolquelle darstellt, für einen eindimensionalen Spalt unendlicher Ausdehnung das Spannungsprofil

$$V_{dip}(x, \hat{x}) = \frac{1}{2} i_0 r_J e^{-\frac{|x-\hat{x}|}{\lambda}} \frac{x - \hat{x}}{|x - \hat{x}|}. \quad (3-75)$$

Da es hier im wesentlichen um den Rechenweg geht, werden die anderen Fälle, d.h. zweidimensionaler Spalt bzw. endliche Abdeckung, nicht mehr explizit aufgeführt.

Mit den Spannungsprofilen der Monopol- und Dipolquellen läßt sich jetzt das Abdichtungsrauschen auf direktem Weg ausrechnen.

Dazu betrachtet man einen Spaltabschnitt an der Stelle \hat{x} und mit der Länge $d\hat{x}$, dessen Leckleitfähigkeit $G = g_{l,eff} \cdot d\hat{x}$ und dessen Spaltwiderstand $R = r_J \cdot d\hat{x}$ ist. Das Spannungsprofil der der Leitfähigkeit G zugeordneten Stromrauschquelle i_G ist

$$V_G(x, \hat{x}) = \frac{1}{2} i_G r_J \lambda e^{-\frac{|x-\hat{x}|}{\lambda}} \quad \text{mit } S(i_G) = 4kT \cdot G = 4kT \cdot g_{l,eff} \cdot d\hat{x}, \quad (3-76)$$

für den Spaltwiderstand R erhält man analog

$$V_R(x, \hat{x}) = \frac{1}{2} i_R r_J d\hat{x} e^{-\frac{|x-\hat{x}|}{\lambda}} \frac{x - \hat{x}}{|x - \hat{x}|} \quad \text{mit } S(i_R) = \frac{4kT}{R} = \frac{4kT}{r_J \cdot d\hat{x}}. \quad (3-77)$$

Die gesamte Spannung im Spalt aufgrund des Abschnitts $d\hat{x}$ ist damit

$$V_{RG}(x, \hat{x}) = V_R(x, \hat{x}) + V_G(x, \hat{x}). \quad (3-78)$$

Der Transistor detektiert die Spannung über dem gesamten Gate, wobei angenommen wird, daß alle Orte des Gatebereichs gleich sensitiv sind, so daß das durch den Abschnitt $d\hat{x}$ im Spalt erzeugte Spannungsprofil V_{RG} den Beitrag

$$V_{gate, d\hat{x}} = \frac{1}{\text{Gatefläche}} \int_{x=\text{Gate}} V_{RG}(x, \hat{x}) dx \quad (3-79)$$

liefert. Die gesamte Gatespannung ergibt sich als das Integral aller infinitesimalen Abschnitte

$$V_{gate} = \int_{\hat{x}=\text{Abdichtung}} V_{gate, d\hat{x}} \quad (3-80)$$

woraus man schließlich über

$$S_{V_g} = S(V_{gate}) \quad (3-81)$$

die gesuchte spektrale Leistungsdichte des Gaterauschens erhält. Das Einsetzen von (3-80) und (3-79) in (3-81) ergibt

$$S_{V_g} = S \left(\int_{\hat{x}=\text{Abdichtung}} \frac{1}{\text{Gatefläche}} \int_{x=\text{Gate}} V_R(x, \hat{x}) + V_G(x, \hat{x}) dx \right). \quad (3-82)$$

Da das Rauschen der differentiellen Abschnitte unkorreliert ist, kann man die \hat{x} -Integration über den Abdichtbereich aus der Berechnung der Leistungsdichte herausziehen:

$$S_{V_g} = \int_{\hat{x}=\text{Abdichtung}} S \left(\frac{1}{\text{Gatefläche}} \int_{x=\text{Gate}} V_R(x, \hat{x}) + V_G(x, \hat{x}) dx \right) \quad (3-83)$$

Das in (3-83) scheinbar fehlende Differential $d\hat{x}$ der \hat{x} -Integration ist in den Ausdrücken von V_R und V_G enthalten.

Von dieser Stelle an sind eigentlich nur noch die oben angegebenen Beziehungen einzusetzen und auszurechnen. Da diese Schritte zum Teil aber etwas umfangreiche Ausdrücke ergeben, werden sie hier nicht explizit ausgeführt, sondern nur kurz skizziert.

Zunächst setzt man die Beziehungen (3-77) für V_R sowie (3-76) für V_G ein, für den Fall endlicher Abdichtung die entsprechenden, etwas komplexeren Ausdrücke. Dann zieht man entsprechend der Definition (3-10) der Leistungsdichte alle zeitunabhängigen Größen, d.h. alles außer i_G und i_R , als Absolutquadrat aus der Berechnung der Leistungsdichte heraus und wendet die Beziehungen (3-76) und (3-77) für die Leistungsdichten der Rauschquellen an. Man erhält zwei innere Integrale über x sowie ein äußeres Integral über \hat{x} . Beide inneren Integrale lassen sich direkt ausrechnen, danach das äußere Integral, wobei allerdings aufgrund des aus dem Ausdruck der Leistungsdichte stammenden Absolutquadrates längere Ausdrücke entstehen, die sich jedoch zum großen Teil wieder zu verhältnismäßig einfachen Termen zusammenfassen lassen.

Man erhält für einen Transistor mit der Gatefläche L – da der eindimensionale Fall betrachtet wird, ist die Gatefläche eine Länge – bei unendlicher Abdichtung

$$S_{V_g} = 2kTr_j \lambda_r \left| \frac{2\lambda}{L} \sinh \frac{L}{2\lambda} \right|^2 e^{-\frac{L\lambda_r}{|\lambda|^2}} + \frac{4kTr_j |\lambda|^2}{L} \left(e^{-\frac{L\lambda_r}{|\lambda|^2}} \left(\frac{\lambda_r}{L} \sinh \frac{L\lambda_r}{|\lambda|^2} - \frac{\lambda_i}{L} \sin \frac{L\lambda_i}{|\lambda|^2} \right) + \frac{\lambda_r^2 - \lambda_i^2}{|\lambda|^2} \operatorname{Re} \left(2 \frac{\lambda}{L} \left(e^{-\frac{L}{\lambda}} - 1 \right) + 1 \right) \right) \quad (3-84)$$

wobei die Größen λ_r und λ_i den Real bzw. den Imaginärteil der charakteristischen Länge λ darstellen.

Da dieser Ausdruck etwas unübersichtlich ist, sich aber nicht wirklich besser zusammenfassen zu lassen scheint, werden zwei einfache Grenzfälle betrachtet: Verschwindende Gatelänge und hohe Frequenzen. Der Fall verschwindender Gatelänge dient als Kontrolle, da sich das Ergebnis auch direkt aus einer einfachen Betrachtung ableiten läßt. Der Fall hoher Frequenzen ergibt eine interessante Frequenzabhängigkeit des

Rauschens und kann mit geeigneten Experimenten auch beobachtet werden (siehe Kapitel 6).

Trotz etwas unterschiedlicher Formulierung handelt es sich um entgegengesetzte Grenzfälle ein und desselben Parameters L/λ . Der Fall verschwindender Gatelänge entspricht $L/\lambda \rightarrow 0$, der Fall hoher Frequenzen $L/\lambda \rightarrow \infty$.

Zunächst wird der Fall verschwindender Gatelänge betrachtet. Die Entwicklung der zweiten Zeile von (3-84) nach L ergibt

$$S_{V_g, 2. \text{Zeile}} = 4kT \cdot r_J |\lambda|^2 \cdot O(L), \quad (3-85)$$

so daß sie im Grenzfall $L \rightarrow 0$ verschwindet. Die Entwicklung der ersten Zeile von (3-84) führt auf

$$S_{V_g, 1. \text{Zeile}} = 2kTr_J \lambda_r \cdot \left(1 + O\left(\frac{L}{\lambda}\right) \right) \quad (3-86)$$

und man erhält für die Rauschleistungsdichte eines eindimensionalen Transistors verschwindender Gatelänge bei unendlicher Abdichtung die Beziehung

$$\lim_{L \rightarrow 0} S_{V_g} = 2kTr_J \lambda_r. \quad (3-87)$$

Dieses einfache Ergebnis läßt sich auch auf anderem Wege erhalten: Das Spannungsprofil $V(x, \hat{x})$ im Spalt bei punktförmiger Strominjektion ist (3-71), woraus sich der Widerstand $R_{\hat{x}}$ vom Punkt \hat{x} aus als

$$R_{\hat{x}} = \frac{V(x = \hat{x}, \hat{x})}{i_0} = \frac{1}{2} r_J \lambda \quad (3-88)$$

ergibt, so daß man nach (3-14) die spektrale Leistungsdichte

$$S_{V, R_{\hat{x}}} = 4kT \cdot \text{Re}(R_{\hat{x}}) = 2kTr_J \lambda_r \quad (3-89)$$

erhält, d.h. das berechnete Ergebnis (3-87). Interessanterweise ist die von (3-14) geforderte Bildung des Realteils des Widerstands in der oben dargestellten Herleitung von (3-87) an keiner Stelle explizit eingegangen.

Die Tatsache, daß die Realteilbildung aus der Rechnung korrekt hervorgeht, ohne direkt eingeflossen zu sein, stärkt das Vertrauen in die Korrektheit des Ausdrucks (3-84). Weitere Unterstützung erhält er aus der Betrachtung hoher Frequenzen, bei der sich eine Frequenzabhängigkeit ergibt, die im Experiment exakt beobachtet wird.

Dazu wird (3-84) zunächst etwas umgeschrieben:

$$S_{V_g} = \frac{2kTr_J}{L^2} \lambda_r |\lambda|^2 \cdot \left| 1 - e^{-\frac{L}{\lambda}} \right|^2 + \frac{4kTr_J |\lambda|^2}{L} \left(\frac{\lambda_r}{L} \frac{1}{2} \left(1 - e^{-\frac{2L\lambda_r}{|\lambda|^2}} \right) - e^{-\frac{L\lambda_r}{|\lambda|^2}} \frac{\lambda_i}{L} \sin \frac{L\lambda_i}{|\lambda|^2} \right) + \frac{4kTr_J |\lambda|^2}{L} \left(+ \frac{\lambda_r^2 - \lambda_i^2}{\lambda_r^2 + \lambda_i^2} \text{Re} \left(2 \frac{\lambda}{L} \left(e^{-\frac{L}{\lambda}} - 1 \right) + 1 \right) \right) \quad (3-90)$$

In dieser Form läßt sich das Verhalten für $\lambda/L \rightarrow 0$ leichter untersuchen. Aus der Definition (2-10) der charakteristischen Länge λ folgt

$$\lambda_r \geq \lambda_i, \quad (3-91)$$

so daß sich der Grenzübergang für die Exponentialterme in (3-90) durchführen läßt und man erhält

$$S_{V_g} \xrightarrow{\lambda/L \rightarrow 0} 4kTr_J \frac{|\lambda|^2}{L} \left(\frac{\lambda_r}{L} + \frac{\lambda_r^2 - \lambda_i^2}{|\lambda|^2} \right) \quad (3-92)$$

Die bis hierher verwendete Bedingung $|\lambda/L| \ll 1$ kann eine Folge des Grenzübergangs $\omega \rightarrow \infty$ sein, kann jedoch auch schon bei niedrigen Frequenzen erfüllt sein. Es lassen sich daher zwei Frequenzbereiche unterscheiden: Unterhalb sowie oberhalb der charakteristischen Frequenz $\omega_0 = g_{l,eff}/c_{eff}$. Für $\omega \ll \omega_0$ folgt $|\lambda_i| \ll |\lambda_r|$ und daraus

$$\frac{\lambda_r^2 - \lambda_i^2}{|\lambda|^2} \xrightarrow{\lambda_i/\lambda_r \rightarrow 0} 1, \quad (3-93)$$

so daß man

$$S_{V_g} \xrightarrow[\omega \ll \omega_0]{\lambda/L \rightarrow 0} 4kTr_J \frac{|\lambda|^2}{L} = \frac{4kT}{L} \frac{1}{|g_{l,eff} + i\omega c_{eff}|} \quad (3-94)$$

erhält, für $\omega \gg \omega_0$ gilt

$$|\lambda_i/\lambda_r| \xrightarrow{\omega/\omega_0 \rightarrow \infty} 1 \quad (3-95)$$

und man erhält unter Verwendung von $\lambda_r^2 - \lambda_i^2 = g_{l,eff} r_J |\lambda|^4$

$$S_{V_g} \xrightarrow[\omega \gg \omega_0]{\lambda/L \rightarrow 0} 4kTr_J \lambda_r \frac{|\lambda|^2}{L^2} \left(1 + L^2 g_{l,eff} r_J \frac{|\lambda|}{\lambda_r} \cdot \frac{|\lambda|}{L} \right) \xrightarrow[\lambda/L \rightarrow 0]{\omega/\omega_0 \rightarrow \infty} \sqrt{2} \xrightarrow{\lambda/L \rightarrow 0} 0 \quad (3-96)$$

und daraus schließlich das Ergebnis

$$S_{V_g} \xrightarrow[\omega \gg \omega_0]{\lambda/L \rightarrow 0} 4kTr_J \lambda_r \frac{|\lambda|^2}{L^2} = \sqrt{8} kTr_J \frac{|\lambda|^3}{L^2} \quad (3-97)$$

Mit ein paar kleineren Umformungen lassen sich diese drei Fälle in systematischer Form zusammenfassen:

$$S_{V_g} = 2kTr_J \lambda_r \begin{cases} 1 & |\lambda| \gg L \\ 2\lambda_r/L & |\lambda| \ll L, \omega \ll \omega_0 \\ (2\lambda_r/L)^2 & |\lambda| \ll L, \omega \gg \omega_0 \end{cases} \quad (3-98)$$

Alternativ läßt sich die Betonung auf den Frequenzverlauf legen. Formt man die Ausdrücke so um, daß die jeweilige Frequenzabhängigkeit sichtbar wird und führt für den ersten Fall eine passende Fallunterscheidung ein, erhält man

$$S_{V_g} = 2kT r_J \lambda_0 \left\{ \begin{array}{ll} 1 & |\lambda| \gg L, \omega \ll \omega_0 \\ \left(\frac{\omega_0}{2\omega}\right)^{\frac{1}{2}} & |\lambda| \gg L, \omega \gg \omega_0 \\ \frac{\lambda_0}{L/2} & |\lambda| \ll L, \omega \ll \omega_0 \\ \left(\frac{\lambda_0}{L/2}\right)^2 \left(\frac{\omega_0}{2\omega}\right)^{\frac{3}{2}} & |\lambda| \ll L, \omega \gg \omega_0 \end{array} \right. \quad (3-99)$$

Welche dieser vier Fälle beobachtet werden können, hängt von den Parametern bzw. von λ_0 ab. Für $\lambda_0 < L$ sind nur die beiden letzten Fälle zugänglich.

Auch für den Fall endlicher Abdichtung läßt sich die Rechnung komplett analytisch ausführen – die sinh-Terme im Spannungsprofil (3-72) sind lediglich eine etwas umfangreichere Kombination von Exponentialfunktionen und machen bei den Integrationen in (3-82) keine Probleme. Leider sind die entstehenden Terme jedoch so umfangreich, daß hier auf eine Darstellung verzichtet werden muß. Es zeigt sich erwartungsgemäß, daß die Länge der Abdichtung als zusätzlicher Parameter eingeht. Ist die Abdichtungslänge größer als λ , erhält man das gleiche Ergebnis wie (3-99), da die nicht abgedichteten Bereich so weit vom Transistor entfernt sind, daß sie keinen Einfluß mehr haben. Bei kleinerer Abdichtungslänge als λ ist die verschwindende Spannung am Abdichtungsrand noch im Transistorbereich spürbar und das Rauschen im niederfrequenten Bereich fällt geringer aus als nach (3-99).

Der hier vorgestellte Weg zur Berechnung des Abdichtungsrauschens hat den großen Vorteil, konstruktiv zu sein und sich – zumindest im eindimensionalen Fall – geschlossen lösen zu lassen. Es ist jedoch gut vorstellbar, das Rauschen auch auf ganz andere Weise zu beschreiben.

Nach (3-9) kann man die spektrale Leistungsdichte als Fouriertransformierte der Autokorrelationsfunktion berechnen. Da das Spannungsrauschen über das gesamte Gate des Transistors aufgenommen wird, wäre dafür eine Korrelationsfunktion der Art $\rho = \rho(x_1, x_2, \tau)$ aufzustellen, die die Fluktuationen an unterschiedlichen Orten in Beziehung setzt. Man dürfte dabei allerdings auf die Schwierigkeit stoßen, daß das Spannungsrauschen an einem Ort keine wohldefinierte Größe ist. Wie in [Loui73] bei der Berechnung der Nullpunktsfluktuationen des elektromagnetischen Feldes betont wird, ist das Rauschen nur für einen endlichen Frequenzbereich und für ein bestimmtes Raumvolumen eine definierte Größe, d.h. man muß für eine Berechnung des Rauschens das Meßvolumen angeben. Da dies jedoch keine physikalische sondern nur eine mathematische Schwierigkeit ist und der Transistor ja einen endlichen Teil des Raums bzw. der Fläche einnimmt, stellt dies sicher kein echtes Hindernis dar, deutet jedoch darauf hin, daß man bei dieser Behandlung etwas mathematische Sorgfalt walten lassen muß.

Ein anderer, im Erfolgsfall wahrscheinlich recht eleganter Weg könnte über das Fluktuations-Dissipations-Theorem führen. Zum ersten Mal von Einstein aufgestellt [Ein1905] und inzwischen sehr viel allgemeiner gefaßt, besagt es im Kern, daß bei

einem gegebenen System zwischen den Fluktuationen einer Größe – in diesem Fall den Spannungsfluktuationen – und der Fähigkeit des Systems, diese Größe dissipativ umzusetzen – der Ohmsche Widerstand bzw. der Realteil der komplexen Impedanz – eine unmittelbare Beziehung besteht. Man kann bei dieser Behandlung aber nicht einfach das Gate als Äquipotentialfläche ansehen und den Widerstand ins Bad berechnen: Auch eine lediglich teilweise Abdichtung des Gatebereichs erzeugt Rauschen, bei Betrachtung als Äquipotentialfläche würde diese aber mit dem Bad kurzgeschlossen sein, der Widerstand würde verschwinden.

In [Voss76] werden Temperaturfluktuationen in einem elektrisch leitfähigen räumlich ausgedehnten System und die Auswirkungen dieser Fluktuationen auf das Frequenzverhalten des Spannungsrauschens untersucht. Die dort erhaltene Leistungsdichte der Temperaturfluktuationen zeigt ab einer gewissen Grenzfrequenz eine Proportionalität zu $f^{-3/2}$. Die Autoren weisen darauf hin, daß dieser ungewöhnliche Exponent letztlich eine allgemeine Konsequenz des Flusses über eine scharfe Grenze ist. Im Falle des Abdichtungsrauschens handelt es sich bei dieser Grenze wohl um den Rand des Gatebereichs, so daß sich zumindest der Frequenzexponent für die hier untersuchte Anordnung ganz ähnlich ableiten lassen können müßte.

Jenseits einer geschlossenen theoretischen Beschreibung kann man natürlich auch schlicht auf eine numerische Behandlung zurückgreifen, da der Ansatz – Ersatzschaltbild der Abdichtung aufstellen, diskretisieren, Rauschquellen einsetzen, lösen – weder im eindimensionalen noch im zweidimensionalen Fall Schwierigkeiten aufwirft und sich auch bei komplizierten Abdichtungsgeometrien umsetzen läßt. Wie gut das Rauschen und seine Frequenzabhängigkeit dabei wiedergegeben werden, hängt natürlich von der Feinheit der Diskretisierung ab: Die diskreten Elemente sollten deutlich kleiner als die charakteristische Länge λ und die Gategröße sein.

3.5 Ionenkanalrauschen

Angesichts der Anordnung „Nervenzelle auf Spannungssensor“ liegt die Frage nahe, ob auch die in der Zellmembran sitzenden Ionenkanäle einen Beitrag zum Rauschen liefern. Dies ist um so naheliegender, als es dafür eine breite historische Grundlage gibt: Noch bevor die Patch-Clamp-Technik so weit entwickelt war, daß sich damit einzelne Ionenkanäle beobachten ließen, konnte bereits aus dem durch das spontane Öffnen und Schließen der Kanäle verursachten Stromrauschen viel Information über die Dynamik der beteiligten Kanäle gewonnen werden.

Da die involvierten Ionenkanäle Zeitkonstanten von 0,2 bis 0,5 Millisekunden aufweisen [Hill84], müßte die Leistungsdichte des von ihnen verursachten Rauschens oberhalb von 1 kHz stark abfallen. Wie in Kapitel 6 gezeigt wird, beobachtet man keine derartige Komponente: Die spektrale Leistungsdichte in Abbildung 6.1f erstreckt sich bis zu sehr hohen Frequenzen. Im für Ionenkanäle typischen Frequenzbereich ist keine Erhöhung der Leistungsdichte zu erkennen – die Ionenkanäle liefern offensichtlich keinen nennenswerten Beitrag zum Rauschen.

Dennoch lohnt es, die Stärke des Ionenkanalrauschens kurz abzuschätzen, um beurteilen zu können, ob es in anderen Situationen eventuell doch sichtbar sein könnte.

Das vom Transistor gemessene Spannungsrauschen S_V ist in dem einfachen Ersatzschaltbild des Einkompartimentmodells (Abbildung 2.4) über

$$S_V = R_J^2 \cdot S_I \quad (3-100)$$

mit dem Stromrauschen S_I der Ionenkanäle verknüpft, das sich wiederum über

$$S_I = N_{channel} \cdot I_{channel}^2 \cdot S_{channel}(f) \quad (3-101)$$

auf das Öffnungsrauschen $S_{channel}$ eines einzelnen Kanals zurückführen läßt. Zieht man zur Kanalbeschreibung das Zwei-Zustands-Modell aus Abschnitt 3.1.6 heran, für das sich das Rauschen zu (3-25) ergab, erhält man das Spannungsrauschen zu

$$S_V = N_{channel} I_{channel}^2 R_J^2 \cdot 4P(1-P) \frac{\tau}{1 + (2\pi\tau f)^2}. \quad (3-102)$$

Dabei ist $N_{channel}$ die Zahl der Kanäle, $I_{channel}$ der Einzelkanalstrom, P die Öffnungswahrscheinlichkeit der Kanäle und τ die charakteristische Übergangszeit.

Aufgrund der zahlreichen Parameter kann S_V je nach Situation sehr unterschiedlich stark ausfallen. Die meisten Ionenkanäle sind spannungsabhängig, so daß sowohl $I_{channel}$ als auch die Öffnungswahrscheinlichkeit P von der Membranspannung abhängen. Insbesondere P hat dabei einen starken Einfluß: Sowohl bei größtenteils geschlossenen als auch bei größtenteils geöffneten Kanälen ist das Rauschen gering. Lediglich im Zwischenbereich, bei einer Öffnungswahrscheinlichkeit von etwa 50 Prozent, fällt das Rauschen stärker aus.

Wählt man einen stark exprimierenden Kanal, bringt die Membranspannung mittels Patch-Clamp-Technik in den Bereich halber Öffnungswahrscheinlichkeit und erhöht eventuell noch den Abdichtwiderstand R_J durch Wahl eines Elektrolyten mit niedriger Leitfähigkeit [Brit04], sollte das Ionenkanalrauschen beobachtbar sein.

Voraussetzung für die Berechnung einer spektralen Leistungsdichte ist allerdings eine im Vergleich zur Zeitkonstanten τ lange Meßdauer, so daß schnell spontan deaktivierende Na^+ -Kanäle dafür nicht geeignet sind. Eine geringfügige und relativ langsame Inaktivierung wie bei vielen K^+ -Kanälen sollte dagegen kein Problem darstellen. Gegebenenfalls kann man letztlich auch noch auf gentechnische Methoden zurückgreifen, um die Expressierung und damit die Zahl der Ionenkanäle zu erhöhen.

3.6 Diskussion der Rauschanteile des gesamten Signalwegs

In den vorangegangenen Abschnitten wurde das Rauschen des Verstärkers, des Transistors sowie des Spaltwiderstands beschrieben. Hier sollen nun die drei Anteile in Relation zueinander gestellt werden, um eine Aussage über die Leistungsfähigkeit des Meßsystems treffen zu können und die grundsätzlichen Meßgrenzen aufzuzeigen.

Abbildung 3.14 zeigt ein einfaches Ersatzschaltbild der Zell-Transistor-Kopplung mit den beteiligten Rauschquellen. Das Transistorrauschen ist dabei in zwei einzelne, den beiden Rauschmechanismen zugeordnete Rauschquellen $e_{FET,thermal}$ und $e_{FET,1/f}$ aufgeteilt.

Das als Stromrauschquelle dargestellte Verstärkerrauschen i_{Amp} läßt sich in den meisten Situationen vernachlässigen, kann jedoch aufgrund seiner gute Modellierbarkeit (vgl. Abbildung 3.7) bei Bedarf auch herausgerechnet werden. Der Vergleich von

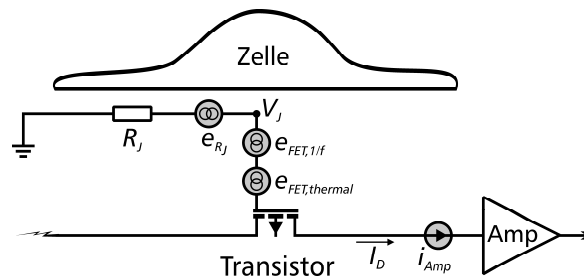


Abb. 3.14 Ersatzschaltbild der Zell-Transistor-Kopplung mit den wichtigsten Rauschquellen. Bei großen Transistoren dominiert selbst im Falle mäßig guter Kopplung bzw. Abdichtung das Abdichtungsrauschen e_{R_J} . Bei kleinen Transistoren dominiert das 1/f-Rauschen $e_{FET,1/f}$ gegenüber dem Kanalrauschen $e_{FET,thermal}$, bei guter Kopplung stellt jedoch auch hier das Abdichtungsrauschen den größten Beitrag. Das Rauschen i_{Amp} des Verstärkers ist in den meisten Situationen von untergeordneter Bedeutung.

thermischem Kanalrauschen zu Abdichtungsrauschen zeigt, daß selbst bei relativ schlechter Abdichtung das Abdichtungsrauschen dominiert: Während das gatebezogene Kanalrauschen

$$S_{V_{g,channel}} = \frac{4kT}{g_m^2} g_d \Big|_{V_{ds}=0} \quad (3-103)$$

bei typischen Arbeitspunkten dem thermischen Rauschen eines Widerstands von 100 bis 150 kOhm entspricht, erreicht der Abdichtungswiderstand R_J bei guter Abdichtung Werte von etwa 2 MOhm und ist selbst bei lediglich teilweiser Bedeckung des Gates durch die Zelle größer als das Kanalrauschen (vgl. Abbildung 6.3). Die relative Stärke der vierten Rauschquelle, das 1/f-Rauschen $e_{FET,1/f}$ des Transistors, hängt von der Anordnung und dem betrachteten Frequenzbereich ab. Bei großen Transistoren ($22 \times 24 \mu\text{m}^2$) ist es nur bei niedrigen Frequenzen unterhalb 1 kHz größer als das Kanalrauschen und wird selbst bei mittelguter Abdichtung vom Abdichtungsrauschen dominiert. Kleine Transistoren ($6 \times 7 \mu\text{m}^2$) weisen ein höheres 1/f-Rauschen auf, daß bis etwa 10 kHz über dem Kanalrauschen liegt, doch bei guter Abdichtung liefert auch hier das Abdichtungsrauschen den größten Beitrag.

Die Betrachtungen dieses Kapitels lassen sich daher relativ übersichtlich zusammenfassen: Bei großen Transistoren überwiegt das Abdichtungsrauschen, bei kleinen Transistoren bei niedrigen Frequenzen das 1/f-Rauschen und bei höheren Frequenzen das Abdichtungsrauschen. In vielen Situationen bewegt man sich somit nahe der fundamentalen Meßgrenze: Der Abdichtwiderstand, der eine notwendige Voraussetzung für die Messung ist, da durch ihn die extrazellulären Spannungen überhaupt erst entstehen, rauscht stärker als das Meßsystem. Wenn das Abdichtungsrauschen dominiert, läßt sich durch technologische Verbesserungen wie rauschärmerer Prozeßführung, anderen Materialien oder gar anders arbeitenden spannungsempfindlichen Bauteilen keine Verbesserung mehr erreichen – die thermodynamische Grenze ist erreicht.

4 Die Transistoren

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Detektion der Aktivität einzelner Nervenzellen. In diesem Kapitel werden die Anforderungen an die dafür notwendigen Transistoren, Überlegungen zur ihrer Herstellung und die gewählte Umsetzung in einen Herstellungsprozeß beschrieben. Die nach diesem Prozeß gebauten Transistoren werden über ihre Kennlinien und ihr Rauschverhalten charakterisiert.

4.1 Funktionsprinzip

Die Arbeitsweise des Feldeffekttransistors basiert auf der Modulation einer Schicht Ladungsträger an einer isolierenden Grenzfläche. Durch Anlegen einer Spannung an das Gate kann man die elektrische Feldstärke in der isolierenden Schicht einstellen. Je größer diese Feldstärke, desto mehr Ladungsträger sammeln sich an der Grenzfläche von Halbleiter und Isolator und stehen dort für den lateralen Ladungstransport zwischen den beiden im Halbleiter liegenden Anschlüssen (Source und Drain) zur Verfügung. Man kann somit über die Gatespannung die Stromstärke zwischen Source und Drain kontrollieren.

Aufgrund der großen wirtschaftlichen Bedeutung und Verbreitung des Feldeffekttransistors findet man in der Literatur Darstellungen seiner Funktions- und Arbeitsweise in nahezu jeder gewünschten Detailliertheit, von Lehrbüchern über Halbleiterbauelemente [Sze81, Pier96] bis hin zu Werken, die sich ausschließlich der Beschreibung und Modellierung von Feldeffekttransistoren widmen [Warn99, Tsiv03].

Für die Diskussionen an dieser Stelle reicht das folgende einfache FET-Modell vollkommen aus: Unterhalb einer bestimmten Gatespannung V_{gs} sperrt der Transistor. Sie wird als Schwellspannung V_t bezeichnet. Liegt die Gatespannung über der Schwellspannung, leitet der Transistor. Dieser Bereich unterteilt sich je nach Drainspannung in zwei Bereiche. Bei kleinen Drainspannungen $V_{ds} < V_{gs} - V_t$ befindet sich der Transistor im sogenannten Linearbereich, in dem der Drainstrom sowohl von der Gatespannung als auch von der Drainspannung abhängt. Im sogenannten Sättigungsbereich mit $V_{ds} > V_{gs} - V_t$ hängt der Drainstrom dagegen nur von der Gatespannung ab. Quantitativ ist die Abhängigkeit gegeben durch:

$$I_d(V_{ds}, V_{gs}) = \underbrace{\mu \epsilon_{ox} \frac{W}{L}}_{K:=} \begin{cases} 0 & V_{gs} \leq V_t \\ (V_{gs} - V_t)V_{ds} - \frac{1}{2}V_{ds}^2 & V_{gs} > V_t, V_{ds} < V_{gs} - V_t \\ \frac{1}{2}(V_{gs} - V_t)^2 & V_{gs} > V_t, V_{ds} \geq V_{gs} - V_t \end{cases} \quad (4-1)$$

Darin ist W die Gatebreite, L die Gatelänge, μ die (Oberflächen-)Beweglichkeit der Ladungsträger und ϵ_{ox} die flächenbezogene Kapazität des Gateoxids.

Bei vielen Anwendungen ist vor allem das Kleinsignalverhalten, d.h. die Änderung des Drainstroms mit Gate- und Drainspannung interessant. Man führt daher für die partiellen Ableitungen spezielle Namen ein: Die sogenannte Steilheit

$$g_m := \frac{\partial I_d}{\partial V_{gs}} \quad (4-2)$$

und den Drainleitwert

$$g_d := \frac{\partial I_d}{\partial V_{ds}} . \quad (4-3)$$

In diesem einfachen Modell wird das Verhalten des Feldeffekttransistors vollständig durch Schwellspannung V_i und Proportionalitätskonstante K bestimmt. Während sich K in einfacher Weise aus relativ genau bekannten Größen zusammensetzt, gehen in die Schwellspannung mehrere prozeßabhängige Größen ein [Sze81], so daß eine zuverlässige Berechnung der Schwellspannung schwierig ist. Der Einfluß der Prozeßtechnologie ließe sich eventuell noch abschätzen, doch da für V_i auch die Grenzfläche zwischen Oxid und Elektrolyt sowie die Zusammensetzung des Elektrolyten eine wesentliche Rolle spielen [Brit05], wird auf eine solche wackelige Berechnung mit vielen schlecht bekannten Parametern bewußt verzichtet und statt dessen die Schwellspannung als einigermaßen wohldefinierter, aber letztlich empirischer Wert angesehen.

4.2 Maßnahmen zur Rauschreduzierung

Bei den für die Arbeit mit einzelnen Nervenzellen notwendigen relativ kleinen Transistoren dominiert im interessanten Frequenzbereich das 1/f-Rauschen. Während das thermische Kanalrauschen eine thermodynamische Konsequenz der endlichen Leitfähigkeit des Transistors ist und nur in engen Grenzen beeinflußt werden kann, stammt das 1/f-Rauschen hauptsächlich von Störstellen und Einfangzentren, die sich durch geeignete Maßnahmen, insbesondere bei der Prozeßführung, reduzieren lassen.

Man blickt bei diesen Anstrengungen auf eine lange Vorgeschichte zurück. Der Feldeffekttransistor wurde erstmals in einem 1925 von Lilienfeld angemeldeten und 1930 erteilten Patent [Lili30] beschrieben. Eine erfolgreiche Umsetzung sollte jedoch erst Jahrzehnte später gelingen. Der 1947 von Bardeen, Brattain und Shockley realisierte, 1956 mit dem Physiknobelpreis gewürdigte Punktkontakttransistor war ein Bipolartransistor. Trotz seiner konzeptionell deutlich anspruchsvolleren Arbeitsweise erreichte der Bipolartransistor die Einsatzreife deutlich früher als der Feldeffekttransistor. Ein ganz wesentlicher Grund dafür ist in der Grenzfläche zwischen Halbleiter und Isolator zu suchen, die für Bipolartransistoren nebensächlich, für Feldeffekttransistoren jedoch essentiell ist. Erst mit ihrer technischen Beherrschbarkeit konnte der Feldeffekttransistor seinen kommerziellen Siegeszug antreten.

Die Anstrengungen zur Herstellung hochwertiger Oxide und Grenzflächen erstrecken sich bereits über mehrere Jahrzehnte. Während für die Digitalelektronik in erster Linie Eigenschaften wie die Durchbruchfeldstärke oder Leckleitfähigkeit wichtig sind, spielt für die Analogelektronik die Rauscharmut eine ganz zentrale Rolle. Ein gutes Oxid zeichnet sich durch eine geringe Zahl an Störstellen und Einfangzentren an der Grenzfläche zwischen Halbleiter und Oxid sowie im grenzflächennahen Oxid aus.

Aufgrund der kommerziellen Bedeutung waren und sind auf diesem Gebiet zahlreiche Arbeitsgruppen tätig, sowohl in der akademischen als auch in der industriellen Welt.

Man ist dadurch beim Angehen der für diese Arbeit zentralen Aufgabe, der Reduzierung des Transistorrauschens, in der glücklichen Lage, auf eine umfangreiche Literatur zurückgreifen zu können. Es zeigt sich, daß zahlreiche Optionen zur Rauschreduzierung existieren, die sich grob in Wahl der Bauform, die Prozessierung sowie die Kontrolle von Verunreinigungen unterteilen lassen.

4.2.1 Die Bauform

Es gibt viele unterschiedliche Bauformen von Feldeffekttransistoren. Die Form des sogenannten JFET (junction FET), bei der der Kanal durch die Ausdehnung der Verarmungszone kontrolliert wird, zeigt am wenigsten Rauschen [Lund96, Manf98]. Dies ist darauf zurückzuführen, daß der JFET komplett in Silizium realisiert werden kann, welches leichter defektarm zu erzeugen ist als eine Isolator-Silizium-Grenzschicht. Für die Messung mit Zellen ist ein JFET jedoch wenig geeignet, da das Gate durch Elektronen gesteuert werden muß, die schwierige Wandlung von Ionen- in Elektronengetragenen Strom also separat zu lösen wäre.

Neben dem JFET gibt es eine weitere Bauform, die ebenfalls ein geringeres Rauschen zeigt, den sogenannte buried-channel-FET (bc-FET). Der bc-FET übernimmt die Idee, den Kanal im Halbleitersubstrat auszubilden, steuert in jedoch wie der Inversionskanal-FET durch den Gateisolator. Die Definition des bc-FET bezieht sich dabei nicht auf die Dotierung sondern auf die Ladungsträgerdichte: Man spricht von einem bc-FET, wenn sich das Maximum der Ladungsträgerdichte nicht an Si-SiO₂-Grenzfläche befindet, sondern etwas tiefer liegt. Genau genommen handelt es sich dabei um einen Betriebszustand, da sich bei höherer Gatespannung die Ladungsträger zum Oxid hin verlagern und der Kanal ab einer bestimmten Spannung den Charakter eines Inversionskanals annimmt, bei dem das Ladungsträgermaximum direkt an der Grenzfläche liegt. Bei den hier vorgestellten Transistoren ist dieser Bereich jedoch gar nicht zugänglich, da dort wegen der fehlenden lateralen Isolierung das umgebende Feld invertieren und die gesamte Chipoberfläche leitend werden würde, was einen sinnvollen Betrieb ausschließt. Es kann somit im gesamten sinnvollen Arbeitsbereich von einem buried-channel-FET gesprochen werden.

Abbildung 4.1 zeigt den Aufbau der hier vorgestellten bc-FETs mit den Profilen der Dotierung und der Ladungsträgerdichte. Die dargestellten Verteilungen sind das Ergebnis einer Simulation mit dem Programm MINIMOS 6.1 [Fisch99], einem leistungsfähigen, vom Institut für Mikroelektronik der TU Wien entwickelten Simulationsprogramm für Feldeffekttransistoren [Selb80, Selb84, Häns87]. Es wurden die Parameter des unten beschriebenen Prozesses sowie ein typischer Arbeitspunkt gewählt. Der Vergleich der gemessenen Kennlinien mit der Simulation wird in Abschnitt 4.5 beschrieben.

Man beobachtet [Wata85, Carr87, Carr92, Li94, Luky02] bei bc-FETs ein deutlich geringeres Rauschen als bei Inversionskanal-FETs. Dies läßt sich darauf zurückführen, daß sich die Ladungsträger nicht mehr direkt an der kritischen, mit Defekten und Einfangzentren behafteten Grenzfläche zwischen Silizium und Oxid befinden und so dem direkten Zugriff der Einfangzentren eher entzogen sind. Diese anschauliche Er-

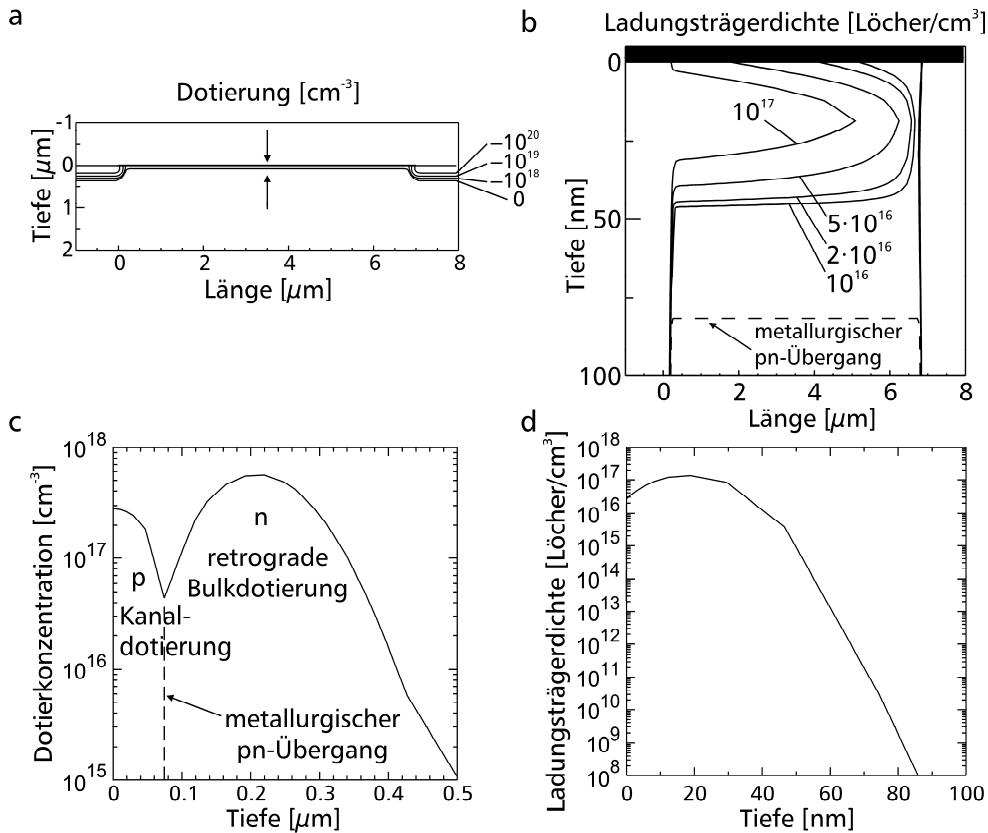


Abb. 4.1 Aufbau und typischer Betrieb eines buried-channel-FETs. **(a)** Maßstäblicher Querschnitt mit Dotierkonzentrationen. **(b)** Ladungsträgerkonzentration im Kanal. Das Maximum der Ladungsträgerkonzentration liegt etwas 20 nm unterhalb der Si-SiO₂-Grenzfläche. **(c)** Dotierkonzentration sowie **(d)** Ladungsträgerdichte entlang der in (a) durch Pfeile markierten Linie.

klärung ist durchaus zulässig, eine exakte Argumentation würde jedoch eher über die energetische Verteilung der Einfangzentren über die Bandlücke laufen und aus der Lage der Fermienergie in der Bandlücke auf eine geringere Zahl aktiver, Fermienergie-naher Einfangzentren schließen.

Und nicht zuletzt scheint auch die Polarität der Ladungsträger der Transistoren eine Rolle zu spielen. Der markanteste Unterschied ist natürlich deren Beweglichkeit: Die bei n-Kanal-Transistoren den Strom tragenden Elektronen zeigen eine etwa dreifach höhere Beweglichkeit als die Löcher der p-Kanal-Transistoren, so daß nach (4-1) auch der Strom und die Steilheit, d.h. die Empfindlichkeit entsprechend höher ist. Jedoch ist die hier relevante Größe nicht die Empfindlichkeit, sondern das Signal-Rausch-Verhältnis bzw. das gatebezogene Rauschen, das nach (3-53) nicht von der Beweglichkeit abhängt. In der Praxis wurde jedoch beobachtet [Fadl02, Nemi01], daß p-Kanal-Transistoren ein geringeres Rauschen zeigen als n-Kanal-Transistoren, was auf eine unterschiedliche Einfangzentrendichte $N(E_j)$ zurückzuführen ist.

Die Bauform als buried-channel- bzw. als depletion-mode-Transistor ermöglicht eine Modifikation des üblichen Aufbaus, durch die Spannungen im Gatebereich reduziert und prozeßtechnische Probleme vermieden werden können. In einem normalen Inversionskanaltransistor ist eine laterale Isolation notwendig, um im umgebenden Bereich, dem sogenannten Feld, nicht ebenfalls eine Inversionsschicht zu erzeugen und sich dadurch parasitäre Gateflächen einzuhandeln. Dazu wurde schon vor mehrere Jahrzehnten die sogenannte LOCOS-Technik eingeführt (local oxidation of silicon), bei der die lateralen Bereiche oxidiert werden, so daß dort ein mehrere hundert Nanometer starkes Oxid entsteht, während der Gatebereich durch eine Siliziumnitridschicht vor der Oxidation geschützt wird. Das LOCOS-Oxid bewirkt die gewünschte laterale Isolierung, hat jedoch zwei eher unerwünschte Effekte zur Folge. Erstens entstehen aufgrund des um den Faktor 2,2 höheren Volumens von SiO_2 im Vergleich zu Si beträchtliche Spannungen im LOCOS-nahen bzw. Gate-Bereich [Armi00]. Diese Spannungen ziehen Verunreinigungen an, die je nach elektrischen Eigenschaften aufgrund ihrer Lage im Gatebereich zusätzliches Rauschen verursachen können. Der zweite problematische Effekt wurde erstmals von Kooi et al. erklärt [Kooi76], weswegen er in der Literatur gerne als Kooi-Effekt bezeichnet wird: Bei der LOCOS-Oxidation entstehende Reaktionsprodukte scheiden sich am Silizium nahe der Nitridkante als Siliziumnitrid ab. Dieses Nitrid entsteht unterhalb des Schutzoxids, so daß es bei der anschließenden Ätzung des Nitrids nicht entfernt wird und für den Rest des Prozesses an der Siliziumoberfläche verbleibt. Da diese Ablagerungen nachher genau an der empfindlichsten Stelle des Transistors, der Grenzfläche von Oxid und Silizium des Gatebereichs liegen, sind dadurch negative Konsequenzen wie zusätzliches Rauschen zu befürchten. Der hier realisierte Prozeß kommt ohne laterale Isolierung und insbesondere ohne LOCOS aus. Die Gatebereich bleiben frei von Spannungen und Ablagerungen.

4.2.2 Prozessierung

Das Gateoxid spielt für viele Parameter des Feldeffekttransistor die wichtigste Rolle. Thermisch gewachsene, durch Oxidation in sauerstoffhaltiger Atmosphäre bei hoher Temperatur erzeugte Oxide sind sehr viel höherwertiger als chemische oder mittels PECVD abgeschiedene Oxide. Sie sind dichter, weisen weniger fixe Ladungen im Oxid auf und zeigen höhere Durchbruchspannungen.

Die Erzeugung weniger Nanometer dünner Gateoxide erfolgt in trockener Umgebung, d.h. in einer reinen Sauerstoffatmosphäre ohne Wasseranteile. Die Temperatur wird dabei mit mindestens 1000 °C, typisch 1100 °C relativ hoch gewählt, da dies qualitativ bessere Oxide ergibt [Hofm85]. Da das Wachstum des Oxids durch Einbau von Sauerstoff an der Grenzfläche stattfindet, bestimmt in erster Linie die letzte Oxidationsphase den Zustand bzw. die Zusammensetzung des grenzflächennahe Oxids. Will man den hochwertigen Zustand eines bei hoher Temperatur erzeugten Oxids auch an der Grenzfläche sicherstellen, muß die Temperatur nach der eigentlichen Oxidation so schnell abgesenkt werden, daß die während der Abkühlungsphase noch stattfindende Oxidation keine wesentliche Änderung des Oxids mehr bewirkt. Die auf

geringe Wärmekapazität ausgelegte Heizkammer eines RTP-Ofens (rapid thermal processing) ermöglicht eine Abkühlung innerhalb weniger Sekunden auf Temperaturen unterhalb von 700 °C, bei denen kaum noch weitere Oxidation stattfindet.

In den meisten industriellen Prozessen wird das Gateoxid nach – manchmal auch schon während – seiner Erzeugung nitridiert, d.h. es wird ein gewisser, im Prozentbereich liegender Anteil Stickstoff in das Siliziumdioxid eingebaut. Dies geschieht wie die Oxidation bei hohen Temperaturen in stickstoffhaltiger Atmosphäre, z.B. N_2 , N_2O oder NH_3 . Die Nitridierung bewirkt eine höhere Festigkeit gegenüber energetischen Elektronen (hot electrons) und wirkt außerdem als Diffusionsbarriere für Boratome, die aus dem hochdotierten Polysiliziumgate in das Gateoxid eindiffundieren. Beides sind sehr erwünschte Eigenschaften.

Die Nitridierung kann jedoch auch negative Auswirkungen haben. So wurde beobachtet, daß der Post-Oxidation-Anneal in N_2 die Zustandsdichte erhöhen kann [Hofm85]. Das Bild ist jedoch nicht ganz einheitlich, da z.B. in [Autr95] festgestellt wurde, daß die Nitridierung mittels NH_3 -Plasma die Zustandsdichte senken kann. In [Mass99] zeigten direkt mit N_2O gewachsene Oxide eine etwas niedrigere, nachträglich nitridierte Oxide eine höhere Zustandsdichte. Auch zum Rauschen selbst gibt es zahlreiche Untersuchungen. Während in [Vill98] mit N_2O nitridierte Transistoren ein geringeres Rauschen aufwiesen, lag in [Morf96] das Rauschen nitridierter Oxide um so höher, je höher der Stickstoffanteil war. Auch in [Rold01] war das Rauschen des in NO gewachsenen Oxids erhöht. Insgesamt überwiegen die Beobachtungen höheren Rauschens, so daß im unten beschriebenen Prozeß auf eine Nitridierung verzichtet wurde, da die beschriebenen positiven Auswirkungen der Nitridierung hier nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Im Gegensatz zur Nitridierung wurde bei einem Einbau von Fluor ins Gateoxid einhellig eine Reduzierung der Zustandsdichte [Nish88, Ma91] bzw. des Rauschens [Balla93] beobachtet und dem Einbau des Fluors in unvollständig oxidierte, als Einfangzentren wirkende Siliziumbindungen zugeschrieben [Maru99]. Für diesen Einbau werden unterschiedlichen Techniken verwendet: LPD (liquid phase deposition), gefolgt von einem RTP-Schritt [Lu95], eine Beimischung von NF_3 während der Oxidation [Ahn91] sowie Implantation großer Mengen von Fluor in das Polysilizium des Gatekontakts. Leider war keine dieser Techniken hinreichend gut kontrolliert in den Prozeß zu integrieren, so daß auf eine Einbringung von Fluor verzichtet wurde.

Auch die Einbringung von Wasserstoff kann die Zustandsdichte senken. An Stellen im SiO_2 mit Sauerstoffdefizit, d.h. an unvollständig oxidierten Siliziumatomen, denen eine Wirkung als Einfangzentrum zugeschrieben wird [Flee95, Flee96], kann zum Teil Wasserstoff eingebaut [Edwa95] und die Wirkung als Einfangzentren reduziert werden. Wasserstoff bewirkt so eine Reduzierung der Zustandsdichte, was auch bei Solarzellen [Cai97] ausgenutzt wird, hat jedoch darüber hinaus ein recht komplexes Verhalten [Flee02], kann beispielsweise als mobile Spezies im Oxid vorhanden sein. Während meist stark verdünnter Wasserstoff, normalerweise die als Formiergas bezeichnete 5%ige Mischung von H_2 in N_2 verwendet wird, die nicht mehr explosionsgefährlich ist, stand hier durch die technische Ausrüstung des RTP-Ofens reiner Wasserstoff zur

Verfügung. Wie üblich wird dazu der Anlegerschritt zur Erzeugung Ohmscher Kontakte am Ende des Prozesses genutzt, die Prozeßtemperatur liegt dementsprechend bei etwa 450 °C.

4.2.3 Kontrolle von Verunreinigungen

Die Vermeidung von Kontaminationen spielt während des gesamten Prozesses eine zentrale Rolle. Für die Reinigung der Wafer wird meist eine Variante der sogenannten RCA-Reinigung verwendet. Diese im Jahr 1970 von der Firma Radio Corporation of America vorgestellten Reinigung [Kern70] besteht aus einem oxidativen Reinigungsschritt bei hohem pH, einem kurzen Dip in Flußsäure sowie einem oxidativen Reinigungsschritt bei niedrigem pH.

Im ersten, als SC-1 (standard clean 1) bezeichnete Schritt wird eine Mischung aus 31%igem Wasserstoffperoxid, 25%iger Ammoniaklösung und Reinstwasser im Verhältnis 1:1:4 bei einer Temperatur von 80 °C verwendet. Sie entfernt organische Verbindungen und bewirkt durch das leichte Anätzen des Siliziumdioxids eine Unterätzung von makroskopischen, auf der Oberfläche haftenden Partikeln, so daß diese abgehoben und von der sprudelnden Lösung weggetragen werden. Nach 10 Minuten in dieser Lösung werden die Wafer im Quick-Dump-Rinser (QDR), einem Becken mit hohem Wasserdurchsatz, gründlich mit Reinstwasser gespült. Nach dem QDR wird ein kurzer, 10 bis 30 s langer Dip in niedrig konzentrierter, typischerweise 0,5 bis 1%iger Flußsäure vorgenommen, um das beim Schritt SC-1 entstandene chemische Oxid zu entfernen. Nach Spülen mit Reinstwasser folgt der Schritt SC-2, eine Reinigung in einer 80 °C heißen Mischung aus 31%igem Wasserstoffperoxid, 37%iger Salzsäure und Reinstwasser im Verhältnis 1:1:5, die Metallionen von der Waferoberfläche entfernt. Auch hier wird eine Reinigungszeit von 10 Minuten verwendet, danach werden die Wafer wieder gründlich QDR-gespült. Es existieren zahlreiche Abwandlungen der RCA-Reinigung, die Grundstruktur ist jedoch immer die gleiche.

Ist auf den Wafer mehr als nur eine wenige Moleküllagen starke Verunreinigung vorhanden, wird der RCA-Reinigung normalerweise eine Reinigung in einer heißen Mischung aus konzentrierte Schwefelsäure und 31%igem Wasserstoffperoxid im Verhältnis 3:1 vorangestellt. Diese extrem oxidative Mischung, die sich allein durch die Reaktionswärme auf etwa 100 °C erhitzt, als Carosche Säure oder Piranhalösung bekannt ist und der Halbleiternomenklatur folgend hier als SPM (sulfuric acid peroxide mixture) bezeichnet wird, kann selbst starke organische Reste, z.B. ganze Fotolackschichten, innerhalb weniger Sekunden entfernen.

Die Bedeutung der Reinigung für hochwertige Ergebnisse kann kaum unterschätzt werden [Mert99]. So gut wie alle Arten von Verunreinigungen haben negative Folgen für die prozessierten Bauteile. Besonders unangenehm sind beispielsweise Gold, das aufgrund seines großen Einfangquerschnitts das Rauschen von pn-Dioden massiv erhöht [Jang89] und Eisen, das ebenfalls das Diodenrauschen erhöht [Vand97] sowie die Integrität des Gateoxids stark beeinträchtigt [Henl95].

Neben der Reinigung der Wafer ist jedoch auch eine Reinigung aller Geräte, mit denen die Wafer im Laufe des Prozesses in Kontakt kommen, essentiell. Bei Röhrenöfen

geschieht dies z.B. durch die Beimischung von kontaminations-abfangenden Stoffen wie Trichlorethen (TCE) in die Prozeßgase [Balk99]. Bei den hier verwendeten Geräten sind die Plasmaätzanlage sowie die PECVD-Anlage zu nennen, die jeweils vor der Verwendung mit mehrstündigen Reinigungsplasmen gereinigt wurden, sowie alle Naßchemiebecken, d.h. die Becken für SPM, SC-1, SC-2, HF-Ätzung sowie für den Entwickler, die alle mit einer abgewandelten RCA-Reinigung gesäubert wurden: Dazu wurden in den Becken nacheinander SC-1 und SC-2-Lösungen angesetzt, die zwar nur Raumtemperatur hatten, doch dafür mehrere Stunden, bevorzugt über Nacht, einwirken konnten. Nach diesen Schritten wurden die Becken ausgiebig mit Reinstwasser gespült. Die zum Handhaben der Wafer verwendeten Wafercarrier wurden einer vollständigen Reinigung (SPM, SC-1, SC-2) unterzogen und während des ganzen Prozesses weder angefaßt noch auf Metalloberflächen abgestellt.

Auch die Reinheit des Ausgangsmaterials spielt eine Rolle. Es gibt unterschiedliche Herstellungsarten für Siliziumwafer: Während CZ-Wafer nach dem Czochralski-Verfahren aus einer Siliziumschmelze gezogen werden, werden FZ-Wafer mittels eines float-zone-Verfahrens gereinigt. Bei epi-Wafern wiederum wird auf einen Trägerwafer, meist ein CZ-Wafer, epitaktisch eine zusätzliche Siliziumschicht mit der gewünschten Dotierung und einer Dicke von meist wenigen Mikrometern abgeschieden.

Epi-Wafer zeigen deutliche weniger Defekte als CZ-Wafer [Gräf96, Bull00] sowie herstellungsbedingt eine vernachlässigbare Sauerstoffkonzentration. Da Sauerstoffprecipitate die Tendenz haben, im Wafer vorhandene Verunreinigungen anzulagern, sorgt die Sauerstofffreiheit der epi-Schicht dafür, daß bei Hochtemperaturschritten umherdiffundierende Verunreinigungen nicht dort, sondern im sauerstoffhaltigen Substrat darunter eingefangen werden und somit aus der epi-Schicht, in der sich der Transistor befindet, entfernt werden. Insbesondere Dioden zeigen auf epi-Wafern ein deutlich geringeres Rauschen [Clae96, Poya00]. Zwar läßt sich dies nicht direkt auf Transistoren übertragen, aber allein schon die im Vergleich zur Gatefläche sehr große Fläche der Drainzuleitung (siehe Abbildung 4.2), die gegenüber dem Substrat einen pn-Übergang, d.h. eine Diode darstellt, legt die Relevanz dieser Beobachtungen auch für die hier betrachteten Transistoren und einer Verwendung von epi-Wafern nahe.

4.3 Layout, Anforderungen und Entwurf

Der wichtigste Aspekt des Chiplayouts ist die Gategröße. Nach den in Abschnitt 3.3.3 geschilderten Überlegungen wurde eine Gatebreite W von $6\ \mu\text{m}$ und eine Gatelänge L von $7\ \mu\text{m}$ gewählt. Bei allen Längenangaben handelt es sich um gezeichnete Werte, d.h. die Längen, wie sie auf den jeweiligen Lithografiemasken zu finden sind. Durch prozeßbedingte Verbreiterungen bestimmter Strukturen weichen die effektiven, in den Chip übertragenen Längen davon etwas ab.

Um die Ausbeute von guten Zell-Chip-Kopplungen zu erhöhen, ist eine möglichst große Zahl von Transistoren pro Chip vorteilhaft. Zwar sind die eigentlichen Transistoren sehr klein, doch ihre Zuleitungen brauchen relativ viel Platz. Die harte Obergrenze für die Zahl der Transistoren ist durch die zur Verfügung stehenden Anschlüsse des verwendeten Packages gegeben. Die hier eingesetzten Packages haben 208 An-

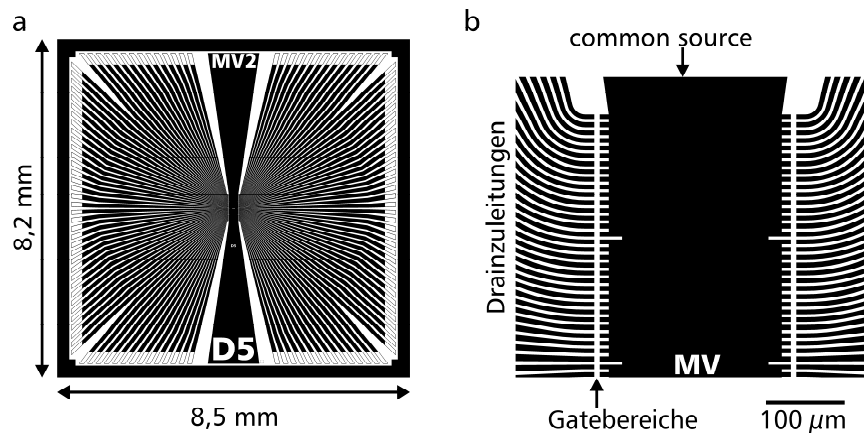


Abb. 4.2 Das Layout der Chips. **(a)** Gesamtansicht eines Chips. Die Drainzuleitungen der insgesamt 128 Transistoren laufen vom Zentrum zum Rand des Chips und sind dort mit Bondpads versehen. In der Mitte verläuft die gemeinsame Sourcezuleitung (common source). **(b)** Detailansicht des zentralen Chipbereichs. Die Gatebereiche der Transistoren sind in zwei linearen Arrays mit jeweils 64 Transistoren angeordnet, deren Rasterweite $10\ \mu\text{m}$ beträgt (bei einer Gategröße von $6 \times 7\ \mu\text{m}^2$).

schlüsse, so daß man bei 128 Transistoren nicht weit von der Obergrenze entfernt ist, jedoch durchaus noch etwas Luft für die günstige Verlegung der Leitungen hat.

Bei der Wahl der Chipgröße muß man einen Kompromiß zwischen Ausbeute und freier Kulturfläche machen. Je kleiner die einzelnen Chips, desto mehr lassen sich auf einem Wafer unterbringen. Man benötigt jedoch um die eigentlichen Gateflächen herum eine gewisse Kulturfläche, also freiliegenden Bereich des Chips, auf dem Zellen wachsen können. Dieser Bereich wird von der Öffnung der Kulturkammer bestimmt, die wiederum nicht zu dicht an den Bondpads liegen darf um die empfindlichen Bonddrähte beim Aufkleben nicht zu beschädigen. Für die freie Kulturfläche wurde ein Durchmesser von $4,5\ \text{mm}$ gewählt, woraus sich nach Berücksichtigung der Klebezone der Kulturkammer einen Chipgröße von $8,2\ \text{mm}$ auf $8,5\ \text{mm}$ ergab. Abbildung 4.2 zeigt das fertige Layout der Chips.

4.4 Die Prozeßführung

Der in diesem Abschnitt beschriebene Prozeß ist das Ergebnis der Überlegungen aus Abschnitt 4.2. Die Beschreibung enthält diejenigen Details, die nicht zu den bereits erörterten allgemeinen Aspekten der jeweiligen Schritte gehören. In Tabelle 4.1 sind alle Prozeßschritte mit ihren wichtigsten Parametern chronologisch zusammengefaßt.

Als Ausgangsmaterial dienten n-dotierte epi-Wafer. Das Grundmaterial der von der Firma MEMC hergestellten [100]-orientierten Wafer war stark Antimon-dotiert, die darauf epitaktisch abgeschiedene, für die Bauteile relevante Siliziumschicht hatte eine Dicke von $20\ \mu\text{m}$ und war leicht mit Phosphor dotiert. Ihr Widerstand war mit $4\ \text{bis}\ 6\ \Omega \cdot \text{cm}$ spezifiziert, was nach DIN 50444 einer Phosphorkonzentration von $7,5 \cdot 10^{14}$

bis $1,1 \cdot 10^{15} \text{ cm}^{-3}$ entspricht. Zur Verfolgung der Wafer während des Prozesses wurden auf den Waferseiten mit einer Diamantspitze Nummern eingefräst.

Die Wafer wurden der Standardreinigung (SPM, SC-1, SC-2) unterzogen, wobei sowohl nach SPM als auch nach SC-1 mit einem HF-Dip das chemische Oxid entfernt wurde. Zum Schutz der Oberfläche vor Verunreinigungen sowie zur Streuung der Ionen zur Vermeidung von channeling-Effekten bei der folgenden Implantation wurde ein 10 nm starkes Streuoxid aufgewachsen. Die Wafer wurden zur Implantation an die Firma IBS versandt, wo Phosphorionen mit einer Energie von 190 keV und einer Dosis von 10^{13} cm^{-2} in die Wafer implantiert wurden. Diese Implantation erzeugte die gewünschte retrograde Grunddotierung der Wafer. Da diese Dotierung im ganzen Wafer entstehen sollte, wurde dabei keine Implantationsmaske verwendet.

Zur Entfernung etwaiger organischer Abscheidungen, die sich in den seit dem Versand vergangenen knapp zwei Wochen auf die Oberfläche abgeschieden haben könnten, und um die Waferoberfläche in einen definierten Zustand zu bringen, wurden die Wafer SPM-gereinigt.

Die sich anschließende lithografische Maskierung der Wafer verlief in allen Fällen (Schritte 6, 12, 25 und 29) fast gleich: Die Wafer wurden trockengeschleudert und für 90 s in ein mit HMDS-Dampf gefülltes Becken gestellt. Der Haftvermittler HMDS (Hexamethyldisilazan) lagert sich auf die Siliziumdioxidoberfläche an und verdrängt den dort auch nach dem Trockenschleudern vorhandenen, wenige Monolagen starken Wasserfilm, der die Haftung des anschließend aufgetragenen Fotolacks beeinträchtigen würde. Insbesondere bestünde die Gefahr, daß bei Ätzschritten in wäßriger Umgebung die Ätzlösung unter den Fotolack eindringt und unerwünschte Unterätzungen nach sich zieht. Dem wird durch die Verwendung von HMDS vorgebeugt.

Die Wafer wurden gleich im Anschluß an den HMDS-Schritt belackt. Dazu wurden sie auf einer Lackschleuder vakuumfixiert, 2,5 ml des auf Novolack basierenden Fotolacks ma-P 1215 des Herstellers micro resist technology GmbH mittig aufgebracht und für 60 s bei 4000 Umdrehungen pro Minute zu einer knapp zwei Mikrometer starken Lackschicht geschleudert. Zur Reduzierung des Lösungsmittelgehalts wurden die Wafer anschließend für 20 min bei $100 \text{ }^\circ\text{C}$ ausgebacken. Nach dem Abkühlen wurden sie einer genauen optischen Kontrolle unterzogen, um etwaige Defekte zu identifizieren, bei mehr als nur kosmetischen Defekten den Lack wieder zu entfernen und die Wafer erneut zu belacken. Die Schwelle für eine Neubelackung wurde dabei sehr niedrig angesetzt, um möglichst defektfreie Chips zu erhalten und um eine Verunreinigung oder gar Beschädigung der Lithografiemasken bei der anschließenden Belichtung zu vermeiden.

Die ausgebackenen Wafer wurden nun mit der jeweiligen Maske belichtet: Die Wafer wurden an die auf einem Quarzsubstrat strukturierte, kommerziell gefertigte Chrommaske angedrückt, mit Licht der Wellenlänge 436 nm und einer Intensität von 21 mW/cm^2 für 4 bis 6 s belichtet und wieder von der Maske abgelöst. Die Belichtungszeit von 4 s entspricht dem vom Hersteller des Lacks empfohlenen Wert und wurde bei den Maskierungsschritten verwendet, bei denen eine exakte Definition der übertragenen Strukturen im Vordergrund steht (Schritte 6, 12 und 25). Bei der Maskierung

für die Metallisierung (Schritt 29) wurde mit 6 s etwas überbelichtet, da hier eine möglichst vollständige Wegentwicklung des Lacks wichtig ist und die Strukturen so groß sind, daß die leichte Verbreiterung aufgrund der Überbelichtung keine Rolle spielt. Das verwendete Verfahren der Kontaktlithografie ist zwar konzeptionell sehr einfach, hat aber den Nachteil, daß die Maske in unmittelbarem Kontakt mit dem Fotolack stehen muß. Je besser dieser Kontakt, desto besser ist der Strukturübertrag, doch desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit, daß beim Ablösen Teile des Lacks an der Maske hängenbleiben und so sowohl eine Neubelackung des Wafers als auch eine Reinigung der Maske notwendig wird. Der eingesetzte Maskaligner verfügte über mehrere Arten, den Kontakt zwischen Wafer und Maske herzustellen. Beim sogenannten Hart-Kontakt wird der Wafer einfach mechanisch an die Maske angepreßt, während beim ‚low vacuum‘-Kontakt zusätzlich ein starker Unterdruck zwischen Maske und Wafer erzeugt wird, so daß der Wafer zusätzlich vom Luftdruck angepreßt wird. Der einen besseren Kontakt liefernde low-vacuum-Kontakt wurde bei den wichtigen Maskierungen (Schritte 6, 12 und 25) eingesetzt, während bei der weniger anspruchsvollen Metallisierungsmaskierung (Schritt 29) der Hart-Kontakt verwendet wurde, um die Gefahr von Lackausreißen zu reduzieren.

Für die Entwicklung der belichteten Wafer wurde der metallionenfreie Entwickler MF-84 MX des Herstellers Shipley verwendet. Sofern der noch vorhandene Entwickler mehr als zwei Wochen alt war, wurde er durch frischen Entwickler ersetzt und das Erreichen der Raumtemperatur abgewartet. Unmittelbar im Anschluß an die Belichtung wurden die Wafer unter leichtem Schwenken 30 Sekunden lang entwickelt und anschließend im Quick-Dump-Rinser gründlich mit Reinstwasser gespült. Wenn auf die Entwicklung ein Ätzvorgang in wäßriger Umgebung folgte (Schritte 12 und 29), wurden die Wafer nicht trockengeschleudert, da bei der erneuten Benetzung die Gefahr von Ätzproblemen durch anhaftende Luftblasen bestanden hätte. Die Qualität der Maskierung wurde unter dem Mikroskop kontrolliert, wobei sowohl auf eine genaue Justierung in Bezug auf die vorangegangenen Lithografieschritte als auch auf eine hohe Linienhaltigkeit und glatte Lackkanten geachtet wurde. Bei einem Versatz von mehr als $0,5\ \mu\text{m}$ gegenüber den Justiermarken wurde der Lack wieder entfernt und die Maskierung wiederholt.

Nachdem die Lithografiemaske für die Justiermarken aufgebracht war (Schritt 6), wurden mit SF_6 -Plasma als Marken dienende Gruben in den Wafer geätzt. Vor dem eigentlichen Ätzschritt wurden die Wafer mit einem Sauerstoffplasma (O_2 , 0.1 Torr, 100 W, 30 s) behandelt, um etwaige nicht vollständig wegentwickelte Reste des Fotolacks zu entfernen. Dem Sauerstoffplasma folgt das eigentliche Ätzplasma (10 slm SF_6 mit 40 slm Argon als Träger, 0.02 Torr, 150 W, 60 s), das in den nicht von Lack geschützten Bereichen 120 nm Silizium wegätzte. Die so entstehenden Vertiefungen waren auch im belackten Zustand unter dem Mikroskop des Maskaligners noch gut zu erkennen.

Der Fotolack wurde mit SPM, das Oxid mit einem HF-Dip entfernt und die Wafer RCA-gereinigt. Unmittelbar danach wurde zum Schutz der Oberfläche ein 10 nm starkes Schutzoxid aufgewachsen.

#	Beschreibung/Zweck	Parameter
1	Ausgangsmaterial	Wafer: 100 mm CZ, [100], Sb-dotiert 7-20 mΩ ·cm epi-Layer: 20 μm stark, Phosphor-dotiert, 4-6 Ω ·cm
2	Reinigung	SPM, HF-Dip, SC-1, HF-Dip, SC-2
3	Streuoxid	RTP, 10 nm SiO ₂
4	Implantation Substrat	Phosphor, 1e13 cm ⁻² , 190 keV
5	Reinigung	SPM
6	Maskierung Justiermarken	Lo Vac, 4 s, 21 mW/cm ² , Entw. MX 84 MF, 30 s
7	Silizium ätzen	Plasma SF ₆ /Ar (10/40 sccm), 150 W, 0.02 Torr, 60 s
8	Reinigung	SPM, HF-Dip, SC-1, SC-2
9	Schutzoxid	RTP, 10 nm SiO ₂
10	Maskenoxid abscheiden	PECVD, 5% Silan in He und N ₂ O 1:5, 40 W, 270 s
11	Maskenoxid verdichten	RTP, 1130 °C, 23 s, Oxid sinkt von 343 auf 328 nm
12	Maskierung Zuleitungen	Lo Vac, 4 s, 21 mW/cm ² , Entwickler MX 84 MF, 30 s
13	Maskenoxid ätzen	HF 12,5 % AF-gepuffert, 195 s
14	Fotolackstripping	SPM, SC-1, HF-Dip, SC-2
15	Streuoxid	RTP, 10 nm SiO ₂
16	Implantation Zuleitungen	Bor 25 keV, 5e15 cm ⁻²
17	Reinigung	SPM, SC-1, SC-2
18	Spike-Anneal	RTP, 1050 °C, 6 s (Spike-Anneal)
19	Entfernung Maskenoxid	HF 12,5 % AF-gepuffert, 3 min 30 s
20	Reinigung	SPM, SC1, SC2
21	Streuoxid	RTP, 10 nm SiO ₂
25	Maskierung Gatebereiche	Lo Vac, 4 s, 21 mW/cm ² , Entw. MX 84 MF, 30 s
26	Implantation Kanal	BF ₂ , 50 keV, 7e12 cm ⁻²
27	Reinigung	SPM, HF-Dip (2%, 90 s) , SC-1, HF-Dip, SC-2
28	Gateoxid	RTP, 1130 °C, 23 s, O ₂ , ergibt 10 nm SiO ₂
29	Maskierung Metallisierung	Hart-Kontakt, 6 s 21 mW/cm ² , Entw. MX 84 MF, 30 s
30	Kontaktbereiche freiätzen	HF 2%, 90 s
31	Metallisieren	Aufspattern Al mit 1% Si-Anteil, 50 nm, 2e-3 mbar Ar
32	Lift-Off des Metalls	Aceton, Ultraschall, 15 min
33	Anlegieren	RTP, H ₂ , 470 °C, 240 s
34	Sägen	Wafer zum Schutz gegen Sägestaub belackt
35	Kleben und Bonden	Wachs Aquabond S-55
36	Bonden	Aluminiumdraht, 30 μm Durchmesser

Tabelle 4.1 Übersicht der Prozessschritte. Bis auf die Erzeugung des Gateoxids (Schritt 28) wurden alle Wafer identisch behandelt.

Anschließend wurde auf die Wafer mittels PECVD (plasma enhanced chemical vapor deposition) eine gut 300 nm starke SiO₂-Schicht abgeschieden. Dies geschah in einem Plasma aus einer Mischung aus Silan und N₂O (100 slm 5% Silan in He, 500 slm N₂O), bei einem Druck von 1 Torr, einer Plasmaleistung von 40 W und dauerte 270 Sekunden.

Das so erzeugte SiO_2 ist ein relativ lockerer Verband und nicht mit oxidativ gewachsenem SiO_2 zu vergleichen. Insbesondere wird es von Flußsäure sehr schnell und ungleichmäßig geätzt, was die Prozeßkontrolle deutlich erschwert. Daher wurde das abgeschiedene Oxid thermisch verdichtet, indem die Wafer für 23 Sekunden auf $1130\text{ }^\circ\text{C}$ aufgeheizt wurden. Dafür wurde der selbe RTP-Prozeß verwendet wie für die Erzeugung des Streu- bzw. Schutzoxids (Schritte 3 bzw. 9). Die ellipsometrisch bestimmte Oxiddicke betrug von dem Verdichten 343 nm , danach 328 nm . Da bei diesen Messungen jedoch der Brechungsindex gewachsenen Oxids verwendet wurde, muß der Wert von 343 nm vor der Verdichtung mit etwas Vorsicht interpretiert werden. Der hier relevante Effekt war jedoch weniger die räumliche Verdichtung als vielmehr die Überführung in ein gut ätzbares Oxid, was auch erreicht wurde.

Die Wafer wurden nun wie oben beschrieben lithografisch maskiert, anschließend wurde das freiliegende Oxid in 12,5%iger, mit Ammoniumfluorid gepufferter Flußsäure weggeätzt. Da eine zu große gewählte Ätzzeit unerwünschte Unterätzungen bzw. Verbreiterungen der gezeichneten Strukturen zur Folge hat, wurde in Vorversuchen die minimale, zur vollständigen Entfernung des freiliegenden Oxids notwendige Ätzzeit zu 195 Sekunden bestimmt.

Der Fotolack wurde mit SPM entfernt, die Wafer RCA-gereinigt und für die nachfolgende Implantation ein 10 nm starkes Streuoxid aufgewachsen. Die Wafer wiesen nun mit dünnem Streuoxid bedeckte Bereiche sowie mit gut 300 nm starkem Maskenoxid bedeckte Bereiche auf. Das starke Oxid diente bei der anschließenden Implantation von Bor mit einer Energie von 25 keV und einer Dosis von $5 \cdot 10^{15}\text{ cm}^{-2}$ als Maske, in der die Borionen stecken blieben und so das Silizium nicht erreichten.

Nach der üblichen Reinigung (SPM und RCA) wurden die Wafer kurz aufgeheizt (6 s bei $1050\text{ }^\circ\text{C}$), um das durch die Hochdosisimplantation amorph gewordene Silizium wieder zu rekristallisieren. Danach wurde mit 12,5%iger Flußsäure sämtliches Oxid von der Oberfläche entfernt, die Wafer vollständig gereinigt (SPM und RCA) und wieder ein 10 nm starkes Streuoxid aufgewachsen.

Es wurde eine fotolithografisch strukturierte Lackmaske für die Gatebereiche aufgebracht und BF_2 mit einer Energie von 50 keV und einer Dosis von $7 \cdot 10^{12}\text{ cm}^{-2}$ in die Wafer implantiert. Diese Implantation, die den Kanal erzeugt und die der entscheidende Schritt bei der Herstellung von buried-channel-Transistoren ist, erfolgte mit BF_2 , da eine niedrige Implantationsenergie gewünscht war und für Bor keine niedrigere Implantationsspannung als 25 kV verfügbar war, bei der Verwendung von BF_2 mit einem Molekülgewicht von 49 sich jedoch für Bor eine effektive Energie von $11,2\text{ keV}$ ergab. Die gleichzeitig implantierten Fluoratome sind elektrisch nicht aktiv und beeinflussen den Transistor kaum.

Nach der Entfernung des Fotolacks mit SPM und des Oxids mit 2%iger Flußsäure wurden die Wafer RCA-gereinigt. Unmittelbar im Anschluß wurde das Gateoxid aufgewachsen. Die Temperatur des Hochtemperaturschritts lag bei $1130\text{ }^\circ\text{C}$ und dauerte 29 s (für $10,0\text{ nm}$ Gateoxid), $0,3\text{ s}$ (für $3,5\text{ nm}$), 9 s (für $6,0\text{ nm}$) sowie 62 s (für $15,0\text{ nm}$). Die Oxidation wird jedoch nicht nur vom eigentlichen Hochtemperaturschritt bestimmt, sondern auch von den vorausgehenden bzw. nachfolgenden Schritten.

Auch während des dem Hochtemperaturschritt vorausgehenden Anstiegs von 750 °C auf 1130 °C in 7 Sekunden sowie der nachfolgenden Abkühlung, die im wesentlichen durch die natürliche Auskühlung des Wafers und der RTP-Röhre bestimmt wurde, fand Oxidation statt.

An die Oxidation, die mit einer steil abfallenden Temperaturrampe beendet wurde, um das grenzflächennahe Oxid im Zustand eines Hochtemperaturoxids zu bewahren, schloß sich entsprechend der Überlegungen in Abschnitt 4.2.2 kein Nitridierungsschritt an. Nach dem Öffnen der RTP-Heizkammer und dem Abkühlen der Wafer wurde die Maske für die Metallisierung lithografisch strukturiert. Da die Anforderungen hier nicht sehr hoch waren, wurde dabei der weniger problematisch Hart-Kontakt und eine leichte Überbelichtung verwendet. Nach der Entwicklung wurde in den freiliegenden Bereichen – den zukünftigen Bondpads – das Gateoxid mit 2%iger Flußsäure entfernt, die Wafer QDR-gespült, trockengeschleudert und gleich danach in die Sputteranlage eingelegt, um die Bildung des natürlichen Oxids gering zu halten.

Für die Bondpads wurde nun eine 50 nm starke Aluminiumschicht aufgesputtert. Der im Aluminium enthaltene 1%ige Anteil Silizium diente dem Vermeiden von Spikingeffekten beim nachfolgenden Anlegieren. Vor dem Besputtern der Wafer wurde 60 s lang in Argon mit einem Druck von $2 \cdot 10^{-3}$ mbar und mit einer Leistung von 500 W gegen eine Blende gesputtert, um einen definierten Zustand des Sputtertargets zu erreichen. Anschließend wurde die Blende weggefahren und bei unveränderten Parametern für 15 Sekunden auf die Wafer gesputtert. Die so erzeugte Aluminiumschicht war mit einer Dicke von 50 nm dünn genug, um beim anschließenden Lift-Off problemlos an den Kontaktkanten abzureißen. Der mit Ultraschall unterstützte Lift-Off in Aceton dauerte bis zur vollständigen Ablösung des unerwünschten Metalls, typischerweise 10 Minuten. Nach Abspülen der Metallfitter mit Aceton und Isopropanol wurde der Lift-Off unter dem Mikroskop auf Vollständigkeit kontrolliert.

Die Wafer wurden im RTP-Ofen bei 470 °C anlegiert, um ein leichtes Eindiffundieren des Aluminiums in das Silizium zu bewirken und so einen guten Ohmschen Kontakt sicherzustellen. Das Anlegieren fand zur Absättigung von Einfangzentren im Oxid in einer Atmosphäre aus reinem Wasserstoff statt, wobei zur Einhaltung der Temperatur eine zuvor extra für diesen Temperaturbereich erstellte Kalibrierung eingesetzt wurde, da diese Temperatur mit dem im RTP-Ofen verwendeten Pyrometer relativ schlecht zu kontrollieren ist und Abweichungen von der Temperatur sehr schnell unerwünschtes Spiking zur Folge haben können.

Die Wafer wurden nun belackt und mit einer Wafersäge in Chips vereinzelt. Der Lack diente dabei als Schutz gegen den anderenfalls nur schwer zu entfernenden Sägestaub. Die vereinzelt Chips wurden mit Aceton, Isopropanol und schließlich Reinstwasser gereinigt und mit Wachs auf die Keramikpackage geklebt. Die Bondpads der Chips wurden mit Bonddrähten aus Aluminium mit den Pads des Keramikpackage verbunden, anschließend wurde die aus Polypropylen bestehenden Kulturkammer mit dem Silikonklebstoff Elastosil E43 (Wacker-Chemie GmbH) auf den Chip geklebt. Nach 24-stündigem Aushärten des Silikons war der Chip fertig für den Einsatz. Abbildung 4.3 zeigt einen solchen Chip.

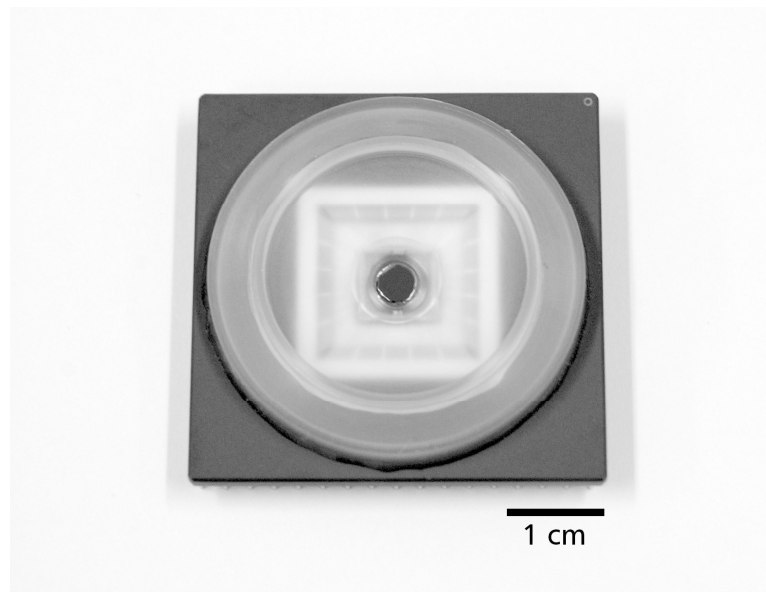


Abb. 4.3 Ein fertiger, auf ein Keramikpackage gebondeter und mit einer Kulturkammer versehener Chip. Die Kulturkammer besteht aus Polypropylen und kann etwa 2 ml Elektrolyt bzw. Kulturmedium aufnehmen, der freiliegende Bereich des Chips hat einen Durchmesser von 4,5 mm.

4.5 Charakterisierung

Für den Einsatz der Transistoren ist es wichtig, das typische Verhalten, die Leistungsfähigkeit und die Grenzen der Transistoren zu kennen. An den Kennlinien läßt sich der sinnvolle Arbeitsbereich, d.h. die zu anzulegenden Drain-, Gate- und Bulkspannungen, ablesen. Die Untersuchung der Abhängigkeit des Rauschens von den wichtigsten Parametern des Transistors stützt das verwendete Rauschmodell und zeigt, bei welchen Arbeitspunkten sich das geringste Rauschen erzielen läßt.

4.5.1 Kennlinien

Unter den Kennlinien eines Feldeffekttransistors versteht man die Abhängigkeit des Drainstroms von der Drain-, der Gate- und der Bulkspannung:

$$I_d = I_d(V_{ds}, V_{gs}, V_{bs}) \quad (4-4)$$

Da man das Substrat normalerweise auf Sourcepotential legt, die Bulkspannung V_{bs} somit Null ist, gibt man die Kennlinien üblicherweise als zwei Kurvenscharen an, bei denen der Drainstrom gegen die Drain- bzw. gegen die Gatespannung aufgetragen ist. Bei der Gatespannung handelt es sich hier um die am metallischen Anschlußdraht der Ag-AgCl-Elektrode angelegte Spannung. Wie sich diese Spannung in das chemische Potential des Elektrolyten und in das Oberflächenpotential des Oxids übersetzt, hängt von mehreren Faktoren, insbesondere von den Ionenkonzentrationen im Elektrolyten ab. Die für Kennlinien- und Rauschmessungen verwendete extrazelluläre Lösung hat im wesentlichen die gleiche Zusammensetzung wie das für Zellmessungen verwendete

Kulturmedium, so daß der Zusammenhang zwischen Gatespannung und dem Oberflächenpotential des Oxids weitgehend fix ist.

Abbildung 4.4 zeigt die Kennlinien der wichtigsten Transistorversion. Die Schwellspannung $V_i = V_{gs,threshold}$ liegt bei +0,1V, so daß die Transistoren mit sehr geringen Gatespannungen betrieben werden können. Dies reduziert die Gefahr, durch hohe elektrische Feldstärken Ionen aus dem Elektrolyten in das Oxid zu treiben und dadurch störende Drieffekte zu verursachen. Zwar ist nicht klar, ob bzw. in welchem Maße Ionen aus dem Elektrolyten in das Oxid eindringen können, aber bei Ionenkonzentrationen um 100 mM und typischen Kultur dauern von zwei bis drei Wochen liegt der Verdacht nahe, daß dies der Fall sein könnte, zumal Siliziumdioxid eine relativ poröse Struktur hat und schon seit langem bekannt ist, daß Natriumionen in Siliziumdioxid eine vergleichsweise hohe Beweglichkeit haben [Sze81]. Die buried-channel-Bauform und die Wahl der Kanaldotierung ermöglicht den Betrieb mit kleinen, nahe Null liegenden Gatespannungen.

Neben dem hier gezeigten Transistor wurden auch Typen mit anderen Gategrößen (4×5 , 9×10 und $22 \times 24 \mu\text{m}^2$) sowie anderen Oxiddicken (15, 6 und 3,5 nm) gebaut. Die Transistoren mit anderen Gategrößen zeigen nahezu die gleichen Kennlinien, da

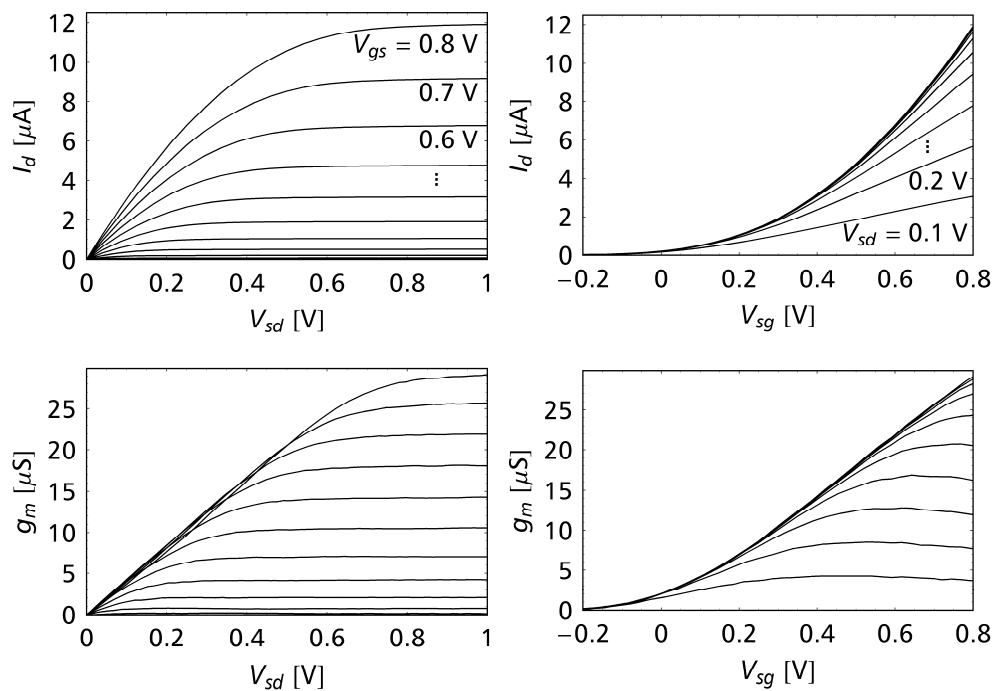


Abb. 4.4 Gemessene Kennlinien eines p-Kanal buried-channel-Transistors mit einer Gategröße von $6 \times 7 \mu\text{m}^2$ und einer Oxiddicke von 10 nm. (a,b) Drainstrom I_d und (c,d) Steilheit g_m in Abhängigkeit von der Drainspannung (a,c) bzw. von der Gatespannung (b,d), wobei die jeweils andere Spannung in Schritten von 0,1 V variiert. Dargestellt ist der gesamte zugängliche Gatespannungsbereich, d.h. von der Schwellspannung bis zur Inversionsspannung des umgebenden Feldes.

nach (4-1) I_d nur vom Verhältnis von Gatebreite W zu Gatelänge L abhängt und dieses Verhältnis für alle Versionen fast das gleiche ist.

Die Oxiddicke geht in (4-1) lediglich in die Proportionalitätskonstante K ein. Transistoren mit unterschiedlicher Oxiddicke sollten daher die gleichen Kennlinien haben, lediglich umgekehrt proportional zur Oxiddicke skaliert. Man beobachtet jedoch neben der Zunahme der Stromstärke auch eine gewisse Verschiebung der Schwellspannung (Abbildung 4.5). Dies ist darauf zurückzuführen, daß unterschiedliche Oxiddicken durch unterschiedlich lange Oxidationszeiten erzeugt werden (vgl. Abschnitt 4.3) und die dabei auftretende Diffusion der Kanaldotierung diese unterschiedliche weit verbreitert. Bis auf die Variante mit 15 nm Oxid lassen sich alle Versionen mit sehr kleinen Gatespannungen, d.h. nahe einer Gatespannung von Null, betreiben.

Für das Verständnis des Transistorverhaltens sowie zur Kontrolle des Prozesses ist es aufschlußreich, die gemessenen Kennlinien mit Simulationen zu vergleichen. Dazu wurde die Hauptversion der Transistoren (mit einer Gatefläche von $6 \times 7 \text{ um}^2$ und einer Oxiddicke von 10 nm) mit dem Programm MINIMOS 6.1 [Fisch99] simuliert. Als Alternative zur numerischen Simulation könnte man auch auf analytische Modelle [Tol89, Chya99] oder ein für die Schaltungssimulation gedachtes SPICE-Modell

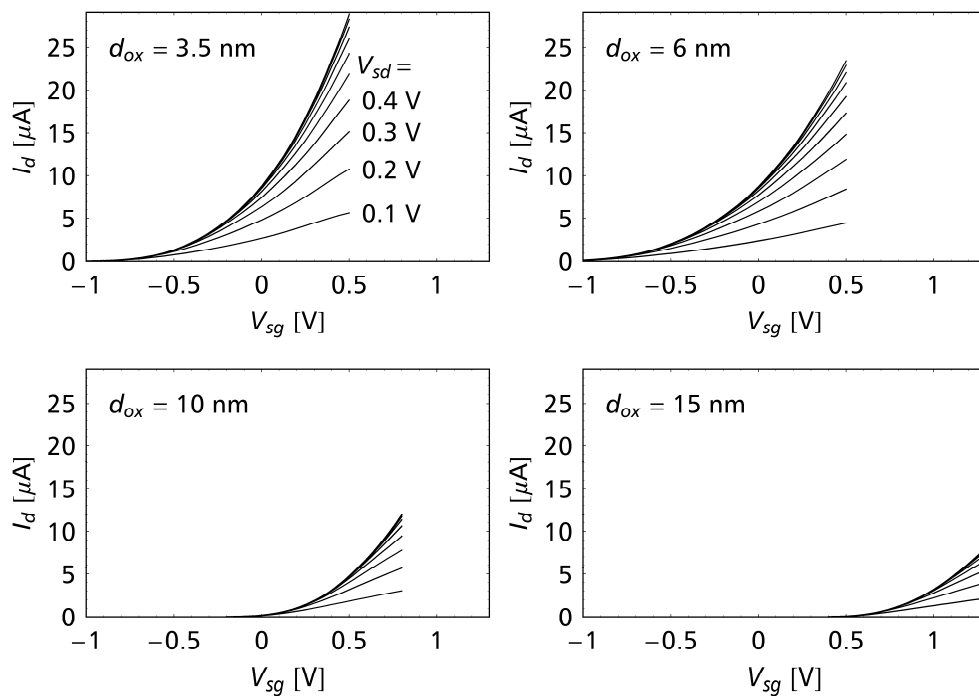


Abb. 4.5 Kennlinien von Transistoren mit unterschiedlicher Dicke d_{ox} des Gateoxids. Neben der zu erwartenden Abnahme der Stromstärke mit zunehmender Oxiddicke beobachtet man auch eine Verschiebung der Schwellspannung. Dies liegt an den unterschiedlichen langen Oxidationszeiten, die zur Erzeugung der Oxide notwendig sind: Während der Oxidation findet aufgrund der hohen Temperatur von $1130 \text{ }^\circ\text{C}$ auch eine merkliche Diffusion der Kanaldotierung statt, wodurch sich die Kennlinien verschieben.

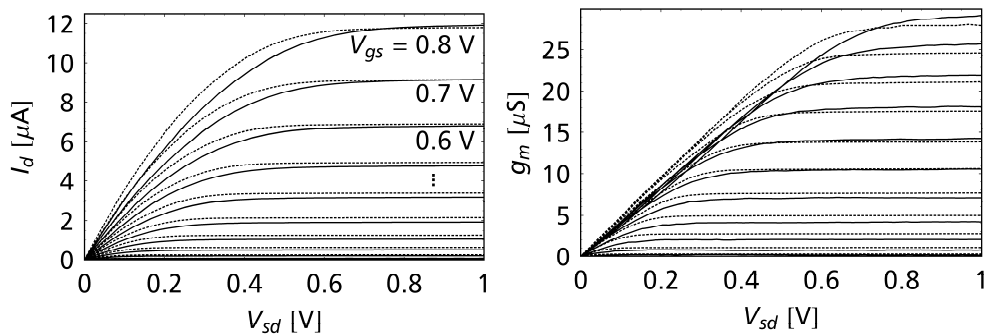


Abb. 4.6 Vergleich von gemessenen Transistorkennlinien (durchgezogene Linien, wie Abbildung 4.4) mit simulierten Kennlinien (gestrichelt gezeichnet). Sowohl **(a)** Drainstrom I_d als auch **(b)** Steilheit g_m zeigen eine gute Übereinstimmung von gemessenem und simuliertem Verhalten. Da in die Simulation – bis auf die Aktivierung der Kanaldotierung – nur bekannte Prozeßparameter eingehen, stärkt die Übereinstimmung das Vertrauen in den Prozeß. Außerdem können weitere Simulationsgrößen wie Ladungsträgerdichte oder Potentialverteilung im Kanal für die Interpretation gemessener Ergebnisse herangezogen werden. Die Simulation erfolgte mit dem Programm MINIMOS 6.1 [Fisch99] des Instituts für Mikroelektronik der Technischen Universität Wien.

[Tol91] von bc-FETs zurückgreifen, doch da die dort eingehenden Parameter wie Dotierprofile nicht direkt bekannt sind, ist die von bekannten Größen ausgehende numerische Simulation vorzuziehen.

Sämtliche in die Simulation eingehenden Parameter wie Implantationsenergien und Diffusionszeiten waren aus dem Prozeß bekannt. Lediglich zwei Parameter mußten angefitet werden. Der erste Parameter war die Austrittsarbeit des Gatematerials relativ zur Mitte der Bandlücke des Siliziums. Dieser Parameter wurde über die Inversion des Feldes bestimmt: Er wurde so gewählt, daß eine Simulation ohne Gatedotierung das Inversionsverhalten des zwischen den Zuleitungen liegenden Feldes korrekt wiedergab. Dadurch hat man die eigentlichen Transistorkennlinien nicht zur Bestimmung herangezogen, so daß an diese lediglich ein einziger Parameter angefitet werden mußte: Die Aktivierung der Kanaldotierung. Zwar ist die implantierte Dosis genau bekannt, doch die elektrisch wirksame Dotierung liegt niedriger, da ein gewisser Teil der Ionen bei der Implantation im Streuoxid stecken bleibt und ein weiterer Teil beim Aufwachsen des Gateoxids in dieses eingebaut wird und dadurch elektrisch nicht aktiv ist. Zweitens werden aufgrund der kurzen Aktivierungszeit und der niedrigen Implantationsenergie nicht alle implantierten Boratome auf Zwischengitterplätze eingebaut. In der Literatur findet man für in etwa vergleichbare Parameter Aktivierungsraten von 13% [Priv99] bis 75% [Coll98].

Eine Aktivierung von 32% ergab eine sehr gute Übereinstimmung der Simulation mit den gemessenen Kennlinien. Wie man auf Abbildung 4.6 sieht, wird sowohl der Verlauf des Drainstroms als auch der der Steilheit von der Simulation gut wiedergegeben. Dies stärkt das Vertrauen in den Prozeß und ermöglicht, die sehr viel detaillierteren Ergebnisse der Simulation, wie z.B. die Ladungsträgerkonzentrationen im Betrieb, zur

Interpretation der Ergebnisse heranzuziehen. Insbesondere läßt sich der Simulation entnehmen, daß die Transistoren bei den verwendeten Arbeitspunkten tatsächlich im wünschenden buried-channel-Modus betrieben werden (vgl. Abbildung 4.1).

4.5.2 Rauschen

Das Rauschen der Transistoren ist für die Experimente dieser Arbeit zweifelsohne die wichtigste Charakterisierungsgröße. Dabei ist sowohl interessant, inwieweit die Vorhersagen des Rauschmodells erfüllt werden, als auch, welche Rauschwerte sich in der Praxis erreichen lassen und wie man die Transistoren zu dafür zu betreiben hat.

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, ergibt das McWhorter-Modell für das gatebezogene Transistorrauschen die Leistungsdichte

$$S_{V_g}(f) = q^2 k T \lambda_t \cdot \frac{N(E_f)}{W L c_{ox}^2} \cdot \frac{1}{f}, \quad (3-53)$$

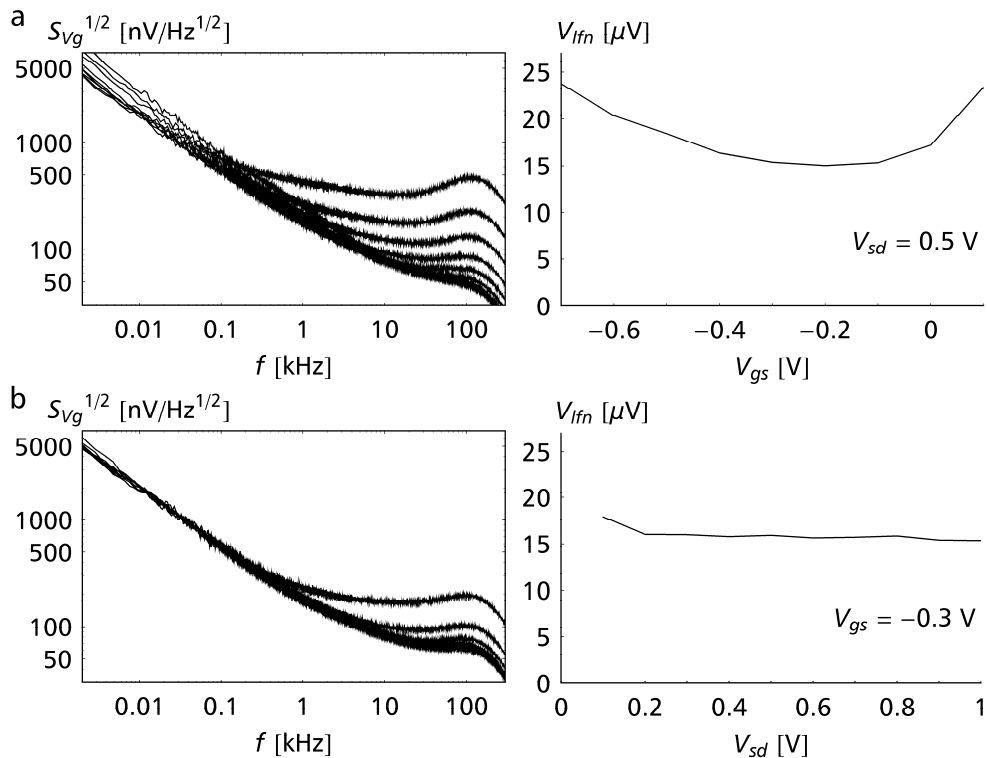


Abb. 4.7 Abhängigkeit des Transistorrauschens vom Arbeitspunkt, als spektrale Leistungsdichte (links) und als effektives Rauschen V_{ifn} (rechts). **(a)** Abhängigkeit von der Gatespannung V_{gs} . Der dargestellte Bereich von V_{gs} entspricht dem vollen Betriebsbereich zwischen Schwellspannung und Inversionsspannung des Felds. Im mittleren Bereich hat das Rauschen ein Minimum. Dies läßt sich aus der Arbeitsweise des buried-channel-Transistors erklären. **(b)** Abhängigkeit von der Drainspannung V_{ds} . Das Rauschen variiert kaum, lediglich bei sehr kleiner Drainspannung trägt aufgrund der geringen Steilheit g_m auch das thermische Kanalrauschen bei und das Gesamtrauschen steigt leicht an.

woraus sich drei Vorhersagen ableiten lassen: Das Rauschen V_{f_n} sollte nicht vom Arbeitspunkt abhängen, proportional zur Oxiddicke und umgekehrt proportional zur Wurzel der Gatefläche sein.

Die Arbeitspunktabhängigkeit zeigt Abbildung 4.7. Während erwartungsgemäß so gut wie keine Abhängigkeit von der Drainspannung vorliegt, ist eine leichte Abhängigkeit von der Gatespannung zu erkennen. Dies liegt daran, daß (3-53) mit dem Modell eines Inversionskanaltransistors hergeleitet wurde, hier jedoch ein buried-channel-Transistor vorliegt: Bei einer Gatespannung von $-0,3$ V befinden sich die Ladungsträger ausreichend weit von der Grenzfläche weg, um die dort lokalisierten Einfangzentren nicht mehr in voller Stärke zu spüren und das Rauschen ist niedrig. Bei höheren Gatespannungen bewegt sich der Kanal zur Grenzfläche, die Einfangzentren wirken und das Rauschen nimmt zu. In umgekehrter Richtung bewegt sich der Kanal noch weiter von der Grenzfläche weg, doch dadurch sinkt auch die Steilheit, so daß nach (3-57) das thermische Kanalrauschen stärker beiträgt und das effektive, gatebezogene Rauschen wieder ansteigt.

Die Abhängigkeit der Rauschspektren von der Gatefläche zeigt Abbildung 4.8. Die Abnahme mit zunehmender Gategröße ist klar zu erkennen, auch der Einfluß des thermischen Kanalrauschens, das aufgrund der fast identischen Gateform bei allen vier Transistoren gleich ist und beim größten Transistor bereits bei 1 kHz dominiert. Die aus den Spektren berechneten Rauschkennzahlen V_{f_n} zeigen bei einer Auftragung über dem Inversen der Wurzel der Gatefläche bemerkenswert genau den erwarteten linearen Zusammenhang (Abbildung 4.10a).

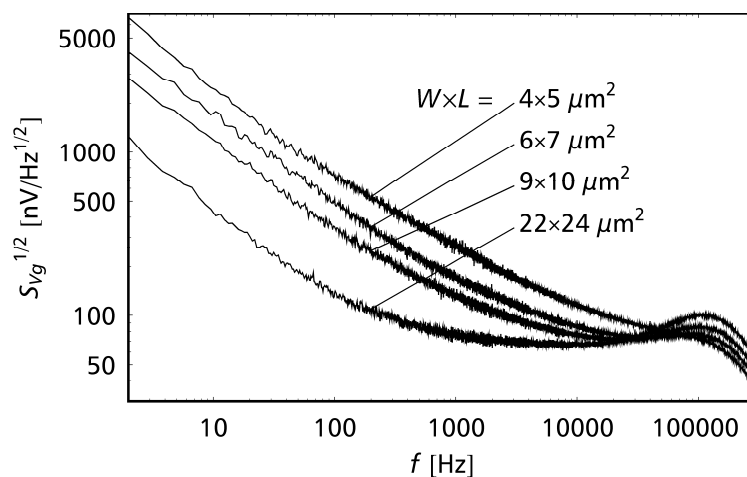


Abb. 4.8 Transistorrauschen für vier verschiedene Gategrößen am gleichen Arbeitspunkt. Wie vom Modell vorhergesagt nimmt das $1/f$ -Rauschen mit zunehmender Gatefläche ab. Beim größten Transistor ist das $1/f$ -Rauschen so gering, daß bereits ab 1 kHz das thermische Kanalrauschen dominiert. Der Anstieg des Rauschens bei sehr hohen Frequenzen ist auf die parasitäre Zuleitungskapazität zurückzuführen. Da mit der Gatebreite auch die Breite der Zuleitungen zunimmt, steigt die Zuleitungskapazität ebenfalls, so daß größere Transistoren einen stärkeren Anstieg zeigen.

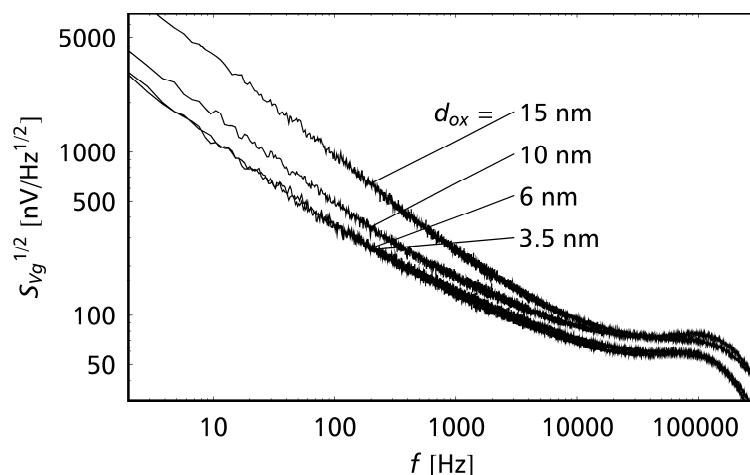


Abb. 4.9 Transistorrauschen für vier verschiedene Oxiddicken am jeweils rauschoptimalen Arbeitspunkt. Das Rauschen nimmt mit der Oxiddicke ab. Unterhalb von 6 nm läßt sich keine weitere Abnahme mehr erkennen.

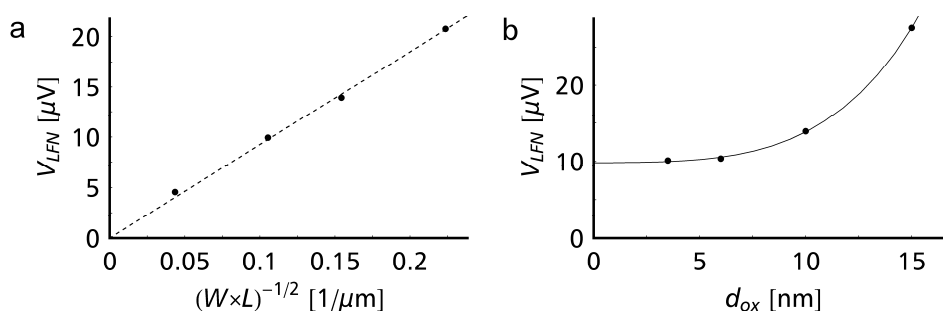


Abb. 4.10 Abhängigkeit des effektiven Rauschens V_{lfn} von (a) der Gatefläche sowie (b) der Oxiddicke. Die vorhergesagte Skalierung mit der Gatefläche wird exakt beobachtet: Die Meßwerte (Punkte) liegen sehr gut auf der angefitzten Ursprungsgeraden (gestrichelte Linie). Bei der Oxiddicke hingegen sieht man, daß das Rauschen für Werte von 6 nm oder weniger gegen einen konstanten Wert geht. Die durchgezogene Linie hat keine analytische Grundlage, sie soll lediglich den vermuteten Gesamtverlauf andeuten.

Die Abhängigkeit der Rauschspektren von der Oxiddicke ist auf Abbildung 4.9 gezeigt. Wie hier sowie auf Abbildung 4.10b gut zu sehen ist, nimmt Rauschen mit der Oxiddicke ab, wobei jedoch unterhalb einer Dicke von 6 nm keine weiter Abnahme mehr zu erkennen ist. Dies läßt sich verstehen. Bei der Ableitung von (3-53) wurde ein Inversionskanal, d.h. eine Ladungsträgerschicht direkt am Oxid angenommen. Bei dem hier vorliegenden buried-channel-FET muß neben dem Oxid zusätzlich die Breite des zwischen Oxid und Kanal liegenden verarmten Siliziums sowie dessen Dielektrizitätskonstante berücksichtigt werden, was einen zusätzlichen Beitrag für die effektive Dicke des Gateisolators ergibt und bei sehr kleinen Oxiddicken am deutlichsten sichtbar wird. Außerdem unterscheiden sich bei verschiedenen Oxiddicken die Kennlinien (vgl. Abbildung 4.5) und die jeweils rauschoptimalen Arbeitspunkte liegen etwas

anders, so daß sich die Rauschwerte nicht unmittelbar vergleichen lassen. Die empirische Aussage ist dagegen klar: Es lohnt sich, die Oxiddicke vom meist verwendeten Wert von 10 nm auf 6 nm zu senken, eine weitere Reduzierung bringt jedoch keine Verbesserung mehr.

Nachdem das theoretisch vorhergesagten Transistorrauschens hinsichtlich der Abhängigkeit von der Drainspannung und der Gategröße sehr gut, bei der Abhängigkeit von Gatespannung und Oxiddicke immer noch relativ gut bestätigt wird, kann man (3-53) heranziehen, um den verbliebenen unbekanntem Parameter, die Einfangzentrendichte $N(E_f)$, zu bestimmen. Nimmt man die Transistoren mit 10 nm Oxid am optimalen Arbeitspunkt als Grundlage, erhält man aus (3-53) mit

$$N(E_f) = 1,8 \cdot 10^{17} \text{ cm}^{-3} \text{ eV}^{-1} \quad (4-5)$$

für die Einfangzentrendichte einen Wert, der als typisch für gute Gateoxide gelten darf [Morf96, Ghib02, Fadl03].

4.5.3 Oberflächentopographie

Wie im Abschnitt 4.2 beschrieben, kommen die Transistoren ohne ein Feldoxid zur lateralen Isolierung aus. Der Chip ist homogen von einem 10 nm starken Oxid bedeckt. Da keine explizite Oberflächenstruktur erzeugt wurde, sind etwaige Unebenheiten des Chips ein Nebeneffekt des Herstellungsprozesses. Abbildung 4.11 zeigt ein mit einem Rasterkraftmikroskop aufgenommenes Oberflächenprofil des Gatebereichs. Man erkennt eine sehr glatte Oberfläche, die Zuleitungen sind gegenüber den umliegenden Bereichen lediglich um 16 nm abgesenkt. Dies läßt sich auf die Maskierung für die Dotierung dieser Zuleitungsbereiche zurückführen: Nach dem Ätzen des Maskierungsoxids wird ein Streuoxid aufgewachsen, für das etwa 5 nm Silizium in Siliziumdioxid umgewandelt werden. Da dieses Oxid sowie das bei der Spike-Oxidation zur Rekristallisation des implantierten Siliziums entstehende Oxid zusammen mit der Oxidmaske wieder entfernt werden, liegen die implantierten Bereiche danach um einige nm tiefer als der Rest des Chips. Bei der Gateimplantation tritt dieser Effekt nicht auf, da hier Photolack als Implantationsmaske verwendet wird und keine selektive Oxidation stattfindet.

Wenn man wollte, ließe sich diese Absenkung auch verhindern, indem man als Implantationsmaske Photolack statt Oxid verwendet. Dies würde jedoch dazu führen, daß die Lage der Transistoren unter dem Lichtmikroskop kaum noch auszumachen wäre, da die unterschiedliche Implantation von Zuleitungen und restlichem Bereich so gut wie keinen Kontrast erzeugt. Die an den Stufen stattfindende Streuung des Lichts erzeugt dagegen ausreichend Kontrast, sowohl im Hellfeld- als auch im DIC-Modus.

Da die Stufen deutlich kleiner sind als die bei etwa 50 nm liegende Dicke des Spaltes zwischen Zelle und Chipoberfläche, kann man für die Zelladhäsion von einer glatten Oberfläche ausgehen. Während bei den in traditionellen Prozessen verwendeten Feldoxidicken von 600 nm immer der Verdacht besteht, daß die Zellen an diesen Kanten durchhängen und sich dadurch die Abdichtung verschlechtert, wird der Zell-Chip-Kontakt von den hier auftretenden geringen Stufenhöhe nicht beeinträchtigt. Und nicht zuletzt vermeidet man auch, daß das Zellwachstum von den Kanten beeinflusst

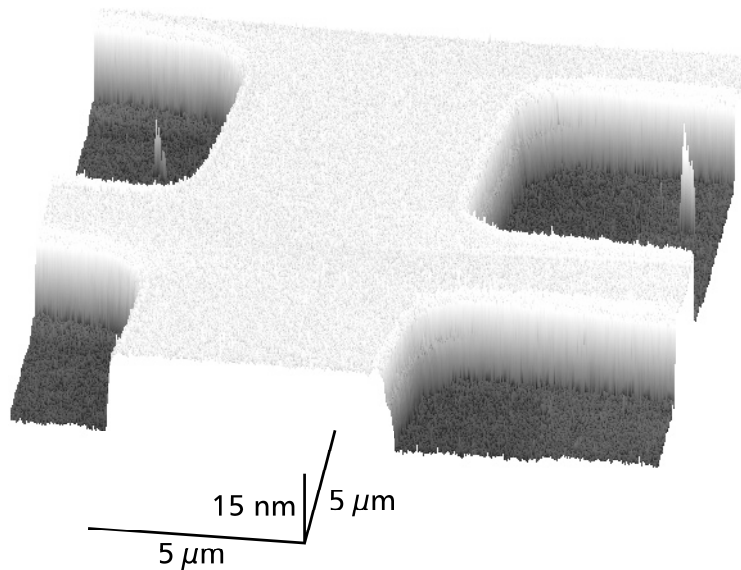


Abb. 4.11 Rasterkraftaufnahme der Chipoberfläche im Gatebereich. Die von links und rechts kommenden Zuleitungen liegen lediglich 16 nm tiefer als die übrige Chipoberfläche. Diese Stufenhöhe ist deutlich kleiner als der Abstand zwischen Zelle und Chip, so daß die Zelle einen im wesentlichen flachen Chip vorfindet. Der Prozeß ließe sich auch so gestalten, daß die Chipoberfläche perfekt glatt bleibt, jedoch wären die Transistoren unter dem Lichtmikroskop dann nur noch sehr schlecht zu erkennen, so daß eine gewisse Stufenhöhe durchaus wünschenswert ist.

wird: So wurde in [Dert98] beobachtet, daß der Wachstumskegel von Rattenneuronen häufig an den in das Feldoxid geätzten Bereichen vorbeiwächst.

Möchte man die Transistoren dazu verwenden, über das Abdichtungsrauschen die Zelladhäsion zu untersuchen, ist eine glatte Chipoberfläche fast schon eine notwendige Voraussetzung, um die Ergebnisse korrekt interpretieren zu können.

5 Detektion von Aktionspotentialen

Mit den im vorigen Kapitel beschriebenen Transistoren gelang zum ersten Mal die extrazelluläre Detektion von Aktionspotentialen einzelner Säugetierneurone [Voel05]. In diesem Kapitel werden nach einer kurzen Beschreibung des verwendeten Zelltyps und der Kulturbedingungen drei exemplarische Messungen einzelner (isoliert liegender) Neurone vorgestellt und die Signale mit der Beschreibung des Zell-Chip-Kontakts in Zusammenhang gesetzt.

Zusätzlich zu einzelnen Neuronen wurden dichte, erwachsene Kulturen aus Nerven- und Gliazellen untersucht, um einen Einblick in die Entwicklung dieser Netze zu erhalten und die Meßmethode mit der etablierten Methode der planaren Metallelektroden vergleichen zu können. Die Ergebnisse werden mit den bei einzelnen Zellen sowie mit Metallelektroden gewonnenen verglichen.

Da dieses Kapitel das erste mit echten Zellmessungen ist, sollte noch einmal kurz darauf hingewiesen werden, daß die dargestellten Signale umgerechnete Transistorsignale sind: Die mit dem Verstärker gemessene Variation des Drainstroms wird mittels der zuvor durch schrittweise Erhöhung der Gatespannung – der Spannung an der Silber-Silberchlorid-Elektrode – ermittelten Steilheit in eine gatebezogene Spannung umgerechnet. Es ist streng genommen nicht ohne weiteres zulässig, diese Spannung als extrazelluläre Spannung V_J zu bezeichnen, da auch die Änderung des Oberflächenpotentials durch Veränderung der Ionenkonzentrationen und die Bindungsdynamik von Ionen an die Oberfläche eine Änderung des Drainstroms verursachen. Beide Mechanismen – Änderung von V_J und Änderung des Oberflächenpotentials – lassen sich letztlich nur unter Annahme bestimmter Modelle trennen. Für die hier gezeigten Messungen ist diese Trennung jedoch relativ einfach: Die die Änderung des Oberflächenpotentials verursachenden chemischen Vorgänge laufen typischerweise auf einer im Vergleich zu den etwa eine Millisekunde dauernden Aktionspotentialen deutlich längeren Zeitskala von 10 bis 100 Millisekunden ab, so daß kurze Signale als extrazelluläre Spannungen, lange als chemische Effekte interpretiert werden können.

5.1 Zellkultur

Die untersuchten Zellen sowie die Zellkultur haben einen starken Einfluß auf die Ausbildung des Zell-Chip-Kontakts. Während die genauen Details im Abschnitt „Zellkultur“ im Anhang beschrieben sind, soll hier kurz auf die Wahl der Zellen eingegangen und ein qualitativer Überblick der Kulturbedingungen gegeben werden.

In dieser Arbeit sollte die Meßmethode, mit der in vorangegangenen Arbeiten die Kopplung von Schnecken- und Blutegelneuronen untersucht wurde, auf Säugetierneurone erweitert werden. Obwohl der Stamm der Säugetiere ziemlich groß ist und ihre Nervensysteme sehr unterschiedliche Zelltypen enthalten, gibt es eine für die hier diskutierten Untersuchungen ganz wesentliche Gemeinsamkeit: Der Durchmesser des Zellkörpers (des Somas) liegt bei 10 bis 20 μm . Es ist daher gerechtfertigt, allgemein von „Säugetierneuronen“ zu sprechen, da der Zell-Chip-Kontakt hauptsächlich von

diesem Parameter bestimmt wird und sich die Aussagen somit auch auf andere als die hier verwendeten Zellarten übertragen lassen.

In einem Nervensystem arbeiten zahlreiche, sehr unterschiedliche Zelltypen zusammen. Für diese Arbeit war die spontane Aktivität der Zellen ein wesentliches Kriterium, da man so erstens ohne das manuell aufwendige Patchen auskommt und zweitens mit völlig unversehrten Zellen arbeiten und negative Einflüsse durch Verletzung der Zellmembran vermeiden kann. Kulturen von Nervenzellen aus dem Hippocampus, einer zum limbischen System gehörenden Struktur im Großhirn, die an räumlichen Gedächtnisleistungen beteiligt ist, zeigen eine solche spontane Aktivität.

Die Entscheidung für eine bestimmte Tierart läßt sich nach rein praktischen Überlegungen treffen. Im Grundsatz sind die Nervensysteme aller Säugetiere sehr ähnlich aufgebaut. Eine Pyramidalzelle aus dem Hippocampus einer Ratte ist biologisch und morphologisch kaum von ihrem menschlichen Pendant zu unterscheiden. Ergebnisse, die an Zellen einer Tierart gewonnen wurden, können zu großen Teilen auf andere Tierarten übertragen werden. Ergebnisse, die wie hier an Rattenzellen gewonnen wurden, haben dadurch direkte Relevanz für menschliche Zellen.

Diese Überlegungen wurden in der neurobiologischen Forschung schon vor langer Zeit angestellt. Zusammen mit den Erfahrungen in der Praxis haben sich einige Zelltypen und Kulturbedingungen als besonders geeignet herausgestellt. In [Bank98] findet sich ein guter Überblick über gerne eingesetzten Zelltypen und Kulturbedingungen. Die hier verwendeten Zellen aus dem Hippocampus der Ratte sind eines dieser etablierten, zuverlässigen Systeme und zeigen die gewünschte spontane Aktivität.

Man verwendet Zellen aus 19 Tage alten Embryonen. Erstens ist zu diesem Zeitpunkt die Präparation des Hippocampus noch relativ einfach, zweitens fangen die Neurite der Zellen gerade erst an, in die Zielregionen einzuwandern, so daß man die Zellen noch dissoziieren (vereinzelnd) kann, ohne sie dabei allzu sehr zu beschädigen. Dieser biologische Entwicklungszustand ist auch vorteilhaft, weil das nun einsetzende Ausbilden der Neurite das Anwachsen der Zellen auf der Chipoberfläche fördert und zu einem guten Kontakt führt.

Die präparierten und dissoziierten Zellen werden in der gewünschten Dichte auf die mit Polylysin beschichtete Chipoberfläche gegeben und mit nährstoffhaltigem Kulturmedium für zwei bis vier Wochen in den Brutschrank gestellt. Die Beschichtung mit Poly-L-Lysin macht die Chipoberfläche biokompatibel. Dabei wird die Biokompatibilität in erster Linie davon bestimmt, wie gut die Zellen auf einer derart beschichteten Oberfläche adhärieren können. Können sie dies nicht oder nicht ausreichend, kugeln sie sich ein und sterben nach kurzer Zeit ab. Die gewählte Beschichtung mit Polylysin ist für Hippocampuszellen gut geeignet [Gosl98]. Weitere häufig eingesetzte Beschichtungen sind Fibronectin, Laminin und Kollagen – alles Proteine der normalen extrazellulären Matrix.

Die Wahl der Zelldichte sowie der Kulturdauer hängt von dem gewünschten zu untersuchenden System ab. Möchte man mit isoliert liegenden Zellen arbeiten, ist eine relativ geringe Zelldichte notwendig. Da die Gateflächen der Transistoren nur einen sehr geringen Teil der Chipfläche einnehmen, senkt dies zwar die Ausbeute an detektierba-

ren, d.h. auf Transistoren liegenden Zellen, dafür steigen jedoch die Chancen auf wirklich isolierte liegende Zellen. Während der Kulturzeit im Brutschrank wachsen die Neurite der Neurone aus und die Gliazellen vermehren sich. Dies führt nach einiger Zeit zu einer immer dichter werdenden Bedeckung der Chipoberfläche und schließlich zu einem zusammengewachsenen „Rasen“, in dem sich keine isoliert liegenden Zellen mehr finden.

Sowohl die Zelldichte als auch der Anteil der Gliazellen kann nicht beliebig reduziert werden. Für ein gutes Wachstum ist sowohl eine Mindestmenge von Nervenzellen als auch ein gewisser Anteil von Gliazellen notwendig. Die wesentliche Funktion der Gliazellen ist dabei die Konditionierung des Mediums, d.h. die Produktion und Abgabe von Stoffen, die von den Nervenzellen für ein normales Wachstum benötigt werden. Als Untergrenze hat sich in der Praxis eine Zelldichte von 100.000 pro ml bzw. 50.000 Zellen pro Chip herausgestellt.

Bei der Kulturzeit ergibt sich die Obergrenze durch die immer dichter werdende Bedeckung, die nach spätestens 14 Tagen dazu führt, daß sich keine einzeln liegenden Zellen mehr finden lassen. Eine Kulturdauer von 10 Tagen stellt einen sinnvollen Kompromiß zwischen ausreichend weitem Entwicklungsstadium und der Ausbeute isoliert liegender Zellen dar.

Möchte man dagegen die Aktivität dichter Kulturen untersuchen, sind keine besonderen Anstrengungen notwendig. Mit einer Zelldichte von 300.000 pro ml bzw. 150.000 Zellen pro Chip und einer Kulturdauer von drei bis vier Wochen erhält man sehr zuverlässig Netze mit kräftiger spontaner Aktivität. Natürlich gibt es von Chip zu Chip Variationen in der Lage der Zellen und der Kopplung, so daß die Signale durchaus unterschiedlich stark ausfallen, aber es konnten auf allen Chips, die mit diesen Bedingungen kultiviert wurden, erfolgreich extrazelluläre Signale gemessen werden. Diese Zuverlässigkeit ist auch der Grund dafür, daß bei der Arbeit mit planaren Mikroelektroden seit langem ganz ähnliche Kulturbedingungen eingesetzt werden.

Nach der gewünschten Kulturdauer wurden die Chips aus dem Brutschrank entnommen und in den Meßaufbau eingesetzt. Dabei wurde bewußt auf den Austausch des Mediums gegen eine sogenannte Extrazellulärlösung verzichtet. Ein solcher Austausch des Mediums wird üblicherweise beim Patchen vorgenommen, da die im Kulturmedium vorhandenen Schwebstoffe und Zellreste schnell zur Verstopfung der Patchpipette führen würden. Bei der gezielten Untersuchung bestimmter Ionenkanäle ist es außerdem hilfreich, die Zusammensetzung der Extrazellulärlösung genau einstellen zu können. Beide Aspekte spielen hier keine Rolle. Das Beibehalten des Mediums hat den nicht zu unterschätzenden Vorteil, daß die natürliche Aktivität der Zellen weitgehend erhalten bleibt und man so nahe am biologischen relevanten Zustand bleibt. Da in einer normalen Extrazellulärlösung keine Nährstoffe enthalten sind und auch die ionische Zusammensetzung immer etwas von der des Kulturmediums abweicht, stellt ein Austausch einen nicht unbedeutenden Streß für die Zellen dar, der die natürliche Aktivität stark verändern kann. Man kann dies auch gezielt einsetzen, indem man beispielsweise durch sehr niedrige Konzentrationen von Calcium das Auslösen von

Aktionspotentialen anregt, aber man entfernt sich dadurch auch vom natürlichen Zustand des Netzes.

Nach der Entnahme der Chips aus dem Brutschrank und dem Einsetzen in den Meßaufbau wurde unter dem Mikroskop nach geeignet liegenden Zellen gesucht und dann mit der Messung begonnen, so daß zwischen Entnahme aus dem Brutschrank und Meßbeginn nur wenige Minuten lagen. Die Dauer der Messungen wurde durch die Aktivität der Zellen bestimmt. Da keine Begasung mit CO₂ verwendet wurde, stieg der pH-Wert des Mediums wie in [Pott01, Gros94] allmählich an, was nach einer guten halben Stunde zu einer abklingenden Zellaktivität führte und die Messung beendete.

5.2 Aktionspotentiale einzelner Nervenzellen

Wie bereits erläutert muß man für einzeln liegende Zellen bei der Kulturdauer einen Kompromiß zwischen Entwicklungsstadium und Ausbeute finden. Als sinnvoller Wert hat sich in der Praxis eine Kulturdauer von 10 Tagen herausgestellt, mit etwas Glück findet man auch noch ein paar Tage später geeignete Zellen.

Abbildung 5.1 zeigt eine solche Zelle. Sie hat die typische Form einer Pyramidalzelle und deckt die Gatebereiche zweier Transistoren vollständig ab. Die Fortsätze der Zelle, die man auch als Neurite bezeichnet und mit denen man Axon und Dendriten zusammenfaßt, erstrecken sich mit Längen von bis zu 500 µm bis weit über den gezeigten Bereich hinaus und stehen dort in Kontakt mit zahlreichen weiteren Nervenzellen. Dies ist auch der Grund dafür, daß hier von „isoliert liegenden“ Zellen gesprochen wird. Es handelt sich nicht um biologisch isolierte, sondern um räumlich isolierte Zellen. Eine vollständig isolierte, nicht mit anderen Zellen in Kontakt stehende Nervenzelle ist ein pathologischer Fall und wenig wünschenswert. Der Kontakt mit anderen Nervenzellen ist für die normale Entwicklung der Zelle notwendig [Katz96].

Der Wunsch nach isoliert liegenden Zellen entspringt der leichteren Deutung der Kopplungssignale: Man weiß, von welcher Zelle die Signale stammen, und man kann ihre Form und Lage berücksichtigen, die den Kontakt zum Transistor bestimmen.

Die Abbildungen 5.1c-f zeigen die mit den Transistoren aufgezeichneten extrazellulären Spannungssignale. Die beiden vollständig vom Zellsoma bedeckten Transistoren detektieren kräftige Signale von bis zu 650 µV.

Unter Berücksichtigung der Geometrie des Kontaktbereichs läßt sich eine Abschätzung des dabei fließenden Stroms angeben. Mit der Transistorgröße von 6 µm×7 µm, einem aus Abbildung 5.1b ermittelten Zelldurchmesser von 23 µm, einem Spaltwiderstand r_j von 10 MΩ/□ und einer Spannung von 300 µV (maximale Amplitude gegenüber dem Ruhewert) erhält man aus (2-18) eine Stromdichte i_{JM} von 80 µA/cm².

Dies ist ein relativ niedriger Wert. In [Migl95] beträgt der maximale Na-Strom durch die Membran des Zellsomas 300 µA/cm². Der Strom läßt sich alternativ auch in eine Leitfähigkeit oder Kanaldichte umrechnen: Unter Annahme einer wirksamen Membranspannung von 100 mV erhält man eine Leitfähigkeit von 0,8 mS/cm² und mit einer Einzelkanalleitfähigkeit eines Na⁺-Kanals von 15 pS [Hill84] eine Kanaldichte von 0,5 Kanälen/µm². In [Trau91] wird die Na⁺-Leitfähigkeit am Zellsoma mit 15 bis 30 mS/cm² angegeben.

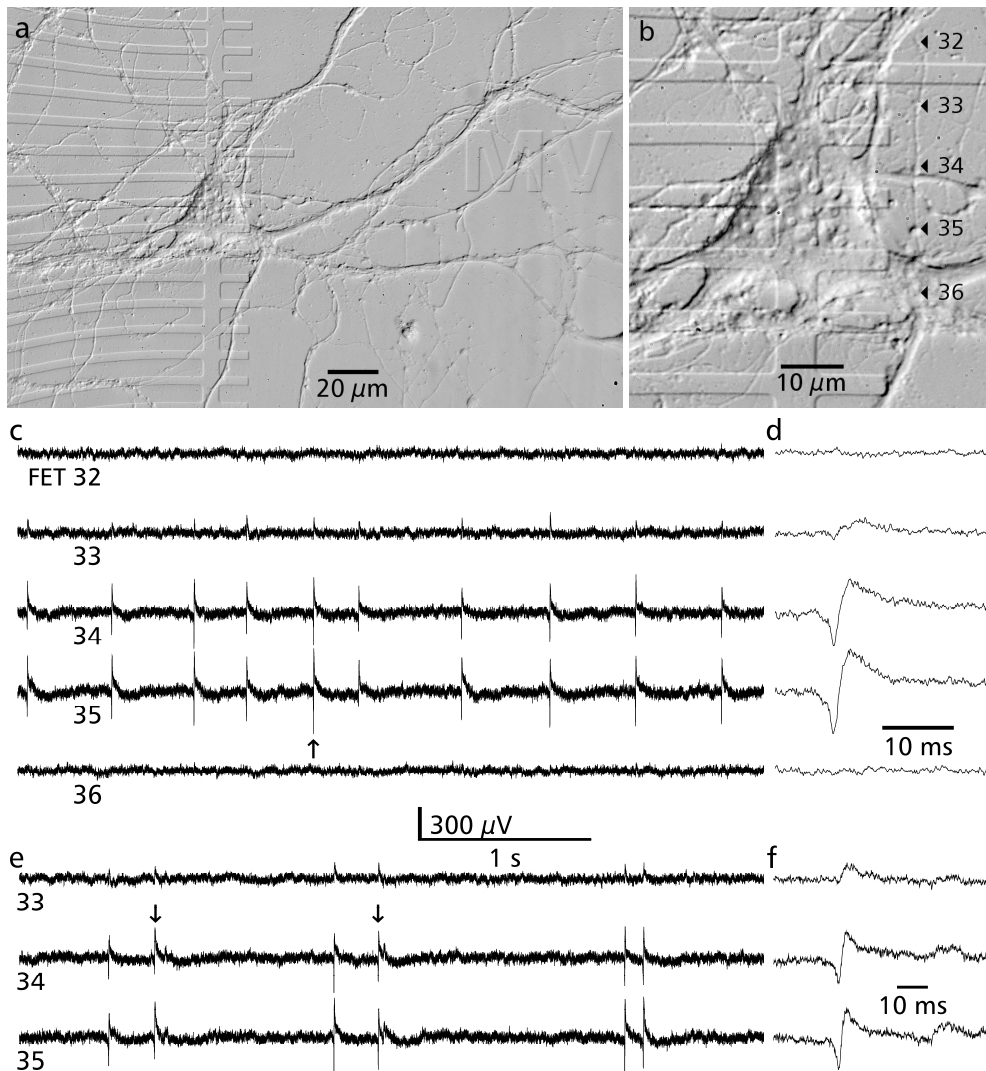


Abb. 5.1 Einzel liegende, spontan aktive Nervenzelle auf einem Chip nach 13 Tagen in Kultur. **(a)** Die Gesamtansicht zeigt, daß sich keine anderen Zellen in der Nähe befinden, **(b)** die Detailvergrößerung, daß die Nervenzelle die jeweils $6\ \mu\text{m} \times 7\ \mu\text{m}$ großen FETs 34 und 35 vollständig abdeckt. **(c)** Die detektierten Signale sind auf FET 34 und 35 am stärksten, auf FET 33 nur noch schwach und auf FETs 32 und 36 gar nicht mehr vorhanden. Dies entspricht der in (b) zu sehenden Abdeckung der jeweiligen Transistoren. Die beiden vollständig abgedeckten Transistoren zeigen ein leicht erhöhtes Rauschen, was in Kapitel 6 bzw. Abbildung 6.1 genauer untersucht wird. **(d)** Detailansicht des in (c) mit einem Pfeil markierten APs. Das Signal hat eine peak-peak-Amplitude von $650\ \mu\text{V}$ und besteht aus einem schnellen biphasischen Teil, gefolgt von einer langsam abklingenden positiven Flanke. **(e)** Spontane Aktivität, ca. 4 min vor (c) aufgenommen. Auf die beiden mit Pfeilen markierten APs folgt jeweils ein zweites, deutlich schwächeres AP. **(f)** Detailansicht des zweiten markierten APs aus (e). Etwa 40 ms nach dem Haupt-AP erkennt man ein weiteres Signal, das nur etwa ein Drittel so stark ist und keine negative Komponente aufweist.

Es sollte betont werden, daß es sich bei der durch (2-6) definierten Stromdichte i_{JM} um den effektiven, durch die Ungleichverteilung der Kanäle verursachten Ausgleichsstrom handelt. Der niedrige Wert von $0,8 \text{ mS/cm}^2$ ließe sich also als weitgehende Gleichverteilung der Kanäle deuten. Wie unten diskutiert wird, ist es jedoch wahrscheinlicher, daß die Kanaldichte noch nicht den endgültigen, bei erwachsenen Zellen beobachteten Wert erreicht hat.

Der Rauschkennwert V_{jM} der Transistoren mit einer Gatefläche von $6 \times 7 \text{ } \mu\text{m}^2$ und einer Oxiddicke von 10 nm beträgt $14 \text{ } \mu\text{V}$ (siehe Abschnitt 4.5.2), was mit der Umrechnung (3-12) einen peak-peak-Wert von $90 \text{ } \mu\text{V}$ ergibt und gut dem in Teilabbildungen (c)-(f) zu sehenden Rauschen entspricht. Bei genauem Hinsehen erkennt man jedoch auch, daß das Rauschen auf den von der Zelle abgedeckten Transistoren leicht erhöht ist. Der Vergleich der Signale von Transistor 35 und 36 zeigt dies am deutlichsten. Hier schlägt bereits das in Abschnitt 3.4 beschriebene Abdichtungsrauschen zu Buche, die thermodynamische Grenze des Meßprinzips wird sichtbar. In Kapitel 6 wird das Rauschen dieser sowie weiterer Messungen ausgewertet und diskutiert.

Abbildung 5.2 zeigt ein weiteres Beispiel für ein einzeln liegendes, spontan aktives Neuron. Die Zelle steht mit insgesamt vier Transistoren in Kontakt, wobei der Zellkörper drei Transistoren abdeckt. Wie im vorigen Beispiel zeigen diese Transistoren ein wenige Millisekunden dauerndes, biphasisches Signal, das von einer deutlich längeren positiven Komponente gefolgt wird. Dabei ist das schnelle Signal den eigentlichen Ausgleichströmen zuzuordnen, während die folgende langsame Komponente eine Folge der Ionensensitivität der Transistoren ist: Die während des Aktionspotentials in den Spalt fließenden Ionen binden an das Siliziumdioxid und ändern dessen Oberflächenpotential [Brit05]. Durch das Zusammenspiel von Elektrodifffusion und Oberflächenkinetik entstehen daraus die langsamen Signale. Bei dem nicht vom Zellkörper bedeckten Transistor 8, der lediglich teilweisen Kontakt mit einem der Zellfortsätze hat, sieht man denn auch nur die schnelle, von den elektrischen Ausgleichströmen herrührende Signalkomponente.

Interessanterweise kommt das Signal des Fortsatzes zeitlich etwa eine halbe Millisekunde früher als die Signale der vom Zellsoma bedeckten Transistoren. Aus der Morphologie der Zelle läßt sich kaum bestimmen, ob es sich bei dem Fortsatz um das Axon oder um einen Dendriten handelt, doch die Vermutung liegt nahe, daß es sich dabei um das Axon handelt, da dies die zeitliche Reihenfolge der Signale erklären könnte: Das Aktionspotential einer Nervenzelle entsteht am sogenannten Axonhügel, einer Struktur am Anfang des Axons, die eine etwas verminderte Schwellspannung aufweist und dadurch bei steigender Membranspannung als erstes den Mechanismus des Aktionspotentials auslöst [Shep98]. Vom Axonhügel aus pflanzt sich das Aktionspotential dann sowohl entlang des Axons als auch durch den Zellkörper und den Dendritenbaum fort. Eine Lage des Axonhügels auf oder nahe an Transistor 8 würde das beobachtete zeitliche Verhalten der Signale erklären.

In Abschnitt 3.3.3 wurde aus den Skalierungsgesetzen des Transistorrauschens sowie der Zell-Chip-Kopplung eine Transistorgröße abgeleitet, die das optimale Signal-Rausch-Verhältnis bietet. Die in den beiden vorgestellten Einzelzellmessungen ver-

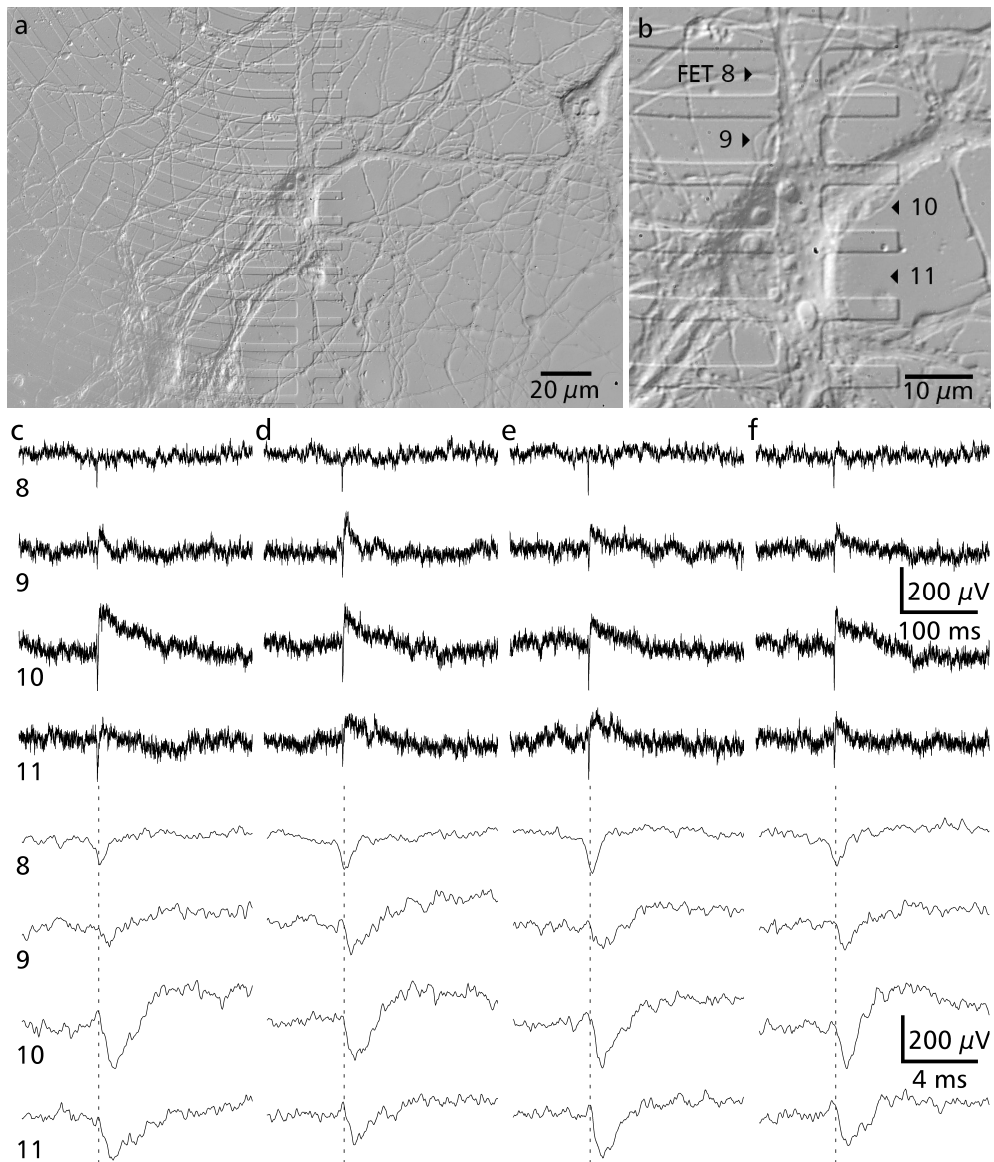


Abb. 5.2 Spontan aktives Neuron nach neun Tagen in Kultur. **(a)** Gesamtansicht, **(b)** Detailansicht. Die Zelle steht mit vier Transistoren in Kontakt. **(c)-(f)** Signale der Transistoren 8 bis 11, auf langer Zeitskala (oben) bzw. 25-fach kürzerer Zeitskala (unten). Die vom Zellkörper abgedeckten Transistoren 9 bis 11 weisen ein schnelles negatives Signal auf, dem eine positive, langsam abklingende Komponente folgt, während Transistor 8, der nur von einem Neuriten kontaktiert ist, lediglich die schnelle negative Signalkomponente zeigt. Auf den zeitlich hoch aufgelösten Darstellungen ist der Zeitpunkt des negativen Signals auf Transistor 8 zur besseren Sichtbarkeit durch eine gestrichelte Linie hervorgehoben. Man erkennt, daß das Signal auf Transistor 8 als erstes kommt, die Signalen auf den anderen Transistoren dagegen etwa eine halbe Millisekunde später.

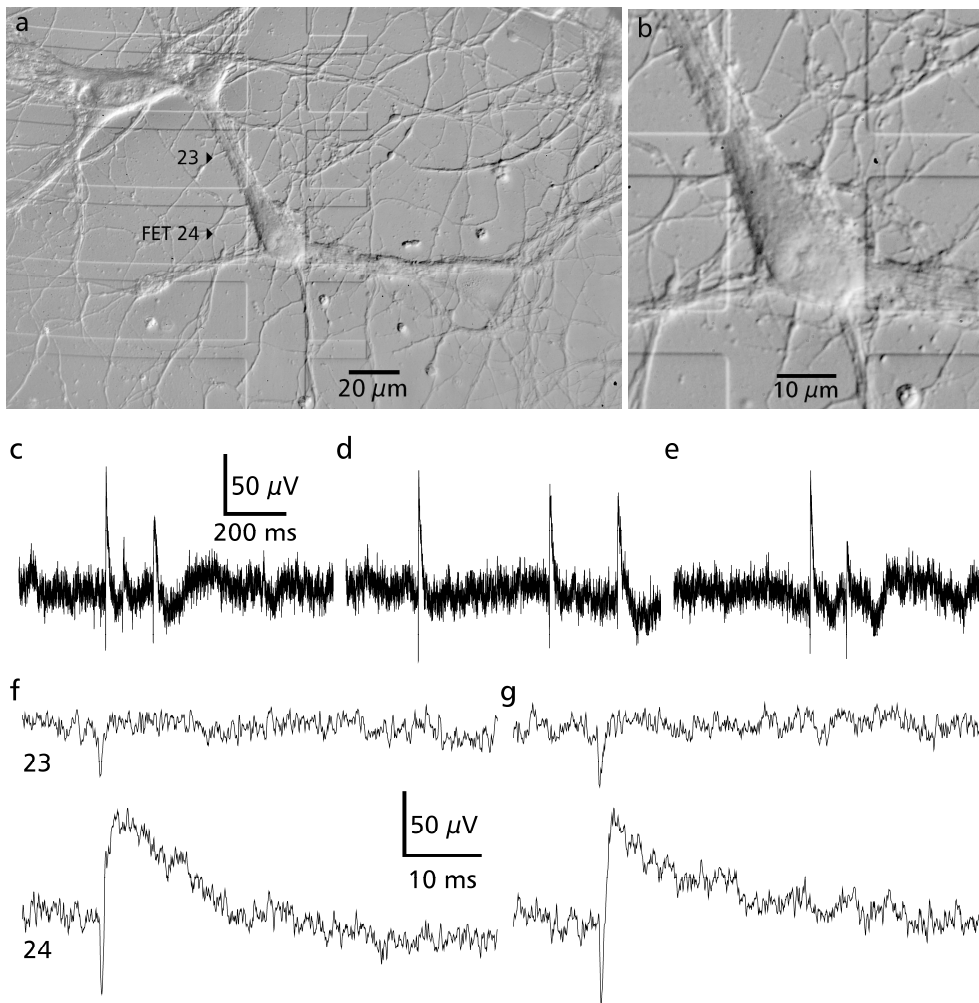


Abb. 5.3 Einzelnes Neuron auf einem $22 \times 24 \mu\text{m}^2$ großem Transistor nach 10 Tagen in Kultur. **(a)** Gesamtansicht. **(b)** Detailansicht. Die Zelle deckt nur einen Teil des Gatebereichs ab. **(c,d,e)** Signale des Transistors 24. Aufgrund der großen Gatefläche ist das Rauschen deutlich geringer als bei den kleineren Transistoren in Abbildung 5.1, aufgrund der unvollständigen Abdeckung ist jedoch auch das Signal deutlich geringer. Das Signal-Rausch-Verhältnis ist insgesamt etwas schlechter als bei kleinen Transistoren. Wie auch in Abbildung 5.1 folgt dem ersten von einem AP hervorgerufenen Signal im Transistor häufig ein zweites, deutlich kleineres, manchmal sogar ein drittes Signal. **(f,g)** In manchen Fällen kann man sogar auf Transistor 23 ein kleines Signal sehen, obwohl die Zelle diesen Transistor kaum berührt. Interessanterweise weist dieses Signal nur eine schnelle negative Komponente auf und kommt ca. $300 \mu\text{s}$ vor dem Signal auf FET 24. Das gleiche Verhalten (Signal des Fortsatzes des Neurons kommt zuerst und weist keine positive Komponente auf) konnte schon bei der Messung in Abbildung 5.2 beobachtet werden.

wendeten $6 \times 7 \mu\text{m}^2$ Transistoren entsprechen diesem Optimum. Um diese Größenabhängigkeit zu überprüfen, wurden zum Vergleich auch Messungen mit $22 \times 24 \mu\text{m}^2$ großen Transistoren vorgenommen. Abbildung 5.3 zeigt eine solche Messung. Ein Neuron liegt zentral auf einem Transistor, kann diesen aufgrund dessen Größe aber nur teilweise abdecken. Die auf Abbildung 5.3c-g dargestellten, von den Transistoren aufgezeichneten Spannungsverläufe weisen deutlich weniger Rauschen auf, aber die Signale der Zelle sind ebenfalls deutlich kleiner. Das die Erkennbarkeit der Signale bestimmende Signal-Rausch-Verhältnis ist insgesamt etwas schlechter als bei den $6 \times 7 \mu\text{m}^2$ großen Transistoren in Abbildung 5.1.

Auch wenn sich die Messungen aufgrund des leicht unterschiedlichen Alters und der natürlichen Variation der Zellen nicht eins zu eins vergleichen lassen, ist die zentrale Aussage doch klar zu erkennen: Große Transistoren rauschen weniger, doch das Optimum des Signal-Rausch-Verhältnisses liegt bei kleineren, an die Zellgröße angepaßten Transistoren.

Auf den Abbildungen 5.3a-b erkennt man, daß einer der Zellfortsätze den benachbarten Transistor 23 streift. Diese Situation (ein Zellfortsatz, der einen benachbarten Transistor nur zu einem kleinen Teil abdeckt) lag schon in Abbildung 5.2 vor. Dort wurde ein zeitlicher Versatz der von den Transistoren aufgezeichneten Signale beobachtet. Dies ist auch hier der Fall: Auf den Abbildungen 5.3f-g sieht man auch auf dem lediglich vom Zellfortsatz kontaktierten Transistor ein kleines Signal, das wie in Abbildung 5.2 relativ klein ist, nur eine schnelle negative Komponente aufweist und ca. $300 \mu\text{s}$ vor dem Signal auf Transistor 24 kommt. Auch die Signalform des mit dem Zellkörper in Kontakt stehenden Transistors 24 stimmt mit der Form in Abbildung 5.2 überein: Nach einer schnellen biphasischen Komponente folgt eine positive, etwa 20 ms lange, langsam abklingende Komponente chemischen Ursprungs.

Auf einer Zeitskala jenseits eines einzelnen Aktionspotentials zeigt sich eine mehrfach beobachtete Eigenschaft der spontanen Aktivität: Häufig folgt auf ein Aktionspotential nach relativ kurzer Zeit ein zweites, jedoch deutlich schwächeres Signal. In Abbildung 5.3c liegt der Abstand bei 50 ms, in 5.3e bei 100 ms, in 5.1e bei 60 bzw. 40 ms.

Das Auftreten solcher Doppel-APs ist zwar nicht die Regel, aber doch so häufig, daß es als für das Entwicklungsstadium der Zellen typisch angesehen werden kann. Bei der Messung von Abbildung 5.3 wurde etwa ein Drittel aller APs von einem kleineren Zweit-AP gefolgt, in manchen Fällen sogar von einem dritten. In der Messung von Abbildung 5.1 lag der Anteil bei etwa 10 Prozent und in zahlreichen weiteren, hier nicht gezeigten Messungen wurde ein ähnlicher Anteil beobachtet.

5.3 Aktivität dichter Zellensembles

Neben den im vorigen Abschnitt beschriebenen Kopplungen einzelner Nervenzellen ist auch die Untersuchung von dichten, erwachsenen Netzen aus Neuronen interessant. Einerseits läßt sich dadurch etwas über die Entwicklung der Aktivitätsmuster beim Zusammenwachsen der Nervenzellen zu einem Netz lernen, andererseits gewinnt man auch eine Vergleichsmöglichkeit mit der etablierten Methode zur Untersuchung solcher Netze, den planaren Mikroelektrodenarrays.

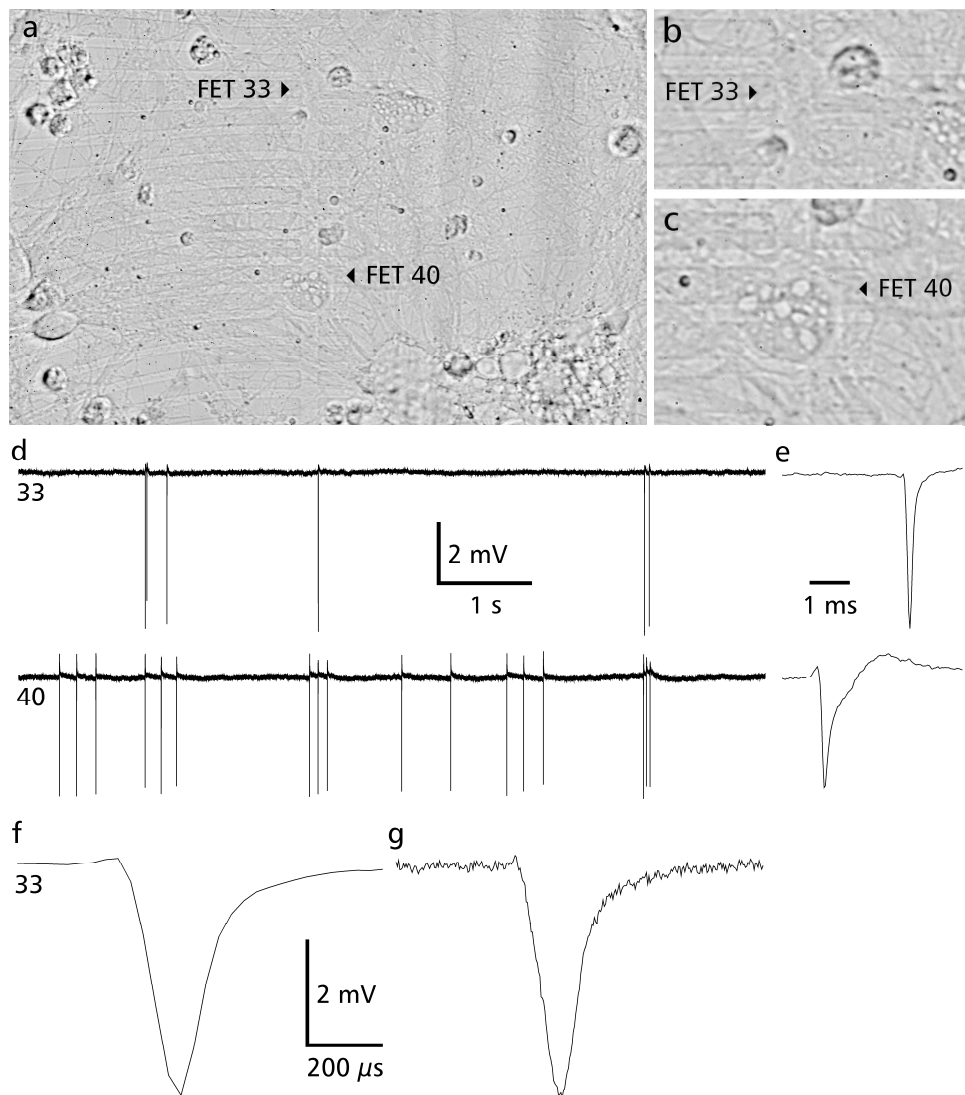


Abb. 5.4 Erwachsene Kultur (25 Kulturtage) mit starken Signalen. **(a)** Die Hellfeldaufnahme des untersuchten Bereichs zeigt ein dichtes Netz aus Neuriten. **(b)** Detailansicht von FET33. Es befindet sich kein Zellkörper auf dem Gate, jedoch scheint sich ein Ausläufer des am rechten unteren Rand liegenden Neurons bis in den Gatebereich zu erstrecken. **(c)** Detailansicht von FET40, auf dem sich klar ein Zellsoma befindet. **(d)** Die Transistoren 33 und 40 sehen sehr kräftige Signale von mehr als 4 mV, wie sie bei ausreichend alten Kulturen zu beobachten sind, typischerweise nach mehr als drei Wochen Kulturdauer. **(e)** Detail von (d) auf kürzerer Zeitskala. Die Signalformen unterscheiden sich etwas. **(f)** Einzelnes Signal von FET 33 auf sehr kurzer Zeitskala, aufgenommen mit den Standardbedingungen (10 kHz-Tiefpaß, 30 kSamples/s). Das Signal ist sehr schnell, seine Halbwertsbreite beträgt lediglich 120 μ s. **(g)** Signal desselben Transistors wie (f), 6 Minuten später mit der vollen Verstärkerbandbreite von 100 kHz aufgenommen. Der Vergleich mit (f) zeigt, daß die Standardaufnahmeparameter gerade noch ausreichen, um die Signalform korrekt aufzuzeichnen.

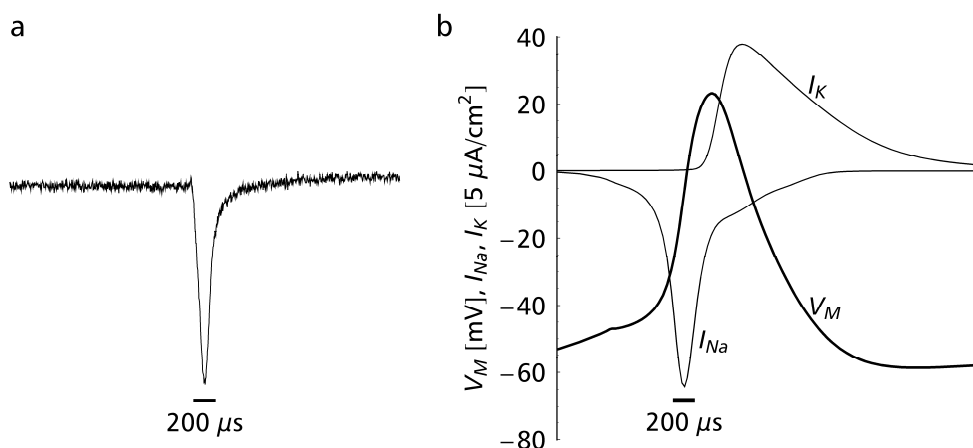


Abb. 5.5 Vergleich der gemessenen Signalf orm mit simuliertem Aktionspotential. **(a)** Das gemessene Signal aus Abbildung 5.4g **(b)** Simulation des Aktionspotentials einer Nervenzelle aus der CA3-Region des Hippocampus mit physiologischen Parametern und einer typischen Morphologie, nach [Migl95]. Die Schärfe des gemessenen Signals (a) deutet stark darauf hin, daß es im wesentlichen vom Natriumstrom I_{Na} verursacht wird, da sowohl die Membranspannung V_M als auch der Kaliumstrom I_K einen deutlich langsameren Verlauf zeigen. Die Annahme einer erhöhten Na^+ -Kanaldichte im Kontaktbereich, bei einer weitgehenden Gleichverteilung der anderen Kanäle, würde die Signalf orm (a) erklären.

Die Bezeichnung als „dichte, erwachsene Kulturen“ hebt die zwei wesentlichen Aspekte hervor, in denen sich diese Kulturen von den oben beschriebenen unterscheiden: Erstens verwendet man eine um den Faktor drei höhere Zelldichte, zweitens eine länger Kulturdauer von mindestens drei Wochen. Nach dieser Zeit hat sich ein dichter Rasen aus Nerven- und Gliazellen gebildet, der dem natürlichen Zustand (Gewebe) näher kommt als isoliert liegenden Zellen, der jedoch die Sichtbarkeit unter dem Mikroskop deutlich beeinträchtigt und dadurch die Identifizierbarkeit einzelner Zellen erschwert. Abbildung 5.4 zeigt eine solche Kultur und die detektierte spontane Aktivität. Das auffallendste Merkmal der Signale ist ihre große Amplitude. Während bei isoliert liegenden Zellen Amplituden von 200 bis 500 μV beobachtet wurden, sind es hier bis zu 5 mV, und damit um einen Faktor 10 höher als bei einzelnen Zellen.

Der zweite Unterschied wird auf kürzerer Zeitskala deutlich (Abbildung 5.4e). Während die Dauer der extrazellulären Signale bei den jüngeren, einzeln liegenden Zellen im Bereich von 2 bis 5 ms lag, ist der Hauptteil des Signals – die negative Komponente zu Beginn – hier sehr kurz: Die Halbwertsbreite beträgt lediglich 120 μs .

Sowohl die Stärke als auch die kurze Dauer der Signale wurden in zahlreichen Messungen beobachtet und können als typisch gelten. Die Hauptursache dafür dürfte der unterschiedliche Entwicklungszustand der Zellen sein.

Die Nervenzellen sind zum Zeitpunkt der Präparation (Embryonaltag 19) noch sehr jung und beginnen gerade, ihre Fortsätze auszubilden. Man beobachtet mit zunehmender Kulturdauer, wie sich die Fortsätze mehrere hundert μm weit über den Chip

ausbreiten und dabei allmählich einen immer größeren Teil der Chipoberfläche einnehmen. Zusammen mit dem zunehmenden Anteil an Gliazellen entsteht so nach gut drei Wochen ein geschlossener Rasen. Da sich dieser Zustand in den nächsten Wochen (es wurden Kultur dauern bis zu drei Monaten untersucht) nicht mehr sichtbar ändert, scheint damit das Ende der Wachstumsphase erreicht.

Das gewichtigere Argument, nach drei Wochen von „erwachsenen“ Kulturen zu sprechen, ist jedoch deren Aktivität. In [Tate02] wurde untersucht, wie sich die Burstmuster mit zunehmender Kulturdauer entwickeln. Bei bis zu gut zwei Wochen Kulturdauer lag die Dauer zwischen einzelnen Bursts bei 10 bis 20 s, während drei Wochen alte Kulturen eine Intervallzeit von 2 bis 3 s zeigten. Dies wurde auch hier beobachtet: Das Burstintervall der in Abbildung 5.6 dargestellten Messung liegt bei zweieinhalb Sekunden. Ganz ähnlicher Beobachtungen wurden in [Kami96] gemacht, wo die Bezeichnung „mature“ bereits im Titel verwendet wurde.

Zur Beurteilung der beobachtete Schärfe der Signale bietet sich ein Vergleich mit einer etablierten Meßmethode an: Den planaren Metallelektroden. Mit solchen Elektroden aufgezeichnete Signale erwachsener Kulturen zeigten ebenfalls eine ausgeprägte Schärfe [Gros94, Panc01]. Die Amplituden waren zwar deutlich geringer (siehe dazu die Diskussion unten), aber der zeitliche Verlauf paßt sehr gut zu den hier beobachteten Signalen. Nachdem jedoch die typische Dauer eines Aktionspotentials mit etwa einer Millisekunde deutlich länger ist als die beobachteten Signale, stellt sich unmittelbar die Frage nach dem Zustandekommen dieser Signale.

Einen starken Hinweis liefert die Betrachtung der einzelnen Ionenströme während eines Aktionspotentials. Abbildung 5.5b zeigt den zeitlichen Verlauf der Membranspannung sowie des Natrium- und des Kaliumstroms durch die Membran des Zellsomas während eines Aktionspotentials. Die Kurven wurden mit dem Programm NEURON berechnet, einem sehr leistungsfähigen Simulationsprogramme für Aktionspotentiale [Hin97], das von vielen Neurobiologen zur Analyse und Modellierung von neuronalen Signalen eingesetzt wird. Es berücksichtigt eine große Zahl von Zellparametern, wobei sowohl für die morphologischen als auch die physiologischen Parameter biologisch gesicherte Werte verwendet werden, so daß den erhaltenen Signalformen eine relative hohes Maß an Vertrauen entgegengebracht werden darf.

Für einen aussagekräftigen Vergleich ist es natürlich wichtig, den Zelltyp und seine Parameter zu berücksichtigen. Da in [Mig197] das Aktionspotential des hier verwendeten Zelltyps mit seinen biologischen Parametern simuliert wurde, läßt sich dieser Vergleich tatsächlich anstellen: Abbildung 5.5 zeigt die Gegenüberstellung des Transistor-signals mit den berechneten Kurven. Der Vergleich der Kurvenformen deutet stark darauf hin, daß das extrazelluläre Signal hauptsächlich auf den Natriumstrom zurückzuführen ist: Das Signal ist monophasisch und die zeitliche Schärfe stimmt gut überein. Sowohl Membranspannung als auch Kaliumstrom zeigen einen deutlich langsameren Verlauf.

Nach (2-18) entspricht ein negatives Spannungssignal V_J einem in die Zelle gerichteten Strom i_{JM} . Nimmt man eine Anreicherung der Natriumkanäle im Kontaktbereich

sowie eine weitgehende Gleichverteilung der anderen Kanäle an, würde dies Form und Vorzeichen des gemessenen Signals korrekt erklären.

Aus der Amplitude läßt sich auch auf den Strom i_{IM} und damit auf den Grad der Anreicherung rückschließen. Leider ist der genaue Kontaktbereich auf Abbildung 5.4b kaum zu erkennen. Für eine Abschätzung reicht jedoch die Beobachtung, daß das Rauschen des signalführenden Transistors nur ganz leicht höher ist als das der benachbarten Transistoren. Da diese Situation schon bei der Auswertung der Signale von Abbildung 5.1 vorlag, kann man für eine Abschätzung den gleichen Wert des Kontaktbereichs bzw. Abdichtwiderstands annehmen und erhält – entsprechend dem Verhältnis der Amplituden von 300 μ V bei der Einzelzelle und den 4 mV hier – einen Membranstrom von 1 mA/cm² und daraus eine Leitfähigkeit von 10 mS/cm², was einer Kanaldichte von 6 Kanälen/ μ m² entspricht. Es handelt sich natürlich wieder um den Ausgleichsstrom aufgrund der Ungleichverteilung der Kanäle, nicht um den Absolutwert.

In der Literatur findet man für die Na⁺-Leitfähigkeit hippocampaler Neurone physiologische Werte von 11 mS/cm² [Hugu88], 15 bis 30 mS/cm² am Soma [Trau91] und 50 mS/cm² am Axonhügel [Clav02]. Auch zur Kanalverteilung finden sich konkrete Angaben: In [Trau91] wird die Na⁺-Kanaldichte am Soma am höchsten angesetzt, mit halb so großen Werten an den somanahen und verschwindenden Werte an somafernen Dendriten.

Die hier ermittelten Werte für die Kanaldichte sowie deren Verteilung werden somit von der Literatur gestützt. Besondere Erwähnung verdient an dieser Stelle eine Untersuchung an hippocampalen Neuronen in vivo [Buzs96], in der gleichzeitig intra- und extrazelluläre Messungen durchgeführt wurden. Die extrazellulären Signale zeigten dort genau die gleichen Eigenschaften wie hier (dominierende negative Komponenten, sehr schnell) und werden von den Autoren als „fast sodium spikes“ bezeichnet, in Übereinstimmung mit der hier vorgeschlagenen Interpretation. Die in [Clav02] mit Glaspipetten gemessenen extrazellulären Signale zeigten ebenfalls überwiegend schnelle, hauptsächlich negative Komponenten.

Eine bereits bei einzelnen Zellen beobachtete interessante Eigenschaft der Kopplungssignale zeigt sich auch bei erwachsenen Kulturen: Bei Signalen kurz hintereinander folgender Aktionspotentiale nimmt die Amplitude ab. Abbildung 5.6 zeigt eine erwachsene Kultur nach drei Wochen, die eine ausgeprägt rhythmische Aktivität entwickelt hat. Alle zweieinhalb Sekunden entsteht ein Burst, d.h. eine hohe Aktivität des ganzen Netzes, die nach einer halben Sekunde wieder aufhört. Innerhalb eines Bursts nimmt die Amplitude der Einzelsignale mit der Zeit immer mehr ab. Diese Abnahme ist kein strenges Gesetz sondern eher eine deutliche Tendenz. Man sieht innerhalb mancher Burst gelegentlich auch stärkere Signale, und bei manchen Kulturen ist Abnahme der Amplituden nur sehr gering ausgeprägt, aber die Beobachtung wurde sowohl an einzelnen Zellen wie an dichten Netzen so häufig gemacht, daß es sich wohl um eine echte Eigenschaft der Zellen oder der Zell-Chip-Kopplung handelt.

Die Ursache dieser Abnahme ist nicht unmittelbar klar. Ein Aktionspotential hat einen ziemlich genau reproduzierbaren Ablauf, der sich aus der Dynamik der beteiligten

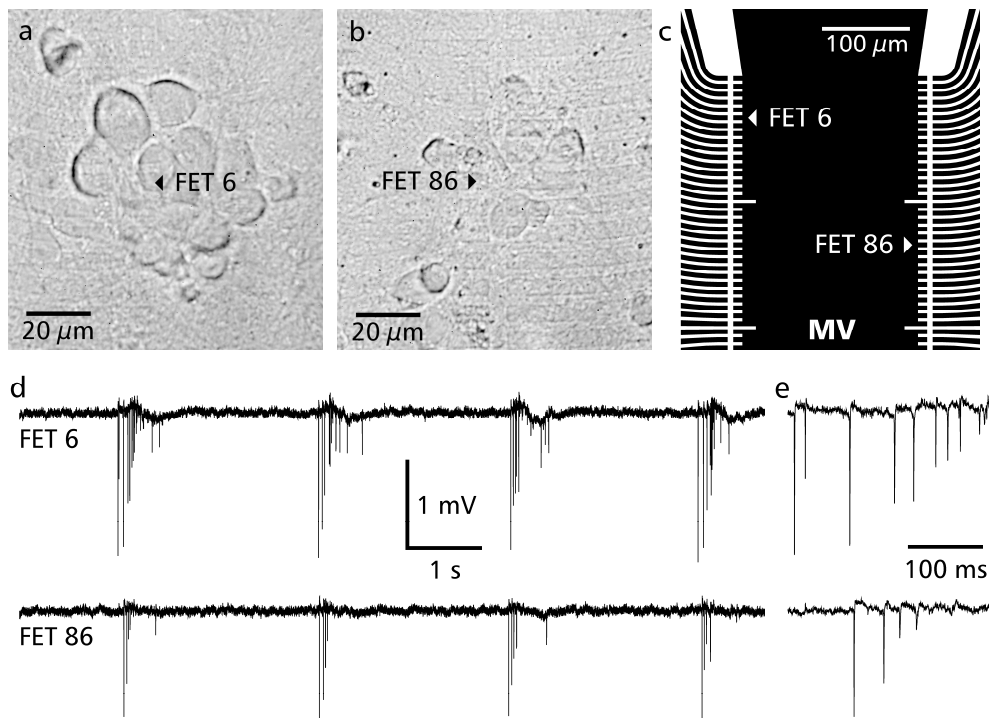


Abb. 5.6 Aktivität einer dichten Kultur im Alter von 20 Tagen. Starke rhythmische Signale in Form von kurzen Perioden intensiver Aktivität („Bursts“) sind typisch für Kultur dauern von drei bis vier Wochen. **(a,b)** Hellfeldaufnahmen der Bereiche um die Transistoren 6 und 86. An beiden Stellen sind mehrere Zellen zu erkennen. Der dichte Rasen aus Glia- und Nervenzellen beeinträchtigt die Sichtbarkeit, so daß die genaue Zuordnung der Zellen schwierig ist. **(c)** Die Lage der Transistoren auf dem Chip. Die beiden Transistoren sind mit $300\ \mu\text{m}$ deutlich weiter voneinander entfernt als der Einflußbereich eines einzelnen Neurons. **(d)** Das Netz zeigt rhythmische Bursts mit einer Burstlänge von einer halben und einer Periode von 2,5 Sekunden. **(e)** Detailansicht des ersten Bursts in (d). Im Gegensatz zu den Bursts insgesamt sind die einzelnen Aktionspotentiale nicht koordiniert. Charakteristisch ist, daß die Signalamplituden über die Dauer eines Bursts abnehmen.

Ionenkanäle ergibt. Sowohl die Amplitude der Membranspannung als auch ihr zeitlicher Verlauf ändert sich von Aktionspotential zu Aktionspotential nur wenig. Man beobachtet bei intrazellulären Messungen der Membranspannung mittels Patch-Clamp-Technik zwar in manchen Fällen – insbesondere beim erzwungenen Auslösen sehr vieler Aktionspotential in kurzer Zeit – ein leichtes Absinken der Amplitude, aber eine Abnahme um den Faktor zwei bis drei, wie sie in Abbildung 5.6d zu sehen ist, scheint wenig plausibel.

Nun spiegelt die extrazelluläre Spannung ja auch gar nicht direkt die Membranspannung V_M wieder, sondern ist nach (2-18) vielmehr das Produkt aus Ausgleichsstrom i_M und Abdichtwiderstand r_j . Eine Abnahme des Stroms i_M könnte eine Folge einer sinkenden Dichte der Ionenkanäle sein, doch dies ist auf so kurzer Zeitskala schwer

vorstellbar. Prinzipiell kommt auch eine Veränderung des Abdichtwiderstands r_j als Erklärung in Betracht: Ein starker Einstrom von Ionen in den Spalt könnte dessen Leitfähigkeit erhöhen und die Spannung V_j senken. Eine Abschätzung der Ionenkonzentrationen, deren Änderung und der typischen Ausgleichszeiten führt jedoch zu dem Ergebnis, daß dies keine belastbare Erklärung ist.

Die tragfähigste Erklärung ist eine Änderung der Aktivität der Kanäle, da von vielen Kanälen bekannt ist, daß sie bei steigender Membranspannung inaktivieren und erst nach einer gewissen Zeit in den aktiven, d.h. spannungsabhängig leitfähigen Zustand zurückkehren. Dies wirkt sich weniger auf die Höhe des Aktionspotentials aus als vielmehr auf seine Dynamik: Aufgrund der geringeren Ionenströme wird der Verlauf des Aktionspotentials länger.

Wie bereits erwähnt, werden dichte, erwachsene Kulturen schon seit vielen Jahren [Pine80, Gros77] mit konventionellen planaren Metallelektroden, auch als Multi-Electrode-Arrays oder kurz MEAs bezeichnet, untersucht. Die damit gemessenen Signale haben qualitativ eine ähnliche Form wie hier, aber quantitativ gibt es eine große Diskrepanz: Die Amplituden liegen dort typischerweise bei 100 bis 200 μV , in Einzelfällen auch bei bis zu 1 mV [Gros97], bei dünneren Netzen bis zu 500 μV [Nam04]. Mit den hier verwendeten Feldeffekttransistoren sind es jedoch häufig 1 bis 2 mV, bei guter Kopplung bis zu 5 mV. Grob gesagt liegen die hier gemessenen Amplituden um einen Faktor 10 über den mit Metallelektroden gemessenen. Dies verblüfft um so mehr, als mit sehr vergleichbaren Kulturen gearbeitet wurde und auch die Anwender von MEAs davon ausgehen, extrazelluläre Spannungen zu messen.

Der Unterschied dieser beiden Meßmethoden wurde bereits mehrfach beobachtet. In [Krau00] wurden die extrazellulären Signale von Herzmuskelzellen mit Feldeffekttransistoren und mit Metallelektroden gemessen, wobei die Transistoren zehn Mal so große Amplituden detektierten. In [Jahn99] wurde bei der Arbeit mit Hippocampuschnitten festgestellt, daß MEAs nur ein zehntel der Amplitude konventioneller Methoden (elektrolytgefüllte Glaspipetten) zeigen. Die Untersuchung der Aktionspotentiale von Herzzellen mittels spitzer Glas- bzw. Iridiumelektroden [Omic00] zeigte einen Unterschied um den Faktor 50, wobei sich allerdings die Geometrien der beiden Elektrodenarten etwas unterschieden.

Die Korrespondenz der mit Transistoren und Glaspipetten gemessenen Feldpotentialen von Hirnschnitten wurde in [Besl02] untersucht und eine gute Übereinstimmung festgestellt, was die Vermutung nahelegt, daß Feldeffekttransistoren die extrazellulären Spannungen korrekt messen, Metallelektroden jedoch nur einen kleinen Bruchteil dieser Spannungen „sehen“.

Bei Feldeffekttransistoren ist der Meßvorgang relativ klar: Die im Elektrolyt aufgrund von Ausgleichsströmen entstehenden Spannungen ändern die Spannung über das Gateoxid bzw. die elektrische Feldstärke, was wiederum den durch den Transistor fließenden Drainstrom moduliert. Bei diesem Vorgang fließt kein Strom über das Gate, insbesondere sind keine elektrochemischen Vorgänge notwendig, um den von Ionen getragenen Strom im Elektrolyten in einen von (Defekt-)Elektronen getragenen Strom im Transistor umzuwandeln.

Bei Metallelektroden ist der Meßvorgang weniger klar. Insbesondere ist dort eine elektrochemische Konversion notwendig, da Spannung bzw. Strom in einer Metallelektrode nun einmal von Elektronen getragen werden. Welcher Art diese elektrochemischen Vorgänge sind und welche Rolle andere Aspekte des Metall-Elektrolyt-Kontakts wie die Helmholtzschicht oder Streukapazitäten der Elektrodenzuleitungen spielen, wird seit langem diskutiert [Loeb95, Cart92, Buit02, Krau02].

Eine schlüssige Erklärung, warum und in Abhängigkeit welcher Parameter Metallelektroden geringere Amplituden detektieren, kann daher an dieser Stelle nicht gegeben werden. Es sei jedoch auf einen Effekt hingewiesen, dessen Untersuchung zur Klärung beitragen könnte: Das Abdichtungsrauschen. Wie in Abschnitt 3.4 sowie in Kapitel 6 dargestellt, kann man in vielen Fällen das thermische Rauschen des durch die Zelladhäsion bzw. die Abdichtung des Transistors entstehenden Spaltwiderstandes sehen. Da es sich dabei um eine thermodynamische Größe handelt, spielen viele Aspekte wie z.B. die Art der Ladungsträger für die Argumentation keine Rolle. Außerdem handelt es sich um eine absolute Untergrenze: Weitere eventuell wirksame Rauschmechanismen können das Gesamtrauschen nur erhöhen.

Messungen mit Metallelektroden zeigen nicht nur relative kleine Zellsignale, sondern auch wenig Rauschen. Die in [Wage02] verwendeten Elektroden haben mit $10\ \mu\text{m}$ Durchmesser eine vergleichbare Größe wie die hier eingesetzten Transistoren, die Kulturbedingungen sind ebenfalls relativ vergleichbar. Es wurden dort Signale von lediglich $10\ \mu\text{V}$ gemessen, die dennoch als solche zu erkennen waren, da das Rauschen noch niedriger lag. In [Panc03] wird das rms-Rauschen mit $4\text{--}6\ \mu\text{V}$ angegeben, die Signale haben typische Amplituden von $150\ \mu\text{V}$. Da das Abdichtungsrauschen, das ja ein Phänomen des untersuchten Systems und nicht der verwendeten Detektoren ist, offensichtlich nicht beobachtet wird, ist dies ein weiterer deutlicher Hinweis, daß die mit Metallelektroden gemessenen Spannungen nicht den Spannungen im Elektrolyt entsprechen, sondern um einen Faktor von bis zu 10 kleiner sind.

Das muß nicht unbedingt ein Nachteil sein, denn bei vielen Anwendungen steht die Erkennbarkeit von Signalen bzw. das Signal-Rausch-Verhältnis im Vordergrund, und das wird von einem konstanten Faktor nicht beeinträchtigt. Bei der Auswertung von Amplituden sowie für das grundsätzliche Vertrauen in die Meßmethode ist eine korrekte Wiedergabe der Spannungen im Elektrolyt, wie sie Feldeffekttransistoren bieten, jedoch klar vorzuziehen. Und nachdem man sich bei der Messung extrazellulärer Spannungen mit Transistoren bereits an der thermodynamischen Grenze des Meßprinzips bewegt, können alternative Methoden wie Metallelektroden oder anders gear-tete Transistoren bestenfalls die gleiche Leistungsfähigkeit bieten, nicht jedoch eine bessere – auch wenn in zahlreichen Arbeiten das niedrige gemessene Rauschen positiv hervorgehoben wird.

6 Das Abdichtungsrauschen

Die bloße Anwesenheit einer Zelle auf dem Gate eines Transistors kann das Rauschen deutlich erhöhen. Wie in Abschnitt 3.4 dargestellt, handelt es sich dabei um das thermische Rauschen des mit Elektrolyt gefüllten Spaltes zwischen Chipoberfläche und Zellmembran.

Dieses Abdichtungsrauschen wird im Folgenden an drei Systemen demonstriert: Nervenzellen, Gliazellen sowie der künstlichen Abdichtung durch eine Silikonperle. Die Untersuchung von Nervenzellen soll die in Abschnitt 3.6 aufgestellte und auch in den Titel dieser Arbeit aufgenommene Behauptung untermauern, daß man sich bereits nahe der thermodynamischen Grenze der Zell-Chip-Kopplung bewegt. Es werden daher keine speziell ausgesuchten Messungen präsentiert, sondern die in Kapitel 5 vorgestellten Beispiele erfolgreicher Zell-Chip-Kopplungen herangezogen, um die Stärke des Abdichtungsrauschens zu untersuchen und in Zusammenhang mit dem Modell des Zell-Chip-Kontakts zu stellen.

An den in den verwendeten Kulturen stets vorhandenen Gliazellen läßt sich aufgrund ihrer Größe und guten Adhäsion zeigen, wie sich das Abdichtungsrauschen zur Untersuchung der Zelladhäsion nutzen läßt. Und die im dritten Abschnitt vorgestellte künstlich herbeigeführte Abdichtung durch eine flexible Silikonperle zeigt schließlich, wie eine prägnante Vorhersage des in Abschnitt 3.4 dargestellten Modell des Abdichtungsrauschens – der gebrochene Exponent der spektralen Leistungsdichte – exakt beobachtet wird.

6.1 Nervenzellen

Bei der Diskussion der Einzelzellkopplungen in Kapitel 5 wurde bereits darauf hingewiesen, daß die von der Zelle abgedeckten Transistoren ein erhöhtes Rauschen zeigen. In Abbildung 5.1 fällt diese Erhöhung jedoch relativ gering aus und ist nur bei genauem Hinsehen zu erkennen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Daten auf einen Frequenzbereich von 2 Hz bis 2 kHz nachgefiltert wurden.

In Abbildung 6.1 sind daher zum Vergleich sowohl die nachgefilterten als auch die ungefilterten, einem Frequenzbereich von 1 Hz bis 10 kHz entsprechenden Daten gezeigt. Bei Verwendung des vollen Frequenzbereichs ist das Abdichtungsrauschen sofort augenfällig. Der Vergleich der spektralen Leistungsdichten der Transistorsignale in Abbildung 6.1d zeigt, daß das Abdichtungsrauschen im Frequenzbereich von 5 bis 50 kHz den größten Beitrag liefert. Aus den spektralen Leistungsdichten läßt sich ein Rauschprofil erstellen, indem man durch Integration über einen bestimmten Frequenzbereich einen effektiven (rms-)Wert der Rauschspannung berechnet. Bei einem Frequenzbereich von 20 bis 2000 Hz erhält man fast die in Kapitel 4 verwendete Kenngröße V_{eff} – für eine exakte Übereinstimmung müßte bis 2 Hz integriert werden, dieser Bereich war hier jedoch nicht ausreichend aufgelöst – deren Verlauf entlang des Transistorarrays eine leichte Erhöhung im Bereich der Zelle zeigt. Dies korrespondiert mit dem nur leicht erhöhten Rauschen in Abbildung 6.1c, die genau diesen Frequenz-

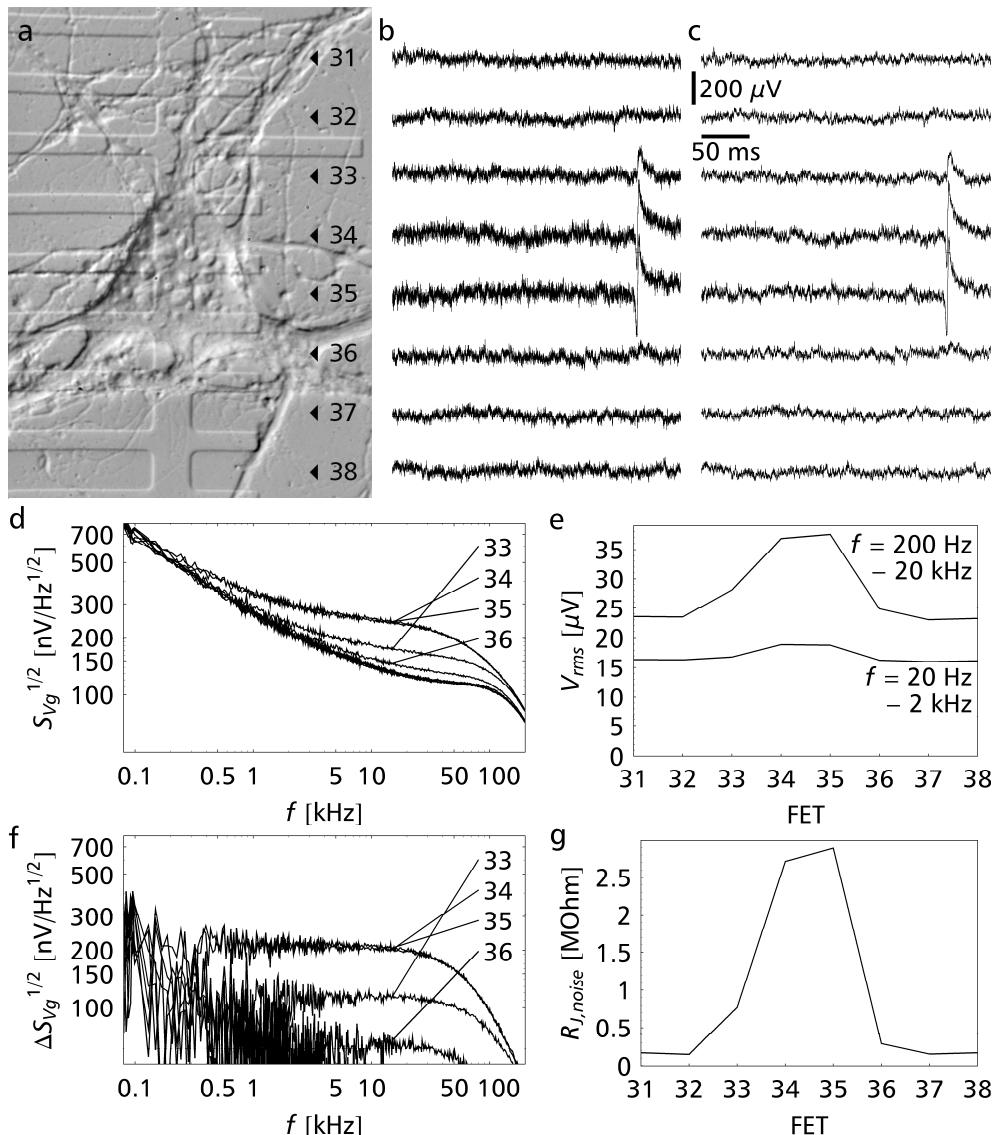


Abb. 6.1 Abdichtungsrauschen der Nervenzelle aus Abbildung 5.1. **(a)** DIC-Aufnahme der Zelle mit Angabe der untersuchten Transistoren. **(b)** Signale der Transistoren im vollen Frequenzbereich von 1 Hz bis 10 kHz sowie **(c)** von 2 Hz bis 2 kHz, dem in Abbildung 5.1 dargestellten Frequenzbereich. Die von der Zelle abgedeckten zeigen ein gegenüber den nicht abgedeckten Transistoren erhöhtes Rauschen. **(d)** Die Darstellung des Rauschens als spektrale Leistungsdichte zeigt, daß sich das Abdichtungsrauschen vor allem um 10 kHz bemerkbar macht. **(e)** Die aus (d) berechneten rms-Spannungen über einen Frequenzbereich von 20 Hz bis 2 kHz (entspricht fast V_{in}) zeigen ein eher schwaches, über 200 Hz bis 20 kHz dagegen deutlich ausgeprägtes Profil. **(f)** Das durch Subtraktion erhaltene reine Abdichtungsrauschen ist frequenzunabhängig, so daß man nach Umrechnung in einen Abdichtwiderstand **(g)** das Abdichtungsprofil der Zelle erhält. Der Abdichtwiderstand korrespondiert gut mit den Amplituden der detektieren Signale in (c).

bereich zeigt. Bei höheren Frequenzen erhält man dagegen ein deutlich ausgeprägtes Rauschprofil, entsprechend der klaren Sichtbarkeit des Abdichtungsrauschens in Abbildung 6.1b.

Da sich die Leistungsdichten unkorrelierter Rauschquellen einfach addieren, läßt sich das Abdichtungsrauschen erhalten, indem man von den gemessenen Leistungsdichten die Leistungsdichte eines nicht mit der Zelle in Kontakt stehenden Transistors (hier: Transistor 38) abzieht. Dessen Leistungsdichte enthält alle weiteren Rauschquellen, so daß die Differenz das reine Abdichtungsrauschen darstellt. Wie Abbildung 6.1f zeigt, ist das Abdichtungsrauschen weitgehend frequenzunabhängig (der Abfall ab etwa 50 kHz ist auf die Übertragungsfunktion des Verstärkers zurückzuführen) und kann als thermisches Rauschen eines Ohmschen Widerstandes aufgefaßt werden. Zieht man zur Interpretation das einfache Ersatzschaltbild entsprechend Abbildung 3.11 heran, handelt es sich bei dem Abdichtungsrauschen um das Rauschen des effektiven Abdichtwiderstand $R_{J,noise}$. Die Auftragung von $R_{J,noise}$ entlang des Transistorarrays (Abbildung 6.1g) ergibt schließlich eine leicht faßbare Größe: Das Abdichtprofil der Zelle. Über die Beobachtung des Abdichtungsrauschens ist es also möglich, das Abdichtprofil zu bestimmen – ohne eine elektrische Anregung der Zelle oder des Badelektrolyten und vor allem ohne daß dabei weitere, eventuell nur schlecht bekannte Parameter berücksichtigt werden müßten. Da dafür keine elektrische Aktivität der Zelle erforderlich ist, läßt sich die Zelladhäsion nicht nur bei Nervenzellen, sondern bei jeglicher Art von Zellen untersuchen. In Abschnitt 6.2 wird dies am Beispiel einer Gliazelle demonstriert.

Wie oben angekündigt, soll dieser Abschnitt auch die Behauptung belegen, daß man sich bei den vorgestellten Messungen bereits nahe der thermodynamischen Meßgrenze bewegt. Der Vergleich von 6.1d und 6.1f zeigt, daß bei den in gutem Kontakt mit der Zelle stehenden Transistoren 34 und 35 bereits ab einer Frequenz von etwa 1,5 kHz das Abdichtungsrauschen größer ist als alle anderen Rauschquellen zusammen. In diesem klar definierten Sinne – Abdichtungsrauschen ist größer als die Summe aller anderen Rauschquellen – ist damit oberhalb von 1,5 kHz die thermodynamische Grenze des Meßprinzips erreicht. Die vollständige Elimination aller anderen Rauschquellen, sei es durch bessere Transistoren oder gar anders arbeitende Spannungssensoren, würde die Rauschamplitude höchstens um 30 Prozent senken.

Unterhalb von 1,5 kHz dominiert noch das $1/f$ -Rauschen der Transistoren. Ob man insgesamt von einer Dominanz des Abdichtungsrauschens sprechen kann, hängt daher vom interessierenden Frequenzbereich ab. Für den hier meist verwendeten Bereich von 2 Hz bis 2 kHz ist dies noch nicht der Fall, bei einem etwas höher liegenden Bereich von 50 Hz bis 10 kHz, wie er für die Untersuchung älterer Zellen mit ihren schnelleren Signalen (vgl. Abschnitt 5.3) sinnvoll sein könnte, jedoch schon.

Die Auswertung der zweiten in Abschnitt 5.1 präsentierten Einzelzellmessung ergibt ganz ähnliche Resultate. Abbildung 6.2 zeigt, wie wieder das Rauschen der vom Zellsoma abgedeckten Transistoren erhöht ist und wie das aus den spektralen Leistungsdichten ermittelte Abdichtprofil für $R_{J,noise}$ Werte von gut 2 M Ω ergibt. Interessant ist bei dieser Messung, daß auf Transistor 8 weder optisch noch elektrisch (über das

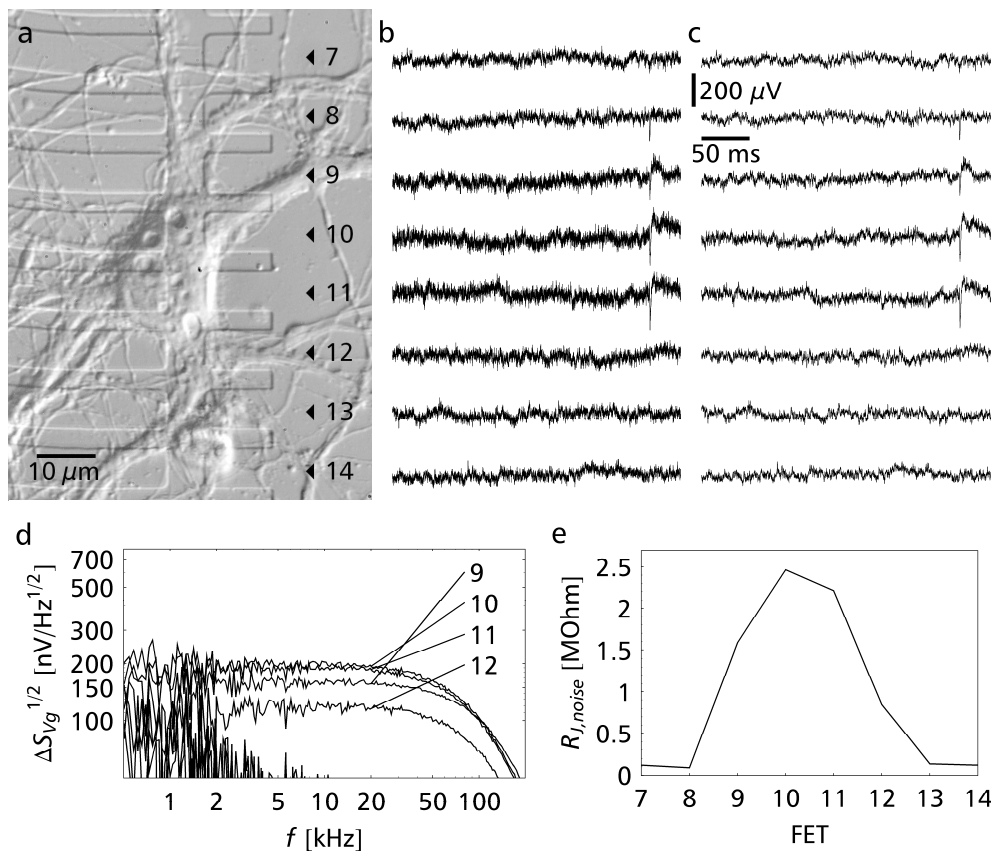


Abb. 6.2 Abdichtungsrauschen der Nervenzelle aus Abbildung 5.2. **(a)** DIC-Aufnahme der Zelle mit den untersuchten Transistoren. **(b)** Transistorsignale im vollen Frequenzbereich von 1 Hz bis 10 kHz sowie **(c)** von 2 Hz bis 2 kHz, dem in Abbildung 5.2 dargestellten Frequenzbereich. Die von der Zelle abgedeckten Transistoren zeigen ein gegenüber den nicht abgedeckten erhöhtes Rauschen. **(d)** Durch Subtraktion erhaltenes Abdichtungsrauschen. **(e)** Abdichtungsprofil der Zelle. Der Abdichtwiderstand korrespondiert mit den Amplituden der detektierten Signale in (c). Obwohl FET 8 kaum abgedichtet ist, ist dort ein kleines Signal zu sehen, das sich jedoch qualitativ von den anderen Signalen unterscheidet, da es keine langsame Komponente enthält. Auf diesen Unterschied wurde bereits bei der Diskussion zu Abbildung 5.2 eingegangen.

Abdichtungsrauschen) eine nennenswerte Abdeckung des Gatebereichs zu erkennen ist, daß aber dennoch ein Signal detektiert wird. Dieses Signal unterscheidet sich sowohl in seiner Form als auch in seiner zeitlichen Lage von den Signalen der anderen Transistoren: Es besteht lediglich aus der schnellen negativen Komponente und kommt etwa eine halbe Millisekunde vor den Signalen der anderen Transistoren, was in Zusammenhang mit Abbildung 5.2 bereits diskutiert wurde.

Das Abdichtungsrauschen ist untrennbar mit der Zell-Chip-Kopplung bzw. ganz allgemein mit extrazellulären Spannungsmessungen verbunden. Ob es zu einem dominierenden Faktor wird, hängt von vielen Parametern ab, insbesondere von der Größe

der Transistoren und der Größe der Zellen. Bei der Kopplung einzelner Säugetierzellen bewegt man sich im Grenzbereich, bei der Arbeit mit Schneckenzellen dominiert dagegen ganz klar das Abdichtungsrauschen, da aufgrund des großen Zelldurchmessers erstens die Abdichtung besser ist, zweitens größere Transistoren mit entsprechend niedrigerem $1/f$ -Rauschen eingesetzt werden können. Bei (hier nicht gezeigten) Experimenten, die postsynaptischen Potentiale von Schneckenzellen mit $22 \times 24 \mu\text{m}^2$ großen Transistoren zu detektieren, erwies sich das Abdichtungsrauschen klar als der limitierende Faktor.

6.2 Gliazellen

Das Abdichtungsrauschen ist keine Spezialität von Nervenzellen. Es sollte bei allen einigermaßen gut adhären Zellen zu beobachten sein. Dabei ist es natürlich hilfreich, Zellen zu verwenden, die eine gute Abdichtung ergeben, also gut adhären und eine relativ große Adhäsionsfläche ausbilden.

Ein naheliegender Kandidat dafür sind Gliazellen: Einige Varianten wachsen unter Ausbildung fladenförmiger, relativ klar begrenzter Ausläufer auf der Chipoberfläche an und erreichen Durchmesser von bis zu $100 \mu\text{m}$. Gliazellen sind nicht unmittelbar an der Signalverarbeitung beteiligt, sondern übernehmen zahlreiche Infrastrukturfunktionen: Sie stützen das Gewebe, bilden die Blut-Hirn-Schranke, isolieren die Nervenzellen zum Teil auch elektrisch und stellen Wachstumsfaktoren zur Verfügung. Im Rahmen dieser Arbeit hatten sie außerdem den großen Vorteil, zu einem nennenswerten Anteil in den verwendeten Kulturen von Nervenzellen enthalten zu sein, so daß dafür keine eigene Kulturlinie aufgebaut werden mußte.

Abbildung 6.3 zeigt eine Gliazelle mit großen Ausläufern auf einem Transistorarray. Die von der Zelle vollständig bedeckten Transistoren 107 bis 112 zeigen ein deutlich erhöhtes Rauschen. Die Auswertung der Leistungsdichten ergibt Abdichtwiderstände von mehr als 4 MOhm , etwa doppelt so viel wie bei den Nervenzellen, die oben beschrieben wurden. Dies korrespondiert gut mit der sichtbar besseren Abdichtung.

Obwohl die Bedeckung der Transistoren 107 bis 112 relativ ähnlich aussieht, zeigen die Leistungsdichten, daß 110 bis 112 besonders gut abgedichtet sind. Bei ihnen liegt der Zugangswiderstand $R_{j,noise}$ etwa um ein Drittel höher als bei 107 bis 109. Dies demonstriert die Möglichkeiten der Auswertung des Abdichtungsrauschens, denn diese Information wäre dem Mikroskopbild nicht zu entnehmen gewesen.

Interessant sind auch die beiden lediglich teilweise abgedeckten Transistoren 106 und 113. In beiden Fällen bedeckt die Zelle relativ genau die Hälfte des Gatebereichs und führt – bei 113 deutlich, bei 106 etwas weniger – zu Abdichtungsrauschen. Dies ist nach dem in Abschnitt 3.4 beschriebenen kontinuierlichen Modell des Abdichtungsrauschens auch zu erwarten. Es ist nicht notwendig, daß der gesamte Gatebereich abgedeckt ist.

Die Empfindlichkeit auch gegenüber Teilbedeckungen eröffnet die Möglichkeit, das Zellwachstum bzw. die Veränderung der Adhäsion während des Wachstums zu untersuchen. So konnte in mehreren Fällen beobachtet werden, wie das durch eine Gliazelle hervorgerufene Abdichtungsrauschen bei einer 10 bis 20 Minuten späteren erneuten

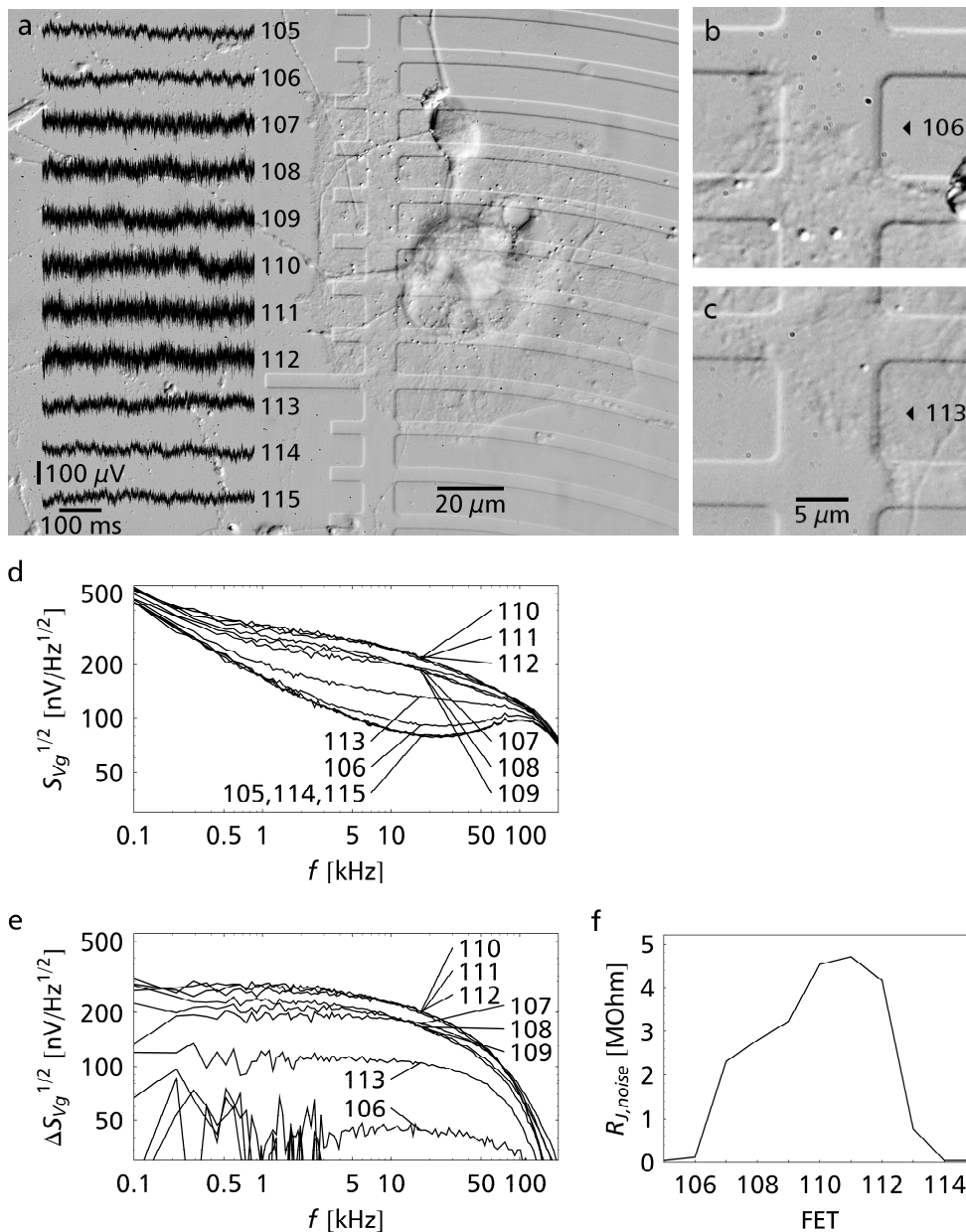


Abb. 6.3 Abdichtungsrauschen einer Gliazelle. **(a)** Gliazelle mit fladenförmigen Ausläufern auf $9 \times 10 \mu\text{m}^2$ großen Transistoren nach 16 Tagen in Kultur. Die vom Zellausläufer bedeckten Transistoren detektieren sichtbar mehr Rauschen als die nicht bedeckten (Frequenzbereich 1 Hz bis 10 kHz). **(b,c)** Detailansichten der nur teilweise abgedeckten Transistoren 106 und 113. **(d)** Spektrale Leistungsdichten des Transistorrauschens sowie **(e)** des Abdichtungsrauschens, berechnet als Differenz der Leistungsdichten zu der eines unbedeckten Transistors. **(f)** Das Abdichtungsprofil zeigt die gute Abdichtung, $R_{J,noise}$ erreicht Werte von knapp 5 MOhm. Auch auf dem lediglich zur Hälfte abgedeckten Transistor 113 ist das Abdichtungsrauschen klar sichtbar, $R_{J,noise}$ liegt bei knapp 1 MOhm.

Messung desselben Transistors deutlich geringer ausfiel. Unter dem Mikroskop zeigte sich, daß sich die Zelle in der Zwischenzeit von der Gatefläche zurückgezogen hatte.

6.3 Abdichtung durch Silikonperle

Die elektrische Abdichtung des Gatebereichs, die dann über das Abdichtungsrauschen beobachtbar ist, kann wie oben beschrieben eine Folge der Zelladhäsion sein, kann aber auch auf nichtbiologische Weise zustande kommen. Nichtbiologische Versuchsanordnungen bieten die Möglichkeit, viele Parameter wie Leitfähigkeit des Spaltes, Spaltdicke oder Abdichtungsgeometrie in weiten Grenzen einstellen zu können. Bei entsprechend wohlkontrollierten Eingangsgrößen bekommt man über das in Abschnitt 3.4 vorgestellte Modell des Abdichtungsrauschens Zugang zu anderen, unter Umständen nur schwierig direkt zu messenden Größen. Denkbar wäre beispielsweise die Untersuchung von Lipidmembranen, sogenannten supported lipid bilayers. Man könnte den Anlagerungsvorgang zeitlich auflösen, die elektrischen Eigenschaften bestimmen und deren Veränderung bei Einlagerung von Ionenkanälen oder anderen Molekülen untersuchen. Man könnte das Rauschen auch benutzen, um die Spaltbreite eines aktiv herbeigeführten Kontakts zu bestimmen.

Für die Demonstration einer nichtbiologischen Abdichtung ist eine möglichst übersichtliche Anordnung empfehlenswert. Die Wahl fiel auf die mechanische Abdichtung durch Andrücken eines elektrisch isolierenden Objekts, da sich so der Kontakt schnell und kontrolliert herstellen und aufheben läßt. Für eine gute Abdichtung sollte der Spalt zwischen Chip und Material nur wenige Nanometer stark sein. Da die Chipoberfläche extrem glatt ist, läßt sich ein solch inniger Kontakt am besten erreichen, wenn das angedrückte Objekt ebenfalls eine sehr glatte Oberfläche aufweist und mechanisch verformbar ist. Von Vorteil ist außerdem die Verwendung eines transparenten Objekts, so daß sich der Kontaktbereich auch optisch beobachten läßt.

Vorversuche mit Perlen aus Glas und Polystyrol zeigten, daß deren Härte und Oberflächenrauigkeit zu groß waren, um reproduzierbar eine gute und stabile Abdichtung erzeugen zu können. Dagegen erwiesen sich Silikonperlen als sehr gut geeignet. Sie wurden hergestellt, indem transparentes Silikon (Elastosil E43) durch eine Metallkanüle gepreßt wurde, bis sich an der Spitze ein kleiner Tropfen gebildet hatte. Nach Aushärtung des Tropfens hatte man eine kleine, in etwa kugelförmige Silikonperle an einer mechanisch stabilen Kanüle, die sich gut am Mikromanipulator befestigen ließ. Aufgrund der Herstellung wiesen diese Silikonperlen eine sehr glatte Oberfläche auf, was zusammen mit der Flexibilität des Silikons zu guten Abdichtungen führte.

Abbildung 6.4 zeigt eine solche Silikonperle, die bis auf die Oberfläche eines Chips abgesenkt wurde. Die Kontaktentstehung ließ sich dabei unter dem Mikroskop gut beobachten, da die Interferenzeffekte beim Kontakt einen klaren Kontrast ergaben und die optische Verzerrung durch die runde Silikonperle noch nicht so stark war, daß sie gestört hätte.

Die Transistoren im Kontaktbereich zeigen ein nicht nur leicht, sondern ganz massiv erhöhtes Rauschen. Die Auswertung zeigt, daß der Abdichtwiderstand einen Wert von einem GOhm erreicht.

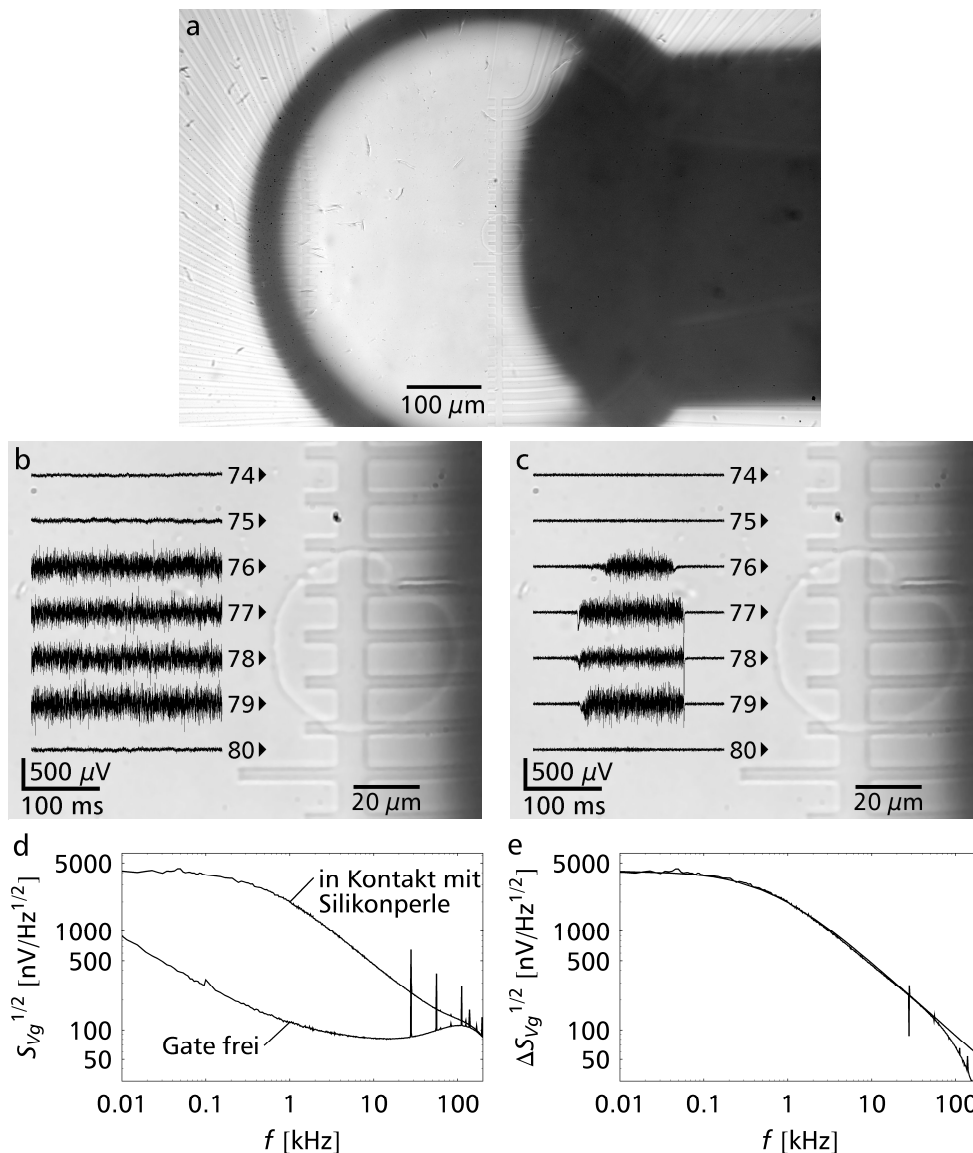


Abb. 6.4 Abdichtungsrauschen durch Andrücken einer Silikonperle. **(a)** Gesamtansicht. Eine $600\ \mu\text{m}$ große, durchsichtige Silikonperle ist an einer Kanüle (große schwarze Struktur in der rechten Bildhälfte) befestigt und mit einem Mikromanipulator bis auf die Chipoberfläche abgesenkt. **(b)** Detailansicht mit den Transistorsignalen. Die Transistoren im Kontaktbereich (anhand der Interferenzstrukturen gut erkennbar) zeigen massiv erhöhtes Rauschen. **(c)** Durch kurzes Drücken am Mikromanipulator wird der Kontakt für etwa 100 ms hergestellt und wieder aufgehoben. Die Kontaktentstehung läßt sich gut verfolgen (dargestellter Frequenzbereich 500 Hz bis 10 kHz). **(d)** Leistungsdichten des Transistors 77 im freien und im abgedichteten Zustand. **(e)** Das durch Differenzbildung aus (d) erhaltene Abdichtungsrauschen stimmt so gut mit dem theoretischen Frequenzverlauf (durchgezogene Linie) überein, daß die Linien kaum noch zu unterscheiden sind.

In Abbildung 6.4e ist neben der gemessenen Leistungsdichte des Abdichtungsrauschens auch der theoretisch vorhergesagte Verlauf eingezeichnet. Das in Abschnitt 3.4 beschriebene kontinuierliche Modell des Abdichtungsrauschens sagt eine Leistungsdichte voraus, die bei niedrigen Frequenzen konstant ist und bei hohen Frequenzen mit $f^{-3/2}$ abfällt. Die glatte, durchgezogene Linie in Abbildung 6.4e ist ein Verlauf der Form

$$S_V = 4kT \frac{R_{J,noise}}{\left(1 + \frac{f}{f_0}\right)^2} \quad \text{mit } R_{J,noise} = 1,1 \text{ GOhm und } f_0 = 580 \text{ Hz,}$$

und stimmt so gut mit der gemessenen Leistungsdichte überein, daß sich die beiden Kurven kaum noch unterscheiden lassen. Lediglich bei hohen Frequenzen ab 100 kHz weichen die Kurven voneinander ab, da die Übertragungsfunktion des Verstärkers dort zu einem stärkeren Abfall der gemessenen Leistungsdichte führt, was in der theoretischen Kurve jedoch nicht eingerechnet wurde.

Das einfache Ersatzschaltbild nach Abbildung 3.11 kann den gebrochenen Exponenten natürlich nicht wiedergeben. Interpretiert man f_0 als Grenzfrequenz des RC-Glieds aus $R_{J,noise}$ und C_{ox} , ergibt sich für C_{ox} ein Wert von 0,25 pF, während die Gatekapazität bei 0,9 pF liegt. Diese einigermaßen gute Übereinstimmung durchaus überraschend, da die für das kontinuierlichen Rauschmodell wesentliche charakteristische Länge in dem einfachen Ersatzschaltbild gar nicht auftaucht. Für eine ungefähre Abschätzung scheint es sich dennoch heranziehen zu lassen.

Da als Elektrolyt normale extrazelluläre Lösung verwendet wurde, deren Zusammensetzung gut mit dem in den biologischen Messungen verwendeten Kulturmedium übereinstimmt, entspricht der hohe Wert von $R_{J,noise}$ einer sehr geringen Spaltdicke. Er ist im Vergleich zu der geometrisch grob vergleichbaren Messung der Gliazelle in Abbildung 6.3 etwa 200-fach höher, was bei Annahme einer konstanten Volumenleitfähigkeit des Elektrolyten im Spalt zu einer 200-fach geringeren Spaltdicke führt. Bei biologisch typischen Spaltdicken von 50 nm ergibt sich damit ein Wert von etwa 0,25 nm, was natürlich die Frage aufwirft, inwieweit die Annahme einer Volumenleitfähigkeit im Spalt noch tragbar ist.

Eventuell eröffnet sich hier sogar die Möglichkeit, über das Abdichtungsrauschen Zugang zu Vorgängen wie Diffusion oder Beweglichkeit von Ionen in solch innigen Kontakten zu bekommen.

7 Anhang

7.1 Reinigung und Beschichtung der Chips

Die auf Keramikpackages gebondeten und mit Polypropylenkammern versehenen Chips wurden mit Reinstwasser (Millipore) aus der Spritzflasche kräftig abgespült, um Zellreste vorhergegangener Kulturen grob zu entfernen. Dann wurden die Oberflächen von Chip und Kulturkammer mit einer 5%igen Lösung Tickopur R36 (Dr. H. Stamm GmbH, Berlin) gereinigt. Die Lösung ist leicht basisch (pH-Wert von etwa 10) und wurde entsprechend der Verarbeitungshinweise des Herstellers heiß (ca. 80 °C) verwendet. Etwa 3 ml der heißen Lösung wurden auf die Chips gegeben und mit einem weichen Papiertuch einige Sekunden leicht über die Chipoberfläche gefahren, um die Reinigung mechanisch zu unterstützen. Da die Lösung aufgrund des geringen Volumens schnell abkühlt, wurde der Schritt noch zwei weitere Male wiederholt. Dann wurden die Chips gründlich mit Millipore gespült und mit Millipore bedeckt stengelassen.

Die Beschichtung der Chips wurde der Sterilität wegen unter einer Flowbox vorgenommen. Die Chips wurden mit 70%igem Ethanol desinfiziert (1 bis 2 Stunden) und mit Aqua ad (Aqua ad injectabilia Braun, von B. Braun, Melsungen, Bestellnummer 3880087) gespült (der Ethanol wurde abgesaugt, dann wurden 2,5 ml Aqua ad zugegeben, kurz stehen gelassen; insgesamt 4 Wiederholungen). Das Wasser wurde abgesaugt und 2,5 ml Poly-L-Lysin-Lösung zugegeben (Konzentration 0,1 mg/ml in Aqua ad, Poly-L-Lysin hydrobromide von Sigma-Aldrich, Molekulargewicht 150000 bis 300000 g/mol, Bestellnummer P1399). Die Chips wurden mit der Poly-L-Lysin-Lösung bedeckt über Nacht stengelassen.

7.2 Zellkultur

Aus embryonalen (E19, embryonic day 19) Ratten (Wistar Auszucht) wurden die Hippocampi herauspräpariert und in einer Lösung mit 0,5% BSA (bovine serum albumin von Sigma-Aldrich, fraction V powder, fatty acid free, low endotoxin, Bestellnummer A8806) und 0,5 mg/ml Papain (Sigma-Aldrich, Bestellnummer P4762) in PBS (phosphate buffered saline, Gibco Invitrogen, Bestellnummer 14040-091) 20 Minuten im Brutschrank bei 37 °C aufgeschlossen. Der Überstand wurde abgenommen und die Zellen in 2,5 ml DMEM (Dulbecco modified Eagle's medium, Gibco Invitrogen, Bestellnummer 61965-059) mit 10% FBS (fetal bovine serum, Gibco Invitrogen, Bestellnummer 10270-098) resuspendiert. Die Zellen wurden bei 1200 U/min für 10 Minuten abzentrifugiert, der Überstand abgenommen und die Zellen in 10 ml DMEM auf NUNC Kulturschalen (10 cm Durchmesser, mit Nucleon-Oberfläche, von Nalge Nunc International, Bestellnummer 150350) für 60 Minuten im Brutschrank präplatziert, um den Anteil der Gliazellen zu reduzieren. Nach einer zweiten Präplatierung für 30 min wurden die Zellen abzentrifugiert und in 1 ml DMEM resuspendiert. Die Zelldichte wurde bestimmt und mit DMEM auf eine Zielkonzentration von 100.000 bzw. 300.000 pro ml eingestellt. Die niedrige Zelldichte von 100.000 pro ml wurde für

Messungen an einzelnen Nervenzellen verwendet, die hohe Zelldichte für dichte Kulturen mit längerer Kultivierungsdauer. Die Poly-L-Lysin-Lösung auf dem Chip wurde abgesaugt, dann wurden 0,5 ml der Zellsuspension auf den Chip gegeben und mit 1 ml Leibovitz-15 (Gibco Invitrogen, Bestellnummer 31415-086) mit 5% FBS aufgefüllt. Nach einer Stunde im Brutschrank wurde das Medium gegen 1,5 ml NB (neurobasal medium, Gibco Invitrogen, Bestellnummer 21103-049) mit B27 supplement (Gibco Invitrogen, Bestellnummer 17504-044) and Glutamax I (Gibco Invitrogen, Bestellnummer 35050-038) getauscht und im Brutschrank bei 37 °C mit 10% CO₂ kultiviert. Einmal pro Woche wurden etwa 200 µl Medium abgenommen und 400 µl NB Medium zugegeben, um die geringe, aber doch vorhandene Verdunstung zu kompensieren.

7.3 Extrazellulärlösung

Die verwendete Extrazellulärlösung hatte eine Zusammensetzung, wie sie üblicherweise für Patch-Clamp-Messungen verwendet wird. Sie wurde auf Basis von Reinstwasser (Millipore, 18,2 MΩ·cm) angesetzt und enthielt 135 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 1,8 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM Glucose und 5 mM Hepes. Der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe von NaOH (1 M) unter Rühren auf 7,4 eingestellt. Die Leitfähigkeit dieser Lösung lag bei 15 mS/cm, die Osmolarität wurde von ca. 300 mOsmol/kg durch Zugabe von Glucose auf den Zielwert von 330 mOsmol/kg erhöht.

Die Bezeichnung als Extrazellulärlösung folgt der Konvention bei Patch-Clamp-Messungen, entspricht jedoch nicht so ganz dem Einsatz in dieser Arbeit: Für Messungen mit Zellen wurde ausschließlich das Kulturmedium verwendet. Die Extrazellulärlösung wurde vielmehr, da sie sauber ist und ihre Zusammensetzung dem Kulturmedium sehr nahe kommt, für alle nicht-biologischen Messungen verwendet, insbesondere für die Aufnahme der Kennlinien und der Rauschmessungen.

7.4 Elektronenmikroskopie

Einzelne Chips wurden mit Aceton/Isopropanol/Wasser von Photolack befreit, dann wie oben beschrieben gereinigt, desinfiziert und beschichtet. Je drei Chips wurden in eine 35-mm-Kulturschale gegeben und darauf Rattenneurone kultiviert. Um einzeln liegende Zellen zu bekommen, wurde eine niedrige Zelldichte von 100.000 pro ml und kurze Kulturdauer von 8 Tagen verwendet. Chips mit geeignet liegenden Neuronen wurden ausgewählt und die Lage und Form der Neuronen mit DIC-Aufnahmen dokumentiert.

Aus den Schälchen wurden ca. 300 µl abgesaugt und durch 300 µl Glutaraldehydlösung (2,5 % Glutaraldehyd in 150 mM Natriumcacodylatpuffer) ersetzt. Die Schälchen wurden 10 min stehen gelassen, dann wurde der Vorgang wiederholt (insgesamt 6 mal). Die Schälchen wurden eine weitere Stunde stehen gelassen. Die Glutaraldehydlösung wurde ausgespült, indem die Lösung in den Schälchen abgesaugt und durch eine Glutaraldehyd-freie Lösung (150 mM Natriumcacodylat) ersetzt wurde. Nach ein paar Minuten wurde das Spülen wiederholt (insgesamt 3 Durchgänge). Die Schälchen wurden nun für einen Tag im Kühlschrank aufbewahrt.

Zur Nachfixierung wurde die Lösung aus den Schälchen abgesaugt und durch eine 1%ige Osmiumtetroxid-Lösung in 100 mM Cacodylat ersetzt. Nach einer Stunde wurde die Lösung durch eine Osmium-freien Lösung (100 mM Cacodylat) ersetzt, ein paar Minuten gewartet und der Vorgang wiederholt (insgesamt 2 Durchgänge). Schließlich wurden die Schälchen mit Reinstwasser (Millipore) gespült (insgesamt drei Durchgänge).

Zum Entwässern der Zellen wurden die Chips schrittweise in Ethanol überführt, indem die Lösung durch 25%iges, 50%iges, 75%iges und 100%iges Ethanol ersetzt wurde. Nach jedem Austausch wurden die Schälchen 10 bis 15 Minuten stehen gelassen. Dann wurde der Ethanol durch Aceton ersetzt, indem die Chips in eine Mischung aus 50% Ethanol und 50% Aceton und schließlich in reines Aceton überführt wurden. Dies geschah in Glasschälchen, da die Kulturschälchen aus Kunststoff nicht Acetonbeständig sind.

Die Chips wurden nun getrocknet. Dazu wurden sie in ein mit Aceton gefülltes Schiffchen überführt, das Schiffchen in einen Kritischer-Punkt-Trockner gestellt und darin das Aceton durch flüssiges CO₂ ersetzt. Sie wurden dann über den kritischen Punkt erwärmt und das gasförmige CO₂ langsam abgelassen. Dadurch wird die Bildung eines Flüssigkeitsmeniskusses verhindert, die Zellen werden ohne mechanische Kräfte auf die empfindlichen Zellwände getrocknet.

Die nun vollständig getrockneten Chips wurden mit leitfähigem Kohlenstoffkleber auf Metallhaltern montiert, eine Tag trocknen gelassen und mit 6 nm Gold besputtert. Im Elektronenmikroskop wurden mit einer Elektronenenergie von 10-20 keV und unter einem Winkel von 35° bis 45° Bilder der gewünschten Nervenzellen aufgenommen.

8 Literatur

- [Ahn91] Ahn J, Lo GQ, Ting W, Kwong KL, Kuehne J, Magee CW. 1991. *Radiation hardened metal-oxide-semiconductor devices with gate dielectrics grown by rapid thermal processing in O₂ with diluted NF₃*. Applied Physics Letters 58. 425-427
- [Armi00] Armigliato A, Balboni R, Balboni S, Frabboni S, Tixier A, Carnevale GP, Colpani P, Pavia G, Marmiroli A. 2000. *TEM/CBED determination of strain in silicon-based submicrometric electronic devices*. Micron 31. 203-209
- [Autr95] Autran JL, Plossu C, Seigneur F, Balland B, Straboni A. 1995. *A comparison of Si-SiO₂ interface trap properties in thin-film transistors with thermal and plasma nitrided oxides*. Journal of Non-Crystalline Solids 187. 374-379
- [Bala93] Balasinski A, Tsai MH, Vishnubhotla L, Ma TP, Tseng HH, Tobin PJ. 1993. *Interface Properties in Fluorinated (100) and (111) Si/SiO₂ MOSFETs*. Microelectronic Engineering 22. 97-100
- [Balk99] Balk P. 1999. *40 years MOS technology - from epirism to science*. Microelectronic Engineering 48. 3-6
- [Bank98] Banker G, Goslin K (ed.). 1998. *Culturing Nerve Cells*. Cambridge: MIT Press
- [Besl02] Besl B, Fromherz P. 2002. *Transistor array with an organotypic brain slice: field potential records and synaptic currents*. European Journal of Neuroscience 15. 999-1005
- [Blum96] Blum A. 1996. *Elektronisches Rauschen*. Stuttgart: B.G. Teubner
- [Brau98] Braun D, Fromherz P. 1998. *Fluorescence Interferometry of Neuronal Cell Adhesion on Microstructured Silicon*. Physical Review Letters 81. 5241-5244
- [Brit04] Brittinger M. 2004. *Elektrische und chemische Signalübertragung in Zell-Transistor-Chips mit Ionenkanälen*. Dissertation, TU München
- [Brit05] Brittinger M, Fromherz P. 2005. *Field-effect transistor with recombinant potassium channels: fast and slow response by electrical and chemical interactions*. Applied Physics A: Materials Science & Processing. DOI: 10.1007/s00339-005-3272-7
- [Bron91] Bronstein IN, Semendjajew KA. 1991. *Taschenbuch der Mathematik*. Stuttgart: B.G. Teubner
- [Buck83] Buckingham MJ. 1983. *Noise in Electronic Devices and Systems*. Chichester: Ellis Horwood Ltd.
- [Buit02] Buitenweg JR, Rutten WLC, Marani E, Polman SKL, Ursum J. 2002. *Extracellular detection of active membrane currents in the neuron-electrode interface*. Journal of Neuroscience Methods 115. 211-221
- [Bull00] Bullis WM. 2000. *Current trends in silicon defect technology*. Materials Science and Engineering B72. 93-98
- [Burr00] Burr-Brown. 2000. *OPA 627, 637: Precision High-Speed Difet Operational Amplifiers*. <http://www-s.ti.com/sc/ds/opa627.pdf>
- [Buzs96] Buzsáki G, Penttonen M, Nádasdy Z, Bragin A. 1996. *Pattern and inhibition-dependent invasion of pyramidal cell dendrites by fast spikes in the hippocampus in vivo*.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 93. 9921-9925
- [Cai97] Cai L, Rohatgi A. 1997. *Effect of Post-PECVD Photo-Assisted Anneal on Multicrystalline Silicon Solar Cells*. IEEE Transactions on Electron Devices 44. 97-103
- [Carr87] Carruthers C, Mavor J. 1987. *Low-Noise Operation of Buried Channel MOS Transistors*. Electronics Letters 23. 1173-1174
- [Carr92] Carruthers C, Mavor J. 1992. *Noise characteristics of n-channel deep-depletion mode MOS transistors*. IEE Proceedings-G 139. 377-383
- [Cart92] Carter SJ, Linker CJ, Turkle-Huslig T, Howard LL. 1992. *Comparison of Impedance at the Microelectrode-Saline and Microelectrode-Culture Medium Interface*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 39. 1123-1129
- [Cart96] Cartier E, Stathis JH. 1996. *Hot-electron induced passivation of silicon dangling bonds at the Si(111)/SiO₂ interface*. Applied Physics Letters 69. 103-105
- [Celi99] Celik-Butler Z, Vasina P. 1999. *Channel length scaling of 1/f noise in 0.18 μm technology MDD n-MOSFETs*. Solid-State Electronics 43. 1695-1701
- [Chen98] Chen CH, Deen MJ. 1998. *High frequency noise of MOSFETs I Modeling*. Solid-State Electronics 42. 2069-2081
- [Clae96] Claeys C, Simoen E, Vanhellemont J. 1996. *Process- and irradiation-induced defects in silicon devices*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 377. 244-257
- [Clav02] Claverol-Tinture E, Pine J. 2002. *Extracellular potentials in low-density dissociated neuronal cultures*. Journal of Neuroscience Methods 117. 13-21
- [Coll98] Collart EJH, Weemers K, Cowern NEB, Politiek J, Bancken PHL, van Berkum JGM, Gravesteijn DJ. 1998. *Low energy boron implantation in silicon and room temperature diffusion*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 139. 98-107
- [Chya99] Chyau CG, Jang SL. 1999. *A physics-based short-channel current±voltage model for buried-channel MOSFETs*. Solid-State Electronics 43. 1177-1188
- [Dert98] Dertinger S. 1998. *Kontrolle des neuronalen Wachstums durch elektrische Felder auf chemisch mikrostrukturiertem Silizium*. Dissertation, TU München
- [Edwa95] Edwards HE. 1995. *Dissociation of H₂ at silicon dangling orbitals in a-SiO₂. a quantum mechanical treatment of nuclear motion*. Journal of Non-Crystalline Solids 187. 232-243
- [Ein1905] Einstein A. 1905. *Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen*. Annalen der Physik 17. 549-560
- [Fadl02] Fadlallah M, Ghibaudo G, Jomaah J, Zoeter M, Guegan G. 2002. *Static and low frequency noise characterization of surface- and buried-mode 0.1 μm P and N MOSFETs*. Microelectronics Reliability 42. 41-46
- [Fadl03] Fadlallah M, Ghibaudo G, Jomaah J, Guégan G. 2003. *Static and low frequency noise characterization in surface- and buried-mode 0.1 μm PMOSFETs*. Solid-State Electronics 47. 1155-1160

- [Fisch99] Fischer C, Habas P, Heinrichsberger O, Kosina H, Lindorfer P, Pichler P, Pötzl H, Sala C, Schütz A, Selberherr S, Stiftinger M, Thurner M. 1999. *MINIMOS 6.1 User's guide*. Institute for Microelectronics, Technical University Vienna
- [Flee96] Fleetwood DM. 1996. *Fast and slow border traps in MOS devices*. IEEE Transactions on Nuclear Science 43. 779-786
- [Flee95] Fleetwood DM, Warren WL, Shaneyfelt MR, Devine RAB, Scofield JH. 1995. *Enhanced MOS 1/f noise due to near-interfacial oxygen deficiency*. Journal of Non-Crystalline Solids 187. 199-205
- [Flee02] Fleetwood DM. 2002. Effects of hydrogen transport and reactions on microelectronics radiation response and reliability. *Microelectronics Reliability* 42. 523-541
- [From91] Fromherz P, Offenhäusser A, Vetter T, Weis J. 1991. *A Neuron-Silicon Junction: A Retzius Cell of the Leech on an insulated-Gate Field-Effect-Transistor*. *Science* 252. 1290-1293
- [From95] Fromherz P, Stett A. 1995. *Silicon-Neuron Junction: Capacitive Stimulation of an Individual Neuron on a Silicon Chip*. *Phys Rev Lett* 75. 1670-1673
- [From99] Fromherz P. 1999. *Extracellular recording with transistors and the distribution of ionic conductances in a cell membrane*. *European Biophysical Journal* 28. 254-258
- [Füss95] Füssel W, Schmidt M, Angermann H, Mende G, Flietner H. 1996. *Defects at the Si/SiO₂ interface: their nature and behaviour in technological processes and stress*. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 377. 177-183
- [Ghib02] Ghibaud G, Boutchacha T. 2002. *Electrical noise and RTS fluctuations in advanced CMOS devices*. *Microelectronics Reliability* 42. 573-582
- [Glei04] Gleixner R. 2004. *Fluoreszenzspektroskopische Messung des spezifischen Elektrolytwiderstands in der Adhäsionsregion des Neuron-Silizium-Kontakts*. Dissertation, TU München
- [Gosl98] Goslin K, Asmussen H, Banker G. 1998. *Rat Hippocampal Neurons in Low-Density Culture*. in: [Bank98]. 339-370
- [Gräf96] Gräf D, Lambert U, Brohl M, Ehlert A, Wahlich R, Wagner P. 1996. *Comparison of high temperature annealed Czochralski silicon wafers and epitaxial wafers*. *Materials Science and Engineering B36*. 50-54
- [Gros77] Gross GW, Rieske E, Kreutzberg GW, Meyer A. 1977. *A new fixed-array multi-microelectrode system designed for long-term monitoring of extracellular single unit neuronal activity in vitro*. *Neuroscience Letters* 6. 101-105
- [Gros94] Gross GW, Schwalm FU. 1994. *A closed flow chamber for long-term multichannel recording and optical monitoring*. *Journal of Neuroscience Methods* 52. 73-85
- [Gros95] Gross GW, Rhoades BK, Azzazy HME, Wu MC. 1995. *The use of neuronal networks on multielectrode arrays as biosensors*. *Biosensors & Bioelectronics* 10. 553-567
- [Gros97] Gross GW, Harsch A, Rhoades BK, Göpel W. 1997. *Odor, drug and toxin analysis with neural networks in vitro: extracellular array recording of network response*. *Biosensors & Bioelectronics* 12. 373-393

- [Guin99] Guinamard R, Delpy E, Denizot JP, Jacquin TD. 1999. *Synapse formation and spontaneous activity in rat brainstem neurons in primary culture*. Developmental Brain Research 117. 31-38
- [Ham81] Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. 1981. *Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches*. Pflügers Archiv 391. 85-100
- [Häns87] Hänsch W, Selberherr S. 1987. *MINIMOS 3: A MOSFET Simulator that Includes Energy Balance*. IEEE Transactions on Electron Devices ED-34. 1074-1078
- [Hatt95] Hattori T. 1995. *Chemical Structures of the SiO₂/Si Interface*. Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences 20. 339-382
- [Henl95] Henley WB, Jastrzebski L, Haddad NF. 1995. *Effects of iron contamination in silicon on thin oxid breakdown and reliability characteristics*. Journal of Non-Crystalline Solids 187. 134-139
- [Hill84] Hille B. 1984. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sunderland: Sinauer Associates Inc
- [Hin97] Hines ML, Carnevale NT. 1997. *The NEURON simulation environment*. Neural Computation 9. 1179-1209
- [Hodg52] Hodgkin AL, Huxley AF. 1952. *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. J Physiol 117. 500-544
- [Hofm85] Hofmann K, Schulz M. 1985. *Process-Induced Interface and Bulk States in MOS Structures*. Journal of the Electrochemical Society: Solid-State Science and Technology 132. 2201-2208
- [Hoog03] Hooge FN. 2003. *On the additivity of generation-recombination spectra. Part 2: 1/f noise*. Physica B 336. 236-251
- [Hoog94] Hooge FN. 1994. *1/f Noise Sources*. IEEE Transactions on Electron Devices 41. 1926-1935
- [Hugu88] Huguenard JR, Hamill EP, Prince DA. 1988. *Developmental Changes in Na⁺ Conductances in Rat Neocortical Neurons: Appearance of a Slowly Inactivating Component*. Journal of Neurophysiology 59. 778-795
- [Iwa00] Iwanaga Y. 2000. *Cell-substrate distance measurement in correlation with distribution of adhesion molecules by fluorescence microscopy*. Dissertation, TU München
- [Iwa01] Iwanaga Y, Braun D, Fromherz P. 2001. *No correlation of focal contacts and close adhesion by comparing GFP-vinculin and fluorescence interference of DiI*. European Biophysical Journal 30. 17-26
- [Jahn99] Jahnsen H, Kristensen BW, Thiébaud P, Noraberg J, Jakobsen B, Bove M, Martinoia S, Koudelka-Hep M, Grattarola M, Zimmer J. 1999. *Coupling of Organotypic Brain Slice Cultures to Silicon-Based Arrays of Electrodes*. METHODS: A Companion to Methods in Enzymology 18, 160-172
- [Jang89] Jang SL, Bosman G. 1989. *Low field investigation of the gold donor level in silicon by noise and resistance measurements*. Journal of Applied Physics 65. 201-204

- [Jaya89] Jayaraman R, Sodini CG. 1989. *1/f noise technique to extract the oxide trap density near the conduction band edge of silicon*. IEEE Transactions on Electron Devices 36. 1773-1782
- [Jeng95] Jeng MJ, Lin HS, Hwu JG. 1995. *Rapid Thermal Post-Metallization Annealing in Thin Gate Oxides*. Japanese Journal of Applied Physics 34. 6008-6016
- [John28] Johnson JB. 1928. *Thermal Agitation of Electricity in Conductors*. Physical Review 32. 97-109
- [Kami96] Kamioka H, Maeda E, Jimbo Y, Robinson HPC, Kawana A. 1996. *Spontaneous periodic synchronized bursting during formation of mature patterns of connections in cortical cultures*. Neuroscience Letters 206. 109-112
- [Kand00] Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. 2000. *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill
- [Katz96] Katz LC, Shatz CJ. 1996. *Synaptic Activity and the Construction of Cortical Circuits*. Science 274. 1133-1138
- [Kern70] Kern W, Puotinen DA. 1970. *Cleaning solutions based on hydrogen peroxide for use in silicon semiconductor technology*. RCA Review 31. 187-206
- [Kirt89] Kirtton MJ, Uren MJ. 1989. *Noise in solid-state microstructures: A new perspective on individual defects, interface states and low-frequency (1/f) noise*. Advances in Physics 38. 367-468
- [Kooi76] Kooi E, van Lierop JG, Appels JA. 1976. *Formation of Silicon Nitride at a Si-SiO₂ Interface during Local Oxidation of Silicon and during Heat-Treatment of Oxidized Silicon in NH₃ Gas*. Journal of the Electrochemical Society 123. 1117-1120
- [Krau00] Krause M, Ingebrandt S, Richter D, Denyer M, Scholl M, Sprössler C, A. Offenhäusser A. 2000. *Extended gate electrode arrays for extracellular signal recordings*. Sensors and Actuators B 70. 101-107
- [Li94] Li X, Barros C, Vandamme EP, Vandamme LKJ. 1994. *Parameter extraction and 1/f noise in surface and a bulk-type, p-channel LDD MOSFET*. Solid-State Electronics 37. 1853-1862
- [Lili30] Lilienfeld JE. 1930. *Method and Apparatus for controlling electrical currents*. US-Patent US01745175
- [Loeb95] Loeb GE, Peck RA, Martyniuk J. 1995. *Toward the ultimate metal microelectrode*. Journal of Neuroscience Methods 63. 175-183
- [Loui73] Louisell WH. 1973. *Quantum Statistical Properties of Radiation*. New York: John Wiley & Sons
- [Lu95] Lu WS, Hwu JW. 1995. *Preparation of fluorinated gate oxides by liquid phase deposition following rapid thermal oxidation*. Applied Physics Letters 66. 3322-3324
- [Luky02] Lukyanchikov NB, Petrichuk MV, Garbar NP, Riley LS, Hall S. 2002. *A study of noise in surface and buried channel SiGe MOSFETs with gate oxide grown by low temperature plasma anodization*. Solid-State Electronics 46. 2053-2061
- [Lund96] Lund MW, Decker KW, Perkins RT, Phillips JD. 1996. *Low noise JFETs for room temperature x-ray detectors*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 380. 318-322

- [Ma91] Ma TP. 1992. *Metal-oxide-semiconductor gate oxide reliability and the role of fluorine*. Journal of Vacuum Science and Technology A 10. 705-712
- [Manf98] Manfredi PF, Mandelli E, Re V, Speziali V. 1998. *Noise behaviour of DMILL JFETs*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 409. 332-335
- [Maru99] Maruizumi T, Ushio J, Miyao M. 1999. *Molecular orbital theory examination into improved gate oxide integrity through the incorporation of nitrogen and fluorine*. Journal of Non-Crystalline Solids 246. 73-82
- [Mass99] Masson P, Morfouli P, Autran JL, Brini J, Balland B, Vogel EM, Wortman JJ. 1999. *Electrical properties of oxynitride thin films using noise and charge pumping measurements*. Journal of Non-Crystalline Solids 245. 54-58
- [Mert99] Mertens PW, Bearda T, Houssa M, Loewenstein LM, Cornelissen I, De Gendt S, Kenis K, Teerlinck I, Vos R, Meuris M, Heyns MM. 1999. *Advanced cleaning for the growth of ultrathin gate oxide*. Microelectronic Engineering 48. 199-206
- [Migl95] Migliore M, Cook E, Jaffe DB, Turner DA, Johnston D. 1995. *Computer simulations of morphologically reconstructed CA3 hippocampal neurons*. Journal of Neurophysiology 73. 1157-1168
- [Morf96] Morfouli P, Ghibaudo G, Ouisse T, Vogel E, Hill W, Misra V, McLarty P, Wortmann JJ. 1996. *Low-Frequency Noise Characterization of n- and p-MOSFETs with Ultrathin Oxynitride Gate Films*. IEEE Electron Device Letters 17. 395-397
- [Müll90] Müller R. 1990. *Rauschen*. Berlin: Springer-Verlag
- [Nam04] Nam Y, Chang JC, Wheeler BC, Brewer GJ. 2004. *Gold-Coated Microelectrode Array With Thiol Linked Self-Assembled Monolayers for Engineering Neuronal Cultures*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 51. 158-165
- [Nehe76] Neher E, Sakmann B. 1976. *Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres*. Nature 260. 799-802
- [Nemi97] Nemirovsky A, Ron A. 1997. *A revised model for the carrier trapping-detrapping 1/f noise*. Solid-State Electronics 41. 1811-1818
- [Nemi01] Nemirovsky Y, Brouk I, Jakobson CG. 2001. *1/f Noise in CMOS Transistors for Analog Applications*. IEEE Transactions on Electron Devices 48. 921-927
- [Ner1889] Nernst WH. 1889. *Die elektromotorische Wirksamkeit der Ionen*. Zeitschrift für Physikalische Chemie 4. 129-181
- [Nich01] Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG, Fuchs PA. 2001. *From Neuron to Brain*. Sunderland: Sinauer Associates Inc
- [Nish88] Nishioka Y, Da Silva EF, Wang Y, Ma T. 1988. *Dramatic Improvement of Hot-Electron-Induced Interface Degradation in MOS Structures Containing F or Cl in SiO₂*. IEEE Electron Device Letters 9. 38-40
- [Nyqu28] Nyquist H. 1928. *Thermal Agitation of Electric Charge in Conductors*. Physical Review 32. 110-113
- [Omic00] Omichi C, Lee MH, Ohara T, Naik AM, Wang NC, Karagueuzian HS, Chen PS. 2000. *Comparing cardiac action potentials recorded with metal and glass microelec-*

- trodes*. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology 279. H3113-H3117
- [Panc98] Pancrazio JJ, Bey PP, Cuttino DS, Kusel JK, Borkholder DA, Shaffer KM, Kovacs GTA, Stenger DA. 1998. *Portable cell-based biosensor system for toxin detection*. Sensors and Actuators B 53. 179-185
- [Panc01] Pancrazio JJ, Keefer EW, Ma W, Stenger DA, Gross GW. 2001. *Neurophysiologic Effects of Chemical Agent Hydrolysis Products on Cortical Neurons In Vitro*. NeuroToxicology 22. 393-400
- [Panc03] Pancrazio JJ, Gray SA, Shubin YS, Kulagina N, Cuttino DS, Shaffer KM, Eisemann K, Curran A, Zim B, Gross GW, O'Shaughnessy TJ. 2003. *A portable microelectrode array recording system incorporating cultured neuronal networks for neurotoxin detection*. Biosensors and Bioelectronics 18. 1339-1347
- [Pier96] Pierret RF. 1996. *Semiconductor Device Fundamentals*. Reading: Addison-Wesley Publishing Company
- [Pine80] Pine J. 1980. *Recording Action Potentials from Cultured Neurons with Extracellular Microcircuit Electrodes*. Journal of Neuroscience Methods 2. 19-31
- [Pott01] Potter SM, DeMarse TB. 2001. *A new approach to neural cell culture for long-term studies*. Journal of Neuroscience Methods 110 17-24
- [Poya00] Poyai A, Simoen E, Claeys C, Czerwinski A. 2000. *Silicon substrate effects on the current-voltage characteristics of advanced p-n junction diodes*. Materials Science and Engineering B73. 191-196
- [Priv99] Privitera V, Napolitani E, Priolo F, Moffat S, La Magna A, Mannino G, Carnera A, Picariello A. 1999. *Atomic transport properties and electrical activation of ultra-low energy implanted boron in crystalline silicon*. Materials Science in Semiconductor Processing 2. 35-44
- [Rei00] Reichert H. 2000. *Neurobiologie*. Stuttgart: Thieme-Verlag
- [Rold01] Da Rold M, Simoen E, Mertens S, Schaekers M, Badenes G, Decoutere S. 2001. *Impact of gate oxide nitridation process on 1/f noise in 0.18 μm CMOS*. Microelectronics Reliability 41. 1933-1938
- [Schä98] Schätzthauer R, Fromherz P. *Neuron-silicon junction with voltage-gated ionic currents*. European Journal of Neuroscience 10. 1956-1962
- [Schu98] Schulz M. 1998. *Electrical Characterization of the SiO₂-Si System*. Microelectronic Engineering 40. 113-130
- [Scof94] Scofield JH, Borland N, Fleetwood DM. 1994. *Reconciliation of Different Gate-Voltage Dependencies of 1/f Noise in n-MOS and p-MOS Transistors*. IEEE Transactions on Electron Devices 41. 1946-1952
- [Selb80] Selberherr S, Schütz A, Pötzl HW. 1980. *MINIMOS - A Two-Dimensional MOS Transistor Analyzer*. IEEE Transactions on Electron Devices ED-27. 1540-1550
- [Selb84] Selberherr S. 1984. *Analysis and Simulation of Semiconductor Devices*. Wien: Springer
- [Shep98] Shepherd GM. 1998. *The Synaptic Organization of the Brain*. New York: Oxford University Press

- [Simo99] Simoen E, Claeys C. 1999. *On the flicker noise in submicron silicon MOSFETs*. Solid-State Electronics 43. 865-882
- [Sofi95] Sofield CJ, Stoneham AM. 1995. *Oxidation of silicon: the VLSI gate dielectric?*. Semiconductor Science and Technology 10. 215-244
- [Strau01] Straub B, Meyer E, Fromherz P. 2001. *Recombinant maxi-K channels on transistor, a prototype of iono-electronic interfacing*. Nature Biotechnology 19. 121-124
- [Sze81] Sze SM. 1981. *Physics of Semiconductor Devices*. New York: John Wiley & Sons
- [Tate02] Tateno T, Kawana A, Jimbo Y. 2002. *Analytical characterization of spontaneous firing in networks of developing rat cultured cortical neurons*. Physical Review E 65. 051924 (16 Seiten)
- [Tol89] van der Tol MJ, Chamberlain SG. 1989. *Potential and Electron Distribution Model for the Buried-Channel MOSFET*. IEEE Transactions on Electron Devices 36. 670-689
- [Tol91] van der Tol MJ, Chamberlain SG. 1991. *Buried-Channel MOSFET Model for SPICE*. IEEE Transactions on Computer-Aided Design 10. 1015-1035
- [Trau91] Traub RD, Wong RKS, Miles R, Michelson H. 1991. *A Model of a CA3 Hippocampal Pyramidal Neuron Incorporating Voltage-Clamp Data on Intrinsic Conductances*. Journal of Neurophysiology 66. 635-650
- [Tsiv03] Tsividis Y. 2003. *Operation and Modeling of the MOS Transistor*. New York: Oxford University Press
- [Vand97] Vandamme LKJ, Vandamme EP, Dobbelsteen JJ. 1997. *Impact of silicon substrate, iron contamination and perimeter on saturation current and noise in n^+p diodes*. Solid-State Electronics 41. 901-908
- [Vand98] Vandamme LKJ, Sodini D, Gingl Z. 1998. *On the anomalous behavior of the relative amplitude of RTS noise*. Solid-State Electronics 42. 901-905
- [Vass98] Vassanelli S, Fromherz P. 1998. *Transistor-records of excitable neurons from rat brain*. Applied Physics A 66. 459-463
- [Vill98] Villa S, De Geronimo G, Pacelli A, Lacaita AL, Longoni A. 1998. *Application of $1/f$ noise measurements to the characterization of near-interface oxide traps in ULSI n -MOSFETs*. Microelectronics Reliability 38. 1919-1923
- [Voel05] Voelker M, Fromherz P. 2005. *Signal Transmission from Individual Mammalian Nerve Cell to Field-Effect Transistor*. small 1. 206-210
- [Voss76] Voss RF, Clarke J. 1976. *Flicker ($1/f$) noise: Equilibrium temperature and resistance fluctuations*. Physical Review B 13. 556-573
- [Wage02] Wagenaar DA, Potter SM. 2002. *Real-time multi-channel stimulus artifact suppression by local curve fitting*. Journal of Neuroscience Methods 120. 113-120
- [Warn99] Warner RM, Grung BL. 1999. *MOSFET - Theory and Design*. New York: Oxford University Press
- [Wata85] Watanabe T. 1985. *Low-Noise Operation in Buried-Channel MOSFETs*. IEEE Electron Device Letters EDL-6. 317-319
- [Weis97] Weis R, Fromherz P. 1997. *Frequency dependent signal transfer in neuron transistors*. Physical Review E 55. 877-889

- [Whor57] McWhorter AL. 1957. *1/f Noise and Germanium Surface Properties*. In: Kingston RH (editor). *Semiconductor Surface Physics*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press
- [Wolt98] Wolters DR, Zegers-van Duijnhoven ATA. 1998. *Variation of the exponent of flicker noise in MOSFETs*. *Solid-State Electronics* 42. 803-808
- [Ziel88] van der Ziel A. 1988. *Unified Presentation of 1/f Noise in Electronic Devices: Fundamental 1/f Noise Sources*. *Proceedings of the IEEE* 76. 233-258

Danksagung

Ich danke

Prof. Dr. Peter Fromherz für die klare Themenstellung, die Möglichkeit zur freien und eigenständigen Bearbeitung und seine Politik der offenen Tür,

Helge Vogl für seinen unermüdlichen Einsatz, den Reinraum stets in einem voll funktionsfähigen Zustand zu halten und schnelle Hilfe bei allen apparativen Problemen,

Doris Eckerlein für die zuverlässige Präparation der Nervenzellen

und allen Mitgliedern der Abteilung Membran- und Neurophysik für eine entspannte Arbeitsatmosphäre.