

# OPTIKAI BIOÉRZÉKELÉS

Kozma Péter

PhD, tudományos munkatárs  
kozma@mfa.kfki.hu

Janosov Milán

kutató diák

Petrik Péter

PhD, tudományos főmunkatárs, laborvezető

MTA Energiatudományi Kutatóközpont Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet

## Történeti háttér

Leland C. Clark és Champ Lyons 1962-ben megalkották az első bioérzékelőt, az ún. enzimelektrodát, amellyel koszorúérműtétek során folyamatosan mérni tudták a páciensek véroxigén-szintjét (Clark – Lyons, 1962). Munkájukkal szemléltették az ilyen és hasonló eszközök fejlesztésében rejlő hatalmas orvostudományi és biotechnológiai lehetőségeket, s útjára indítottak egy azóta is töretlenül fejlődő kutatási területet, a *bioszenzorikát*. Bár az elmúlt ötven év során számos új és egyre jobb bioérzékelő-összeállítást, prototípust és terméket mutattak be, egyre nő az igény az érzékelők árának és méretének csökkentésére, az érzékenységük növelésére, jobb kimutatósi határok elérésére, jobb specifitásra és nagyobb stabilitásra, újabb és még komolyabb kihívásokat támasztva ezzel a jelen és jövő kutatói és mérnökei számára.

A közismert és széles körben elterjedt, kis-méretű, gyors, olcsó, könnyen használható és megbízható vércukorszintmérők számos cukorbetegségben szenvedő páciens életét könnyítik meg évtizedek óta. A sokrétű orvosi biológiai alkalmazásokon (például a terhesség-, bakteriális fertőzés-, koleszterin- vagy troponin T gyorsteszteken) túl a bioszenzorokat gyakran használják az igazságügy területén (például alkohol-, drog- és doppingtesztek elvégzésére), valamint az iparban is (például a gyógyszergyártásban, vagy víz- és ételminőség ellenőrzésére). Annak ellenére, hogy az orvosi biológiai kutatások már bizonyították a többparaméteres vizsgálatok előnyeit, a modern bioérzékelők jellemzően csak egyetlen, esetleg néhány paraméter együttes kvalitatív érzékelésére képesek. Több paraméter egyidejű, helyszíni és kvantitatív detektálása ma még nehezen kivitelezhető.

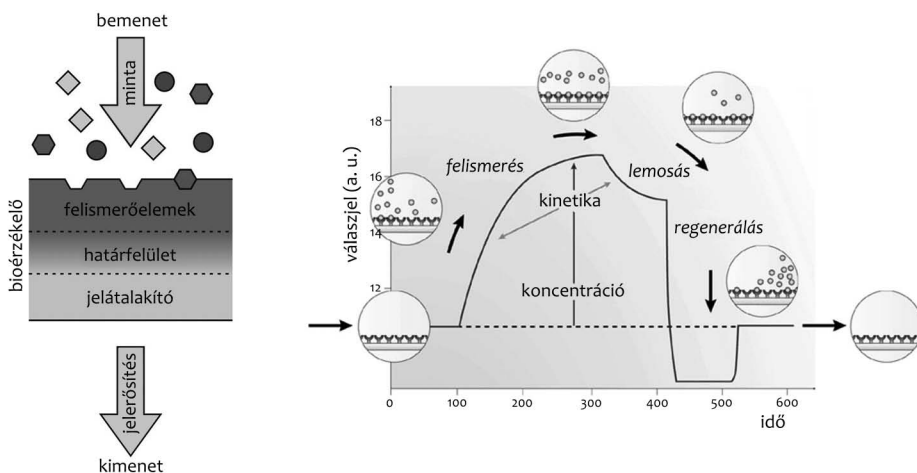
Jelenleg a legérzékenyebb bioérzékelők fluoreszcens, mágneses vagy radioaktív molekulajelölésen alapuló technikák. Segítségükkel – a jelölő jelét követve – akár egyetlen molekula útja is követhető a vizsgált térrészben. E módszerek széles körben elterjedtek, s nagyon népszerűek a biofizikai és biokémiai kutatásokban. Elvitathatatlan előnyeik mellett ezeknek ugyanakkor a jelölésmentes eljárásokkal szemben számos hátrányuk is van. A kémiai jelölés folyamata drága és költséges, idő- és laboratóriumigényes. Továbbá a csatolt jelölők hatással lehetnek a molekulák

tulajdonságaira, így módosíthatják a mérési eredményeket. Következésképpen, a jelölésmentes eljárások fontos alternatívát jelentenek a jelöléses technikák mellett, hiszen ezek, bár jelenlegi érzékenységük szerényebb, ugyanúgy specifikus és gyors méréseket tesznek lehetővé a fenti hátrányoktól mentesen.

A jelölésmentes bioszenzorikai rendszerek érzékelési mechanizmusának alapját a célmolekula és a felismerőelem között létrejövő specifikus, molekuláris szinten lezajló reakció képezi, ugyanúgy, mint a jelöléses technikák esetén. Azonban a jelölő jelének követése helyett kihasználják, hogy a felismerés (azaz a célmolekula megkötése) valamilyen fizikai-kémiai változást hoz létre a rendszerben, amely azután egy alkalmas jelátalakító egység segítségével detektálható és mérhető (*1. ábra*). Más szavakkal, a célmolekulákat is tartalmazó biológiai minta (oldat vagy gáz) a felismerőelemekkel borított bioszenzor érzékelőfelületét éri, ahol a felismerőelemek feladata a keresett célmolekulák kizárólagos és hatékony megkötése. A felismerőelemeket egy korábbi

cikkünkben mutattuk be részletesen (Janosov – Kozma, 2014). A bekötődés fizikai, illetve kémiai változásokat okoz az érzékelőfelületen, amelyeket a jelátalakító egység erősít fel, s alakítja át például elektromosan feldolgozható jellé. Összegezve, a bioérzékelők feladata valamilyen célmolekula specifikus kimutatása a vizsgált környezetben (mintában).

Az imént bemutatott gondolatmenetet követve a bioszenzorikai mérések általános elve a következő: a bioérzékelő válaszjelét az érzékelőréteg mintabevitel előtt mért alapállapotához viszonyítjuk, azaz első lépésben rögzítjük az ún. *alaplíneát*. Ezt követően a minta rendszerbe juttatásával megkezdődik a célmolekula felismerése. Az egyre növekedő, exponenciális jelleggel telítődő jel a felismerés kinetikájára és a célmolekulák koncentrációjára jellemző. A következő fázis az ún. lemosás, amelynek során eltávolítják a szenzor felületéről (és a rendszerből) a meg nem kötött molekulákat, hogy megkapják a bioérzékelési folyamat során létrejött molekula-komplexek (felismerőelem – célmolekula



*1. ábra* • A bioérzékelők működésének elvi vázlata (balra) (Janosov – Kozma, 2014) és a bioszenzorikai mérések általános folyamata (jobbra) (Cooper, 2002)

párok) valódi mérési jelét. Ezt a jelet a mérés elején rögzített alapvonalhoz viszonyítják. A komplexek környezetét jellemző tulajdonságok (például: pH-érték, hőmérséklet) célzott megváltozásával a lemosás után lehetséges a felület regenerálása, amelynek eredményeképpen a szenzorfelület visszakерül eredeti állapotába. A folyamat sematikus vázlatát az 1. ábra jobb oldala mutatja be.

A felismerőelemekhez fejlesztett jelátalakítók számos típusa lelhető fel a tudományos és ismeretterjesztő irodalomban és a fejlesztő cégek kínálatában. Ezek többnyire tömeg-, hőmennyiség-, elektrokémiai vagy optikai változások kimutatásán alapuló mérési eljárások, amelyek közül az optikai módszerek jóval keresettebbek társaiknál. Ennek fő oka, hogy ezek az imént felsoroltak előnyeiket költséghatékony módon egyesítik: a célmolekula bekötődési eseményeit kis teljesítményű elektromágneses mező segítségével roncsolás- és egyéb mellékhatásmentesen, azonnal és nagy mintavételezési frekvencia mellett detektálják. A felületegységre jutó érzékenységük kiemelkedően jó, valamint könnyen tömbbe rendezhetőek, így lehetőséget nyitnak nagyszámú párhuzamos mérés elvégzésére is. Az érzékelőfelületeik kialakításának technológiaigénye – a versenytársakhoz képest – viszonylag alacsony. Továbbá az eszközök méretének gyors csökkenésével, kedvezőbb mennyiségű minta és reagens felhasználásával és a gyors mérésekkel gyakran alkalmasak akár páciensközeli vizsgálatok hatékony elvégzésére is.

### *Optikai bioérzékelők és működésük*

Az optikai jelátalakítók működésének alapja, hogy a célmolekulák bekötődésükkel kiszorítják a jelátalakító felületén elhelyezett felismerőelemeket körülvevő eltérő törésmutatójú közeg (általában valamilyen oldat) moleku-

lát, így e fizikai mennyiségek átlagos értékét megváltoztatják a felületközeli rétegben. A törésmutató és az azzal kapcsolatban álló fizikai mennyiségek (a haladó elektromágneses mező fázissebessége és hullámhossza, a rendszeren áthaladó fény intenzitása, polarizációs állapota stb.) a megkötött célmolekulák mennyiségével arányosan változik. Az optikai jelátalakítók e különbséget formálják mérhető jellé. Számos különféle konstrukciójú érzékelő látott már napvilágot, azonban a következőkben terjedelmi korlátok miatt csupán a legismertebb és legsikeresebb optikai jelátalakítók rövid bemutatására szorítkozunk.

### *Hullámvezetés*

Kísérleti úton *Jean-Daniel Colladon* mutatta ki elsőként 1842-ben, hogy a fény határfelülethez érve akár teljes visszaverődést is szenvedhet. Abban az esetben ugyanis, ha egy – a fény számára átjárható – közeget egy nála kisebb törésmutatójúval határolunk, a nagyobb optikai sűrűségű közeg felől a határfelülethez az ún. kritikus beesési szög alatt érkező fénysugár teljes mértékben visszaverődik. (A kritikus beesési szög a Descartes–Snellius-törvény alapján meghatározható ún. *határszög*.) *Colladon*, majd *John Tyndhall* kísérletükkel megalapozták a hullámvezető-optika későbbi dinamikus fejlődését, hiszen amennyiben az ilyen rendszerek geometriáját és optikai tulajdonságait jól választjuk meg, a fénysugár csapdába ejthető és kiváló hatásfokkal vezethető. Mára ez a felfedezés számos területet, köztük a távközlés, a különböző mérés- és érzékeléstechnikák, valamint az egyéb integrált optikai módszerek világát is forradalmasította.

Az optikai hullámvezető legegyszerűbben kivitelezhető, mérés-technikai szempontokból kiváló, valamint matematikailag a legkönnyebben tárgyalható elrendezése az ún. sík

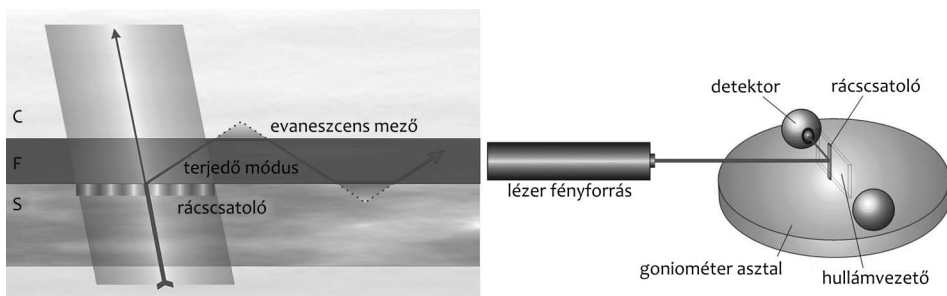
dielektromos hullámvezető (2. ábra). Itt egy hordozó- (*substrate* – *S*) és egy fedőréteg (*cover* – *C*) között található vékony, magas törésmutatójú dielektrikumréteg (*film* – *F*) tölti be a hullámvezető szerepét. A filmrétegbe csatolt, s bennük terjedő ún. módusok (megfelelő fizikai paraméterekkel jellemezhető fénynyalábok) egy exponenciálisan lecsengő elektromágneses teret, ún. evanescens mezőt építenek fel a határfelület néhány száz nanométeres környezetében (2. ábra). Az evanescens mező kölcsönhat a hullámvezető film környezetével, így például a felületére rögzített felismerőelemekkel (illetve később a felismerőelem-célmolekula komplexekkel) is. Mivel e mező intenzitása a hullámvezetőtől távolodva exponenciálisan csökken, az ilyen jelátalakítók csakis a felület közvetlen környezetének változásait detektálják (Kozma et al., 2014a).

A hullámvezetésen alapuló első, széles körben elterjedt bioérzékelő bemutatása (Tiefenthaler – Lukosz, 1984) óta már számos más összeállítás is bizonyította, hogy a sík dielektrikum hullámvezetők kiválóan alkalmasak szenzorikai feladatok ellátására. Ezek közül az egyik legismertebb eljárás, amely hatékonyan használja ki a hullámvezetők kivételes felületérzékenységét, az optikai hullámvezető

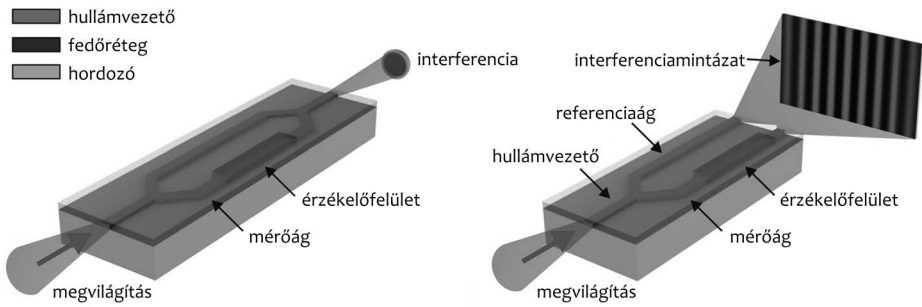
fénymódus spektroszkópia (*optical waveguide lightmode spectroscopy* – OWLS). Elrendezése a következő: egy sík hullámvezető struktúrárt rendkívül finoman forgatható goniométerasztalra helyeznek, majd egy lézergyőforrás fényét egy polarizációforgatón keresztül a hullámvezetőn található optikai rácstra irányítják. A hullámvezető két végére egy-egy fotodiódát illesztnek, s ezekkel mérik a beesési szög függvényében a fényintenzitást (2. ábra, jobb oldali kép). Azon beesési szög mellett, amely esetén a fény képes a hullámvezetőbe csatolódnival, azaz módus indul, intenzitáscsúcsot mérünk a detektorokkal. Ez a pozíció azonban a beeső fény hullámhosszán és a rács periódusán túl függ a rétegek opto-geometriai paramétereitől, azaz a rendszer effektív törésmutatójától is. Amennyiben a fedő, film és hordozó közegek optikai sűrűsége állandónak tekinthető, a felületen fejlődő vékonyrétegben végbemenő változás a móduscúcsok pozíciójának folyamatos mérésével követhető.

### Interferométerek

Thomas Young 1804-ben publikálta a híres kétréses fényinterferencia-kísérletét, amely meghatározó szerepet töltött be a fény hullámtermészetének elfogadásában, továbbá, a



2. ábra • Az optikai rács segítségével a hullámvezető rétegbe csatolt módus evanescens mezeje kölcsönhat a hullámvezető környezetével (balra); az optikai hullámvezető fénymódus spektroszkóp elvi felépítése (jobbra) (Nagy et al., 2006)



3. ábra • Integrált Mach–Zehnder típusú (balra) és Young-féle interferométer (jobbra) sematikus szerkezeti vázlata (Kozma et al., 2014a)

klasszikus optikától a modern kvantumfizikáig számos tudományterületet inspirált, és segítette a környező világ mélyebb megértésében. Kísérletében bemutatta, hogy egy pontforrás fénye egymáshoz közeli két résen áthaladva interferenciámintázatot hoz létre. Kilencven évvel később, egy másik jelentős kísérlet két egymástól függetlenül tevékenykedő tudós nevéhez fűződik. *Ludwig Mach* (1892-ben) és *Ludwig Zehnder* (1891-ben) megmutatták, hogy egy kollimált fénynyaláb alkalmazható törésmutató-mérésre. Tekintve, hogy mind a Young-féle, mind pedig a Mach-Zehnder típusú interferométer a fény hullámtermészetét használja ki, működésük is hasonló. A modern interferométerekben a koherens és monokromatikus forrás polarizált fényét általában két nyalábra osztják, amelyek egyike a mintával lép kölcsönhatásba, míg a másik a referencia szerepét tölti be. A két nyaláb két egymástól független útvonalon jut el a detektorig, ahol azokat interferáltatva a két nyaláb – mérő- és referenciaágak – fáziskülönbségéről kaphatunk információt.

A Mach- és Zehnder-féle elvet követő interferométerek működésének alapja, hogy a mérőágukban haladó fénynyaláb a kívánt biológiai oldattal, azaz a mintával kölcsönhatásba lép, miközben a referenciaágban terje-

dőhöz képest fáziseltolódást szenved. A két nyalábot újraegyesítve a fáziskülönbségüknek megfelelő interferenciaintenzitást mérjük ( $I \sim \cos(\Delta\Phi)$ ). Amennyiben a minta optikai tulajdonságai megváltoznak, a detektált interferenciaintenzitás is ennek megfelelően módosul. A Young-interferométerek esetén csupán annyi a különbség, hogy a két nyalábot nem egyesítik újra, hanem azokat (miután a mérőág kölcsönhatott a mintával) két szomszédos, egymáshoz közel található pontból (másodlagos pontforrásból) gömbhullámokat indítva egy képérzékelő felületén interferenciámintázatot hoznak létre. A szenzorfelületen végbemenő változások a mérőágban terjedő nyaláb fázisát, így az interferenciámintázat intenzitásának minimum- és maximumhelyeit eltolják, amelynek mértékéből következtethetünk a vizsgált folyamat biofizikai tulajdonságaira. Mind a Mach-Zehnder, mind a Young típusú modern jelátalakítókat többnyire hullámvezetőkbe integrálják (3. ábra). Ez esetben a fenti leírás a szabadon terjedő nyalábok helyett hullámvezetett módusokra lesz érvényes.

#### *Ellipszometria*

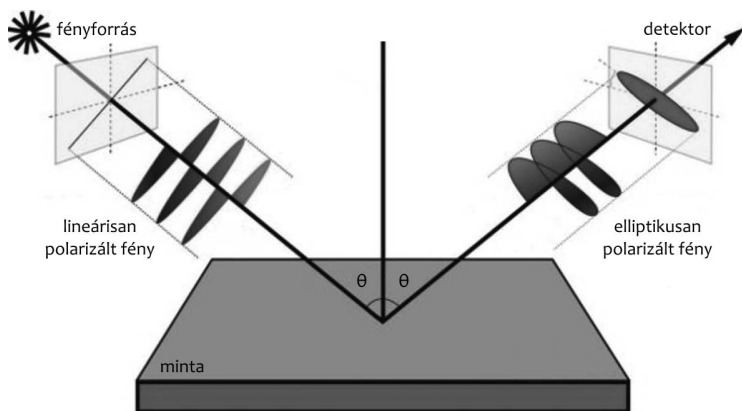
*Paul Karl Ludwig Drude* már 1889-ben lefektette az *ellipszometria* elméleti alapjait (Drude,

1889), azonban a módszer csak a számítástechnika fejlődésével tudott elterjedni, mivel a mérések kiértékelése nagy számítási kapacitást igényel. Az eljárás kihasználja, hogy a fény polarizációs állapota a határfelületen történő törés vagy visszaverődés következtében megváltozik. Ellipszometriáról akkor beszélünk, ha a beesési síkkal párhuzamosan polarizált fény visszaverődését hasonlítjuk a beesési síkra merőlegesen polarizált fény reflexiójához. A fentiekben tárgyalt bioérzékelők szemszögéből nézve az ellipszometria olyan interferometriának is tekinthető, ahol a referencianyalábunk a beesési síkra merőleges polarizációjú fény. A legtöbb megoldás sajátja, hogy a vizsgált fénynyaláb polarizációs állapotát modulálja (például egy polarizátor a beeső fénysugár tengelye mentén történő forgatásával), és a reflektált intenzitást méri a moduláció függvényében. Ily módon az egymásra merőleges polarizációjú reflexióknak nem csupán az amplitúdója, de a fázisa is összevethető lesz. Következésképpen az interferométerekhez hasonlóan a vizsgált fény hullámhosszánál jóval vékonyabb, szubnanométeres vékonyrétegvastagság-érzékenység érhető el.

A spektroszkópiai ellipszométer két állítható dőlésszögű, azonos síkban fekvő optikai karból, egy finoman pozicionálható optikai asztalból, valamint vezérlő és feldolgozó elektronikai elemekből épül fel. Az egyik optikai kar a fényforrást és a polarizátort, a másik az analízátort és a detektort foglalja magában. A fényforrás fénye a forgó polarizátoron áthaladva az aktuális polarizátorállásnak megfelelő síkban lineárisan polarizálttá válik. Ezután a mintára vetődik, ahol a fény-anyag kölcsönhatás következtében polarizációs állapota megváltozik (általában elliptikusan polarizálttá válik). A mintáról a nyaláb az analízátorba jut, ahol az ezen áthaladni képes fényhányad bejut a detektorba. A mérés eredménye a hullámhossz és az analízátor szögének függvényében mért intenzitás. Az érzékenység növelése érdekében egyre gyakrabban alkalmaznak a hullámvezető-spektroszkópiához hasonlóan hordozó felől mérő ellipszometriai elrendezéseket is, kombinálva a következő fejezetben bemutatott plazmonrezonanciával.

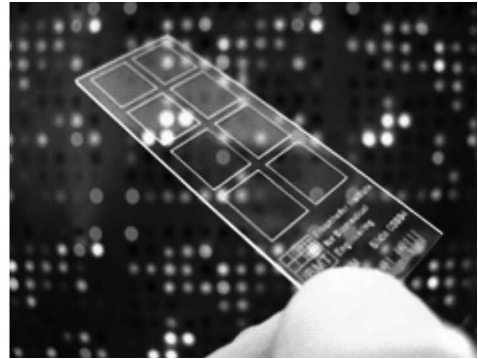
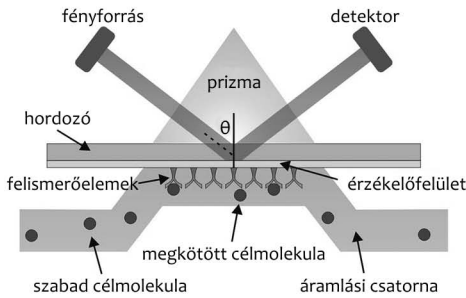
### Plazmonika

A tudományos cikkekben szereplő hivatkozásokat és az eladási statisztikákat tekintve



4. ábra • Spektroszkópiai ellipszométer működési elvének egyszerűsített bemutatása (URL1)





5. ábra • A felületi plazmonrezonancián alapuló spektroszkóp elvi felépítése (balra) (Janosov – Kozma, 2014a). Jobbra egy 2×4 mikrotömböt tartalmazó hordozó és egy mérési eredmény részlete látható (a háttérben, hamisszínes ábrázolásban). (A kép a Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie – Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse [IZI-BB] tulajdona.)

egyaránt minden idők legsikeresebb optikai jelátalakítói a felületi plazmonrezonanciát (*surface plasmon resonance* – SPR) kihasználó spektroszkópiai berendezések. E műszerek működési elve az, hogy egy vékony aranyréteg felületéről teljes visszaverődést szenvedő lézervény evaneszcens mezeje felületi *plazmonokat* (kollektív rezgésbe hozott szabad elektronokat) gerjeszthet a fémréteg felületén. Az SPR-technológia alkalmazása esetén a fémfelületről reflektálódó fény intenzitásának szögfüggését mérik (Homola et al., 1999).

Az ún. Kretschmann-elrendezésben egy üvegprizmához törésmutató-illesztő folyadékkal olyan üveghordozót rögzítenek, amelynek túlsó felületére előzőleg arany vékonyréteget választottak le. A bioérzékelés az aranyréteg felületén megy végbe (5. ábra). A beesési síkkal párhuzamosan polarizált fény intenzitása a fémrétegről visszaverődve egy adott, a felületi plazmonokat gerjesztő szögnél jelentősen lecsökken, amiből meghatározható a vizsgált vékonyréteg optikai tulajdonsága. E fizikai paraméter megváltozása kapcsolatba hozható a bekötődő célmolekulák mennyiségével.

### Mikrotömbolvasók

Már az első bemutatásuk óta széles körben alkalmaznak mikrotömböket (microarrays), ha több mérendő mennyiség együttes detektálására van szükség. Ennek oka, hogy egyszerű és költségghatékony módon alkalmazzák a nano-biotechnológia nyújtotta előnyöket. Több száz vagy több ezer biológiailag fontos anyagot, például különféle felismerőelemeket cseppentenek (és rögzítenek kémiai) rács elrendezésben egy hordozó felületére. A cseppek térfogata néhány nanoliter vagy kevesebb, s a hordozón felvett átmérőjük tipikusan 10–500 mikrométer. A hordozót ezek után kezelik a mintával. Jelölésmentes mikrotömbök esetén a chip egy mosási lépést követően azonnal vizsgálható. Jelöléses kioldás esetén egy további előkészítési lépést szükséges beiktatni, amelynek során a megkötött célmolekulákat például fluoreszcens molekulákkal megjelölik.

Számos említésre méltó optikai mikrotömbolvasó látott már napvilágot, amelyek közül a legismertebbek a konfokális mikro-

szkópelvén működő fluoreszcenciaszkennerek és a fluoreszcens-mikroszkópok. Az előző alfejezetekben bemutatott példák közül is több eljárás alkalmas mikrotömbök kiolvasására. Említhetjük például a képalkotó felületi plazmon spektroszkópokat vagy a képalkotó spektroszkópiai ellipszometereket. E készülékek a mikrotömb teljes felületét időben folyamatosan vizsgálva pontos információt adnak a célmolekulák bekötődéséről, így több száz vagy akár több ezer felismerőelem - célmolekula reakció párhuzamos kinetikai elemzésekre is lehetőséget nyújtanak. Az utóbbi években számos hordozható, költséghatékony mikrotömbolvasót is bemutatottak, amelyek bár érzékenységben még elmaradnak, ígéretesnek bizonyultak helyi diagnosztikai alkalmazásokra (Kozma et al., 2014b).

### Kitekintés

Clarknak és Lyonsnak, valamint az elmúlt több mint ötven év során nyomdokaikba lépő számtalan kutatónak köszönhető, hogy a fentiekben bemutatott bioérzékelők mára már széles körben elterjedtek, s a modern kutatások alapvető eszközeivé váltak. A terület dinamikus fejlődését, térhódítását, valamint a már megjelent kisméretű, hordozható eszközöket látva könnyen elképzelhető, hogy ugyanúgy, ahogy ma a mobiltelefonok, a jövőben ezek is mindennapjaink szerves részei lesznek. Ehhez azonban még hosszú út vezet, hiszen nem elegendő csupán a készülékek árát csökkenteni. Az eszközök érzékenységét, a mérések megbízhatóságát is jelentősen javítani kell, továbbá ezeket olyan kis méretben

kell megvalósítani, hogy azok nem invazív módon legyenek képesek folyamatos detektálásra a lehető legkevesebb minta felhasználásával úgy, hogy mindeközben a lehető legtöbb paraméter együttes meghatározását tegyék lehetővé.

Az imént megfogalmazott cél elérését az ún. *lab-on-a-chip* fejlesztések segítik, amelyek miniatürizált diagnosztikai laboratóriumok chip méretű megvalósítását célozzák. Ha a kisméretű, olcsó és megbízható bioérzékelőket egyesíteni tudjuk a miniatürizált, laboratóriumi feladatokat ellátni képes *lab-on-a-chip* eszközökkel, úgy az ún. *point-of-care* (helyszíni) vizsgálatok széles körben elterjedhetnek, s ezek a beteg közvetlen közelében, akár az orvosi rendelőben, a kórházi ágy mellett, otthonainkban, vagy a mentőautóban is gyors és széles körű vizsgálatok elvégzését tehetik majd lehetővé. Ezen hordozható analitikai laboratóriumokkal néhány percen belül, vagy akár még rövidebb idő alatt elvégezhető helyszíni tesztek a vizsgálatot végző orvos számára azonnali és rendkívül fontos információt szolgáltathatnak majd a beteg állapotáról. Nem lesz szükség a minta szállítására, a túlterhelt központi laboratóriumok tehermentésével pedig elkerülhető lesz a vizsgálat késlekedése, s mindezekkel időt nyerve, a helyszínen felállított gyors és pontos diagnózis alapján történő azonnali beavatkozás életet menthet.

Kulcsszavak: *bioérzékelés, hullámvezető, interferometria, ellipszometria, plazmonika, mikrotömbök*

### IRODALOM

Clark, Leland C. – Lyons Champ (1962): Electrode Systems for Continuous Monitoring in Cardiovascular Surgery. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 102, 29–45. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1962.tb13623.x

Cooper, Matthew A. (2002): Optical Biosensors in Drug Discovery. *Nature Reviews on Drug Discovery*. 1, 515–528. DOI:10.1038/nrd838  
Drude, Paul (1889): Über oberflächenschichten. II.



- Theil. *Annalen der Physik*. 272, 865–897. DOI: 10.1002/andp.18892720409
- Homola, J. – Yee, S. S. – Gauglitz, G. (1999): Surface Plasmon Resonance Sensors: Review. *Sensors and Actuators B*. 54, 3–15. DOI:10.1016/S0925-4005(98)00321-9
- Janosov Milán – Kozma Péter (2014): A jelölésmentes bioérzékelés modern eszközei. *Fizikai Szemle*. 9, 304–310. • [http://fizikaiszemle.hu/archivum/fszl409/JanosovM\\_KozmaP.pdf](http://fizikaiszemle.hu/archivum/fszl409/JanosovM_KozmaP.pdf)
- Kozma Péter – Kehl, F. – Ehrentreich-Förster, E. – Stamm, C. – Bier, F. F. (2014a): Integrated Planar Optical Waveguide Interferometer Biosensors: A Comparative Review. *Biosensors and Bioelectronics*. 58, 287–307. DOI: 10.1016/j.bios.2014.02.049
- Kozma Péter – Lehmann, A. – Wunderlich, K. – Michel, D. – Schumacher, S. – Ehrentreich-Förster, E. – Bier, F. F. (2014b): A Novel Handheld Fluorescent Microarray Reader for Point-of-care Diagnostic. *Biosensors and Bioelectronics*. 47, 415–420. DOI: 10.1016/j.bios.2013.03.043
- Nagy Norbert – Volk J. – Tóth A. L. – Hámori A. – Bárony I. (2006): Optikai érzékelők nanoszerkezetű szilíciumból. *Élet és Tudomány*. 36, 1130–1133.
- Tiefenthaler, Kurt – Lukosz, Walter (1984): Integrated Optical Switches and Gas Sensors. *Optics Letter*. 9, 137–139. DOI: 10.1364/OL.9.000137
- URL: <http://www.americanlaboratory.com/914-Application-Notes/138874-Spectroscopic-Ellipsometry-Characterization-of-Thin-Films-Used-in-the-Food-Packaging-Industry/>

