



Susanne Pauschenwein-Frantisch; Thomas Fraunschiel; Matoschitz Christoph

Evaluierung von kommerziell verfügbaren enzymatischen Blutzuckerteststreifen basierend auf der amperometrischen Messmethode in Hinblick auf Reaktionspotential und Anwendbarkeit mit NFC Technologie

108 - Biotechnologie

Abstract

Keywords:

Glukose, Biosensor, Near Field Communication, Amperometrie, Messschaltung

Einleitung

Laut dem Österreichischen Diabetesbericht 2013 leiden 366 Millionen Menschen an einer Diabeteserkrankung, hauptsächlich unter Typ-2-Diabetes. Rund 8 % (ca. 640 000) der ÖsterreicherInnen sind betroffen, wobei bei 430 000 Menschen eine ärztliche Diagnose bereits vorliegt. Schätzungen zufolge soll die Zahl der Diabetiker bis 2030 weiter ansteigen, wobei man mit über 550 Millionen Erkrankten weltweit rechnet (Griebler et al. 2013). Daher wird vermehrt auf Diabetes Screening und Monitoring geachtet, wobei Point-of-Care-Tests Verwendung finden.

Unter Point-of-Care-Testing, Kurzform POCT, versteht man Untersuchungen, die direkt am Patienten durchgeführt werden, keine Probenvorbereitung benötigen und sofort Ergebnisse liefern. Vor allem für die selbstständige Blutzucker-Überwachung zuhause oder unterwegs sind POCT-Geräte die perfekte Wahl (Brumberg 2015). Zukünftig soll der Fokus auf die Entwicklung von marktfähigen POCT-Systemen mit Chip-Technologie gerichtet werden (Luppa / Schlebusch 2012).

Ein POCT-Gerät besteht im Wesentlichen aus 4 Komponenten. Neben einer Detektor- und einer Transducer-Einheit, findet sich eine Fluidikeinheit, für die Probenauftragung, und die Processing-Einheit. Beim Detektor handelt es sich um den „selektiven Signalgeber“, bestehend aus einer bio- oder chemospezifischen Schicht an der Oberfläche. Die Signalerzeugung erfolgt mit oder ohne Hinzufügen

eines Substrates („Substrataddition“). Im Transducer, einem Messwandler, erfolgt die Auswertung auf optischem oder elektrochemischem Weg. Die biologische bzw. chemische Reaktion wird in eine physikalische Größe und anschließend in ein Signal oder in digitale Daten zur Weiterverarbeitung moduliert (Luppa / Schlebusch 2012).

Bei den meisten POCT-Geräten wird die Probe auf Einmalartikel aufgetragen. „Unit-use-POCT-Geräte“, wie Blutzuckermesssysteme, verwenden Teststreifen, die händisch ins Gerät eingeführt werden. Anschließend wird ein Blutropfen ebenfalls manuell aufgetragen und durch Kapillarwirkung eingesaugt. Bei der Processing-Einheit handelt es sich um ein Computersystem zur Datenspeicherung oder zum Kalibrieren (Luppa / Schlebusch 2012). Es sind verschiedenste Geräte und Teststreifen auf dem Markt, die sich in ihren Eigenschaften, wie Probenmenge oder Messbereich, unterscheiden. Ziel dieser Arbeit ist es kommerziell verfügbare Blutzuckerteststreifen zu evaluieren, eine amperometrische Messschaltung aufzubauen, mit dieser Testmessungen durchzuführen und deren Einsatz mit Low-Power-Elektronik und Near Field Communication zu diskutieren.

Unter Low-Power Elektronik versteht man elektronische Schaltungen, die nur sehr wenig Versorgungsenergie brauchen (Sarpeshkar 2010). Near Field Communication (NFC) beschreibt die drahtlose Kommunikation über kurze Entfernungen zwischen zwei NFC-fähigen Mobilgeräten, wie z.B. Handys (Langer / Roland 2010). NFC-fähige Low-Power-Geräte sind in der Lage, durch Bewegung, Wärme oder chemische Reaktionen selbst Energie zu erzeugen.

Material und Methoden

Im Allgemeinen lassen sich Teststreifen, auch Biosensoren genannt, in verschiedene Kategorien, aufgrund ihres Übertragungsprozesses, einteilen. In dieser Arbeit wird das Augenmerk auf die elektrochemischen Biosensoren gelegt. Ein Analysegerät mit einem Enzym als integriertem Biorezeptor oder verbunden mit einem Messwandler („Transducer“) wird enzymatischer Biosensor genannt. Es wird ein elektrisches Signal erzeugt, das proportional der Konzentration des Analyten in der Probe ist. Grundsätzlich werden Biosensoren in drei Generationen eingeteilt (Karunakaran et al 2015). Anfangs wurde der Begriff „Generationen“ geschaffen, um die verschiedenen Entwicklungsphasen von Biosensoren zu beschreiben. Zur ersten Generation gehören Biosensoren, deren Signal durch membrangebundene oder in die Membran eingeschlossene Bio-Komponenten entsteht. Zur zweiten Generation zählen Sensoren, deren Komponenten direkt auf die Sensoroberfläche aufgebracht sind und mit Cosubstraten reagieren und Elektronen übertragen. Bei Sensoren der dritten Generation findet die Immobilisierung des Rezeptors direkt in einem elektrischen Stromkreis statt, wodurch ein Signal produziert, übertragen und verarbeitet wird (Ulla Wollenberger 2005).

Heutzutage steht der Begriff „Generationen“ für die Unterschiede der Signalübertragung zwischen Enzym und Elektrode. Während natürliche Substrate in ersten Generation zum Einsatz kommen, werden diese in der zweiten Generation durch künstliche Mediatoren ersetzt. Von dritter Generation spricht man bei direktem Elektronen-Transfer (Ulla Wollenberger 2005).

Zur Blutzuckerbestimmung findet bei heutigen Biosensoren hauptsächlich die Glukose-Oxidase-(GOD)- Methode Verwendung (Hallbach 2011). An der Anode oxidiert die Glukose zu Gluconolacton, wodurch Kaliumhexacyanoferrat-III durch die gebildeten Elektronen zu Kaliumhexacyanoferrat-II reduziert wird. Dadurch wird ein Protonen- und Elektronen-Transport ausgelöst und Sauerstoff wird an der Kathode zu Wasser reduziert. Der Potentialunterschied zwischen Anode und Kathode wird ermittelt, mit der Kalibrationskurve des Teststreifens verglichen und der Blutzuckerwert errechnet (Hallbach 2011).

Bei Biosensoren der ersten Generation handelt es sich um Elektroden zur Bestimmung von Sauerstoff und Wasserstoffperoxid. 1962 beschrieben Clark und Lyons den ersten amperometrischen Biosensor zur elektrochemischen Messung von Glukose. Auf dieser „Clark-Elektrode“ sind eine semipermeable Membran und das Enzym GOD aufgebracht, womit der Sauerstoffverbrauch oder die enzymatische Umsetzung von H_2O_2 gemessen wird. Guilbault und Lubrano veröffentlichten 1973 eine enzymatische Elektrode, bei der Wasserstoffperoxid amperometrisch bestimmt werden konnte (Zourob 2010).

Diese Generation an Biosensoren basiert auf einer Reaktion der GOD bei anwesender Glukose. Hier bewirkt die GOD eine Reduktion von Flavinadeninindinukleotid, kurz FAD, zur reduzierten Form. Im Anschluss wird erneut Sauerstoff oxidiert, wodurch wieder die oxidierte Form FAD entsteht (Zourob 2010).

Das größte Problem dieser Sensoren stellt die Sauerstoff-Konzentration dar, da diese auf einem konstanten Level gehalten werden muss. Um diesem Hindernis entgegenzuwirken, wurde 1967 von Updike und Hicks ein Zwei-Sauerstoffelektroden-System vorgestellt. Um Interferenzen während der amperometrischen Bestimmung des Wasserstoffperoxids zu vermeiden, wird die Elektrode an der Oberfläche beschichtet („coating“) (Zourob 2010).

Bei Biosensoren der zweiten Generation werden die Cosubstrate durch künstliche Redox-Mediatoren ersetzt. Der Mediator transportiert Elektronen rasch zwischen Enzym und Elektrode, während sich das Enzym durch Reduktion von Sauerstoff regeneriert. Der große Vorteil dieser Mediatoren ist die Unabhängigkeit von Sauerstoff und die Möglichkeit mit einem kleineren Potential zu messen, ohne dass Interferenzen auftreten. Als Mediator fungiert zumeist Ferrocen und dessen Derivate wie Ferrocyanid oder Methylenblau (Zourob 2010).

1984 wurde der erste amperometrische Biosensor mit Ferrocen oder dessen Derivate als Mediator zur Glukosebestimmung veröffentlicht. 1986/87 wurde von der amerikanischen Firma MediSense das erste Blutzuckermessgerät („ExacTech blood glucose biosensor“) für Zuhause in der Form eines Kugelschreibers („Pen-Form“) entwickelt und ein paar Jahre später im Scheckkartenformat veröffentlicht. 1996 wurde das Unternehmen von der Firma Abbott gekauft (Karunakaran et al. 2015).

Bei Biosensoren der dritten Generation erfolgt ein direkter Elektronen-Transfer zwischen Elektrode und Enzym. Es wird kein Mediator benötigt. Zudem kann eine hohe Sensitivität erreicht werden, da nur sehr niedrige Potentiale erforderlich sind. Um den direkten Transfer zu ermöglichen werden spezielle Materialien, leitende Polymere oder Salze, auf die Elektrodenoberfläche aufgebracht (Zourob 2010).

Albery und Cranston sowie Bartlett beschrieben jeweils 1987 Forschungsergebnisse mit organischen, leitenden Salzen auf Elektroden. In diesem System wird Tetrathiafulvalen (TTF) reversibel oxidiert und währenddessen Tetracyanochinodimethan (TCNQ) umkehrbar reduziert. Man spricht hier von einem Chargen-Transfer-Komplex, der in die Elektrode integriert zu einer hochreversiblen Oberfläche führt und stabil gegenüber vielen Enzymen ist. Neben TTF ist auch die Verwendung von N-Methylphenothiazin (NMP) möglich. Die Salze werden entweder als Kristalle oder Pellets bzw. als Paste mit Graphitpulver in die Elektrode eingebracht.

Neueste Entwicklungen berichten über die Durchführung einer in-situ-Polymerisation mit einem Redox-Polymer, um Elektrode und Enzym zu „verkabeln“ und damit einen schnelleren Transfer zu ermöglichen (Eggins 2008).

Bei allen Teststreifen handelt es sich um Einmalprodukte. Diese bestehen beispielsweise aus einer oder zwei Kohlenstoff-Arbeits Elektroden und einer Ag/AgCl-Bezugselektrode. Der Bluttröpfchen wird auf die dafür vorgesehene Fläche aufgebracht. Die Messung der Probe wird beim Kontakt mit der Elektrode

gestartet. Eine der Arbeitselektroden ist mit GOD und einem Mediator beschichtet, bei der anderen fehlt das Enzym. Der Mediator ist für den Transport von Elektronen verantwortlich (Harris et al. 2014).

Frühere Blutzuckerteststreifen waren auf den Sauerstoff-Gehalt in der Enzymschicht angewiesen. Um dieses Problem zu bewältigen wurde der Mediator in die Enzymschicht eingebracht, um anstatt des O₂ zu reagieren. Glukose reagiert mit Sauerstoff, wodurch Gluconolacton entsteht. Wenn kein Enzym vorhanden ist, findet die Reaktion trotzdem statt, wobei weniger Produkte gebildet werden (Harris et al. 2014).

Zwei Cyclopentadienyl-Anionen (Fünfferringe) und ein Eisen(II)-Kation bilden zusammen ein Ferrocen-Molekül. Beide Ringe sind negativ geladen, wodurch der Oxidationszustand von Eisen bei „+2“ liegt. Nach der Reaktion erneuert sich der Mediator an der Arbeitselektrode. Durch den Mediator wird das Potential von 0,6 V auf 0,2 V gegen Ag/AgCl gesenkt, wodurch eine erhöhte Stabilität erreicht wird und Beeinträchtigungen durch andere Blutbestandteile vermieden werden. An der Arbeitselektrode steht der Strom in direktem Verhältnis mit der Ferrocen-Konzentration, die proportional zur Konzentration der Glukose ist (Harris et al. 2014).

Stoffe im Blut wie Ascorbinsäure, Harnsäure oder Paracetamol oxidieren in derselben Potentialhöhe wie der Mediator. Aus diesem Grund besitzt der Teststreifen eine weitere enzymfreie Elektrode. Der Strom, um Glukose zu bestimmen, errechnet sich aus der Differenz der Stromunterschiede der beiden Arbeitselektroden (Harris et al. 2014).

In der Forschung wurden in letzter Zeit versucht vermehrt Glukose-Dehydrogenase (GDH) statt der Glukose-Oxidase zu verwenden, wodurch kein Sauerstoff die Reaktion negativ beeinflussen kann. Bei der Oxidation mit GDH werden durch den Cofaktor Pyrrolochinolinchinon (PQQ) zwei Wasserstoff-Ionen aufgenommen. Eine weitere Entwicklung ist die „elektrische Verdrahtung“, die einen zehnfach bis hundertfach höheren Strom als eine herkömmliche Enzym-Mediator-Schicht ermöglicht. Dabei wird GDH zusammen mit einem Osmium-Mediator an ein Polymergerüst gebunden. Wenn die Glukose oxidiert, wird PQQ zu PQQH₂ reduziert und durch Osmium wieder zu PQQ und 2H⁺ oxidiert. Die Elektronen werden zwischen Os-Atomen transportiert, bis diese zur Kohlenstoff-Anode gelangen. Als Potential wird +0,1 V gegen Ag/AgCl angelegt, wodurch nur unwesentliche Störverbindungen auftreten (Harris et al. 2014).

John DiCristina beschreibt in seiner Arbeit verschiedene Aufbauarten von Blutzuckerteststreifen. Elektrochemische Teststreifen bestehen aus Elektroden, an die eine Spannung angelegt wird. Diese wird durch einen Digital-zu-Analog-Konverter (DAC) bereitgestellt. Durch die Reaktion auf dem Teststreifen wird ein messbarer Strom proportional zum Blutzuckerwert in der Probe erzeugt. Der Transimpedanzverstärker (TIA) wandelt den Strom in eine äquivalente Spannung um. Diese Spannung wird am Analog-zu-Digital-Konverter (ADC) gemessen. Die Stromstärke am Teststreifen bewegt sich im Bereich zwischen 10 und 50 µA (DiCristina 2010).

Teststreifen unterscheiden sich, je nach Herstellerfirma, in ihren Eigenschaften, wie der Anzahl der Elektroden und Kanäle bzw. der Reagenzienzusammensetzung. Die Konfiguration dieser Biosensoren erfolgt auf zwei verschiedene Arten. Es wird der Zwei-Elektroden-Messaufbau oder die Drei-Elektroden-Variante verwendet (DiCristina 2010).

Die Zwei-Elektroden-Konfiguration ist die einfachste und häufigste Art, bei welcher der Strom an der Arbeitselektrode (WE) bestimmt wird. Die Drei-Elektroden-Messschaltung ist eine höherentwickelte Version. Hier befinden sich drei Elektroden auf dem Teststreifen, wobei der Strom an der Arbeitselektrode gemessen wird. Ein zusätzlicher Stromkreis verbindet die Referenzelektrode (RE) mit

der Gegenelektrode (CE). Der Vorteil dieser Schaltung ist das konstante Potential während der Messung (DiCristina 2010).

Eine weitere Möglichkeit des Aufbaus und der Funktion eines Teststreifens zeigt Dalvi in einer Anleitung der Firma Microchip Technology Inc. (Dalvi 2013). Dieser elektrochemische Biosensor besteht aus einer Arbeits-, einer Referenz- und einer Gegenelektrode, wobei die Arbeitselektrode mit dem Transimpedanzverstärker („Current-to-Voltage Converter“) verbunden ist und den Strom durch den Elektronenfluss während einer chemischen Reaktion misst. An die Referenzelektrode wird eine konstante Spannung (VREF) angelegt, um eine vorliegende chemische Reaktion zu verstärken. Die Gegenelektrode versorgt die Arbeitselektrode mit Strom. An den Operationsverstärker (Op amp) wird ebenfalls eine Spannung angelegt um den Potentialunterschied zwischen Arbeits- und Referenzelektrode aufrechtzuerhalten (Dalvi 2013).

Ist die Probe auf den Teststreifen aufgebracht, läuft eine Reaktion der Glukose mit dem Enzym ab, wodurch Elektronen entstehen. Der Strom zwischen Arbeits- und Referenzelektrode entspricht dem Elektronentransport (Elektronentransfer), der proportional der Glukosekonzentration ist (Dalvi 2013).

Die Amperometrie zählt zu den voltammetrischen Bestimmungsmethoden. Unter Voltammetrie werden elektrochemische Methoden zur quantitativen und qualitativen Analyse einer Probe zusammengefasst (Hug 2011). Die Voltammetrie besteht aus einem Funktionsgenerator und einem Potentiostat. Der Funktionsgenerator versorgt den Potentiostat mit einer linear, steigenden Sollspannung („Dreiecksverlauf“), um die Spannung zwischen Arbeits- und Referenzelektrode in einem konstanten Bereich zu halten. Bei ruhenden Elektroden entstehen peakförmige Kurven. Wenn es sich um ruhende Makroelektroden handelt, kommt die Cyclovoltammetrie (CV) zum Einsatz (Gründler 2006).

Die CV bedient sich einem symmetrischen Spannungsdreieck anstatt einer Rampe. Es werden Ströme aufgezeichnet, welche in Kurven mit gegenüberliegenden Peaks dargestellt werden). Die Messkurve entspricht der Funktion $I=f(E)$. Wenn mehrere Peaks dargestellt werden, ist dies ein Zeichen dafür, dass die Reaktion in Phasen abgelaufen ist. Während des „Vorwärts-Scans“ (bis zum Höhepunkt des Dreiecks) werden Produkte gebildet, die im „Rückwärts-Scan“ wieder elektrochemisch zum Ausgangsmaterial umgewandelt werden. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, Stoffe zu untersuchen, welche gerade selbst produziert wurden (Gründler 2006). Um die Spannung U konstant zu halten, wird der erforderliche Strom i aufgezeichnet und gegen die Spannung aufgebracht, wodurch sichtbare Stromspitzen entstehen (Clausthal 2007).

Betrachtet man die Differenz der Potentiale von Anode und Kathode (ΔE_p) lassen sich so Rückschlüsse über die Reversibilität ziehen. Bei amperometrischen Sensoren ist es nicht nötig, komplette Strom-Spannungskurven aufzuzeichnen, um Informationen zu bekommen. Es reicht, wenn man einen Potentialwert im „Grenzstrombereich“ wählt. Der resultierende Diffusionsgrenzstrom richtet sich nach den Konzentrationsänderungen (Gründler, 2006).

Das Elektrodenpotential ist ausschlaggebend für die Empfindlichkeit von Sensoren. Alle Substanzen an Elektroden, die elektrochemisch durch ein niedriges Potential umgesetzt werden, tragen zum Gesamtstrom bei. Bei einem Elektrodenpotential von +600 mV wird neben Wasserstoffperoxid auch Ascorbinsäure oxidiert. Es ist wichtig, das Potential so niedrig wie möglich zu halten, um Interferenzen zu vermeiden. Daher werden Reaktionspartner gewählt, welche bei einem sehr niedrigen Potential umgesetzt werden (Scheller & Schubert, 1991).

Die Niedrig-Potential-Cyclovoltammetrie kann zur Erhöhung der Sensitivität und Selektivität der Arbeitselektrode verwendet werden. Dabei wird die Voltammetrie in einem begrenzten Potentialbereich eingesetzt, wo die Signale der Glukose ohne Interferenzen auftreten. Für die Oxidation und Reduktion

der Glukose ist ein Potentialbereich von -1 bis +1 V vorgesehen. Bei 37 °C entsteht ein Reduktions-Peak im Vorwärts-Scan bei -0,8 V und der Oxidations-Peak beim Rückwärts-Scan bei -0,72 V. Durch die Differenz der beiden Peaks von 0,08 V wird die Reversibilität dieser Reaktion bestätigt (Wise 1991).

Um Messungen durchführen zu können, werden ein Funktionsgenerator (33220A, Fa. Agilent Technologies) und ein Netzteil (HM7044 Power Supply Unit, Fa. Hameg Instruments) an eine Messbox angeschlossen. Die Messbox wird über Messkabeln mit der Arbeitselektrode und mit der Referenzelektrode des Teststreifens verbunden. Die elektrischen Signale des Teststreifens werden mit dem Oszilloskop (DSO 6014A, Fa. Agilent Technologies) gemessen, als Cyclovoltammogramme aufgezeichnet und in auswertbare Daten umgewandelt. Die Messschaltung in der Messbox basiert auf der Zwei-Elektroden-Variante mit Transimpedanzwandler.

Für die Messung werden sieben Biosensoren (CONTOUR® NEXT, Accu-Chek® Performa, Wellion® CALLA, MediTouch® 2, OneTouch® Verio, OneTouch® Select Plus, GlucoMen® areo) ausgewählt. Jede Teststreifen-Art wird mit den Kontrolllösungen (Wellion® CALLA) gemessen. Dabei stehen drei verschiedene Lösungslevel (0, 1 und 2) zur Verfügung, weshalb auch drei Messungen pro Modell durchgeführt werden. Die Konzentrationen der Lösungen betragen 0,03 % (Level 0), 0,07 % (Level 1) und 0,15 % D-Glukose (Level 2). Das Netzteil versorgt die Messschaltung mit ± 16 V. Die Eingangsspannung von -1 und +1 Volt zeigt sich in einem Dreiecks-Verlauf, wobei pro Messung ein Zyklus in fünf Sekunden aufgezeichnet wird (0,8 V/s). Die Daten aus dem Oszilloskop werden zunächst als „CSV-Dateien“ gespeichert und anschließend das Cyclovoltammogramm mit dem Programm „MATLAB“ ausgewertet. Die Messungen werden danach mit den drei bestmöglichen Teststreifen-Modellen (Wellion® CALLA, GlucoMen® areo, Meditouch® 2) mit einer 3,3-Volt-Spannung, ausgehend vom Netzteil, wiederholt, wobei wieder pro Messung in einem Dreiecks-Verlauf von -1 bis +1 ein Zyklus auf einer Strecke von fünf Sekunden aufgezeichnet wird (0,8 V/s). Diese Messungen können für eine Bewertung in Bezug auf Near Field Communication herangezogen werden.

Ergebnisse

Bei der ersten Messung erzielten die Teststreifen MediTouch® 2 und GlucoMen® areo mit fast 15 Volt beide die höchsten Maxima, obwohl zwei verschiedene Enzyme (FAD-GDH bzw. GOD) in diesen Teststreifen zum Einsatz kommen. Die Cyclovoltammogramme zeigten übereinanderliegende Peaks. Bei der zweiten Messung wurde bei allen drei Modellen eine maximale Ausgangsspannung im Bereich von 1,5 bis 1,7 Volt gemessen. Eine Besonderheit stellen die Ergebnisse der CONTOUR® NEXT-Sensoren dar, da diese auch nach mehrmaliger Wiederholung zwei Höhepunkte nach Auftragen der Kontrolllösung 2 zeigten. Bei den Teststreifen OneTouch® Select Plus wurde der höchste Mittelwert der Reaktionspotentiale gemessen, welcher im Vergleich zu MediTouch® 2 oder GlucoMen® areo dem dreifachen Wert entsprach. Bei den Messungen mit 3,3 Volt erzielten die GlucoMen® areo-Teststreifen die besten Ergebnisse. Diese zweite Messung kann auch für eine Bewertung zur Anwendbarkeit mit der NFC-Technologie herangezogen werden.

Diskussion

Aufgrund der Ergebnisse kann eine Realisierung eines NFC-fähigen Low-Power-Gerätes zur Glukosebestimmung in Betracht gezogen werden. Anzudenken wäre es für die Zukunft mehrere medizinische Parameter, wie pH-Wert, Histamin oder Cholesterin, mit einem eigenen, einzelnen Analysengerät mit der NFC-Technologie direkt über sein Smartphone zu bestimmen.

Literaturverzeichnis

Brumberg, J. (2015): Untersuchungen zur Gerätevarianz und Chargenstabilität von Point-of-care-Testing Blutzuckermessgeräten.

Clausthal, T. (2007): Cyclovoltammetrie.

<http://www.pc.tu-clausthal.de/fileadmin/homes/praktikum/05-CYCLOVOLTAMMETRIE.pdf>
(12.05.2016)

Dalvi, N. (2013): Glucose Meter Reference Design.
<http://www.microchip.com/downloads/en/AppNotes/00001560A.pdf> (29.02.2016)

DiCristina, J. (2010): Blood Glucose Meters.

<http://www.maximintegrated.com/en/app-notes/index.mvp/id/4659> (23.02.2016)

Eggins, B. R. (2008): Chemical Sensors and Biosensors: Wiley.

Griebler, R./Geißler, W./Winkler, P. (2013): Zivilisationskrankheit Diabetes: Ausprägungen-Lösungsansätze-Herausforderungen. Österreichischer Diabetesbericht.

Gründler, P. (2006): Chemische Sensoren: Eine Einführung für Naturwissenschaftler und Ingenieure: Springer Berlin Heidelberg.

Hallbach, J. (2011): Klinische Chemie und Hämatologie: Biomedizinische Analytik für MTLA und Studium: Thieme.

Harris, D. C./Werner, G./Werner, T. (2014): Lehrbuch der Quantitativen Analyse: Springer Berlin Heidelberg.

Hug, H. (2011): Instrumentelle Analytik: Theorie und Praxis: Verlag Europa-Lehrmittel Nourney, Vollmer.

Karunakaran, C./Bhargava, K./Benjamin, R. (2015): Biosensors and Bioelectronics: Elsevier Science.

Langer, J./Roland, M. (2010): Anwendungen und Technik von Near Field Communication (NFC): Springer Berlin Heidelberg.

Luppa, P. B./Schlebusch, H. (2012): POCT - Patientennahe Labordiagnostik: Springer Berlin Heidelberg.

Sarpeshkar, R. (2010): Ultra Low Power Bioelectronics: Fundamentals, Biomedical Applications, and Bio-Inspired Systems: Cambridge University Press.

Wise, D. L. (1991): Bioinstrumentation and Biosensors: Taylor & Francis.

Wollenberger, U. (2005): Third generation biosensors—integrating recognition and transduction in electrochemical sensors. Biosensors and modern biospecific analytical techniques, 65-130.

Zourob, M. (2010): Recognition Receptors in Biosensors: Springer New York.