

Exakter Entwurf digitaler mikrofluidischer Biochips¹

Oliver Keszöcze²

Abstract: Eine große Zahl von medizinischen Laboruntersuchungen oder biologischen Experimenten wird heutzutage mit großem Aufwand von spezialisierten Fachkräften und unter Zuhilfenahme von hochentwickelten, teuren Apparaturen durchgeführt. Dies führt zu hohen Kosten und einem geringen Probendurchsatz. Digitale mikrofluidische Biochips bieten hier eine vielversprechende Alternative. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, diese Labortätigkeiten auf eine revolutionär andere Art und Weise, auf kleinstem Raum und ohne manuelle Interaktion zu realisieren („Labor-auf-einem-Chip“). Um ein Experiment auf einem solchen Biochip durchführen zu können, muss eine Reihe von Entwurfsproblemen gelöst werden (etwas das Platzieren von Modulen auf dem Biochip). Während diese Probleme bisher immer isoliert betrachtet und gelöst wurden, wird in der hier vorgestellten Arbeit erstmalig ein Ansatz präsentiert, welcher den gesamten Entwurf in einem Schritt betrachtet und umfassende Lösungen für alle Entwurfsprobleme gleichzeitig liefert. Damit werden nicht nur schwerwiegende Probleme vermieden, die bei der Aufteilung in Teilprobleme entstehen; die gefundenen Lösungen sind auch noch nachweislich am günstigsten.

1 Einführung

Viele biologische oder medizinische Experimente werden derzeit manuell von spezialisierten Fachkräften durchgeführt. Dies geschieht üblicherweise in einem Labor, welches mit umfangreicher und hochkomplexer Ausstattung versehen ist (Abb. 1(a) zeigt ein typisches Labor). Hierdurch wird der gesamte Prozess teuer und erreicht keinen hohen Durchsatz. Darüber hinaus sind insbesondere monotone und repetitive Vorgänge bei manueller Ausführung fehleranfällig.

Diese Problematik führte zur Entwicklung von (voll-)automatisierten Laborgeräten (siehe Abb. 1(b)). Diese Geräte erreichen einen hohen Automatisierungs- und Integrationsgrad, obwohl sie häufig die physischen Arbeitsvorgänge der Fachkräfte imitieren. Auch wenn sie die Laborarbeit signifikant erleichtern, sind solche Geräte immer noch groß und teuer.

Um die Größe von Laborgeräten weiter reduzieren zu können, wurde untersucht, wie sich Flüssigkeiten im Nano- bis Pikoliter-Bereich manipulieren lassen. Hieraus entstanden die mikrofluidischen Biochips (siehe Abb. 1(c)³), welche auch „Labor-auf-einem-Chip“ (lab-on-a-chip) genannt werden. Sie sparen nicht nur Flüssigkeiten (welche teuer oder schwierig zu beschaffen sein können), sondern können auf Grund der geringeren Flüssigkeitsvolumina die gesamte Dauer des Experiments reduzieren.

¹ Englischer Titel der Dissertation: „Exact Design of Digital Microfluidic Biochips“

² Arbeitsgruppe Rechnerarchitektur (Leitung Prof. Dr. Rolf Drechsler), Universität Bremen, keszcoze@uni-bremen.de

³ Der abgebildete Biochip entstand im Rahmen einer mitbetreuten Bachelorarbeit [Lü17]. Er ist aber auf Grund der inhaltlichen Ausrichtung der Arbeit auf den Entwurfsprozess nicht Teil der Dissertation.



(a) Labor (Größe: Raum). (b) autom. Gerät (Größe: m^3). (c) Biochip (Größe: cm^3).

Abb. 1: Entwicklung der Gerätegröße.

Die Fähigkeiten von mikrofluidischen Geräten sind in der Literatur vielfach demonstriert worden. So lässt sich zum Beispiel die Polymerase-Kettenreaktion multiplex in Echtzeit durchführen [Li04]. Ein weiterer Bereich, in dem Biochips von großem Interesse sind, ist die Vorbereitung von Proben (siehe z.B. [Bh17]). Mit Hilfe von Biochips kann dieser mühsame Vorgang zu einem hohen Grade automatisiert werden. Wie in [A117] gezeigt wurde, können Biochips die Zukunft für leicht zugängliche medizinische Versorgung sein. Ein mögliches Anwendungsszenario ist der Einsatz von Biochips zum Test auf Krankheiten in abseits gelegenen oder nur schwer erreichbaren Regionen.

Ein zentrales Problem bei dem Einsatz von Biochips ist die Frage, wie ein gegebenes Experiment konkret auf einem Biochip ausgeführt werden kann. Dieser Entwurfsprozess ist das Thema der Dissertation.

2 Zentrale Beiträge der Dissertation

Der wesentliche Beitrag der Dissertation besteht darin, zu erkennen, dass der bisherige Entwurfsprozess von Biochips zwangsweise Probleme mit sich bringt, und aufzuzeigen wie diese durch den, in der Arbeit entwickelten, „Ein-Schritt“-Ansatz vollständig gelöst werden können. Die vorgestellte Lösung [Ke14] ist exakt in dem Sinne, dass sie nachweislich die günstigsten (d.h. kürzesten) Lösungen erzeugt. Zu Referenzzwecken wurde auch eine heuristische Variante des „Ein-Schritt“-Ansatzes implementiert [Wi15].

Die Domäne Biochips nebst zugehörigen Entwurfsproblemen wird mittels eines, im Rahmen der Dissertation entwickelten, formalen Modells repräsentiert. Dieses Modell erlaubt es, theoretische Betrachtungen durchzuführen. Bislang wurde in der Literatur, im Wesentlichen wegen des Fehlens eines formalen Modells, die Komplexität der Problemstellung nur vermutet. In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Entwurfsprozess für Biochips NP-schwer ist [Ke18a].

Des Weiteren ist das gewählte Modell allgemein genug formuliert, dass sich die vorgestellten Entwurfslösungen leicht auf andere Typen von Biochips übertragen lassen [Sc17b, Ke17, Ke18b].

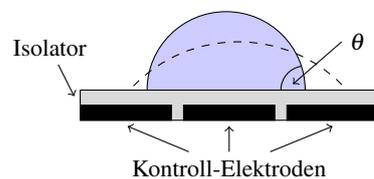
3 Digitale mikrofluidische Biochips

3.1 Technischer Hintergrund

Digitale mikrofluidische Biochips (digital microfluidic biochips, DMFBs) arbeiten mittels Elektrobenetzung (electrowetting-on-dielectric effect, siehe [PSF02]). Dieser Effekt ist in Abb. 2(a) illustriert. Ein Tropfen einer Flüssigkeit befindet sich auf einer hydrophoben Oberfläche, die den Tropfen elektrisch von Kontroll-Elektroden isoliert. Wird nun eine Spannung an eine der Elektroden angelegt, ändert sich der Kontaktwinkel zwischen Tropfen und Isolationsschicht wie in der Abbildung durch die gestrichelte Linie dargestellt wird. In der Abbildung ist das Resultat einer „angeschalteten“ rechten Elektrode visualisiert. Die Spannung würde dafür sorgen, dass sich der Tropfen über die rechte Elektrode bewegt.

Diese Elektroden, in der Literatur *Zellen* genannt, werden üblicherweise in quadratischer Form und in schachbrettartigem Layout auf einer Platine gefertigt. Abbildung 2(b) zeigt eine Aufnahme einer solchen Platine. Es ist zu beachten, dass, anders als in der schematischen Darstellung in Abb. 2(a), die Zellen gezackte Ränder haben. Dies ist nötig, da sich ein Tropfen zumindest partiell über einer Elektrode befinden muss, damit die Elektrobenetzung funktionieren kann. Durch ineinander greifende Zellen kann so die für einen Zellenwechsel nötige Größe des Tropfens klein gehalten werden.

Die Bewegungsdauer eines Tropfens wird abstrahiert. Die Bewegung eines Tropfens von einer Zelle zur nächsten ist ein Zeitschritt. Befinden sich mehrere Tropfen auf einem Biochip, können sich alle Tropfen innerhalb eines Zeitschrittes genau eine Zelle weit bewegen (oder auf ihrer aktuellen Position verharren). Die Bewegung eines Tropfens kann nur horizontal oder vertikal erfolgen. Das „digital“ in DMFB rührt daher, dass diskrete Volumina von Flüssigkeiten in Form von Tropfen bewegt werden.



(a) Elektrobenetzung.



(b) Zellen auf einer Platine.

Abb. 2: (a) Illustration der Elektrobenetzung nach [PSF02]. Der Kontaktwinkel θ verändert sich mit angelegter Spannung. Der Tropfen verändert seine Form, wie durch die gestrichelte Linie angedeutet wird. Bild mit Änderungen übernommen aus [PSF02]. (b) Platine mit quadratischen Zellen mit gezackten Rändern.

3.2 Entwurf von Biochips

Der essentielle Schritt für die Nutzung von DMFBs wird Synthese oder Entwurf genannt. Das Ziel des Entwurfs ist es, ein biologisches oder medizinisches Experiment auf einem gegebenen Biochip zu realisieren. Ein Experiment wird als ein gerichteter Graph, Sequenzgraph genannt, modelliert, dessen Kanten die Abhängigkeiten zwischen den auszuführenden Operationen darstellen. Operationen sind hierbei z.B. das Vermischen zweier Flüssigkeiten oder das Erhitzen einer Probe. Es müssen zusätzlich das Layout des Biochips sowie weitere Kriterien, wie z.B. eine Begrenzung der Ausführungszeit, berücksichtigt werden. Mit diesen Eingaben und Einschränkungen wird ein konkreter Versuchsablauf erzeugt. Insgesamt müssen die folgenden Fragen adressiert werden:

- Welche Module werden genutzt, um eine Operation zu auszuführen? (*binding*)
- Wann (in welchem Zeitschritt) sollen die Operationen ausgeführt werden? (*scheduling*)
- Wo (auf welchen Zellen) sollen die Operationen ausgeführt werden? (*placement*)
- Welche Wege müssen die einzelnen Tropfen zurücklegen, um zu den Zellen ihrer jeweiligen Operationen zu gelangen? (*routing*)
- Welche Elektroden können gruppiert werden, um durch eine einfachere Kontroll-Logik gesteuert zu werden? (*pin assignment*)

Diese einzelnen Schritte werden in der Literatur in den Entwurf auf Architektur-Ebene (*binding, scheduling*) und den Entwurf auf physischer Ebene (*placement, routing, pin assignment*) unterteilt. Die erste Ebene beschäftigt sich abstrakt mit der Ausführung während die zweite Ebene konkrete Entitäten auf dem Biochip selbst behandelt. Der gesamte Entwurfsablauf ist in Abb. 3 dargestellt.

Die einzelnen Schritte sind ähnlich denen im klassischen Entwurf für Mikrochips. Allerdings gibt es einige Besonderheiten, die spezifisch für DMFBs sind.

Beim Entwurf kann man zwischen *statischen* und *dynamischen* Operationen unterscheiden. Zu den statischen Operationen gehören z.B. Detektoren, welche Eigenschaften der Flüssigkeiten analysieren. Sie sind fest in der Hardware des Biochips verbaut und können nicht mehr verändert werden. Eine dynamische Operation wie z.B. das Mischen zweier Flüssigkeitstropfen kann an einer beliebigen, freien Stelle auf dem Biochip ausgeführt werden. Außerdem wird die genutzte Fläche nach erfolgreicher Ausführung wieder freigegeben und steht nachfolgenden Operationen zur Verfügung. Im Gegensatz zum klassischen Routing auf Platinen, dürfen sich die Routen zweier Tropfen kreuzen, so lange sich die Tropfen zu keinem Zeitpunkt zu nahe kommen und sich nicht unbeabsichtigt vermischen.

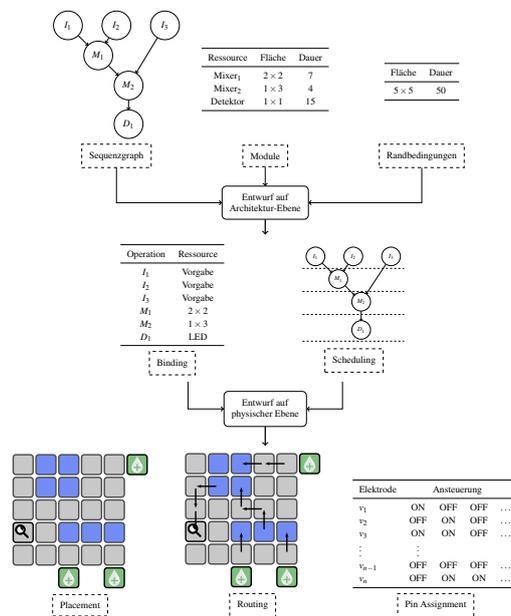


Abb. 3: Herkömmlicher Entwurfsablauf für DMFBs.

3.3 Problematik des sequentiellen Entwurfs

Bislang wurden die einzelnen Schritte binding, scheduling, placement, routing und pin assignment hauptsächlich voneinander isoliert in einem sequentiellen Entwurfsablauf gelöst (siehe hierzu exemplarisch [Ch13, SHC06, XC06]). Einige Arbeiten berücksichtigen zwar den direkten Vorgänger- oder Nachfolgerschritt, keine umfasst jedoch alle notwendigen Schritte auf einmal.

Dadurch, dass Teilschritte isoliert betrachtet werden, können zwei Probleme auftreten:

1. Sackgassen: Die Lösung eines Teilschrittes verhindert vollständig die Lösung eines darauf folgenden Schrittes
2. Suboptimale Lösungen: Eine Lösung eines Teilschrittes erzwingt eine unnötig teure Lösung eines darauf folgenden Schrittes (z.B. Lösungen mit vielen Zeitschritten)

Die erste Situation ist in Abb. 4(a) illustriert. Hier wurden Misch-Operationen (Mixer) platziert, die rechnerisch weniger Zellen benötigen, als der Biochip hat, die jedoch auf Grund ihrer Geometrie nicht auf das Gerät passen. Die zweite Situation ist in Abb. 4(b) dargestellt. Hier wurde ein Mixer so ungünstig platziert, dass ein Tropfen einen Umweg nehmen muss und somit die Anzahl der Zeitschritte unnötig hoch ist. Es gilt zu beachten, dass selbst dann unnötig hohe Kosten entstehen können, wenn die einzelnen Schritte mit sogenannten „exakten“ Verfahren gelöst werden, welche die niedrigsten Kosten für das jeweilige Problem garantieren.

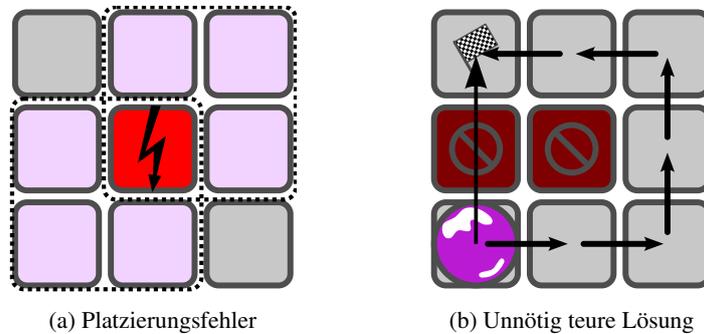


Abb. 4: **(a)** Es wurden zwei 2×2 Mixer ausgewählt, welche gleichzeitig ausgeführt werden sollen. Rechnerisch nutzen sie 8 von 9 zur Verfügung stehenden Zellen. Die konkreten Mixer-Geometrien lassen jedoch keine überlappungsfreie Platzierung zu. Das mit einem Blitz markierte Feld wird immer von beiden Mixern verwendet. **(b)** Ein im vorherigen Schritt platzierte Mixer blockiert die direkte Route des Tropfens zu seiner Zielzelle. Hierbei handelt es sich um eine vermeidbare suboptimale Lösung.

Eine lange Ausführungsdauer führt in der Praxis zu mehreren Problemen. Je nach konkreter Realisierung des Biochips besteht wegen der geringen Volumina der Tropfen die reale Gefahr, dass ein Tropfen verdunstet, ehe das Experiment erfolgreich abgeschlossen wurde. Außerdem können sich Eigenschaften der Flüssigkeiten ändern. Werden zum Beispiel Enzyme transportiert, können diese über die Zeit degenerieren. Dies macht es essentiell, dass im Entwurfsablauf Lösungen erzeugt werden, die eine möglichst geringe Laufzeit haben.

Sackgassen können dadurch behoben werden, dass man einen oder mehrere der vorherigen Schritte wiederholt und die fehlerhafte Lösung explizit ausschließt. Lösungen, die viele Zeitschritte benötigen, können nicht so einfach umgangen werden. Unter Umständen ist nicht einmal offensichtlich, dass eine Lösung mit weniger Zeitschritten existiert.

4 Exakter „Ein-Schritt“-Entwurf

Um die im vorherigen Abschnitt angesprochenen Probleme – Sackgassen und suboptimale Lösungen – anzugehen, wurde in der Dissertation erstmalig ein umfassender Ansatz gewählt. Die Idee ist, die Probleme an den Übergängen zwischen den Teilproblemen zu verhindern, in dem es keine Übergänge mehr gibt. Im „Ein-Schritt“-Entwurf werden alle Teilprobleme zu einem gemeinsamen Problem zusammengeführt und in einem Schritt gelöst.

Dieser Ansatz verhindert grundsätzlich Fehler zwischen einzelnen Schritten. In der Dissertation wurden zwei unterschiedliche Implementierungen dieses Ansatzes präsentiert. Neben einer heuristischen Methode wurde ein exakter Ansatz entwickelt, der die Minimalität der Lösung garantiert. Das Vorgehen hierbei ist, aus einem Entwurfsproblem eine Sequenz von Entscheidungsproblemen (satisfiability problem, SAT, siehe [Co71]) zu erzeugen. Hierbei wird das Entwurfsproblem in ein SAT-Problem überführt, dessen

Erfüllbarkeit äquivalent dazu ist, dass das ursprüngliche Problem eine Lösung besitzt. In dieser Sequenz wird der zu optimierende Parameter (meist die Anzahl der Zeitschritte) inkrementiert bis eine Lösung gefunden ist. Dies garantiert die Minimalität der Lösung. Die SAT-Probleme werden an spezielle SAT-Beweiser übergeben, welche effizient entscheiden können, ob eine Lösung existiert. Aus der Lösung des SAT-Problems wird die Lösung des ursprünglichen Entwurfsproblems extrahiert. Diese Grundidee ist in Abb. 5 visualisiert.

Ein Vorteil des Überführens in ein SAT-Problem ist, dass das Verfahren sehr dynamisch ist. Das betrachtete Entwurfsproblem lässt sich einfach erweitern und zusätzliche Randbedingungen können mit in das SAT-Problem kodiert werden. So lassen sich, z.B., unterschiedliche Zellgeometrien, wie dreieckige oder sechseckige Formen, betrachten (siehe [Sc17a]) oder der Einfluss von nur temporär blockierten Zellen auf den Entwurf untersuchen (siehe [KWD14]).

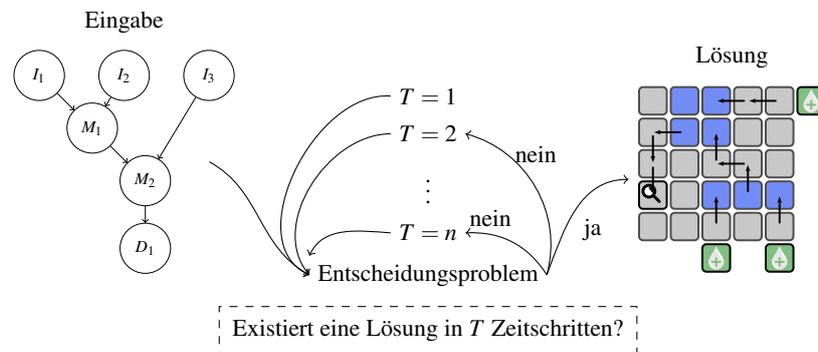


Abb. 5: Idee des exakten Ansatzes: Das Entwurfsproblem wird in eine Sequenz von Entscheidungsproblemen transformiert. Durch sukzessives Inkrementieren von T wird garantiert eine Lösung mit der geringsten Anzahl an Zeitschritten gefunden.

4.1 Evaluation des exakten „Ein-Schritt“-Entwurfs

Die Effektivität des exakten „Ein-Schritt“-Ansatzes lässt sich gut mittels Experimenten aus der multiplex In-Vitro Diagnostik illustrieren. Hierbei werden n Proben (samples) mit jeweils m unterschiedlichen Indikatoren (reagents) vermischt und anschließend analysiert. Dieses Experiment lässt in hohem Maße Parallelität von Operationen zu. Entwurfsansätze sollten in der Lage sein, dies zu berücksichtigen, um Lösung mit möglichst wenigen Zeitschritten zu finden.

Experimente mit unterschiedlichen Kombinationen von Proben- und Indikatoranzahl ($\#S$ bzw. $\#R$) sowie unterschiedliche Biochip-Größen ($W \times H$) wurden sowohl exakt als auch heuristisch gelöst. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 dargestellt. Die Spalte T gibt die Anzahl der in den Lösungen verwendeten Zeitschritten an. Der heuristische Ansatz wurde 300 Mal pro Benchmark ausgeführt und die jeweils besten (T^*) und schlechtesten (T^\dagger) Lösungen aufgelistet. Zudem ist jeweils die Laufzeit des Ansatzes angegeben.

Für kleine Probleminstanzen erzeugt der heuristische Ansatz Lösungen, deren Anzahl an benötigten Zeitschritten nahe an denen des exakten Ansatzes liegt. Sobald jedoch die Problem- oder Biochip-Größe zunimmt, benötigen die besten heuristischen Lösungen ungefähr doppelt so viele Zeitschritte wie die des exakten Ansatzes. Die Laufzeit des exakten Ansatzes ist, wie beim SAT-Lösen zu erwarten, deutlich höher als die des heuristischen Ansatzes. Es konnte gezeigt werden, dass die beiden, in der Dissertation entwickelten, Ansätze geeignet sind, Entwurfsaufgaben mit hoher praktischer Relevanz zu lösen.

Tab. 1: Vergleich des exakten und des heuristischen „Ein-Schritt“-Verfahren anhand von multiplex In-Vitro Diagnostik Benchmarks.

#S	#R	$W \times H$	Exakt		Heuristisch		
			T	Dauer (s)	T^*	T^\dagger	Dauer (s)
2	1	4×6	14	51.0	17	29	1.4
2	1	5×5	14	64.1	18	32	1.4
2	1	5×6	14	87.5	18	35	1.5
2	1	6×6	14	185.2	18	31	1.4
2	2	2×5	16	66.9	29	109	1.6
2	2	2×6	16	310.3	28	102	1.5
2	2	5×5	15	503.2	23	51	1.5
2	2	5×6	15	768.2	24	50	1.5
2	2	6×6	15	1262.0	24	87	1.5
2	3	3×6	17	3349.9	33	79	2.1
2	3	4×6	16	1122.9	32	56	1.6
2	3	5×6	16	1874.1	33	65	1.6
2	3	6×6	16	2147.6	33	76	1.7

4.2 Komplexität des Entwurfsproblems

In der Dissertation wurde die Komplexität von zwei Teilproblemen, dem Routing-Problem und dem Pin-Assignment-Problem, explizit nachgewiesen. Ihre Zugehörigkeit zur Komplexitätsklasse NP wurde vielfach in der Literatur vermutet (siehe [SHC06] und [XC06] für die jeweiligen Aussagen zum Routing-Problem und Pin-Assignment-Problem), jedoch nie bewiesen.

Theorem 1. *Das Routing-Problem und das Pin-Assignment-Problem für DMFBs sind NP-vollständig [Ke18a].*

Da Gesamtlösungen des Entwurfsproblems auch valide Lösungen für das Routing-Problem sowie das Pin-Assignment-Problem beinhalten, ist der „Ein-Schritt“-Ansatz mindestens so komplex wie Ansätze für diese beiden Teilprobleme. Damit ergibt sich das folgende Theorem.

Theorem 2. *Das DMFB Entwurfsproblem ist NP-schwer.*

Somit ist nachgewiesen, dass es im Allgemeinen nicht möglich ist, eine exakte Lösung schnell zu berechnen. Damit ist die Entscheidung, einen SAT-Beweiser zu verwenden, dem Entwurfsproblem angemessen.

5 Zusammenfassung

Biochips versprechen, die Durchführung von biologischen oder medizinischen Experimenten zu vereinfachen, zu beschleunigen und im Allgemeinen kostengünstiger zu machen. Darüber hinaus bieten sie große Chancen, in abgelegenen Gebieten die medizinische Versorgung zu verbessern. Dies ist möglich, da ein fertiger Biochip schon nach kurzer Einweisung auch von nicht speziell ausgebildeten Fachkräften zu bedienen ist. Bisherige Ansätze zum Entwurf von Biochips betrachteten das Problem als Abfolge voneinander unabhängiger Teilprobleme. Dies führt während des Entwurfs zu Problemen wie Sackgassen oder unnötig teuren Lösungen. Die Dissertation geht dieses Problem dadurch an, dass erstmalig alle Teilprobleme in einem „Ein-Schritt“-Verfahren gleichzeitig behandelt werden. Dadurch werden Probleme an den Übergängen zwischen Schritten vollständig verhindert. Darüber hinaus wird das Entwurfsproblem mit exakten Methoden, hier durch Verwendung von SAT-Beweisern, garantiert zu niedrigsten Kosten gelöst.

Literatur

- [Al17] Alistar, Mirela; Madsen, Jan; Ho, Tsung-Yi; Wille, Robert: When Embedded Systems meet Life Sciences: Microfluidic Biochips for Real-Time Healthcare. Bericht, 2017. Online abrufbar unter https://www.researchgate.net/profile/Mirela_Alistar2.
- [Bh17] Bhattacharjee, Sukanta; Poddar, Sudip; Roy, Sudip; Huang, Juinn-Dar; Bhattacharya, Bhargab B.: Dilution and Mixing Algorithms for Flow-Based Microfluidic Biochips. *IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems*, 36(4):614–627, 2017.
- [Ch13] Chen, Ying-Han; Hsu, Chung-Lun; Tsai, Li-Chen; Huang, Tsung-Wei; Ho, Tsung-Yi: A Reliability-Oriented Placement Algorithm for Reconfigurable Digital Microfluidic Biochips Using 3-D Deferred Decision Making Technique. *IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems*, 32(8):1151–1162, 2013.
- [Co71] Cook, Stephen A.: The Complexity of Problem-Solving Procedures. In: *ACM Symposium on Theory of Computing*. ACM, S. 151–158, 1971.
- [Ke14] Keszocze, Oliver; Wille, Robert; Ho, Tsung-Yi; Drechsler, Rolf: Exact One-pass Synthesis of Digital Microfluidic Biochips. In: *Design Automation Conference*. DAC, S. 142:1–142:6, 2014.
- [Ke17] Keszocze, Oliver; Li, Zipeng; Grimmer, Andreas; Wille, Robert; Chakrabarty, Krishnendu; Drechsler, Rolf: Exact Routing for Micro-Electrode-Dot-Array Digital Microfluidic Biochips. In: *Asia and South Pacific Design Automation Conference*. ASP-DAC, S. 708–713, 2017.
- [Ke18a] Keszocze, Oliver; Friedemann, Arved; Niemann, Philipp; Drechsler, Rolf: On the Complexity of Design Tasks for Digital Microfluidic Biochips. 2018. (under review).

- [Ke18b] Keszocze, Oliver; Ibrahim, Mohamed; Wille, Robert; Chakrabarty, Krishnendu; Drechsler, Rolf: Exact Synthesis of Biomolecular Protocols for Multiple Sample Pathways on Digital Microfluidic Biochips. In: International Conference on VLSI Design. S. 121–126, 2018.
- [KWD14] Keszocze, Oliver; Wille, Robert; Drechsler, Rolf: Exact Routing for Digital Microfluidic Biochips with Temporary Blockages. In: International Conference On Computer Aided Design. ICCAD, S. 405–410, 2014.
- [Li04] Liu, Robin Hui; Yang, Jianing; Lenigk, Ralf; Bonanno, Justin; Grodzinski, Piotr: Self-Contained, Fully Integrated Biochip for Sample Preparation, Polymerase Chain Reaction Amplification, and DNA Microarray Detection. Analytical Chemistry, 76(7):1824–1831, 2004.
- [Lü17] Lünert, Maximilian: StackADrop: A versatile Biochip. 2017.
- [PSF02] Pollack, Michael G.; Shenderov, Alexander D.; Fair, Richard B.: Electrowetting-based actuation of droplets for integrated microfluidics. Lab on a Chip, 2:96–101, 2002.
- [Sc17a] Schneider, Leonard; Keszocze, Oliver; Stoppe, Jannis; Drechsler, Rolf: Der Einfluss von Zellformen auf das Routing von Digital Microfluidic Biochips. In: Methoden und Beschreibungssprachen zur Modellierung und Verifikation von Schaltungen und Systemen. MBMV, S. 75–77, 2017.
- [Sc17b] Schneider, Leonard; Keszocze, Oliver; Stoppe, Jannis; Drechsler, Rolf: Effects of Cell Shapes on the Routability of Digital Microfluidic Biochips. In: Design, Automation and Test in Europe. DATE, S. 1627–1630, 2017.
- [SHC06] Su, Fei; Hwang, William; Chakrabarty, Krishnendu: Droplet routing in the synthesis of digital microfluidic biochips. In: Design, Automation and Test in Europe. Jgg. 1. IEEE, S. 1–6, 2006.
- [Wi15] Wille, Robert; Keszocze, Oliver; Boehnisch, Tobias; Kroker, Alexander; Drechsler, Rolf: Scalable One-Pass Synthesis for Digital Microfluidic Biochips. Design & Test, 32(6):41–50, 12 2015.
- [XC06] Xu, Tao; Chakrabarty, Krishnendu: Droplet-Trace-Based Array Partitioning and a Pin Assignment Algorithm for the Automated Design of Digital Microfluidic Biochips. In: International Conference on Hardware/Software Codesign and System Synthesis. ACM, S. 112–117, 2006.



Oliver Keszöcze studierte Technomathematik (Diplom) und Informatik (B.Sc.) an der Universität Bremen. Nach dem erfolgreichen Abschluss der Studiengänge 2011 arbeitete er ein Jahr als Softwareentwickler. Seit 2012 ist er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Bremen in der Arbeitsgruppe Rechnerarchitektur in Forschung und Lehre tätig. Zusätzlich arbeitet er seit 2014 als Researcher beim Deutschen Forschungszentrum für künstliche Intelligenz (DFKI) im Bereich Cyber-Physical Systems.

Das Forschungsinteresse von Herrn Keszöcze ist im Bereich neuartiger Technologien mit Fokus auf dem Entwurf von Biochips angesiedelt. Dies war auch das Thema seiner Promotion, welche er 2017 mit dem Prädikat „summa cum laude“ abschloss. Weitere Forschungsaspekte sind, unter anderem, Entwurf von Quantencomputern, Optical Computing und SAT.