

Wie integrierte optische Empfänger Point-of-Care-Instrumente zukunftssicher machen

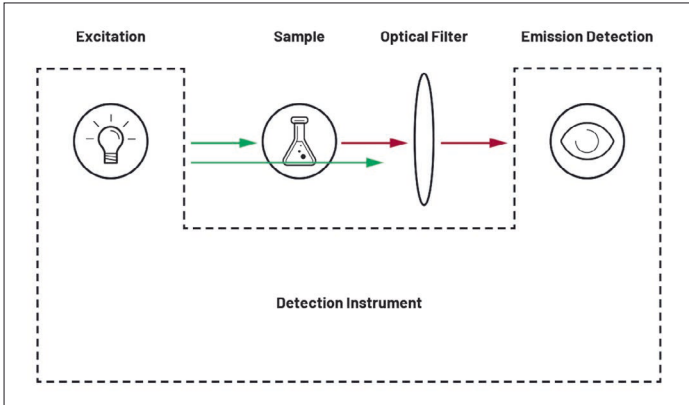


Bild 1: Ein IVD-Fluoreszenzdetektionssystem

In-vitro-Diagnosesysteme (IVD) beruhen auf optischen Empfängertechniken, um hochempfindliche und spezifische Ergebnisse zu erzielen. Bewährte Verfahren wie ELISA und PCR nutzen eine optische Fluoreszenz-Empfangskette zur Durchführung diagnostischer Tests. Es ist daher nicht überraschend, dass auch der Point-of-Care (PoC) -Markt optische Empfänger als leistungsfähiges Werkzeug für die Entwicklung präziser, flexibler und schnell verfügbarer Systeme einsetzt. Dieser Artikel beschreibt die wichtigsten Überlegungen bei der Entwicklung einer optischen PoC-Empfangskette und zeigt, wie integrierte optische Frontends nicht nur diese Leistungsanforderungen erfüllen können, sondern auch einen entscheidenden Vorteil für Entwickler bieten, die eine Plattform für die Zukunft schaffen wollen.

Grundlagen der Fluoreszenzdetektion in der Diagnostik

Bei einem IVD-Test auf Fluoreszenzbasis wird eine Probe, die fluoreszierende Marker enthält, mit Licht einer bestimmten Wellenlänge angeregt, wie durch den grünen Pfeil in Bild 1 dargestellt. Wenn die Probe den betreffenden Analyten enthält, reagieren die Fluoreszenzmarker auf die Anregung mit der Aussendung von Licht eines niedrigeren Energieniveaus. So reagieren beispielsweise in Bild 1 die Fluoreszenzmarker in der Probe mit der

Abgabe von rotem Licht. Dieses emittierte Licht ist das Fluoreszenzsignal, das nachgewiesen werden muss, um das Vorhandensein und gegebenenfalls die Menge des Analyten in der Probe zu bestimmen.

Schwellenwert

Bei einem fluoreszenzbasierten Diagnosetest gibt es einen Schwellenwert, der als meldebare Fluoreszenz gilt. Ein Fluoreszenzsignal unterhalb des Schwellenwerts kann nicht mit Sicherheit auf das Vorhandensein des Analyten in der Probe hinweisen. Die Elektronik des Diagnosemessgeräts und andere Faktoren tragen zum Hintergrundrauschen bei, wodurch sich der Schwellenwert erhöht. Um den Schwellenwert zu senken und somit eine höhere Empfindlichkeit ohne Einbußen bei der Selektivität zu erreichen, muss das optische Erkennungssystem sorgfältig konzipiert werden, damit die elektronische Empfangskette nicht zum Hintergrundrauschen beiträgt.

Ein typisches PoC-Fluoreszenzdetektionssystem

Ein typisches diagnostisches PoC-Fluoreszenzdetektionssystem verwendet eine Leuchtdiode (LED) zur Erzeugung des Anregungslichts und eine Fotodiode (PD) zum Nachweis der Fluoreszenzemission der Probe. Die Fotodiode erzeugt einen elektrischen Strom, der proportional zur Intensität des Fluoreszenz-

signals ist, das extrem schwach sein kann. Der PD-Strom ist im Verhältnis zum Grundrauschen oft sehr gering, so dass ein sorgfältiges elektronisches Design erforderlich ist, um eine hohe Empfindlichkeit zu erreichen, ohne die Selektivität zu beeinträchtigen. In Bild 2 sind die Hauptelemente eines typischen PoC-Fluoreszenzdetektionssystems dargestellt. Das Stromsignal der PD wird vom Transimpedanzverstärker (TIA) in ein Spannungssignal umgewandelt. Das Spannungssignal wird anschließend vom Analog-Digital-Wandler (ADC) digitalisiert und in einen entsprechenden Fluoreszenzwert umgerechnet.

Die Leistungsanforderungen

Die Entwickler von PoC-Systemen streben eine maximale diagnostische Empfindlichkeit (Sensitivität) an, ohne die Selektivität zu beeinträchtigen. In Bezug auf PoC-Instrumente bedeutet dieses Ziel, dass ein sehr geringer Fotodiodenstrom als Reaktion auf eine LED-Anregung zuverlässig erkannt werden muss. Ein hochempfindliches System muss zum Beispiel in der Lage sein, PD-Ströme in der Größenordnung von einigen Picoampere als Reaktion auf LED-Anregungsströme in der Größenordnung von einigen 100 mA zu erkennen. Dies bedeutet, dass das System in der Lage sein muss, PD-Fluoreszenz bei einer optischen Dämpfung von etwa 140 dB zu erkennen.

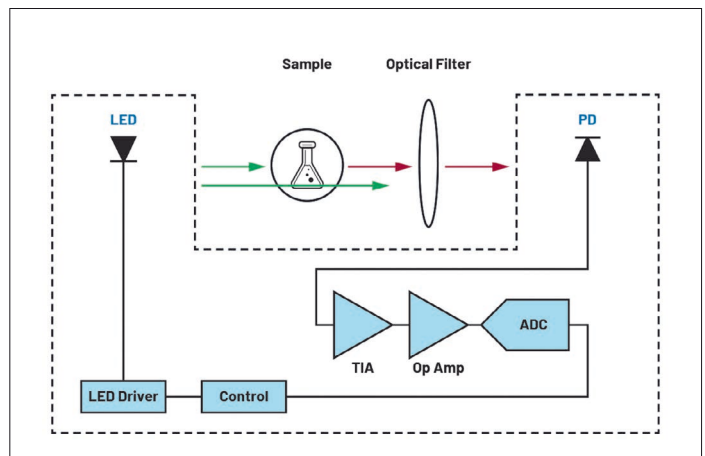


Bild 2: Ein typisches diagnostisches PoC-Fluoreszenzdetektionssystem

Autoren:
Wassim Bassalee
Field Applications Engineer,
Aileen Cleary
Marketing Manager
Medical Instrumentation and Life
Sciences Business Group,
Rob Finnerty
Systems Applications Engineer,
Neil Quinn
Systems Applications Engineer

Analog Devices
www.analog.com

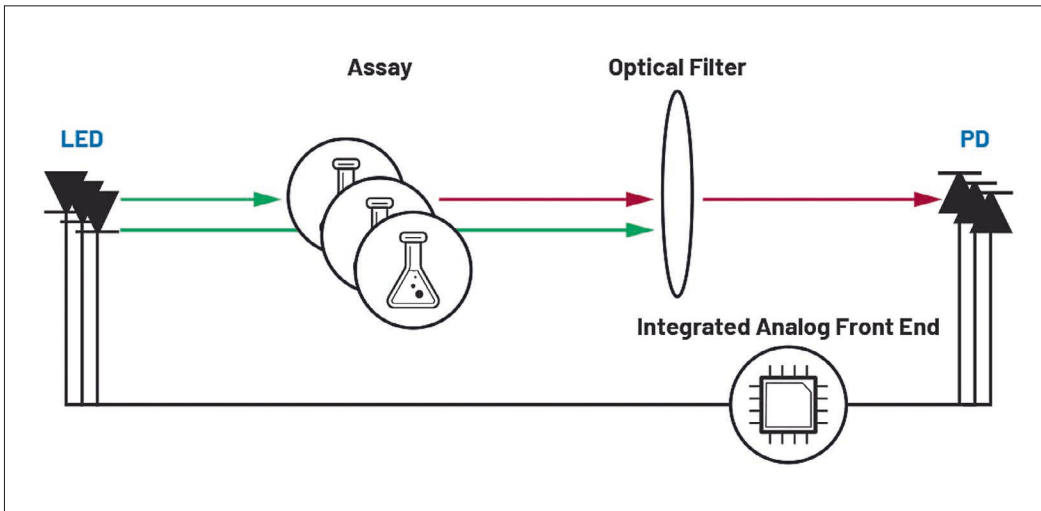


Bild 3: Ein PoC-Detektionssystem mit integriertem optischen Frontend

Um eine solche Leistung zu erreichen, ist eine Kombination aus elektronischen und Systemdesign-Überlegungen erforderlich. Die Gestaltung des analogen Front-Ends (AFE) für die Fotodiode ist besonders wichtig. Da der PD-Strom im Verhältnis zum Grundrauschen oft sehr schwach ist, muss der TIA eine hohe Verstärkung und einen niedrigen Eingangsstrom aufweisen. Weitere wichtige Parameter sind eine niedrige TIA-Eingangsoffsetspannung sowie ein Mindestabstand zwischen der Fotodiode und dem TIA.

Systemdesign

Das Systemdesign ist ebenfalls sehr wichtig, um eine hochempfindliche Erkennung zu gewährleisten. Die Fluoreszenzdetektion muss mit der LED-Anregung synchronisiert werden, was einen Controller erforderlich macht, der diese Synchronität gewährleistet. Um das schwache Stromsignal der Fotodiode vom Grundrauschen zu unterscheiden, ist häufig eine Mittelwertbildung aus mehreren Fluoreszenzmesswerten erforderlich.

Diese Mittelwertbildung ist eine wichtige Funktion des Systemcontrollers. Das Umgebungslicht sowie die Drift der LED-Beleuchtung können zum Systemfehler beitragen. Eine Steuerung, die die Unterdrückung des Umgebungslichts ermöglicht und die Auswirkungen der Drift der LED-Beleuchtung berücksichtigt, kann einen Vorteil für die Gesamtleistung des Systems darstellen.

Vorteile eines integrierten optischen Front-End-Empfängers

Bei der Entwicklung der elektronischen Empfängerseite für ein PoC-Lesegerät stehen zwei verschiedene Architekturen zur Auswahl: eine vollständig diskrete Lösung wie in Bild 2 oder die Verwendung eines integrierten optischen Frontends, wie in Bild 3 dargestellt.

Der erste eindeutige Vorteil einer integrierten Lösung liegt in der Vereinfachung des Systemdesigns. Das

Problem der Synchronisierung der Fluoreszenzdetektion mit der LED-Anregung entfällt, da dies intern durch das optische Frontend erledigt wird. Integrierte optische Frontends stellen außerdem eine kompaktere Lösung mit weniger elektronischen Komponenten dar. Dies verringert die Komplexität der Stückliste und des Liefermanagements und ermöglicht gleichzeitig ein kleineres Endgerät. Der wichtigste Vorteil eines integrierten optischen Frontends ist jedoch die Möglichkeit, wichtige

Konfigurationsparameter wie Fotodiode, LED-Treiber und Signalfilterung per Firmware anpassen zu können. Die Programmierbarkeit ist bei diskreten Lösungen nicht gegeben, ohne dass neue Hardware entwickelt werden muss. Diese Art der Konfigurierbarkeit ist von entscheidender Bedeutung, wenn eine Plattform im Laufe der Zeit angepasst werden muss, um mit neuen oder veränderten Testverfahren arbeiten zu können. Da häufig neue Varianten und Krankheiten in die Testmenüs aufgenommen werden, ist die Entwicklung einer Empfängerplattform, die für neue Testverfahren modifiziert werden kann, ohne dass Hardwareänderungen erforderlich sind, von großem Vorteil.

Integrierte optische Frontends haben eindeutige Vorteile, allerdings ist die Bestimmung der Leistung eines optischen Frontends in Schwachlicht-Fluoreszenzanwendungen keine triviale Aufgabe. Der Vergleich des Signal-Rauschabstands (SNR) zwischen integrierten optischen Frontends gibt keinen wirklichen Aufschluss über die tatsächliche Leistung eines optischen Empfängers im Betrieb. Da die Lichtpegel in der Regel niedrig sind, ist das absolute Grundrauschen der

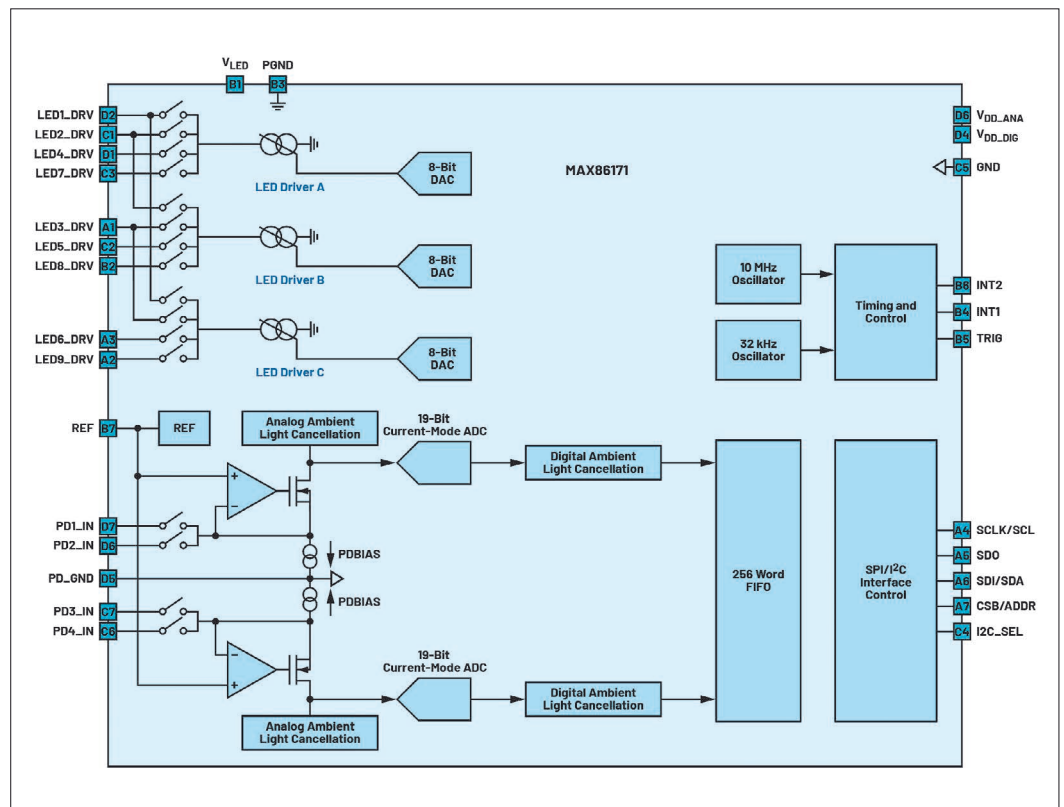


Bild 4: Ein Blockschaltbild des MAX86171

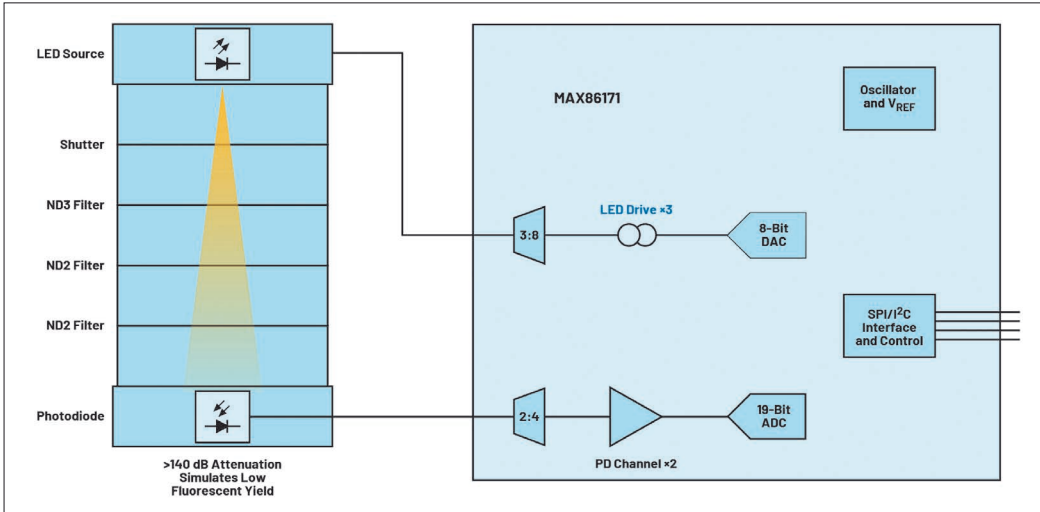


Bild 5: Schwachlichtmessung eines Detektors mit dem MAX86171

optischen Frontends und nicht das SNR der entscheidende Parameter. Bei der mit den Fluoreszenzmessungen verbundenen Zeitskala kann die Mittelwertbildung eingesetzt werden, um dieses Grundrauschen zu reduzieren, wenngleich die Komponente des 1/f-Rauschens eine natürliche Schranke für die durch Mittelwertbildung erzielbaren Verbesserungen darstellt. Daher ist das absolute Dunkelstromrauschen, insbesondere das Flickerrauschen, der dominierende Faktor. Das Dunkelstromrauschen eines vollständigen Systems einschließlich der Fotodiode ist in den Datenblättern vieler integrierter optischer AFEs nicht beschrieben und muss separat gemessen werden.

Integrierte Frontends von Analog Devices

Die integrierten optischen Frontends von ADI, wie zum Beispiel der MAX86171 eignen sich ideal für PoC-Fluoreszenzanwendungen. Die Integration der analogen Signalkette zusammen mit dem digitalen Controller ermöglicht die Implementierung eines optischen Empfängers in einem einzigen IC. Der MAX86171 enthält signalaufbereitete Fotodiodeingänge, einen 19-Bit-ADC mit Ladungsintegration, rauscharme LED-Treiber sowie eine serielle Schnittstelle mit FIFO-Pufferung.

Mit neun LED-Kanälen und vier PD-Kanälen unterstützt das AFE Multi-Assay-Tests und bietet ausreichend Kanäle für zukünftige Test-Erweiterungen ohne Hardware-Upgrades. Die Programmierung über SPI oder I²C ermöglicht

die Feinabstimmung von Parametern für einen vorgegebenen Test, wie beispielsweise Integrationszeit, Mittelwertbildung und Dynamikbereich. Ein FIFO-Einheit ermöglicht es den MCUs, während der Messungen im Schlafmodus zu bleiben, was die Batterielebensdauer in tragbaren PoC-Systemen verlängert.

Vor allem aber ermöglichen die hohe Leistung und das geringe Rauschen des Bauelements ein hochempfindliches Detektionssystem. Mittelwertbildung und geringes 1/f-Rauschen ermöglichen ein Dunkelstromrauschen von nur 11 pA rms für die gesamte optische Signalkette bei einer Fotodiodefläche von 7,5 mm². Dies ermöglicht die zuverlässige Erkennung niedriger Fotodiodenströme im Bereich von 1 pA bis 10 pA, die typisch für Fluoreszenzanwendungen mit geringer Lichtausbeute sind. Darüber hinaus erleichtern eine ausgezeichnete Störspannungsunterdrückung sowie eine hervorragende Fremdlichtunterdrückung die Arbeit des Systementwicklers bei der Konstruktion des Netzteils und des mechanischen Gehäuses.

Validierung

Zur Validierung der Leistung des MAX86171 wurde eine vom MAX86171 angesteuerte LED durch verschiedene Stufen optischer Filter mit neutraler Dichte (ND) geleitet und über eine Fotodiode vom MAX86171 empfangen (siehe Bild 5). Durch Erhöhung der Dichte der ND-Filter kann die optische Dämpfung von 40 dB (ND2) bis 140 dB (ND7) variiert werden, was eine Verringerung

der Fluoreszenzausbeute in einem PCR- oder LAMP-basierten Detektionssystem simuliert. Unterhalb einer Dämpfung von 140 dB kann der MAX86171 einen über der Dunkelstromgrenze um <10 pA erhöhten Fotodiodenstrom zuverlässig erkennen. Diese hohe Empfindlichkeit ist auf das geringe Dunkelstromrauschen von 11 pA rms zurückzuführen, das mit der an das optische Frontend angeschlossenen Photodiode gemessen wurde.

Leistungsergebnisse

Dieses Leistungsniveau übersteigt die üblichen Anforderungen an PoC-Instrumente und ermöglicht die Nutzung des vollen Potenzials des Biosensors oder der Chemie. Die internen Register des MAX86171 ermöglichen die Programmierung von Parametern wie Pulsbreite, Pulsintensität,

Verstärkung und Vorspannung der Fotodiode per Firmware. Zur Optimierung der optischen Erkennung sind zudem Optionen zur Signalfilterung, Mittelwertbildung und Fremdlichtunterdrückung verfügbar. Zusammen stellt dies eine Lösung mit maximaler Flexibilität für die Anpassung an neue Testverfahren dar, ohne dass die Hardware überarbeitet werden muss.

Schlussfolgerung

Die Entwicklung einer Schaltung für ein IVD-System erfordert sowohl im elektronischen Bereich als auch bei der Systemkonzeption große Sorgfalt, um sicherzustellen, dass eine hohe Nachweisempfindlichkeit erreicht wird, ohne die Selektivität zu beeinträchtigen. Die Erkennung des schwachen elektronischen Signals ist von entscheidender Bedeutung, wenn es darum geht, ein System zu entwickeln, das das volle Potenzial des Biosensors oder der Chemie ausschöpft und letztlich zu einem Gerät mit präzisen Diagnoseergebnissen führt.

Auf dem sich schnell entwickelnden PoC-Markt sind Flexibilität und Zukunftssicherheit von entscheidender Bedeutung, da die Empfänger an das wachsende und sich verändernde Testangebot anpassbar sein müssen. Das MAX86171 integrierte optische Frontend von ADI erfüllt diese strengen Leistungsansprüche. Es stellt dabei Programmierbarkeit, reduziertes Risiko für die elektronische Empfängerschaltung und eine zukunftssichere Lösung zu Verfügung. ◀

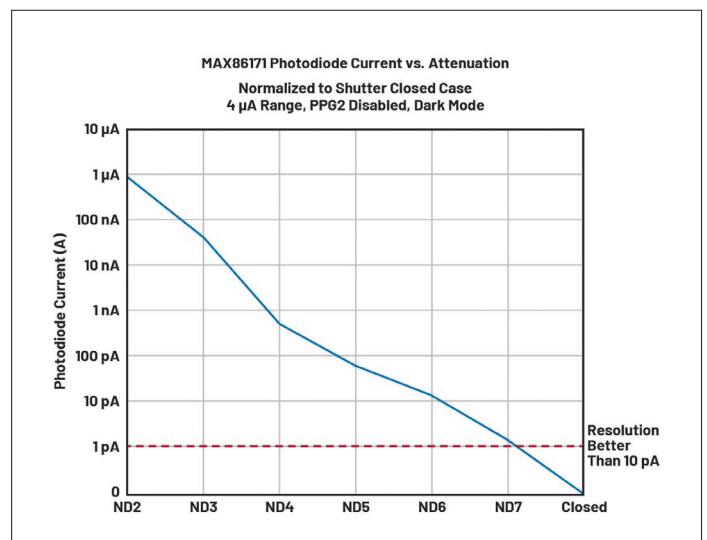


Bild 6: Leistungsergebnisse für den MAX86171