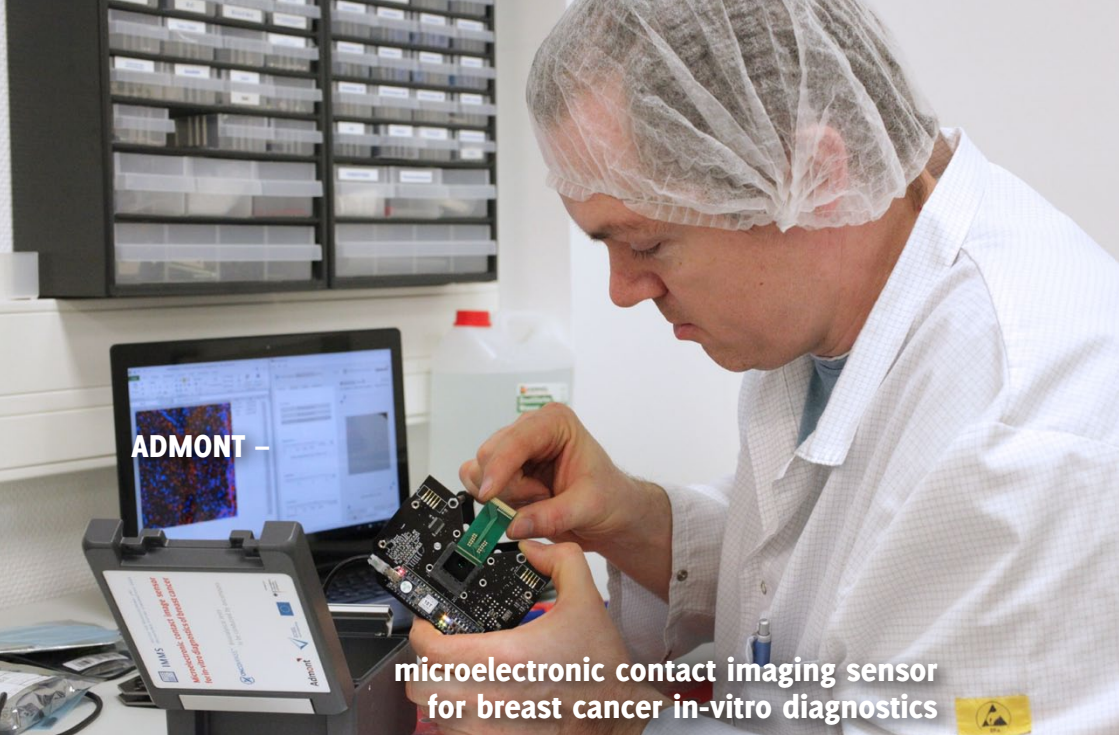




IMMS has developed an opto-electronic testing system to enable precise diagnosis of breast cancer. The prototype is currently being employed by Oncompass Medicine Hungary Ltd. for investigations using cell samples. Photograph: IMMS.

Objectives and overview

Breast cancer is the disease with the highest number of new cases and the highest mortality rate among women worldwide.¹ The more precisely the various types and stages of breast cancer can be differentiated, the better can effective treatment be found and the risks related to treatment be reduced. For example, active pharmaceuticals can be prescribed that block the multiplication of cancer cells² by inhibiting the growth factor receptor HER2³.

HER2 is a protein present on the membrane of every healthy breast cell. However, in the case of 20 – 30 per cent of carcinomas⁴ it is present in very high quantities and stimulates an increased growth of the cancer cells. The more HER2 protein is present, the greater is the efficiency of the medication. If there is little HER2 protein present,

*Video on the
ADMONT system:
www.imms.de*

¹ <https://doi.org/10.3322/caac.21492> (Figure 7)

² www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/moderne-verfahren.php.

³ HER2: human epidermal growth factor receptor, <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/diagnostik.php#inhalt25>.

⁴ DOI: 10.1056/NEJMp058197.

the treatment is inefficient but still causes its serious side effects. This makes it very important to determine in each individual patient what is the level of HER2 before deciding how to proceed with treatment.

Classic detection methods for HER2 protein do not always provide a clear basis for therapeutic decisions

The primary examination of tissue samples taken from cancer patients to determine whether the protein is over-expressed is relatively simple and inexpensive: the procedure is called immunohistochemistry (IHC).

The HER2 proteins are stained and then examined by experts under the microscope. The classification of the samples usually reflects the extent and intensity of the colour in the four levels: none, weak, moderate, and strong. The classification will depend on the observer and may vary from laboratory to laboratory.⁵

Treatment, which is expensive and frequently associated with major side effects, is usually prescribed only for cases in the "strong" group. The "moderate" and "weak" results are not usually decided upon before there has been further analysis. This entails FISH (fluorescence in-situ hybridization), a much more complex but also much more exact, gene-based sampling method that addresses the cause of the increased production of HER2.⁶

Microelectronics to be used to quantify HER2 protein presence in a single step procedure

The disadvantages of the classic HER2 testing carried out during diagnosis of breast cancer are not only the fact that more than one stage is involved in cases of doubt (involving the delay and expense of two procedures) but also the fact that the first stage, which is applied to every tissue sample, is a subjective, not so far quantifiable, visual classification.

In the ADMONT research project, therefore, the aim has been to determine the quantity of HER2 protein present in a rapid, definitive and reliable manner using an inexpensive opto-electronic method. IMMS has developed for the purpose a micro-electronic testing system for in-vitro diagnostics in the laboratory. The system visu-

> RoMulus: RFID
> Green-ISAS: Test
> Green-ISAS: EH
> StadtLärm
> fast wireless
> ADMONT
> RoMulus: MEMS
> Contents
* Funding

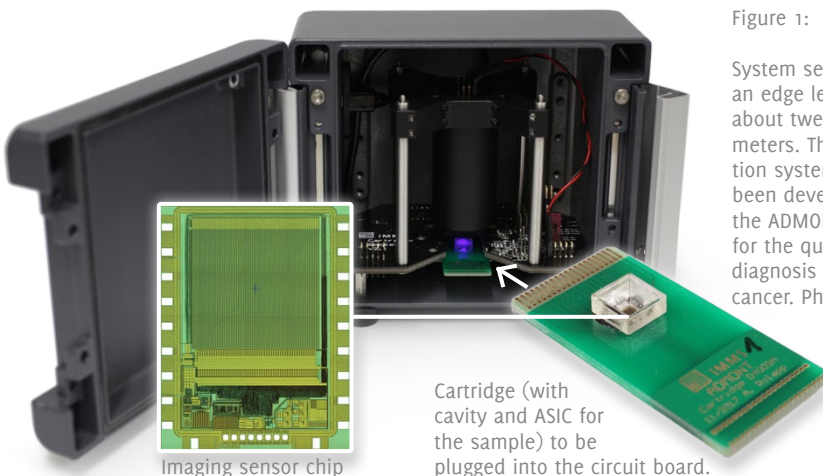
⁵ <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/ihc>

⁶ „Untersuchung der Expression des Onkogens HER2 beim Mammakarzinom“ J.-P. Rey, S. Fournier, C. Duc, C. Girardet, ZIWS; M. Stalder, CONSILIA, Sitten

Figure 1:

System setup with an edge length of about twelve centimeters. The detection system has been developed in the ADMONT project for the quantitative diagnosis of breast cancer. Photographs: IMMS.

- > RoMulus:RFID
- > Green-ISAS:Test
- > Green-ISAS:EH
- > StadtLärm
- > fast wireless
- > ADMONT
- > RoMulus:MEMS
- > Contents
- * Funding



alises all the IHC levels relevant to treatment choices and is capable of recognising differences in luminance produced by different quantities of stained HER2 protein for each cancer cell in a fluid sample. The number of HER2 proteins can vary in this procedure from a very few to several million.

The prototype which has been developed (Fig. 1) can be used for both fluorescence-based and absorption analysis. The cell samples and the associated marker substances for the HER2 are analysed using contact imaging, having actually been applied directly onto the surface of the imager-chip in a fluid reservoir (cavity). There is no need for an extra optical system such as lenses and filters. The chip has been designed by IMMS to respond to very weak light signals. It is positioned on a plug-in module that can be pushed into a PCB. The PCB is inside a light-proof box containing an extinction LED. The box has a USB interface for connection to a PC and is controlled from a graphic user interface which enables the data to be evaluated or forwarded to alternative evaluation software.

The prototype is currently being employed by Oncompass Medicine Hungary Ltd. (partner in the ADMONT project), for single-stage investigations quantifying HER2.

The IMMS solution in detail

Principles of the biochemical analysis

The design of the optoelectronic system for detection of the over-expression of HER2 in breast cancer cells is based on well established analytic methods.

More on system integration:
www.imms.de

More on chip developments:
www.imms.de

In the case of IHC there are different detection approaches. In immunofluorescence, which is one variant of IHC, the HER2 is recognised by means of specific antibodies and rendered visible by means of appropriate fluorophores. Experts assess the degree of colouration under the fluorescence microscope. This involves using light of particular wavelength to excite fluorescent markers, which then emit light of different wavelength, thus producing the image. Colour filters in the microscope prevent the stimulus light reaching the image displayed.

Another established HER2 analysis method is based on enzymes (for example HRP) which change a substrate to a coloured product in a reaction controlled by the enzymes. The colour molecules alter the absorption properties of the sample and are evaluated under the microscope.

Essentials of electronic system, analytic procedure

Design of the system for fluorescence analysis

The mobile testing system developed at IMMS has been designed for the requirements of fluorescence analysis but it is equally suitable for analysis of light absorp-

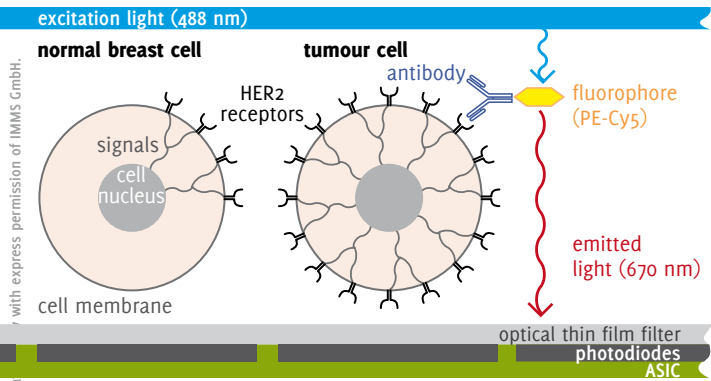


Figure 2:

Proof of over-expression of HER2 proteins using fluorescence markers.

Diagram: IMMS.

tion. It can therefore be used for both IHC approaches. Samples containing individual breast cancer cells are prepared with fluorophores or enzymes and investigated on the principles of the biochemical analysis procedures described above. Instead of the (fluorescence) microscope, the less expensive opto-electronic measuring system (see Figure 2) is used to quantify the HER2 proteins present.

In the case of fluorescence-based detection Oncompass Medicine has selected the fluorophore PE-Cy5 for the bio-analytical tests. This substance is subjected to excitation by the LED in the mobile testing system with a light of wavelength 488 nm

and in response it emits light at wavelength 670 nm for the analysis. In order to block the excitation light and separate it from the emission light used for measurement purposes, a thin-film optical filter is to be deposited directly on the chip surface by a service provider. The light emitted by the fluorophores is detected by the photodiodes on the chip. The light intensity provides information about the concentration of the fluorescent markers and thus about the HER2 proteins.

> RoMulus: RFID
> Green-ISAS: Test
> Green-ISAS: EH
> StadtLärm
> fast wireless
> ADMONT
> RoMulus: MEMS
> Contents
* Funding

Use of the system for absorption analysis

The optoelectronic analysis system can detect very fine differences in brightness and is thus also suitable for investigation of biomarkers or analytes based on light absorption.

For its investigations on absorption-based analysis with the opto-electronic system Oncompass Medicine selected the enzyme AP (alkaline phosphatase). The HER2 proteins labelled with AP induce a colour reaction after addition of a substrate, darkening the chip surface with a purple precipitate. The so prepared samples are placed in the system's cavity around the imager chip and illuminated by the LED. If the appropriate reaction takes place in the sample, the staining substances on the chip can be detected. The result is compared with reference measurements from samples without cells and from samples with unlabelled cells and from this can be derived the concentration of analyte or biomarker indicated by the colouration.

*More on system
integration:
www.imms.de*

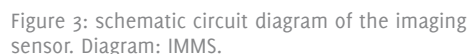
Chip architecture

At the heart of the system is a newly developed **CMOS imaging sensor** which has been optimised specifically for the demands of contact imaging in bio-analysis applications. The integrated circuit has a resolution of 64x64 pixels with pixel size of 25 µm, the average diameter of the tumour cells. For the semiconductor technology, the 350-nm process XH035 made by X-FAB has been employed.

The more than 4000 pixels supplied by the chip can deliver statistically significant statements on more than 4000 tumour cells. The chip is optimised for extreme sensitivity at very low luminance, with low noise while imaging. The optical signal from the cells is collected by the photodiodes of the pixels, converted into an electrical charge, integrated, amplified and then converted from analogue to digital.

*More on chip
developments:
www.imms.de*

Annual Report



A special feature of the circuit architecture is the **distributed pixel amplifiers** which achieve the necessary sensitivity for analytical applications, with detailed differentiation at low light intensities and, at the same time, almost no imaging noise. To reach this goal, the pixels of the conventional 3T-pixel topology (which works without feedback) have been extended by a complete back-coupled amplifier. This amplifier has been divided pixel-wise into differentiation pairs, and column-wise into a folded-cascode amplifier.

To ensure high signal quality, the chip employs a minimal **digital control unit**, so that there is as little disturbing activity as possible on the chip while the imaging is taking place. Such activity might interfere with the output signal. The imaging process is thus controlled by external signals which are generated by an **FPGA**. The images are captured according to the rolling shutter principle. In consequence, the individual cells making up the image are very slightly staggered in time from one to the next. This imaging method is associated with the 3T pixel architecture used and can in theory lead to distortion of the image if its content is changing rapidly. In the present application scenario it can be said that this effect is of no significance.

More on chip
developments:
www.imms.de

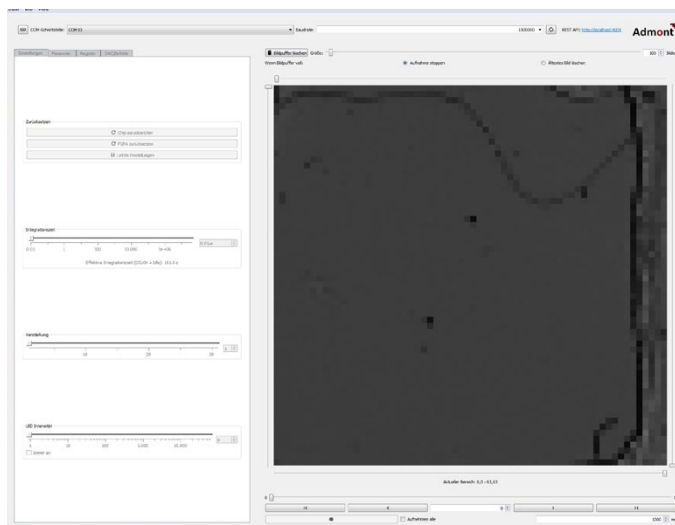


Figure 4:

GUI for the operation of the analysis system.

Screenshot: IMMS.

User interface and evaluation of the sensor data

The user can operate the measuring chamber using a GUI developed at IMMS, see Figure 4, a program which allows the various image sensor settings to be configured and the procedure control to be synchronised. Here the user can capture images individually or as interval series for later evaluation in detail.

More on system integration:
www.imms.de

The program also offers the possibility of operating the measuring chamber from a network interface using a REST API (representational state transfer interface). The measurement and evaluation can also be automated via this network interface.

The post-processing can be done with any software that supports HTTP as application protocol for the interface. The project partners, who investigate living cells in the biological laboratory, have thus been equipped with an interface in a familiar PC environment. An Excel spreadsheet has been created with macros for accessing the REST API as a foundation for extraction and visualisation of the biomedical relevant data and can be further developed by partners who have no programming experience, see Figure 5.

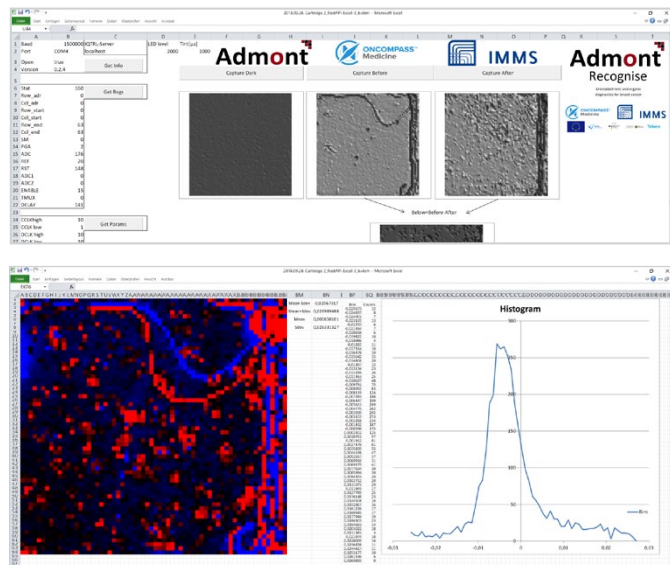


Figure 5:

the data extraction and visualisation for the analyses appear in Excel via the REST API interface. Shown are test fluids.

Screenshots: IMMS.

Future prospects

IMMS has developed a prototype system of in-vitro diagnostics for breast cancer cells to quantify the HER2 proteins present. Not only a fluorescence analysis but also a light absorption analysis can be carried out. The flexibility is supported by software developed in-house for the purpose. The data processing and visualisation can take place either in the software directly or via an interface using external tools.

Partner in the project, Oncompass Medicine Hungary Ltd., has started to evaluate the system in respect of breast cancer cells. The results will be employed by IMMS for further development and used as a foundation for the design of systems identifying antibody substances with different fluorescence or light absorption properties. The system can also be used in follow-on projects aimed at improving analysis procedures.

Contact person: Dr.-Ing. Valentin Nakov, valentin.nakov@imms.de

SPONSORED BY THE



Federal Ministry
of Education
and Research



ECSEL
Joint Undertaking

The ADMONT project has received funding from the ECSEL Joint Undertaking under grant agreement No 661796. This Joint Undertaking has received support as Innovation Action from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme, the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) and Finland, Sweden, Italy, Austria, Hungary. The IMMS sub-project "Design of intelligent in vitro diagnostic und bioanalytical sensor and actuator systems" has received funding under the reference 16ESE0057.

ADMONT at
www.imms.de

All ADMONT
publications:
www.imms.de.

Annual Report

© IMMS 2018



Das IMMS hat ein optoelektronisches Testsystem entwickelt für die quantitative Diagnostik von Brustkrebs. Der Prototyp wird derzeit vom Projektpartner Oncompass Medicine Hungary Ltd. für Untersuchungen mit Zellproben verwendet. Foto: IMMS.

Motivation und Überblick

Brustkrebs gehört bei Frauen zu den Tumorarten mit den meisten Neuerkrankungen und der höchsten Sterberate weltweit.¹ Je genauer man die verschiedenen Typen und Stadien von Brustkrebs differenzieren kann, desto besser lassen sich wirksame Therapien einleiten und Behandlungsrisiken minimieren. Unter anderem werden Wirkstoffe verordnet, die zielgerichtet das Wachstum von Krebszellen blockieren,² indem sie den Wachstumsfaktorrezeptor HER2³ hemmen.

Dieses Protein ist an der Zellmembran jeder gesunden Brustzelle vorhanden. Bei etwa 20 – 30 Prozent der Karzinome⁴ kommt es jedoch um ein Vielfaches vor und regt die Krebszellen zu verstärktem Wachstum an. Je mehr HER2-Proteine vorhanden sind, desto effizienter ist der Wirkstoff. Ineffizient ist er bei Karzinomen mit weni-

Video
zum ADMONT-
Testsystem auf
www.imms.de.

¹ <https://doi.org/10.3322/caac.21492> (Figure 7)

² www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/moderne-verfahren.php.

³ HER2: human epidermal growth factor receptor, <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/diagnostik.php#inhalt25>.

⁴ DOI: 10.1056/NEJMp058197.

gen HER2-Proteinen, aber die Nebenwirkungen bleiben. Daher ist es wichtig, die HER2-Ausprägung individuell für jeden Patienten vor der Therapieentscheidung zu bestimmen.

Klassische Nachweise des Proteins HER2 liefern nicht immer eindeutige Grundlagen für Therapieentscheidungen

Um zu untersuchen, wie stark dieses Protein vorhanden ist, werden Gewebeproben in einem ersten Schritt mit einem relativ kostengünstigen und schnellen Verfahren analysiert, der Immunhistochemie (IHC).

Die HER2-Proteine werden dabei eingefärbt und von Experten unter dem Mikroskop beurteilt. Je nach Ausmaß und Farbtintensität werden die Proben häufig in vier Klassen eingestuft für keine, schwache, mäßig starke und starke Färbung. Diese Einstufung ist individuell vom Betrachter abhängig und kann von Labor zu Labor unterschiedlich ausfallen.⁵ Die zumeist von erheblichen Nebenwirkungen begleiteten und teuren Therapien werden in der Regel nur für Fälle aus der Klasse mit starken Reaktionen verordnet. Für mäßig starke und schwache Färbungen wird diese Entscheidung meist erst nach einer weiteren Analyse getroffen. Bei der dann vorgenommenen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) handelt es sich um ein wesentlich aufwändigeres, aber auch genaueres, Gen-basiertes Nachweisverfahren, das an der Ursache der vermehrten Produktion des HER2-Proteins ansetzt.⁶

Mikroelektronik soll Menge des HER2-Proteins in einem einstufigen Verfahren quantitativ nachweisen

Nachteil der klassischen HER2-Nachweise in der Brustkrebsdiagnostik ist nicht nur das im Zweifelsfall mehrstufige und dann zeit- sowie kostenaufwändige Vorgehen mit zwei Analysemethoden, sondern vor allem die subjektive, bis dato nicht quantifizierbare visuelle Klassifizierung, die im ersten Schritt für alle Gewebeproben vorgenommen wird.

Ziel im Forschungsprojekt ADMONT war es daher, schnell, eindeutig und zuverlässig die Menge von HER2-Proteinen mit kostengünstigen optoelektronischen Messverfahren zu bestimmen. Das IMMS hat hierfür ein Mikroelektronik-basiertes Testsystem

- > RoMulus: RFID
- > Green-ISAS: Test
- > Green-ISAS: EH
- > StadtLärm
- > fast wireless
- > ADMONT
- > RoMulus: MEMS
- > Inhalt
- * Förderung

⁵ <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/ihc>

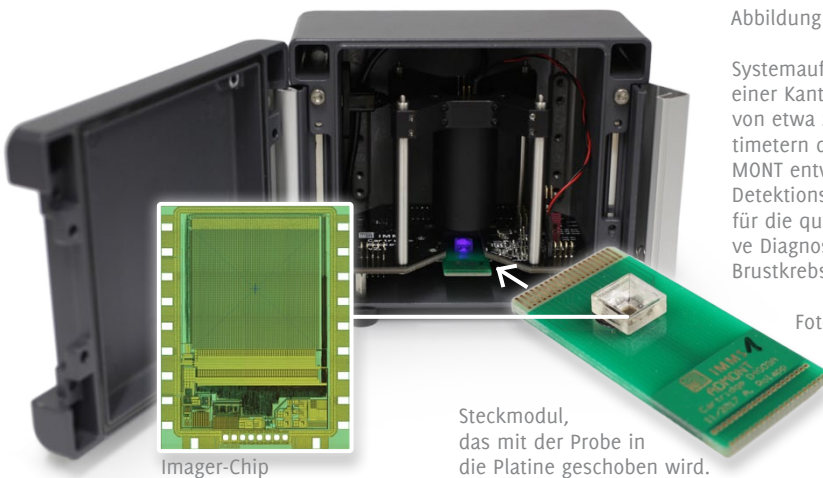
⁶ „Untersuchung der Expression des Onkogens HER2 beim Mammakarzinom“ J.-P. Rey, S. Fournier, C. Duc, C. Girardet, ZIWS; M. Stalder, CONSILIA, Sitten

Abbildung 1:

Systemaufbau mit einer Kantenlänge von etwa zwölf Zentimetern des in ADMONT entwickelten Detektionssystems für die quantitative Diagnostik von Brustkrebs.

Foto: IMMS.

- > RoMulus: RFID
- > Green-ISAS: Test
- > Green-ISAS: EH
- > StadtLärm
- > fast wireless
- > ADMONT
- > RoMulus: MEMS
- > Inhalt
- * Förderung



Imager-Chip

Steckmodul, das mit der Probe in die Platine geschoben wird.

für die In-vitro-Diagnostik im Labor entwickelt. Es bildet u.a. alle für die Therapie relevanten Reaktionsklassen des immunhistochemischen Verfahrens ab und kann hierbei Lichtunterschiede erkennen, die von unterschiedlichen Mengen von eingefärbten HER2-Proteinen je Brustkrebszelle in einer Probenflüssigkeit hervorgerufen werden. Die Anzahl kann von einigen wenigen bis hin zu mehreren Millionen HER2-Proteinen schwanken.

Der entwickelte Prototyp (Abb. 1) lässt sich sowohl für fluoreszenzbasierte als auch für Absorptionsmessungen einsetzen. Die Zellprobe und entsprechende Marker-Substanzen für das HER2-Protein werden per Contact Imaging analysiert und hierfür direkt auf die Oberfläche des Imager-Chips in ein Flüssigkeitsreservoir gegeben. Ein zusätzliches optisches System, wie Objektive und Filter, ist nicht notwendig. Der vom IMMS für schwächste Lichtsignale ausgelegte Chip sitzt auf einem Steckmodul, das mit der Probe in eine Platine geschoben wird, die in einer lichtdichten Box mit einer LED verbaut ist. Diese Box lässt sich per USB-Schnittstelle an einen PC anschließen und über eine grafische Nutzeroberfläche ansteuern, über die auch die Daten ausgewertet oder an andere Auswerte-Software weitergegeben werden können.

Dieser Prototyp wird derzeit vom Projektpartner Oncompass Medicine Hungary Ltd. für Untersuchungen zu einstufigen quantitativen HER2-basierten Analyseverfahren verwendet.

*Mehr zu System-
integration auf
www.imms.de.*

*Mehr zu Chip-
Entwicklungen:
www.imms.de*

Biochemische Nachweisprinzipien

Um mit Hilfe eines optoelektronischen Systems nachweisen zu können, ob HER2 an Brustkrebszellen verstärkt auftritt, wurde bei der Auslegung dieses Systems von den etablierten Analysemethoden ausgegangen.

Für den Nachweis von HER2 per Immunhistochemie (IHC) existieren alternative Methoden. Bei der Immunfluoreszenz, einer Variante der IHC, wird HER2 mit spezifischen Antikörpern erkannt und mit passenden Fluorophoren sichtbar gemacht. Experten beurteilen die Färbung unter dem Fluoreszenzmikroskop. Dabei werden die fluoreszierenden Marker mit Licht bestimmter Wellenlängen angeregt, emittieren Licht anderer Wellenlängen und erzeugen damit das Bild. Farbfilter im Mikroskop verhindern, dass Anregungslicht auf das Bild gelangt.

Darüber hinaus basieren etablierte HER2-Nachweise auf dem Enzym Meerrettichperoxidase, das in einer enzymatisch gesteuerten Reaktion ein Substrat zu einem farbigen Produkt umsetzt. Die Farbmoleküle verändern die Absorptionseigenschaften der Probe und werden unter dem Mikroskop beurteilt.

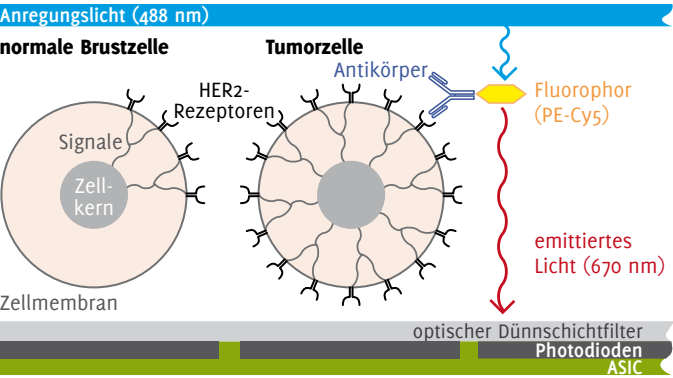


Abbildung 2:

Nachweis des verstärkten Auftretens von HER2-Proteinen an Brustkrebszellen mit Hilfe von Fluoreszenzmarkern (in diesem Fall PE-Cy5).

Grafik: IMMS.

Anforderungen und Messverfahren mit elektronischem System

Auslegung des Systems für Fluoreszenz-Messungen

Das am IMMS entwickelte mobile Testsystem wurde für die umfangreicheren Anforderungen von Fluoreszenz-Messungen ausgelegt, ist aber ebenso für Absorptionsmessungen geeignet. Es lässt sich damit für beide IHC-Varianten einsetzen. Proben mit einzelnen Brustkrebszellen werden mit Fluorophoren oder Enzymen vorbereitet und auf der Grundlage der oben beschriebenen biochemischen Nachweisprinzipien

- > RoMulus: RFID
- > Green-ISAS: Test
- > Green-ISAS: EH
- > StadtLärm
- > fast wireless
- > ADMONT
- > RoMulus: MEMS
- > Inhalt
- * Förderung

untersucht. Anstelle des (Fluoreszenz-) Mikroskops tritt das kostengünstigere optoelektronische Messsystem (vgl. Abb. 2), um HER2-Proteine quantitativ nachzuweisen.

Für die fluoreszenzbasierten Messungen wird vom Projektpartner Oncompass der Fluorophor PE-Cy5 für die bioanalytischen Testreihen genutzt. Dieser Stoff wird von der LED im mobilen Testsystem mit einem Licht der Wellenlänge 488 nm angeregt und emittiert das zu messende Licht bei der Wellenlänge 670 nm. Um das Anregungslicht zu blockieren und vom zu messenden emittierten Licht zu trennen, ist ein optischer Dünnschichtfilter direkt auf der Chip-Oberfläche vorgesehen. Dieser Filter wird von einem Dienstleister realisiert.

Das von den Fluorophoren emittierte Licht wird von den Photodioden auf dem Chip detektiert. Die Lichtintensität gibt Aufschluss über die Konzentration der Fluoreszenzmarker und damit über die der HER2-Proteine.

Nutzung des Systems auch für Absorptionsmessungen

Das optoelektronische Messsystem wurde gleichermaßen so realisiert, dass es sich für HER2-Nachweise sowie für weitere Anwendungen mit Absorptionsmessungen nutzen lässt, bei denen schwache Helligkeitsunterschiede zum Nachweis anderer Analyten bzw. Biomarker untersucht werden.

Für die Absorptionsmessungen hat der Partner Oncompass das Enzym alkalische Phosphatase (AP) für seine Untersuchungen ausgewählt. Die mit AP gelabelten HER2 rufen nach der Zugabe des Substrates eine Farbreaktion hervor, die die Chipoberfläche durch einen violetten Niederschlag abdunkelt. Die Proben werden auf dem o.g. Weg in das Flüssigkeitsreservoir des Messsystems gegeben und von der LED beleuchtet. Findet eine entsprechende Nachweisreaktion in der Probe statt, lassen sich die Farbstoffe als Trübung auf dem Chip messen. Das Ergebnis wird mit Referenzmessungen an Proben ohne Zellen sowie mit nicht markierten Zellen verglichen und gibt Aufschluss über vorhandene Verfärbungen und damit für die Konzentration der zu untersuchenden Analyten bzw. Biomarker.

Chip-Architektur

Das Kernstück des Systems ist ein neu entwickelter **CMOS-Bildsensor**, der speziell auf die Erfordernisse für Contact-Imaging in Bioanalytik-Anwendungen optimiert ist. Der Schaltkreis hat eine Auflösung von 64 x 64 Pixeln bei einer Pixelgröße von 25 µm, was dem mittleren Durchmesser der Tumorzellen entspricht. Als Halbleitertechnologie wurde der 350-nm-Prozess XH035 der X-FAB verwendet.

- > RoMulus: RFID
- > Green-ISAS: Test
- > Green-ISAS: EH
- > StadtLärm
- > fast wireless
- > ADMONT
- > RoMulus: MEMS
- > Inhalt
- * Förderung

Mehr zu System-
integration auf
www.imms.de.

Mehr zu Chip-
Entwicklungen:
www.imms.de

Jahresbericht

© IMMS 2018

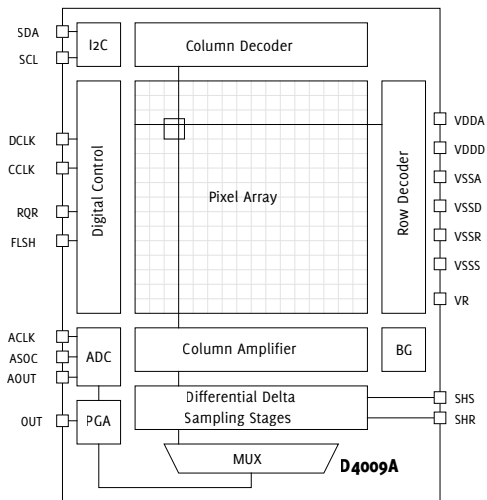


Abbildung 3:
Blockschaltbild des Bildsensors. Grafik: IMMS.

die Sampling-Stufen zur Zwischenspeicherung des Ausgangssignals der Pixel, einen einstellbaren Signalverstärker (PGA) zur rauscharmen Vorverstärkung und schließlich einen integrierten 12-Bit-SAR-Analog-zu-Digital-Wandler (ADC). Daneben hat der Chip noch ein I2C-Interface zur Konfiguration und eine Bandgap (BG) zur Erzeugung interner Referenzspannungen.

Eine der Besonderheiten der Schaltungsarchitektur liegt in den **verteilten Pixel-Verstärkern**, welche die für Bioanalytik-Applikationen essentielle hohe Sensitivität und feingranulare Unterscheidung bei geringen Lichtintensitäten ermöglicht und gleichzeitig ein geringes Bildrauschen erzielt. Um das zu erreichen, wurden die Pixel der herkömmlichen, ohne Feedback arbeitenden 3T-Pixel-Topologie um einen kompletten rückgekoppelten Verstärker erweitert. Dieser ist in einen pixelweises Differenzpaar und einen spaltenweisen Folded-Cascode Verstärkerteil aufgeteilt.

Um eine hohe Signalqualität zu gewährleisten, hat der Chip eine minimale **digitale Steuereinheit**, damit während des Bildaufnahmeprozesses möglichst wenige störende Aktivität auf dem Chip selbst stattfindet, die das Ausgangssignal negativ beeinflussen könnte. Die Ablaufsteuerung des Bildaufnahmeprozesses erfolgt daher über externe Signale, die von einem **FPGA** generiert werden. Die Bilder werden nach dem "Rolling-Shutter"-Prinzip aufgenommen. Dies bedeutet, dass die einzelnen Zeilen, aus denen das Bild aufgebaut ist, einem leichten zeitlichen Versatz untereinander

Der Chip liefert mit mehr als 4000 Pixeln statistisch relevante Aussagen für Signale von mehr als 4000 Tumorzellen. Er ist auf hohe Sensitivität bei sehr geringen Lichtmengen und niedriges Rauschen bei der Bildaufnahme optimiert. Das optische Signal der Zellen wird von den Photodioden der Pixel aufgesammelt, in elektrische Ladung gewandelt, integriert, verstärkt und anschließend digital gewandelt.

Abbildung 3 zeigt das Blockschaltbild des Bildsensors. Neben dem eigentlichen Bildfeld samt Treiberschaltung enthält der Schaltkreis

- > RoMulus:RFID
- > Green-ISAS:Test
- > Green-ISAS:EH
- > StadtLärm
- > fast wireless
- > ADMONT
- > RoMulus:MEMS
- > Inhalt
- * Förderung

Mehr zu Chip-
Entwicklungen:
www.imms.de

Jahresbericht

© IMMS 2018

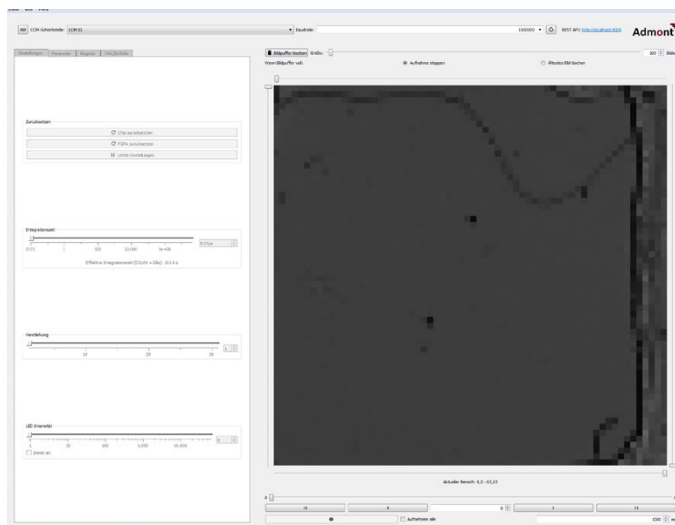


Abbildung 4:

Grafische Benutzeroberfläche für die Bedienung des Messsystems.

Grafik: IMMS.

aufweisen. Diese Aufnahmemethode folgt aus der verwendeten 3T-Pixel-Architektur und kann theoretisch zu einer Bildverzerrung bei schnell veränderlichen Bildinhalten führen. Allerdings spielt dieser Effekt für das Applikationsszenario keine Rolle.

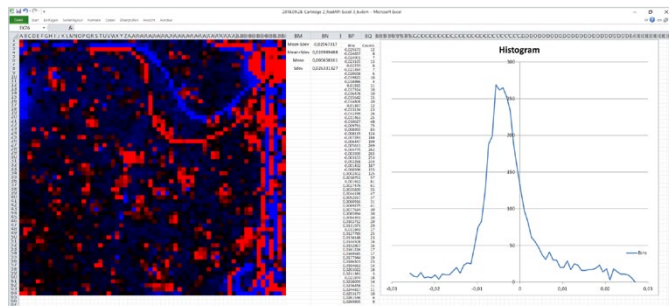
Anwenderschnittstelle und Auswertung der Sensordaten

Der Anwender kann die Messkammer mit Hilfe eines am IMMS realisierten Programms bedienen, vgl. Abb. 4, über das sich die verschiedenen Bildsensoreinstellungen konfigurieren und die Ablaufsteuerung zeitlich koordinieren lassen. Hier kann der Anwender Bilder einzeln oder als Intervallserien aufnehmen, um sie später detailliert auszuwerten.

Darüber hinaus bietet das Programm die Möglichkeit mittels einer Representational-State-Transfer-Schnittstelle (REST API) die Messkammer über die Netzwerkschnittstelle zu bedienen sowie Mess- und Auswertevorgänge zu automatisieren.

Die Nachbearbeitung kann mit jeder Software erfolgen, die das Anwendungs-schichtprotokoll HTTP als Schnittstelle unterstützt. Den Projektpartnern, die im biologischen Labor lebende Zellen untersuchen, konnte damit in einer vertrauten PC-Umgebung eine Schnittstelle geschaffen werden. In einer Excel-Arbeitsmappe wurde mit Makros für den REST-API-Zugriff eine Grundlage für die Extraktion und Visualisierung der biomedizinisch relevanten Daten geschaffen, die vom Partner ohne Programmiererfahrung weiterentwickelt werden kann, vgl. Abb. 5.

Mehr zu Systemintegration auf www.imms.de.



In Excel erfolgt über die Schnittstelle REST API die Datenextraktion und Visualisierung der Messergebnisse, hier mit Testflüssigkeiten.

Ausblick

Der Partner Oncompass Medicine Hungary Ltd. hat begonnen, das System mit Brustkrebszellen zu evaluieren. Die Ergebnisse wird das IMMS für Weiterentwicklungen und als Grundlage für die Auslegung von Systemen für Antikörpersubstanzen mit anderen Fluoreszenz- bzw. Lichtabsorptionseigenschaften nutzen sowie für die Verbesserung von Messverfahren in Folgeprojekten.

Kontakt: Dr.-Ing. Valentin Nakov, valentin.nakov@imms.de



ADMONT auf
www.imms.de.

Alle ADMONT-
Publikationen:
www.imms.de