

Микросхемотехника аналоговых интерфейсов систем электрохимической импедансной спектроскопии

Л.К. Самойлов¹, Е.А. Жебрун^{1,2}, А.Е. Титов^{1,2}

¹Инженерно-технологическая академия ЮФУ, jackjk@mail.ru

²АО "НИИМА "Прогресс"

Аннотация — В статье рассмотрены проблемы создания аналоговых интерфейсов биологических датчиков в системах электрохимической импедансной спектроскопии. Подобные системы являются отражением современных тенденций в медицине, находят применение в роботах-диагностах, беспилотных летательных аппаратах с функциями обнаружения взрывчатых веществ, нервно-паралитических газов, химических соединений, молекул биологических структур и т.п. Проведён анализ имеющихся на данный момент различных биологических датчиков. С учётом диктуемых датчиками ограничений предложены варианты структурных схем аналоговых интерфейсов для реализации метода импедансной спектроскопии. Обращается внимание на АЦП двойного интегрирования, которые могут обеспечить работу аналогового интерфейса без унифицирующего преобразователя. Обосновывается необходимость создания новых схемотехнических решений, которые могут сочетаться со стандартными подходами к организации ввода сигналов биологических датчиков.

Ключевые слова — аналоговый интерфейс, биологический датчик, биосенсор, импедансная спектроскопия, модули ввода-вывода, квадратурная дискретизация.

I. ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных и быстроразвивающихся направлений развития медицины является клиническая диагностика, составляющая один из самых массовых сегментов медицинского обслуживания и здравоохранения развитых стран.

Использование анализов, полученных на основе клинической диагностики, позволяет при комплексном снижении издержек значительно упростить диагностику различных, в том числе генетически обусловленных, заболеваний.

Современные системы диагностики позволяют получать результаты непосредственно рядом с пациентом в течение минут или даже секунд.

Ключевыми показателями устройств клинической диагностики являются многофункциональность, информативность, скорость проведения анализа, возможность портативного использования.

Большим разделом систем клинической диагностики являются системы электрохимической импедансной спектроскопии (EIS), которые реализуются на базе микросхем или миниатюризируются в

виде систем на кристалле с внутренней интеграцией основных функциональных блоков.

Основой измерительной платформы в системах EIS являются биологические датчики (БД), также в некоторых случаях называемые биосенсорами.

Биологические датчики позволяют выявить взаимодействия вещества на молекулярном уровне. Отличительной чертой БД является гибкость их применения. С их помощью возможно исследование практически любых субстанций, например различных газов и растворов, нуклеиновых кислот, протеинов, метаболитов, гормонов, а также клеток, бактерий и микроорганизмов [1].

Высокая чувствительность современных БД делают их оптимальными для решения множества задач качественного и количественного определения (оценка концентрации) органических и неорганических веществ в различных областях науки и техники, медицины, сельского хозяйства, охраны окружающей среды.

Целью настоящей работы является рассмотрение возможных вариантов построения систем EIS и оценка их предельных характеристик.

II. МЕТОД ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЙ ИМПЕДАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ (EIS)

Для пояснения рассматриваемого метода воспользуемся принципом действия биологического датчика. На рис. 1 приведена структурная схема БД емкостного типа и его электрическая эквивалентная схема.

БД имеет три электрода: рабочий (WE); вспомогательный (CE) и электрод сравнения (RE). Эти три электрода образуют стандартную трехэлектродную электрохимическую ячейку.

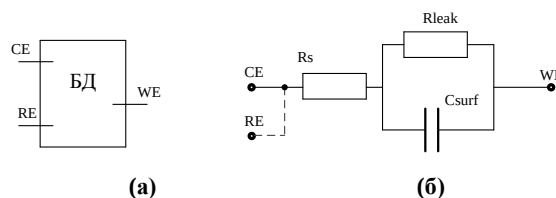


Рис. 1. Биологический датчик (а) и его электрическая эквивалентная схема (б)

На эквивалентной схеме (рис. 1б): C_{surf} — ёмкость слоя распознающего элемента на поверхности элект-

трода и ёмкость самого электрода; R_{leak} – сопротивление току утечки, которое бесконечно при идеальных изоляционных свойствах распознающего элемента и отсутствии окислительно-восстановительных компонент; R_s – сопротивление раствора.

Электрохимическая импедансная спектроскопия происходит в два этапа.

На первом этапе в БД помещается рецепторный слой молекул, которые закрепляются на рабочем электроде (WE). При этом определяются величины элементов электрической эквивалентной схемы.

На втором этапе в БД вводится раствор целевого вещества, концентрацию которого нужно определить.

При взаимодействии с целевым веществом в растворе меняется эквивалентный импеданс БД (C_{surf} , R_{leak} , R_s).

По степени отличия эквивалентной схемы принимается решение о параметрах целевого вещества.

Для примера на рис. 2 приведён годограф импеданса БД тромбина [2].

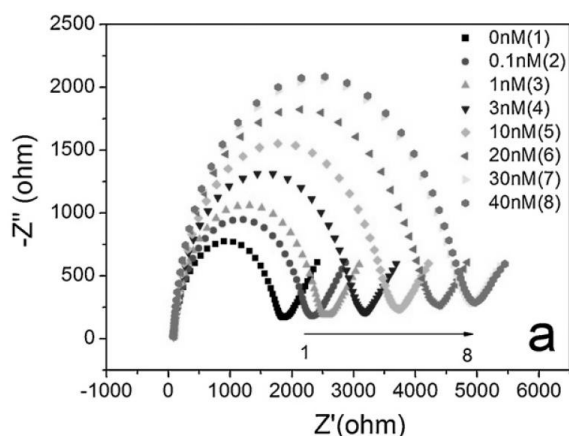


Рис. 2. Годограф импеданса биологического датчика при изменении концентрации целевого вещества

Величина импеданса обусловлена концентрацией тромбина (соответствие кривых импеданса и концентрации приведено на рисунке справа).

Полученные составляющие импеданса БД позволяют вычислить параметры эквивалентной схемы.

Итоговая концентрация целевого вещества определяется по предварительно (экспериментально) полученной калибровочной кривой БД, соотносящей количество вещества в растворе на единицу объёма с параметром эквивалентной схемы БД.

В отдельных случаях калибровочные кривые могут быть построены без опоры на эквивалентную схему БД.

Например, распространено использование модуля импеданса БД на определённой частоте как индикатора взаимодействия. Это позволяет значительно упростить схемотехнику устройств системы EIS и облегчить

дальнейшую обработку получаемых данных для конкретного применения.

В реальных клинических задачах зачастую требуется проведение многоцелевых медицинских анализов, направленных на комплексную диагностику с повышенной информативностью и достоверностью.

При этом измерению может подлежать сразу несколько веществ с помощью множественных БД. Метод импедансной спектроскопии позволяет реализовать это через параллельное включение нескольких каналов преобразования.

III. ИЗМЕРЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ДАТЧИКОВ

В табл. 1 сведены примеры некоторых известных БД с указанием ключевых характеристик, задающих область дальнейших технических решений.

Таблица 1

Примеры БД с указанием ключевых характеристик

№	Целевое вещество	D	δ воспр.	δ нец.	$U_{вх}$	$F_{раб}$	Ис точ ник
1	17 β -estradiol	80 ∂B	8.6%	3.5%	DC: 0.2V AC: 5mV	100kHz-100MHz	[3]
2	AIV H5N2	30 ∂B	3%	4.1%	DC: 0V AC: 10mV	100Hz	[4]
4	ZAP70 (chronic lymphocytic leukemia marker)	94 ∂B	8%	–	DC: 0.15V AC: 10mV	5mHz - 100kHz	[5]
5	Thrombin	50 ∂B	–	4.7%	DC: 0.24V AC: 5mV	0,1Hz - 100kHz	[2]
6	Atrazine	100 ∂B	–	25%	DC: – AC: 5mV	100Hz	[6]
7	ssDNA	42 ∂B	–	–	DC: 0.18V AC: 10mV	0,1 Hz - 1MHz	[7]
8	human serum albumin (HSA)	–	30%	1%	DC: 0.3V AC: 10mV	20Hz	[8]

Примечание: D – динамический диапазон измерения концентрации датчиком; δ воспр. – максимальное расхождение характеристик одинаковых датчиков; δ нец. – максимальное расхождение характеристик датчика при воздействии нецелевого вещества; $F_{раб}$ – частотный диапазон определения импеданса датчика; $U_{вх}$ – постоянная DC и переменная AC составляющие амплитуды сигнала опроса.

Выходным сигналом БД систем EIS всегда является аналоговый сигнал.

В задачу системы EIS входит представление этого сигнала с помощью аналогового интерфейса в удобную для принятия решения форму. Информация с выхода аналогового интерфейса служит основой для работы пользовательского интерфейса, представляющего итоговые результаты (рис. 2).

Особенностью проведения измерений при EIS является то, что амплитуда и постоянная составляющая напряжения опроса, а также протекающие токи должны быть малы, чтобы не повредить чувствительный элемент датчика и работать в малосигнальных режимах с высокой линейностью аналоговых элементов.

При этом, как показывает таблица 1, динамический диапазон сигнала БД может достигать 100 дБ (что соответствует 16 цифровым разрядам), а частота сигнала может изменяться в пределах 5 МГц – 100 МГц.

В случае массового производства БД дают достаточно большое расхождение в характеристиках, которое усугубляется паразитным сигналом нецелевых веществ, зачастую присутствующих в исследуемом растворе. Это необходимо учитывать при проектировании устройств системы EIS клинического применения.

Измерение параметров БД происходит путем получения активной и реактивной составляющей тока датчика. Типичная эквивалентная схема измерения приведена на рис. 3.

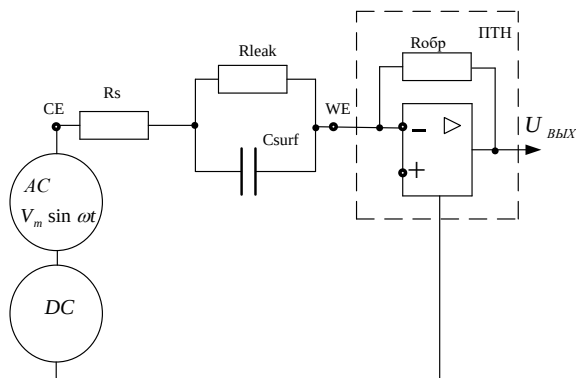


Рис. 3. Эквивалентная схема устройства измерения параметров БД

На вход БД поступают постоянное напряжение (DC) и переменный аналоговый сигнал (AC) с частотой ω .

Как видно из таблицы 1, уровни AC сигналов лежат в области 5-10 мВ, а DC сигналов в области 0,15-0,3 В. На рис. 2 показаны типичные характеристики БД, которые измеряются единицами кОм. Это говорит о том, что уровни токов БД находятся в области единиц микроампер. В некоторых случаях токи измеряются сотнями фемптоампер[14].

Выход БД подключается ко входу преобразователя ток – напряжение (ПТН), который выполнен на основе операционного усилителя (ОУ). На выходе ПТН

получается усиленный сигнал, пропорциональный току в БД.

Благодаря использованию ПТН на выходе WE датчика обеспечивается близкий к нулевому потенциал, что позволяет проводить измерение токов на резисторе $R_{обр}$ при малых уровнях напряжений AC и DC источников.

Если БД имеют низкую частоту действующего сигнала накачки, как, например, датчики с номерами 4, 5, 7 из таблицы 1 (0,005-0,1 Гц), то сигналы таких датчиков могут быть введены в ЭВМ для последующей обработки с помощью стандартных модулей ввода аналоговых сигналов при умеренных скоростях работы выбранного интерфейса.

Но при повышении частоты действующего на БД сигнала непосредственный ввод информации с выходов датчиков становится затруднительным даже при использовании в системе единичных БД.

Приемлемое техническое решение может быть получено путем использования предварительной (перед вводом в ЭВМ) обработки информации.

Выходной сигнал БД (WE) с общих позиций представляет собой амплитудно-модулированное напряжение с низкой частотой модуляции и небольшим коэффициентом модуляции. Сигнал с такими характеристиками имеет полосовой спектр с очень малой полосой пропускания.

С информационной точки зрения такие сигналы лучше передавать и обрабатывать с использованием квадратурного представления [9, 10].

В этом случае узкополосный высокочастотный сигнал с выхода БД представляется двумя низкочастотными сигналами, которые получаются в результате двух операций умножения с последующей низкочастотной фильтрацией. Структурная схема комплексного демодулятора для получения квадратурных составляющих полосового сигнала БД (Y_{Re} и Y_{Im}) представлена на рис. 4.

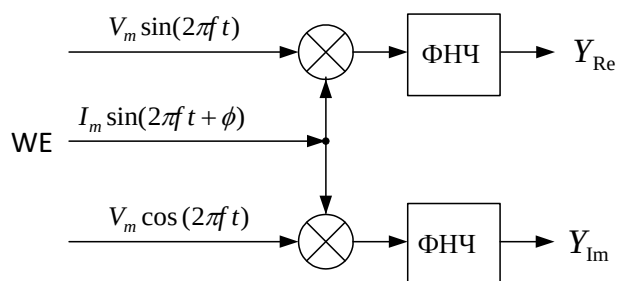


Рис. 4. Структурная схема комплексного демодулятора

На этой схеме: $V_m \sin(2\pi f t)$ – сигнал, подаваемый на вход CE датчика; $V_m \cos(2\pi f t)$ – дополнительный сигнал, сдвинутый на 90° относительно $V_m \sin(2\pi f t)$; $I_m \sin(2\pi f t + \phi)$ – сигнал на выходе БД; ФНЧ – фильтр нижних частот.

Граничная частота сигнала на выходе ФНЧ в тысячи и сотни тысяч раз меньше $2\pi f$, что позволяет

значительно уменьшить частоту дискретизации сигналов БД и осуществить ввод в ЭВМ сигналов большого числа БД.

В связи с тем, что частоту f задает ЭВМ, синхронизация работы алгоритмов обработки квадратурных составляющих в ЭВМ не представляет сложностей.

Для систем EIS использование квадратурных составляющих дает дополнительные преимущества: фактически квадратурные составляющие Y_{Re} и Y_{Im} определяют параметры БД: R_s и C_{surf} .

IV. МОДУЛИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ (МПОИ)

Приведенные выше сведения позволяют утверждать, что в системах EIS для ввода сигнала с выхода БД в ЭВМ желательно дополнительное преобразование этого сигнала, которое необходимо проводить непосредственно вблизи датчика. Лучшим вариантом следует считать технологическое решение, когда БД и МПОИ представляют одно конструктивное решение в виде системы на кристалле (СнК).

Фактически рассмотренное ранее преобразование выходного тока в выходное напряжение являлось первым этапом такой предварительной обработки.

На рис. 5 приведена обобщенная структурная схема модуля предварительной обработки информации для варианта цифрового представления обрабатываемых сигналов.

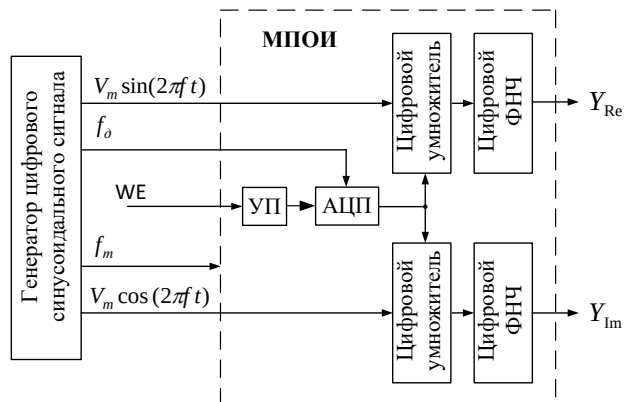


Рис. 5. Структурная схема модуля предварительной обработки информации

На рис. 5 введены следующие обозначения: f – частота аналогового синусоидального сигнала, который подается на БД; f_m – частота тактирования, с которой выдаются цифровые отсчеты синусоидальных сигналов $V_m \sin(2\pi f t)$ и $V_m \cos(2\pi f t)$; f_0 – частота дискретизации аналогового синусоидального сигнала.

Всегда выполняются условия, что $f_m > f_0 > f$.

Унифицирующий преобразователь (УП) осуществляет преобразование выходного тока БД (WE) в стандартную для применяемого аналого-цифрового преобразователя (АЦП) величину.

Реализация операций цифрового умножения и фильтрации возможна с помощью специализированных микросхем для цифровой обработки сигналов.

Цифровые сигналы с выходов МПОИ (Y_{Re} и Y_{Im}) вводятся в ЭВМ с помощью стандартных модулей ввода цифровой информации, которые работают с интерфейсными шинами по стандартным протоколам обмена. Скорости ввода в ЭВМ цифровых сигналов значительно (на 2-3 порядка) выше скоростей ввода аналоговых сигналов.

Как видно из структурной схемы рис. 5 МПОИ представляет собой достаточно сложное устройство, которое можно реализовать только с использованием последних достижений в области микроэлектроники.

Стремление упростить модуль и облегчить решение технологических и конструкторских решений при умеренных погрешностях итоговых сигналов было причиной появления МПОИ с обработкой аналоговых сигналов [11].

Структурная схема модуля предварительной обработки информации для варианта аналогового представления обрабатываемых сигналов изображена на рис. 6.

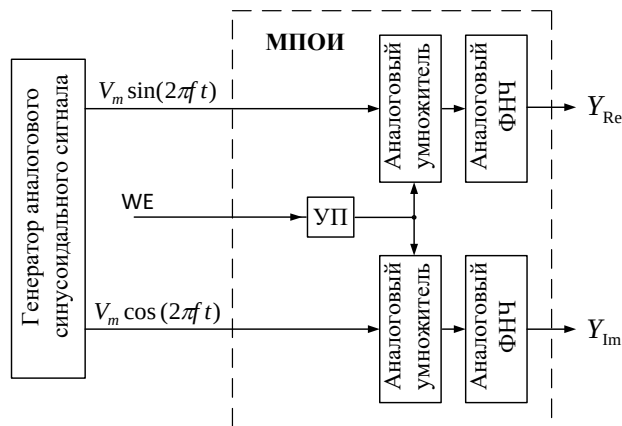


Рис. 6. Структурная схема МПОИ при аналоговом представлении обрабатываемых сигналов

Задача ввода аналоговой информации с низкочастотным спектром (Y_{Re} и Y_{Im}) в ЭВМ в этом случае перекладывается на стандартные модули ввода аналоговых сигналов.

Такие модули ввода осуществляют коммутацию аналоговых сигналов, их аналого-цифровое преобразование и передачу цифровой информации в ЭВМ через интерфейсные шины по стандартным протоколам обмена.

Существуют также технические решения МПОИ со смешанным представлением сигналов. В основе таких решений лежит использование АЦП двойного интегрирования (АЦП-ДИ) [12].

АЦП-ДИ являются наиболее простыми и точными из всех известных АЦП. Платой за эти достоинства является низкая скорость преобразования, которая оп-

ределяется последовательным кодом выходного цифрового сигнала и двумя этапами преобразования.

АЦП-ДИ удачно сочетаются с БД. На входе рассматриваемых АЦП стоит интегратор, первый каскад которого является преобразователем ток – напряжение. Это позволяет АЦП-ДИ работать напрямую с БД без УП. На рис. 7 приведена схема соединения БД с первым каскадом АЦП-ДИ.

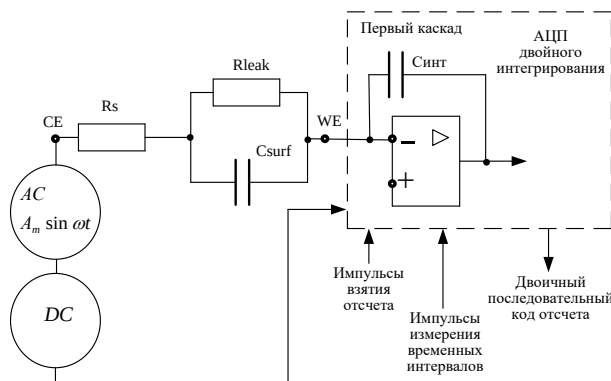


Рис. 7. Схема соединения БД с первым каскадом АЦП двойного интегрирования

Применение АЦП-ДИ в МПОИ для варианта цифрового представления обрабатываемых сигналов (рис. 5) позволит исключить УП, что упростит модуль и повысит точность преобразования.

Существуют технические решения АЦП-ДИ, в которых при небольших усложнениях схемы дополнительно можно производить умножение получаемого цифрового отсчета на цифровую величину [13, 14].

В качестве таких множителей могут выступать цифровые синусоидальные напряжения $V_m \sin(2\pi f t)$ или $V_m \cos(2\pi f t)$. Амплитуды этих напряжений задаются разработчиками и могут достигать единиц вольт, что облегчает построение АЦП.

Подобные АЦП носят названия «умножающих АЦП». Структурная схема МПОИ на основе умножающих АЦП приведена на рис. 8.

Возможны технические решения, в которых для получения квадратурных сигналов Y_{Re} и Y_{Im} используется один умножающий АЦП [13] [14].

Структурная схема МПОИ со смешанным представлением информации на основе одного умножающего АЦП приведена на рис. 9.

Коммутаторы K_1 и K_2 синхронно переключают входы синусоидальных сигналов и выходы МПОИ. Слабый сигнал БД при этом подключен к входу АЦП постоянно.

Недостатком такого технического решения является уменьшение вдвое скорости обработки информации и временной сдвиг отсчетов Y_{Re} и Y_{Im} между собой. Но, как отмечалось ранее, сигналы Y_{Re} и Y_{Im} изменяются медленно, что в большинстве случаев делает вносимую погрешность незначительной.

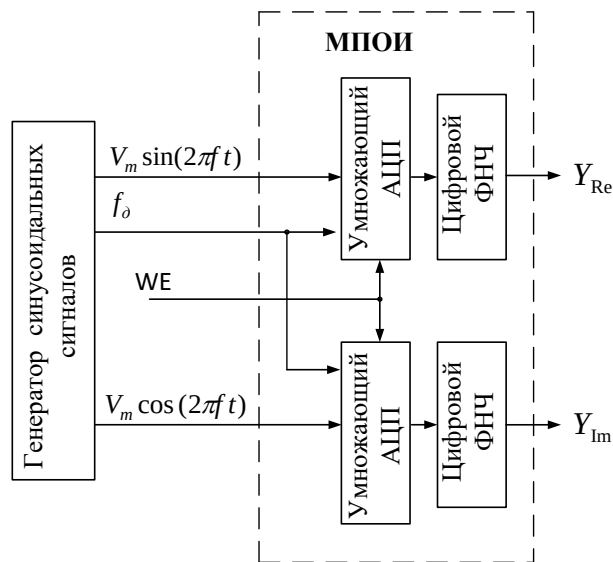


Рис. 8. Структурная схема МПОИ на основе умножающих АЦП со смешанным представлением информации

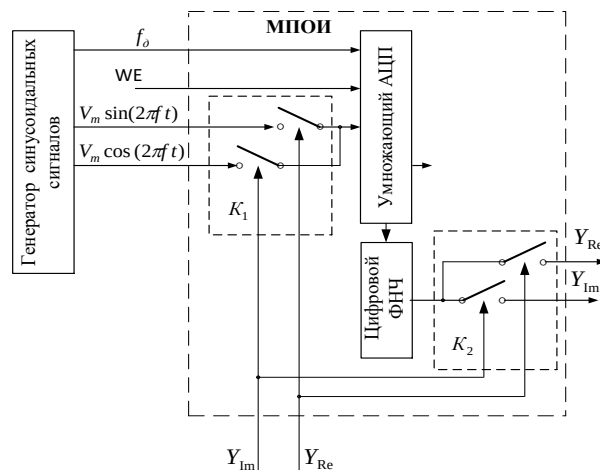


Рис. 9. Структурная схема МПОИ на основе одного умножающего АЦП

V. СИСТЕМЫ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЙ ИМПЕДАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

В самом общем случае системы EIS с точки зрения аппаратной реализации представляют собой традиционные контрольно-испытательные системы на основе интерфейсной шины [15]: имеется устройство, формирующее испытательный сигнал, и устройство для регистрации реакции объекта испытаний на этот сигнал. Дальнейшая обработка результатов и пользовательский интерфейс реализуются программными средствами в ЭВМ. Обобщенная структура такой системы показана на рис. 10.

Массив из БД имеет общие для всех датчиков электроды CE и RE, через которые устройство, называемое потенциостатом, обеспечивает стабилизацию уровня аналогового сигнала, подаваемого в испытательную среду с ppm датчиками.

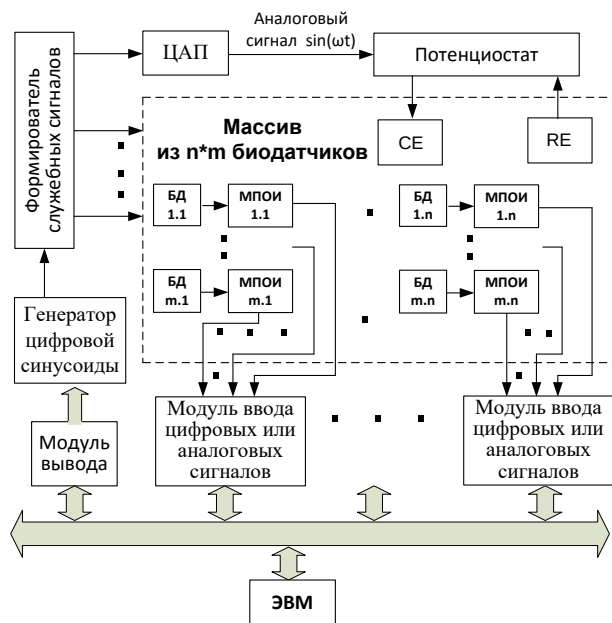


Рис. 10. Структурная схема системы электрохимической импедансной спектроскопии

В системе EIS на выходах МПОИ могут быть как аналоговые, так и цифровые сигналы.

Современные универсальные модули ввода аналоговых сигналов систем сбора данных [16] имеют от 8 до 16 входов с программируемыми унифицирующими преобразователями, которые обеспечивают гальваническую развязку сигналов БД.

Динамический диапазон обрабатываемых аналоговых сигналов типичных модулей ввода лежит в пределах 8-14 двоичных разрядов, что обычно достаточно для решения большинства задач.

Скорость работы системы EIS, изображенной на рис. 10, определяется быстродействием амплитудных коммутаторов, АЦП и стандартных интерфейсов.

Быстродействие стандартных интерфейсов определяется скоростью работы интерфейсных шин и протоколов обмена.

Например, интерфейсная шина RS-485 [16] с протоколом обмена ProfiBus DP или ModBus может обеспечить скорость обработки (получение одного отсчета продискретизированного по времени аналогового сигнала) в 14-100 кГц в зависимости от длины линий связи [17].

Скорости ввода цифровых сигналов с выходов МПОИ в системе EIS могут быть значительно выше.

Например, многофункциональное устройство сбора данных U2300A (от Keysight Technologies) с протоколом обмена HI-Speed USB 2.0 обеспечивает ввод аналоговых сигналов со скоростью 500кГц, а отсчетов цифровых сигналов со скоростью до 10 МГц [18].

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные структурные схемы систем импедансной спектроскопии задают область свободы выбора при проектировании интерфейсов БД различного функционального назначения.

Например, для массового сегмента устройств клинической диагностики эффективным решением является создание многодатчиковой системы (рис. 10) с умножающими АЦП-ДИ (рис. 9) в рамках единой системы на кристалле. С этой точки зрения представляют интерес исследования возможностей АЦП-ДИ [19] с учетом последних достижений в области быстродействующих операционных усилителей и аналоговых ключей на их основе.

ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-19-00122).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ngo Christian, van de Voorde Marcel Hardcover Nanotechnology in a Nutshell. Published 2014 by Atlantis Press. 502 Pages. ISBN-13: 978-94-6239-011-9.
- [2] Li L-D, Zhao H-T, Chen Z-B, Mu X-J, Guo L. Aptamer biosensor for label-free impedance spectroscopy detection of thrombin based on gold nanoparticles. *Sensors and Actuators: B Chemical* 2011; 157 189-194.
- [3] Kim B K, Li J, Im J-E, Ahn K-S, Park T S, Cho S I, Kim Y-R, Lee W-Y. Impedometric estrogen biosensor based on estrogen receptor alpha-immobilized gold electrode // *Journal of Electroanalytical Chemistry* 2012; 671, pp. 106-111.
- [4] Lin J., Wang R., Jiao P. et al. An impedance immunosensor based on low-cost microelectrodes and specific monoclonal antibodies for rapid detection of avian influenza virus H5N1 in chicken swabs // *Biosens. Bioelectron* 2015 May 19;67:546-52.
- [5] Ensafi A.A., Amini M., Rezaei B., Talebi M. A novel diagnostic biosensor for distinguishing immunoglobulin mutated and unmutated types of chronic lymphocytic leukemia // *Biosensors and Bioelectronics* 2016, 77, pp. 409-415.
- [6] Pichetsurnthorn P, Vattipalli K, Prasad S. Nanoporous impedimetric biosensor for detection of trace atrazine from water samples // *Biosensors and Bioelectronics* 2012; 32, pp. 155-162.
- [7] Fu Y.Z., Yuan R., Xu L., Chai Y.Q., Liu Y., Tang D.P., Zhang Y.J. Electrochemical impedance behavior of DNA biosensor based on colloidal Ag and bilayer two-dimensional sol-gel as matrices // *Biochem. Biophys. Meth* 2005;62:163.
- [8] Mirsky V.M., Riepl M., Wolfbeis O.S. Capacitive monitoring of protein immobilization and antigen-antibody reactions on monomolecular alkylthiol films on gold electrodes // *Biosens. Bioelectron* 1997;12:977.
- [9] Макс Ж. Методы и техника обработки сигналов при физических измерениях: в 2-х т. Т.1. М.: Мир, 1983. 312 с.
- [10] Самойлов Л.К. Электронное управление характеристиками направленности антенн. Л.: Судостроение, 1987. 286 с.
- [11] Manickam A., Chevalier A., McDermott M., Ellington A.D., and Hassibi A. A CMOS electrochemical impedance spectroscopy biosensor array for label-free biomolecular

- detection // Proc. IEEE Int. Solid-State Circuits Conf., 2010, pp. 130–131.
- [12] Орнатский П.П. Автоматические измерения и приборы (аналоговые и цифровые). 5-е изд., перераб. и доп. К.: Вища шк. Головное изд-во, 1986. 604 с
- [13] A. Yang, S. R. Jadhav, R. M. Worden, and A. J. Mason, "Compact low-power impedance-to-digital converter for sensor array microsystems," IEEE J. Solid-State Circuits, vol. 44, no. 10, pp. 2844–2855, 2009.
- [14] Jafari H., Soleymani L., and Genov R. 16-Channel CMOS Impedance Spectroscopy DNA Analyzer With Dual-Slope Multiplying ADCs // IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, vol. 6, no. 5, pp. 468–478, Oct. 2012.
- [15] Самойлов Л.К. Ввод – вывод аналоговых сигналов в системах управления и контроля. Таганрог: Изд-во ЮФУ, 2015. 264 с. ISBN 978-5-9275-1692-6
- [16] Парк Дж., Маккей С. Сбор данных в системах контроля и управления. Практическое руководство. М.: ООО «Группа ИДТ», 2006. 504 с.
- [17] Recommended Standard 485 URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/RS-485> (дата обращения: 23.03.16).
- [18] Многофункциональные модульные устройства сбора данных с шиной USB серии U2300A URL: <http://www.keysight.com/en/pc-823921/u2300a-series-usb-modular-multifunction-data-acquisition?cc=US&lc=eng> (дата обращения: 23.03.16).
- [19] Жебрун Е.А. АЦП импульсно-потенциального типа в КМОП-базисе для смешанных СнК // Проблемы разработки перспективных микро- и наноэлектронных систем - 2012. Сборник трудов / под общ. ред. академика РАН А.Л. Стемпковского. М.: ИПИМ РАН, 2012. С. 356–361.

Analog Interfaces Microcircuitry for Electrochemical Impedance Spectroscopy Systems

L.K. Samoilov¹, E.A. Zhebrun^{1,2}, A.E. Titov^{1,2}

¹SFU Engineering and Technological Academy, jackjk@mail.ru

²JSC "NIIMA "Progress"

Keywords — analog interface, biosensor, impedance spectroscopy, IO modules, quadrature sampling.

ABSTRACT

The clinical diagnosis based on the biological sensors (biosensors) is one of the main and rapidly growing branches of medicine.

High sensitivity of the modern biosensors makes them the optimal solution for many applications for the qualitative and quantitative determination (concentration estimation) of the organic and inorganic substances [1].

The biosensors form the basis of the measurement platform in the systems of electrochemical impedance spectroscopy (EIS). Such systems can be implemented on the chips and systems-on-chip basis with the internal integration of the main functional blocks. This creates favorable conditions for their use in various fields of science and technology. EIS systems are used in the diagnostic robots, the ecological environmental monitoring complexes, the unmanned aerial vehicles with the functions of detecting the explosives, the nerve gases, the chemical compounds, the molecules of biological structures, etc.

In the clinical tasks for making point of care (POC) diagnostics the high speed of the analysis and the possibility of portable use is required. The comprehensive medical tests based on multiple biosensors with high information content and reliability becoming increasingly urgent. The method of impedance spectroscopy allows to solve this problem through the parallel operation of several conversion channels.

From the viewpoint of hardware implementation in the most general case the EIS systems present traditional control and test systems based on interface bus [15]. They have a device forming a test signal and a device for registering the reaction of the test object to this signal.

The task of the EIS system is to represent the biosensor signal using the analog interface in a convenient form to make a decision. The information from the analog output interface forms the foundation for the user interface presenting the final results.

The study of different biosensors parameters [2]–[8] shows that the dynamic range of the sensors signals can reach 100 dB (which corresponds to 16 digital bits). Additionally the interrogation signal must be fed to the biosensor for the implementation of the impedance measurement. The frequency of this signal can vary in the range of 5 mHz – 100 MHz. The AC signal amplitude is in the range of 5 – 10 mV and the DC amplitude is 0.15 - 0.3 V. The output levels of the biosensor current signals are in the range from few microamperes to hundreds of femtoamperes [14].

Low-frequency signals (0.005 – 0.1 Hz) of biosensors can be fed into computer for further processing using standard analog signals input modules at moderate operation speeds of selected interface (e.g. RS-485 [16] [17] or USB [18]).

At higher interrogation signal frequencies affecting the biosensors the immediate information acquisition from the sensors outputs becomes difficult even when using a single biosensor system.

An acceptable solution can be obtained when using the preliminary (prior to the computer input) information processing.

From a general perspective the output biosensor signal is an amplitude-modulated voltage with a low modulation frequency and small modulation factor. The signal with such characteristics has the bandpass spectrum with very narrow bandwidth. From the information point of view such signals are better transmitted and processed using quadrature representation [9] [10].

For the EIS systems the use of quadrature components gives additional advantages: the quadrature components actually define the parameters of the complex conductivity of the biosensor and its equivalent electrical circuit. Changing these parameters corresponds to a certain concentration of the measured substance.

Narrowband high-frequency signal from the biosensor output is represented by two low-frequency signals, which are obtained in the two operations of multiplication with the following low-pass filtering. The implementation of these operations is possible in digital, analog [11] and mixed form.

The most simple, economical and precise solution is an intermediate processing of the signals mixed representation with the aid of dual-slope ADC (DS ADC) [12].

DS ADC can be perfectly combined with the biosensor. The integrator with current-voltage converter function is placed at the input of such ADC. This allows the DS ADC to work directly with the biosensor without a unifying converter.

Such ADC can additionally produce a multiplication of the digital sample to a digital value [13] [14] with only simple circuit modification. The disadvantage of such decision is the low conversion speed.

For the mass-market clinical diagnostics devices the effective solution is the creation of the multi-sensor system with multiplying DS ADCs within a single system-on-chip device. From this viewpoint the further research of DS ADC possibilities [19] taking into account the latest achievements in the field of high speed operational amplifiers and analog switches based on them are relevant.

SUPPORT

The article was prepared within the framework of the project 16-19-00122 of the Russian Science Foundation for 2016-2018.

REFERENCES

- [1] Ngo Christian, van de Voorde Marcel Hardcover Nanotechnology in a Nutshell. Published 2014 by Atlantis Press. 502 Pages. ISBN-13: 978-94-6239-011-9.
- [2] Li L-D, Zhao H-T, Chen Z-B, Mu X-J, Guo L. Aptamer biosensor for label-free impedance spectroscopy detection of thrombin based on gold nanoparticles. *Sensors and Actuators: B Chemical* 2011; 157 189-194.
- [3] Kim B K, Li J, Im J-E, Ahn K-S, Park T S, Cho S I, Kim Y-R, Lee W-Y. Impedometric estrogen biosensor based on estrogen receptor alpha-immobilized gold electrode // *Journal of Electroanalytical Chemistry* 2012; 671, pp. 106-111.
- [4] Lin J., Wang R., Jiao P. et al. An impedance immunosensor based on low-cost microelectrodes and specific monoclonal antibodies for rapid detection of avian influenza virus H5N1 in chicken swabs // *Biosens Bioelectron* 2015 May 19;67:546-52.
- [5] Ensafi A.A., Amini M., Rezaei B., Talebi M. A novel diagnostic biosensor for distinguishing immunoglobulin mutated and unmutated types of chronic lymphocytic leukemia // *Biosensors and Bioelectronics* 2016, 77, pp. 409-415.
- [6] Pichetsumthorn P, Vattipalli K, Prasad S. Nanoporous impedimetric biosensor for detection of trace atrazine from water samples // *Biosensors and Bioelectronics* 2012; 32, pp. 155-162.
- [7] Fu Y.Z., Yuan R., Xu L., Chai Y.Q., Liu Y., Tang D.P., Zhang Y.J. Electrochemical impedance behavior of DNA biosensor based on colloidal Ag and bilayer two-dimensional sol-gel as matrices // *Biochem. Biophys. Meth* 2005;62:163.
- [8] Mirsky V.M., Riepl M., Wolfbeis O.S. Capacitive monitoring of protein immobilization and antigen-antibody reactions on monomolecular alkythiol films on gold electrodes // *Biosens. Bioelectron* 1997;12:977.
- [9] Maks J. Methods and technology of signal processing at physical measurements: in 2 tomes. T1. M. Mir, 1983, 312 p (in Russian).
- [10] Samoilov L.K. Electronic control of the directional characteristics of antennas. L. Sudostroenie. 1987. 286 p (in Russian).
- [11] Manickam A., Chevalier A., McDermott M., Ellington A.D., and Hassibi A. A CMOS electrochemical impedance spectroscopy biosensor array for label-free biomolecular detection // *Proc. IEEE Int. Solid-State Circuits Conf.*, 2010, pp. 130-131.
- [12] Ornaty P.P. Automatic measurement and instrumentation (analog and digital). 5-th ed. Visha shk. Publishing house Golovnoe, 1986, 604 p (in Russian).
- [13] A. Yang, S. R. Jadhav, R. M. Worden, and A. J. Mason, "Compact low-power impedance-to-digital converter for sensor array microsystems," *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 44, no. 10, pp. 2844-2855, 2009.
- [14] Jafari H., Soleymani L., and Genov R. 16-Channel CMOS Impedance Spectroscopy DNA Analyzer With Dual-Slope Multiplying ADCs // *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 6, no. 5, pp. 468-478, Oct. 2012.
- [15] Samoilov L.K. Input – output of analog signals in control systems. Taganrog. Publishing house of the SFU. 2015. 264 p. ISBN 978-5-9275-1692-6 (in Russian).
- [16] Park J., Mackey S. Practical data acquisition for instrumentation and control systems. OOO "Gruppa IDT" Moscow, 2006, 504 p (in Russian).
- [17] Recommended Standard 485. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/RS-485> (date of access: 23.03.16).
- [18] U2300A Series USB Modular Multifunction Data Acquisition. URL: <http://www.keysight.com/en/pc-823921/u2300a-series-usb-modular-multifunction-data-acquisition?cc=US&lc=eng> (date of access: 23.03.16).
- [19] Zhebrun E.A. Pulse-potential type ADC in CMOS-basis for mixed-signal SoC. *Sbornik trudov VNTK «Problemy razrabotki perspektivnykh mikro i nanoelektronnykh sistem»*, Moscow, 2012, pp. 356-361 (in Russian).