

CMOS integrated circuits for microelectrode arrays and design of experimental setups

Doctoral Thesis

Author(s):

Shadmani, Amir

Publication date:

2016

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010874087>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH NO. 24004

CMOS INTEGRATED CIRCUITS FOR MICROELECTRODE ARRAYS AND DESIGN OF EXPERIMENTAL SETUPS

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Amir Shadmani

M.Sc. in System-on-Chip, Lund University, Sweden
born on 30.08.1982 citizen of Iran

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Andreas Hierlemann
Prof. Dr. Hanspeter Schmid
Prof. Dr. Carlotta Guiducci

2017

ABSTRACT

This thesis includes mixed-signal circuit design, system integration, and experimental results of a multi-functional complementary-metal-oxide-semiconductor (CMOS) high-density (HD) microelectrode array (MEA) chip for in-vitro studies of electrogenic cells. Additionally, concepts and designs of experimental setups for nanowire-based sensor arrays and microfluidic hanging-drop networks will be presented.

To study the functional characteristics and the coordinated activity of electrogenic cells (e.g., neurons, heart cells, retinal cells), systems are required that can interact with these cells while the cells form part of cellular networks. MEA systems that feature arrays of densely packed microelectrodes constitute an ideal platform for bidirectional interaction with cultured cells or tissue-slices and are extensively used in neuroscience research and pharmaceutical applications. By integrating electronic circuits with the microelectrodes on the same CMOS substrate, larger number of electrodes and readout channels can be realized. This dissertation reports on a novel multifunctional CMOS platform featuring 2048 action-potential (AP, bandwidth: 300 Hz to 6 kHz) recording units, 32 local-field-potential (LFP, bandwidth: 1 Hz to 300 Hz) recording units, 32 current recording units, 32 impedance measurement units, 28 neurotransmitter detection units and 16 current/voltage stimulation units.

While the generation of electrical stimuli is commonly done by voltage-controlled or current-controlled stimulation circuits, a new circuit was designed for this multifunctional HD-MEA chip, which can simultaneously control the current and voltage levels of stimulation pulses. This circuit was implemented around a positive current conveyor of type II (CCII+) with added feedback path for controlling the output voltage levels. By employing these on-chip stimulation units, the evoked responses of neurons to stimulation pulses with different current and voltage values were examined. Since the amplitudes of stimulation pulses were orders of magnitude higher than the amplitude of neural signals, the stimulation pulses caused artifacts in the recording channel circuits that were connected to electrodes neighboring the stimulation site. To suppress stimulation artifacts, a novel technique was implemented, which decreases the blank-out time of the recording channels by increasing their high-pass cut-off frequency during the stimulation period. This technique allows the recording channels to return to the operating state within 200 μ s after the stimulation pulse.

To detect neurotransmitter compounds, released by the neuronal cells, a fast-scan cyclic voltammetry technique was employed. To minimize disturbances to other measurement modalities on the chip, the scan voltage for voltammetry was directly applied to the working electrodes. Two structures of transimpedance amplifiers (TIA) were designed, which were suitable for different measurement scenarios. The TIAs enabled the scanning of the electrode voltage within a 2 V window and enabled to

record currents in the nA to μ A range. The recorded data were digitized on the chip by using 10-bit SAR ADCs. Different concentrations of dopamine in phosphate-buffered saline (PBS) were detected using these on-chip neurotransmitter detection circuits.

To operate the multifunctional HD-MEA chip, a setup was developed including a custom-designed printed-circuit board (PCB) to provide reference voltages and a data-acquisition (DAQ) card for transmitting and saving the output data on a PC. An FPGA was incorporated on the PCB to buffer configuration commands and for providing the proper timing between transmitted and received data streams. In a collaborative project, a complete setup was developed for operating a CMOS nanowire sensor array chip. The nanowire sensor chip comprised 8 current-to-frequency converters and 8 sigma-delta modulators to detect the small current changes (100 pA range) in nanowires. Data communication and power delivery to the setup was implemented by using a universal serial bus (USB) interface. To decrease the data load, signal processing and filtering was performed in the hardware by means of an FPGA. In a separate project, a feedback-controlled setup was developed for hanging-drop networks (HDN). Microfluidic HDNs enable culturing and analysis of 3D microtissue spheroids, derived from different cell types, in an environment providing inter-tissue communication. In this project, a real-time feedback control loop was developed to detect the beating motion of cardiac microtissue cultured in a hanging-drop loop and to drive and synchronize pulsatile pump actuation with the beating of the cardiac microtissue. The developed experimental setups provided robust and user-friendly solutions to perform characterization and experimental measurements with the CMOS or microfluidic chips.

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit beschreibt die Entwicklung von Mixed-Signal Schaltkreisen, Systemintegration eines multifunktionalen dicht gepackten CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) Mikroelektrodenarrays (HD-MEA) und experimentelle Messungen zur Untersuchung von elektrogenen Zellen. Ausserdem werden verschiedene Konzepte und Methoden zur Verwendung von Nanodraht-Sensor-Arrays und mikrofluidischen Netzwerken aus hängenden Tropfen beschrieben.

Zum besseren Verständnis der koordinierten Aktivität von elektrogenen Zellen (z.B. Neuronen, Herzzellen, Netzhautzellen) benötigt man Systeme, welche die Untersuchung dieser Zellen in ihrem natürlichen Zellverband ermöglichen. MEAs mit dicht-gepackten Mikroelektroden sind ideal zur bidirektionalen Messung und Manipulation von Zellkulturen und Gewebeschnitten und sind weit verbreitet in der neurowissenschaftlichen und pharmazeutischen Forschung. Die Integration von elektrischen Schaltkreisen und Mikroelektroden in einer CMOS-Einheit erlaubt die Anordnung vieler Mikroelektroden und Messkanäle auf einem CMOS-Chip. Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung eines multi-funktionalen CMOS-Chips mit 2048 Kanälen zur Messung von Aktionspotentialen (AP, Bandbreite: 300 Hz - 6 kHz), sowie jeweils 32 Kanälen zur Messung lokaler Feldpotentiale (LFP, Bandbreite: 1 Hz - 300 Hz), elektrischer Ströme oder Impedanz. Weiterhin wurden 28 Kanäle zur Detektion von Neurotransmittern und 16 Kanäle zur Strom-Spannungs-Stimulation in das System integriert.

Zur elektrischen Stimulation von Zellen werden üblicherweise spannungs- oder strom-gesteuerte Schaltkreise verwendet. In dieser Arbeit beschreibe ich die Entwicklung und Integration eines neuartigen Schaltkreises, welcher es erlaubt, elektrische Stimulationspulse mit definierter Spannung und Stromstärke zu erzeugen. Hierbei wird die gewünschte Spannung mit Hilfe einer positiven Stromliefererschaltung des Typs II (CCII+) mit zusätzlicher positiver Rückkopplung erzeugt. Unter Nutzung des beschriebenen Schaltkreises wurde die Reaktion von Neuronen auf Stimulationspulse unterschiedlicher Spannung und Stromstärke untersucht. Die benötigten Stimulationspulse waren um Größenordnungen stärker als die gemessenen neuronalen Signale und erzeugten daher Artefakte in den Messkanälen der umgebenden Elektroden. Durch eine Senkung der Totzeit der Messkanäle über eine Erhöhung der Hochpassgrenzfrequenz konnten die genannten Artefakte unterdrückt werden. Durch diese Maßnahme wurden die Messkanäle schon 200 µs nach dem Stimulationspuls wieder nutzbar.

Die Entwicklung einer schnellen Methode zur zyklischen Voltametrie an Mikroelektroden erlaubte die Detektion von abgesonderten Neurotransmittern neuronaler Zellen. Um mögliche Interferenzen mit anderen Messkanälen des Chips

auszuschließen, wurde die für die zyklische Voltametrie benötigte Spannung direkt an die Arbeitselektroden geliefert. Die Entwicklung zweier Transimpedanzverstärker (TIAs) erlaubt eine Vielfalt an möglichen Messmodalitäten. Mit Hilfe der TIAs konnten Stromstärken im nA - μ A Bereich über einen Spannungsbereich von 2V gemessen werden. Die Digitalisierung der gemessenen Ströme erfolgte durch im Chip integrierte 10bit analog-digital Wandler mit sukzessiver Annäherung. Die integrierten Messkanäle für zyklische Voltametrie ermöglichten die Bestimmung verschiedener Dopaminkonzentrationen in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS).

Der Betrieb des multifunktionellen HD-MEA Chips wurde durch die Entwicklung einer Leiterplatte zur Bereitstellung der entsprechenden Referenzspannungen und einer Datenerfassungskarte zur Kommunikation des Chips mit dem PC ermöglicht. Die Integration eines FPGA auf der Leiterplatte erlaubt die Pufferung der Konfigurationsbefehle und Synchronisation der ein- und ausgehenden Datenströme. Eine vollständige Messanordnung zum Betrieb eines CMOS Mikrochips mit mehreren Nanodraht-Sensoren wurde in einer engen Kollaboration entwickelt. Der Mikrochip erlaubt die Detektion von kleinen Änderungen der Stromstärke (100 pA) in Nanodrähten, und besteht aus 8 Strom-Frequenz-Wandlern und 8 Sigma-Delta-Modulatoren. Die Stromversorgung und Datenkommunikation der Messanordnung wurde über eine USB-Schnittstelle realisiert. Durch die Nutzung eines FPGAs zur hardware-basierten Filterung und Verarbeitung der Signale konnte die kommunizierte Datenmenge begrenzt werden. In einem separaten Projekt wurde eine Feedback-kontrollierte Methode zum Betrieb von mikrofluidischen Netzwerken aus hängenden Tropfen (HDN) entwickelt. Mikrofluidische HDNs erlauben die gleichzeitige Kultivierung mehrerer dreidimensionaler Mikrogewebe unterschiedlicher Zelltypen, unter Austausch von Stoffen zwischen den einzelnen Geweben. Durch die Implementierung einer Feedbackschleife konnte die Frequenz des pulsierenden Pumpsystems des mikrofluidischen Systems mit der Schlagfrequenz eines Mikrogewebes aus Herzzellen synchronisiert werden.