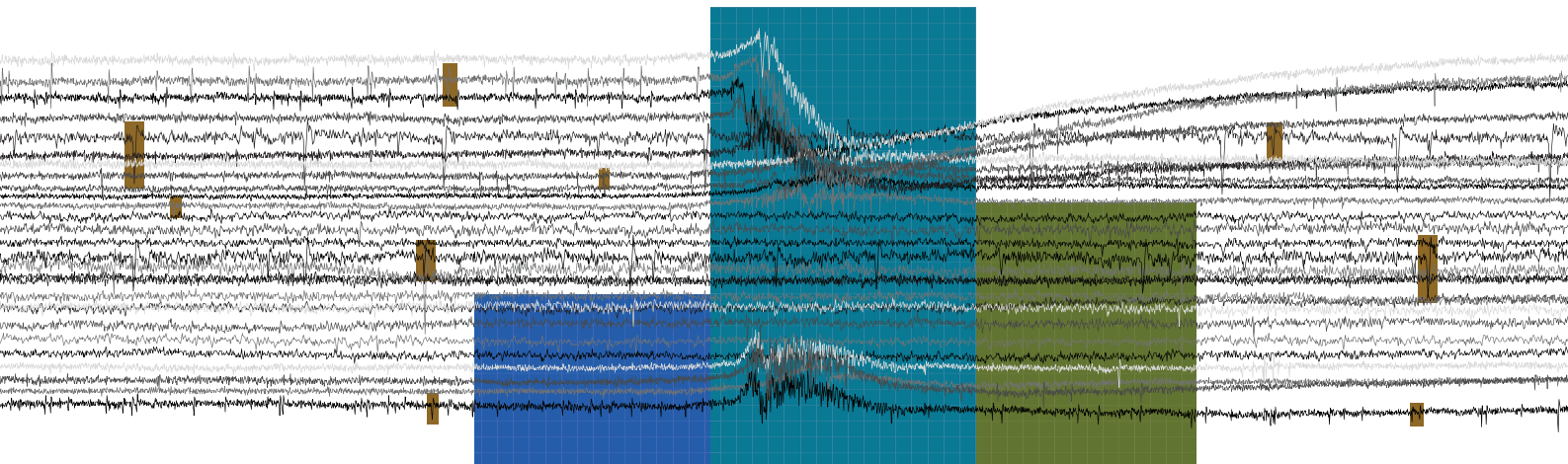


Studying signaling of retinal ganglion and amacrine cells by means of high-density microelectrode arrays

Matej Žnidarič



DISS. ETH NO. 28845

***Studying signaling of retinal ganglion and amacrine cells
by means of high-density microelectrode arrays***

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

presented by

MATEJ ŽNIDARIČ

*MSc in Biology,
ETH Zurich*

born on 06.07.1989
citizen of Slovenia

accepted on the recommendation of

*Prof. Dr. Andreas Hierlemann
Asst. Prof. Dr. Felix Franke
Prof. Dr. Botond Roska*

2023

Thesis abstract

Within this thesis we utilized high-density microelectrode arrays (HD-MEA) to analyze the electrical activity of cells of the inner retinal layer. We worked with *ex vivo* retinae of mice and non-human primates, which were stimulated with light stimuli covering an area of ~ 6 mm². Complementary metal-oxide semiconductor (CMOS)-based HD-MEAs with 1024 or 2048 parallel voltage-recording channels provided high-resolution electrophysiological data to identify the activity of thousands of retinal neurons.

A combination of diverse light stimuli, pharmacological perturbations of the tissue, and analytical approaches was used to discover and analyze a previously unreported retinal event that we refer to as 'retinal waves' in the common marmoset (*Callithrix jacchus*), a non-human primate. These waves presumably originate from a non-spiking amacrine cell and are characterized by a unique set of features, including a rapid propagation velocity and a propagation extension of several millimeters; they are exclusively triggered by light stimulation. Through pharmacological perturbations, we obtained first insights into the underlying mechanisms responsible for wave elicitation and propagation.

Furthermore, we recorded from populations of retinal ganglion cells (RGCs) in mice by using a novel elaborate light stimulus called "random moving objects" (RMO) to elicit electrical responses with higher efficiency compared to the stimuli typically used in retina research. In addition, the application of the RMO stimulus enabled us to characterize a number of parameters of the stimulated RGCs, including contrast polarity of their responses, direction preference, and spatial receptive fields.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit verwenden wir Mikroelektrodenarrays mit hoher Elektrodendichte (HD-MEAs), um die elektrische Aktivität von Zellen der inneren Netzhaut zu untersuchen. Wir arbeiteten dazu mit ex vivo Retinae von Mäusen und nicht-menschlichen Primaten, die mit Lichtstimuli auf einer Fläche von $\sim 6 \text{ mm}^2$ stimuliert wurden. CMOS-basierte HD-MEAs mit 1024 oder 2048 parallelen Spannungsmesskanälen lieferten hochauflösende elektrophysiologische Daten, die dazu verwendet wurden, die Aktivität Tausender retinaler Neuronen zu messen.

Eine Kombination aus diversen Lichtstimuli, pharmakologischen Interventionen und analytischen Ansätzen wurde verwendet, um ein bisher unbekanntes retinales Ereignis in der Retina des gemeinen Marmoset (*Callithrix jacchus*), eines nicht-menschlichen Primaten, zu identifizieren und zu analysieren, das wir als 'retinale Welle' bezeichneten. Diese Wellen stammen vermutlich von einer Amakrinzelle, die keine Aktionspotentiale erzeugt. Sie sind durch mehrere spezielle Merkmale gekennzeichnet, darunter eine schnelle Ausbreitungsgeschwindigkeit, eine Ausbreitung von mehreren Millimetern, und sie werden ausschließlich durch Lichtstimulation ausgelöst. Durch pharmakologische Interventionen konnten wir erste Einblicke in die der Wellenauslösung und -ausbreitung zugrundeliegenden Mechanismen gewinnen.

Darüber hinaus haben wir die Aktivitäten von Populationen retinaler Ganglionzellen (RGCs) in Mäusen aufgenommen, indem wir einen neu entwickelten Lichtstimulus sich zufällig bewegender Objekte (RMO) entwickelten und anwendeten. Dieser Stimulus erzeugte elektrische Signale von Ganglionzellen mit höherer Effizienz im Vergleich zu den Stimuli, die typischerweise in der Retinaforschung verwendet werden. Zusätzlich ermöglichte die Anwendung des RMO-Stimulus die Charakterisierung einer Reihe von Parametern der stimulierten RGCs, einschließlich der Kontrastpolarität ihrer Reaktionen, der Richtungspräferenzen und der räumlichen rezeptiven Felder.