



Doctoral Thesis

Fully integrated CMOS microelectrode array for electrochemical measurements

Author(s):

Rothe, Jörg

Publication Date:

2014

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010436431> →

Rights / License:

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

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 22339

**FULLY INTEGRATED CMOS MICROELECTRODE ARRAY
FOR ELECTROCHEMICAL MEASUREMENTS**

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

JÖRG ROTHE

Master of Science ETH in Electrical Engineering and Information Technology

born on 07.09.1978

citizen of Altbüren, LU, Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Andreas Hierlemann, examiner

Prof. Dr. Roland Thewes, co-examiner

Dr. Olivier Frey, co-examiner

2014

ABSTRACT

This thesis reports on the design and application of a fully integrated complementary-metal-oxide semiconductor (CMOS) microelectrode array (MEA) for performing electroanalytical methods on a large number of electrodes.

Microelectrodes have been widely used to electrochemically monitor concentrations of chemical species. Using arrays of microelectrodes allows for highly parallel measurements to acquire redundant measurements for improved statistics, or for functionalizing electrodes in different ways in order to make various and complementary measurements of a single sample.

Several advantages arise from combining MEAs and CMOS technology: Large sensing areas with high spatial resolution can be realized, as the problem of routing of a large number of electrodes is overcome by the many metal layers that standard CMOS process technology offers. By using electronic switches, even more electrodes can be accessed and read out by means of multiplexing techniques. The integration of analog-to-digital converters (ADCs) on the same substrate with the electrodes, enables robust data transmission by reducing the parasitic effects of off-chip connections and the electromagnetic interference, both of which degrade signal quality. Moreover, the number of pins can be significantly reduced, since the signals can be read out by time-division multiplexing.

The chip presented in this thesis features a large sensing area of $3.2 \text{ mm} \times 3.2 \text{ mm}$, including 1024 electrodes placed at a center-to-center pitch of $100 \mu\text{m}$. The platinum sensing electrodes of the array are realized in diameters of 5 to $50 \mu\text{m}$. An analog switch matrix is used to connect the 64 available current readout units to a selectable subset of electrodes. The 64 current readout units can cover a range of $10 \mu\text{A}$ down to 100 pA . The current is digitized by sigma-delta converters at a maximum resolution of 13.3 bits (effective, for a bandwidth of 1 kHz and a full-scale range of $1 \mu\text{A}$). The integrated noise is 220 fA for a bandwidth of 100 Hz, allowing for detection of pA currents. Currents can be continuously acquired at up to 1 kHz bandwidth, or the whole array can be read out rapidly at a frame rate of up to 90 Hz. All analog reference signals are generated on the chip by nine 10-bit digital-to-analog converters (DACs).

The resulting system meets the requirements of a wide range of electrochemical methods including amperometric images, voltammetric measurements, cyclic voltammetry, square wave voltammetry and differential pulse voltammetry and the use of galvanostatic methods. Bi-potentiostatic or multi-potentiostatic (4 potential levels plus reference electrode) measurements can be performed by simultaneously applying different potentials to different sets of working electrodes.

Packaging methods were developed for protecting the electronic circuits against the liquid environment.

A robust functionalization method was developed, which uses voltage-pulse based electrode-

position to allow for uniform and reproducible layer deposition that is suitable for large electrode arrays.

The system potential to monitor concentrations of biologically relevant species involved in signaling, such as neurotransmitters and neuromodulators, and molecules involved in cell metabolism is demonstrated. The measurement system has been used to measure analyte concentrations from all electrodes of the array at high spatial and temporal resolution.

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Dissertation beschreibt das Design und die Anwendung eines voll integrierten complementary metal-oxide-semiconductor (CMOS) Mikroelektrodenarrays (MEA) um elektroanalytische Methoden auf einer grossen Anzahl an Elektroden gleichzeitig durchführen zu können. Mikroelektroden sind weit verbreitet, um Konzentrationen von chemischen Substanzen mittels elektrochemischer Techniken zu messen. Elektrodenarrays ermöglichen es, gleichzeitige Messung an vielen Punkten, zum Beispiel vieler Zellen einer Zellkultur durchzuführen. Redundante Messungen von Elektrodenarrays erlauben es, verbesserte statistische Daten zu erheben. Mit unterschiedlich funktionalisierten Elektroden eines Arrays können verschiedene oder komplementäre Daten von einzelnen Proben gemessen werden. Durch die Kombination von MEAs und CMOS Technologie entstehen mehrere Vorteile: Flächen mit einer hohen Dichte an Messpunkten werden durch die vielen Metallisierungsschichten eines Standard-CMOS Prozesses ermöglicht. Mittels elektronischer Schalter können viele Elektroden durch Multiplexing ausgelesen werden. Die Integration von Analog-Digital-Wandlern (ADCs) mit Sensorelektroden erlaubt eine robuste Datenübertragung: parasitäre Effekte der Chip-Kontaktierung und elektromagnetische Störungen, welche die Signalqualität verschlechtern können, werden vermindert. Ausserdem kann die Anzahl der benötigten Kontakte zum Chip mittels Zeitmultiplexverfahren stark verringert werden. Der Chip, welcher in dieser Dissertation präsentiert wird, besitzt eine Array-Fläche von $3.2 \text{ mm} \times 3.2 \text{ mm}$, auf welcher 1024 Elektroden im Abstand von $100 \mu\text{m}$ platziert sind. Die Platinelektroden haben einen Durchmesser von 5 bis $50 \mu\text{m}$. Eine analoge Schaltmatrix erlaubt es, die Strommessschaltungen mit ausgewählten Elektroden zu verbinden. Die 64 Strommessschaltungen verschiedene Messbereiche zwischen $10 \mu\text{A}$ und 100 pA abdecken. Sigma-Delta Modulatoren digitalisieren die Ströme mit einer maximalen Auflösung von 13.3 Bit (effektiv, bei einer Bandbreite von 1 kHz und im Messbereich von $1 \mu\text{A}$). Das integrierte Rauschen beträgt in einer Bandbreite von 100 Hz 220 fA , was es ermöglicht Ströme im pA-Bereich zu messen. Ströme können entweder kontinuierlich mit bis zu 1 kHz Bandbreite erfasst werden oder Ströme von allen Elektroden des Arrays können mit einer Rate von 90 Hz ausgelesen werden. Alle analogen Signale werden mittels neun 10-bit Digital-Analog-Wandlern auf dem Chip generiert.

Das resultierende System erfüllt die Anforderungen einer Reihe elektrochemischer Methoden, wie z.B. amperometrische und voltametrische Messungen, Cyklovoltammetrie, Rechteckvoltammetrie und differentielle Puls-Voltammetrie, sowie galvanostatische Methoden. Bipotentiotatische und mehr-potentiostatische (4 Spannungslevel sowie die der Referenzelektrode) können durchgeführt werden, indem gleichzeitig mehrere Elektroden mit unterschiedlichen Potentialen versorgt werden.

Techniken zum Verpacken des Chips wurden entwickelt um die elektronischen Schaltungen gegen die flüssigen Substanzen zu schützen.

Eine zuverlässige Elektrodenfunktionalisierung wurde entwickelt, welche, auf Basis von Spannungspulsen mittels elektrochemischer Abscheidung gleichmässige und reproduzierbare Schichten auf den Elektroden grosser Arrays ermöglicht.

Die Möglichkeit Konzentrationen biologisch wichtiger Stoffe zu überwachen, welche an der Signalübertragung (z.B. Neurotransmitter oder Neuromodulatoren) oder welche am Metabolismus einer Zelle beteiligt sind, wird gezeigt. Schliesslich wird das Messsystem verwendet, um Konzentrationen eines chemischen Stoffes mit hoher örtlicher und zeitlicher Auflösung auf dem gesamten Array zu erfassen.