

DISS. ETH Nr. 27157

Neural Sensing Devices for *in vivo* and *in vitro* Applications

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZÜRICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by
Aline Fabienne Renz
MSc. Biotechnology, ETH Zürich

Born on 25.08.1990

From Winterthur, Zurich

accepted on the recommendation of:

Prof. János Vörös, examiner

Prof. Fritjof Helmchen, co-examiner

Prof. Klas Tybrandt, co-examiner

2020

Abstract

While we think there are thousands of cells active in our body and assure our thought process is executed properly until the end. Even though we know this is all based on electrically excitable cells forming our brain, still little is known on how it actually works. Especially, when it stops functioning properly and we have a hard time remembering or executing even simple tasks.

Interacting with electrically excitable cells such as neurons is a complex task and there is no one suits all solution to do so. Neuroscientists, studying these underlying mechanisms, need to collect as much accurate and reproducible information as possible. Only such data could lead to a better understanding of cellular networks also allowing to draw conclusions about diseases. However, doing so requires the right tools. Some questions can be solved looking at the brain as a whole using *in vivo* methods, while others should be investigated on smaller, more known systems *in vitro*. Therefore, when designing neural sensing devices, the difference between *in vitro* and *in vivo* investigations has to be considered.

In this thesis, I investigated various materials and developed different fabrication techniques to establish electronic devices for neuronal recordings. Each project is aimed to tackle a limitation in current devices.

First, a new technique to record from neuronal cultures *in vitro* was established. Instead of traditional electrical recordings, the cell activity was detected through a capacitor at a constant frequency. Here, the fabrication, testing and feasibility of the new recording concept were demonstrated.

Besides looking into new ways to record single cell activity in a high-density grid manner *in vitro*, I also investigated a new route to record and stimulated neurons in a 3D culture. This required the fabrication of platinum coated nanowires that could be used as electrodes in a cellulose matrix. A simple filtration based technique was implemented to develop devices that could be characterized for their electrical performance and cytotoxicity.

Additionally, several devices for *in vivo* approaches were developed. All are based on stretchable and therefore conformable materials, facilitating their implementation *in vivo*. The first electrocorticography (ECoG) array enabled recording and stimulation of the rat cortex over an extended time period. The fabrication technique allowed for a high-density grid of elastomer based electrodes, which were based on synthesized, gold coated nanowires.

The other ECoG array made use of the transparency and sealing properties of elastomers to allow the use of different neuroscience techniques within one device and therefore in a single animal. In addition to the gold nanowires it incorporated platinum particles generating an increased electrode area allowing further miniaturization from the first approach.

Finally, a biocompatible, stretchable conductive fiber consisting of a gold infused polyurethane is presented. Besides its demonstrated feasibility as a strain sensor it has also been successfully tested for its suitability in biological environment.

These devices expand the repertoire of our tools to collect reliable data about the brain and its networks, thereby advancing our neuroscience knowledge in the future.

Zusammenfassung

Wenn wir denken sind Tausende von Zellen in unserem Körper aktiv und gewährleisten einen reibungslosen Ablauf unseres Gedankengangs. Obwohl wir wissen, dass dieser Prozess auf elektronisch erregbaren Zellen basiert, aus welchen unser Gehirn besteht, ist die genaue Funktionsweise immer noch ein Rätsel. Dies gilt vor allem dann, wenn das Gehirn aufhört korrekt zu arbeiten und wir Schwierigkeiten haben uns zu erinnern oder bereits einfache Aufgaben auszuführen.

Mit elektrisch erregbaren Zellen wie Nervenzellen zu interagieren ist ein komplexes Unterfangen und es gibt keine allgemein passende Lösung. Neurowissenschaftler müssen jedoch so viele akkurate wie auch reproduzierbare Informationen generieren wie möglich um diese komplexen Mechanismen untersuchen zu können. Nur so kann das Verständnis dieser zugrundeliegenden Netzwerke aus Zellen verbessert werden, wodurch Schlussfolgerungen für Krankheitsbilder erst möglich werden. Dies setzt jedoch die richtigen Werkzeuge für diese Untersuchungen voraus. Einige Fragen können beantwortet werden, indem das Gehirn als Ganzes angeschaut wird und die Untersuchungen somit *in vivo* stattfinden. Andere müssen jedoch in einem kleineren, definierteren System und somit *in vitro* untersucht werden. Deshalb muss bei der Erstellung von neuronalen Aufzeichnungsgeräten der Unterschied zwischen *in vivo* und *in vitro* Experimenten berücksichtigt werden.

In dieser Arbeit untersuche ich verschiedene Materialien und entwickle unterschiedliche Fabrikationstechniken um elektronische Geräte für die neurale Aktivitätsaufzeichnung zu erstellen.

Als erstes wurde eine neue Aufzeichnungsart für *in vitro* Zellkulturen entwickelt. Anstelle der traditionellen elektronischen Aktivitätsaufzeichnung wurde die Zellaktivität über einen Kondensator bei konstanter Frequenz gemessen. Dafür wurde die Fabrikation, die Prüfung und die Kompatibilität der neuen Aufzeichnungsart erforscht. Neben der Prüfung neuer, hochauflösender Aufzeichnungsmethoden für individuelle Zellaktivität *in vitro*, wurden auch kosteneffiziente 3 dimensionale Zellkulturentechniken angeschaut. Hier wurde die Fabrikation von Platin ummantelten Nanodrähten und dessen Nutzen als auf Zellulose gefilterten Elektroden studiert. Zusätzlich wurden einige Geräte für die *in vivo* Benutzung entwickelt. Alle basieren auf dehnbaren und konformen Materialien, die die *in vivo* Implementation vereinfachen. Das erste elektrocorticographie Array Design fokussiert sich auf die Vereinfachung der minimalinvasiven Implantatsansätze für Kleintieren. Die Fabrikationstechnik ermöglichte ein hochauflösender elastomerbasierender Elektrodenarray, welcher auf synthetisierten Gold-Nanodrähten basiert. Das andere elektrocorticographie Array nutzte die transparenten und abdichtenden Eigenschaften von Elastomeren um verschiedene neurowissenschaftliche Untersuchungsansätze in einem Gerät und somit in einem einzigen Tier zu ermöglichen. Hier wurden neben den Gold-Nanodrähten auch Platinpartikel genutzt um eine grössere Elektrodenfläche zu generieren und somit weitere Miniaturisierung im Vergleich zum ersten Ansatz zu ermöglichen. Das letzte Gerät fokussiert sich auf die repetitive Dehnbarkeit von leitenden Materialien und besteht aus einem mit Gold durchzogenen Polyurethan-Faden. Neben der Umsetzung als Dehnungssensor konnte auch die erfolgreiche Kompatibilität im biologischen Umfeld gezeigt werden.

All diese Geräte erweitern das Werkzeugesrepertoire um verlässlich Daten vom Gehirn und dessen Netzwerken zu erhalten, und somit unser Verständnis der Neurowissenschaften voranzubringen.