

DISS. ETH No. 17,460

High-Density Neural Interface and Microhotplate Gas Sensor in CMOS Technology

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

Urs Frey

Dipl. El.-Ing. ETH Zurich, Switzerland

Born May 27th, 1977

Citizen of Basel, Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Andreas Hierlemann

Prof. Dr. Ulrich Egert

Prof. Dr. Khalil Najafi

Prof. Dr. Henry Baltes

2007

Abstract

This thesis presents mixed-signal circuit design, system integration and experimental results of two complementary-metal-oxide-semiconductor (CMOS)-based microsensor arrays: a high-density (HD) microelectrode array (MEA), used to interface with neuronal cells, and a microhotplate-based gas sensor system.

The CMOS-based HD-MEA for bidirectional interaction with neuronal cells was designed with the aim to achieve a high spatial resolution while maintaining a high signal-to-noise ratio (SNR). To this end, a reconfigurable analog switch-matrix was implemented that allows for simultaneous recording from an almost arbitrary subset of 126 electrodes out of 11,011 electrodes in an array with an electrode density of 3,150 electrodes/mm². In contrast to other approaches, that scan the entire array, this approach enables low-noise signal amplification and filtering with the front-end circuitry placed outside the array. The readout channels with two amplification stages limit the bandwidth to between 0.3 Hz and 4 kHz and achieve a noise level of 2.4 μV_{rms} (1 Hz-100 kHz). The data are sampled by on-chip analog-to-digital converters with 20 kSamples/s per channels and transmitted off chip through a digital interface, which was designed to reduce the complexity at the board level while providing a reliable communication.

A custom-designed printed-circuit board (PCB) was built that provides sockets for five HD-MEAs that can be operated simultaneously. The data from the five devices are multiplexed to a single LVDS twisted-pair cable and sent to a field-programmable gate array (FPGA) board at a rate of 16 MB/s. The FPGA provides data processing features, such as CRC error detection, digital filtering, event detection and data reduction/compression before the data are sent to a PC for visualization, analysis and storage.

The software to handle the switch matrix and the large amount of data recorded was developed. A spike-sorting algorithm was implemented that exploits the high spatial density of the electrodes relying on independent-component-analysis (ICA) techniques.

Data recorded with the HD-MEA from more than 100 cultures with rat cardiomyocytes have been analyzed to conduct a study on pharmacological effects on the electrical properties of these cells.

The HD-MEA has been used to record activity from neuronal cells in acute rat cerebellum slices. The shape of the extracellular action potentials was revealed by applying the developed spike sorter. The action potential distribution was in good correlation with the anatomical arrangement of Purkinje cells in the cerebellum. The recorded extracellular action potentials included a wealth of information on subcellular dynamics. To better understand the recorded data, biophysically realistic compartment-model simulations of Purkinje cells have been carried out, which were in good agreement with the recorded data.

The CMOS-based microhotplate gas sensor system comprised an array of three metal-oxide-coated microhotplates with integrated MOS transistor heaters and the needed driving and signal-conditioning circuitry. Three digital PID controllers enabled individual temperature regulation for each hotplate. The operating temperature of the SnO₂ metal-oxide sensors may amount up to 350°C. A serial interface and the temperature control units have been digitally implemented. With its small overall size of 5.5×4.5 mm², its digital interface and its good hotplate thermal efficiency of 6°C/mW, the system represents a significant development on the way to low-cost mobile gas sensor systems. The limit of detection at constant temperature has been assessed to be below 1 ppm for CO and approximately 100 ppm for CH₄. The mainly digital implementation offers the advantage to apply temperature modulation techniques to enhance the analyte discrimination capability.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit enthält analogen und digitalen Schaltungsentwurf, Systemintegration und experimentelle Resultate zweier CMOS-Mikrosensorsysteme: (a) einer Mikroelektrodenanordnung mit hoher räumlicher Auflösung zur Kommunikation mit Nervenzellen und (b) eines Gassensorsystems.

Das CMOS basierte Mikroelektrodenarray (CMOS-MEA) ist geeignet für eine bidirektionale Kommunikation mit Nervenzellen und wurde mit dem Ziel entwickelt, einerseits eine hohe räumliche Auslösung zu erreichen und gleichzeitig Messungen mit hohem Rauschabstand durchführen zu können. Deshalb wurde eine konfigurierbare Schaltermatrix entworfen, mithilfe derer sich 126 frei wählbare Elektroden aus insgesamt 11'011 Elektroden in einer Anordnung mit einer Dichte von 3'150 Elektroden/mm² gleichzeitig ansteuern lassen. Im Gegensatz zu anderen Ansätzen, bei denen alle Elektroden des Arrays gleichzeitig ausgelesen werden, erlaubt der hier gewählte Ansatz, auch grössere Eingangsstufen mit tiefem Rauschen zu implementieren, da diese ausserhalb der Elektrodenanordnung plaziert werden können. Die eingesetzten Ausleseverstärker begrenzen die Bandbreite der Signale zwischen 0.3 Hz und 4 kHz und erreichen einen Eingangsräuschpegel von 2.4 μV_{rms} (Bandbreite: 1 Hz-100 kHz). Die Signale werden auf dem Chip mit 20 kHz/Kanal abgetastet und digitalisiert. Die digitale Schnittstelle, die die Daten weiterleitet, wurde darauf ausgelegt eine möglichst einfache Anbindung des Chips an externe Komponenten zu ermöglichen, und gleichzeitig die Integrität der Daten zu gewährleisten.

Ausserdem wurde ein Messsystem entwickelt, das gleichzeitig fünf CMOS-MEAs ansteuern kann. Die Daten von allen fünf CMOS-MEAs werden auf einer einzigen LVDS Leitung gebündelt und mit einer Datenrate von 16 MB/s an ein FPGA geschickt. Auf dem FPGA werden die Daten dann weiter prozessiert, Übertragungsfehler werden ermittelt, Ereignisse in den Signalen gesucht, und die Datenmenge wird reduziert und komprimiert. Zur weiteren Verarbeitung, Visualisierung, und Speicherung werden die Daten zu einem PC übertragen.

Zur Ansteuerung der konfigurierbaren Schaltermatrix und zur Verarbeitung der grossen Datenmenge wurde spezielle Software entwickelt. Zudem wurde Software zur Klassifizierung der extrazellulär gemessenen neuronalen Aktionspotentiale, die auf der Methode der 'Independent Component Analysis' (ICA) basiert, entwickelt.

In einer ersten Anwendung wurden die elektrischen Eigenschaften von Herzmuskelzellen von Ratten in über hundert Zellkulturen analysiert, um die Effekte diverser, pharmakologisch aktiver Substanzen zu untersuchen.

Zudem wurden die CMOS-MEAs dazu eingesetzt, die Aktivität von Nervenzellen in akuten Schnitten des Kleinhirns von Ratten zu messen. Mit der entwickelten Software zur Klassifizierung der entsprechenden Signale konnte die Verteilung und Form der extrazellulären Aktionspotentiale hochaufgelöst dargestellt werden. Die Resultate spiegelten die anatomische Anordnung der Purkinjezellen im

Kleinhirn wider. Die Details und Auflösung der aufgezeichneten Daten beinhalten umfassende Information über subzelluläre Abläufe in den Purkinjezellen. Um die Daten besser verstehen zu können, wurden Simulationen mit einem biophysikalisch realistischen Kompartimentmodell durchgeführt. Es ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen gemessenen Daten und Simulation.

Das Gassensorsystem basiert auf einem Array von drei mit Metalloxid beschichteten Mikroheizplatten und wurde in CMOS Technologie gefertigt. Die Temperatur auf den Mikroheizplatten wird mit Hilfe von Temperatursensoren, drei PID Reglern und drei transistorbasierten Heizern kontrolliert. Die mögliche Betriebstemperatur der sensitiven SnO₂ Schichten reicht von Raumtemperatur bis 350C. Die Temperaturregler und die serielle Schnittstelle zum Mikrochip wurden in digitaler Schaltungstechnik realisiert. Durch die kleine Systemgrösse, die digitale Ansteuerung und den guten thermischen Wirkungsgrad der Heizplatten von 6C/mW kann das Sensorsystem auch in mobilen oder batteriebetriebenen Geräten eingesetzt werden. Die Nachweisgrenze beträgt 1 ppm für Kohlenmonoxid und rund 100 ppm für Methan, wenn das System bei konstanter Temperatur betrieben wird. Zur Verbesserung der Diskriminierung verschiedener Analyten erlaubt die grösstenteils digitale Systemimplementierung eine individuelle Temperaturmodulation auf jeder Heizplatte.