

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

## Lehrstuhl für Technische Elektronik

### CMOS Integrated Impedance Sensor Arrays for Cell Adhesion Measurement

Andreas Sebastian Mucha

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor-Ingenieurs

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Werner Hemmert

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Doris Schmitt-Landsiedel
2. Univ.-Prof. Dr.-Ing. Roland Thewes, TU Berlin

Die Dissertation wurde am 23.01.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik am 22.10.2012 angenommen.



Selected Topics of Electronics and Micromechatronics  
Ausgewählte Probleme der Elektronik und Mikromechatronik

Volume 41

**Andreas Mucha**

**CMOS Integrated Impedance Sensor Arrays  
for Cell Adhesion Measurement**

Shaker Verlag  
Aachen 2013

**Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek**

The Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at <http://dnb.d-nb.de>.

Zugl.: München, Techn. Univ., Diss., 2012

Copyright Shaker Verlag 2013

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the publishers.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-1734-2

ISSN 1618-7539

Shaker Verlag GmbH • P.O. BOX 101818 • D-52018 Aachen

Phone: 0049/2407/9596-0 • Telefax: 0049/2407/9596-9

Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • e-mail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

## **Abstract**

This thesis presents a CMOS integrated sensor for impedance measurements with cultured cells. A model of the impedance under study, comprising contributions of the electrode, the electrolyte, and the cells, was developed using a combination of analytical and numerical techniques. Based on the model, boundary conditions were derived and a suitable conversion principle was chosen and implemented. The sensor was produced in a 0.35 micron standard CMOS technology with additional process steps for manufacturing gold electrodes. The chip features 64 positions for sensing the cellular impedance, which are addressed and read out by an integrated circuit. The performance of the sensor was verified experimentally. Cell adhesion and death could be detected reliably, and different levels of local cell coverage could be resolved. Due to the localized measurement, fluctuations of the impedance caused by movements of the cells could also be resolved.



# Zusammenfassung

Die Arbeit stellt einen CMOS-integrierten Sensor zur Impedanzmessung an Zellkulturen vor. Mit Hilfe von analytischen und numerischen Ansätzen wurde ein Modell der zu messenden Impedanz entwickelt, das Beiträge von Elektrode, Elektrolyt und Zellen umfasst. Basierend darauf wurden Randbedingungen festgelegt sowie ein geeignetes Wandlerprinzip gewählt und implementiert. Der Sensorchip wurde in einer  $0,35\text{ }\mu\text{m}$  CMOS-Technologie mit Backend-Prozessschritten zur Herstellung von Goldelektroden gefertigt. Seine 64 Positionen zur Messung der Zell-Impedanz werden durch eine integrierte Schaltung ausgelesen. Die Leistungsfähigkeit des Sensors wurde experimentell bestätigt: Adhäsion und Absterben von Zellen konnten nachgewiesen werden, unterschiedliche Grade der Zellbedeckung wurden ortsaufgelöst erfasst. Mittels der ortsaufgelösten Messung konnten auch durch Bewegungen der Zellen entstehende Fluktuationen der Impedanz sichtbar gemacht werden.



## Acknowledgements

This dissertation was prepared during my time as PhD student at Siemens Corporate Technology in Munich. I could never have completed it without the support of many outstanding individuals, to whom I must express my sincere appreciation and gratefulness.

I must thank Dr. Meinrad Schienle, my supervisor and mentor at Siemens, who always lent an ear for my questions and problems, and from whose experience I benefited greatly. My sincere thanks also go to Prof. Dr. Doris Schmitt-Landsiedel for supervising my dissertation project with continuous interest and always an eye for the big picture. I thank Prof. Dr. Roland Thewes for exercising the office of second referee with great enthusiasm, and Prof. Dr. Werner Hemmert for chairing the examination board. The original impetus and idea for the dissertation topic came from Prof. Dr. Maximilian Fleischer and Dr. Gerald Eckstein, whom I would also like to thank.

I am grateful for the good times I had and the pleasant working environment, which was marked by openness, friendliness, and the necessary dash of humor, thanks to my colleagues at Siemens. My partners in crime Dr. Djordje Marinkovic and Philipp Kruppa ensured that there was never boredom in our “think tank”. I am also indebted to Prof. Dr. Alexander Frey for his helpful suggestions for my dissertation project and numerous eye-opening conversations on various subjects. I would also like to thank Dr. Daniel Sickert and Prof. Dr. Ingo Kühne for their friendly support. For any and all aspects of the biological side of the projects I could rely on the competent and friendly help of Dr. Evamaria Stütz, Rebekka Kubisch, and Dr. Ulrich Bohrn. Especially performing the experiments with cells would not have been possible without the untiring and enthusiastic support by Dr. Bohrn.

Finally, I thank my family for believing in me during all this time, encouraging me, and supporting me in every conceivable way.



# Danksagung

Diese Arbeit entstand während meiner Zeit als Doktorand bei der Corporate Technology der Siemens AG in München. Ich hätte sie nie vollenden können ohne die Unterstützung zahlreicher Menschen, denen ich hier meine Anerkennung und Dankbarkeit aussprechen möchte.

Ich bedanke mich daher bei Herrn Dr. Meinrad Schienle, meinem Betreuer und Mentor bei Siemens, der immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Probleme hatte und von dessen Erfahrungsschatz ich enorm profitiert habe. Mein ausgesprochener Dank gilt ebenso Frau Prof. Dr. Doris Schmitt-Landsiedel für die Betreuung meines Promotionsvorhabens, das sie mit fortwährendem Interesse und stets das große Ganze im Blick behaltend von Beginn bis zum Ende begleitete. Herrn Prof. Dr. Roland Thewes danke ich für die Übernahme des Amtes des Zweitprüfers, das er mit großem Engagement ausübte, und Herrn Prof. Dr. Werner Hemmert für die Übernahme des Vorsitzes der Prüfungskommission. Der Anstoß für die Arbeit und die Themenstellung gingen von Herrn Prof. Dr. Maximilian Fleischer und Herrn Dr. Gerald Eckstein aus, denen ich ebenfalls danke.

Allen Kollegen bei Siemens danke ich für die schöne Zeit und das angenehme Arbeitsklima, das jederzeit von Offenheit, Freundlichkeit und der nötigen Prise Humor geprägt war. Wesentlich dazu beigetragen haben auch meine Mit-Doktoranden Dr. Djordje Marinkovic und Philipp Kruppa, mit denen es in unserer „Denkstube“ nie langweilig wurde. Herrn Prof. Dr. Alexander Frey danke ich für seine hilfreichen Anregungen zu meiner Arbeit und zahlreiche erhellende Gespräche über diverse Themen. Auch Herrn Dr. Daniel Sickert und Herrn Prof. Dr. Ingo Kühne danke ich für ihre freundliche Hilfe durch Rat und Tat in jeder Lage. In allen Fragen zur biologischen Seite der Arbeit konnte ich mich auf kompetente und freundliche Unterstützung durch Frau Dr. Evamaria Stütz, Frau Rebekka Kubisch und Herrn Dr. Ulrich Bohrn verlassen. Besonders

die Durchführung der Experimente mit Zellen wäre ohne die unermüdliche und enthusiastische Mithilfe von Herrn Dr. Bohrn nicht möglich gewesen.

Schließlich danke ich meiner Familie dafür, dass sie während meiner Doktorandenzeit an mich geglaubt hat, mir Mut gemacht hat, und mich in jeder erdenklichen Weise unterstützt hat.

# Contents

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Measuring Cellular Impedance: Fundamentals and State of the Art</b>	<b>5</b>
2.1	Impedance of Solid Metal Electrodes in Electrolytes: Electrochemical Basics . . . . .	6
2.1.1	Charge Transfer Across the Electrode-Electrolyte Interface . . . . .	6
2.1.2	Polarization Impedance of the Phase Interface . . . . .	8
2.1.3	Spreading Resistance . . . . .	12
2.2	Biophysical Origins of the Cellular Impedance . . . . .	12
2.3	Previous Work . . . . .	14
2.3.1	Research on Cell Impedance Measurement . . . . .	14
2.3.2	Commercially Available Systems for Cell Impedance Analysis and their Applications . . . . .	16
2.3.3	Advancing the State of the Art: Towards Robust and Portable Cell-based Sensors Using CMOS Integrated Electronics . .	17
<b>3</b>	<b>Modeling the Impedance of Cellular Monolayers</b>	<b>21</b>
3.1	Analytical Models . . . . .	24
3.2	Numerical Approach to Predicting Cellular Impedance . . . . .	32
3.2.1	Linear Gap Model . . . . .	33
3.2.2	Extension of the Linear Gap Model to 3D Geometries . . .	35
3.3	Conclusions from the Models . . . . .	38
<b>4</b>	<b>Cell Impedance Measurement Based on Impedance-to-Frequency Conversion</b>	<b>43</b>
4.1	Measurement Principle and Basic Circuit Implementation . . . . .	44

## Contents

4.2	Non-Ideal Behavior and Influences on Measurement Accuracy . . . . .	47
4.2.1	Systematic Deviation . . . . .	51
4.2.2	Variation and Random Effects . . . . .	59
4.3	Design of the Electrode Array . . . . .	63
4.3.1	General Design Considerations . . . . .	63
4.3.2	Impact of Parasitic Effects in a Switching Matrix . . . . .	67
5	<b>Circuit Design and Sensor Implementation</b>	75
5.1	Sensor Architecture and Specifications . . . . .	75
5.1.1	General Circuit Requirements . . . . .	76
5.1.2	In-Pixel Conversion versus Switching Matrix . . . . .	78
5.1.3	Chip Specifications . . . . .	79
5.2	Implementation of the Impedance-to-Frequency Converter . . . . .	86
5.2.1	High Precision, High Output Resistance Current Source . . . . .	86
5.2.2	Offset-Canceling Two-Stage OTA Comparator . . . . .	90
5.2.3	Symmetric Three-Stage Comparator with Internal Hysteresis	97
5.3	Circuit Characterization . . . . .	99
6	<b>Validation by Experiments with Cells</b>	107
6.1	Measurement Setup . . . . .	107
6.1.1	Instrumentation . . . . .	108
6.1.2	Preparation of Experiments . . . . .	113
6.2	Experimental Results . . . . .	114
6.2.1	Detection of Cell Reactions and Death . . . . .	114
6.2.2	Localized Detection of Cell Adhesion . . . . .	118
6.2.3	Cell Settling, Test of Fluidic System, and Detection of Reversible Morphological Changes . . . . .	120
6.2.4	Detection of Hexavalent Chromium as a Practically Relevant Pollutant . . . . .	124
7	<b>Conclusions and Outlook</b>	129
	<b>Appendix: Chip Packaging and Reliability Issues</b>	135
	<b>List of Figures</b>	141

*Contents*

<b>List of Tables</b>	<b>145</b>
<b>List of Symbols</b>	<b>147</b>
<b>Bibliography</b>	<b>153</b>