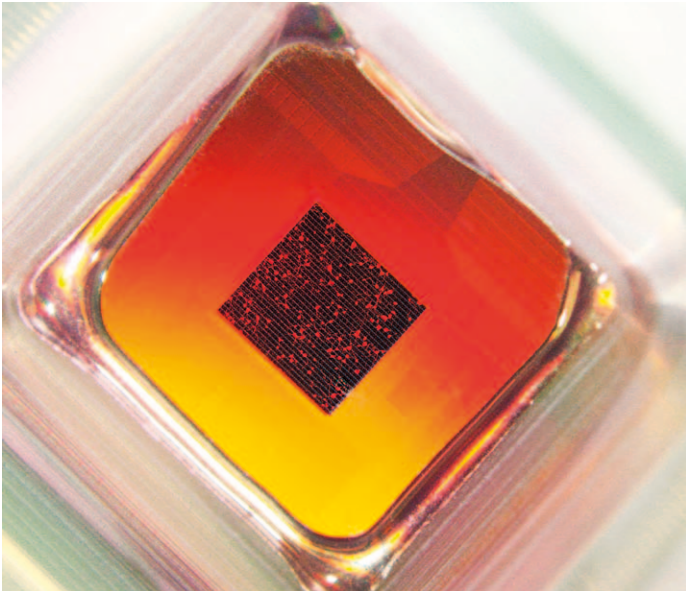


Neurochip für die Hirnforschung

Neues Mess- und Stimulationssystem nimmt die Kommunikation von Nervenzellen in Echtzeit auf und ermöglicht damit lang erhoffte Grundlagenforschung



Neurochip des neuen Mess- und Stimulationssystems CMOS-MEA5000

Für die Enträtselung neurologischer und neurodegenerativer Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer, Depression oder verschiedene Erblindungsformen verspricht ein neues Mess- und Stimulationssystem Hoffnung.

Herzstück des neuen Systems ist ein leistungsfähiger Neurochip, der in bisher unerreichter Genauigkeit die Kommunikation zwischen Nervenzellen aufnehmen und stimulieren kann. So können wertvolle Analyse-Daten über die komplexen Verschaltungen des Neuronen-Dschungels im menschlichen Hirn gesammelt und über gezielte Stimulation beeinflusst werden. Das 2015 erfolgreich in den Markt eingeführte Produkt ist das Ergebnis gelungener Gemeinschaftsforschung im Rahmen zweier BMBF-Projekte und zeigt, wie Forschungstransfer von der Grundlagenforschung über die anwendungsorientierte Entwicklung bis zum marktreifen Produkt par excellence gelingen kann. Entwick-

lungspartner waren das Naturwissenschaftliche und Medizinische Institut an der Universität Tübingen (NMI), das Fachgebiet Sensorik und Aktuatorik an der Technischen Universität Berlin und das mittelständische Unternehmen Multi Channel Systems MCS GmbH, das modernste Geräte für die Neurowissenschaften entwickelt und anbietet.

Kommunikation von Nervenzellen

Der Kommunikationsfluss von Nervenzellen bindet Millionen von Nervenzellen ein und ist äußerst komplex. Die eingehenden Informationen werden über eine Kombination elektrischer und chemischer

Prozesse analysiert, gehemmt oder verstärkt und dann weitergeleitet. In Millisekunden werden so Millionen von Signalen ausgetauscht, um beim Menschen die koordinativen und kognitiven Fähigkeiten sowie die Gesichtswahrnehmung zu gewährleisten. Insgesamt stehen mehr als 100 Milliarden Nervenzellen im ständigen Informationsaustausch. Aufschlüsse über ihre Funktionsweise und ihr Zusammenwirken können ein erster Schritt sein, bisher unheilbare Krankheiten zu entschlüsseln.

Fallen bei neurologischen Erkrankungen Nervenzellen aus, müssen die verbliebenen Zellen in ihrer Arbeit optimal unterstützt



Bild 1: Komponenten des CMOS MEA 5000 Systems. Die beiden schwarzen Din-A4 großen Verstärkerkomponenten enthalten den Neurochip (in der Mitte sichtbar) und verbinden diesen über eine USB3 mit einem Computer. Das Herzstück des Systems ist ein Siliziumchip (im Zentrum der grünen Leiterplatte/PCB), welcher auf eine handlichen Leiterplatte (PCB, grün) gebondet wird und in einer Meßkammer (mattweiss) die zu messenden Zellen oder Gewebe aufnimmt.

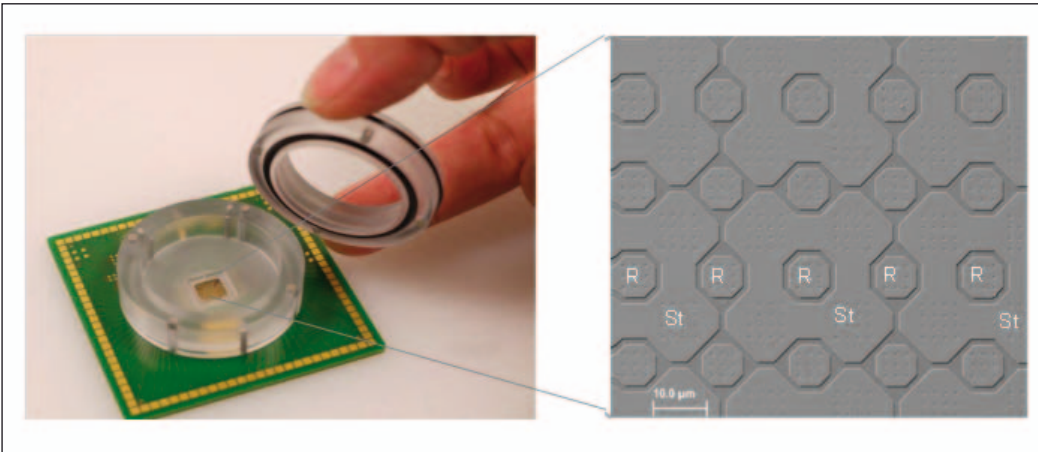


Bild 2: Details zum Neurochip: (Links) Eine Zellkulturschale auf dem Neurochip wird mit einem sterilen Deckel verschlossen. (Auf dem Foto sind leider unsterile Finger zu sehen). (Rechts). Elektronenmikroskopische Detailaufnahme des Neurochips: Die Messelektroden (R steht für Recodring) und Stimulationselektroden (St) wechseln sich über die Fläche von 1 bzw. 4 mm² in regelmäßigen Abständen ab. Der minimale Abstand zwischen Messelektroden ist 16 µm. Das Neurochip enthält 4225 Messelektroden (R) und 1024 Stimulationselektroden. Die Zahl 5000 im Produktnamen spiegelt dies wieder: 4225 + 1024 = 5249

werden. Auf dieser Grundidee setzt der Neurochip an: Wird in erkrankten Zellverbänden elektrische Nervenzellaktivität gemessen, kann ein Neurochip innerhalb kürzester Zeit stimulierend eingreifen.

Nervenaktivität aufnehmen - schnell und genau

Das neue Mess- und Stimulierungssystem filmt die Aktivität der Nervenzellen wie der Kamerachip eines Smartphones, nur tausend Mal schneller. Bis zu 5000 rein kapazitiv koppelnde Elektroden übernehmen das Auslesen der Nervenzellsignale auf dem Chip. Integrierte Transistoren verstärken die schwachen Signale der Nervenzellen im Mikrosekundentakt und mit Mikrometer-genaue Auflösung. Über weitere 1000 Stimulationsstellen kann auf das Nervenzellnetzwerk Einfluss genommen werden.

Die Analysedaten geben Auskunft darüber, wie Zellverbände oder einzelne Zellen über einen längeren Zeitraum auf elektrische Stimulation oder pharmakologische Substanzen reagieren. „Der Neurochip versetzt uns erstmalig in die Lage, einen ‚point of care‘ auf zellulärer Ebene zu implementieren. Der hochaufgelöste Einblick

in lebende Nervenzellen eröffnet neue Wege für zahlreiche Anwendungen in der Bioelektronischen Medizin, der Biotechnologie und in der Hirnforschung“, beschreibt Dr. Günther Zeck, Leiter der For-

schungsgruppe Neurochip am NMI, den Mehrwert der Entwicklung. Das neue Mess- und Stimulationssystem, dessen bioelektronische Sensorik die TU Berlin entwickelt hat, wird unter dem

Namen CMOS-MEA5000 von der Firma Multi Channel Systems hergestellt und vertrieben.

Gelungener Forschungstransfer

Die Umsetzung des Neurochips zeigt, wie Technologietransfer von der Grundlagenforschung über BMBF-geförderte Entwicklungsprojekte bis hin zur marktreifen Produktentwicklung im Idealfall gelingen kann. Der Weg startete vor mehr als einem Jahrzehnt am Max Planck-Institut in Martinsried. Eine Forschergruppe unter der Leitung von Prof. Peter Fromherz leistete 2003 wichtige Grundlagenforschung und führte in Zusammenarbeit mit Infineon erste Messungen an Nervenzellen durch. Für die anwendungsorientierte Entwicklung wurde das Knowhow später an das Naturwissenschaftliche und Medizinische Institut nach Reutlingen übertragen. Hier übernahm Dr. Günther Zeck mit seinem Forscherteam

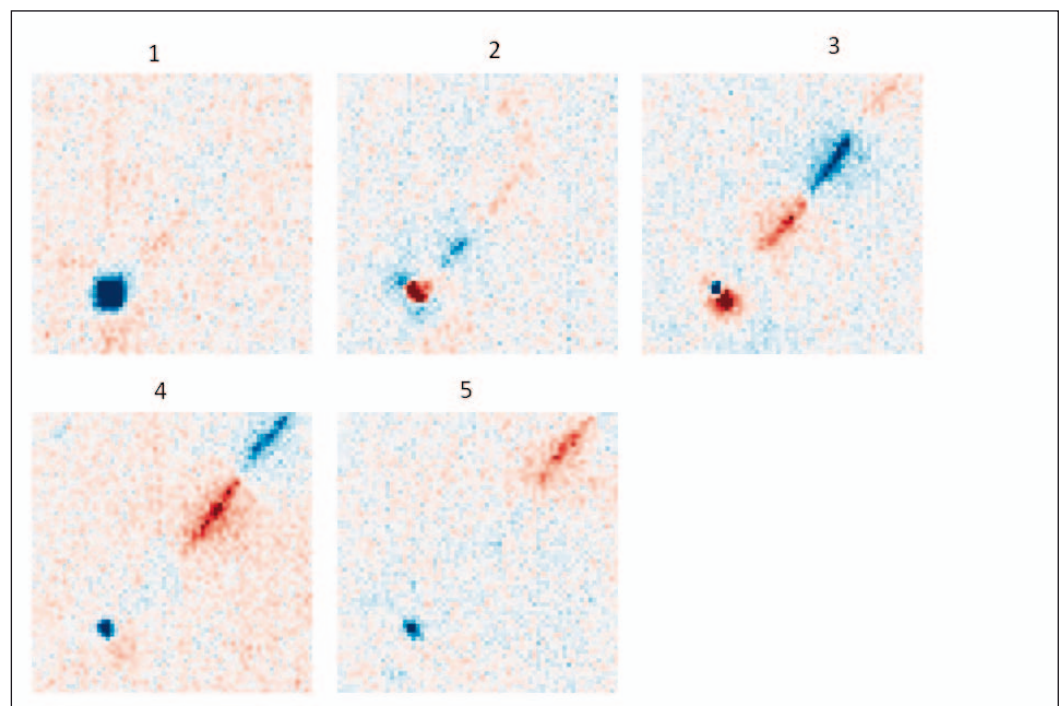


Bild 3: Sequenz von 5 „elektrischen Bildern“ welche die Ausbreitung eines Aktionspotenzials einer retinalen Ganglienzelle zeigen. Rote Bereiche markieren positive Spannungssignale, blaue Bereiche zeigen negative Spannungssignale an. In Bild 1 ist in einem kreisförmigen Bereich das Signal unter einer Zelle zu sehen. Dieses Signal verlässt die Zelle entlang eines Axons (Nervenfasern) mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 Meter/Sekunde. Die gesamte Bildsequenz (1 - 5) dauert in der Realität 1 Millisekunde. Jedes Bild ist in Realität 1 x 1 Millimeter groß, jeder Bildpunkt 16 x 16 µm.

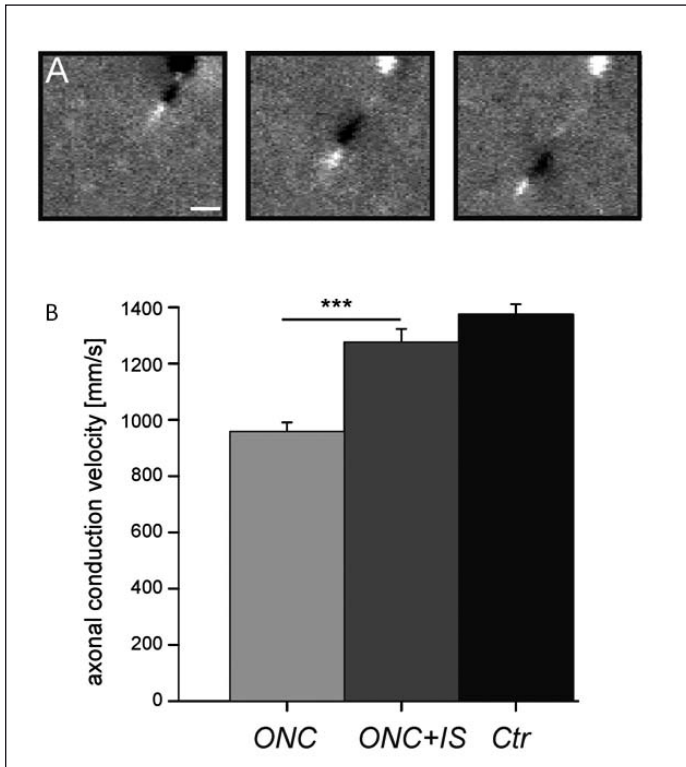


Bild 4: Die Daten zeigen ein Anwendungsbeispiel des Neurochips. Analyse von Behandlungsmethoden zur Verlangsamung von Nervenschädigungen.

und zusammen mit der TU Berlin und der Multi Channel Systems MCS GmbH die weitere Entwicklung bis zur Marktreife. Gefördert durch das BMBF entwickelte das Fachgebiet Sensorik und Aktuatorik der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Prof. Dr.-Ing. Roland Thewes zusammen mit Multi Channel Systems das neue Mess- und Stimulationssystem. Das NMI begleitete die Produktentwicklung durch

Untersuchungen in der neurophysiologischen Forschung und in der neurotechnischen Mikromedizin.

Der Neurochip des neuen Mess- und Stimulationssystems CMOS-MEA5000 filmt die elektrische Aktivität eines Nervenzellnetzwerks mit Mikrosekunden- und Mikrometer-Genauigkeit. Im Zentrum ist ein fluoreszenzmarkiertes Netzwerk einer Retina gezeigt, dessen Aktivität mit dem Neurochip gefilmt und

Fachgebiet Sensorik und Aktuatorik, Fakultät Elektrotechnik und Informatik, TU Berlin

Das Fachgebiet Sensorik und Aktuatorik an der TU Berlin beschäftigt sich mit Halbleiter- und insbesondere CMOS-basierten Sensoren mit Schwerpunkt auf biomedizinischen Applikationen. Im Rahmen interdisziplinärer Projekte auf nationaler und internationaler Ebene kooperiert es mit akademischen und industriellen Partnern aus Halbleitertechnik und Mikroelektronik, Materialwissenschaften, Biophysik und -chemie, Biotechnologie und Medizin. Die Aktivitäten umfassen das Design der Sensoren, deren Herstellung in Zusammenarbeit mit Foundries und Technologiepartnern, das Design von CMOS-Schaltungen, deren Aufbau und Systemintegration, sowie den elektrischen Test und den Transfer der entwickelten Hardware an Projektpartner.

(www.se.tu-berlin.de/menue/startseite/)

Kontakt: Prof. Dr. Roland Thewes, roland.thewes@tu-berlin.de

elektrisch stimuliert werden kann. Eine Kulturkammer (matt schimmernd) schützt die Elektronikkontakte vor dem physiologischen Zellmedium. Das Sensorfeld (d. h. der „elektrische Kamerachip“) ist nur 1 Quadratmillimeter groß.

Titel: A CMOS-Based Sensor Array for In-Vitro Neural Tissue Interfacing with 4225 Recording Sites and 1024 Stimulation Sites.

In: BioCAS. Lausanne, 2014. DOI: 10.1109/BioCAS.2014.6981723

Zu den Bildlegenden

Bild 2: Weitere Details zum Neurochip und CMOS MEA 5000 System finden sich in der Fachpublikation:

Autoren: Bertotti G, Velychko D, Dodel N, Keil S, Wolansky D, Tilkak B, Schreiter M, Grall A, Jesinger P, Möller A, Boven KH, Röhler S, Eickenscheidt M, Stett A, Zeck G, Thewes R (2014)

Bild 3: Weitere Details sind in der Fachpublikation mit dem Titel: „Inflammatory stimulation preserves physiological properties of retinal ganglion cells after optic nerve injury“,

Autoren: Henrike Stutzki, Christian Leibig, Anastasia Andreadaki, Dietmar Fischer, Günther Zeck; Zeitschrift: „Frontiers in Cellular Neuroscience, Band 8, Jahr 2014“ zu finden.

NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen

Das NMI betreibt anwendungsorientierte Forschung an der Schnittstelle von Bio- und Materialwissenschaften. Es verfügt über ein einmaliges, interdisziplinäres Kompetenzspektrum für F&E- und Dienstleistungsangebote für regional und international tätige Unternehmen aus der Gesundheitswirtschaft und Industriebranchen mit werkstofftechnischen und quali-

tätsorientierten Fragestellungen wie Fahrzeug-, Maschinen- und Werkzeugbau.

Im Geschäftsfeld Pharma und Biotechnologie unterstützt das NMI die Entwicklung neuer Medikamente mit biochemischen, molekular- und zellbiologischen Methoden. In der Biomedizintechnik geht es um Zukunftstechnologien wie die Regenerative Medizin und

Mikromedizin für neue diagnostische und therapeutische Ansätze. Die Analyse, Strukturierung und Funktionalisierung von Werkstoffen und deren Oberflächen steht im Fokus des Dienstleistungsangebotes für Kunden im Geschäftsfeld Oberflächen- und Werkstofftechnologie. Über die Landesgrenzen hinaus bekannt ist das NMI für sein Inkubator-konzept für

Existenzgründer mit bio- und materialwissenschaftlichem Hintergrund. Das NMI wird durch das Ministerium für Finanzen und Wirtschaft des Landes Baden-Württemberg unterstützt und ist Mitglied der Innovationsallianz Baden-Württemberg, einem Zusammenschluss von 12 außeruniversitären, wirtschaftsnahen Forschungsinstituten. (www.innbw.de)

Der gesamte, in der Realität wenige Millisekunden dauernde „elektrische Film“ kann hier angesehen werden: <https://www.youtube.com/watch?v=FL2VyIEE2GM>

Bild 4: Abbildungen aus der Open-access Fachpublikation

Titel: „Inflammatory stimulation preserves physiological properties of retinal ganglion cells after optic nerve injury“, Autoren: Henrike Stutzki, Christian Leibig, Anastasia Andreadaki, Dietmar Fischer, Günther Zeck; Zeitschrift: „Frontiers in Cellular Neuroscience“, Band 8, Jahr 2014“

(A) Bildsequenz der Signalausbreitung in einer Nervenfasern / Axon

(B) Quantitative Auswertung der Ausbreitungsgeschwindigkeiten in geschädigten Nervenfasern (ONC : Optic Nerve Crush), Geschädigten und Stimulierten Nervenfasern (ONC + Inflammatory Stimulation) sowie Kontrollfasern. Nach Behandlung ist die axonale Ausbreitungsgeschwindigkeit in einer geschädigten Faser gleich dem Wert in einer gesunden Faser.

► *NMI*
Naturwissenschaftliches
und Medizinisches Institut
www.nmi.de

Multi Channel Systems MCS GmbH, Reutlingen

Die Multi Channel Systems MCS GmbH entwickelt, produziert und vertreibt elektrophysiologische Hightech-Messinstrumente und Zubehör für die extrazelluläre Stimulation und Signalerfassung mit Mikroelektroden Arrays – in vivo und in vitro – sowie für die automatische Injektion und intrazelluläre Messungen an Ionenkanälen von Oozyten. MCS, ein mittelständisches Unternehmen mit über 50 Mitarbeitern, ist mit fast 20 Jahren Erfahrung und einem internationalen Vertriebsnetz der globale Marktführer im Bereich der nicht-klinischen Mikroelektroden-Elektrophysiologie. Gemeinsam mit seinen Vertriebspartnern versorgt MCS weltweit Labore in Forschungseinrichtungen und der pharmazeutischen Industrie.

www.multichannelsystems.com

Kontakt: Karl-Heinz Boven, boven@multichannelsystems.com