

Von Pillen zu Pulsen

Elektrifizierung der Medizin durch das periphere Nervensystem

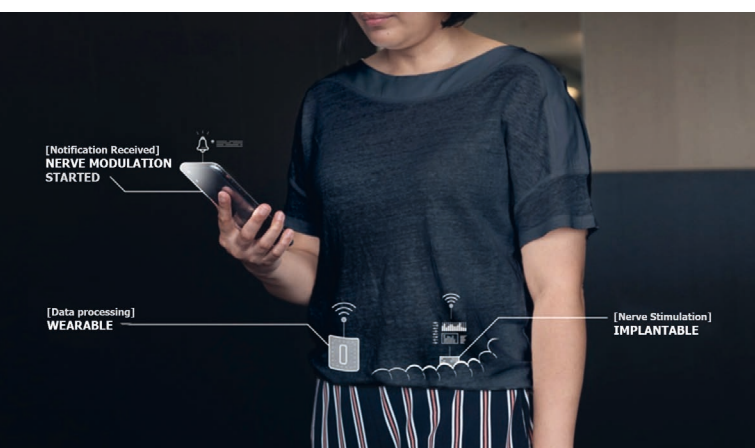


Bild 1: Die bioelektronische Medizin ist eine neue Form der Therapie, bei der elektrische Impulse zur Modulation der Nervenaktivität eingesetzt werden.

Das zentrale (ZNS) und das periphere (PNS) Nervensystem arbeiten zusammen, um die Funktionen unseres Körpers zu koordinieren und zu regulieren. Das ZNS ist das Kontrollzentrum und umfasst das Gehirn und das Rückenmark. Während das Gehirn Informationen verarbeitet, Entscheidungen trifft und Anweisungen sendet, sind das Rückenmark und das zugehörige PNS die Kommunikationsautobahn, die Nervensignale zum und vom Gehirn transportiert. Das PNS besteht aus einem riesigen Netzwerk von Nerven, die vom Gehirn und Rückenmark zu unseren Organen, Gliedmaßen und Geweben verzweigen. Durch die Weiterleitung von Signalen sorgen das PNS und das Gehirn für die Kommunikation zwischen dem ZNS und dem Rest des Körpers. Das PNS hat vielleicht nicht den gleichen Rockstar-Ruf wie das Gehirn, aber es ist das Rückgrat unseres täglichen Lebens. Es spielt eine entscheidende Rolle für unsere Sinneserfahrungen, Reflexe und sogar für autonome Funktionen wie Verdauung und Herzschlag.

Aufgrund all dieser wichtigen Funktionen können Krankheiten, die das PNS betreffen, das tägliche Leben erheblich beeinträchtigen, indem sie Einschränkungen der Mobilität, der Empfindung und der Koordination verursachen. Sie stören die Kommunikation in bestimmten Nerventypen, z. B. in den motorischen Nerven, die für die Muskelkontrolle verantwortlich sind, in den sensorischen Nerven, die für die Übertragung von Berührung-, Temperatur- und Schmerzempfindungen zuständig sind, oder in den autonomen Nerven, die das Gleichgewicht unserer Herz-, Lungen- und Entzündungsreaktionen regulieren. Neue medizinische Lösungen werden in der Regel zur Behandlung einer ganz bestimmten Erkrankung entwickelt. Die Entwicklung eines neuen Medikaments dauert in der Regel Jahre, bis es alle Phasen durchläuft, bevor es zugelassen und auf den Markt gebracht wird. Hier kommt die bioelektronische Medizin ins Spiel, ein neuartiger Ansatz, der sich die Sprache der elektrischen Impulse zunutze macht, um das komplizierte Netzwerk der Nerven im PNS direkt anzusprechen.

Elektrizität als Therapieverfahren

Die bioelektronische Medizin stimuliert elektrisch aktives Gewebe wie Nerven oder Muskeln, um uner-

wünschte Zustände im Körper zu unterdrücken oder gewünschte Zustände zu erleichtern. Das bekannteste Beispiel ist der Herzschrittmacher, der den Herzmuskel stimuliert. Das periphere Nervensystem ist in der modernen Forschung zur bioelektronischen Medizin von besonderem Interesse, denn es ist die bidirektionale Autobahn, die Signale vom Gehirn zu den Organen und umgekehrt leitet. Durch die Stimulierung des PNS können sowohl die Organe als auch das Gehirn angesprochen werden. Einer der Vorteile ist, dass die Therapie durch intelligente Elektronik gesteuert werden kann: Ein Instrumentarium, das anpassungsfähig ist und von einem Arzt oder sogar dem Patienten nach der Implantation eingestellt werden kann. Die Behandlung kann jederzeit mittels Fernbedienung ein- und ausgeschaltet werden, was bei oral verabreichten Medikamenten nicht möglich ist. Darüber hinaus kann die Behandlung automatisch auf der Grundlage von Umweltfaktoren oder internen Markern, die den Gesundheitszustand einer Person widerspiegeln, angepasst werden. Eine Reihe von chronischen Krankheiten wie rheumatoide Arthritis, chronische Schmerzen und Epilepsie sind heute Ziele dieser Therapie.

Kleine stimulierende Implantate

Imec setzt Nanotechnologie ein, um kleine stimulierende Implantate mit geringem Stromverbrauch für verschiedene PNS-Anwendungen zu entwickeln, ähnlich wie seine

Miniatur-Gehirnimplantate für die Sensorik [<https://www.imec-int.com/en/articles/next-generation-neuro-pixels-brings-us-closer-understanding-brain>]. In der Tat haben sowohl Gehirn- als auch PNS-Implantate ähnliche Zielsetzungen für die Zukunft. Erstens suchen Systeme für beide Ziele nach Lösungen für eine immer detailliertere Sensorik bzw. Stimulation. Zweitens werden neue Verkapselungsmethoden, die auf umfangreicher Materialforschung basieren, es den Implantaten ermöglichen, über Monate und Jahre hinweg problemlos im Körper zu funktionieren. Drittens zielen beide darauf ab, elektrische Stimulation und Auslesen in Echtzeit zu kombinieren, um schließlich den Regelkreis zu schließen: Stimulation als Reaktion auf erfasste Informationen. Und schließlich wollen die Forscher die Implantattechnologie mit verschiedenen Modalitäten wie Ultraschall kombinieren, sowohl für die Stimulation als auch für die Energieübertragung auf das Implantat.

Der Vagusnerv als Endziel

Vom Rückenmark aus ziehen die Nerven nach außen zu ihrem Ziel. Je weiter unten im System, desto spezifischer sind die Nerven. Die Stimulation am Endpunkt dieser Nerven wirkt sich selektiv auf das Zielorgan aus und macht es technisch einfacher, die elektrischen Impulse zu steuern. Die Kehrseite der Medaille ist jedoch, dass das Gerät kleiner sein und tiefer im Körper sitzen muss, was eine Herausforderung für Chirurgie, Gehäuse, Kommunikation und Energiezufuhr darstellt.

Das Wichtigste in Kürze

- Die elektrische Stimulation peripherer Nerven moduliert die Aktivität in den Organen und im Gehirn
- Imec entwickelt Miniatur-Implantate für das periphere Nervensystem (PNS) - die Herausforderungen sind präzise Positionierung, Konfektionierung und Energieversorgung
- Die Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die Closed-Loop-Stimulation sowie auf die Verwendung neuer Techniken, wie z. B. Ultraschall für die Energieversorgung und Stimulation.

Imec
www.imec-int.com

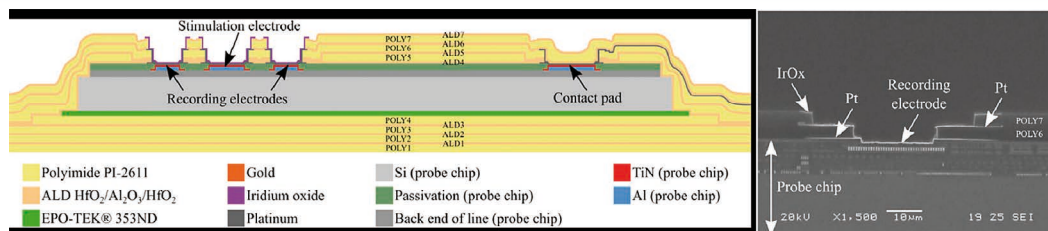


Bild 2: Links: Schematischer Querschnitt des verkapselten Chips. Rechts: Rasterelektronenmikroskopische (SEM) Aufnahme eines Vias in Richtung einer Aufnahmeelektrode, die das Stufenprofil zeigt.

Je näher die Nerven am Gehirn liegen, desto komplexer sind sie. Der Vagusnerv zum Beispiel ist der längste Hirnnerv im Körper und steht in direkter Verbindung mit mehreren Organen und Systemen wie Herz, Lunge und Verdauungssystem. Mit einem PNS-Implantat kann die Stimulation des Vagusnervs von einem einzigen (und eher oberflächlichen) Eingriffspunkt aus potenziell eine breite Palette von Körperfunktionen beeinflussen. Die Stimulation des Vagusnervs im Nacken hat sich bereits bei bestimmten Formen behandlungsresistenter Epilepsie und Depression durchgesetzt, während die chronische Migräne eine relativ neue Anwendung darstellt. Aber so weit sind wir noch nicht. Der Vagusnerv ist ein 4 mm breites Nervenbündel, das Unterbündel (Faszikel) mit vielen verschiedenen Arten von Fasern verzweigt, die sich entlang des Nerven verzweigen, verschmelzen und verdrehen. Die Stimulation der richtigen Einzelfasern des Nerven ist damit entscheidend. Einige Epilepsiepatienten, die sich dieser Art von Behandlung unterzogen haben, klagen zum Beispiel über Stimmveränderungen, Herzklopfen oder Veränderungen in der Atmung, weil der Impuls, der die Anfälle zum Schweigen bringt, auch die Fasern beeinflusst, die zum Kehlkopf, zum Herzen und zur Lunge verlaufen.

Gezielte Stimulation

bedeutet, die Stimulationsenergie auf eine kleinere körperliche Einheit zu konzentrieren, von Millimetern bis hin zu zehn Millimetern. Forscher des imec und des Feinstein Institute of Medical Research arbeiten gemeinsam an einer radikalen Verbesserung der Selektivität der Nervenstimulation mit Hilfe einer neuen Technik namens i2CS, die auf der Interferenz von elektrischen Feldern unterschiedlicher Wellenlängen beruht. Zu den wichtigsten technologischen Herausforderungen gehö-

ren die synchrone Übertragung von Interferenzströmen durch Elektrodenpaare und die Minimierung von Signalverzerrungen und Leckagen bei der Injektion hoher Ströme mit hohen Frequenzen.

Hochentwickelte Verpackungen für Implantate

Eine weitere Herausforderung besteht darin, ein Gehäuse zu entwerfen, in dem das Gerät über Monate oder Jahre im Körper verbleiben kann. Eine ordnungsgemäße Verkapselung und Verdrahtung ist für Funktionalität, Langlebigkeit und Stabilität von größter Bedeutung. Die Schutzbarriere wirkt in beide Richtungen. Einerseits sollte das Gerät vor der rauen Körperumgebung geschützt werden, da Körperflüssigkeiten die Funktionalität beeinträchtigen können. Andererseits sollte das Gerät keine unerwünschten Reaktionen des umgebenden Körpergewebes hervorrufen, indem es nicht-biokompatible Materialien austreten lässt.

Die meisten von der FDA zugelassenen elektronischen Implantate haben ein recht sperriges und starres Titangehäuse als hermetische Verkapselung. Obwohl es sich um ein erprobtes Konzept handelt, muss ein solcher Ansatz für zukünftige Implantate, die auf Miniaturisierung abzielen, umfassend überprüft werden - sowohl

in Bezug auf die Materialien als auch auf die Verpackungsmethoden. CMST, eine imec-Forschungsgruppe an der Universität von Gent, entwickelt spezielle Verpackungen für Langzeitimplantate. In einer kürzlich erschienenen Publikation haben sie eine Verarbeitungsplattform für die Verkapselung eines PNS-Implantats vorgestellt, die auf Dünnschicht-Herstellungstechniken basiert. Die Forscher arbeiteten mit weichen Materialien anstelle der traditionellen härteren Materialien wie Titan(-legierungen), um eine Miniaturisierung und Ultrakonformität des Endprodukts zu ermöglichen. Darüber hinaus erhöht eine weiche Verkapselung den Komfort, hat eine begrenzte Fremdkörperreaktion und bietet die nötige Konformität, um die Topographie des Chips abzudecken. Polymere, wie z. B. Polyimid, werden häufig zur Verkapselung implantierbarer elektronischer Geräte verwendet. Allerdings leiden Polymerverpackungen unter Feuchtigkeitsdiffusion, Aufquellen, schlechter Haftung und/oder Materialabbau, was letztendlich zum Versagen der Geräte führt. Im Gegensatz dazu sind Metalloxide wie Al₂O₃, HfO₂ und TiO₂, die durch Atomlagenabscheidung (ALD) abgeschieden werden, ultradünne (in der Größenordnung von einigen Nanometern), extrem dichte und konforme Beschichtungen, die Berichten zufolge ausgezeichnete

Feuchtigkeitsbarriereigenschaften aufweisen.

Materialien kombinieren

Um von den Vorteilen der Polyimid- und ALD-Schichten zu profitieren, kombinierten die Forscher Materialien beider Typen, um mechanisch flexible Verkapselungen mit hervorragenden Barriereigenschaften zu erhalten. Sie entwickelten mehrschichtige Stapel aus Polyimidfilmen mit einer Dicke von 5,5 µm und HfO₂/Al₂O₃/HfO₂-Schichten mit Dicken im Bereich von 10 nm bis 20 nm mit besonderem Augenmerk auf die Adhäsion zwischen den Schichten, um Feuchtigkeitsansammlungen an der Grenzfläche zu vermeiden. Diese „goldene Kombination“ hat alle gängigen Barriere-tests bestanden. Ein zusätzlicher Vorteil ist, dass alle erforderlichen Prozessschritte mit Dünnschicht-Herstellungstechniken kompatibel sind, so dass der Prozess für eine kostengünstige Großserienfertigung skalierbar ist.

Bild 2 zeigt links einen schematischen Querschnitt des verkapselten Chips. Die abwechselnden Polyimidfilme und ALD-Schichten wurden in verschiedenen Stufen geätzt, jeweils mit einem angepassten Maskierlayout, was zu einem Stufenprofil führte. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Seitenwände der Vias immer mit einer bidirektionalen Diffusionsbarriere bedeckt sind. (Rechts) Rasterelektronenmikroskopische (SEM) Aufnahme eines Vias in Richtung einer Aufnahmeelektrode, die das Stufenprofil zeigt.

Den Regelkreis schließen

Die meisten Implantate sind immer noch Feed-Forward: Man schaltet das Gerät ein/aus, die Stimulation startet/stoppt. Der Arzt kann die

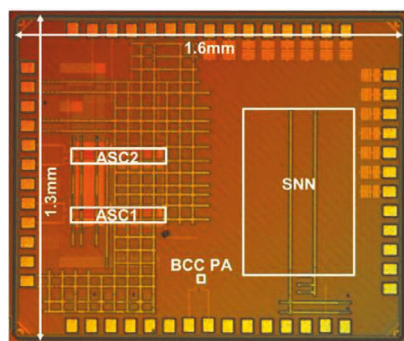
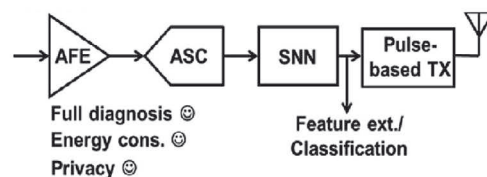


Bild 3: Layout des Chips links und rechts ein Diagramm mit einem System, das nur Ereignissignaturen überträgt.

AFE= frontend (sensors)
ASC= Analog-to-spike converter
SNN= Spiking neural network (AI)



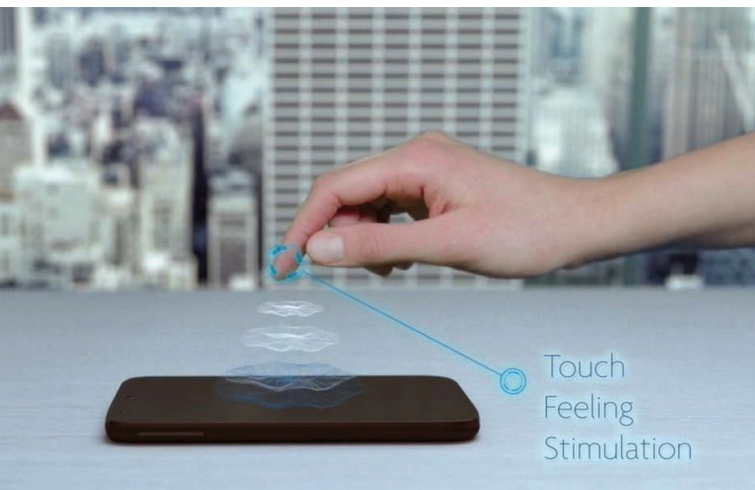


Bild 4: Visualisierung der Haptik in der Luft

Intensität der Stimulation einstellen, und das war's. Ein Beispiel ist das Gerät, das imec zusammen mit seinem Partner Neurogyn entwickelt hat. Es dient zur Stimulation des Beckennervs, der durch den Bereich um die Blase und die Genitalien verläuft. Die Stimulation beruhigt eine überaktive Blase bei Patienten mit Reizblase, hilft aber auch bei Erkrankungen wie Inkontinenz und bestimmten sexuellen Störungen. Der daraus resultierende Prototyp befindet sich derzeit in der präklinischen Phase der Medizinproduktentwicklung. Die Zukunft liegt jedoch in einem geschlossenen Regelkreis, in dem die Stimulation auf der Grundlage gemessener Parameter erfolgt. Das ist die Idee hinter einem neuen Projekt für Horizon Europe, bei dem imec und das Konsortium, dem es angehört, seit kurzem an einem Implantat für den Handstumpf eines Amputierten arbeiten, das den Armnerv ausliest und stimuliert, um eine künstliche Hand zu bewegen. Für ein solches Design wird imec seine Expertise in der Signalerfassung, -verarbeitung und -stimulation sowie seine Erfahrung mit Miniaturdesigns mit geringem Stromverbrauch und Edge Computing nutzen.

Das Nervenimplantat

Um den richtigen Nerv zu treffen, müssen die Geräte sehr nahe an der Oberfläche platziert werden, zum Beispiel als Manschette oder im Inneren des Nervs. Diese räumlichen Beschränkungen begrenzen wiederum das Volumen und die Energie des Geräts. Das Nervenimplantat hat idealerweise ein milli-

metergroßes Volumen und - da es keinen Platz für eine Batterie gibt - sollte das elektronische System nur wenig Energie verbrauchen (deutlich unter $100 \mu\text{W}$), um eine drahtlose Energieübertragung zu ermöglichen. Andererseits sind Nervensignale (sogenannte Spikes oder Aktionspotentiale) typischerweise kurze, aber sehr schnelle Ereignisse (Millisekunden), so dass eine hohe zeitliche Auflösung des Aufzeichnungssystems unerlässlich ist. Würden diese Signale mit herkömmlichen hohen Abtastraten abgetastet, gäbe es eine hohe Signalredundanz und damit eine schlechte Systemeffizienz.

Ereignisgesteuerter Chip

Der Gesamtenergieverbrauch der Informationsverarbeitung und des Transports kann erheblich reduziert werden, wenn nur die Änderungen (d. h. das Delta) der Signale verarbeitet werden.

Ein Team des imec in den Niederlanden hat diese Idee kürzlich in einen Chip umgesetzt, der - anstatt kontinuierlich Signale zu verarbeiten - nur dann aktiv ist, wenn ein Ereignis eintritt, d. h. Anstiegs- und Absenkungsphasen von Aktionspotenzialen, und so zeitliche Signaturen erzeugt.

Stellen Sie sich vor, dass die übertragenen zeitlichen Signaturen dann dekodiert und in den Implantatstimulator zurückgespeist werden könnten, um eine geschlossene Echtzeit-Neuromodulation durchzuführen. Dies würde die Steuerungslatenz und die Datenrate erheblich reduzieren und damit die Anforderungen an die drahtlose Kom-

munikation sowie den Stromverbrauch senken.

Bild 3 zeigt links das Layout des Chips und rechts ein Diagramm mit einem System, das die Daten um das Hundertfache komprimiert, indem es nur Ereignissignaturen überträgt. Das resultierende System umfasst einen Analog-Spike-Wandler, der die Ereignisse meldet („Delta-Kodierung“), wenn sie einen Schwellenwert überschreiten, ein neuronales Netzwerk oder eine KI für lokale Berechnungen und einen pulsierenden Sender, der für die ereignisgesteuerte Übertragung mit niedriger Energie zugeschnitten ist.

Energieversorgung des Implantats

Mit der zunehmenden Komplexität der Implantate ist eine effiziente Energieversorgung wichtiger denn je. Die Wahl der Energiequelle hängt vom Benutzerszenario ab und ist oft eine Abwägung zwischen der Häufigkeit, mit der der Benutzer das Implantat benötigt, dem Energieverbrauch und der Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung, die es lindert. Die künstliche Hand aus dem oben erwähnten EU-Projekt kann zum Beispiel im Schlaf abgenommen und auf dem Nachttisch aufgeladen werden. In diesem Fall ist keine Batterie oder eine sehr kleine implantierbare Batterie ausreichend. Am anderen Ende des Spektrums stehen Implantate, die kontinuierlich stimulieren, wie z. B. der Neurogyn-Stimulator für eine überaktive Blase. Diese benötigen größere Batterien, die entweder wiederaufladbar oder durch eine Operation austauschbar sind.

In letzter Zeit hat Ultraschall im PNS-Bereich großes Interesse an der Stromversorgung von Implantaten geweckt. Ultraschall ist für biomedizinische Anwendungen interessant, weil sich die Wellen mit geringer Streuung durch das Gewebe ausbreiten. Darüber hinaus können diese Wellen mit Beamforming-Techniken stark fokussiert werden. Durch Manipulation von Phase und Amplitude der einzelnen Schallköpfe in einem Array kann der resultierende Ultraschallstrahl elektronisch gesteuert werden, ohne dass der Schallkopf physisch bewegt werden muss. Dadurch kann der Strahl auf ein bestimmtes Ziel

im Körper gerichtet werden. Diese Vorteile machen den Ultraschall zu einer überzeugenden Alternative zur induktiven Energieversorgung, bei der die Quelle und das Implantat nahe beieinander liegen und stabil ausgerichtet sein müssen.

Ultraschall zur Stimulation

Ultraschall wird nicht nur für die Stromversorgung, sondern auch für therapeutische Zwecke in Betracht gezogen. Obwohl Elektrizität immer noch die primäre Modalität für die Interaktion mit dem PNS ist, findet Ultraschall zunehmend Beachtung für die Nervenstimulation. Er ist weniger invasiv, und die Möglichkeit, die Ultraschallenergie auf einen Brennpunkt zu richten, kann eine präzisere Stimulation als die elektrische Stimulation ermöglichen. Die Idee basiert auf dem Konzept der Mid-Air-Haptik, bei der Ultraschalldruckwellen mit aufmodulierten Frequenzen unter 500 Hz ein Gefühl der Berührung in der Luft hervorrufen. Das Imec untersucht, wie dieses Prinzip zur Stimulation von Nerven wie dem Vagusnerv genutzt werden kann.

Bild 4 zeigt die Visualisierung der Haptik in der Luft. Ultraschalldruckwellen können ein Gefühl der Berührung hervorrufen. Diese Technologie könnte zur Modulation von Nerven eingesetzt werden.

Literaturhinweise

- Neuere PNS-Projekte: (Neurogyn) <https://www.imec-int.com/en/press/imec-and-neurogyn-ag-collaborate-advanced-neurostimulation-device-pelvic-nerve-disorders> (NerveRepack) <https://www.ablehumanmotion.com/project-nerverepack-funded-by-kdt-ju-horizon-europe/>
- Der vollständige Aufsatz über Implantathausung: Rik Verplancke et al 2020 J. Micro-mech. Microeng. 30 015010, doi: 10.1088/1361-6439/ab5df2
- Der Aufsatz über Datenkompression: Y. He et al., „An Implantable Neuromorphic Sensing System Featuring Near-Sensor Computation and Send-on-Delta Transmission for Wireless Neural Sensing of Peripheral Nerves,“ in IEEE Journal of Solid-State Circuits, vol. 57, no. 10, pp. 3058-3070, Oct. 2022, doi: 10.1109/JSSC.2022.3193846. ◀