

Gehirn-Computer-Schnittstellen zur Ableitung und Stimulation

Brain-Computer Interfaces for Recording and Stimulation

Gehirn-Computer-Schnittstellen bezeichnen technische Systeme, mit denen eine Verbindung zum zentralen Nervensystem hergestellt wird, um Menschen mit schweren motorischen Einschränkungen über ihre Nervensignale mit der Umwelt kommunizieren oder (Neuro-)Prothesen steuern zu lassen oder durch Elektrostimulation des Gehirns Krankheiten wie zum Beispiel Morbus Parkinson zu therapieren. Unterschiedliche Ansätze werden im Hinblick auf ihren Invasivitätsgrad, ihre Selektivität und ihre Fertigungsverfahren vorgestellt.

Brain-computer interfaces are technical systems that generate interface with the central nervous system. They are developed for patients with severe motor deficits to communicate with their environment, to control a (neural) prosthesis or to use electrical stimulation of the brain as therapy, e. g. in Parkinson's disease. Different approaches are presented with respect to their degree of invasiveness, selectivity and manufacturing technology.

Einleitung

Schon seit dem Altertum benutzen Ärzte technische Hilfsmittel, um Krankheiten besser erkennen zu können, Leiden zu lindern und zu heilen beziehungsweise Funktionen, die durch Erkrankung oder Unfälle ausgefallen sind, zu ersetzen oder wiederherzustellen. Die-

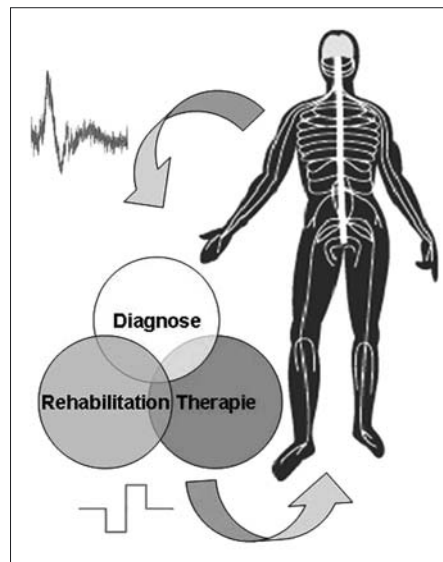


Abb. 1 Gehirn-Computer-Schnittstellen werden als Medizinprodukt einem der drei Bereiche Diagnostik, Therapie und Rehabilitation zugeordnet. Sie leiten entweder bioelektrische Signale aus dem Nervensystem ab oder erregen Nerven mithilfe der Elektrostimulation.

sen Erfordernissen müssen sich auch neuartige Anwendungen der Medizintechnik stellen. Ein Beispiel stellen Gehirn-Computer-Schnittstellen (brain-computer interfaces – BCI) dar, die seit den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung sind und sich nun in klinischen Studien bewähren müssen, bevor sie als Medizinprodukt allen Patienten prinzipiell zur Verfügung stehen können.

Im Rahmen der Entwicklung von Hilfsmitteln für Patienten stellt sich die Frage, welche Aufgaben die technischen Schnittstellen zum Nervensystem erfüllen müssen, um den Anforderungen der drei Bereiche Diagnostik, Therapie und Rehabilitation zu genügen (Abb. 1).

Im Idealfall würden Gehirn-Computer-Schnittstellen ein technisches System direkt mit dem Gehirn verbinden, um eine bidirektionale Schnittstelle zum Datenaustausch, das heißt Aufnahme von bioelektrischen Signalen und Elektrostimulation zur Nervenregung, herzustellen. Über diese Schnittstelle könnten dann Signale zur Diagnostik oder Wünsche zur Ausführung von Bewegungen aufgenommen werden. Funktionen des Gehirns könnten im Rahmen einer Therapie beeinflusst und ausgefallene Funktionen im Rahmen einer funktionellen Rehabilitation ersetzt werden.

Dieser Beitrag versucht, eine Einführung und einen Überblick über das Thema zu geben, um von wissenschaftlicher Seite den Stand der Forschung darzulegen, Möglichkeiten und noch offene Fragen im Bereich der neuro-technischen Schnittstelle aufzuzeigen und an ausgewählten Beispielen zukünftige Entwicklungen durch Einsatz von modernen Technologien zu besprechen.

Die Forschungen an neuro-technischen Schnittstellen im Bereich Neuroprothetik und Neuromodulation betreffen viele Bereiche [14, 15]. Die Elektrostimulation des Rückenmarks zur Behandlung chronischen Schmerzes und Drang-Inkontinenz bei mehr als 130 000 Patienten, tiefe Hirn-Stimulation in der Substantia nigra und in subtha-

lamischen Kernen bei M. Parkinson sowie Vagusnerv-Stimulation zur Therapie von Epilepsie in jeweils mehr als 17 000 Fällen sind in der klinischen Praxis als Therapieoptionen etabliert.

Neuroprothesen sind zum Harnblasenmanagement bei mehr als 1000 Patienten und zum Greifen

den Einsatzort, Größe, Form und Komplexität der neurotechnischen Schnittstelle beziehungsweise des Implantates bestimmt.

Im Folgenden werden die Gehirn-Computer-Schnittstellen zur Ableitung von Signalen und zur Elektrostimulation getrennt betrachtet. Abschließend werden die

Algorithmen und deren Kombination werden aufgrund des Signalursprungs, der Art der Signalaufnahme und der Frage, wozu die Signale letztendlich eingesetzt werden sollen, ausgewählt. Auf die Beschreibung und Bewertung der unterschiedlichen Ansätze zur Signalverarbeitung wird hier verzichtet.

Der Schwerpunkt dieser Einführung liegt auf den Entwurfskriterien und der Auswahl der geeigneten Fertigungstechnologien zur Herstellung neurotechnischer Schnittstellen im Hinblick auf die aufzunehmenden Signale. Unterschiedliche Schulen in der wissenschaftlichen Gemeinschaft der Gehirn-Computer-Schnittstellen-Forscher benötigen und benutzen invasiv entweder die Aktivität einzelner Nervenzellen (single unit activity – SUA) oder die lokalen Feldpotentiale (local field potentials – LFP), die die Aktivität von Gruppen von Zellen beschreiben und die meist direkt von der Oberfläche der Großhirnrinde als Epikortikogramme (ECoG) abgeleitet werden. Nicht-invasiv werden Massensignale größerer Hirnbereiche im klinischen Alltag elektrisch (Elektroenzephalogramm – EEG) oder magnetisch (Magnetoenzephalogramm – MEG) aufgenommen (Abb. 2).

Die etablierteste Technik mit der größten Anzahl an Patienten beruht auf der Verwendung von Oberflächen Elektroden, wie sie bei der EEG-Diagnostik eingesetzt werden, nicht zuletzt, weil es als nicht-invasives Verfahren auch an Probanden beliebig häufig angewendet werden kann. Das für neurologische Untersuchungen etablierte 10/20-Schema wird auch hier als erster Schritt bei der Platzierung der Elektroden verwendet. Die Elektroden selbst sind meist Silber-Silberchlorid-Elektroden, die über ein Gel mit der Kopfhaut elektrisch leitend in Verbindung stehen. Das Elektrodenkonzept gewährleistet die robuste Aufnahme von Signalen, wobei die Elektroden zu Beginn einer jeden Anwendung neu angebracht und verbunden werden müssen. Die Kabel vom Kopf des Probanden beziehungsweise Patienten werden mit einem Aufnahmesystem verbunden. Je nach Steuerparadigma der Gehirn-Computer-Schnittstelle (auch bei den anderen Elektrodenansätzen) gehört noch ein Computerbildschirm zum System, der dem

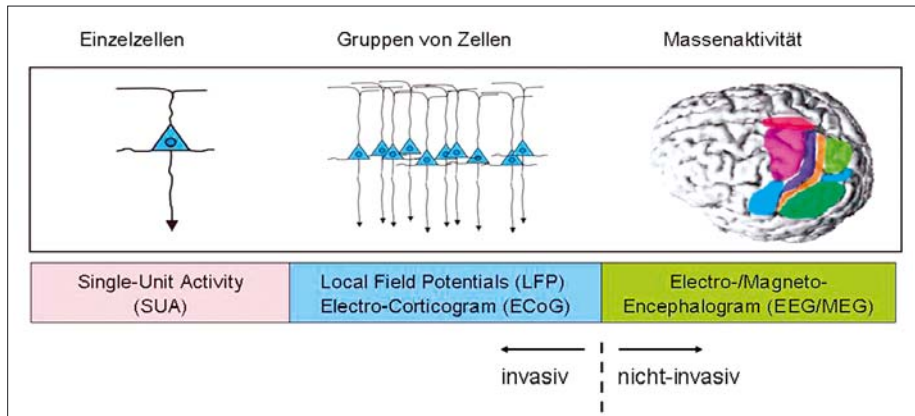


Abb. 2 Grundlegende Ansätze von Gehirn-Computer Schnittstellen. Die Ableitung der Aktivität einzelner Zellen (SUA), der Aktivität von Zellverbänden (LFP, ECoG) oder der Massenaktivität (EEG/MEG) erfordert unterschiedliche Entwürfe der Elektroden innerhalb einer neuro-technischen Schnittstelle. Grafik mit freundlicher Genehmigung von Ad Aertsen, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

bei ca. 270 Patienten implantiert worden. Elektrostimulation für das Stehen, Gehen und Fahrradfahren nach Querschnittlähmung wurde in Form von extrakorporalen Systemen oder Implantaten erfolgreich in klinischen Studien eingesetzt. Ein Stimulator zur Behebung des Fallfußes nach Schlaganfall ist vor wenigen Jahren als Medizinprodukt zugelassen worden. Sensorische Neuroprothesen zum Hören (Cochlea-Implantate) nutzen mittlerweile über 100 000 Patienten im täglichen Leben; Sehprothesen sind seit ca. 15 Jahren Gegenstand aktiver Forschung und müssen ihre Leistungsfähigkeit gegenwärtig in klinischen Studien an Patienten mit Retinitis Pigmentosa beweisen. Ansatzpunkte für neuro-technische Schnittstellen können nicht-invasiv die Kopfhaut, die Haut des Körperstammes und der Extremitäten sein oder invasiv die Muskeln, die peripheren Nerven, die Rückenmarkswurzeln, das Rückenmark oder das Gehirn kontaktieren.

Gehirn-Computer-Schnittstellen im engeren Sinne kontaktieren Strukturen des Gehirns (Kopfhaut, Großhirnrinde, Mittelhirn, Hirnstamm). Abhängig von der vorliegenden Erkrankung und der Anwendung (das heißt, des bestimmungsgemäßen Gebrauchs) wer-

technologischen Herausforderungen herausgearbeitet, um deutlich den Bereich des Möglichen von Fiktionen in Literatur und Film zu trennen.

Gehirn-Computer-Schnittstellen zur Ableitung von Nervensignalen

Unabhängig von der technischen Realisation überführt jede Gehirn-Computer-Schnittstelle elektrische Signale des Gehirns in Steuerbefehle, um eine Anwendung in Echtzeit zu bedienen. Dabei werden die elektrischen Signale zuerst über eine neuro-technische Schnittstelle aufgenommen. Danach findet die Signalverarbeitung statt: Nach analoger Verstärkung und Filterung werden die Signale digitalisiert und in den meisten Fällen weiter digital gefiltert. Aus den Zeitreihen und den in den Frequenzbereich transformierten Signalen werden statistische und deterministische Merkmale mithilfe verschiedener Algorithmen extrahiert, die ihrerseits die Eingangssignale bilden, die in weiteren Algorithmen zur Detektion bestimmter Ereignisse dienen, eine sogenannte Klassifikation der Daten, die auch als „Patientenwille“ beschrieben wird. Die geeigneten

Patienten Bildinformationen liefert, mit deren Hilfe die Steuersignale erzeugt werden. Die meisten Paradigmen erlauben nur eine ein-dimensionale Steuerung, das heißt, die Bewegung eines Bildschirmzeigers (Cursor) auf einem Bildschirm in eine Richtung beziehungsweise die Auswahl von Buchstaben über einen solchen Bildschirmzeiger. Trainingszeiten liegen im Bereich

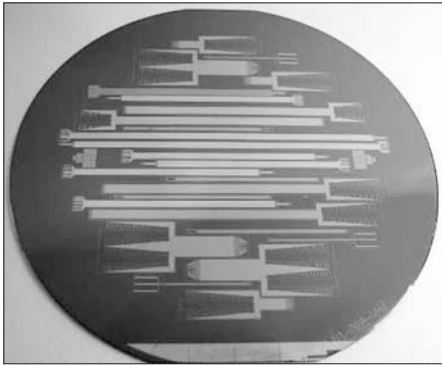


Abb. 3 Bei der Fertigung von Elektroden mit Methoden der Mikrosystemtechnik werden auf einer Siliziumscheibe viele Strukturen parallel hergestellt und am Ende des Prozesses vereinzelt. Durchmesser der Siliziumscheibe: 100 mm.

von bis zu sechs Monaten. Alternative Ansätze sind schneller erlernbar und zeichnen sich durch eine höhere Datenübertragungsrate aus, benötigen aber mehr Elektroden und Eingangskanäle als die langsameren Ansätze, die zum Teil über nur einen Kanal (zwei Elektroden) gesteuert werden.

Epikortikale Elektroden, mit denen lokale Feldpotentiale von der Oberfläche des Gehirns abgeleitet werden, sind in der klinischen Praxis in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik als Streifenelektroden und Elektrodenarrays etabliert. Sie werden bei Patienten mit medikamentenresistenter Epilepsie einige Tage lang implantiert, um die Eingrenzung der Herde vor chirurgischer Intervention zu ermöglichen. Sie sind mit Methoden der Feinwerktechnik hergestellt und genügen den Anforderungen an die Selektivität im Rahmen der beschriebenen Diagnostik. Mit ihnen wurde nachgewiesen, dass im Bereich des motorischen Kortex Bewegungen der Hand erkannt werden können [1]. Für höhere räumliche Selektivität müssen der Abstand der Elektroden verringert und die Anzahl der Elektroden weiter erhöht werden. Dabei erhöht sich die mechanische Steifigkeit der Elektro-

den, weil die mechanischen Eigenschaften des Metalls der Elektroden gegenüber denen des Trägermaterials (Silikongummi) überwiegen.

Für hohe Integrationsdichten und Miniaturisierungsgrade erfüllt die Mikrosystemtechnik alle fertigungstechnischen Anforderungen, diese Aufgabenstellung zu lösen, und ermöglicht es, viele kleine Bauteile parallel auf einer Siliziumscheibe (als Träger) herzustellen (Abb. 3).

Herstellungstechniken auf Grundlage photolithographischer Prozesse sowie physikalische Abscheidung von dünnsten Metallschichten im Vakuum und die Strukturierung durch Ionenätzverfahren unter Partikel kontrollierter Umgebung im Reinraum liefern Folien mit einer Dicke von ca. 0,01 mm mit integrierten Zuleitungen und Elektroden.

Die Autoren-Arbeitsgruppe bevorzugt für diese Anwendungen den Kunststoff Polyimid als Substrat- und Isolationsmaterial und Platin als metallischen Leiter und Elektrodenmaterial [13], ein Aufbau, der sich in vorklinischen Studien bereits hervorragend bewährt hat. Zur Signalaufnahme von großen Teilen einer Hirnhälfte wurde ein epikortikales Array mit 252 Elektroden entwickelt (Abb. 4), bei dem nicht die Größe der Elektroden mit einem Durchmesser von einem mm den Einsatz der Mikrosystemtechnik erforderte, sondern die zulässige Breite des Zuleitungskabels, die die Breite der einzelnen Leiterbahnen auf 0,015 mm begrenzte.

Die Fingerstruktur und Flexibilität bewirkten eine gute Anpassung des technischen Systems an die Form des Gehirns. Über vier Monate hinweg wurden stabil Signale abgeleitet [12]. Im Hinblick auf klinische Anwendungen, die solch kleine Strukturbreiten oft nicht erfordern, wurde eine Fertigungstechnik entwickelt, bei der Materialien, die für Humanimplantate eingesetzt werden dürfen (wie Platin und Silikongummi), mithilfe eines Nd:YAG-Lasers strukturiert werden [17]. Die Entwurfsdaten werden dabei direkt vom Computer an den Laser übertragen, wodurch eine schnelle Fertigung möglich wird. Strukturbreiten bis hinab zu 0,025 mm mit einem Abstand von 0,1 mm können gefertigt werden.

Die mechanischen Eigenschaften der Elektrodenarrays sind nahezu unabhängig von der Größe, der Anzahl und dem Abstand der Elektroden. Als ein Prototyp wurden die Spezifikationen eines Arrays zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik mit denen für räumlich hoch auflösende Ableitungen kombiniert

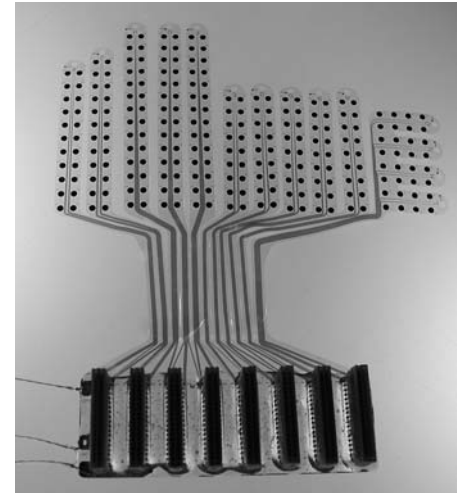


Abb. 4 Implantat zur epikortikalen Ableitung von Feldpotentialen über 252 Elektroden im Rahmen vorklinischer neurowissenschaftlicher Grundlagenforschung. Der Elektrodendurchmesser beträgt einen mm.

(Abb. 5). Die Auslegung der perkutanen Kabel und deren Verbindung und Kapselung wird gegenwärtig bearbeitet. Erste vorklinische Untersuchungen zur chronischen Verträglichkeit lieferten mit einfachen Bauformen stabile Signale über Wochen hinweg. Bis zu einem klinischen Einsatz der Arrays müssen jedoch noch viele Anforderungen erfüllt werden, wie sie das Medizinproduktegesetz für aktive Implantate fordert, zumal der Gesetzgeber solch ein Produkt mit Kontakt zum zentralen Nervensystem der höchst-

ten Gefahrenklasse III zuordnet. In einem dritten, prinzipiell unterschiedlichen Ansatz wird die Aktivität einzelner Zellen abgeleitet. Im Motorkortex feuern einzelne Zellen, wenn beispielsweise der Arm in unterschiedliche Richtungen bewegt wird. Werden nun diejenigen Zellen gefunden, die bei Bewegung in den entsprechenden Raumrichtungen Aktionspotentiale generieren, so kann mit nur acht Elektroden eine genaue Bewegung in einer Ebene beschrieben werden. Die Elektroden müssen hierzu in direkter Nähe der Zellkörper gebracht werden, die einen Durchmesser von meist weniger als 0,05 mm besitzen.

Im Gehirn ist die Dichte der Nervenzellen zudem sehr hoch. In einem Quader der Größe ein mm x ein mm x zwei mm befinden sich in der Großhirnrinde schätzungsweise 60 000 Neurone mit ungefähr 1,4 Mrd. synaptischen Verbindungen. Sowohl für Mikrotechnologen als auch für Neurowissenschaftler stellt sich die Frage nach dem geeigneten technischen System, um bei einem solchen biologischen System nach Implantation die Elektroden an der richtigen Stelle platziert zu haben.

Einige Arbeitsgruppen arbeiten vor klinisch sehr erfolgreich mit penetrierenden, intrakortikalen Elektroden, bei denen die Querschnittsfläche am Ende eines isolierten Drahtes als Elektrode benutzt wird. Mithilfe von Epoxidharz-Klebern werden die Drähte zu Arrays zusammengestellt [9]. Das mikrotechnische Gegenstück ist das sogenannte Utah-Electrode Array (UEA), bei dem aus einem Siliziumblock 100 Nadeln herausgearbeitet werden, die an der Spitze eine Elektrode zur Ableitung (oder auch zur Stimulation) besitzen [10]. Die Nadeln haben eine Länge von 1,4 mm und sind auf einer Grundfläche von vier mm x vier mm angeordnet.

Als „BrainGate“ wurde das System von der Firma Cyberkinetics kommerzialisiert und im Oktober 2004 für 18 Monate bei einer querschnittgelähmten Person mit einer Läsion auf der Höhe des dritten Halswirbels implantiert [7]. Nach einer Lernphase gelang es der Person, einen Bildschirmzeiger zur Kommunikation und für verschiedene Steuerungen einzusetzen. Auf-

grund eines perkutanen Steckverbinders zum Anschluss des Elektrodenarrays ist es jedoch nicht für eine lebenslange Implantation geeignet.

In jüngster Zeit wurde an der University of Utah (Salt Lake City, Utah, USA) eine Elektronik zur Signalaufnahme und drahtlosen Energieversorgung und Signalübertra-

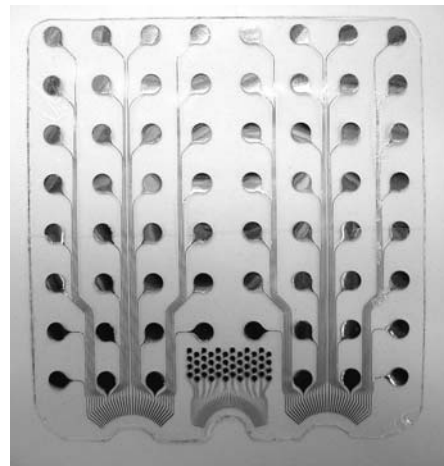


Abb. 5 Epikortikales Elektrodenarray, hergestellt durch Laserstrukturierung von Platin und Silikongummi. Hochauflösende Elektroden wurden mit etablierten Elektrodendimensionen für die Epilepsiediagnostik kombiniert. Der Abstand zwischen den großen Elektroden beträgt zehn mm.

fung für das UEA entwickelt und in ein chronisch implantierbares System überführt. Chronische Implantationen zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit stehen momentan noch aus. Ein anderer Ansatz für räumlich hoch auflösende Elektroden zur Ableitung von Einzelzellaktivität werden seit Jahrzehnten an der University of Michigan (Ann Arbor, Michigan, USA) entwickelt und gefertigt [18].

Aus Silizium werden schafftförmige Sonden gefertigt. Mikrotechnische Verfahren ermöglichen die Integration von Elektroden, Leiterbahnen und Elektronik zur Signalverstärkung, Filterung und zum Multiplexing. Für dreidimensionale Arrays in der Form eines „Nagelbetts“ werden die Sonden in Form von Kämmen mit einem Schaftabstand von 0,2 mm gefertigt. Mehrere Kämmen werden nun auf einer Plattform zu einem dreidimensionalen System aufgebaut, wobei die Herstellung elektrischer Kontakte zwischen den Sonden und der Plattform eine Herausforderung darstellt. Die komplexesten Systeme bestehen aus 16 Kämmen mit je

16 Schäften und vier Elektroden pro Schaft, wobei immer nur eine der Elektroden pro Schaft ausgewählt werden kann. Insgesamt stehen damit 1024 Elektroden zur Auswahl.

Die Signalverarbeitung wird auf dem System durchgeführt und dient zur Datenreduktion. Anstelle der Rohdaten werden nur noch das Auftreten von Aktionspotentialen als Einzelzellaktivität und die entsprechenden Zeitpunkte kabelgebunden übertragen. Ein drahtloses Implantat ist gegenwärtig in Entwicklung. Seit dem Jahr 2006 entwickelt das europäische Neuroprobes-Konsortium einen alternativen Ansatz für ein intrakortikales Elektrodenarray [8]. Auch hier werden entlang von Siliziumschäften Elektroden integriert. Die Unterschiede zu den Arrays der University of Michigan liegen hauptsächlich in den Fertigungsschritten der Sonden und im Konzept der dreidimensionalen Aufbau- und Verbindungstechnik.

Allen intrakortikalen Systemen ist gemeinsam, dass sie Einzelzellaktivität ableiten können. Leider ist bei den mikrotechnisch gefertigten intrakortikalen Arrays über Monate hinweg ein Ausfall von Kanälen zu beobachten, das heißt, es werden Signale von Zellen verloren. Da jedes einzelne Signal bei diesem Ansatz zählt, führt diese Eigenschaft langfristig zum Ausfall des gesamten Systems. Selbst nach Abklingen akuter Fremdkörperreaktionen fallen „gute“ Kanäle aus. Relativbewegungen zwischen dem sehr steifen Silizium und dem weichen Hirngewebe bewirken eine isolierende Gewebekapsel, die letztendlich mit für den Signalverlust im Implantationszeitraum verantwortlich ist. Auch andere Mechanismen befinden sich noch in der Diskussion, werden jedoch an dieser Stelle ausgespart.

Bevor diese Systeme in die klinische Praxis überführt werden sollten, ist nicht nur eine Integration in ein Implantat mit zuverlässiger drahtloser Schnittstelle zur Energieversorgung und Datenübertragung unabdingbar. Die Reaktionsmechanismen an der Material-Gewebe-Schnittstelle müssen eindeutig quantifizierbar sein, um die Funktionsdauer des Implantates sicher abschätzen zu können.

Gehirn-Computer-Schnittstellen zur Stimulation in Therapie und Rehabilitation

Gehirn-Computer-Schnittstellen zur Stimulation [14] finden im Bereich der tiefen Hirnstimulation (deep brain stimulation – DBS) Anwendung. Elektroden werden in den Bereich der Substantia Nigra oder in die Kerngebiete unterhalb des Thalamus implantiert. Bei Patienten mit Morbus Parkinson wird durch die Elektrostimulation je nach Implantationsort der Tremor unterdrückt, die Steifigkeit und Bewegungsstarre aufgehoben oder Dyskinesien als Spätfolge einer langen medikamentösen Therapie unterdrückt. Aufgrund der Erfahrungen mit Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen nach Implantation und deren Aufhebung durch Änderung der Stimulationsparameter wurden Studien zum Einsatz der tiefen Hirnstimulation bei schwersten Depressionen erfolgreich abgeschlossen. Als weiteres Einsatzgebiet bei psychiatrischen Erkrankungen ist die Therapie schwerster Zwangsstörungen durch tiefe Hirnstimulation in klinischen Studien in Untersuchung und zeigt erste Erfolge.

Bei Verlust des Hörsinnes aufgrund von Tumoren auf den Hörnerven muss im Rahmen einer funktionellen Rehabilitation ein Implantat oberhalb der Läsionsstelle ansetzen, um einen gewissen Grad an Hörfunktion wiederherzustellen. Zu diesem Zweck sind Cochlea-Implantate abgewandelt worden. Flächige Elektrodenarrays mit bis zu 22 Kontakten werden auf den Hirnstamm implantiert und stimulieren dort den Hörkern (nucleus cochlearis). Wie auch bei Cochlea-Implantaten wird die Empfangselektronik in eine Vertiefung im Knochen hinter dem Ohr implantiert und drahtlos mit Energie versorgt. Die so versorgten Patienten können Geräusche wahrnehmen und das Lippenlesen verbessern, zum Verständnis freier Sprache reichen die Systeme bislang noch nicht aus [11]. Aufgrund der relativ geringen Anzahl von ca. 300 Patienten weltweit ist noch nicht abschließend geklärt, in welchem Maße durch penetrierende Elektroden und andere Sprachprozessor-

Algorithmen das Sprachverständnis verbessert werden kann.

Zur Wiederherstellung des Seh-sinnes werden schon seit den späten 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts Versuche zur Stimulation der Sehrinde des Großhirns durchgeführt. Die ersten Versuche mit 68 einzelnen implantierten Stimulatoren erzeugten punktförmige Sehempfindungen, sogenannte Phosphene [4]. Später wurden epikortikal Elektrodenarrays mit perkutanen Kabeln in einige Patienten implantiert [5], die denjenigen bei der Epilepsiediagnostik ähnelten. Aufgrund der hohen Stromstärken führten die wiederholt durchgeführten Versuche zu epileptischen Anfällen. Nur bei einem Patienten wurde von einer Navigation in unbekannter Umgebung und einer Autofahrt auf abgesperrtem Gelände berichtet [6]. Aufgrund der Nebenwirkungen, der perkutanen Kabelführung und nichttechnischer Gründe wurde die Weiterentwicklung dieses Ansatzes eingestellt. Penetrierende Elektroden als Möglichkeit für eine stabile Gehirn-Computer-Schnittstelle zur Stimulation im Rahmen einer Sehprothese werden in zwei verschiedenen Ansätzen in den USA und Europa entwickelt und untersucht [15]. Die Ansätze entscheiden sich nicht grundlegend von denen bei der Ableitung von Nervensignalen, nur dass anstelle der Ableitung eine Stimulationselektronik drahtlos mit Energie und Daten versorgt wird. Auch hier müssen chronische Implantationen zunächst die Sicherheit der Systeme nachweisen, bevor eine Produktzulassung angestrebt werden kann. Die medizinische Wirksamkeit des Ansatzes, dass die er-

zeugten Phosphene zu sinngebenden Bildern zusammengesetzt werden, muss bei allen, auch bei den kortikalen Sehprothesen, allerdings zusätzlich und unabhängig von der ersten Aufgabe untersucht und geklärt werden.

Technologische Herausforderungen

Bislang sind alle klinisch erfolgreichen und chronisch zuverlässigen, elektrisch aktiven Implantate wie Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate und Rückenmarkstimulatoren mit Methoden der Feinwerktechnik gefertigt und mit einem hermetischen Gehäuse versehen, das die Elektronik vor dem Kontakt mit Körperflüssigkeiten schützt. Für hoch komplexe Anwendungen im Bereich motorischer und sensorischer Neuroprothesen sowie bei Gehirn-Computer-Schnittstellen werden die Miniaturisierungsgrenzen der Feinwerktechnik überschritten werden (müssen). Mikrotechnische Verfahren und Baugruppen werden benötigt, um beispielsweise die notwendige Anzahl von Zuleitungen zwischen Elektrodenarrays und Steuerelektronik zu realisieren. Die Aufbau- und Verbindungstechniken müssen im Hinblick auf Biokompatibilität und -stabilität geprüft und weiterentwickelt werden. Die Frage der Energieversorgung und des Energieverbrauchs bei sinkender Größe und gleichzeitiger Erhöhung der Kanalzahl macht den Einsatz modernster elektronischer Technologien und Konzepte notwendig. Die Sicherheit bei der Elektrostimulation wird neuartige Konzepte der Ladungs-

überwachung erfordern, wenn Kondensatoren zur Gleichspannungsabkopplung aufgrund des Miniaturisierungsgrades nicht mehr integriert werden können.

Bei Mikrosystemen werden die Untersuchungen und Entwicklungen zur Stabilität der Materialien und Systeme eine große Rolle spielen, die hermetische Kapselungen auf Bauteil- und Baugruppenebene mit nicht-hermetischen Kapselungen auf Systemebene kombinieren. Reduktion von Fremdkörperreaktionen durch Nachahmung biologischer Oberflächen zur „Tarnung“ im Sinne einer Funktionalisierung wird ebenso im Fokus weiterer technologischer Entwicklungen stehen wie die Entwicklung und Bereitstellung geeigneter Instrumente zur Implantation und intraoperativen Handhabung der Systeme, um ihre klinische Anwendung zu befördern.

Schlussfolgerungen

Das Gebiet der Gehirn-Computer-Schnittstellen wird interdisziplinär von Ingenieuren, Naturwissenschaftlern und Medizinern bearbeitet und zeigt große Aktivität in Forschung und klinischer Anwendung. Derzeit sind technologisch einfache Implantate zur Stimulation als therapeutische Systeme im klinischen Einsatz. Im Bereich der Rehabilitation sind Hilfsmittel meist erst in klinischen Studien zur Bewertung der Funktionsfähigkeit des zu untersuchenden Ansatzes angelangt. Der weitere Erfolg dieser Forschungsansätze ist nicht nur von der medizinischen Wirksamkeit der Ansätze abhängig, sondern auch von der Verfügbarkeit zuverlässiger Vollimplantate beziehungsweise Systeme mit drahtloser Energieversorgung und Datenübertragung.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich für die Förderung von Teilen der Arbeit durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des „Exist Go Bio“ Projektes (FKZ 01GQ0420). Weiterhin bedanken sie sich für die Förderung durch die Europäische Union im VI. Rahmenprogramm im Rahmen des „Neuroprobes project“ (IST-027017) und im Rahmen einer bilateralen Kooperation mit P. Fries vom Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour (Nijmegen, Niederlande).

Für die Autoren:

Prof. Dr.-Ing. Thomas Stieglitz
Lehrstuhl für Biomedizinische
Mikrotechnik, Institut für Mikrosys-
temtechnik (IMTEK)
Albert Ludwig-Universität Freiburg
Georges-Köhler-Allee 102
79110 Freiburg

Literatur:

- [1] Ball, T., A. Schulze-Bonhage, A. Aertsen, C. Mehring: Differential Representation of Arm Movement Direction in Relation to Cortical Anatomy and Function, *J. Neural Eng* 6 (2009), 016006
- [2] Bashashati, A., M. Fatourehchi, R. K. Ward, G. E. Birch: A Survey of Signal Processing Algorithms in Brain-Computer Interfaces Based on Electrical Brain Signals. *J. Neural Eng.* 4 (2007), 32-57
- [3] Blankertz, B., G. Dornhege, M. Krauledat, K.-R. Müller, V. Kunzmann, F. Losch, G. Curio: The Berlin brain-computer interface: EEG-based communication without subject training. *IEEE T. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 14 (2006), 147-152
- [4] Brindley, G. S., W. S. Lewin: The Sensations Produced by Electrical Stimulation of the Visual Cortex. *J. Physiol (Lond)* 196 (1968), 479-493
- [5] Dobelle, W. H., M. G. Mladejovsky, J. R. Evans et al.: "Braille" Reading by a Blind Volunteer by Visual Cortex Stimulation. *Nature* 259 (1976), 111-112
- [6] Dobelle, W. H.: Artificial Vision for the Blind by Connecting a Television Camera to the Visual Cortex. *ASAIO J* (2000), 46-49
- [7] Hochberg, L. R., M. D. Serruya, G. M. Friehs, J. A. Mukand, M. Saleh, A. H. Caplan, A. Branner, D. Chen, R. D. Penn, J. P. Donoghue: Neuronal Ensemble Control of Prosthetic Devices by a Human with Tetraplegia. *Nature* 442 (2006), 164-171
- [8] Neves, H. P., G. A. Orban, M. Koudelka-Hep, T. Stieglitz, P. Ruther: Development of Modular Multifunctional Probe Arrays for Cerebral Applications. *Proc 3rd Internat IEEE EMBS Conf on Neural Engineering* (2007), 104-109
- [9] Nicolelis, M. A. L., D. Dimitrov, J. M. Carmena, R. Crist, G. Lehew, J. D. Kralik, S. P. Wise: Chronic, Multisite, Multielectrode Recordings in Macaque Monkeys. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003), 11041-11046
- [10] Nordhausen, C. T., E. M. Maynard, R. A. Normann: Single Unit Recording Capabilities of a 100 Microelectrode Array. *Brain Res.* 726 (1996), 129-140
- [11] Rosahl, S., T. Lenarz, C. Matthies, M. Samii, W.-P. Sollmann, R. Laszig: Hirnstammimplantate zur Wiederherstellung des Hörvermögens, *Dtsch Ärztebl* 101 (2004), 180-188
- [12] Rubehn, B., C. Bosmann, P. Fries, T. Stieglitz: A MEMS-Based Flexible Multichannel ECoG-Electrode Array. *J Neural Eng.* 6 (2009), 036003
- [13] Stieglitz, T., H. Beutel, M. Schuettler, J.-U. Meyer: Micromachined, Polyimide-based Devices for Flexible Neural Interfaces, *Biomedical Microdevices* 2 (2000), 283-294
- [14] Stieglitz, T., J.-U. Meyer: Neural Implants in Clinical Practice. In: Urban, G. A. (Ed.) *BIOMEMS*, Dordrecht, Springer-Verlag (2006), 41-70
- [15] Stieglitz, T., J.-U. Meyer: Biomedical Microdevices for Neural Implants. In: Urban, G. A. (Ed.) *BIOMEMS*. Dordrecht, Springer-Verlag (2006), 71-138
- [16] Stieglitz, T., B. Rubehn, C. Henle, S. Kisban, S. Herwik, P. Ruther, M. Schuettler: Brain-Computer Interfaces: An Overview of the Hardware to Record Neural Signals from the Cortex. In: Verhaagen, J., Hol, E. M., Huitinga, I., Wijnhold, J., Bergen, A. B., Boer, G. J., Swaab, D. F. (Hrsg.): *Neurotherapy-Progress in Restorative Neuroscience and Neurology*. Progress in Brain Research. 175 Amsterdam, Elsevier, 2009, 297-316
- [17] Schuettler, M., S. Stieff, G. J. Suaning: Fabrication of Implantable Microelectrode Arrays by Laser Cutting of Silicone Rubber and Platinum Foil. *J. Neural Eng.* 2 (2005), 121-128
- [18] Wise, K. D., D. J. Anderson, J. F. Hetke, D. R. Kipke, K. Najafi: Wireless Implantable Microsystems: High-Density Electronic Interfaces to the Nervous System. *Proc. of the IEEE* 92 (2004), 76-96