

21.01.2016

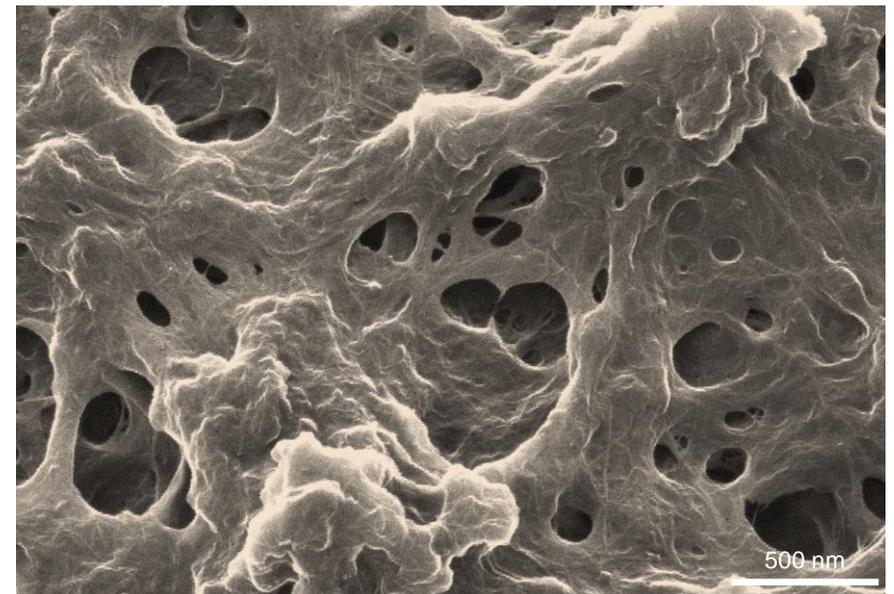
Materials Valley

Rene von Metzen

Mikroelektrodensysteme zur
elektrischen Stimulation und
Ableitung von Zellen

Naturwissenschaftliches und
Medizinisches Institut
an der Universität Tübingen

Die Elektrodenoberfläche stellt die Grenzfläche zwischen dem technischen und dem biologischen System dar und ist somit ein Grundbaustein der Neurotechnologie



PEDOT-CNT-Oberfläche mit sehr geringer Grenzflächen-Impedanz (NMI)

Mikroelektroden zur elektrischen Stimulation und Ableitung von Zellen



- Vorstellung des Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Instituts NMI
- Mikro-Elektroden-Arrays: Funktion und Anwendungen
- Mikro-Biosensoren
- Neuro-Implantate
- Ausblick

Anwendungsorientierte Forschung an der Schnittstelle von Bio- und Materialforschung

Geschäftsfelder



Pharma und Biotechnologie

- Target Research und Biomarker
- Drug Development Support
- Bioanalytik



Biomedizintechnik

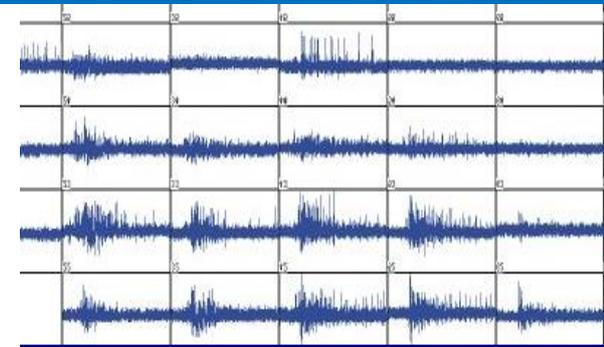
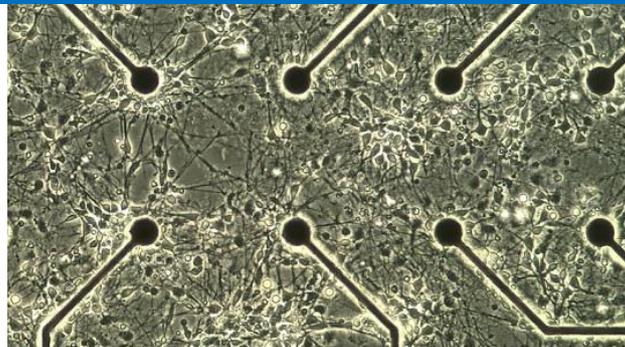
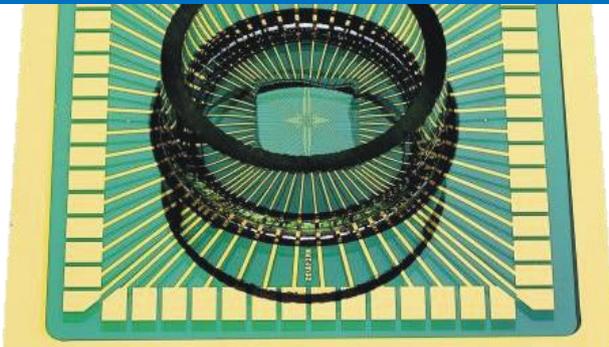
- Mikromedizin
- Regenerative Medizin
- Biomaterialien
- Technologien für Medizinprodukte



Oberflächen- und Werkstofftechnologie

- Beschichtungstechnologie
- Mikro- und Nanoanalytik
- Klebtechnik

Mikroelektroden-Arrays (MEA)



Elektrische Ableitung und Stimulation

- In vitro
- Zellkulturen, Gewebeschnitte
- Grundlagenforschung
- Wirkstoff-Testung

Alle Bilder: NMI

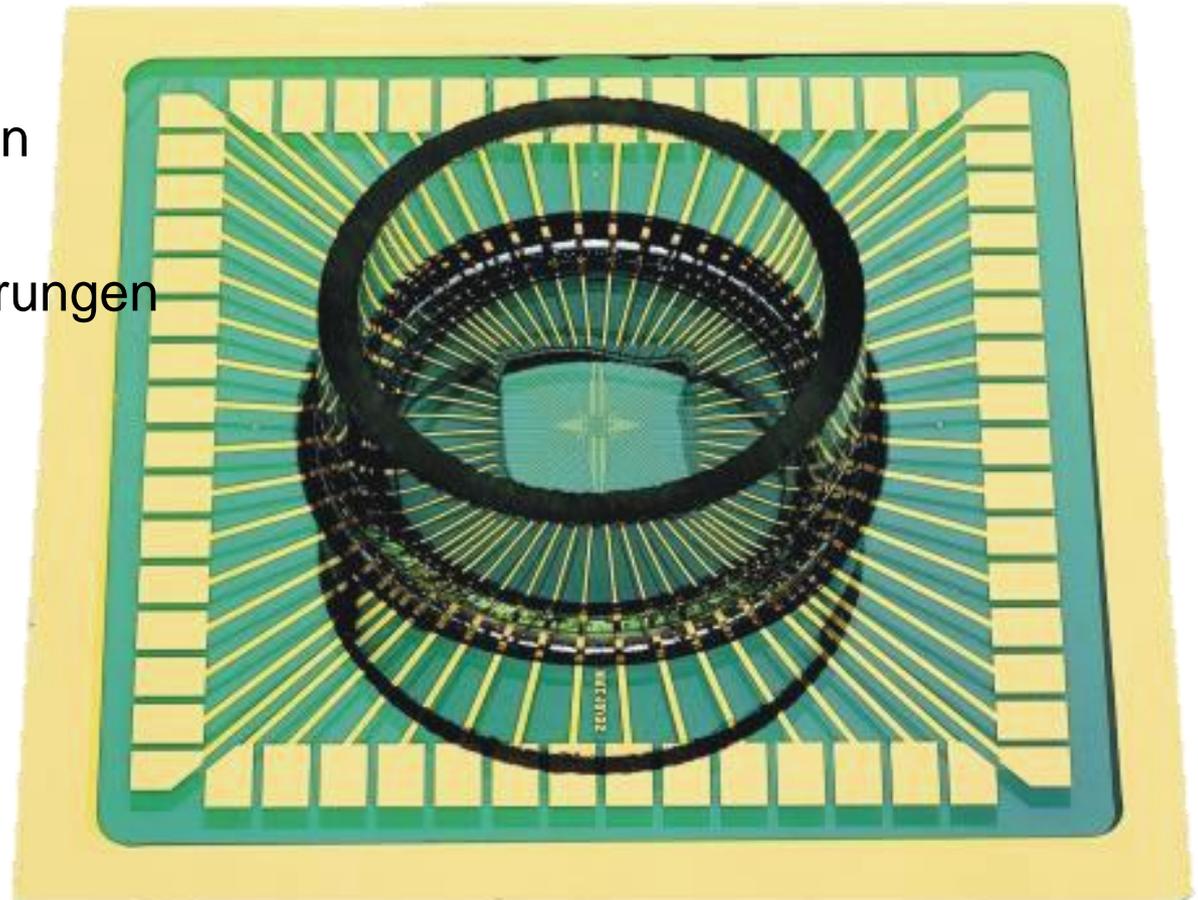
Ionenkanäle sind Grundlage der E-Physiologie

- Funktion der Kanäle beeinflusst das elektrische Membranpotenzial
- Transmembranproteine regeln Ionentransport durch Zellmembran
- Nerven- und Muskelzellen: Aktionspotenziale
- elektrische Zellaktivität auch in Bauchspeicheldrüse, Retina etc.

- Viele Pharmazeutika haben Nebeneffekte auf Ionenkanäle

Prinzipieller Aufbau eines MEAs

- Glasträger
- Kontaktfelder außen
- Ring
- Dünnschicht-Isolator
- Mikroelektrodenfeld innen
- Unterschiedliche Ausführungen

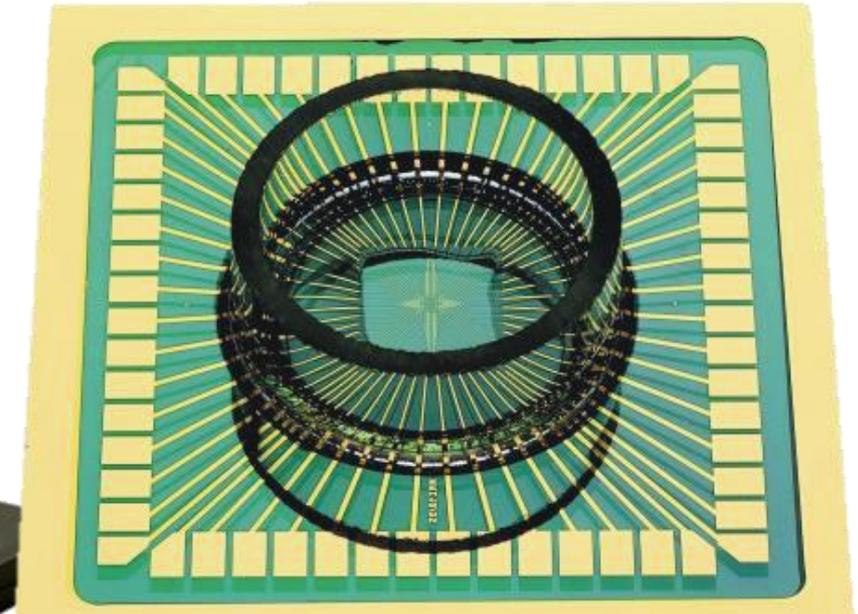


Prinzipieller Aufbau eines MEAs

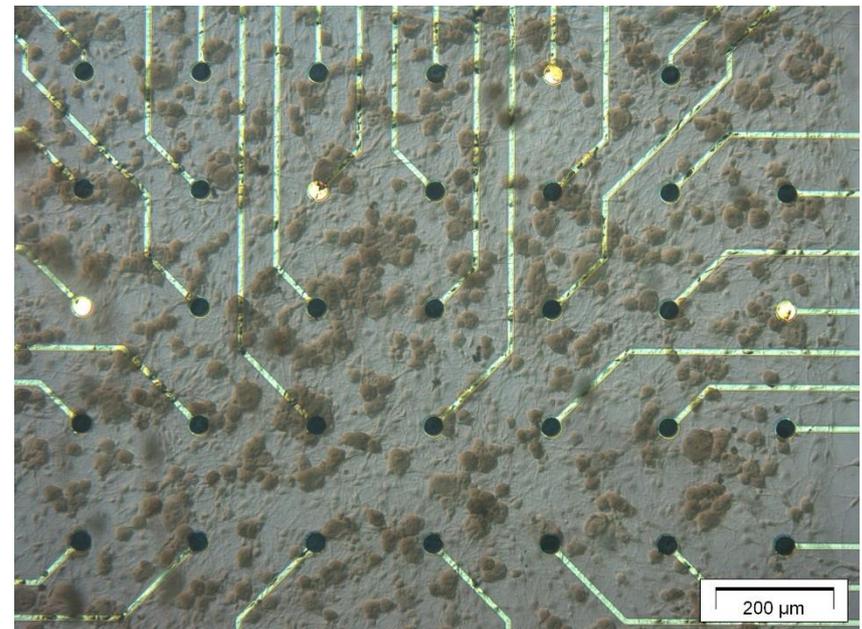
Teil eines Gesamtsystems
(MultiChannelSystems)



MultiChannelSystems GmbH

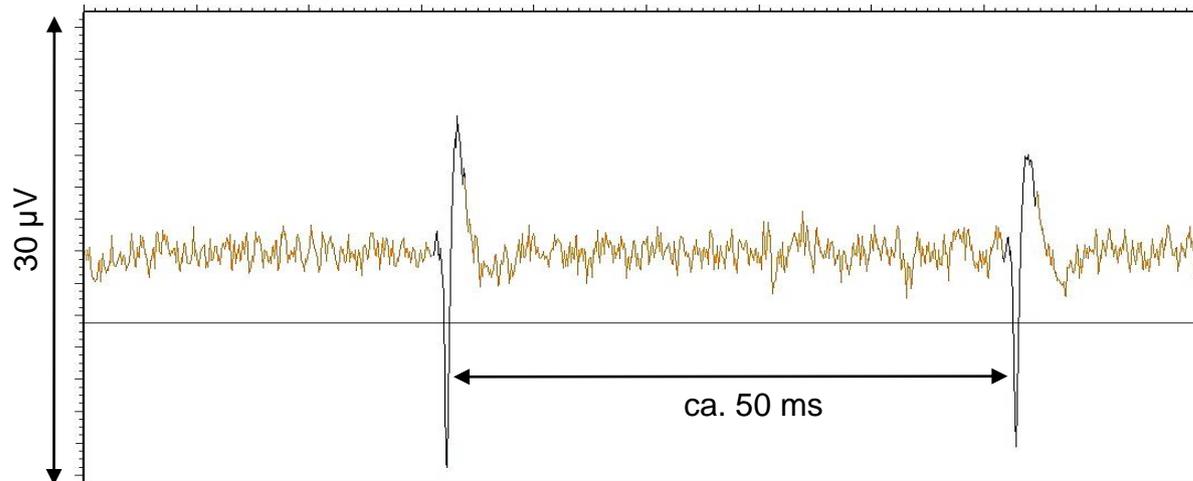
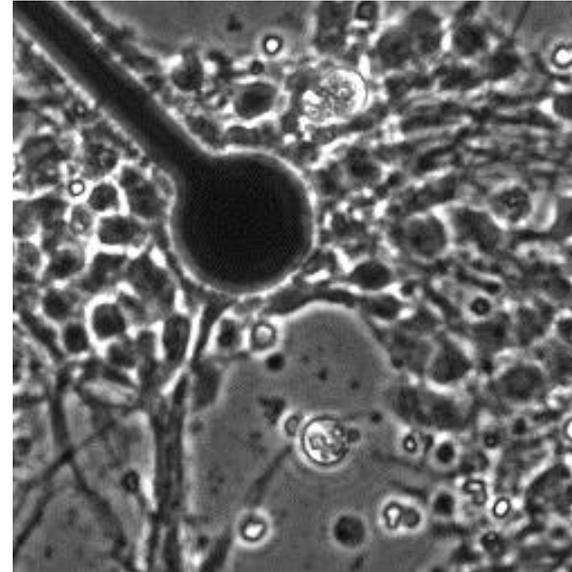
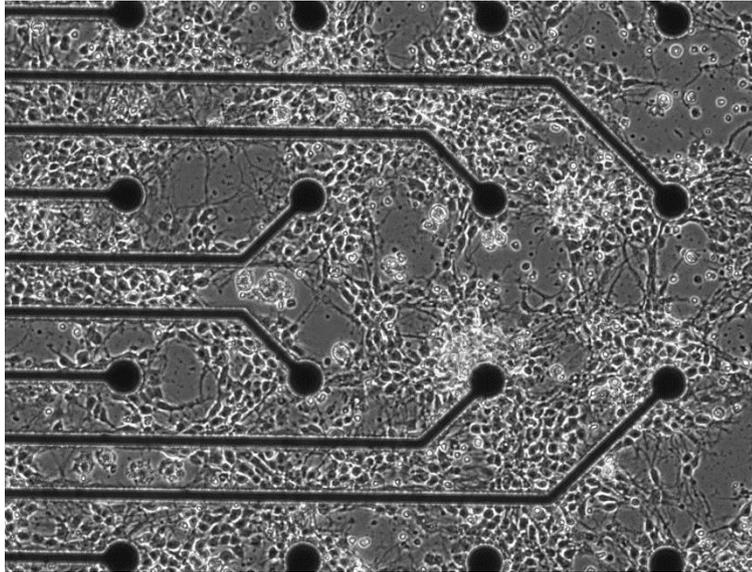


NMI



NMI

MEA-Anwendung: Kultivierte Neuronen

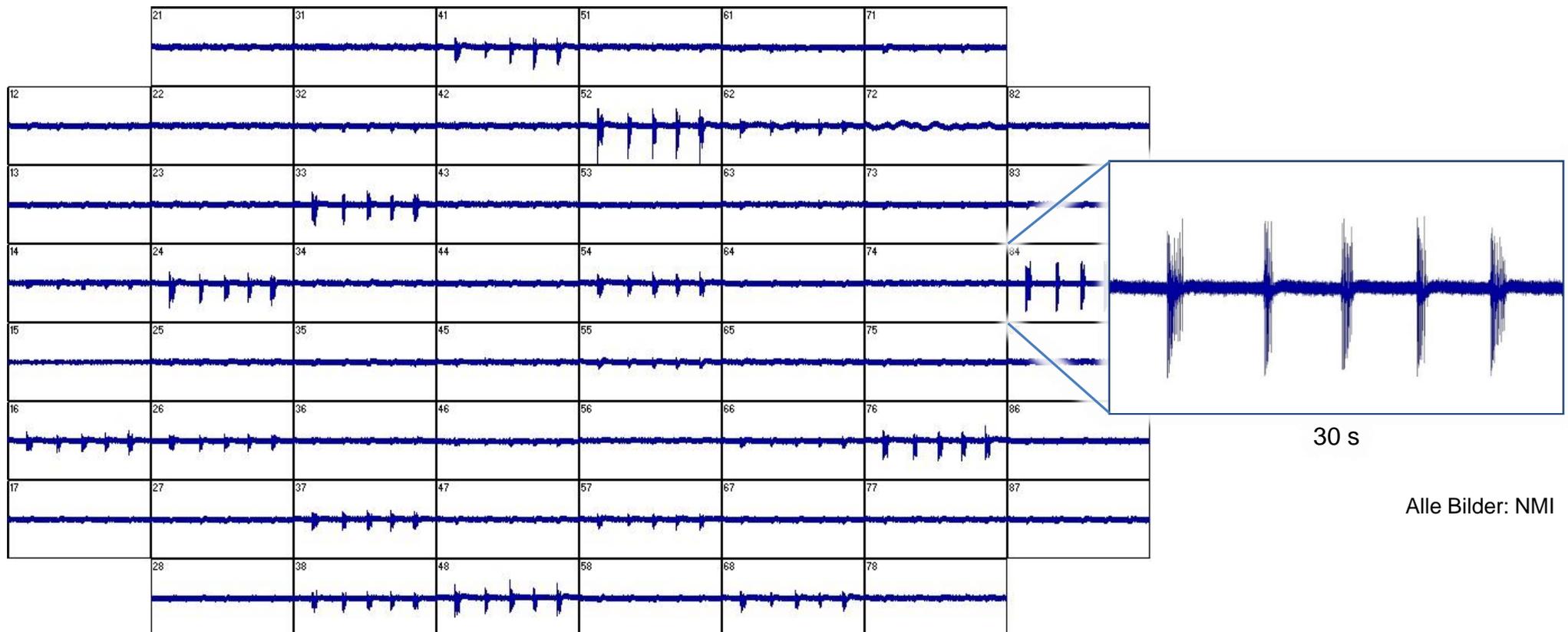


Alle Bilder: NMI

Kultivierte Neuronen

Auswertung der spontanen Aktivität

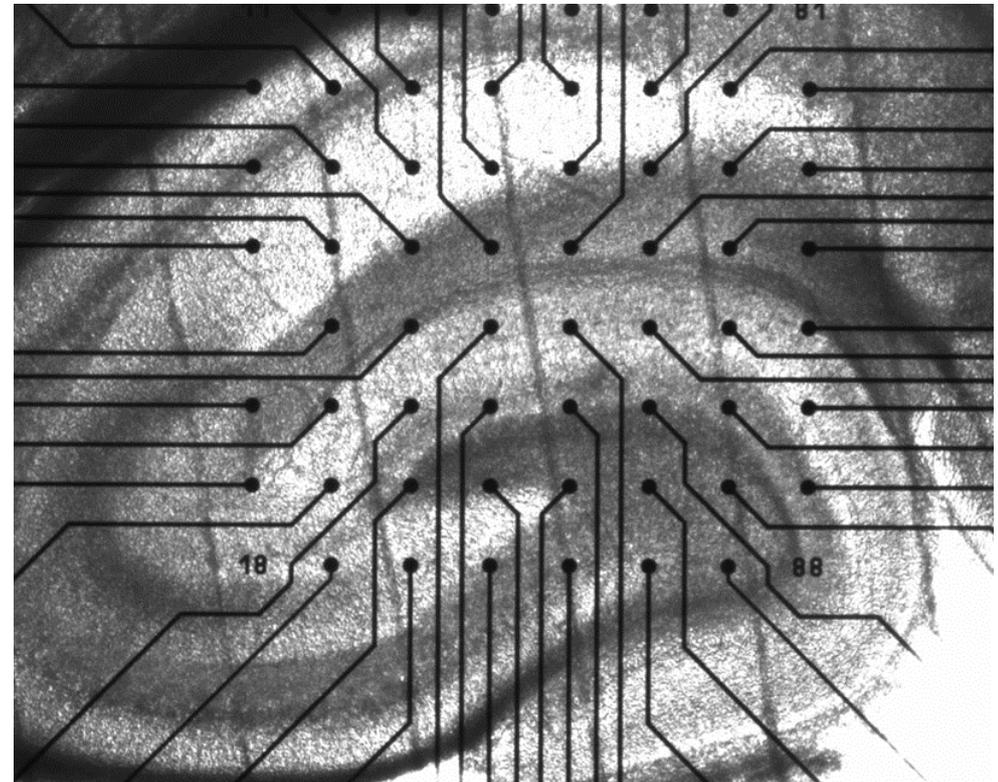
- Aktionspotenziale pro Burst: Aktivität
- Bursts pro Zeitintervall: Frequenz
- Zeitlicher Verlauf



Alle Bilder: NMI

Neuronale Aktivität intakter Teilsysteme

- Signalverarbeitung, Weiterleitung
- Epilepsie
- Grundlagenforschung
- Wirkung von Pharmazeutika

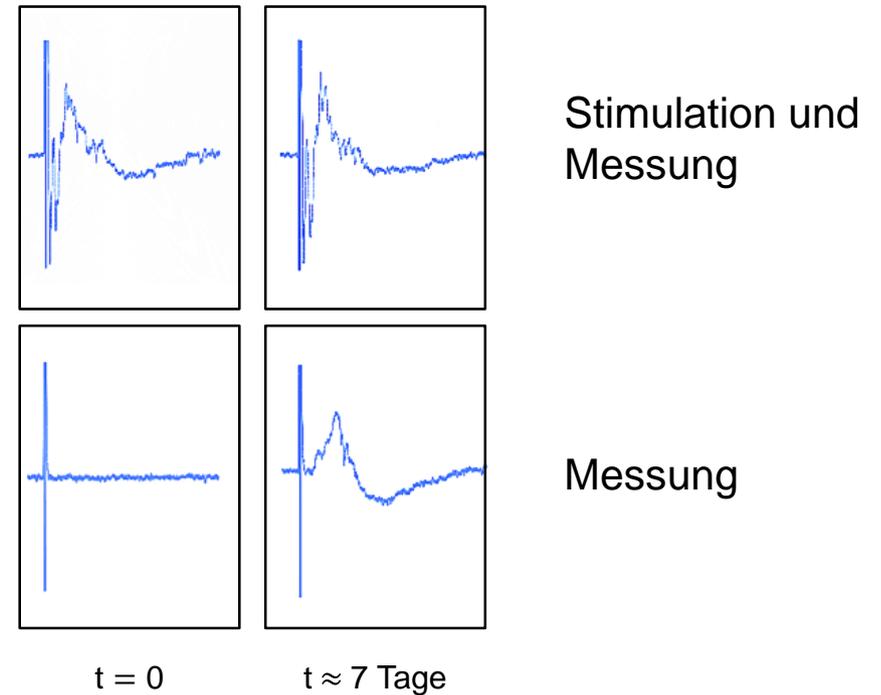
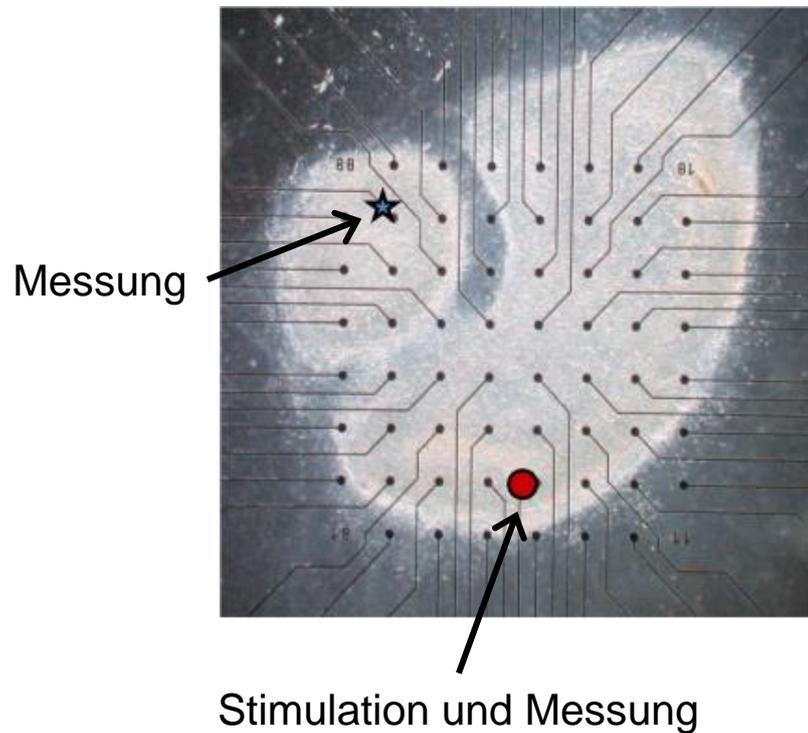


Quelle: NMI

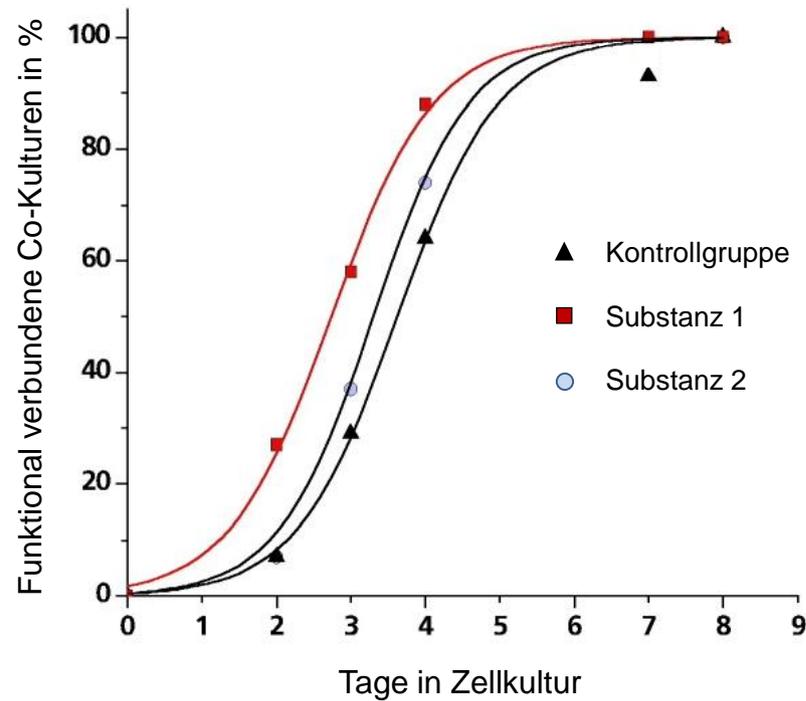
Hirnschnitte

Beispiel: Einfluss eines Zelladhäsionsmoleküls auf Neuriten-Generation

Ratten- und Mäuse-Hirnschnitt



Beispiel: Einfluss eines Zelladhäsionsmoleküls auf Neuriten-Generation



Nebenwirkung auf Ionenkanäle kann fatale Herzrhythmusstörungen verursachen

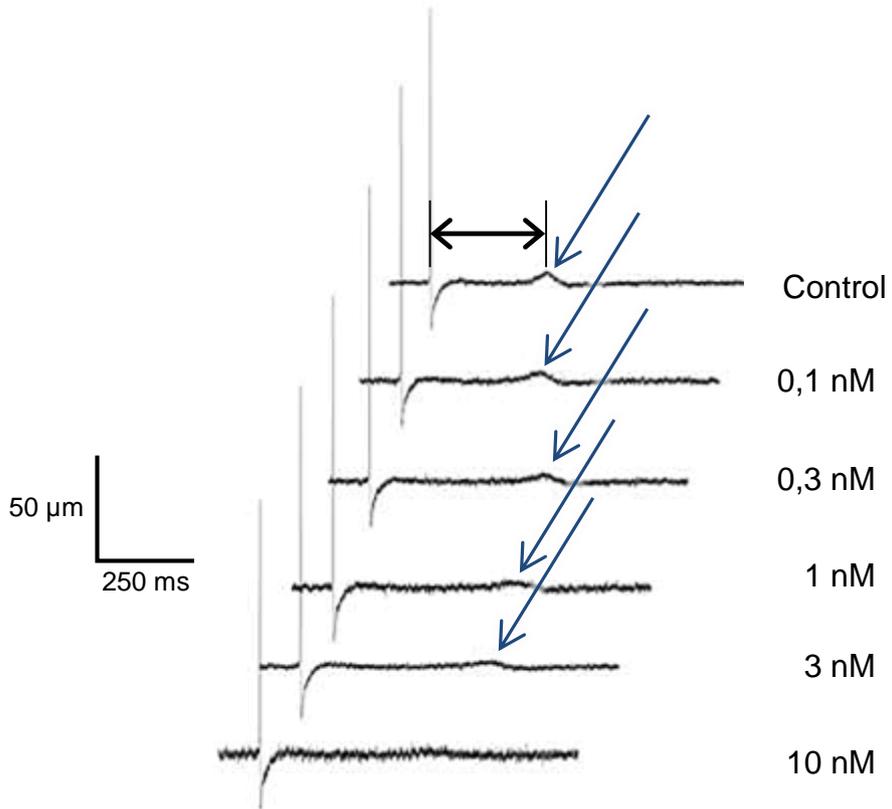
- Messung an kultivierten Herzmuskelzellen (spontane Aktivität)
- Herzschnitte
- Humane stammzellabgeleitete Herzmuskelzellen

Frühzeitige in-vitro-Testung während Wirkstoffentwicklung

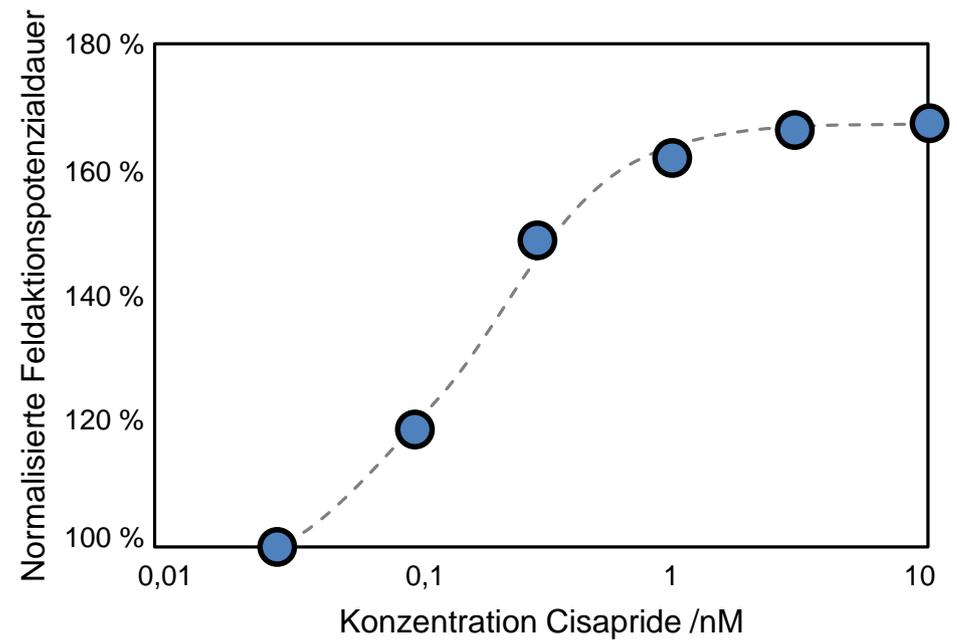
Herz-Gewebe

Beispiel: Cisaprid

Mittel gegen Sodbrennen, im Jahr 2000 vom Markt genommen



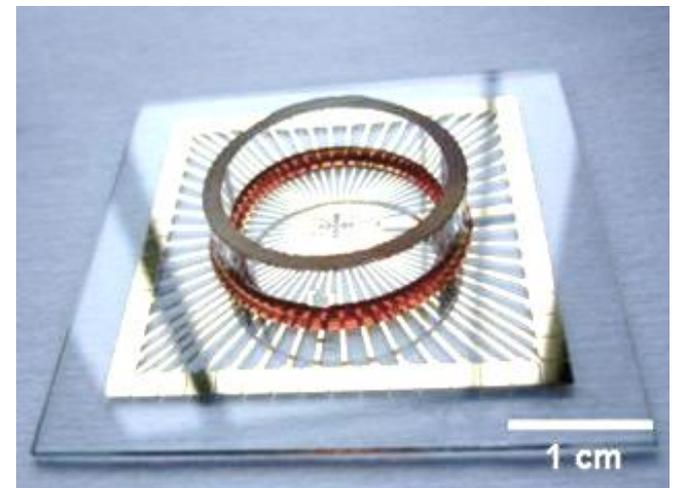
MultiChannelSystems GmbH, NMI

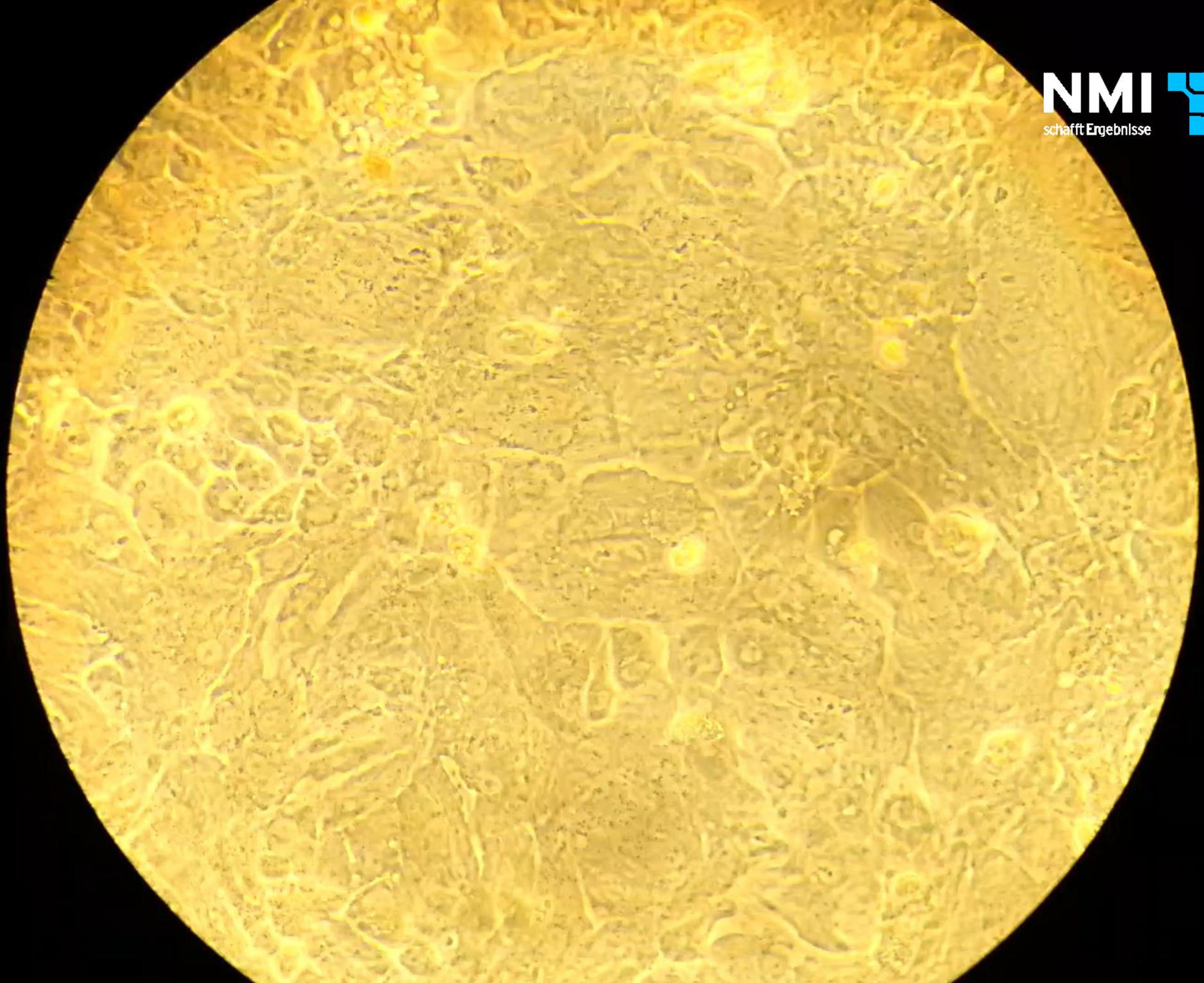


Datenquelle: S. Buckenmaier (NMI)

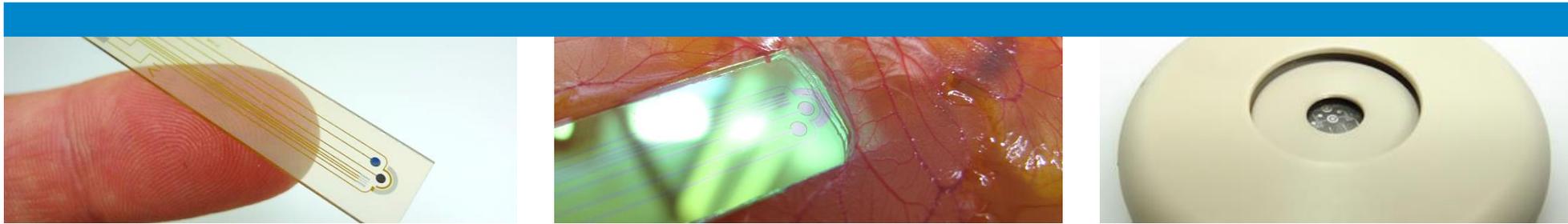
MEAs ermöglichen eine Vielzahl von Anwendungen mittels Elektrophysiologie

- Neurologische Grundlagenforschung
- Nebenwirkungs-Test bei Wirkstoffentwicklung
- Auch: Aktivität der Bauchspeicheldrüse, Darmgewebe, Retina etc.
- Aktuelle Bestrebung: MEA-Analysen an humanen stammzellabgeleitete Herzmuskelzellen werden Teil zulassungsrelevanter Tests für Medikamente (CIPA)





humane induziert-pluripotent stammzellabgeleitete Cardiomyocyten als Zellrasen



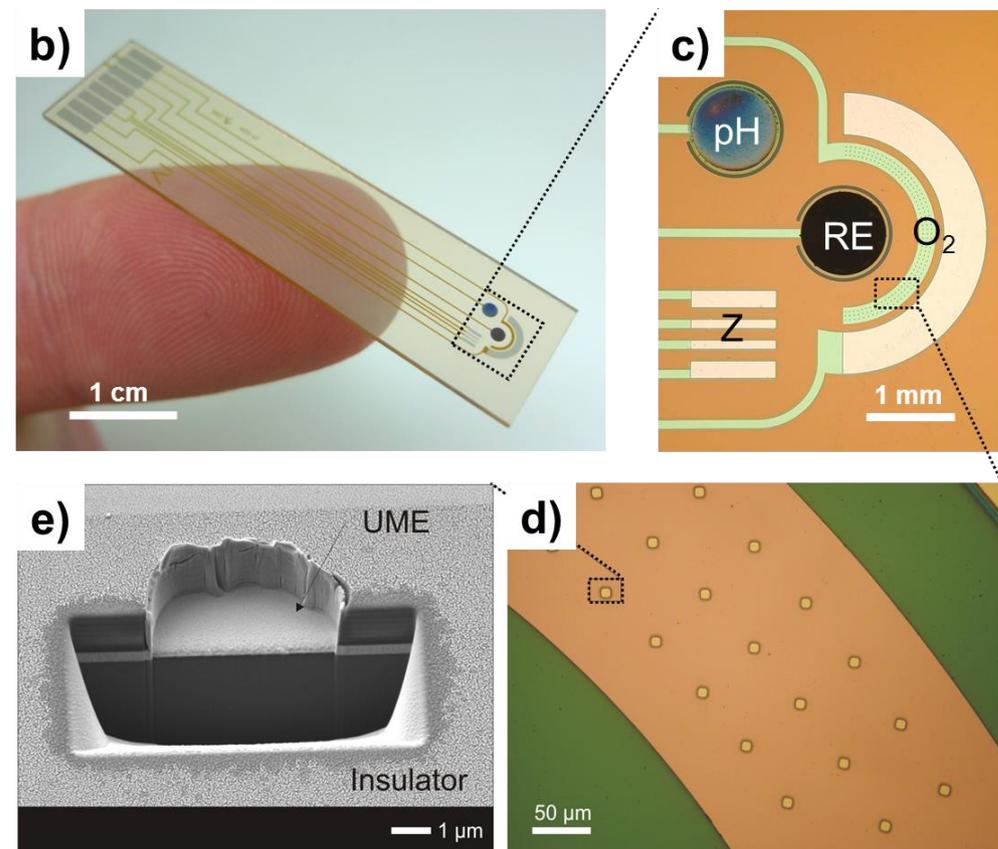
Alle Bilder: NMI

Sensoren zur Erfassung physiologischer Parameter

- In vivo und in vitro
- Biomaterialtests

Biosensoren: Herstellungsverfahren

- Messbare Parameter: pH, pO_2 , Z, K^+ , Dopamin...
- MEMS-Verfahren, PCB-Technik, Siebdruck, Laminieren...
- Mikro-Galvanik
- Starr und flexibel



Alle Bilder: NMI

- Monitoring spezifischer Parameter bei chronischen Erkrankungen und invasiven Therapien
- Monitoring nach Trauma, Mikrochirurgie und Transplantation

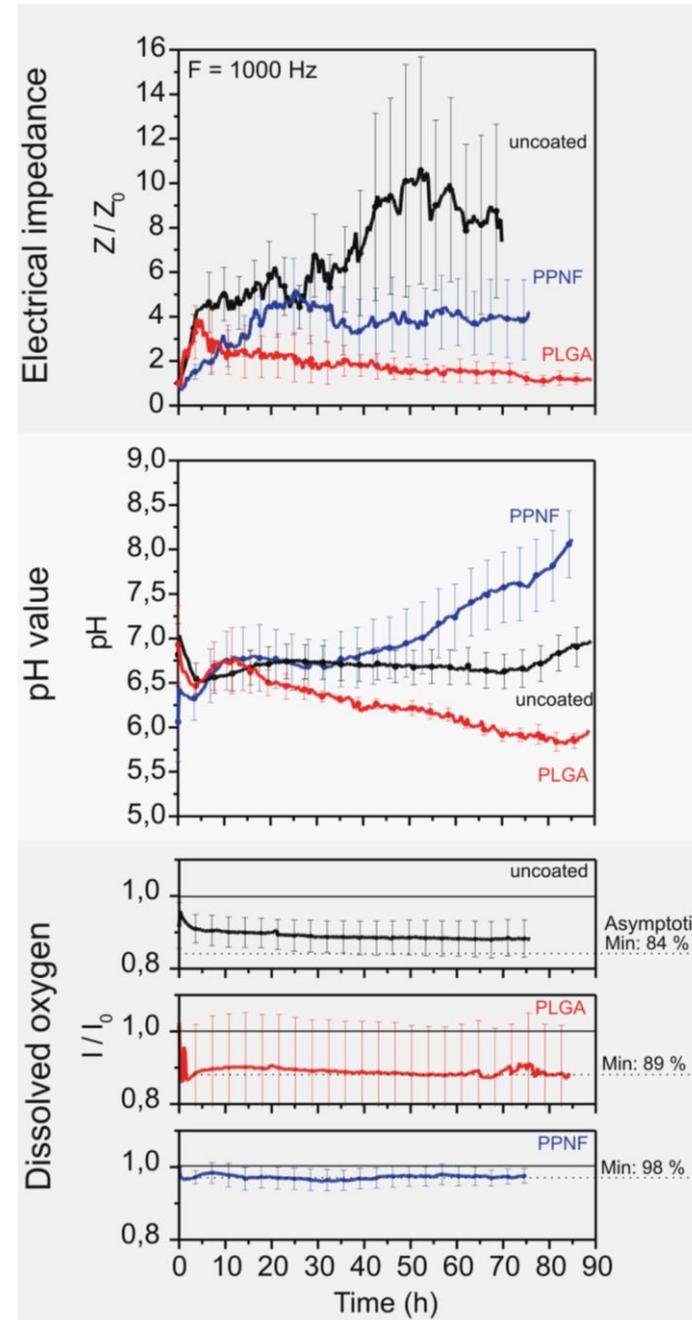
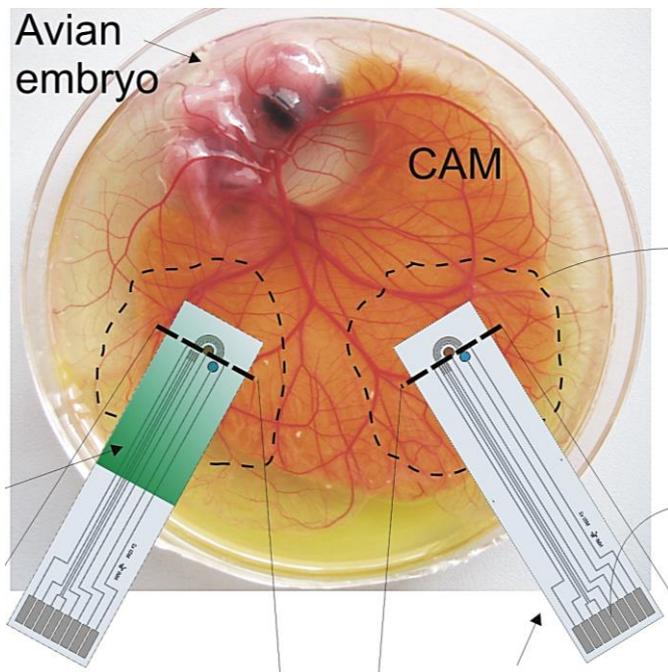
- Bekanntes Phänomen: Immunantwort, Einkapselung, Biofouling
 - Sensordrift
 - Beschränkte Einsatzdauer

- Überwachung der Gewebeantwort auf ein Biomaterial

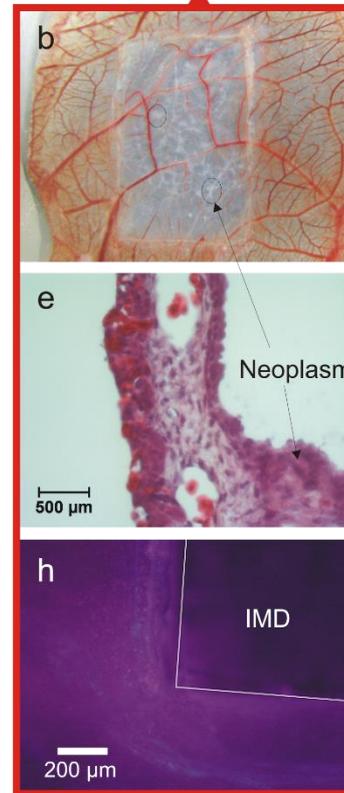
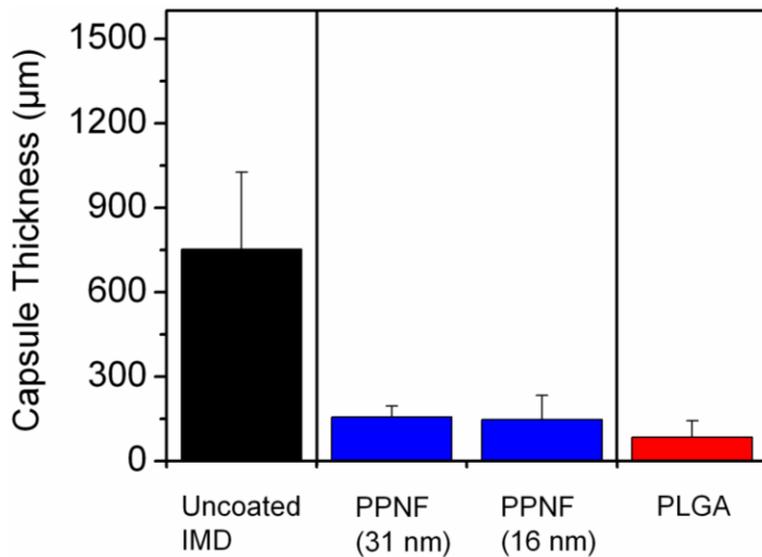
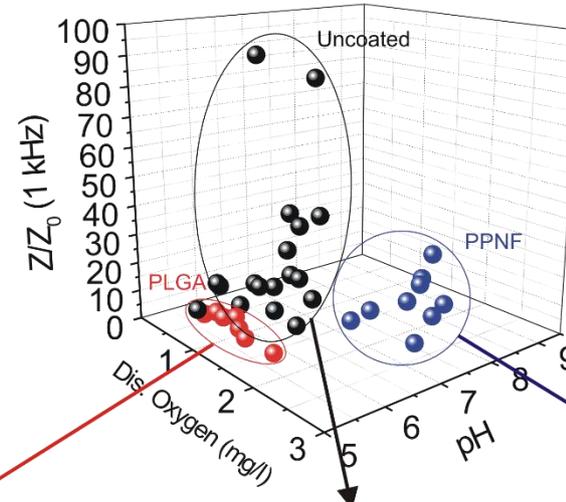
Messgröße	Effekt	Mögliche Korrelation zu Gewebereaktion
pH	Biomaterialabbau	Entzündungsreaktion
pO ₂	Perfusion Diffusion	Vaskularisierung Verkapselung
Impedanz	Elektrischer Widerstand Ionenkonzentration und - beweglichkeit	Verkapselung Gewebeintegrität / Nekrose Ödembildung
...

Sensoren im CAM-Assay (Hühner-Embryo)

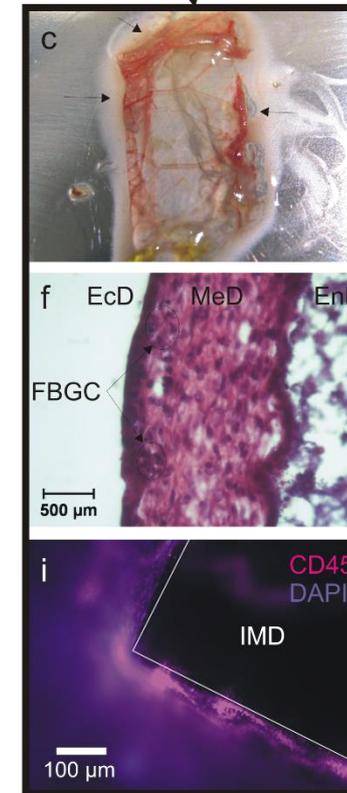
3 Materialien im Vergleich



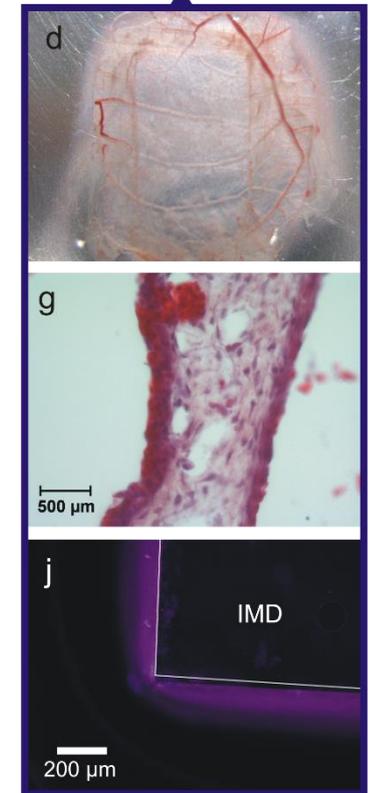
Korrelation Histologie und Messung



PLGA

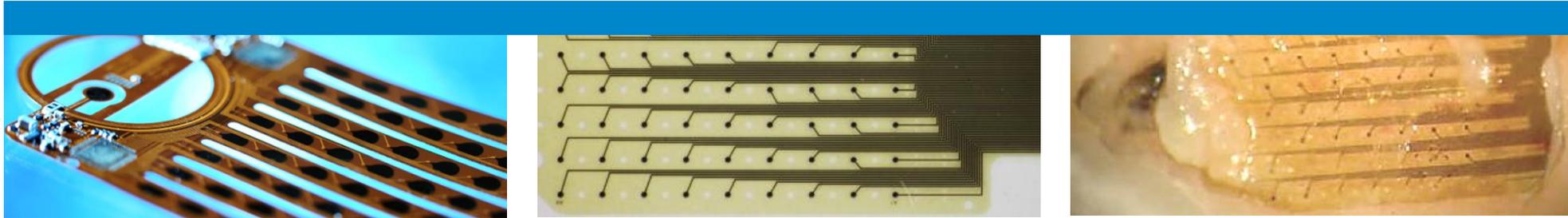


Uncoated IMD



PPNF

Bioelektronische Mikro-Implantate

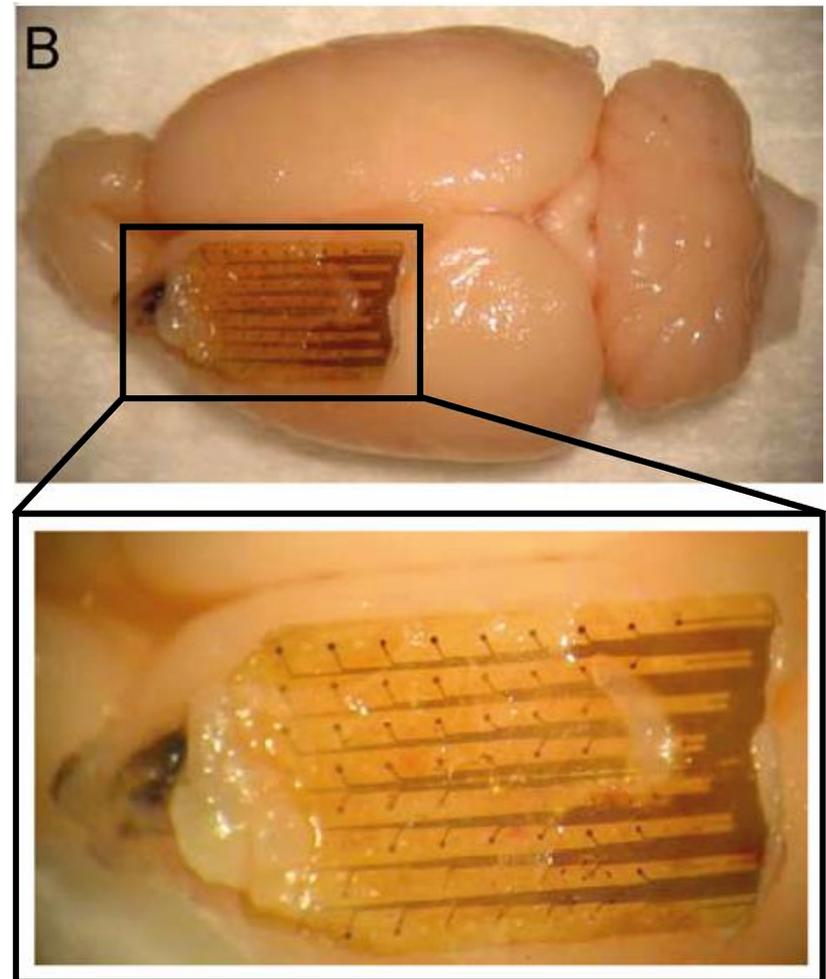


Alle Bilder: NMI

Mikrotechnische, flexible Systeme und Komponenten
für elektrische Ableitungen und Stimulation

Ziel: langfristig gute bioelektrische Signale

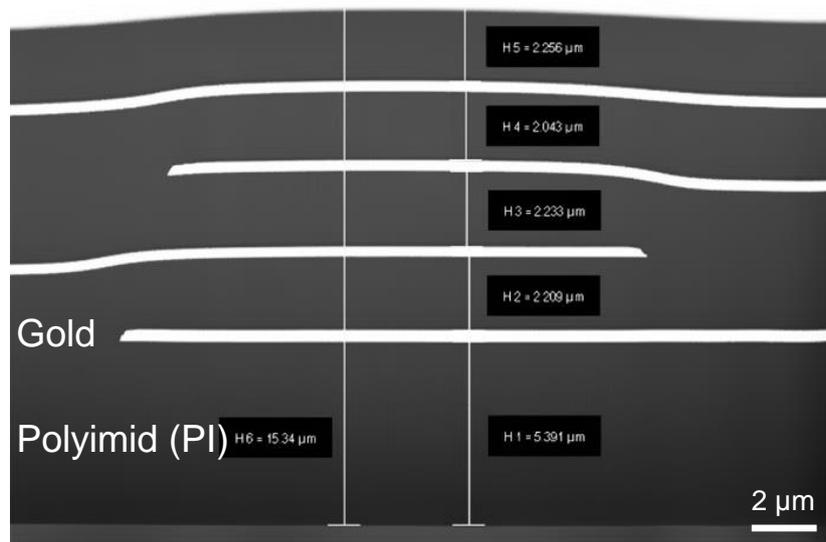
- folienbasiert, flexibel
- biokompatible Materialien
- gute elektrische Ankopplung
- hohe räumliche Auflösung
- langzeitstabil



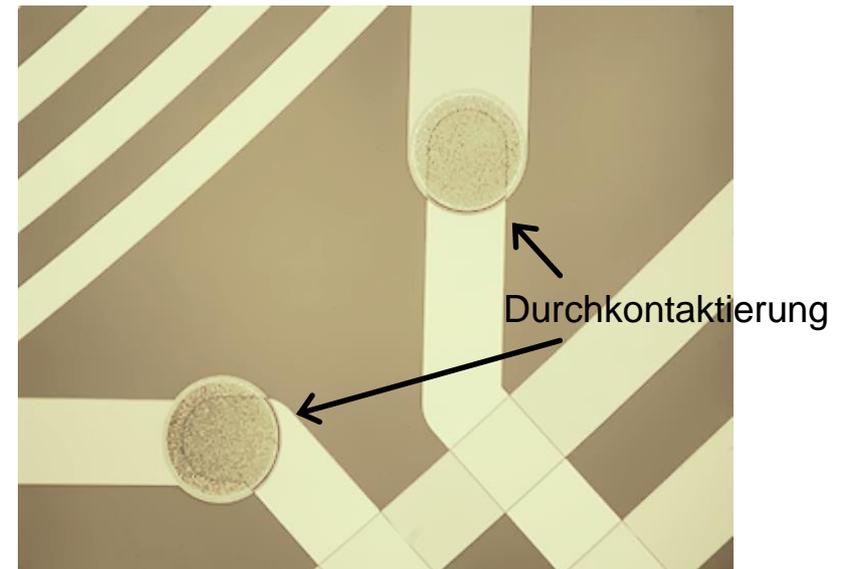
Elektrodenarray hergestellt am NMI

Mikro-Implantate: Herstellungstechnologie

Die Basis elektrisch aktiver Mikro-Implantate:
Flexible, biokompatible Schaltungsträger

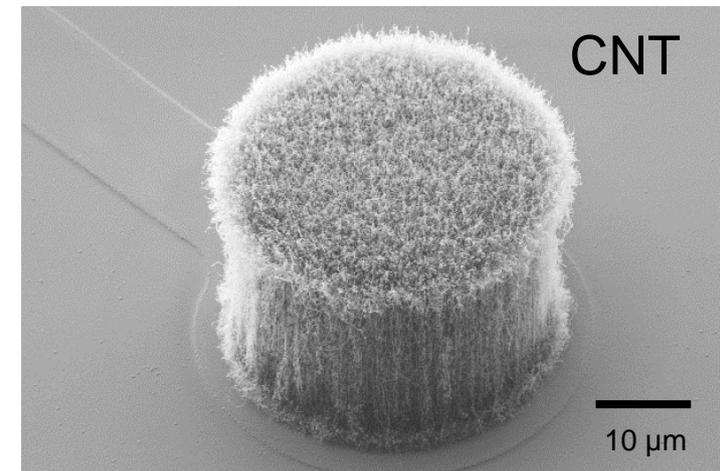
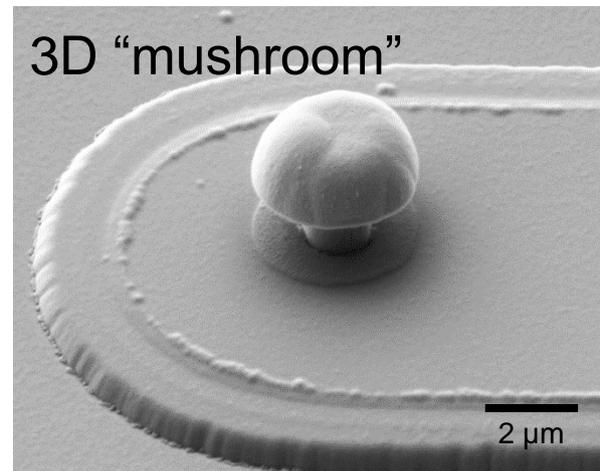
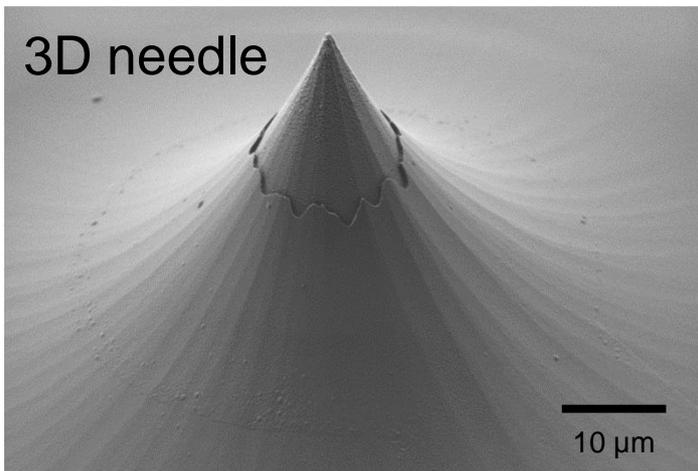
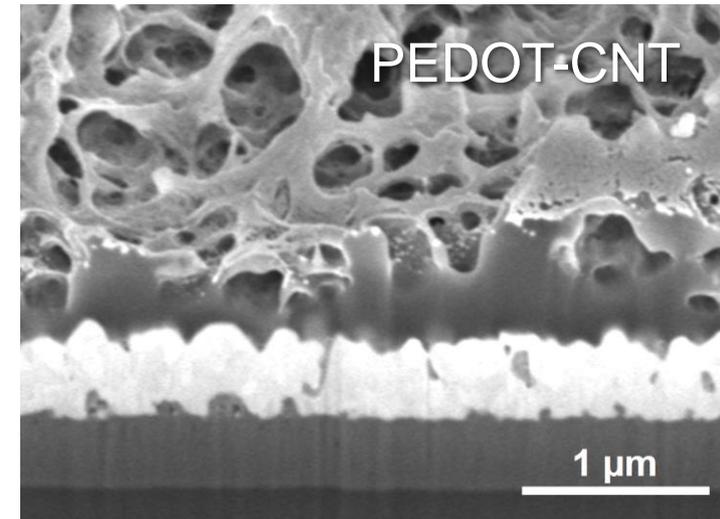
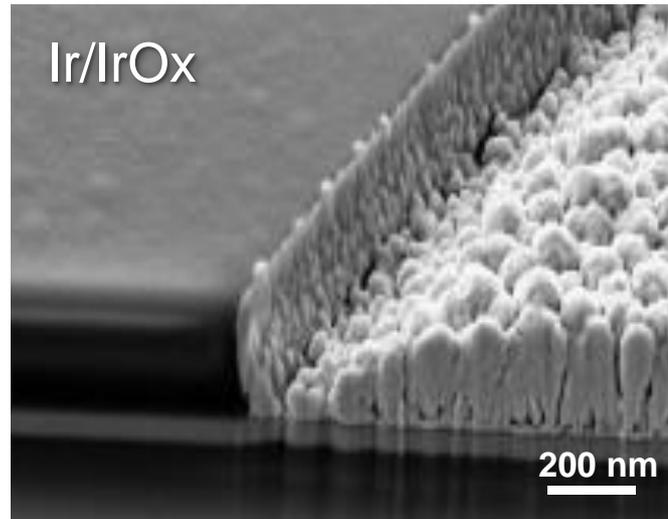
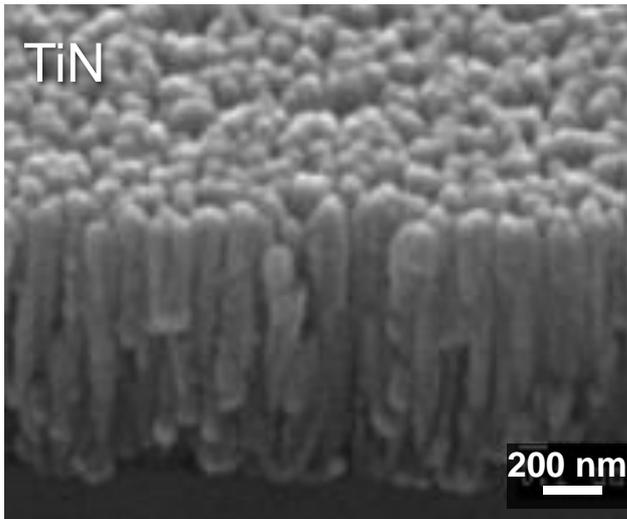


4-lagige PI/Gold-Struktur



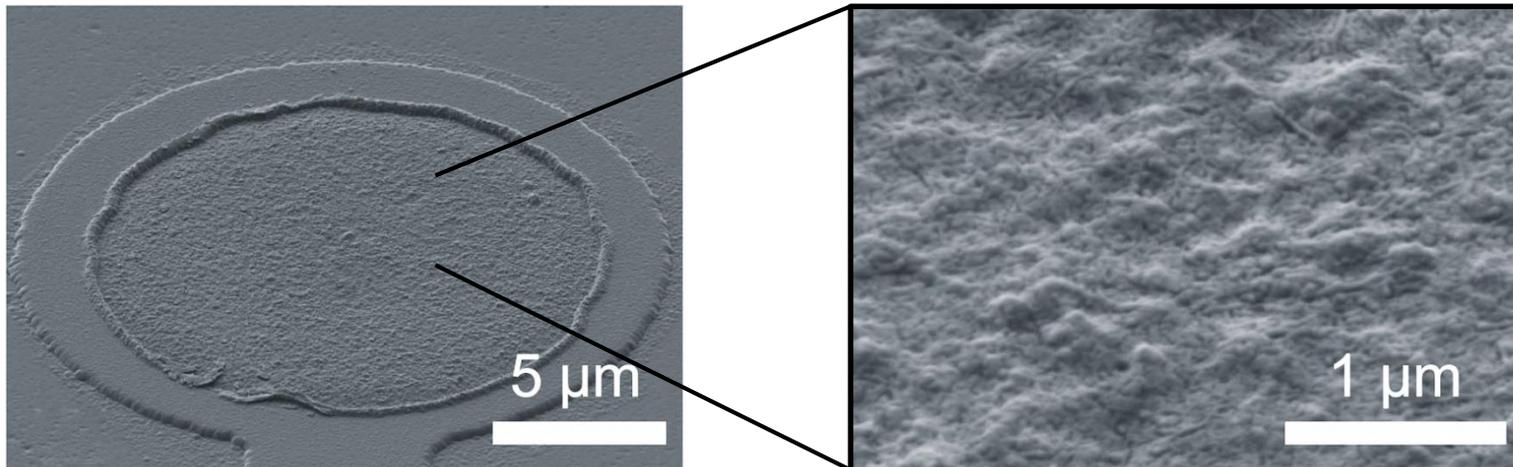
2-lagiges kortikales Implantat

Die Elektrode - die Schnittstelle



PEDOT (dotiertes Polyethylen)

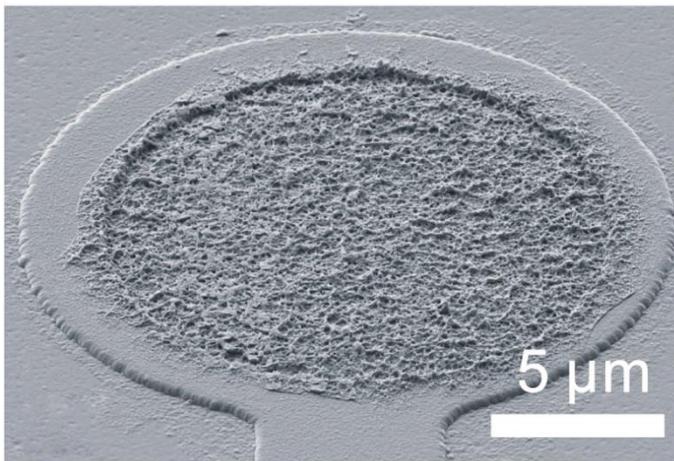
- elektrochemisches Aufwachsen
- kleinere Impedanz als TiN
- größerer Ladungsübertrag als TiN



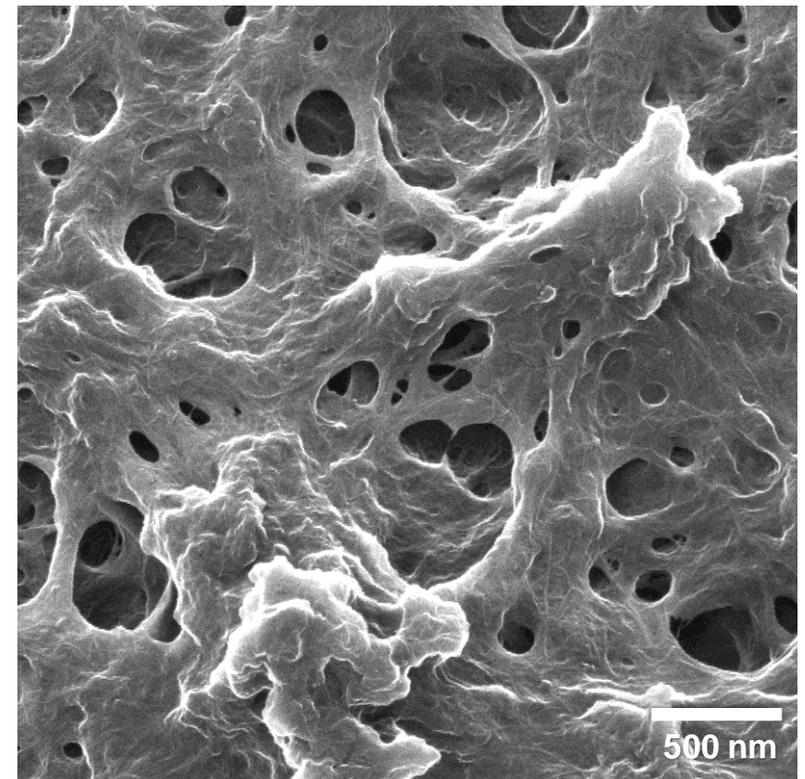
NMI
Gerwig (Samba) 2012, doi: 10.3389/fneng.2012.00008

PEDOT-CNT (Carbon Nano Tubes)

- elektrochemisches Aufwachsen von PEDOT mit CNT
- größerer Ladungsübertrag als PEDOT

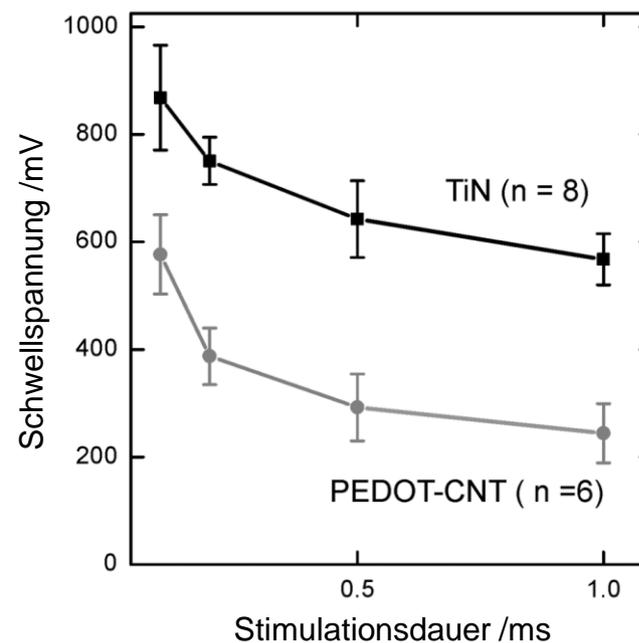
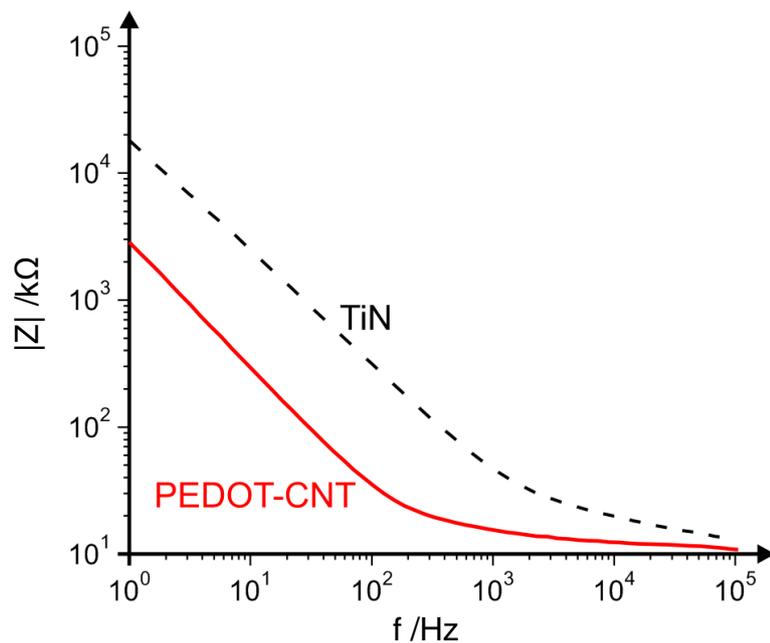


NMI
Gerwig (Samba) 2012, doi: 10.3389/fneng.2012.00008



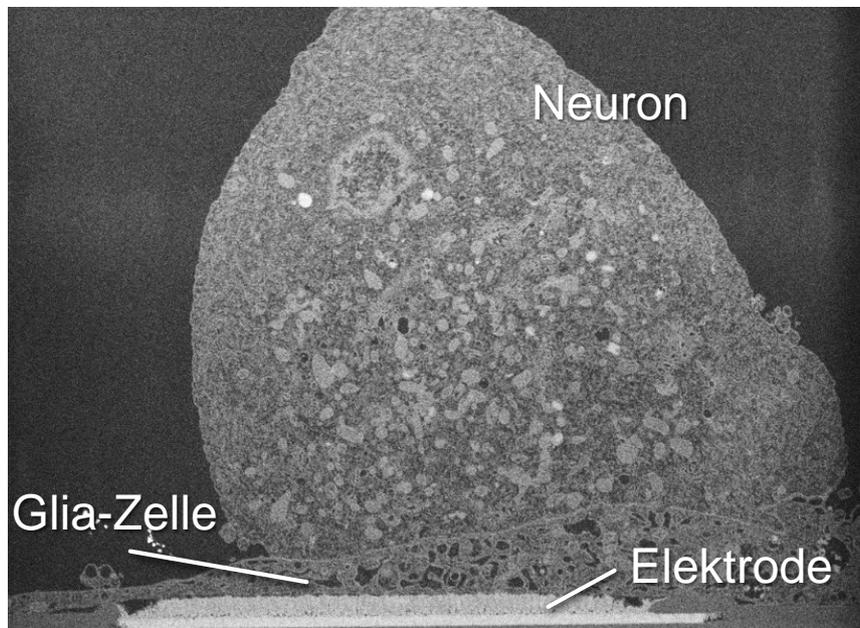
Optimierte Oberflächen ermöglichen für kleinste Elektroden

- rauscharme Signalableitung
- hoher Ladungstransfer bei Stimulation mit geringer elektrischer Spannung
- CV-basierte Sensoren: hohe Empfindlichkeit und Selektivität

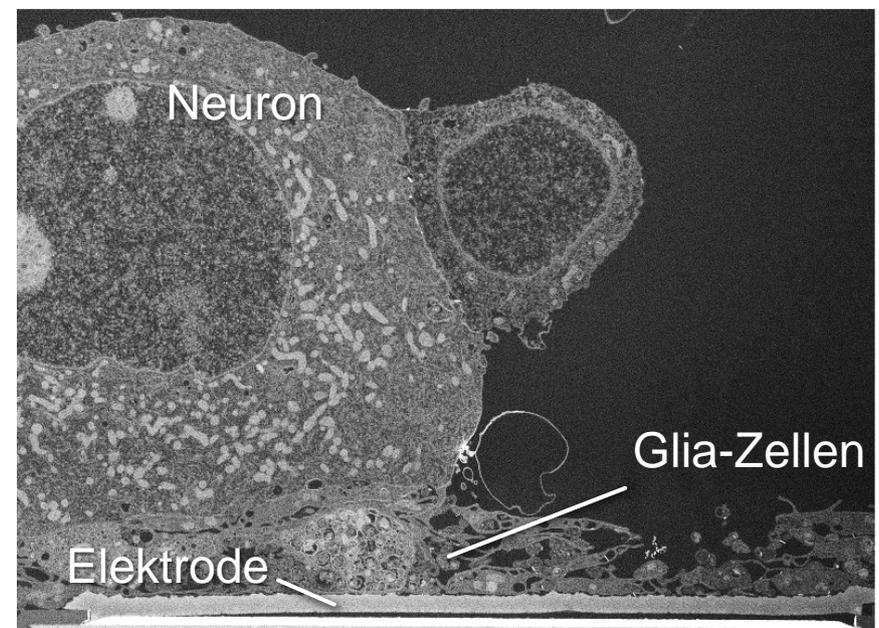


Gerwig (Samba) 2012,
doi: 10.3389/fneng.2012.00008

FIB-SEM von Zellen auf MEAs



Neuron auf TiN-Elektrode



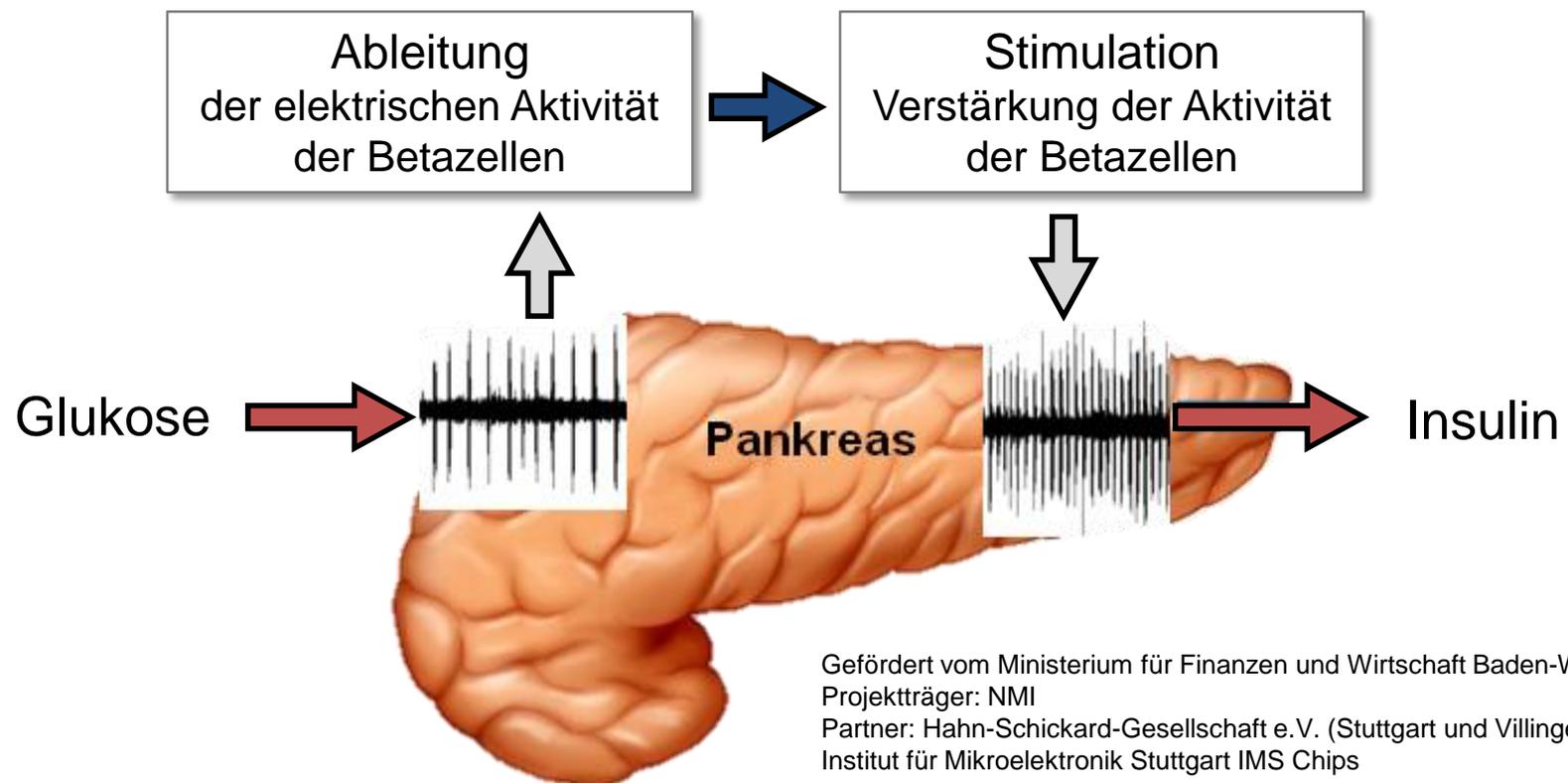
Neuron auf PEDOT-CNT-Elektrode

Bilder: B. Schröppel, S. Röhler, R. Samba, B. Stamm, C.J. Burkhardt (NMI, 2015)

Bioelektronisches Implantat

Aktuelles Forschungsprojekt:

Ableitung und Stimulation der Bauchspeicheldrüse zur Behandlung von Diabetes Typ 2



Bioelektronisches Implantat: Ziele

Projektziele

Technologie

- vollständig flexibles mikrotechnisches Implantat
- eingebettete gedünnte ASICs ($\sim 20 \mu\text{m}$)
- vielkanalige Ableitung und Stimulation
- drahtlose Energie- und Datenübertragung

Plattform

Biologie

- Wirkungskette Stimulation \rightarrow Insulin-Ausschüttung
- Glukosekonzentration \rightarrow bioelektrisches Signal
- Funktionsnachweis in vitro (Organmodell)

Therapieansatz

Mikroelektrodensysteme zur elektrischen Stimulation und Ableitung von Zellen

- MEAs
- Mikrosensoren
- Bioelektronische/neurotechnische Implantate

Termine - Veranstaltungen am NMI

ABC-Workshop (Analytics, Bonding, Coating): 17.3.2016 am NMI

Anti-Aging: Der Alterung von Werkstoffen auf der Spur

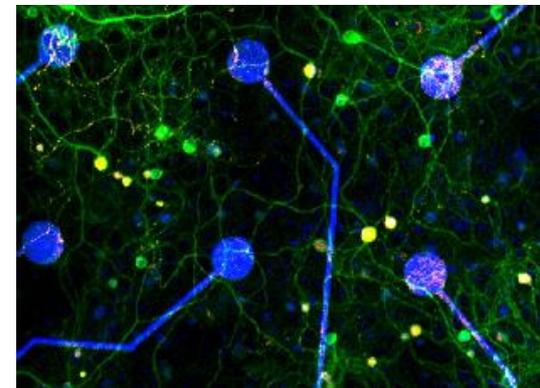
Korrosion und Degradation, Prüfung und Lösungen zum Schutz



MEA Meeting: 28.6. - 1.7.2016 am NMI in Reutlingen

10th International Meeting on Substrate-Integrated Microelectrode Arrays

Science, technology and application





Rene von Metzen
Mikromedizintechnik
rene.vonmetzen@nmi.de

Dank an

Udo Kraushaar
Elektrophysiologie
udo.kraushaar@nmi.de

Martin Stelzle
Biosensoren, BioMEMS, Mikrofluidik
martin.stelzle@nmi.de

Claus Burkhardt, Birgit Schröppel
Reinraumprozesse und Analytik
claus.burkhardt@nmi.de