



3DNeuroN – 3D bi-directional interface with the brain

Motivation

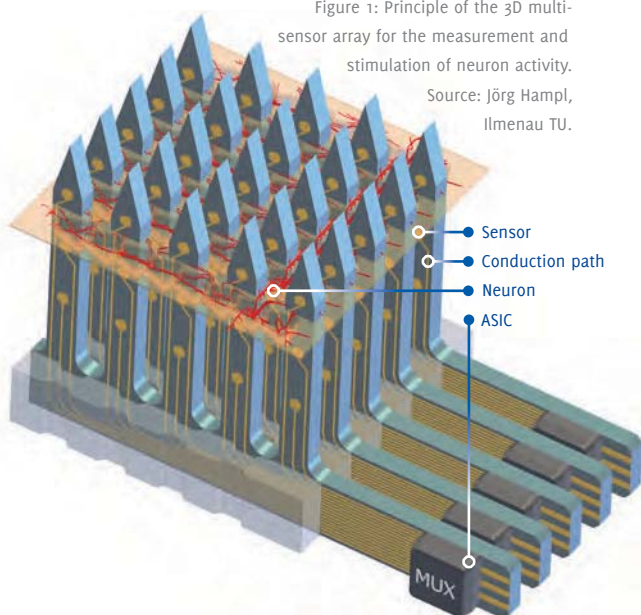
When humans have superficial wounds to arms and legs, the body is able to regenerate damaged sections of the peripheral nerves. Injuries to the head and the spinal chord, and conditions like multiple sclerosis and Parkinson's disease, however, involve damage to the central nervous system. The consequence is permanent disability, such as paralysis or blindness. There are researchers all over the world who are trying to discover whether the self-healing functions of the peripheral system also exist in the central nervous system and how they might be activated and steered. The 3DNeuroN project, funded by the EU under reference 296590, is tackling the question from one possible perspective. The Tampere University of Technology, Finland as project leader, the Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, the Fraunhofer IDMT and Ilmenau University of Technology (TU) together with IMMS are all looking at the three-dimensional communication between neural cells, in order to gain insight for new therapies. The intention is that the 3DNeuroN project stimulate research and development in neurology and neuroprosthetics, reaching out to enterprises which are working on techniques for cochlear implants, corneal implants and DBS, deep-brain stimulation.

The microelectronic chip developed by IMMS forms part of a system which is intended to detect (and to stimulate) neuron activity in three dimensions. The image shows the probe card used in wafer-level testing of the 3DNeuroN chips. Photograph: IMMS.

The IMMS researchers, together with the Institute of Biomedical Engineering and Informatics of Ilmenau TU is developing a new 3-dimensional low-power, low-noise sensor-actuator electrode system. In the future, with a method like this, it should be possible to achieve specific control of the healing of cellular tissues of the central nervous system which have been damaged by trauma or disease. The array is of a tiny (only a few mm³) stack of ten comb-like units,

Figure 1: Principle of the 3D multi-sensor array for the measurement and stimulation of neuron activity.

Source: Jörg Hampl, Ilmenau TU.



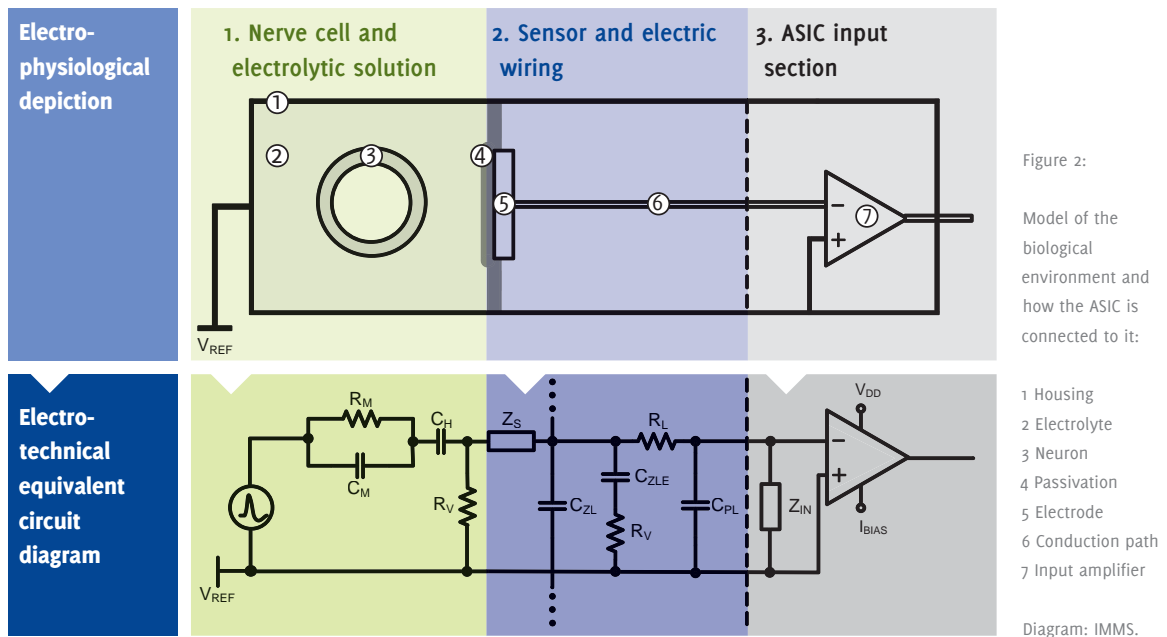


Figure 2:
Model of the biological environment and how the ASIC is connected to it:

- 1 Housing
 - 2 Electrolyte
 - 3 Neuron
 - 4 Passivation
 - 5 Electrode
 - 6 Conduction path
 - 7 Input amplifier
- Diagram: IMMS.

each composed of 80 sensors (Fig. 1). 100 of the total of 800 sensors also function as actuators. Each finger in the matrix has eight sensors from which the conductor paths lead to the contact pads on the associated microelectronic chip. Each of the ten combs has its own electronics for evaluation and control purposes which has been developed by IMMS. Ilmenau TU is working on the capacitive sensor interface between the biology and the electronics and on the architecture of the comb structures.

The idea is to use the array to sense and to act as stimulus to a nerve-cell network cultivated in the lab, detecting but also affecting its spatial disposition and its electrophysiological behaviour in three dimensions. In the novel spatial configuration of the sensor matrix structure, the nerve cells will be able to grow in an almost natural environment, whereas the arrays previously available only supported planar growth. Now, for the first time, the connection between such a three-dimensional sensor format and the biological tissue is to be made capacitatively rather than galvanically, to prevent unwanted electrical currents and ensure the bio-compatibility of the array.

The IMMS Solution

The 800 sensors are arranged in a tiny space so as to enable any future implants to be kept as compact as possible. This makes it necessary for the evaluation and control electronics on each comb to be limited in size to a single chip, at most 3.8 mm wide, accommodating the conductor paths of 80 sensors. Furthermore, the chip must be able to work with almost no rise in temperature, to prevent irreversible damage to the nerve cells. Such a combination of challenges is

quite new and to meet them IMMS as subcontractor to Ilmenau TU has undertaken the design and fabrication of 80-channel sensor and actuator microchips which will perform the evaluation of the signals and control of the actuators. Using 10 of these ASICs, it will be possible continuously to receive the signals from all 800 sensors at once, amplifying them at low noise. It will also be possible to stimulate the tissue using extremely low power and thus causing only a minimal rise in temperature.

Modelling

The thinking that lay behind the development of the ASICs and, indeed, the crucial element of this work, focussed on how to model the biological environment in the form of electrical signals and then on how to connect the evaluation electronics to this environment so that the biological signals might be processed. This preparatory work produced a model, an “input network”. It is shown in Figure 2. The network is divided into three sections, the nerve cell and electrolyte, the sensor and its electrical wiring, and the section for the ASIC input.

The first field employs electrical components to describe the environment for the sensor, made up of neurons and electrolyte, and employs electrical signals to describe the interaction of the ASIC with this environment. This first section of the network enables the modelling of a variety of neuron sizes and distances between neuron and sensor and of a variety of extracellular media to form the environment. These parameters all affect the strength of the electrical signals and they can all be set to suit a particular application. For purposes of modelling, the dimensions of the neuron are converted into the mem-

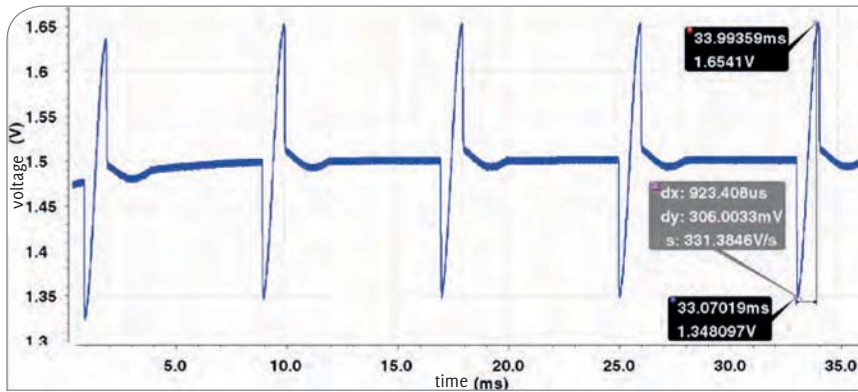


Figure 4:
This figure shows the action potential at the chip output amplified by a factor of 1,000 at a 30KHz sampling rate. The signal at approx. 300mV stands out clearly from the background noise.
Diagram: IMMS.

brane capacitance, C_M and the membrane resistance, R_M . The distance between the neuron and the sensor is represented in the model by the resistance R_V .

The **second section** of the network can be used to model various dimensions and/or materials of the sensors and conduction paths which will affect the quality of signal reception. The model system in this section was constructed in accordance with the real application to prevent potentially damaging current from the ASIC flowing into the neurons. A crucial element in the model developed is the sensor impedance Z_S . This impedance is influenced by the passivation capacitance and the electrode resistance. The passivation is used to insulate the electronic section, ensuring that it is separated from the bio-physiological environment. Additional network components were modelled for this field, such as the capacitance C_{ZL} between sensor wirings, which could not be shielded due to the architecture.

The **third section** of the model represents the connection of the ASIC to the environment by the input impedance Z_{IN} , and also includes the first amplification stage of the microchip.

Designing the ASIC

To enable the signals from the 800 sensors to be read out simultaneously and continuously, circuits were designed that were sufficient in number and adequate to the task. The main criteria to follow in the design of the ASIC were the avoidance of a rise in temperature, low power consumption and low-noise amplification. The choice of amplification needed to be appropriate to the interactions in the neural network and the interaction between the capacitatively coupled sensors and tissues, because these influence the shape and magnitude of the signals.

To meet these criteria, a low-noise amplifier (LNA) was chosen which had been reported in the literature though it was not commercially available. This capaci-

tatively coupled, energy-efficient and low-noise LNA was used as the input circuit component. It had been developed for biological signals and was adapted by IMMS for the 3DNeuroN system, amplifying the input signal by a factor of 100. The LNA was followed by a variable gain amplifier that boosted the amplification factor from 100 to either 1,000 or 10,000.

Signals entering the ASIC which are almost below the noise margin, at 300 μ V for instance, can thus be amplified into a usable signal (Figure 4).

The tiny (3.8 mm x 4.2 mm) ASIC has been designed by IMMS in such a way that it minimises the crosstalk or signal loss despite the high interconnection density. Furthermore, its electrical properties are resistant to mechanical stress, which may arise during the assembly or the insertion of the future implant. The pads have been laid out in different sizes and the number of pads extended so that users can send any desired test signals into the medium containing neural cell via the ASIC and use the stimulatory function.

Future prospects

IMMS has thus developed an ASIC which is adaptable to EEG signals and ECG signals and several other biosignals besides those of 3DNeuroN applications. Further work is also being considered which might, for example, lead to use of an analogue to digital converter to digitise analogue signals within the chip, or for wireless data transfer or the supply of energy by telemetry.

Person to Contact:

Alexander Hofmann, M.Sc.
alexander.hofmann@imms.de



3DNeuroN Bidirektionales 3D-Interface zum Gehirn

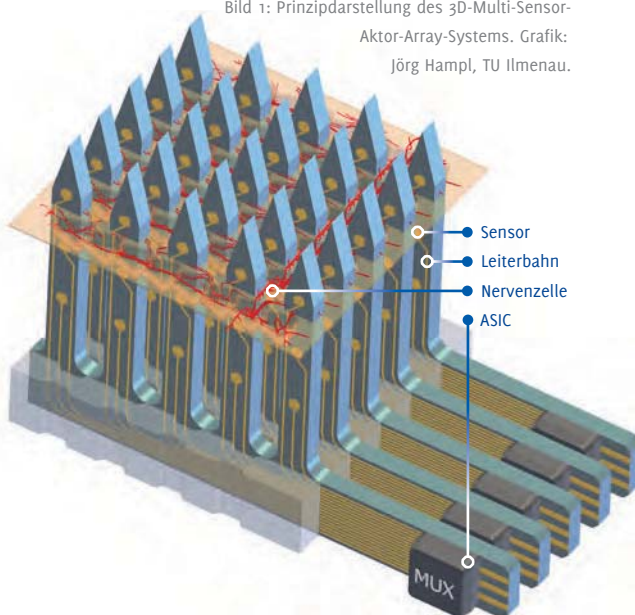
Motivation

Bei oberflächlichen Blessuren an Armen oder Beinen kann der Körper zerstörte Abschnitte von Nervenverbindungen des peripheren Nervensystems regenerieren. Verletzungen an Kopf und Rückenmark oder Krankheiten wie Multiple Sklerose und Parkinson schädigen dagegen das zentrale Nervensystem und führen zu permanenten Beeinträchtigungen wie Lähmungen und Blindheit. Forscher rund um die Welt sind auf der Suche nach der Antwort auf die Frage, ob die Selbstheilungskräfte des peripheren Nervensystems auch für das zentrale Nervensystem existieren und arbeiten an Lösungen, wie man solche Kräfte aktivieren und steuern kann. Einen Ansatz verfolgt das von der EU unter dem Kennzeichen 296590 geförderte Projekt „3DNeuroN“. Unter der Leitung der Technischen Universität Tampere, Finnland, erforschen die Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, das Fraunhofer IDMT und die Technische Universität Ilmenau in Zusammenarbeit mit dem IMMS die dreidimensionale Kommunikation von Nervenzellen, um daraus Erkenntnisse für neue Therapien zu gewinnen. Das Projekt „3DNeuroN“ soll Impulse für die Forschung und Entwicklung in der Neurologie und Neuroprothetik geben und Unternehmen adressieren, die im Bereich des neuronalen Funktionsersatzes und der Therapie an Lösungen für Innenohr- und Netzhaut-Implantate sowie für die Tiefenstimulation der Hirnrinde arbeiten.

Der vom IMMS entwickelte mikroelektronische Chip ist Teil eines Systems, mit dem neuronale Aktivitäten dreidimensional detektiert und stimuliert werden sollen. Das Bild zeigt die Probecard für den Testaufbau zur Prüfung der 3DNeuroN-Chips auf Waferebene. Foto: IMMS.

Gemeinsam mit dem Institut für Biomedizinische Technik und Informatik der Technischen Universität Ilmenau entwickeln die Forscher des IMMS ein neues dreidimensionales verlustleistungs- und rauscharmes 3D-Multi-Sensor-Aktor-Array-System. Mit einer solchen Lösung soll es künftig möglich sein, die Heilung von durch Krankheit oder Verletzung geschädigtem Zellgewebe des zentralen Nervensystems gezielt zu steuern. Bei dem Array handelt es sich um eine we-

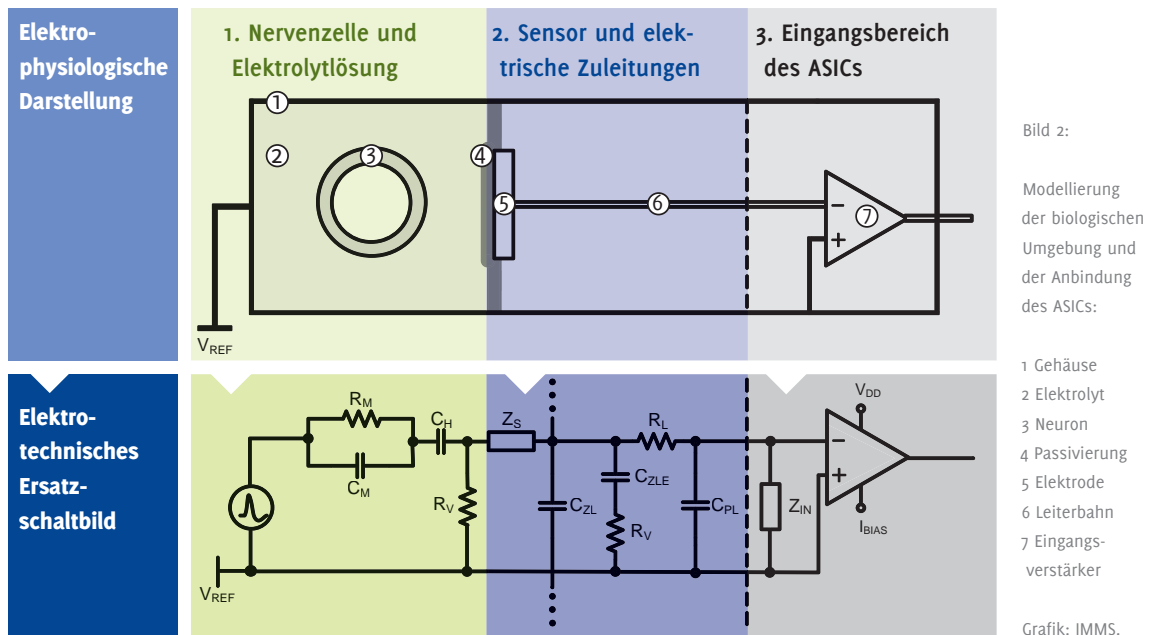
Bild 1: Prinzipdarstellung des 3D-Multi-Sensor-Aktor-Array-Systems. Grafik: Jörg Hampl, TU Ilmenau.



IMMS

WIR VERBINDEN DIE IT MIT DER REALEN WELT.

© IMMS GmbH. Alle Rechte sind vorbehalten. Vervielfältigung und Veröffentlichung nur mit Genehmigung der IMMS GmbH.



nige mm³ kleine Stapelung von zehn kammförmigen Einheiten, die jeweils 80 Sensoren beinhalten (Bild 1). Von den insgesamt 800 Sensoren arbeiten 100 auch als Aktoren. Jeder Finger der Matrix verfügt über acht Sensoren, deren Sensorleiterbahnen zu den Kontaktpads des zugehörigen mikroelektronischen Chips führen. Auf jedem der zehn Käme sitzt eine Auswertungs- und Steuerungselektronik, die das IMMS entwickelt hat. Die TU Ilmenau erarbeitet die kapazitive Sensorschnittstelle zwischen Biologie und Elektronik sowie den Aufbau der Kammstrukturen.

Das Array soll die zunächst im Labor kultivierten Nervenzell-Netzwerke in ihrer räumlichen Anordnung und ihrem elektrophysiologischen Verhalten in drei Dimensionen sowohl detektieren als auch stimulieren. In dieser neuen räumlichen Matrixstruktur der Sensoren können Nervenzellen in einer nahezu natürlichen Umgebung wachsen. Bisherige Arrays ermöglichen nur flächiges Wachstum. Erstmals wird die Verbindung zwischen einem solchen dreidimensionalen Sensoraufbau und biologischem Gewebe kapazitiv statt galvanisch hergestellt. So werden ungewollte elektrische Ströme verhindert und die Biokompatibilität des Arrays gesichert.

Lösung des IMMS

Die 800 Sensoren sind auf engstem Raum angeordnet, um künftige Implantate möglichst kompakt halten zu können. Als Auswertungs- und Steuerungselektronik darf pro Kamm daher ein maximal 3,8 mm breiter mikroelektronischer Chip eingesetzt werden, auf dem die Leiterbahnen von 80 Sensoren Platz finden müssen. Zudem muss dieser Chip nahezu ohne Wärmeentwicklung arbeiten, um Nervenzellen nicht

irreversibel zu schädigen. Für diese bislang in einer solchen Kombination noch nie gestellten Anforderungen hat das IMMS im Unterauftrag der TU Ilmenau die Entwicklung und die Herstellung von 80-kanaligen Sensor- und Aktor-Mikrochips übernommen, die die Sensorsignale auswerten und die Aktoren ansteuern sollen. Mit zehn dieser anwendungsspezifischen integrierten Schaltungen (ASICs) wird es möglich, die Signale aller 800 Sensoren gleichzeitig und kontinuierlich auszulesen und rauscharm zu verstärken sowie das Gewebe bei äußerst geringer Leistungsaufnahme und folglich minimaler Wärmeentwicklung anzuregen.

Modellierung

Die Basis für die ASIC-Entwicklung und den entscheidenden Anteil der Arbeiten bildeten Überlegungen, wie die biologische Umgebung in rein elektrischen Signalverläufen abgebildet und wie die Auswerteelektronik an dieses Umfeld angebunden werden kann, um die Bio-Signale zu verarbeiten. Ergebnis dieser Vorarbeit ist ein Modell oder ein sogenanntes Eingangsnetzwerk, das in Bild 2 dargestellt ist. Es unterteilt sich in die drei Bereiche Nervenzelle und Elektrolytlösung, Sensor und elektrische Zuleitungen sowie Eingangsbereich des ASICs.

Der **erste Bereich** beschreibt die Umgebung des Sensors aus Neuronen und Elektrolytlösung mittels elektrischer Bauelemente und die Interaktionen des ASICs mit dieser Umgebung mittels elektrischer Signale. Mithilfe dieses ersten Netzwerkabschnitts können verschiedene Nervenzellgrößen und Abstände zwischen Neuron und Sensor sowie unterschiedliche Umgebungsmedien modelliert werden. Diese Parameter wirken sich auf die Stärke der elektrischen Signale aus und können anwendungsbezogen eingestellt

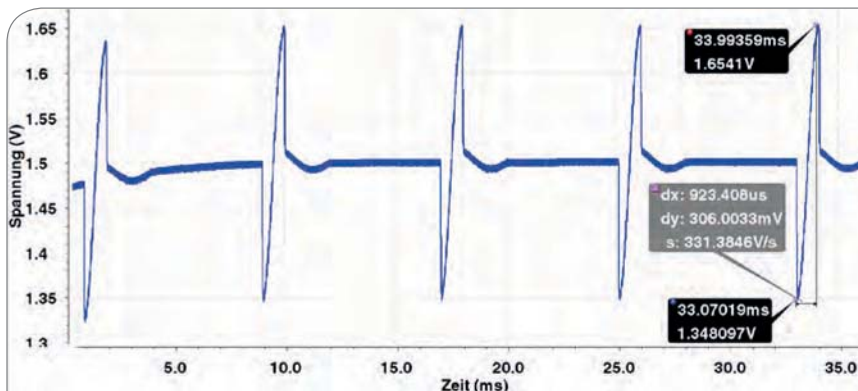


Bild 4:
Es zeigt das um den Faktor 1.000 verstärkte Aktionspotential am Chipausgang für eine Samplerate von 30 kHz. Es hebt sich mit ca. 300 mV deutlich vom Hintergrundrauschen ab. Grafik. IMMS.

werden. Die Ausmaße der Nervenzelle werden für die Modellierung in Membrankapazität C_M und Membranwiderstand R_M übersetzt. Der Abstand zwischen Nervenzelle und Sensor wird mit dem Widerstand R_V im Modell abgebildet.

Mit dem **zweiten Netzwerkausschnitt** können unterschiedliche Sensor- und Leiterbahngrößen bzw. -materialien modelliert werden, die die Qualität der Signalaufnahme beeinflussen. In diesem Bereich wurde das Systemmodell entsprechend der realen Applikation so aufgebaut, dass keinesfalls Strom vom ASIC in die Nervenzellen fließen und diese schädigen kann. Zentrales Element dieser Modellierungslösung ist daher die Sensorimpedanz Z_S . Diese wird von der Passivierungskapazität und dem Elektrodenwiderstand beeinflusst. Die Passivierung isoliert den elektronischen Bereich und sichert damit die Trennung von der biophysikalischen Umgebung. Darüber hinaus wurden weitere Netzwerkkomponenten modelliert, wie z.B. die Kapazität C_{ZL} zwischen solchen Sensorleiterbahnen, die konstruktiv bedingt nicht abgeschirmt werden können.

Der **dritte Bereich** stellt die Anbindung des ASICs an die Umgebung mit der Eingangsimpedanz Z_{IN} und die erste Verstärkerstruktur auf dem Mikrochip dar.

ASIC-Entwurf

Um die 800 Sensoren parallel und kontinuierlich auslesen zu können, wurde im Schaltungsentwurf die Signalerfassungsstruktur in Aufbau und Anzahl entsprechend entwickelt. Die Hauptkriterien für das Design des ASICs waren eine geringe Wärmeabgabe durch geringe Leistungsaufnahme und eine rauscharme Verstärkung. Die Wahl der Verstärkung musste auf die Interaktionen im Nervenzellnetzwerk und zwischen kapazitiv gekoppelter Sensorik und Gewebe ausgerichtet werden, da diese die Signalform und -größe beeinflussen.

Um die genannten Kriterien zu erfüllen, wurde als Eingangsschaltungsblock ein bereits in der Literatur

bekannter, jedoch kommerziell nicht verfügbarer kapazitiv gekoppelter rausch- und energiearmer Verstärker LNA (Low Noise Amplifier) ausgewählt. Dieser speziell für Biosignale entwickelte LNA wurde vom IMMS eigens für das System angepasst und verstärkt das Eingangssignal um den Faktor 100. Diesem LNA folgt ein Verstärker mit variablem Verstärkungsfaktor VGA (Variable Gain Amplifier), der diese Verstärkung vom Faktor 100 auf wahlweise 1.000 oder 10.000 erhöht.

Damit ist es möglich, dass am ASIC eintreffende und nahe der Rauschgrenze befindliche Signale von beispielsweise 300 μV zu einem klar verwertbaren Signal verstärkt werden können (Bild 4).

Das IMMS hat den $3.8 \times 4.2 \text{ mm}^2$ kleinen ASIC so entworfen, dass er trotz hoher Leiterbahndichte ein Übersprechen oder Signalverluste minimiert. Zudem ist der ASIC in seinen elektrischen Eigenschaften robust gegenüber mechanischem Stress, der bei der Montage oder beim Einsetzen der künftigen Implantate entstehen kann. Die Größe der Pads wurde entsprechend ausgelegt und deren Anzahl erweitert, so dass Anwender Testsignale ihrer Wahl über den ASIC in das Nervenzellmedium einspeisen und die Stimulationsfunktion nutzen können.

Ausblick

Das IMMS hat damit einen ASIC entwickelt, der über die Anwendung in 3DNeuroN hinaus für EEG-, EKG- oder andere Biosignale anpassbar ist. Zudem sind weiterführende Arbeiten in der Überlegung, die z.B. die Chip-interne Digitalisierung der Analogsignale durch einen Analog-Digital-Umsetzer, die drahtlose Datenübertragung oder die Energieversorgung über Telemetrie beinhalten.

Kontakt:

Alexander Hofmann, M.Sc.
alexander.hofmann@imms.de