

Chemie der Cyborgs – zur Verknüpfung technischer Systeme mit Lebewesen

Stefan Giselbrecht, Bastian E. Rapp und Christof M. Niemeyer*

Stichwörter:

Biokompatible Materialien ·
Flexible Elektronik · Gehirn-
Maschine-Schnittstelle ·
Implantate · Robotik



Die Bezeichnung „Cyborg“ ist ein Akronym für einen kybernetischen Organismus, der eine Chimäre aus einem lebenden Organismus und einer Maschine beschreibt. Infolge der zahlreichen Anwendungen intrakorporaler medizinischer Systeme sind Cyborgs nicht mehr nur Gegenstand der Science-Fiction, sondern technisch gesehen tatsächlich bereits ein Teil unserer Gesellschaft. In diesem Aufsatz fassen wir die Entwicklungen bei modernen Prothesen und Schnittstellen zwischen Gehirn und Maschine (brain-machine interface; BMI) zusammen und diskutieren die jüngsten Entwicklungen bei implantierbaren Systemen mit einem Fokus auf integrierter biokompatibler Elektronik und Mikrofluidik, die für die Kommunikation und Kontrolle von Organismen benutzt werden. Wir beschreiben neueste Beispiele von Tier-Cyborgs und deren Relevanz für die biomedizinische Grundlagen- und Anwendungsforschung sowie für die Bioethik in diesem neuen und aufregenden Bereich an der Schnittstelle zwischen Chemie, Biomedizin und den Ingenieurwissenschaften.

1. Einleitung

Die Bezeichnung „Cyborg“ wurde bereits 1960 als Akronym für einen kybernetischen Organismus geprägt. Es bezeichnet eine Chimäre eines lebenden Organismus und einer Maschine und wurde durch Clynes und Kline als „*The Cyborg deliberately incorporates exogenous components extending the self-regulatory control function of the organism in order to adapt it to new environments*“ („Der Cyborg verwendet fremde Körperbestandteile, die die regulatorische Selbstkontrolle über den eigenen Organismus erweitern und es ihm somit ermöglichen, sich neuen Lebensräumen anzupassen“) definiert.^[1] Cyborgs werden als eine logische Erweiterung menschlicher Körperfunktionen betrachtet, um den Erfordernissen einer extraterrestrischen Umgebung gerecht zu werden („*man's bodily functions to meet the requirements of extraterrestrial environments*“).^[1]

Cyborgs sind in der heutigen Gesellschaft vor allem aus zahlreichen Science-Fiction-Romanen bekannt, in denen sie häufig als Wesen mit übermenschlichen Fähigkeiten und Kräften dargestellt werden, die der Menschheit Schaden zufügen. Bedingt durch die Tatsache, dass heute viele Personen intrakorporale medizinische Systeme, wie z.B. Herzschrittmacher, komplexe Prothesen oder Cochlea- und Retina-implantate nutzen, kann dieser Teil der Menschheit im technischen Sinne jedoch bereits als Cyborgs betrachtet werden. In diesem Aufsatz geben wir einen Überblick über die neuesten Entwicklungen auf der Schnittstelle zwischen technischen Systemen und höheren Organismen. Im zweiten Abschnitt erfolgt ein kurzer Abriss des technischen Standes moderner Implantate, der aufzeigt, dass die notwendige Implantationstechnologie bereits seit mehr als 1000 Jahren entwickelt wird, herausragende Fortschritte aber insbesondere in den vergangenen 10 Jahren erzielt wurden. Dies hat zur Entwicklung komplexer implantierbarer Schnittstellen zwischen Gehirn und Nerven und der technischen Einheit geführt. Diese sogenannten „brain-machine interfaces“ (BMI)

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	14191
2. Von statischen Prothesen zu intelligenten Implantaten	14191
3. Die Verbindung zwischen Gehirn und Computer	14194
4. Chemie und Grenzflächen	14198
5. Schlussfolgerungen	14204

ermöglichen die Ableitung und sogar die Einkopplung elektrischer Signale aus dem Gehirn und in das Gehirn (Abschnitt 3). Trotz der fortschreitenden Entwicklung werden BMI bereits eingesetzt, beispielsweise für medizini-

nische Anwendungen, in denen gelähmte Personen Roboter durch bloßes Denken dirigieren können („action-from-thoughts“). Die bereits seit mehr als einer Dekade laufenden wissenschaftlichen Arbeiten an Tier-Cyborgs sind nicht nur Modellsysteme für solche innovativen medizinischen Anwendungen. Die sogenannten Biobots, wie z.B. große Insekten mit implantierten elektronischen und mikrofluidischen Kontrolleinheiten, zielen auch auf die Bereitstellung einer neuen Generation von Werkzeugen, wie z.B. kleiner flugfähiger Objekte für Überwachungs- und Rettungsmissionen. Darüber hinaus ermöglicht die externe Kontrolle tierischer Muskel- und Nervengewebe mittels tragbarer Geräte, grundlegende Zusammenhänge in den Neurowissenschaften zu verstehen. In Abschnitt 4 werden Schlüsselaspekte der aktuellen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten der Cyborg-Technologie für medizinische und andere Anwendungen behandelt. Diese umfassen z.B. die Entwicklung biokompatibler, flexibler Elektronik und chimärer Gerät-Gewebe-Grenzflächen sowie Konzepte zur Nutzung körpereigener Energie des Wirtorganismus, um Implantate zu betreiben.

[*] Dr. S. Giselbrecht, Prof. Dr. C. M. Niemeyer
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Institut für Biologische Grenzflächen (IBG-1)
Hermann-von-Helmholtz-Platz, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen
(Deutschland)
E-Mail: niemeyer@kit.edu
Dr. B. E. Rapp
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Institut für Mikrostrukturtechnologie (IMT)
Hermann-von-Helmholtz-Platz, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen
(Deutschland)

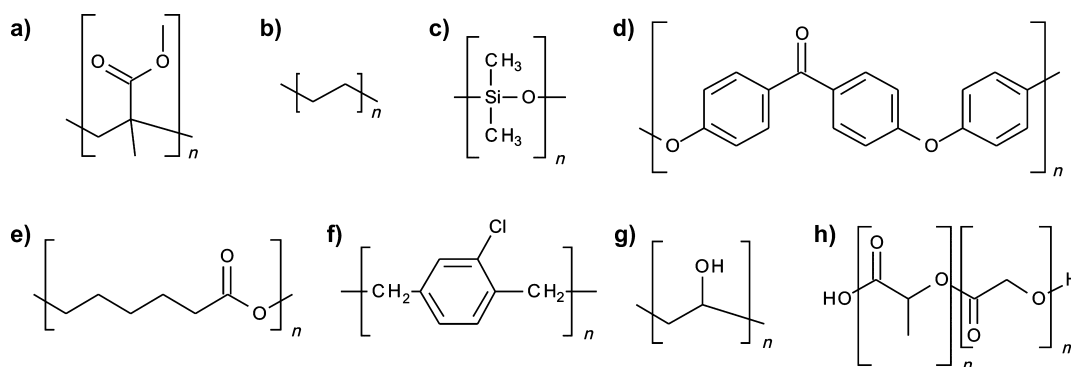


Abbildung 1. Chemische Strukturformeln typischer Materialien, die für Implantate genutzt werden: a) Polymethylmethacrylat, b) Polyethylen, c) Polysiloxan (hier: Polydimethylsiloxan), d) Polyetheretherketon, e) Polycaprolacton, f) Parylen (hier Parylen C), g) Polyvinylalkohol, h) Poly(lactid-co-glycolid).

2. Von statischen Prothesen zu intelligenten Implantaten

In den letzten Jahren wurde die ursprüngliche Idee des kybernetischen Organismus vorwiegend durch die aktuellen Erfordernisse im Bereich der Biomedizin und durch die enormen Fortschritte in der Mikro- und Nanotechnologie vorangetrieben. Tatsächlich werden Vollimplantate und teilweise implantierte technische Hilfsmittel bereits seit sehr langer Zeit genutzt, um Defekte und Beeinträchtigungen zu kompensieren, die durch traumatische Ereignisse oder Krankheiten entstanden sind. Die Römer benutzten bereits im ersten oder zweiten Jahrhundert n. Chr. künstlichen Zahnersatz aus geschmiedetem Eisen als Zahnimplantate. Diese wurden sehr wahrscheinlich durch Heißeisenschmieden und Falten hergestellt, um verlorene Zähne zu ersetzen.^[2] Obwohl metallische Werkstoffe bei weitem keine idealen Materialien für Zahnimplantate sind, waren diese Prothesen aufgrund ihrer Knochenintegration und ihrer korrekten anatomischen Position sehr wahrscheinlich dennoch funktionell.

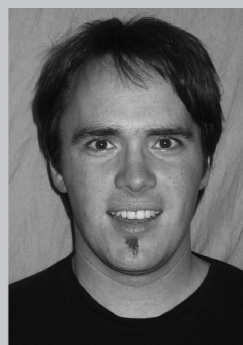
Die Geschichte der modernen mechanischen Prothetik und Gelenkplastik begann vor mehr als einem Jahrhundert mit der Entwicklung von Methoden zur Behandlung von Gelenkerkrankungen durch Verwendung von tierischen Geweben und Materialien oder durch technische Hilfsmittel. Diese Ansätze ermöglichten schließlich den Ersatz eines Hüftgelenks im Jahr 1938.^[3] Aufgrund des nicht-physiologi-

schen Designs, dem Mangel an geeigneten Materialien mit ausreichender mechanischer Festigkeit, Beständigkeit und Oberflächeneigenschaften, die eine geringe Reibung und gleichzeitig gute Gewebeintegration ermöglichten, waren diese frühen Versuche jedoch durch eine geringe Erfolgsrate gekennzeichnet. So wurden anfänglich für Hüft-, Knie- und Schulterprothesen und für die Fixierung von Frakturen metallische Platten, Schrauben oder Marknägel genutzt. Während Edelmetalle, wie z. B. Gold, Silber und Platin, aufgrund ihrer hohen Korrosionsbeständigkeit gute Biokompatibilität aufweisen und nur geringe Reizungen und Körperreaktionen hervorrufen, ist ihre Anwendung im medizinischen Bereich in Folge ihrer geringen mechanischen Festigkeit begrenzt. Metalle mit einer höheren Festigkeit, wie z. B. Eisen, Messing oder Kupfer, können aufgrund ihrer geringen Biokompatibilität nicht verwendet werden. Seit dem frühen 20. Jahrhundert werden daher als Alternativen neue Legierungen eingesetzt, wie z. B. Chrom-Nickel-Stähle und Titanlegierungen, die verbesserte mechanische Eigenschaften und eine bessere Biokompatibilität aufweisen und heute weitverbreitet für medizinische Implantate sind.^[4]

Später fanden synthetische Polymere ihren Weg in die klinischen Anwendungen. Typische Vertreter moderner Kunststoffe sind Polymethylmethacrylat (PMMA) (Abbildung 1a) als Knochenzement oder für Intraokularlinsen, Polyethylen für die Nachbildung von Gelenkpfannen mit geringen Reibwerten (Abbildung 1b), Polysiloxane (Abbil-



Stefan Giselbrecht studierte Biologie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und der Universität Saarbrücken. Er promovierte am Institut für Mikrostrukturtechnik an der TH Karlsruhe bei Professor Saile. Anschließend war er wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Biologische Grenzflächen 1, wo er 2007 die Leitung der Arbeitsgruppe „Biomimetische Mikrostrukturen“ übernahm. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung neuer, vorzugsweise Folien-basierter Technologien für die Herstellung funktionalisierter Mikro- und Nanostrukturen für biomedizinische und biotechnologische Anwendungen.



Bastian E. Rapp studierte Maschinenbau an der Universität Karlsruhe und promovierte dort 2008 über die Entwicklung eines Biosensorsystems für die biomedizinische Diagnostik. Er leitet derzeit eine Nachwuchsgruppe am Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT) des KIT. Seine Forschung umfasst die Entwicklung von mikrofluidischen Analysesystemen und Fertigungssystemen für biomedizinische Anwendungen und die Biotechnologie. Für seine Arbeiten wurde er mit dem Edison Award der General Electric Foundation, dem REHAU-Preis und dem Südwestmetallförderpreis ausgezeichnet.

dung 1 c) für Brustimplantate oder Polyetheretherketone für Osteosyntheseplatten (Abbildung 1 d). Darüber hinaus sind keramische und Kompositwerkstoffe von besonderer Bedeutung für medizinische Anwendungen. Typische Vertreter sind Aluminium- oder Zirkoniumoxide, Calciumphosphate und Glaskeramiken, sowie Kohlenstoff- und faserverstärkte Komposite, die hauptsächlich für Prothesen eingesetzt werden.

In den letzten Jahrzehnten wurden große Fortschritte in der Entwicklung sogenannter „intelligenter Materialien“ mit responsiven Eigenschaften,^[5] dem computergestützten Design und der Fertigung von Implantaten auf der Grundlage von MRT-Datensätzen (Abbildung 2),^[6] wie z. B. mittels 3D-Drucken, und im Besonderen bei der Entwicklung von ausgereiften Oberflächenmodifikationen von komplex geformten Freiformflächen erzielt, die eine verbesserte Gewebeerintegration gewährleisten.^[7]

Eine erfolgreiche Gewebeerintegration und die Vermeidung von Entzündungs- und unerwünschten Fremdkörperreaktionen ist eng mit der Oberflächenchemie von Implantaten verknüpft. Neue Methoden wurden entwickelt, die die Erzeugung von strukturierten Oberflächenbeschichtungen mit nichtfaulenden oder sogar bioaktiven Eigenschaften ermöglichen.^[8] Dünnschicht- und Dickfilmbeschichtungen, wie z. B. chemische oder physikalische Gasphasenabscheidung oder Plasma-Sprays, werden ebenfalls genutzt, um funktionelle Beschichtungen zur verbesserten Gewebeerintegration zu erzeugen. Beispiele hierfür sind Beschichtungen aus Parylen (Abbildung 1 f), hergestellt mittels Pyrolyse von [2,2]Paracyclophanen, oder keramischen Calciumcarbonat(Hydroxyapatit)-Materialien.^[4] Aufgrund ihrer hohen chemischen Verträglichkeit, mechanischen Festigkeit und hohen Gewebeerträglichkeit werden Parylene mittlerweile als ISO-10993-kompatible Beschichtungen für Implantate, Elektroden und Sonden in lebendem Gewebe besonders häufig eingesetzt.

Zhang et al. haben vor kurzem eine Implantat-Beschichtung vorgestellt, die aus sehr gering faulenden Biomaterialien besteht und die unspezifische Proteinadsorption unterdrückt,^[9] die vermutlich eng mit der Lebensdauer von Implantaten korreliert. Sie verwendeten hierzu zwitterionische Hydrogele, die aus Carboxybetain-funktionalisierten Monomeren und Vernetzern hergestellt wurden. Die subkutane Implantation dieser Materialien in Mäuse zeigte, dass die

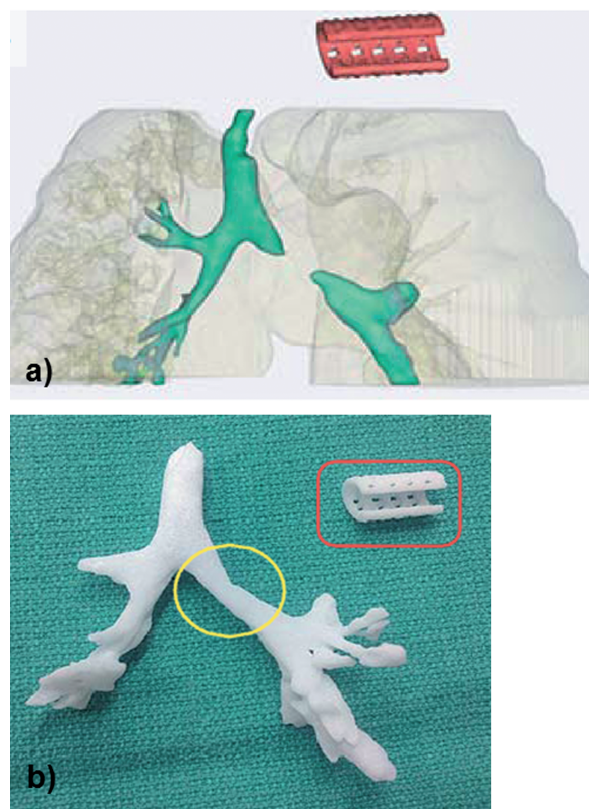


Abbildung 2. Bioabbaubare Schiene für die Luftröhre aus Polycaprolacton (Abbildung 1 e), die mittels Rapid Prototyping hergestellt wurde. Abbildung (a) zeigt ein berechnetes, Tomographie-basiertes Design der Schiene (rot). Die gedruckte Schiene (b, roter Rahmen) wurde bei einem wenige Wochen alten Patienten mit Bronchomalazie implantiert, um ein Kollabieren des Segments des linken bronchialen Hauptstammes zu verhindern.^[6b]

Hydrogelbeschichtungen die Bildung einer dichten kollagenösen Kapsel für mindestens 3 Monate vermeiden konnte.^[9]

Eine bemerkenswert rasante Entwicklung hat im Bereich der elektronischen Implantate stattgefunden, die vor allem auf dem enormen Fortschritt in der Mikroelektronik und der Halbleitertechnologie beruht. Seit Luigi Galvani im späten 18. Jahrhundert gezeigt hat, dass die Signalleitung in Nerven und die Muskelkontraktionen auf elektrischen Signalen beruht,^[10] wurden zahlreiche Ansätze entwickelt, um die Kommunikation von technischen und biologischen Systemen auf der Ebene elektrischer Signale zu etablieren und nutzbar zu machen.

Das Ziel dieser Strategie ist es, entweder Funktionen des menschlichen Körpers zu kontrollieren, wiederherzustellen oder zu verbessern, sowie Prothesen und externe Roboter durch von Muskeln oder Nerven abgeleitete Signale zu kontrollieren.^[11] Das bekannteste und am weitesten verbreitete Beispiel im medizinischen Bereich ist der tragbare und voll-implantierbare Herzschrittmacher, der zum ersten Mal erfolgreich von Senning 1958 implantiert wurde.^[12] Eine weitere etablierte Anwendung sind Retinaimplantate, die eine zunehmend wichtige Rolle in der Medizin spielen, insbesondere da das erste Retinaimplantat zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Retinitis pigmentosa durch die FDA zu



Christof M. Niemeyer studierte Chemie an der Universität Marburg und promovierte am MPI für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr bei Manfred T. Reetz. Nach einem Postdoktorat am Center for Advanced Biotechnology in Boston (USA) bei Charles R. Cantor habilitierte er sich 2000 an der Universität Bremen und hatte von 2002–2012 den Lehrstuhl für Biologische und Chemische Mikrostrukturtechnik an der TU Dortmund inne. Seit dem Wechsel an das Karlsruher Institut für Technologie ist er Professor für Chemische Biologie und Direktor am Institut für Biologische Grenzflächen. Seine Forschungsinteressen gelten der Chemie und den Anwendungen von Biokonjugaten.

Beginn des Jahres 2013 zugelassen wurde. Weitere Hilfsgeräte für medizinische Anwendungen sind Cochlea-Implantate für schwerhörige Personen, Implantate für die Hirn-Tiefenstimulation zur Schmerzbehandlung von medikamentenresistenten Patienten oder zur Behandlung von Parkinson.^[13] Diese und weitere Beispiele werden im Abschnitt 3.1 eingehend beschrieben.

Bioelektronische Geräte verschmelzen heutzutage mit dem Bereich der Robotik, insbesondere um hochentwickelte Neuroprothesen zu entwickeln.^[14] Hierzu werden derzeit Gehirn-Maschine-Schnittstellen (BMI) entwickelt, mit denen bereits eine deutlich Linderung von Symptomen medizinischer Erkrankungen erreicht werden konnte. Wie in Abschnitt 3 ausgeführt, profitieren diese Entwicklungen hochgradig von den großen und zunehmend detailreichen dreidimensionalen Datensätzen, die durch hochentwickelte Brain-Mapping-Methoden erhalten werden.^[15] Bemerkenswerterweise beeinflusst der Fortschritt im Bereich der BMI-Forschung auch stark die Entwicklung tierischer Cyborgs, sogenannter Biobots. Hier wurden in den letzten Jahrzehnten umfangreiche Anstrengungen unternommen, um elektronische Systeme in Insekten und Mollusken zu integrieren, um eine Fernsteuerung lebender Organismen zu erreichen (siehe Abschnitt 3.4).^[17] Diese Ansätze wurden mit niederen Organismen erprobt, jedoch erscheinen sie zunehmend auch für Anwendungen in höheren Organismen – sogar im Menschen – geeignet. Hierbei spielen diverse Aspekte eine sehr wichtige Rolle, insbesondere die Entwicklung von großvolumiger Datenübertragung, eine enge funktionale Schnittstelle zu weichen, dreidimensionalen Geweben, Größe und Integrationsdichte bis auf die zelluläre Größenskala sowie Energieverbrauch und -versorgung der Implantate.^[18] Diese Aspekte werden ausführlich in Abschnitt 4 beschrieben. Es soll jedoch bereits an dieser Stelle erwähnt werden, dass Schlüsselkonzepte, wie z. B. die Nutzung von Energie des Wirtorganismus mithilfe von Biobrennstoffzellen (siehe Abschnitt 4.4) oder die Verwendung mikrofluidischer Implantate für die kontrollierte Medikamentenfreisetzung, seit langem bekannt sind. So wurde In-vivo-Dosierung von Insulin mithilfe implantierter Mikrofluidikpumpen bereits in der Vergangenheit diskutiert.^[19] Dieses Konzept ermöglicht heute neue Möglichkeiten für die Fernsteuerung des Verhaltens von Organismen mittels chemischer Signale (siehe Abschnitt 4.3). Letztgenannter Ansatz kann vermutlich durch gezieltes Lernen von der Natur sogar weiterentwickelt werden, da beispielsweise bestimmte Parasiten in der Lage sind, das komplexe Verhalten ihres Wirts durch Sekretion von Neuromodulatoren zu verändern.^[20]

3. Die Verbindung zwischen Gehirn und Computer

Wie oben skizziert, wurden in den letzten Jahren signifikante Entwicklungssprünge in der Implantattechnologie erreicht, die vor allem mit dem Aufkommen neuer Herstellungs- und Funktionalisierungsmethoden verknüpft sind. Die Verbindung und funktionelle Interaktion zwischen lebendem Gewebe und technischen Systemen hat heutzutage einen erstaunlichen Grad an Komplexität erreicht. Moderne techni-

sche Systeme sind in der Lage, lebende Organismen durch den Ersatz zentraler Körperfunktionen am Leben zu erhalten, wie dies z. B. bei den häufig implantierten Herzschrittmachern der Fall ist. Sie helfen, verminderte sensorische Fähigkeiten zu kompensieren, beispielsweise mittels Cochlea-Implantaten, und sie ergänzen nicht-funktionelle Körperstrukturen, wie z. B. Arme oder Beine, die teilweise oder komplett durch technische Prothesen ersetzt werden können. Wenn ein technisches System eine komplexe Körperfunktion ersetzen soll, wie z. B. das Greifen, ist es essentiell, dass das System eng mit dem lebenden Organismus verbunden ist. Idealerweise sollte das System selbst in der Lage sein, entsprechende Signale für die Bewegung und Kontrolle direkt vom Zentralnervensystem, und hier insbesondere dem Gehirn selbst, zu empfangen und weiterzuleiten. Solche „Hardware/Wetware-Schnittstellen“ werden typischerweise als Gehirn-Maschine-Schnittstellen bezeichnet. Sie stellen die Schnittstelle dar, von der technische Systeme Kontrollbefehle erhalten und an die sie möglicherweise Rückmeldungen oder Stimulationen zurückliefern.

3.1. Was sind Gehirn-Maschine-Schnittstellen?

Im technischen Sinn wird die Bezeichnung Gehirn-Maschine-Schnittstelle (BMI) für den Zugang und die Kontaktierung des Gehirns, d. h. die Nervenzellen eines lebenden Organismus verwendet. Im Vergleich zu Ansätzen des computerunterstützten Sehens, die auf der Erkennung von Gesten beruhen,^[21] sind BMIs für eine direkte physikalische Kontaktierung und damit für eine direkte Ableitung von elektrischen Potentialen vom lebenden Gehirn ausgelegt (Abbildung 3). Die Tatsache, dass der menschliche Körper elektrische Potentiale, sogenannte Aktionspotentiale, für die Signalweiterleitung und Muskelaktivierung verwendet, ist seit dem 18. Jahrhundert bekannt. Die Aufnahme solcher Aktionspotentiale ist aus technischer Sicht unkompliziert, da diese Signale in einfache elektrische Schaltungen eingespeist und verstärkt werden können. Dies kann nicht-invasiv mit geringer räumlicher Auflösung erfolgen, wie es im Fall der Elektroenzephalographie (EEG) durchgeführt wird. Interessanterweise ist eine kostengünstige Ausrüstung für das Ableiten von Aktionspotentialen von Nerven und deren Verstärkung zu Audiosignalen heutzutage bereits für Laien zugänglich, beispielsweise durch die SpikerBox, die kommerziell von der Firma Backyard Brains vertrieben wird.

Es gibt zwei Arten von BMIs: invasive und nicht-invasive. Invasive BMIs nutzen Elektroden, die zeitweise oder permanent in das Gehirn implantiert sind, während nicht-invasive BMIs mit Elektroden arbeiten, die dicht auf den Schädel angebracht werden, wie z. B. im Falle des EEG. Implantierte Elektroden werden üblicherweise subdural oberhalb des relevanten Kortexareals des Gehirns platziert. Diese Methode wird dann als Elektrokortikographie (ECoG) bezeichnet. Implantierte Elektroden erlauben üblicherweise die Signalerfassung mit höheren Datenraten und deutlich höheren Signal-Rausch-Verhältnissen im Vergleich zu nicht-invasiven Elektroden. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass jede zusätzliche Gewebe- und Knochenschicht wie ein Tiefpassfilter

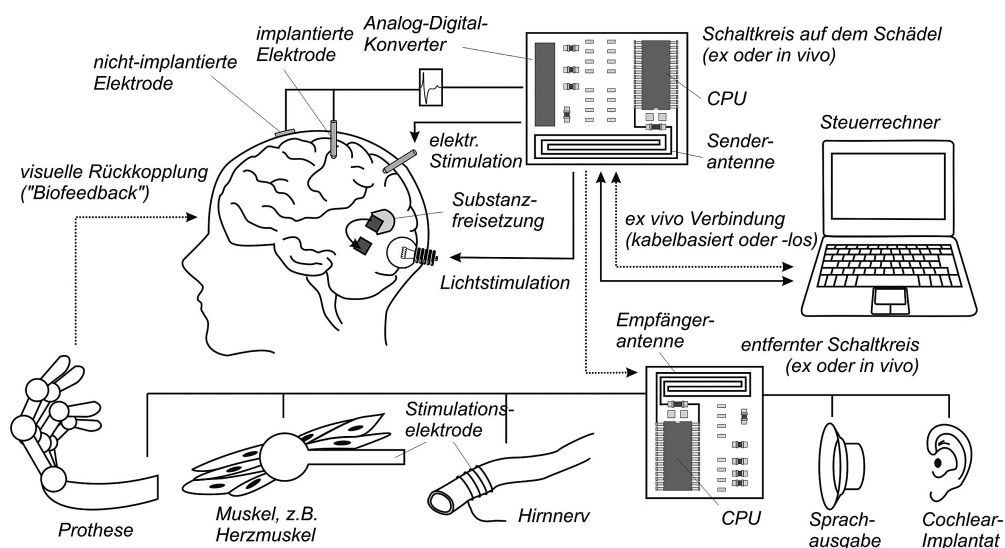


Abbildung 3. Prinzipieller Aufbau einer Gehirn-Maschine-Schnittstelle (BMI). Elektroden (implantiert oder nicht-implantiert) werden kontinuierlich von einer auf dem Schädel platzierten extrakorporalen Elektronik ausgelesen, die neben der Analog-Digital-Wandlung auch algorithmische Komplexitätsreduktion und somit die Ableitung von Bewegungs- und Kontrollsignalen ermöglicht. Diese Befehle werden entweder an einen extrakorporalen Schaltkreis weitergeleitet, der sich nicht am Schädel befindet, und der beispielsweise eine Prothese, einen Lautsprecher (Sprachanwendung) direkt steuert oder die Signale an Elektroden weiterleitet, die an Muskeln oder Nerven liegen (z. B. Kranialnerven wie dem Vagus-Nerv). Dieser extrakorporale Schaltkreis kann auch direkt mit einem entfernten Computer kommunizieren. Mittels Fernsteuerung dieses Schaltkreises können Signale, in erster Linie elektrische Signale, in das Gehirn eingespeist werden. Bemerkenswert ist, dass neueste Entwicklungen auch die kontrollierte Freisetzung von Substanzen mittels Mikrofluidik oder Licht nutzen. Der extrakorporale Schaltkreis kann auch autonom agieren, wie es beispielsweise bei Cochlea-Implantaten, die von einem ebenfalls extrakorporal angeordneten Mikrophon am Kopf gesteuert werden, oder bei Schrittmachern der Fall ist, die durch die integrierte CPU getaktet werden. Kabelbasierte Signalübertragung ist in der Abbildung mit durchgezogenen Linien dargestellt, kabellose Signalübertragung durch gestrichelte Linien.

mit hoher Dämpfung wirkt. Nicht-invasive BMIs sind typischerweise auf Datenraten von 20–30 bits pro Minute begrenzt, während invasive BMIs diese Werte um mindestens eine Größenordnung übertreffen.^[22] Dennoch wurden zahlreiche kommerziell erfolgreiche Anwendungen auf der Grundlage nicht-invasiver BMIs etabliert. Die wichtigste Anwendung ist die Aufnahme von EEGs. Diese Technik wurde zum ersten Mal von Berger bereits im Jahr 1925 gezeigt^[23] und stellt eine Routinemethode in der medizinischen Diagnostik dar. Ein weiteres wichtiges Beispiel für nicht-invasive BMIs wurde 1999 von Birbaumer et al.^[24] als „thought translation device“ (etwa: Gedankenübersetzungssystem) vorgestellt, um die verbale Kommunikation von gelähmten Patienten zu unterstützen.

Invasive BMIs wurden in den späten 1960er Jahren von Fetz bei seinen wegweisenden Arbeiten mit Affen eingeführt.^[25] Die Implantierung von Elektroden direkt in das Gehirn eines lebenden Organismus birgt die gleichen Risiken wie eine Operation am offenen Gehirn. Zusätzlich wirft dieses Verfahren deutliche ethische Bedenken auf, bedingt durch die Tatsache, dass solche BMIs nicht ausschließlich als klassische Vorrichtung zur Ableitung elektrischer Potentiale aus dem Gehirn betrieben werden können. Sondern sie können auch genutzt werden, um Signale in das Gehirn einzukoppeln. Diese Technik wird dann typischerweise als Hirn-Tiefenstimulation (deep brain stimulation, DBS) bezeichnet.

Obwohl es sich hierbei um eine ethisch umstrittene Methode handelt, wird die Tiefenstimulation bereits für die Behandlung einer großen Anzahl medizinischer Indikationen angewendet, wie z. B. chronischer Schmerz, Tremor, Parkinson^[26] sowie für eine ganze Reihe neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, z. B. Epilepsie, Angstzustände und sogar chronische Depressionen, die durch die Stimulation des Nervus vagus behandelt werden können. Interessanterweise datieren die ersten medizinischen Berichte über DBS beim Menschen auf das Jahr 1974 zurück,^[27] nur 5 Jahre nachdem die ersten Elektroden erfolgreich in das Gehirn eines Affen implantiert wurden. Typische Beispiele von BMIs, die für die Stimulation nicht-kranialer Nerven genutzt werden, sind Herzschrittmacher. Diese repräsentieren eines der ältesten autonomen Implantate im Menschen, da der erste Schrittmacher bereits 1958 erfolgreich im Menschen implantiert wurde.^[12b]

In der Medizintechnik sind BMIs in den letzten zwei Jahrzehnten zu einem wertvollen Werkzeug für die Ableitung von Bewegungs- und Kontrollsignalen aus dem menschlichen Gehirn gereift. Sie können für die Aktuierung von Prothesen und Implantaten genutzt werden. Als solches stellen sie eine Schlüsselfunktion für die Wiederherstellung verlorener Körperfunktionen dar, wie z. B. für Patienten mit Lähmungen und Amputationen.

Darüber hinaus gewähren BMIs Einblicke in die Funktionsweise des Gehirns und die zugrundeliegende funktionale Verschaltung und sind daher wichtige Werkzeuge für die modernen Neurowissenschaften. Im Verlauf der Entwicklung wurden BMIs mit zunehmend komplexen Schaltungen und Prozessorkapazitäten ausgerüstet, die durch die Fortschritte in den Bereichen der Miniaturisierung von Geräten und Elektronik ermöglicht wurden. Einige der höchstentwickelten BMIs sind nahezu autonome Systeme mit integrierten Mikroprozessoren, Antennen und Schnittstellen für die Fernsteuerung. Die Entwicklung eines geeigneten BMI für spezifische Anwendungen ist üblicherweise ein hochgradig transdisziplinäres Unterfangen, das Mikroelektronik, Neurowissenschaften, Robotik sowie Biomedizintechnik und Informatik einschließt.

3.2. Signalerfassung: die Schnittstelle zum Gehirn

Die Hauptaufgabe von BMIs ist der Zugang und die Übersetzung der neuronalen Signale in ein technisch verarbeitbares Format. Neuronale Signale sind analoge Signale, die mit einer ausreichend hohen Abtastrate aufgenommen, gefiltert und in digitale Signale umgewandelt werden müssen (Analog-Digital-Wandlung). Abhängig von der Komplexität der BMIs können die Systeme diese Vorgänge entweder autonom durchführen oder an einen entfernten Computer delegieren. Üblicherweise erfolgt letztere Variante mit einer Kabelverbindung zwischen Computer und BMI, um die komplexen analogen Signale mit möglichst minimalen Qualitätsverlusten zu übertragen. Wird die Schaltung für eine autonome Analog-Digital-Wandlung nah an den Elektroden platziert, d.h., die BMI befindet sich entweder intra- oder extrakorporal am Schädel, so können höhere Signal-Rausch-Verhältnisse erzielt werden, und daher müssen geringere Datenmengen übertragen werden. Elektronische Systemen, die direkt auf dem Schädel platziert werden, sind häufig so ausgelegt, dass sie drahtlose Kommunikation mit einem entfernten Computer oder anderem elektronischen Gerät ermöglichen, wie z.B. einem Aktor einer Prothese.

Die Signale können entweder über implantierte Elektroden oder mittels Elektroden erfasst werden, die sich auf dem Schädel in der Nähe der entsprechenden Kortexregion des Gehirns befinden. Im Allgemeinen liefern einzelne Elektroden Signale mit unzureichender Aussagekraft. Dies kommt daher, dass an komplexen Bewegungsmustern Aktionspotentiale mehrerer hundert bis tausende von Zellen beteiligt sind. Daher erlaubt nur die kombinierte Datenanalyse von größeren Gruppen von Zellen aus unterschiedlichen Bereichen des Gehirns die Ableitung stabiler Kontrollsignale. Es ist außerdem sehr wichtig, dass diese Elektroden über eine lange Zeit genutzt werden können, ohne dass eine deutliche Änderung ihrer Oberflächenimpedanz und Biokompatibilität stattfindet. Dies betrifft insbesondere implantierte Elektroden. Da bisher eher klassische Systeme den Maßstab für Laborversuche bilden, die z.B. auf hochdichten Arrays von Siliciumnadeln beruhen,^[28] diese aber immer nur begrenzt als Langzeitimplantate verwendet werden können, sind hier weitere Entwicklungen im Bereich der Materialwissenschaften erforderlich. Die von solchen Elektroden-Arrays erfassten Signale sind komplex, sodass Methoden zur Reduktion der Komplexität, wie künstliche neuronale Netzwerke, Support-Vector-Machines oder Hidden-Markov-Modelle, genutzt werden müssen, um Signale zu erzeugen, die für die Kontrolle von Aktoren geeignet sind. Einige moderne BMIs unterstützen, wenn auch in reduziertem Maße, bereits solche Funktionen, die es diesen Systemen ermöglichen, eigenständig zu arbeiten, wodurch sie nur zwischenzeitlich externe Steuerbefehle benötigen.

Abhängig von der Anwendung können BMIs auch mit intakten, immer noch aktiv mit dem zentralen Nervensystem verbundenen, und zugänglichen Nerven- oder Muskelzellen arbeiten. Dies trifft häufig für teilweise gelähmte Patienten oder Patienten mit Amputationen zu. Die Ableitung elektrischer Signale von diesen Quellen kann oft ausreichen, um

Körperbewegungen und Kontrollsignale von ausreichender Qualität zu erhalten.

3.3. Bewegung durch Gedanken: Was tun mit Kontrollsignalen?

Die primäre Anwendung von BMIs ist die Ableitung von Bewegungs- und Kontrollsignalen, die es erlauben, die neuronale Aktivität einer bestimmten Kortexregion des Gehirns mit „Kontrollbefehlen“ für einen bestimmten Körperteil zu verknüpfen. In den meisten höheren Organismen ist das Gehirn ein hochentwickeltes und sehr komplexes Organ, das fähig ist, in umfangreicher Weise Funktionen neu zu verknüpfen. Experimente mit Primaten zeigten z.B., dass ein Tier lernen kann, einen Roboterarm ausschließlich durch seine Gedanken zu kontrollieren.^[29] So zeigten Velliste et al.,^[29b] dass Tiere sogar befähigt sind, sich in solchen Experimenten selbst zu füttern, wenn die Extremitäten des Tieres mechanisch fixiert wurden. Diese Versuche zeigen nicht nur eindrucksvoll, dass Bewegungs- und Kontrollsignale in ausreichender Qualität von Rohdaten neuronaler Aktivität abgeleitet werden können, sondern auch, dass die Tiere sich ihrer Fähigkeit bewusst werden, den Roboterarm durch bloße Gedanken zu steuern. In dieser Art von Experimenten wird zunächst ein Tier trainiert, den Roboterarm zu bewegen. Während dieser Zeit wird die Gehirnaktivität des Tieres aufgenommen. In der zweiten Stufe des Experiments wird der Arm des Tieres fixiert, und der Roboterarm wird ausschließlich durch die Aktionspotentiale kontrolliert, die vom Gehirn des Tieres abgeleitet werden. Diese bahnbrechenden Experimente wurden 1999 von Chapin et al. an Nagetieren durchgeführt.^[30] Dies war das erste Mal, dass gezeigt wurde, dass es möglich ist, Kontrollsignale mit ausreichender Qualität von den rohen neuronalen Aktivitätspotentialen abzuleiten. Diese Experimente zeigten darüber hinaus, dass, wenn eine visuelle Rückkopplung besteht, ein umfassendes funktionales Neuverknüpfen („remapping“) der Funktionen des Gehirns erfolgt, um eine bessere Kontrolle über den Roboter zu gewinnen. Dieser Prozess wird häufig als Hirn-Plastizität bezeichnet und ist eines von vielen Beispielen der funktionellen Adaptierbarkeit des Gehirns. Falls die Ableitung der Kontrollsignale durch das BMI unvollkommen ist, führen die neuronalen Signale des Gehirns zu einer fehlerhaften Bedienung des technischen Systems. Visuelle Rückkopplung ermöglicht es dem Gehirn, sich an die fehlerhafte technische Schnittstelle anzupassen, um „bessere“ Kontrollsignale zu erzeugen und damit eine bessere Kontrolle über das technische System zu erlangen. Folglich ermöglicht die Hirn-Plastizität eine Korrektur der technischen Limitierungen des BMI.

Die Experimente mit Tiermodellen ermöglichen ein besseres Verständnis der Materie und die Verbesserung der entwickelten Systeme. Wenngleich die Anwendung solcher komplexer BMIs bei Menschen deutlich anspruchsvoller ist, haben zahlreiche Beispiele mittlerweile eine erfolgreiche Implantation von Prothesen mit BMIs in Nervensystem und Muskeln gezeigt, beispielsweise in Form von Sprachhilfen^[24] und Handprothesen^[31] für gelähmte Patienten. In den letzten Jahren hat die Forschung über eine direkte Verbindung von

ferngesteuerten robotischen Instrumenten mit dem menschlichen Gehirn zu erstaunlichen Fortschritten geführt. Hochberg et al. konnten zeigen, dass bei Tetraplegikern (die schwerste Form von Lähmung, bei der Patienten die Fähigkeit verlieren, alle Extremitäten zu kontrollieren) die Wiederherstellung der Fähigkeit, Objekte zu greifen, unter Verwendung eines robotischen Systems erreicht werden kann, das direkt mit dem Gehirn des Patienten mittels eines implantierten BMI verbunden ist (Abbildung 4).^[32] Sie implan-

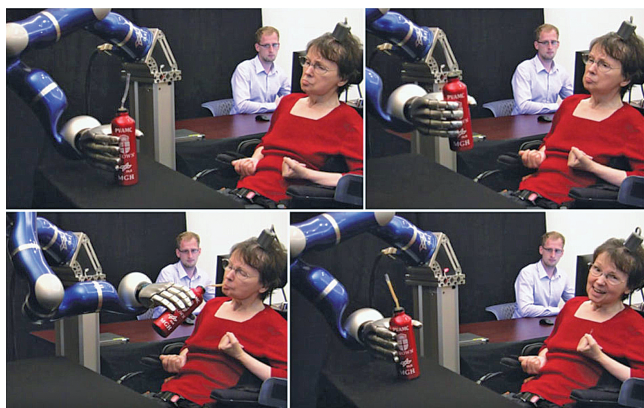


Abbildung 4. Demonstration der Gedankenkontrolle eines robotischen Systems. Einer Tetraplegikerin, die nicht in der Lage ist, ihre Arme zu benutzen, wurde eine Multikanal-Elektrode direkt in den Motorcortex implantiert. Ein Steuerrechner verarbeitet kontinuierlich die neuronalen Rohdaten, um daraus Bewegungsbefehle für den Roboterarm zu extrahieren. Dieses System erlaubt es ihr, sich selbst eine Kanne Kaffee zu servieren. Bilder entnommen aus Lit. [32].

tierten ein aus Silicium hergestelltes und mit Parylen-C (Abbildung 1 f) beschichtetes 96-Kanal-Elektrodenarray direkt in den Motorcortex eines Patienten. Die Auswahl einer Untermenge der 96 Kanäle, die das beste Signal-Rausch-Verhältnis zeigte, ermöglichte die Extraktion von Gehirnaktivitäten und die Ableitung von Bewegungs- und Kontrollsignalen mithilfe eines über ein Kabel verbundenen Computers für die Datenanalyse. Die Bewegungs- und Kontrollsignale wurden für einen robotischen Arm aufbereitet, der für das Greifen und Bewegen von Objekten entwickelt wurde. Diese Konfiguration ermöglichte es Tetraplegikern, einen Roboterarm allein mithilfe ihrer Gedanken zu kontrollieren, um nach einem Becher Kaffee zu greifen und sich selbst zu bedienen. Um solche Systeme für Anwendungen außerhalb des Labors geeignet zu machen, müssen die weitere Miniaturisierung der Elektroden, die integrierte Signalverarbeitung mittels einer direkt am Schädel des Patienten befestigten Elektronik sowie die Fernsteuerung des Robotersystems noch implementiert werden. Jedoch zeigen die eindrucksvollen Ergebnisse der Laboraufbauten bereits deutlich, dass die Gedankensteuerung funktioniert und der Weg für den funktionellen Ersatz von Extremitäten mittels einer direkten Verbindung zum zentralen Nervensystem geebnet ist. Diese Technologie birgt daher ohne Frage ein enormes Potential, die Lebensqualität behinderter Personen signifikant zu steigern.

3.4. Die Signaleinspeisung: BMIs als Eingabegeräte

BMIs werden meistens als Datenquellen betrachtet. Das „Tor zum Gehirn“ kann aber natürlich auch genutzt werden, um Signale in das Gehirn einzuspeisen. Diese Möglichkeit ist ein ethisch hochkontroverses Thema, da diese neue Technologie komplett neue Herausforderungen an die Bioethik stellt.^[33] Man sollte sich jedoch bewusst sein, dass implantierte BMIs, die Signale in Nerven, Muskeln oder direkt in das Gehirn einspeisen, bereits im alltäglichen Gebrauch sind, beispielsweise in Herzschrittmachern oder in Hirn-Tiefenstimulationen (siehe Abschnitt 3.1). Derzeit sind diese Signale jedoch weder dazu gedacht noch dazu geeignet, einen gesamten Organismus zu kontrollieren, wie dies häufig in Science-Fiction-Erzählungen dargestellt ist. Die Gehirne der meisten lebenden Organismen sind zu komplex, um ein bestimmtes eingekoppeltes Signalmuster mit einer bestimmten Bewegung der Gliedmaßen verknüpfen zu können.

Bei niederen Organismen ist die Kontrolle ganzer Organismen deutlich einfacher zu erreichen, beispielsweise bei Insekten. Entsprechende Studien wurden bereits mit Schaben, Käfern,^[34] Motten^[16,35,36] und Heuschrecken^[37] durchgeführt (Abbildung 5). Im Allgemeinen sind die Gehirne von Insekten deutlich weniger komplex, und eine Signaleinkopplung kann mitunter direkt ein bestimmtes Bewegungsprogramm, wie Flug oder Laufen, auslösen.

So konnte unter Verwendung einer autonomen Elektronik auf dem Schädel und implantierten Elektroden gezeigt werden, dass Insekten über eine Betriebszeit von bis zu 3 h kontrolliert werden können. Diese Studien haben den Begriff Cyborgkäfer („Cyborg beetle“) geprägt. Die Motivation zur Herstellung von Insectencyborgs liegt beispielsweise in der Notwendigkeit, klassische Flugobjekte für militärische, kommerzielle und akademische Zwecke zu miniaturisieren. Hier stellen Insekten den Goldstandard in Bezug auf Aerodynamik, Tragfähigkeit, Energieeffizienz und biochemische Sensorfähigkeiten dar. Insectencyborgs können mittels frei zugänglicher Nerven kontrolliert werden, beispielsweise mittels der sensitiven Neuronen die in den Antennen von Schaben zu finden sind. Durch geeignete Mikrostimulation kann dem Tier suggeriert werden, ein bestimmter Weg sei durch ein Hindernis versperrt. Dies führt zu einer Veränderung der Bewegungsrichtung des Tieres. Bemerkenswerterweise werden Geräte für solche Experimente mit so genannten „Roboschaben“ bereits durch die Firma Backyard Brains kommerziell vertrieben.

Versuche, höhere Organismen wie z.B. Tauben und Ratten^[38] fernzusteuern, wurden ebenfalls durchgeführt, und eine Kontrolle über Distanzen von bis 300 m konnte bereits gezeigt werden.^[39] Da jedoch die Signaleinspeisung in komplexere Gehirne weniger einfach ist, werden die Tiere normalerweise durch eine „virtuelle Bestrafungs- und Belohnungs-Strategie“ über Mikrostimulation des medialen Vorderhirnbündels dirigiert. Eine räumlich begrenzte Stimulation kann den gerichteten Flug eines Tieres auslösen, sodass bis zu einem gewissen Grad Kontrolle über die Bewegungen des Tieres möglich ist. Es muss jedoch festgestellt werden, dass solche Stimulationsstrategien nicht in der Lage sind, ein dezidiertes Bewegungsprogramm zu aktivieren, wie bei Insek-

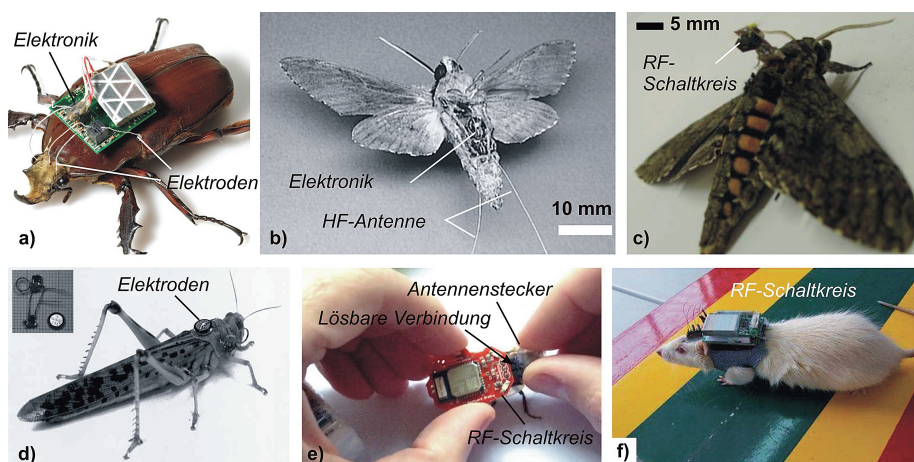


Abbildung 5. Beispiele für die Signaleinkopplung zur Kontrolle des Verhaltens von Tieren. a) Cyborgkäfer der Spezies *Mecynorhina polyphemus* oder *Mecynorhina torquat*, für die eine Flugkontrolle gezeigt wurde.^[34a] Die Signale werden von einem elektronischen Schaltkreis, der auf den Rücken des Tieres montiert wurde, eingekoppelt (nach Lit.[40]). b) Schwärmer mit einem Zweikanal-FM-Transmitter, der mit den Flugmuskeln des Tieres direkt verbunden ist und es ermöglicht, das Tier während des Fluges zu kontrollieren (nach Lit. [35]). c) Motte *Manduca sexta* mit eingebetteter Schaltung für die Fernsteuerung mittels direkter Stimulation der Flugmuskeln. In die Elektronik ist ein Mikroheizer integriert, der eine Vorwärmung des Thorax vor dem Abheben ermöglicht und es so dem Tier gestattet, schneller zu starten (nach Lit. [36]). d) Heuschrecke mit Telemetriesystem für die Aufnahme und Manipulation der Muskelaktivität während des Fluges (nach Lit. [37]). e) Die kommerziell vertriebene „Roboschabe“ der Firma Backyard Brains. Die Schaltung ist auf dem Rücken des Tieres befestigt, sie kann reversibel mit einer dauerhaft an den Antennen befestigten Klammer verbunden werden. Die Schaltung kann mit einem Smartphone für die ferngesteuerte Stimulation der Antennen des Tieres genutzt werden, um der Schabe vorzutäuschen, sie würde gegen ein Hindernis laufen (das Bild wurde freundlicherweise von Backyard Brains zur Verfügung gestellt). f) Ferngesteuerter „Ratbot“ mit einem HF-Empfänger auf dem Rücken, der es dem Anwender ermöglicht, Pulse direkt in das mediale Vorhirnbündel des Tieres einzuspeisen (nach Lit. [41]). Dieser Ansatz folgt der „virtuellen Belohnungs- und Bestrafungs-Strategie“, die im Text näher erläutert wird.

ten. Das Tier wird lediglich belohnt bzw. bestraft, wenn es eine gewisse Bewegungsrichtung einschlägt. Angedachte Anwendungen solcher Tiercyborgs umfassen die Überwachung sowie Such- und Rettungsmissionen in lebensbedrohlichen Umgebungen, z.B. bei Geiselnahmen oder Naturkatastrophen. Es ist offensichtlich, dass die Vernunftgründe und die ethischen Aspekte solcher Biobots hoch umstritten sind.

Es soll nochmals betont werden, dass die bisherige Forschung über Signaleinkopplung in das zentrale Nervensystem mittels BMIs nicht darauf abzielt, Kontrolle über die Bewegung eines Organismus zu erlangen. In der Medizin hat sich die Hirn-Tiefenstimulation als geeignete Strategie bewährt, um zahlreiche Krankheiten, einschließlich Parkinson, Epilepsie und einige psychiatrische Störungen, zu behandeln. So tauchen bei der Epilepsie Sekunden oder Minuten vor einem Anfall bestimmte kortikale Aktivitätsmuster auf. Die Erkennung solcher Muster kann von einem autonomen BMI dazu genutzt werden, ein bestimmtes Tiefenstimulationsmuster, gewöhnlich am Vagus oder Trigeminusnerv, zu induzieren, um den epileptischen Anfall zu unterbrechen. Diese Vorgehensweise reduziert nachweislich das Risiko eines Anfalls.^[42] Cochlea-Implantate sind weitere Beispiele. BMIs können Signale, die sie von einem externen Mikrophon erhalten, direkt in den Hörnerv einkoppeln. In ähnlicher Weise können Retina-Implantate Signalmuster, die sie von einem

CCD (charge-coupled device) oder einer LED (light emitting diode) erhalten, in den optischen Nerv oder sogar direkt in den visuellen Cortex des Gehirns einkoppeln. Weitere vergleichbare Beispiele für BMIs sind in der angewandten Medizin zu finden, wo bereits gezeigt wurde, dass sie die Lebensqualität von Millionen von Patienten verbessern können.

Momentan sind nur zwei physikochemische Methoden bekannt, um Signale in das Gehirn einzukoppeln, entweder durch die Anwendung elektrischer Potentiale oder durch die Freisetzung chemischer Substanzen. Wie beschrieben, wurde in der Mehrzahl der vorgestellten Arbeiten die erstere Variante genutzt, da die Sensorelektroden eines implantierten BMI auch direkt für die Signaleinspeisung genutzt werden können. Jedoch ist die Anzahl der Elektroden, die in das Gehirn implantiert werden kann, physikalisch limitiert. Aus diesem Grunde wird gegenwärtig ein hohes Maß an Forschung und Entwicklung in die technische Verbesserung dieser Systeme investiert. Diese sind im folgenden Abschnitt 4 detailliert

beschrieben. Dort wird auch ein alternativer Weg zur Signaleinkopplung vorgestellt, der auf der Freisetzung chemischer Substanzen beruht. Dieser Ansatz nutzt implantierbare mikrofuidische Bauteile zur Freisetzung neuroaktiver Substanzen und kann auch durch lichtgesteuerte Entschüttung von Wirkstoffen mithilfe implantierter LEDs verfeinert werden.

4. Chemie und Grenzflächen

Die zuvor erwähnten Quantensprünge in der Komplexität und Leistungsfähigkeit implantierbarer Geräte sind eng mit den Fortschritten in der Chemie und den Ingenieurwissenschaften verknüpft. Zwei wichtige Aspekte für die Kopplung eines technischen Systems mit einem Organismus müssen hier berücksichtigt werden: Auf der einen Seite sollte die Schnittstelle einen möglichst engen Kontakt zwischen dem biologischen und dem künstlichen System ermöglichen. Dies erfordert weiche, dehnbare und biokompatible Materialien als Träger für elektronische Schaltkreise.

Auf der anderen Seite sollte das technische System mit dem biologischen Gewebe idealerweise so verbunden sein, dass die Abmessungen der Kontaktstellen mit den Längenskalen der funktionellen Einheiten des biologischen Systems übereinstimmen. Solche funktionellen Einheiten der

Organe, Gewebe und Zelle erstrecken sich von Zentimetern (Nerven in Muskelgewebe) bis hinunter in den Bereich von mehreren zehn Nanometern (Ionenkanäle einzelner Nervenzellen oder Synapsen zwischen Neuronen). Da die Qualität der Organismus-Computer-Kommunikation mit zunehmender Anzahl der Interaktionspunkte steigt, verlangt dies eine hochentwickelte Technologie für die Fertigung von Systemen mit Arrays von mikro- und nanoskaligen Elektroden. Die im Bereich der Materialwissenschaften erzielten Fortschritte der jüngsten Zeit weisen darauf hin, dass beide Anforderungen erfüllt werden können und dabei immer ausgefeiltere Systeme entwickelt werden.

4.1. Flexible Elektronik

Wie oben skizziert, erfordert die Ableitung elektrischer Signale ausreichender Qualität von Organen, Nerven und Gehirn einen möglichst engen Kontakt zwischen dem biologischen Gewebe und den Messelektroden. Um höherfrequente Signale zu erhalten (> 30 Hz), ist daher die Implantation der Elektrodenarrays für ECoG auf der Innenseite des Schädeldachs und unterhalb der Duralmembran vorteilhaft. Um den Anforderungen des häufig unregelmäßig geformten, weichen, deformierbaren Gewebes gerecht zu werden, werden derzeit Elektrodenarrays auf flexiblen und dehnbaren Trägermaterialien entwickelt. Die Arbeitsgruppe um John Rogers hat hier zahlreiche hochbedeutende Beiträge geleistet. So wurde z.B. eine dehnbare Form von Silicium-Einkristallen für elektronische Schaltungen auf gummielastischen Materialien entwickelt.^[43] Auch wurden Druckprozesse etabliert, die es erlauben, verschiedene Materialien, wie z.B. einwandige Kohlenstoff-Nanoröhren, einkristalline Mikro- und Nanodrähte und Bänder aus Galliumnitrid, zu hochleistungsfähigen, integrierten Schaltungen sowohl auf mechanisch steifen als auch auf flexiblen Substraten zu kombinieren.^[44]

Vor kurzem entwickelten sie multifunktionale epidermale elektronische Systeme (EES), die verschiedenste mikroelektronische Elemente, wie z.B. elektro-physiologische Temperatur- und Dehnungssensoren, Transistoren, Leuchtdioden, Photodetektoren, RF-Induktoren, Kondensatoren, Oszillatoren, Gleichrichterioden

und sogar Solarzellen und kabellose Spulen für die Energieversorgung enthalten, und die alle auf einem biokompatiblen, weichen Material montiert sind (Abbildung 6a).^[45] Die aktiven Komponenten wurden aus Materialien der Halbleitertechnologie, wie z.B. Silicium und Galliumarsenid, in ultradünnen Schichten mit Dicken von weniger als $7\ \mu\text{m}$ in Form filamentöser und serpentinenartiger Nanobänder sowie Mikro- und Nanomembranen auf elastomeren Polyesterbahnen und wasserlöslichen Lagen aus Polyvinylalkohol (PVA, Abbildung 1g) hergestellt. Letzteres wurde als temporäres Stützmaterial für das manuelle Aufbringen des Systems auf die Haut genutzt, ähnlich wie für den Transfer eines nicht-permanenten Tattoos. Das PVA kann durch Waschen und Abziehen entfernt werden, sodass sich durch Van-der-Waals-Kräfte ein perfekt konformer Kontakt zwischen dem multifunktionalen, netzartigen System und der Haut ausbildet. Aufgrund seiner extremen Deformierbarkeit und hautartigen physikalischen Eigenschaften (Abbildung 6b) wird das EES nicht vom Benutzer wahrgenommen. Solche Systeme wurden auf Armen, im Nacken, auf der Stirn, Wange und Kinn für mehrere Tage getragen und führten zu keinerlei Hautirrita-

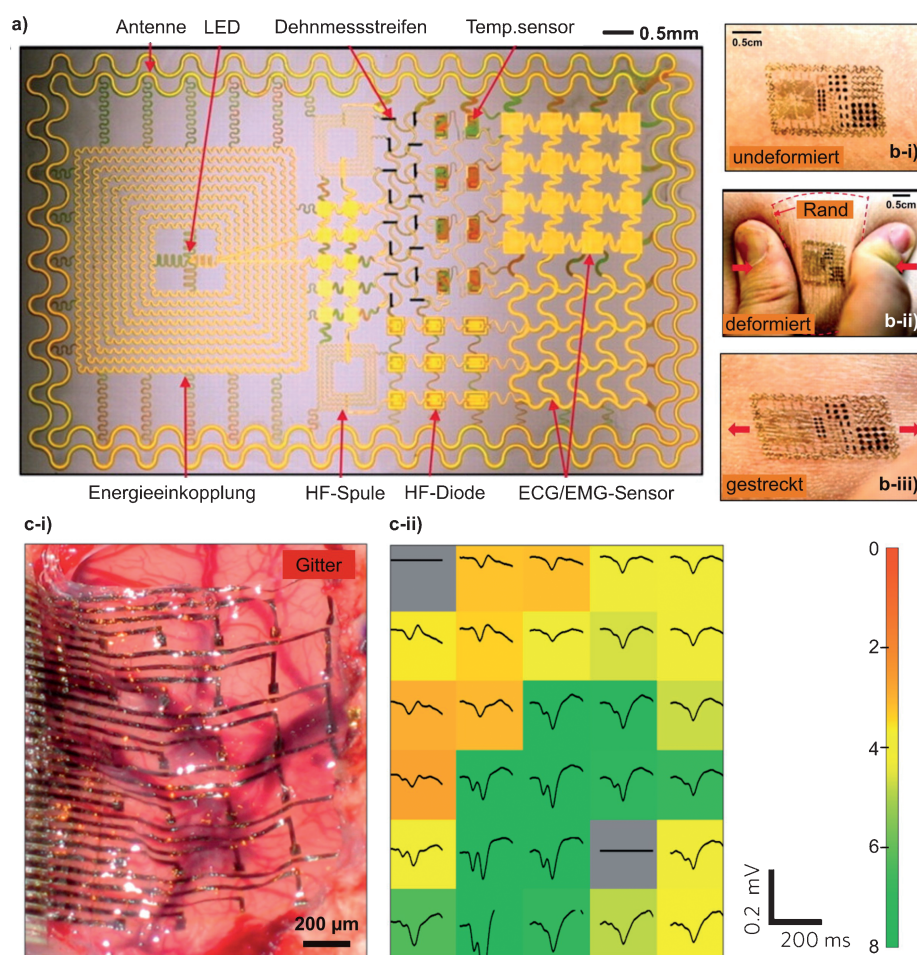


Abbildung 6. Flexible Elektronik. a) Bild einer Demonstrationsplattform für multifunktionale epidermale elektronische Systeme (EES).^[45] b) EES auf der Haut im nicht-deformierten (b-i), im komprimierten (b-ii) und im gedehnten Zustand (b-iii).^[45] c) Bild eines Elektrodenarrays auf Seidenfibroin auf einem Katzenshirn (c-i) und die mittlere gemessene Signalaktivität jeder Elektrode (c-ii) mit Farbcodierung, die das Verhältnis des quadratischen Amplitudenmittelwertes der mittleren Elektrodenantwort in einem 200-ms-Zeitfenster direkt nach einem visuellen Stimulus zeigt.^[47]

tionen. Die Autoren verwendeten ein EES für die Messung elektrischer Aktivitäten von Herz, Gehirn und der Skelettmuskulatur. Sie zeigten außerdem, dass ein solches System, aufgebracht auf den Hals eines Menschen, die Muskelaktivität nicht-invasiv so gut messen kann, dass ausreichend gute Daten geliefert werden, um dem Träger die Durchführung eines Computer-Strategiespiels zu ermöglichen.^[45] Diese Technologie eröffnet gänzlich neue Möglichkeiten für die nicht-invasive Messung biogener Signale, die die Qualität konventioneller Punktelektroden auf der Haut weit übertreffen. Neuere Arbeiten zeigen, dass EES direkt konform auf die Haut gedruckt werden können.^[46]

Um ungewollte Nebenwirkungen solcher Systeme zu minimieren, ist eine erhöhte Biokompatibilität der Trägermaterialien von besonderer Bedeutung, insbesondere für intrakorporale Anwendungen. Auf der Grundlage früherer Arbeiten, in denen Seide als Substrat für Transistoren^[48] und photonische Systeme^[49] genutzt wurde, etablierte die Arbeitsgruppe um Rogers Seidenfibroin als Trägermaterial für elektronische Systeme, da es weich, deformierbar und biore-sorbierbar ist.^[47] Sie stellten sehr dünne Arrays mit 150 nm dicken Goldelektroden mittels Photolithographie auf sehr dünnen, schleudergegossenen Polyimid-Folien (PI) her, die dann auf eine 20–50 µm dicke Seidenfolie transferiert wurden. Die Seidenfolie ermöglichte eine einfache manuelle Implantation, z. B. auf einem freigelegten Katzengehirn. Die Seide wurde durch Spülen mit Salzlösung aufgelöst, was spontan zu einer konformen Umhüllung und einem engen Kontakt zwischen dem faltigen Hirngewebe und dem netz-artigen System mit einer Dicke von weniger als 2.5 µm führte. Die Funktionalität wurde in vivo durch neurale Kartierungsexperimente gezeigt. Diese ergaben gut aufgelöste Muster visuell stimulierter Aktionspotentiale des visuellen Cortex, auf dem sich das Elektrodenarray befand (Abbildung 6c).^[47] Vor kurzem wurden diese Versuche auf Kaninchen und Schweine als In-vivo-Tiermodelle ausgeweitet, wobei seidenbasierte Sensoren- und Aktorennetze für die großflächige Kartierung komplexer kardialer Strukturen und für die Therapie eingesetzt wurden.^[50] Diese Arbeiten zur Entwicklung flexibler Elektronik zeigen eindrucksvoll, dass biologische und künstliche Systemen durch den interdisziplinären Einsatz von Chemie und Ingenieurwissenschaften funktionell gekoppelt werden können.

4.2. Chimäre System-Gewebe-Schnittstellen

Während die zuvor erwähnten Entwicklungen von flexibler Elektronik hauptsächlich auf die elektrische Kontaktierung von gereiftem Gewebe mittels Elektroden abzielt, um eine effektive Kommunikation zwischen dem technischen System und dem lebenden Organismus aufzubauen, werden derzeit noch anspruchsvollere Entwicklungen unternommen, um echt chimäres bioelektronisches Gewebe zu etablieren. Diese Bemühungen zielen darauf ab, allgemeine Konzepte der dreidimensionalen Gewebekonstruktion (3D tissue engineering) mit Nanodraht-basierter Nanoelektronik zu kombinieren. Hierdurch soll letztendlich die Größenordnung einzelner Zellen im lebendem Gewebe erreicht und zugäng-

lich gemacht werden, um die Kommunikation zu maximieren und die Komplementarität zwischen biologischem und künstlichen System zu optimieren.^[51] Diese Forschung und Entwicklung nutzt die Eigenschaften von Nanodrähten, die heutzutage routinemäßig aus Silicium oder anderen Halbleitermaterialien sowie aus inerten Metallen wie Gold in nahezu jeder Form und Zusammensetzung hergestellt werden können, um eine verbesserte Kopplung mit künstlichen Membranen, Zellen und Gewebe zu erreichen. Da der Stand der Technik von Nanodraht-basierter Nanoelektronik zur Erzeugung von Schnittstellen mit Gewebe und Zellen^[51] und die nanotechnologischen Strategien für die Erzeugung komplexer Gewebe^[52] erst kürzlich in Aufsätzen von Lieber und Langer zusammengefasst wurden, sollen hier nur kurz zwei neuere Beispiele dieser beiden Richtungen beschrieben werden. Langer und Mitarbeiter stellten semisynthetische, nanoverdrahtete, dreidimensionale kardiale Pflaster vor, die beispielsweise für die Behandlung von geschädigtem Herzgewebe genutzt werden könnten.^[53] Hierzu stellten sie millimeterlange Gold-Nanodrähte mit einem Durchmesser von 30 nm durch anisotropes Wachstum von Goldkeimen her und integrierten diese in Alginat-Gerüststrukturen. Diese Nanokomposit-Gerüststrukturen wurden für das Wachstum von primären Herzzellen, Kardiomyozyten und Fibroblasten genutzt, die aus den Herzen neugeborener Ratten isoliert wurden. Es wurde beobachtet, dass die Goldnanodrähte den elektrischen Widerstand der Porenwandungen des Alginats überbrücken können und es so zu einer erhöhten elektrischen Kommunikation zwischen benachbarten Zellen kam. Als Folge wuchsen Gewebe in diesen Kompositträgern mit größerer Gewebedicke, besserer Ausrichtung und höherem Gehalt an Proteinen, die an der Muskelkontraktion und der elektrischen Kopplung beteiligt sind, als dies in Kontrollversuchen für Zellen beobachtet wurde, die in Alginatmatrizen ohne Goldnanodrähte kultiviert wurden.^[53]

Die Arbeitsgruppe um Lieber zeigte kürzlich eine makroporöse, bioaktive Gerüststruktur mit einer Nanodraht-Nanoelektronik für die Herstellung und Kultivierung von semi-synthetischem Gewebe, das für Anwendungen im Bereich der zellulären Biophysik und regenerativen Medizin genutzt werden könnte.^[54] Um auf elektrischem Wege die physikochemischen und biologischen Eigenschaften der Mikroumgebungen von Zellen in lebendem Gewebe zu untersuchen, entwickelten sie makroporöse, flexible und freistehende nanoelektronische Nanodraht-Gerüststrukturen (nanowire nanoelectronic scaffolds, nanoES), die die Struktur natürlichen Gewebes nachahmen und zahlreiche Silicium-Nanodraht-Feldeffekttransistoren (FETs) enthielten. FETs sind aktive Detektoren, die auf Potentialänderungen an der Oberfläche des Transistors reagieren. Regelmäßige Anordnungen von FETs in einem biokompatiblen Träger sind daher in der Lage, extrazelluläre und intrazelluläre Signale mit subzellulärer Auflösung aufzunehmen. Der Herstellungsprozess der nanoES beruht auf der Selbstorganisation koplana-rer, sogenannter retikulärer FET-Netzwerke, die sich aufgrund intrinsischer mechanischer Spannung zu dreidimensionalen, röhrenförmigen Strukturen aufrollen können. Die Röhren besitzen nano- und mikroskalige Strukturmerkmale und eine extrem hohe Porosität von mehr als 99 % (Abbil-

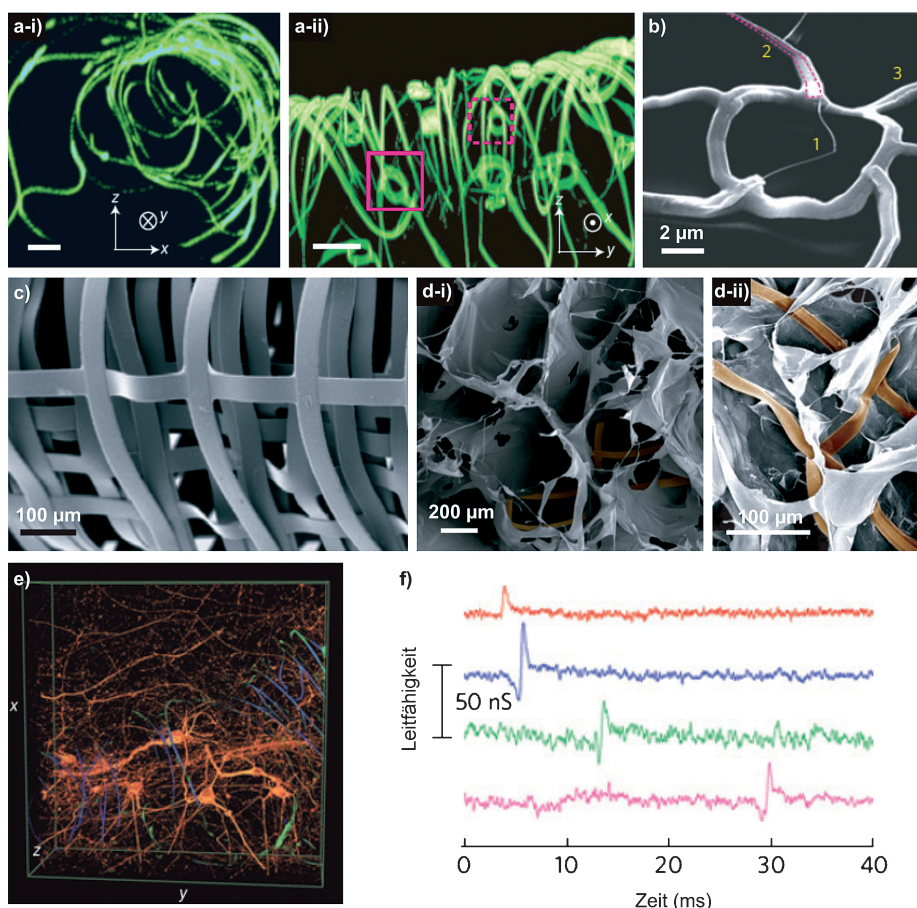


Abbildung 7. a) Rekonstruierte Ansicht entlang der y - (a-i) und x -Achse (a-ii), einer mit Rhodamin 6G markierten nanoES-Stützstruktur aus konfokalen Fluoreszenzmikroskopieaufnahmen. b) Rasterelektronenmikroskopische Abbildung (SEM) eines einfach geknickten Nanodraht-FETs in einem retikulären Gerüst, mit (1) dem geknickten Nanodraht, (2) der metallischen Verbindungen (gestrichelte, violette Linie) und (3) dem SU-8-Gerüst. c) SEM-Aufnahme eines lose gepackten netzartigen nanoES mit makroporöser Struktur. d) SEM-Abbildung eines netzartigen nanoES/Alginate-Gerüsts in Aufsicht (d-i) und Seitenansicht (d-ii). Die Epoxidstreben des nanoES sind mit Falschfarben in Braun zur besseren Übersicht dargestellt. e) Rekonstruierte konfokale 3D-Abbildungen von Neuronen aus dem Hippocampus von Ratten nach zweiwöchiger Kultur in einem nanoES. f) Elektrische Mehrkanalaufnahmen extrazellulärer Feldpotentiale von vier Nanodraht-FETs in einem netzartigen nanoES. Die Daten zeigen die Leitfähigkeit über der Zeit einer einzelnen Spitze an jedem Nanodraht-FET. Bilder mit Genehmigung aus Lit. [54].

dung 7). Die wichtigsten Schritte des Prozesses umfassten a) die chemische Synthese uniformer Silicium-Nanodrähte und deren Anordnung zu einzelnen Nanodraht-FETs, b) die lithographische Strukturierung, Metallisierung und Epoxidpassivierung der Silicium-Nanodraht-FETs, um freistehende makroporöse 3D-Scaffolds (nanoES) zu erzeugen, c) das Beschichten der nanoES mit typischen Bestandteilen der extrazellulären Matrix, wie z.B. makroporösem Kollagen, Alginate oder Polylactid-*co*-glycolid (Abbildung 1 h), und d) die anschließende Besiedlung mit Zellen. Das erhaltene Sensornetzwerk unterscheidet sich von konventionellen, miniaturisierten 2D-Elektrodenarrays und von flexiblen Elektroden (Abschnitt 4.1) in der Weise, dass nanoES dreidimensional, flexibel und makroporös sind und daher ideale Eigenschaften für die Nutzung als Gerüststrukturen für die 3D-Kultivierung von Zellen besitzen. Es wurde gezeigt, dass das Besiedeln und die Kultivierung hippokampaler Neuronen

der Ratte oder Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen) tatsächlich zur Bildung hybrider bioelektronischer Gewebe führte. Das eingewachsene elektronische Sensorarray ermöglichte es, die elektrischen Potentiale von (im Prinzip) einzelnen Zellen zu detektieren. Die gleichzeitige Aufnahme von vier Nanodraht-FETs zeigte z.B. die Signale eines kohärent schlagenden kardialen Gewebes mit Submillisekunden-Auflösung.

Obwohl die gezeigten nanoES-Systeme, mit 60 einzelnen FET-Sensoren auf einer Fläche von $3.5 \times 1.5 \text{ cm}^2$, eine relativ geringe Sensordichte aufwiesen, gaben die Autoren an, dass weitere Entwicklungen eine viel höhere Sensordichte ermöglichen sollten, die dann eine dreidimensionale Kartierung der elektrischen Aktivität von Geweben mit hoher räumlicher Auflösung ermöglichen. Es wurde ausdrücklich hervorgehoben, dass weitere Optimierungsmöglichkeiten in der gezielteren Verknüpfung der Zellen und der nanoES-Strukturen liegen, beispielsweise indem biomolekulare Wachstumsfaktoren verwendet werden.^[52] Es ist naheliegend, dass moderne Methoden der bioorthogonalen chemischen Kopplung^[55] in Kombination mit räumlich aufgelösten Immobilisierungstechniken^[56] für eine Funktionalisierung solcher synthetischer Stützstrukturen mit komplexen Mustern von biomolekularen Einheiten in zwei und drei Dimensionen geeignet sind.

4.3. Fluidische und optische Systeme

Zusätzlich zur Verwendung elektrischer Signale als Eingang und/oder Ausgang für die Kommunikation zwischen Organismen und technischen Geräten, kann eine räumlich und zeitlich kontrollierte Freisetzung von Substanzen von implantierten mikro- und nanofluidischen Systemen genutzt werden, um die Fernsteuerung von lebenden Organismen zu ermöglichen. Basierend auf Jahrzehnten der Forschung und Entwicklung von Implantaten und kontrollierter Medikamentenfreisetzung, wie z.B. von Insulin, ist die Mikro- und Nanofertigung von porösem elementarem Silicium und dessen Dielektrika (Siliciumdioxid, Siliciumnitrid usw.) aus-

reichend gereift, um Nanokanal-Implantate für die kontrollierte Medikamentenfreisetzung herzustellen oder mittels mehrstufiger strukturell vorgegebener Abgabeprotokolle die gezielte systemische Freisetzung von Therapeutika und Bildkontrastmitteln zu erreichen.^[57] Wie in Abschnitt 3.4 diskutiert, nutzt die Mehrzahl der Ansätze zur Kontrolle des Insektenflugs die elektrische Stimulation. Die Implantation von hochgradig miniaturisierten fluidischen Systemen für die Kontrolle des Flugverhaltens von Insekten wurde von Erickson und Mitarbeitern untersucht.^[17] Die Implantation von mikrofluidischen Systemen verspricht nicht nur eine engere Rückkopplung der Kontrolle des Insektenfluges, z. B. durch die Abgabe neuroaktiver Reagentien, sondern sie könnte auch eine besser entwickelte Verbindung mit dem Metabolismus des Tieres ermöglichen, die für Sensoranwendungen sehr nützlich sein könnte. Mikrofluidische Systeme wurden beispielsweise in noch nicht vollentwickelte Larven der Motte *M. sexta* implantiert, um die internen Spiegel von L-Glutamin- und L-Aspartatsäure in den Tieren auf Kommando zu modulieren und dadurch Änderungen im Aktivitätsverhalten von zurückhaltender Bewegung bis zu völliger, reversibler Lähmung zu induzieren.^[17] Diese Ansätze für eine chemische Kontrolle wurden kürzlich in hybriden Systemen mit implantierten Elektroden verbunden.^[58] So kann die elektronische Komponente des Systems durch elektrische Impulse den Flug initiieren und aufrechterhalten und die fluidische Einheit die erbrachte Flugleistung durch die Abgabe von Neurotransmittern in das zentrale Nervensystem modulieren.^[58]

Neben der Freisetzung einer Substanz durch ein mikrofluidisches/elektronisches Systems kann auch die kontrollierte, lichtinduzierte Freisetzung eines geeignet geschützten, metabolisch aktiven Effektors im Gehirn genutzt werden, um

das Verhalten von Tieren zu beeinflussen.^[59] Die lichtausgelöste Freisetzung neuroaktiver Stoffe stellt eine sehr elegante Möglichkeit der Signaleinkopplung in Nerven und Gehirn dar. Dieser Ansatz wird auch als Alternative zur Tiefenstimulation für die Wiederherstellung von Gehirnfunktionen und Traumatherapie im Menschen diskutiert.^[60] Die Freisetzung eines biochemisch aktiven Moleküls durch Licht ist ein zentrales Konzept des noch jungen Forschungsbereichs der Optogenetik, die bereits sehr viele Anwendungen in den letzten Jahren gefunden hat.^[61] In den bahnbrechenden Arbeiten von Miesenböck und Mitarbeitern^[62] wurden durch Licht freigesetzte Substanzen genutzt, um einen sekundären Effekt im Organismus auszulösen, der schließlich zu vorher-sagbaren Änderungen in der Chemie des Gehirns führt. Effektoren wirken hierbei auf bekannte Signalwege ein, wie z. B. den Dopamin-Signalweg für Belohnung oder auf Liganden-aktivierte Ionenkanäle, wie z. B. den ATP-abhängigen Calciumkanal P2X2.

Spezielle Ansätze nutzen die gentechnische Einführung eines Rezeptors, der als Ziel für einen chemischen Effektor dienen kann. Beispielsweise lässt sich der ligandenabhängige Kationenkanal TRPV1, der mit dem chemischen Effektor Capsaicin desensibilisiert werden kann (Abbildung 8c), mit genetischen Methoden in transgene Tiere einbringen, sodass Capsaicin-Rezeptoren in dopaminergen Neuronen exprimiert werden. Die Entfernung der Schutzgruppe des geschützten Capsaicins durch Licht setzt den Effektor frei und führt zur Erzeugung von Aktionspotentialen. Dieser Ansatz wurde sehr ausführlich in transgenen *Drosophila* untersucht,^[63] wobei geschütztes Capsaicin und ähnlich photoempfindliche Effektoren genutzt wurden. Diese lichtgesteuerte Freisetzung und/oder lichtinduzierten Konformationsänderungen, bzw. die in Folge veränderte Zugänglichkeit von Bindungsstellen

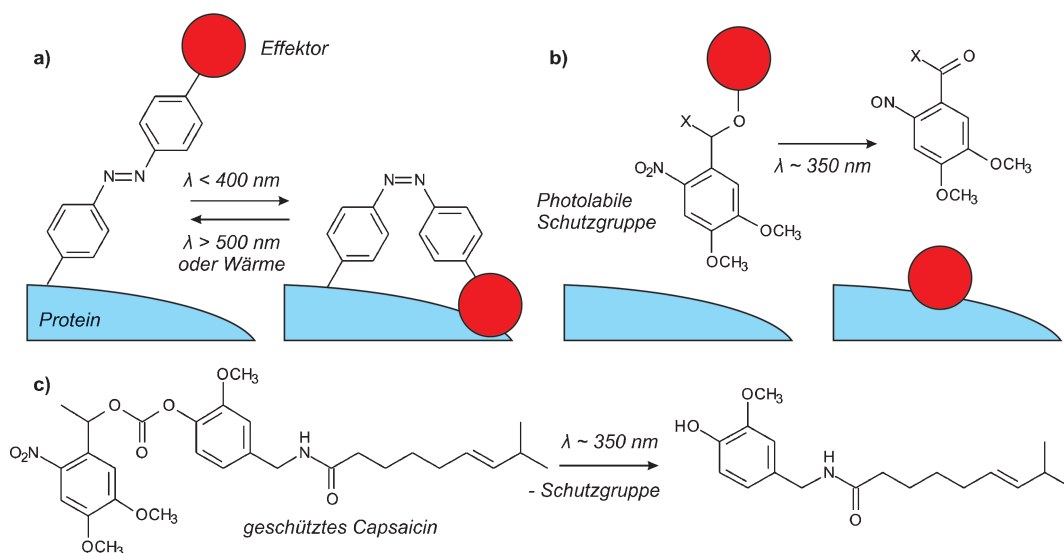


Abbildung 8. Typische Moleküle, die für die Optogenetik verwendet werden. Die chemischen Mechanismen beruhen üblicherweise entweder auf a) lichtinduzierten Konformationsänderungen oder b) lichtinduzierter Entschützung. a) Gebundener Effektor mit einer photoisomerisierbaren Azo-Verbindung. Die Bestrahlung mit Licht $< 400 \text{ nm}$ führt zu Photoisomerisierung, die den Effektor nahe an den Rezeptor (hier ein Protein) heranbringt. Die Isomerisierung der Azo-Verbindung kann durch thermische Relaxation oder durch Bestrahlung mit Licht $> 500 \text{ nm}$ umgekehrt werden. b) Allgemeines Prinzip eines „geschützten“ Effektors, hier gebunden an die photolabile Gruppe o-Nitroveratryloxycarbonyl (NVOC, $\text{X}=\text{H}$). Durch Bestrahlung mit Licht im nahen UV-Bereich erfolgt die Freisetzung des Effektors. c) Geschützter Capsaicineffektor der durch Bestrahlung freigesetzt wird.

für Liganden (Abbildung 8 a), sind Werkzeuge, die bereits seit einiger Zeit genutzt werden.^[64] Die schiere Anzahl der Anwendungen, die auf der Nutzung dieser beiden Prinzipien beruhen, ist beeindruckend, und wir verweisen den Leser hier auf hervorragende Übersichtsartikel über die Chemie dieser photoaktiven Sonden.^[59b,61]

Fruchtfliegen besitzen den Vorteil, dass sie optisch transparent sind, sodass eine Bestrahlung des gesamten Tieres mit sichtbarem Licht genutzt werden kann, um lichtinduzierte Mechanismen auszulösen und dadurch Signale einzubringen. Interessanterweise zeigten Miesenböck und Mitarbeiter in ihrer bahnbrechenden Arbeit, dass die Auslösung motorischer Programme in Fruchtfliegen sogar dann erfolgen kann, wenn diese enthauptet waren.^[62] Optogenetik in Nagetieren oder höheren Organismen ist jedoch deutlich komplexer, da diese nicht optisch transparent sind. Um hier eine räumlich definierte Freisetzung von Substanzen zu ermöglichen, muss das Licht in die betreffende Gehirnregion „eingebracht“ werden. In einem sehr aktuellen Beispiel von Kim et al. verwendeten die Autoren einen in den Schädel des Tiers implantierten, kabellosen, fernsteuerbaren Schaltkreis mit LEDs für die Freisetzung und die Signaleinkopplung über den Dopamin-Signalweg für Belohnung in Nagetieren (Abbildung 9).^[65] Durch die temporäre Freisetzung des Dopamins konnten die Bewegungsmuster von Mäusen beeinflusst werden, sodass eine korrekte Wahl ihrer Bewegungsrichtung belohnt wurde. Dieser Ansatz legt nahe, dass auch höhere Organismen möglicherweise effektiv mithilfe optogenetischer Methoden über geeignete Elektronik ferngesteuert

kontrolliert werden können. Diese Arbeit geht somit über die oben beschriebenen „Rattenroboter“ (Abschnitt 3.4) hinaus, bei denen eine reine elektrische Stimulation von Nerven für eine „virtuelle Belohnungs- und Bestrafungs-Strategie“ genutzt wurde. Die kürzlich veröffentlichte Arbeit^[65] kombiniert elektrische Signalübertragung, die nicht auf Elektrostimulation beruht, mit biochemischer Signaleinkopplung, die subtiler und weniger störend in die Chemie des Gehirns des Organismus eingreift.

4.4. Energieversorgung

Im Hinblick auf Langzeitanwendungen von Implantaten, die verschiedene funktionelle Teile und Steuereinheiten umfassen, wird die Energieversorgung der Systeme sehr wahrscheinlich eine entscheidende Rolle spielen. Im 20. Jahrhundert wurden verschiedene Methoden entwickelt, um Implantate mit Energie zu versorgen. Eine dauerhafte Verbindung zu einer externen Energiequelle bringt eine Reihe schwerwiegender Nachteile mit sich, da transkutane Verbindungen sehr oft zu Entzündungen, Infektionen und anderen Problemen führen. Um diese Hindernisse zu umgehen, wurde der kabellose Energietransfer, wie z. B. durch resonante induktive Kopplung, zum Wiederaufladen implantierbarer Akkumulatoren, z. B. für Herzschrittmacher, entwickelt. Da diese Methode nicht für alle medizinischen Anwendungen anwendbar ist, stellt der Energieverbrauch oder die Energieversorgung sowie die

einen der kritischsten Aspekte aktiver Implantate dar. Glücklicherweise gab es in den vergangenen Jahren einen deutlichen Fortschritt im Bereich der Speicherung von elektrischer Energie. Neue Batterietechnologien und eine enorme Reduktion des Energieverbrauchs moderner elektronischer Systeme haben es ermöglicht, elektrisch aktive Implantate über eine lange Zeit zu betreiben. Zum Beispiel können heutzutage Batterien moderner Herzschrittmacher mehr als zehn Jahre genutzt werden bevor sie ersetzt werden müssen.^[66] Es erscheint plausibel, dass dieser Ansatz auch für Langzeit-Gehirnimplantate anwendbar ist.

Die kontinuierliche Nutzung der Energie eines Patienten wäre eine elegante Methode, um implantierte Systeme mit Energie zu versorgen. Die Energiequellen, die prinzipiell in einem Patienten genutzt werden könnten und bisher in Betracht gezogen wurden, sind thermische, kinetische, elektrische und chemische

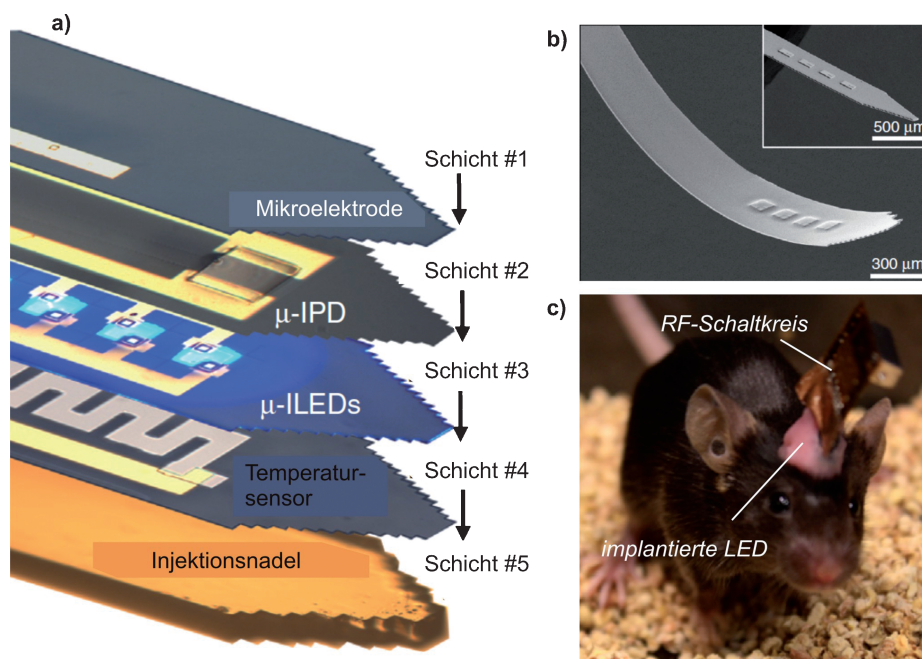


Abbildung 9. Elektrisch ausgelöste Signaleinkopplung mittels optogenetischer Methoden in Mäusen. a) Explosionszeichnung eines in das Gehirn von Mäusen implantierten Systems. Der Aufbau besteht aus mehreren Lagen mit anorganischen Leuchtdioden (ILEDs) als zentrale Komponente. Die LEDs können ferngesteuert kontrolliert werden, um eine photochemische Freisetzung eines Effektors zu kontrollieren, der die neuronale Aktivität dopaminergischer Neuronen im ventralen Tegmentum induzieren kann. Dies ermöglicht eine Kontrolle des Verhalten des Tieres. b) SEM-Aufnahme des Systems vor der Aufbringung auf die Basisschicht („Injektionsnadel“, siehe a), mit deren Hilfe die Implantation erfolgt. c) Maus mit dem Implantat (basierend auf Lit. [65]).

Energie. Erste Ideen und Konzepte für die Nutzung körpereigener Energie durch Implantate zur Erzeugung autarker Systeme wurden bereits in der Mitte des 20. Jahrhunderts formuliert. 1966 stellten Kennedy et al. einen Herzschrittmacher mit eigener Energiequelle vor, der piezoelektrische Keramiken zur Wandlung mechanischer Energie des Myokards in elektrische Energie nutzt.^[67] Pfenniger et al. zeigten ein neuartiges Konzept, um die Energie von druckerzeugten Deformationen einer Arterie durch einen magneto-hydrodynamischen Generator zu nutzen, der theoretisch eine Leistung von bis zu 135 μW erzeugen kann.^[68] Kürzlich zeigten Mercier et al. die Möglichkeit, elektrische Energie des menschlichen Innenohrs zu nutzen, um Implantate mit Energie zu versorgen. Sie konstruierten einen Chip mit einem extrem geringen Energieverbrauch, der 1.12 nW elektrischer Leistung aus dem endocochlearen Potential für mehr als 5 h in einem Meerschweinchen nutzbar machen konnte. Diese Leistung war ausreichend, um den Chip mit einem integrierten Sensor zu betreiben, das endocochleare Potential zu überwachen und diese Messungen auf einer Frequenz von 2.4 GHz zu übertragen.^[69]

Um chemische Energie eines Körpers nutzbar zu machen, implantierten Reynolds et al. Platinelektroden in verschiedene Gewebe einer Ratte, um etwa 0.02 bis 0.2 μW Energie basierend auf dem Konzept einer Konzentrationszelle zu generieren.^[70] Biogalvanische Zellen, die auf der Implantation eines Paares von Elektroden aus unterschiedlichen Metallen in Körperflüssigkeit beruhen, wurden bereits in den 1970er Jahren genutzt. In frühen Versuchen wurde Zink als Material für die Opferanode in Kombination mit AgCl- oder Platinschwarz-Elektroden verwendet.^[71] Um einen implantierten Herzschrittmacher mit 100 μW über einen Zeitraum von 10 Jahren zu versorgen, wurden 15 g Zink- und AgCl-Elektroden subkutan in das Fettgewebe und in den *Musculus pectoralis major* (großer Brustmuskel) menschlicher Patienten implantiert. Obwohl die Schrittmacher über einen längeren Zeitraum mit ausreichend Energie versorgt werden konnten, führte die Menge der im menschlichen Körper freigesetzten Zinkionen, speziell in den subkutanen Bereichen, zu schweren lokalen toxischen Erscheinungen und schmerzhaften Gewebereaktionen. Daher mussten die Implantate bereits nach wenigen Monaten wieder entfernt werden.^[71,72] Ein anderer Ansatz, der sich noch in der Entwicklung befindet, besteht in der Entwicklung von Glukose-Biobrennstoffzellen. Dieses Konzept basiert auf der enzymatischen Oxidation von Glukose an biokatalytischen Elektroden, um dessen chemische Energie zu nutzen.^[73] Diese Beispiele illustrieren die zahlreichen originellen Ansätze, die zur Energiegewinnung im Träger eines Implantats bereits untersucht wurden. Da bisher keine geeigneten Technologien identifiziert werden konnten, stellt auch dieser Aspekt einen großen Bereich dar, in dem Chemiker und Ingenieure gefordert sind, innovative Lösungen für dringende medizinische Belange zu entwickeln.

5. Schlussfolgerungen

Die oben beschriebenen Strategien und Beispiele sowie die jüngsten Kommentare^[74] zeigen deutlich, dass die Ära der

Cyborgs bereits begonnen hat. Die weitverbreitete Nutzung von Herzschrittmachern, intrakorporalen autonomen Körperimplantaten mit integrierten logischen Schaltkreisen, ist seit mehr als zwei Jahrzehnten fest etabliert. Ähnliche technische Hilfen und Prothesen, wie z.B. Cochlea- und Retina-Implantate oder sogar neuroprothetische Systeme sind dabei, Routinebausteine der regenerativen Medizin zu werden. Die Entwicklung von Gehirn-Maschine-Schnittstellen (BMI), die die Möglichkeit bieten, Signale von Nerven und Gehirn zu extrahieren, um sie für das Betreiben solcher Systeme zu nutzen, und, umgekehrt, auch in der Lage sind, Signale in Nervengewebe einzukoppeln, stellen eine Schlüsseltechnologie für weitere Fortschritte in diesem Bereich dar.

Schwerpunkte der gegenwärtigen Entwicklung von BMIs betreffen auf der einen Seite die Anpassung der Größenabmessungen zwischen dem künstlichen System und dem biologischen Organismus, in dem funktionelle Einheiten auf der Größenskala zwischen mehreren zehn Nanometern und einigen Zentimetern verteilt sind. Auf der anderen Seite ist die funktionelle Schnittstelle des technischen und biologischen Systems von überragender Bedeutung, um die Komplexität und Leistungsfähigkeit steigern zu können. Beide Themen sind eng mit den chemischen Wissenschaften verknüpft, sei es durch die Entwicklung biokompatibler und bioresorbierbarer Stützstrukturen, die Herstellung von weichen, dehnbaren elektronischen Bauteilen in den Materialwissenschaften, die Mikro- und Nanostrukturierung von Kontakteinheiten durch Selbstorganisation und supramolekulare Chemie, die Entwicklung ausgeklügelter Schnittstellen mit biomolekularen Wachstumsfaktoren durch Biokonjugationschemie oder die Etablierung neuartiger Kommunikationswege mittels Biochemie und chemischer Biologie. Biomolekulare Bottom-Up-Techniken, wie z.B. die strukturierende DNA-Nanotechnologie,^[75] könnten beispielweise zur Weiterentwicklung maßgeschneiderter Biogrenzflächen beitragen, da sie eine hohe räumliche Auflösung auf der Nanoskala mit perfekter Biokompatibilität des Konstruktionsmaterials kombinieren. Aufgrund der Tatsache, dass DNA mit molekularen Werkzeugen biotischen Ursprungs, wie Nukleasen, Polymerasen und anderen Enzymen, prozessiert werden kann, könnte dieser Ansatz sogar eine autonome, dynamische Anpassung der technischen Bauteile als Antwort auf zelluläre Bedingungen ermöglichen.

Die Entwicklung von BMIs und Hirn-Tiefenstimulation hat bereits zu erstaunlich komplexen Anwendungen in der Biomedizin geführt, wie beispielsweise den Systemen zur Vermeidung epileptischer Anfälle oder den „action-from-thought“-Systemen, mit deren Hilfe gelähmte Personen Roboter durch ihr bloßes Denken steuern. Die jahrzehntelange Arbeit am Tiermodell bildet die Grundlage dieser Erfolge, und die jüngeren Arbeiten über Tiercyborgs tragen zum fundamentalen Verständnis bei, um Nerven und Muskelgewebe funktionell mit elektronischen, fluidischen, optischen und mechanischen Systemen zu koppeln. Die Entwicklung dieser Biobots zielt auch auf die Etablierung einer gänzlich neuartigen Generation von Werkzeugen ab, wie z.B. biohybride Roboter für die Überwachung, Suche, Versorgung und für Rettungsmissionen. Weitere Anwendungen im Bereich moderner Implantate und Cyborgs können von dem neuen

Ansatz der „Elektrozeutika“ ausgehen, der momentan durch akademische Forschungsinstitute und Pharmaindustrie zur Entwicklung von Medikamenten untersucht wird, um mittels elektrischer Impulse die neuronalen Schaltkreise des Körpers zu modulieren.^[76]

Es ist offensichtlich, dass die hier zusammengefassten Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten deutliche soziale und ethische Bedenken aufwerfen, insbesondere wenn es um die Anwendung von BMIs für die Signaleinkopplung in Menschen geht, was möglicherweise zur Anpassung oder sogar zur Kontrolle menschlichen Verhaltens genutzt werden könnte. Die ethischen Probleme dieser neuen Technologie wurden in einem hervorragenden Kommentar von Jens Clausen diskutiert,^[33] den wir dem Leser zur vertieften Lektüre empfehlen. Ein neuer ethischer Aspekt wird durch die kürzlich beschriebene Herstellung einer „Cyborg-Qualle mit Ratten-Herz“ angestoßen. Dieses „Medusoid“ ist ein synthetisches Polymerkonstrukt, das sich selbst durch adhärenzte Kardiomyozyten der Ratte mittels Propulsion in Wasser bewegen kann.^[77] Es stellt einen Prototyp für neuartige Hybride dar. Ziel dieser Arbeit war es, muskuläre Pumpen nachzubauen und damit grundlegende Forschung im Bereich der Gewebezüchtung für biomedizinische Anwendungen zu betreiben. Das Konstrukt ist jedoch auch eine beeindruckende Demonstration, dass eine autonome Kontrolle technischer Systeme durch kleine Zellpopulationen oder Mikrogewebe erreicht werden kann. Es scheint naheliegend, dass zukünftige Entwicklungen in dieser Richtung darauf abzielen, beispielsweise komplexe Roboter mittels Hirngewebe zu kontrollieren. Beruhend auf der Tatsache, dass heutige Roboter bereits in der Lage sind, komplexe Missionen sogar in unbekannten Territorien durchzuführen,^[78] könnte dieser Ansatz tatsächlich den Weg zu einer anderen, gänzlich neuen Generation kybernetischer Organismen ebnen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die aktuellen Fortschritte zur Kopplung technischer Systeme mit Organismen ein faszinierendes und revolutionäres Potential dieser Technologie zeigen. Wegen seines direkten Einflusses auf die menschliche Gesellschaft sollten die sozialen und ethischen Bedenken nicht unberücksichtigt bleiben, da Cyborgs, wie jede neue bahnbrechende Technologie, sicherlich sowohl Chancen als auch Risiken mit sich bringen.

Wir danken der Helmholtz-Gemeinschaft für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit über das multidisziplinäre Programm BioGrenzflächen (BioInterfaces). C.M.N. dankt der Max-Planck-Gesellschaft für die Förderung durch ein Max-Planck Fellowship.

Eingegangen am 26. August 2013

Online veröffentlicht am 29. November 2013

- [1] M. E. Clynes, N. S. Kline, *Astronautics* **1960**, *14*, 26–27.
- [2] E. Crubzy, P. Murail, L. Girard, J.-P. Bernadou, *Nature* **1998**, *391*, 29–29.
- [3] I. D. Learmonth, C. Young, C. Rorabeck, *Lancet* **2007**, *370*, 1508–1519.
- [4] E. Wintermantel, S.-W. Ha, *Medizintechnik mit biokompatiblen Werkstoffen und Verfahren*, 3. Aufl., Springer, Berlin, **2002**.

- [5] R. Langer, D. A. Tirrell, *Nature* **2004**, *428*, 487–492.
- [6] a) M. S. Mannoer, Z. Jiang, T. James, Y. L. Kong, K. A. Malatesta, W. O. Soboyejo, N. Verma, D. H. Gracias, M. C. McAlpine, *Nano Lett.* **2013**, *13*, 2634–2639; b) D. A. Zopf, S. J. Hollister, M. E. Nelson, R. G. Ohye, G. E. Green, *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 2043–2045.
- [7] a) Y. Förster, C. Rentsch, W. Schneiders, R. Bernhardt, J. C. Simon, H. Worch, S. Rammelt, *Biomater* **2012**, *2*, 149–157; b) S. R. Meyers, M. W. Grinstaff, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1615–1632.
- [8] a) A. Waldbaur, B. Waterkotte, K. Schmitz, B. E. Rapp, *Small* **2012**, *8*, 1570–1578; b) B. Waterkotte, F. Bally, P. M. Nikolov, A. Waldbaur, B. E. Rapp, R. Truckenmüller, J. Lahann, K. Schmitz, S. Giselbrecht, *Adv. Funct. Mater.* **2013**, DOI: 10.1002/adfm.201301093.
- [9] L. Zhang, Z. Cao, T. Bai, L. Carr, J.-R. Ella-Menye, C. Irvin, B. D. Ratner, S. Jiang, *Nat. Biotechnol.* **2013**, *31*, 553–556.
- [10] M. Piccolino, *Brain Res. Bull.* **1998**, *46*, 381–407.
- [11] K. LaFleur, K. Cassady, A. Doud, K. Shades, E. Rogin, B. He, *J. Neural. Eng.* **2013**, *10*, 046003.
- [12] a) K. Radegran, *J. Cardiovasc. Surg.* **2003**, *18*, 564–572; b) R. Elmqvist, A. Senning, in *Medical Electronics: Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics* (Hrsg.: C. Smyth), Iliffe & Sons, Paris, **1959**.
- [13] M. Leone, *Lancet Neurol.* **2006**, *5*, 873–877.
- [14] R. Kwok, *Nature* **2013**, *497*, 176–178.
- [15] K. Amunts, C. Lepage, L. Borgeat, H. Mohlberg, T. Dickscheid, M.-É. Rousseau, S. Bludau, P.-L. Bazin, L. B. Lewis, A.-M. Oros-Peusquens, N. J. Shah, T. Lippert, K. Zilles, A. C. Evans, *Science* **2013**, *340*, 1472–1475.
- [16] H. Sato, M. M. Maharbiz, *Front Neurosci.* **2010**, *4*, 199.
- [17] A. J. Chung, D. Erickson, *Lab Chip* **2009**, *9*, 669–676.
- [18] M. Eickenscheidt, M. Jenkner, R. Thewes, P. Fromherz, G. Zeck, *J. Neurophysiol.* **2012**, *107*, 2742–2755.
- [19] a) D. A. LaVan, T. McGuire, R. Langer, *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 1184–1191; b) L. Ricotti, T. Assaf, P. Dario, A. Mencias, *J. Artif. Organs* **2013**, *16*, 9–22.
- [20] a) S. A. Adamo, *Brain Behav. Evol.* **2002**, *60*, 370–377; b) K. Knight, *J. Exp. Biol.* **2013**, *216*, i–iv.
- [21] Y. Wu, T. S. Huang in *Gesture-Based Communication in Human-Computer Interaction*, Vol. 1739 (Hrsg.: A. Braffort, R. Gherbi, S. Gibet, J. Richardson, D. Teil), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 103–115.
- [22] F. A. Mussa-Ivaldi, L. E. Miller, *Trends Neurosci.* **2003**, *26*, 329–334.
- [23] H. Berger, *Arch. Psychiatr. Nervenkrankh.* **1929**, *87*, 527–570.
- [24] a) N. Birbaumer, N. Ghanayim, T. Hinterberger, I. Iversen, B. Kotchoubey, A. Kubler, J. Perelmouter, E. Taub, H. Flor, *Nature* **1999**, *398*, 297–298; b) N. Birbaumer, A. Kubler, N. Ghanayim, T. Hinterberger, J. Perelmouter, J. Kaiser, I. Iversen, B. Kotchoubey, N. Neumann, H. Flor, *IEEE Trans. Rehabil. Eng.* **2000**, *8*, 190–193.
- [25] E. E. Fetz, *Science* **1969**, *163*, 955–958.
- [26] J. M. Bronstein, M. Tagliati, R. L. Alterman et al., *Arch. Neurology* **2011**, *68*, 165–165.
- [27] J. E. Adams, Y. Hosobuchi, H. L. Fields, *J. Neurosurg.* **1974**, *41*, 740–744.
- [28] P. J. Rousche, R. A. Normann, *J. Neurosci. Methods* **1998**, *82*, 1–15.
- [29] a) M. A. Lebedev, J. M. Carmena, J. E. O'Doherty, M. Zacksenhouse, C. S. Henriquez, J. C. Principe, M. A. L. Nicolelis, *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 4681–4693; b) M. Velliste, S. Perel, M. C. Spalding, A. S. Whitford, A. B. Schwartz, *Nature* **2008**, *453*, 1098–1101.
- [30] J. K. Chapin, K. A. Moxon, R. S. Markowitz, M. A. L. Nicolelis, *Nat. Neurosci.* **1999**, *2*, 664–670.

- [31] a) M. W. Keith, P. H. Peckham, G. B. Thrope, K. C. Stroh, B. Smith, J. R. Buckett, K. L. Kilgore, J. W. Jatich, *J. Hand Surg. Am.* **1989**, *14*, 524–530; b) C. M. Light, P. H. Chappell, B. Hudgins, K. Engelhart, *J. Med. Eng. Technol.* **2002**, *26*, 139–146.
- [32] L. R. Hochberg, D. Bacher, B. Jarosiewicz, N. Y. Masse, J. D. Simeral, J. Vogel, S. Haddadin, J. Liu, S. S. Cash, P. van der S-magt, J. P. Donoghue, *Nature* **2012**, *485*, 372–375.
- [33] J. Clausen, *Nature* **2009**, *457*, 1080–1081.
- [34] a) H. Sato, S. Kolev, N. Goehausen, M. N. Nyi, T. L. Massey, P. Abbeel, M. M. Maharbiz, IEEE, in *2010 IEEE Sensors* **2010**, S. 1–4; b) H. Sato, C. W. Berry, Y. Peeri, E. Baghoomian, B. E. Casey, G. Lavella, J. M. Vandenbrooks, J. F. Harrison, M. M. Maharbiz, *Front Integr. Neurosci.* **2009**, *3*, 24–24.
- [35] N. Ando, R. Kanzaki, *Zool. Sci.* **2004**, *21*, 123–130.
- [36] A. Bozkurt, A. Lal, R. Gilmour in *Engineering in Medicine and Biology Society*, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE, **2008**, S. 5786–5789.
- [37] H. Fischer, E. Ebert, *J. Exp. Biol.* **1999**, *202*, 711–721.
- [38] S. K. Talwar, S. Xu, E. S. Hawley, S. A. Weiss, K. A. Moxon, J. K. Chapin, *Nature* **2002**, *417*, 37–38.
- [39] S. Xu, S. K. Talwar, E. S. Hawley, L. Li, J. K. Chapin, *J. Neurosci. Methods* **2004**, *133*, 57–63.
- [40] M. M. Maharbiz, H. Sato, *Sci. Am.* **2010**, *303*, 94–99.
- [41] H. Wang, R. T. Huai, J. Q. Yang, X. C. Su, *Adv. Mater. Res.* **2013**, *655*, 1061–1065.
- [42] M. A. L. Nicolelis, *Nature* **2001**, *409*, 403–407.
- [43] D. Y. Khang, H. Jiang, Y. Huang, J. A. Rogers, *Science* **2006**, *311*, 208–212.
- [44] J. H. Ahn, H. S. Kim, K. J. Lee, S. Jeon, S. J. Kang, Y. Sun, R. G. Nuzzo, J. A. Rogers, *Science* **2006**, *314*, 1754–1757.
- [45] D. H. Kim, N. Lu, R. Ma, Y. S. Kim, R. H. Kim, S. Wang, J. Wu, S. M. Won, H. Tao, A. Islam, K. J. Yu, T. I. Kim, R. Chowdhury, M. Ying, L. Xu, M. Li, H. J. Chung, H. Keum, M. McCormick, P. Liu, Y. W. Zhang, F. G. Omenetto, Y. Huang, T. Coleman, J. A. Rogers, *Science* **2011**, *333*, 838–843.
- [46] W. H. Yeo, Y. S. Kim, J. Lee, A. Ameen, L. Shi, M. Li, S. Wang, R. Ma, S. H. Jin, Z. Kang, Y. Huang, J. A. Rogers, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 2773–2778.
- [47] D. H. Kim, J. Viventi, J. J. Amsden, J. Xiao, L. Vigeland, Y. S. Kim, J. A. Blanco, B. Panilaitis, E. S. Frechette, D. Contreras, D. L. Kaplan, F. G. Omenetto, Y. Huang, K. C. Hwang, M. R. Zakin, B. Litt, J. A. Rogers, *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 511–517.
- [48] D. H. Kim, Y. S. Kim, J. Amsden, B. Panilaitis, D. L. Kaplan, F. G. Omenetto, M. R. Zakin, J. A. Rogers, *Appl. Phys. Lett.* **2009**, *95*, 133701.
- [49] a) J. J. Amsden, H. Perry, S. V. Boriskina, A. Gopinath, D. L. Kaplan, L. Dal Negro, F. G. Omenetto, *Opt. Express* **2009**, *17*, 21271–21279; b) S. T. Parker, P. Domachuk, J. Amsden, J. Bressnert, J. A. Lewis, D. L. Kaplan, F. G. Omenetto, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 2411–2415.
- [50] D. H. Kim, R. Ghaffari, N. Lu, S. Wang, S. P. Lee, H. Keum, R. D'Angelo, L. Klinker, Y. Su, C. Lu, Y. S. Kim, A. Ameen, Y. Li, Y. Zhang, B. de Graff, Y. Y. Hsu, Z. Liu, J. Ruskin, L. Xu, F. G. Omenetto, Y. Huang, M. Mansour, M. J. Slepian, J. A. Rogers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 19910–19915.
- [51] T. Cohen-Karni, C. M. Lieber, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 883–901.
- [52] T. Dvir, B. P. Timko, D. S. Kohane, R. Langer, *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6*, 13–22.
- [53] T. Dvir, B. P. Timko, M. D. Brigham, S. R. Naik, S. S. Karajanagi, O. Levy, H. Jin, K. K. Parker, R. Langer, D. S. Kohane, *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6*, 720–725.
- [54] B. Tian, J. Liu, T. Dvir, L. Jin, J. H. Tsui, Q. Qing, Z. Suo, R. Langer, D. S. Kohane, C. M. Lieber, *Nat. Mater.* **2012**, *11*, 986–994.
- [55] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7108–7133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.
- [56] a) P. Jonkheijm, D. Weinrich, H. Schroeder, C. M. Niemeyer, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9762–9792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9618–9647; b) C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1220–1238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1200–1216.
- [57] D. Fine, A. Grattoni, R. Goodall, S. S. Bansal, C. Chiappini, S. Hosali, A. L. van de Ven, S. Srinivasan, X. Liu, B. Godin, L. Brousseau 3rd, I. K. Yazdi, J. Fernandez-Moure, E. Tasciotti, H. J. Wu, Y. Hu, S. Klemm, M. Ferrari, *Adv. Healthc. Mater.* **2013**, *2*, 632–666.
- [58] A. J. Chung, B. Cordovez, N. Jasuja, D. J. Lee, X. T. Huang, D. Erickson, *Microfluid. Nanofluid.* **2012**, *13*, 345–352.
- [59] a) K. Deisseroth, G. Feng, A. K. Majewska, G. Miesenböck, A. Ting, M. J. Schnitzer, *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 10380–10386; b) G. Miesenböck, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2011**, *27*, 731–758.
- [60] Siehe z.B.: DARPA project „Reorganization and Plasticity to Accelerate Injury Recovery, REPAIR“ http://www.darpa.mil/Our_Work/DSO/Programs/Reorganization_and_Plasticity_to_Accelerate_Injury_Recovery_%28REPAIR%29.aspx; August **2013**.
- [61] T. Fehrentz, M. Schönberger, D. Trauner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12362–12390; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12156–12182.
- [62] S. Q. Lima, G. Miesenböck, *Cell* **2005**, *121*, 141–152.
- [63] B. V. Zemelman, N. Nesnas, G. A. Lee, G. Miesenböck, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 1352–1357.
- [64] J. A. McCray, D. R. Trentham, *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* **1989**, *18*, 239–270.
- [65] T.-i. Kim, J. G. McCall, Y. H. Jung, X. Huang, E. R. Siuda, Y. Li, J. Song, Y. M. Song, H. A. Pao, R.-H. Kim, C. Lu, S. D. Lee, I.-S. Song, G. Shin, R. Al-Hasani, S. Kim, M. P. Tan, Y. Huang, F. G. Omenetto, J. A. Rogers, M. R. Bruchas, *Science* **2013**, *340*, 211–216.
- [66] V. S. Mallela, V. Ilankumaran, N. S. Rao, *Indian Pacing Electrophysiol. J.* **2004**, *4*, 201–212.
- [67] J. H. Kennedy, C. C. Enger, Jr., A. G. Michel, *Ann. Thorac. Surg.* **1966**, *2*, 576–584.
- [68] A. Pfenniger, D. Obrist, A. Stahel, V. Koch, R. Vogel, *Med. Biol. Eng. Comput.* **2013**, *51*, 741–755.
- [69] P. P. Mercier, A. C. Lysaght, S. Bandyopadhyay, A. P. Chandra-kasan, K. M. Stankovic, *Nat. Biotechnol.* **2012**, *30*, 1240–1243.
- [70] L. W. Reynolds, *Aerosp. Med.* **1964**, *35*, 115–117.
- [71] M. Schaldach, U. Kirsch, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* **1970**, *16*, 184–192.
- [72] M. Schaldach, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1969**, *167*, 1016–1024.
- [73] a) P. Cinquin, C. Gondran, F. Giroud, S. Mazabrard, A. Pellissier, F. Boucher, J.-P. Alcaraz, K. Gorgy, F. Lenouvel, S. Mathé, P. Porcu, S. Cosnier, *PLoS ONE* **2010**, *5*, e10476; b) L. Halámková, J. Halámk, V. Bocharova, A. Szczupak, L. Alfonta, E. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5040–5043.
- [74] R. F. Service, *Science* **2013**, *340*, 1162–1165.
- [75] Übersichtsartikel: a) N. C. Seeman, *Nature* **2003**, *421*, 427–431; b) U. Feldkamp, C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1888–1910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1856–1876; c) B. Saccà, C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 60–69; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 58–66, zit. Lit.
- [76] K. Famm, B. Litt, K. J. Tracey, E. S. Boyden, M. Slaoui, *Nature* **2013**, *496*, 159–161.
- [77] J. C. Nawroth, H. Lee, A. W. Feinberg, C. M. Ripplinger, M. L. McCain, A. Grosberg, J. O. Dabiri, K. K. Parker, *Nat. Biotechnol.* **2012**, *30*, 792–797.
- [78] Eindrucksvolle Beispiele autonomer Robotersysteme finden sich auf der Website von Boston Dynamics: <http://www.bostondynamics.com/>, <http://www.YouTube.com/BostonDynamics>, oder bei: FESTO, http://www.festo.com/cms/en_corp/11369.htm, August **2013**.