UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

CMOS-Schaltungskonzepte für die bidirektionale Kommunikation zwischen einem Neurostimulator und der degenerierten Netzhaut

Von der Fakultät für Ingenieurwissenschaften,
Abteilung Elektrotechnik und Informationstechnik,
der Universität Duisburg-Essen

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der
Ingenieurwissenschaften

genehmigte Dissertation

von

Andreas Erbslöh
aus
Krefeld

Erstgutachter: Prof. Dr.-Ing. Rainer Kokozinski
Zweitgutachter: Prof. Dr.-Ing. Ulrich Rückert
Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2021

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Rainer Kokozinski für seine engagierte Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Bei Herrn Prof. Dr. Ulrich Rückert möchte ich mich für die Bereitschaft zur Übernahme des Zweitgutachters bedanken.

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern des Fachgebiets Elektronische Bauelemente und Schaltungen für die stets freundliche und kollegiale Zusammenarbeit bedanken. Besonders ich mich bei den Kollegen und Studenten Herrn Roman Burkard, Erik Verheyen, Semih Türk, Michael Baumann, Kamil Smilowski und Gabriel Hallekamp für zahlreiche seltsame Diskussionen und bekloppten Ideen beim Kaffee bedanken. Zusätzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Karsten Seidl und Dr. Reinhard Viga für die Unterstützung in den letzten Jahren herzlich bedanken. Für die organisatorischen Geschehnisse möchte ich bei Frau Petra Stawicki, Marion Bröckels und Cornelia Metz bedanken, die im Hintergrund ein Großteil der Verwaltungssachen unkompliziert erledigt haben.

Am Fraunhofer Institut für Mikroelektronische Systeme und Schaltungen möchte ich mich insbesondere bei Herrn Dr. Alexander Utz und Ralf Thiel für die fachlichen Diskussionen und Hilfestellungen bei diversen ASIC-Review-Prozessen und Konzept-Diskussionen bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden, meinem Bruder und meiner Schwägerin bedanken, die mich auch in schwierigen Zeiten ermutigt haben, weiter zu machen und die Sache durchzuziehen. Mein tiefster Dank gilt meinen Eltern, die mich trotz einer sehr schwierigen Zeit gegen Ende des Studiums immer unterstützen konnten. Zu guter Letzt möchte ich ausführlich und herzlich bei meiner Freundin bedanken, die mich in der ganzen Promotionszeit oft nervlich aushalten musste, Geduld hatte und mich immer unterstützt hat.

Abstract

Millions of people worldwide suffer from a neurodegenerative disease of the retina that progressively leads to blindness. As things stand, there are no therapeutic approaches for complete recovery or restoration of the lost sensory function. The use of retinal implants has so far been able to restore a visual impression in patients, but there are still numerous open questions and technical challenges to create long-term stable and spatially high-resolution vision.

In this dissertation, circuit concepts for bidirectional communication between the electronics and the retina for monolithic integration into an implant with high-density electrode arrays. Microelectrodes are used as an interface to simultaneously perform local stimulation of the degenerated tissue and to record the extracellular tissue activity. The recording front-end captures the information flow from the neuronal retinal network to the visual cortex and determines the firing rate using hardware-friendly feature extraction, which determines the number of action potentials per measurement interval. In electrical stimulation, new concepts and design rules for the realisation of an innovative charge-controlled stimulation method are presented. Furthermore, an interference-robust algorithm for the detection of action potentials including techniques for suppressing stimulation artefacts that have no influence on the evaluation of the bioelectrical signals is presented. In the future, this can be used to investigate the technique of adaptive stimulation, in which the effectiveness of the stimulation is adjusted depending on the detected tissue activity.

The presented method of charge-controlled stimulation is validated with wet measurements using a microelectrode array of 16 electrodes. From the wet measurements, the electrical properties or the capacitive and resistive properties of the stimulation path are extracted. These results are compared with the electrochemical characterisations from impedance spectroscopy and cyclo-voltammetry. In addition, the temperature properties of the metal-electrolyte junction are investigated via impedance measurements at 1 kHz. To evaluate the neurostimulation ASICs, an electrical test system is presented that emulates the behaviour of neurons in response to electrical stimulation. This neuron emulator serves as an additional test step between the pure electrical validation and the biological experiments. The internal and programmable correlation can be adapted in the future with the improved understanding of retinal signal processing, so that algorithms for adaptive stimulation can be electrically validated. This can result in reducing the number of animal experiments.

Kurzzusammenfassung

Weltweit leiden Millionen Menschen an einer neurodegenerativen Erkrankung der Retina, die im progressiven Verlauf zur Erblindung des Patienten führt. Nach aktuellem Stand gibt es keine Therapie-Ansätze zur vollständigen Genesung bzw. Wiederherstellung der verloren gegangenen sensorischen Funktion. Der Einsatz von Retina-Implantaten konnte bisher einen Seheindruck bei den Patienten wiederherstellen, allerdings liegen noch zahlreiche offene Fragestellungen und technische Herausforderungen zur Schaffung eines langzeit-stabilen und räumlich hochauflösenden Sehvermögens vor.

In der vorliegenden Dissertation werden Schaltungskonzepte zur bidirektionalen Kommunikation zwischen der Elektronik und der Retina zur monolithischen Integration in ein Implantat mit hochdichten Elektroden-Arrays vorgestellt. Als Schnittstelle dienen Mikroelektroden, die simultan eine lokale Stimulation des degenerierten Gewebes und die Ableitung der extrazellulären Gewebe-Aktivitäten ermöglichen. Das Ableitungs-Frontend erfasst den Informationsfluss vom neuronalen Retina-Netzwerk zum visuellen Kortex und ermittelt mithilfe einer hardware-nahen Merkmals-Extraktion die Feuerrate, die die Anzahl der Aktionspotentiale pro Messintervall ermittelt. Bei der elektrischen Stimulation werden neue Konzepte und Entwurfsregeln zur Realisierung eines innovativen ladungsgesteuerten Stimulationsverfahrens vorgestellt. Außerdem wird ein störrobuster Algorithmus zur Detektion der Aktionspotentiale inklusive Techniken zur Vermeidung von Stimulations-Artefakten präsentiert, die keinen Einfluss auf die Auswertung der bioelektrischen Signale besitzen. Zukünftig kann damit die Technik der adaptiven Stimulation untersucht werden, bei der die Wirksamkeit der Stimulation in Abhängigkeit von der ermittelten Gewebe-Aktivität angepasst werden.

Das vorgestellte Verfahren der ladungsgesteuerten Stimulation wird mit Nass-Messungen validiert, bei denen ein Mikroelektroden-Array aus 16 Elektroden verwendet wird. Aus den Nass-Messungen werden die elektrischen Eigenschaften bzw. die kapazitiven und resistiven Eigenschaften des Stimulationspfads extrahiert. Diese Ergebnisse werden mit den elektrochemischen Charakterisierungen der Impedanz-Spektroskopie und der Cyclo-Voltammetrie verglichen. Außerdem werden die Temperatureigenschaften des Metall-Elektrolyt-Übergangs über die Impedanz-Messung bei 1 kHz untersucht. Zur Evaluierung der Neurostimulations-ASICs wird ein elektrisches Testsystems vorgestellt, das das Verhalten von Neuronen in Abhängigkeit von der elektrischen Stimulation emuliert. Dieser Neuronen-Emulator dient als zusätzlicher Test-Schritt zwischen der reinen elektrischen Validierung und den biologischen Experimenten. Die interne und programmierbare Korrelation kann zukünftig mit einem verbesserten Verständnis der retinalen Signalverarbeitung angepasst werden, sodass Algorithmen zur adaptiven Stimulation elektrisch validiert werden können. Eine Folge dessen könnte sein, dass die Anzahl der erforderlichen Tierversuche reduziert werden kann.

Inhaltsverzeichnis

Formelzeichen und Abkürzungen v

1 Einleitung 1

1.1 Motivation . . . 2

1.2 Problemstellung . . . 3

2 Grundlagen 5

2.1 Metall-Elektrolyt-Übergang . . . 6

2.1.1 Aufbau der Phasengrenze und Ladungstransfer . . . 6

2.1.2 Elektrische Modellierung . . . 8

2.2 Elektrochemische Analyse-Methoden . . . 9

2.2.1 Cyclo-Voltammetrie . . . 9

2.2.2 Impedanz-Spektroskopie . . . 10

2.3 Neurophysiologie . . . 11

2.3.1 Aufbau eines Neurons . . . 11

2.3.2 Ablauf der Erregungsleitung . . . 12

2.3.3 Elektrisches Modell der Erregungsleitung . . . 14

2.3.4 Ableitung von Bio-Aktivitäten . . . 14

2.4 Neurostimulation . . . 17

2.4.1 Elektrische Modulationsverfahren . . . 19

2.4.2 Ausbreitungseigenschaften . . . 22

3 Einsatz von elektronischen Neuro-Implantaten 25

3.1 Übersicht von Neuro-Implantaten . . . 26

3.1.1 Funktionsweise der Tiefenhirn-Stimulation . . . 27

3.1.2 Aufbau und Funktionsweise eines Cochlea-Implantats . . . 28

3.2 Das Retina-Implantat . . . 30

3.2.1 Anatomie und Physiologie der Retina . . . 30

3.2.2 Stand der Technik bei Retina-Implantaten . . . 33

3.2.3 Stand der Forschung bei Retina-Implantaten . . . 35

3.3 Rahmenbedingungen beim System-Entwurf . . . 38

3.4 Vorstellung der entworfenen Prototypen . . . 40

4 Entwurf des ladungsgesteuerten Stimulators 43
4.1 Konzept der ladungsgesteuerten Stimulation . . . 44
4.1.1 Modell des Stimulations-Aufbaus . . . 44
4.1.2 Funktionsweise . . . 46
4.1.3 Stabilität des Ladungstransfers . . . 48
4.2 Auslegung des ladungsgesteuerten Stimulators . . . 51
4.2.1 Modell der Erregungsleitung . . . 51
4.2.2 Herleitung der Chronaxie-Rheobase-Beziehung . . . 54
4.2.3 Auslegung des ladungsgesteuerten Stimulators . . . 57
4.3 Schaltungstechnische Implementierung des Modulators . . . 58
4.3.1 Integrator mit geschalteten Kapazitäten . . . 58
4.3.2 Entwurf eines kompakten Modulators . . . 63
4.3.3 Pulsdichten-Modulation mit stromgesteuertem Ringoszillator . . . 71
4.4 Elektrochemische Validierung des Stimulators . . . 74
4.4.1 Aufbau für elektrochemische Messungen . . . 75
4.4.2 Charakterisierung der MEA-Proben . . . 77
4.4.3 Ergebnisse der Nass-Messungen . . . 81
4.5 Implementierung einer Ladungsbalancierung . . . 87
4.5.1 Übersicht der bisherigen Verfahren . . . 87
4.5.2 Implementierung für die ladungsgesteuerte Stimulation . . . 89
4.5.3 Validierung der Ladungsbalancierung . . . 91
4.6 Einordnung der Ergebnisse . . . 94

5 Hardware-nahe Verarbeitung der neuronalen Aktivitäten 97
5.1 Motivation für eine hardware-nahe Merkmals-Extraktion . . . 98
5.2 Entwurf der Biosignal-Vorverarbeitung . . . 100
5.2.1 Vorverstärker mit resistiver Verstärkungseinstellung . . . 100
5.2.2 Vorverstärker mit kapazitiver Verstärkungseinstellung . . . 102
5.2.3 Aufbau und Funktion eines Pseudo-Widerstands . . . 106
5.3 Implementierung der Feuerraten-Detektion . . . 110
5.3.1 Modellierung von Spike-Detektions-Algorithmen . . . 110
5.3.2 Schaltungstechnische Implementierung der Spike-Detektion . . . 116
5.3.3 Modul-Verifizierung zur Spike-Detektion . . . 118
5.4 Unterdrückung von Stimulations-Artefakten . . . 122
5.5 Konzept zur Realisierung einer adaptiven Stimulation . . . 128
5.6 Konzept und Aufbau eines Neuronen-Emulators . . . 130

6 Konzept eines adaptiven Retina-Implantats 135
6.1 Aufbau des adaptiven Retina-Implantats . . . 136
6.2 Aufbau und Funktionsweise eines Einzel-Pixel-Stimulators . . . 138
6.3 Interpolation der Feuerraten-Messergebnisse . . . 142
6.4 Konzept der externen Steuerelektronik . . . 143

7 Zusammenfassung und Ausblick **145**

Literatur **151**

Tabellenverzeichnis **167**

Abbildungsverzeichnis **169**

A Anhang **173**

A.1 Herleitung der Kapazität eines Metall-Elektrolyt-Übergangs 173

A.1.1 Modell von Helmholtz 174

A.1.2 Modell von Gouy-Chapman 175

A.2 Ladungsbalancierung der stromgesteuerten Stimulation 177

Formelzeichen und Abkürzungen

Abkürzungen

	Bedeutung:
ADU	Analog-Digital-Umsetzer (engl. analog digital converter)
AFE	Analoges Front-End
AMD	Altersbedingte Makula-Degeneration
AP	Aktionspotential
ASIC	Anwendungsspezifische integrierte Schaltung (engl. application specific integrated circuit)
BCI	Gehirn-Computer-Schnittstelle (engl. brain computer interface)
CCO	Stromgesteuerter Ringoszillator (engl. current controlled ring oszillator)
CCS	Stromgesteuerte Stimulaton (engl. current controlled stimulation)
CE	Gegenelektrode (engl. counter electrode)
ChCS	Ladungsgesteuerte Stimulation (engl. charge controlled stimulaton)
CLK	Taktgeber für ein Verarbeitungszyklus
CMOS	Komplementärer Metall-Oxid-Halbleiter (engl. complementary metal oxid semiconductor)
CSC	Ladungsspeicher-Kapazität (engl. charge sotrage capacity)
DAU	Digital-Analog-Umsetzer (engl. digital analog converter)
DGL	Differenzialgleichung
DUT	Prüfling (engl. device under test)
ECoG	Elektrocorticogramm
ED	Energie der Ableitung (engl. energy-of-derivation)
eED	verbesserte Energie der Ableitung (engl. enhanced energy-of-derivation)
EEG	Elektroenzephalographie
EKV	Enz-Krummenacher-Vittoz-Modell
EMV	Elektromagnetische Verträglichkeit
EPS	Einzel-Pixel-Stimulator
ESB	Elektrisches Ersatzschaltbild
ESD	Elektrostatische Entladung (engl. electrostatic discharge)
FFT	Fast-Fourier-Transformation
FIR	Filter mit endlicher Impulsantwort (engl. finite impulse response)
FRA	Frequenz-Antwort-Analysator (engl. frequency-response analyzer)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure

GND	Masse (engl., chassis ground), Bezugspotenzial
GPIO	Allzweck-Eingabe/ -Ausgabe (engl. general purpose input/output)
IMD	Implantierbare Medizingeräte (engl. implantable medical devices)
LASER	Licht-Verstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung (engl. light amplification by stimulated emission of radiation)
LDO	Low-Drop-Spannungsregler (engl. low drop-out)
LFP	Lokale Feldpotentiale (engl. local field potential)
LNA	Rauscharmer Verstärker (engl. low-noise amplifier)
MCU	Mikrocontroller-Einheit
MEA	Mikro-Elektroden-Array
MEÜ	Metall-Elektrolyt-Übergang
MRT	Magnet-Resonanztomographie
MISO	Master In Slave Out (Dateneingang)
MUX	Multiplexer-Stufe
MOSI	Master Out Slave In (Datenausgang)
NEO	Nichtlinearer Energie-Operator (engl. nonlinear energy operator)
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung (engl. phosphate buffered saline)
PCB	Gedruckte Leiterplatte (engl., printed circuit board)
PDGL	Partielle Differentialgleichung
REF	Referenzelektrode
RP	Retinopathia pigmentosa
SDA	Spike-Detektions-Algorithmus
SC	Geschaltete Kapazität (engl. switched capacitor)
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (engl. signal noise ratio)
SRAM	Statischer Direktzugriffsspeicher (engl. static random-access memory)
SPI	Serial Peripheral Interface
THS	Tiefenhirn-Stimulation (engl. deep brain stimulation)
RE	Referenzelektrode (engl. reference electrode)
UART	Universal Asynchronous Receiver Transmitter
OPV	Operationsverstärker
OTA	Operations-Transkonduktanzverstärker
VCS	Spannungsgesteuerte Stimulation (engl. voltage controlled stimulation)
WE	Arbeitselektrode (engl. working electrode)

Formelzeichen

	Einheit:	**Bedeutung:**
A_x	m^2	Fläche
C_x	F	elektrische Kapazität
c^b	mol	Bulk-Ionenkonzentration
Δt	s	diskreter Zeitschritt
Δx	m	diskrete Ortsauflösung

DR	-	Detektionsrate
$\vec{E}$	$\mathrm{V{\cdot}m^{-1}}$	elektrische Feldstärke
ε_r	-	relative Permittivität
f_x	Hz	Frequenz
FR	-	Falsch-Positiv-Rate
g_x	$\mathrm{A{\cdot}V^{-1}}$	elektrischer Leitwert
$g_{m,x}$	$\mathrm{A{\cdot}V^{-1}}$	Steilheit eines Transistors
I_x	A	elektrische Stromstärke
J_x	$\mathrm{A{\cdot}m^{-2}}$	elektrische Stromdichte
κ_x	$\mathrm{A{\cdot}V^{-1}{\cdot}m^{-1}}$	elektrische Leitfähigkeit
l_x	m	Länge
λ	m	Wellenlänge von elektromagnetischen Wellen
Q_x	C, As	elektrische Ladungsmenge
P_x	W	elektrische Leistung
R_x	Ω	elektrischer Widerstand
ρ_x	$\mathrm{V{\cdot}A^{-1}{\cdot}m}$	spezifischer Widerstand
T	K	Temperatur
T_x	s	Periodendauer einer Schwingung
t	s	Zeit
τ_x	s	Zeitkonstante
TR	-	Richtig-Positiv-Rate
U_x	V	elektrische Spannung
U_T	V	Temperaturspannung
U_{th}	V	Schwellenspannung eines Feldeffekt-Transistors
$\tilde{u}_{n,th}$	$\mathrm{V{\cdot}Hz^{-0.5}}$	spektrale Rauschspannungsdichte
V_x	$\mathrm{m^3}$	Volumen
ω_x	$\mathrm{s^{-1}}$	Kreisfrequenz
$\underline{Z}_x$	Ω	komplexe Impedanz
z	-	Ladungszahl

Naturkonstanten

	Bedeutung:	**Wert:**
c_0	Lichtgeschwindigkeit im Vakuum	299.792.458 m/s
ε_0	elek. Feldkonstante	$8,854188 \cdot 10^{-12}$ As/Vm
q	Elementarladung	$1,602 \cdot 10^{-19}$ As
F	Faraday-Konstante	96.485,34 J/(V mol)
N_a	Avogadro-Konstante	$6.022 \cdot 10^{23}$ 1/mol
k_B	Boltzmann-Konstante	$1,38648 \cdot 10^{-23}$ Ws/K
R	molare Gaskonstante	8,3144598 J/(mol K)
h_0	Planck'sches Wirkungsquantum	$6,6261 \cdot 10^{-34}$ W $\mathrm{s^2}$

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Motivation

In jedem Lebewesen mit einem zentralen Nervensystem findet die Kommunikation zwischen der zentralen Steuereinheit, dem Gehirn, und seiner sensorischen Peripherie bzw. den lebenswichtigen Organen über die Interaktion von elektrochemischen Signalen, den Aktionspotentialen, statt. Eine Fehlfunktion kann durch neurodegenerative Erkrankungen auftreten, die progressiv zu einer Beeinträchtigung der sensorischen Funktionen führen können. Zum Beispiel führen Netzhautkrankheiten, wie die *Retinopathia pigmentosa* (RP) oder die *altersbedingte Makula-Degeneration* (AMD), langfristig zu Seheinschränkungen oder im Extremfall zur Erblindung beim Patienten. In histologischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass sich die photosensitive Schicht der Netzhaut abbaut. Dabei sind bei den RP-Patienten primär die Stäbchen außerhalb der Makula, dem schärfsten Punkt des Sehens, und bei AMD-Patienten primär die Zapfen in der Makula betroffen. Mit Progression der Krankheit verändert sich gleichzeitig die Datenkompression und -verarbeitung innerhalb der Retina, bei der sich die Synapsen der abgestorbenen Zapfen und Stäbchen neue Informationsquellen suchen. Dieser Prozess innerhalb der Retina-Degeneration ist als retinale Netzwerk-Umgestaltung definiert [1] und verursacht im Netzwerk lokale Oszillationen [2]. Bei diesen Krankheiten handelt es sich um erblich- und/oder umweltbedingte Erkrankungen, bei denen sich die Sehbeeinträchtigungen bei Menschen ab dem 50. Lebensjahr bemerkbar machen [3], wobei sich die ersten Symptome wie die Nachtblindheit oder eine unscharfe Wahrnehmung bereits in der Kindheit auftreten. Statistisch gesehen, besaß die AMD in den USA im Jahre 2010 eine Prävalenz von 1 zu 150. Nach einer Prognose von [4] werden im Jahre 2040 weltweit ungefähr 288 Millionen Menschen an AMD leiden. Im Vergleich hierzu, besitzt die RP eine Prävalenz von 1 zu 4.000 [5].

In der Medizin gibt es nach Stand 2021 keine Therapie-Maßnahmen, die die Progression der Netzhauterkrankungen stoppen können und von den Gesundheitsämtern zugelassen sind. Allerdings hat sich in den Neurowissenschaften die elektrische Anregung des degenerierten Gewebes mithilfe von implantierbaren mikroelektronischen Systemen als sehr wirkungsvoll erwiesen. Dabei wird mit Mikroelektroden-Arrays, die als Schnittstelle zwischen der Elektronik und dem Gewebe dienen, und mit anwendungsspezifisch integrierten Schaltungen (ASIC) eine Neurostimulation des degenerierten Gewebes durchgeführt, die die noch intakten Netzwerk-Schichten der Netzhaut elektrisch anregen. Die elektrische Stimulation ermöglicht das Schreiben von Informationen in das neuronale Netzwerk, wobei in der Retina-Applikation die visuellen Umgebungs-Informationen von einer optischen Kamera übertragen werden. Die grundsätzliche Machbarkeit wurde bereits durch klinische Studien mit kommerziellen Implantaten gezeigt [6–8], bei denen die Patienten einen begrenzten Seheindruck ihrer Umgebung wiedererlangten. Die anfänglichen Erwartungen konnten mit dem Fortschritt der Cochlea-Implantate nicht mithalten, sodass sich die Unternehmen aufgrund der langsam voranschreitenden Ergebnisse in die Forschung zurückzogen [9]. Die Probleme sind hierbei ökonomischer, technischer und biologischer Natur. Aus ökonomischer Perspektive haben in den letzten 15 Jahren weltweit nur 500 Patienten ein Retina-Implantat erhalten [5]. Technisch gesehen, besitzen die Retina-Implantate bisher eine sehr geringe Raumauflösung. Beispielsweise erreicht das Alpha AMS der Retina Implant AG (Reutlingen,

Deutschland) eine Pixel-Dichte von 190 Pixel/mm^2 [10], wobei die Netzhaut eine Konzentration von 147.000 Zapfen/mm^2 in der Makula besitzt [11].

Die Herausforderungen liegen in der Realisierung von hochauflösenden und langzeit-stabilen Systemen, um eine stark verbesserte zweidimensionale Wahrnehmung zu ermöglichen. Ein Ansatz ist z. B. die software-seitige Implementierung von Bildverarbeitungs-Algorithmen, um eine Verbesserung des Kontrastes für eine bessere Kantendetektion und Objekterkennung zu erzielen [5]. Aus biologischer Perspektive liegt ein unzureichendes Verständnis über die Auswirkungen der Netzhaut-Degeneration auf die komplexe Signalverarbeitung innerhalb der Netzhaut vor, die gleichzeitig einen Einfluss auf die Effektivität der elektrischen Stimulation besitzen. Außerdem müssen neue Stimulationstechniken eingeführt werden, die die Charakteristika der räumlich- und zeitlich-abhängigen retinalen Signalkodierung mitberücksichtigen, wobei durch die Stimulation eine höhere Selektivität der ON-Zellen als bei den OFF-Zellen erzielt werden soll [12].

1.2 Problemstellung

Im Rahmen dieser Dissertation werden Schaltungskonzepte zur Schaffung einer bidirektionalen Kommunikation zwischen dem Neurostimulator bzw. der Elektronik und der degenerierten Netzhaut untersucht und vorgestellt, die zukünftig in epiretinalen Implantaten mit hochdichten Elektroden-Arrays angewendet werden können. Daher müssen die Baugruppen bzw. Schaltungen leistungseffizient und hochskalierbar sein. Abbildung 1.1 zeigt den konzeptionellen Aufbau eines solchen Implantat-Front-Ends. Beim heutigen Stand der Technik findet die reine elektrische An-

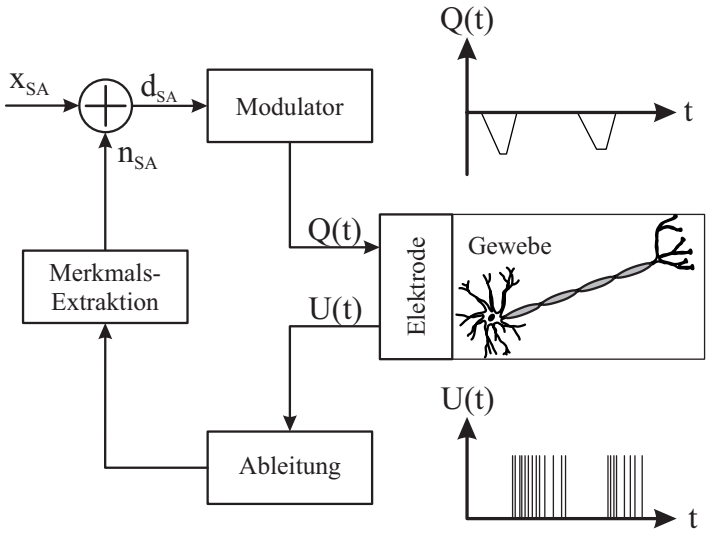


Abb. 1.1: Konzeptioneller Aufbau des Front-Ends zur Ausführung der adaptiven Stimulation

regung des Gewebes (Open-Loop) über die kontaktierte Elektrode und dem Ladungsmodulator statt. Nach der Implantation werden die patientenabhängigen Stimulationsparameter einmalig mittels einer Kalibrierung sehr zeitaufwendig und kostenintensiv durch das medizinische Fachpersonal eingestellt. Aufgrund von Anpassungsprozessen am Elektrode-Gewebe-Übergang oder einer Netzwerk-Umgestaltung durch die neurodegenerative Erkrankung verschlechtert sich mit der Anwendungsdauer der Stimulations-Effekt, sodass die Krankheits-Symptome wieder auftre-

ten bzw. sich die Bildqualität verschlechtert. Während der Anwendung muss daher der progressive Verlust des Stimulations-Effekts durch eine erneute Kalibrierung nachjustiert werden.

Dieser Effekt kann mit einer bidirektionalen Schnittstelle kompensiert werden, indem über dieselbe Elektrode simultan die elektrische Stimulation und die Ableitung der Gewebe-Aktivitäten durchgeführt wird. Mit der Auswertung der Gewebe-Aktivitäten können Rückschlüsse auf den Informationsgehalt der retinalen Antworten geschlossen werden, um durch eine Anpassung der Stimulationsparameter (adaptive Stimulation) eine Stabilisierung des Stimulations-Effekts zu erhalten. Hierbei müssen Erkenntnisse über die Retina-Kodierung in Abhängigkeit von den Krankheitsstadien vorliegen.

Die Gliederung dieser Arbeit umfasst neben den Grundlagen einen Einblick in den Stand der Technik und Forschung im Bereich der Retina-Implantate. Darauf aufbauend wird in Kapitel 4 die Funktionsweise und die Entwurfs-Regeln des innovativen Modulation-Verfahrens der ladungsgesteuerten Stimulation vorgestellt. Hierzu wird das Verfahren, welches auf einem hochfrequenten Ladungstransfer durch Schaltungen mit geschalteten Kapazitäten beruht, bezüglich seiner Ladungsübertragung mit Modellierungen und Simulationen optimiert und in verschiedenen Formen in einen ASIC integriert. Die Dimensionierung bzw. die Auswahl der Stimulationsparameter erfolgt über den Aufbau eines mathematischen Modells, das die Erregungsleitung von Neuronen in Abhängigkeit des extrazellulären Stimulations-Aufbaus beschreibt. Die Funktionalität des Verfahrens wird mit Nass-Messungen in Salzlösung validiert. Gleichzeitig werden Methoden zur Durchführung einer sicheren Stimulation vorgestellt.

In Kapitel 5 wird die Implementierung von Algorithmen zur hardware-nahen Signalverarbeitung der Gewebe-Aktivitäten gezeigt. Beim bisherigen Stand der Technik werden die Gewebe-Aktivitäten auf dem ASIC quantisiert, telemetrisch an einen Auswertungsrechner übermittelt und dort mit hohem rechnerischem Aufwand verarbeitet. Im Rahmen dieser Arbeit werden die ersten Schritte zur Integration einer hardware-nahen Merkmals-Extraktion vorgestellt. Hierbei wird ein optimierter Algorithmus zum Erkennen der Aktionspotentiale (Spike-Detektion) in den ASIC integriert, um die vorhandene Feuerrate an jeder Elektrode zu bestimmen. Darüber hinaus werden Methoden und die CMOS-Implementierung zur störrobusten und stimulationsartefakt-freien Erfassung der Gewebe-Aktivitäten vorgestellt. Mit diesen Algorithmen können die generierten Gewebe-Antworten in Abhängigkeit der elektrischen Anregung ermittelt werden, die Rückschlüsse auf den Einfluss der neurodegenerierten Erkrankung ermöglicht und zur Entschlüsselung der neuronalen Kodierung der Retina verwendet werden. Gleichzeitig wird ein Messkonzept vorgestellt, das die Gewebe-Aktivitäten elektrisch emuliert und diese werden an die entworfenen ASICs eingespeist, um Korrelations-Algorithmen zur Durchführung der adaptiven Stimulation zu validieren.

Unter Berücksichtigung der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse wird in Kapitel 6 ein retinales Implantats-Konzept für die adaptiven Stimulation diskutiert. Hierzu wird der Aufbau des Implantats mit dem hochdichten Elektroden-Array erörtert, deren Elektronik eine hohe Packungsdichte erreichen muss, um eine lokale Gewebe-Anregung und die lokale Auswertung der Photodioden-Matrix inklusive der Gewichtung des Stimulationsstromes zu erzielen.

Kapitel 2

Grundlagen

Im Folgenden werden die zum Verständnis dieser Arbeit beitragenden Grundlagen behandelt. Der erste Teil umfasst die Entstehung des Metall-Elektrolyt-Übergangs (MEÜ) mit dem physikalischen Ladungstransfer zwischen der Metall-Kontaktierung zum Gewebe. Zu diesem werden die elektrische Modellierung und die elektrochemischen Charakterisierungs-Methoden erläutert. Im zweiten Teil werden die physiologischen und elektrophysiologischen Grundlagen vorgestellt. Hierzu wird der Aufbau eines Neurons und die zeitliche Entstehung und Ausbreitung eines Aktionspotentials entlang des Axons (Reizweiterleitung) beschrieben. Zusätzlich wird die Wirkungsweise der Neurostimulation als externe Einflussquelle durch die elektrische Stimulation zur Informationseinprägung innerhalb eines Netzwerks detailliert beschrieben.

2.1 Metall-Elektrolyt-Übergang

In den Neurowissenschaften werden Mikroelektroden-Arrays (MEA) als Schnittstelle zwischen der Elektronik und dem Gewebe verwendet. Dieses Array besteht aus metallischen Mikroelektroden. Bei der Kontaktierung zwischen dem Metall und einem Elektrolyt bildet sich eine Phasengrenze, der sogenannte Metall-Elektrolyt-Übergang, aus. Bei der Kontaktierung von Gewebe mit den Metallelektroden liegt aufgrund des Elektrolyts dieselbe Phasengrenze vor. Hierzu werden im Folgenden der Aufbau der Phasengrenze, sowie die zugehörigen Ladungstransfer-Mechanismen und die elektrische Modellierung behandelt. Abschließend werden die elektrochemischen Charakterisierungs-Methoden vorgestellt.

2.1.1 Aufbau der Phasengrenze und Ladungstransfer

Sobald ein metallischer Leiter in Kontakt mit einer ionischen Lösung kommt, bewirken elektrochemische Reaktionen den Aufbau einer Phasengrenze zwischen der Metall-Elektrode und dem physiologischen Medium bzw. dem Nervengewebe. Ohne externe Anregung ($I_{EL} = 0$) sorgt eine Elektronen-Verarmung für eine positive Oberflächenladung auf dem Metall. Der resultierende Potentialgradient bewirkt eine elektrostatische Anziehung der entgegengesetzt geladenen Ionen, sodass sich im thermodynamischen Gleichgewicht eine elektrochemische Doppelschicht ausbildet, wie in Abbildung 2.1 dargestellt. Zur Beschreibung der Ladungstransfer-Mechanismen an der Doppelschicht wird das Grahame-Modell verwendet, welches als Erweiterung des Modells von Stern anerkannt ist [13]. Dabei kann die Phasengrenze aus der Reihenschaltung von zwei

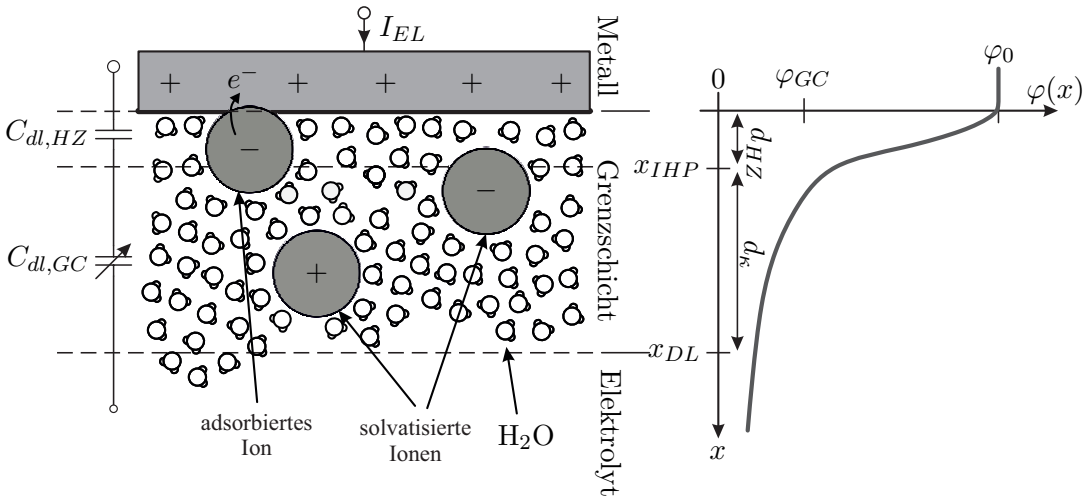


Abb. 2.1: Aufbau des Metall-Elektrolyt-Übergangs inkl. des ortsabhängigen Potentialverlaufs

Kapazitäten verstanden werden. Die starre Helmholtz-Kapazität $C_{dl,HZ}$ besteht aus der inneren Helmholtz-Schicht (IHP), bei der sich eine Monolage an Wasserstoff-Molekülen und adsorbierten Ionen über van-der-Waals-Kräfte unmittelbar an die Metallelektrode anbinden (Adsorption). Die äußere Helmholtz-Schicht (OHP) verläuft durch den Ladungsschwerpunkt der solvatisierten Moleküle, die aufgrund des vorliegenden Potentialgradients des IHP angezogen werden. Diese Helmholtz-Schicht besitzt eine Dicke d_{HZ} von 1-2 nm [14] und mit einer relativen Permittivität

ϵ_r von ungefähr 80 [15] können flächenbezogene Kapazitäten im Bereich um die 350 nF/mm^2 erreicht werden, die sich nach Gleichung (2.1) berechnen lässt.

Zusätzlich gibt es die diffuse Doppelschicht (Modell von Gouy-Chapman), in dem sich die Ionen im Medium frei bewegen können. Die Ausbreitung dieser Grenzschicht und die diffuse Doppelschicht weisen nach Gleichung (2.2) ein konzentrations- (c^b), potential- (φ) und temperaturabhängiges (T) Verhalten auf, dessen Ausbreitung sich nach der Debye-Länge d_κ im 10 nm-Bereich befindet [14]. Zusätzlich besitzen die relative Permittivität ϵ_r und die Ladungszahl z des Elektrolyts einen Einfluss auf die diffuse Doppelschicht.

$$C_{dl,HZ} = \varepsilon_0 \; \varepsilon_r \; \frac{A_{elec}}{d_{HZ}} \tag{2.1}$$

$$C_{dl,GC} = z \; F \; \sqrt{\frac{2 \; \varepsilon_0 \; \varepsilon_r \; c^b}{R \; T}} \cdot \cosh\left(\frac{z \; F}{2 \; R \; T} \; \varphi_0\right) \tag{2.2}$$

$$C_{dl,eff} = \left(\frac{1}{C_{dl,HZ}} + \frac{1}{C_{dl,GC}}\right)^{-1} \tag{2.3}$$

Nach Gleichung (2.3) besteht die effektive Doppelschicht-Kapazität $C_{dl,eff}$ aus der Reihenschaltung der Helmholtz-Doppelschicht und der diffusen Doppelschicht. Bei schwachen Ionenkonzentrationen gilt, dass die diffuse Doppelschicht bei geringen Potentialänderungen dominant ist, deren Maximalwert durch die starre Doppelschicht begrenzt wird. Eine detaillierte Herleitung der jeweiligen Doppelschicht-Kapazitäten nach den Modellen von Helmholtz und von Gouy-Chapman sind dem Anhang beigefügt. Die Effekte der temperaturabhängigen Wechselwirkung zwischen den Dipolen und die Orientierung der Wassermoleküle an der Elektroden-Oberfläche sind nicht berücksichtigt [14]. Im Gleichgewichtszustand liegt an der Metallelektrode ein Ruhepotential von φ_0 vor, dessen Potential-Verlauf in der starren Doppelschicht linear abnimmt und sich in der diffusen Doppelschicht exponentiell dem Nullpotential des Elektrolyten im Unendlichen annähert.

Durch die Applikation eines elektrischen Stromes I_{EL} wird das Gleichgewicht gestört, sodass ein Ladungstransfer über zwei Mechanismen erfolgen kann. Beim *nicht-faraday'schen* Ladungstransfer handelt es sich um eine Injektion von elektrischen Ladungsträgern auf der Metall-Oberfläche, die zu einem ionischen Stromfluss im Elektrolyten führt. Aufgrund der kapazitiven Eigenschaften der Phasengrenze verlässt der elektrische Ladungsträger nicht das Metall, sondern bewirkt den Aufbau eines elektrischen Feldes, der die entgegengesetzt geladenen Ionen anzieht und somit eine Modulation der lokalen Ionenkonzentration bewirkt. Sobald das Potential an der Metall-Elektrode das Wasserfenster überschreitet ($|\varphi_0| \geq 1\,\mathrm{V}$), kommt es zum *faraday'schen* Ladungstransfer, bei dem die elektrischen Ladungen auf die adsorbierten Ionen springen und somit Oxidations- und Reduktionsprozesse in Gang treten. Dieser Elektrolyse-Prozess ist irreversibel und kann zu Schädigungen des Gewebe führen, bei der beispielsweise die Nährstoffe durch die Gasblasenbildungen der elektrochemischen Prozesse zerstört werden und das Gewebe Verbrennungen erleidet.

Bei der elektrischen Stimulation und Ableitung der neuronalen Aktivitäten wird der nicht-faraday'sche Ladungstransfer bzw. der kapazitive Betrieb der Mikroelektroden innerhalb des Wasserfensters verwendet. Zusätzlich müssen die Mikroelektroden die hohen Anforderungen im Bereich der Biokompatibilität (Vermeidung von biologischen Abstoßungsreaktionen), Biostabilität (chemische und physikalische Langzeitstabilität des Implantats, z.B. Metall-Korrosion und Versprödung von Polymeren an der Verkapselung) [16, 17] und der Ladungsinjektion [18] erfüllen. Allgemein soll die Elektrode eine hohe Doppelschicht-Kapazität aufweisen, damit die Ladungsinjektion innerhalb des Wasserfensters durchgeführt werden kann, um irreversible Prozesse wie die Gasentwicklung durch Elektrolyse zu vermeiden. Außerdem bewirkt die hohe Ladungsspeicherkapazität (engl. charge storage capacity, CSC) in Kombination mit einer hohen Elektroden-Fläche eine geringe Elektroden-Impedanz. Diese ist zur Ableitung der neuronalen Aktivitäten erforderlich, um ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) zu erreichen [19] bzw. bei konstantem SNR die Elektroden-Fläche zu verkleinern. In Tabelle 2.1 sind die applikations-spezifischen

Tab. 2.1: Auflistung von Materialien zur Verwendung in Mikroelektroden unter Angabe des Elektroden-Durchmesser für Elektroden mit einer Ladungsinjektion Q_{inj} von 100 nC

Material		CSC mC/cm^2	$\Delta\varphi$ V	Mechanismus	d_{el} µm
Platin, Pt	[20]	0,82	-0,6 bis 0,8	faraday'sch	124,6
Titan-Nitrit, TiN	[18]	1	-0,9 bis 0,9	kapazitiv	112,8
Iridiumoxid, IrO	[21]	40-50	-0,8 bis 0,9	faraday'sch	17,8
Carbon-Nanotubes, CNT	[22]	1,6	-1.5 bis 1	kapazitiv	89,2
PEDOT:PSS	[23]	32	-0,6 bis 0,8	faraday'sch	20

Eigenschaften wie die CSC, der maximal applizierbare Potentialbereich $\Delta\varphi$, der dominante Transfermechanismus und der notwendige Elektroden-Durchmesser d_{el} zur sicheren Ladungsinjektion von 100 nC für verschiedene Elektroden-Materialien aufgelistet. Der Trend bewegt sich zu kleineren Elektroden-Flächen innerhalb der Mikroelektroden-Arrays, um die örtliche Auflösung zu erhöhen und die neuronale Erfassung der Gewebe-Aktivitäten zu präzisieren, sodass Materialien mit einer hohen CSC, wie Iridiumoxid und Platin, bevorzugt werden.

2.1.2 Elektrische Modellierung

Zur elektrischen Modellierung der elektrochemischen Reaktionen dient das Randles-Modell, welches in Abbildung 2.2 dargestellt ist. Die Kenngrößen des Modells besitzen ein zeitvariantes und potential-abhängiges Verhalten. In Abbildung 2.2(a) ist das vollständige Ersatzschaltbild für den gesamten Potentialbereich dargestellt, bei dem der nicht-faraday'sche Ladungstransfer mit den Oxidations- und Reduktionsprozessen durch die Widerstände R_{red} und R_{oxy} repräsentiert wird. Die Ladungsspeicher-Möglichkeit wird mit der Doppelschicht-Kapazität C_{dl} beschrieben, die lediglich die innere und äußere Helmholtz-Schicht darstellt. Der Oxidations- und Reduktionsprozess beim faraday'sche Ladungstransfer wird durch die Dioden mit den zugehörigen resistiven Elementen dargestellt, die die kapazitiven Eigenschaften beim Überschreiten der jeweiligen Flussspannungen kurzschließen. Die temperatur- und potentialabhängige diffuse Schicht wird durch die Warburg-Impedanz $\underline{Z}_w$ beschrieben [14]. Die Gleichung (2.4) zeigt die Eigenschaften des

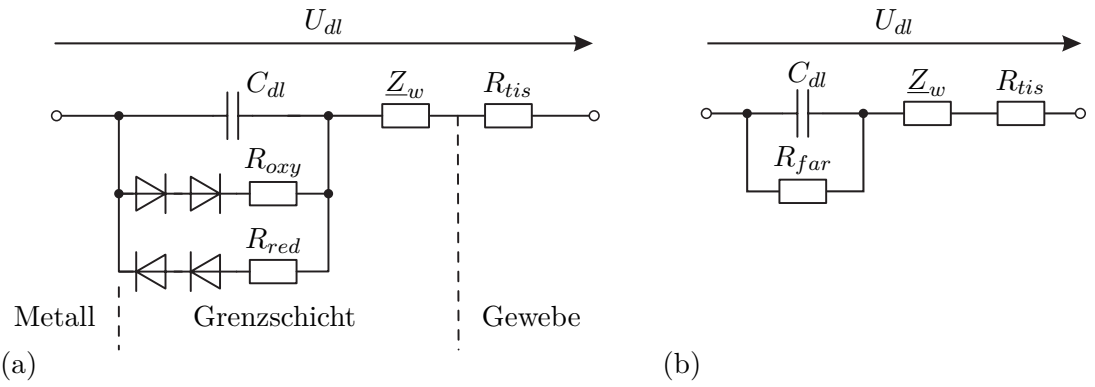


Abb. 2.2: Elektrische Ersatzschaltbilder (a) des vollständigen Randles-Modell und (b) des einfachen, reduzierten Randles-Modells, aus [14, 24]

konstanten Phasenelementes, bei dem die Impedanz mit steigender Frequenz sinkt. Jedoch kann über den Exponenten n die Steigung der Impedanz-Amplitude bzw. die Phase der Impedanz zwischen 0° ($n = 0$) und 90° ($n = 1$) variiert werden, sodass Zwischenzustände zwischen dem rein reellen und rein imaginären Zustand nachgebildet werden können. Die Verluste innerhalb des physiologischen Mediums werden durch den Gewebe-Widerstand R_{tis} repräsentiert.

$$\underline{Z}_{war} = \frac{\sigma_w}{(j\omega)^n} \tag{2.4}$$

$$\underline{Z}_{me} = \frac{\Delta \underline{U}_{EL}}{\underline{I}_{EL}} = R_{tis} + \underline{Z}_{war} + \frac{R_{far}}{1 + j\omega \cdot R_{far}\, C_{dl}} \tag{2.5}$$

Unter der Bedingung, dass das Wasserfenster nicht überschritten wird, kann das elektrische Ersatzschaltbild in Abbildung 2.2(b) angenommen werden. Dabei beinhaltet der Faraday-Widerstand R_{far} die Verluste beim faraday'schen Ladungstransfer. Die elektrische Impedanz des Metall-Elektrolyten-Übergangs kann nach Gleichung (2.5) ermittelt werden.

2.2 Elektrochemische Analyse-Methoden

Zur Charakterisierung der Metallelektroden stehen die elektrochemischen Messmethoden der Cyclo-Voltammetrie (CV) und der Impedanz-Spektroskopie zur Verfügung, deren Funktion und Informationsgewinn im Folgenden erläutert werden.

2.2.1 Cyclo-Voltammetrie

Abbildung 2.3(a) zeigt den elektrochemischen Aufbau zur Charakterisierung eines Arrays mit n Elektroden in einer phosphat-gepufferten Salzlösung (PBS), dessen Elektroden als Arbeitselektrode (WE) dienen. Zusätzlich werden eine Platin-Elektrode als Gegenelektrode (CE) und eine Silber-Silberchlorid-Elektrode (Ag/AgCl) als Referenzelektrode (REF) verwendet. Bei der Cyclo-Voltammetrie handelt es sich um eine zyklische Spannungsaktivierung der Mikroelektroden in einem elektrophysiologischen Medium. Mithilfe eines Potentiostats, dessen Aufbau in Abbildung 2.3(b) dargestellt ist, wird über den Eingangsregelkreis (links von der elektrochemischen Zelle) das Lösungspotential über die hochohmige Spannungsmessung mit der Ag/AgCl-Elektrode in Abhängigkeit der Eingangsspannung U_e reguliert, um Spannungsverluste innerhalb

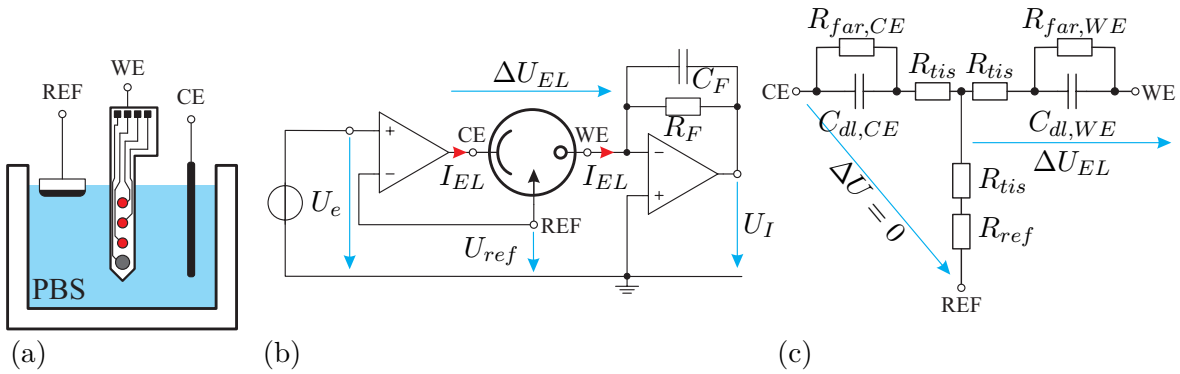


Abb. 2.3: (a) Konzept-Aufbau zur Charakterisierung von Mikroelektroden in einer phosphatgepufferten Salzlösung (PBS) mit einer Ag/AgCl-Referenzelektrode und einer Pt-Gegenelektrode - (b) Aufbau eines Potentiostaten zur Regelung des Lösungspotentials und Auswerte-Elektronik zur Charakterisierung der Arbeitselektrode - (c) Elektrisches Ersatzschaltbild der elektrochemischen Zelle

des Elektrolyts zu kompensieren. Die Auswerte-Elektronik besteht aus einem Transimpedanz-Verstärker, dessen hochohmiger Knoten eine virtuelle Masse beinhaltet, sodass die gesamte Eingangsspannung U_e an den zu untersuchenden Mikroelektroden abfällt. Der resultierende Stromfluss I_{EL} beinhaltet hierbei die Informationen über die chemischen Reaktionen und die Aktivierungsspannungen der verwendeten Materialien. Bei der CV-Messung wird eine dreiecksförmige Eingangsspannung angelegt, deren Steigung mit der Steigungsrate v_c definiert ist und typischerweise im Bereich von 10-100 mV/s liegt. Anhand der gewonnenen Strom-Spannungs-Kennlinie lässt sich nach Gleichung (2.6) die Ladungsspeicherkapazität CSC des zu prüfenden Elektroden-Arrays im verwendeten Elektrolyt für die kathodische Stromapplikation bestimmen. Außerdem kann aus der U-I-Kennlinie das materialspezifische Wasserfenster $\Delta\varphi$ mit dem Einschreiten der Oxidations- und Reduktionsprozesse über die exponentielle Strom-Zunahme extrahiert werden.

$$CSC = \frac{1}{n \cdot v_c} \int I_{EL}(U)\ \mathrm{d}U \tag{2.6}$$

Abbildung 2.3(c) zeigt das elektrische Ersatzschaltbild der elektrochemischen Zelle mit den Strecken zwischen CE-WE und CE-REF. Durch die Potentialregelung wird die Strecke zwischen CE-REF eliminiert ($\Delta U = 0$), sodass der Stromfluss nur die Informationen über die elektrischen Eigenschaften der Arbeitselektrode beinhaltet.

2.2.2 Impedanz-Spektroskopie

Neben den Möglichkeiten der CV, kann mit Hilfe der Impedanz-Spektroskopie das wechselfrequente Verhalten bzw. die Impedanz-Charakteristik des Metall-Elektrolyt-Übergangs der hergestellten Mikroelektroden für einen Frequenzbereich von 1 Hz bis 1 MHz untersucht werden. Die sinusförmige Eingangsspannung besitzt eine kleinere Amplitude als 10 mV, um eine zerstörungsfreie Charakterisierung der Mikroelektroden zu gewährleisten. Diese Messmethode ermöglicht die Charakterisierung der dielektrischen Doppelschicht-Eigenschaften mit der elektrischen Modellierung nach dem Randles-Modell, welches in Abbildung 2.2(b) dargestellt ist.

2.3 Neurophysiologie

In diesem Abschnitt werden die neurophysiologischen Grundlagen zum Aufbau und der Informationsübertragung eines Neurons innerhalb eines neuronalen Netzwerks behandelt. Außerdem werden die elektrophysiologischen Grundlagen zur Ableitung von Neuronen-Aktivitäten und zur Neuromodulation von Gewebeschichten, also dem Einprägen von neuen Informationen, erörtert.

2.3.1 Aufbau eines Neurons

Das zentrale Nervensystem des Menschen besteht ungefähr aus 100 Milliarden Neuronen und fünf Billionen Gliazellen, die in einem Lebewesen die Kodierung der Eingangsgrößen zur Steuerung und Regulation des Organismus ermöglichen [25]. Dabei übernehmen die Neuronen gleichzeitig die Funktionen der Informationsverarbeitung und der -Übertragung zwischen vielen Neuronen-Verbänden innerhalb des neuronalen Netzwerks. Der Aufbau eines Neurons ist in Abbildung 2.4 dargestellt.

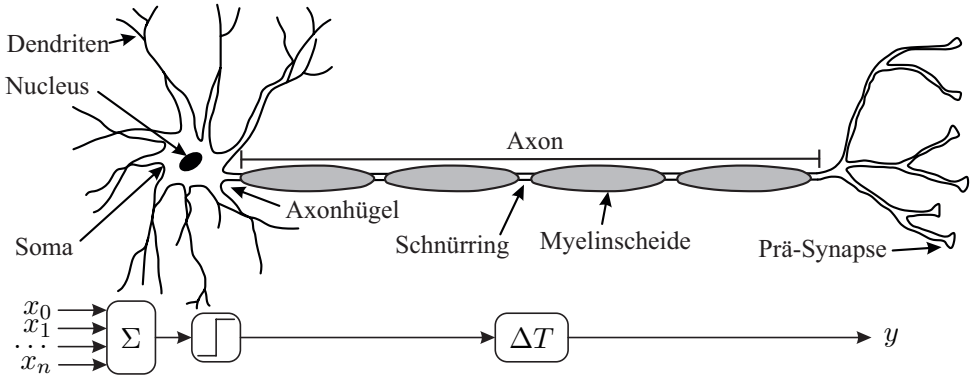


Abb. 2.4: Aufbau eines Neurons inkl. des Neuronen-Modells nach McCulloch-Pitts, angepasst aus [26]

Die Informationsverarbeitung findet im Zellkörper (Soma) des Neurons statt, der eine Integration der Eingangsgrößen von den Dendriten durchführt. Die Dendriten empfangen von den Neurotransmittern der Synapsen anderer Neuronen chemische Impulse über ihre Rezeptoren und wandeln den Eingangs-Impuls in einen elektrischen Reiz um. Das Soma komprimiert und verarbeitet die eingangsseitigen elektrischen Impulse und steuert die Reizweiterleitung mit einem Aktionspotential (AP) über das Axon. Entlang des Axons findet die elektrische Reizweiterleitung mit einer Ausbreitungsgeschwindigkeit von 0,1 mm/µs [26] statt. Das Axon besteht aus Schnürringen, der die elektrische Modulation der Lipid-Doppelschicht mit den spannungsgesteuerten Ionenkanälen ermöglicht, und der Myelinscheide, die als mechanischer Schutz und elektrische Isolierung fungiert. Die Myelinschicht reduziert durch den Isolator die notwendige Energie zur Informationsübertragung und gleichzeitig wird die Erregungsleitung entlang des Axons beschleunigt, bei dem die spezifische Membrankapazität C'_m verkleinert wird. Bei Säugetieren ist das Axon von 1 µm bis 1 m lang und hat einen Durchmesser von 0,5 µm bis 20 µm [26].

Abbildung 2.5 zeigt einen vergrößerten Ausschnitt eines Schnürrings des Axons. Die Zellmembran des Schnürrings besteht aus einer Lipid-Doppelschicht, die eine Ladungstrennung zwischen dem extra- und intrazellulären Raum bewirkt. Die Ionen-Kanäle sind spannungs- und rezeptorgesteuert, sodass die Leitfähigkeit ionenselektiv moduliert werden kann. Mathematisch erfolgt die Beschreibung des Membranpotentials φ_m mit der Bestimmung des Ruhepotentials über die Nernst-Gleichung in (2.7). Im Gleichgewichtszustand herrscht entlang der Zellmembran ein Natrium (Na)-Ionenüberschuss im extrazellulären Raum und ein Kalium (K)-Ionenüberschuss im intrazellulären Raum, sodass eine Membranspannung von $-70\,\text{mV}$ vorliegt. Diese Spannung wird bei einem effektivem Konzentrationsgradienten c_{in}/c_{ex} von 1/13,74 erreicht.

$$\varphi_m = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln\left(\frac{c_{in}}{c_{ex}}\right) \tag{2.7}$$

$$\varphi_m = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln\left(\frac{c_{K,ex} + c_{Na,ex} + c_{Cl,in}}{c_{K,in} + c_{Na,in} + c_{Cl,ex}}\right) \tag{2.8}$$

Der zeitliche Verlauf eines Aktionspotentials kann mit der Goldman-Gleichung in (2.8) moduliert werden. Hierbei ist die Membranpotential φ_m von der Körpertemperatur T und den zeitvarianten Konzentrationsänderungen der Kalium-, der Natrium- und der Chlorid (Cl)-Ionen im extrazellulären und intrazellulären Raum abhängig.

2.3.2 Ablauf der Erregungsleitung

Eine Informationsübertragung über das Axon findet durch die Störung der Ionen-Konzentrationen bzw. durch das Anheben des Membranpotentials φ_m über einen Schwellwert statt. Der Aufbau eines Schnürrings an der Zellmembran des Axons kann aus Abbildung 2.5(b) entnommen werden.

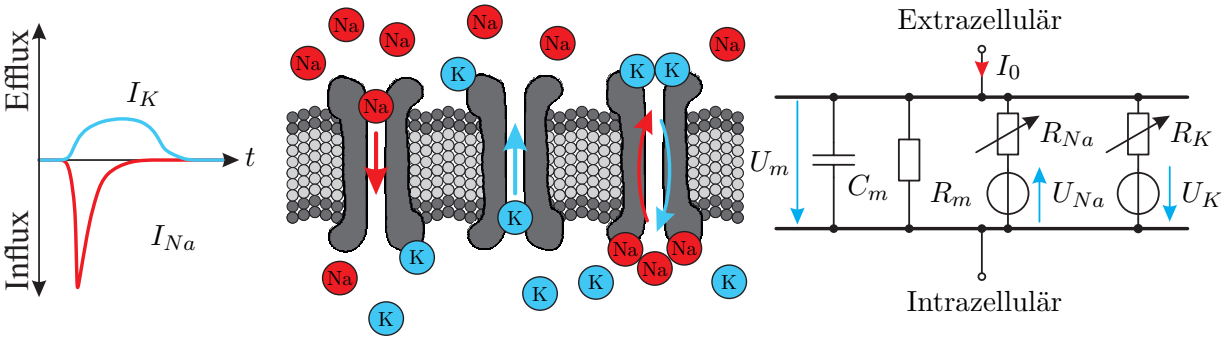


Abb. 2.5: (a) Influx und Efflux der Ionen an der Zellmembran - (b) Vergrößerung des Axons mit der Darstellung der Lipid-Doppelschicht mit integrierten spannungsgesteuerten Natrium-, Kalium-Kanälen und Natrium-Kalium-Diffusionspumpen - (c) Hodgkin-Huxley-Modell zur elektrischen Modellierung der Reizleitung

Im Folgenden wird die Ausbildung eines Aktionspotentials ab dem Zeitpunkt des Empfangens eines Neurotransmitters an den Dendriten beschrieben, dessen zeitliche Ausbreitung für den intrazellulären Fall in Abbildung 2.7(a, oben) dargestellt ist. Diese Initiation öffnet an den Dendriten die rezeptor-gesteuerten Natrium-Kanäle, sodass Natrium in den Zellkörper einströmt. Die

Zelle versucht durch den Kalium-Efflux das Gleichgewicht wiederherzustellen. Am Anfang liegt ein größerer Natrium-Influx als Kalium-Efflux vor, sodass der Konzentrationsgradient abnimmt. Dies bewirkt ein Ansteigen des lokalen Membranpotentials. Die Weiterleitung der Potential-Änderungen erfolgt von den Dendriten in Richtung Soma über die Öffnung der spannungsgesteuerten Natrium-Kanäle. Das Empfangen einzelner Neurotransmitter an den Dendriten bewirkt eine zu kleine Potentialänderung, um die Ausbreitung eines Aktionspotentials entlang des Axons zu bewirken. Daher integriert das Soma die Potentialänderungen der ankommenden Neurotransmitter bis zum Erreichen des gewebespezifischen Schwellen-Potentials von $-55\,\mathrm{mV}$, sodass die Depolarisation entlang des Axon erfolgt und das Neuron ein Aktionspotential 'feuert'. Diese Wirkungsweise folgt dem 'Alles-oder-Nichts'-Prinzip.

Das biologische Verhalten kann abstrakt mit der Gleichung (2.9) des McCulloch-Pitts-Modells beschrieben werden, bei dem Ausgangssignal y in Abhängigkeit der Signaleingänge x_i und einer Aktivierungsfunktion gesetzt. In diesem Modell wird als einfache Aktivierungsfunktion die Schwellwert-Entscheidung verwendet, bei dem die Summe den Schwellwert σ überschreiten muss, um den Ausgang aktiv zu setzen.

$$y = \mathrm{step}\left(\sum_{i=0}^{n} x_i - \sigma\right) = \begin{cases} 1, & \sum x_i \geq \sigma \\ 0, & \sum x_i < \sigma \end{cases} \tag{2.9}$$

In der Depolarisationsphase steigt das Membranpotential φ_m an der Lipid-Doppelschicht von $-55\,\mathrm{mV}$ auf $40\,\mathrm{mV}$ an. In dieser Phase wird das Ausströmen der Natrium-Ionen im Overshoot ($\varphi_m > 0$) limitiert, sodass die geöffneten Natrium-Kanäle inaktiv werden (nicht geschlossen!). Das weitere Einströmen von Natrium wird durch eine protein-basierte Kanalblockade verursacht, womit der geöffnete Zustand der Natrium-Kanäle nur für eine kurze Zeitdauer ermöglicht wird. Gleichzeitig werden aufgrund des hohen Ionen-Gradienten bzw. der Membranspannung die spannungsgesteuerten Kalium-Kanäle geöffnet, sodass Kalium nach außen fließt. Diese Kanäle besitzen keinen inaktiven Zustand und bleiben über einen längeren Zeitraum offen. Durch das Öffnen der Kalium-Kanäle wird das Konzentrations-Gleichgewicht wiederhergestellt (Repolarisation) bzw. das Membranpotential reduziert. Gleichzeitig wirken noch Natrium/Kalium-Pumpen, die einen spezifischen Austausch des externen Kalium- mit dem Natrium-Ionen bewirken und das Wiederherstellen des Gleichgewichts beschleunigen. Die Inaktivität der Natrium-Kanäle wird erst mit dem Erreichen der Hyperpolarisationsphase ($\varphi_m \leq -75\,\mathrm{mV}$) wiederhergestellt, sodass bis zu diesem Zeitpunkt kein erneuter Reiz verursacht werden kann.

Dieser Zeitraum wird auch absolute Refraktärzeit τ genannt und beträgt bei einem Neuron ungefähr $2\,\mathrm{ms}$ [25]. Anschließend kann in der relativen Refraktärzeit ein neuer Reiz verursacht werden, wenn am Eingang ein stärkerer Stimulus vorhanden ist. Das Gleichgewicht ist erst durch das Erreichen des Ruhepotentials erreicht, sobald die K-Kanäle schließen.

2.3.3 Elektrisches Modell der Erregungsleitung

Zur elektrischen Modellierung der Erregungsleitung wird im Folgenden das Hodgkin-Huxley-Modell vorgestellt [26, 27], welches in Abbildung 2.5(c) dargestellt ist. Dieses Modell beschreibt das Verhalten der spannungsgesteuerten Ionenkanälen eines Schnürrings mithilfe der sogenannten Gating-Variablen, die die exponentielle Leitwert-Änderung in Abhängigkeit der Membranspannung U_m beinhaltet. Nach dem Kirchhoff'schen Gesetz setzt sich der kapazitive Strom $I_C(t)$ zum Aufladen der Membran-Kapazität C_m aus der Summe des externen Anregungsstroms I_0, des Kalium-Ionenstroms $I_K(t)$, des Natrium-Ionenstroms $I_{Na}(t)$ und einem Leckstrom $I_L(t)$ zusammen. Die verwendeten Spannungsquellen sind zeitlich konstant und repräsentieren die Gleichgewichtspotentiale des verwendeten Neurons. In [27] sind die Gleichgewichtspotentiale experimentell für ein Tintenfisch-Neuron mit der Patch-Clamp-Methode ermittelt worden, bei dem die Spannungen U_K gleich $-77\,\mathrm{mV}$, U_{Na} gleich $-50\,\mathrm{mV}$ und U_L gleich $-54\,\mathrm{mV}$ betragen.

$$C_m \cdot \frac{\delta U_m(t)}{\delta t} = I_0 + \underbrace{g_K(U_m) \cdot (U_m(t) - U_K)}_{I_K(U_m,t)} - \underbrace{g_{Na}(U_m) \cdot (U_m(t) - U_{Na})}_{I_{Na}(U_m,t)} - \underbrace{\frac{U_m(t)}{R_m}}_{I_R(U_m,t)} \tag{2.10}$$

Die spezifische Membrankapazität C'_m kann theoretisch unter Kenntnisnahme der Dicke der Lipid-Doppelschicht von 4 nm und der relativen Permeabilität ϵ_r von 2,35 auf $5{,}2\,\mathrm{nF/mm^2}$ abgeschätzt werden [15].

2.3.4 Ableitung von Bio-Aktivitäten

In der Elektrophysiologie gibt es unzählige, bereits etablierte Messprotokolle, um die Gewebe-Aktivitäten des zu untersuchenden Gewebes zu messen, woraus in Abhängigkeit des Elektroden-Pitchs, -Größe und Aufbau des Elektroden-Arrays unterschiedliche räumliche und zeitliche Auflösungen erreichbar sind [28]. Abbildung 2.6 dient zur Übersicht der Verfahren. Bei den in der

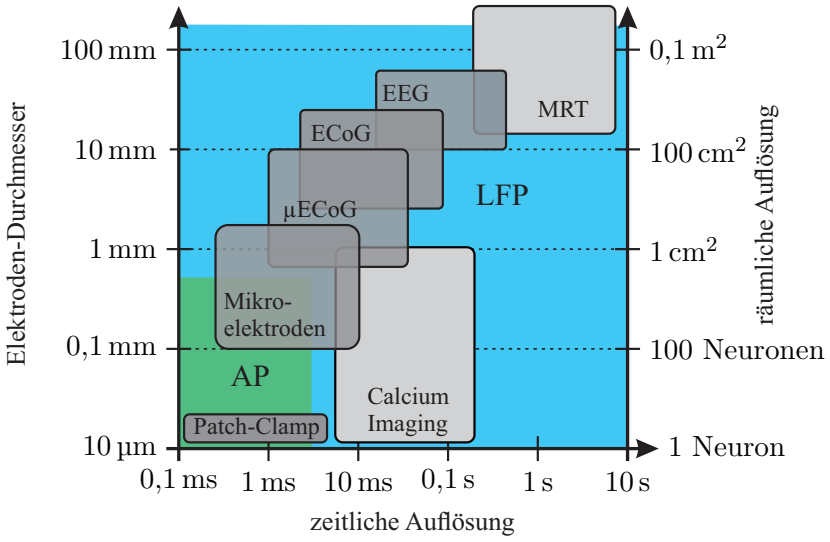


Abb. 2.6: Übersicht über etablierte Messmethoden in der Elektrophysiologie unter Bekanntgabe der zeitlichen, räumlichen Auflösung und des Elektroden-Durchmessers, angepasst aus [28]

Abbildung dunkelgrau eingefärbten Verfahren werden Metall-Elektroden in der Elektrophysiologie verwendet. Als Referenz dienen die Verfahren der Magnetresonanztomograhie (MRT) und des Calcium Imaging (Darstellung in hellgrau). Bei diesen Verfahren wird die Wechselwirkung zwischen dem Gewebe und einer externen Anregungsquelle zur Untersuchung genutzt. Dabei ist die Untersuchung der Erregungsleitung nicht primär.

Bei der Ableitung der Gewebe-Aktivitäten wird beim Messsignal zwischen den zwei Klassen der Aktionspotentiale (AP) und der lokalen Feldpotentiale (LFP) unterschieden. Bei den lokalen Feldpotentialen handelt es sich um die Superposition von tausenden Neuronen, sodass es zu konstruktiven und destruktiven Interferenzen kommt. Diese bewegen sich im Frequenzbereich von 0,1 Hz bis 200 Hz und weisen Spannungsamplituden von bis zu 10 mV auf [29]. Die Vermessung der LFP sind dominant bei extrazellulären Messverfahren, bei denen die verwendeten Elektroden-Arrays eine geringe räumliche Auflösung besitzen, wie beispielsweise bei der Elektroenzephalograhie (EEG) und des Elektrocortiogramms (ECoG). Hierbei werden große Elektroden oberflächlich auf der Kopfhaut bzw. auf der Hirnrinde platziert. Die Aktionspotentiale beschrei-

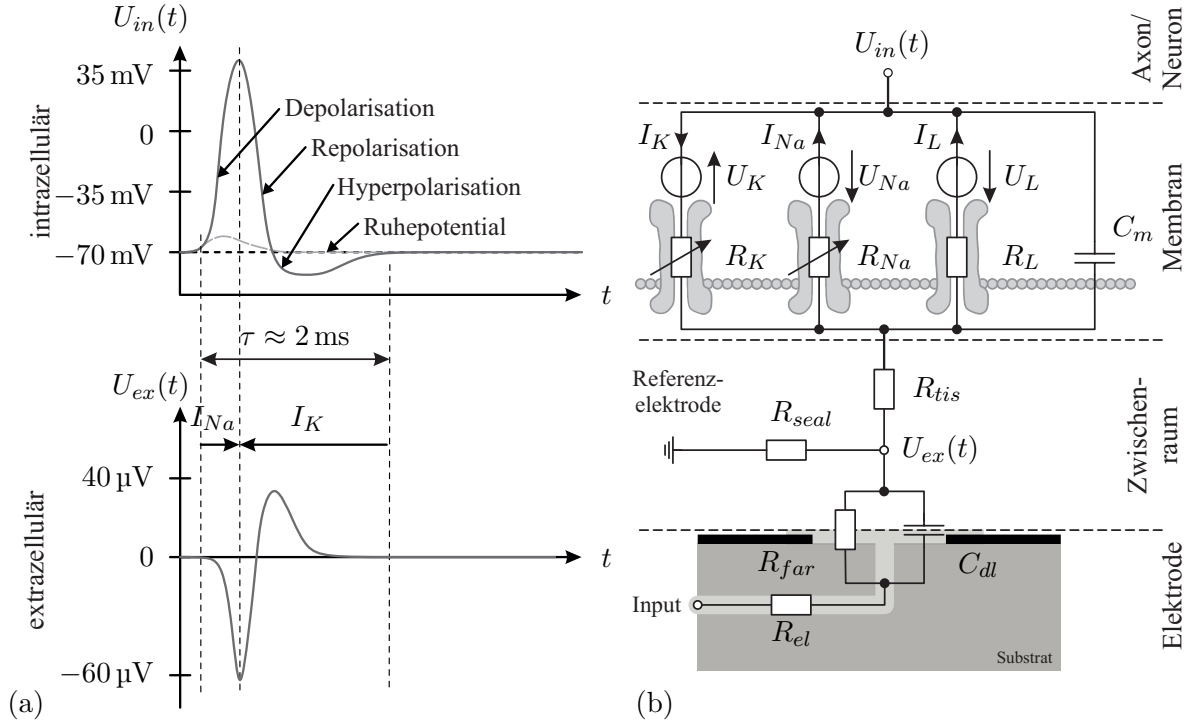


Abb. 2.7: (a) Darstellung des zeitlichen Verlaufs eines Aktionspotentials intrazellulär und extrazellulär [26] - (b) Konzept-Aufbau zur Messung des Aktionspotentials mit einer planaren Metall-Elektrode: Visualisierung des elektrischen Modells der Erregungsleitung mit dem Hodgkin-Huxley-Modell und des Metall-Elektrolyt-Übergangs, angepasst aus [30]

ben die Erregungsleitung zwischen einzelnen Neuronen in einem neuronalen Netzwerk. Hierbei wird zwischen dem extra- und dem intrazellulären Verlauf unterschieden. Bei der Patch-Clamp-Methode handelt es sich um eine intrazelluläre Messmethode, bei der die Metallelektroden an die Membran des Axons/Neurons andocken und die Verschiebung der Ionenkonzentrationen eine Spannungsänderung verursacht [31]. Dort werden die Aktivitäten direkt gemessen, sodass der zeitliche Verlauf eines Aktionspotentials mit Spannungspegeln im mV-Bereich, wie in Ab-

bildung 2.7(a) dargestellt, detektierbar ist. Die Erfassung von extrazellulären Aktionspotentials erfolgt mit Mikroelektroden-Arrays, die keinen direkten Kontakt mit dem Neuron haben. Beispielsweise lassen sich mithilfe von räumlich hochauflösenden Mikroelektroden-Arrays (4.225 Ableit-Elektroden, Elektroden-Pitch von 16 µm) die Aktivitäten inkl. Ortsausbreitung der Erregungsleitung der einzelnen Neuronen extrazellulär detektieren [32, 33]. Solche Aktionspotentiale bewegen sich spektral im Frequenzbereich von 200 Hz bis 5 kHz und besitzen Spannungsamplituden von bis zu 100 µV, deren Detektion durch das Rauschniveau der elektronischen Verstärker erschwert wird.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der extrazellulären Ableitung und Stimulation von Gewebeschichten mit Mikro-Elektroden-Arrays. Ein konzeptioneller Aufbau der Elektrode zur Kontaktierung der Neuronen ist in Abbildung 2.7(b) dargestellt. Zusätzlich beinhaltet die Zeichnung die elektrische Modellierung des einfachen Metall-Elektrolyt-Übergangs und der Erregungsleitung. Bei dieser Kontaktierung entsteht zwischen der Elektrode und der Neuronen-Membran innerhalb der jeweiligen Gewebeschichten ein Zwischenraum ($d_{con} \approx 10\,\text{nm} - 10\,\mu\text{m}$) [34], der einen Leakstrom zur Referenzelektrode bzw. zu den Nachbarelektroden verursacht. Im elektrischen Ersatzschaltbild wird dies mit dem Seal-Widerstand R_{seal} repräsentiert, dessen Größe sich reziprok zum Durchmesser des Zwischenraums verhält. Dieser Widerstandswert variiert für die intrazelluläre Ableitung im Bereich von 0,1-10 GΩ und beträgt bei der extrazellulären Ableitung maximal 1 MΩ [35]. Die zeitlichen Verläufe der Erregungsleitung im intrazellulären und extrazellulären Raum sind in Abbildung 2.7(a, unten) dargestellt.

2.4 Neurostimulation

Bei der Neurostimulation handelt es sich um ein Verfahren, die eine Wechselwirkung zwischen der Anregungsquelle und dem Zielgewebe bzw. den Neuronen innerhalb der Gewebeschicht bewirkt. Die Reizweiterleitung wird künstlich durch die Beeinflussung des Konzentrationsunterschieds (Kalium-Natrium-Gefälle) zwischen der intra- und extrazellulären Membran des Neurons manipuliert (aktive Depolarisierung). Abbildung 2.8 zeigt die vier Mechanismen der Neurostimulation, die im Folgenden kurz mit dem Stand der Technik erläutert werden.

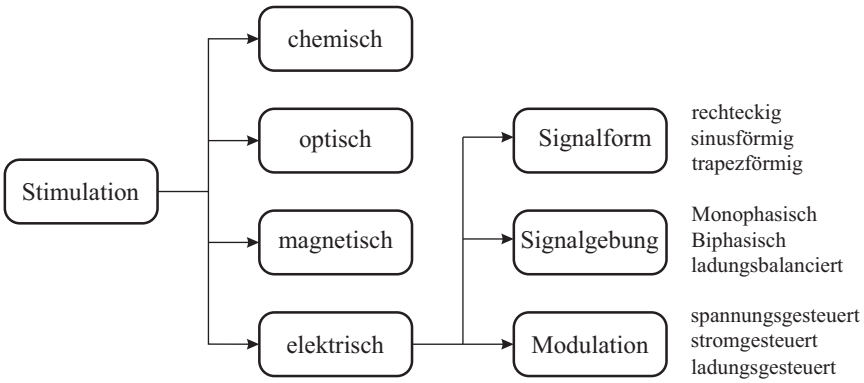


Abb. 2.8: Übersicht über die Neurostimulations-Arten

Chemische Stimulation. Auf natürlichem Wege aktivieren chemische Botenstoffe die Erregungsleitung der Neuronen. Die Ionenkonzentration kann mit der selektiven Einzelkontaktierung der Ionenkanäle mithilfe von Mikropipetten moduliert werden (Patch-Clamp-Technik) [26]. Die Änderung der lokalen Ionenkonzentration erfolgt mit den Hohlnadel, bei denen das Elektrolyt durch Mikrokanüle moduliert und die Neuronen-Aktivität über die Metallkontakte simultan abgeleitet wird.

Optische Stimulation. Spezialisierte Gewebeschichten sind empfindlich für das sichtbare Licht, sodass sie Photonen absorbieren und einen chemischen Reiz verursachen. Die Photorezeptoren der Netzhaut absorbieren die elektromagnetischen Wellen im Wellenlängenbereich von 400-650 nm (blau bis rot) mit einer maximalen Sensitivität bei 560 nm (grün), sodass der visuelle Kortex anhand der Reize die visuelle Wahrnehmung der Umgebung errechnet [25]. Mit dem Forschungsfeld der Optogenetik ergibt sich die Möglichkeit, dass ausgewählte Gewebe-Areale über eine genetische Protein-Modifizierung empfindlich für das sichtbare Licht werden [36] und mit Mikro-LEDs oder LASER ein Reiz gezielt provoziert werden kann. Der zweite Ansatz besteht aus der Implantation eines großflächigen Photodioden-Arrays, das aus biokompatiblen bzw. organischen Materialien besteht. Die Gewebe-Kontaktierung erfolgt mit dem Donator-Gebiet der Photodiode. Die Photodiode besitzt ihr Absorptionsmaximum innerhalb des Wellenlängenbereich von 650 nm bis 750 nm. Der resultierende Photostrom verursacht eine Aufladung der Donator-Gewebe-Schnittstelle bzw. der Photokapazität, die sich analog zum Metall-Elektrolyt-Übergang verhält [37, 38] und somit die Erregungsleitung verursachen soll.

Magnetische Stimulation. Hierbei werden stromführende Spulen verwendet, die ein Magnetfeld ausbilden und über die Induktion von Stromflüssen das Zielgewebe anregen. In aktuellen

Forschungsarbeiten werden beispielsweise Mikro-Spulen-Arrays verwendet, um im visuellen Kortex eine Tiefenstimulation durchzuführen [39].

Elektrische Stimulation. Bei der elektrischen Stimulation werden überwiegend Metall-Elektroden zur Gewebe-Kontaktierung verwendet, deren Aufbau und das elektrische Ersatzschaltbild aus der Abbildung 2.7(b) entnommen werden können. Zwischen dem Metall und dem Gewebe bildet sich die kapazitive Doppelschicht C_{dl} aus. Die Aufladung der Kapazität bewirkt den Aufbau eines elektrischen Feldes, die eine elektrostatische Kraftwirkung auf die Ionen in der unmittelbaren Umgebung der Elektrode verursacht. Diese Wechselwirkung bewirkt einen lokalen Gradienten in der Kalium- und der Natrium-Konzentration, der beim Überschreiten der Schwellen-Ladungsmenge an der Membran die Neuronen zum Feuern von Aktionspotentialen zwingt.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem elektrischen Stimulationsmechanismus, bei dem die Aufladung der Doppelschicht über die Ladungsinjektion stattfindet. Hierbei besitzen die Parameter der Signalform, der Signalgebung und das Modulations-Verfahren einen Einfluss auf die Erregungsleitung.

Abbildung 2.9 zeigt in (a) den Aufbau eines Stimulations-Frontends, bei dem das Gewebe mit zwei Elektroden kontaktiert wird. Dabei dient die Gegenelektrode (CE) als Referenz bzw. zum elektrischen Vorspannen des Gewebes mit der Mittenspannung U_{CM}, die der halben Versorgungsspannung ($U_{CM} = U_{HV}/2$) entspricht. Über die Arbeitselektrode (WE) findet die Ladungsin-

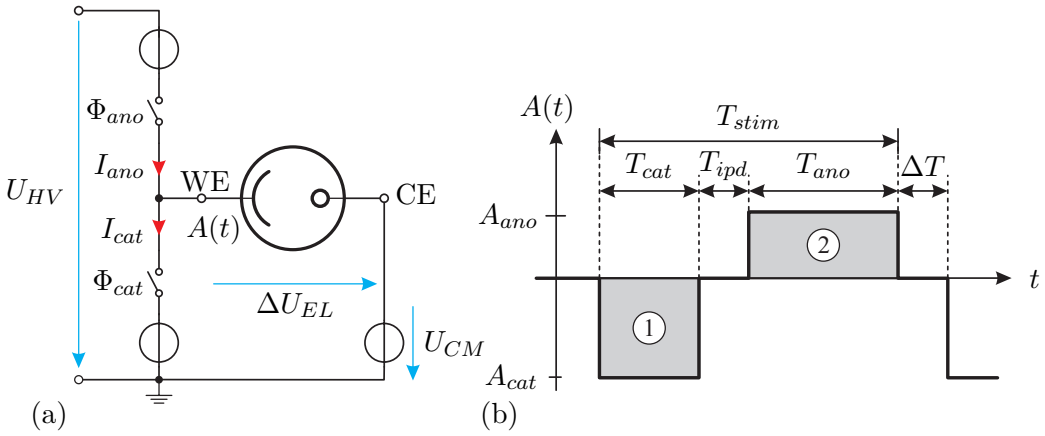


Abb. 2.9: (a) Aufbau eines Stimulation-Frontends und (b) Zeitverlauf eines Stimulationspulses inkl. der Timing- und Amplitudenparameter der jeweiligen kathodischen (1) und anodischen (2) Stimulations-Phase

jektion von Q_{inj} über den transienten Zeitverlauf der Anregung $A(t)$ statt. Als Beispiel wird eine biphasische Stimulation mit rechteckiger Formgebung und den Amplituden- und Zeitwerten aus Abbildung 2.9(b) herangezogen, bei denen die Energiequellen eine kathodische und anodische Ladungsinjektion zu den zugehörigen Phasen über das Setzen der Schaltersignale Φ_{cat}, Φ_{ano} ermöglichen. In der ersten Phase wird die Doppelschicht in Abhängigkeit der kathodischen Phasendauer T_{cat} und der Anregungs-Amplitude A_{cat} negativ aufgeladen, sodass die positiv geladenen Natrium-Ionen von der Elektrode angezogen werden. Nach der optionalen Interphasen-

Verzögerung mit der Zeitdauer T_{ipd} werden die Ladungen in der anodischen Stimulationsphase wieder entfernt. Der beschriebene Ablauf findet in der Stimulationsdauer T_{stim} statt. Die Ruhephase mit der Zeitdauer ΔT beinhaltet die Zeit zur Wiederherstellung der Ladungsneutralität über die Selbstentladung des MEÜ und kann zur Ableitung der Neuronen-Aktivitäten genutzt werden, bevor eine neue Stimulationsphase gestartet wird. Das Gewebe-Verhalten kann aus der Elektroden-Spannung $\Delta U_{EL}(t)$ und der injizierten Stromstärke $I_{EL}(t)$ extrahiert werden.

Die monophasische Stimulation besitzt den Nachteil, dass die Ladungsinjektion über die Selbst-Entladung des MEÜ erfolgen muss. In Abhängigkeit der elektrischen Eigenschaften des MEÜ ergibt sich eine Zeitkonstante ($= R_{far} \cdot C_{dl}$) im 100 ms-Bereich und dadurch eine maximal erzielbare Stimulationsfrequenz von 2 Hz. Als Goldstandard hat sich die Durchführung einer biphasischen Stimulation mit rechteckigen Pulsen etabliert [40], sodass durch die aktive Entladung des MEÜ Stimulationsdauern T_{stim} im µs-Bereich erreicht werden. Zusätzlich werden durch die biphasische Stimulation die elektrophysiologischen Probleme vermieden, welche aus den allgemeinen Gewebeschädigungen oder durch Langzeit-Effekte, wie der pH-Verschiebung durch die Oxidations- und Reduktionsvorgänge an der Elektrode und die Erosion an den Elektroden, resultieren können [41, 42]. Ein Nachteil der biphasischen Pulsform ist, dass anders als bei der monophasischen Anregung ein höherer Stimulations-Schwellwert erforderlich ist, welcher sich durch das Einfügen einer kurzen Interphasen-Verzögerung kompensieren lässt [40].

2.4.1 Elektrische Modulationsverfahren

Im folgenden Abschnitt werden die bereits etablierten Modulationsverfahren in der elektrischen Neurostimulation unter Verwendung des Stimulations-Frontends in Abbildung 2.9(a) vorgestellt. Dabei wird die Stimulationsstrecke zwischen der Gegenelektrode und der Arbeitselektrode mit dem einfachen Randles-Modell der Metall-Elektrolyt-Übergänge nachempfunden. Die Kenngröße der elektrochemischen Doppelschicht C_{dl} beträgt 12 nF, der Lösungswiderstand R_{tis} ist 10 kΩ und der Faraday-Widerstand R_{far} ist 10 MΩ groß. Für die folgenden Beispiele wurde jeweils eine Simulation ausgeführt, die innerhalb einer Stimulationsdauer T_{stim} von 2 ms eine Ladungsmenge von 10 nC injiziert. Es kann angenommen werden, dass die Resistivität der Lösung oder des Gewebes R_{tis} wesentlich geringer ist als die elektrischen Verluste der Doppelschicht R_{far}.

$$
\begin{aligned}
Q_{inj} &= \int_{t_0}^{t_0+T_{stim}} I_{EL}(t)\ \mathrm{d}t \\
&= \underbrace{\int_{t_0}^{t_0+T_{cat}} I_{cat}(t)\ \mathrm{d}t}_{Q_{cat}} + \underbrace{\int_{t_1}^{t_1+T_{ano}} I_{ano}(t)\ \mathrm{d}t}_{Q_{ano}} \begin{cases} = 0, & \text{für } Q_{cat} = Q_{ano} \\ \neq 0, & \text{für } Q_{cat} \neq Q_{ano} \end{cases}
\end{aligned} \tag{2.11}
$$

Die injizierte Ladungsmenge ergibt sich nach (2.11) aus der Integration der injizierten Stromstärke $I_{EL}(t)$ in die Arbeitselektrode während der Stimulationsdauer T_{stim}. Dabei gibt es bei der biphasischen Stimulation die beiden Ladungskomponenten aus der kathodischen Phase Q_{cat} und der anodischen Phase Q_{ano}. Im Idealfall soll die Stimulation ladungsneutral sein, d.h. dass die Ladungskomponenten aus der anodischen und kathodischen Phase identisch sind ($Q_{cat} = Q_{ano}$).

Ein Mismatch dieser Ladungsanteile kann langfristig durch die Akkumulation der Restladungen zur Elektrolyse führen.

Bei der Ladungsinjektion haben sich in der Elektrophysiologie die zwei Verfahren der spannungs- (VCS) und der stromgesteuerten Stimulation (CCS) bereits etabliert. Im Folgenden wird die Funktionsweise der spannungsgesteuerten Stimulation (VCS) diskutiert.

Abbildung 2.10(a) zeigt den konzeptionellen Schaltplan des Stimulations-Aufbaus, bei der die Energiequellen aus Spannungsquellen mit den Amplituden $\hat{U}_{ano}, \hat{U}_{cat}$ bestehen. Abbildung (b) zeigt die zugehörigen Simulationsergebnisse, bei dem die relevanten Eingangsgrößen und die injizierte Ladungsmenge über eine Betrachtungsdauer von 4 ms dargestellt sind. Bei der VCS

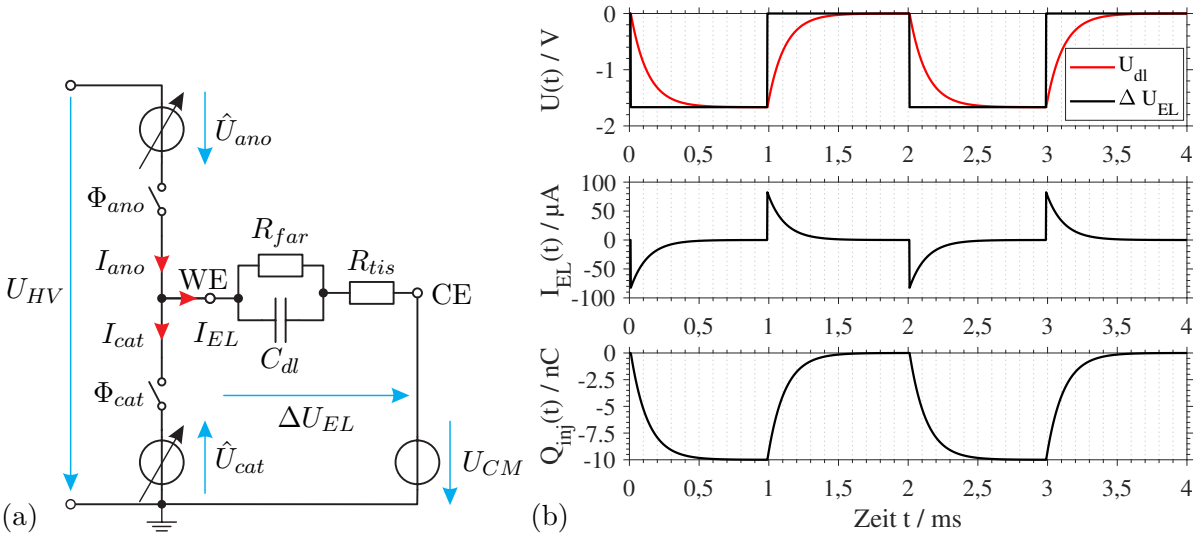


Abb. 2.10: (a) Konzeptioneller Schaltplan zur Ausführung der spannungsgesteuerten Stimulation (engl., *voltage controlled stimulation*, VCS) - (b) Simulationsergebnis einer biphasischen Stimulation, mit $T_{stim} = 2\,\text{ms}, Q_{inj} = 10\,\text{nC}, R_{tis} = 20\,\text{k}\Omega, C_{dl} = 6\,\text{nF}, R_{far} = 10\,\text{M}\Omega$

findet die primäre Anregung über das Anlegen der Spannungen zu den jeweiligen Phasen statt, sodass nach Gleichung (2.12) bei einer rechteckförmigen Anregung ein exponentieller Stromfluss vorliegt. Im quasi-stationären Zustand, wenn die kathodische Zeitdauer T_{cat} wesentlich größer als die Auflade-Zeitkonstante ($\tau_{auf} \approx R_{tis} \cdot C_{dl}$) ist, ist der Ladungstransfer auf die Doppelschicht vollständig abgeschlossen. Die injizierte Ladungsmenge Q_{inj} hängt nach Gleichung (2.13) linear von der Größe der Doppelschicht-Kapazität C_{dl} und der angelegten Spannung U_{CE} ab.

$$I_{EL}(t) = \frac{U_{WE}(t) - U_{CM}}{R_{far}||R_{tis}} \cdot \exp\left(-\frac{t - t_0}{(R_{far}||R_{tis}) \cdot C_{dl}}\right) \tag{2.12}$$

$$Q_{inj}(t) = \int I_{EL}(t)\ \mathrm{d}t = C_{dl}\ \ (U_{WE}(t) - U_{CM}) \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t - t_0}{(R_{far}||R_{tis}) \cdot C_{dl}}\right)\right] \tag{2.13}$$

Nachteilig am VCS-Verfahren ist, dass die Doppelschicht-Kapazität realer Elektroden ein zeitvariantes Verhalten besitzt. Gleichzeitig unterliegt der Herstellungsprozess des Elektroden-Arrays einigen Schwankungen, die selbst bei einem zeitinvarianten Verhalten zu Abweichungen der Elektroden-Eigenschaften führt. Aus diesen Gründen ist die Ladungsinjektion nicht bekannt

und sollte über eine zusätzlichen Stromaufnehmer während der Stimulation gemessen werden. Die Vorteile des VCS-Verfahrens sind, dass aufgrund der Verwendung von Spannungsquellen eine hohe Leistungseffizienz erreicht wird und ein großer Impedanz-Bereich abgedeckt werden kann. In den Neurowissenschaften liegt die Priorisierung auf dem Erreichen einer hohen Ladungskontrolle, weshalb sich trotz der Vorteile des VCS-Verfahrens das stromgesteuerte Stimulationsverfahren (CCS) durchgesetzt hat, bei dem die Reizstärke und die injizierte Ladungsmenge bekannt sein sollen.

Der konzeptionelle Schaltplan und die Simulationsergebnisse zur Ausführung der CCS sind in Abbildung 2.11 dargestellt. Die Stromquellen dienen zur primären Anregung, sodass sich die injizierte Ladungsmenge in der kathodischen bzw. anodischen Phase bei einer rechteckförmigen Anregung über die jeweiligen Stromstärken und Zeitdauern berechnen lässt (siehe Gleichung (2.14)). Die Gleichung (2.15) zeigt die Differenz-Elektrodenspannung ΔU_{EL}, die sich aus

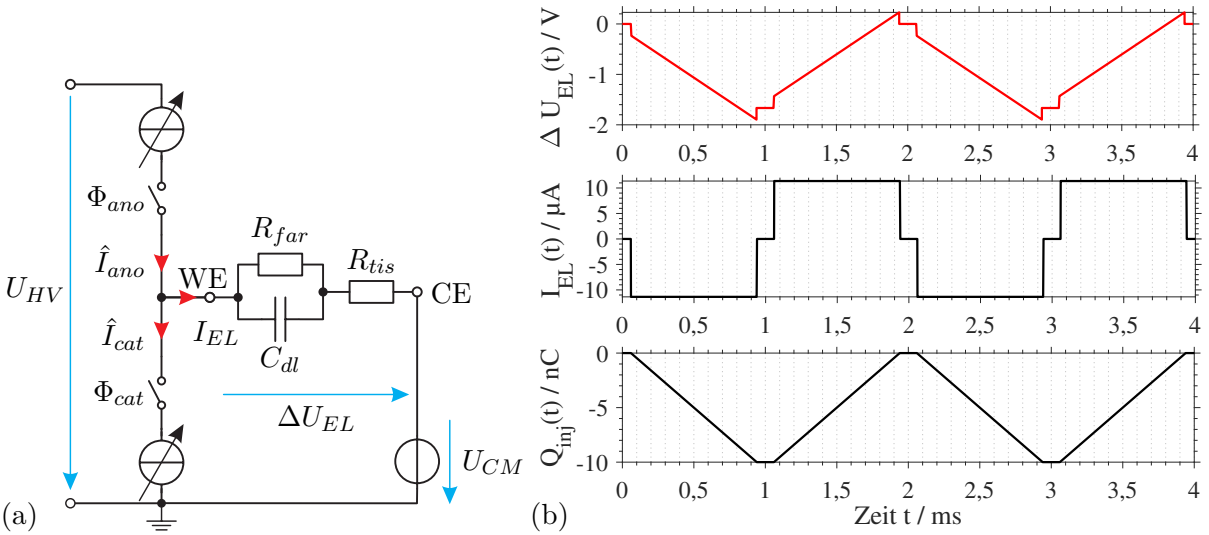


Abb. 2.11: (a) Konzeptioneller Schaltplan zur Ausführung der stromgesteuerten Stimulation (engl., *current controlled stimulation*, CCS) - (b) Simulationsergebnis einer biphasischen Stimulation mit $T_{stim} = 2\,\text{ms}, Q_{inj} = 10\,\text{nC}, R_{tis} = 20\,\text{k}\Omega, C_{dl} = 6\,\text{nF}, R_{far} = 10\,\text{M}\Omega$

dem Spannungsabfall am Gewebe-Widerstand R_{tis} und dem Ladungsanteil auf der Doppelschicht C_{dl} zusammensetzt. Wie bereits beschrieben, besitzt dieses Verfahren eine hohe Ladungskontrolle und zudem ist die Ladungsinjektion primär über die Stromamplituden und die Zeitdauern einstellbar. Die Target-Eigenschaften limitieren die selektiven Stimulations-Parameter, die zu einem Überschreiten des Wasserfensters führen, was die Elektrolyse der Elektroden begünstigt und somit eine Gefahr der Schädigung von den Elektroden und dem Gewebe bewirkt [43]. Zusätzlich sind Versorgungsspannungen über 10 V notwendig, um während der Stimulation mit hohen Stromstärken den Spannungsabfall am Gewebewiderstand zu kompensieren [44].

$$Q_{inj} = \hat{I}_{cat} \cdot T_{cat} = \hat{I}_{ano} \cdot T_{ano} \tag{2.14}$$

$$\Delta U_{EL}(t) = R_{tis} \cdot I_{EL}(t) + \frac{1}{C_{dl}} \int I_{EL}(t)\ \mathrm{d}t \tag{2.15}$$

Bei einem Mismatch der Ladungsinjektion bleiben Restladungen ΔQ auf der Doppelschicht C_{dl} erhalten, die sich über den Faraday-Widerstand R_{far} entladen. Bei der Ausführung einer repetierenden Stimulation mit einer Wiederholfrequenz f_{rpt} oberhalb von 2 Hz ist der Übergang nicht vollständig entladen, sodass sich die Restladungen ΔQ über die Anwendungsdauer auf C_{dl} akkumulieren. Ein Nachteil ist, dass die dadurch die Folgen der Elektrolyse begünstigt werden.

2.4.2 Ausbreitungseigenschaften

Um im extrazellulären Szenario eine Erregungsleitung an einem neuronalen Netzwerk durch die elektrische Stimulation zu generieren, sind neben den obengenannten Stimulationsverfahren weitere Einflussfaktoren, wie die Platzierung der Elektrode und die anzuregende Gewebeschicht, zu berücksichtigen. Hierbei liegen Wechselwirkungen zwischen der Elektrode und dem Gewebe vor, die Auswirkungen auf die Stimulationsparameter der jeweiligen Modulationsverfahren haben. Diese werden im Folgenden diskutiert [40, 45].

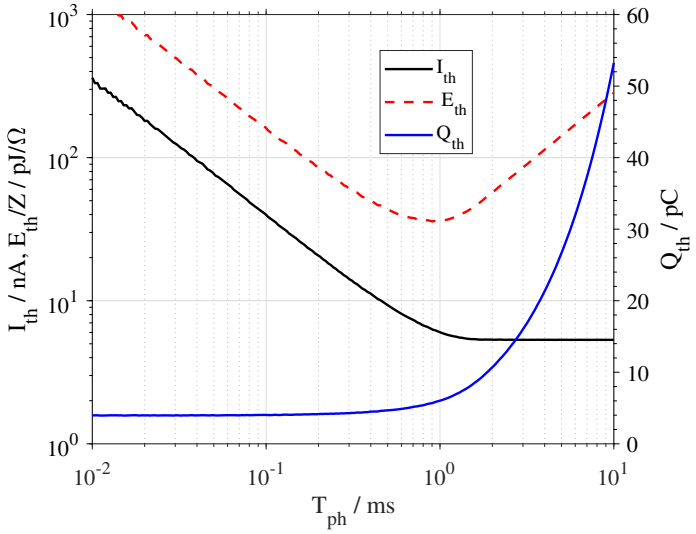


Abb. 2.12: Chronaxie-Rheobase-Beziehung eines per Einzelelektrode kontaktierten Neurons zur Durchführung der stromgesteuerten Stimulation mit rechteckförmiger und monopolarer Signalform

Chronaxie-Rheobase. Abbildung 2.12 zeigt die Anregungsintensität bzw. das Einstellen der notwendigen Stromamplitude in Abhängigkeit der kathodischen und anodischen Phasendauer T_{ph}, bei der die elektrische Stimulation mit rechteckförmigen Pulsen erfolgt. Experimentell werden hierbei die zwei Größen des Schwellenstroms I_{rh} (Rheobase) und der Reizdauer T_{ch} (Chronaxie) ermittelt, die das erfolgreiche Auslösen eines Aktionspotentials bewirken. Beim Einstellen der Phasendauer T_{ph} muss der zugehörige Schwellenstrom I_{th} eingestellt bzw. die Schwellen-Ladungsmenge Q_{th} überschritten werden, um eine Erregungsleitung zu erlangen. Unterhalb dieses Wertes findet keine Erregungsleitung statt. Die Parameter sind gewebe-spezifisch und die Chronaxie-Rheobase-Beziehung ist nichtlinear, sodass bei großen Phasendauern eine geringe Stromstärke notwendig ist. Nach Gleichung (2.16) nimmt die Stromstärke mit sinkender Phasendauer anti-proportional zu. Die minimal erreichbare Schwellen-Ladungsmenge liegt nach

Gleichung (2.17) bei kleinen Phasendauern vor und diese nimmt mit steigender Phasendauer linear zu.

$$I_{th} \approx I_{rh} \cdot \left(1 + \frac{T_{ch}}{T_{ph}}\right) \tag{2.16}$$

$$Q_{th} = I_{EL,min} \cdot T_{ph} \approx I_{rh} \cdot (T_{ph} + T_{ch}) \tag{2.17}$$

Lokalisierung und Durchmesser der Nervenfaser. Bei der Platzierung der Elektrode sollte das anzuregende Gewebe möglichst nah an der Elektroden-Fläche sein, um den erforderlichen Schwellenstrom gering zu halten. Nach Gleichung (2.18) steigt der Schwellenstrom in Abhängigkeit des Koeffizienten k_1 quadratisch zum Abstand r zwischen Elektrode und Gewebe an.

$$I_{th} \approx I_{rh} \cdot \left(1 + \frac{T_{ch}}{T_{ph}}\right) + k_1 \cdot r^2 + \frac{k_2}{\sqrt{D}} \tag{2.18}$$

Außerdem gibt es einen Einfluss durch die Dicke der Nervenfaser D, wobei der notwendige Schwellenstrom mit steigendem Durchmesser abnimmt. Dieser Effekt liegt darin begründet, dass Nervenfasern mit einem hohen Durchmesser eine höhere Potentialdifferenz erfahren [40].

Stimulationspolarität. Bei der Auslegung der biphasischen Stimulations-Formgebung besitzt die Auswahl der ersten Phase einen Stimulations-Einfluss. In der Praxis besitzt die kathodisch-beginnende Stimulation den geringsten Schwellwert zur Generierung eines Reizes. Außerdem ist es möglich, über die anodisch-beginnende Stimulation einen Reiz zu schaffen. Allerdings ist hierfür eine fünf- bis acht-fach höhere Amplitude zur Schaffung desselben Reizes notwendig, die höhere Anforderungen an die Elektronik stellt und somit einen höheren Leistungsverbrauch bewirkt.

Kapitel 3

Einsatz von elektronischen Neuro-Implantaten

In diesem Kapitel wird der aktuelle Stand der Technik zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten vorgestellt. Nach einer kurzen Übersicht über die aktuellen Einsatzgebiete der elektrischen Neuromodulation werden die Krankheitsbilder und die Implantats-Ansätze im Bereich des Tiefenhirns, der Cochlea und der Retina vorgestellt. Den Schwerpunkt bildet die Retina, bei der eine Übersicht über aktuelle Implantate (kommerziell erhältlich und im Forschungsstadium) und über die aktuellen Problematiken bzw. Herausforderungen gegeben wird. Zum Abschluss wird das Anforderungsprofil mit relevanten Kenngrößen für das Implantat-Design im Allgemeinen diskutiert.

3.1 Übersicht von Neuro-Implantaten

Neurodegenerative Erkrankungen führen zu Fehlfunktionen, oder im schlimmsten Fall zu Funktionsverlusten, im motorischen und sensorischen Bereich. In einigen Anwendungsfeldern der Neurowissenschaften konnte die Unterstützung durch Neuro-Implantate bereits eindrucksvoll zeigen, dass solche technischen Systeme den Funktionsverlust geringfügig wiederherstellen bzw. die Krankheitssymptome unterdrücken können, sodass die Patienten ein hohes Maß an Lebensqualität wieder erlangen. Die Entwicklung solcher Systeme erfordert eine Interdisziplinarität zwischen Ingenieurwissenschaften, Biologie und Medizin zur Realisierung von intelligenten Bio-Schnittstellen zwischen einer externen Stimulationsquelle und dem entsprechenden Gewebe.

In Abbildung 3.1 sind einige Beispiele zur Anwendung der Neurostimulation dargestellt, die bereits im klinischen Alltag erprobt sind oder sich noch in der technischen/klinischen Erprobung befinden. Beispielsweise gibt es Arbeiten und Produkte zur Rückenmarks-Stimulation, bei de-

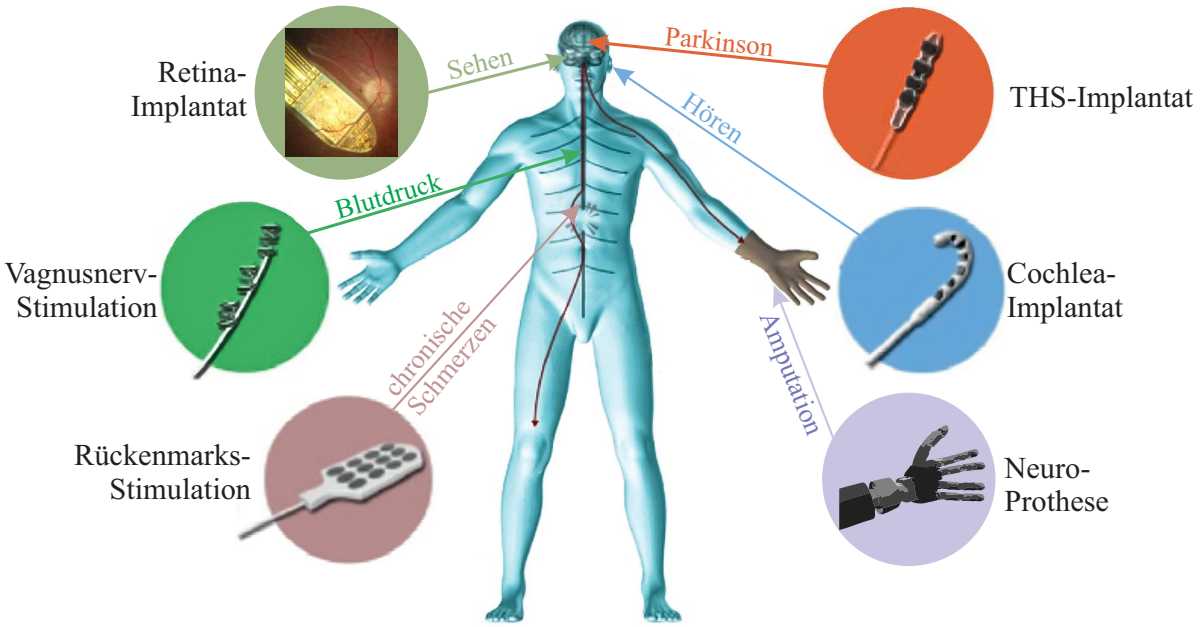


Abb. 3.1: Übersicht über kommerzielle Neuro-Implantate und deren Einsatzgebiete, angepasst aus [46, 47]

nen das Patienten-Leiden mit chronischen Schmerzen durch Rückenmarksverletzungen oder eines komplexen Schmerzsyndroms gelindert wird [48, 49]. Weitere Möglichkeiten der Neurostimulation bietet der Vagusnerv. Im Tiermodell wurde bereits gezeigt, dass die elektrische Nervenstimulation des Vagusnervs die Muskelkontraktion des Magens überwacht und in diesem Beispiel zur Körpergewichts-Kontrolle genutzt wird [50]. Gleichzeitig besitzt die elektrische Stimulation des Vagusnerv (von Mechanorezeptoren im Aortenbogen) einen Einfluss auf die Blutdruck-Regulierung des Menschen [51]. Bei einem Verlust der Gliedmaßen können diese beispielsweise durch Handprothesen ersetzt werden, bei der die Bewegung der Prothese mit der Steuerung der Zugkraft zum Objekt-Greifen über die gemessenen Hirn-Aktivitäten am Motorcortex gesteuert wird [47]. Anders herum kann durch die elektrische Stimulation im somatosensorischen Cortex

die Wahrnehmung der Handbewegung nachempfunden werden, die das haptische Feedback von Handprothesenträgern erhöht [52].

In der Medizin bzw. den Neurowissenschaften findet die Neuromodulation heutzutage eine klinische Anwendung bei motorischen Fehlfunktionen (Tiefenhirn), bei der Wiederherstellung des auditorischen Verlustes (Cochlea) und des Sehverlusts (Retina), bei denen es bereits erste Kommerzialisierungserfolge gab. Im Folgenden werden die Applikationsorte und die Funktionsweise der Implantate mit dem vorliegenden Krankheitsbild diskutiert.

3.1.1 Funktionsweise der Tiefenhirn-Stimulation

In der heutigen Medizin wird der Eingriff der Tiefenhirn-Stimulation (THS) verwendet, um Patienten mit Bewegungsstörungen (Parkinson, Tremor) [26], Tourett-Syndrom, Depressionen [53], chronischen Schmerzen [54] und Epilepsie [55] zu behandeln. Dabei variiert der Implantationsort der Elektroden zur THS-Anwendung in Abhängigkeit von der Krankheit. Das folgende Beispiel beschreibt die bereits klinisch erprobte Behandlung von Parkinson.

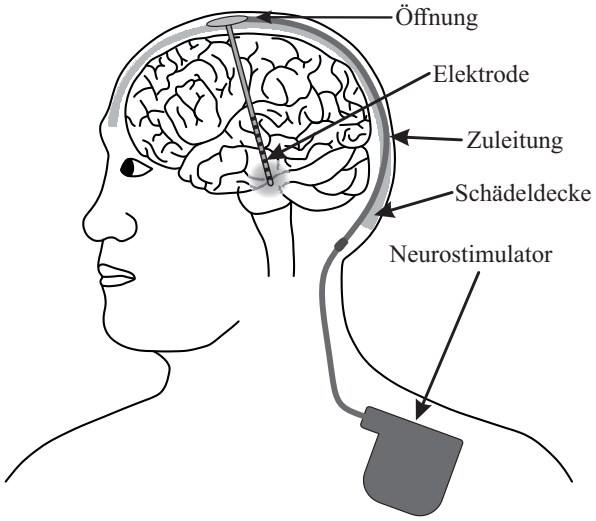


Abb. 3.2: Aufbau und Anwendung eines Tiefenhirn-Implantats zur Behandlung von Patienten mit der Parkinson-Erkrankung

Bei Parkinson handelt es sich um eine neurodegenerative Krankheit, bei der eine reduzierte Dopamin-Produktion vorhanden ist. Dies führt zu Fehlfunktionen im Zwischenhirn (Thalamus). Es tritt besonders bei Menschen auf, die eine entsprechende genetische Veranlagung haben. Alternativ kann es durch Umgebungseinflüsse, wie der langfristigen Aussetzung von Pestiziden oder durch Kopfverletzungen induziert werden. Bei den Krankheitssymptomen wird zwischen „nicht-motorisch“ und „motorisch“ differenziert. Zu den nicht-motorischen Symptomen gehört der Verlust des Geschmackssinns, Verstopfung, Depression und Schlafprobleme. Durch therapeutische Medikamenteneinnahme erweitern sich die Symptome um Halluzinationen, Blutdruckzunahme und das Ausbilden einer Psychose. Bei den motorischen Symptomen tritt am Häufigsten der Tremor ein, ein niederfrequentes Muskelzittern in den Extremitäten. Außerdem können nur noch langsame Bewegungen durchgeführt werden und es können weitere Einschränkungen wie die Muskelsteifheit, Reduzierung der Gesichtsbewegungen oder allgemeine Bewegungs-

und Gleichgewichtsstörungen auftreten. Die Symptome beginnen mit der einseitigen Bewegungs-Einschränkung, die sich schleichend über den gesamten Körper ausbreitet. Heutige Therapien sind hauptsächlich primär pharmakologisch. Durch sie können die motorischen Symptome über Jahre unterdrückt und somit die Ausbreitungsgeschwindigkeit verlangsamt werden. Die Anwendung der Tiefenhirn-Stimulation wird erst bei Nicht-Ansprechen der Medikamente angewendet.

In Abbildung 3.2 ist die Applikation eines Tiefenhirn-Implantats zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung durch die elektrische Stimulation dargestellt. Hierbei werden dem Patienten in einer minimalinvasiven neurochirurgischen Wach-Operation zwei stabförmige Elektroden-Arrays, mit jeweils vier zylinder- bzw. acht halbzylinder-förmigen Elektroden [56], in verschiedene Hirnareale platziert. In Europa wird bei Parkinson und Tremor der *Nucleus subthalamicus* (STN) bzw. andernorts der *Globus pallidus internus* (GPi) als Stimulationsort gewählt [56, 57], die die gleiche Effektivität erzielen. Hierbei wird die elektrische Stimulation verwendet, um die neuronale Überaktivität im Zwischenhirn zu stoppen und die Begleiterscheinungen, wie z. B. zuvor bestehende Bewegungs- und Sprachstörungen, nahezu vollständig zu unterdrücken [54]. Nach einer post-operativen Rehabilitierungsphase wird das Zwischenhirn mit einer Wiederholrate bis zu 180 Hz [26] elektrisch angeregt.

3.1.2 Aufbau und Funktionsweise eines Cochlea-Implantats

Die Abbildung 3.3 zeigt den Aufbau des menschlichen Gehörgangs inkl. der biologischen Signalkette und eines eingesetzten Cochlea-Implantats. Im Folgenden wird die natürliche Sinneswahrnehmung des Hörens und die Funktionsweise des Implantats beschrieben. Die auditorische

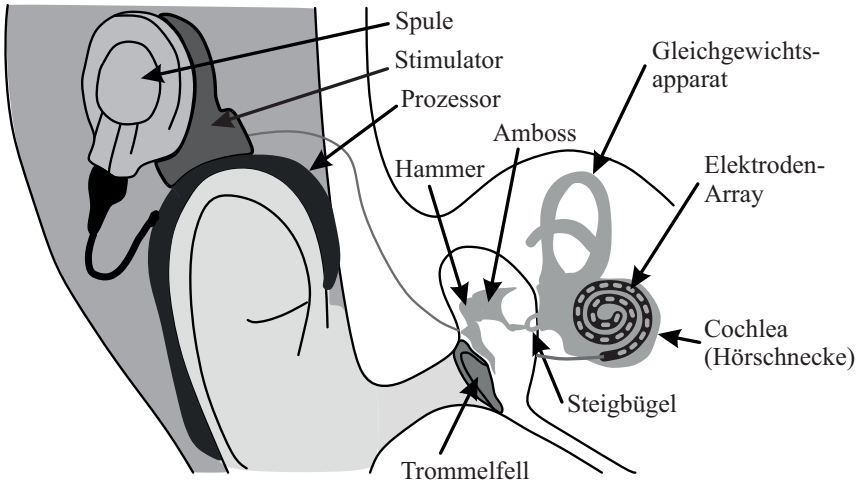


Abb. 3.3: Aufbau des menschlichen Gehörgangs inkl. Implantation eines Cochlea-Implantats zur Wiederherstellung des Hörverlusts, angepasst aus [26]

Sinneswahrnehmung erfolgt über das Einprägen von externen Schallwellen, die zu einer Änderung des Luftdrucks im Gehörgang führt. Diese Luftdruck-Änderung führt zu einer mechanischen Auslenkung des Trommelfells und diese Auslenkung wird über die Gehörknöchelchen (Hammer, Amboss, Steigbügel) übertragen. Der Steigbügel ist mit einer ovalen Membran an der flüssigkeitsgefüllten Cochlea (Hörschnecke) verbunden, sodass die mechanische Schwingung zu einer

Fluid-Bewegung in der Cochlea führt. Die auditorische Wahrnehmung findet über Haarzellen auf der Basilarmembran statt, die die frequenz- und intensitätsabhängige Fluid-Bewegung in elektrische Impulse umwandeln, die über den Hörnerv zum auditorischen Cortex weitergeleitet werden. Diese werden dort zur Geräuschwahrnehmung umgewandelt.

Die Cochlea besitzt mit einer Länge von 32 mm und einem Durchmesser von 2 mm einen spiralförmigen Aufbau mit einer Windungszahl von 2,5 [26]. Die Basilarmembran innerhalb der Cochlea besitzt über die Länge einen trapezförmigen Aufbau, die eine selektive Frequenz-Detektion der Schall-Fluid-Bewegung mit einer logarithmischen Verteilung ermöglicht. Der wahrnehmbare Frequenzbereich liegt zwischen 20 Hz und 20 kHz. Die Definition der unteren Eckfrequenz erfolgt durch den breiten und flexiblen Aufbau der Basilarmembran an der Cochlea-Spitze. Die obere Eckfrequenz ergibt sich durch das Eintrittsfenster der Cochlea, bei der die Membran einen schmalen und steifen Aufbau besitzt [26].

Beim Hörverlust wird zwischen zwei Typen, der Schallleitungs- und der Schallempfindungs-Schwerhörigkeit differenziert. Beim Ersteren handelt es sich um Störungen in der Schallweiterleitung vom Trommelfell zum Steigbügel, die durch Schädigungen, Entzündungen und Krankheiten verursacht und operativ behandelt werden. Beim sensorischen Defizit in der Schallempfindung liegt durch einen Tumor oder durch eine Krankheit eine Degeneration der Haarzellen auf der Basilarmembran innerhalb der Cochlea vor, wobei der Hörnerv intakt bleibt. Bei einer schwachen Störung können Hörgeräte verwendet werden, die eine eingangsseitige Schall-Verstärkung bewirken. In schwerwiegenden Fällen werden Cochlea-Implantate verwendet, bei dem ein stabförmiges und mechanisch flexibles Elektroden-Array, mit bis zu 22 Elektroden [58], auf die Basilarmembran platziert und mittels der elektrischen Stimulation das neuronale Netzwerk angeregt wird. Hierbei wird die neurale Datenkomprimierung des vorhandenen Netzwerks ausgenutzt. Die Elektronik wandelt die mit einem Mikrofon aufgenommenen Schallwellen in elektrische Strompulse um. Bei der Bestimmung der ortsaufgelösten Stimulationsparameter, die die Frequenz-Selektivität des Klangs über die Länge der Cochlea nachempfinden soll, findet die *continous interleaved sampling* Prozessierung der Spracheingabe eine weite Anwendung [59], bei der der wiederherstellbare Frequenzbereich von 100 Hz bis 8 kHz [58] in gleichgroße Frequenzbänder separiert wird. Die Anzahl der Frequenzbänder ergibt sich über die Größe des Elektroden-Arrays. Die Stimulations-Amplitude wird über die amplituden-komprimierte Hüllkurven-Detektion der jeweiligen Frequenzbänder ermittelt. Heutzutage ist das Cochlea-Implantat die erfolgreichste Neuro-Prothese, die klinisch sehr gut erprobt ist und kommerziell bereits vertrieben wird [60].

3.2 Das Retina-Implantat

Im Folgenden wird anhand der Anatomie und Physiologie des Auges und der Signalverarbeitung innerhalb der Retina der aktuelle Stand der Technik und der Forschung zu den Retina-Implantaten vorgestellt.

3.2.1 Anatomie und Physiologie der Retina

Das Sinnesorgan Auge übernimmt beim Menschen die Funktion der visuellen Umgebungswahrnehmung in einem Wellenlängenbereich von 400-700 nm [26], dessen Aufbau in Abbildung 3.4(a) dargestellt ist. Im gesunden Zustand tritt das Licht durch die äußere Hornhaut (Cornea) und

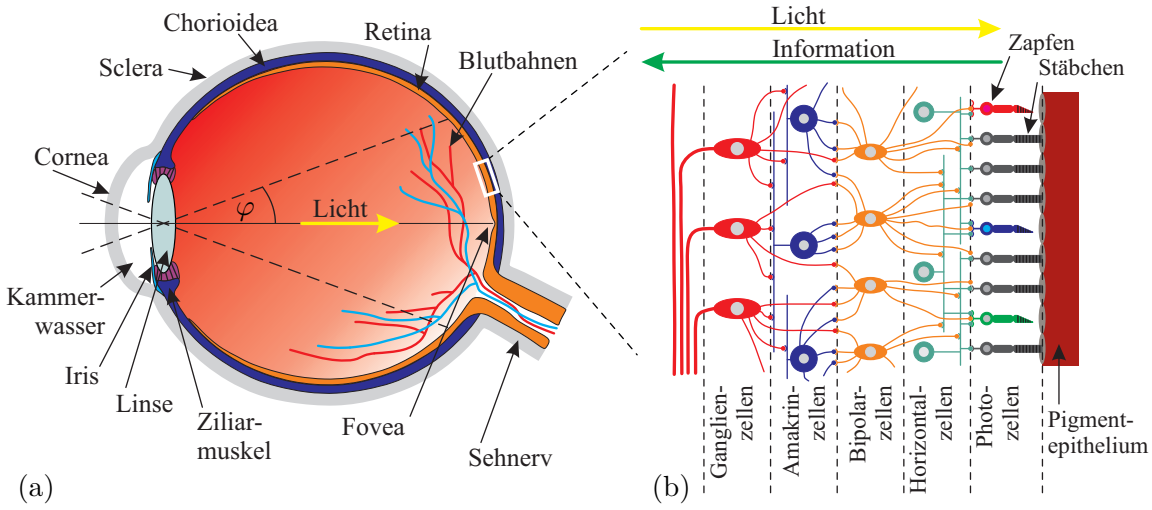


Abb. 3.4: (a) Anatomie des Auges - (b) Aufbau der Retina mit dem neuronalen Netzwerk zur Datenverarbeitung der visuellen Informationen, angepasst aus [26]

die Linse in den Glaskörper ein. Die einfallenden Photonen transmittieren durch den Glaskörper und werden durch die Photozellen in der Retina absorbiert. Dieser Aufbau ist mit dem Querschnitt in Abbildung 3.4(b) dargestellt. Die Retina ist über den Augapfel mit einem Winkel φ von $\pm 72°$ ausgebreitet, deren Dicke von 200 bis 320 µm variiert [61].

Die visuelle Sinneswahrnehmung übernehmen ungefähr 92 Millionen Stäbchen und 5 Millionen Zapfen [26]. Die menschliche Retina besitzt die Funktion der Duplex-Retina, welche das Sehen bei Tag und Nacht ermöglicht. Die Hell/Dunkel-Wahrnehmung übernehmen die Stäbchen, da sie im Aufbau wesentlich mehr Membranscheibchen mit Photo-Pigmenten besitzen und somit 1.000-fach lichtempfindlicher sind als die Zapfen. Die Stäbchen besitzen ein Absorptionsmaximum von 0,035 bei λ_R von 498 nm [62]. Für die spektralfarbliche Wahrnehmung sind drei Zapfen-Arten verantwortlich, bei denen die S-Zapfen ein Absorptionsmaximum von 0,037 bei λ_S von 420 nm (blau), die M-Zapfen ein Maximum von 0,032 bei λ_M von 530 nm (grün) und die L-Zapfen ein Maximum von 0,027 bei λ_L von 563 nm (rot) besitzen [62]. Die Verteilung der Zapfen und Stäbchen ist inhomogen. Innerhalb der Sehgrube (Fovea), dem schärfsten Punkt des Sehens, befinden sich in einem Durchmesser von 5 mm bzw. einem Winkel φ von $\pm 10°$ nur Zapfen mit einer Konzentration von 147.000 Zapfen/mm^2 [11]. Die Stäbchen sind auf der restlichen Netzhaut

verteilt, wobei sich das Konzentrationsmaximum von ungefähr 160.000 Stäbchen/mm^2 bei einem Winkel von ±26° [11] befindet und mit steigendem Winkel abnimmt. Der räumliche Abstand zwischen den Zapfen bzw. Stäbchen kann mit ungefähr 13 µm abgeschätzt werden. Ein Millimeter auf der Retina bewirkt umgerechnet einen Sehwinkel von 3,5° [26].

Das neuronale Netzwerk der Retina sorgt für eine Signalverarbeitung und Datenkomprimierung der Informationen aus den Photozellen. Diese Funktionsweise wird im Folgenden von der Photonen-Absorption bis zur Ausbildung eines elektrischen Reizes anhand der Stäbchen vereinfacht erläutert. Die Stäbchen sind bei völliger Dunkelheit depolarisiert, sodass die Natrium-Ionenkanäle offen sind. Eine Photonen-Absorption an den Stäbchen sorgt durch das Andocken von Enzymen für eine Hyperpolarisation, bei der die Natrium-Ionenkanäle geschlossen werden. Dies bewirkt eine Änderung der chemischen Konzentration und somit eine Änderung des Membranpotentials [26]. Die chemische Signalkomprimierung findet mithilfe der darüberliegenden Zellschichten der Horizontal-, Bipolar- und Amakrinzellen statt. Die Horizontalzellen und Bipolarzellen unterteilen die Retina in rezeptive Felder, die in Kombination der ON- und OFF-Eigenschaften der Bipolarzellen eine kreisförmige Änderung der Zentrum-Umgebung-Belichtung ermöglicht. Bei der direkten synaptischen Verbindung (Zentrum) zwischen einer Bipolarzelle zu einer Photozelle führt die Hyperpolarisation zu einer Depolarisation der ON-Bipolarzellen bzw. zu einer Hyperpolarisation bei OFF-Zellen. Die Horizontalzellen führen eine Querverschaltung der umliegenden Photozellen (Umgebung) durch, um mit den Bipolarzellen eine Differenz-Bildung bzw. eine chemische Signalkomprimierung zu ermöglichen. Am Ausgang der Bipolarzellen liegen nur die räumlichen Informationen über die Intensitätsänderung (Hell-Dunkel) und über zwei Farbmischungen (Rot-Grün und Gelb-Blau) vor, die direkt an die Ganglienzellen übermittelt werden. Die Schicht der Amakrinzellen sorgt durch die Querverschaltung für eine weitere Signalkomprimierung. Der Durchmesser der rezeptiven Felder variiert von wenigen 10 µm in der Fovea bis zu wenigen Millimetern in der Peripherie. Die Ganglienzellen wandeln die chemischen Eingangssignale der Bipolar- und Amakrinzellen zu Aktionspotentialen um, sodass die räumlichen Sehinformationen mittels 0,8-1 Millionen Axonen [26] über den Sehnerv zum visuellen Kortex übertragen werden. Dabei findet die Übertragung der Informationen differentiell statt, bei der die Ganglienzellen auch ON- und OFF-Eigenschaften aufweisen. Am Sehnerv werden die Faserleitungen der Netzhaut gebündelt, die den Informationsfluss zum visuellen Cortex ermöglicht. Hierbei ist keine photosensitive Schicht (blinder Fleck) vorhanden, sodass das Gehirn das entsprechende Bild mithilfe des Informationsgehalts des anderen Auges an dieser Stelle interpoliert.

Nach dem heutigen Stand sind Schädigungen innerhalb des optischen Strahlengangs chirurgisch oder durch das Tragen von Hilfsmitteln, wie einer Brille, behandelbar. Sollte sich beispielsweise der Brennpunkt um die Fovea durch Veränderungen der Cornea und Linse verschieben, korrigieren Brillen-Linsen den optischen Gang. Der graue Star sorgt für eine Linsentrübung, sodass im schwerwiegenden Fall operativ eine Ersatzlinse aus Kunststoff eingesetzt wird. Zusätzlich gibt es degenerative Netzhauterkrankungen, wie die *Retinopathia Pigmentosa* (RP) und die *altersbedingte Makula-Degeneration* (AMD), bei denen die Photozellen in der Retina degenerieren. In den

Industriestaaten ist die AMD die am häufigsten auftretende Netzhaut-Erkrankung bei Menschen im Alter von über 50 Jahren [3], wobei zwischen der trockenen und feuchten Form unterschieden wird. Bei der AMD ist die Retina nicht primär betroffen. Es handelt sich um eine Stoffwechselstörung in den Unterstützungsstrukturen des retinalen Pigmentepithels, der Brusch'schen Membran und der Aderhaut [63]. Primär beginnen die Stoffwechselstörungen unterhalb der Makula (Bereich um die Fovea), bei denen sich Abfallprodukte aus dem Stoffwechsel anlagern. Dies führt zur Einschränkung der Nährstoffversorgung und zur starken Abnahme des zentralen und scharfen Sehens. Die feuchte AMD ist deutlich aggressiver. Bei ihr breiten sich Blutgefäße aus der Aderhaut in die Netzhaut aus. Dies bewirkt eine Flüssigkeitsansammlung, welche wiederum lokale Schwellungen verursacht, was in einem verzerrten Sehen und der Wahrnehmung von blinden Flecken. Die häufigste Form aller erblichen und nicht-entzündlichen Netzhauterkrankungen ist die RP. Im Anfangsstadium sterben die Stäbchen ab, sodass sich die Symptome der Nachtblindheit und der schlechten Anpassungsfähigkeit an sich ändernde Lichtverhältnisse ausbreiten. Aufgrund der höheren Stäbchendichte in der Peripherie als in der Fovea verkleinert sich in der Progression das Sichtfeld des Patienten, sodass sich ein Tunnelblick einstellt. Die Zapfen sind erst im späteren Verlauf betroffen, da die Ausbildung eines überlebensnotwendigen Botenstoffs für die Zapfen durch die Stäbchen ausbleibt [64]. Diese Degeneration erstreckt sich über Jahrzehnte. Wenn die ersten Symptome im frühen Jugendalter auftreten, tritt die vollständige Erblindung im Alter von ca. 60 Jahren auf. Eine weniger weit verbreitete RP-Variante ist die inverse RP, bei der die Zapfen zuerst degenerieren und somit das zentrale Sichtfeld angegriffen wird [65]. Aufgrund der sehr langsamen Progression der RP gibt es bisher keinen etablierten Therapie-Ansatz zur Heilung bzw. Verlangsamung der Erkrankung.

Neben der zuvor beschriebenen Degeneration der Photorezeptoren kommt es zu einer Umstrukturierung des neuronalen Netzwerkes (Retinales Remodeling), die schleichend einsetzt [66]. Bei der anfänglichen Degeneration der Photorezeptoren findet ein reduzierter Informationsfluss zwischen den Photorezeptoren und den Horizontal- und Bipolarzellen statt. Als Folge bilden sich die synaptischen Verbindungen der Bipolarzellen zurück und die Axone der Photorezeptoren und Horizontalzellen breiten sich im Gewebe aus und bilden neue neuronale Verbindungen aus. Gleichzeitig ist eine Vergrößerung der Müllerzellen zu beobachten. Im weiteren Verlauf wachsen die Müllerzellen in die photosensitive Schicht rein. Aufgrund des fehlenden Informationsflusses kommt es zum vermehrten Zellsterben im gesamten Netzwerk, wobei die Dicke der Retina abnimmt. Zusätzlich bilden die übriggebliebenen Neuronen der Amakrin-, Bipolar- und Ganglienzellen neue synaptische Querverschaltungen aus [1]. Anschließend kommt es zur weiteren Migration und Verdrängungsprozessen der verbliebenen Zellen, sodass die Signalprozessierung vom ursprünglichen Netzwerk durch die Neuverschaltung und Migration komplett zum Erliegen kommt [67]. Durch die ungünstigen Verschaltungen der synaptischen Verbindungen aller Zellschichten können instabile Resonanzkreise entstehen, die spontane Oszillationen im Frequenzbereich von 3-7 Hz und einzelne Spike-Bursts freisetzen, wie sie im Tiermodell von *rd10*-Mäusen nachgewiesen wurden [2, 68]. Diese Aktivität kann bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zu blitzartigen Lichtwahrnehmungen ohne zugehörige Photorezeptor-Einwirkung führen.

3.2.2 Stand der Technik bei Retina-Implantaten

Derzeit wird in der Forschung an Therapie-Ansätzen zur gen- und zelltherapeutischen Behandlung [69], sowie der Implantation von technischen Sehprothesen gearbeitet. Die Gen- und Zell-Modifizierung kann aktuell nur im frühen Krankheitsstadium stattfinden, bei dem die Photorezeptoren anfangen zu degenerieren und das vollständige Netzwerk noch zur Verfügung steht. Beispielsweise kann mit dem optogenetischen Ansatz der Retina eine Lichtsensitivität wiederhergestellt werden. Bei Patienten, die sich im späten Stadium befinden, werden Retina-Implantate zur elektrischen Anregung der degenerierten Netzhaut verwendet. Derzeit werden drei verschiedene Applikationsorte verfolgt, um weiterhin einen visuellen Datenfluss durch die degenerierte Netzhaut zu ermöglichen. Die elektrische Anregung erfolgt an den Ganglienzellen (epiretinal), den Photorezeptoren direkt (subretinal) oder indirekt (suprachoroidal) [70]. Der Vorteil der subretinalen gegenüber der epiretinalen Applikation ist, dass die Signalverarbeitung bei einem intakten Netzwerk mit verwendet werden kann. Jedoch ist die epiretinale Implantation komplikationsloser und unlimitiert von der aktiven Fläche. Subretinale Implantate sind in der Fläche begrenzt, da ansonsten die Gefahr einer Netzhautablösung sehr groß ist, welches zum natürlichen Absterben der Netzhaut führt. Tabelle 3.1 listet aktuelle Retina-Implantate auf, die bis-

Tab. 3.1: Auflistung der Eigenschaften bisheriger Retina-Implantate (kommerziell/ Forschung) und deren Status

Institution	RWTH Aachen, FhG-IMS	Second Sight Inc.	EPF Lausanne	Retina Implant AG	Iridium Medical Tech. Corp.	Pixium Vision
Produktname	EPI-RET3	Argus II	PolyRetina	Alpha AMS	HARP4k	PRIMA
Quelle	[71, 72]	[6, 8]	[37]	[10, 73]	[74, 75]	[38]
Stimulation	Elektrisch	Elektrisch	Photovol.	Elektrisch	Elektrisch	Photovol.
Anwendung	Epiretinal	Epiretinal	Epiretinal	Subretinal	Subretinal	Subretinal
Zeitraum	1999-2007	1998-2019	seit 2016	2007-2019	seit 2015	seit 2012
Fläche / mm^2	2,1x3	k.A.	131	2,8x2,8	4,5x4,5	2x2
Pixel	25	6x10	10.498	40x40	4.096	378
Pitch / µm	500	525	60	70	44	100
Field of View	k.A.	7	46,3	8	10	k.A.
Kamera	extern	extern	extern	intern	intern	extern
Status	Stopp	Stopp	Aktiv	Stopp	Aktiv	Aktiv

her nur im Rahmen von Forschungsprojekten realisiert worden sind oder sich in der klinischen Erprobung befinden oder befanden. Kommerziell hat das Unternehmen Retina Implant AG (Reutlingen, Deutschland) das Alpha IMS und AMS für die subretinale Stimulation entwickelt, die eine CE-Zulassung im Jahre 2014 bzw. 2016 erhalten haben. Bei der epiretinalen Stimulation waren die Unternehmen Second Sight Inc. (Sylmar, USA) mit dem Implantat Argus II (CE-Zulassung, 2011) und Pixium Vision (Paris, Frankreich) mit dem IRIS II (CE-Zulassung, 2016) bereits aktiv in den klinischen Studien. Dabei wurden diese Systeme bei Patienten mit

fortgeschrittener RP implantiert und es konnte die Phosphene-Wahrnehmung inkl. der räumlichen Lokalisierung und Bewegungserkennung von Objekten erfolgreich festgestellt werden [7]. Das Alpha AMS erreichte bei den bisher klinisch evaluierten Produkten die höchste erreichbare Sehschärfe von 20/546 [76]. Dieses Implantat besteht auf einer Fläche von 7,84 mm^2 aus 1.600 Pixeln, wobei die Pixel im Abstand von 70 µm angeordnet sind. Innerhalb eines Pixels sind die Photodiode, die Elektronik zur optischen Signalverarbeitung inkl. einer Korrelation zwischen der Licht-Intensität und dem Stimulationsstrom, und die Stimulations-Schaltung integriert [10]. In Puncto erreichbarer Elektronik-Integration, Formfaktor, räumlicher Auflösung und der Sehschärfe setzt das Alpha AMS den aktuellen Benchmark.

Aufgrund der fehlenden räumlich hochauflösenden Sehwahrnehmung, offenen Fragestellungen bei Wechselwirkungen im degenerierten Netzhaut-Netzwerk [77], der schwierigen Patienten-Rekrutierung und der langwierigen Medizinprodukte-Zulassung haben die Unternehmen Second Sight Inc. und Retina Implant AG unabhängig voneinander ihre Aktivitäten im Jahr 2019 gestoppt und haben sich in den Forschungsbetrieb zurückgezogen. Second Sight Inc. hat sich für eine Verlagerung des Stimulationsstandorts von der Retina zum visuellen Cortex entschieden. Das zugehörige ORION-System basiert zum Großteil auf dem Argus II, welches von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) im Jahre 2018 eine Genehmigung für eine klinische Studie mit fünf Patienten erhalten hat. Die ersten Studien zeigten, dass eine Phosphene-Wahrnehmung vorhanden war und die Patienten eine sehr gute Bewegungs- und Objekterkennung besaßen. Jedoch traten bei einem Patienten Krampfanfälle auf [5]. Pixium Vision hat sich auf den Stimulations-Ansatz der Photovoltaik konzentriert, bei dem ein organisches Photodioden-Array subretinal implantiert wird. Die Anregung der Photodioden erfolgt mit einem externen LASER im Wellenlängenbereich von 700 nm±50 nm, der mit einem externen Mikrospiegel-Array eine lokale Abrasterung des Photodioden-Arrays durchführt. Einen ähnlichen Ansatz führt das Institut für NeuroEngineering der EPFL Lausanne mit dem PolyRetina durch, bei dem sich 10.498 Photodioden auf einem Sehwinkel von 46,3° und einem Pixel-Pitch von 60 µm befinden. Die Folie ist mechanisch flexibel und passt sich somit den lokalen Unebenheiten der Retina an. Der Vorteil dieses Ansatzes ist, dass die Stimulation über die Größe der Photodiode und die LASER-Intensität gesteuert werden kann, sodass eine Erhöhung der Elektroden-Dichte im Gegensatz zu den mikroelektronischen Systemen nicht durch den verwendeten Technologie-Prozess der Elektronik begrenzt wird. Für diese Systeme sind die klinischen Studien gestartet bzw. diese stehen kurz vor dem Start, sodass zum aktuellen Zeitpunkt keine Resultate vorliegen.

Seit 2015 hat sich das Unternehmen Iridium Medical Tech. Corp. (Hsinchu, Taiwan) als neuer Mitstreiter für die subretinale Stimulation erwiesen, bei dem das HARP4k eine elektrische Stimulation auf 4.096 Elektroden mit einem Elektroden-Pitch von 44 µm durchführt. Neben der integrierten CMOS-Kamera ist eine Messmethode zur Bestimmung der ortsaufgelösten Leitfähigkeit integriert, um lokal Blutgefäße zu detektieren und langfristige Gewebe-Änderungen zu messen. Damit kann die elektrische Anregung ortsaufgelöst angepasst werden. Jedoch sind bisher nur wenige Informationen veröffentlicht und aktuelle Informationen zu den klinischen Studien liegen nicht vor.

3.2.3 Stand der Forschung bei Retina-Implantaten

Im Folgenden Abschnitt wird auf Basis des Stands der Forschung auf aktuelle Probleme bzw. Herausforderungen bei der Entwicklung und Vertreibung von Retina-Implantaten eingegangen.

Bis zum Jahre 2019 konnten sich Patienten, die sich im fortgeschrittenen Verlauf der RP und AMD befanden, ein mikroelektronisches Implantat von den Unternehmen Retina Implant AG, Second Sight Inc. und Pixium Vision implantieren lassen. Dabei wurde eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Wiederherstellung eines geringen Seheindrucks ihrer Umgebung erzielt [5]. Abbildung 3.5 modelliert die optimale Sehwahrnehmung eines Implantat-Trägers

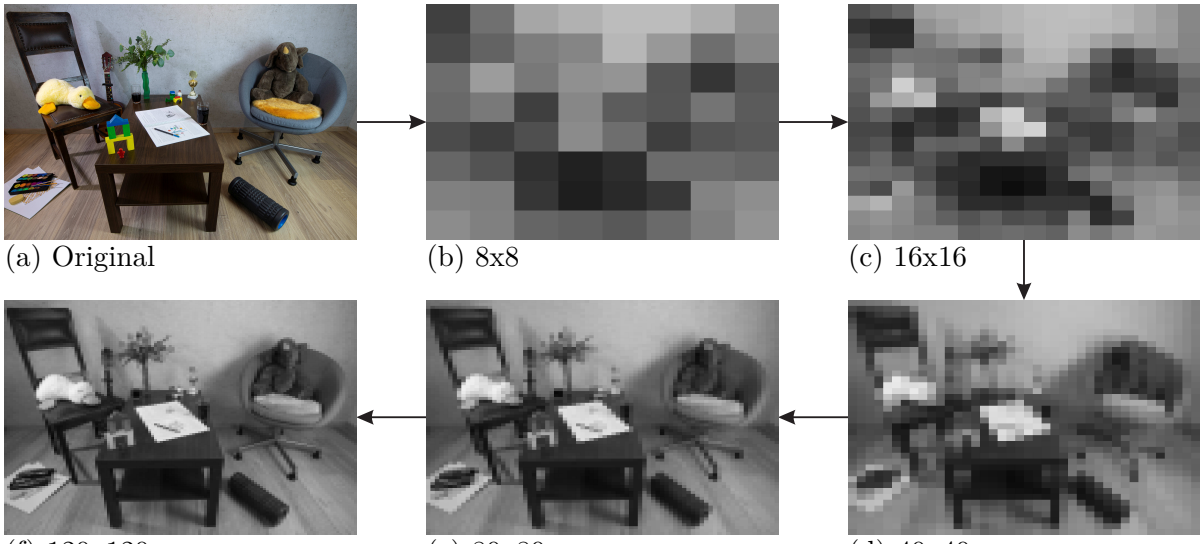


Abb. 3.5: (a) Gesunder Mensch - (b-f) Szenarien der potentiellen Sehwahrnehmung in Abhängigkeit von der räumlichen Pixel-Auflösung eines Retina-Implantats

im Vergleich zu einem gesunden Menschen in Abhängigkeit von der räumlichen Auflösung bzw. der Elektroden-Dichte. Diese Modellierung erfolgt unter der Annahme, dass das Originalbild aus (a) vollständig auf die CMOS-Kamera projiziert wird und die elektrische Stimulation erfolgreich stattfindet. Mit der Erhöhung der räumlichen Auflösung verbessert sich die Objekt-Erkennung beim Patienten deutlich.

Bei der Entwicklung zukünftiger Retina-Implantate müssen neue Konzepte zur Erhöhung der Elektroden-Dichte herangezogen werden, sodass ein großflächiges und räumlich hochauflösendes System vorliegt [70]. Bisherige Forschungsarbeiten haben sogenannte „Very Large electrode Arrays for Retinal Stimulation“ (VLARS) entwickelt, die das visuelle Feld von bisher 8° auf 40° erhöht haben. Solche Strukturen sind bereits erfolgreich in Kadaver-Augen implantiert und auf ihre Bio-Kompatibilität untersucht worden [78]. Basierend auf diesen Vorarbeiten ist ein epiretinales Implantat entwickelt worden, dass die notwendige Stimulations-Elektronik auf einem flexiblen Polyimid-Träger mit einem Durchmesser von 12 mm integriert. Die Stimulations-Elektronik beinhaltet eine integrierte Photodioden-Matrix inkl. der Auslese-Schaltung. Die Besonderheit ist, dass die ASICs rückseitig belichtet werden und die Photoneneffizienz aufgrund der hohen Substrat-Absorption sehr gering ist. Dieser negative Aspekt wird kompensiert, indem

das Silizium-Substrat der ASICs auf eine Dicke von 20 µm gedünnt wird, sodass diese ASICs gleichzeitig mechanisch flexibel sind. Außerdem beinhaltet die Elektronik die Lichtintensität-Stimulationsstrom-Korrelation und die Stimulations-Treiberschaltung zur Durchführung der stromgesteuerten Stimulation [79]. Zukünftig müssen technologisch neue Materialien zur Biostabilität und zum Erreichen von langzeit-stabilen Elektrode-Gewebe-Schnittstellen getestet werden, die gleichzeitig eine gute Leitfähigkeit und Speicherkapazität mit sinkender Elektroden-Fläche ermöglichen. Außerdem müssen neue Stimulationskonzepte entworfen und validiert werden, bei denen die Umbauprozesse der degenerierten Retina mit berücksichtigt werden. Dabei treten temporär Oszillationen und Spike-Bursts auf, die ein Absenken der Stimulationseffizienz bewirken und die Wirksamkeit des Implantats verschlechtern. Pharmakologisch wird Gamma-Aminobuttersäure (GABA) zur Unterdrückung der Oszillationen injiziert [2, 68].

Ein neuer Ansatz ist die Anwendung der Closed-Loop-Stimulation bzw. der adaptiven Stimulation. Dabei wird das kontaktierte Gewebe nicht nur rein elektrisch angeregt, sondern die Gewebe-Aktivitäten werden gleichzeitig gemessen und elektronisch verarbeitet. Dies ermöglicht eine laufzeit-basierte Überwachung der Gewebe-Änderungen, sodass mittels einer Merkmals-Extraktion und einer Korrelation bzw. einem Rückkopplungs-Algorithmus die Stimulationsparameter angepasst werden können. Ein Szenario für die retinale Applikation ist, dass das Auftreten der Oszillationen detektiert wird und die Therapie gezielt in Form von GABA oder der elektrischen Stimulation appliziert werden kann. Ein weiteres Szenario beinhaltet die Detektion der lokalen Erregungsleitung, sodass unter Kenntnisnahme der neuronalen Datenverarbeitung gezielt Informationen eingebracht werden können. Abbildung 3.6 zeigt den schematischen Aufbau eines Closed-Loop-Neurostimulators, der aus den fünf Funktionsblöcken der Kamera, der Stimulation, der Ableitung, der Rückkopplung (Coder) und der Elektrode-Gewebe-Schnittstelle (Interface) besteht. Bei den heutigen Systemen, die kommerziell erhältlich sind, wird das Gewe-

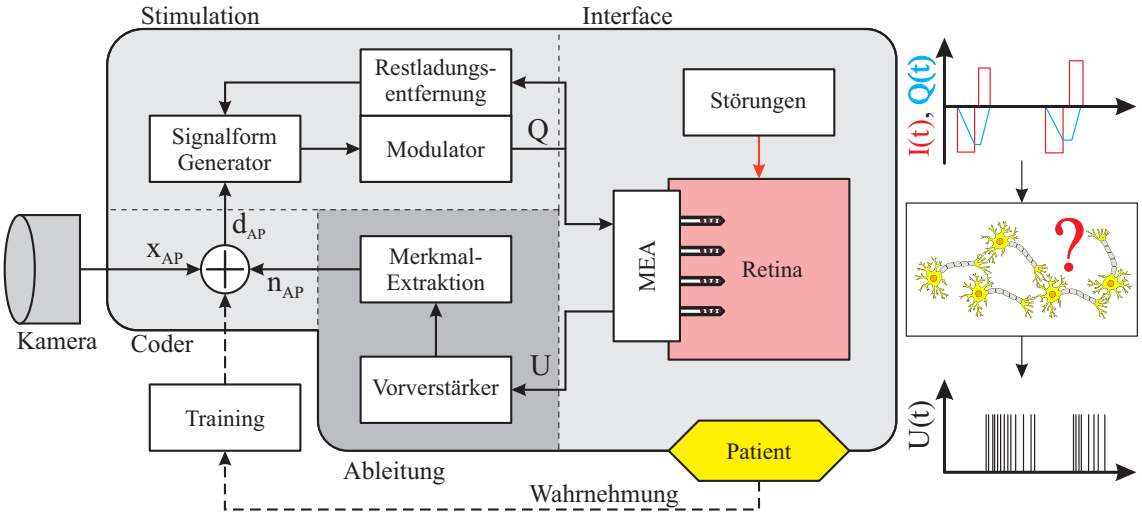


Abb. 3.6: Konzeptioneller Aufbau eines Closed-Loop-Neurostimulators

be rein elektrisch stimuliert. Nach der Implantation werden in der Trainingsphase des Patienten die Stimulationsparameter einmal initial eingestellt. Die Ermittlung ist sehr zeitaufwendig, da sie durch das medizinische Fachpersonal individuell für jeden Patienten durchgeführt werden. Innerhalb der Laufzeit müssen diese Parameter rekalibriert werden, da sich der Stimulations-

Effekt verschlechtert bzw. die Krankheits-Symptome wieder auftreten. Die Gründe hierfür sind vielseitig und liegen z. B. an den Anpassungsprozessen der Elektrode-Gewebe-Übergänge oder an der angegriffenen Passivierung des Implantats. Dieses externe Eingreifen in den Regelkreis ist in Abbildung 3.6 durch den Signalpfad der Patientenwahrnehmung und des Trainings auf die Koeffizienten des Coders dargestellt, welches einen hohen Arbeitsaufwand beim Fachpersonal bewirkt und für Frustration beim Patienten sorgt. Bei der retinalen Applikation besitzt der Patient über externe Potentiometer eine Möglichkeit zur Reizstärke-Anpassung.

Um die Closed-Loop-Implantate anwenden zu können, erfordert es neben dem medizinischen Fachwissen ein genaues Verständnis der neuronalen Signalverarbeitung, wo sich aus den Gewebe-Aktivitäten krankheits-spezifische Merkmale extrahieren lassen. In den Neurowissenschaften wird dieses Konzept bereits klinisch in der THS erprobt. Aufgrund der Verwendung von Arrays mit großen Elektrodenflächen machen sich die Merkmale über die spektrale Energie der lokalen Feldpotentiale bemerkbar, deren Informationsgehalt mit einer Fast-Fouriertransformation (FFT) ermittelt wird [80, 81]. Dabei wird die stromgesteuerte Stimulation über eine rechenintensive Signalverarbeitungskette angestoßen, sobald im Gamma-Frequenzband (30-100 Hz) ein für das Krankheitsbild signifikanter Spitzenwert auftritt [82]. Als kommerzielles Produkt ist bisher nur das Closed-Loop-Implantat „Responsive neurostimulation device“ (RNS-System) von NeuroPace Inc. für die THS-Behandlung von Epilepsie verfügbar (CE-Zulassung in 2018). Die ersten klinischen Studien zeigten, dass der Closed-Loop-Ansatz eine höhere Stimulations-Effizienz mit einer 56 prozentigen Reduktion der Stimulationshäufigkeit im Gegensatz zur reinen elektrischen Stimulation erzielt. Dies bewirkt eine Erhöhung der mittleren Batterie-Laufzeit auf 8,4 Jahren [83, 84]. Beispielsweise wird dieses Prinzip zur Früh-Detektion von Krampfanfällen bei Epilepsie-Patienten verwendet, um durch die elektrische Stimulation frühzeitig die Symptome zu unterdrücken [85]. Zwei weitere Anwendungsgebiete der Closed-Loop-Stimulation befinden sich entlang des Vagusnervs. Im ersten Fallbeispiel wird mittels der optischen Photoplethysmographie indirekt die Blutvolumen-Änderung an der Hand-Arterie gemessen. Daraus wird die Herzfrequenz und deren Variabilität ermittelt, aus denen Merkmale zur Beurteilung des Gemütszustandes extrahiert werden. Mit einer Korrelation wird der *Nervus depressor* am Vagusnerv elektrisch angeregt, die ein Absenken der Herzfrequenz bewirkt [51]. Das zweite Szenario erlaubt über einen elektromechanischen Sensor die Überwachung der Magenkontraktionen, deren Kontraktionsstärke die Stimulation am *Truncus vagalis anterior* des Vagusnervs bestimmt. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Gewichtsreduktion von 38 % erzielt werden konnte [50]. Eine weitere Anwendung erhöht die Lebensqualität bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen oder mit amputierten Gliedmaßen. Mit einem Brain-Computer-Interface (BCI) lassen sich über die Ableitung der neuronalen Aktivitäten am Motorcortex erfassen. Aus den Aktivitäten können die Befehle zur Ausführung von Bewegungen ermittelt und zur Steuerung einer Handprothese bzw. eines Exoskeletts verwendet werden. Hierbei kann die Ausführung der elektrischen Stimulation im somatosensorischen Hirnareal für eine Wahrnehmung der Bewegung sorgen, die langfristig zu einer verbesserten Steuerung und Akzeptanz der Handprothese durch den Patienten führt [47].

Im Rahmen dieser Arbeit werden Untersuchungen von Closed-Loop-Strukturen mit dem zugehörigen CMOS-Schaltungsdesign für die Retina-Applikation betrachtet, wobei die elektrische Anregung mit dem hochfrequenten Stimulationsansatz der ladungsgesteuerten Stimulation durchgeführt wird. Zu beachten ist, dass zur Vermeidung von potenziellen Gewebe- und Elektroden-Schädigungen durch Oxidations- und Reduktionsprozesse hardware-nahe Algorithmen zur Sicherstellung einer ladungsneutralen Stimulation erforderlich sind. Diese Algorithmen regulieren langfristig die Restladungen nach der Stimulation auf Null. Bei der simultanen Auswertung der abgeleiteten Gewebe-Aktivitäten werden Konzepte zur Merkmals-Extraktion der Aktionspotentiale für ein räumlich hochdichtes Elektroden-Array vorgestellt, dessen Verarbeitung massivparallel und elektroden-unabhängig in Echtzeit stattfinden.

3.3 Rahmenbedingungen beim System-Entwurf

Im Folgenden sollen die interdisziplinären Rahmenbedingungen bzw. Anforderungen für die Entwürfe für ein Implantat auf mikroelektronischer Basis diskutiert werden. Die Rahmenbedingungen arbeiten größtenteils gegeneinander, sodass ein optimales Ergebnis nicht bei allen Punkten gleichzeitig erreicht werden kann. Beispielsweise sollen die Biosignal-Vorverstärker ein möglichst geringes Eingangsrauschen und das System eine hohe Funktionalität aufweisen. Im Gegenzug steigen die Chip-Fläche und der Leistungsverbrauch an. Daher ist ein Trade-Off für die jeweilige Applikation notwendig. Für die retinale Applikation bedeutet dies, dass der Leistungs- und Flächenverbrauch eine höhere Priorität als die Funktionalität und die elektronische Rausch-Entwicklung besitzen.

- **Verlustleistung des Implantats.** Durch den Wärmefluss zwischen der Elektronik und dem Gewebe kommt es bei Temperaturerhöhungen ab 1 K zu physiologischen Störungen und Schädigungen, die unbedingt zu vermeiden sind. Hierzu hat die Arbeitsgruppe von Hr. Solzbacher in vivo-Experimente am Gehirn durchgeführt, bei denen das Utah-Elektrodenarray thermisch aktiviert wurde [86]. Dieses Array besitzt 96 Elektroden auf einer Fläche von 55,79 mm^2. Bereits eine Verlustleistung von 39,62 mW führt zu einer Temperaturerhöhung von 2 K, welches zu einem flächennormierten in vivo-Wärmefluss von 0,36 $mW/K/mm^2$ führt. Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) gibt einen Wärmefluss von 1 mW/mm^2 vor und limitiert aktuell die Systemfläche für epiretinale Implantate auf 10 mm^2 bzw. die maximal zulässige Verlustleistung auf 10 mW.
- **Akkulaufzeit.** Die Energieversorgung eines implantierten Systems kann über eine Funkverbindung oder einen Akku erfolgen. Bei Letzterem muss die Akkulaufzeit über mindestens ein Jahr sichergestellt sein, um die Anzahl der chirurgischen Operationen zu minimieren. Alternativ wird mit einer induktiven Schnittstelle zum Energie-Transfer diese Regelung umgangen.
- **Datenrate.** Zur digitalen Signalprozessierung werden die erfassten Gewebe-Aktivitäten im ASIC quantifiziert und aus dem Implantat telemetrisch an einen Rechner übertragen. Dabei steigt die Datenrate linear zur Elektroden-Anzahl, der ADU-Abtastrate und der ADU-Auflösung. Unter Verwendung von räumlich hochauflösenden MEAs ist eine Datenra-

te im oberen Mbit/s-Bereich notwendig, die die Datenraten von modernen Funk-Standards übersteigt (z.B. Bluetooth Low Energy, 1 Mbit/s und WLAN 802.11n, 54 Mbit/s).

- **Elektronisches Rauschen.** Mittels eines Mikroelektroden-Arrays sollen die Aktionspotentiale aus dem extrazellulären Raum gemessen und verarbeitet werden. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Amplituden in einem Bereich kleiner als 200 µV [87] bewegen. Das thermische und biologische Hintergrundrauschen liegt bei 10 µVrms, welches von der Elektrode aufgenommen und generiert wird [34, 88]. Daher sollten beim Elektronik-Entwurf die Rauscheinflüsse der elektronischen Verstärker reduziert werden, um ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis zu erhalten.
- **Funktionalität der Elektronik.** Die Elektronik sollte eine flexible Stimulation ermöglichen, sodass die Stimulationsparameter (Signalform, Timing-, Amplituden-Parameter und Elektroden-Muster) über eine Datenschnittstelle programmiert werden können. Vorteilhaft ist es, dass die Referenz-Elektrode flexibel über das Array ausgewählt werden kann. Gleichzeitig müssen die neuronalen Aktivitäten nach der elektrischen Stimulation gemessen und nachbearbeitet werden. Eine Rahmenbedingung ist, dass die Stimulations-Artefakte keinen Einfluss auf die nachfolgende Signalprozessierung besitzen.
- **Räumliche Auflösung.** Bei der Entwicklung eines Retina-Implantats müssen die verwendeten Baugruppen eine möglichst geringe Chip-Fläche verbrauchen, um einen möglichst niedrigen Elektroden-Pitch zu erreichen und in Kombination mit vielen Elektroden eine hohe räumliche Auflösung zu erzielen. Gleichzeitig soll der Formfaktor zwischen Elektronik und Elektrode möglichst bei 100 % liegen, sodass idealerweise die Elektrode mit einem Post-CMOS-Prozess auf die Elektronik prozessiert wird.
- **Aufbau des Implantats.** Um ein mechanisch flexibles Implantat herzustellen, muss neben der biokompatiblen Implantats-Verkapselung die Anzahl der notwendigen Bauelemente minimiert werden. Im Idealfall besteht es nur aus den ASICs, den Elektroden, einer Funk-Antenne und den notwendigen Metallzuleitungen. Zusätzliche elektrische Bauelemente wie Dioden zur Signaldemodulation und Kapazitäten zur Spannungsglättung oder zur Filterung sollen vermieden werden.
- **Stimulationsparameter.** Aufgrund der Zentrum-Umgebung Signalprozessierung der Netzhaut und den ON/OFF-Eigenschaften der Bipolar- und Ganglienzellen bewirkt die elektrische Stimulation Störungen bei der Informationsauswertung zum visuellen Cortex. Dabei übertragen die ON-Zellen die visuellen Informationen und die OFF-Zellen sorgen für eine Verzerrung bzw. Störung des Signalflusses. In der Forschung finden aktuell Experimente statt, die die Auswahl der Stimulationsparameter unter Berücksichtigung der degenerierten Retina zum Erreichen einer hohen ON/OFF-Selektivität zu erzielen [12].
- **Stimulations-Effizenz und -Signalformgebung.** Die Stimulation soll möglichst energieoptimiert durchgeführt werden, bei dem die Versorgungsspannung der Stimulator-Einheit möglichst niedrig gewählt ist. Außerdem soll eine arbiträre Signalform gewählt werden, die eine maximale Ladungsinjektion durch das Elektroden-Interface ermöglicht und eine minimale Aktivierungsschwelle besitzt [89].

3.4 Vorstellung der entworfenen Prototypen

Der Schwerpunkt dieser Dissertation liegt auf der Vorstellung von skalierbaren Schaltungskonzepten zur Realisierung der bidirektionalen Komminukation zwischen der neurodegenerativen Netzhaut und der Elektronik. Prinzipiell können die hier gewonnenen Kenntnisse auch in die anderen Gebiete der Neurowissenschaften übertragen werden. Bevor die einzelnen Aspekte zur Realisierung des ladungsgesteuerten Verfahrens, der Aufbau der integrierten Biosignalverarbeitung und des retinalen Implantat-Konzepts zur adaptiven Stimulation vorgestellt werden, sollen an dieser Stelle die im Rahmen dieser Arbeit entworfenen ASICs vorgestellt werden.

Beim MPC1 handelt es sich um einen ASIC-Prototyp zur bidirektionalen Kommunikation an der Retina, dessen Aufbau und Konzept in Abbildung 3.7 dargestellt ist. Dieser ASIC ist im Rah-

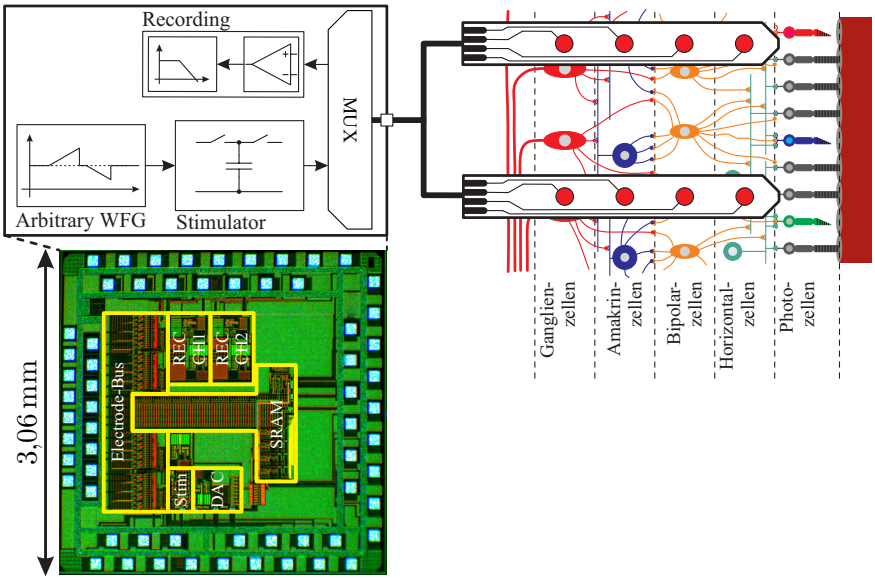


Abb. 3.7: ASIC-Prototyp zur bidirektionalen Kommunikation an der Retina (MPC1)

men des interdisziplinären DFG-Projekts *Bidirektionale Kommunikation zwischen Retina und Stimulator* entworfen worden. Das Ziel dieses Projekts war es, dass neue Techniken zur tiefenselektiven Stimulation und Ableitung der Gewebeschicht-Aktivitäten entwickelt und validiert werden. Hierzu ist vom Projektpartner ein Mikroelektroden-Array zur Penetration der Retina entworfen worden, das aus vier Schäften mit jeweils drei bis vier Iridiumoxid-Elektroden besteht. Die Idee ist, dass durch die selektive Anregung der unterschiedlichen Gewebeschichten innerhalb der Retina die noch vorhandene Signalverarbeitung ausgenutzt werden kann. Zusätzlich können Zusammenhänge zwischen der applizierten Leistung und der elektrisch evozierten Erregungsleitung ermittelt werden, um ein tieferes Verständnis über die Netzhaut-Umstrukturierung durch die Netzhautkrankheit der Retinopathia Pigmentosa und die verbleibende neuronale Datenverarbeitung zu erlangen. Konzeptionell besteht der ASIC aus vier Modulen. Der Elektroden-Bus bzw. der Multiplexer (MUX) verwaltet die elektrische Kontaktierung zwischen den einzelnen Elektroden und dem Stimulator bzw. der Ableit-Einheit. Der Stimulator setzt das ladungsgesteuerte Verfahren um, welches eine hochfrequente Ladungsübertragung durchführt. Die Ladungsgenerierung kann durch die Integration eines arbiträren Signalformgenerators beliebig eingestellt

werden, sodass neben der konventionellen rechteckförmigen Stimulation auch sinusförmige oder beliebig programmierbare Formen umgesetzt werden können. Dieser Aspekt dient zur Erhöhung der Stimulationseffizienz, bei der die Schwellenladung zum Auslösen eines Aktionspotentials geringer ist. Das letzte Modul beinhaltet die Vorverstärker, um die Gewebe-Aktivitäten der jeweiligen Gewebe-Schicht zu verstärken. Da eine extrazelluläre Applikation vorliegt, befinden sich die Aktionspotentiale im unteren µV-Bereich, sodass das elektronische Rauschen einen erheblichen Einfluss auf das Signal-Rausch-Verhältnis besitzt.

Nach Abschluss des DFG-Projekts ist der Aspekt der bidirektionalen Kommunikation weiterverfolgt worden, bei der eine hardware-freundliche Algorithmen zur Signalverarbeitung von Aktionspotentialen implementiert wurde. Hierzu soll die Realisierung der adaptiven Stimulation, also der Anpassung der Stimulationsparameter anhand der gemessenen Gewebe-Aktivitäten, untersucht werden. Zusätzlich sind aus dem Erkenntnisgewinn des ersten ASICs weitere Verbesserungen des ladungsgesteuerten Verfahrens und des Ableitungs-Frontend hinzugefügt worden. Das Konzept und die ASIC-Realisierung sind in Abbildung 3.8 dargestellt. Dieser ASIC kann bis zu

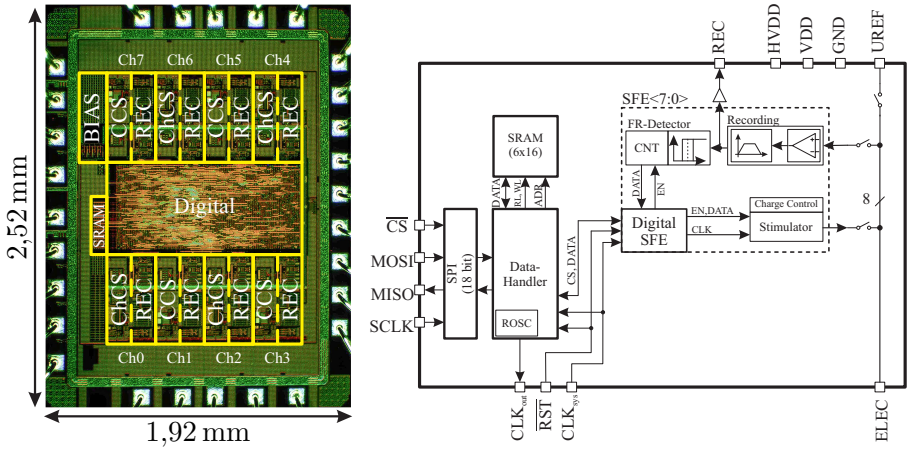


Abb. 3.8: ASIC-Prototyp zur bidirektionalen Kommunikation und integrierter Feuerraten-Messungen für die Retina (MPC2)

acht Elektroden eines Mikroelektroden-Arrays adressieren, bei der simultan die Stimulation inkl. Ladungsbalancierung durchgeführt wird. Gleichzeitig ist eine hardware-nahe Merkmalsextraktion zur Detektion der Aktionspotentiale integriert, bei der die Feuerrate in Echtzeit gemessen wird. Die Kenngröße der Feuerrate beinhaltet die Anzahl der detektierten Aktionspotentiale innerhalb eines Messintervalls. Diese Messung erfolgt individuell für jede Elektrode zur kontaktierten Gewebeschicht. Die integrierte digitale Ablaufsteuerung führt die jeweiligen Aufgaben autonom durch. Die jeweiligen Algorithmen für die adaptive Stimulation können extern mit einem Embedded-Aufbau erfolgen.

Kapitel 4

Entwurf des ladungsgesteuerten Stimulators

In diesem Kapitel werden die Aspekte zur Durchführung einer elektrischen Anregung im extrazellulären Raum erläutert. Hierzu erfolgt mithilfe eines abstrakten Modells des Stimulationsaufbaus die Beschreibung eines neuartigen Modulationsverfahrens der ladungsgesteuerten Stimulation. Das Grundprinzip dieses Verfahrens ist, dass mit geschalteten Kapazitäten das Gewebe hochfrequent mit einer wohl-definierten Ladungsmenge pro Takt angeregt wird. Mithilfe einer Modellbildung der Erregungsleitung, die auf dem Hodgkin-Huxley-Modell basiert, wird mittels der Reizstärke-Phasendauer-Beziehung eine Abschätzung über die retinalen Stimulationsparameter und die Effektivität des Verfahrens im Vergleich zu bereits etablierten Stimulationsverfahren durchgeführt. Mit den Ergebnissen aus den Voruntersuchungen wird der Schaltungs-Entwurf vorgestellt und die Funktionsfähigkeit an elektrischen Teststrukturen und mit Nass-Messungen validiert. Zum Abschluss wird ein Verfahren zur langzeit-sicheren Stimulation vorgestellt, das die Elektrolyse langfristig vermeidet.

4.1 Konzept der ladungsgesteuerten Stimulation

Im Folgenden wird das abstrakte Modell des Stimulationsaufbaus unter Berücksichtigung des neuronalen Netzwerkes erörtert. Darauf basierend wird das hochfrequente Verfahren der ladungsgesteuerten Stimulation mit einer einfachen mathematischen Modellierung vorgestellt und die Rahmenbedingungen für den Schaltungsentwurf diskutiert.

4.1.1 Modell des Stimulations-Aufbaus

In Abbildung 4.1 ist der Aufbau zur extrazellulären Stimulation des Gewebes dargestellt. Die Gewebe-Kontaktierung erfolgt hier mit einem 1x3-Multi-Elektroden-Array, die die möglichst elektroden-nahen Neuronen zum Feuern eines Aktionspotentials anregen sollen. An den Anschlussterminals mit den Spannungen $U_{WE,x}$ ist die Elektronik zur Stimulation und Ableitung angeschlossen. Die Referenz-Elektrode befindet sich auf der rechten Seite und dient zum elektrischen Vorspannen. An den jeweiligen Elektroden bilden sich die Metall-Elektrolyt-Übergänge aus, deren kapazitive Grenzschicht-Eigenschaft aufgeladen werden. Durch die Ausbildung eines elektrischen Feldes wird eine Kraftwirkung auf die Ionen verursacht, die eine Konzentrationsänderung der intra- und extrazellulären Ionen-Konzentration und somit das Aktionspotential am Neuron bewirkt.

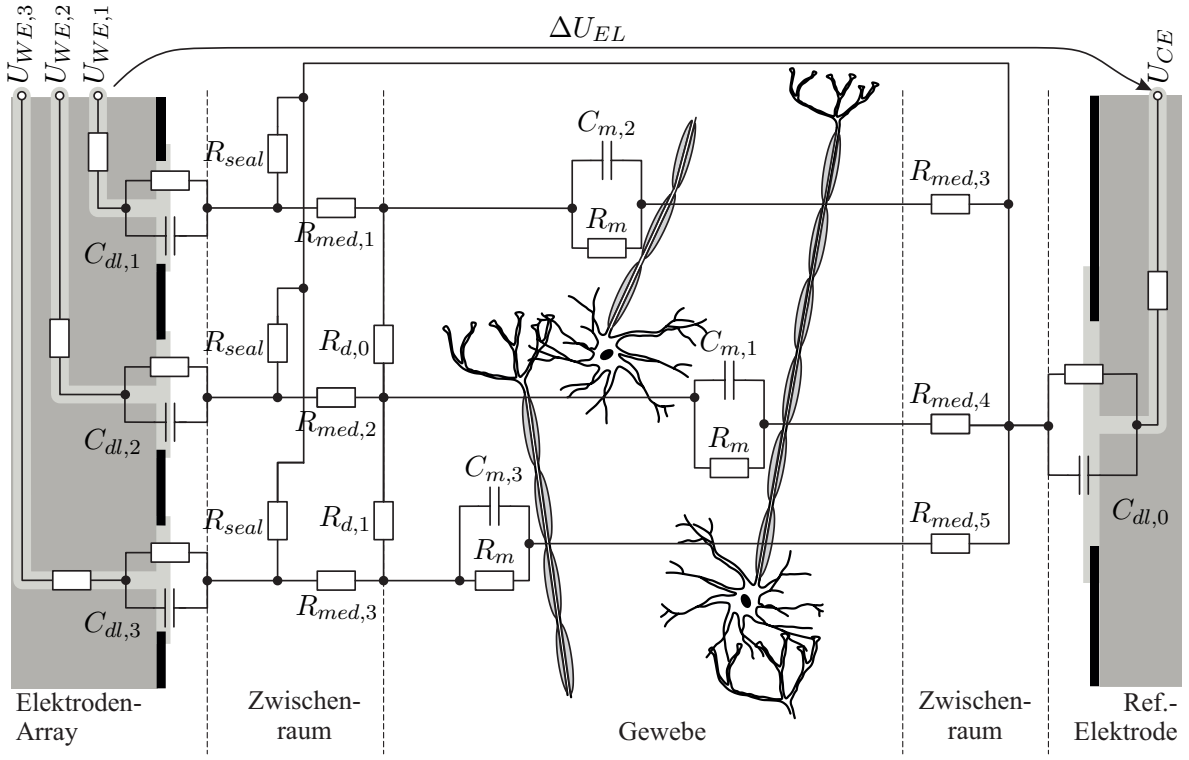


Abb. 4.1: Aufbau des extrazellulären Stimulations-Szenarios mit einem 1x3-Multi-Elektroden-Array und der Darstellung des elektrischen Ersatzschaltbildes

Zwischen dem Elektroden-Array und der Referenz-Elektrode befindet sich der Stimulationspfad, der aus den Zwischenräumen an den jeweiligen Gewebe-Übergängen und dem zu therapierenden Gewebe besteht. Abbildung 4.1 beinhaltet das elektrische Ersatzschaltbild zur Kleinsignalbe-

trachtung der Stimulationspfade in vereinfachter Form. Die Erregungsleitung eines Neurons erfolgt durch die elektrische Modellierung der Schnürringe. Dabei wird angenommen, dass die kapazitiven Eigenschaften der Lipid-Doppelschicht durch die Membran-Kapazität $C_{m,x}$ und die spannungsabhängigen Ionen-Kanäle durch den Membran-Widerstand $R_{m,x}$ abgebildet werden. Zur elektrischen Beschreibung der Metall-Elektrolyt-Übergänge wird das einfache Randles-Modell verwendet. Der kapazitive Übergang der Referenz-Elektrode kann bei der Verwendung einer Ag/AgCl-Elektrode vernachlässigt werden, da diese keine polarisierbaren Effekte verursacht. Der Widerstand $R_{med,x}$ repräsentiert die elektrischen Verluste durch den Stimulationspfad zwischen der Lipid-Doppelschicht und den ortsnahen Elektroden. Die Interneuronen-Verbindung, also die Verknüpfung zwischen den Lipid-Doppelschichten der Neuronen, wird durch den Widerstand $R_{d,x}$ dargestellt. Der Widerstand R_{seal} repräsentiert den Leak-Strompfad zwischen den Arbeitselektrode und der Referenz-Elektrode, der keinen Beitrag zur Erregungsleitung leistet.

Bei der elektrischen Stimulation findet die Anregung über die Kanalspannungen $U_{WE,x}$ zur Spannung U_{CE} an der Referenz-Elektrode statt, bei der die extern injizierten Ladungen im Idealfall vollständig auf die Membran-Kapazität $C_{m,x}$ übertragen werden. Bei der Stimulation bleibt zu beachten, dass die verwendeten Verfahren in Abhängigkeit des Stimulationsaufbaus und der gesetzten Stimulationsparameter eine möglichst geringe Schwellen-Ladungsmenge zur erfolgreichen Ausbildung eines Aktionspotentials besitzen. Diese Tatsache bewirkt, dass der Leistungsverbrauch der Schaltung in Abhängigkeit der Phasendauer reduziert werden kann. Mit der kleinsignalmäßigen Betrachtung der Stimulationsstrecken ergibt sich für jeden Kanal eine Hochpassfilter-Anordnung, bei dem der Seal-Widerstand R_{seal} durch die eingangsseitige Stromteilung des Elektrodenstroms einen Einfluss auf die Schwellen-Ladungsmenge in Abhängigkeit der Tiefe des Zwischenraumes besitzt.

Aus dieser Problematik ist die Idee des Stimulationsverfahrens zur Injektion von hochfrequenten Strompulsen bzw. der ladungsgesteuerten Stimulation (ChCS) entwickelt worden, die durch die Hochpass-Anordnung den Einfluss des Stromteilers verkleinert und die Reduzierung der notwendigen Schwellen-Ladungsmenge kompensiert. Außerdem werden die Eigenschaften der bereits etablierten Methoden der spannungs- (hohe Leistungs- und Stimulationseffizienz) und der stromgesteuerten Modulationsverfahren (hohe Ladungskontrolle) kombiniert. Zusätzlich kann eine weitere Reduzierung der Schwellen-Ladungsmenge erzielt werden, da die relative Permittivität ϵ_r der grauen Substanz des zentralen Nervensystems bei Frequenzen oberhalb von 20 Hz [90] abnimmt. Theoretisch bewirkt dies eine Verkleinerung der effektiven Membrankapazität und eine Verkleinerung der Schwellen-Ladungsmenge. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die elektrische Stimulation mit hochfrequenten Strompulsen zu einer erfolgreichen Erregungsleitung führt [91].

4.1.2 Funktionsweise

Nach der Vorstellung des Stimulationsaufbaus und der Problematik soll nun die Funktionsweise des ladungsgesteuerten Stimulationsverfahrens erläutert werden. Im Folgenden werden die Gewebe-Einflüsse nicht berücksichtigt, sodass die Modulatorschaltung nur mit den kapazitiven Eigenschaften des Metall-Elektrolyt-Übergangs belastet wird, dessen Schaltplan in Abbildung 4.2(a) dargestellt ist. Mit Schaltungen, die Kapazität geschaltet, bzw. der Switched-

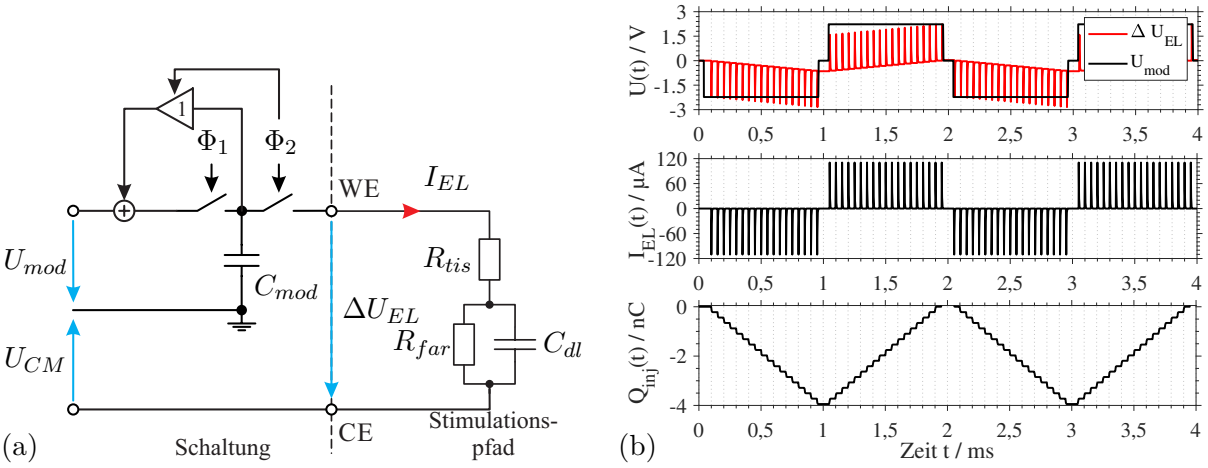


Abb. 4.2: (a) Schaltplan zur Ausführung der ladungsgesteuerten Stimulation mit einer Sample-and-Hold-Stufe in der Rückkopplung (engl., *charge controlled stimulation*, ChCS) - (b) Simulationsergebnis einer biphasischen Stimulation, mit $T_{ph} = 0{,}96\,\text{ms}$, $C_{mod} = 100\,\text{pF}$, $f_{mod} = 20\,\text{kHz}$, $Q_{inj} = 4\,\text{nC}$, $R_{tis} = 20\,\text{k}\Omega$, $C_{dl} = 6\,\text{nF}$, $R_{far} = 10\,\text{M}\Omega$

Capacitor-(SC) Schaltungstechnik können taktweise gezielt Ladungen generiert und auf das Target übertragen werden. Zur Durchführung des Verfahrens sind eine Modulatorkapazität C_{mod}, ein nicht-überlappender Zweiphasentakt $\Phi_{1,2}$, eine Modulatorspannung U_{mod} und die elektrochemische Doppelschicht-Kapazität C_{dl} erforderlich. Im Folgenden wird die ideale Übertragung eines Ladungspakets innerhalb der Taktphasen $\Phi_{1,2}$ beschrieben.

In der aktiven Phase Φ_1 wird die Modulatorkapazität C_{mod} mit der Eingangsspannung U_{mod} aufgeladen, sodass sich am Phasenende eine definierte Ladungsmenge Q_{mod} auf C_{mod} befindet, die sich aus dem Produkt von C_{mod} und U_{mod} zusammensetzt. Die Schalterstellung zwischen dem Modulator und dem Gewebe ist in dieser Phase offen, sodass sich im Gewebe nur die bereits vorhandene Ladung auf der starren Doppelschicht befindet und diese Ladung sich über den Faraday-Widerstand R_{far} entlädt. In der aktiven Phase Φ_2 findet der Ladungstransfer zwischen der Modulator- und Doppelschicht-Kapazität statt, sodass sich im Idealfall die zuvor generierte Ladung Q_{mod} am Ende von Φ_2 auf C_{dl} akkumuliert. Mit einer hochfrequenten Wiederholung des Verfahrens lässt sich in Abhängigkeit der Phasendauer T_{ph} und der Modulatorfrequenz f_{mod} die Anzahl der übertragenen Ladungspakete pro Phase steuern. Abbildung 4.2(b) zeigt die Ergebnisse der transienten Simulation zur Ausführung des ladungsgesteuerten Verfahrens mit einer biphasischen und rechteckförmigen Signalformgebung. Im oberen Plot ist die Eingangsspannung U_{mod} zur Generierung der Ladungspakete und die Differenzspannung zwischen der Gegen- und Arbeitselektrode ΔU_{EL} dargestellt, die die Gewebe-Reaktion auf die Stimulation beinhaltet. Die

Spannung ΔU_{EL} ergibt sich nach Gleichung (4.1) aus der Superposition des Spannungsabfalls am Mediumwiderstand R_{tis} und der injizierten Ladungsmenge auf der Doppelschicht. Nach jeder abgeschlossenen Ladungsübertragung sind Informationen über die bereits übertragene Ladungsmenge aus der Differenzspannung des Stimulationspfads extrahierbar.

$$\Delta U_{EL}(t) = I_{EL}(t) \cdot R_{tis} + \int \frac{I_{EL}(t)}{C_{dl}} \, \mathrm{d}t \tag{4.1}$$

$$I_{EL}(t) = \frac{U_{mod}(t) - U_{dl}(t) - U_{CM}}{R_{tis}||R_{far}} \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_{RC}}\right) \tag{4.2}$$

$$Q_{mod}(t) = C_{mod}\ U_{mod} \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{2}{f_{mod}\ \tau_{RC}}\right)\right] \tag{4.3}$$

$$\text{mit } \tau_{RC} = (R_{tis}||R_{far}) \cdot (C_{dl}||C_{mod}) \approx R_{tis} \cdot C_{mod} \tag{4.4}$$

$$Q_{inj,cat} = \int_0^{T_{cat}} I_{EL}(t)\ \mathrm{d}t = \sum_{i=0}^{n_{cat}} \int_0^{T_{cat}} I_{EL}(\tau) \cdot \delta(i/f_{mod} - \tau)\ \mathrm{d}\tau = \underbrace{T_{cat}\ f_{mod}}_{n_{cat}}\ Q_{mod} \tag{4.5}$$

Im mittleren Plot ist die applizierte Stromstärke in die Elektrode I_{EL} dargestellt, bei der zu jedem Takt ein exponentiell abklingender Strompuls appliziert wird. Gleichung (4.2) zeigt die Abhängigkeiten der Strompuls-Amplitude und seiner Zeitkonstante τ_{RC} von den elektrischen Last-Eigenschaften und der Doppelschichtspannung U_{dl}, die hier mit einer Spannungsabtastung am Ende jedes Ladungstransfer in der Rückkopplung berücksichtigt wird, sodass die Stromamplitude für jeden Takt konstant bleibt. Die zeitliche Integration des Strompulses führt nach Gleichung (4.3) zum Ladungspaket Q_{mod}, welches von den Modulatorgrößen und der aktiven Übertragungsdauer abhängig ist. Hier gilt, dass eine vollständige Ladungsübertragung innerhalb der halben Modulatorperiode $2/f_{mod}$ stattfinden muss. Während der Stimulationsphase werden die einzelnen Ladungspakete auf der Doppelschicht akkumuliert, sodass sich nach Gleichung (4.5) der kathodische Elektrodenstrom aus der gefalteten Exponentialfunktion mit der Dirac-Folge, deren Periode sich aus der inversen Modulatorfrequenz ergibt. Die injizierte Ladungsmenge Q_{inj} ergibt sich über die zeitliche Integration des Elektrodenstroms I_{EL}, die sich für eine rechteckförmige Signalformgebung aus dem Produkt der kathodischen Taktanzahl n_{cat} und des Ladungspakets Q_{mod} zusammensetzt. Diese ist im unteren Verlauf der Abbildung 4.2(a) dargestellt, die in diesem Beispiel eine lineare Steigung aufweist. Beim Design der Ladungsinjektion bleibt zu beachten, dass die Modulatorfrequenz durch die Zeitkonstante τ_{RC} der Ladungsübertragung limitiert wird, die vom Gewebe-Widerstand R_{tis} abhängig ist. Insgesamt stehen bei der Ladungsinjektion die vier Freiheitsgerade der Modulator-Kapazität C_{mod}, der -Eingangsspannung U_{mod}, der -Frequenz f_{mod} und der Phasendauer T_{ph} zur Verfügung.

Es sind bereits Forschungsarbeiten zur Switched-Capacitor-Stimulation (SCS) bei der Tiefenhirnstimulation veröffentlicht worden [92–94]. Dabei beinhaltet der Aufbau für jeden Stimulations-Kanal jeweils eine externe Kapazität für die kathodische und anodische Phase, welche durch die drahtlose Schnittstelle über eine integrierte Ladungspumpe aufgeladen werden. Dieses Konzept erreicht eine Energieeffizienz von 80,4 % [93]. Der Unterschied zum oben beschriebenen Verfahren ist, dass zu den jeweiligen Stimulationsphasen nur eine exponentiell-abklingende Strominjektion stattfindet. Dies führt dazu, dass die notwendige Modulatorkapazität sehr groß ist, sodass beim

Schaltungs-Entwurf eine hohe Fläche zur Integration der Kapazität erforderlich ist. Dieser Ansatz ist für die Retina-Applikation von Nachteil, bei der das natürliche Sehempfinden durch das Erreichen einer hohen Pixeldichte mit einem geringen Pitch nachempfunden werden soll. Im Rahmen dieser Arbeit wird die hochfrequente Variante angewendet, bei der die Modulation mit Frequenzen im mittleren kHz bis MHz-Bereich vollzogen wird. Bei gleicher Ladungsinjektion kann durch die Anwendung der hochfrequenten Anregung eine geringere Modulatorkapazität verwendet werden, die eine geringere Chip-Fläche erfordert und eine vollständige ASIC-Integration der Kapazität ermöglicht. Hierzu sind bereits Forschungsarbeiten veröffentlicht worden, die dasselbe Konzept verfolgt haben [95]. Allerdings hat diese Arbeitsgruppe den Einfluss des Stimulationspfads nicht berücksichtigt, der im nächsten Abschnitt betrachtet und durch die Einführung der Rückkopplung kompensiert wird.

4.1.3 Stabilität des Ladungstransfers

Abbildung 4.3(a) zeigt den Modellaufbau zur Durchführung des ladungsgesteuerten Stimulationsverfahren mit dem elektrischen Ersatzschaltbild der Stimulations-Strecke, das nur aus dem Metall-Elektrolyt-Übergang nach dem einfachen Randles-Modell besteht. Die Kenngrößen wei-

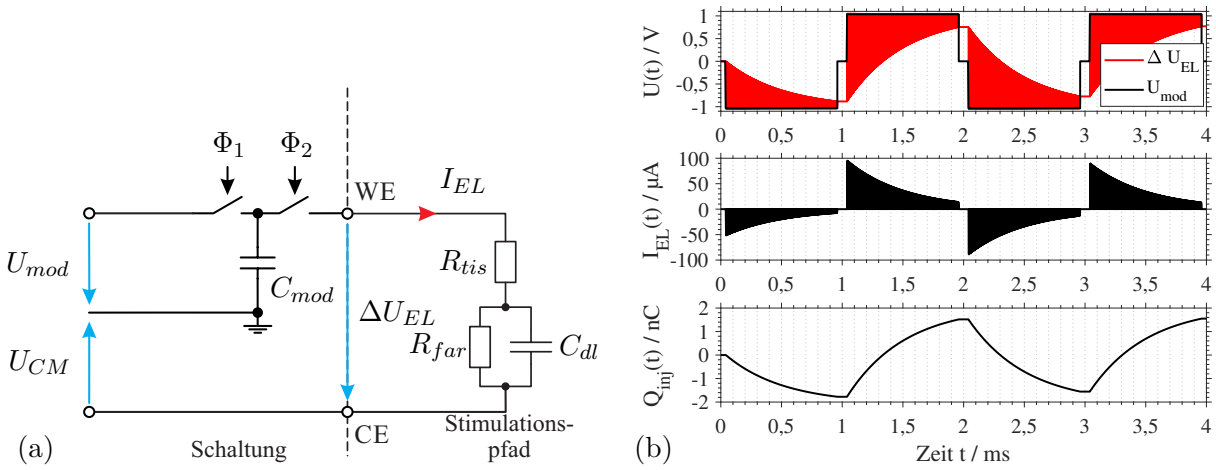


Abb. 4.3: (a) Schaltplan zur Ausführung der ladungsgesteuerten Verfahrens ohne Rückkopplung - (b) Simulationsergebnis einer biphasischen Stimulation, mit $T_{ph} = 0{,}96\,\text{ms}$, $C_{mod} = 10\,\text{pF}$, $f_{mod} = 420\,\text{kHz}$, $Q_{inj} = 4\,\text{nC}$, $R_{tis} = 20\,\text{k}\Omega$, $C_{dl} = 2\,\text{nF}$, $R_{far} = 10\,\text{M}\Omega$

sen ein zeitinvariantes Verhalten auf bzw. die elektrochemische Doppelschicht wird durch die starre Helmholtz-Doppelschicht approximiert. Mithilfe der Software MATLAB (von The MathWorks Inc.) ist der beschriebene Aufbau inkl. Modulator und einem Signalgenerator zur Generierung der Modulatorspannung mit beliebiger Signalformgebung implementiert worden. Unter Angabe der Stimulationsparameter ermittelt es die Elektrodenspannung ΔU_{EL}, den applizierten Strom I_{EL} und die injizierte Ladungsmenge Q_{inj} nach den mathematischen Zusammenhängen, die im vorherigen Abschnitt erläutert wurden. Im Folgenden ist die Rückkopplung deaktiviert, sodass der Einfluss der Stimulationsstrecke auf den Modulator untersucht wird.

Abbildung 4.3(b) zeigt das Simulationsergebnis zur Durchführung einer biphasischen Stimulation mit rechteckförmiger Signalformgebung. Die Modulatorkapazität C_{mod} beträgt 10 pF, die

im Idealfall eine Ladungsmenge von 10,34 pC generiert und auf die Doppelschicht-Kapazität C_{dl} überträgt. Die Ladungsinjektion von 4 nC wird innerhalb der kathodischen und anodischen Phase mit jeweils 384 Takten ermöglicht. Die Simulationsergebnisse zeigen hierbei den Einfluss der Doppelschicht auf den Ladungstransfer. Hierbei verringert sich über die Stimulationsdauer die Amplitude der injizierten Stromstärke, sodass die injizierte Ladungsmenge pro Takt abnimmt. Der quasi-stationäre Spannungswert nach Abschluss einer Ladungsübertragung steigt nach dem Modell nicht mehr linear an, sondern weist ein Sättigungsverhalten auf. In diesem Beispiel werden nur 44,56 % der ursprünglich erwünschten Ladungsmenge übertragen. Dieser Effekt wird aufgrund des Spannungsaufbaus auf der Doppelschicht durch die Ladungsübertragung verursacht, bei dem der Spannungsaufbau der Ladungsübertragung entgegenwirkt. Nach Gleichung (4.2) verringert sich die Stromamplitude bei jedem Ladungstransfer, sodass entsprechend pro Takt weniger Ladungen übertragen werden bzw. die Modulatorkapazität nicht vollständig ent- oder aufgeladen wird. Der Ladungsprozess kann neutralisiert werden, wenn die Differenz zwischen der Spannung auf der Doppelschicht U_{dl} und dem Modulator U_{mod} gleich null ist. Zusätzlich ist die Doppelschicht nach der biphasischen Stimulation nicht ladungsneutral, sondern positiv aufgeladen, was in Abhängigkeit des verwendeten Elektrodenmaterials langfristig zu elektrochemischen Prozessen und potenziellen Gewebe-Schädigungen führen kann [43].

Eine Betrachtung der übertragenen Ladungsmenge pro Takt ist für dieses Beispiel in Abbildung 4.4(a) für den Real- und dem Idealfall dargestellt. Wie bereits beschrieben, nimmt in der kathodischen Phase die übertragene Ladungsmenge pro Takt mit der Stimulationsdauer ab, welches in dem Spannungsaufbau begründet liegt. Der Sprung beim Takt 385 kommt durch den

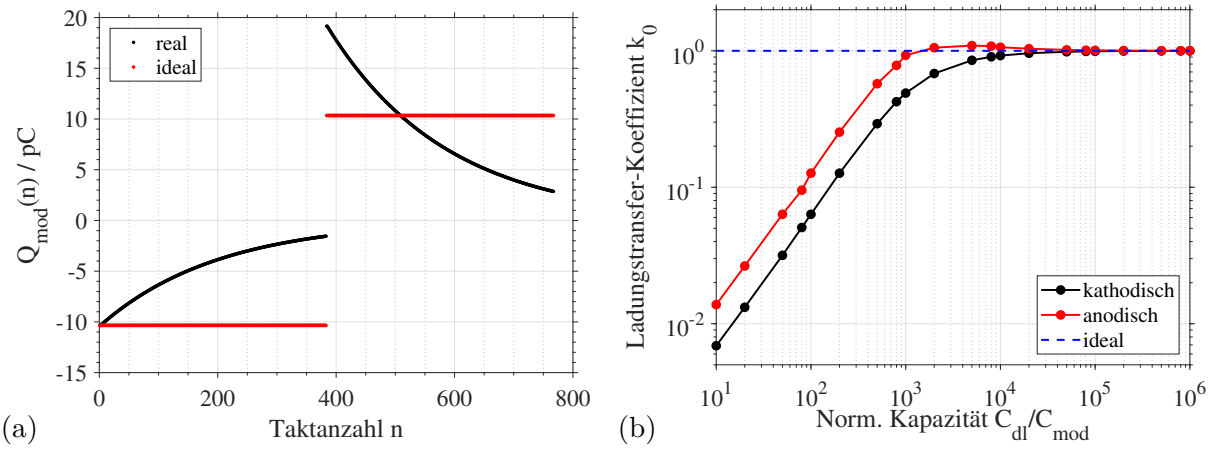


Abb. 4.4: (a) Ergebnisse der mathematischen Modellierung der ChCS-Methode (ideal zu real) - (b) Ergebnisse zur Untersuchung des Einflusses der Elektroden-Minituarisierung über den Parameter der Ladungskontrolle

Phasenwechsel von kathodisch auf anodisch zustande. Am Anfang der anodischen Stimulation werden aufgrund der höheren Potentialdifferenz mehr Ladungen vom Target entfernt als ursprünglich gewollt. Anschließend nimmt die Ladungsmenge pro Takt wie in der kathodischen Phase exponentiell ab. Dieser Effekt ist von der Größe der Doppelschicht-Kapazität C_{dl} bzw. der Elektroden-Fläche und des -Materials abhängig.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde der Einfluss der Doppelschicht auf die Stimulation bzw. die Auswirkungen einer Elektroden-Miniaturisierung auf das ladungsgesteuerte Verfahren mit dem MATLAB-Modell untersucht. Zur Beurteilung wird die Kenngröße des Ladungstransfer-Koeffizient k_0 verwendet, die sich aus dem Verhältnis der real übertragenen Ladungsmenge zur Soll-Ladungsmenge zusammensetzt. Dieser Koeffizient ist jeweils für die kathodische und anodische Phase ermittelt worden, der idealerweise bei einem Wert von 1 liegt. Bei dieser Modelluntersuchung wurde ein Parameter-Sweep des normierten Kapazitätsverhältnisses C_{dl}/C_{mod} durchgeführt, bei dem die Größe der Doppelschicht-Kapazität bei einer festen Modulatorkapazität variiert wurde. Das Verhältnis variiert mit logarithmischen Abständen zwischen 10^1 und 10^6. Hierbei wird weiterhin angenommen, dass die Kenngrößen des Randles-Modells ein zeitinvariantes Verhalten aufweisen. Abbildung 4.4(b) zeigt die zugehörigen Ergebnisse der Untersuchung für die kathodisch-beginnende Stimulation. Der Ladungstransfer-Koeffizient erreicht bei einem sehr hohen Kapazitätsverhältnis den Idealfall von 1. Mit kleiner werdendem Verhältnis findet unterhalb des Kapazitätsverhältnis von 20.000 eine Trennung der Koeffizienten für die anodische und kathodische Phase statt, wobei der anodische Koeffizient größer ist als der kathodische Koeffizient. Gleichzeitig vergrößert sich bei kleiner werdenden Kapazitätsverhältnissen das Verhältnis zwischen der anodischen und der kathodischen Ladungstransfer-Koeffizienten von 1 auf 2. Dies bedeutet, dass in diesem Szenario die anodische Ladungsentfernung doppelt so groß wie die kathodische Ladungsübertragung ist, dessen Ursache anhand der Modellergebnisse in Abbildung 4.3 bereits erläutert wurde. Bei einer weiteren Verkleinerung der Doppelschicht-Kapazität verringern sich beide Ladungstransfer-Koeffizienten mit einer Steigung von 20 dB pro Dekade. Diese Modellergebnisse ermöglichen Aussagen über die Elektroden-Miniaturisierung mit der Verwendung des ladungsgesteuerten Verfahrens zu treffen. Hierbei skaliert die Größe der Doppelschicht linear zur Elektroden-Fläche, sodass die Stabilität des Verfahrens und die Wahrscheinlichkeit zum Auslösen einer Erregungsleitung drastisch absinkt. Unter Berücksichtigung der Elektroden-Polarisation ist die effektive Doppelschicht-Kapazität am Stimulations-Anfang sehr klein und vergrößert sich nach dem Stern-Modell erst mit dem Spannungsaufbau. Dies führt dazu, dass aufgrund des geringen Kapazitätsverhältnisses keine Ladungen übertragen werden.

Zusammengefasst erfüllt die Umsetzung des ladungsgesteuerten Verfahrens nach dem Aufbau in Abbildung 4.2 ihre Funktionsweise nur bei sehr hohen Kapazitätsverhältnissen bzw. großen Elektroden-Flächen vollständig. Die zusätzliche Bedingung ist, dass das verwendete Elektroden-Material wie beispielsweise Platin schwache Polarisationseffekte besitzen soll [96]. Dieses Verfahren wird bereits für die Applikation in der Tiefenhirnstimulation verwendet [93, 94], bei dem im Gegensatz zur retinalen Applikation sehr große Elektroden vorliegen. Um den Einfluss der Doppelschicht zu verringern, muss eine Rückkopplung in das ladungsgesteuerte Verfahren implementiert werden. Diese Rückkopplung muss nach Gleichung (4.2) die Spannungsdifferenz $U_{mod} - U_{dl}$ über die Stimulationsdauer kompensieren. Im Rahmen dieser Arbeit werden zwei Ansätze verfolgt, die detailliert im Kapitel 4.3 des Schaltungsdesigns diskutiert wird. Beim ersten Ansatz wird die Modulatorkapazität über eine virtuelle Masse zum vollständigen Auf- bzw. Entladen gezwungen. Beim zweiten Ansatz wird die exponentielle Signalformgebung des Strompulses emuliert und über einen Stromspiegel zur Elektrode gespeist.

4.2 Auslegung des ladungsgesteuerten Stimulators

Nach der Vorstellung des ladungsgesteuerten Modulationsverfahrens soll im Folgenden die Wirkungsweise der Stimulation auf das Gewebe betrachtet werden. Hierzu wird ein Modell der extrazellulären Erregungsleitung herangezogen, die in Abhängigkeiten der Stimulations-Parameter und der Gewebe-Eigenschaften die Aktionspotentiale am Neuron verursacht. Die daraus extrahierbaren Stimulationsparameter ermöglichen einen Vergleich des Verfahrens zu den bereits etablierten Verfahren und dienen zur Dimensionierung der Schaltungs-Module. In dieser Applikation wird das Gewebe epiretinal stimuliert, sodass die elektrischen Eigenschaften der retinalen Ganglienzellen berücksichtigt wurden.

4.2.1 Modell der Erregungsleitung

Zur elektrischen Beschreibung der Erregungsleitung bzw. der Ausbreitung eines Aktionspotentials im extra- und intrazellulären Raum wird das McNeal-Modell [97] verwendet. Dieses Modell basiert auf der Beschreibung der Ionenströme bzw. der verschiedenen Leitfähigkeiten der Ionenkanäle einer myelin-bedeckten Nervenfaser. Abbildung 4.5 zeigt den Querschnitt des Stimulations-

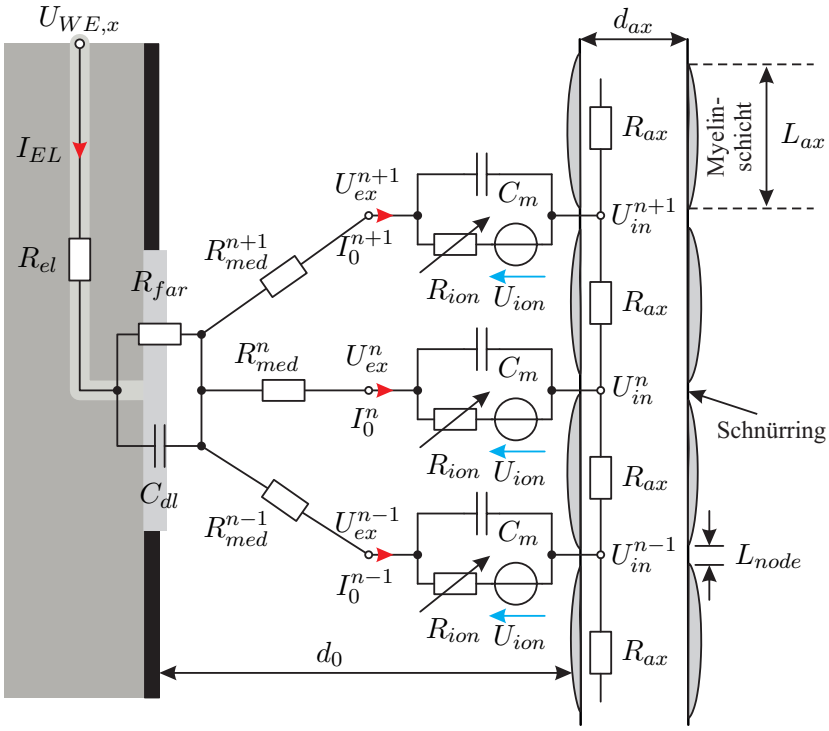


Abb. 4.5: Modell-Aufbau der extrazellulären Stimulation mit einer Metallelektrode inkl. dem elektrischen Ersatzschaltbild des Metall-Elektrolyt-Übergangs (links) und der Erregungsleitung am Axon (rechts)

Aufbaus, bei der die Elektroden das Neuron extrazellulär anregt. Dabei beschreibt das Hodgkin-Huxley-Modell [27] die spannungsgesteuerten Ionenkanäle am Schnürring, bei denen die Leitfähigkeiten der Ionen-Kanäle durch Gating-Variablen ersetzt werden, die den exponentiellen Zusammenhang zwischen der Strominjektion und der Membranspannung nachempfinden. Diese Gating-Variablen sind gewebe-spezifisch und werden experimentell mit den *I-U*-Kennlinien der

jeweiligen Ionenkanäle ermittelt [98]. Das McNeal-Modell erweitert die Modellierung des Schnürrings mit der elektrischen Beschreibung der Myelinschicht und einer externen Anregungsquelle, sodass die Einflüsse der Gewebe-Temperatur T_k, der Nervenfaser-Eigenschaften (Länge L_0, Dicke d_{ax}, ...) und der extrazellulären Anregung berücksichtigt werden [99].

Die Herleitung der ortsabhängigen und zeitlich-abhängigen Membranspannung $U_m^x(t)$ kann mit den Kirchhoff'schen Gesetzen am elektrischen Netzwerk der Abbildung 4.5 erfolgen. Die Knotengleichung in (4.6) beinhaltet die Stromanteile der intrazellulären Knoten n, die die Aufladung der Membrankapazität $I_m^n(t)$, den Strom zum Ionen-Austausch an der Lipid-Doppelschicht $I_{ion}^n(t)$ und den Stromfluss bzw. Ionenfluss im intrazellulären Raum durch die Nachbarknoten $I_{ax}^{n-1}(t), I_{ax}^{n+1}(t)$ beinhalten. Durch das Einsetzen der kapazitiven und der resistiven Strom-Komponenten ergibt sich die Gleichung (4.7), die die extrazelluläre Anregung nicht berücksichtigt.

$$I_m^n(t) + I_{ion}^n(t) = I_{ax}^{n-1}(t) + I_{ax}^{n+1}(t) \tag{4.6}$$

$$C_m \ \frac{\delta U_m(t)}{\delta t} + \sum_i g_i \cdot (U_m^n(t) - U_i) = \frac{U_{in}^{n+1}(t) - 2\ U_{in}^n(t) + U_{in}^{n-1}(t)}{R_{ax}} \tag{4.7}$$

Die intrazelluläre Spannung $U_{in}^n(t)$ kann mit der Maschengleichung $U_{in}^n(t) = U_{ex}^n(t) + U_m^n(t)$ für den jeweiligen Schnürring bzw. das Knoten-Element n in die Komponenten der Membranspannung $U_m^n(t)$ und der extrazellulären Schnürring-Spannung $U_{ext}^n(t)$ aufgeteilt werden. Dadurch ergibt sich in Gleichung (4.8) die partielle Differentialgleichung (PDGL) zweiter Ordnung, die ein numerisches Lösen der Erregungsleitung für den intra- und extrazellulären Raum erlaubt. Die Zeitkonstante setzt sich aus dem Axon-Widerstand R_{ax} und der Membran-Kapazität C_m zusammen, die die spezifische Resistivität ρ_{ax} des Axons, den Abstand zwischen den Schnürringen L_{ax} und den Kapazitätsbelag C_m der Lipid-Doppelschicht beinhaltet.

$$\begin{aligned}\frac{\partial U_m^n(t)}{\partial t} = &\underbrace{\frac{U_m^{n-1}(t) - 2\ U_m^n(t) + U_m^{n+1}(t)}{R_{ax}\ C_m}}_{\text{intrazellulär}} + \underbrace{\frac{U_{ex}^{n-1}(t) - 2\ U_{ex}^n(t) + U_{ex}^{n+1}(t)}{R_{ax}\ C_m}}_{\text{extrazellulär}} \\ &- \underbrace{\sum_i \frac{g_i^n}{C_m} \cdot (U_m^n(t) - U_i)}_{\text{Hodgkin-Huxley}}, \text{mit } R_{ax} = \rho_{ax} \cdot \frac{4 \cdot L_{ax}}{\pi \cdot {d_{ax}}^2} \text{ und } C_m = \pi\ d_{ax}\ L_{node}\ c_m\end{aligned} \tag{4.8}$$

$$U_{ex}^n(t) = R_{med}^n \cdot I_{EL}(t) = \frac{\rho_{med} \cdot I_{EL}(t)}{2\pi} \cdot \sum_i \frac{\vec{r}_n - \vec{r}_i}{|\vec{r}_n - \vec{r}_i|^2} \tag{4.9}$$

Die extrazelluläre Anregung erfolgt durch eine infinitesimal große Metallelektrode am Ort $\vec{r}_i$. Der elektrische Potentialverlauf wird mit der Linienladung durch die Metallelektrode modelliert, bei der sich die Ladungsmenge aus der spezifischen Resistivität des Mediums ρ_{med} und des applizierten Elektrodenstroms $I_{EL}(t)$ zusammensetzt [100]. Unter der Annahme, dass die spezifische Resistivität im Medium konstant sei, ergibt sich über die Maxwell'schen Gleichungen die extrazelluläre Spannung an den jeweiligen Knoten-Elementen $U_{ex}^n(t)$ in Gleichung (4.9), die eine Superposition von mehreren Anregungsquellen ermöglicht. Der Widerstand R_{med} befin-

det sich zwischen dem Metall-Elektrolyt-Übergang und dem Eingang-Terminals des jeweiligen Schnürrings, welches von der spezifischen Resistivität ρ_{med} und dem Abstand $|\vec{r}_n - \vec{r}_i|$ abhängig ist. Der zugehörige Raumwinkel zur Bestimmung des Medium-Widerstands R_{med} wird durch eine Halbkugel approximiert, da die Elektrode durch das Substrat in der linken Halbebene eine elektrische Isolierung hat.

Zur Untersuchung der Stimulationseigenschaften werden für die epiretinale Stimulation die erforderlichen Modell-Kenngrößen benötigt. Tabelle 4.1 listet die gewebe-spezifischen Leitfähigkeiten, die Standardpotentiale und die Nervenfaser-Eigenschaften für die spannungsgesteuerte Ionenkanäle für die retinalen Ganglienzellen auf [101, 102] entnommen worden sind. Als nu-

Tab. 4.1: Kenngrößen zur Modellierung der Erregungsleitung von retinalen Ganglienzellen

Kenngröße	**Symbol**	**Wert**	**Quelle**
Resistivität des Axonsplasma	ρ_{ax}	130 Ωcm	[98]
Resistivität des Mediums	ρ_{med}	57-1000 Ωcm	[98, 102]
Membran-Kapazität am Schnürring	c_m	1,1 µF/cm^2	[98]
Standard-Leitwert der Natrium-Kanäle	$\bar{g}_{Na}$	120 mS/cm^2	[101]
Aktivierungsspannung der Natrium-Kanäle	U_{Na}	115 mV	[101]
Standard-Leitwert der Kalium-Kanäle	$\bar{g}_K$	36 mS/cm^2	[101]
Aktivierungsspannung der Kalium-Kanäle	U_K	−12 mV	[101]
Verlust-Leitwert der Membran	$\bar{g}_L$	0,3 mS/cm^2	[101]
Aktivierungsspannung der Natrium-Kanäle	U_L	10,61 mV	[101]
Schnürring-Schnürring-Abstand	L_{ax}	60 µm	[101]
Schnürring-Länge	L_{node}	1 µm	[101]
Nervenfaser-Dicke	d_{ax}	1,5 µm	[101]
Elektrode-Nervenfaser-Abstand	d_0	30 µm	

merisches Lösungsverfahren des linearen Gleichungssystems wird die Crank-Nicolson Methode verwendet, die eine hohe numerische Stabilität besitzt. Zusätzlich sind Funktionen zum Einstellen und zur Generierung der Signalformgebung eines Stimulationspulses und zur Ausführung der spannungs-, strom- und ladungsgesteuerten Modulationsverfahren eingebaut. Zur Bestimmung der extrazellulären Ausbreitung eines Aktionspotentials ist die Rückwirkung der intrazellulären Ausbreitungach dem elektrischen Ersatzschaltbild von jedem Schnürring auf die Metallelektrode implementiert worden. In diesem Modell wird die elektrochemische Doppelschicht des Metall-Elektrolyt-Übergangs durch das Helmholtz-Modell nachgebildet.

Abbildung 4.6 zeigt die transienten Modell-Ergebnisse bei einer elektrischen Anregung durch die stromgesteuerte Stimulation an einem Axon, das aus 61 Schnürring-Elementen. Die Gewebe-Temperatur T_k liegt bei 37 °C. Der Abstand zwischen der Metallelektrode und dem Neuron d_0 beträgt am Knoten 31 30 µm. In Abbildung 4.6(a) ist im oberen Plot die elektrische Anregung durch den applizierten Elektrodenstrom $I_{EL}(t)$ und die resultierende Spannung an der Arbeitselektrode $U_{WE,x}$ dargestellt. Der mittlere Plot zeigt die Ausbreitung des Aktionspotentials im intrazellulären Raum bzw. entlang des Axons. Der Startzeitpunkt liegt bei 1 ms, sodass der Schnürring am Knoten 31 (schwarz) aufgrund des kürzesten Abstandes d_0 beim Überschreiten der Schwellen-Ladungsmenge ein Aktionspotential auslöst. Bei der eingestellten Temperatur beträgt

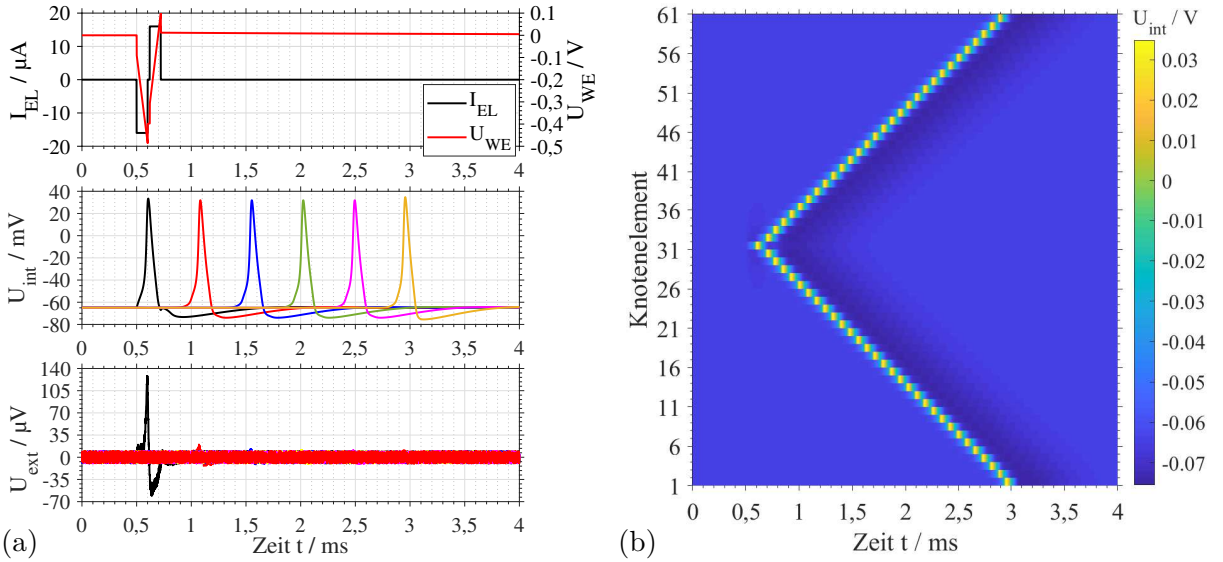


Abb. 4.6: Ergebnisse zur Modellierung der Erregungsleitung: (a) Ausführung der stromgesteuerten Stimulation mit T_{ph} von 0,1 ms und $\hat{I}_{cat}$ von 16 µA - Spannungsverlauf im intrazellulären Bereich des Neurons in Abhängigkeit von den Knotenelementen - Messbare Neuronen-Aktivitäten an der Elektrode - (b) Zeitliche Potentialverteilung im intrazellulären Raum in Abhängigkeit von den Schnürring-Elementen n

das Ruhepotential $-67\,\text{mV}$ und die relative Relaxationszeit ist 1,4 ms groß. Im unteren Plot ist das messbare Signal der extrazellulären Ausbreitung eines Aktionspotentials an der Metallelektrode dargestellt. Im Vergleich zur intrazellulären Ausbreitung besitzt der extrazelluläre Verlauf einen Spannungsbereich von $\pm 100\,\mu\text{V}$, dessen Amplituden-Dämpfung vom Elektrode-Gewebe-Abstand abhängig ist. Hierbei wird das thermische Rauschen durch den Medium-Widerstand berücksichtigt, sodass an der Metallelektrode die Aktionspotentiale der weiter-entfernten Schnürringe aufgrund des schlechten SNR nicht detektiert werden können. Abbildung 4.6(b) stellt die transiente Erregungsleitung mit der Potentialverteilung aller Schnürring-Elemente im intrazellulären Raum dar. Hierbei wird beim Zeitpunkt von 1 ms die elektrische Anregung gestartet und der Schnürring am Knoten 31 feuert das Aktionspotential, welches sich in beide Richtungen des Axons mit einer Geschwindigkeit 0,2 cm/s ausbreitet.

Eine potenzielle Schwäche des Modells ist, dass die Myelinschicht nur durch den Axon-Widerstand repräsentiert wird und der Einfluss der kapazitiven Eigenschaften der Myelinschicht nicht berücksichtigt wird, was sich in der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregungsleitung bemerkbar macht.

4.2.2 Herleitung der Chronaxie-Rheobase-Beziehung

Dieses Modell dient als Grundlage zur Beurteilung der Stimulations-Effektivität des ladungsgesteuerten Verfahrens in Relation zu den bereits etablierten Verfahren. Hierzu werden Untersuchungen durchgeführt, die in Abhängigkeit der gesetzten Kenngrößen zur Beschreibung des Stimulations-Aufbaus die Chronaxie-Rheobase-Beziehung bzw. die Reizstärke-Dauer-Beziehung zum Auslösen der Erregungsleitung ermitteln. Die extrahierten Stimulations-Parameter des Modulationsverfahrens sollen beim schaltungstechnischen Entwurf als Design-Grundlage dienen.

Unter Bekanntgabe der Stimulations-Signalformgebung und des Modulationsverfahrens wird hierzu ein Parameter-Sweep über die Phasendauer T_{ph} durchgeführt, die die notwendige Reizstärke zum Auslösen eines Aktionspotentials inkl. der Ausbreitung entlang des Axons ermittelt. Aus diesem Simulations-Durchlauf können zusätzlich die phasendauer-abhängige Schwellen-Ladungsmenge Q_{th} und der Energiegehalt der Stimulationssignalform E_{th} extrahiert werden. Die Herleitung der Chronaxie-Rheobase-Beziehung ist rechen- und zeitaufwendig, sodass zur Reduzierung der Simulationsdauer die Parallel Computing-Funktion in MATLAB und das Abwägungsverfahren zur Variation der Reizstärke angewendet wird. Das Abwägungsverfahren startet die Modellierung mit einem einstellbaren Initialwert. Dieser Wert wird solange um die höchste Zehnerpotenz des Startwertes inkrementiert, bis am Neuron ein Aktionspotential ausgelöst wird. Im nächsten Schritt wird der letzte Wert der Reizstärken-Amplitude mit der fehlgeschlagenen Prüfbedingung übernommen. In Abhängigkeit der geforderten Genauigkeit mit den Nachkommastellen wird das Verfahren für jede Stelle wiederholt. Der Initialwert beträgt fünf, sodass maximal fünf Iterationen pro Stelle notwendig sind. Die erste Iteration beim Wechsel der Zehnerpotenz entscheidet, ob durch das Vorhandensein eines Aktionspotentials dekrementiert oder inkrementiert wird.

Abbildung 4.7 zeigt die Simulationsergebnisse zur Extraktion der Stärke-Dauer-Beziehung für das vorgestellte Szenario in Abbildung 4.6. Hierzu wurde eine biphasische, kathodisch-beginnende und stromgesteuerte Stimulation mit rechteckförmiger Signalform durchgeführt, deren Phasendauer von 10 µs bis 10 ms variiert wurde. Der Abstand d_0 zwischen der Metallelek-

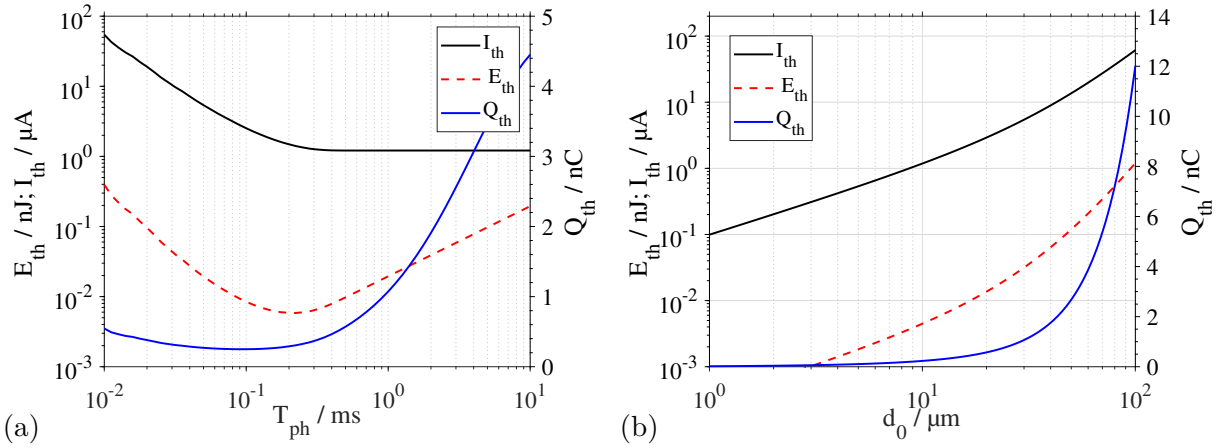


Abb. 4.7: Chronaxie-Rheobase-Beziehung der cathodic first und biphasischen Stromstimulation mit rechteckförmigen Pulsverlauf: (a) in Abhängigkeit der Phasendauer T_{ph} bei einem Elektroden-Gewebe-Abstand d_0 von 12 µm - (b) in Abhängigkeit des Elektroden-Gewebe-Abstands bei einer Phasendauer T_{ph} von 200 µs

trode und dem Axon beträgt 12 µm und die Interphasen-Verzögerung zwischen der kathodischen und anodischen Phase T_{ipd} beträgt 1 µs. In (a) sind die resultierende Reiz-Stromstärke I_{th}, die Schwellen-Ladungsmenge Q_{th} und der Energiegehalt der Stimulationssignalform E_{th} zum Auslösen eines Aktionspotentials in Abhängigkeit der Phasendauer T_{ph} dargestellt. Zu erkennen ist, dass bei großen Phasendauern die geringste Stromstärke von 1,21 µA erforderlich ist und die Stromstärke mit sinkender Phasendauer ansteigt. Dies ist darin begründet, dass die

Zeitkonstante zum Aufladen der Lipid-Doppelschicht größer als die Phasendauer ist. Anhand dieser Beziehung kann ein Rheobase-Strom I_{rh} von 2,42 µA bei einer Chronaxie-Dauer T_{chr} von 0,108 ms ermittelt werden. Auf der anderen Seite besitzt die Schwellen-Ladungsmenge ein Minimum von 249,6 pC bei einer Phasendauer von 89,13 µs. Der Energiegehalt ist abhängig vom Medium-Widerstand R_{med} und der applizierten Stromstärke I_{th} und besitzt bei einer Phasendauer von 123,9 µs sein Minimum von 5,844 pJ. Dieser Arbeitspunkt sorgt beim Entwurf eines Neuro-Implantants für das Erreichen einer hohen Akkulaufzeit. Das lokale Minimum der Schwellen-Ladungsmenge befindet sich innerhalb des Abweichungsbereich von ±10 % um das Energie-Minimum, sodass der Stimulationsparameter der Phasendauer auf den Bereich von 50 µs bis 1 ms begrenzt wird. Eine Verkleinerung der Schwellen-Ladungsmenge und der applizierten Stromstärke kann durch das Erhöhen der Interphasen-Verzögerung T_{ipd} erzielt werden. In Abbildung 4.7(b) ist der Einfluss des Abstandes zwischen der Metallelektrode und der Nervenfaser d_0 auf die Schwellen-Ladungsmenge und die Reiz-Stromstärke für eine Phasendauer T_{ph} von 200 µs dargestellt. Hier ist erkennbar, dass die elektrische Anregung mit steigendem Abstand d_0 stärker werden muss, um eine erfolgreiche Erregungsleitung zu erzielen.

Zusätzlich können die Chronaxie-Rheobase-Zusammenhänge der stromgesteuerten Stimulation mit arbiträren Signalformen untersucht werden, deren Ergebnisse in Tabelle 4.2 aufgelistet sind. Zur Auswahl stehen sechs Signalformen, bei denen jeweils die Chronaxie-Rheobase-

Tab. 4.2: Chronaxie-Rheobase-Kenngrößen der CCS für arbiträre Stimulations-Signalformen

Signalformen	I_{rh}	T_{chr}	$\min(Q_{th})$	T_{ph}@ $\min(Q_{th})$
Rechteckförmig	2,42 µA	108,4 µs	249,6 pC	89,13 µs
Linear (kat.: steigend, ano.: fallend)	2,46 µA	200 µs	223,9 pC	112,2 µs
Linear (kat.: steigend, ano.: steigend)	3,82 µA	118,9 µs	228,7 pC	112,2 µs
Sinusförmig	2,74 µA	125,9 µs	221,5 pC	112,2 µs
Sägezahnförmig	3,12 µA	141,3 µs	216,4 pC	112,2 µs
Gaußförmig	2,74 µA	125,9 µs	221,8 pC	106,3 µs

Kenngrößen und die minimal erreichbare Schwellen-Ladungsmenge mit der zugehörigen Phasendauer extrahiert worden sind. Für die retinale Applikation mit den angenommenen Modellparametern besitzt die stromgesteuerte Stimulation mit der rechteckförmigen Signalform den geringsten Chronaxie-Strom, allerdings besitzt diese den höchsten minimal erreichbaren Schwellen-Ladungswert. Im Vergleich zur Verwendung einer sägezahnförmigen Anregung kann die Schwellen-Ladungsmenge um 15,34 % reduziert werden. Andere Arbeiten zeigen bei der Anregung der retinalen ON-Ganglienzellen, dass durch die Verwendung von nicht-rechteckförmigen Signalformen eine geringere Ladungsinjektion erzielt werden kann [103].

Der Verlauf der Wahrscheinlichkeit zum Feuern eines Aktionspotentials basiert auf der Schwellwert-Entscheidung des McCulloh-Pitts-Modells, bei der die Aktivierungsfunktion eine Sprungantwort beinhaltet bzw. einem Komparator ähnelt. Die reale Aktivierungsfunktion besitzt mit einem sigmoid-förmigen Verlauf eine stochastische Charakteristik, die sich durch die Betrachtung von mehreren 100 Kalium- und Natrium-Ionenkanälen für jeden Schnürring und einer stochastischen Größenverteilung der jeweiligen Kanal-Leitfähigkeiten realisieren lässt [104, 105].

4.2.3 Auslegung des ladungsgesteuerten Stimulators

Mit den Chronaxie-Rheobase-Beziehungen, die aus dem Modell der Erregungsleitung herleitbar sind, soll im Folgenden eine Auswahl Stimulations-Parameter für das Schaltungsdesign des ladungsgesteuerten Stimulators diskutiert werden. Dabei ist die Ladungsinjektion von der übertragenen Ladungsmenge pro Takt Q_{mod}, der Phasendauer T_{ph} und der Modulatorfrequenz f_{mod} abhängig, sodass sich für eine erfolgreiche Erregungsleitung die injizierte Ladungsmenge oberhalb der Schwellenladungsmenge befinden muss. Mit einer Definition der Ladungsmenge Q_{mod}

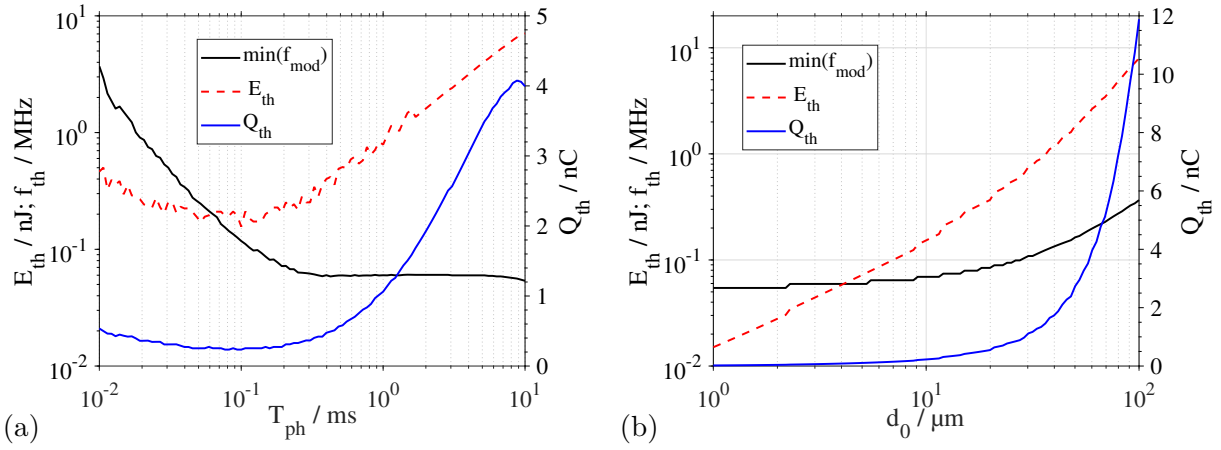


Abb. 4.8: Chronaxie-Rheobase-Beziehung der kathodisch-beginnenden und biphasischen ladungsgesteuerten Stimulation mit rechteckförmigen Pulsverlauf: (a) in Abhängigkeit der Phasendauer T_{ph} für ein Elektrode-Neuron-Abstand d_0 von 12 µm - (b) in Abhängigkeit des Elektrode-Neuron-Abstandes für eine Phasendauer T_{ph} von 200 µs

von 23 pC muss für den Schaltungsentwurf die Modulatorfrequenz über die Chronaxie-Rheobase-Beziehung ermittelt werden. Im Folgenden dienen die Modulatorfrequenz f_{mod}, der Energiegehalt E_{th} der Stimulationssignalform und die Schwellen-Ladungsmenge Q_{th} in Abhängigkeit der Phasendauer T_{ph} als Ausgangsgröße des Modells. Abbildung 4.8(a) zeigt die Chronaxie-Rheobase-Beziehung für einen Elektrode-Neuron-Abstand d_0 von 12 µm. Für den Parameter der Modulatorfrequenz gilt, dass bei großen Phasendauern eine minimale Frequenz von 59,5 kHz bzw. bei sehr kleinen Phasendauern eine Frequenz von 3,8 MHz eingestellt werden muss, um die Erregungsleitung zu schaffen. Das Minimum der Schwellen-Ladungsmenge von 234,7 pC liegt in einem Bereich der Phasendauer von 76,4 µs bis 100 µs, womit eine Modulatorfrequenz im Bereich von 110-153,9 kHz vorliegen muss. Im Vergleich zur CCS kann eine Reduzierung der Schwellen-Ladungsmenge von 5,86 % erzielt werden. Nachteilig ist, dass der Energiegehalt um den Faktor 20 vergrößert ist. In Abbildung (b) ist die Variation des Abstandes zwischen Elektrode und Gewebe d_0 für eine Phasendauer von 200 µs dargestellt, die im Vergleich zur CCS-Methode eine sehr ähnliche Charakteristik zeigt und deren Abweichungen sich in einem Bereich zwischen ±6 % befinden.

4.3 Schaltungstechnische Implementierung des Modulators

Im Folgenden wird die schaltungstechnische Implementierung des ladungsgesteuerten Modulationsverfahrens vorgestellt, der mit dem CAE-Tool Virtuoso von CADENCE bzw. zugehörige Schaltungs-Simulation mit dem Analog-Design-Simulator Spectre erfolgt. Um dieses Verfahren in zukünftigen Retina-Implantate anzuwenden, müssen die erforderlichen Baugruppen mit einem geringen Flächenbedarf monolithisch integrierbar sein. Hierzu wird eine Modulatorkapazität im unteren pF-Bereich ausgewählt mit einer Modulatorfrequenz im MHz-Bereich, um nach Gleichung (4.5) eine gleichbleibende Ladungsinjektion zu erzielen. Gleichzeitig wird die Rückkopplung mitberücksichtigt, die den Einfluss der Stimulationsstrecke auf den Modulator zur Schaffung einer vollständigen Ladungsübertragung kompensiert. Diese waren Teil der Ergebnisse aus den Voruntersuchungen (siehe Kapitel 4.1.2). Die Auslegung der Stimulationsparameter erfolgt mit der Herleitung der Chronaxie-Rheobase-Beziehung nach dem Modell der Erregungsleitung. Zusätzlich werden zur Dimensionierung des Modulators die klinischen Studienergebnisse des retinalen Forschungs-Systems EPI-RET III hinzugezogen. Dieses System führt eine biphasische und stromgesteuerte Stimulation aus, bei der eine flächenbezogene Schwellen-Ladungsmenge von $72\,\mathrm{nC/mm^2}$ [72] experimentell ermittelt wurde. Die verwendeten Iridiumoxid-Elektroden besitzen einen Durchmesser von 100 µm [71], sodass sich eine Schwellen-Ladungsmenge von 565,5 pC für eine Phasendauer von 95 µs bzw. eine Stromamplitude von 6 µA ergibt [72].

$$\min(U_{HV}) = \max(I_{EL}) \cdot \max(R_{tis}) + \frac{\max(Q_{inj})}{\min(C_{dl})} \tag{4.10}$$

Ein weiterer Parameter für den Stimulator-Entwurf ist die Höhe der Versorgungsspannung der Stimulation U_{HV}. Zum Erreichen einer möglichst geringen Verlustleistung müssen nach Gleichung (4.10) die Abhängigkeit von den eingestellten Stimulations-Parametern in Kombination mit den resistiven und kapazitiven Eigenschaften des Stimulationspfades bzw. der verwendeten Elektroden mitberücksichtigt werden.

4.3.1 Integrator mit geschalteten Kapazitäten

Beim ersten Entwurf wurde die Implementierung der Rückkopplung mit dem Integrator mit geschalteten Kapazitäten bzw. Switched-Capacitor-Integrator verfolgt, dessen Schaltplan in Abbildung 4.9(a) dargestellt ist. Die Besonderheiten hierbei sind, dass sich die Gewebe-Kontaktierung bzw. die kapazitiven Eigenschaften des Stimulationspfads in der Rückkopplung des Integrators befinden. Der Stimulationspfad kann durch den parallelgeschalteten Schalter im aktiven Signalzustand von Φ_{rst} kurzgeschlossen werden, um die vorhandenen Ladungen vollständig zu entladen. Der Operations-Transkonduktanzverstärker (OTA) besitzt einen spannungsgesteuerten Stromausgang, der aufgrund des einstufigen Aufbaus keine Stabilitätsprobleme in Abhängigkeit der Rückkopplungskapazität und parasitären Lastkapazität C_{par} aufweist. Als OTA wurde die Kaskoden-Stromspiegel-Topologie ausgewählt, deren Schaltplan in Abbildung 4.9(b) dargestellt ist. Diese Topologie verspricht durch die hohe Leerlaufverstärkung ein gutes Führungsverhal-

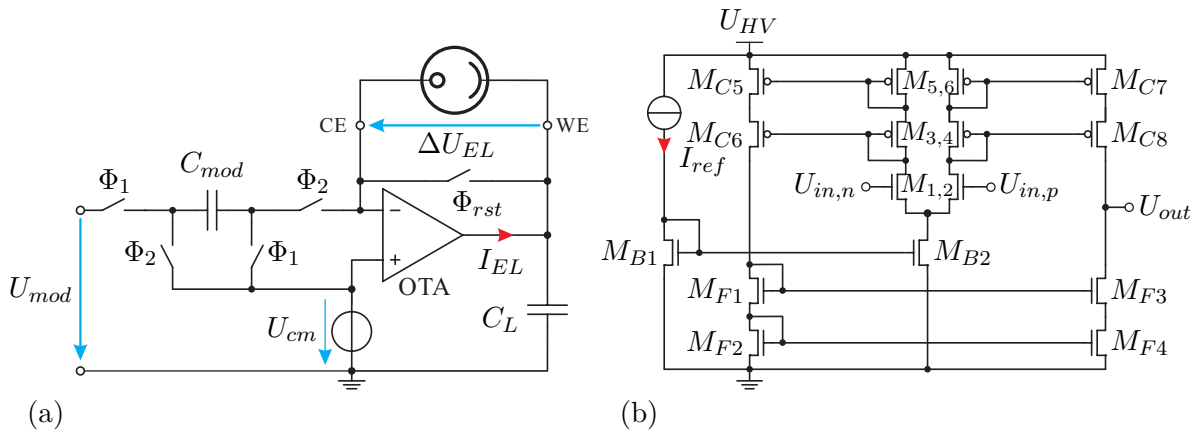


Abb. 4.9: (a) Schaltplan des Switched-Capacitor-Integrator als ladungsgesteuerter Stimulator - (b) Transistor-Schaltung des Kaskoden-Stromspiegel-OTAs

ten, durch den Kaskoden-Aufbau einen hohen Ausgangswiderstand und durch die Schaltungs-Symmetrie eine geringe Offset-Spannung [106]. Der Eingangskreis des SC-Integrators bildet den Modulator, der aus vier CMOS-Schaltern und der Modulatorkapazität C_{mod} besteht. Im Vergleich zur einfachen, geschalteten Kapazität werden nach Gleichung (4.11) mit der invertierenden Wirkungen des Ladungstransfers durch die Schalter-Ansteuerung und die Rückkopplung eine positive Ladungsinjektion erzielt.

$$Q_{inj}(nT) = Q_{inj}((n-1)T) + C_{mod} \cdot [U_{mod}(nT) - U_{cm}] \tag{4.11}$$

Der hochohmige Knoten am invertierenden Eingang des OTAs dient aufgrund der Gegenkopplung als virtuelle Masse, sodass beim Ladungstransfer die Modulatorkapazität vollständig entladen und die Ladungen auf die Rückkopplungskapazität übertragen werden. Die verwendete Schalterstruktur besitzt den weiteren Vorteil, dass der Einfluss der parasitären Kapazitäten aus der Ladungsbilanz am hochohmigen Knoten eliminiert wird. Die Spannungsversorgung der Stimulations-Schaltung U_{HV} ist unipolar, sodass eine Mittenspannung U_{cm} für den Betrieb im linearen Arbeitsbereich erforderlich ist. Die Taktsignale $\Phi_{1,2}$ werden mit einem nichtüberlappenden Zweiphasentakt-Generator realisiert, dessen Nichtüberlappungsdauer 100 ns beträgt. Die Auswahl der aktiven Elektroden aus einem Elektroden-Array findet jeweils für die Gegen- und die Arbeitselektrode über einen 16:1-Multiplexer statt, dessen Position sich über eine SPI-Kommunikation programmieren lässt. Die Modulatorspannung U_{mod} wird mit einem 8-bit Spannungs-Digital-Analog-Umsetzer (DAU) definiert, der eine arbiträre Signalformgebung mit definierbaren Phasendauern ermöglicht.

Für diesen Modulator können die Kenngrößen zur Ladungsinjektion aus der Tabelle 4.3 entnommen werden. Die Stimulations-Parameter der Ladungspakete Q_{mod}, der Modulatorfrequenz f_{mod} sind an die Ergebnisse der Parameter-Auswahl aus Kapitel 4.2.3 angelehnt. Hierzu wurde eine integrierte Modulatorkapazität von 10,8 pF gewählt, wobei in Abhängigkeit vom Wertebereich der Modulatorspannung U_{mod} eine maximale Ladungsmenge von 17,82 pC pro Takt zur Doppelschicht übertragen werden kann. Mit der maximalen Modulatorfrequenz f_{mod} von 500 kHz kann bei der minimalen Phasendauer von 0,2 ms eine Ladungsmenge von 1,782 nC bzw. bei

Tab. 4.3: Kenngrößen des charakterisierten SC-Integrators als ChCS-Modulator

Kenngrößen	**Symbol**	**Werte**
Modulatorkapazität	C_{mod}	10,8 pF
Modulatorspannung	$U_{mod} - U_{ref}$	-1,65 V$\leq \Delta U \leq$ 1,65 V
Modulatorfrequenz	f_{mod}	10-500 kHz
Phasendauer	T_{ph}	0,2-20 ms
Ladungsmenge pro Takt	Q_{mod}	$\leq$ 17,82 pC
max. inj. Ladungsmenge	max(Q_{ph})	$\leq$ 178,2 nC
Q_{ph}(min(T_{ph}))	Q_{ph}	$\leq$ 1,782 nC
Versorgungsspannung	U_{HV}	5 V
Referenzstrom	I_{ref}	50 µA
Leistungseffizienz	η	$\leq$16,67 %

der maximalen Phasendauer von 20 ms eine Ladungsmenge von 178,2 nC appliziert werden. Die maximal erreichbare Modulatorfrequenz wird durch die Zeitkonstante τ_{RC} des Ladungstransfers limitiert, die nach Gleichung (4.4) abhängig vom Gewebe-Widerstand R_{tis} ist. Die arbiträre Signalformgebung der biphasischen Stimulation kann in einem 1 kB großen statischen Speicher (SRAM) hinterlegt werden, der den Stimulationsverlauf in 128 Stützstellen diskret abbildet. Die Ansteuerung des ASICs erfolgt extern durch einen Mikrocontroller.

Abbildung 4.10(a) zeigt die Mikro-Fotoaufnahme des gefertigten ASIC-Prototyps zur bidirektionalen Retina-Kommunikation und in (b) die Baugruppe des monolithisch integrierten Stimulation-Frontends inkl. der Darstellung der Baugruppen, der im 350 nm CMOS-Prozess des Fraunhofer IMS in Duisburg prozessiert wurde. Zum Erreichen eines kompakten Elektronik-

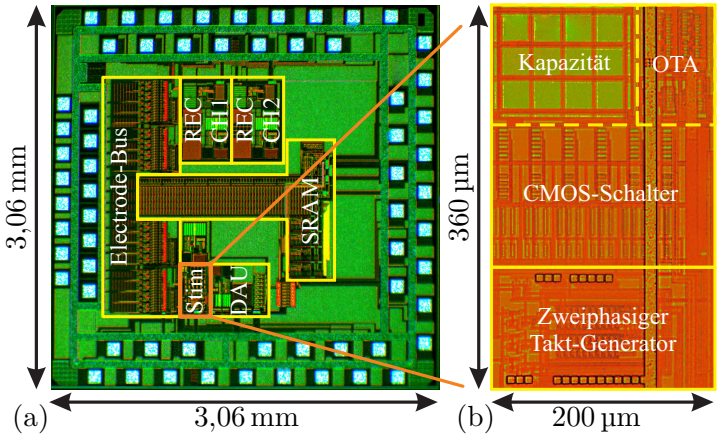


Abb. 4.10: Mikro-Aufnahme des ASIC-Prototyps MPC1: (a) Gesamter ASIC zur bidirektionalen Retina-Kommunikation - (b) Vergrößerung des Stimulations-Frontends mit dem SC-Integrator als ChCS-Modulator

Designs werden die CMOS-Baugruppen mit Niedervolt-Bauelementen entworfen, die eine geringe Spannungsfestigkeit besitzen und eine geringe Chip-Fläche benötigen. Für die Stimulationsschaltung wurden Niedervolt-Bauelemente verwendet, sodass der Spannungsbereich der Stimulation maximal 5 V beträgt. Die vorgestellte Modulator-Schaltung des SC-Integrators wurde inkl. dem zweiphasigen Taktgenerator auf eine Fläche von 0,072 mm^2 integriert.

Um die Ergebnisse aus den Voruntersuchungen zu validieren, wurde mittels einem Testaufbau das gefertigte Stimulations-Frontend mit elektrischen Dummys verbunden, die aus dem Randles-Modell bestehen und deren Kenngrößen zeitinvariant sind. Hierbei wurde die Untersuchung des Ladungstransfers in Abhängigkeit der Doppelschicht-Kapazität durchgeführt. Diese wurde mit variierenden SMD-Mehrschicht-Kondensatoren von 10 pF bis zu 1 µF elektrisch angeregt. Als emulierter Gewebe-Widerstand R_{tis} wurde ein Wert von 47 kΩ und für den Faraday-Widerstand ein Wert von 100 MΩ angenommen. Als Stimulationsparameter wurde eine biphasische Stimulation mit rechteck-förmiger Signalformgebung gewählt, die jeweils eine Phasendauer von 0,48 ms besitzt. Es werden solange Ladungen injiziert, bis sich jeweils Spannungen in der Interphase von ungefähr 0,25 V ergeben. Der zugehörige Messaufbau beinhaltet den Stimulator inkl. der Steuerelektronik, eine Messeinheit zur Messung der applizierten Stromstärke I_{EL} und der Differenzspannung ΔU_{EL} und das Digital-Oszilloskop MDO3034 (von Tektronix) zur Visualisierung und Aufzeichnung der Messsignale. Die aufgezeichneten Daten wurden mit MATLAB ausgewertet, wobei die injizierte Ladungsmenge sich über die Integration der Strompulse ermitteln lässt. Die Informationen der phasenzugehörigen Takte n, der injizierten Ladungsmenge Q_{inj} und pro Takt Q_{mod}, der Ladungstransfer-Koeffizient k_0 und die Restladung nach der Stimulation ΔQ wurden aus den Messergebnissen extrahiert. Abbildung 4.11(a) zeigt ein Messbeispiel

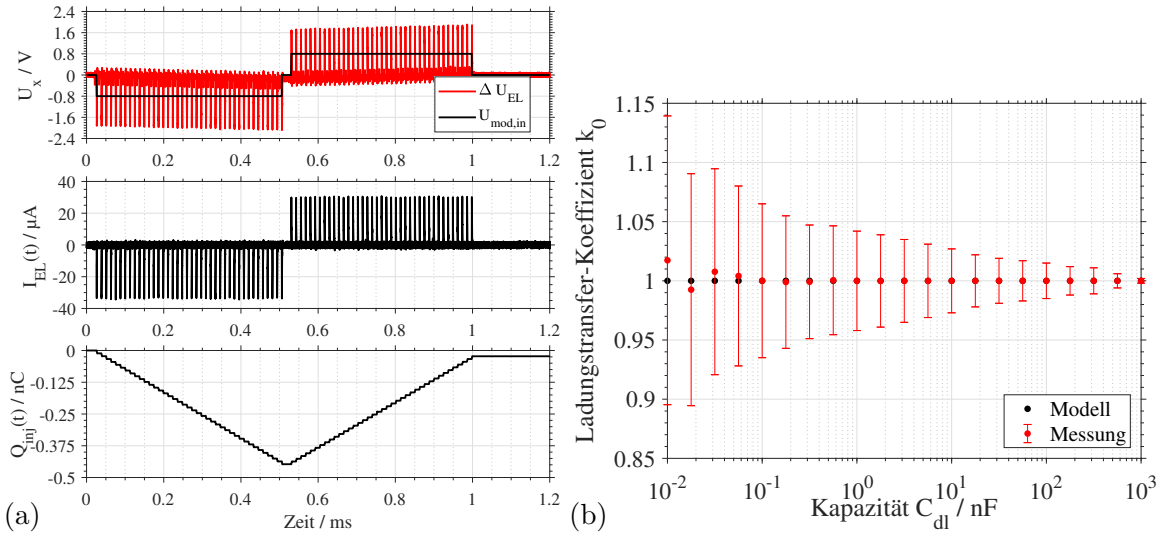


Abb. 4.11: Messergebnisse der ChCS-Stimulation mit dem SC-Integrator an elektrischen Dummies: (a) Stimulation, mit $R_{tis} = 47\,\text{k}\Omega$, $C_{dl} = 1{,}8\,\text{nF}$, $R_{far} = 100\,\text{M}\Omega$ - (b) Betrachtung des Ladungstransferkoeffizientens in Abhängigkeit von der Doppelschicht-Kapazität C_{dl}

bei einer Doppelschicht-Kapazität von 1,8 nF. In der kathodischen Phase wurde pro Takt eine Ladungsmenge von 11,2 pC ±0,096 pC injiziert und innerhalb von 40 Takten wurde eine injizierte Ladungsmenge von −0,448 nC übertragen, die eine Haltespannung von −239,4 mV in der Interphase bewirkt. In der anodischen Phase wurde die Ladungsmenge auf der Doppelschicht mit 39 Takten und einer Ladungsmenge pro Takt von 10,9 pC ±0,096 pC entfernt. Nach Abschluss der Stimulation befindet sich aufgrund der ungleichen Taktanzahl eine Restladungsmenge von −22,3 pC (= 4,9 %) auf der Doppelschicht. Abbildung 4.11(b) zeigt die Auswertung des Ladungstransfers-Koeffizienten in Abhängigkeit der Doppelschicht-Kapazität C_{dl}, bei der

pro Kapazität 20 Stimulationszyklen ausgeführt worden sind. Wie bereits im Modell gezeigt wurde, besitzt der Ladungstransfer des ladungsgesteuerten Verfahrens mit der Implementierung einer Rückkopplung keinen Einfluss durch die Doppelschicht-Kapazität. Die Messung bestätigt mit dem mittleren Verlauf des Ladungstransfer-Koeffizient k_0 des gefertigten SC-Integrators die Ergebnisse der Voruntersuchungen, sodass dieser Aufbau für die elektrochemische Validierung und für die Stimulationsversuche verwendet werden kann. Die Standardabweichung bei niedrigen Kapazitätsverhältnissen von ±0,13 kommt durch die resultierenden Restladungen nach der Stimulation durch die unbalancierte Taktanzahl zustande, die mit zunehmendem Verhältnis geringer wird. Die Ursache liegt bei der Ansteuerung des MPC1 durch den Mikrocontroller der Atmel XMEGA-Familie, wobei der ineffiziente Instruktions-Befehlssatz des Mikrocontrollers Timing-Probleme verursacht. Diese kann mit der Integration der digitalen Ablaufsteuerung und einem Algorithmus zur Ladungsbalancierung in den ASIC kompensiert werden [107]. Zur Berechnung der Leistungseffizienz wurde das Verhältnis der verfügbaren Leistung an der Ausgangsstufe im Vergleich zur Gesamtleistung herangezogen. Im Allgemeinen ist die Leistungseffizienz von den Stimulationsparametern und den elektrischen Eigenschaften des Stimulationspfads abhängig. Beim SC-Integrator ist die Verlustleistung konstant, aber die umgesetzte Leistung innerhalb des Stimulationspfads ist von den Stimulationsparametern abhängig und nur während der Ladungsübertragung vorhanden. Aufgrund des Referenz-Stroms I_{ref} von 50 µA ergibt sich eine Verlustleistung von 750 µW bzw. eine maximale Leistungseffizienz η von 16,67 %.

Desweiteren besitzt die Implementierung des SC-Integrators als ladungsgesteuertes Stimulations-Frontend einige Nachteile für die CMOS-Integration in ein Retina-Implantat. Neben dem in Relation zum Alpha AMS hohen Flächenbedarfs des SC-Integrators werden für die Stimulation immer zwei Elektroden notwendig sein, sodass (a) ein Elektroden-Bus mit zwei Multiplexern pro Einheit zur Elektroden-Adressierung notwendig und (b) die Ladungskontrolle bei der parallelen Stimulation nicht sichergestellt ist. Die Stimulation der Einheiten muss sequentiell erfolgen, da durch den zwei Elektroden-Ansatz in Kombination mit der virtuellen Masse die Ladungen nicht in die zugehörigen Doppelschichten übertragen werden. Dieser Nachteil kann vermieden werden, wenn ein Stimulations-Frontend mit einer Elektrode gegen eine globale Rückführelektrode stimuliert, wie beispielsweise beim Alpha AMS. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Limitierung der maximal erreichbaren Modulatorfrequenz in Abhängigkeit vom Gewebe-Widerstand R_{tis}. Desweiteren ist der Wärmefluss des SC-Integrators von 10,42 mW/mm^2 weit oberhalb des Richtwerts von 1 mW/mm^2, der die thermische Eigenerwärmung von 1 K zur Vermeidung der physiologischen Schädigungen überschreitet [86]. Eine Reduzierung kann durch die Erhöhung der Leistungseffizienz und durch einen Topologie-Wechsel erfolgen, bei dem der Leistungsverbrauch von den Stimulationsparametern abhängig ist. Insgesamt müssen die Aspekte des Flächen-, Leistungsverbrauchs und der Schaltungskomplexität verbessert werden. Zusätzlich muss ein Algorithmus zur Ladungsbalancierung implementiert werden.

4.3.2 Entwurf eines kompakten Modulators

Im Folgenden wird die Vorgehensweise zum Erreichen eines kompakten Modulator-Designs vorgestellt. Das Prinzip des ladungsgesteuerten Stimulationsverfahrens basiert auf dem hochfrequenten Auf- und Entladen der Doppelschicht-Kapazität C_{dl} durch exponentiell abklingende Strompulse, deren Integration die Ladungsmenge pro Takt ergibt. Diese Ladungsmenge ergibt sich aus dem Produkt der Modulatorkapazität C_{mod} und der Modulatorspannung U_{mod}.

Basierend auf dieser Wirkungsweise wird im Folgenden eine Topologie vorgestellt, die die exponentiellen Strompulse des SC-Integrators emuliert und an einer Elektrode appliziert. Gleichzeitig wird mit der Einführung von zwei Versorgungsspannungs-Domänen eine Reduzierung des Leistungsverbrauchs erzielt, bei der die Baugruppe zur Generierung der emulierten Strompulse bzw. zur Ladungsgenerierung mit der niedrigen Versorgungsspannung U_{LV} und der Ausgangstreiber zur Ladungsübertragung mit der Stimulations-Versorgungsspannung U_{HV} versorgt werden. Die Vorteile dieser Topologie sind, dass die Modulator-Eigenschaften des ladungsgesteuerten Verfahrens erhalten bleiben und die Limitierung der Modulatorfrequenz nur durch das Design erfolgt. Desweiteren lässt sich eine Reduzierung der Schaltungskomplexität und des damit verbundenen Flächenverbrauchs durch (a) der Vermeidung des Multiplexers zur Elektroden-Ansteuerung, (b) das Entfernen der Pegelanpasser zur Ansteuerung der CMOS-Schalter in der Baugruppe der Ladungsgenerierung, (c) dem CMOS-Design der Niedervolt-Baugruppen mit einem Niedervolt-Prozess und (d) einer reduziertem Einstellen der Stimulations-Parameter nach Gleichung (4.12).

$$Q_{inj} = v_Q \cdot C_{mod} \cdot U_{mod} \cdot T_{ph} \cdot f_{mod} \tag{4.12}$$

Mit der Festlegung der Modulatorkapazität C_{mod} und der Modulatorspannung U_{mod} erfolgt die injizierbare Ladungsmenge Q_{inj} über die Modulatorfrequenz f_{mod} und die Phasendauer T_{ph}. Um die maximal injizierbare Ladungsmenge bei kurzen Phasendauern (50-200 µs) zu erhöhen, muss die Modulatorkapazität C_{mod} erhöht werden. Dies steht in Konflikt mit dem Aspekt der Flächenverkleinerung zum Erreichen einer hohen Elektronik-Dichte für die retinale Applikation. Mit der Einführung des Verstärkungsfaktors v_Q kann dieser Effekt kompensiert werden.

Im Folgenden wird das Design der zwei Baugruppen separat erörtert. Abbildung 4.12(a) zeigt den Schaltplan des Strompuls-Emulators zur Generierung der exponentiell abklingenden Strompulse mit einer definierten Ladungsmenge pro Takt, dessen Funktionsweise auf dem ständigen Umladen der Modulatorkapazität durch die Vollbrücke basiert. Nach Gleichung (4.14) erfolgt die exponentiell abklingende Stromfluss I_{mod} solange, bis die Spannung der Modulatorkapazität $U_C(t)$ der Versorgungsspannung U_{LV} entspricht. Die Amplitude des Strompulses und deren Zeitkonstante lassen sich über die Größen der Modulatorkapazität C_{mod}, des Widerstands R_0 und dem effektiven Widerstand der Drain-Source-Strecke des Transistors M_1 einstellen. Die Auskopplung des Strompulses erfolgt über den Transistor M_1, der in der Dioden-Schaltung zur Arbeitspunkteinstellung der darauffolgenden Treiberstufe dient. Im Vergleich zum SC-Integrator wird durch die folgenden Maßnahmen eine Ladungsverstärkung v_Q erzielt. Durch die Vollbrücken-

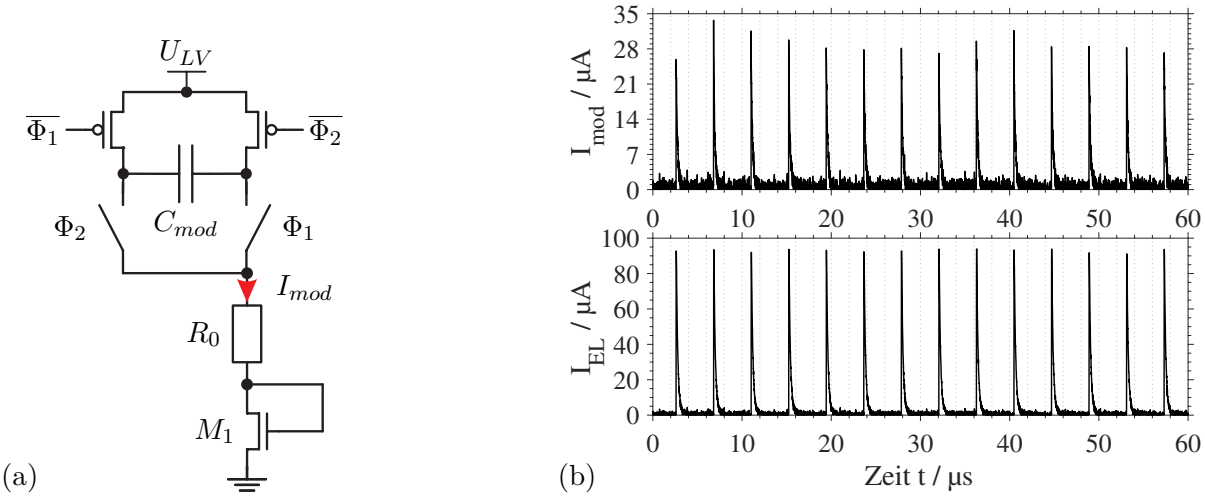


Abb. 4.12: (a) Schaltplan des Strompuls-Emulators mit geschalteter Kapazität - (b) Transiente Messung des Modulator- I_{mod} und Elektrodenstroms I_{EL}

Ansteuerung der Modulatorkapazität wird nun die Doppelabtastung ausgeführt, bei der eine Strompuls-Generierung zu jeder Phasenänderung von $\Phi_{1,2}$ erfolgt und die maximal injizierbare Ladungsmenge sich um den Faktor 2 erhöht. Gleichzeitig findet zu jedem Phasenwechsel die Spannung der Modulatorkapazität durch die Spannungsinvertierung ($U_C((n-0,5)T) = -U_{LV}$) an den Brückenterminals statt, sodass beispielsweise die Umladung von $-U_{LV}$ nach $+U_{LV}$ erfolgt und sich nach Gleichung (4.15) eine intrinsische Verstärkung v_i von maximal 2 ergibt.

$$U_{GS,M1} = U_{th,M1} + \sqrt{\frac{2 \cdot I_{mod}(t)}{\beta \cdot W/L}} \tag{4.13}$$

$$I_{mod}(t) = \frac{U_{LV} - U_C(t) - U_{GS,M1}}{R_0 + R_{DS}} \cdot \exp\left(-\frac{t - t_0}{(R_0 + R_{DS}) \cdot C_{mod}}\right) \tag{4.14}$$

$$\approx \frac{U_{LV}}{R_0 + R_{DS}} \cdot \underbrace{\left[2 - \frac{U_{th,M1}}{U_{LV}}\right]}_{=v_i} \cdot \exp\left(-\frac{t - t_0}{(R_0 + R_{DS}) \cdot C_{mod}}\right) \tag{4.15}$$

Diese Verstärkung wird durch die Gate-Source-Spannung des Transistors $U_{GS,M1}$ begrenzt, dessen Einfluss sich nach Gleichung (4.13) mit einem großen Weiten-Längen-Verhältnisses W/L reduzieren lässt, sodass nur die Schwellenspannung $U_{th,M1}$ übrig bleibt. Für diesen Fall ergibt sich eine intrinsische Verstärkung von 1,667. Diese Verstärkung kann verwendet werden, um die injizierbare Ladungsmenge bei gegebener Modulatorkapazität zu erhöhen oder durch den entgegengesetzten Ansatz eine Flächenreduzierung zu bewirken. Beim Entwurf wurde eine Modulatorkapazität C_{mod} von 1,6 pF gewählt, sodass pro Takt eine Ladungsmenge von 6,42 pC generiert wird. Mit einem Widerstand R_0 von 60 kΩ ergibt sich eine Zeitkonstante von 180 ns und die Stromamplitude wird auf 26,5 µA begrenzt. Abbildung 4.12(b) zeigt die Vermessung des Modulatorstroms I_{mod}, die mit dem Stromtastkopf TDP0500 und dem Digital-Oszilloskop MDO3034 von Tektronix erfolgte. Die Umladung der Kapazität generiert die charakteristischen exponentiellen Strompulse der ladungsgesteuerten Stimulation, deren Zeitkonstante 198,43 ns ±9,81 ns und deren Stromamplitude 30,79 µA ±3,53 µA betragen.

Um die Ladungsübertragung vom Modulator zur Elektrode durchzuführen, werden die hochfrequenten Strompulse mit einem Ausgangstreiber inkl. Strompuls-Umformung (engl., current pulse-shaper) zur Elektrode verstärkt. Gleichzeitig beinhaltet dieser die Phasendefinition zur kathodischen und anodischen Stimulation. Die Design-Aspekte der Ladungsneutralität, des Leistungsfaktors und die Fähigkeit zur simultanen Stimulation an mehreren Kanälen erfolgt mit Vergleich von drei Stromverstärker-Topologien, deren Schaltpläne in Abbildung 4.13 dargestellt sind. Tabelle 4.4 vergleicht diese Aspekte an den Topologien und des SC-Integrators. Es handelt

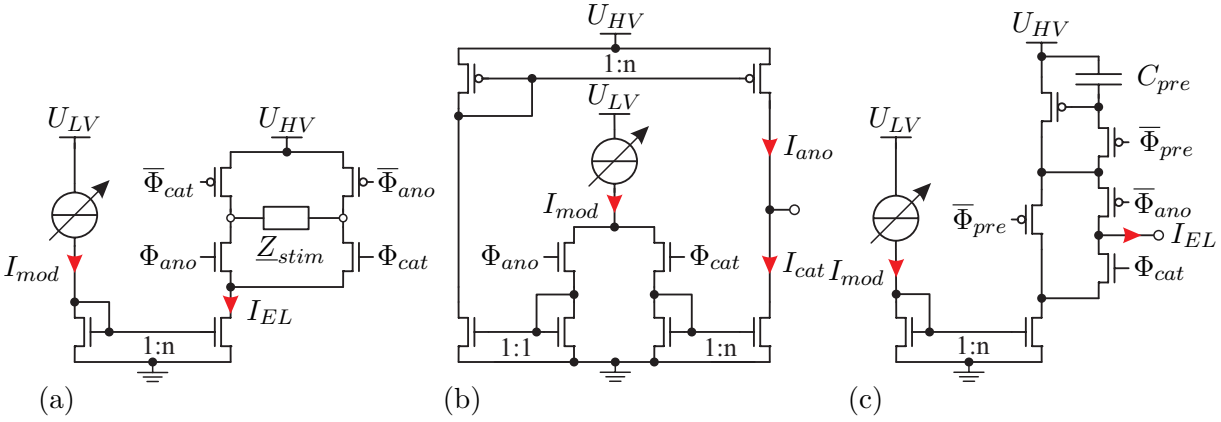


Abb. 4.13: Schaltpläne der verschiedenen Elektroden-Ausgangstreiber-Topologien mit integrierter Pulsformgebung: (a) H-Vollbrücke - (b) Pulsumformer mit Stromspiegelung - (c) Stromspiegel aus [108] mit Haltekapazität C_{pre}

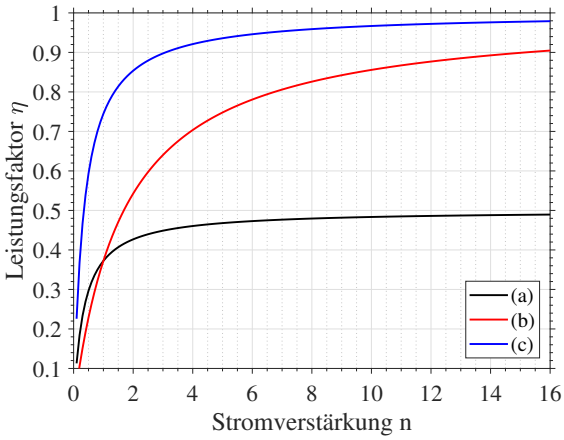
Tab. 4.4: Vergleich der verschiedenen Elektroden-Ausgangstreiber mit Pulsformgebung (+: gut, 0: neutral, –: schlecht)

Topologie	**Ladungsneutral**	**Leistungsfaktor**	**Parallel**
SC-Integrator	0	–	–
(a) Vollbrücke	+	0	–
(b) Stromspiegel	+/0	+/0	+
(c) Switched Current	0	+	+

sich in (a) um die H-Vollbrücken-, in (b) um die Stromspiegel- und in (c) um eine Halbbrücke mit Speicherfunktion. Für die Pulsformung werden die digitalen Steuerleitungen zum Setzen der kathodischen Phase Φ_{cat} und der anodischen Phase Φ_{ano} benötigt. Zur Beurteilung des Leistungsfaktors η, der sich nach Gleichung (4.16) aus dem Verhältnis der verfügbaren Leistung an der Ausgangsstufe zur Leistung der gesamten Stimulationsschaltung zusammensetzt, wird im Folgenden angenommen, dass die Impedanz des Stimulationspfads $\underline{Z}_{stim}$ kurzgeschlossen sei bzw. die Ausgänge der Schaltungen in (b) und (c) mit der halben Stimulations-Versorgungsspannung verbunden seien. Außerdem besitzen die verwendeten Stromspiegel, die als Trennelement zwischen den Spannungsdomänen dienen, eine Stromverstärkung n, um eine zusätzliche Erhöhung der Ladungsverstärkung v_Q durch die Vergrößerung des Elektrodenstroms I_{EL} zu ermöglichen. Gleichzeitig kann eine Reduzierung der Leistungsaufnahme und des Modulatorstroms I_{mod} erzielt werden.

In Abhängigkeit von der mittleren umgesetzten Leistung einer biphasischen Stimulation kann mit den Gleichungen (4.17)-(4.19) ein Topologie-Vergleich durch den Leistungsfaktor erfolgen.

Die Ergebnisse der Leistungsfaktor-Untersuchung sind in Abbildung 4.14 dargestellt, bei der die Stromverstärkung n von 0,2 bis 20 variiert wird und die Spannungen zur Niedervoltversorgung U_{LV} bei 2,4 V bzw. zur Stimulation U_{HV} bei 7 V liegen. Bei einem idealen Stromverstär-



$$\eta = \frac{U_{HV} \cdot I_{EL}}{2} \cdot \frac{1}{\overline{P}_x} \tag{4.16}$$

$$\overline{P}_A = I_{EL} \cdot \left(\frac{U_{LV}}{n} + U_{HV} \right) \tag{4.17}$$

$$\overline{P}_B = I_{EL} \cdot \left(\frac{U_{LV}}{n} + \frac{n+1}{n} \frac{U_{HV}}{2} \right) \tag{4.18}$$

$$\overline{P}_C = \frac{I_{EL}}{2} \cdot \left(\frac{U_{LV}}{n} + U_{HV} \right) \tag{4.19}$$

Abb. 4.14: Untersuchungsergebnis zum Vergleich der verschiedenen Ausgangstreiber-Topologien anhand des Leistungsfaktors in Abhängigkeit der einstellbaren Stromverstärkung n

ker wird die erforderliche Leistung nur am Ausgang umgesetzt, sodass sich ein Leistungsfaktor von 100 % ergibt. Die Topologie der H-Vollbrücke besitzt durch die Verwendung eines einzigen Stromspiegels die besten Ladungsneutralität-Eigenschaften, jedoch beträgt sein Leistungsfaktor maximal 50 %. Nachteilig ist auch, dass bei der Stimulation zwei Elektroden simultan wie beim SC-Integrator benötigt werden. Aus den genannten Gründen ist die Topologie (a) keine geeignete Wahl für den Hochelektroden-Ansatz in Retina-Implantaten. Die Topologie (b) besteht aus drei Stromspiegeln, bei denen die Stromverstärkung zum Elektroden-Ausgang stattfindet. Bei der Verstärkung n von 1 weisen die Topologien (a) und (b) den gleichen Leistungsfaktor von 37,3 % auf. Mit steigender Verstärkung steigt η an und nähert sich asymptotisch dem Idealwert an. Topologie (c) weist den höchsten Leistungsfaktor auf, bei der der Arbeitspunkt zum Setzen des anodischen Stimulationsstroms mit der Gate-Source-Spannung des PMOS-Transistor an der Haltekapazität C_{pre} definiert und gespeichert wird. In der anodischen Phase liegt der Leistungsfaktor bei 100 % und der effektive Leistungsfaktor wird durch die kathodische Phase begrenzt. In puncto Ladungsneutralität schneidet die Topologie (c) schlechter als (b) ab, da die verwendeten Transistoren Leckströme verursachen, die die Haltekapazität entladen, sodass der anodische Strom über die Anwendungsdauer nicht konstant ist. Allerdings besitzt die Topologie (c) keinen Benefit bei der Umsetzung der emulierten Pulsdichten-Modulation und es lassen sich keine arbiträren Signalformen umsetzen. Jedoch ist diese für die Implementierung in CCS-Modulatoren mit der Umsetzung von rechteckigen Signalformen interessant. Zusätzlich benötigen die Topologien (a) und (c) Pegelanpassungen, um die benötigte ON/OFF-Steuerwirkung durch die Steuersignale zu gewährleisten, welches sich negativ auf den ASIC-Flächenverbrauch auswirkt. Insgesamt erfüllt die Topologie (b) die Voraussetzungen zum Treiben eines hochdichten Elektroden-Arrays.

Elementar für die Stromverstärker ist der Entwurf der Stromspiegel. Beim einfachen Stromspiegel setzt sich seine Stromverstärkung nach Gleichung (4.20) aus dem Verhältnis des Elektroden-

I_{EL} zum Modulatorstroms I_{mod} zusammen, die vom Weiten-Längen-Verhältnis des Last- zum Referenz-Transistor abhängig ist.

$$n = \frac{I_{EL}}{I_{mod}} = \frac{(W/L)_{M5}}{(W/L)_{M1}} \cdot \frac{1 + \lambda\, U_{DS,M5}}{1 + \lambda\, U_{GS,M1}} \tag{4.20}$$

Dabei weist die Stromverstärkung aufgrund der Kurzkanaleffekte bzw. mit der Kanallängenmodulation λ eine Abhängigkeit von der Spannungen zur Arbeitspunkt-Einstellung $U_{GS,M1}$ und der Drain-Source-Spannung auf der Lastseite $U_{DS,M5}$ ($= U_{HV}/2 - \Delta U_{EL}$) auf. Die von der Stimulation generierte Elektrodenspannung ΔU_{EL} hat einen unmittelbaren Einfluss auf die Stromverstärkung [106] und verletzt die Bedingung zur Ausführung einer ladungsneutralen Stimulation. Zur Kompensation dieses Effekts wird ein Kaskoden-Transistor eingefügt, der die Drain-Source-Spannung des Transistors M_5 reguliert und den Ausgangswiderstand der Schaltung deutlich erhöht. Der Schaltplan des implementierten Strompuls-Umformers zur Durchführung einer biphasischen Stimulation ist in Abbildung 4.15 dargestellt. Der Kaskoden-Stromspiegel für die ka-

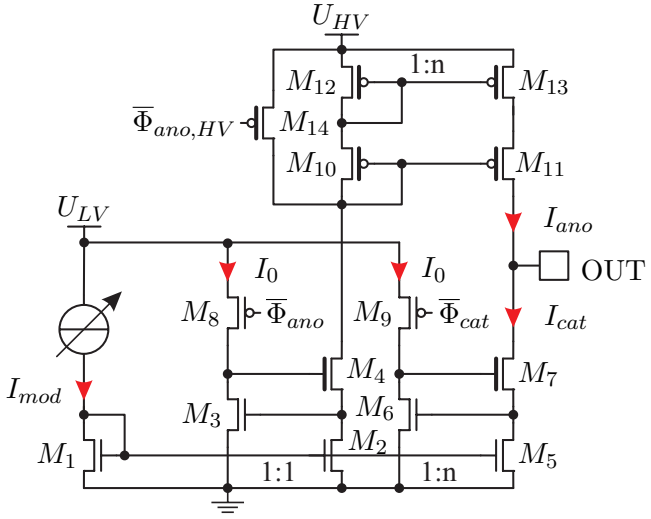


Abb. 4.15: Schaltplan des Strompuls-Umformers als Elektroden-Ausgangstreiber mit eingestellter Stromverstärkung n

thodische Stimulation besteht aus den Transistoren M_1, M_5 und M_7. Die Gate-Source-Spannung des Kaskoden-Transistors M_7 wird durch den Analog-Inverter mit Transistor M_6 reguliert, sodass der Transistor M_7 durch die Rückkopplung die Funktion eines spannungsgesteuerten Widerstandes [109] übernimmt. In Abhängigkeit der Steuerleitung $\overline{\Phi}_{cat}$ kann der kathodische Pfad aktiviert werden, bei dem die Versorgung des Analog-Verstärkers mit einem Bias-Strom I_0 von 100 nA betrieben wird. Bei der Ausführung der anodischen Stimulation sind zwei Stromspiegel notwendig, die Stromspiegelungen vom Eingang auf einen Zwischenkreis bzw. vom Zwischenkreis auf die Elektrode ermöglichen. Die Zwischenspiegelung erfolgt mit demselben Kaskosden-Stromspiegel-Aufbau wie bei der kathodischen Phase, der eine Stromverstärkung von 1:1 besitzt. Beim oberen Stromspiegel wird ein einfacher Kaskoden-Stromspiegel verwendet, bei dem der Transistor M_{10} den Arbeitspunkt des Kaskoden-Transistors M_{11} einstellt und die Stromverstärkung n wird mit den Transistoren $M_{12,13}$ erzielt. Der Transistor M_{14} dient zur Deaktivierung des anodischen Stimulationspfads, wozu ein Pegelanpasser benötigt wird. Beim Layout kann eine Flä-

chenreduzierung beim Stromspiegel zur kathodischen Stimulation und des Zwischenstromspiegels (alle mit gemeinsamem Masse-Potential) erzielt werden, wenn die Transistoren $M_{1,2,3,5,6}$ aus Niedervolt-Transistoren bestehen. Hierzu muss sichergestellt werden, dass die maximal erreichbaren Drain-Source-Spannungen der Transistoren $M_{2,5}$ bzw. die Gate-Source-Spannungen der Transistoren $M_{3,6}$ nicht die jeweilige Durchbruchspannungen überschreiten [110]. Die restlichen Transistoren auf der Stimulationsseite bestehen aus hochvolt-tauglichen Transistoren. Die Steuerleitungen zur Stimulations-Durchführung werden von der integrierten Digitalsteuerung bereitgestellt. Die Signale $\Phi_{ano/cat}$ dienen zur Pulsumformung und die Taktsignale $\Phi_{1,2}$ werden zur Ladungsgenerierung verwendet, die durch einen nicht-überlappenden Zweiphasen-Taktgenerator über den Modulatortakt Φ_{mod} generiert werden.

Zur Dimensionierung des Ausgangstreibers werden die Chronaxie-Rheobase-Kenngrößen aus dem Modell der Erregungsleitung herangezogen (siehe Kapitel 4.2), bei der die maximal injizierbare Ladungsmenge von der Phasendauer, der Ladungsmenge pro Takt und der Modulatorfrequenz abhängig ist. Hierzu kann aus dem Modellergebnis in Abbildung 4.8 eine erforderliche Schwellen-Ladungsmenge von 2,8 nC mit einer Modulatorfrequenz von 183,7 kHz ermittelt werden, bei der die Phasendauer 200 µs und der Elektroden-Gewebe-Abstand 50 µm betragen. Im Zusammenspiel mit der intrinsischen Verstärkung des Strompuls-Generators v_i von 1,67 ist über Gleichung (4.12) eine Ladungsmenge pro Takt von 45,64 pC bzw. eine Modulatorkapazität von 19 pF notwendig, um eine erfolgreiche Erregungsleitung zu schaffen. Unter Berücksichtigung der Doppelabtastung des Modulators, der Modulatorkapazität von 1,6 pF und der Versorgungsspannung U_{LV} von 2,4 V ergibt sich eine Stromverstärkung von 5,94. Als Kompromiss wurde die erforderliche Modulatorfrequenz zur Verkleinerung der Kapazität erhöht, sodass sich eine Stromverstärkung n von 4. Die Funktionsweise des gesamten Modulators wurde mit der Anregung einer elektrischen Dummy-Struktur validiert, bei dem der Elektrodenstrom I_{EL} in Abbildung 4.12 gemessen wurde. Die Strompulse besitzen die exponentielle Charakteristik mit einer Amplitude von 93,4 µA ±1,16 µA und einer Zeitkonstante von 205,4 ns ±12,92 ns. Gleichzeitig wurde die Ladungsmenge pro Takt über die messtechnische Erfassung des resultierenden Spannungshubs an einer Doppelschicht-Kapazität von 10 nF nach 200 Takten ermittelt. Mit einer Wiederholungsanzahl von 100 und der Vermessung von drei ASICs ergibt sich eine mittlere Ladungsmenge pro Takt von 22,81 pC ±1,64 pC bzw. eine Ladungsverstärkung v_Q von 5,94 unter Vernachlässigung der Doppelabtastung des Strompuls-Generators. Ursprünglich sollte sich durch den Entwurf eine Ladungsmenge pro Takt von 25,68 pC bzw. eine Ladungsverstärkung von 6,68 ergeben, sodass sich eine Abweichung von 11,18 % ergibt. Diese Abweichung liegt innerhalb des Bauelement-Toleranzbereichs der verwendeten Mehrschichtkondensatoren und der Prozessierung der Modulatorkapazität. Zur Beurteilung des Leistungsfaktors für diesen Ausgangstreiber wird bei einem Eingangsstrom von 32 µA eine Leistung während der kathodischen Phase von 525,58 µW bzw. während der anodischen Phase von 637,68 µW benötigt und am Ausgang kann eine Leistung von 448 µW abgerufen werden. Im Mittel wird eine Leistung von 581,63 µW umgesetzt, sodass sich unter Berücksichtigung zum Betrieb der Analog-Inverter nach Gleichung (4.16) ein Leistungsfaktor von 77,02 % ergibt. Im Vergleich zum SC-Integrator ist dieser Wert wesentlich höher und relativ unabhängig von den Stimulationsparametern.

Im Folgenden soll der Ausgangstreiber charakterisiert werden. Abbildung 4.16(a) zeigt das Simulationsergebnis für den kathodischen Elektrodenstrom $I_{EL,cat}$ in Abhängigkeit der Elektrodenspannung U_{EL}, bei dem der Eingangsstrom mit einer Stromquelle von 5 µA bis 50 µA in 5 µA-Schritten erhöht wurde. Dabei liegt durch die spannungsgeregelte Widerstands-Kaskode innerhalb des Spannungsbereichs von 1 V bis 6 V ein konstanter Strom vor. Die Sättigungsspannung der Transistoren $M_{5,7}$ besitzt ihr Maximum von 1,032 V bei einem Eingangsstrom von 50 µA. Für den anodischen Fall liegt eine Sättigungsspannung von 1,348 V vor, sodass die stimulationsbedingte Strominjektion um den Spannungsbereich von $U_{HV}/2 \pm 1$ V konstant ist. Für diesen Arbeitsbereich wird im Folgenden die Stromverstärkung n und die Entstehung einer Ladungsdifferenz ΔQ betrachtet. Abbildung 4.16(b) zeigt die Simulationsergebnisse der Stromverstärkung

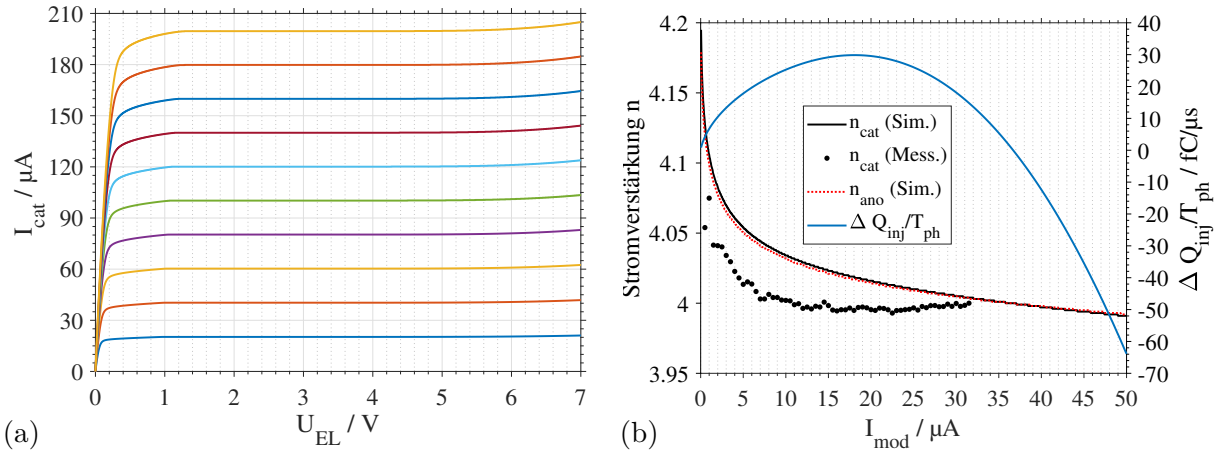


Abb. 4.16: (a) Ergebnisse der DC-Simulation mit dem kathodischen Stimulationsstroms I_{cat} in Abhängigkeit von der Elektrodenspannung U_{EL} für verschiedene Eingangsströme I_{mod} (von 5 µA bis 50 µA, in 5 µA-Schritten) - (b) Simulations- und Messergebnisse der Stromverstärkung in Abhängigkeit der Stromverstärkung n für die anodische und kathodische Phase inkl. der resultierenden Restladungsmenge im Verhältnis zur Phasendauer $\Delta Q_{inj}/T_{ph}$ für eine biphasische Stimulation

für die kathodische und anodische Phase in Abhängigkeit des Eingangsstroms I_{mod}. Für beide Stimulations-Phasen beginnt die Stromverstärkung bei 4,18 und fällt auf einen Wert von 3,98 bei einem Eingangsstrom von 50 µA. Der Mittelwert liegt bei den eingestellten Wert von 4 (+4 %, −0,2 %), die mit den Ergebnissen einer Monte-Carlo-Simulation über 100.000 Iterationen übereinstimmt (4 ±0,19). Dieser Verlauf liegt im Einfluss der Kanallängen-Modulation begründet, bei dem der Referenzgeber bei kleinen Strömen einen großen Einfluss auf den Arbeitspunkt besitzt. Die Abweichung zwischen der kathodischen und anodischen Stromverstärkung ist durch den Schaltungsaufbau begründet, bei dem die anodische Stromverstärkung den Einfluss der Kanallängen-Modulation von zwei Stromspiegeln beinhaltet. Gleichzeitig beinhaltet die Abbildung (b) die Messergebnisse von den gefertigten ASICs, bei dem der Elektrodenstrom mit dem Multimeter Keithley 2700 gegen die Mittenspannung gemessen wurde und in Abhängigkeit des integrierten Strom-DAU in den stromgesteuerten Modulen von 0,5 µA bis 31,5 µA in 0,5 µA-Schritten erhöht wurde. Dabei beginnt die Stromverstärkung bei einem Wert von 4,13 und fällt nähert sich dem eingestellten Wert von 4 bei wesentlich geringeren Modulatorstrom an. Dieser Wert ist bei höheren Eingangsströmen von 7 µA konstant. Die Abweichung zwischen den Mess-

und Simulationsergebnissen beträgt im Maximalfall 1,36 % und kann durch Ungenauigkeiten bei der Prozessierung erklärt werden. Zur Beurteilung der Ladungsneutralität wurde in Abhängigkeit vom Modulatorstrom die Restladung normiert zur Phasendauer $\Delta Q_{inj}/T_{ph}$ ermittelt. Diese setzt sich aus der Multiplikation der Differenz der Stromverstärkungen und des Elektrodenstroms zusammen. Dabei liegt der Wertebereich der nominalen Restladung von $-63{,}78\,\mathrm{fC/\mu s}$ bis $29{,}83\,\mathrm{fC/\mu s}$. Bei einer Phasendauer von $100\,\mu\mathrm{s}$ bedeutet dies, dass eine Restladung ΔQ_{inj} von 3 pC bzw. $-6{,}3\,\mathrm{pC}$ vorhanden ist. In Relation zur injizierten Ladungsmenge entsteht eine Abweichung von 0,19 % bzw. $-0{,}1\,\%$.

Zusammengefasst erfüllt der kompakte ChCS-Modulator mit der Umsetzung von emulierten Strompulsen seine Funktion, bei dem die negativen Aspekte des SC-Integrators bzgl. Schaltungskomplexität, Leistungsfaktor, Flächenverbrauch und Funktionalität verbessert wurden. Die Umsetzung von arbiträren Signalformen ist nun nicht mehr über die Modulatorspannung U_{mod} möglich, sondern wird über die zeitliche Änderung der Modulatorfrequenz realisiert, bei der die Pulsdichte während der Stimulation variiert wird. Dabei wird die Modulatorfrequenz über eine Zählerstruktur im Digitalteil in Abhängigkeit vom Systemtakt (2 MHz) und einem programmierbaren Vergleichswert realisiert. Die Kenngrößen des charakterisierten ChCS-Modulator zur Pulsdichten-Modulation sind in Tabelle 4.5 dargestellt. Das vorgestellte Frontend zur ladungs-

Tab. 4.5: Kenngrößen des charakterisierten ChCS-Modulator (Strompuls-Umformer)

Kenngrößen	**Symbol**	**Wert**	**MPC1**
Modulatorkapazität	C_{mod}	1,6 pF	10,8 pF
Modulatorspannung	U_{mod}	2,4 V ($= U_{LV}$)	-1,65 V$\leq \Delta U \leq$ 1,65 V
Ladungsverstärkung	v_Q	5,94	1
Modulatorfrequenz	f_{mod}	$2 \cdot (50 - 666{,}67\,\mathrm{kHz})$	10-500 kHz
Phasendauer	T_{ph}	0,05-10 ms	0,2-20 ms
Ladungsmenge pro Takt	Q_{mod}	$\approx 22{,}81\,\mathrm{pC}$	$\leq 17{,}82\,\mathrm{pC}$
max. inj. Ladungsmenge	$\max(Q_{inj})$	$\leq 304{,}13\,\mathrm{nC}$	$\leq 178{,}2\,\mathrm{nC}$
$Q_{ph}(\min(T_{ph,min}))$	Q_{ph}	$\leq 1{,}521\,\mathrm{nC}$	$\leq 1{,}782\,\mathrm{nC}$
Versorgungsspannung	U_{HV}	4-7 V	5 V
Referenz-Strom	I_{ref}	100 nA	50 µA
Leistungseffizienz	η	$\approx$77,02 %	$<$16,67 %
Flächenverbrauch	A_{stim}	$0{,}0406\,\mathrm{mm}^2$	$0{,}072\,\mathrm{mm}^2$
Flächenbezogene Leistung	P_{stim}/A_{stim}	$\leq$15,71 mW/mm^2	10,72 mW/mm^2

gesteuerten Stimulation ist im ASIC-Prototyp MPC2 integriert, der im 350 nm CMOS-Prozess des Fraunhofer IMS (Duisburg) hergestellt wurde. Das Layout des ASICs und der Baugruppe ist in Abbildung 4.17 dargestellt, bei dem das gekennzeichnete Teilmodul zur Ladungsbalancierung (ChBLC) in Kapitel 4.5 behandelt wird. Der Modulator ist auf einer Fläche von $0{,}0406\,\mathrm{mm}^2$ integriert. Durch die getroffenen Modifikationen konnte im Vergleich zum SC-Integrator eine Flächenreduzierung von 43,6 %, eine Erhöhung der maximal injizierbaren Ladungsmenge von 70,67 % und eine Erhöhung des Leistungsfaktors von 362 % erzielt werden. Der flächenbezogene Leistungsverbrauch des Moduls besitzt nur während der Stimulation einen maximalen Wert von $15{,}71\,\mathrm{mW/mm}^2$ und ansonsten ist diese null. Das Einhalten des thermischen Grenzwertes kann während der Stimulation über zwei Wege sichergestellt werden. Über die Stimulationspara-

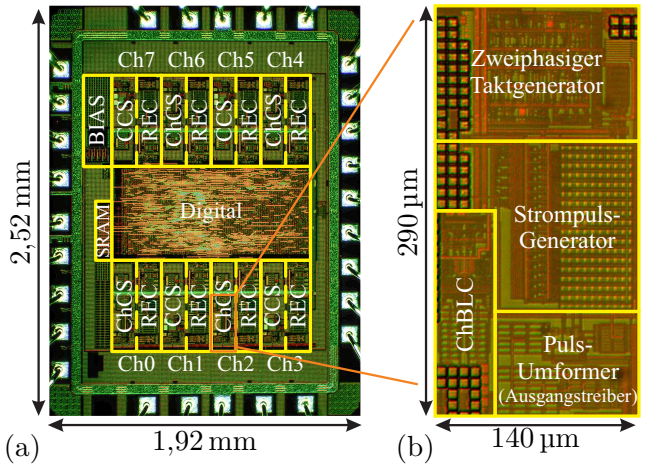


Abb. 4.17: Mikro-Aufnahme des ASIC-Prototyps MPC2: (a) Gesamter ASIC zur adaptiven Netzhaut-Stimulation - (b) Vergrößerung des Stimulations-Frontends

meter der Phasendauern T_{cat}, T_{ano} und der Wiederholfrequenz f_{stim} kann die mittlere Leistung unterhalb des Richtwerts eingestellt werden. Alternativ werden Stimulationsblöcke eingeführt, die die Anzahl der simultan stimulierenden Elektroden bis zum Überschreiten des thermischen Grenzwertes beinhaltet. Beispielsweise unterteilt das Alpha AMS die 1.600 Elektroden in 25 Stimulationsblöcke, wobei 64 Einheiten simultan stimulieren [10].

4.3.3 Pulsdichten-Modulation mit stromgesteuertem Ringoszillator

Zur Umsetzung von arbiträren Signalformen wird der zeitliche Verlauf der Ladungsinjektion durch die Pulsdichten-Modulation erzielt. Die Generierung des Modulatortakts über den Digitalteil besitzt den Nachteil, dass Skalierung antiproportional zum Vergleichswert der digitalen Zählerstruktur erfolgt. Um einen linearen Zusammenhang zwischen der Modulatorfrequenz und der Ladungsinjektion zu erlangen, muss der Modulatortakt über einen stromgesteuerten Ringoszillator (CCO) generiert werden. Die Vorteile dieser Maßnahme sind, dass der Systemtakt und die resultierende Verlustleistung im Digitalteil reduziert werden. Dabei ist der minimal notwendige Systemtakt von der zeitlichen Auflösung zum Definieren der Stimulationsphasen über den Signalform-Generator abhängig. Mit einer zeitlichen Auflösung von 10 µs wird der Systemtakt und die Verlustleistung um den Faktor 20 von 2 MHz auf 100 kHz reduziert und aufgrund der geringeren Auflösung der Zählerstrukturen für den Signalform-Generator kann eine geringere Gatter-Komplexität im Digitalteil erzielt werden.

Abbildung 4.18(a) zeigt den Aufbau des modifizierten ChCS-Modulators zur Generierung des nicht-überlappenden Zweiphasentaktes $\Phi_{1,2}$ über einen CCO mit integrierter SR-Flipflop-Struktur, bei dem der Eingangsstrom I_{clk} zum Einstellen des Modulatortakts über einen Strom-DAU appliziert wird. Der Schaltplan des CCO ist in Abbildung 4.18(b) dargestellt. Die Taktfrequenz ist hauptsächlich von der Ladungsintegration durch den applizierten Strom I_0 an der Kapazität C_0 abhängig, die ein Absenken der Spannung $U_{DS,M5}$ bewirkt. Ein Spannungspuls am Ausgang des nicht-invertierenden Schmitt-Trigger U_{FB} wird generiert, wenn die

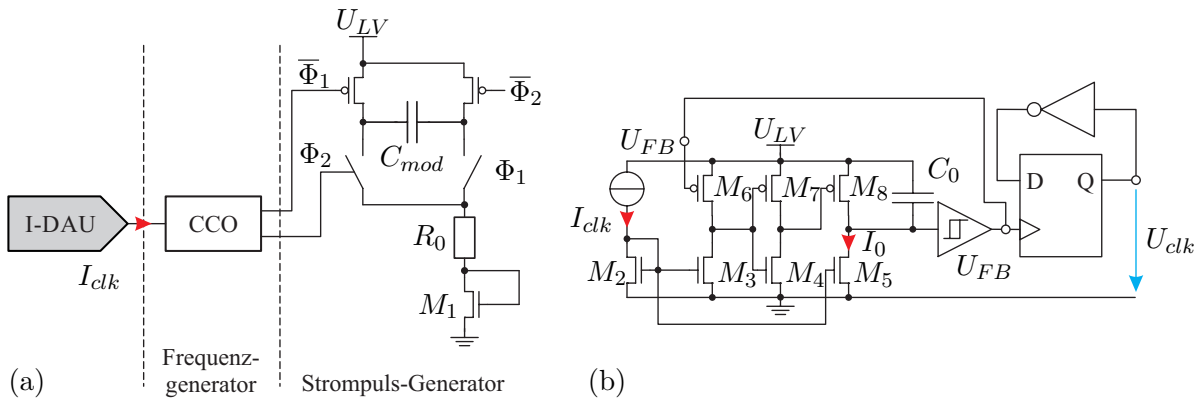


Abb. 4.18: (a) Konzept zur Generierung des Modulatortakts über einen stromgesteuerten Ringoszillator (CCO) mit einem Strom-DAU - (b) Schaltplan des stromgesteuerten Ringoszillators ohne nichtüberlappenden Zweiphasentakt-Generator

Spannung $U_{DS,M5}$ geringer ist als die unterere Schwellspannung des Schmitt-Triggers. Über die Rückkopplung wird die Kapazität C_0 kurzgeschlossen, sodass die Integration erneut startet. Die Spannung U_{FB} beinhaltet Spannungspulse mit sehr kurzen Pulsbreiten, sodass ein D-Flipflop mit dem rückgekoppelten Ausgang zur Generierung eines Taktes mit symmetrischen Tastverhältnissen verwendet wird, dessen Ausgang Q durch die steigende Flankenänderung von U_{FB} invertiert wird. Nach Gleichung (4.21) ist die Modulatorfrequenz f_{mod} vom Kehrwert der On-/Off-Periodendauer des Spannungssignals U_{clk} abhängig. Dabei weist die Frequenz eine lineare Abhängigkeit vom applizierten Eingangsstrom I_{clk} auf, dessen Steigung sich über das Weiten-Längen-Verhältnis des Stromspiegels mit den Transistoren $M_{2,5}$, der Kapazität C_0 und der unteren Schwellspannung U_{th} des Schmitt-Triggers einstellen lässt.

$$f_{mod} = \frac{1}{T_{on} + T_{off}} = \frac{I_{clk}}{2 \cdot U_{th} \cdot C_0} \cdot \frac{(W/L)_{M5}}{(W/L)_{M2}} \cdot \frac{1 + \lambda \cdot U_{DS,M5}}{1 + \lambda \cdot U_{GS,M2}} \tag{4.21}$$

Zum Generieren des Zweiphasen-Takts wird die Pulsbreite T_{on} des CCO als Nichtüberlappungs-Dauer verwendet, in der die Kapazität C_0 kurzgeschlossen ist. Diese Dauer ergibt sich aus dem Rückkopplungs-Netzwerk des CCO über die Ladungsintegration des Drain-Stromes des Transistors M_3 bzw. dem Eingangsstrom I_{clk} zur Aufladung der Drain-Source-Kapazität des Transistors M_6 und der Gate-Source-Kapazitäten der Transistoren M_4, M_7. Die Ladungsintegration wird abgebrochen, sobald die Drain-Source-Spannung des Transistors M_3 die Schwellspannung des CMOS-Inverters erreicht.

Der Strom I_{clk} wird über einen 5-bit Strom-DAU bereitgestellt, dessen Schaltung in Abbildung 4.19(a) dargestellt ist. Der Ausgangsstrom I_{clk} ergibt sich aus der Summe der binärgewichteten Zweigströme, die in Abhängigkeit der Digitalsignale Φ_{0-4} und des Referenz-Stromes I_{ref} geschaltet werden. Dabei sind innerhalb des Kaskoden-Stromspiegel-Netzwerks die Weiten-Längen-Verhältnisse der Transistoren M_{1-5} binär zum Transistor M_0 gewichtet. Mit einem Referenz-Strom I_{ref} von 500 nA wird ein Wertebereich von 0 bis 15,5 µA abgedeckt. Um Stromspitzen beim erstmaligen Einschalten zu verhindern, fließt der nicht benötigte Strom über den Last-Transistor M_9 ab. Alternativ kann die $W - 2W$-Topologie gewählt werden, bei dem der applizierte Referenz-Strom durch einen schaltbaren Stromteiler um den Faktor 2

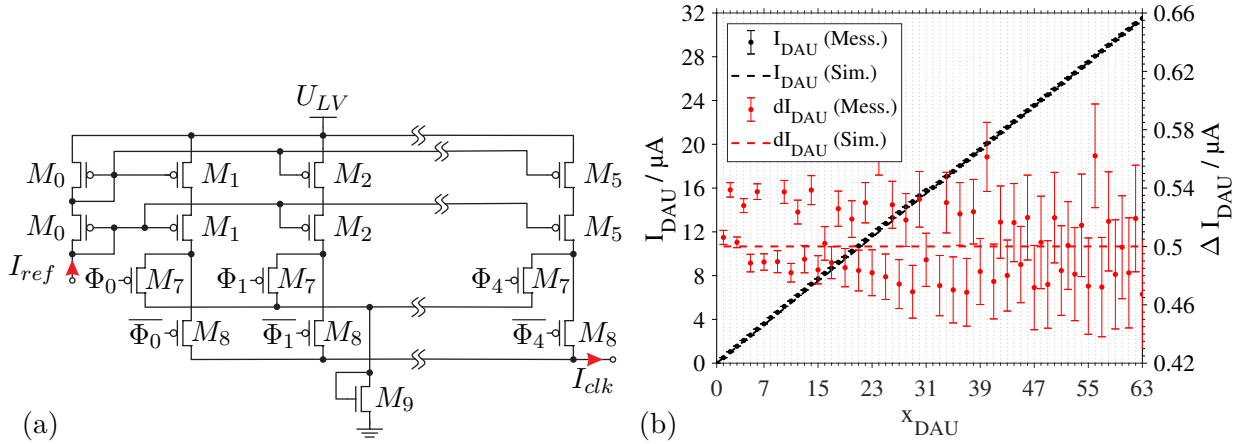


Abb. 4.19: (a) Schaltplan des Strom-DAUs - (b) Ergebnisse der Charakterisierung eines 6-bit Strom-DAUs mit dem Ausgangsstroms I_{DAU} in Abhängigkeit des Digitalwerts bei einem I_{ref} von 500 nA

verringert wird [111]. Diese Topologie besitzt bei höheren Auflösungen einen Flächenvorteil, allerdings ist die Verlustleistung nahezu doppelt so hoch, da der Referenz-Strom der maximalen Ausgangsstromstärke entsprechen muss. Abbildung 4.19(b) zeigt die Simulations- und Messergebnisse eines 6bit Strom-DAU, der im Modul des stromgesteuerten Stimulations-Frontends des MPC2 implementiert ist, um den Ausgangsstrom I_{DAU} in Abhängigkeit des Digitalwerts x_{DAU} der Steuerleitungen Φ_{0-5} zu generieren. Mit einem automatisierten Messprotokoll über eine LabVIEW-VI wurde der Ausgangsstrom mit dem Keithley Multimeter 2700 in Abhängigkeit der definierten Steuerleitungen vermessen. Die Messung erfolgte über den 6-bit Wertebereich mit 100 Wiederholungen pro Messpunkt über zehn Zyklen. Die Stromänderung in der Erhöhung des Digitalwertes ΔI_{DAU} liegt im Bereich von 501,4 µA±32,4 nA und die differentielle Nichtlinearität (DNL) des Strom-DAUs bewegt sich im Bereich von +0,14 bis -0,06 LSB.

Abbildung 4.20 zeigt die Simulationsergebnisse des Gesamtmoduls, bei dem die Bauelement-Toleranzen der CMOS-Fertigung durch die Permutation der Bauelement-Modellgrößen in CADENCE (Corner-Simulation) mitberücksichtigt wurden. In (a) ist die Modulatorfrequenz der Taktsignale $\Phi_{1,2}$ in Abhängigkeit des DAU-Stroms I_{clk} bzw. durch die DAU-Steuerleitungen dargestellt. Wie bereits mit Gleichung (4.21) diskutiert wurde, besitzt die Modulatorfrequenz einen linearen Verlauf und die Fertigungstoleranzen der Halbleiter-Bauelemente sorgen für eine Abweichung von 6,2 %. Die Steigung der Modulatorfrequenz zur applizierten Stromstärke f_{mod}/I_{clk} beträgt im Median 59,4 kHz/µA. Zum Erreichen des notwendigen Modulatorfrequenz von 666,67 kHz ist eine Stromstärke von 11,22 µA erforderlich. Abbildung 4.20(b) zeigt eine Monte-Carlo-Simulation unter Berücksichtigung der Mismatch-Abweichungen und Bauelement-Toleranzen, bei der eine Stromstärke von 4 µA appliziert wird. Nach Gleichung (4.21) unterliegen die Kenngrößen der Schwellenspannung des Schmitt-Triggers U_{th} und der Kapazität C_0 den Bauelement-Toleranzen, welche sich nicht anpassen lassen. Nach 2.000 Iterationen ergibt sich ein Mittelwert von 225 kHz und eine Standardabweichung von 45 kHz. Eine Reduzierung der Standardabweichung kann durch einen Kaskoden-Stromspiegel erzielt werden, bei dem der Einfluss der Kanallängen-Modulation verringert wird.

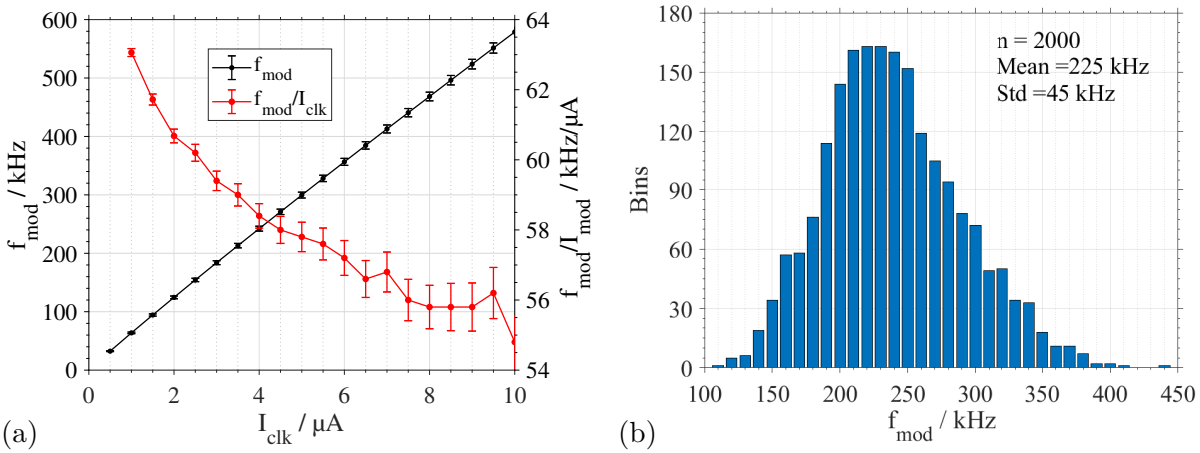


Abb. 4.20: Simulationsergebnisse des stromgesteuerten Ringoszillators (CCO): (a) Modulatorfrequenz f_{mod} in Abhängigkeit des Eingangsstroms I_{clk} und der Sensitivität f_{mod}/I_{clk} - (b) Ergebnisse der Monte-Carlo-Simulation der Modulatorfrequenz bei einem Eingangsstrom von 4 µA mit Variation der Bauelement-Modellparameter

In Abbildung 4.21 ist das Layout des Modulators zur Pulsdichten-Modulation im CAE-Programm dargestellt. Durch die getroffenen Maßnahmen beträgt die Fläche des Stimulations-Frontends 0,0234 mm^2 und im Vergleich zur vorherigen Version konnte eine Flächenreduzierung von 42,4 % erzielt werden. Im Vergleich zur Stimulationselektronik des Alpha AMS von Retina-

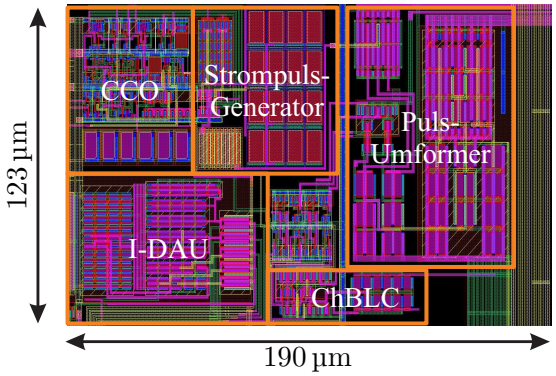


Abb. 4.21: Layout der Baugruppe des ChCS-Modulators mit integriertem Ringoszillator

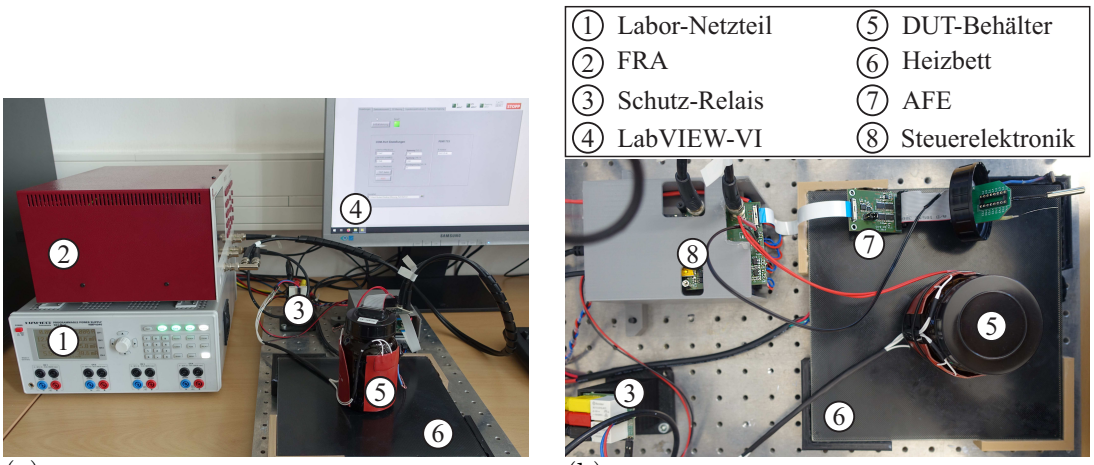
Implant (70 µm x 70 µm) [10] ist die ChCS-Modulatorschaltung noch zu groß, um die identische Auflösung von aktiven 1.600 Pixeln auf einer Fläche von 7,84 mm^2 zu erreichen. Dafür sind Revisionen in kleineren Transistor-Strukturgrößen notwendig.

4.4 Elektrochemische Validierung des Stimulators

Nach dem Entwurf des ladungsgesteuerten Stimulations-Frontends soll im Folgenden die elektrochemische Validierung des Stimulators mit Iridiumoxid-Elektroden in Salzlösung vorgestellt werden. Hierbei ist im Rahmen dieser Arbeit ein Messaufbau zur elektrochemischen Charakterisierung von Mikroelektroden-Arrays entwickelt worden. Anhand der Ergebnisse aus den Nassmessungen wird eine Messmethode zur Herleitung der effektiven Doppelschicht-Kapazität $C_{dl,eff}$ in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer T_{stim} vorgestellt.

4.4.1 Aufbau für elektrochemische Messungen

In Abbildung 4.22 ist die Realisierung des elektrochemischen Messaufbaus dargestellt und Abbildung 4.23 zeigt das zugehörige Konzept. Der entwickelte Messaufbau beinhaltet neben einem Labor-Netzteils (1) und einem Frequenz-Antwort-Analysator (2) auch eigens-entwickelte Komponenten zur automatisierten Durchführung der Cyclo-Voltammetrie (CV), Impedanz-Messung bei 1 kHz und der Impedanz-Spektroskopie. Das zu untersuchende Mikroelektroden-Array befin-



(a) (b)

Abb. 4.22: Messaufbau zur elektrochemischen Charakterisierung von Mikroelektroden-Arrays mit temperatur-geregeltem Lösungsbehältnis: (a) Gesamtansicht - (b) Draufsicht der Elektronik

det sich mit einer Ag/AgCl-Referenzelektrode und einer Gegenelektrode in einen verschließbarem Glasbehältnis, welches mit einer elektrophysiologischen Lösung gefüllt ist und dessen Lösungstemperatur geregelt wird. Hierbei kann ein Mikroelektroden-Array mit bis zu 16 Elektroden simultan vermessen werden, die per DIL16-Stecker mit dem Elektroden-Halter im Lösungsbehälter elektrisch verbunden wird. Die Begründung für das geschlossene Messvolumen ist, dass die Luftfeuchtigkeit schnell gesättigt ist und die Messvoraussetzungen, wie z.B. stabile Ionenkonzentration der Lösung und Temperatur, während der Messdauer erfüllt bleiben. Die Temperatur des Lösungsbehälters wird über drei 10 cm x 6 cm große Silikon-Heizmatten und optional über ein 120 cm x 120 cm großes Heizbett (6) geregelt, um die Temperatur-Einflüsse der elektrochemischen Doppelschicht während der Messung zu kompensieren. Die Erfassung der Heizbett-Temperatur T_H erfolgt mit dem Temperaturwiderstand NTC3950 (10 kΩ) bzw. der Lösungstemperatur T_S mit dem im Metallgehäuse eingekapselten Temperatursensor NTC3950 (100 kΩ), der sich mit im Glasbehälter befindet.

Die Anbindung befindet sich auf der Leiterplatte der Elektroden-Anbindung (7, rechts). Die Adressierung der einzelnen Elektroden erfolgt mit den Multiplexer über das analoge Frontend (7). Über die Gegenelektrode wird mit dem Potentiostat die Lösungsspannung U_{EL} geregelt, die wahlweise durch die Platin-Elektrode oder einer selektiven Elektrode auf dem Array, zur Ag/AgCl-Referenz-Elektrode erfolgt. Der Stromfluss I_{EL} erfolgt durch den Spannungsabfall von U_{EL} an den Metall-Elektrolyt-Übergangen der zu untersuchenden Elektroden-Struktur (Arbeitselektrode, WE), welcher vom Transimpedanz-Verstärker erfasst und in eine Spannung umge-

wandelt wird. Die Verstärkung wird durch den Widerstand R_0 (=47 kΩ) eingestellt und die -3dB-Eckfrequenz von 2 MHz wird durch den Tiefpass mit dem Widerstand R_0 und der Kapazität C_0 eingestellt. Die nahe Anbindung des analogen Frontends zu den Elektroden reduziert die Einflüsse durch die parasitären Kapazitäten des Signalpfades, um einen Messfrequenzbereich bis 1 MHz abzudecken. Die ausgegliederte Steuereinheit (8) beinhaltet einen Mikrocontroller (MCU), die Signalaufbereitung für einen externen Analog-Digital-Wandler (ADU), Multiplexer zum Trennen der CV/Z-Messmodi und die Generierung der notwendigen Sägezahn-Spannung für die CV-Messung. Diese Sägezahn-Spannung wird mit einer Integrator-Schaltung realisiert, die ei-

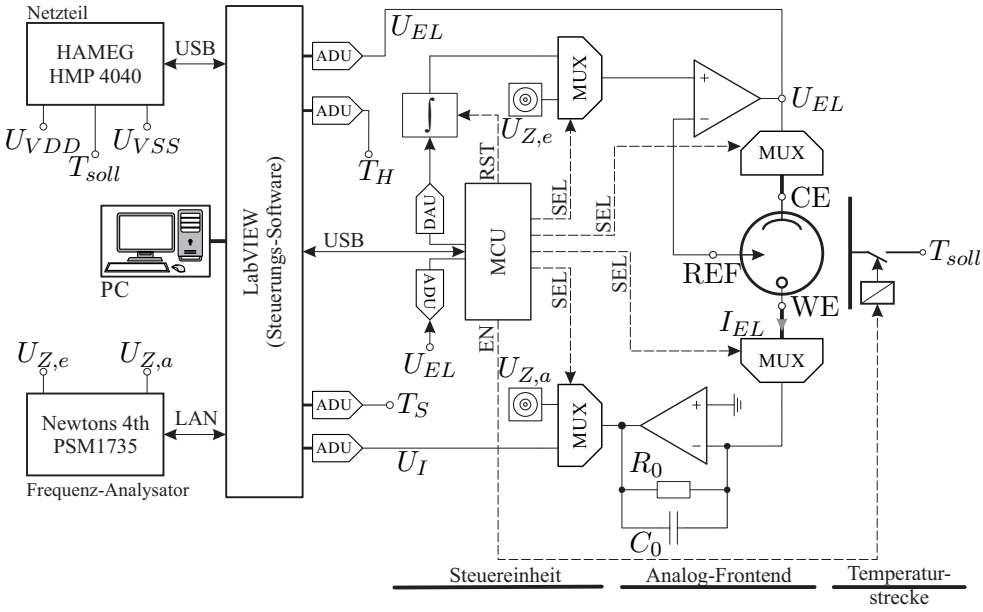


Abb. 4.23: Konzept des Messaufbaus zur elektrochemischen Charakterisierung

ne Zeitkonstante von 50 ms besitzt und die integrierte Kapazität durch die Steuerleitung RST rückgesetzt werden kann. Durch das Definieren einer konstanten Spannung durch den DAU bzw. die Definition der Steigungsrate wird eine Sägezahn-Spannung generiert. Über eine digitale Regelung wird der Absolutbetrag und das Vorzeichen der Steigungsrate in Abhängigkeit der durch den ADU gemessenen Elektrodenspannung U_{EL} ermittelt. Eine Invertierung der Steigungsrate findet erst beim Überschreiten der definierten Amplitude für die anodische und kathodische Phasen statt. Die Kommunikation zwischen MCU und einer LabVIEW-VI auf dem Steuerrechner findet per USB statt, bei der das erwünschte Messprotokoll übertragen und die Ereignisse getriggert werden. Die Messgrößen der Temperaturen T_H, T_S, der Elektrodenspannung U_{EL} und des Elektrodenstroms I_{EL} werden über das NI-Messmodul NI-9239 gemessen, der vier 24-bit Delta-Sigma-Wandler mit simultaner Abtastung beinhaltet. Diese Messgrößen werden mit einer Abtastrate von 1 kHz vermessen und innerhalb der LabVIEW-VI in Abhängigkeit des Messmodi verarbeitet. Die weiteren Laborgeräte wie das Netzteil HMP4040 von HAMEG (1) und der Frequenz-Analysator (FRA) PSM1735 von Newtons Fourth (2) werden über LabVIEW angesteuert. Das Netzteil stellt die bipolare Spannungsversorgung der Elektronik U_{VDD}, U_{VSS} bereit und liefert die erforderliche Leistung zur Temperaturregelung der Heizelemente. Der Frequenz-Analysator führt die Impedanz-Spektroskopie und die Impedanz-Messungen bei 1 kHz aus. Die LabVIEW-VI ist vollautomatisiert, sodass unter Bekanntgabe des Messprotokolls die Steuerung

der Geräte und das Speichern der Messdaten umgesetzt wird. Die Temperaturregelung findet über einen software-basierten PID-Regler in LabVIEW statt, bei dem der Spannungswert des zugehörigen Netzteil-Kanals in Abhängigkeit der gemessenen Ist-Temperatur eingestellt wird. Das Integration eines Leistungs-Relais dient als Sicherheitsaspekt in Langzeit-Messungen, um bei einer potentiellen Inaktivität von LabVIEW bzw. des Auswertungsrechners die Heizstrecke vom Netzteil zu trennen und die Probe vor eventuellen Schädigungen durch Überhitzung zu schützen. Hierzu muss die VI mit einer Periodendauer kleiner als 90 s ein Aktivitätszeichen an die Steuerelektronik übermitteln, damit die Steuerelektronik die Heizstrecke nicht trennt und das Messprotokoll beendet.

Tab. 4.6: Auflistung der Kenngrößen des elektrochemischen Messplatzes

Kenngröße	**Symbol**	**Messbereich**	**Genauigkeit**
Anzahl der Elektroden	n_{el}	$\leq$16	1
Temperaturbereich	T_{soll}	20-45 °C	0,2 K
Elektrodenspannung	U_{EL}	-3 V$\leq U \leq$3 V	1,82 µV
Messstrom	I_{EL}	-50 µA$\leq I \leq$50 µA	0,79 nA
Steigungsrate	SR	$\leq$300 mV/s	0,1 mV/s
Frequenzbereich	f	10 mHz-2 MHz	0,8 mHz-100 Hz

Tabelle 4.6 listet die Kenngrößen des Messaufbaus zur Durchführung der Cyclo-Voltammetrie und Impedanz-Messungen auf, deren Messbereiche bzw. minimale Auflösungen durch die Sensor-Elemente oder den Angaben aus den Geräte-Handbüchern begrenzt werden. Die Anzahl der maximal adressierbaren Elektroden ist in diesem Design nur durch die Anzahl der Multiplexer-Kanäle auf dem Analog-Frontend limitiert, die sich per DaisyChain-tauglichem SPI-Protokoll programmieren lassen. Zur Vermessung von mehr Elektroden kann aufgrund des modularen System-Aufbaus die Anzahl der Multiplexer erweitert und die Elektroden-Ansteuerung in der Software angepasst werden.

4.4.2 Charakterisierung der MEA-Proben

Anhand des elektrochemischen Messaufbaus lassen sich die elektrischen Eigenschaften der Metall-Elektrolyt-Übergänge des Mikroelektroden-Arrays charakterisieren, die im späteren Verlauf für die Nassmessungen mit der elektrischen Anregung des ladungsgesteuerten Verfahrens relevant sind. Bei dem elektrophysiologischen Lösung handelt es sich um eine phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) mit einer Konzentration von 0,9 %, welches in den biologischen Experimenten zur kontinuierlichen Nährstoff-Versorgung der explantierten rd10-Netzhäute verwendet wird. In den Versuchen sind die MEA-Strukturen zur tiefenselektiven Stimulation und Ableitung der Retina charakterisiert worden, die im Rahmen eines DFG-Projekts vom Institut für Werkstoffe der Elektrotechnik 1 (IWE 1) der RWTH Aachen hergestellt wurden. Das Layout mit den zugehörigen Maßangaben kann aus Abbildung 4.24(a) entnommen werden. Diese MEA-Struktur besteht aus vier Schäften mit jeweils drei Iridiumoxid-Elektroden (IrO), die die Retina penetrieren. Die Schäfte haben jeweils eine Breite von 100 µm und der Abstand zwischen den Schäften beträgt 150 µm. Die mikrosystemtechnische Prozessierung erfolgt auf einem Silizium-Substrat, auf dem Gold als Leiterbahn-Material verwendet wird. Die elektrische Isolierung erfolgt mit Silizium-Nitrit und

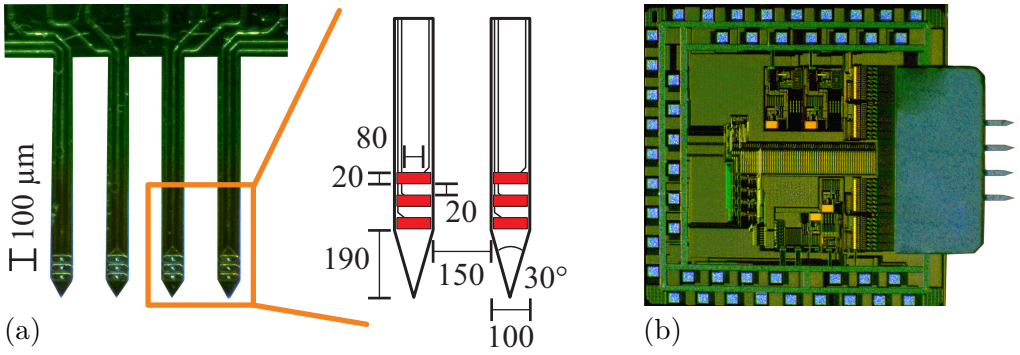


Abb. 4.24: (a) Mikro-Aufnahme des Mikroelektroden-Arrays zur Penetration der Retina inkl. der Maßangaben in µm - (b) Mikro-Aufnahme des MPC1 mit der per FlipChip-Bonding angebrachten MEA-Struktur

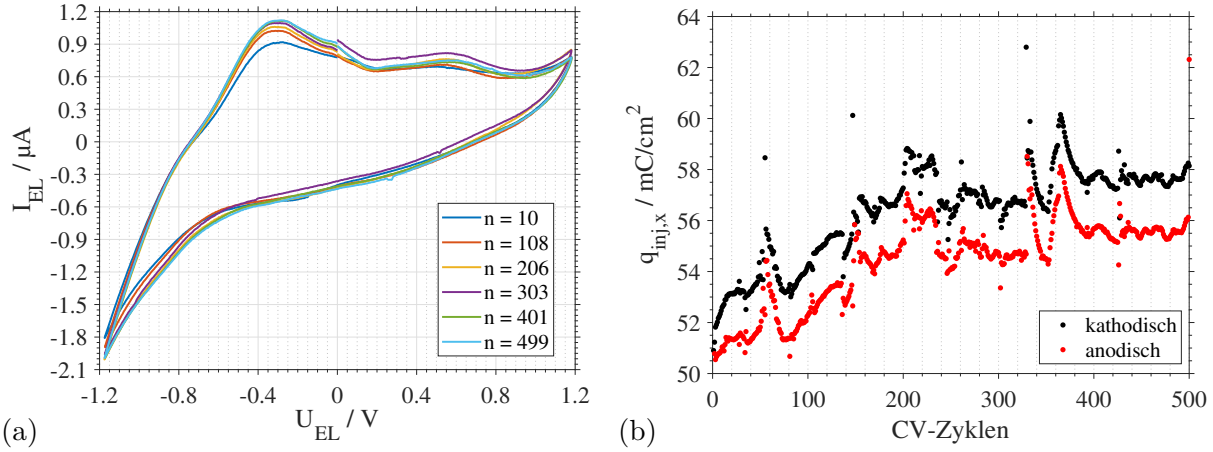


Abb. 4.25: Ergebnisse der elektrochemischen Untersuchung des Mikroelektroden-Arrays in PBS ($T = 25\,°C$): (a) Ergebnisse der Cyclo-Voltammetrie-Messung bei einer Steigungsrate von 100 mV/s - (b) Sicherheitsladungsmenge in Abhängigkeit der Zyklen-Iteration

einer Extra-Passivierung von Parylene-C [112]. Das aktive Elektroden-Material besteht aus einer Ti/Pt/IrO-Komposition, bei der die Version mit den drei Elektroden eine aktive Fläche von 80 µm x 20 µm (=1600 µm^2) besitzt. Der Elektroden-Abstand beträgt 20 µm und der Winkel der Spitzen liegt bei 30°. Abbildung 4.24(b) zeigt die finale Version des Stimulators zur retinalen Tiefenstimulation, bei der die optimierte MEA-Struktur mit verkürzten Schäften und vier Elektroden pro Schaft per Flip-Chip Bonding auf die CMOS-Elektronik kontaktiert ist. Diese Aufbau- und Verbindungstechnik hat den Vorteil, dass die Strecke zwischen Stimulator-Ausgang und Gewebe verkürzt ist, um einen geringen Einfluss der parasitären Leitungs-Kapazitäten auf den Ladungstransfer zu erzielen.

Für die Nass-Experimente wurden drei Exemplare der MEA-Struktur bereitgestellt, die bereits durch die IWE1-Arbeitsgruppe aktiviert worden sind. Zur unabhängigen Validierung sind die elektrochemischen Messungen erneut durchgeführt worden. Abbildung 4.25(a) stellt die *U-I*-Messergebnisse der erneuten Cyclo-Voltammetrie an einer MEA-Struktur für sechs verschiedene Zyklen dar. Die verwendete Sägezahnspannung besitzt eine Steigungsrate von 100 mV/s mit einer anodischen Amplitude von 1,2 V und einer kathodischen Amplitude von −1,2 V. Die Spannungsregelung fand mit dem Potentiostat über eine Pt- und eine Ag/AgCl-Elektrode statt und

die Regelung der Lösungstemperatur lag bei 25 °C. Insgesamt wurde die Cyclo-Voltammetrie mit 500 Zyklen durchgeführt, die nach einer Messdauer von 5 Stunden und 34 Minuten beendet ist. Aufgrund der bereits erfolgten Aktivierung zeigen die U-I-Kennlinien der jeweiligen Iteration nur geringe Änderungen. Abbildung 4.25 stellt die flächennormierte Sicherheitsladung q_{inj} bzw. die Ladungsspeicher-Kapazität CSC für die anodische und kathodische Ladungsinjektion dar. Diese Kenngröße definiert die maximal injizierte Ladungsmenge bis zum Einschreiten der Elektrolyse. Die CSC beträgt für die kathodische Injektion 58,12 mC/cm^2 ±9,41 % bzw. für die anodische Injektion 56,08 mC/cm^2 ±8,89 %. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen aus dem IWE1, dem Projektpartner aus dem Forschungszentrum Jülich [112] und den Literaturwerten für IrO-Elektroden [21] überein. Mit der Elektrodenfläche von 1600 µm^2 ergibt sich eine maximal injizierbare Ladungsmenge von 464,96 nC für die kathodische Ladungsinjektion. In Abhängigkeit des applizierten Spannungsbereichs kann eine elektrochemische Doppelschicht-Kapazität C_{dl} von 193,73 nF ermittelt werden.

Im nächsten Schritt wurden die Impedanz-Messungen an dem MEA ausgeführt. Die Abbildung 4.26(a) zeigt die Ergebnisse der 1 kHz-Impedanz-Messung für alle Elektroden vor und nach der Aktivierung. Hierbei beträgt die Spannungsamplitude der sinusförmigen Anre-

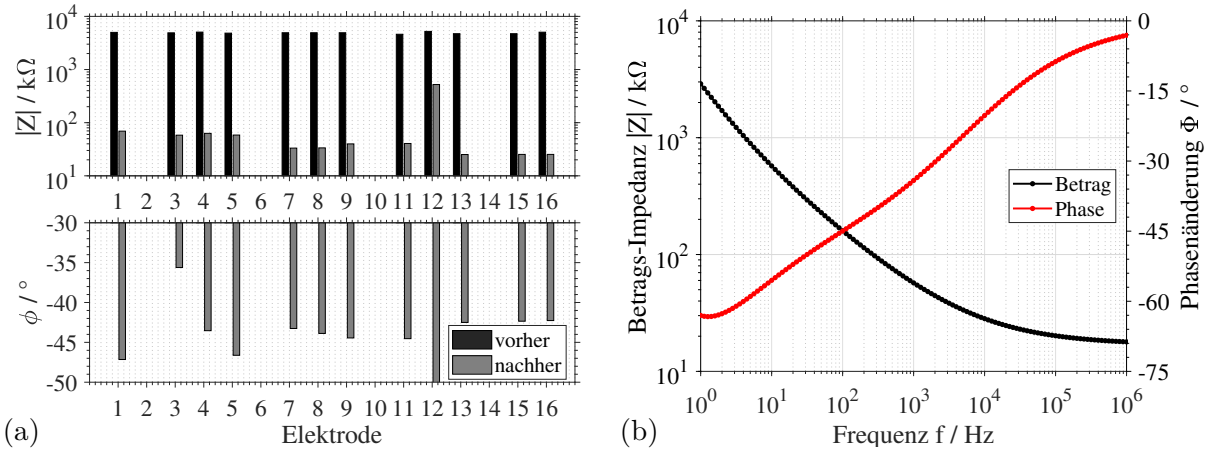


Abb. 4.26: Ergebnisse der elektrochemischen Untersuchung des Iridiumoxid-Mikroelektroden-Arrays in PBS (T = 25 °C): (a) Ergebnisse der 1 kHz-Impedanz-Messung vor und nach der Cyclo-Voltammetrie - (b) Ergebnisse der Impedanz-Spektroskopie der Elektrode 3

gung 10 mV. Bei den Elektroden-Nummern 2, 6, 10, 14 sind aufgrund der Verwendung der 12-Elektroden-MEA-Struktur keine Elektroden physikalisch vorhanden, sodass es sich um Leerstellen handelt. Die Ergebnisse vor der Aktivierung (schwarz) sind vom IWE1 gemessen und bereitgestellt worden. Hierbei beträgt die mittlere Absolut-Impedanz aller Elektroden ungefähr 4,899 MΩ ±143,87 kΩ. Nach der Aktivierung bzw. vor Ausführung der Nassmessungen wurde die 1 kHz-Messung im stationären Zustand der Lösungstemperatur ausgeführt. Mit einer Messwiederholung von 20 für jede Elektrode ergibt sich eine mittlere Absolut-Impedanz von 65,87 kΩ ±5,83 kΩ und die Phasenänderung streut zwischen −35° und −49,9°, sodass sich die Metall-Elektrolyt-Übergänge für die Experimente nicht gleich verhalten werden. Im direkten Vergleich ist die 1 kHz-Impedanz ungefähr um den Faktor 45 gesunken, was auch

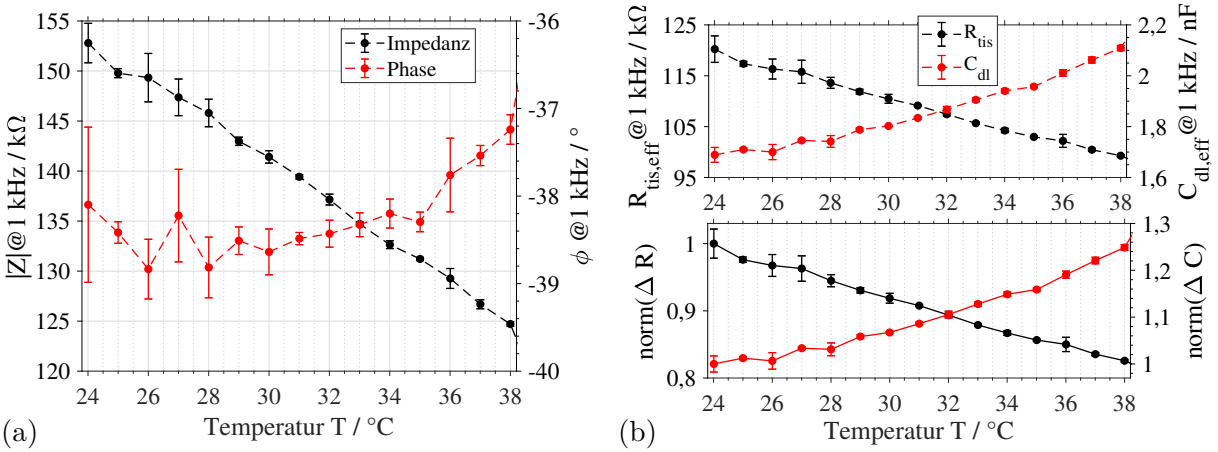


Abb. 4.27: Messergebnis zur Bestimmung der temperaturabhängigen Impedanz-Charakterisierung des Mikroelektroden-Arrays: (a) Ergebnisse der 1 kHz-Messung für eine Elektrode - (b) Extrahierte Doppelschicht-Kapazität C_{dl} und Lösungswiderstand R_{tis}

bei anderen MEAs beobachtet werden kann [113]. Abbildung 4.26(b) zeigt die Messergebnisse der Impedanz-Spektroskopie der Elektrode 12, die unmittelbar nach der CV-Messung durchgeführt wurde. Anhand des vollständigen Randles-Modells zur elektrischen Modellierung des Metall-Elektrolyt-Übergangs können die zugehörigen Kenngrößen extrahiert werden (siehe Abbildung 4.28). Hierbei wurde ein Lösungswiderstand R_{tis} von 18,2 kΩ, eine elektrochemische Doppelschicht-Kapazität C_{dl} von 47,8 nF, ein faraday'scher Widerstand R_{far} von 16,36 MΩ und eine Warburg-Impedanz σ_w von 3,41 MΩ $Hz^{0.5}$ ermittelt.

Zusätzlich wurde der Temperatureinfluss auf die elektrischen Eigenschaften der Metall-Elektrolyt-Übergange untersucht, bei dem die 1 kHz-Impedanz-Messung im Temperatur-Bereich von 24 °C bis 38 °C in 1 K-Schritten inkrementiert und jede Elektrode der MEA-Struktur mit 20 Messungen vermessen wird. Dabei triggert die LabVIEW-VI die 1 kHz-Messung nur im stationären Zustand der Lösungstemperatur. Aus den 1 kHz-Messungen können direkt nur Informationen über die Betrags-Impedanz $|\underline{Z}|$ und die Phasenänderung ϕ ermittelt werden, sodass der Stimulationspfad nach dem einfachen Randles-Modell aus der Reihenschaltung des Lösungswiderstands R_{tis} und der Doppelschicht-Kapazität C_{dl} elektrisch beschrieben werden kann.

$$\underline{Z} = R_{tis} - \frac{j}{2\pi \cdot 1\,\text{kHz} \cdot C_{dl}} \tag{4.22}$$

$$R_{tis}(T) = Re\{\underline{Z}\} = |\underline{Z}| \cdot \cos(\phi) \tag{4.23}$$

$$C_{dl}(T) = -\frac{1}{2\pi \cdot 1\,\text{kHz} \cdot Im\{\underline{Z}\}} = -\frac{1}{2\pi \cdot 1\,\text{kHz} \cdot |\underline{Z}| \cdot \sin(\phi)} \tag{4.24}$$

Über die zugehörige Elektroden-Impedanz in Gleichung (4.22) kann nach Gleichung (4.23) der Lösungswiderstand über den Realteil der Impedanz und nach Gleichung (4.24) die Doppelschicht-Kapazität über den Imaginärteil bzw. dem Blindwiderstand eines Kondensators extrahiert werden. Abbildung 4.27(a) zeigt die Ergebnisse der temperaturabhängigen 1 kHz-Impedanz-Messung für eine Elektrode. Die Betrags-Impedanz nimmt mit steigender Temperatur ab bzw. die Phase nimmt zu. Die Abbildung 4.27(b) zeigt die extrahierten Kenngrößen, bei denen der

Lösungswiderstand über den Temperaturbereich um 17,8 % abnimmt und die Doppelschicht-Kapazität sich um 24,3 % vergrößert. Im Vergleich zum Stern-Modell sollte sich die effektive Doppelschicht-Kapazität C_{dl} mit $\sqrt{T^{-1}}$ verkleinern. Die Ursache hierzu liegt in der Beschreibung der relativen Permittivität des Elektrolyts ϵ_r, die im Stern-Modell als konstant angenommen wird. Zusätzliche Quellen können sein, dass aufgrund der Temperaturerhöhung eine Flächenvergrößerung der Elektrode vorliegt bzw. sich die Materialeigenschaften von Iridiumoxid verändern, die hierbei als konstant angenommen sind. Außerdem sind die Dipol-Eigenschaften der Wasser-Moleküle bzw. deren Polarisationseffekte nicht berücksichtigt worden.

$$\epsilon_{r,eff}(T) = \varepsilon_{r,H20} \cdot (1 + TK_\varepsilon \cdot T) + \beta \cdot c_i \tag{4.25}$$

$$TK_\epsilon = \frac{1}{\varepsilon_{r,eff}} \cdot \frac{\delta \varepsilon_{r,eff}}{\delta T} \tag{4.26}$$

Bei Salz-Lösungen mit einer schwachen Ionen-Konzentrationen gilt nach Gleichung (4.25), dass die effektive relative Permittivität $\varepsilon_{r,eff}$ abhängig von der Änderung der temperaturabhängigen Dielektrizitätszahl TK_ε, der Änderung der relativen Dielektrizitätszahl β und der Ionen-Konzentration der Salzlösung c_i ist. Für eine Kochsalzlösung liegt β bei $-11\,\mathrm{dm}^3/\mathrm{mol}$ [114] und TK_ϵ ist für Salzlösungen positiv [115], womit mit steigender Temperatur die Doppelschicht neben der Flächenvergrößerung ansteigt. Dieses Verhalten lag bei allen zwölf Elektroden vor, sodass zukünftig weitere Untersuchungen vor allem im Hinblick auf die Langzeit-Stimulation nach einer Implantation der MEA-Struktur in einen lebenden Organismus vorgenommen werden sollten. Der Lösungswiderstand R_{tis} nimmt durch die steigende Ionen-Beweglichkeit mit steigender Temperatur ab, sodass die Verluste während der Stimulation mit steigender Temperatur verkleinert werden.

4.4.3 Ergebnisse der Nass-Messungen

Nach der Charakterisierung der penetrierenden MEA-Strukturen vom IWE1 wird die Stabilität und Funktionsfähigkeit des ladungsgesteuerten Stimulationsverfahrens durch Nass-Messungen gezeigt, bei dem das entworfene Stimulations-Frontend des SC-Integrators (MPC1) die Metall-Elektrolyt-Übergänge der MEA-Struktur elektrisch anregt. Anschließend wird eine Messvorschrift zur Beschreibung der frequenzabhängigen Doppelschicht-Kapazität vorgestellt. Abbildung 4.28(a) zeigt den schematischen Aufbau zur Durchführung der Nass-Messungen, bei dem die elektrische Stimulation zwischen zwei auswählbaren Elektroden aus dem MEA ausgeführt wird. In (b) ist das elektrische Ersatzschaltbild zur Impedanz-Modellierung des Stimulationspfades dargestellt.

Bei den Nass-Messungen befindet sich das MEA im Glasbehälter und die Elektroden-Anschlüsse werden über das Flachband-Kabel mit dem Stimulator-Aufbau verbunden. Die Temperatur-Regelung erfolgt normal über den elektrochemischen Messaufbau. Der Stimulator führt zyklische Stimulationen mit einer Wiederholfrequenz von 0,5 Hz durch, wobei mit dem Digital-Oszilloskop MDO3034 von Tektronix die Zeitverläufe der applizierten Stromstärke I_{EL} und der Differenz-Elektrodenspannung ΔU_{EL} gemessen und die Rohdaten abgespeichert werden. Jeder

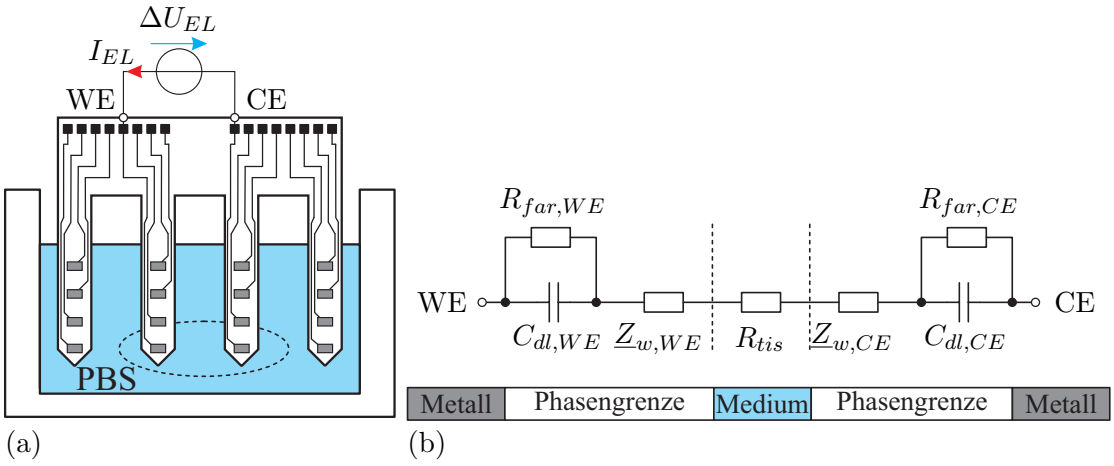


Abb. 4.28: (a) Schematischer Aufbau zur Charakterisierung der MEA-Struktur in PBS - (b) Elektrisches Ersatzschaltbild zur Impedanz-Bestimmung des Stimulationspfades zwischen der Arbeits- (WE) und Gegenelektrode (CE) mit dem vollständigen Randles-Modell

Stimulationszyklus wird mit mindestens 10^6 Messpunkten abgetastet, sodass in Abhängigkeit der vorliegenden Phasendauer die Abtastrate zwischen 10 MSamples/s und 500 MSamples/s variiert wird. Die zugehörigen Stimulationsparameter werden in Abhängigkeit von der Periodendauer der Stimulation T_{stim} gesetzt, sodass sich in der Interphase eine Doppelschichtspannung U_{dl} im Bereich von $-0{,}18\,\text{V}$ $\pm 4{,}5\,\text{mV}$ ergibt. Anhand der Rohdaten werden mit einem Auswertungsskript in MATLAB die Kenngrößen der injizierten Ladungsmenge Q_{inj}, der applizierten Takte pro Phase und die Restladung ΔQ ermittelt. In Analogie zur 1 kHz-Impedanz-Messung können über die Messung der Strominjektion und der resultierenden Elektrodenspannung Rückschlüsse auf das elektrische Verhalten des Stimulationspfades gezogen werden. Hierbei werden die effektiven Kenngrößen des einfachen Randles-Modell ermittelt, das aus der Reihenschaltung des Lösungswiderstands und der Doppelschicht-Kapazität besteht. Nach Gleichung (4.1) ergibt sich der Lösungswiderstand $R_{tis,eff}$ über den Spannungsabfall durch die exponentiell abklingenden Strompulse. Die Doppelschicht-Kapazität C_{dl} wird über das Verhältnis von der injizierten Ladungsmenge (Integration der Strompulse) zur resultierenden Änderung der Doppelschichtspannung ermittelt. Hierbei wird zwischen der effektiven Kapazität aus der Interphase $C_{dl,iph}$ (Umschaltpunkt zwischen kathodischer und anodischer Phase) und der Kapazität pro Takt $C_{dl,eff}(nT)$ unterschieden. Diese Ergebnisse werden für jeden Parameter-Satz und Zyklus in einer Excel-Tabelle gespeichert. Mit diesem Messprotokoll soll neben der Betrachtung der Ladungsstabilität auch der polarisierende Effekt der Metallelektroden in Abhängigkeit der Phasendauer zwischen 200 µs und 25 ms (in zehn Schritten) untersucht werden. Für jeden Parameter-Satz werden 50 Zyklen ausgeführt und die Lösungstemperatur wurde auf 25 °C geregelt.

Abbildung 4.29(a) zeigt die elektrische Anregung des Stimulationspfads mit der ladungsgesteuerten Stimulation, bei der innerhalb der kathodischen Phasendauer von 1,2 ms eine Ladungsinjektion von 1,457 nC $\pm 8{,}67\,\text{pC}$ mit 171 (± 3) Takten und die Ladungsneutralisierung in der anodischen Phase mit 168 (± 3) Pulsen erfolgt. Das Beispiel zeigt, dass die Strominjektion während der Stimulation konstant ist und aufgrund der Polarisationseffekte des Metall-Elektrolyt-Übergangs die Elektrodenspannung ein nichtlineares Verhalten aufweist. Die

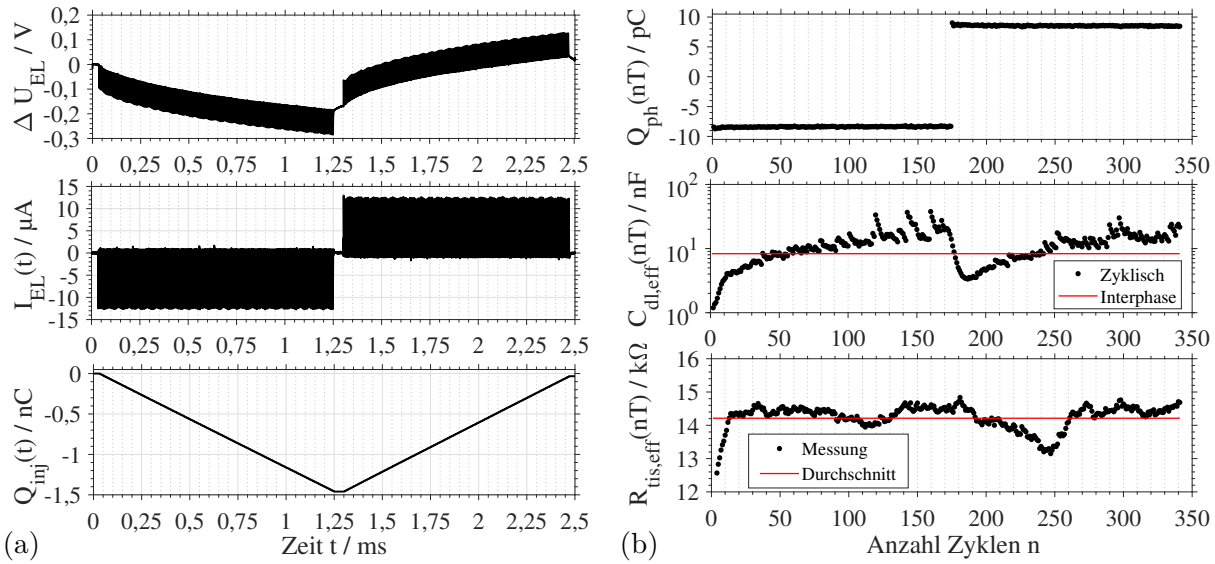


Abb. 4.29: Beispiel einer transienten Messung zur Durchführung der ladungsgesteuerten Stimulation mit den IrO-Elektroden in PBS: (a) Auftragung der gemessenen Differenzspannung ΔU_{EL}, des injizierten Stroms I_{EL}, und der berechneten Ladungsinjektion Q_{inj} - (b) Extrahierte Kenngrößen der injizierten Ladungsmengen, der effektiven Doppelschicht-Kapazität $C_{dl,eff}$ und der Lösungswiderstand $R_{tis,eff}$ pro Takt ($T_{ph} = 1{,}2\,\text{ms}, T_{ipd} = 100\,\mu\text{s}, f_{mod} = 140\,\text{kHz}, \hat{U}_{mod} = 780\,\text{mV}$)

exponentiell-abklingenden Strompulse besitzen eine Zeitkonstante τ_{RC} von 207,64 ns ±5,73 ns, wodurch sich in Abhängigkeit der elektrischen Eigenschaften des Stimulationspfads eine maximale Modulatorfrequenz f_{mod} von 481,6 kHz ergibt. Nach Stimulationsende befindet sich über die Integration der applizierten Stromstärke I_{EL} eine Ladungsmenge von −32,84 pC ±26,52 pC auf der Doppelschicht. In Relation zur injizierten Ladungsmenge liegt der Fehler bei 2,283 %, der durch den Mismatch der kathodischen und anodischen Takte zustande kommt. Wird jedoch die Elektrodenspannung ΔU_{EL} nach dem Stimulationsende betrachtet, die nach dem abgeschlossenen Ladungstransfer mit der Doppelschichtspannung U_{dl} übereinstimmt, ergibt sich eine Spannung von 35,84 mV ±3,67mV bzw. eine abgeschätzte Restladung von 306,07 pC. Das positive Vorzeichen bedeutet, dass sich Überschussladungen auf der Doppelschicht angesammelt haben. Der Unterschied bei der Beurteilung der Ladungsneutralität über die Betrachtung der Ladungsinjektion und der Doppelschichtspannung ist, dass die Doppelschichtspannung die Selbstentladung der Metall-Elektrolyt-Übergange mitberücksichtigt. Für die Ladungsbalancierung von polarisierenden Elektroden bedeutet dies, dass aufgrund der Selbstentladung das Stimulations-Paradigma mit dem Einstellen einer balancierten Stimulationssignalform immer zu Überschussladungen führt und die Überwachung bzw. Auslese der Elektrodenspannung eine höhere Aussagekraft beinhaltet. Methoden zur Implementierung einer Ladungsbalancierung werden im Kapitel 4.5 behandelt. Abbildung 4.29(b) zeigt die extrahierten Kenngrößen der übertragenen Ladungsmenge pro Takt Q_{ph} und die Effektiv-Größen zur elektrischen Modellierung des Stimulationspfads. Bei der Ladungsinjektion ergibt sich für die kathodische Phase eine konstante Ladungsinjektion von −8,47 pC ±71,58 fC und 8,42 pC ±70,87 fC für die anodische Phase. Der effektive Lösungswiderstand pro Takt $R_{tis,eff}$ ist über die Anwendung relativ konstant, sodass sich ein Mittelwert von 14,18 kΩ mit einer Abweichung von ±0,43 kΩ ergibt.

Für dieses Szenario ergibt sich eine effektive Doppelschicht-Kapazität in der Interphase $C_{dl,eff}$ von 8,54 nF ±0,62 nF, die sich aus der resultierenden Spannungsänderung von 0,18 V ±4,5 mV und der injizierten Ladungsmenge von 1,457 nC ±8,67 pC zusammensetzt. Der Verlauf der takt-abhängigen Doppelschicht-Kapazität $C_{dl}(nT)$ zeigt die Polarisationseffekte, bei der sich die Doppelschicht über die Anwendungsdauer in beiden Phasen aufbaut.

Zur genaueren Betrachtung der Polarisationseffekte ist in Abbildung 4.30 die extrahierte Doppelschicht-Kapazität C_{dl} in Abhängigkeit von der resultierenden Doppelschichtspannung U_{dl} aus drei Stimulationszyklen dargestellt. Zum Vergleich wird das Stern-Modell zur Beschreibung des Metall-Elektrolyt-Übergangs bei einer Ionen-Konzentration c^b von 0,43 mM herangezogen. Das Stern-Modell setzt sich nach Gleichung (2.3) aus der Reihenschaltung der starren Helmholtz-

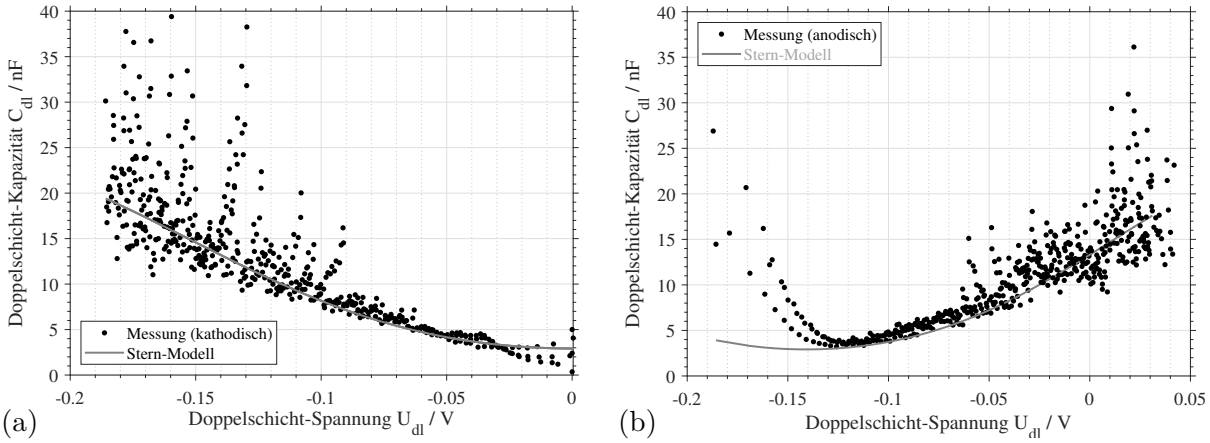


Abb. 4.30: Darstellung der spannungsabhängigen Doppelschicht-Kapazität C_{dl} über die Periodendauer im Vergleich zum Stern-Modell: (a) kathodische und (b) anodische Phase

Doppelschicht und der diffusen Gouy-Chapman-Doppelschicht zusammen, wobei letztere eine Spannungs- und Temperatur-Abhängigkeit aufweist. Bei geringen Potentialen bzw. am Anfang der Stimulation ist der Anteil der diffusen Doppelschicht dominant, sodass der Verlauf in der kathodischen Phase mit einer Kapazität von 3,43 nF startet und mit fortschreitender Stimulation durch die starre Doppelschicht limitiert wird. Ein Sättigungsverhalten tritt erst bei einer Spannungsänderung oberhalb von 610 mV auf, dessen Maximum bei 45,23 nF liegt. Die Größe der starren Doppelschicht ist aus einer Impedanz-Messung der verwendeten Elektroden-Konfiguration extrahiert worden, dessen Verlauf in Abbildung 4.32(a) dargestellt ist. Hierbei ist zu beachten, dass die Stimulation zwischen zwei Iridiumoxid-Elektroden stattfindet und sich das elektrische Ersatzschaltbild nach Abbildung 4.28(b) zusammensetzt. Mit der Annahme, dass die Elektroden identisch sind, halbiert sich durch die Reihenschaltung der Elektroden die effektive Kapazität des Stimulationspfads. Am Ende der kathodischen Phase liegt eine Doppelschicht-Kapazität von 20,58 nF ±2,61 nF vor. Die Doppelschicht-Kapazität während der anodischen Stimulationsphase zeigt ein ähnliches Verhalten, wobei durch die Aufladung durch die vorherige kathodische Stimulation erst bei einer Spannung von ungefähr −180 mV startet. Die anfängliche Abweichung zwischen den Modell- und den Messergebnissen kann durch die vorherige kathodische Stimulation erklärt werden, wo die Metall-Elektrolyt-Übergänge im Phasenwechsel eine richtungsgeänderte Anregung erfährt und die Dipole innerhalb des Metall-

Elektrolyt-Übergangs ihre Orientierung anpassen müssen. In der anodischen Phase herrscht eine minimale Doppelschicht-Kapazität von 2,98 nF bei einer Spannung von −139,2 mV und gegen Stimulationsende liegt eine Kapazität von 17,56 nF ±3,12 nF vor.

Im Folgenden wird ein Vergleich zwischen den Ergebnissen aus den Stimulations-Messungen und der Impedanz-Spektroskopie durchgeführt, um Aussagen über das frequenzabhängige Verhalten der elektrischen Eigenschaften des Stimulationspfads zu treffen, die einen Einfluss auf die Stimulations-Sicherheit haben. Hierzu ist es erforderlich, dass die elektrischen Ersatzschaltbilder (ESB) aus den zwei Messmethoden übereinstimmen. Das ESB bei den Stimulations-

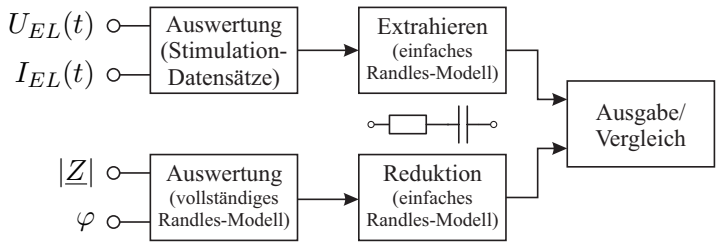


Abb. 4.31: Blockschaltbild zur Sicherheitsbeurteilung der elektrischen Eigenschaften des Stimulationspfads aus den Ergebnissen der elektrochemischen Untersuchungen

Messungen basiert auf der Reihenschaltung der Doppelschicht-Kapazität C_{dl} und des Lösungswiderstands R_{tis}. Nach Abbildung 4.28 besteht das ESB der Impedanz-Spektroskopie auf dem vollständigen Randles-Modell von zwei Metall-Elektrolyt-Übergängen, deren Informationsgehalt auf die Reihenschaltung reduziert werden müssen.

$$\underline{Z}_{EL} = R_{tis} + \frac{\overbrace{\sigma_{w,CE}}^{=\underline{Z}_{w,CE}}}{(j\omega)^{0,5}} + \frac{\overbrace{\sigma_{w,WE}}^{=\underline{Z}_{w,WE}}}{(j\omega)^{0,5}} + \left.\frac{R_{far}}{1 + j\omega \cdot R_{far}\ C_{dl}}\right|_{CE} + \left.\frac{R_{far}}{1 + j\omega \cdot R_{far}\ C_{dl}}\right|_{WE} \tag{4.27}$$

$$\text{mit } R_{tis,eff} = R_{tis} \text{ und } C_{dl,eff} = -\frac{1}{2\pi \cdot f \cdot Im\{\underline{Z}_{EL}\}} \tag{4.28}$$

Gleichung (4.27) zeigt die Impedanz-Zusammensetzung des Stimulationspfades, die aus der Impedanz-Spektroskopie extrahierbar ist. Bei der Parameter-Reduzierung wird die effektive Doppelschicht-Kapazität $C_{dl,eff}$ in Abhängigkeit der Warburg-Impedanz $\underline{Z}_w$ ermittelt. Aus den Stimulations-Ergebnissen wurde beim Messprotokoll die Phasendauer von 200 µs bis 10 ms variiert, um die Frequenzabhängigkeit in den Kenngrößen zu ermitteln. Hierzu wird die effektive Doppelschicht-Kapazität aus der Interphase verwendet, da es bei der Impedanz-Spektroskopie um einen gemittelten Wert handelt.

Abbildung 4.32 zeigt in (a) die Ergebnisse der Impedanz-Spektroskopie des Stimulationspfads aus den Nass-Messungen (R_{tis} mit 16,9 kΩ, C_{dl} mit 47,8 nF, R_{far} mit 16,36 MΩ, σ_w mit 3,41 MΩ $Hz^{0.5}$) und in (b) sind die Ergebnisse des Vergleichs dargestellt. Die Ergebnisse aus der Impedanz-Spektroskopie sind nach der zuvor beschriebenen Methode umgerechnet worden. Beim Vergleich kann festgestellt werden, dass der ermittelte Lösungswiderstand aus der Stimulation unabhängig von der Frequenz ist und mit einer maximalen Abweichung von 8,25 % mit der Kenngröße aus der Impedanz-Spektroskopie übereinstimmt. Die Kapazität $C_{dl,eff}$ sinkt mit steigender Frequenz, welches sich durch die Trägheit der Dipole auf die schnelle Polarisations-

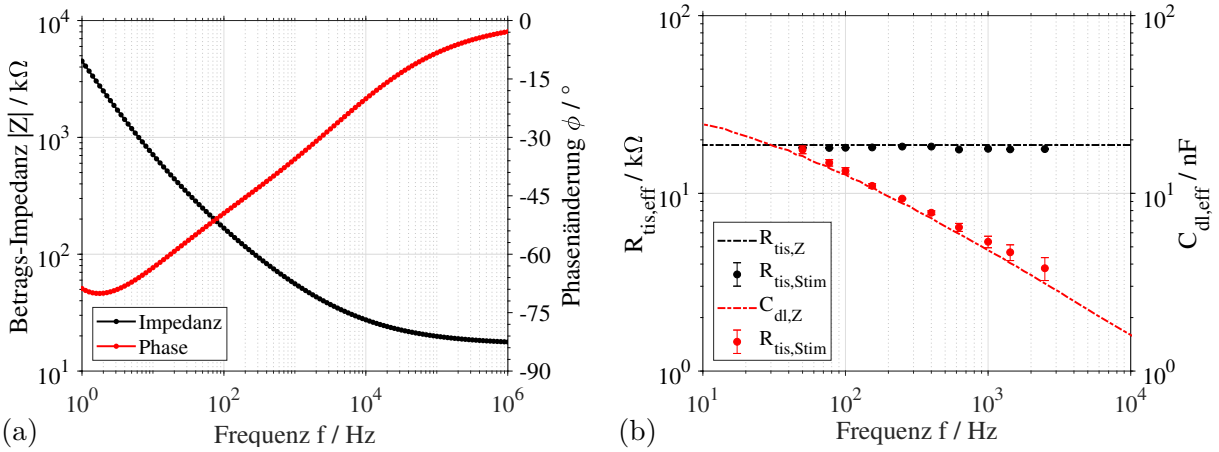


Abb. 4.32: (a) Messergebnis der Impedanz-Spektroskopie für den Stimulationspfad - (b) Ergebnis des Vergleichs zwischen den extrahierten Effektiv-Kenngrößen des Lösungswiderstands R_{tis} und der Doppelschicht-Kapazität C_{dl} aus den Stimulations-Messungen und der Impedanz-Spektroskopie

orientierung erklären lässt. Bei sehr niedrigen Frequenzen liegt dieser mit dem Wert der starren Helmholtz-Doppelschicht bzw. dem ermittelten Wert aus der Impedanz-Spektroskopie überein. Diese Ergebnisse sind nicht von der Stimulationsmethode abhängig, sondern werden durch die Material-Eigenschaften der Elektrode verursacht [116]. Für die Selektion der Stimulationsparameter bzw. die Sicherheit der Stimulation haben diese einen Einfluss, wobei ein Absenken der effektiven Doppelschicht-Kapazität mit steigender Frequenz eine gleichzeitige Reduzierung der injizierbaren Ladungsmenge bis zum Auslösen der Elektrolyse bewirkt. Dies kann zu einer Schädigung oder im schlimmsten Fall einer Zerstörung des Gewebes und der Elektrode führen, welches für den Langzeit-Betrieb vermieden werden muss. Beispielsweise liegt bei einer Phasendauer von 500 µs eine effektive Doppelschicht-Kapazität von 3,23 nF vor, sodass die Injektion von 3,23 nC durch das Überschreiten des Wasserfensters zu einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Auslösen einer Elektrolyse führen kann. Diese Informationen lassen sich aufgrund der kürzeren Messdauer unmittelbar aus der Impedanz-Spektroskopie ableiten.

Zusammengefasst wurde anhand der Nass-Messungen gezeigt, dass das ladungsgesteuerte Stimulation mit dem SC-Integrators seine Ladungen unabhängig von den Polarisationseigenschaften der Mikroelektroden in einem schwachen Elektrolyt überträgt, bei der das zeitvariante Verhalten der spannungsabhängigen Doppelschicht-Kapazitäten keinen Einfluss auf den Ladungstransfer besitzt. Mit der Extrahierung der elektrischen Kenngrößen zur Charakterisierung des elektrischen Stimulationspfads besitzt die Stimulations-Sicherheit bezüglich der maximal injizierbaren Ladungsmenge eine Abhängigkeit von der Phasendauer, sodass eine Abschätzung über die Impedanz-Spektroskopie erfolgen kann. Zukünftig sind die langfristigen Impedanz-Änderungen bei implantierten MEA-Strukturen zu untersuchen, wobei die Elektrode-Gewebe-Interaktion Einflüsse auf das Impedanz-Verhalten und somit auf das Stimulationsverhalten besitzt.

4.5 Implementierung einer Ladungsbalancierung

Anhand der Ergebnisse der Nass-Messungen ist festgestellt worden, dass das Sicherstellen der Ladungsneutralität durch die Überwachung der Elektrodenspannung eine größere Wirkung als das Einstellen von ladungsbalancierten Stimulationssignalformen besitzt, die die Selbstentladung der Metall-Elektrolyt-Übergänge mitberücksichtigt. Um über eine lange Anwendungsdauer eine ladungsneutrale Stimulation zu erreichen und eine potenzielle Gewebe-Schädigung durch die Elektrolyse zu vermeiden, ist die Implementierung eines Algorithmus zur Ladungsbalancierung notwendig. Hierzu wird im Folgenden ein Übersicht zum Stand der Technik vorgestellt und anschließend ein Algorithmus zur Ladungsbalancierung (ChBLC) für das ladungsgesteuerte Stimulationsverfahren diskutiert.

4.5.1 Übersicht der bisherigen Verfahren

Das Ziel dieses Moduls ist, dass nach jedem abgeschlossenen Stimulationszyklus die Metall-Elektrolyt-Übergänge eines Elektroden-Arrays bzw. der lokalen Stimulationspfade vollständig entladen sind und keine Restladungen vorliegen ($\Delta Q \rightarrow 0$). Anhand einer Ladungsbilanz an der Doppelschicht-Kapazität kann nach Gleichung (4.29) die resultierende Restladung ΔQ nach Stimulationsende ermittelt werden.

$$\Delta Q = \underbrace{\int_0^{T_{cat}} I_{cat}(t)\ \mathrm{d}t}_{\text{katho. Phase}} + \underbrace{\int_{T_{cat}}^{T_{cat}+T_{ipd}+T_{ano}} I_{ano}(t)\ \mathrm{d}t}_{\text{anod. Phase}} + \underbrace{\int_0^{T_{stim}} \frac{U_{dl}(t)}{R_{far}}\ \mathrm{d}t}_{\text{Entladung}} \tag{4.29}$$

Aktuell erfolgt die elektrische Stimulation mit der Auswahl einer ladungsbalancierten Stimulationsform, wobei die Stimulationsparameter so gewählt sind, dass die Ladungsinjektion in der kathodischen und anodischen Phase vom Betrag gleich groß ist. Dabei wird der Einfluss der Selbstentladung nicht berücksichtigt. Aktiv findet eine Ladungsinjektion nur zur kathodischen und anodischen Phase statt, sodass in der Stimulationsperiode T_{stim} eine Entladung der Kapazität in Abhängigkeit der Doppelschichtspannung U_{dl} über dem Faraday-Widerstand R_{far} erfolgt. Diese Entladung hat ein exponentiell-abklingendes Verhalten mit einer Zeitkonstante von $R_{far}\ C_{dl}$. In Abhängigkeit der Stimulationsfrequenz akkumulieren sich die Restladungen, sodass die Wahrscheinlichkeit einer Elektrolyse mit steigender Frequenz ansteigt. Aus den Nass-Messungen wurde die Erkenntnis gewonnen, dass die Überwachung der Differenz-Spannung ΔU_{EL} einen höheren Informationsgehalt über die Auf- und Entladungsprozesse innerhalb des Stimulationspfads besitzt als die reine Betrachtung der injizierten Ladungsmenge über die Integration der applizierten Phasenströme. Zusätzliche Entladungs-Effekte können durch die Elektronik auftreten, bei denen Leckströme oder die Abweichungen der Bauelement-Kenngrößen durch die CMOS-Fertigung innerhalb der Stimulations-Frontend-Beschaltung eine Entladung bewirken. Diese Effekte können durch das Implementieren einer Ladungsbalancierung kompensiert werden.

Es gibt unterschiedliche Methoden zur Ladungsbalancierung vorgestellt, um die Restladung zu minimieren. In Tabelle 4.7 sind einige dieser Methoden mit Verweis auf die zugehörige Veröffentlichung aufgelistet, bei denen die stromgesteuerten Stimulation angewendet wird. Bei der

Tab. 4.7: Übersicht über die bereits veröffentlichten Verfahren zur Ladungsbalancierung

Methode	**Quelle**	**Art**	**Eigenschaften**
Kurzschluss	[117]	Passiv	Entladung des Stimulationspfads
Blockkapazität	[118]	Passiv	Serienkapazität in Reihe zur Elektrode, um Offset-Ströme zu vermeiden
Ladungsmessung	[42, 116]	Aktiv	Integration des Stromes und Parameter-Anpassung bis $\Delta Q = 0$
Pulse Insertion	[107]	Aktiv	Injektion von anschließenden Strompulsen
Offset-Regulierung	[107]	Aktiv	DC-Ausgleichsstrom während Stimulation
PI-Regelung	[119]	Aktiv	Regulierung durch Phasenstrom
Parameter-Regulierung	[120, 121]	Aktiv	Digitale Regelung der anodischen Stimulations-Parameter
Phasendauer-Modulation	[95]	Aktiv	Hochfrequente Spannungs-Auslese von U_{EL} mit Sicherheitsfenster

Ausführung wird zwischen der passiven und aktiven Methoden unterschieden. Die passiven Methoden nutzen zusätzliche Baugruppen/Bauelemente, um ohne Überwachung eine Entladung der kapazitiven Eigenschaften des Stimulationspfads zu bewirken. Hierbei wird ein Schalter zum Kurzschließen des Stimulationspfads verwendet [117], deren Entladungsdauer von den elektrischen Eigenschaften der Metall-Elektrolyt-Übergänge abhängig ist und diese wesentlich größer als die Stimulationsdauer ist. Eine weitere Methode ist die Integration einer Blockkapazität in Reihe zur Elektrode notwendig, um den Gleichanteil des Elektrodenstroms herauszufiltern [118]. Dieser Ansatz ist für ein Implantat mit hochdichem Elektroden-Array nicht praktikabel, da externe Kondensatoren im µF-Bereich bzw. im pF-Bereich für die hochfrequente Strom-Injektion erforderlich sind. Bei den aktiven Methoden der Ladungsbalancierung findet eine Überwachung der Ladungsinjektion durch die Stromintegration oder die Spannungsbetrachtung statt, die dem Stimulator rückgekoppelt werden. Im Vergleich zu den passiven Verfahren liegt eine erhöhte Schaltungskomplexität vor. Hierzu gibt es Methoden, die in Abhängigkeit der Elektroden-Spannung die Ladungsneutralität über zusätzliche Strompulse nach Stimulationsende wiederherstellen [107]. Alternativ führt das Anlegen eines Offset-Stromes während der Stimulation [107] oder das Anpassen der Phasenströme zur Kompensation der Restladung [119]. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Ansatz mit der Anpassung der anodischen Phasendauer verfolgt [120], die eine höhere Auflösung beim zeitlichen Abstand zur Signalform-Generierung als die Applikation des Elektrodenstroms besitzt. Bei der hochfrequenten und gepulsten Anregung wird die Phasendauer-Modulation [95] angewendet, die im Folgenden für die ladungsgesteuerte Stimulation weiterverfolgt wird.

Die Restladung spielt bei bidirektionalen Systemen, also Systeme zur simultanen Ableitung der Gewebe-Aktivitäten und zur elektrischen Stimulation an einer gemeinsamen Elektrode, eine Rolle, da die verursachte Elektrodenspannung durch die Restladungen zu Sättigungseffekten innerhalb der Ableitungs-Verstärkerkette führt. Bei der extrazellulären Ableitung müssen diese eine hohe Verstärkung aufweisen [34], sodass eine Totzeit zwischen der Stimulation und der aktiven Ableitung vorliegt. Hierbei können keine neuronalen Aktivitäten gemessen werden, die in der Anwendung so gering wie möglich sein sollte [122].

4.5.2 Implementierung für die ladungsgesteuerte Stimulation

Im Folgenden wird die Implementierung zur Ladungsbalancierung unter Verwendung der ladungsgesteuerten Stimulation vorgestellt, die an einer Arbeitselektrode stattfindet und somit tauglich für die Integration in ein Netzhaut-Implantat mit hoher Elektroden-Dichte ist. Der Vorteil dieser Methode ist, dass die Elektrodenspannung für jede Elektrode individuell und innerhalb des Arrays simultan geregelt wird. Das zugehörige Konzeptschema des Stimulationskanals ist in Abbildung 4.33(a) dargestellt, die einen Fenster-Komparator zur Spannungsüberwachung an ΔU_{EL} und die digitale Rückkopplung beinhalten. Die elektrischen Eigenschaften des Stimulationspfad wird mit dem einfachen Randles-Modell berücksichtigt. Die Versorgungsspannung

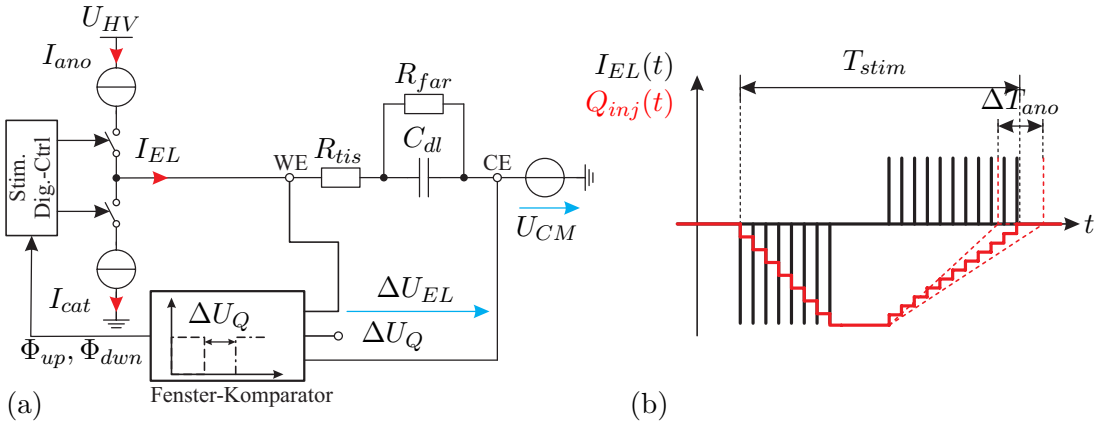


Abb. 4.33: (a) Konzeptschema des ladungsgesteuerten Stimulationsaufbaus inkl. des elektrischen Ersatzschaltbilds des Stimulationspfads und der Rückkopplung zur Durchführung der Ladungsbalancierung - (b) Darstellung der Funktionsweise der Ladungsbalancierung an einer biphasischen Stimulation

findet unipolar über die Stimulationsversorgung U_{HV} statt, sodass eine Mittenspannung U_{CM} zum Einstellen des Arbeitspunktes notwendig ist. Der Fensterkomparator betrachtet die Spannungsdifferenz zwischen der Arbeits- und Gegenelektrode und vergleicht diese mit der Fensterspannung ΔU_Q im quasi-stationären Zustand jeder Ladungsübertragung. Befindet sich die Spannung U_{WE} innerhalb des definierten Sicherheitsfensters von $U_{CE} \pm \Delta U_Q$, ergeben die Steuersignale Φ_{up}, Φ_{dwn} eine logische Null. Ist das Interface positiv aufgeladen, ergibt das Signal Φ_{up} eine logische Eins bzw. bei einer negativen Aufladung des Interfaces ergibt Φ_{dwn} eine logische Eins. Die prinzipielle Funktionsweise der Ladungsbalancierung ist in Abbildung 4.33(b) dargestellt. In diesem Beispiel startet die Stimulation mit einer kathodischen Phase, wobei die kathodische Phasendauer bekannt ist. Während der anodischen Phase bzw. der Phase zur Ladungs-Neutralisierung wird die Ladungsbalancierung aktiv geschaltet. In dieser Phase wird die initial eingestellte Phasendauer der anodischen Stimulation vernachlässigt. Hierzu wird nach jeder abgeschlossenen Ladungsübertragung bzw. vor jeder erneuten Ladungsübertragung die Spannung U_{WE} geprüft. Solange die Signale Φ_{up}, Φ_{dwn} als NOR-Verknüpfung keine logische Null ergeben, wird die Stimulation fortgeführt, sodass sich bei der Ladungsneutralität eine anodische Phasendauer von $T_{ano} \pm \Delta T_{ano}$ ergibt.

Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine digitale Regelung der zweiten Phasendauer einer biphasischen Stimulation. Die Vorteile des Verfahrens sind, dass die gefertigten Elektroden der MEA-Struktur individuell balanciert werden können, sodass die Einflüsse durch die Prozessschwankungen bei der Elektroden-Herstellung bzw. der ASIC-Fertigung reduziert werden. Der verwendete Fenster-Komparator besteht aus zwei CMOS-Komparatoren, deren Beschal-

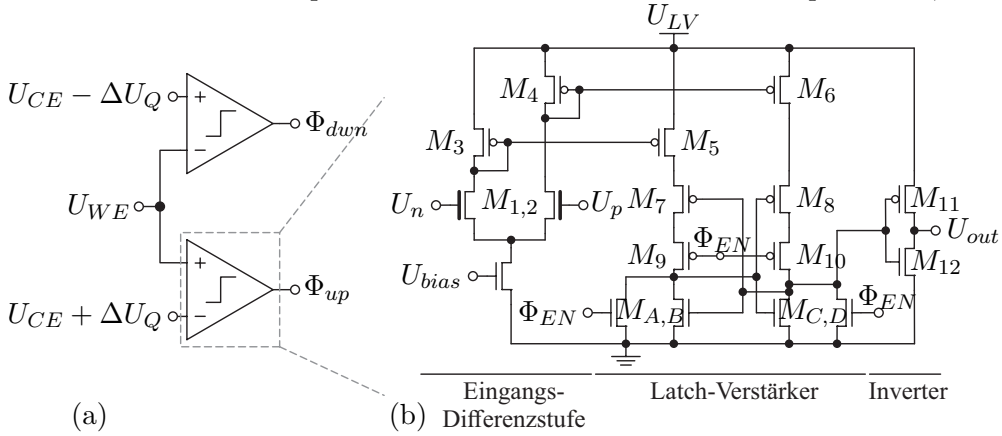


Abb. 4.34: (a) Schaltplan des Fensterkomparators zur Ladungsbalancierung - (b) Transistor-Diagramm eines Komparators mit niedrigen Kickback-Eigenschaften

tung in Abbildung 4.34(a) dargestellt ist. In (b) ist das zugehörige Transistor-Diagramm eines CMOS-Komparators dargestellt, der aus den drei Stufen der Eingangs-Differenzstufe, dem Latch-Verstärker und dem Ausgangs-Inverter besteht. In Abhängigkeit der Eingangssignale U_n, U_p werden die Zweigströme durch die Transistoren $M_{3,4}$ differentiell moduliert, die durch die Stromspiegel als Eingangsgröße beim Latch-Verstärker dienen. Die Eingangsstufe dient zur Reduzierung des Kickback-Effekts, bei der das Einschalten des Komparators Schaltartefakte auf den Eingangssignalen bewirkt [106]. Im aktiven Zustand des Steuersignals Φ_{EN} (low active) wird eine differentielle Integration der Zweigströme bis zum Erreichen der Transistor-Schwellenspannung von $M_{B,C}$ ausgeführt und im inaktiven Zustand werden die parasitären Kapazitäten durch die Transistoren $M_{A,D}$ kurzgeschlossen. Der Inverter dient als Ausgangstreiber. Um Chip-Fläche einzusparen, erfolgt die Spannungsversorgung über die Niedervolt-Versorgung mit U_{LV}, sodass alle Transistoren bis auf $M_{1,2}$ aus Niedervolt-Transistoren bestehen. Bei den Transistoren $M_{1,2}$ handelt es sich um Hochspannungs-Transistoren, die den Spannungsbereich der Stimulation aushalten müssen.

Die Funktionsweise der digitalen Ablaufsteuerung zur Durchführung einer biphasischen Stimulation inkl. der Ladungsbalancierung ist im Timing-Diagramm der Abbildung 4.35 dargestellt. Die steigende Flanke des Signals STIM_FLAG signalisiert dem Zustandsautomat den Start der Stimulation, sodass der integrierte Signalform-Generator in Abhängigkeit der programmierten Kenngrößen der taktnormierten kathodischen und anodischen Phasendauer mit EN_STIM die aktiven Stimulationsphasen definiert. Für den Fall, dass ein Ringoszillator den Modulatortakt generiert, wird der Modulatortakt CLK_MOD vom Digitalteil erstellt. Diese Signale steuern den nicht-überlappenden Zweiphasentakt-Generator im Front-End an, der die Phasentakte $\Phi_{1,2}$ mit einer Nichtüberlappungsdauer von 100 ns generiert. Bei der aktiv-geschalteten Ladungsbalancierung wird das Signal EN_ChBLC aktiviert, sodass gleichzeitig der erforderliche Überprü-

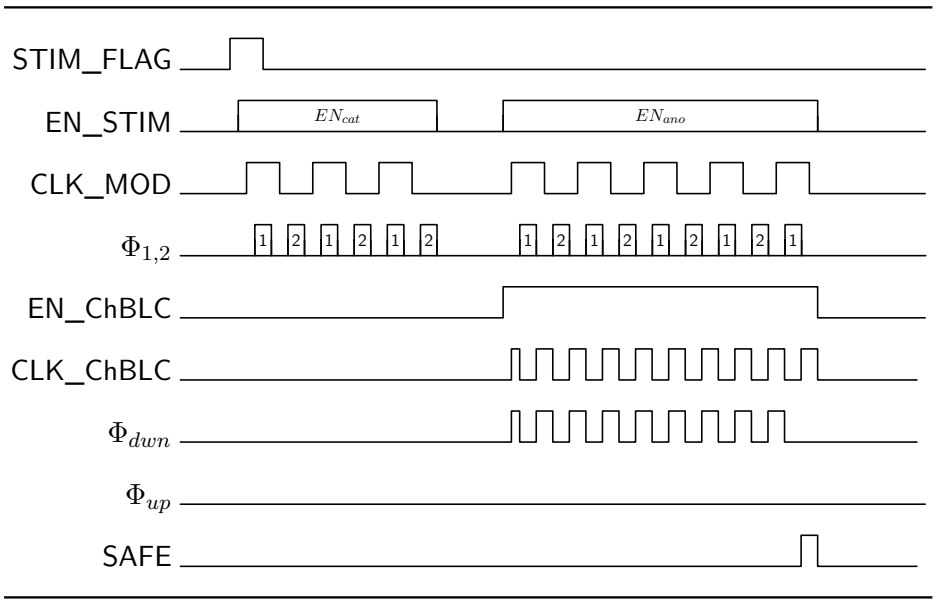


Abb. 4.35: Timing-Diagramm zur Durchführung der ladungsgesteuerten Stimulation mit kathodisch-beginnender Signalform inkl. Ladungsbalancierung

fungstakt CLK_ChBLC aus dem Zweiphasentakt-Generator bereitgestellt wird. Dieser Takt ist nur während der Nichtüberlappungsdauer aktiv und steuert den Fensterkomparator an. Im Umschaltmoment sind die Ausgangssignale $\Phi_{dwn,up}$ gleich null, sodass nach einer kurzen Verzögerung nur ein Komparator-Ausgang eine logische Eins annehmen wird. Diese Änderung wird von der Ablaufsteuerung abgefangen und in Abhängigkeit von der Stimulationspolarität ausgewertet. Das Ergebnis wird mit Speicher-Flipflops gehalten, um das zum Systemtakt asynchrone Auslösen zum nächsten System-Takt auswerten zu können. Die anodische Stimulation wird solange ausgeführt, bis die Spannung der Arbeitselektrode U_{WE} das definierte Spannungsfenster erreicht hat. Dieses Ereignis wird mit dem Signal SAFE deklariert, bei dem die NOR-Verknüpfung der Signale Φ_{dwn}, Φ_{up} eine logische NULL ergibt. Bei einer anodisch-beginnenden Stimulation liegt bei den Signalen $\Phi_{dwn,up}$ ein umgekehrtes Verhalten bis zum Erreichen des Sicherheitsfensters vor. Diese Wirkungsweise kann für die stromgesteuerte Stimulation verwendet werden, bei der die anodische Phasendauer in Abhängigkeit der Elektrodenspannung, die unmittelbar nach der Stimulation gemessen wird, und der Stimulationsanzahl reguliert wird. Eine detaillierte Beschreibung der Funktionsweise und der Validierung mit Modellergebnissen kann dem Anhang entnommen werden.

4.5.3 Validierung der Ladungsbalancierung

Nach der Funktionsbeschreibung der ladungsgesteuerten Stimulation mit aktiver Ladungsbalancierung folgt nun die Validierung des Algorithmus. Abbildung 4.36 zeigt die transienten Simulationsergebnisse in CADENCE für den inaktiven (a) und aktiven (b) Zustand der Ladungsbalancierung. In beiden Fällen finden zyklische und biphasische Stimulationen mit rechteck-förmiger Signalform statt, bei der jeweils eine Ladungsinjektion Q_{inj} von 1,36 nC über eine Phasendauer von 200 µs und der effektiven Modulatorfrequenz von 400 kHz bzw. 80 Takte pro Phase appliziert wird. Als Modulator wird der Ansatz mit den emulierten Strompulsen verwendet, der pro

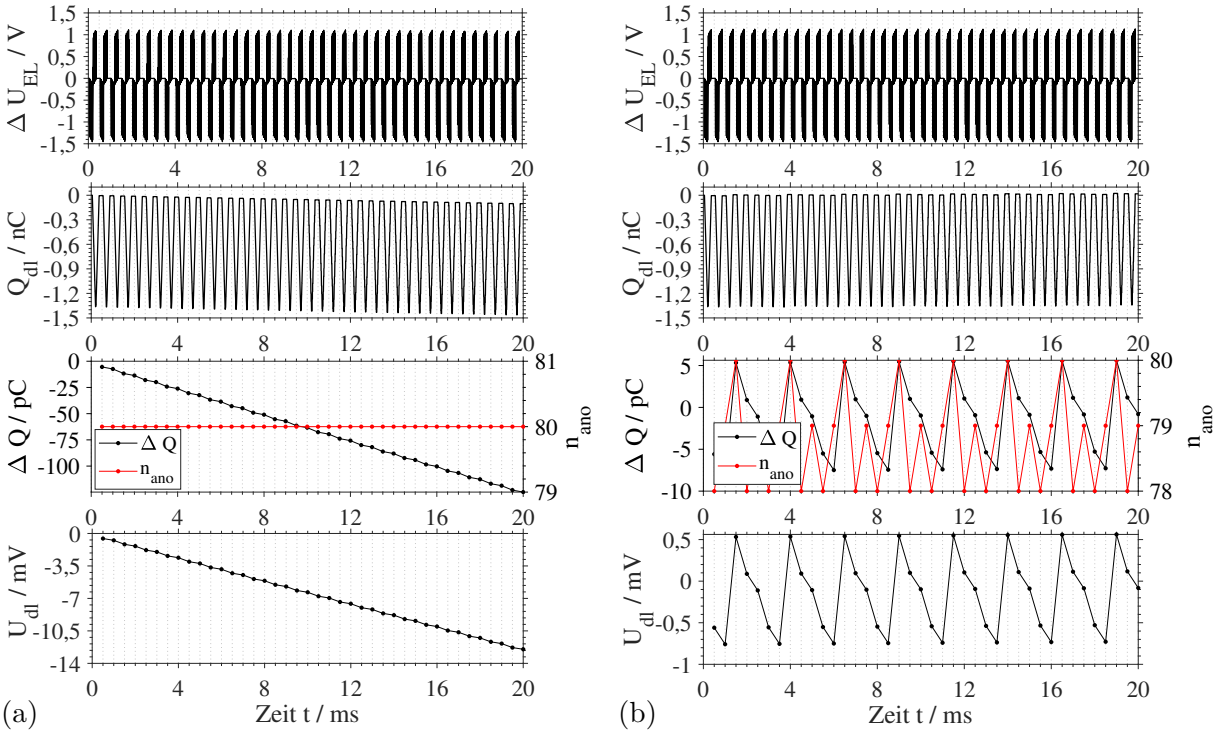


Abb. 4.36: Ergebnis der Spectre-Simulation in CADENCE zur Validierung der Ladungsbalancierung: Ausführung der zyklisch biphasischen Stimulation mit der Extraktion der Restladungsmenge, der Anzahl der anodischen Takte und der Doppelschichtspannung nach jeder Stimulation für den (a) inaktiven und (b) aktiven Zustand der Ladungsbalancierung

Takt eine Ladungsmenge von 22,81 pC überträgt. Dabei werden mit einer Wiederholfrequenz von 2 kHz innerhalb von einer Simulationsdauer von 20 ms 40 Stimulationszyklen ausgeführt. Die Auswahl der in Relation zur Phasendauer hohen Wiederholfrequenz ist damit begründet, dass die Akkumulation der Restladungen einen Gradienten bei der Ladungsinjektion bewirkt und in der Anwendung zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zum Auslösen der Elektrolyse führt. Aus der Simulation sind die Größen der Differenz-Elektrodenspannung ΔU_{EL} und der applizierten Ladungsmenge auf der Doppelschicht-Kapazität Q_{dl} ermittelt worden. Daraus sind die Restladung ΔQ, die umgesetzte Takte in der anodischen Phase n_{ano} und die resultierende Spannung U_{dl} nach jeder Stimulation extrahiert worden. Im Simulations-Aufbau werden mittels einem VerilogA-Skript die nichtlinearen Eigenschaften des Metall-Elektrolyt-Übergangs durch das Stern-Modell emuliert, wobei die Doppelschicht-Kapazität einen maximalen Wert von 12 nF erreicht und die Selbstentladung über den Faraday-Widerstand mit 1 MΩ erfolgt. Das Sicherheitsfenster ΔU_Q beträgt 0,25 mV, sodass sich die Restladungen bei aktivierter Ladungsbalancierung im Bereich von ±6 pC bewegen.

Abbildung 4.36(a) stellt die Simulationsergebnisse im inaktiven Zustand der Ladungsbalancierung dar, bei dem die Ladungsneutralisierung innerhalb der anodischen Phase mit einer konstanten Taktanzahl von 80 erfolgt. Bei der Betrachtung der extrahierten Kenngrößen ist erkennbar, dass die Restladung ΔQ auf der Doppelschicht-Kapazität mit steigender Stimulations-Iteration einen negativen Gradienten aufweist. Dieser Effekt führt langfristig zur Ausführung einer Elek-

trolyse, die zu Schädigungen des Gewebes und der Elektrode führt. Die Simulation mit der aktivierten Ladungsbalancierung zeigt beim Verlauf der applizierten Ladungsmenge auf der Doppelschicht Q_{dl} eine Stabilisierung bzw. die Regulierung der Restladung ΔQ über die Anpassung der anodischen Takte, sodass sich die Restladungen im Bereich von 5 pC und −10 pC und die anodischen Takte zwischen 79 ± 1 befinden. Insgesamt liegt bei der Phasendauer von 200 µs eine Taktdifferenz von 1 zwischen der kathodischen und anodischen Phase vor.

Diese Simulationsergebnisse konnten bei der elektrischen Vermessung mit elektrischen Dummy-Strukturen bestätigt werden. Hierzu wurde die ladungsgesteuerte Stimulation mit denselben Parametern mit mindestens 5.000 Stimulations-Wiederholungen durchgeführt. Das Sicherheitsfenster ΔU_Q war während der Messungen auf 1 mV eingestellt. Die Spannung der Arbeitselektrode U_{WE} wurde mit dem Digital-Oszilloskop MDO3034 von Tektronix aufgezeichnet. Aus jeder Wiederholung wurden die vorliegende Spannung nach Stimulationsende und die Takte während der anodischen Phase dokumentiert. Mit einer anschließenden Auswertung wurde die resultierende Restladungsmenge ΔQ über die gemessene Spannung und die vorhandene Kapazität von 12 nF ermittelt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.37 dargestellt, die sich mit

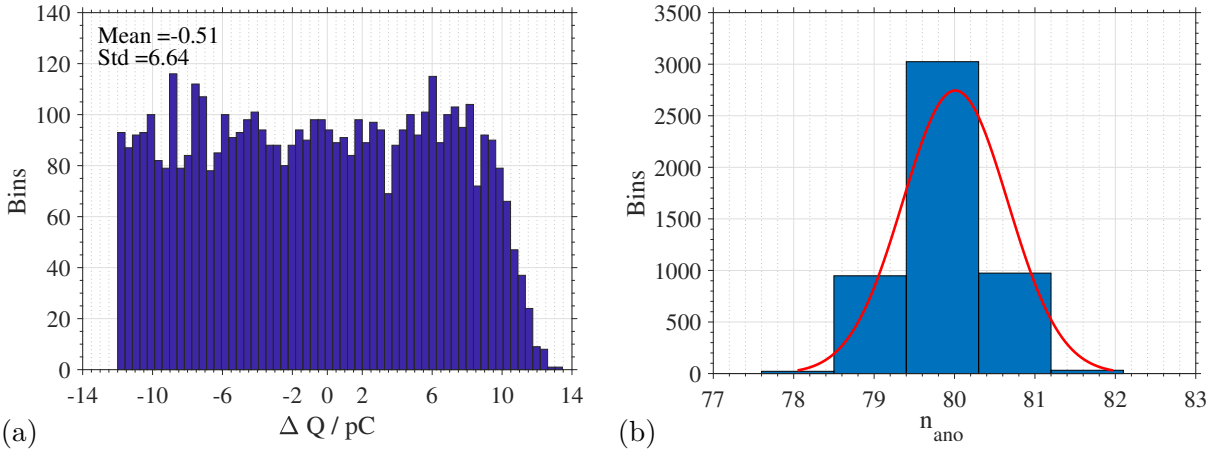


Abb. 4.37: Messergebnisse zur Validierung der Ladungsbalancierung: Histogramme zur Darstellung (a) der Restladung ΔQ - (b) der Anzahl der anodischen Takte n_{ano}

den Simulations-Ergebnissen decken. Der Mittelwert der Restladung über alle Stimulations-Iterationen liegt bei −0,51 pC ±6,64 pC. Die Bandbreite der vorhandenen Restladung bewegt sich gleichverteilt zwischen ±12,5 pC, welche vom eingestellten Sicherheitsfenster abhängig ist. Die Anzahl der anodischen Takte n_{ano} befinden sich im Mittelwert bei 80 und besitzt aufgrund der Regelung eine Abweichung von ±1. Eine Optimierung für zukünftige Iterationen ist, dass der Fenster-Komparator nur aus einem CMOS-Komparator mit Zero-Offset-Eigenschaften ersetzt wird. Dazu erfolgt der Vergleich gegen die Mittenspannung der Stimulation und einem einstellbaren Offset, sodass die Breite der Verteilung von der Offset-Spannung des Komparators abhängig ist und nicht mehr vom eingestellten Fenster.

4.6 Einordnung der Ergebnisse

Zum Abschluss des Kapitels zum Entwurf des ladungsgesteuerten Stimulators werden die gewonnenen Erkenntnisse anhand des Stands der Technik zusammengefasst. Die Eigenschaften der Stimulatoren sind in der Tabelle 4.8 aufgelistet. Es sind bereits zwei Verfahren für den Einsatz im Bereich der Tiefenhirnstimulation veröffentlicht worden, die für die Retina-Applikation ungeeignet sind. Die Arbeit von [93] verwendet externe Kondensatoren zur Modulation, die aufgrund des hohen Kapazitätswerts eine zu geringe Ladungsinjektion erzielen und sich nicht in einen ASIC integrieren lassen. Der Vorteil dieser Implementierung ist, dass sie über einen induktiven Link aufgeladen wird und dadurch eine hohe Leistungseffizienz von maximal 80,4 % erreicht. Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Implementierung und der Arbeitsgruppe aus [95] nutzen den hochfrequenten Stimulationsansatz, bei der die Modulatorkapazität linear zur steigenden Modulatorfrequenz verkleinert werden kann. Dabei handelt es sich um eine monolithisch integrierte Lösung. Im Gegensatz zu [95] wurde hier der Aspekt der Ladungskontrolle

Tab. 4.8: Vergleich der implementierten Verfahren zur ladungsgesteuerten Stimulation mit dem Stand der Technik (*software-seitige Lösung)

Kenngrößen	**SCS** [93, 94]	**HFCS** [95]	**MPC1**	**MPC2**
Strukturbreite L	350 nm	180 nm	350 nm	350 nm
Versorgung	Induktiv	Batterie	Batterie	Batterie
Versorgungsspannung	±2 V	5 V	5 V	4-7 V
Leistungsfaktor	40,9-80,4 %	49,8 %	≤16,67 %	77,02 %
Kapazität	1 µF	50 pF	10,8 pF	$5,94 \cdot 1,6$ pF
	extern	intern	intern	intern
Flächenverbrauch	0,37 mm^2	0,035 mm^2	0,072 mm^2	0,0406/0,023 mm^2
max. Modulatorfrequenz	244 Hz	4 MHz	500 kHz	$2 \cdot 666{,}67$ kHz
max(Q_{inj})@$T_{ph} = 0{,}5$ ms	22 nC	109 nC	4,46 nC	15,21 nC
Ladungskontrolle	nein	nein	Rückkopplung	Strompulse
Ladungsbalancierung	nein	ja	ja*	ja

untersucht, um den Einfluss der elektrochemischen Doppelschicht-Kapazität auf die Ladungsübertragung zu minimieren. Dabei ist die Ladungsübertragung unabhängig vom Verhältnis der Doppelschicht- zur Modulatorkapazität C_{dl}/C_{mod}. Dies bewirkt eine Erhöhung der maximalen Ladungsinjektion. Zum Beispiel sollte die Implementierung aus [95] nach Gleichung (4.5) eine maximale Ladungsinjektion von 250 nC ermöglichen. Aus den Nass-Messungen wurde eine maximal injizierbare Ladungsmenge von 109 nC ermittelt, sodass der Koeffizient der Ladungskontrolle bei 43,6 % liegt. Dieser Koeffizient verschlechtert sich bei der Verwendung von MEA-Strukturen in der retinalen Anwendung, deren kleinere Elektrodenfläche eine kleinere elektrochemische Doppelschicht-Kapazität bewirkt.

Die erste Implementierung der verbesserten ChCS-Methode im MPC1 besteht aus einem SC-Integrator, dessen Rückkopplung die kapazitiven Eigenschaften des Stimulationspfads beinhaltet und die Ladungsübertragung unabhängig von der elektrochemischen Doppelschicht ist. Aufgrund der hohen Schaltungskomplexität, der geringen Energieeffizienz und einer Limitierung der Modulator-Frequenz durch den Lösungswiderstand wurde eine Revision durchgeführt, bei der

der hochohmige Stromausgang den Ladungstransfer mit den definierten Ladungspaketen ermöglicht. Mit der intrinsischen Stromverstärkung kann eine Vergrößerung der injizierbaren Ladungsmenge und eine gleichzeitige Verkleinerung der Fläche erzielt werden. Bei der Verifizierung des Verfahrens mit elektrischen Dummy-Strukturen und elektrochemischen Nass-Messungen konnte jeweils eine Ladungskontrolle von 100 % gezeigt werden. Zusätzlich ist eine Methode zur Ladungsbalancierung entwickelt worden, die nach jedem Ladungstransfer eine Überprüfung auf Ladungsneutralität durchführt und in der zweiten Phase der biphasischen Stimulation stattfindet. Diese Überprüfung findet in Abhängigkeit von der Elektrodenspannung statt, die die Selbstentladung des Stimulationspfades mitberücksichtigt.

Abbildung 4.38 zeigt in Abhängigkeit der Phasendauer die maximal erreichbare Ladungsinjektion der entworfenen Modulatoren. Als Vergleich dient die notwendige Schwellen-Ladungsmenge zum Auslösen einer Erregungsleitung, die aus dem vorgestellten Modell der Erregungsleitung herangezogen wurde. Das Feld zwischen den jeweiligen Maximal-Kennlinien und der Schwellen-Ladungsmenge dient als Arbeitsbereich der Modulatoren, wo in Abhängigkeit der Modulator-Kenngrößen die Erregungsleitung gesteuert werden kann. Zukünftig sollen weitere Modifizie-

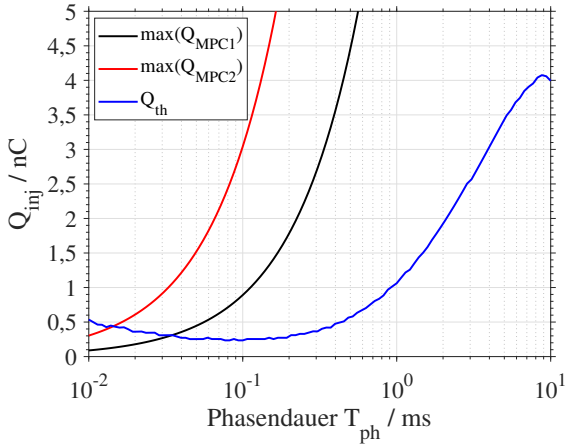


Abb. 4.38: Darstellung der injizierten Ladungsmengen der Modulatoren aus MPC1 und MPC2 im Vergleich zur modellierten Schwellen-Ladungsmenge Q_{th}

rungen für eine realitätsnähere Modellierung der epiretinale Stimulation erfolgen, wobei mit elektrophysiologischen Experimenten an rd10-Mäusen die unterschiedlichen Zelltypen charakterisiert werden und der Einfluss der Netzhauterkrankungen berücksichtigt werden. Zusätzlich soll die Funktionsweise der ladungsgesteuerten Stimulation experimentell gezeigt werden. Beim Schaltungsdesign kann die Leistungseffizienz durch das Konzept der adaptiven Spannungsversorgung [123] erhöht werden, bei dem die Versorgungsspannung während der Stimulation um einen Spannungshub ΔU größer als die Elektroden-Differenzspannung ist, sodass die Transistor-Arbeitspunkte der Elektronik gerade im aktiven Bereich bzw. oberhalb der Transistor-Schwellenspannungen sind.

Kapitel 5

Hardware-nahe Verarbeitung der neuronalen Aktivitäten

In diesem Kapitel wird die Ableitung der Gewebe-Aktivitäten der bidirektionalen Kommunikation zwischen dem Gewebe und der Elektronik behandelt. Hierbei liegt der Schwerpunkt bei der Implementierung einer hardware-nahen Biosignalverarbeitung, sodass das Merkmal der Feuerrate der Erregungsleitung innerhalb eines elektroden-hochdichten Mikroelektroden-Arrays gemessen wird. Diese kann genutzt werden, um die elektrische Stimulation zu beurteilen bzw. allgemein den Zustand des Gewebes einzuschätzen. Zur Ausführung der Feuerraten-Messung wird die schaltungstechnische Implementierung eines Spike-Detektions-Algorithmus diskutiert, dessen Erkennungsrate robust gegen die elektrische Stimulation ist bzw. eine hohe Unterdrückung von Stimulations-Artefakten beinhaltet.

5.1 Motivation für eine hardware-nahe Merkmals-Extraktion

Moderne Systeme zur Neurostimulation besitzen eine bidirektionale Schnittstelle zwischen dem Gewebe und der Elektronik, um über eine Elektrode simultan das degenerierte Gewebe anzuregen und die Gewebe-Aktivitäten zu messen. Beim Konzept der adaptiven Stimulation müssen spezifische Merkmale aus den Gewebe-Aktivitäten extrahiert werden. Beispielsweise werden mit dem RNS-System (NeuroPace Inc.) im Bereich der Tiefenhirnstimulation die Merkmale zur Beurteilung der hohen neuronalen Aktivität aus den lokalen Feldpotentialen ermittelt, bei der ein kritisches Überschreiten bestimmter Frequenzbänder aus der periodischen FFT-Analyse die Stimulation triggert. Bei der retinalen Applikation kann die adaptive Stimulation bzw. die Klassifizierung verwendet werden, um in Abhängigkeit der Signalkodierung des Retina-Netzwerkes gezielt Informationen von der visuellen Umgebung im visuellen Kortex wiederzugeben.

Abbildung 5.1 zeigt die Signalkette der Biosignalverarbeitung zur Durchführung einer adaptiven Stimulation in Abhängigkeit der retinalen Gewebe-Aktivitäten. Als Sensor-Element die-

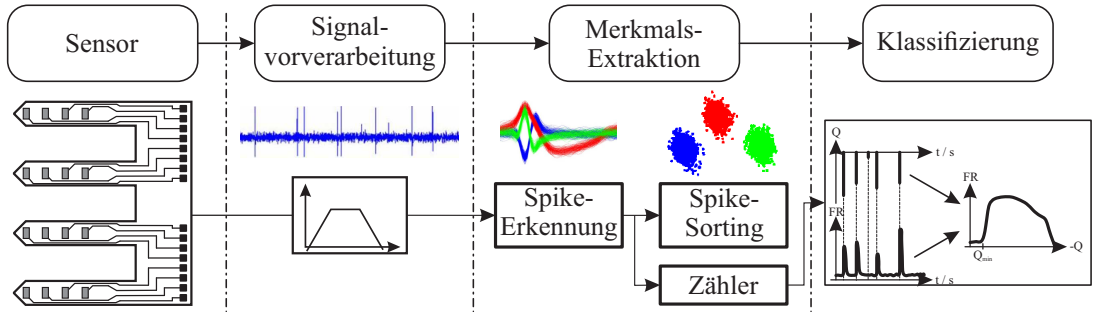


Abb. 5.1: Signalkette zur Ausführung einer hardware-nahen Biosignalverarbeitung der Gewebe-Aktivitäten für die Umsetzung der adaptiven Stimulation

nen Mikroelektroden-Arrays, die die extrazellulären Konzentrationsänderungen der Neuronen-Ionenkanäle durch eine Verschiebung der Elektronenkonzentration auf der Metall-Elektrode detektieren, sodass primär der extrazelluläre Verlauf eines Aktionspotentials erfasst wird. Bei der Signalvorverarbeitung werden die am Sensor detektierten Spannungs-Fluktuationen mit einem analogen Verstärker erfasst, der eine Bandpass-Filtercharakteristik beinhaltet. Aufgrund der erwartbaren Signalpegel im µV-Bereich muss das elektronische Rauschen der Gewebe-Kontaktierung und der Elektronik mitberücksichtigt werden, die eingangsseitig durch das thermische Widerstandsrauschen der Elektrode und des Gewebes auf $10\,\mu V_{rms}$ abgeschätzt wird [34]. Moderne BCI-Systeme, wie das von Neuralink, erfassen die Gewebe-Aktivitäten mittels 3.072 Elektroden [124] und die Elektronik beinhaltet die Module zur Vorverstärkung, zur Signalabtastung mit einem ADU und zur telemetrischen Datenübertragung an einen Rechner, der die Merkmals-Extraktion ausführt. Die Datenrate der Funkübertragung skaliert linear mit der Anzahl der ADU-Kanäle, deren Auflösung ($\geq$10 bit, logarithmisch) [125] und der Abtastrate (>8 kSPS). Speziell für die Retina-Applikation werden Datenraten im oberen Mbit/s-Bereich erreicht, die die maximale Datenrate von Funkstandards überschreitet (z. B. Bluetooth 5.0-Low-Energy Standard mit 2 Mbit/s). Die Daten werden auf dem Rechner gespeichert und die Merkmals-Extraktion findet dort mit hohem rechenintensiven Aufwand offline statt [124, 126].

Hierbei detektiert die Elektrode simultan den Informationsfluss verschiedener Neuronen-Typen, deren Signalformen spezifische Charakteristika aufweisen. Beim Algorithmus des *Spike-Sortings* lassen sich die Neuronen-Cluster durch die zeitliche Betrachtung der Aktionspotentiale identifizieren und zuweisen [127], wie es in Abbildung 5.1 dargestellt ist. Zur Erkennung der Aktionspotentiale wird der Algorithmus der Spike-Detektion verwendet. Zusätzlich kann aus der Spike-Detektion die abstrakte Messgröße der Feuerrate ermittelt werden, die sich aus der Anzahl der detektierten Aktionspotentiale innerhalb eines Messintervalls zusammensetzt. In den Neurowissenschaften dient diese abstrakte Kenngröße zur Bestimmung der Stimulationseffizienz, die sich aus der Anzahl der von der Stimulation evozierten in Relation zur Anzahl der Aktionspotentialen vor der Stimulation ermitteln lässt, und kann in einem hochdichten Elektroden-Array die Erregungsleitung bzw. den lokalen Informationsfluss erfassen.

Im Rahmen dieser Arbeit wird eine hardware-nahe Implementierung der Spike-Detektion vorgestellt, die in Echtzeit eine on-Chip-Beurteilung der Stimulationseffizienz über die Feuerraten-Messung ermöglicht. Systemtheoretisch bewirkt die hardware-nahe Ausführung im Analogteil eine Reduzierung der Schaltungskomplexität durch das Entfernen des ADU mit dem zugehörigen Digitalteil der Ablaufsteuerung und dem Datenspeicher. Gleichzeitig führen diese Maßnahmen zur Reduzierung des Flächenverbrauchs, der Leistungsaufnahme und der Datenrate auf den unteren kbit/s-Bereich. Abbildung 5.2 veranschaulicht das Prinzip der Feuerraten-Messung

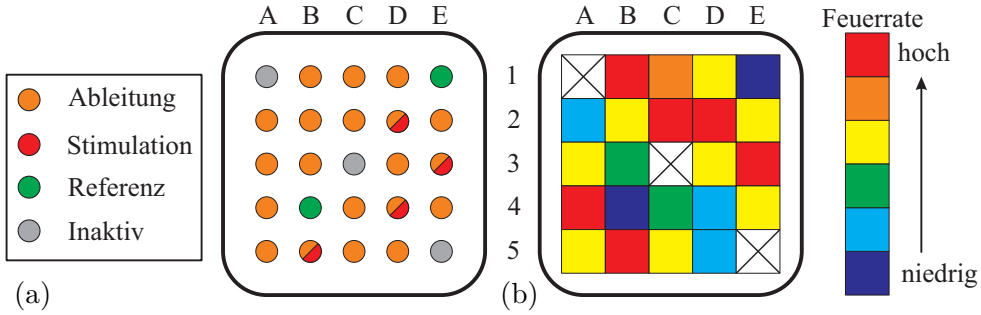


Abb. 5.2: Beispielszenario zur Feuerraten-Messung innerhalb eines hochdichten MEAs

unter Verwendung eines 5x5-MEAs. Der konzeptionelle Neurostimulator mit dem bidirektionalen Interface steuert die Elektroden individuell an und definiert die jeweilige Funktionalität der Elektroden zum Zeitpunkt t_0, wie in (a) dargestellt. Die Elektroden B4 und E1 dienen während der Anwendung als Referenz-Elektrode. Die Stimulation wird zum Zeitpunkt t_0 an den Elektroden B5, D2, D4 und E3 durchgeführt, die unmittelbar nach der Stimulation wie die restlichen aktiven Elektroden die Funktion der Ableitung übernehmen. Die Elektroden A1, C3 und E5 sind deaktiviert. In Abbildung 5.2(b) ist die lokal gemessene Feuerrate mit entsprechender Farbkodierung dargestellt. Hierbei ist erkennbar, dass erfolgreiche Erregungsleitungen durch die elektrische Stimulation an den Elektroden B5, D2 und E3 verursacht wurde. Die Elektrode D4 weist keine Erregungsleitung auf, sodass bei einer langfristigen Betrachtung die Stimulationsparameter oder die Funktionalität der Elektrode angepasst werden können. Im Folgenden werden die schaltungstechnischen Implementierungen zur Signalvorverarbeitung und zur Merkmals-Extraktion vorgestellt, die Maßnahmen zur Unterdrückung von Stimulationsartefakten beinhaltet. Zum Ende werden die erforderlichen Eigenschaften für eine Klassifizierung erläutert.

5.2 Entwurf der Biosignal-Vorverarbeitung

Im Folgenden wird die schaltungstechnische Implementierung bzw. der Entwurf der Biosignal-Vorverarbeitung diskutiert. Aufgrund der vorliegenden Randbedingungen müssen die Aspekte der flächenbezogenen Verlustleistung für die maximal zulässige Temperaturerhöhung des Gewebes und die elektronischen Rauscheigenschaften für ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis möglichst gering sein. Prinzipiell handelt es sich in dieser Stufe um zeitkontinuierliche Spannungsverstärker mit einer Bandpass-Filtercharakteristik, dessen Eingangswiderstand sehr hoch sein muss, um keine Signaldämpfung und somit eine Verminderung des Signal-Rausch-Verhältnises zu bewirken.

5.2.1 Vorverstärker mit resistiver Verstärkungseinstellung

Die Spannungsverstärkung des ersten Designs erfolgt mit dem resistiven Netzwerk in der Rückkopplung des OPV, dessen Schaltplan in Abbildung 5.3(a) und die zugehörige Übertragungsfunktion in Gleichung (5.1) dargestellt ist.

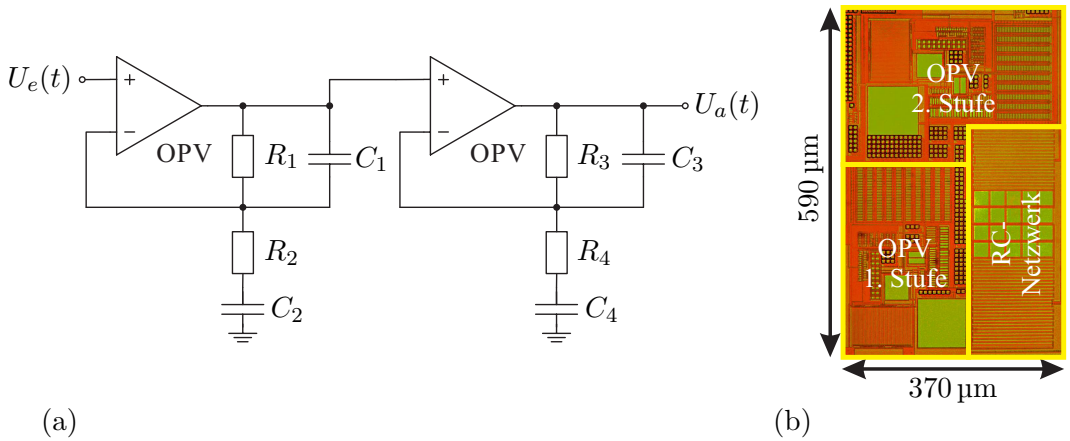


Abb. 5.3: (a) Schaltplan des Biosignal-Vorverstärkers - (b) Vergrößerte Mikroaufnahme des Ableit-Moduls des ASIC-Prototyps MPC1 für die bidirektionale Kommunikation

$$\underline{H}(\omega) = \frac{\underline{U}_a}{\underline{U}_e} = \prod_{i=1}^{2} \left(1 + \frac{R_{2i-1}}{R_{2i}} \cdot \frac{j\omega\ R_{2i} \cdot C_{2i}}{(1 + j\omega\ R_{2i-1} \cdot C_{2i-1}) \cdot (1 + j\omega\ R_{2i}\dot{C}_{2i})}\right) \tag{5.1}$$

Die Signalfilterung erfolgt über eine Bandpass-Charakteristik zweiter Ordnung, um die unerwünschten Signalanteile und die Rauscheinflüsse durch eine steilere Filterflanke zu unterdrücken. Die Spannungsverstärkung wird über das resistive Verhältnis R_1/R_2 bzw. R_3/R_4 eingestellt. Die Tiefpass-Charakteristik wird über die Parallelschaltung von R_1, C_1 bzw. R_3, C_3 ermöglicht und die Hochpass-Funktion über die Reihenschaltung von R_2, C_2 bzw. R_4, C_4.

Die Besonderheit dieses Vorverstärkers ist, dass sich der Eingangswiderstand der Schaltung aufgrund der MOSFET-Differenzstufe im oberen GΩ-Bereich befindet. Außerdem liegt bei sehr kleinen Frequenzen eine Verstärkung von 1 vor, damit ein Bias durch die externe Arbeitselektrode erfolgen kann und geringe DC-Schwankungen keinen Einfluss auf die Auswertung der gemessenen Biosignale haben. Nachteilig an diesem Ansatz ist, dass zum Einstellen einer

Hochpass-Eckfrequenz kleiner als 1 kHz pro Stufe eine Kapazität im µF-Bereich mit einem integrierten Widerstand von 10 kΩ erforderlich ist, um den Einfluss des thermischen Widerstandsrauschen zu verringern. Dafür gilt beim Design des OPV, dass die Treiberfähigkeit der Ausgangsstufe ausreichen muss, die Rückkopplung treiben zu können. Dies wirkt sich negativ auf den Leistungs- und Flächenverbrauch der Baugruppe aus. In Abbildung 5.3(b) ist die Mikroaufnahme der Baugruppe aus dem zugehörigen ASIC-Prototyp dargestellt, der mit einem 350 nm-CMOS-Prozess eine Fläche von 0,218 mm^2 aufweist. Die unipolare Versorgungsspannung des Moduls liegt bei 5 V, sodass eine Mittenspannung von 2,5 V erforderlich ist. Die externen Kapazitäten $C_{2,4}$ sind 22 µF groß, um eine Hochpass-Eckfrequenz von 0,5 Hz zu ermöglichen, sodass bei den Gewebe-Aktivitäten die Aktionspotentiale und die lokalen Oszillationen gemessen werden können. Die Leistungsaufnahme des Moduls liegt bei 3,86 mW bzw. flächenbezogen bei 17,71 mW/mm^2, womit dieser Wert weit oberhalb des Richtwerts von 1 mW/mm^2 für die Begrenzung der Gewebe-Temperaturerhöhung von 1 K liegt. Diese Vorverstärker des MPC1 sind nur für die biologischen Voruntersuchungen konzipiert wurden, bei denen die explantierte Retina von dem Mikroelektroden-Array penetiert wird. Dabei befindet sich die Elektronik nicht direkt am Gewebe, sodass kein Wärmefluss zwischen der Elektronik und dem Gewebe stattfindet. Zusätzlich ist diese Implementierung nicht tauglich für den Einsatz in hochdichten MEAs, da durch die externen Kapazitäten kein monolithisches Design vorliegt.

Zur Charakterisierung des Vorverstärkers dienen die Untersuchungsergebnisse aus der Abbildung 5.4, bei denen eine Charge von zehn Chips mit jeweils zwei integrierten Vorverstärkern vollständig untersucht wurde. In Abbildung 5.4(a) ist das Bode-Diagramm der Filtercharakteristik aus einer Messung im Vergleich zur Simulation dargestellt. Die Frequenzcharakteristik

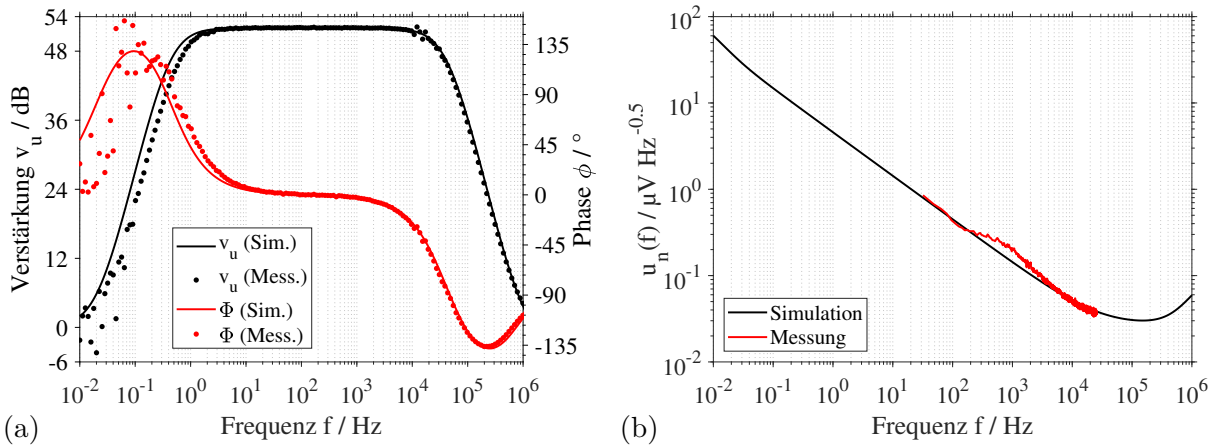


Abb. 5.4: Ergebnisse aus der Charakterisierung des MPC1-Vorverstärkers: (a) Vollständiges Bode-Diagramm - (b) Eingangsbezogene spektrale Rauschspannungsdichte

wurde mit dem Frequenz-Antwort-Analysator PSM1735 von Newton Fourth ermittelt, bei dem die Frequenz von 10 mHz bis 1 MHz mit 20 Messpunkten pro Dekade (logarithmisch) variiert wurde und die Spannungsamplitude 500 µV beträgt. Insgesamt liegt eine Übereinstimmung bei größeren Frequenzen als 2 Hz vor. Unterhalb dieser Frequenz kommt es aufgrund der Bauteil-Toleranz der externen Kapazität zu Abweichungen und die Ungenauigkeiten durch die Auswertung des PSM1735. Aus dem Bode-Diagramm kann die Bandpass-Filtercharakteristik zwei-

ter Ordnung mit einer Mitten-Spannungsverstärkung v_u von 52,08 dB ±0,06 %, einer Tiefpass-Eckfrequenz f_{TP} von 38,79 kHz ±2,2 % und einer Hochpass-Eckfrequenz f_{HP} von 0,68 Hz ±5,6 % extrahiert werden.

In Abbildung 5.4(b) ist die Rauschanalyse zur Bestimmung der effektiven Eingangsrauschspannung des Vorverstärkers durchgeführt worden. Der Messaufbau besteht aus der Testschaltung mit dem Prüfling, dem Low-Noise-Spannungsverstärker SR560 von Stanford Research und dem FFT-Signalanalysator 35670A von Agilent. Das Messprotokoll umfasst eine Spannungsversorgung der Testschaltung und des SR560 per Akku. Diese beiden Komponenten befinden sich in einem abgeschlossenen Metall-Behälter, um zusätzliche Rauschquellen und externe Störquellen zu vermeiden. Der Verstärker-Eingang des DUT ist mit der Mitten-Spannung kurzgeschlossen worden und dessen Ausgangssignal wird um den Faktor 60 dB verstärkt. Per Koaxialleitung erfolgt die Anbindung an den 35670A, der das FFT-Leistungsspektrum mit einer Mittelwert-Bildung von 1.000 Zyklen ermittelt und die Messdaten speichert. Um die Anteile der Testschaltung zu bestimmen, ist eine zusätzliche Messung ohne den Prüfling durchgeführt worden, bei dem der Eingang des SR560 mit der Referenzspannung verbunden wird. In der Simulation besitzt das Flicker-Rauschen ($1/f$) den dominanten Anteil und das Minimum bei einer Frequenz von 120 kHz entspricht das thermische Verhalten bevor die spektrale Rauschspannung aufgrund der Verstärkungsabnahme zunimmt. Innerhalb der effektiven Rauschbandbreite ergibt sich eine effektive Rauschspannung von 16,22 µV, womit sich eine mittlere spektrale Rauschspannungsdichte von 104,17 nV/$\sqrt{\text{Hz}}$ ergibt bzw. der Vorverstärker von seiner thermischen Rauschgenerierung durch einen Widerstand von 654,97 kΩ repräsentiert werden kann. Zum Vergleich generiert eine Platin-Mikroelektrode mit einem Durchmesser von 20 µm eine thermische Rauschspannungsdichte von 129 nV/$\sqrt{\text{Hz}}$ [19], die von der Elektrolyt-Leitfähigkeit bzw. der Ionen-Konzentration und der Elektrodenfläche eine Abhängigkeit aufweist [88]. Bei der Erfassung der Aktionspotentiale mit Amplituden zwischen 40 µV und 200 µV kann im Zusammenspiel der Elektrode und des Vorverstärkers ein minimales SNR von 2,41 dB erreicht werden.

5.2.2 Vorverstärker mit kapazitiver Verstärkungseinstellung

Für die Implementierung eines Biosignal-Vorverstärkers in ein Implantat mit hochdichtem MEA müssen die Aspekte des flächenbezogenen Leitungsverbrauchs, die monolithische Integrierbarkeit und die effektive Eingangs-Rauschspannung verbessert werden. Hierzu wird im Folgenden der Entwurf des Biosignal-Vorverstärkers mit kapazitiver Verstärkungseinstellung vorgestellt.

Abbildung 5.5(a) zeigt den Schaltplan des Vorverstärkers, die eine Filtercharakteristik eines Bandpasses erster Ordnung umsetzt. Die Dimensionierung erfolgt in Abhängigkeit der Kapazitäten, der Steilheit des Transkonduktanz-Verstärkers (OTA) g_m, die Lastkapazität C_L und einem Pseudo-Widerstand R_{pr}. Bei dieser Topologie handelt es sich um eine reduzierte Implementierung aus [128], bei der zugunsten der Flächenreduzierung keine symmetrische Signalübertragung zwischen der Elektrode und der Referenz stattfindet. In Abbildung 5.5(b) ist der CMOS-Schaltplan einer teleskopischen OTA-Topologie dargestellt, dessen Differenzstufe aufgrund der besseren Rauscheigenschaften aus PMOS-Transistoren besteht [106]. Um eine hohe Leerlaufver-

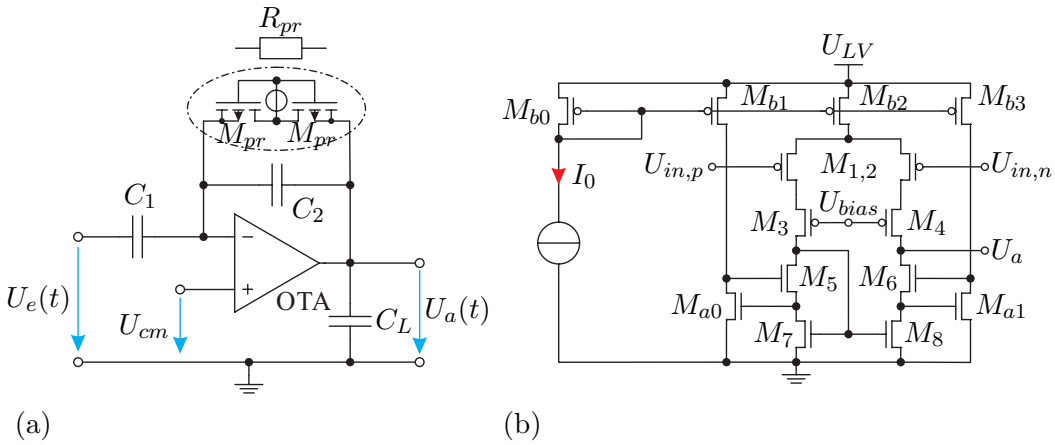


Abb. 5.5: (a) Schaltplan des Biosignal-Vorverstärkers - (b) Transistor-Diagramm des teleskopischen Transkonduktanz-Verstärkers

stärkung zu erzielen, ist als Lastelement ein spannungsregulierter Widerstand ausgewählt worden, dessen Eigenschaften beim Stimulator-Design bereits erörtert wurden. Die Gleichung (5.2) zeigt die Übertragungsfunktion des Vorverstärkers, dessen Mittenverstärkung sich durch das Kapazitätsverhältnis bildet. Die Bandpass-Eckfrequenzen für den Hochpass ergibt sich über die Eingangskapazität C_1 und dem Pseudo-Widerstand. Für den Tiefpass ist diese abhängig von der Steilheit des OTAs g_m, der Rückkopplungskapazität C_2 und der parasitären Kapazität der Pseudo-Struktur C_{pr}.

Im Vergleich zum ersten Design ist keine Eins-Verstärkung bei sehr niedrigen Verstärkungen vorhanden, sodass die Spannung-Offsets durch die elektrochemischen Reaktionen oder der Phasengrenzen-Ausbildung entfernt werden.

$$\underline{H}(\omega) = -\frac{C_1}{C_2 + C_{pr}} \cdot \frac{1}{1 + j\omega \, \frac{C_L}{g_m} \cdot \frac{C_1}{C_2 + C_{pr}}} \cdot \frac{j\omega \; R_{pr} \cdot (C_2 + C_{pr})}{1 + j\omega \; R_{pr} \cdot (C_2 + C_{pr})} \tag{5.2}$$

Beim Pseudowiderstand handelt es sich um eine spezielle Beschaltung der PMOS-Transistoren, deren Arbeitspunkte sich in der Subthreshold-Region befinden. Durch ihre Beschaltung fungieren die Transistoren als Diode, sodass im Spannungsbereich von ±0,6 V ein Widerstandswert im oberen GΩ-Bereich erzielt wird [129, 130], dessen Funktionsweise im Kapitel 5.2.3 diskutiert wird. Aufgrund des hohen erzielbaren Widerstandes verkleinert sich die erforderliche Eingangskapazität zum Einstellen des Hochpasses vom µF-Bereich in den pF-Bereich, sodass sich diese in einen ASIC integrieren lassen. Für die niederfrequente Applikation ist trotz der nichtlinearen Eigenschaften der Pseudo-Widerstände eine harmonische Verzerrung (THD) von maximal 1 % erreichbar [131]. Zur Reduzierung des Leistungsverbrauchs wird die g_m/I_D-Methodologie angewendet, bei der die Transistoren des OTAs im Subthreshold-Bereich betrieben werden, sodass das Verhältnis g_m/I_D bei Ruheströmen im unteren nA-Bereich einen konstanten Wert von $(n \cdot U_T)^{-1}$ annimmt. Die g_m/I_D-Methode hat den weiteren Vorteil, dass die notwendige Lastkapazität C_L zum Einstellen der Tiefpass-Eckfrequenz mit Steilheiten im nS-Bereich integrationstauglich ist, sodass ein Nachjustieren durch das Anpassen des Ruhe-Stroms I_0 erzielt werden kann. In Kombination mit dem Niedervolt-Betrieb kann die Leistungsaufnahme um den Faktor 1.000 reduziert

werden [132]. Allerdings besitzt das Betreiben des Arbeitspunkts im Subthreshold-Bereich negative Einflüsse auf die erforderliche Fläche und die Rauscheigenschaften der Schaltung, sodass in Abhängigkeit der verwendeten Prozesstechnologie ein Kompromiss zwischen der effektiven Rauschspannung sowie dem Flächen- und dem Leistungsverbrauch gefunden werden muss. Eine Rahmenbedingung bei der Dimensionierung der Filtercharakteristik ist, dass die Eingangsimpedanz größer als 10 MΩ bei einer Frequenz von 1 kHz sein soll, um geringe Einflüsse auf die Signaldämpfung der extrazellulären Aktionspotentiale zu erreichen.

Beim Design sind für die Kapazitäten C_1 ein Wert von 7,266 pF und bei C_2 von 173 fF gewählt worden. Die Steilheit des OTAs beträgt 8,21 µS und der Widerstandswert des Pseudo-Widerstands ist 21,9 GΩ groß. Für die Bandpass-Filtercharakteristik ergibt sich mit einer Lastkapazität von 8,6 pF eine Tiefpass-Eckfrequenz von 4 kHz und eine Hochpass-Eckfrequenz von 1 Hz. In Abbildung 5.6(a) sind die Mess- und Simulationsergebnisse zur Frequenz-Charakterisierung des Vorverstärkers dargestellt, wobei die Messergebnisse nicht mit der Simulation übereinstimmen. Die Unterschiede liegen bei den jeweiligen Eckfrequenzen, die unterschiedliche Fehlerquellen beinhalten. Bei der Charakterisierung wurden sechs ASICs mit jeweils acht Verstärkern

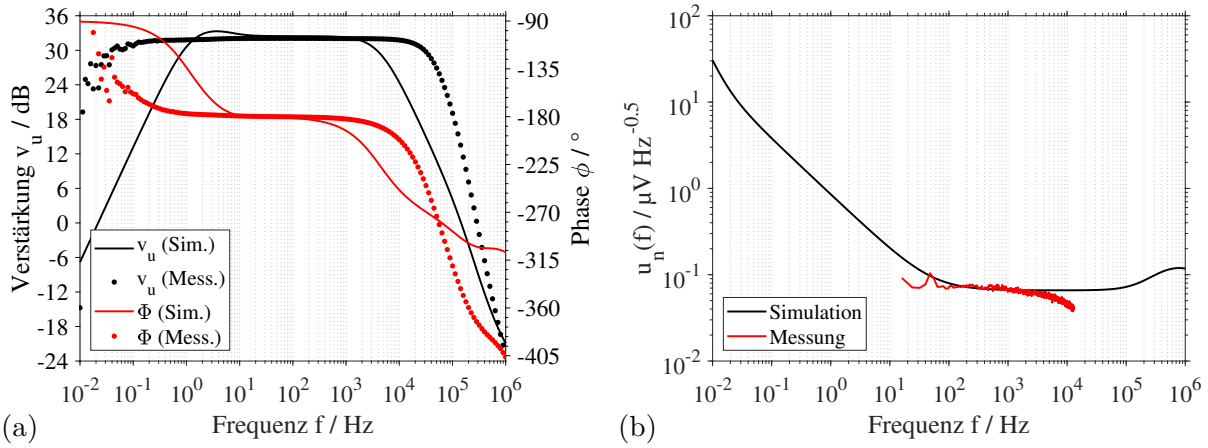


Abb. 5.6: Ergebnisse der Charakterisierung des MPC2-Vorverstärkers: (a) Vollständiges Bode-Diagramm - (b) Eingangsbezogene spektrale Rauschsspannungsdichte

charakterisiert. Die Mittenverstärkung v_u beträgt 32,03 dB ±0,012 dB, die Tiefpass-Eckfrequenz liegt bei 55,7 kHz ±1,52 kHz und die Hochpass-Eckfrequenz bei 32,56 mHz ±8,54 mHz. Hierbei weicht die Tiefpass-Eckfrequenz deutlich von den geplanten 4 kHz ±143,5 Hz (Monte-Carlo) ab, welches in einem Designfehler bei der Lastkapazität begründet ist. Außerdem zeigt die Hochpass-Eckfrequenz eine Abweichung von der Simulation, wobei diese von der Eingangskapazität C_1 und dem Widerstand der Pseudo-Struktur R_{pr} abhängt. Die Eingangskapazität wurde mit der 1 kHz-Impedanz-Messmethode an zehn Proben gemessen, bei denen die Impedanz vom Eingang bis zur virtuellen Masse des rückgekoppelten OTAs aus der Reihenschaltung eines Widerstandes und einer Kapazität besteht. Der kapazitive Anteil beträgt 7,18 pF ±0,32 pF, sodass ein Fehler bei der integrierten Pseudo-Widerstandsstruktur vorhanden ist. Anhand der gemessenen Hochpass-Eckfrequenzen kann rechnerisch ein Widerstand R_{pr} von 24,33 TΩ ermittelt werden, der ungefähr um den Faktor 1.000 größer ist als ursprünglich geplant. Die Ursache der Abweichungen liegt in der SPICE-Modellumgebung, deren Berechnung nach den BSIM3v3 und PSP103.1-Modellen ba-

sieren [131], sodass bei der Rechnung die inkrementellen Änderungen nicht richtig approximiert werden. Ein Lösungsansatz ist die Implementierung einer steuerbaren Pseudo-Widerstands, deren Funktionsweise und Aufbau im nächsten Unterkapitel detailliert beschrieben wird.

In Abbildung 5.6(b) sind die Rauscheigenschaften des kapazitiven Vorverstärkers dargestellt. Im Vergleich zur Vorgängerversion ist innerhalb der Messbandbreite des Aktionspotentials (100 Hz bis 5 kHz) die thermische Rauschgenerierung dominant. Bei der Rauschanalyse des OTA setzt sich nach Gleichung (5.3) seine Rauschspannungsdichte mit den primären Rauschquellen durch die Steilheiten der Transistoren $M_{1,2}$ und $M_{7,8}$ bzw. der Differenzstufe und dem Lastelement zusammen [133], wenn diese Transistoren Langkanal-Eigenschaften mit Längen oberhalb von 10 µm aufweisen können [106]. Diese spektrale Rauschspannungsdichte am Ausgang wurde mit einer Monte-Carlo Simulation über 10.000 Iterationen auf 58,62 nV/$\sqrt{\text{Hz}}$ ±8,75 nV/$\sqrt{\text{Hz}}$ ermittelt.

$$\frac{{U_{n,OTA}}^2}{\Delta f} \approx \frac{16}{3}\frac{k_B T}{g_{m,M2}} \cdot \left(1 + \frac{g_{m,M8}}{g_{m,M2}}\right) \tag{5.3}$$

$$\frac{{U_{n,a}}^2}{\Delta f} = \left(1 + \frac{C_1}{C_2}\right)^2 \cdot \left({U_{n,cm}}^2 + {U_{n,OTA}}^2\right) + \frac{k_B T}{C_2} \cdot \left(1 + \frac{C_1}{C_2}\right) + 4 k_B T \; R_{pr} \tag{5.4}$$

$$NEF = U_{n,rms} \cdot \sqrt{\frac{I_{VDD}}{U_T} \; \frac{1}{4 k_B T \cdot \frac{\pi}{2}(f_{TP} - f_{HP})}} \tag{5.5}$$

Nach Gleichung (5.4) ergibt sich eine ausgangsseitige spektrale Rauschspannungsdichte der Schaltung aus Abbildung 5.5(a) von 2,739 µV/$\sqrt{\text{Hz}}$. In diesem Fall besitzt die Komponente der Rauschspannungsdichte des OTAs $U_{n,OTA}$ einen Wert von 2,345 µV/$\sqrt{\text{Hz}}$, die im Vergleich zu den Rausch-Komponenten der Kapazitäten 990,77 nV/$\sqrt{\text{Hz}}$ und des Pseudo-Widerstands 889,34 nV/$\sqrt{\text{Hz}}$ den größten Einfluss besitzt. Der Einfluss durch die Referenz-Spannungsquelle $U_{n,cm}$ von 480,2 nV/$\sqrt{\text{Hz}}$ kann trotz der hohen Mittenverstärkung vernachlässigt werden. Bei der eingangsseitigen Betrachtung besitzt diese Schaltung nach der Rauschanalyse eine spektrale Rauschspannungsdichte von 68,48 nV/$\sqrt{\text{Hz}}$, die mit den Simulations- und Messergebnissen übereinstimmt. Aus der Simulation und Messung ergibt sich über die spektrale Integration innerhalb der effektiven Rauschbandbreite ($\pi/2 \cdot f_{TP}$) eine effektive Eingangs-Rauschspannung von 4,483 µV, welches einem SNR von 19 dB entspricht, bzw. 28,59 µV innerhalb der Verstärkungsbandbreite.

Im Vergleich zum MPC1 handelt es sich beim kapazitiven Vorverstärker um einen monolithisch integrierten Ansatz, dessen Layout in Abbildung 5.17 dargestellt ist. Dieser benötigt eine ASIC-Fläche von 0,037 mm^2 und besitzt bei einer Versorgungsspannung von 1,8 V eine Verlustleistung von 6,3 µV. Damit ergibt sich ein flächenbezogener Leistungsverbrauch von 0,17 mW/mm^2, der sich unterhalb des Richtwerts von 1 mW/mm^2 befindet. Zum Topologie- und Technologie-Vergleich wird die Kenngröße des *noise efficiency factors* NEF verwendet, die einen Vergleich der real vorhandenen Rausch- zur thermischen Rauschspannung ermöglicht. Als äquivalenter Widerstand wird das Verhältnis der Temperaturspannung U_T zum Versorgungsstrom des Vorverstärkers I_{VDD} herangezogen, sodass sich für die präsentierte Schaltung nach Gleichung (5.5) ein NEF von 4,48 ergibt. Tabelle 5.1 listet einige monolithisch integrierte Vorverstärker auf, um

Tab. 5.1: Kenngrößen-Übersicht und Vergleich der Biosignal-Vorverstärker

Kenngrößen	[128]	[134]	[135]	[136]	Diese Arbeit
Strukturbreite L	1,5 µm	180 nm	180 nm	350 nm	350 nm
Versorgungsspannung	±2,5 V	1,8 V	0,6 V	0,9 V	1,8-2,4 V
Stromaufnahme	16 µA	4,4 µA	95 nA	10 µA	3,5 µA
Mittenverstärkung	39,5 dB	39,4 dB	40 dB	40 dB	32 dB
Hochpass-Eckfrequenz	25 mHz	10 Hz	6,4 Hz	0,3 Hz	1 Hz
Tiefpass-Eckfrequenz	7,2 kHz	7,2 kHz	4,46 kHz	7 kHz	4 kHz
eff. Rauschspannung	2,2 µV	3,5 µV	10,38 µV	4,57 µV	4,483 µV
NEF	4	3,35	1,79	4,71	4,48
Flächenverbrauch	0,16 mm^2	0,063 mm^2	0,08 mm^2	k.A.	0,037 mm^2

einen Vergleich mit den Arbeiten anderer Arbeitsgruppen zu ermöglichen. Die Arbeitsgruppe von [135] dient hierzu als Benchmark im Bereich des Leistungsverbrauchs bzw. NEF, jedoch weist diese die höchste effektive Eingangs-Rauschspannung auf und in Relation zur Prozesstechnologie eine hohen Flächenverbrauch auf, die nachteilig für den Einsatz in Retina-Implantaten ist.

5.2.3 Aufbau und Funktion eines Pseudo-Widerstands

Zur Realisierung von sehr hochohmigen Widerständen benötigen typische Widerstände aus Polysilizium, die einen Schichtwiderstand von wenigen kΩ/□ eine große Chip-Fläche. Die Verwendung von Pseudo-Widerständen verspricht bei geringer Fläche einen hohen Widerstand im oberen GΩ-Bereich und mit gleichzeitig geringen parasitären Kapazitäten. Im Rahmen dieser Arbeit werden diese Pseudo-Widerstände zur Realisierung von monolithisch integrierten Biosignal-Vorverstärkern verwendet. Im Folgenden werden der Aufbau, die nichtlinearen Eigenschaften und Methoden für eine nachträgliche Widerstands-Justierung diskutiert. Letzteres kann die Probleme der Diskrepanz zwischen der Simulation und der Realität kompensieren, die sich während der Charakterisierung des Vorverstärkers des MPC2 herausgestellt haben.

Die Schaltung einer Einzelzelle des Pseudo-Widerstands ist in Abbildung 5.7(a) dargestellt. Nach dem Enz-Krummenacher-Vittoz-Modell (EKV) kann nach Gleichung (5.6) ein Drain-Strom im nA-Bereich über die bulk-bezogenen Terminal-Spannungen bzw. des MOSFET-Arbeitspunkts in der Subthreshold-Region eingestellt werden [137], bei der die Gate-Source-Spannung U_{GS} wesentlich kleiner als die Schwellenspannung U_{th}des Transistors ist. In diesem Arbeitsbereich ist im

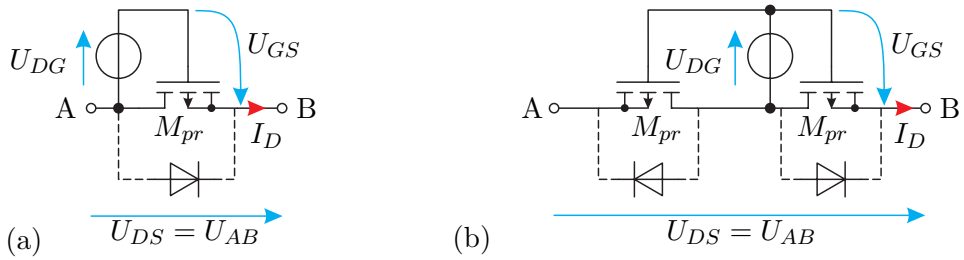


Abb. 5.7: Schaltplan eines Pseudo-Widerstands: (a) Einzelzelle - (b) Serienschaltung von Einzelzellen (Multi-Zelle)

MOSFET kein ausgeprägtes Inversionsgebiet unterhalb der Gate-Elektrode vorhanden, sodass der Diffusions-Ladungstransport dominant ist.

Nach Gleichung (5.6) ist der Drainstrom I_D exponentiell abhängig vom Verhältnis der bulk-bezogenen Terminalspannungen zur Temperaturspannung, dem technologie-abhängigen Sättigungssperrstrom I_s und dem Weiten-Längen-Verhältnis des Transistors.

$$I_D(U_{GS}, U_{DS}) = I_{s0} \cdot \left(\frac{W}{L}\right) \cdot \exp\left(\frac{U_{BG} - U_{th}}{n\ U_T}\right) \cdot \left[\exp\left(-\frac{U_{BS}}{U_T}\right) - \exp\left(-\frac{U_{BD}}{U_T}\right)\right] \quad (5.6)$$
$$\text{mit } I_{s0} = 2n\ \mu\ C_{ox}\ {U_T}^2$$

Hierbei besitzt der Ladungstransport eine Temperatur-Abhängigkeit und kann durch das Source- und Drain-Potential modifiziert werden. Mit dem Gleichsetzen des Bulk- mit dem Source-Potential und der Gate-Drain-Strecke ergibt sich der Aufbau einer Einzelzelle des Pseudo-Widerstands, sodass der Transistor sich in einer Dioden-Beschaltung befindet.

$$I_D(U_{GS}, U_{DS}) = I_{s0} \cdot \left(\frac{W}{L}\right) \cdot \exp\left(\frac{U_{SG} + U_{DG} - U_{th}}{n\ U_T}\right) \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{U_{SD}}{U_T}\right)\right] \quad (5.7)$$

$$r_{AB}(U_{AB}) = \left(\frac{\delta I_D}{\delta U_{DS}}\right)^{-1} \approx \underbrace{\frac{1}{2n\ \mu\ C_{ox}\ U_T}}_{R_0 = U_T / I_{s0}} \cdot \frac{L}{W} \cdot \exp\left(-\frac{U_{SG} + U_{DG} - U_{th}}{n\ U_T}\right) \quad (5.8)$$

Diese Modifizierungen erzielen nach Gleichung (5.7) eine Steuerung des Stromtransports durch die Gate-Drain-Spannung ΔU_{DG}, die sich bei sehr geringen Spannungsänderungen zwischen Drain und Source im pA-Bereich befindet. Der differentielle Widerstand ergibt sich über Gleichung (5.8), sodass der nominale Widerstand R_0 von der Temperaturspannung U_T, dem Emissions-Koeffizienten n, den Prozess-Parametern der Ladungsträger-Beweglichkeit μ und des Kapazitäts-Belags des Oxids C_{ox} abhängig ist. Mit der Verwendung eines p-Kanal-MOSFETs können Widerstandswerte im TΩ-Bereich realisiert werden. Der Absolutwert kann durch das Weiten-Längen-Verhältnis des Transistors und der Gate-Drain-Spannung modifiziert werden.

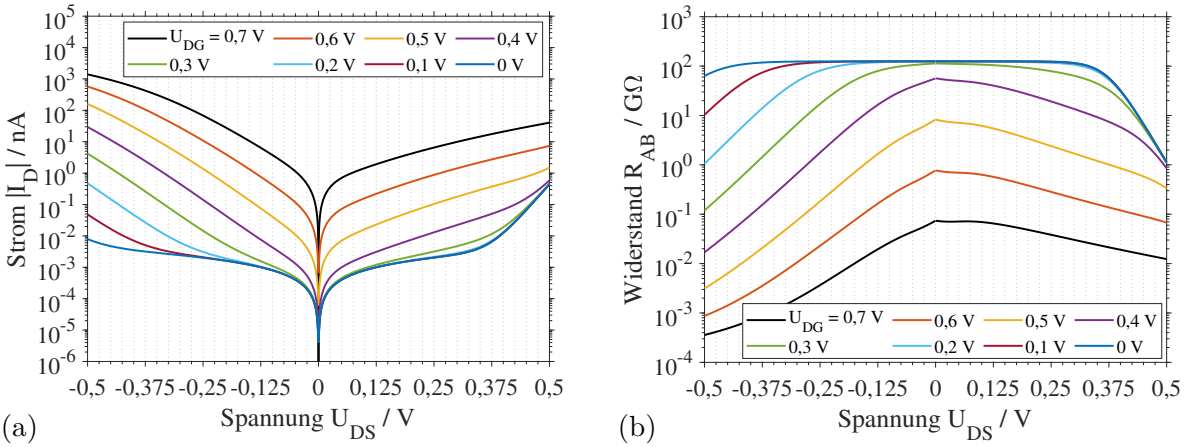


Abb. 5.8: Ergebnisse der DC-Simulation eines einzelnen Pseudo-Widerstands: (a) Halblogarithmische Darstellung des Betragsstromes und (b) der Widerstands-Kennlinie in Abhängigkeit von der Spannung U_{DS}

Abbildung 5.8 zeigt die Simulationsergebnisse der I-U-Kennlinie (a) und des resultierenden Widerstands R_{AB} (b) in Abhängigkeit der abfallenden Spannung U_{AB} an einer Einzelzelle mit einem W/L-Verhältnis von 4/1. Bei einer Spannung U_{DG} von 0 V liegen innerhalb des Bereichs der Drain-Source-Spannung von ±0,25 V kleinere Ströme als ±10 pA vor, dessen spannungsabhängiger Verlauf zum Nullpunkt symmetrisch ist. Der resultierende Widerstand liegt in der Simulation bei 125 GΩ. Oberhalb der Spannung U_{DS} von 0,37 V steigt der Strom aufgrund des Durchschaltens der parasitären Diode vom p^+-Gebiet des Drain-Kontaktes zur n-Wanne an [138]. Die Stromzunahme bei negativen U_{DS} erfolgt durch den Normalbetrieb des MOSFETs, bei dem sich der leitfähige Kanal unter der Gate-Elektrode ausbildet. Eine Modifizierung des Widerstands kann nach Gleichung (5.8) durch die Steuerspannung U_{DG} erreicht werden, die bei einer linear zunehmenden Spannung oberhalb von 0,3 V eine exponentielle Verkleinerung des Widerstand-Maximums bewirkt und durch das Schalten der parasitären Diode für eine unsymmetrische I-U-Kennlinie sorgt. Dabei verkleinert sich der effektive Arbeitsspannungsbereich, indem der Widerstand einen notwendigen Bereich für die Applikation abdeckt.

Dieser Effekt kann durch die Serienschaltung von einzelnen Pseudo-Widerständen reduziert werden, bei denen die Richtungen der parasitären Substrat-Dioden entgegengesetzt sind und der Ladungstransfer über die parasitären Dioden kompensiert wird. Abbildung 5.7(b) zeigt die Serienschaltung von zwei entgegen-gesinnten Pseudo-Widerstandszellen mit der gemeinsamen Gate-Drain-Konfiguration. Wie die Simulationsergebnisse in Abbildung 5.9(b) zeigen, verhält sich der Widerstandsverlauf in Abhängigkeit der Spannung U_{DS} symmetrisch. Außerdem hat sich das Widerstands-Maximum im Vergleich zur Einzelzelle um den Faktor zwei bzw. um die Anzahl der in Reihe geschalteten Einzelzellen n erhöht.

Der Widerstandswert dieser Pseudo-Widerstände ist stark empfindlich gegenüber den Schwankungen der Bauelement-Parametern durch die CMOS-Fertigung [139]. Eine Kompensation dieses Einflusses kann durch die Schaltung in Abbildung 5.10(a) ermöglicht werden, bei dem eine nachträgliche Justierung des Streckenwiderstands R_{AB} in Abhängigkeit des applizierten Referenzstroms I_0 erfolgt. Zwischen den Terminals A und B befindet sich die Reihenschaltung der

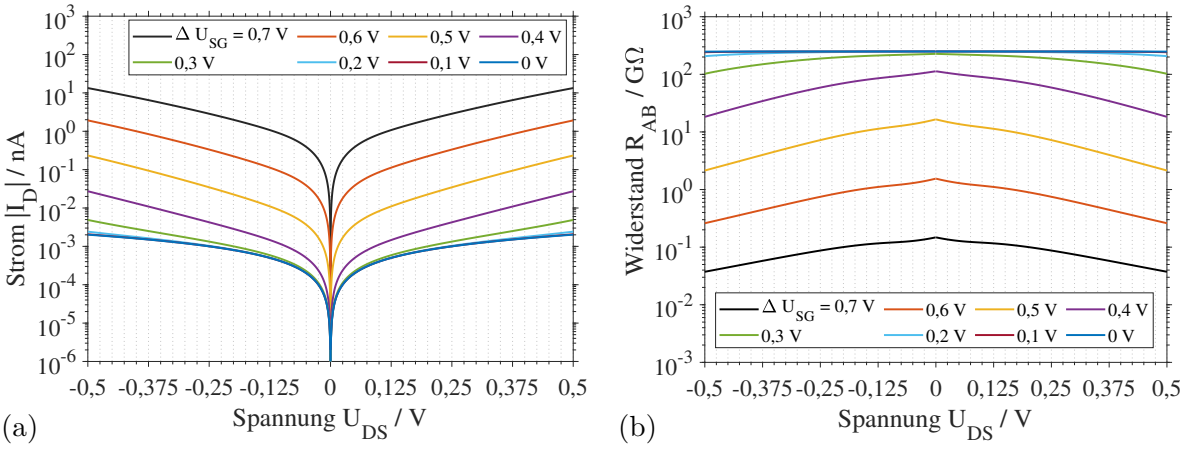


Abb. 5.9: Ergebnisse der DC-Simulation der Reihenschaltung von einzelnen Pseudo-Widerständen: (a) Halblogarithmische Darstellung des Betragsstromes und (b) der Widerstands-Kennlinie in Abhängigkeit der Spannung U_{DS}

Einzelzellen mit den Transistoren M_{pr}. Durch die Gate-Source-Spannung des Source-Folger mit Transistor M_1 wird die Gate-Drain-Spannung des Pseudo-Widerstands nach Gleichung (5.9) eingestellt.

$$U_{GS,T1} = U_{GD,pr} = U_{th,M1} + n\ U_T \cdot \ln\left(\frac{I_1}{2n\ \mu_n\ C_{ox,n}\ (W/L)_{M1}\ {U_T}^2}\right) \tag{5.9}$$

$$I_{AB} = I_1 \cdot \frac{\mu_p}{\mu_n} \cdot \frac{C_{ox,p}}{C_{ox,n}} \cdot \frac{(W/L)_{Mpr}}{(W/L)_{M1}} \cdot \exp\left(\frac{U_{th,n} + U_{th,p}}{n \cdot U_T}\right) \tag{5.10}$$

Der resultierende Strom I_{AB} und indirekt der Widerstand R_{AB} lassen sich nach Gleichung (5.10) über das Weiten-Längen-Verhältnis der Transistoren einstellen und der Einfluss der Bauelement-Parameterschwankungen durch die CMOS-Fertigung wird durch den n-Kanal MOSFET des Source-Folgers reduziert. Eine verbesserte Unterdrückung des Einflusses der Bauelement-Parameterschwankungen kann nach [140] durch einen p-Kanal-Transistor in M_2 erzielt werden. In Abbildung 5.10(b) ist das Simulationsergebnis des stromabhängigen Streckenwider-

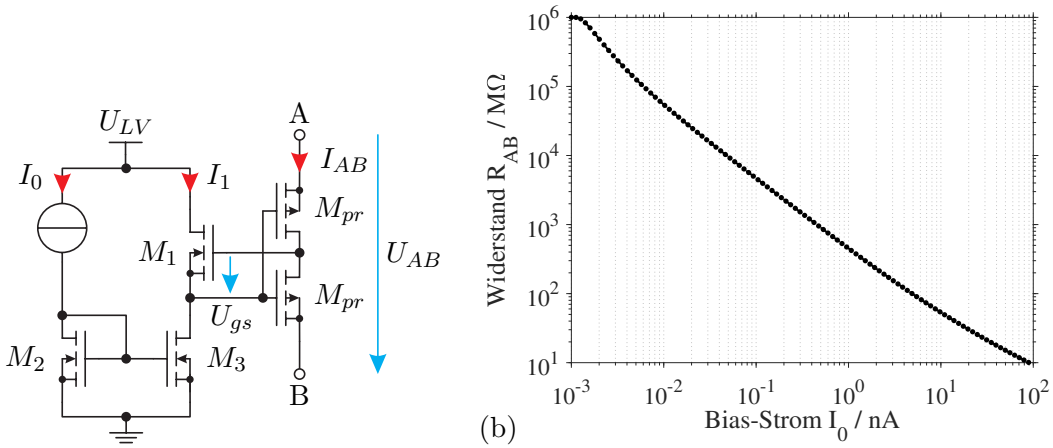


Abb. 5.10: (a) Transistor-Diagramm des steuerbaren Pseudo-Widerstands - (b) Simulationsergebnis des Widerstands R_{AB} in Abhängigkeit vom Bias-Strom I_0

stands $R_{AB}(I_0)$ eines steuerbaren Pseudo-Widerstands dargestellt, der bei einem geringen Bias-Strom I_0 einen Widerstandswert im oberen GΩ bis maximal 1 TΩ besitzt und mit steigendem Bias-Strom exponentiell abnimmt. Für die Applikation der steuerbaren Pseudo-Widerstandsstruktur im Vorverstärker zur extrazellulären Ableitung der Gewebe-Aktivitäten kann die Filtercharakteristik angepasst werden, bei der die Hochpass-Eckfrequenz durch die Änderung des Bias-Stroms angepasst werden kann. Zusätzlich besitzen diese Strukturen aufgrund der geringen parasitären Kapazität eine Regenerierungszeit im µs-Bereich, die für die Unterdrückung von Stimulationsartefakten von Vorteil sind.

5.3 Implementierung der Feuerraten-Detektion

Mit der Verschiebung der Auswertung von den High-Computing-Rechnern in die Elektronik der Neuro-Implantate werden die Gewebe-Aktivitäten ortsnah erfasst und hardware-freundlich verarbeitet, sodass der telemetrische Link nur die komprimierten Ergebnisse von Interesse übertragt. Im Rahmen dieser Arbeit wird die Feuerraten-Messung für ein Implantat mit einem hochdichten MEA vorgestellt. Wie bereits beschrieben, dient die Messgröße der Feuerrate als abstrakte Größe zur Beurteilung der Stimulationseffizienz. Die Feuerrate ergibt sich über die Anzahl der gemessenen Aktionspotentiale pro Messintervall. Zur Integration ist eine hardware-nahe Ausführung der Spike-Detektion und eine Zählerstruktur notwendig. Hierzu werden die Aspekte des Leistungs-, Flächenverbrauchs, Sensitivität und der Robustheit gegen Störsignale des zu implementierenden Algorithmus für die schaltungstechnische Umsetzung betrachtet, die für die retinale Applikation diskutiert werden.

5.3.1 Modellierung von Spike-Detektions-Algorithmen

In den Neurowissenschaften findet beim Spike-Sorting (Betrachtung des Signalverlaufs eins extrazellulären Aktionspotentials) der nichtlineare Energie-Operator (NEO) eine weite Anwendung, um die Aktionspotentiale bzw. Spikes zu detektieren [127]. Dieser erzielt eine hohe Sensitivität bei Signaleeingängen mit einem schwachen Signal-Rausch-Verhältnis.

Die Rechenvorschrift des NEO basiert auf der periodischen Betrachtung der Energiebilanz eines Masse-Feder-Pendels. Abbildung 5.11(a) zeigt den Modellaufbau eines ungedämpften Federpendels, dessen periodischer Energiegehalt sich in Gleichung (5.11) aus dem Weg-Integral über die Kraftdifferenz zwischen der Feder- F_f und der Gravitationskraft F_g ergibt.

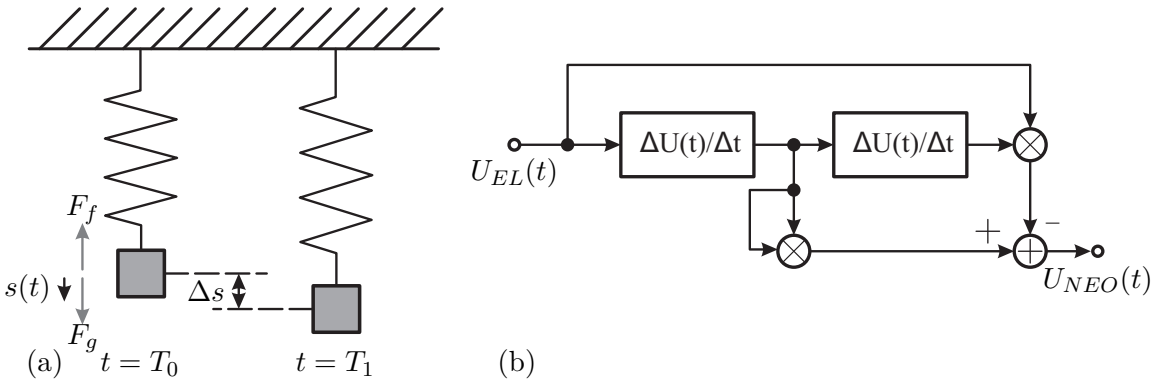


Abb. 5.11: (a) Modell des ungedämpften Federpendels - (b) Signalflussdiagramm des nichtlinearen Energie-Operators zur Spike-Detektion

$$\bar{E} = \frac{m}{2} \cdot \left(\frac{\delta \Delta s(t)}{\delta t}\right)^2 - \frac{k\ T^2}{6} \cdot \left(\frac{\delta^2 \Delta s(t)}{\delta t^2}\right) \cdot \Delta s(t) \tag{5.11}$$

$$U_{NEO}(t) = \left(\frac{\delta U_{EL}(t)}{\delta t}\right)^2 - \left(\frac{\delta^2 U_{EL}(t)}{\delta t^2}\right) \cdot U_{EL}(t) \tag{5.12}$$

$$U_{NEO}[n] = (U_{EL}[n])^2 - U_{EL}[n-1] \cdot U_{EL}[n+1] \tag{5.13}$$

Dabei betrachtet der erste Summand die kinematische und der zweite Summand die potenzielle Energie-Änderung des Federpendels. Der NEO vernachlässigt nach Gleichung (5.12) die Kenngrößen der Masse m und der Federkonstante k. Mit einer sinusförmigen Anregung, die eine Kreisfrequenz ω und eine Signalamplitude $\hat{A}$ hat, liegt im eingeschwungenen Zustand eine konstante Ausgangsspannung mit dem Wert von $(\hat{A}\cdot\omega)^2$ vor [141]. Die Verstärkung dieses Operators ist nichtlinear und besitzt eine Amplituden- und Frequenzabhängigkeit. Die Frequenzselektivität ist für die Applikation vorteilhaft, bei denen die schwachen und hochfrequenten Aktionspotentiale eine wesentlich größere Verstärkung als die starken und niederfrequenten lokalen Feldpotentiale erfahren. In der Retina-Applikation findet aufgrund der Photorezeptor-Degeneration eine Netzwerk-Umstrukturierung statt, wobei im späten Krankheitsstadium lokale Oszillationen innerhalb des Netzwerks spontan auftreten. Diese Oszillationen sind eine Störquelle bei der Spike-Detektion, die durch die Frequenzselektivität des NEO unterdrückt werden können.

Beim Spike-Sorting werden die Aktionspotentiale digital ausgewertet, sodass die Spike-Erkennung durch den NEO mit Gleichung (5.13) erfolgt. Neben dem Analog-Digital-Wandler und einem lokalen Speicher mit den Messdaten von drei Abtast-Zeitpunkten sind zwei Multiplizierer und ein Subtrahierer zur Berechnung erforderlich. Dabei ist die Genauigkeit und Zuverlässigkeit des Algorithmus abhängig von der Abtastfrequenz, dem Systemtakt und der Auflösung der Quantisierung. Für den Einsatz in einem Implantat mit hochdichtem Elektroden-Array wird eine analoge Ausführung der Spike-Detektion implementiert, die takt-unabhängig eine echtzeitfähige Auswertung für jeden Kanal ermöglicht. Das Signalflussdiagramm in Abbildung 5.11(b) zeigt die minimal notwendigen Baugruppen von zwei Differentiatoren, zwei Multipliziereren und einem Subtrahierer zur analogen NEO-Ausführung, die einen hohen Flächen- und Energiebedarf bei der ASIC-Integration besitzt.

Im Folgenden wird anhand einer mathematischen Modellierung die Robustheit und Sensitivität des NEO analysiert. Das zugehörige Eingangssignal des NEO besteht aus dem vorverstärkten Elektrodensignal $U_{EL}(t)$, dass sich aus einer elektrochemischen Gleichgewichtsspannung, der lokalen Oszillation und den Aktionspotentialen zusammensetzt. Hierzu wurde primär die Auswirkungen des Aktionspotentials auf den Operator betrachtet, die eine analytische Beschreibung erfordert. Zur Modellierung der extrazellulären Aktionspotentiale dient der Verlauf aus dem Modell der Erregungsleitung in Abbildung 2.7. Dieser kann nach Gleichung (5.14) aus einer exponentiell abklingenden Komponente (schnelle Konzentrationsänderung durch das Ausströmen des Natriums) und einer Sinus-Halbwelle (Einstellen des Gleichgewichts zwischen der extra- und intrazellulären Konzentration) approximiert werden [142].

$$U_{AP}(t) = \hat{U}_{AP} \cdot \left[(1-n)\cdot \sin\left(2\pi f_0\ t\right) - n \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right)\right],\ \text{für } 0 \leq t \leq 2/f_0 \tag{5.14}$$

Zur Approximation des Verlaufs dienen die Kenngrößen der Ausgleichs-Frequenz f_0 von 666,67 Hz, der Zeitkonstante des Natrium-Ausstoßes τ von 120 µs und des Amplitudenverhältnisses n von 0,9. Bei der analytischen Betrachtung des NEO mit dem approximierten Aktionspotential wurden die Summanden der kinematischen und potenziellen Energie-Änderung separat betrachtet. Dabei ist die betragsmäßige Verstärkung beider Summanden nahezu gleich groß. Allerdings

besitzt der zweite Summand durch die Multiplikation des Eingangssignal und der doppelten Ableitung des Eingangssignals den Nachteil, sodass die temporär-auftretende Oszillation und die elektrochemische Gleichgewichtsspannung die Robustheit des Operators beeinträchtigen und die reine Detektion von Aktionspotentialen erschwert. Anhand dieser Erkenntnisse kann der Algorithmus auf die Betrachtung der kinematischen Energie reduziert werden, die als 'Energy-of-derviation' (ED) definiert ist [143]. Dadurch reduziert sich die Schaltungs-Komplexität auf die Reihenschaltung eines Differentiators und einem Quadrierer. Gleichung (5.15) zeigt den Aufbau des ED-Operators, dessen Ausgang proportional zur Amplitude des Aktionspotentials und antiproportional zur Zeitkonstante des exponentiellen Pulses ist. Im Vergleich zum NEO liegt eine ähnliche Ausgangscharakteristik vor.

$$U_{ED}(t) = \left(\frac{\delta U_{EL}(t)}{\delta t}\right)^2 \approx \left(\frac{\hat{U}_{AP}}{\tau}\right)^2 \tag{5.15}$$

$$U_{eED}(t) = \left(\frac{\delta^2 U_{EL}(t)}{\delta t^2}\right)^2 \approx \left(\frac{\hat{U}_{AP}}{\tau^2}\right)^2 \tag{5.16}$$

Eine höhere Frequenz-Selektivität kann durch das Einfügen einer zweiten Differentiator-Stufe erzielt werden, die als erweiterter ED-Operator (eED) definiert ist. Nach Gleichung (5.16) ist im Vergleich zum ED-Operator eine Signalvergrößerung um τ^{-2} bzw. 156,8 dB bei der Ausgangsspannung erreichbar.

Mittels einer MATLAB-Modellierung werden im Folgenden die vorgestellten Spike-Detektions-Algorithmen (SDA) in puncto ihrer Funktionalität und ihrer Robustheit mit der Detektionsrate untersucht. Die Detektionsrate ist als das Verhältnis der erkannten zu applizierten Spikes innerhalb eines Beobachtungszeitraumes definiert, wobei zwischen Richtig-Positiv und Falsch-Positiv unterschieden wird. Richtig-Positiv bedeutet, dass ein ausgelöster Spike am Ausgang des SDA durch ein Aktionspotential am Eingang verursacht wird. Falsch-Positiv bedeutet, dass der SDA ein Spike erkannt hat, obwohl am Eingang nichts vorliegt. Das MATLAB-Modell berücksichtigt neben den extrazellulären Aktionspotentialen auch die thermischen Rauscheinflüsse durch die Elektrode bzw. dem Gewebe. Die zwei Differentiatoren werden durch einen Hochpass zweiter Ordnung modelliert, um beim Schaltungsdesign eine Begrenzung des elektronischen Rauschens durch die Definition einer maximalen Verstärkung zu erzielen. Die Verstärkung ist auf 20 dB pro Stufe gewählt und die Auswahl der Hochpass-Eckfrequenz f_{-3dB} soll im Bereich von 100-400 Hz liegen, um eine Unterdrückung der lokalen Oszillationen und eine Verstärkung der Aktionspotentiale zu bewirken. Alternativ kann zur Dimensionierung der Eckfrequenz die 0 dB-Durchtrittsfrequenz des Hochpasses herangezogen werden, die doppelt so groß als die maximal erwartbare Frequenz der Grundschwingung der lokalen Oszillation sein sollte. Im Modell werden die Einflüsse des elektrochemischen Gleichgewichts durch einen konstanten Spannungswert von 100 µV berücksichtigt und die spontanen Oszillationen durch eine punktsymmetrische Fourier-Reihe nachgebildet, die aus periodischen FFT-Analysen der Experimente an Netzhäuten der rd10-Mäuse in [2, 68, 112] ermittelt worden sind. Diese Oszillationen weisen eine Spitzen-Spitzen-Spannung unterhalb von 400 µV auf. Die Fourierreihe besteht aus zehn Harmonischen, deren Amplituden

exponentiell mit steigender Oberschwingung abnimmt. Dabei besitzt die Grundschwingung eine maximale Frequenz von 7,25 Hz [68]. Insgesamt können als Modellparameter die Amplitude der Aktionspotentiale, die Feuerrate der Aktionspotentiale, die Eigenschaften der lokalen Oszillationen, die elektrochemische Gleichgewichtsspannung und die effektive Rauschspannung des Gewebes eingestellt werden.

Abbildung 5.12 zeigt die Modellergebnisse für zwei unterschiedliche Fälle. In der oberen Reihe ist die Superposition der Eingangsspannung an der Elektrode U_{EL} aus den applizierten Aktionspotentialen U_{AP}, der lokalen Oszillation und des elektrochemischen Gleichgewichtsspannung von 100 µV dargestellt. In der unteren Reihe sind die Antworten der Analog-Ausführungen zur Spike-Detektion dargestellt, deren Zeitverläufe zur maximal erreichbaren Amplitude normiert sind. Die Grundschwingung der spontanen Oszillation besitzt eine Frequenz von 7,25 Hz und der Spitzen-Spitzenwert der Oszillationen ist in (a) 50 µV bzw. in (b) 2,6 mV groß. Letzteres ist deutlich oberhalb der im Experiment ermittelten Spitzen-Spitzenwerte und soll als Worst-Case-Szenario dienen. In beiden Fällen werden am Eingang Spikes mit einer Feuerrate von 50 1/s und

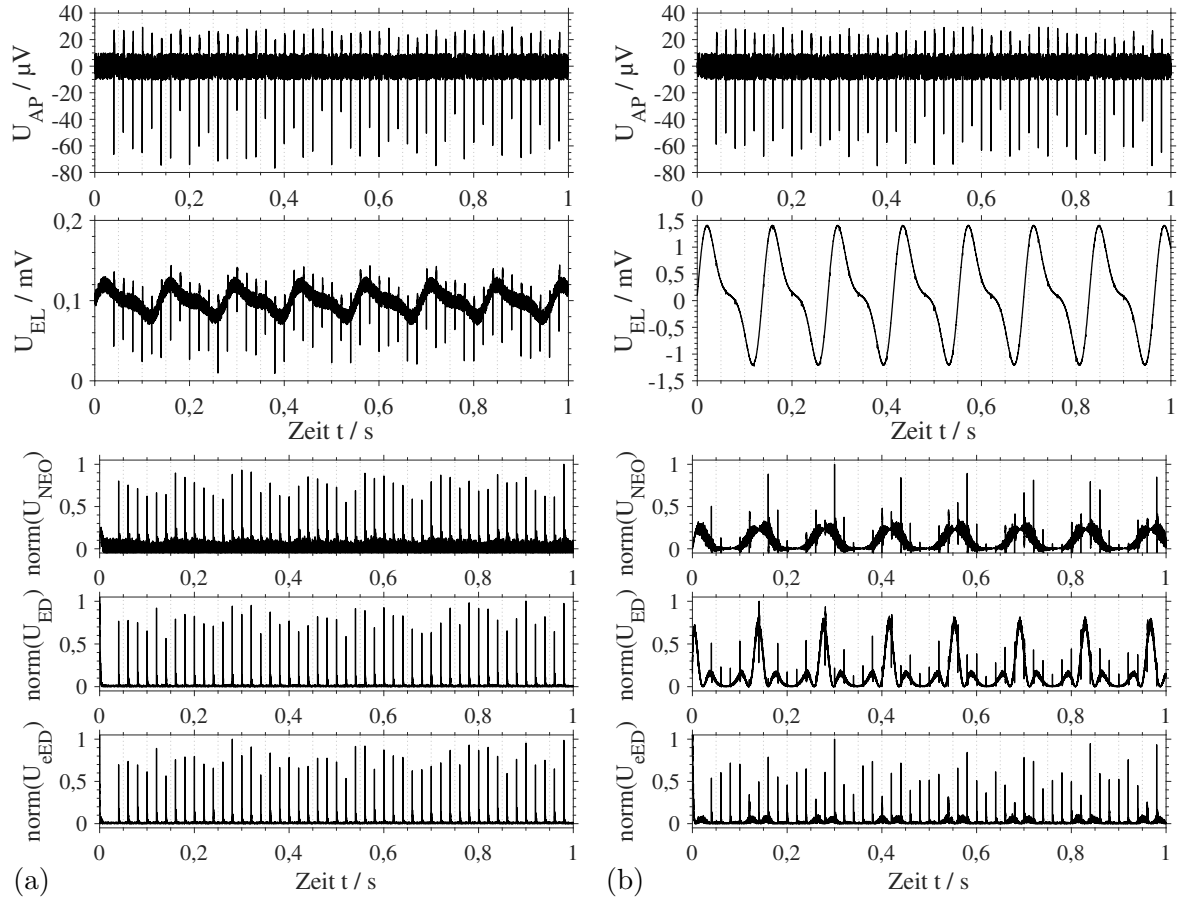


Abb. 5.12: MATLAB-Modellergebnisse zur Bestimmung der Detektionsrate der Spike-Detektions-Algorithmen mit einem Spitzen-Spitzenwert der lokalen Oszillation: (a) von 50 µV - (b) von 2,6 mV

einer Amplitude von 80 µV appliziert. Die effektive Rauschspannung beträgt 10 µV, sodass sich ein SNR von 7,25 dB ergibt. Die Hochpass-Eckfrequenz liegt im Folgenden bei 200 Hz bzw. die Durchtrittsfrequenz bei 20 Hz. Die Ergebnisse in Abbildung 5.12(a, unten) zeigen keinen Einfluss

der geringen Oszillation auf die SDA-Antworten und der SDA weist zu jedem Zeitpunkt eines Spikes einen Puls auf. Die Ergebnisse in Abbildung 5.12 (untere Reihe) zeigen die resultierende Modul-Antworten der Spike-Detektionen in normierter Form. Im Fall, dass keine Oszillationen vorliegen (a), sind nur Spannungspulse vorhanden, die durch die Spikes am Eingang verursacht werden. der keinen Einfluss der geringen Oszillation auf die SDA-Antworten und der SDA weist zu jedem Zeitpunkt eines Spikes einen Puls auf. Zur Bestimmung der Detektionsrate werden die Modul-Antworten herangezogen, bei denen die folgenden Randbedingungen gültig sind. Hierbei müssen die Spannungspulse 1) eine Pulsbreite um die 200 µs haben, 2) der Zeitpunkt der Antwort mit der Applikation des Aktionspotentials übereinstimmt und 3) der Schwellwert sich oberhalb des Rauschniveaus befindet (hier bei 30 %). Hierbei besitzen alle drei Algorithmen eine Detektionsrate von 100 % mit einer Falsch-Positiv-Rate (FR) von 0 % bzw. einer Richtig-Positiv-Rate (TR) von 100 %. Der Unterschied zwischen den Algorithmen ist, dass der Rauscheinfluss beim NEO wesentlich größer ist. Abbildung 5.12(b, unten) zeigt die Auswirkung der lokalen Oszillation auf die SDAs, bei denen die Oszillation ein Spitzen-Spitzenwert von 2,6 mV aufweist bzw. das Amplituden-Verhältnis zwischen der AP und LFP bei 6,2 % liegt. Die normierten Spannungen der jeweiligen SDAs zeigen, dass die Oszillationen einen deutlichen Einfluss auf die Detektionsrate und die Robustheit der Algorithmen besitzen, wobei die Oberschwingungen nicht ausreichend gedämpft werden. Der NEO erreicht eine Detektionsrate von 60,4 % (FR=12 %, TR=88 %). Der ED-Algorithmus erzielt ein Ergebnis bei der Detektionsrate von 56 % (FR=31 %, TR=69 %). Aufgrund des Hochpasses zweiter Ordnung zeigt die normierte Antwort des eED nur kurzfristige Abweichungen zu den Zeitpunkten der lokalen Maxima von der Oszillation, die keinen Einfluss auf die Detektionsrate haben (=100 %).

Im Folgenden wird anhand derselben Simulation die Detektionsrate inkl. der Richtig-Positiv (TR) und Falsch-Positiv (FR) als Funktion von dem SNR zwischen −15 dB und 15 dBermittelt (Variation der Amplitude der Aktionspotentiale bei einer konstanten effektiven Eingangsrauschspannung von 10 µV). Zusätzlich wird der Einfluss der lokalen Oszillation durch eine Variation der Grundfrequenz von (a) 0 Hz bis (d) 7,25 Hz untersucht, deren Ergebnisse für alle drei Algorithmen in Abbildung 5.13 dargestellt sind. Bei keinem Auftreten der lokalen Oszillationen in Abbildung 5.13(a) besitzen alle drei SDA-Algorithmen eine ähnliche Charakteristika bei der Detektionsrate. Hierbei wird eine Detektionsrate mit der TR-Rate von 100 % bei einem SNR von −1,25 dB erzielt ($U_{AP} \geq 28{,}5\,\mu V$). Die Anwesenheit der lokalen Oszillation mit einem Spitzen-Spitzenwert von 2,6 mV, die nicht vom Vorverstärker herausgefiltert werden, verschlechtern die Detektions-Eigenschaften der Algorithmen. Die Detektionsrate des NEO erreicht ein Maximum von 59 %, wobei das notwendige SNR zum Erreichen einer 100 % Richtig-Positiv-Rate sich mit steigender Grundfrequenz der Oszillation vergrößert. Beim ED-Algorithmus ist ein Einfluss der lokalen Oszillation auf die Stabilität und Sensitivität vorhanden, jedoch kann im Vergleich zum NEO eine Detektionsrate und eine Richtig-Wahr-Rate von 100 % bei höheren SNR erreicht werden. Nachteilig ist, dass der NEO bei niedrigen SNR bessere Detektionseigenschaften als der ED besitzt und der Schnittpunkt sich mit steigender Grundfrequenz erhöht. Zusätzlich ist die Richtig-Positiv-Rate des ED durchgängig um mindestens 30 % geringer als beim NEO, sodass sich der Einsatz des ED zur Spike-Detektion in Implantaten nicht als praktikabel erweist.

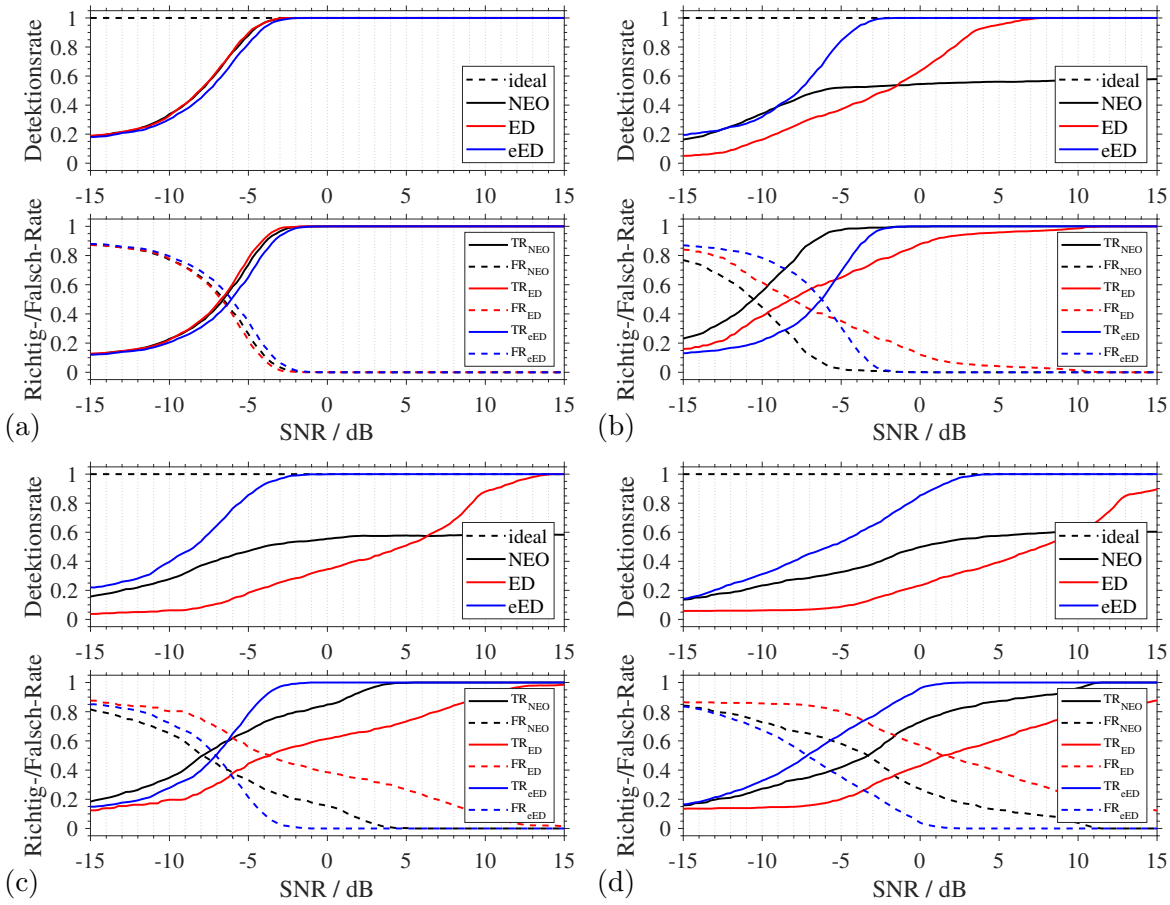


Abb. 5.13: Simulationsergebnisse zur Bestimmung der Stabilität/Sensitivität der Spike-Detektions-Algorithmen in Abhängigkeit vom SNR und der Grundfrequenz der lokalen Oszillation bei einem Spitzen-Spitzenwert von 2,6 mV: (a) Deaktiviert - (b) 2,2 Hz - (c) 4,75 Hz - (d) 7,25 Hz

Der eED-Algorithmus zeigt die beste Performance trotz des Einflusses durch die Oszillationen. Im Vergleich der Szenarien aus (a) und (b) beträgt der Unterschied bei der Detektionsrate 2 %, sodass dieser Einfluss vernachlässigt werden kann. Mit steigender Grundfrequenz erhöht sich die erforderliche SNR zur Regeneration der Detektionsrate, sodass im Szenario (d) ein SNR von 3,25 dB erforderlich ist, die einer Amplitude der Aktionspotentiale von 50 µV entspricht und in der Anwendung auch auftreten können.

Zusammengefasst besitzt der Spike-Detektion-Algorithmus der erweiterten Energy-of-Derivation die beste Performance, der relativ robust gegen die Störsignale ist und im Worst-Case eine hohe Sensitivität im Vergleich zum NEO erreicht. Die Schaltungskomplexität reduziert sich im Vergleich zum NEO auf die Serienschaltung eines Hochpass zweiter Ordnung und einem Quadrierer, welches sich positiv auf den Leistungs- und Flächenverbrauch bei der ASIC-Integration auswirkt.

5.3.2 Schaltungstechnische Implementierung der Spike-Detektion

Nach der Beurteilung der verschiedenen Spike-Detektions-Algorithmen, bei der die Detektionsrate in Abhängigkeit der messbaren Signale betrachtet wurde, soll im Folgenden die schaltungstechnische Implementierung der Spike-Detektion inkl. der 1-bit Analog-Digital-Konvertierung diskutiert werden.

Hierzu wird der eED-Algorithmus zur Spike-Detektion verwendet, der aus der Reihenschaltung eines Hochpasses zweiter Ordnung und einem Quadrierer besteht, dessen Schaltplab in Abbildung 5.14 dargestellt ist. Bei der Dimensionierung des Hochpasses wird die maximale Ver-

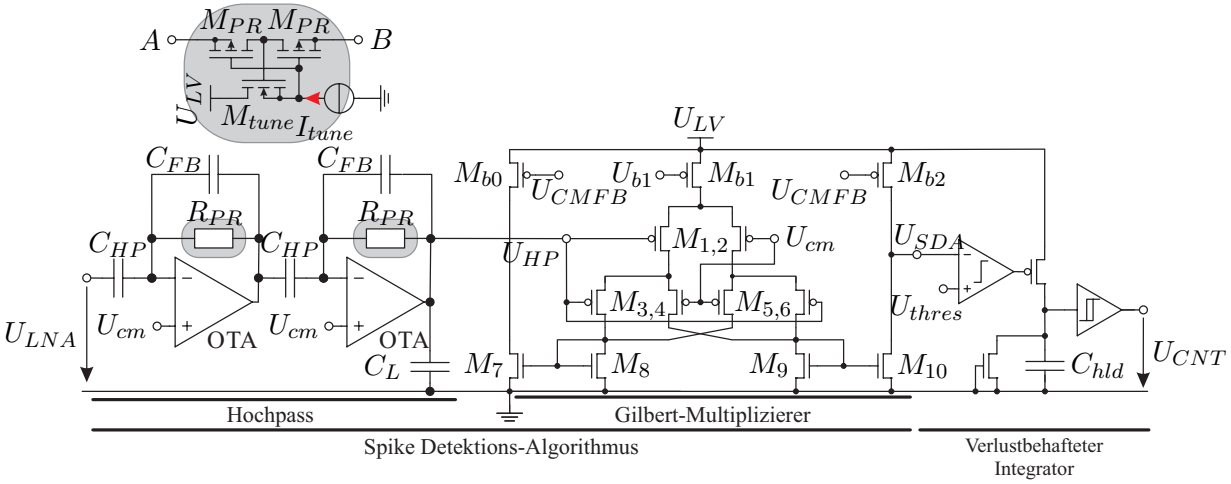


Abb. 5.14: Schaltplan des analogen Spike-Detektors mit der Implementirung des Algorithmus des erweiterten Energy-of-Derivation und eines Komparators mit verlustbehafteter Integration zur Triggerpuls-Generierung

stärkung unter Vernachlässigung der parasitären Kapazität der Pseudo-Widerstandsstruktur durch das Kapazitätsverhältnis C_{HP}/C_{FB} auf 20 dB pro Stufe begrenzt. Die 0 dB-Durchtritt-Frequenz wird nach Gleichung (5.17) über den effektiven Widerstand des steuerbaren Pseudo-Widerstands R_{PR} und der Eingangskapazität C_{HP} eingestellt, die bei 20 Hz liegt.

$$f_{0dB} = \overbrace{\frac{1}{2\pi\ C_{HP}\ R_{HP}}}^{=f_{-3dB}} \cdot \overbrace{\sqrt{\frac{{C_{FB}}^2}{{C_{HP}}^2 - {C_{FB}}^2}}}^{\approx 1/v_u} \tag{5.17}$$

Im Betrieb kann der Absolutwiderstand durch den Steuerstrom I_{tune} angepasst werden, sodass die Durchtritts-Frequenz bei gleichbleibender Verstärkung angepasst wird. Bei den verwendeten OTAs handelt es sich um Miller-OTAs, die ein g_m/I_D von $27\,\mathrm{V}^{-1}$ hat. Das Ausgangssignal des zweistufigen Hochpasses wird mit einem Gilbert-Multiplizierer quadriert. Die Differenzstufe mit den Transistoren $M_{1,2}$ reguliert den Stromfluss in Abhängigkeit des Eingangs-Differenzsignals zur nachfolgenden Differenzstufe in den jeweiligen Lastzweigen. Durch die doppelte Ausführung wird eine Strom-Multiplikation in Abhängigkeit des Eingangs-Differenzsignals ermöglicht. Die jeweiligen Ausgänge sind pro Zweig mit einem Last-Element kreuz-verschaltet, sodass eine

Strom-Spannungs-Konvertierung stattfindet. Die Ausgangstreiber-Stufe ist differentiell aufgebaut, deren Arbeitspunkt-Einstellung über eine separate Gleichtakt-Rückkopplung ($CMFB$) erfolgt. Die Ausgangsspannung ist proportional zum Steigungsfaktor k von $80\,\mathrm{V}^{-1}$ und zum Quadrat der Eingangs-Differenzspannung. Der Steigungsfaktor k dient als Verstärkungsfaktor der Eingangsdifferenz und ist antiproportional zum Drain-Strom des Transistors M_{b1}. Zur Unterdrückung der elektronischen Rauscheinflüsse befindet sich am Ausgang der Hochpass-Stufe eine Last-Kapazität C_L, die in Zusammenwirkung mit der Steilheit des OTAs g_m eine Tiefpass-Filterwirkung bei 5 kHz bewirken soll. Diese Lastkapazität kann vom Vorverstärker zum Ausgang des Hochpasses verschoben werden, sodass nur eine größere Kapazität integriert werden muss. Der Vorteil ist, dass die Steilheit des OTAs der Hochpass-Stufe geringer als beim Vorverstärker ist und somit die notwendige Fläche der Kapazität verkleinert werden kann. Dieser Einfluss auf die Detektionsrate wird im nächsten Abschnitt der Modul-Verifizierung dargestellt.

Zur Bestimmung der Feuerrate muss mittels einer 1-bit Analog-Digital-Konvertierung ein Trigger-Signal für die digitale Weiterverarbeitung generiert werden. Dies erfolgt am Ausgang mit dem verlustbehafteten Integrator. Der zugehörige Komparator vergleicht die SDA-Ausgangsspannung U_{SDA} mit einem extern einstellbaren Schwellwert und invertiert das Ergebnis. Im aktiven Zustand ($U_{SDA} \geq U_{thres}$) wird die Haltekapazität C_{hld} mit der Versorgungsspannung U_{LV} aufgeladen. Im inaktiven Zustand wird die Kapazität über die Leckströme des parallel-geschalteten Transistors entladen. In Kombination mit dem Spannungsabgriff des Schmitt-Triggers an der Haltekapazität, die ein Fenster von 50 % besitzt, werden Triggerpulse mit einer definierten Breite von 2 ms generiert, die im Digitalteil zum Zählen der detektierten Pulse innerhalb eines Messintervalls verwendet werden. Diese Maßnahme ist notwendig, damit am SDA-Ausgang nicht jeweils der exponentielle und sinusförmige Anteil des Aktionspotentials einen Trigger-Puls generiert.

Es sind bereits Implementierungen zur adaptiven Schwellwert-Einstellung veröffentlicht worden, bei denen der Ausgang des SDA mit einer verlustbehafteten Spitzenwert-Erkennung [144] verglichen wird. Nachteilig an diesem Verfahren ist, dass eine minimale Feuerrate vorhanden sein muss, um die verlustbehaftete Sample-and-Hold-Stufe nicht vollständig zu entladen, sodass der Vergleichswert sich um das Rauschniveau des SDA bewegt. Dies resultiert in einer rauschsensitiven Detektion, welche eine hohe falsch-negative Rate verursacht. Dieses Szenario würde in der Anwendung eintreten, wenn über einen längeren Zeitraum keine Aktionspotentiale gemessen werden, die durch eventuelle Gewebe-Fixierungs-Probleme des Implantats oder die Netzwerk-Umbauprozesse verursacht werden. Zur Bestimmung der Feuerrate werden die Triggerpulse mit einem 8-bit Digitalzähler erfasst, der bei einer Auslese-Frequenz von 1 Hz eine Feuerrate von 256 Spikes pro Sek. erlaubt.

5.3.3 Modul-Verifizierung zur Spike-Detektion

Die Modul-Verifizierung zur analogen Spike-Detektion findet mit transienten Simulationen in CADENCE statt. Zum Emulieren der extrazellulären Neuronen-Aktivitäten ist ein VerilogA-Skript erstellt worden, das denselben Funktionsumfang wie das bereits beschriebene MATLAB-Modell beinhaltet. Durch das Setzen der Aktionspotentiale am Elektrodeneingang wird die Detektionsrate mit der Richtig-Positiv-Rate am Modul-Ausgang ermittelt, die die Rauscheinflüsse der Elektronik und die thermische Rauschgenerierung durch das Gewebe berücksichtigen.

Abbildung 5.15(a) zeigt die Simulations-Ergebnisse der Elektrodenspannung und der Modulspannungen für einen Simulationszeitraum von 1 s. In Abbildung 5.15(b) ist ein vergrößerter Ausschnitt der Ergebnisse für den Zeitraum von 0,56 s bis 0,68 s bzw. für eine Periode der Oszillation dargestellt. In diesem Szenario besitzen die Aktionspotentiale eine Amplitude von 80 µV

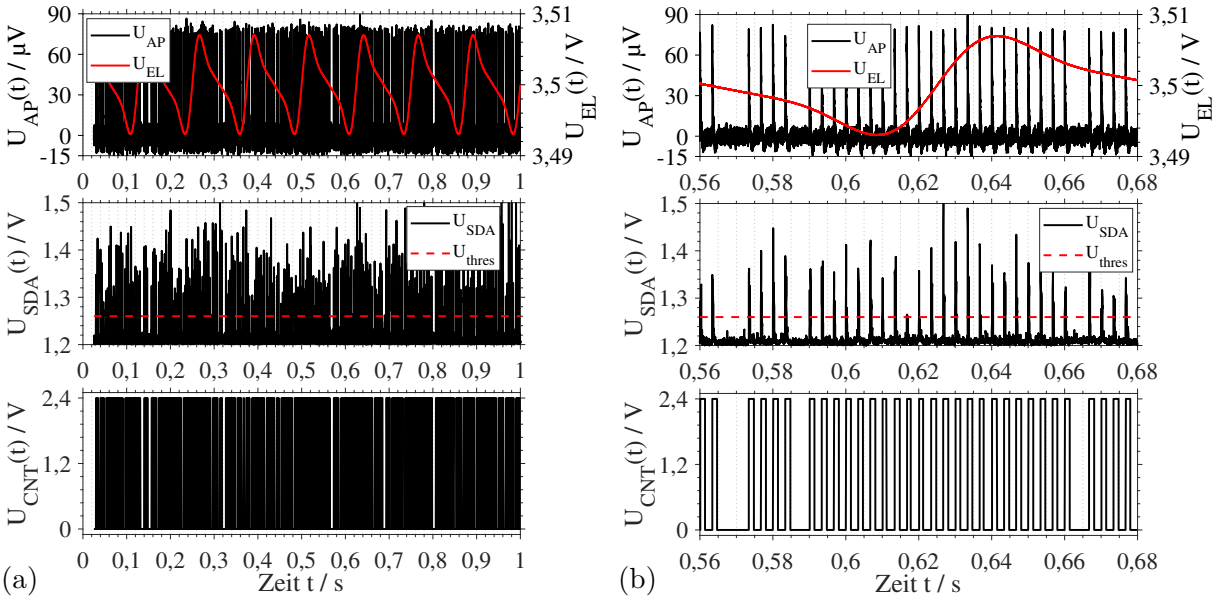


Abb. 5.15: Ergebnisse der transienten Simulation des Moduls zur Spike-Detektion: (a) Darstellung aller Signale über die Simulationsdauer von 1 s, bei der insgesamt 300 AP appliziert werden - (b) Vergrößerung des Zeitbereichs zwischen 0,56 und 0,68 s

und die lokale Oszillation besitzt einen Spitzen-Spitzenwert von 14 mV und eine Grundfrequenz von 8 Hz. Die Rauscheinflüsse der Elektrode-Gewebe-Interaktion besitzen eine spektrale Rauschspannungsdichte von 112,84 nV/$\sqrt{\text{Hz}}$, sodass sich eine effektive Rauscheingangsspannung von 10 µV innerhalb der Filter-Bandbreite des Vorverstärkers ergibt. Innerhalb der Simulationsdauer von 1 s werden die 300 Spikes mit den lokalen Oszillationen auf den Elektroden-Eingang des Verstärker-Moduls bzw. der Elektrodenspannung U_{EL} appliziert. Das Signal U_{AP} beinhaltet die applizierten Aktionspotentiale und die thermischen Rauscheinflüsse. Die Spannung U_{SDA} repräsentiert den Ausgang des Spike-Detektions-Algorithmus und zeigt zu den Zeitpunkten eines vorhandenen Aktionspotentials Spitzenwerte um die 160 mV bis 300 mV, die durch die Steigung der lokalen Oszillation beeinträchtigt. Die Analog-Digital-Konvertierung erfolgt mit der Schwellenspannung U_{thres} von 1,26 V. Dieser Wert ist so gewählt worden, dass die maximal erreichbare Ausgangsspannung des Gilbert-Multiplizierers bei kurzgeschlossenem Eingang ($U_{HP} = U_{cm}$)

keinen Trigger-Puls verursacht und somit die Falsch-Negativ-Rate bei 0 % bleibt. Mit einer Monte-Carlo-Simulation über die Variation der Bauelement-Modellparameter, die den Einfluss der CMOS-Fertigung im Entwurf berücksichtigt, konnte mit 1.000 Iterationen eine maximale Spannung von 1,252 V ±4,78mV ermittelt werden. Das Signal U_{CNT} zeigt die Trigger-Pulse für die digitale Bestimmung der Feuerrate. In diesem Szenario konnte eine Detektionsrate von 100 % ermittelt werden, die identisch zur Richtig-Positiv Rate ist, und die Falsch-Negativ Rate liegt bei 0 %.

Der zweite Schritt der Verifizierung besteht aus einem Parameter-Sweep, bei dem die die Detektionsrate bzw. die Richtig-Positiv-Rate in Abhängigkeit von der Amplitude der Aktionspotentiale und den Eigenschaften der lokalen Oszillation ermittelt werden. Dabei ergeben sich zwei Fallunterscheidungen durch die Betrachtung der lokalen Oszillationen im inaktiven und im aktiven Zustand mit einem gewählten Spitzen-Spitzenwert von 14 mV und einer Grundfrequenz von 8 Hz (Worst-Case). Weitere zwei Fallunterscheidungen ergeben sich durch die Position der Lastkapazität am Ausgang der Hochpass-Stufe oder am Ausgang des Vorverstärkers. Die Ergebnisse

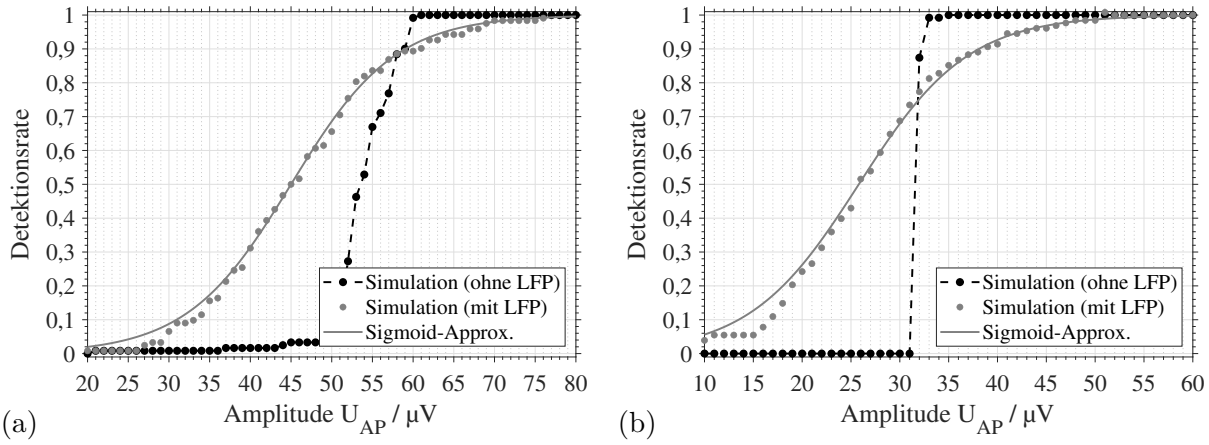


Abb. 5.16: Ergebnisse des Parameter-Sweeps über die AP-Amplitude zur Bestimmung der Detektionsrate bei einer Schwellenspannung U_{thres} von 1,26 V: (a) ohne Lastkapazität C_L - (b) mit Lastkapazität C_L am Ausgang der Hochpass-Stufe

des Parameter-Sweeps sind in Abbildung 5.16 dargestellt, bei der in (a) sich die Lastkapazität am Ausgang des Vorverstärkers bzw. in (b) am Ausgang der Hochpass-Stufe befindet. Zuerst wird im Folgenden der Einfluss der lokalen Oszillationen betrachtet. Hierbei ist ein deutlicher Verlaufs-Unterschied in der Detektionsrate vorhanden. Ohne Präsenz der Oszillationen kommt der Verlauf der Charakteristik eines Komparators nahe, bei der die Erkennungsrate beim Überschreiten des Schwellwerts von 0 % und 100 % wechselt. Im aktiven Fall besitzt die Detektionsrate einen sigmoid-förmigen Verlauf.

$$DR = \text{sigmoid}(U_{AP}, U_0, \Delta U) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{U_{AP} - \Delta U}{U_0}\right)} \tag{5.18}$$

Gleichung (5.18) zeigt den exponentiellen Zusammenhang in Abhängigkeit von der Eingangsgröße U_{AP}, des Verschiebungswerts ΔU und des Skalierungsfakors U_0 zur Interpolation der Detektionsrate mit der Sigmoid-Funktion. In Abbildung 5.16(a) wird im inaktiven Zustand ei-

ne Detektions-Rate (DR) von 100 % bei Spike-Amplituden oberhalb von 60 µV erreicht. Der Verschiebungswert ΔU liegt bei einer DR von 50 %, die bei 53,8 µV liegt und der Übergang erfolgt steil, sodass die Charakteristik einem Komparator ähnelt. Unter Berücksichtigung der lokalen Oszillationen ist erkennbar, dass sich der Verschiebungswert zu einem kleineren Wert von 45 µV bewegt und die Steigung mit einem Skalierungsfaktor U_0 von 6,4 µV flacher ist. In Abbildung 5.16(b) sind die Simulationsergebnisse bei der Verschiebung der Lastkapazität vom Vorverstärker zum Ausgang der Hochpass-Stufe, dessen Polstellen-Verschiebung zu einer besseren Rauschunterdrückung und zu besseren Detektions-Eigenschaften führt. Im inaktiven Zustand der lokalen Oszillationen ergibt sich eine DR von 100 % bei einer AP-Amplitude von 33 µV, die im Vergleich zur Variante ohne C_L um 45 % geringer ist. Außerdem ist der Übergang beim Überschreiten des Schwellwertes wesentlich steiler. Bei aktiven Oszillationen verkleinert sich wie zuvor der Verschiebungswert auf 25,8 µV und der Skalierungsfaktor beträgt 5,8 µV. Die Änderung der Detektions-Charakteristik liegt im Einfluss der lokalen Oszillation begründet, die bereits im Kapitel 5.3.1 behandelt worden sind.

Im Folgenden soll dies durch eine vereinfachte Darstellung des Eingangssignal verdeutlicht werden. Gleichung (5.19) zeigt die eED-Rechenvorschrift zur Spike-Detektion mit einem Verstärkungskoeffizienten K, dessen Eingangsgröße sich aus einer einfachen Approximation des Aktionspotentials mit dem exponentiellen Natrium-Ausströmen und die lokale Oszillation durch den sinusförmigen Verlauf zusammensetzt.

$$U_{SDA}(t) = \left(K \cdot \frac{\delta^2 U_{EL}(t)}{\delta t^2} \right)^2 \text{,mit } U_{EL}(t) = U_{AP} \cdot \exp\left(-\frac{t - t_0}{\tau} \right) + U_{LFP} \cdot \sin(\omega\ t) \quad (5.19)$$

$$\rightarrow U_{SDA}(t) = \left(\frac{K \cdot U_{AP}}{\tau} \right)^2 \cdot \exp\left(-\frac{2(t - t_0)}{\tau} \right) + K^2 \cdot \frac{{U_{LFP}}^2\ \omega^4}{2} \cdot [1 - \cos(2\omega\ t)] \quad (5.20)$$

$$- U_{LFP} \cdot U_{AP} \left(\frac{K \cdot \omega}{\tau} \right)^2 \cdot \sin(\omega\ t) \cdot \exp\left(-\frac{t - t_0}{\tau} \right) \quad (5.21)$$

Nach Gleichung (5.20) ergibt sich durch das Quadrieren ein Mischprodukt. Der zweite Summand beinhaltet die reine Oszillation, die durch die Hochpass-Filterung entfernt wird. Der erste Summand ist das gewünschte Ausgangsprodukt und beim dritten Summanden handelt es sich um das unerwünschte Mischprodukt der beiden Komponenten, die die Modulation der resultierende SDA-Amplitude während der Refraktärzeit des Aktionspotentials bewirkt. Diese Amplituden-Modulation wird durch das Verhältnis ω/τ begünstigt, die wesentlich größer als 1 ist. Für den Einsatz in biologischen Experimenten gilt, dass sich der Spitzen-Spitzenwert der lokalen Oszillationen in derselben Größenordnung wie die AP-Amplituden befindet. Dadurch wird die Verschiebung der Detektions-Charakteristik kleiner als der gezeigte Worst-Case sein. Außerdem bleibt zu beachten, dass diese lokalen Oszillationen spontan auftreten und nicht zu jedem Zeitpunkt vorhanden sind, sodass die Detektionsrate über den gesamten Zeitraum unabhängig sein wird.

Abbildung 5.17 zeigt in (a) eine Mikro-Aufnahme des gefertigten ASIC-Prototyps mit der integrierten Feuerraten-Messung und in (b) eine Vergrößerung des vorgestellten Ableitung-Frontends mit dem Vorverstärker und der Spike-Detektion. Die Implementierung des hardware-nahen Spike-

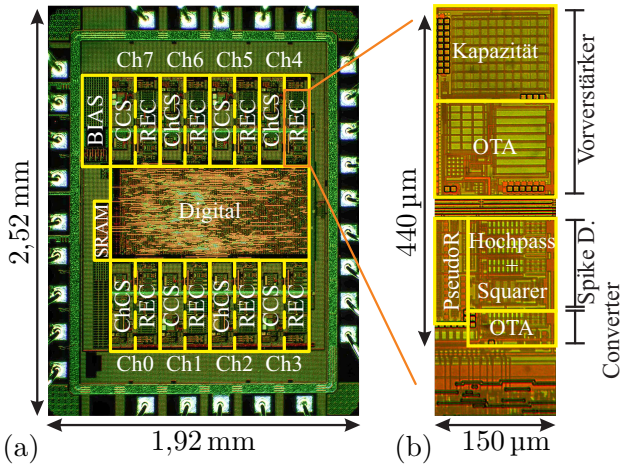


Abb. 5.17: (a) Mikro-Aufnahme des ASIC-Prototyps MPC2 mit integrierter Feuerraten-Messung - (b) Vergrößerte Darstellung des Ableitung-Frontends

Detektions-Algorithmus ist auf einer Fläche von 0,024 75 mm^2 integriert und verbraucht bei einer Versorgungsspannung von 2,4 V 3 µW, sodass sich eine flächenbezogene Leistungsaufnahme von 120,9 $µW/mm^2$ ergibt. Die Feuerrate wird über die generierten Trigger-Pulse durch einen 8-bit Aufwärtszähler im Digitalteil ermittelt. Die elektroden-individuellen Feuerraten werden über ein SPI-Datenprotokoll abgerufen, dessen Zählerstand nach der Abfrage des jeweiligen Registers gelöscht wird. Die erforderliche Datenrate zwischen dem ASIC und dem Auswertungsrechner reduziert sich durch die hardware-nahe Auswertung bei der Auslese eines MEAs mit acht Elektroden auf 2,56 kbit/s (Abfragen mit 10 Hz), was im Vergleich zur telemetrischen Übertragung der ADU-Rohdaten eine Datenkompression von mindestens 1.000:1 entspricht. Tabelle 5.2 dient zur Einordnung der Ergebnisse bezüglich der hardware-nahen Implementierung eines Spike-Detektions-Algorithmus mit dem Stand der Forschung. Hierbei wird hauptsächlich der NEO-Operator verwendet, dessen Implementierung im Vergleich zum eED-Algorithmus eine höhere Schaltungskomplexität, einen höheren Flächenbedarf und eine niedrige Stabilität gegen Störquellen wie lokale Oszillationen aufweisen. Diese Arbeit benötigt für eine Detektionsrate von 100 % Spike-Amplituden oberhalb von 32 µV bzw. im Worst-Case der lokalen Oszillationen von 52 µV, die im Vergleich die beste Performance aufweist. Der Aspekt der Leistungsaufnahme lässt sich durch eine Verringerung der Versorgungsspannung und der Verwendung von Low-Threshold-Transistoren in kleineren Prozesstechnologien verbessern, bei der sich gleichzeitig eine Reduzierung der Stromaufnahme bei gleichem Eingangsrauschen erzielen lässt.

Tab. 5.2: Auflistung verschiedener Implementierungen zur hardware-nahen Spike-Detektion

Kenngrößen	[145]	[144]	[146]	[135]	Diese Arbeit
Prozesstechnologie	65 nm	180 nm	180 nm	180 nm	350 nm
Versorgungsspannung	0,7 V	1,8 V	0,6 V	0,6 V	1,8-2,4 V
Leistungsaufnahme	40 nW	1,5 µW	88,2 nW	269,8 nW	2,2-3 µW
eff. Eingangsrauschen (LNA)	k.A.	k.A.	9,37 µV	10,37 µV	4,483 µV
Spike-Detektion	NEO	NEO	NEO	Bandpass	eED
Flächenverbrauch	0,03 mm^2	0,03 mm^2	0,61 mm^2	0,148 mm^2	0,025 mm^2
P_{tot}/A_{modul} / $µW/mm^2$	1,33	50	0,145	1,82	120,9
$\min(U_{AP})@\ DR = 1$	50 mV	400 µV	400 µV	50 µV	33-52 µV

5.4 Unterdrückung von Stimulations-Artefakten

Bisher wurden die elektrische Anregung des Gewebes durch die Stimulation und die Ableitung bzw. Messung der Gewebe-Aktivitäten getrennt voneinander betrachtet. Im Folgenden wird der simultane Betrieb beider Einheiten an einer Elektrode betrachtet, um die Einflüsse der Stimulation auf die Funktionsfähigkeit der Ableitung zu bestimmen. Der Hintergrund ist, dass die stimulations-bedingte Umladung der Doppelschicht-Kapazität der Metall-Elektrolyt-Übergange eine Änderung der Elektrodenspannung bewirkt, die um zwei bis fünf Größenordnungen größer ist als die evozierten, extrazellulären Gewebe-Antworten. Aufgrund der hohen Verstärkung innerhalb der Ableitungs-Module geraten die Verstärker ohne Maßnahmen während der Stimulation in Sättigung, sodass über einen längeren Zeitraum keine Gewebe-Aktivitäten gemessen werden können. Um diese Totzeit ΔT zu minimieren, muss das Ableitungs-Modul während der Stimulationsphase von der Elektrode entkoppelt werden und nahezu ohne Verzögerung anschließend wieder zugeschaltet werden. Dabei besitzt die Restladung einer ladungsunbalancierten Stimulation bzw. die resultierende Restspannung (im unteren mV-Bereich) einen erheblichen Einfluss auf die Totzeit, deren Einfluss durch die integrierte Ladungsbalancierung reduziert werden kann. Jedoch können durch das Schalten der Stimulationsströme Artefakte entstehen, die einen Einfluss auf die Detektionsrate des Moduls haben.

Im Folgenden werden hierzu verschiedene Möglichkeiten diskutiert. Abbildung 5.18 zeigt in (a) den schematischen Aufbau zur bidirektionalen Kommunikation, bei der die Elektronik zur Adressierung einer Arbeitselektrode (WE) aus einem Stimulations- (linke Hälfte) und einem Ableitungs-Frontend (rechte Hälfte) besteht. In diesem Szenario wird die Ausblendetechnik [110] zur Entkopplung des Ableitungs-Moduls zur Elektrode angewendet. In Abbildung 5.18(b) ist das Timing-Diagramm für die Steuerleitungen Φ_{ano}, Φ_{cat} zur Steuerung der elektrischen Stimulation dargestellt. Beim Steuersignal Φ_{rst} handelt es sich um einen globalen Rücksetz-Befehl, bei dem der ASIC in einen sicheren Zustand bzw. in seine Grundkonfiguration gesetzt wird. Dabei wird die passive Ladungsbalancierung aktiviert, bei der sich kurzzeitig die Potentiale auf der Arbeits- und Gegenelektrode auf der Mittenspannung U_{CM} befinden, sodass das Target vollständig ent-

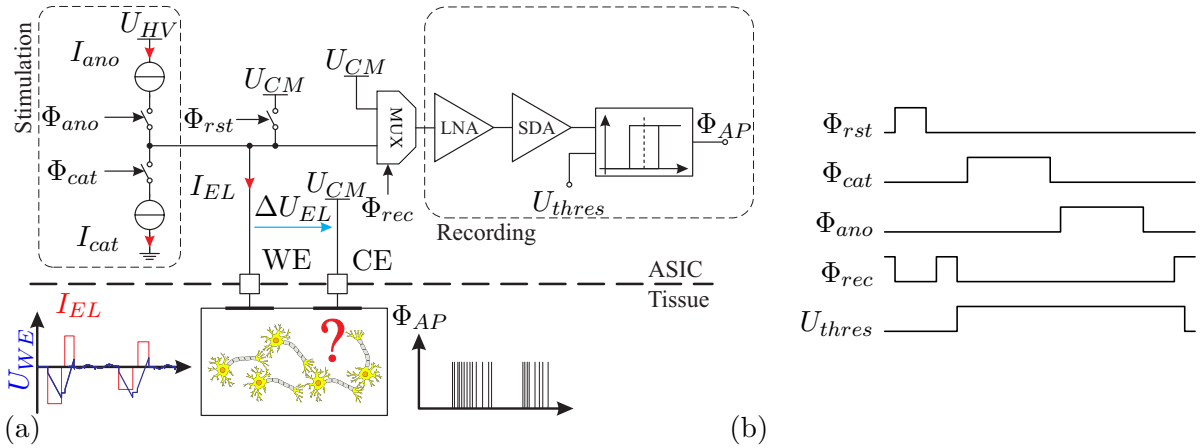


Abb. 5.18: (a) Schematischer Schaltplan zur bidirektionalen Kommunikation mit Anwendung der Ausblendetechnik zur Artefakt-Unterdrückung - (b) Timing-Diagramm der Steuersignale

laden ist. Der Vorverstärker-Eingang (LNA) des Ableitung-Moduls wird über einen Multiplexer gesteuert, der im aktiven Zustand der Steuerleitung Φ_{rec} auf die Elektrode geschaltet ist. Im inaktiven Zustand wird der LNA-Eingang auf die Mittenspannung U_{CM} geschaltet. Im Idealfall ist die Differenz der Gleichspannungen auf beiden Pfaden gleich null, sodass die Eingangskapazität des Vorverstärkers während der Stimulation nicht umgeladen wird. Das Zurückschalten erfolgt nach einer einstellbaren Ausblendezeit zwischen dem Stimulations-Ende und der aktiven Ableitung.

Im Simulations-Aufbau wird eine biphasisch stromgesteuerte Stimulation mit der Wiederholfrequenz von 12 Hz ausgeführt, die bei einer Phasendauer T_{ph} von 100 µs eine kathodische Ladungsinjektion von 12 nC bewirkt. Der Stimulationsstart wird mit einem Trigger-Flag ausgelöst, sodass ab diesem Zeitpunkt alle aktiven Ableitungs-Module blind geschaltet werden und mit einer Zeitverzögerung von 20 µs die kathodische Phase gestartet wird. Nach Beendigung der Stimulation inkl. der Ladungsbalancierung befindet sich das Steuersignal Φ_{rec} für die eingestellte Ausblendezeit im inaktiven Zustand, die in diesem Beispiel bei 100 µs liegt. Anschließend wird das Ableitungs-Modul wieder zugeschaltet. Als zusätzliche Maßnahme wird in diesem Zeitraum die Komparator-Schwellenspannung U_{thres} von den eingestellten 1,26 V auf die Versorgungsspannung U_{LV} von 2,4 V geschaltet, um mögliche Fehlinterpretationen durch Stimulations-Artefakte zu vermeiden. Zur Emulierung der Gewebe-Aktivitäten in Abhängigkeit der elektrischen Stimulation wird ein VerilogA-Skript verwendet, die die Generierung der lokalen Oszillationen und die Erregungsleitung beinhaltet. Bei Letzterem wird zwischen spontanen und durch die elektrische Stimulation evozierten Aktionspotentialen unterschieden. Bei den spontanen Aktionspotentialen handelt es sich um zufällige Auslösungen, die durch das Rauschen der extra- und intrazellulären Konzentrationsunterschiede verursacht wird. Diese besitzen eine Feuerrate von 24-30 Spikes/s [147]. Die evozierten Aktionspotentiale sind zeitlich zum Start der elektrischen Stimulation verzögert und das Antwortsmuster ist abhängig von den Stimulationsparametern, die die Netzwerk-Kodierung des Gewebes sehr vereinfacht berücksichtigt. Für dieses Beispiel werden nach der Stimulation sechs Spikes mit einer Amplitude von 80 µV gesetzt, die eine Post-Stimulus-Verzögerung von 300 µs haben [105]. Gleichzeitig emuliert das Modell die Metall-Elektrolyt-Übergänge mit einer Doppelschichtskapazität C_{dl} von 12 nF, einem Gewebe-Widerstand R_{tis} von 8 kΩ und einem Faraday-Widerstand von 10 MΩ.

Abbildung 5.19 zeigt die Ergebnisse der transienten Simulation für eine Simulationsdauer von 400 ms (a) und mit einer Vergrößerung eines Stimulations-Events (b) unter Vernachlässigung der lokalen Oszillationen. Zu den Zeitpunkten der Stimulation sind durch das Umschalten des LNA-Eingang Artefakte erkennbar, die durch die Spannungsdifferenz zwischen den MUX-Anschlüssen zur Umladung der Eingangskapazität des LNA und zu den Spannungssprüngen am LNA-Ausgang führen. Die schnelle Spannungsänderung führt am Ausgang der Hochpass-Stufe zu Ausgleichprozessen, die beim SDA-Ausgang Sättigungseffekte bewirken. Diese werden durch das Anheben der Schwellenspannung U_{thres} abgefangen. Nach Ablauf der eingestellten Ausblendezeit werden die Aktionspotentiale nach der Stimulation durch das Ableitungs-Modul mit einer Detektionsrate von 100 % erkannt. Allerdings ist die Detektionsrate von der eingestellten

Ausblendezeit abhängig, die die resultierende Spannungsdifferenz zwischen Elektroden-Eingang und dem Referenzpfad durch eine ladungsunbalancierte Stimulation bzw. der Selbst-Entladung der Metall-Elektrolyt-Übergange kompensieren muss. Je größer dieser Fehler ist, desto größer

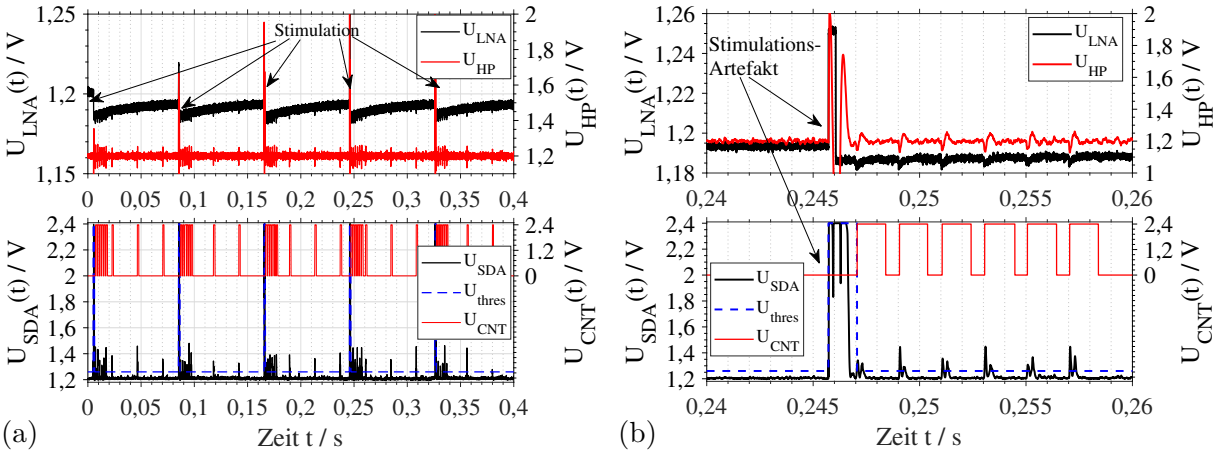


Abb. 5.19: Ergebnisse der transienten Simulation unter Verwendung der Ausblendetechnik zur Artefakt-Unterdrückung bei einer simultan elektrischen Stimulation und Ableitung der Gewebe-Aktivitäten (ohne lokale Oszillation): (a) Gesamtdauer - (b) Vergrößerung eines Stimulationsevents

wird das Stimulations-Artefakt und desto größer ist die Ausblendezeit. Diese Wirkungsweise wird mit der Betrachtung der lokalen Oszillationen verstärkt, sodass die Ausblendetechnik nicht zur Unterdrückung der Stimulations-Artefakte mit einer reduzierten Totzeit geeignet ist.

Beim zweiten Ansatz handelt es sich um eine laufzeit-basierte Regelung des Gleichanteils der Elektrodenspannung [148]. Hierbei wird die Gleichspannung am Ausgang des Vorverstärkers digitalisiert und mit einer adaptiven Filterung mit endlicher Impulsantwort (FIR) über einen Digital-Analog-Wandler auf den Eingang rückgekoppelt. Diese Filterung erlernt die Charakteristika der Stimulationsartefakte, sodass die erwünschten Gewebe-Aktivitäten durchgelassen werden und es zu keinen Sättigungen in den Verstärkerstufen kommt. Die Wirkungsweise konnte in *in-vivo* Experimenten gezeigt werden, allerdings sind zur Durchführung des Verfahrens pro Kanal ein DAU, ADU und die Berechnungseinheit zur Durchführung der adaptiven FIR auf dem ASIC erforderlich. In diesem Beispiel betrug der Flächenverbrauch pro Ableitungs-Modul unter Verwendung eines 180 nm-CMOS-Prozessschritts ungefähr 0,17 mm^2 [148], sodass das Verfahren für den Einsatz in einem retinalen Implantat mit hochdichtem MEA ungeeignet ist.

$$f_{-3dB,HP} = \frac{1}{2\pi \cdot R_{PR} \cdot C_{in}} \tag{5.22}$$

Bei der dritten Methode handelt sich um eine Technik zur Verschiebung der Hochpass-Eckfrequenz in der Übertragungsfunktion des Vorverstärkers (Polverschiebungstechnik), der eine Bandpass-Filtercharakteristik beinhaltet. Dabei wird nach Gleichung (5.22) die Hochpass-Eckfrequenz modifiziert, die antiproportional vom Rückkopplungswiderstand R_{PR} und von der Eingangskapazität C_{in} abhängig ist. Beim Entwurf besitzt die Eingangskapazität des Vorverstärkers einen konstanten Wert, sodass der Widerstandswert der steuerbaren Pseudo-Widerstände während der Stimulation angepasst werden kann. Durch eine Verkleinerung des Widerstands-

werts R_{PR} wird die Hochpass-Eckfrequenz zu höheren Frequenzen verschoben [136], welches sich über eine Vergrößerung des Steuerstroms realisieren lässt. Durch eine Verschiebung der Hochpass-Eckfrequenz über die fest-eingestellte Tiefpass-Eckfrequenz nimmt die resultierende Verstärkung ab, sodass die Sensitivität gegenüber den Spannungsänderungen durch die elektrische Stimulation stark abnimmt. Zusätzlich besitzen die Pseudo-Widerstände durch die geringen parasitären Kapazitäten eine schnelle Erholungszeit, die eine Reduzierung der Totzeit bewirkt [122].

Abbildung 5.20 zeigt den schematischen Schaltplan des Elektroden-Frontends zur bidirektionalen Kommunikation und das Timing-Diagramm der Steuersignale mit dem Verhalten der Komparator-Schwellenspannung U_{thres}. Im Vergleich zur Ausblendetechnik wird die Chip-Fläche

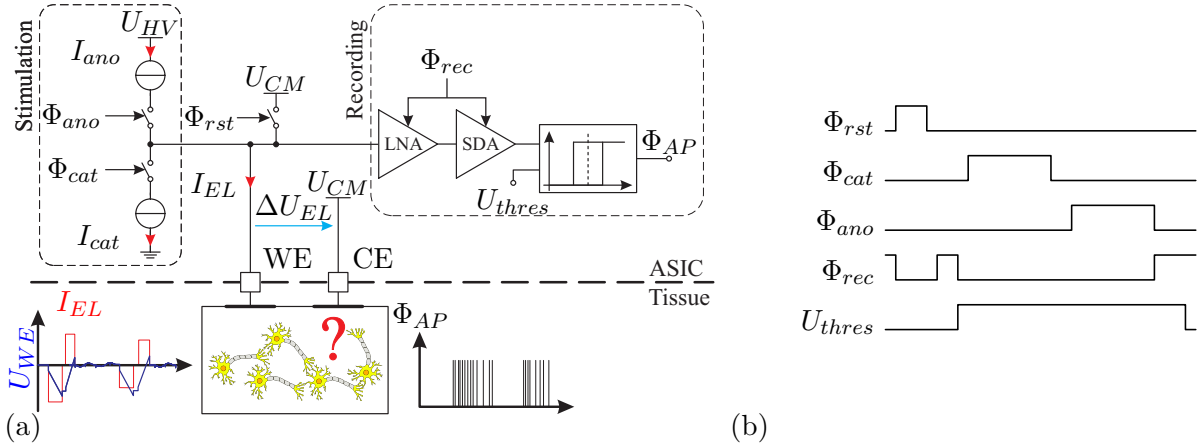


Abb. 5.20: (a) Schematischer Schaltplan zur bidirektionalen Kommunikation mit Anwendung der Polverschiebungstechnik zur Artefakt-Unterdrückung - (b) Timing-Diagramm der Steuersignale

durch das Entfernen der Multiplexer-Einheit und des Pegelwandlers zur Ansteuerung reduziert, deren Transistoren dieselbe Spannungsfestigkeit wie die Stimulator-Einheit haben müssen. Zusätzlich hat dies den Vorteil, dass die gesamte Ansteuerung auf der Niedervolt-Seite erfolgt. Die Polverschiebungstechnik wird mit den steuerbaren Pseudo-Widerständen des Vorverstärkers und des ersten Hochpasses innerhalb des SDA angewendet, um mögliche Störungen vom LNA auf den SDA zu vermeiden. Während der Stimulation wird die Komparator-Schwellenspannung U_{thres} vom eingestellten Arbeitspunkt auf die Versorgungsspannung U_{LV} angehoben. Die Reaktivierung des Ableitungs-Modus erfolgt nun unmittelbar nach Stimulationsabschluss durch die Deaktivierung des Steuersignals Φ_{rec}, sodass die Hochpass-Eckfrequenzen in den Übertragungsfunktionen des LNA und des SDA wiederhergestellt werden. Die Spannung U_{thres} wird erst nach der Ausblendezeit auf den Initialwert umgeschaltet, sodass potenzielle Spannungsanpassungen innerhalb des Verstärkermoduls noch abklingen können.

Abbildung 5.21 zeigt die Ergebnisse der transienten Simulation des Elektroden-Frontends ohne Präsenz der lokalen Oszillationen. Die Ausgangsspannung des LNA zeigt zu den Zeitpunkten der Stimulation nur Spannungsspitzen auf, wobei es sich beim Schalten des applizierten Elektroden-Stroms I_{EL} um hochfrequente Komponenten handelt. Diese Spannungsspitzen werden durch die Polverschiebung des ersten Hochpasses in Kombination mit dem Tiefpass am Hochpass-Ausgang

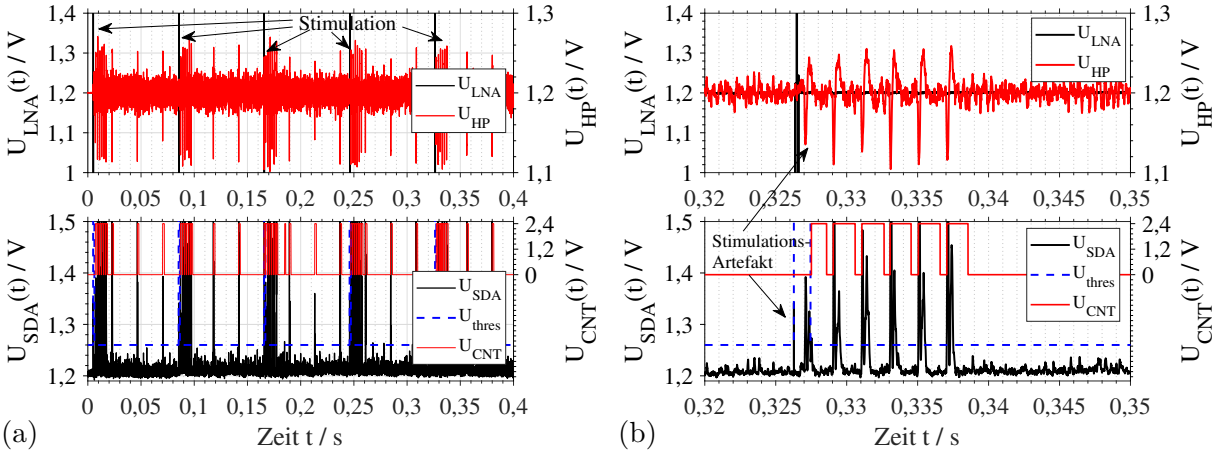


Abb. 5.21: Ergebnisse der transienten Simulation unter Anwendung der Polverschiebungs-Technik zur Artefakt-Unterdrückung und Totzeit-Reduzierung bei einer simultan elektrischen Stimulation und Ableitung der Gewebe-Aktivitäten (ohne lokale Oszillation): (a) Gesamtdauer - (b) Vergrößerung eines Stimulationsevents

rausgefiltert, sodass am Ausgang des zweiten Hochpasses keine Änderung auftritt. Am Ausgang des SDA haben diese Spitzen durch die Anhebung der Schwellenspannung keinen Einfluss. Die eingestellte Ausblendezeit von 100 µs bewirkt in diesem Beispiel, dass das erste evozierte Aktionspotential erst verspätet nach der vollständigen Wiederherstellung des Ableitungsmoduls detektiert werden kann.

Im nächsten Simulations-Schritt wird der Einfluss der lokalen Oszillation betrachtet, dessen Ergebnisse in Abbildung 5.22 dargestellt sind. Die lokalen Oszillationen besitzen dieselbe Charak-

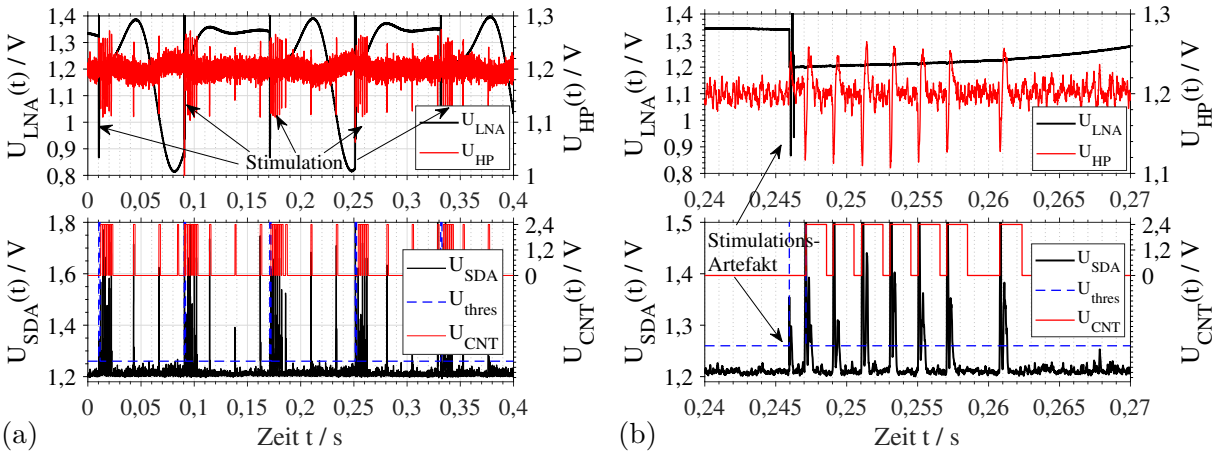


Abb. 5.22: Ergebnisse der transienten Simulation unter Anwendung der Polverschiebungstechnik zur Totzeit-Reduzierung bei einer simultan elektrischen Stimulation und Ableitung der Gewebe-Aktivitäten (mit lokaler Oszillation): (a) Gesamtdauer - (b) Vergrößerung eines Stimulationsevents

teristik wie in der Modul-Charakterisierung des SDA, die einen Spitzen-Spitzenwert von 14 mV und eine Grundfrequenz von 8 Hz besitzt. Die Vergrößerung eines Stimulationsevents zeigt, dass der LNA zu den Zeitpunkten der Stimulation seine Ausgangsspannung auf die Mittenspannung von 1,2 V setzt, da die effektive Eingangsspannung durch die Polverschiebung auf Null gesetzt wird. Aufgrund dieser Spannungsdifferenz ist ein Stimulations-Artefakt am Ausgang der

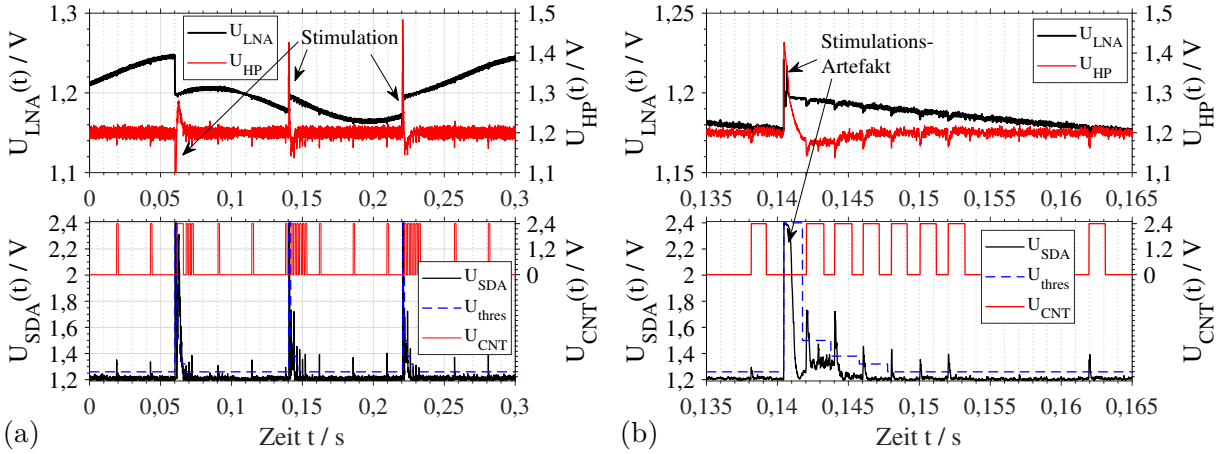


Abb. 5.23: Ergebnisse der transienten Simulation unter Anwendung der Polverschiebungstechnik zur Totzeit-Reduzierung bei einer simultan elektrischen Stimulation und Ableitung der Gewebe-Aktivitäten (mit lokaler Oszillation): (a) Gesamtdauer - (b) Vergrößerung eines Stimulationsevents

Hochpass-Stufe U_{HP} vorhanden, das einen Fehler am Spannungs-Ausgang des SDA bewirkt. Durch die gleichzeitige Anpassung des Komparator-Schwellwertes hat dieser Fehler keinen Einfluss auf die Detektionsrate des Moduls. Nach Stimulations-Abschluss ist das Ableitungs-Modul mit einer Ausblendezeit von 100 µs vollständig wiederhergestellt, sodass die evozierten Aktionspotentiale erfolgreich detektiert werden.

Der folgende Abschnitt beschreibt eine Erweiterung zur Artefakt-Unterdrückung, bei der im Extremfall eine große Spannungsdifferenz am Eingang zu Sättigungseffekten innerhalb der SDA-Stufe führt, die eine höhere Totzeit zur vollständigen Wiederherstellung erfordert. Abbildung 5.23 zeigt die Simulationsergebnisse, bei der die lokalen Oszillation einen Spitzen-Spitzenwert von 20 mV und eine Grundfrequenz von 4 Hz besitzt. Zur Erhöhung der Detektionsrate wird eine digitale Anpassungsprozedur angewendet, bei der die Komparator-Schwellenspannung U_{thres} nach Stimulationsende iterativ von U_{LV} auf den Initialwert reduziert wird. In einem einstellbaren Zeitabstand ΔT nimmt die Schwellenspannung exponentiell mit jedem Schritt ab, sodass nach maximal vier zusätzlichen Schritten der Initialwert wiederhergestellt ist. Die Parameter des Zeitabstands ΔT und die schrittweisen Digitalwerte zum Einstellen der U_{thres} sind programmierbar.

Zusammengefasst ist die Polverschiebungstechnik im Vergleich zur Ausblendetechnik robust gegen eingangsseitige Spannungsänderungen und die Artefakte durch das Schalten der Stimulationsströme und der lokalen Oszillation besitzen keinen Einfluss auf die Detektionsrate. Gleichzeitig kann eine sehr geringe Totzeit erzielt werden. Insgesamt ermöglicht es ein nahezu verzögerungsfreies Umschalten von Stimulation auf Ableitung und umgekehrt. Die Ausführung dieses Verfahrens beruht auf der Vergrößerung der Hochpass-Eckfrequenz, die durch eine Verkleinerung der Widerstände der steuerbaren Pseudo-Widerstände realisiert wird. Die Widerstandsverkleinerung kann während der Stimulation durch die Erhöhung des Steuerstroms verursacht werden. Optional können bei starken Ausprägungen der lokalen Oszillation eine schrittweise Reduzierung der Schwellenspannung angewendet werden, um die Detektionsrate zu erhalten.

5.5 Konzept zur Realisierung einer adaptiven Stimulation

Nach der Vorstellung der schaltungstechnischen Implementierung der Spike-Detektion und der Möglichkeit zur Schaffung einer artefakt-freien Detektion der Aktionspotentiale durch die Stimulation sollen im Folgenden Konzepte für eine Klassifizierung bzw. zur Umsetzung der adaptiven Stimulation diskutiert werden.

Abbildung 5.24 zeigt eine mögliche Klassifizierung über den Zusammenhang der Feuerrate in Abhängigkeit der injizierten Ladungsmenge. Die Idee ist, dass eine Korrelation zwischen den

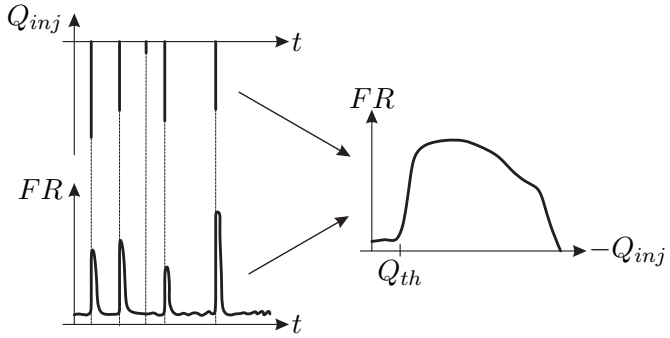


Abb. 5.24: Beispiel der Korrelation zur Ausführung der adaptiven Stimulation mit der Feuerrate in Abhängigkeit der Stimulationsparameter bzw. der Ladungsinjektion

Stimulationsparametern bzw. der Ladungsinjektion und der Feuerrate experimentell über einen Parameter-Sweep ermittelt wird. Hierbei wird die Feuerrate der evozierten Aktionspotentiale nach Abschluss der Stimulation ermittelt. Diese Korrelation beinhaltet die Signalkodierung des neuronalen Netzwerk und muss zur hardware-nahen Beurteilung des Gewebe-Zustandes bekannt sein, sodass die Effektivität der Stimulation anhand der Korrelation erhöht werden kann, die zu besseren Seheindrücken beim Patienten führen kann. Eine wichtige Voraussetzung ist, dass diese Korrelation einheitlich und zeitinvariant ist, sodass der Fortschritt der neurodegenerativen Netzhauterkrankung wie die Retinopathia Pigmentosa oder die altersbedingte Makula-Degeneration detektierbar ist. Diese bewirken eine Degeneration der Photorezeptoren und im späteren Krankheitsverlauf eine strukturelle Veränderung des retinalen Netzwerkes, sodass sich die neuronale Signalkodierung und die Parameter der Korrelation zur adaptiven Stimulation verändern. Jedoch ist diese Signalkodierung ein aktuelles Forschungsthema und beinhaltet noch viele offene Fragestellungen. Die wissenschaftlichen Fragestellungen hierbei sind, inwiefern die Stimulationsparameter und das Stimulationsmuster an den Elektroden in Anbetracht der Hell-/Dunkelfeld-Bearbeitung der Netzhaut aussehen müssen, um gezielt Informationen von der visuellen Umgebung (z.B. Schärfe, Kontrast- und Farbdarstellung) über die elektrische Stimulation einzuprägen, die eine fehlerfreie Interpretation im visuellen Kortex ermöglicht. Zusätzlich muss der Einfluss der degenerativen Netzwerk-Umgestaltung auf den Informationsfluss zum visuellen Kortex berücksichtigt werden, bei der die Gültigkeitsdauer der Korrelation ermittelt muss.

Die Idee bei der Korrelation bzw. der ladungsabhängigen Feuerrate ist, dass ein Signalfluss im retinalen Netzwerk durch die elektrische Stimulation ausgelöst werden kann. Aus dem Modell der Erregungsleitung ist bekannt, dass eine Schwellen-Ladungsmenge Q_{th} zur Schaffung einer Erregungsleitung überschritten werden muss. Darunter ist eine minimale Feuerrate vorhanden,

die durch die Spontan-Aktivitäten verursacht wird und diese keine visuellen Informationen bzw. Störsignale beinhalten. Beim Überschreiten der Schwellen-Ladungsmenge nimmt die Feuerrate zu. Diese Zunahme der Feuerrate wird durch Prozesse begrenzt, bei der beispielsweise das Überschreiten der Sicherheitsladungsmenge der Elektroden zu elektrochemischen Reaktionen führt. Desweiteren wird in aktuellen Forschungsarbeiten das Upper-Threshold-Phänomen diskutiert, bei dem ein starker elektrischer Reiz zu einer Blockierung der Erregungsleitung am Axon führt. Die genaue Wirkungsweise ist aktuell noch unbekannt und wird noch untersucht [149].

Unter Berücksichtigung der offenen Fragestellungen und dem beschriebenen Ansatz können zum aktuellen Zeitpunkt bereits einfache Klassifikatoren für zukünftige Netzhaut-Implantate implementiert werden, die in Abhängigkeit der lokalen Feuerraten-Messung erfolgt und eine hardware-nahe Merkmals-Extraktion erfordert. Dabei kann die bidirektionale Kommunikation zum Monitoren des Zustandes des Implantats und dem Gesundheitszustand der Netzhaut verwendet werden, bei dem beispielsweise die Spontan-Aktivitäten langfristig betrachtet werden. Sinkt die Feuerrate mit der Laufzeit auf Null oder ist nach dem Implantieren gleich Null, können Rückschlüsse auf eventuelle Probleme beim Implantat-Gewebe-Kontakt geschlossen werden. Dabei kann das Implantat die lokalen Stimulations- und Ableitungs-Einheiten für den weiteren Betrieb individuell deaktivieren, um eine Reduzierung des Leistungsverbrauchs bzw. der Eigenerwärmung und einer Erhöhung der Akku-Laufzeit zu erreichen. Außerdem kann das medizinische Fachpersonal diese Informationen nutzen, um neue Therapie-Ansätze bei den vorhandenen Ablösungen zu verwenden. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass aufgrund der retinalen Umstrukturierung die Feuerrate der Spontan-Aktivitäten sich über den Krankheitsverlauf erhöhen, die durch die Integration der Feuerraten-Messung detektierbar ist [150].

Zukünftige Forschungsarbeiten sollen die Schaffung einer richtigen Klassifizierung untersuchen, bei der eine hardware-nahe Implementierung des Spike-Sortings erforderlich ist, die in Echtzeit zwischen den neuronalen Aktivitäten der Bipolar-, Amakrin- und Ganglienzellen unterscheiden und zusätzlich nicht-neuronale Aktivitäten rausfiltern kann [151]. Hierbei kann die Informationskodierung der verschiedenen Zellschichten im neuronalen Netzwerk ermittelt werden, dessen Informationen über die Anzahl und den zeitlichen Abstand zwischen den Spikes übertragen werden. Hierzu kann der analoge Spike-Detektor aus der digitalen Signalkette ausgegliedert werden, sodass nur zu den Zeitpunkten eines erkannten Spikes die Signalkette des Spikes-Sortings ausgelöst wird, um die Verlustleistung und die Rechenleistung im Digitalteil zu verringern. Aus den erkannten Neuronen-Clustern können diverse Parameter zur Dekodierung der neuronalen Aktivitäten bzw. zur Klassifizierung verwendet werden. Mittels klinischen Studien soll gezielt ein einheitlicher Lösungsansatz unter Berücksichtigung der Netzwerk-Umstrukturierung und der patientenabhängigen Parametrisierung zur Umsetzung der adaptiven Stimulation entwickelt werden. Für eine hardware-nahe Implementierung der Klassifizierung können künstliche neuronale Netzwerke über die Programmierung des elektrischen Bauelement des Memristors verwendet werden. Das elektrische Verhalten eines Memristors entspricht dem eines elektrischen Widerstandes mit einer integrierten Speicherfunktion [152], sodass sich ein nichtlineares Widerstandsverhalten in Abhängigkeit der Frequenz und der applizierten Ladungsmenge ergibt.

5.6 Konzept und Aufbau eines Neuronen-Emulators

Um die entworfenen ASICs mit der bidirektionalen Kommunikation zu testen, ist im Rahmen dieser Arbeit ein Testsystem konzipiert und entworfen worden, das den extrazellulären Stimulations-Aufbau und das neuronale Verhalten nachempfinden soll. Dabei ist im Testsystem der Stimulationspfads über die Metall-Elektrolyt-Übergänge und die elektrische Anregung an der Lipid-Doppelschicht verschiedener Neuronen emuliert, die für die Erregungsleitung in Abhängigkeit von der elektrischen Stimulation zuständig ist. Die ASIC-Leitungen mit den Elektroden-Ausgängen und der Referenzspannung werden an das Testsystem geschlossen, sodass der ASIC die elektrische Stimulation ausführt und die emulierten Gewebe-Antworten vom Testsystem verarbeitet. Das Testsystem extrahiert die Merkmale aus der elektrischen Stimulation und ermittelt nach der Chronaxie-Rheobase-Beziehung die elektrisch evozierten Aktionspotentiale. Diese emulierten Aktionspotentiale werden an dieselben Elektroden-Leitungen freigesetzt, die bei Bedarf auf die lokalen Oszillationen überlagert werden. Durch diesen geschlossenen Kreislauf können zukünftig die Algorithmen für die adaptive Stimulation implementiert und durch den Hardware-in-the-Loop-Ansatz getestet werden. Sinn und Zweck dieses Testsystems ist, dass eine zusätzliche Verifizierung zwischen der reinen Baugruppen-Charakterisierung der Elektronik und den biologischen Versuchen eingefügt wird.

Im Folgenden wird mithilfe der Abbildung 5.25 das System-Konzept zur Adressierung von vier Elektroden erläutert, welches als Neuronen-Emulator definiert ist. Als Schnittstelle zwischen

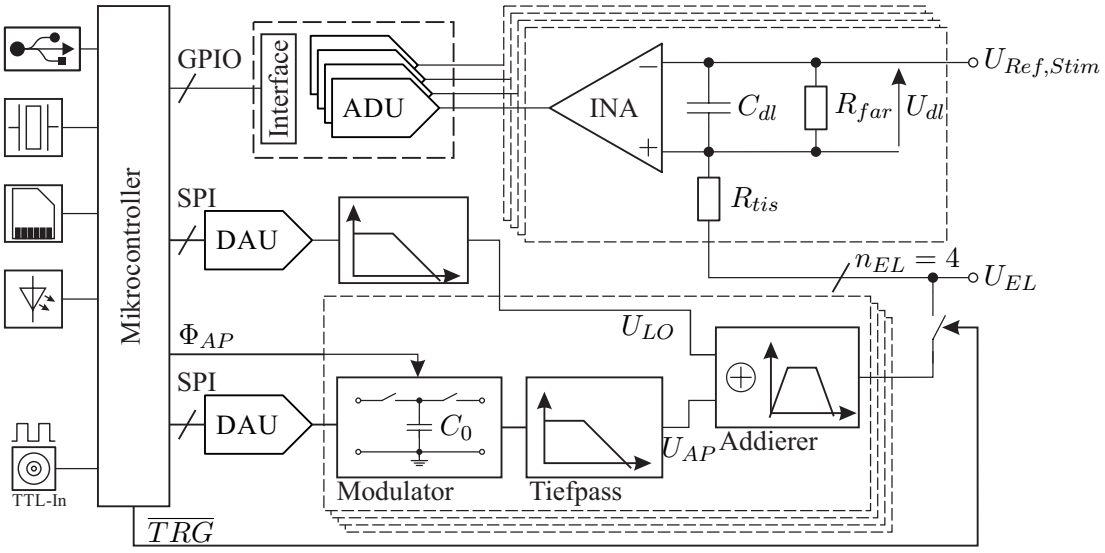
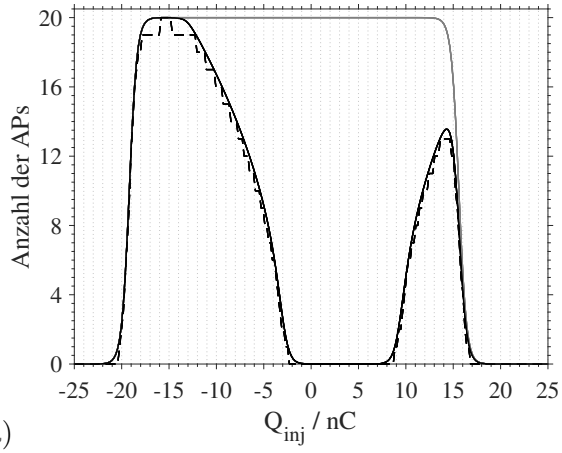


Abb. 5.25: Konzept des Embedded-Aufbaus zur Emulierung der Gewebe-Aktivitäten

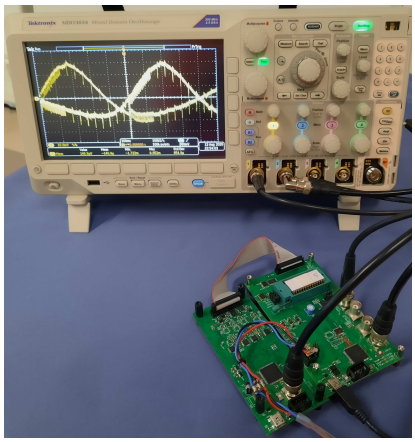
dem ASIC und dem Neuronen-Emulator steht die bidirektionale Elektroden-Leitung mit der Spannung U_{EL}, die die Funktion der Stimulation und Ableitung beinhaltet, und die Referenzspannung $U_{Ref,Stim}$. Bei der Stimulation wird das ESB des einfachen Randles-Modells verwendet. Die resultierende Spannung U_{dl} beinhaltet die Informationen über die externe Anregung, die sich aus der Differenz der Elektrodenspannung und der Referenzspannung ergibt. Diese Spannung beinhaltet die Ladungsinjektion an der Doppelschicht-Kapazität C_{dl} und dient als Eingangsgröße der Signalkette, die differentiell mithilfe eines Instrumentenverstärkers (INA) erfasst und

verstärkt wird. Die Digitalisierung aller vier Kanäle erfolgt simultan mit einem 16-bit ADU, bei der die Daten per GPIO-Interface abgerufen werden.

Die eigensentwickelte Firmware des Mikrocontrollers extrahiert die Informationen der Polarität, der Phasendauer und der Reizstärke aus der Stimulation in Echtzeit, die für alle Kanäle pro Datenpunkt innerhalb der Abtastfrequenz von 100 kHz erfolgen muss. Hierzu werden die Algorithmen zur *min/max*-, Polarität- und Phasendauer-Detektion implementiert. Unter der Voraussetzung einer ladungsbalancierten Stimulation ist ein Algorithmus zur Erkennung des Stimulationsendes implementiert, der bei einem positiven Ausgang die Auswertung des zugehörigen Kanals unterbricht. Ist dies für alle Kanäle erfolgt, dann wird die Stimulation beendet. Anschließend wird über eine programmierbare Korrelationstabelle die Anzahl der evozierten Aktionspotentiale in Abhängigkeit der extrahierten Phasendauer und Reizstärke ermittelt. Die Tabelle beschreibt die Wahrscheinlichkeit zur Generierung der Aktionspotentiale für eine Multi-Neuronen-Anordnung, bei denen nach der Chronaxie-Rheobase-Beziehung der Abstand zwischen Elektrode und Neuron variiert wird. Dabei kann die Tabelle flexibel per USB-Schnittstelle in das EEPROM des Mikrocontrollers einprogrammiert werden, der aus insgesamt 256 Stellen besteht und jede Stelle eine Auflösung von 8-bit besitzt. Um keine sprunghafte Aktivierungsfunktion zu erlangen, setzt sich jede Stelle aus zwei 4-bit Zahlen zusammen. Die höherwertigen Bits repräsentieren die Anzahl der zu applizierenden Aktionspotentiale und die niederwertigen Bits geben die Häufigkeit zum Setzen eines zusätzlichen Spikes für zehn Stimulations-Zyklen wieder. Ein Beispiel für ein 20 Neuronen-Verbund ist in Abbildung 5.26(a) dargestellt, deren Neuronen parallel und mit steigendem Abstand zur Elektrode angeordnet sind. Die Zusammenhänge bei der Chronaxie-Rheobase-Beziehungen sind aus dem Modell der Erregungsleitung extrahiert worden. Durch die Extraktion der Stimulationspolarität können maximal 20 Spikes bei einer kathodisch-



(a)



(b)

Abb. 5.26: (a) Korrelation zwischen Erregungsleitung und injizierte Ladungsmenge des emulierten Stimulations-Aufbaus von 20 Neuronen - (b) Messaufbau mit dem Neuronen-Emulator, dem MPC2-Messboard und dem Digital-Oszilloskop

beginnenden bzw. maximal 14 Spikes bei einer anodisch-beginnenden Stimulation generiert werden. Zusätzlich ist bei beiden Phasen die notwendige Schwellen-Ladungsmenge zum Auslösen eines Aktionspotentials unterschiedlich, die 1,485 nC bei kathodisch-beginnend bzw. 7,68 nC bei anodisch-beginnend beträgt. Außerdem ist der Einfluss der Elektrolyse an den Elektroden bzw.

des Upper-Threshold-Effekts bei betragsmäßig großen Ladungsmengen mitberücksichtigt, bei denen die Anzahl der Aktionspotentiale rapide abnimmt.

Nach dem Auslesen des EEPROMs werden die evozierten Aktionspotentiale über den Ableitungspfad gesetzt. Der Ableitungspfad beinhaltet für jeden Kanal die Generierung der Aktionspotentiale und die Einkopplung eines global definierten Spannungsverlaufs zum Nachempfinden der lokalen Oszillationen, die durch den Digital-Analog-Wandler in einer Wiederholrate von 500 Hz gesetzt und die Spannungssprünge durch ein Rekonstruktionsfilter entfernt werden. Die Aktionspotentiale werden aufgrund des steigenden Rechenaufwands mit höherer Elektroden-Anzahl nicht mit einem DAU vollständig vorgegeben, sondern der zeitliche Verlauf wird über die Entladung einer geschalteten Kapazität erstellt. Durch das Modell der Erregungsleitung ist bekannt, dass bei der Ausbildung eines Aktionspotentials der Natrium-Ausströmen für eine exponentiell ansteigende Membranspannung sorgt und dieser Prozess durch die Freilassung des Kaliums langsam neutralisiert wird [26]. Dieser Zusammenhang setzt die Funktion im Schaltplan zur Generie-

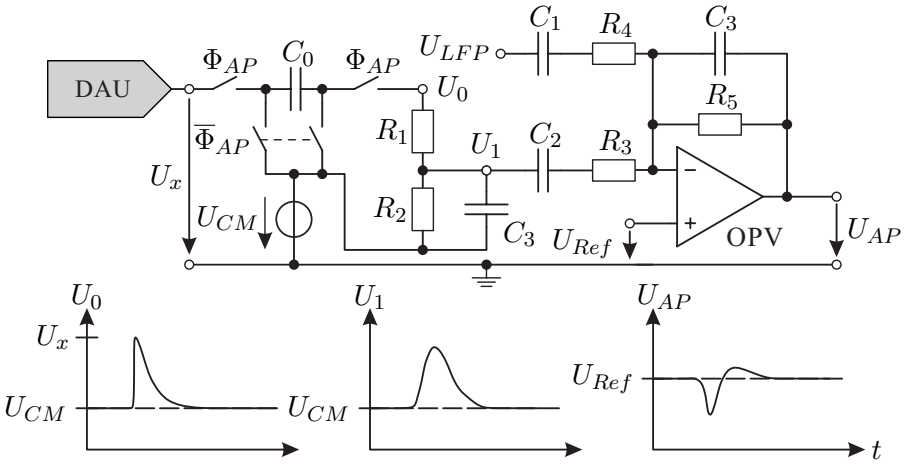


Abb. 5.27: Schaltplan zur Generierung der Aktionspotentiale in Abhängigkeit der Steuersignale $\Phi_{1,2}$ und Steuerspannung U_x inkl. der Einkopplung der lokalen Oszillationen über die Spannung U_{LFP}

rung eines Aktionspotentials der Abbildung 5.27 über eine geschaltete Kapazität und passiven Filterstufen um. Im inaktiven Zustand der Steuerleitung Φ_{AP} wird die Kapazität C_0 kurzgeschlossen. Im aktiven Zustand von Φ_{AP} wird die Kapazität aufgeladen, sodass die Spannung U_0 einen exponentiellen Spannungspuls generiert. Die Zeitkonstante des exponentiell abklingenden Spannungspulses ist abhängig von der Kapazität C_0 und dem Summen-Widerstand R_1, R_2. Die Polarität und Amplitude dieses Pulses wird durch den Spannungs-DAU mit U_x global vorgegeben, sodass zur Steuerung eines Mehrkanal-Systems nur eine Steuerleitung pro Kanal verwendet wird. Die Modulierung der Signalform erfolgt über den passiven Tiefpass und dem aktiven Bandpass erster Ordnung, sodass der Verlauf der Ausgangsspannung U_{AP} dem eines extrazellulären Aktionspotentials entspricht. Die Tiefpass-Eckfrequenz des Bandpasses liegt bei 5 kHz und die Hochpass-Eckfrequenz bei 100 Hz. Die Verstärkung des AP-Pfads liegt bei -86 dB, sodass eine DAU-Steuerspannungen im V-Bereich Amplituden bis zu 200 µV generiert. Zusätzlich besitzt die Ausgangsstufe eine Addierer-Funktion, sodass die Spannung U_{LFP} zum Nachempfinden der lokalen Oszillationen (Spannungsbereich von ± 25 mV) und die Aktionspotentiale überlagert werden,

die im inaktiven Zustand der Stimulation $\overline{TRG}$ die Elektroden-Leitungen treiben. Desweiteren wird der Gleichanteil von der Mittenspannung der Baugruppe U_{CM} zur Referenzspannung des Stimulator-ASICs U_{Ref} angepasst. Die Ableitungs-Signale werden im inaktiven Zustand der Stimulation gesetzt. Nach dem Setzen der evozierten Aktionspotentiale werden in regelmäßigen Abständen die spontanen Aktionspotentiale gesetzt, um die Rauscheinflüsse im neuronalen Netzwerk mit zu berücksichtigen.

In Abbildung 5.26(b) ist der Einsatz des Neuronen-Emulators in Kombination mit dem ASIC des MPC2 dargestellt, der die elektrische Stimulation ausführt und die emulierten Gewebe-Aktivitäten aufzeichnet, die auf dem Oszilloskop dargestellt sind. Abbildung 5.28(a) zeigt die Ergebnisse der Messausführung. Das Spannungssignal U_{LNA} beinhaltet die nachempfundenen

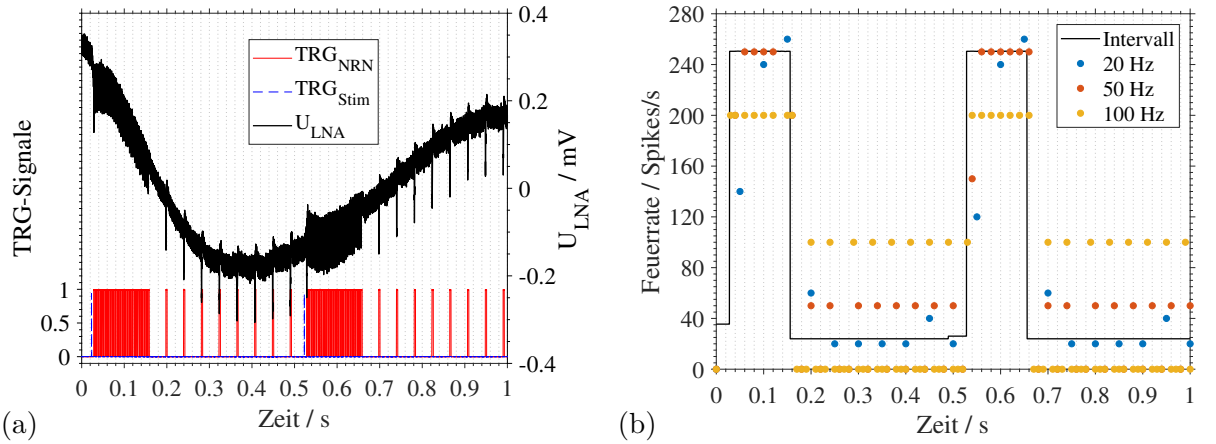


Abb. 5.28: Messergebnisse des Neuronen-Emulators: (a) Oszilloskop-Aufnahme des LNA-Ausgangs des MPC2 mit den emulierten Gewebe-Aktivitäten inkl. der Darstellung der Steuersignale - (b) aus den Messdaten ermittelte Feuerrate

Gewebe-Antworten des Neuronen-Emulators auf die elektrische Anregung, die durch die Vorverstärker des MPC2 verarbeitet worden. Das zugehörige Steuersignal TRG_{NRN} dient im Neuronen-Emulator zum Setzen der Aktionspotentiale. Zu den aktiven Zeitpunkten von TRG_{Stim} wird jeweils eine kathodische Stimulation mit einer Phasendauer von 200 µs ausgeführt, bei der eine Ladungsmenge von $-13{,}2$ nC übertragen wird. Nach der Korrelation in Abbildung 5.26(a) ergibt sich eine Applikation von evozierten 20 Spikes. In 5.28(b) ist die resultierende Feuerrate in Abhängigkeit von der Abfrage-Rate der Feuerraten-Messung dargestellt. Außerdem ist die Feuerrate über den Kehrwert des zeitlichen Intervalls zwischen zwei Spikes ermittelt wurden. Beispielsweise erhöht sich bei einer Abfrage-Rate von 20 Hz die Feuerrate vom Grundwert 28 1/s auf 241 1/s. Bei höheren Abtastraten springt die Feuerrate bei der Detektion eines spontanen Aktionspotentials vom Nullwert auf den resultierenden Wert.

Im Vergleich dient der System-Ansatz in [153], bei dem die Biosignale für die gesamte Bandbreite der Applikation digital über einen DAU pro Kanal realisiert werden. Das System kann insgesamt 32 Kanäle emulieren, jedoch wird der Aspekt der Stimulation nicht berücksichtigt. Zukünftig kann die einprogrammierte Korrelation mittels einem künstlichen neuronalen Netzwerk angepasst werden, die die experimentell ermittelten Eigenschaften der retinalen Signalkodierung mit der Korrelation beinhaltet und getestet werden kann.

Kapitel 6

Konzept eines adaptiven Retina-Implantats

Zum Abschluss der Arbeit wird das Konzept eines Retina-Implantats zur Ausführung der adaptiven Stimulation vorgestellt, die die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnissen berücksichtigt. Dieses Implantat beinhaltet die Baugruppen zur bidirektionalen Kommunikation und es sind zusätzliche Baugruppen erforderlich, die eine Auswertung der integrierten Photodioden-Matrix, eine Korrelationen zwischen der elektrischen Stimulation und der detektierten Lichtintensität und eine Korrelation zwischen der elektrischen Stimulation und der evozierten Gewebe-Aktivitäten ermöglichen.

6.1 Aufbau des adaptiven Retina-Implantats

Abbildung 6.1 zeigt in (a) den konzeptionellen Aufbau eines epiretinalen Neuroimplantats zur Ausführung der adaptiven Stimulation und in (b) dem Floorplan eines ASICs mit der modularen Aufbau und Matrix-Anordnung der Einzel-Pixel-Stimulatoren (EPS), um die bidirektionale Adressierung der Elektroden innerhalb eines hochdichten Mikroelektroden-Arrays zu ermöglichen. In (c) sind die Funktionsumfänge eines EPS mit der Ablaufsteuerung des Digitalteils dargestellt. Zur Vorlage dient das epiretinale Implantats-Design des DFG-geförderten Forschungs-

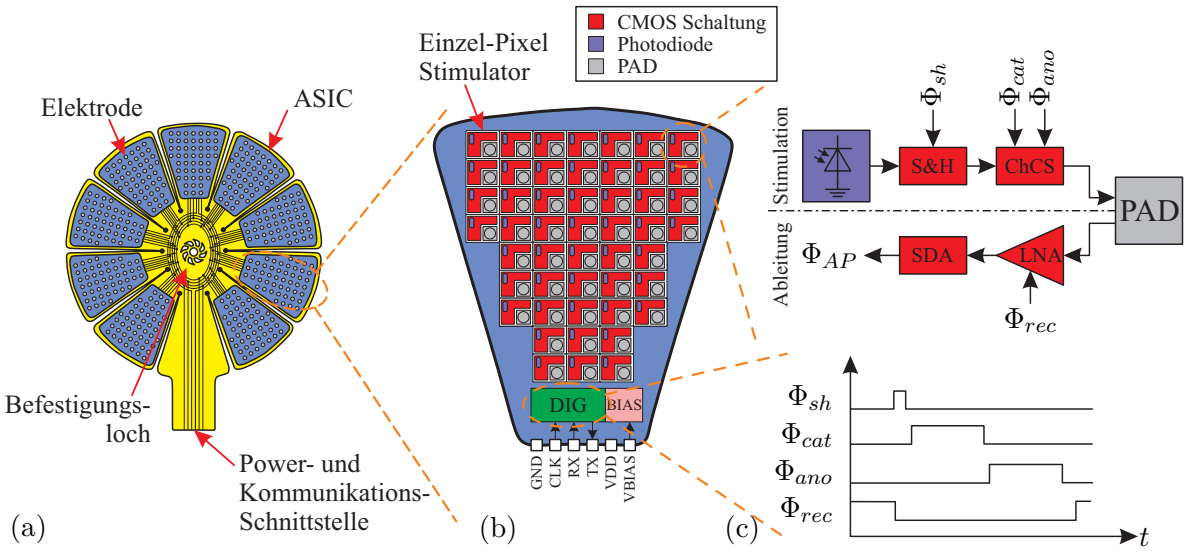


Abb. 6.1: (a) Aufbau eines räumlich hochauflösenden Retina-Implantats - (b) Konzeptioneller Aufbau des ASICs inkl. Ansteuer- und Referenz-Einheit - (c) Modulaufbau der Elektronik mit den Stimulations- und Ableitungspfaden und das Timing-Diagramm der digitalen Ablaufsteuerung

projekts OPTO-EPIRET. Die Trägerfolie besteht aus Polyimid, die die Elektroden und die Elektronik beinhalten. Dieses Implantat weist mechanisch flexible Eigenschaften. Innerhalb dieses Polyimid-Trägers können bis zu neun Neurostimulator-ASICs integriert werden, bei denen sich die Mikroelektroden auf der Außenschicht der Folie befinden und mit metallischen Verbindungen zu den Pads des ASICs geführt werden. Die Energieversorgung und die Datenkommunikation aller ASICs erfolgt über eine Busstruktur auf dem Implantat, bei denen die Leitungen über den unteren Flügel zu einer externen Steuereinheit geführt werden. Die Referenz-Elektrode ist zweidimensionale Struktur mit wabenförmigem Muster über das Implantat verteilt. Die Mikroelektroden befinden sich im Zentrum jeder Wabe. Im Vergleich zu einer zentralen Referenz-Elektrode verspricht dies durch die konstante Potentialverteilung eine höhere Wirksamkeit zur Schaffung einer lokalen Erregungsleitung, da die Länge der Stimulationspfade für alle Elektroden annähernd gleich ist und keine Beeinflussung durch die Nachbarelektroden vorliegt [154]. Die Besonderheit an dieser Implantats-Struktur ist, dass sich das Implantat mit einem Durchmesser von 12 mm vollständig an die Netzhaut-Krümmung anpassen kann und somit im Auge ein visuelles Sichtfeld von 40° erreicht [78]. Die verwendeten ASICs müssen eine mechanisch flexible Eigenschaft besitzen, die in der aktuellen Version durch das Dünnen des Silizium-Substrats auf 20 µm erreicht wird. Die technischen Herausforderungen sind, dass die mechanische Ver-

biegung des Silizium-Subtrast keinen Einfluss auf die Arbeitspunkte bzw. Funktionsweise der Schaltungen besitzen darf, sodass beispielsweise das Mikrobewegungen des Augapfels zur Generierung von Artefakten führt, die im Worst-Case zur Detektion von „Aktionspotentialen“ im Ableitungspfad führen kann. Hierzu sind die Design-Rules aus [155] einzuhalten, die den Einfluss der mechanischen Verformung kompensieren. Zusätzlich liegt durch die rückseitige Belichtung der Photodioden durch das Substrat und den spektralen Absorptionseigenschaften des Siliziums eine geringe Photoneneffizienz für das sichtbare Licht vor. Eine Erhöhung der Sensitivität für das rote Licht bzw. einen geringeren Einfluss der Absorption im Substrat kann durch das Dünnen auf 4 µm erzielt werden [156]. Beim Aspekt der chirurgischen Implantation hat das mechanisch flexible Implantat den Vorteil, dass es in sich faltbar ist und minimal invasiv über eine Kanüle in den Glaskörper eingebracht werden kann. Dort wird die Struktur entfaltet und mit einem Nagel und/oder einem Kleber auf die Netzhaut angebracht. Die Platzierung des Implantats erfolgt mit dem Befestigungsloch, welches sich oberhalb des blinden Flecks der Netzhaut befindet und die Anregung der Makula mit einem der unteren ASICs.

In Abbildung 6.1(b) ist der Floorplan eines Neurostimulator-ASICs dargestellt, dessen Kontur nicht klassisch rechteckig ist, sondern sich mit dem trapezförmigen Aufbau der Flügelstruktur des Implantats anpasst. Auf diesem ASIC befindet sich eine Vielzahl von EPS, deren Ansteuerung und Einstellen der Arbeitspunkte durch die zugehörigen Module der digitalen Steuereinheit und dem Referenz-Netzwerk erfolgen. Die EPS sind matrixförmig über den ASIC verteilt, deren Schaltung die Photodioden auswerten und den Stimulationsstrom in Abhängigkeit der detektierten Lichtintensität generiert. Die Leistungsaufnahme des Stimulations-Frontend innerhalb des EPS ist von den Stimulationsparametern abhängig. Die Begrenzung des flächenbezogenen Verbrauchs kann durch die Anpassung der Wiederholfrequenz zur Phasendauer und über die Einführung von Stimulationsblöcken erfolgen, bei der die elektrische Stimulation des gesamten Arrays clusterweise ausgeführt wird. Beispielsweise unterteilt das Alpha AMS von Retina Implant AG die 1.600 EPS in 8x8-Blöcken mit je 25 Einheiten [10, 73]. Die Ablaufsteuerung zur Ausführung der Stimulation und zur Auswertung der Ableitungsdaten erfolgt über das integrierte Digital-Modul, wobei zwischen einem globalen und einem Cluster-Modul unterschieden wird. Das globale Digital-Modul generiert aus den programmierbaren Timing-Parametern die Stimulations-Signalform. Um die Leitungsanzahl bei der Verdrahtung der Cluster zum globalen Digital-Modul möglichst gering zu halten, empfiehlt es sich, dass jedes Cluster ein Sub-Modul beinhaltet und die Verdrahtung der Sub-Module im Ringbus erfolgt. Die Kommunikation zur Steuerung der Stimulations- und Ableitungseinheiten innerhalb der Clusters kann auf einem I^2C-Protokoll basieren und jedes Modul besitzt eine spezifische ID zur gezielten Adressierung. Die Schnittstelle vom Implantat zur Außenwelt erfolgt aufgrund der platz-begrenzten Zuleitungsmöglichkeit mit zwei Datenleitungen zum Empfangen RX und Transportieren TX. Zusätzlich müssen über dem Implantat bzw. den ASICs die Leitungen für die Versorgung, die Referenz-Spannung VBIAS und den System-Takt zugeführt werden.

In Abbildung 6.1(c) ist der Aufbau eines Einzel-Pixel-Stimulators dargestellt. Neben dem Stimulations-Frontend mit der Auswertungsschaltung der lokalen Photodiode ist das Modul zur

Ableitung der Gewebe-Aktivitäten integriert, der im Rahmen dieser Arbeit vorgestellt wurde. Im Folgenden werden die Aspekte der integrierten Auswertung der detektierten Lichtintensität mit einer Abschätzung der maximal möglichen Anzahl an Einzel-Pixel-Stimulatoren für unterschiedliche Konfigurationen und der Aufbau der externen Steuerelektronik erläutert.

6.2 Aufbau und Funktionsweise eines Einzel-Pixel-Stimulators

Das EPS beinhaltet die Schaltungsmodule zur Auswertung der detektierten optischen Lichtintensität der integrierten Photodioden-Matrix und zur Korrelation zwischen der Stimulations-Anregung und der detektierten Lichtintensität. Abbildung 6.2 zeigt in (a) den Transistor-Schaltplan zur Photostrom-Auslese I_{ph}, die über den NMOS-Pullup eine logarithmische Änderung der Spannung U_{pd} bewirkt. In (b) ist das Timing-Diagramm der Steuersignale zur Durchführung eines Stimulationszyklus dargestellt. Die Stimulationsamplitude der stromgesteuerten Stimulation I_{mod} wird über eine Differenzstufe ermittelt, bei der der Photostrom I_{ph} logarithmisch ausgewertet und die injizierte Ladungsmenge über eine Vergleichsspannung U_{LSW} eingestellt wird. Die Pixel-Auswahl, die zum Zeitpunkt t_0 die Netzhaut elektrisch anregen soll,

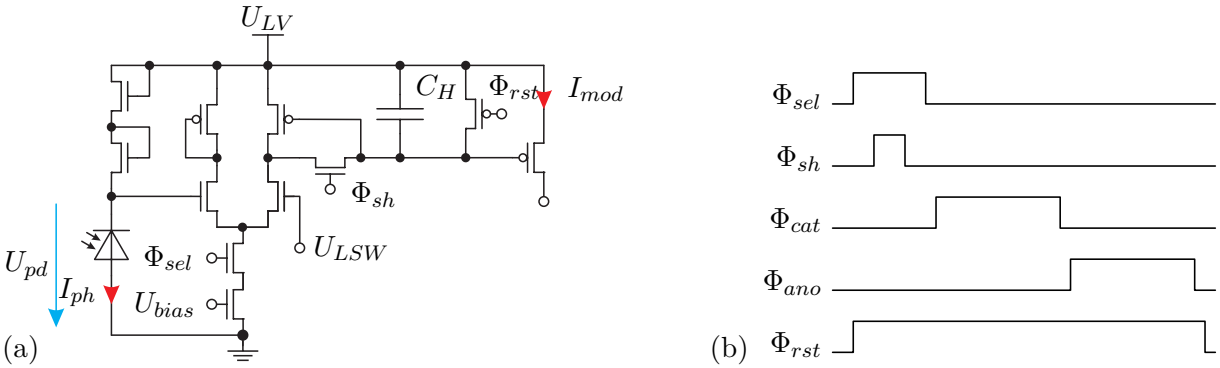


Abb. 6.2: (a) Transistor-Schaltung zur logarithmischen Photostrom-Auslesung inkl. Photostrom-Stimulationsstrom-Korrelation und Sample-and-Hold-Stufe - (b) Timing-Diagramm zur Ansteuerung des Einzelpixel-Stimulators

wird über die Steuerleitung Φ_{sel} adressiert. Im aktiven Zustand von Φ_{sel} bewirkt die Bias-Spannung U_{bias} einen Referenz-Strom I_{ref} durch die Differenz-Stufe, bei der in Abhängigkeit der Differenzspannung $U_{pd} - U_{LSW}$ der Stromfluss im rechten Zweig moduliert bzw. gewichtet wird. Bei aktivem Φ_{sh} wird mit dem aktiven Last-Transistor der Differenzstufe und dem Ausgangstransistor ein Stromspiegel aufgebaut, bei dem der resultierende Ausgangsstrom I_{mod} durch die Gate-Source-Spannung des Stromspiegels einmalig abgetastet und während der Stimulation durch die Kapazität C_H gehalten wird. Nach der Auswertung der Photodiode wird mit dem Puls-Umformer die elektrische Stimulation ausgeführt. Nach Abschluss der Stimulation kann die Haltekapazität durch den inaktiven Zustand von Φ_{rst} vollständig entladen werden. Die präsentierte Schaltung basiert auf dem Aufbau aus [73]. Jedoch liegt eine Modifizierung durch den Einbau der Sample-and-Hold-Stufe vor, die den Leistungsverbrauch der Auswerteschaltung während der Stimulation reduziert. Die gesamte Ansteuerung erfolgt über die Niedervolt-Spannungsversorgung U_{LV} von 2,4 V, sodass keine Pegelanpassungen der Steuerleitungen aus dem Digitalteil erforderlich sind.

Abbildung 6.3(a) zeigt die Simulationsergebnisse einer DC-Untersuchung, bei der die optische Eingangsleistung $P_{opt,in}$ auf eine 600 µm^2 große Photodiode appliziert wurde. Dabei sind die

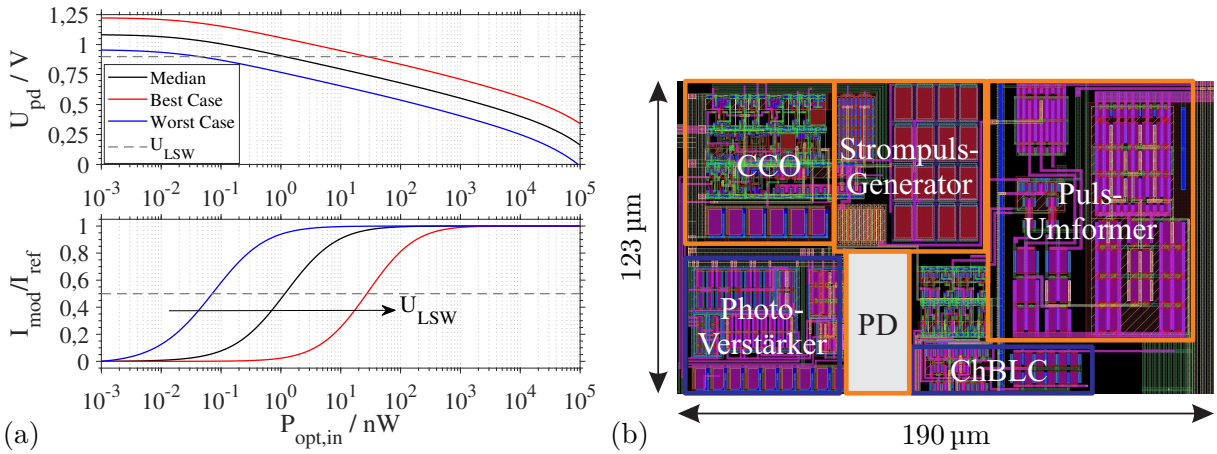


Abb. 6.3: (a) Ergebnisse der DC-Simulation zur Ermittlung des Modulator-Eingangsstroms in Abhängigkeit von der optischen Eingangs-Leistung an einer Photodiode - (b) Layout des ladungsgesteuerten Stimulator-Frontends mit integrierter Photodioden-Auswertung (siehe Schaltplan in Abbildung 6.4)

maximal möglichen Abweichungen durch die Variation der Bauelement-Modellparameter (Permutation der Prozess-Corner) berücksichtigt worden. Der obere Plot stellt die resultierende Photospannung U_{pd} durch die logarithmische Auswertung des Photostroms dar, die durch die Linearisierung die natürliche Charakteristik der visuellen Wahrnehmung nachempfinden soll. In diesem Beispiel liegt die Vergleichsspannung U_{LSW} bei 0,95 V, sodass sich im Median ein Verhältnis des Modulatorstroms zum Referenzstroms von 50 % bei einer optischen Eingangsleistung von 0,87 nW ergibt. Die Auslese-Schaltung bewirkt in Abhängigkeit von der Spannung U_{LSW}, des Referenzstroms I_{ref} und der optischen Eingangsleistung einen sigmoid-förmigen Verlauf des Modulatorstroms I_{mod}, die die Korrelation zwischen Eingangsleistung und Stimulationsstrom wiederspiegelt. Der Vorteil dieser Schaltung ist, dass Spannung U_{LSW} und die maximale Reizstärke durch das Einstellen der Bias-Spannung für jeden Stimulationsblock individuell programmiert werden kann. Im Vergleich zur Arbeit [157] wurde eine ähnliche Wirkungsweise für ein experimentelles Subretina-Implantat vorgestellt, bei dem der Photostrom direkt zur Erzeugung des Stimulationsstrom verwendet wird. Diese Implementierung verwendet keinen Differenzverstärker, um den Stimulationsstrom über eine Referenzspannung abzugleichen. Der Nachteil dieses Verfahrens ist, dass aufgrund des progressiven Verlustes des Netzhaut-Netzwerkes keine Anpassung der Stimulationsparameter durchgeführt werden kann und zusätzlich die Abweichungen durch die CMOS-Fertigung nicht abgeglichen werden können.

Der intensitäts-abhängige Modulatorstrom I_{mod} wird als Eingangsgröße der Stimulations-Module verwendet. Beim ladungsgesteuerten Stimulationsverfahren wird dieser Strom zur Generierung der Modulatorfreqeunz mit dem stromgesteuerten Oszillator (CCO) genutzt, um bei bekannter Phasendauer die Anzahl der Modulatortakte zu ermitteln. Abbildung 6.4 zeigt den vollständigen Aufbau des ChCS-Modulators in Abhängigkeit der detektierten Lichtintensität. Zur Steuerung des Moduls sind hierzu die drei Steuerleitungen $\Phi_{sel}, \Phi_{sh}, \Phi_{rst}$ und die

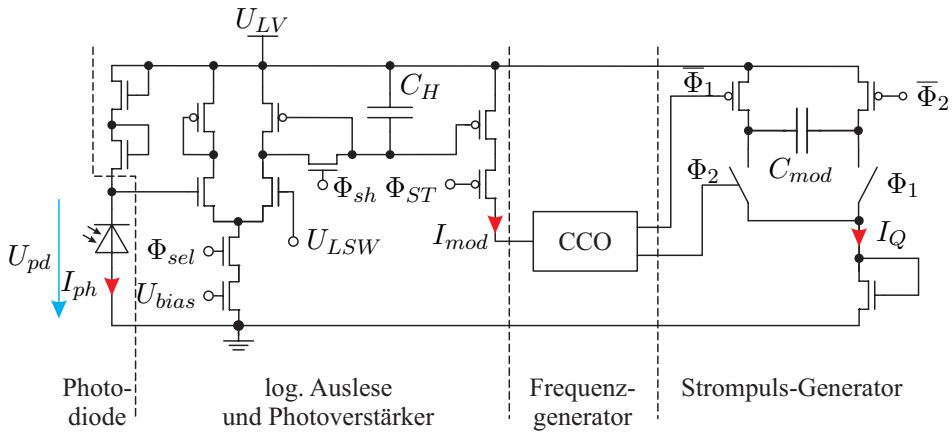


Abb. 6.4: Transistor-Diagramm des ChCS-Modulators mit integrierter Photodiode-Auslese für die retinale Applikation

Referenz-Spannung U_{bias} erforderlich. Für die Ausgangsstufe bzw. dem Puls-Umformer sind die Steuerleitungen für die anodische und kathodische Phase notwendig. Das Layout des beschriebenen Einzel-Pixel-Stimulators ist in Abbildung 6.3(b) dargestellt, der alle Funktionen eine Fläche von 0,0234 mm^2 umsetzt. Hierbei sind die Baugruppen zur Ladungsbalancierung (ChBLC) berücksichtigt. Das Elektroden-PAD zur Elektroden-Gewebe-Kontaktierung sollte sich beim Implantat unmittelbar oberhalb der Elektronik befinden, um einen hohen Formfaktor zu erreichen und möglichst kurze Signalpfade zwischen der Elektronik und dem Gewebe zu ermöglichen.

Neben dem Stimulations-Frontend beinhaltet der Einzel-Pixel-Stimulator auch die Module des Vorverstärkers zur Erfassung der extrazellulären Gewebe-Aktivitäten (LNA) und der Feuerraten-Messung (Merkmals-Extraktion) mit der Analog-Schaltung zur Spike-Detektion (SDA), die als Eingangsgröße zum Entwurf einer Korrelation für die adaptive Stimulation der Retina dient. Im Folgenden wird hierzu eine Abschätzung über die maximal mögliche Anzahl der Einzel-Pixel-Stimulatoren und der erreichbare Elektronik-Pitch in Abhängigkeit der Strukturbreite L der verwendeten CMOS-Prozesstechnologie durchgeführt. Als Grundlage dient das Implantats-Konzept aus Abbildung 6.1(b), wobei für den ASIC eine Fläche von 9 mm^2 angenommen wird. Außerdem wird angenommen, dass die Weiten-Längen-Verhältnisse der Transistoren innerhalb der Schaltungs-Module erhalten bleiben, sodass die Fläche linear mit der Strukturbreite L skaliert. Beim Flächenverbrauch wird das Power-Grid und die Verdrahtung der Steuerleitungen durch einen prozentualen Zuschlag von 8 % berücksichtigt. Abbildung 6.5 zeigt die Ergebnisse dieser Abschätzung. Hierzu wird im Folgenden zwischen vier Konfigurationen beim Aufbau der Einzel-Pixel-Stimulatoren unterschieden. Im Fall I) besteht ein Pixel nur aus einem ladungsgesteuerten Stimulator, sodass ein ASIC bei einer Strukturbreite von 350 nm aus 266 Stimulation-Frontends mit einem effektiven Elektronik-Pitch von 163 µm besteht. Mit kleiner werdender Strukturbreite verringert sich der Elektronik-Pitch und die Anzahl der Einzel-Pixel-Stimulatoren nimmt zu. Im Fall II) besteht jeder Pixel aus einem Modulator und einem Vorverstärker, bei dem die Anzahl der Pixel bei gleicher ASIC-Fläche um 62,03 % abnimmt und der Elektronik-Pitch sich auf 262 µm erhöht. Im Fall III) ist das SDA-Modul zusätzlich integriert, die zu einer erneuten Verringerung der Pixel-Anzahl bzw. eine Erhöhung des Elektronik-Pitchs führt.

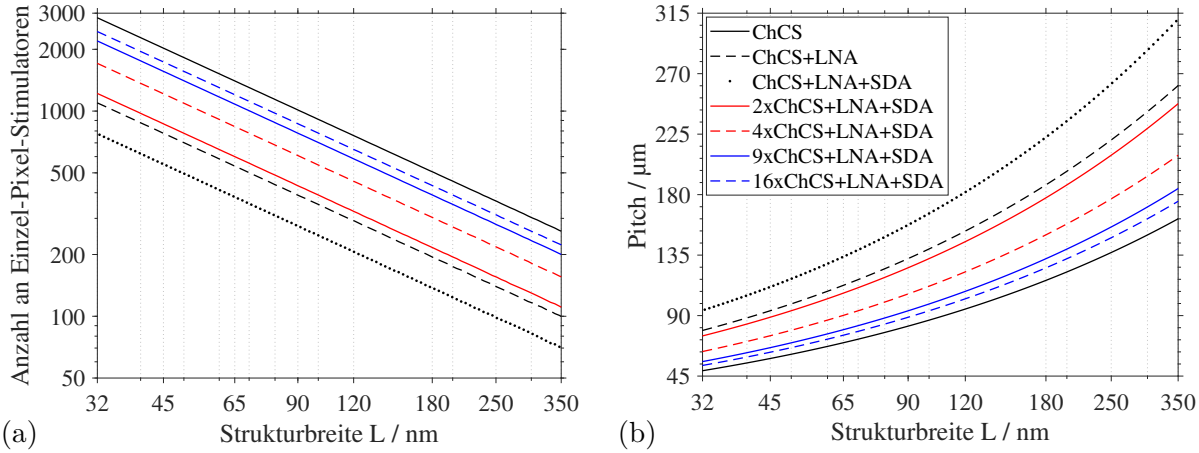


Abb. 6.5: MATLAB-Modell zur Abschätzung (a) der Anzahl an Einzel-Pixel-Stimulatoren und (b) des Elektronik-Pitchs auf einem 9 mm^2-großem ASIC in Abhängigkeit von der Strukturbreite L

Beim Design eines Retina-Implantats gilt, dass die Erhöhung der Pixel-Dichte mit Fall I) höher priorisiert ist. Aufgrund des in Relation großen Flächenverbrauchs der Ableitungs-Module wird die Verwendung eines Hybrid-Konzepts empfohlen. Dabei wird das Array in n x n-Cluster unterteilt, wie es beispielsweise in Abbildung 6.6 zur Bildung von 3x3-Cluster dargestellt ist. Jeder Pixel des Clusters besteht aus einem Stimulations-Frontend und ein Pixel übernimmt die Doppelfunktion zur Stimulation und Ableitung, wobei sich ein Verhältnis von n^2 Stimulatoren zu einem Ableitungs-Modul ergibt. Abbildung 6.5 zeigt die Ergebnisse für die Verhältnisse von 1:1, 4:1, 9:1 und 16:1. Die Vorteile dieser Methode sind, dass eine Reduktion des Leistungsverbrauchs, eine Erhöhung der zulässigen Einzel-Pixel-Stimulatoren bzw. Verringerung des Elektroden-Pitchs und eine Verringerung der Datenspeicher-Kapazität für die Feuerraten-Ergebnisse erzielt werden. Nachteilig ist, dass eine Diskrepanz beim Elektronik-Pitch für die Stimulation und der Ableitung vorhanden ist, wobei letzteres linear zur Sub-Array-Größe n skaliert. Dies resultiert in einem Informationsverlust der lokalen Erregungsleitung. Um den Informationsgehalt nicht vollständig zu verlieren, soll als Kompromiss ein Ableitungs-Pitch unterhalb von 500 µm angestrebt werden [126]. Nach der Abschätzung wäre dieser Kompromiss bei einer Strukturbreite von 180 nm mit einem 3x3-Sub-Array (9xChCS+LNA+SDA) erfüllt, die einen Stimulations-Pitch von 132 µm und einen Ableitungs-Pitch von 396 µm besitzt.

6.3 Interpolation der Feuerraten-Messergebnisse

Die Einführung einer Sub-Matrix zur simultanen Stimulation und Ableitung bewirkt einen Informationsverlust der lokalen Erregungsleitung, wobei der Pitch zur Ableitung Δx_{rec} um die Größe n des Sub-Arrays größer ist als bei der Stimulation. Die resultierende Korrelation zur adaptiven Stimulation ist in diesem Fall nur von einem Ableitungs-Modul innerhalb des Clusters abhängig. In der Anwendung ist dies problematisch, da im Extremfall ein großer Gradient bei den erkannten Spikes zu den direkten Nachbar-Clustern vorliegen kann. Dieser Effekt kann vorkommen, wenn das degenerierte Netzwerk durch die Umstrukturierung oder das Vorhandensein von Blutgefäßen lokal keine neuronalen Antworten mehr generiert. Technisch kann derselbe Effekt erfolgen, wenn das Ableitungs-Modul über die Laufzeit einen Defekt aufweist. Zur Kompensation soll eine Interpolation den Informationsgehalt rekonstruieren, die in Abhängigkeit der Ergebnisse der Nachbarcluster eine ortsaufgelöste Verteilung erlaubt. Abbildung 6.6 zeigt ein

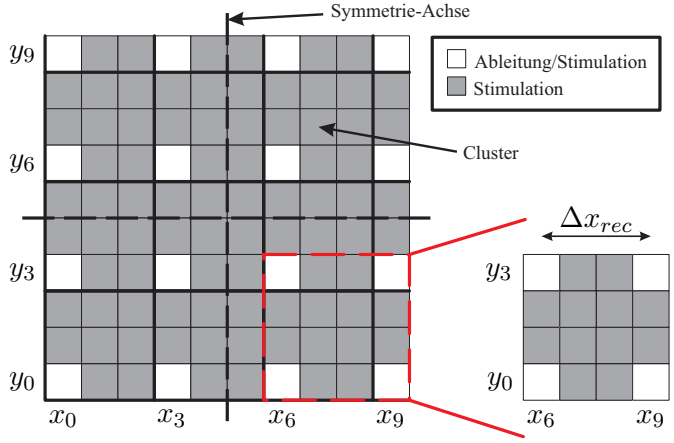


Abb. 6.6: Beispiel eines 10x10-Pixel-Anordnugn mit 3x3-Cluster

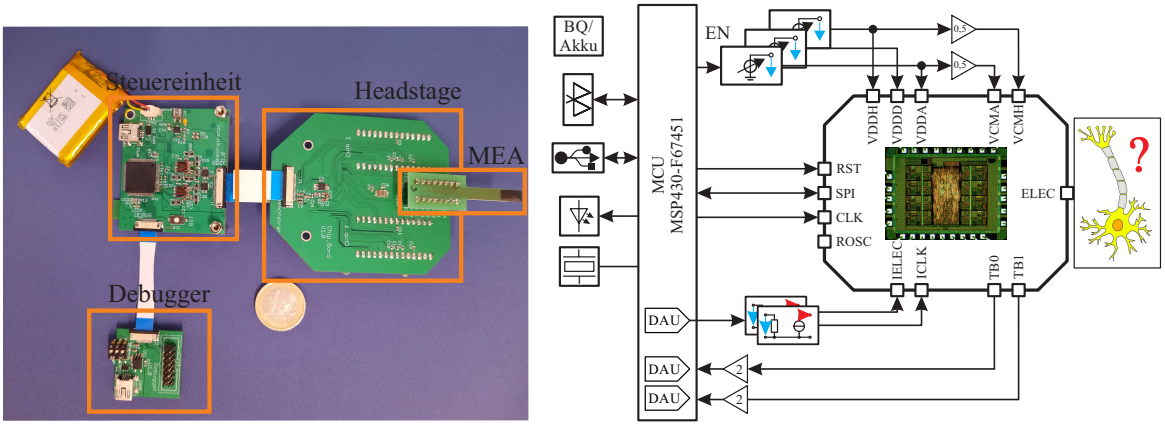
Beispiel mit der Funktionsdeklarierung einer 3x3-Cluster innerhalb eines 10x10 Pixel-Aufbaus. Um bei der Interpolation eine Randbetrachtung durchzuführen, muss die Funktionsdeklarierung eine Achsen- und Punktsymmetrie zum Mittelpunkt des Arrays aufweisen. Dabei bestehen die Elektroden-Einheit unten links in jedem Cluster aus einem Ableitungs- und Stimulations-Modul. Die Interpolation erfolgt zwischen den Eckpunkten der Ableitungs-Module, sodass sich aus dem 3x3-Cluster ein 4x4-Array mit dem Ableitungs-Pitch von Δx_{rec} bildet. Nach Gleichung (6.1) können die Feuerrate des gesamten Arrays durch die schrittweise Berechnung des 4x4-Clusters mit einer bilinearen Interpolation für die Abfrage-Zeitpunkte jeweils ermittelt werden.

$$FR(x,y) = \sum_{i=0}^{L_x} \sum_{k=0}^{L_y} \left(\sum_{x=0}^{n} \sum_{y=0}^{n} \begin{bmatrix} 1-\frac{x}{n} & \frac{x}{n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} FR(x_{L_x}, y_{L_y}) & FR(x_{L_x}, y_{L_{y+n}}) \\ FR(x_{L_{x+n}}, y_{L_y}) & FR(x_{L_{x+n}}, y_{L_{y+n}}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1-\frac{y}{n} \\ \frac{y}{n} \end{bmatrix} \right) \quad (6.1)$$

Die Variable $L_{x,y}$ gibt die Musteranzahl in horizontaler und vertikaler Richtung wieder und die Variable n ist als Skalierungsfaktor innerhalb eines Clusters definiert. In diesem Beispiel besitzen diese Größen einen Wert von drei. Zukünftig soll die Signalaufbereitung im ersten Schritt mit einem Mikrocontroller validiert werden, wobei biologische Experimente den Nutzen und die Effektivität einer bilinearen oder bikubischen Interpolation untersuchen sollen.

6.4 Konzept der externen Steuerelektronik

Nach der Präsentation des konzeptionellen Retina-Implantats zur Umsetzung der adaptiven Stimulation wird im Folgenden das Konzept der externen Steuerelektronik bzw. des Demonstrator-Systems vorgestellt, der bereits für den MPC2 entwickelt wurde. Abbildung 6.7 zeigt in (a) den entwickelten Demonstrator-Aufbau und in (b) das zugehörige Konzept. Das System besteht



(a) (b)

Abb. 6.7: (a) Physikalischer Aufbau des Demonstrators - (b) Konzept des Demonstrators

aus den vier Komponenten der Headstage, Steuereinheit, Debugger und einem Lithium-Ionen-Akku (3,7 V, 800 mAh) als Energiequelle. Die Board-to-Board-Verbindungen erfolgen über die ZIF-Flachbandstecker.

Die Headstage beinhaltet zwei Prototypen des Neurostimulator-ASICs mit der integrierten Feuerraten-Messung, die ein MEA mit bis zu 16 Elektroden simultan adressieren kann. Das Debugger-Modul beinhaltet die Programmierschnittstelle des Mikrocontrollers und eine galvanische Trennung der USB-Datenkommunikation über Optokoppler, um keine Störungen vom Messrechner auf den Demonstrator zu bewirken. Auf der Steuereinheit befindet sich ein Mikrocontroller zur Datenverwaltung zwischen einem externen Rechner und den ASICs, um beispielsweise die Stimulation zu definieren und die Feuerraten der jeweiligen Kanäle zu empfangen bzw. zu verarbeiten. Außerdem sind Baugruppen vorhanden zur Generierung der Versorgungsdomänen und der Referenz-Spannungen vorhanden. Ein integriertes Lade-Management bewirkt eine Akku-Aufladung über einen separaten USB-Anschluss, der gleichzeitig im angeschlossenen Betrieb das System versorgt. Die Steuereinheit ermöglicht mit den integrierten 24-bit Delta-Sigma-Wandler des Mikrocontrollers und der analoge Signalaufbereitung die Digitalisierung der Gewebe-Aktivitäten von bis zu zwei LNA-Ausgänge (TB0 und TB1), um das Spike-Sorting auf dem Mikrocontroller oder extern auf dem Rechner zu ermöglichen. Die Signalaufbereitung greift die mit einem Differenz-Verstärker die LNA-Signale hochohmig ab, führt eine Tiefpass-Filterung erster Ordnung durch. Dabei beträgt die differentielle Verstärkung 6 dB und die Tiefpass-Eckfrequenz liegt bei 4,22 kHz. Als Mikrocontroller wurde die MSP430-Reihe von Texas Instruments aufgrund der stromsparenden Architektur verwendet. Bei der Ausführung der bilinearen Interpolation und einer möglichen Software-Korrelation sollte aufgrund des Rechenbedarfs auf die leistungsstarken Mikrocontroller der Cortex-M-Reihe zurückgegriffen werden. Zur

Datenübertragung wird primär die telemetrische Übertragung per Bluetooth verwendet, deren Low Energy Standard eine maximale Übertragungsrate von 2 Mbit/s aufweist. Bei der Übertragung der Rohdaten durch das Aufzeichnen der Gewebe-Aktivitäten besteht ein Datenpaket aus fünf ASCII-Zeichen, das sich aus einem Kanal-Indikationszeichen, dem 24-bit Dateninhalt und einem Stopp-Symbol zusammen setzt. Beim Auslesen und Übertragen der Rohdaten aus einem MEA mit 16 Elektroden ergibt sich bei einer ADU-Abtastrate von 8 kSPS/s eine Datenrate von 4,61 Mbit/s bzw. 115.200 Datenpaketen/s, die die maximale Übertragungsrate der Bluetooth-Funkverbindung überschreitet. Hierzu wird die optionale USB-Datenverbindung über den Debugger verwendet.

Abbildung 6.8 zeigt das Eingangsrauschen des Demonstrator-Systems inkl. dem LNA des Neurostimulator-ASICs, bei dem die effektive Eingangsspannung gleich null ist. Dabei besteht

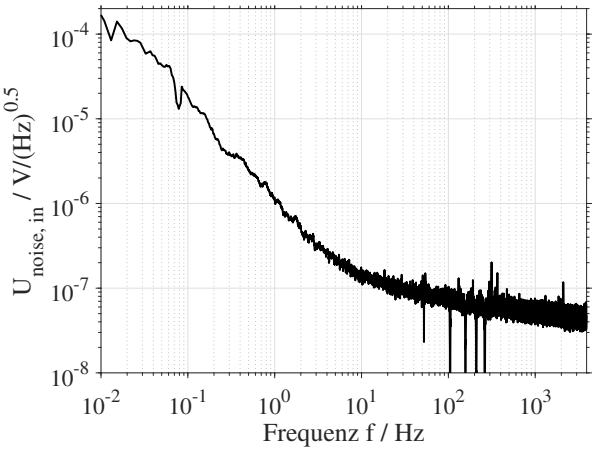


Abb. 6.8: Messergebnisse zur Rauschanalyse des Analog-Front-Ends des Demonstrators inkl. den ASICs bei einer Abtastrate von 8 kSPS/s

die gesamte Verstärkerkette aus dem LNA des MPC, das analoge Front-End des Demonstrators und die Digitalisierung mit dem 24-bit Delta-Sigma-Wandler, die insgesamt eine eingangsbezogene und effektive Rauschspannung von 10,39 µV innerhalb des Durchlassbereichs ΔB von 10 mHz bis 4 kHz aufweist. Die Corner-Eckfrequenz liegt bei 0,82 Hz, sodass bei höheren Frequenzen eine thermische Rauschspannungsdichte von 68,03 nV/$\sqrt{\text{Hz}}$ vorliegt. Bezogen auf die erwartbaren Amplituden der Aktionspotentiale von bis zu 60 µV ergibt sich ein Signal-zu-Rausch-Verhältnis von 12,23 dB. Bei der DC-Charakterisierung der 24-bit Delta Sigma-Wandler-Wandler ergab sich eine DNL von maximal 0,2 und eine INL von maximal 48. Für das zukünftige Implantat kann auf dasselbe Konzept zurückgegriffen werden, sodass das in Polyimid eingebettete System mit einer Adapter-Leiterplatte kontaktiert wird und über die ZIF-Steckverbindungen mit dem Demonstrator interagieren kann.

Kapitel 7

Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit sind Schaltungskonzepte zur Umsetzung der bidirektionalen Kommunikation zwischen der Elektronik und der degenerierten Netzhaut diskutiert worden, die zusätzlich monolithisch integrierbar sind. Diese können zukünftig in einem Retina-Implantat mit hochdichtem Mikroelektroden-Array angewendet werden, um die elektrische Stimulation in Abhängigkeit von der Gewebe-Aktivität durchzuführen (adaptive Stimulation). Über eine Elektrode kann die Elektronik simultan mittels der elektrischen Stimulation Informationen in das Gewebe einspeisen und über das Ableitungs-Frontend die Gewebe-Aktivitäten erfassen. Aus den Gewebe-Aktivitäten können spezifische Merkmale aus den neuronalen Antworten in Form von Aktionspotentialen extrahiert werden, die als Eingangsgröße für die Korrelation dienen. Beim Stand der Technik werden die Gewebe-Aktivitäten in der Elektronik digitalisiert, telemetrisch an einen Rechner übermittelt und dort werden die Merkmale mit rechenintensiven und nicht echtzeitfähihen Algorithmen extrahiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Themen der Ausführung der elektrischen Stimulation mit dem ladungsgesteuerten Modulationsverfahren, der stimulations-artefaktfreien Erfassung der Gewebe-Aktivitäten und der hardware-nahen Merkmals-Extraktion mit der Feuerraten-Messung zusammengefasst. Es ist zu vermerken, dass die gewonnenen Erkenntnisse nicht nur bei der Retina sondern im gesamten Bereich der Neurowissenschaften angewendet werden können.

Elektrische Stimulation. Zur elektrischen Anregung der degenerierten Netzhaut ist das neue Modulationsverfahren der ladungsgesteuerten Stimulation eingeführt worden. Diese ermöglicht die durch geschaltete Kapazitäten eine hochfrequente Ladungsübertragung von wohl-definierten Ladungspaketen, die sich an der Grenzschicht zwischen Elektrode und Gewebe akkumulieren. Beim Überschreiten einer gewebe- und applikations-spezifischen Schwellen-Ladungsmenge findet eine Erregungsleitung im Gewebe statt, die den künstlichen Informationsfluss bewirkt. Hierzu wurde bei der Ladungsübertragung der Aspekt der hohen Ladungskontrolle verfolgt, bei dem die generierte Ladungsmenge vollständig von der internen Modulatorkapazität auf die elektrochemische Doppelschicht verschoben wird.

- Mittels einer analytischen Betrachtung des Verfahrens ist der Ladungstransfer bzw. die Stabilität der Ladungsübertragung in Abhängigkeit der nichtlinearen Eigenschaften der elektrochemischen Doppelschicht untersucht worden. Dabei wurde festgestellt, dass eine potenzielle Elektroden-Verkleinerung und die Polarisation der Doppelschicht einen starken Einfluss auf den Ladungstransfer besitzen, sodass im Extremfall keine Ladungsmenge übertragen wird. Dabei stellt die Implementierung einer Rückkopplung den Ladungstransfer sicher.
- Anhand von Modell-Untersuchungen der extrazellulären Erregungsleitung ist die Chronaxie-Rheobase-Beziehung unter Berücksichtigung des extrazellulären Stimulations-Aufbaus und des Stimulationsverfahrens hergeleitet worden. Hierzu konnte im Vergleich zum etablierten Verfahren der stromgesteuerten Stimulation eine geringfügig reduzierte Schwellen-Ladungsmenge zur Schaffung einer Erregungsleitung festgestellt werden. Allerdings ist die erforderliche Energie wesentlich höher im Vergleich zu den bereits etablierten Verfahren der spannungs- und stromgesteuerten Stimulation.

- Die gewonnenen Erkenntnisse sind beim CMOS-Entwurf mit den zusätzlichen Aspekten der Low-Voltage- und der Low-Power-Applikation berücksichtigt worden. Der erste Entwurf bestand aus einem nicht-invertierenden Integrator mit geschalteten Kapazitäten bzw. Switched-Capacitor-Integrator, bei dem sich der Stimulationspfad in der Rückkopplung des Integrators befindet. Die Verifizierung des Verfahrens erfolgte mit elektrischen Dummys, deren Kapazität ein zeitinvariantes Verhalten aufweist. Hierbei konnte in Variation der Lastkapazität ein Ladungstransfer-Koeffizient von 100 % festgestellt werden. Die Nachteile für die Verwendung in einem Implantat mit hochdichtem Elektroden-Array sind, dass eine hohe Schaltungskomplexität vorliegt und der Leistungsverbrauch unabhängig von den Stimulationsparametern ist. Die Fläche des Modulators beträgt 0,072 mm^2 (Strukturbreite $L = 350\,\mathrm{nm}$).
- Die Funktionsfähigkeit des Stimulators wurde mit Nassmessungen verifiziert, bei dem der Stimulator die Ladungen über Iridiumoxid-Elektroden in eine phosphatgepufferte Salzlösung appliziert hat. Aus den Ergebnissen konnte trotz der nichtlinearen Eigenschaften der Elektroden ein Ladungstransfer-Koeffizient von 100 % festgestellt werden.
- Zusätzlich wurde über die Nassmessungen festgestellt, dass das Stimulations-Paradigma zur Sicherstellung der ladungsneutralen Stimulation über eine flächengleiche Signalform die Selbstentladung der Metall-Elektrolyt-Übergänge im Stimulationspfad nicht berücksichtigt. Durch die Akkumulation der Restladungen begünstigt dies langfristig das Auftreten der Elektrolyse, die zur Schädigung der Elektrode bzw. des Gewebes führt. Hierzu ist ein Algorithmus zur Ladungsbalancierung entworfen worden, die die Akkumulation der Restladungen bei der Stimulation langfristig unterdrücken soll. Dabei bewirkt eine Überwachung der Elektrodenspannung während der Laufzeit eine höhere Wirksamkeit.
- Diese Ladungsbalancierung findet mit einer digitalen Regelung der Taktanzahl in der zweiten Stimulationsphase statt. Dabei wird vor jedem Start eines Ladungstransfers geprüft, ob sich die Elektroden-Differenzspannung innerhalb eines einstellbaren Sicherheits-Spannungsfensters befindet. Die Stimulation wird solange ausgeführt, bis diese Voraussetzung erfüllt ist. Durch Simulations- und Messergebnisse konnte eine langfristige Regulierung der Restladungsmenge im Bereich von $\pm 6\,\mathrm{pC}$ festgestellt werden.
- Beim zweiten CMOS-Entwurf wurden die Aspekte des Leistungs-, Flächenverbrauch und der Funktionalität verbessert, sodass die Rückkopplung zum Sicherstellen der Ladungskontrolle durch die Applikation von Strompulsen ersetzt wurde, deren Integration die definierte Ladungsmenge enthält. Mit der Baugruppe des Puls-Umformers kann eine Stromverstärkung erzielt werden, die die Stimulation bzw. die elektrische Anregung von der Arbeitselektrode zur gemeinsamen Gegenelektrode durchführt. Die Fläche des gesamten Modulators beträgt 0,0406 mm^2 (Strukturbreite $L = 350\,\mathrm{nm}$). Die maximal erreichbare und flächenbezogene Spitzenverlustleistung von 15,71 $\mathrm{mW/mm}^2$. Durch die gepulste Stimulation ist die mittlere Leistung geringer, sodass der Richtwert von $1\,\mathrm{mW/mm}^2$ zur Vermeidung von physiologischen Schädigungen durch eine Temperaturerhöhung oberhalb von 1 K eingehalten werden kann. Zusätzlich kann das Array in Stimulationsblöcke unterteilt werden, sodass nicht alle Stimulatoren gleichzeitig betrieben werden sollen.

- Zur Reduzierung der Gatterkomplexität und der Verlustleistung im Digitalteil wird der Modulatortakt über einen stromgesteuerten Ringoszillator generiert, der zusätzlich einen linearen Zusammenhang zwischen Eingangsstrom und Frequenz ermöglicht. Zur Umsetzung von arbiträren Signalformen wird die Pulsdichte-Modulation durchgeführt, bei der die Ladungsinjektion über die zeitliche Verteilung der Strompulse moduliert wird. Dadurch konnte nochmals eine Flächenreduzierung um 40,6 % erzielt werden ($A = 0{,}0234\,\mathrm{mm}^2$).
- Für die retinale Applikation wird der Stimulationsstrom in Abhängigkeit von der detektierten Lichtintensität der integrierten Photodioden-Matrix definiert. Hierzu ist die Auswerteschaltung zum Auslesen des Photostroms und der logarithmischen Gewichtung in Abhängigkeit von einer Referenz-Spannung vorgestellt worden, sodass das ladungsgesteuerte Verfahren vollständig in einen Einzel-Pixel-Stimulator eingebettet werden kann.

Hardware-nahe Signalverarbeitung der Gewebe-Aktivitäten. Die Erfassung der Gewebe-Aktivitäten erfolgt mit der epiretinalen Kontaktierung der Ganglienzellen über ein Mikroelektroden-Array, die eine Ausführung der hardware-nahen Merkmals-Extraktion auf Basis der Aktionspotentiale bzw. Spikes erfordert. Durch die extrazelluläre Ableitung liegen im Optimalfall Signalamplituden bis zu 200 µV vor, sodass das Signal-Rausch-Verhältnis durch die Rauscheigenschaften des Gewebes und der Elektronik gering ist. Beim Design gilt, dass neben der Low-Noise-Applikation auch der Leistungsverbrauch gering sein muss, um eine thermische Erwärmung des Gewebes unter 1 K zu halten.

- Die hardware-nahe Signalverarbeitung erfolgt chip-intern über zwei Stufen. Die erste Stufe verstärkt die schwachen Eingangssignale mit einer Verstärkung von 32 dB und filtert mit einem Bandpass-Filter die Störsignale raus (Durchtritt-Frequenzbereich: 1 Hz bis 4 kHz). In der zweiten Stufe ist eine Einheit zur Feuerraten-Messung implementiert, die die Anzahl der detektierten Aktionspotentiale pro Messintervall ermittelt. Hierzu ist eine Schaltung zur Detektion von Aktionspotentialen notwendig.
- In den Neurowissenschaften basiert der Algorithmus zur Spike-Detektion auf dem bereits etablierten nichtlinearen Energie-Operator (NEO), der eine frequenzabhängige Verstärkung umsetzt. Der Nachteil des NEO für die retinale Applikation ist, dass temporär auftretende Oszillationen durch die Netzwerk-Umgestaltung zur Beeinträchtigung der Richtig-Positiv-Rate führt. Dazu wurde mittels eines MATLAB-Modells die Struktur des NEO untersucht. Dabei hat sich die reine Betrachtung der kinematischen Energieänderung als sehr robust erwiesen, die sich aus der Kaskade eines Differenzierers und einer Quadratur zusammensetzt.
- Um eine geringere Sensitivität gegen die Störsignale zu erzielen, besteht der Spike-Detektions-Algorithmus aus der Reihenschaltung eines Hochpasses zweiter Ordnung und einer Gilbert-Zelle zur Quadrierung, die zusätzlich im Vergleich zum NEO einen geringeren Flächen- und Leistungsverbrauch aufweist. Mittels Simulationen in der CAE-Umgebung von CADENCE wurden die CMOS-Schaltungen entworfen und verifiziert, wobei der verbesserte Algorithmus eine Richtig-Positiv-Rate und eine Spike-Erkennungsrate von jeweils 100 % bei Eingangsamplituden der Aktionspotentiale von 33 µV (ohne lokalen Oszil-

lationen) bzw. 52 µV (mit lokalen Oszillationen) besitzt. Das entworfene Ableitungs-Modul mit der integrierten Merkmals-Extraktion besitzt einen Leistungsverbrauch von 11,4 µW und ist auf einer Fläche von 0,066 mm^2 integriert (Strukturbreite von 350 nm). Die flächenbezogene Verlustleistung ist weit unterhalb des Richtwerts, sodass im Dauerbetrieb die kritische Temperaturerhöhung von 1 K nicht erreicht wird.

- In der Signalkette sind sehr hochohmige Widerstände im oberen GΩ-Bereich mit Transistoren realisiert worden. Diese Pseudo-Widerstände müssen steuerbar implementiert werden, sodass aufgrund der hohen Varianz der Bauelement-Kenngrößen nach der ASIC-Fertigung eine Nachjustierung erfolgen kann.
- Zur Unterdrückung von Stimulations-Artefakten wurden verschiedene Möglichkeiten untersucht, bei denen die Methode der Polverschiebung die besten Resultate erzielte. Während der Stimulation verursacht dieses Verfahren eine Verschiebung der Hochpass-Eckfrequenz des Vorverstärkers zu höheren Frequenzen, um die Verstärker-Sensitivität zu unterdrücken. Dieser Effekt kann durch eine Verringerung des Widerstands der Pseudo-Widerstände erfolgen. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass innerhalb der Signalkette keine artefakt-basierte Falsch-Detektion zur Bestimmung der lokalen Feuerrate ausgelöst wurde.
- Zur Validierung der bidirektionalen Neurostimulator-Systeme ist ein elektronischer System-Aufbau entwickelt worden, der nach dem Modell der Erregungsleitung das Neuronen-Verhalten eines vorgegebenen Gewebe-Szenarios emuliert. Die Verwendung eines Neuronen-Emulators soll als Zwischenschritt bei der Validierung des Systems zwischen der reinen elektrischen Charakterisierung und den Tierversuchen dienen. Der präsentierte Emulator-Prototyp besteht aus vier Kanälen, die elektronische Einheiten zur Auswertung der externen Stimulation und zur Erzeugung der Gewebe-Antworten beinhalten. Die Firmware eines Mikrocontrollers beinhaltet Algorithmen zur Extraktion der Phasendauer und Reizstärke aus der Stimulation und eine programmierbare Korrelation, die auf der Chronaxie-Rheobase-Beziehung des extrazellulären Stimulations-Aufbaus nach dem Modell der Erregungsleitung basiert. Die extrahierten Parameter ermitteln die evozierte Antwort, die in Form von Aktionspotentialen appliziert wird. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass auch spontane Aktionspotentiale und die lokalen Feldpotentiale bzw. die lokalen Oszillationen vorgegeben werden.

Ausblick. Im Bereich der Retina-Forschung stehen aktuell wissenschaftliche Fragestellungen offen, die zukünftig eine Steigerung der Akzeptanz und des Erfolgs des Retina-Implantats sorgen kann. Hierbei liegt der Fokus auf dem biologischen Verständnis der Signalverarbeitung und der zugehörigen Elektronik.

- Bei der Erfassung der Gewebe-Aktivitäten können unterschiedliche Zelltypen detektiert werden. Hierzu wird eine hardware-nahe Implementierung des Algorithmus zum Spike-Sorting benötigt, der durch die spezifischen Zeitverläufe der Aktionspotentiale zwischen verschiedenen Neuronen differenzieren kann. Aktuell werden in Experimenten die Daten aufgezeichnet und diese werden im Anschluss mit hohem rechnerischen Aufwand auf einem High-Computing-Rechner verarbeitet. Hierzu muss der Algorithmus soweit reduziert werden, sodass dieser ressourcen-schonend, energiearm und in Echtzeit ausführbar ist und sich somit in ein Retina-Implantat zukünftig integrieren lässt.
- Um die Effektivität der Stimulation anhand des Informationsflusses von der Retina zum visuellen Kortex zu beurteilen, ist eine Korrelation zwischen Stimulation und Gewebe-Aktivität notwendig. Hierzu sind Experimente zum tieferen Verständnis der Netzwerk-Signalverarbeitung (Neural Coding) in Abhängigkeit von den verschiedenen Stufen der Netzwerk-Umgestaltung an rd10-Mäusen notwendig. Diese Korrelation kann zukünftig zur Ausführung der adaptiven Stimulation verwendet werden, die beispielsweise eine bessere visuelle Wahrnehmung bei den Patienten bewirken kann.
- Mit dem jetzigen Aufbau kann bereits eine Vorstufe der adaptiven Stimulation ausgeführt werden. Beispielsweise lassen sich hierbei Probleme bei der Implantat-Verkapselung oder bei der Elektrode-Gewebe-Schnittstelle feststellen, bei dem über einen längeren Zeitraum keine Gewebe-Aktivitäten vorliegen. Hierbei kann die Elektronik die zugehörigen Kanäle deaktivieren, sodass der Leistungsverbrauch des Implantats reduziert wird. Außerdem dies kann dem medizinischen Fachpersonal zum Monitoring und dem Implantats-Träger als Meldung übermittelt werden.
- Es sollten neue Stimulations-Paradigmen untersucht werden, die neben der höheren Selektivität der ON-Zellen im Vergleich zu den OFF-Zellen eine dynamische Stimulationsfrequenz und die Ausbildung der Zentrum-Umgebungs-Betrachtung durchführt, um die normale Funktionsweise der Netzhaut mit der elektrischen Stimulation nachempfinden zu können.
- Zusätzlich können zukünftig weitere Modell-Untersuchungen der netzwerk-basierten Erregungsleitung durchgeführt werden, bei der die Ausbildung eines elektrisch evozierten Aktionspotentials eine Kettenreaktion zur visuellen Informationskodierung in der Retina anstößt. Hierzu sind die genauen Modell-Parameter der Ganglienzellen zur numerischen Beschreibung der Ionen-Kanäle in der epiretinalen Konstellation und der Signalverarbeitung im Netzwerk erforderlich.
- Zur Implementierung einer hardware-nahen Korrelation müssen die Reproduzierbarkeit und die technologische Machbarkeit von Memristoren untersucht werden, sodass sich bestenfalls alle relevanten Module zur Stimulation, Ableitung, Korrelation und der digitalen Ablaufsteuerung ortsnah auf einer Multi-Stack-Lösung am Gewebe befinden.

Literatur

[1] B. W. Jones und R. E. Marc, "Retinal remodeling during retinal degeneration," *Experimental Eye Research*, Jg. 81, Nr. 2, S. 123–137, 2005. DOI: 10.1016/j.exer.2005.03.006.

[2] S. Biswas, C. Haselier, A. Mataruga, G. Thumann, P. Walter und F. Müller, "Pharmacological analysis of intrinsic neuronal oscillations in rd10 retina," *PLoS One*, Jg. 9, Nr. 6, S. 1–13, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0099075.

[3] T. J. Heesterbeek, L. Lorés-Motta, C. B. Hoyng, Y. T. E. Lechanteur und A. I. den Hollander, "Risk factors for progression of age-related macular degeneration," *Ophthalmic and physiological optics: the journal of the British College of Ophthalmic Opticians*, Jg. 40, Nr. 2, S. 140–170, 2020. DOI: 10.1111/opo.12675.

[4] W. L. Wong u. a., "Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis," *Lancet Global Health*, Jg. 2, Nr. 2, S. 106–116, 2014. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.

[5] L. N. Ayton u. a., "An update on retinal prostheses," *Clinical Neurophysiology*, Jg. 131, Nr. 6, S. 1383–1398, 2020. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.029.

[6] D. D. Zhou, J. D. Dorn und R. J. Greenberg, "The Argus® II retinal prosthesis system: An overview," in *IEEE International Conference on Multimedia and Expo Workshops*, 2013, S. 1–6. DOI: 10.1109/ICMEW.2013.6618428.

[7] K. Stingl u. a., "Interim Results of a Multicenter Trial with the New Electronic Subretinal Implant Alpha AMS in 15 Patients Blind from Inherited Retinal Degenerations," *frontiers in Neuroscience*, Jg. 11, Nr. 445, S. 1–11, 2017. DOI: 10.3389/fnins.2017.00445.

[8] E. Bloch und L. da Cruz, *Prothesis: The Argus II Retinal Prothesis System*, 1. Aufl. IntechOpen, 2020. DOI: 10.5772/intechopen.84947.

[9] D. L. Rathbun, M. N. Shivdasani, T. Guo, S. Fried, N. H. Lovell und P. Hessburg, "The eye and the chip 2019—Conference Report," *Journal of Neural Engineering*, Jg. 17, S. 1–3, 2020. DOI: 10.1088/1741-2552/ab60c0.

[10] R. Daschner, A. Rothermel, R. Rudorf, S. Rudorf und A. Stett, "Functionality and Performance of the Subretinal Implant Chip Alpha AMS," *Sensors and Materials*, Jg. 30, Nr. 2, S. 179–192, 2018. DOI: 10.18494/SAM.2018.1726.

[11] B. Wandell, *Foundations of Vision*, 1. Aufl. Sinauer Associates, 1995, ISBN: 978-0-878-93853-7.

[12] M. Im und S.-W. Kim, "Neurophysiological and medical considerations for better-performing microelectronic retinal prothesis," *Journal of Neural Engineering*, Jg. 17, S. 1–9, 2020. DOI: 10.1088/1741-2552/ab8ca9.

[13] S. Horvat, "Untersuchungen zu funktionalisierten Elektroden in der elektrochemischen Doppelschicht," Dissertation, Universität Ulm, 2017.

[14] V. F. Lvovich, *Impedance Spectroscopy: Applications to Electrochemical and Dielectric Phenomena*, 1. Aufl. John Wiley und Sons, 2012, ISBN: 978-1-118-16407-5.

[15] R. Pethig und S. Smith, *Introductory Bioelectronics - For engineers and physical scientists*, 2. Aufl. John Wiley und Sons, 2013, ISBN: 978-1-119-97087-3.

[16] E. Margalit u. a., "Retinal Prosthesis for the Blind," *Survey of Ophthamology*, Jg. 47, Nr. 7, S. 335–356, 2002. DOI: 10.1016/s0039-6257(02)00311-9.

[17] C. Koch, "Herstellung und Charakterisierung einer vollständig implantierbaren epiretinalen Sehprothese," Dissertation, RWTH Aachen, 2011.

[18] S. F. Cogan, "Neural Stimulation and Recording Electrodes," *Annual Review of Biomedical Engineering*, Jg. 10, S. 275–309, 2008. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.10.061807.160518.

[19] K. Seidl, "CMOS-based Intracerebral Neural Interfaces," Dissertation, IMTEK, Universität Freiburg, 2014, ISBN: 978-3-86247-417-2.

[20] M. Ganji u. a., "Development and Translation of PEDOT:PSS Microelectrodes for Intraoperative Monitoring," *Advanced Functional Materials*, Jg. 28, Nr. 12, S. 1–11, 2018. DOI: 10.1002/adfm.201700232.

[21] F. Waschkowski u. a., "Development of very large electrode arrays for epiretinal stimulation (VLARS)," *BioMedical Engineering Online*, Jg. 13, Nr. 2, S. 1–27, 2014. DOI: 10.1186/1475-925X-13-11.

[22] K. Wang, H. A. Fishman, H. Dai und J. S. Harris, "Neural Stimulation with a Carbon Nanotube Microelectrode Array," *Nano Letters*, Jg. 6, Nr. 9, S. 2043–2048, 2006. DOI: 10.1021/nl061241t.

[23] A. Waafi, N. Gaio, W. F. Quiros-Solano, P. Dijkstra, P. M. Sarro und R. Dekker, "Low-Impedance PEDOT:PSS MEA Integrated in a Strechable Organ-on-Chip Device," *IEEE Sensors Journal*, Jg. 20, Nr. 3, S. 1150–1157, 2020. DOI: 10.1109/JSEN.2019.2946854.

[24] S. Srinivasan, *Electrode/Electrolyte Interfaces: Structure and Kinetics of Charge Transfer. In: Fuel Cells*, 1. Aufl. Springer, 2006, S. 27–92, ISBN: 979-0-387-25116-5.

[25] R. Brandes, F. Lang und R. F. Schmidt, *Physiologie des Menschen*, 32. Aufl. Springer Verlag, 2019, ISBN: 978-3-662-56467-7.

[26] M. F. Bear, B. W. Conners und M. A. Paradiso, *Neurowissenschaften*, 4. Aufl. Springer Spektrum, 2018, ISBN: 978-3-662-57262-7.

[27] A. L. Hodgkin und A. F. Huxley, "A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve," *Journal of Physiology*, Jg. 117, Nr. 4, S. 500–544, 1952. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764.

[28] S. Ha, C. Kim, P. Mercier und G. Cauwenberghs, *High-Density Integrated Electrocortical Neural Interfaces - Low-Noise Low-Power System-on-Chip Design Methodology*, 1. Aufl. Elsevier, 2019, ISBN: 978-0-12-815115-0.

[29] B. Pesaran, "Uncovering the mysterious origins of local field potentials," *Neuron*, Jg. 61, Nr. 1, S. 1–2, 2009. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.12.019.

[30] A. Hierlemann, U. Frey, S. Hafizovic und F. Heer, "Growing Cells Atop Microelectronic Chips: Interfacing Electrogenic Cells In Vitro With CMOS-Based Microelectrode Arrays," *Proceedings of the IEEE*, Jg. 99, Nr. 2, S. 252–284, 2011. DOI: 10.1109/JPROC.2010.2066532.

[31] S. Allani, A. Jupe, O. Staufer, K. Seidl und H. Vogt, "Monolithic Integration and Analysis of Vertical, Partially Encapsulated Nanoelectrode Arrays," *Journal of Microelectromechanical Systems*, Jg. 29, Nr. 5, S. 1180–1188, 2020. DOI: 10.1109/JMEMS.2020.3015836.

[32] G. Zeck, F. Jetter, L. Channappa, G. Bertotti und R. Thewes, "Electrical Imaging: Investigating Cellular Function at High Resolution," *Advanced Biosystems*, Jg. 1, Nr. 11, 2017. DOI: 10.1002/adbi.201700107.

[33] G. Bertotti u. a., "Artifact-compensated time-continuous recording from neural tissue during stimulation using a capacitively coupled in-vitro CMOS-MEA with 4k recording and 1k stimulation sites," in *IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference*, 2016, S. 256–259. DOI: 10.1109/BioCAS.2016.7833780.

[34] H. Chandrakumar und D. Markovic, "A High Dynamic-Range Neural Recording Chopper Amplifier for Simultaneous Neural Recording and Stimulation," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Jg. 52, Nr. 3, S. 645–656, 2017. DOI: 10.1109/JSSC.2016.2645611.

[35] M. E. Spira und A. Hai, "Multi-electrode array technologies for neuroscience and cardiology," *nature Nanotechnology*, Jg. 8, Nr. 2, S. 83–94, 2013. DOI: 10.1038/nnano.2012.265.

[36] J. Luo u. a., "The Neural Engine: A Reprogrammable Low Power Platform for Closed-loop Optogenetics," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, S. 1–20, 2020. DOI: 10.1109/TBME.2020.2973934.

[37] L. Ferlauto u. a., "Design and validation of a foldable and photovoltaic wide-field epiretinal prosthesis," *nature Communications*, Jg. 9, Nr. 992, S. 1–15, 2018. DOI: 10.1038/s41467-018-03386-7.

[38] K. Mathieson u. a., "Photovoltaic retinal prothesis with high pixel density," *nature Photonics*, Jg. 6, Nr. 6, S. 391–397, 2012. DOI: 10.1038/nphoton.2012.104.

[39] S. W. Lee, K. Thyagarajan und S. I. Fried, "Micro-Coil Design Influences the Spatial Extent of Responses to Intracortical Magnetic Stimulation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Jg. 66, Nr. 6, S. 1680–1694, 2019. DOI: 10.1109/TBME.2018.2877713.

[40] C. Pasluosta, P. Kiele und T. Stieglitz, "Paradigms for restoration of somatosensory feedback via stimulation of the peripheral nervous system," *Clinical Neurophysiology*, Jg. 129, Nr. 4, S. 851–862, 2017. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.12.027.

[41] D. R. Merrill, "The electrochemistry of charge injection at the electrode/tissue interface," *Implantable Neural Prostheses 2: Biological and Medical Physics*, 2010. DOI: 10.1007/978-0-387-98120-8_4.

[42] R. Ranjandish, O. Shoaei und A. Schmid, "A Fully Fail-Safe Capacitive-Based Charge Metering Method for Active Charge Balancing in Deep Brain Stimulation," in *14th Conference on Ph.D. Research in Microelectronics and Electronics*, 2018, S. 249–252. DOI: 10.1109/PRIME.2018.8430327.

[43] D. R. Merrill, M. Bikson und J. G. Jefferys, "Electrical stimulation of excitable tissue: Design of efficacious and Safe protocols," *Journal of Neuroscience Methods*, Jg. 141, Nr. 2, S. 171–198, 2005. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.10.020.

[44] M. Ortmanns, A. Rocke, M. Gehrke und H.-J. Tiedtke, "A 232-Channel Epiretinal Stimulator ASIC," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Jg. 42, Nr. 12, S. 2946–2959, 2007. DOI: 10.1109/JSSC.2007.908693.

[45] W. M. Grill, "Electrical Stimulation of the peripheral nervous system: Biophysics and Excitation properties," *Series on Bioengineering and Biomedical Engineeing - Neuroprosthetics*, S. 319–341, 2004. DOI: 10.1142/9789812561763_0011.

[46] K. Kostarelos, M. Vincent, C. Hebert und J. A. Garrido, "Graphene in the Design and Engineering of Next-Generation Neural Interfaces," *Advanced Materials*, Jg. 29, Nr. 42, S. 1–7, 2017. DOI: 10.1002/adma.201700909.

[47] B. Lee u. a., "Engineering Artificial Somatosensation Through Cortical Stimulation in Humans," *frontiers in Systems Neuroscience*, Jg. 12, S. 1–24, 2018. DOI: 10.3389/fnsys.2018.00024.

[48] D. Sayed, J. W. Kallewaard, A. Rotte, J. Jameson und D. Caraway, "Pain relief and improvement in quality of life with 10 kHz SCS therapy: Summary of clinical evidence," *CNS Neuroscience and Therapeutics*, Jg. 26, Nr. 4, S. 403–415, 2020. DOI: 10.1111/cns.13285.

[49] A. D. Sdrulla, Y. Guan und S. N. Raja, "Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms," *Pain Practice*, Jg. 18, Nr. 8, S. 1048–1067, 2018. DOI: 10.1111/papr.12692.

[50] G. Yao u. a., "Effective weight control via an implanted self-powered vagus nerve stimulation device," *nature Communication*, Jg. 9, Nr. 1, S. 1–10, 2018. DOI: 10.1038/s41467-018-07764-z.

[51] D. Plachta u. a., "Blood pressure control with selective vagal nerve stimulation and minimal side effects," *Journal of Neural Engineering*, Jg. 11, Nr. 3, S. 1–15, 2014. DOI: 10.1088/1741-2560/11/3/036011.

[52] X. Liu u. a., "A Fully Integrated Sensor-Brain–Machine Interface System for Restoring Somatosensation," *IEEE Sensors Journal*, Jg. 21, Nr. 4, S. 4764–4775, 2021. DOI: 10.1109/JSEN.2020.3030899.

[53] T. E. Schlaepfer, B. H. Bewernick, S. Kaysar, B. Mädler und V. A. Coenen, "Rapid Effects of Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression," *Biological Psychiatry*, Jg. 73, Nr. 12, S. 1204–1212, 2013. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.034.

[54] A. Gunduz, K. D. Foote und M. S. Okun, "Reengineering deep brain stimulation for movement disorders: Emerging technologies," *Current Opinion in Biomedical Engineering*, Jg. 4, Nr. 1, S. 97–105, 2017. DOI: 10.1016/j.cobme.2017.09.001.

[55] N. V. Klinger und S. Mittal, "Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy," *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Jg. 140, S. 11–25, 2016. DOI: 10.1016/j.clineuro.2015.11.009.

[56] V. A. Coenen, F. Amtage, J. Volkmann und T. E. Schläpfer, "Tiefe Hirnstimulation bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen," *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 112, S. 519–526, DOI: 10.3238/arztebl.2015.0519.

[57] S. J. Groiss, L. Wojtecki, M. Südmeyer und A. Schnitzler, "Deep Brian Stimulation in Parkinson's Disease," *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, Jg. 2, Nr. 6, S. 379–391, 2009. DOI: 10.1177/1756285609339382.

[58] F. Zeng, S. Rebscher, W. Harrison, X. Sun und H. Feng, "Cochlear Implants: System Design, Integration, and Evaluation," *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, Jg. 1, S. 115–142, 2008. DOI: 10.1109/RBME.2008.2008250.

[59] T. Lenarz, "Cochlear implant – state of the art," *GMS Current Topics in Otorhinolaryngol Head Neck Surgery*, Jg. 18, S. 1–29, 2017. DOI: 10.3205/cto000143.

[60] B. S. Wilson und M. F. Dorman, "The Surprising Performance of Present-Day Cochlear Implants," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Jg. 54, Nr. 6, S. 969–972, 2007. DOI: 10.1109/TBME.2007.893505.

[61] S. Grover, R. K. Murthy, V. S. Brar und K. V. Chalam, "Comparison of Retinal Thickness in Normal Eyes Using Stratus and Spectralis Optical Coherence Tomography," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Jg. 51, Nr. 5, S. 2644–2647, 2010. DOI: 10.1167/iovs.09-4774.

[62] J. K. Bowmaker und H. J. A. Dartnall, "Visual pigments of Rods and Cones in a Human Retina," *Journal of Physiology*, Jg. 298, Nr. 1, S. 501–511, 1979. DOI: 10.1113/jphysiol.1980.sp013097.

[63] J. Handa u. a., "A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration," *nature Communications*, Jg. 10, Nr. 1, 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-11262-1.

[64] S. Mohand-Said u. a., "Normal retina releases a diffusible factor stimulating cone survival in the retinal degeneration mouse," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Jg. 95, Nr. 14, S. 8357–8362, 1998. DOI: 10.1073/pnas.95.14.8357.

[65] S. P. Daiger, S. J. Bowne und L. S. Sullivan, "Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa," *Archives of Ophthalmology*, Jg. 125, Nr. 2, S. 151–158, 2007. DOI: 10.1001/archopht.125.2.151.

[66] B. W. Jones, M. Kondo, H. Terasaki, Y. Lin, M. McCall und R. E. Marc, "Retinal Remodeling," *Japanese Journal of Ophthalmology*, Jg. 56, Nr. 4, S. 289–306, 2012. DOI: 10.1007/s10384-012-0147-2.

[67] V. Krishnamoorthy, P. Cherukuri, D. Poria, M. Goel, S. Dagar und N. K. Dhingra, "Retinal Remodeling: Concerns, Emerging Remedies and Future Prospects," *frontiers in Cellular Neuroscience*, Jg. 10, Nr. 38, S. 1–9, 2016. DOI: 10.3389/fncel.2016.00038.

[68] C. Haselier, S. Biswas, S. Rösch, G. Thumann, F. Müller und P. Walter, "Correlations between specific patterns of spontaneous activity and stimulation efficiency in degenerated retina," *PLoS One*, Jg. 12, Nr. 12, S. 1–16, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0190048.

[69] I. Vázquez-Domínguez, A. Garanto und R. W. J. Collin, "Molecular Therapies for Inherited Retinal Diseases—Current Standing, Opportunities and Challenges," *Genes*, Jg. 10, Nr. 9, S. 1–30, 2019. DOI: 10.3390/genes10090654.

[70] E. Bloch, Y. Luo und L. da Cruz, "Advances in retinal prothesis systems," *Therapeutic Advances in Ophthalmology*, Jg. 11, Nr. 1, S. 1–16, 2019. DOI: 10.1177/2515841418817501.

[71] W. Mokwa, M. Goertz, C. Koch, I. Krisch, H.-K. Trieu und P. Walter, "Intraocular epiretinal prosthesis to restore vision in blind humans," in *International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2008, S. 5790–5793. DOI: 10.1109/IEMBS.2008.4650530.

[72] S. Klauke u. a., "Stimulation with a wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Jg. 52, Nr. 1, S. 449–455, 2011. DOI: 10.1167/iovs.09-4410.

[73] A. Rothermel u. a., "A CMOS Chip With Active Pixel Array and Specific Test Features for Subretinal Implantation," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Jg. 44, Nr. 1, S. 290–300, 2009. DOI: 10.1109/JSSC.2008.2007436.

[74] L.-S. Fan u. a., "A High-Density Retinal Prosthesis System with Automatic Equalization," in *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Bd. 59, 2018, S. 4574.

[75] L.-S. Fan, F.-H. Hsu und Y.-C. Chen, *High Density Retinal Prosthesis System with Equalization*, U.S. Patent 2020/0069945 A1, März 2020.

[76] J. Jang, H. Kim, Y. M. Song und J.-U. Park, "Implantation of electronic visual prosthesis for blindness restoration," *Optical Material Express*, Jg. 9, Nr. 10, S. 3878–3894, 2019. DOI: 10.1364/OME.9.003878.

[77] A. E. Hadjinicolaou, H. Meffin, M. I. Maturana, S. L. Cloherty und M. R. Ibbotson, "Prosthetic vision: devices, patient outcomes and retinal research," *Clinical and Experimental Optometry*, Jg. 98, Nr. 5, S. 395–410, 2015. DOI: 10.1111/cxo.12342.

[78] T. Lohmann u. a., "The very large electrode array for retinal stimulation (VLARS) - A concept study," *Journal of Neural Engineering*, Jg. 16, S. 1–15, 2019. DOI: 10.1088/1741-2552/ab4113.

[79] P. Raffelberg, F. Waschkowski, R. Viga, W. Mokwa, P. Walter und R. Kokozinski, "Design of a CMOS image sensor and stimulation IC for a wide-angle retina implant," in *Conference on Ph.D. Research in Microelectronics and Electronics*, 2017, S. 309–312. DOI: 10.1109/PRIME.2017.7974169.

[80] G. K. Bergey u. a., "Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures," *Neurology*, Jg. 84, Nr. 8, S. 810–817, 2015. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001280.

[81] J. A. Herron, M. C. Thompson, T. Brown, H. J. Chizeck, J. G. Ojemann und A. L. Ko, "Cortical Brain-Computer Interface for Closed-Loop Deep Brian Stimulation," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, Jg. 25, Nr. 11, S. 2180–2187, 2017. DOI: 10.1109/TNSRE.2017.2705661.

[82] D. Zaho, Q. Sun, S. Cheng, M. He, X. Chen und X. Hou, "Extraction of Parkinson's Disease-Related Features from Local Field Potentials for Adaptive Deep Brain Stimulation," *Neurophysiology*, Jg. 50, Nr. 1, S. 57–67, 2018. DOI: 10.1007/s11062-018-9717-3.

[83] T. Wang, M. Shoaran und A. Emami, "Towards Adaptive Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: LFP-Based Feature Analysis and Classification," in *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, 2018, S. 2536–2540. DOI: 10.1109/ICASSP.2018.8462472.

[84] M. Parastarfeiozabadi und A. Z. Kouzani, "Advances in closed-loop deep brain stimulation devices," *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, Jg. 14, Nr. 79, S. 1–20, 2017. DOI: 10.1186/s12984-017-0295-1.

[85] M. Dümpelmann, "Early seizure detection for closed loop direct neurostimulation devices in epilepsy," *Journal of Neural Engineering*, Jg. 16, S. 1–40, 2019. DOI: 10.1088/1741-2552/ab094a.

[86] S. Kim, P. Tathireddy, R. A. Normann und F. Solzbacher, "Thermal Impact of an Active 3-D Microelectrode Array Implanted in the Brian," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, Jg. 15, Nr. 4, S. 493–501, 2007. DOI: 10.1109/TNSRE.2007.908429.

[87] B. Miccoli u. a., "High-Density Electrical Recording and Impedance Imaging With a Multi-Modal CMOS Multi-Electrode Array Chip," *frontiers in Neuroscience*, Jg. 13, Nr. 641, S. 1–14, 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.00641.

[88] P. R. F. Rocha u. a., "Electrochemical noise and impedance of Au electrode/electrolyte interfaces enabling extracellular detection of glioma cell populations," *nature - Scientific Reports*, Jg. 6, Nr. 34843, S. 1–10, 2016. DOI: 10.1038/srep34843.

[89] M. Sahin und Y. Tie, "Non-rectangular waveforms for neural stimulation with practical electrodes," *Journal of Neural Engineering*, Jg. 4, Nr. 3, S. 227–233, 2007. DOI: 10.1088/1741-2560/4/3/008.

[90] S. Gabriel, R. W. Lau und C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues," *Physics in Medicine and Biology*, Jg. 41, Nr. 11, S. 2271–2293, 1996. DOI: 10.1088/0031-9155/41/11/003.

[91] M. N. van Dongen, F. E. Hoebeek, S. K. E. Koekkoek, C. I. De Zeeuw und W. A. Serdijn, "High frequency switched-mode stimulation can evoke post synaptic responses in cerebellar principal neurons," *frontiers in Neuroengineering*, Jg. 8, Nr. 2, S. 1–10, 2015. DOI: 10.3389/fneng.2015.00002.

[92] J. Vidal und M. Ghovanloo, "Towards a Switched-Capacitor based Stimulator for efficient deep-brain stimulation," in *International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 2010, S. 2927–2930. DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5626290.

[93] H.-M. Lee, K. Y. Kwon, W. Li und M. Ghovanloo, "A Power-Efficient Switched-Capacitor Stimulating System for Electrical/Optical Deep Brain Stimulation," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Jg. 50, Nr. 1, S. 360–374, 2015. DOI: 10.1109/JSSC.2014.2355814.

[94] H.-M. Lee, B. Howell, W. M. Grill und M. Ghovanloo, "Stimulation Efficiency With Decaying Exponential Waveforms in a Wirelessly-Powered Switched-Capacitor Discharge Stimulation System," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Jg. 65, Nr. 5, S. 1095–1106, 2017. DOI: 10.1109/TBME.2017.2741107.

[95] W.-Y. Hsu und A. Schmid, "Compact, Energy-Efficient High-Frequency Switched Capacitor Neural Stimulator With Active Charge Balancing," *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Jg. 11, Nr. 4, S. 878–888, 2017. DOI: 10.1109/TBCAS.2017.2694144.

[96] M. Ganji, A. Tanaka, V. Gilja, E. Halgren und S. A. Dayeh, "Scaling Effects on the Electrochemical Stimulation Performance of Au, Pt, and PEDOT:PSS Electrocorticography Arrays," *Advanced Functional Materials*, Jg. 27, Nr. 42, 2017. DOI: 10.1002/adfm.201703019.

[97] D. R. McNeal, "Analysis of a Model for Excitation of Myelinated Nerve," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Jg. BME-23, Nr. 4, S. 329–337, 1976. DOI: 10.1109/TBME.1976.324593.

[98] P. Werginz und F. Rattay, "The impact of calcium current revearsal on neurotransmitter release in the electrically stimulated retina," *Journal of Neural Engineering*, Jg. 13, Nr. 4, S. 1–16, 2016. DOI: 10.1088/1741-2560/13/4/046013.

[99] A. G. Richardson, C. C. McIntyre und W. M. Grill, "Modelling the effects of electric fields on nerve fibres: Influence of the myelin sheath," *Medical and Biological Engineering and Computing*, Jg. 38, Nr. 4, S. 438–446, 2000. DOI: 10.1007/BF02345014.

[100] F. Rattay und M. Aberham, "Modeling axon membranes for functional electrical stimulation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Jg. 40, Nr. 12, S. 1201–1209, 1993. DOI: 10.1109/10.250575.

[101] H. Benav, "Modeling Effects of Extracellular Stimulation on Retinal Bipolar Cells," Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2012.

[102] P. Werginz, H. Benav, E. Zrenner und F. Rattay, "Modeling the response of ON and OFF retinal bipolar cells during electric stimulation," *Elsevier - Vision Research*, Jg. 111, S. 170–181, 2015. DOI: 10.1016/j.visres.2014.12.002.

[103] J.-I. Lee und M. Im, "Non-rectangular waveforms are more charge-efficient than rectangular one in eliciting network-mediated responses of ON type retinal ganglion cells," *Journal of Neural Engineering*, Jg. 15, Nr. 5, S. 1–17, 2018. DOI: 10.1088/1741-2552/aad416.

[104] A. J. Matsuoka, J. T. Rubinstein, P. J. Abbas und C. A. Miller, "The effects of interpulse interval on stochastic properties of electrical stimulation: models and measurements," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Jg. 48, Nr. 4, S. 416–424, 2001. DOI: 10.1109/10.915706.

[105] H. Mino, J. T. Rubinstein, C. A. Miller und P. J. Abbas, "Effects of electrode-to-fiber distance on temporal neural response with electrical stimulation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Jg. 51, Nr. 1, S. 13–20, 2004. DOI: 10.1109/TBME.2003.820383.

[106] P. E. Allen und D. R. Holberg, *CMOS Analog Circuit Design*, 2. Aufl. Oxford University Press, 2002, ISBN: 978-0195116441.

[107] K. Sooksood, T. Stieglitz und M. Ortmanns, "An Active Approach for Charge Balancing in Functional Electrical Stimulation," *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Jg. 4, Nr. 3, S. 162–170, 2010. DOI: 10.1109/TBCAS.2010.2040277.

[108] P. Cong, *Circuit Design Considerations for Implantable Devices*, 1. Aufl. River Publishers, 2018, ISBN: 978-87-93519-86-2.

[109] C.-Y. Lin und M.-D. Ker, "Overview of On-Chip Stimulator Designs for Biomedical Applications," *Journal of Neuroscience and Neuroengineering*, Jg. 1, Nr. 2, S. 204–212, 2012. DOI: 10.1166/jnsne.2012.1023.

[110] M. Haas, U. Bihr, J. Anders und M. Ortmanns, "A bidirectional neural interface IC with high voltage compliance and spectral separation," in *IEEE International Symposium on Circuits and Systems*, 2016, S. 2743–2746. DOI: 10.1109/ISCAS.2016.7539160.

[111] S. Gupta, V. Saxena, K. A. Campbell und R. J. Baker, "W-2W Current Steering DAC for Programming Phase Change Memory," in *IEEE Workshop on Microelectronics and Electron Devices*, 2009, S. 1–4. DOI: 10.1109/WMED.2009.4816148.

[112] V. R. Montes u. a., "Towards a Bidirectional Communication Between Retinal Cells and a Prosthetic Device - A Proof of Concept," *frontiers in Neuroscience*, Jg. 13, Nr. 367, S. 1–19, 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.00367.

[113] S. Gawad u. a., "Substrate Arrays of Iridium Oxide Microelectrodes for in Vitro Neuronal Interfacing," *frontiers in Neuroengineering*, Jg. 2, Nr. 1, S. 1–7, 2009. DOI: 10.3389/neuro.16.001.2009.

[114] D. P. J. Barz, "Ein Beitrag zur Modellierung und Simulation von elektrokinetischen Transportprozessen in mikrofluidischen Einheiten," Dissertation, Forschungszentrum Karlsruhe GmbH/ Universität Karlsruhe, 2005. DOI: 10.5445/IR/200062371.

[115] E. Ivers-Tiffee und W. von Münch, *Werkstoffe der Elektrotechnik*, 10. Aufl. Vieweg+Teubner Verlag, 2007, ISBN: 978-3835100527.

[116] X. Fang, J. Wills, J. Granacki, J. LaCoss, A. Arakelian und J. Weiland, "Novel Charge-Metering Stimulus Amplifier for Biomimetic Implantable Prosthesis," in *IEEE International Symposium on Circuits and Systems*, 2007, S. 569–572. DOI: 10.1109/ISCAS.2007.378801.

[117] J.-J. Sit und R. Sarpeshkar, "A Low-Power Blocking-Capacitor-Free Charge-Balanced Electrode-Stimulator Chip With Less Than 6 nA DC Error for 1-mA Full-Scale Stimulation," *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Jg. 1, Nr. 3, S. 172–183, 2007. DOI: 10.1109/TBCAS.2007.911631.

[118] X. Liu, A. Demosthenous und N. Donaldson, "An Integrated Implantable Stimulator That is Fail-Safe Without Off-Chip Blocking-Capacitors," *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Jg. 2, Nr. 3, S. 231–244, 2008. DOI: 10.1109/TBCAS.2008.2003199.

[119] N. Butz, A. Taschwer, S. Nessler, Y. Manoli und M. Kuhl, "A 22 V Compliant 56 µV Twin-Track Active Charge Balancing Enabling 100% Charge Compensation Even in Monophasic and 36% Amplitude Correction in Biphasic Neural Stimulators," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Jg. 53, Nr. 8, S. 2298–2310, 2018. DOI: 10.1109/JSSC.2018.2828823.

[120] Y.-K. Lo, R. Hill, K. Chen und W. Liu, "Precision control of pulse widths for charge balancing in functional electrical stimulation," in *International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering*, 2013, S. 1481–1484. DOI: 10.1109/NER.2013.6696225.

[121] S. Moradi, E. Maghsoudloo und R. Lotfi, "New charge balancing method based on imbalanced biphasic current pulses for functional electrical stimulation," in *Iranian Conference on Electrical Engineering*, 2012, S. 270–274. DOI: 10.1109/IranianCEE.2012.6292367.

[122] A. Shadmani u. a., "Stimulation and Artifact-Suppression Techniques for in-vitro High-Density Microelectrode Array Systems," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Jg. 66, Nr. 9, S. 2481–2490, 2019. DOI: 10.1109/TBME.2018.2890530.

[123] S. K. Arfin und R. Sarpeshkar, "An Energy-Efficient, Adiabatic Electrode Stimulator With Inductive Energy Recycling and Feedback Current Regulation," *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Jg. 6, Nr. 1, S. 1–14, 2012. DOI: 10.1109/TBCAS.2011.2166072.

[124] E. Musk, "An Integrated Brain-Machine Interface Platform with Thousands of Channels," *bioRxiv*, S. 1–12, 2019. DOI: 10.1101/703801.

[125] M. Pagin und M. Ortmanns, "Evaluation of logarithmic vs. linear ADCs for neural signal acquisition and reconstruction," in *International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2017, S. 4387–4390. DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037828.

[126] D. G. Muratore, P. Tandon, M. Wootters, E. J. Chichilnisky, S. Mitra und B. Murmann, "A Data-Compressive Wired-OR Readout for Massively Parallel Neural Recording," *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Jg. 13, Nr. 6, S. 1128–1140, 2019. DOI: 10.1109/TBCAS.2019.2935468.

[127] S. Gibson, J. W. Judy und D. Markovic, "Spike Sorting: The First Step in Decoding the Brain: The first step in decoding the brain," *IEEE Signal Processing Magazine*, Jg. 29, Nr. 1, S. 124–143, 2012. DOI: 10.1109/MSP.2011.941880.

[128] R. R. Harrison und C. Charles, "A low-power low-noise CMOS amplifier for neural recording applications," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Jg. 38, Nr. 6, S. 958–965, 2003. DOI: 10.1109/JSSC.2003.811979.

[129] H. Rezaee-Dehsorkh, N. Ravanshad, R. Lotfi, K. Mafinezhad und A. M. Sodagar, "Analysis and Design of Tunable Amplifiers for Implantable Neural Recording Applications," *IEEE Journal on Emerging and Selected Topics in Circuits and Systems*, Jg. 1, Nr. 4, S. 546–556, 2011. DOI: 10.1109/JETCAS.2011.2174492.

[130] H. Kassiri, K. Abdelhalim und R. Genov, "Low-distortion super-GOhm subthreshold-MOS resistors for CMOS neural amplifiers," in *IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference*, 2013, S. 270–273. DOI: 10.1109/BioCAS.2013.6679691.

[131] P. L. Blenko, M. Galeti, C. F. Pereira, J. Lucchi und R. Giacomini, "Bio-amplifier based on MOS bipolar pseudo-resistors: A new approach using its non-linear characteristic," *Journal of Integrated Circuits and Systems*, Jg. 11, Nr. 2, S. 132–139, 2016.

[132] A. Wang, B. H. Calhoun und A. P. Chandrakasan, *Sub-Threshold Design for Ultra Low-Power Systems*, 1. Aufl. Springer US, 2006, ISBN: 978-0-387-34501-7.

[133] P. J. Quinn und A. H. M. V. Roermund, *Switched-Capacitor Techniques For High-Accuracy Filter And ADC Design*. Springer Netherlands, 2007, ISBN: 9781402062575.

[134] V. Majidzadeh, A. Schmid und Y. Leblebici, "Energy Efficient Low-Noise Neural Recording Amplifier With Enhanced Noise Efficiency Factor," *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Jg. 5, Nr. 3, S. 262–271, 2011. DOI: 10.1109/TBCAS.2010.2078815.

[135] J. Kim und H. Ko, "Self-Biased Ultralow Power Current-Reused Neural Amplifier With On-Chip Analog Spike Detections," *IEEE Access*, Jg. 7, S. 109 792–109 803, 2019. DOI: 10.1109/ACCESS.2019.2933674.

[136] X. Liu, M. Zhang, A. G. Richardson, T. H. Lucas und J. Van der Spiegel, "Design of a Closed-Loop, Bidirectional Brain Machine Interface System With Energy Efficient Neural Feature Extraction and PID Control," *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Jg. 11, Nr. 4, S. 729–742, 2017. DOI: 10.1109/TBCAS.2016.2622738.

[137] C. C. Enz, F. Krummenacher und E. A. Vittoz, "An analytical MOS transistor model valid in all regions of operation and dedicated to low-voltage and low-current applications," *Analog Integrated Circuits and Signal Processing*, Jg. 8, Nr. 1, S. 83–114, 1995. DOI: 10.1007/BF01239381.

[138] E. Guglielmi u. a., "High-Value Tunable Pseudo-Resistors Design," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Jg. 55, Nr. 8, S. 2094–2105, 2020. DOI: 10.1109/JSSC.2020.2973639.

[139] R. Puddu u. a., "A Precision Pseudo Resistor Bias Scheme for the Design of Very Large Time Constant Filters," *IEEE Transactions on Circuits and Systems II: Express Briefs*, Jg. 64, Nr. 7, S. 762–766, 2017. DOI: 10.1109/TCSII.2016.2603533.

[140] D. Djekic, G. Fantner, K. Lips, M. Ortmanns und J. Anders, "A 0.1% THD, 1-MΩ to 1-GΩ Tunable, Temperature-Compensated Transimpedance Amplifier Using a Multi-Element Pseudo-Resistor," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Jg. 53, Nr. 7, S. 1913–1923, 2018. DOI: 10.1109/JSSC.2018.2820701.

[141] J. F. Kaiser, "On a simple algorithm to calculate the 'energy' of a signal," in *International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing*, 1990, S. 381–384. DOI: 10.1109/ICASSP.1990.115702.

[142] J. Martinez, C. Pedreira, M. Ison und R. Q. Quiroga, "Realistic simulation of extracellular recordings," *Journal of neuroscience methods*, Jg. 184, Nr. 2, S. 285–293, 2009. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.08.017.

[143] Y.-G. Li, Y. Massoud und M. R. Haider, "Low-power high-sensitivity spike detectors for implantable VLSI neural recording microsystems," in *Analog Integrated Circuits and Signal Processing*, Bd. 80, 2014, S. 449–457. DOI: 10.1007/s10470-014-0311-3.

[144] E. Koutsos, S. E. Paraskevopoulou und T. G. Constandinou, "A 1.5 µW NEO-based spike detector with adaptive-threshold for calibration-free multichannel neural interfaces," in *IEEE International Symposium on Circuits and Systems*, 2013, S. 1922–1925. DOI: 10.1109/ISCAS.2013.6572243.

[145] E. Yao, Y. Chen und A. Basu, "A 0.7 V, 40 nW Compact, Current-Mode Neural Spike Detector in 65 nm CMOS," *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Jg. 10, Nr. 2, S. 309–318, 2016. DOI: 10.1109/TBCAS.2015.2432834.

[146] J. P. Kim, H. Lee und H. Ko, "0.6 V, 116 nW Neural Spike Acquisition IC with Self-Biased Instrumentation Amplifier and Analog Spike Extraction," *sensors*, Jg. 18, Nr. 8, S. 1–13, 2018. DOI: 10.3390/s18082460.

[147] B.-Q. Mao, F. Hamzei-Sichani, D. Aronov, R. C. Froemke und R. Yuste, "Dynamics of Spontaneous Activity in Neocortical Slices," *Neuron*, Jg. 32, Nr. 5, S. 883–898, 2001. DOI: 10.1016/S0896-6273(01)00518-9.

[148] A. E. Mendrela u. a., "A Bidirectional Neural Interface Circuit With Active Stimulation Artifact Cancellation and Cross-Channel Common-Mode Noise Suppression," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Jg. 51, Nr. 4, S. 955–965, 2016. DOI: 10.1109/JSSC.2015.2506651.

[149] K. Meng u. a., "Upper stimulation threshold for retinal ganglion cell activation," *Journal of Neural Engineering*, Jg. 15, Nr. 4, S. 1–14, 2018. DOI: 10.1088/1741-2552/aabb7d.

[150] B. Denlinger, Z. Helft, M. Telias, H. Lorach, D. Palanker und R. H. Kramer, "Local photoreceptor degeneration causes local pathophysiological remodeling of retinal neurons," *JCI Insight*, Jg. 5, Nr. 2, S. 1–10, 2020. DOI: 10.1172/jci.insight.132114.

[151] M. Saif-ur-Rehman u. a., "SpikeDeep-Classifier: A deep-learning based fully automatic offline spike sorting algorithm (Accepted Manuscript)," *Journal of Neural Engineering*, 2020. DOI: 10.1088/1741-2552/abc8d4.

[152] V. Milo, G. Malavena, C. M. Compagnoni und D. Ielmini, "Memristive and CMOS Devices for Neuromorphic Computing," *Materials*, Jg. 13, Nr. 1, S. 1–33, 2020. DOI: 10.3390/ma13010166.

[153] D. Haci, Y. Liu und T. G. Constandinou, "32-Channel ultra-low-noise arbitrary signal generation platform for biopotential emulation," in *IEEE International Symposium on Circuits and Systems*, 2017, S. 1–4. DOI: 10.1109/ISCAS.2017.8050427.

[154] T. Flores u. a., "Honeycomb-shaped electro-neural interface enables cellular-scale pixels in subretinal prosthesis," *nature Scientific Reports*, Jg. 9, Nr. 10657, S. 1–12, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-47082-y.

[155] G. C. Dogiamis, "Photodiodes and Image Sensors on Mechanically Flexible Ultra-Thin Silicon Chips-in-Foil," Dissertation, Universität Duisburg-Essen, 2014.

[156] S. Gupta, W. T. Navaraj, L. Lorenzelli und R. Dahiya, "Ultra-thin chips for high performance flexible electronics," *npj Flexible Electronics*, Jg. 2, Nr. 8, S. 1–17, 2018. DOI: 10.1038/s41528-018-0021-5.

[157] H. Kang, W. H. Abbasi, S.-W. Kim und J. Kim, "Fully Integrated Light-Sensing Stimulator Design for Subretinal Implants," *MDPI sensors*, Jg. 19, S. 1–9, 2019. DOI: 10.3390/s19030536.

[158] H. Helmholtz, "Studien über elektrische Grenzschichten," *Annalen der Physik und Chemie*, Jg. 243, Nr. 7, S. 337–382, 1879. DOI: 10.1002/andp.18792430702.

Eigene Publikationen

(i) A. Erbslöh, R. Viga, K. Seidl und R. Kokozinski, „Artefact-Suppressing Analog Spike Detection Circuit for Firing-Rate Measurements in Closed-Loop Neurostimulators“, in *Special Issues on IEEE sensors* 2020, Vol. 1, no. 1, pp. 1-8, 2021 (in Begutachtung).

(ii) A. Erbslöh, R. Viga, K. Seidl und R. Kokozinski, „Artefact-Suppressing Analog Spike Detection Circuit for Firing-Rate Measurements in Closed-Loop Neurostimulators“, in *IEEE sensors* 2020, Rotterdam, Netherlands, 2020. DOI: 10.1109/SENSORS47125.2020.9278607.

(iii) A. Erbslöh, R. Viga, K. Seidl und R. Kokozinski, „Concept of a retinal closed-loop system with an on-chip fire-rate-detection algorithm“, in *Artificial Vision 2019: The International Symposium on Visual Prosthetics*, Aachen, Germany, 2019. DOI: 10.3205/19artvis14.

(iv) A. Erbslöh, R. Viga, K. Seidl und R. Kokozinski, „A Hardware Efficient Implementation of a Spike Detection Algorithm in Neural Closed Loop Systems“, in *3rd YRA MedTech Symposium*, Jülich, Germany, 2019. DOI: 10.17185/duepublico/48750.

(v) T. Lohmann, K. Schaffrath, S. Lück, A. Erbslöh, V. Montes, R. Kokozinski, R. Viga, W. Mokwa, A. Offenhäuser, S. Johnen und P. Walter, „Design, Development and in-vitro Testing of a Bi-Directional Retinal Stimulator System - BiMEA“, in *Investigative ophthalmology and visual science (ARVO Annual Meeting)*, 2018.

(vi) E. Verheyen, A. Erbslöh, R. Viga und H. Vogt, „Simulation Results of Prospective Next Generation 3D Thermopile Sensor and Array Circuitry Options“, *IEEE Sensors Letters*, Jg. 2, Nr. 2, S. 1-4, 2018. DOI: 10.1109/LSENS.2018.2829265.

(vii) A. Erbslöh, P. Raffelberg, R. Viga und R. Kokozinski, „Evaluation of an Enhanced Electrical Charge Controlled Stimulation Method for Retinal Bipolar Cells“, in *Artificial Vision 2017: The International Symposium on Visual Prosthetics*, Aachen, Germany, 2017. DOI: 10.3205/17artvis13.

(viii) R. Raffelberg, A. Erbslöh, R. Viga und R. Kokozinski, „Towards a Monolithic Integrated Stimulator with Integrated Image Sensor for a Wide Angle Retina Implant“, in *Artificial Vision 2017: The International Symposium on Visual Prosthetics*, Aachen, Germany, 2017. DOI: 10.3205/17artvis11.

(ix) A. Erbslöh, R. Viga, P. Walter und R. Kokozinski, „Implementation of a Charge Controlled Stimulation Method in a Monolithic Integrated CMOS Chip for Excitation of Retinal Neuron Cells“, in *Austrochip Workshop on Microelectronics*, Linz, Austria, 2017. DOI: 10.1109/Austrochip.2017.9

Studentische Projekt- und Abschluss-Arbeiten

Die folgenden Studienarbeiten sind im Rahmen dieser Dissertation in Form von studentischen Projekt- und Abschlussarbeiten entstanden.

(a) H. Fletcher, *Implementierung und Validierung von Auswertungs-Algorithmen in einen Embedded Neuronen-Emulator*, Bachelorarbeit

(b) M. Gyuntner, *Entwurf eines Teststandes zur elektrischen Modellierung von Bio-Aktivitäten*, Masterarbeit

(c) A. Zamzov, *Entwurf eines Demonstrators zur bidirektionalen Adressierung von retinalen Zellschichten*, Bachelorarbeit

(d) J. Bütefür, *Automatisierung eines elektrochemischen Messaufbaus zur Charakterisierung von Mikro-Elektroden-Arrays*, Bachelorarbeit

(e) A. Sinani, *Entwicklung und Verifizierung eines Embedded-Aufbaus für Zyklovoltametrie-Messungen*, Bachelorarbeit

(f) R. Burkard, *Entwurf eines Low-Power-ASICs zur bidirektionalen Kommunikation zwischen retinalen Neuronen und Stimulation-Front-End*, Masterarbeit

(g) R. Müller und N. Tetos, *Modellierung von retinalen Bio-Aktivitäten mittels MATLAB*, Bachelor-Projektarbeit

(h) T. Baskaran, *Charakterisierung von monolithisch integrierten CMOS-Chips zur bidirektionalen Kommunikation zwischen retinalen Zellschichten und Stimulator*, Bachelorarbeit

(i) A. Buchner und J. Telbert, *Entwicklung und Verifizierung eines Chip-Testaufbaus zur bidirektionalen Kommunikation zwischen einem Retina-Stimulator und retinalen Zellschichten*, Master-Projektarbeit

(j) M. Gyuntner, *Entwicklung eines digitalen Arbiträr-Generators für einen monolithisch integrierten Stimulator zur Anregung von retinalen Bipolarzellen*, Master-Projektarbeit

Tabellenverzeichnis

2.1 Auflistung der Elektroden-Materialsysteme 8

3.1 Übersicht und Status von Retina-Implantaten 33

4.1 Kenngrößen zur Modellierung der Erregungsleitung 53
4.2 Chronaxie-Rheobase-Kenngrößen mit arbiträren Stimulations-Signalformen . . . 56
4.3 Kenngrößen des charakterisierten SC-Integrators als ChCS-Modulator 60
4.4 Vergleich der verschiedenen Elektroden-Ausgangstreiber 65
4.5 Kenngrößen des charakterisierten ChCS-Modulator (Strompuls-Umformer) . . . 70
4.6 Auflistung der Kenngrößen des elektrochemischen Messplatzes 77
4.7 Übersicht über die bereits veröffentlichten Verfahren zur Ladungsbalancierung . . 88
4.8 Vergleich der implementierten Verfahren zur ladungsgesteuerten Stimulation . . . 94

5.1 Kenngrößen-Übersicht und Vergleich der Biosignal-Vorverstärker 106
5.2 Auflistung verschiedener Implementierungen zur hardware-nahen Spike-Detektion 121

Abbildungsverzeichnis

1.1 Konzeptioneller Aufbau des Front-Ends zur Ausführung der adaptiven Stimulation 3

2.1 Aufbau des Metall-Elektrolyt-Übergangs inkl. des ortsabhängigen Potentialverlaufs 6
2.2 Elektrische Ersatzschaltbilder des Metall-Elektrolyt-Übergangs 9
2.3 Schaltungsaufbau eines Potentiostats mit elektrischer Modellierung 10
2.4 Aufbau eines Neurons inkl. des Neuronen-Modells nach McCulloch-Pitts 11
2.5 Aufbau einer Zellmembran eines Neurons inkl. Ersatzschaltbild 12
2.6 Übersicht über etablierte Messmethoden in der Elektrophysiologie 14
2.7 Zeitverlauf von Aktionspotentialen und Elektroden-Kontaktierung 15
2.8 Übersicht über die Neurostimulations-Arten 17
2.9 Aufbau eines Stimulations-Frontends und Zeitverlauf eines Stimulationspulses . . 18
2.10 Schaltplan und Simulationsergebnis der spannungsgesteuerten Stimulation 20
2.11 Schaltplan und Simulationsergebnis der stromgesteuerten Stimulation 21
2.12 Beispiel einer Chronaxie-Rheobase-Beziehung 22

3.1 Übersicht über kommerzielle Neuro-Implantate und deren Einsatzgebiete 26
3.2 Aufbau und Anwendung eines Tiefenhirn-Implantats 27
3.3 Aufbau des Gehörgangs inkl. Implantation eines Cochlea-Implantats 28
3.4 Anatomie des Auges 30
3.5 Potentielle Sehwahrnehmung in Abhängigkeit der Pixel-Auflösung 35
3.6 Konzeptioneller Aufbau eines Closed-Loop-Neurostimulators 36
3.7 ASIC-Prototyp zur bidirektionalen Kommunikation an der Retina 40
3.8 ASIC-Prototyp mit integrierter Feuerraten-Messung an der Retina 41

4.1 Aufbau des extrazellulären Stimulationspfades mit elektrischem Ersatzschaltbild 44
4.2 Schaltplan und Simulationsergebnis der ladungsgesteuerten Stimulation 46
4.3 Schaltplan und Simulationsergebnis des ChCS-Modulators ohne Rückkopplung . 48
4.4 Vergleich der ChCS-Methode (ideal zu real) inkl. Elektroden-Minituarisierung . . 49
4.5 Aufbau des Modells zur Erregungsleitung 51
4.6 Ergebnisse der Modellierung der Erregungsleitung 54
4.7 Chronaxie-Rheobase-Beziehung der biphasischen Stromstimulation 55
4.8 Chronaxie-Rheobase-Beziehung der biphasischen ChCS-Stimulation 57
4.9 Schaltplan des ladungsgesteuerten Modulators als SC-Integrators 59
4.10 Mikro-Aufnahme des ASIC-Prototyps MPC1 (Stimulation) 60
4.11 Messergebnisse ChCS-Stimulation mit dem SC-Integrator am elek. Dummy . . . 61

4.12 Schaltplan des Strompuls-Emulators mit geschalteter Kapazität 64
4.13 Übersicht der verschiedenen Elektroden-Ausgangstreiber 65
4.14 Übersicht der Leistungsfaktoren der verschiedenen Stromverstärker-Topologien . 66
4.15 Schaltplan des Strompuls-Umformers 67
4.16 Schaltungstechnische Charakterisierung des Strompuls-Umformers 69
4.17 Mikro-Fotoaufnahme des ASIC-Prototyps MPC2 (ChCS-Stimulation) 71
4.18 Konzept und Schaltplan eines stromgesteuerten Ringoszillators 72
4.19 Schaltplan und Charakterisierung des Strom-DAUs 73
4.20 Simulation des stromgesteuerten Ringoszillators 74
4.21 Layout der Baugruppe des ChCS-Modulators mit integriertem Ringoszillator . . 74
4.22 Ansicht des elektrochemischen Messaufbaus 75
4.23 Konzept des Messaufbaus zur elektrochemischen Charakterisierung 76
4.24 Mikro-Aufnahme und Layout des Mikroelektroden-Array 78
4.25 Elektroden-Charakterisierung in PBS: Ergebnisse der CV-Messung 78
4.26 Elektroden-Charakterisierung in PBS: Ergebnisse der Impedanz-Messung 79
4.27 Messergebnisse der temperaturabhängigen Doppelschicht-Kapazität 80
4.28 Aufbau und elektrisches Ersatzschaltbild des Metall-Elektrolyt-Übergangs 82
4.29 Messergebnisse der ladungsgesteuerten Stimulation mit IrO-Elektroden in PBS . 83
4.30 Vergleich der spannungsabhängigen Doppelschicht-Kapazität 84
4.31 Blockschaltbild zum Vergleichen der elektrochemischen Ergebnisse 85
4.32 Extraktion und Vergleich der elektrochemischen Untersuchungen 86
4.33 Konzept der Ladungsbalancierung für die ladungsgesteuerte Stimulation 89
4.34 Schaltplan des Fensterkomparators zur Ladungsbalancierung 90
4.35 Timing-Diagramm zur Ladungsbalancierung der ladungsgesteuerten Stimulation 91
4.36 Simulationsergebnisse zur Validierung der Ladungsbalancierung 92
4.37 Messergebnisse zur Validierung der Ladungsbalancierung 93
4.38 Vergleich der Ladungsinjektionen der Modulatoren zum Modell 95

5.1 Signalkette der hardware-nahen Biosignalverarbeitung 98
5.2 Szenario der Feuerraten-Messung innerhalb eines hochdichten MEAs 99
5.3 Schaltplan des Biosignal-Vorverstärkers (MPC1) 100
5.4 Ergebnisse der Vorverstärker-Charakterisierung (MPC1) 101
5.5 Schaltplan des Biosignal-Vorverstärkers (MPC2) 103
5.6 Ergebnisse der Vorverstärker-Charakterisierung (MPC2) 104
5.7 Schaltplan eines Pseudo-Widerstands 106
5.8 Simulationsergebnis einer Pseudo-Widerstands (Einzelzelle) 107
5.9 Simulationsergebnis einer Pseudo-Widerstands (Multizelle) 108
5.10 Aufbau und Widerstands-Kennlinie eines steuerbaren Pseudo-Widerstands 109
5.11 Modell und Signalflussdiagramm des nichtlinearen Energie-Operators 110
5.12 Modellergebnisse zur Detektionsrate der Spike-Detektions-Algorithmen 113
5.13 Simulationsergebnisse zur Stabilitäts-Beurteilung der Spike-Detektions-Algorithmen 115
5.14 Schaltplan des analogen Spike-Detektors 116

5.15 Simulationsergebnis des Moduls zur Spike-Detektion 118
5.16 Simulation der Detektionsrate des Moduls zur Spike-Detektion 119
5.17 Mikro-Aufnahme des ASIC-Prototyps MPC2 (Ableitung) 121
5.18 Elektroden-Frontend mit Ausblendetechnik zur Artefakt-Unterdrückung 122
5.19 Ergebnisse der transienten Simulation (Ausblendetechnik, ohne Oszillation) . . . 124
5.20 Elektroden-Frontend mit Polverschiebungstechnik zur Artefakt-Unterdrückung . 125
5.21 Ergebnisse der transienten Simulation (Polverschiebungstechnik, ohne Oszillation) 126
5.22 Ergebnisse der transienten Simulation (Polverschiebungstechnik, mit Oszillation) 126
5.23 Ergebnisse der transienten Simulation (Polverschiebungstechnik, mit Oszillation) 127
5.24 Beispiel der Korrelation zur Ausführung der adaptiven Stimulation 128
5.25 Konzept des Embedded-Aufbaus zur Emulierung der Gewebe-Aktivitäten 130
5.26 Korrelation des Stimulations-Aufbaus 131
5.27 Schaltplan zur Generierung der Gewebe-Aktivität eines Neurons 132
5.28 Messergebnisse des Neuronen-Emulators 133

6.1 Konzept eines Retina-Implantats zur adaptiven Stimulation 136
6.2 CMOS-Schaltung der analogen Photo-Frontend-Beschaltung 138
6.3 Ergebnisse der DC-Simulation und Layout des Einzel-Pixel-Stimulators 139
6.4 Transistor-Diagramm des ChCS-Modulators mit Photodioden-Auslese 140
6.5 Abschätzung über Anzahl der Einzel-Pixel-Stimulatoren und Elektronik-Pitch . . 141
6.6 Beispiel eines 10x10-Pixel-Anordnugn mit 3x3-Cluster 142
6.7 Aufbau und Konzeptschema des Closed-Loop Demonstrators 143
6.8 Messergebnisse zur AFE-Rauschanalyse des Demonstrators 144

A.1 Darstellung eines Metall-Elektrolyten-Übergangs inkl. Potentialverlauf 173
A.2 Konzept der aktiven CCS-Ladungsbalancierungsmethode 177
A.3 Timing-Diagramm zur Ladungsbalancierung für die stromgesteuerte Stimulation 177
A.4 Simulation der CCS-Ladungsbalancierungs-Methode (1) 179
A.5 Simulation der CCS-Ladungsbalancierungs-Methode (2) 179

Anhang

A.1 Herleitung der Kapazität eines Metall-Elektrolyt-Übergangs

In diesem Abschnitt wird anhand des Modells von Stern [15] ein mathematischer Ausdruck zur Beschreibung der effektiven Kapazität $C_{dl,eff}$ eines Metall-Elektrolyt-Übergangs hergeleitet, die die Änderungen der Ionenkonzentration $c_i(x)$, der Potentialänderung $\varphi(x)$ und dem elektrischen Feld $E(x)$ in Abhängigkeit der Ausbreitungstiefe x, der Temperatur T und der Bulk-Konzentration $c^b = c_i(\infty)$ mitberücksichtigt. In Abbildung A.1 ist der physikalische Querschnitt

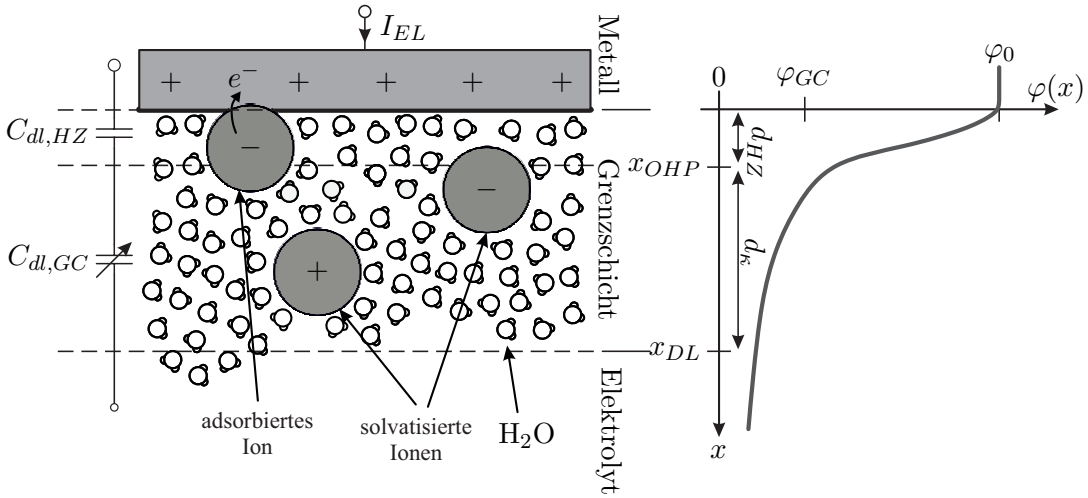


Abb. A.1: Schematische Darstellung eines Metall-Elektrolyten-Übergangs mit dem ortsabhängigen Potentialverlauf in x-Richtung

eines Metall-Elektrolyt-Übergangs mit dem ortsabhängigen Potentialverlauf $\varphi(x)$ dargestellt. Allgemein lässt sich die Kapazität über die Elektrodynamik mit den Maxwell-Gleichungen herleiten, die sich nach Gleichung (A.1) aus dem Verhältnis der gehaltenen Ladungsmenge Q zur Spannung U zusammensetzt bzw. vom elektrischen Feld $\vec{E}$ abhängig ist. Anhand der Poisson-Gleichung in (A.2) kann in Abhängigkeit der Raumladungsdichte ρ die Potentialverteilung berechnet werden. Diese effektive Kapazität besteht aus der Reihenschaltung der Helmholtz-Doppelschicht und der diffusen Doppelschicht, die im Folgenden einzeln hergeleitet werden.

$$C_{dl,eff} = \frac{Q}{U} = \varepsilon_0\ \varepsilon_r \cdot \frac{\oint \vec{E}\ \mathrm{d}\vec{A}}{\int \vec{E}\ \mathrm{d}\vec{s}},\ \text{mit}\ \vec{E} = -\mathrm{grad}(\varphi) \cdot \vec{e}_s \tag{A.1}$$

A.1.1 Modell von Helmholtz

Im Folgenden wird das Modell von Helmholtz zur Beschreibung der starren Doppelschicht behandelt. Dieses Modell basiert auf der Annahme, dass sich an der Grenzfläche zwischen Metall und Elektrolyt eine konstante Ortsverteilung der entgegengesetzten Ladungen anordnet (Elektronen auf der Metallseite, positive Ionen auf der Elektrolytseite) [158]. Zur Herleitung wird die Poisson-Gleichung aus (A.2) verwendet, wobei im Folgenden nur die eindimensionale Betrachtung in x-Richtung betrachtet wird. Aufgrund der starren Ladungsträger-Anordnung befinden sich keine freien Ladungsträger in der Grenzschicht, sodass die Raumladungsdichte ρ gleich 0 ist. Das Lösen der eindimensionalen Laplace-Gleichung führt nach Gleichung (A.3) zu einem linearen Potentialverlauf $\varphi(x)$ in der starren Helmholtz-Doppelschicht.

$$\vec{\nabla}^2\varphi(x,y,z) = \frac{\partial^2\varphi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\varphi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\varphi}{\partial z^2} = -\frac{\rho}{\varepsilon_0\ \varepsilon_r} \tag{A.2}$$

$$\frac{\partial^2\varphi(x)}{\partial x^2} = 0 \Rightarrow \varphi(x) = \varphi_{GC} + \frac{\varphi_{GC} - \varphi_0}{d_{HZ}} \cdot x \tag{A.3}$$

Die Ladungen swerden an der Ionen-Monolage als ortsfest angenommen, sodass sich die Kapazität dieser Helmholtz-Doppelschicht über die Maxwell-Gleichung ergibt.

$$C_{dl,HZ} = \frac{Q_{dl}}{U_{dl}} = \varepsilon_0\ \varepsilon_r \cdot \frac{\oint_A \vec{E}\ \mathrm{d}\vec{A}}{\int_s \vec{E}\ \mathrm{d}\vec{s}} = \varepsilon_0\ \varepsilon_r \cdot \frac{\oint_A \vec{E}\ \mathrm{d}\vec{A}}{\int_s \vec{E}\ \mathrm{d}\vec{s}} \tag{A.4}$$

$$\text{mit } \vec{E} = -\mathrm{grad}(\varphi) = -\varepsilon_0\ \varepsilon_r \cdot \frac{\partial\varphi}{\partial x} \cdot \vec{e}_x = -\varepsilon_0\ \varepsilon_r \cdot \frac{\varphi_{GC} - \varphi_0}{d_{HZ}} \cdot \vec{e_x} \tag{A.5}$$

$$\Rightarrow U_{dl} = \int_0^{d_{HZ}} -\mathrm{grad}(\varphi)\ \mathrm{d}x = \varphi_{GC} - \varphi_0 \tag{A.6}$$

$$Q_{dl} = \varepsilon_0\ \varepsilon_r \cdot \oint_A \vec{E}\ \mathrm{d}\vec{A} = \varepsilon_0\ \varepsilon_r \cdot (-\mathrm{grad}(\varphi)) \cdot \oint_A 1\ \mathrm{d}\vec{A} = \varepsilon_0\ \varepsilon_r \cdot A_{elec} \cdot \frac{\varphi_{GC} - \varphi_0}{d_{HZ}} \tag{A.7}$$

$$\Rightarrow C_{dl,HZ} = \varepsilon_0\ \varepsilon_r \cdot \frac{A_{elec}}{d_{HZ}} \tag{A.8}$$

Gleichung (A.8) zeigt das kapazitive Verhalten der starren Helmholtz-Doppelschicht, die dem eines Plattenkondensator entspricht. Die Kapazität setzt sich aus der relativen Permittivität ε_r, der Dicke der Helmholtz-Schicht d_{HZ} ($\approx 1\,\mathrm{nm}$) und der Elektrodenfläche A_{elec} zusammen.

In der Praxis ist dieses Modell nur gültig, wenn ein Elektrolyt mit einer hohen Ionen-Konzentration verwendet wird. Ansonsten herrscht eine diffuse Ladungsumverteilung vor, die von der Elektrolyt-Konzentration c_i, der Temperatur T und dem Potential an der Metall-Elektrode φ_0 abhängig sind.

A.1.2 Modell von Gouy-Chapman

Das Modell von Gouy-Chapman beschreibt die Abhängigkeit der Doppelschicht-Kapazität vom ortsabhängigen Potentialverlauf, Ionen-Konzentration und der Temperatur. Dieses Modell findet seine Anwendung bei einem Elektrolyt mit schwacher Ionen-Konzentration [24]. Die Ladung an der Grenzfläche setzt sich nach Gleichung (A.9) aus dem Volumenintegral der Raumladungsdichte zusammen, die vom elektrischen Feld abhängig ist.

$$\begin{aligned} Q &= \int_{-\infty}^{\infty} \rho(x,y,z)\ \mathrm{d}V = \left(\int_{-\infty}^{\infty} \rho(x)\ \mathrm{d}x\right) \cdot A_{elec} \\ &= A_{elec} \cdot \left|\vec{D}\right| = -A_{elec} \cdot \varepsilon_0\ \varepsilon_r \cdot \mathrm{grad}(\varphi) \end{aligned} \tag{A.9}$$

Die ortsabhängige Raumladungsdichte $\rho(x)$ setzt sich aus der Summe der Reaktanten in Abhängigkeit der jeweiligen Konzentrationsverteilung $c_i(x)$ zusammen. Im Folgenden wird über die Betrachtung der chemischen Potentialänderung $\delta\mu_i(x)$ die ortsabhängige Konzentration hergeleitet, die als Nernst-Gleichung bekannt ist.

$$\delta\mu_i(x) = \underbrace{-\cancelto{0}{S_i}\,\mathrm{d}T}_{\text{Entropie}} + \underbrace{\cancelto{0}{V_i}\,\mathrm{d}p}_{\text{Druck}} + \underbrace{\cancelto{0}{\frac{\partial\mu_i}{\partial E}}\,\mathrm{d}E}_{\text{Polarisation der Felder}} + R\cdot T\cdot \mathrm{d}\ln(c_i(x)) + z_i\cdot F\cdot \mathrm{d}\varphi \stackrel{!}{=} 0 \tag{A.10}$$

$$\int 1\ \mathrm{d}\varphi = -\int_{c_i{}^b}^{c_i(x)} \frac{R\cdot T}{z_i\cdot F}\ \mathrm{d}\ln(c_i(x)) \Rightarrow \varphi(x) = -\frac{R\cdot T}{z_i\cdot F}\cdot \ln\left(\frac{c_i(x)}{c_i{}^b}\right) \tag{A.11}$$

$$\Leftrightarrow c_i(x) = c_i{}^b \cdot \exp\left[-\frac{z_i\cdot F}{R\cdot T}\cdot\varphi(x)\right] \tag{A.12}$$

Das Einsetzen der Konzentrationsverteilung $c_i(x)$ in die Raumladungsdichte $\rho(x)$ führt zur Poisson-Boltzmann-Gleichung, dessen analytische Integration nicht direkt durchführbar ist.

$$\rho(x) = \sum_i z_i\cdot F\cdot c_i(x) = \sum_i z_i\cdot F\cdot c_i{}^b\cdot\exp\left[-\frac{z_i\cdot F}{R\cdot T}\cdot\varphi(x)\right] \tag{A.13}$$

$$\Rightarrow \frac{\partial^2\varphi(x)}{\partial x^2} = -\frac{\sum_i z_i\cdot F\cdot c_i{}^b}{\varepsilon_0\ \varepsilon_r}\cdot\exp\left[-\frac{z_i\cdot F}{R\cdot T}\cdot\varphi(x)\right] \tag{A.14}$$

Ein Umweg findet über die chemische Potentialänderungen mit der Betrachtung der Konzentrationsänderungen $\mathrm{d}c_i$ und dem Einsetzen in die Poisson-Boltzmann-Gleichung statt.

$$\delta\mu_i(x) = R\cdot T\cdot \mathrm{d}\ln(c_i(x)) + z_i\cdot F\ d\varphi \stackrel{!}{=} 0 \tag{A.15}$$

$$\mathrm{d}\varphi = \frac{R\cdot T}{z_i\cdot F}\cdot \mathrm{d}(\ln(c_i)) \approx \frac{R\cdot T}{z_i\cdot F}\cdot\frac{\mathrm{d}c_i}{c_i}\ \text{,mit}\ \rho(x) = F\cdot\sum_i z_i\cdot c_i(x) \tag{A.16}$$

$$\Rightarrow \rho\ \mathrm{d}\varphi = R\cdot T\cdot\sum_i \mathrm{d}c_i \tag{A.17}$$

$$\frac{\partial^2\rho(x)}{\partial x^2} = -\frac{\rho}{\varepsilon_0\ \varepsilon_r} \Rightarrow \frac{\partial^2\rho(x)}{\partial x^2} = \frac{1}{2}\cdot\mathrm{d}\left(\frac{\partial\varphi}{\partial x}\right)^2 = \left(\frac{\partial\varphi}{\partial x}\right)\cdot\mathrm{d}\varphi = -\frac{2\cdot R\cdot T}{\varepsilon_0\ \varepsilon_r}\cdot\sum_i \mathrm{d}c_i \tag{A.18}$$

Die Vereinfachung der Poisson-Gleichung erfolgt mit der Annahme, dass sich bei einem symmetrischen Elektrolyt die Summe bei zwei Ionenpartnern (i<2), mit ${c_i}^b = c^b$ und $z_i = (-1)^i z$ vereinfacht.

$$\Rightarrow \int_{\varphi'(d)=0}^{\varphi'(x)} d\varphi'(x)^2 = -\frac{2 \cdot R \cdot T}{\varepsilon_0 \ \varepsilon_r} \cdot \sum_i \int_{{c_i}^b}^{c_i(x)} \mathrm{d}c_i \tag{A.19}$$

$$\text{mit (A.12):} \ \left(\frac{\partial \varphi(x)}{\partial x}\right)^2 = \mathrm{grad}(\varphi)^2 = -\frac{2 \cdot R \cdot T}{\varepsilon_0 \ \varepsilon_r} \cdot \sum_i c_i(x) - {c_i}^b \tag{A.20}$$

$$\mathrm{grad}(\varphi)^2 = -\frac{2 \ R \cdot T \cdot c^b}{\varepsilon_0 \ \varepsilon_r} \cdot \underbrace{\left[\exp\left(\frac{z \ \varphi(x)}{R \ T}\right) + \exp\left(-\frac{z \ \varphi(x)}{R \ T}\right) - 2\right]}_{=[\exp(x/2)-\exp(-x/2)]^2=4 \ \sinh(x/2)^2} \tag{A.21}$$

$$= -\frac{8 \ R \cdot T \cdot c^b}{\varepsilon_0 \ \varepsilon_r} \cdot \sinh\left(\frac{z \ F \cdot \varphi(x)}{2 \ R \ T}\right)^2 \tag{A.22}$$

Die diffuse Doppelschicht-Kapazität $C_{dl,GC}$ ergibt sich über die Überschussladung σ an der Metallelektrode, die sich über die Ladungsdichte $\rho(x)$ der Poisson-Gleichung herleiten lässt:

$$\rho(x) = -\varepsilon_0 \ \varepsilon_r \cdot \frac{\partial^2 \varphi(x)}{\partial x^2} \ \text{mit} \ \sigma = \int_0^\infty \ \rho(x) \ \mathrm{d}x \tag{A.23}$$

$$\Rightarrow \sigma = -\varepsilon_0 \ \varepsilon_r \ \mathrm{grad}(\varphi(x)) \tag{A.24}$$

$$C_{dl,GC} = \frac{\partial \sigma}{\partial \varphi} = \sqrt{8 \ \varepsilon_0 \varepsilon_r \ R \ T \ c^b} \cdot \frac{\partial}{\partial \varphi} \sinh\left(\frac{z \ F}{2 \ R \ T} \ \varphi_0\right) \tag{A.25}$$

$$= z \ F \ \sqrt{\frac{2 \ \varepsilon_0 \ \varepsilon_r \ c^b}{R \cdot T}} \cdot \cosh\left(\frac{z \ F}{2 \ R \ T} \ \varphi_0\right) \tag{A.26}$$

Der Potentialverlauf ergibt sich durch die zweite Integration über das normierte Potential $\Phi(x)$ mit Gleichung (A.22), wobei die Methode mit der Trennung der Veränderlichen angewendet wird.

A.2 Ladungsbalancierung der stromgesteuerten Stimulation

Im Rahmen einer Masterarbeit (f) ist für die stromgesteuerte Stimulation ein Algorithmus zur Ladungsbalancierung untersucht und entworfen worden. Der Aufbau der Messeinrichtung ist in Abbildung A.2(a) dargestellt, der dem Messaufbau der ChCS-Methode ähnelt. In A.2(b) ist die Wirkungsweise bei einer kathodisch-beginnende Stimulation mit rechteckförmiger Signalformgebung dargestellt. Beim Stimulationsstart werden die vordefinierten Stimulations-Parameter für beide Phasen verwendet. Mit der laufenden Stimulation wird durch die Überprüfung der Differenz-Elektrodenspannung ΔU_{EL} mit dem Sicherheitsfenster ΔU_Q eine Korrektur der anodischen Phasendauer bewirkt.

Abbildung A.3 zeigt das Timing-Diagramm zur Ausführung der stromgesteuerten Stimulation mit der anschließenden Ladungsbalancierung. Dazu wird die Stimulation mit dem Signal STIM_FLAG gestartet, sodass ein Zustandswechsel vom Ableitungs-Modus zur Stimulation stattfindet. Unmittelbar nach Stimulationsabschluss wird der Komparator durch das Signal

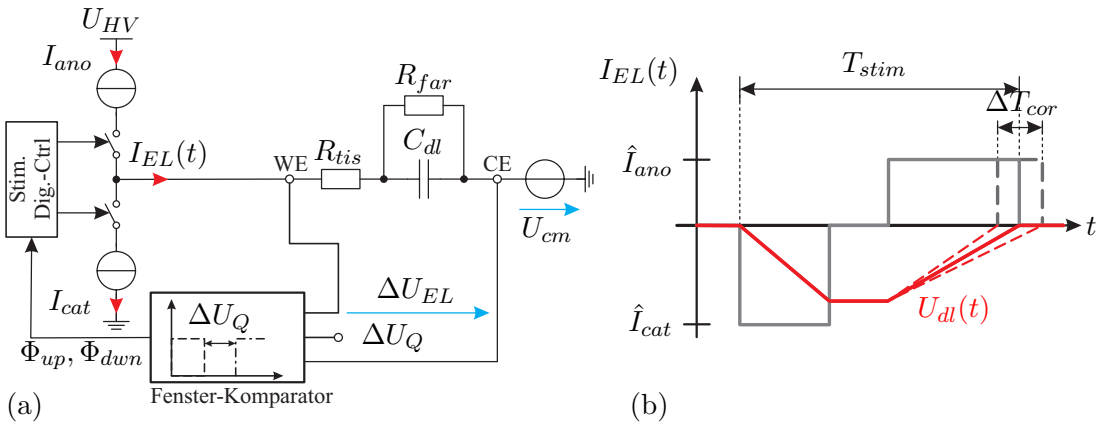


Abb. A.2: (a) Konzeptioneller Aufbau des stromgesteuerten Stimulations-Frontends mit aktiver Ladungsbalancierung - (b) Prinzipielle Wirkungsweise der Ladungsbalancierung

EN_ChBLC zur Messung getriggert, der die Differenz-Elektrodenspannung ΔU_{EL} abtastet und anhand des definierten Sicherheitsfensters ΔU_Q entscheidet, ob diese Spannung sich innerhalb, oberhalb oder unterhalb des Sicherheitsfensters befindet. Anschließend wird nach einer einstellbaren Totzeit der Ableitungs-Modus durch das Signal EN_REC wieder aktiviert. Als Regelparameter wird die Phasendauer gewählt, da sich aufgrund der höheren Auflösung der

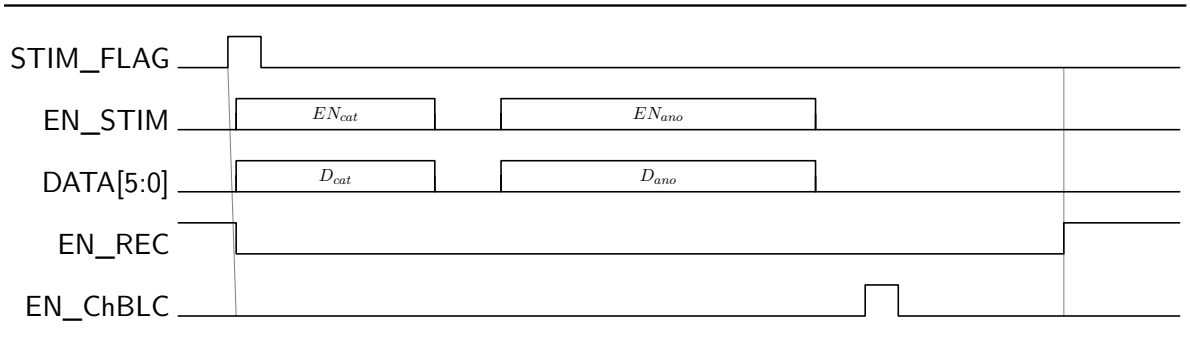


Abb. A.3: Timing-Diagramm zur Ladungsbalancierung für die stromgesteuerte Stimulation

digitalen Zählerstruktur im Vergleich zum Strom-DAU eine kleinere Regelabweichung erzielen lässt. In Abhängigkeit des Ergebnisses der Fallunterscheidung wird nach Gleichung (A.27) die erforderliche Zeitkorrektur ΔT_{cor} ermittelt, die die Phasendauer der zweiten Stimulationsphase anpasst ($T_{ano} + \Delta T_{cor}$).

$$\Delta T_{cor}(n+1) = \Delta T_{cor}(n) \pm X_{cnt}(X_{cyc}) \cdot {f_{clk}}^{-1} \tag{A.27}$$

$$X_{cnt} = \begin{cases} +2 & , X_{cyc} < 8 \\ +8 & , X_{cyc} < 128 \\ +16 & , X_{cyc} \geq 128 \end{cases} \tag{A.28}$$

Dazu wird mit einer Zählerstruktur die aktuelle Stimulations-Iteration X_{cyc} ermittelt, die die Folge des aufeinanderfolgenden Auslösens eines Ereignisses zählt. Die zeitliche Auflösung ist vom Kehrwert des verwendeten System-Takts f_{clk} abhängig, die beim MPC2 2 MHz bzw. 500 ns beträgt. Über die Variable X_{cnt} wird nach Gleichung (A.28) die Änderungsrate der zeitlichen Auflösung in Abhängigkeit der Zyklen-Iteration gesteuert, um eine schnellere Regelung der Differenz-Elektrodenspannung bis zum Eintreten in das Sicherheitsfenster zu erlangen bzw. eine Oszillation zu unterdrücken. Das Vorzeichen ergibt sich durch die jeweilige Fallunterscheidung. Ist beispielsweise nach einer kathodisch-beginnenden Stimulation das Target noch negativ aufgeladen, muss die anodische Phasendauer vergrößert werden, sodass sich ein positives Vorzeichen ergibt. Im Falle einer positiven Restladung muss die Phasendauer verkleinert werden, sodass sich ein negatives Vorzeichen ergibt. Bei der Ausführung einer anodisch-beginnenden Stimulation ist diese Vorzeichen-Beachtung invertiert. Der Korrekturwert ΔT_{cor} wird für jede Elektrode individuell ermittelt. In dieser Implementierung wird dieser Wert vom Digital-Modul der Stimulations-Signalformgebung abgerufen und verrechnet. Die Variablen X_{cyc}, X_{cnt} werden durch das Eintreten bzw. Durchqueren der Elektrodenspannung innerhalb des einstellbaren Sicherheitsfensters zurückgesetzt. Zusätzlich wird der aktuelle Korrekturwert ΔT_{cor} durch zwei geteilt, um das Erreichen des stabilen Zustands der ladungsbalancierten Stimulation zu beschleunigen.

Dieser Algorithmus ist in der CADENCE-Simulationsumgebung validiert worden, bei dem der Algorithmus über die Schaltungs-Synthese und die CMOS-Baugruppen zur Ladungsbalancierung und zur stromgesteuerten Stimulation mitberücksichtigt sind. Abbildung A.4 zeigt ein Simulationsbeispiel einer biphasischen Stimulation mit einer rechteckförmigen und ladungsbalancierten Signalform, wobei eine Ladungsinjektion von 4 nC innerhalb einer Phasendauer von 500 µs stattfindet. Hierbei ist in Abhängigkeit der ausgeführten Stimulations-Iteration die effektive anodische Phasendauer T_{ano} und die resultierende Restladung normiert zur injizierten Ladungsmenge $\Delta Q/Q_{inj}$ ermittelt worden. Aufgrund der Selbstentladung durch die Metall-Elektrolyt-Übergänge innerhalb des Stimulationspfades befindet sich nach der kathodisch-beginnenden Stimulation eine positive Restladung auf dem Target, die mit fortlaufender Stimulation ausgeregelt wird. Für die ersten beiden Iterationen befindet sich die normierte Restladung im Sicherheitsfenster, sodass die Regelung nicht gestartet wird und die Phasendauer mit dem initial eingestellten Wert übereinstimmt. Ab der dritten Iteration wird die Regelung mit der schrittweisen Reduzie-

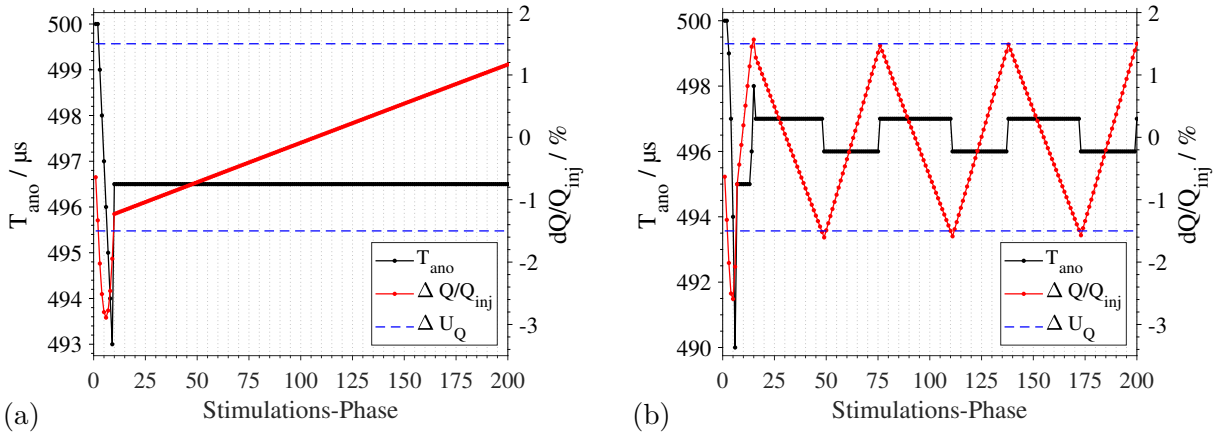


Abb. A.4: Ergebnisse der Simulation zur CCS-Ladungsbalancierung mit einer kathodisch-beginnenden Stimulation und ladungsbalancierter Signalform bei einer Ladungsinjektion von 4 nC, einer Phasendauer von 500 µs und einem Sicherheitsfenster von ±1,5 %

rung der Phasendauer von 1 µs ausgeführt, sodass sich die Änderung der normierten Restladung bei jeder Wiederholung verkleinert. Nach der achten Iteration befindet sich die Restladung im Sicherheitsfenster und driftet langsam bei einer konstanten Phasendauer von 496,5 µs.

Abbildung A.5 zeigt die Ergebnisse von zwei Simulations-Szenarien zur CCS-Ladungsbalancierung, bei denen die unbalancierte Signalformgebung mit einer Abweichung der anodischen Phasendauer von T_{cat} ± 10 % durchgeführt wird. Die Ergebnisse zeigen, dass der Algorithmus diesen

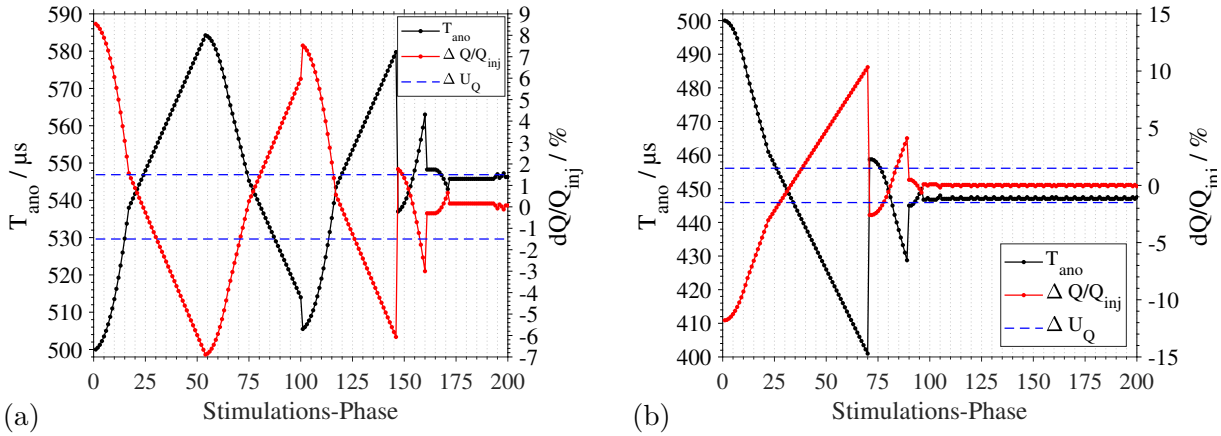


Abb. A.5: Ergebnisse zur Simulation der CCS-Ladungsbalancierung mit einer unbalancierten Signalform: (a) Initialwert, T_{cat} von 450 µs und T_{ano} von 500 µs - (b) Initialwert, T_{cat} von 550 µs und T_{ano} von 500 µs

Fehler durch die Anpassung der Phasendauer ausgleicht und das System diesen eingeschwungenen Zustand hält. Zusammengefasst ermöglicht das Verfahren der CCS-Ladungsbalancierung eine Fehlanpassung der Phasendauer der zweiten Stimulationsphase, die die Prozesse der Selbstentladung innerhalb des Stimulationspfads und die potentiellen Abweichungen der Baugruppen-Charakteristik durch die CMOS-Fertigung kompensieren kann, sodass die Restladung durch das Einstellen eines Sicherheitsfensters reguliert wird. Die Simulationsbeispiele haben gezeigt, dass das vorsätzliche Parameter-Mismatch langfristig eine Reduzierung des Fehlers von 21 % auf weniger als 1 % ermöglicht.

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN

Offen im Denken

ub universitäts bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/74676
URN: urn:nbn:de:hbz:464-20210816-155357-3

Dieses Werk kann unter einer Creative Commons Namensnennung - Weitergabe unter gleichen Bedingungen 4.0 Lizenz (CC BY-S 4.0) genutzt werden.