

Silizium macht Blinde sehend

Erste Erfahrungen beim Patienten mit einem aktiven elektronischen Retina-Implantat

Schon seit Jahren arbeiten Forscher an elektronischen Schaltungen, die erblindeten Menschen unter bestimmten Voraussetzungen wieder zur Sehkraft verhelfen können. Nach zahlreichen Tierversuchen liegen nun auch erste Ergebnisse menschlicher Patienten vor. Das Prinzip funktioniert, wenn auch derzeit im Vergleich zum gesunden Auge erst zehnpromtentes Sehvermögen erzielbar ist. Für eine Umfeldorientierung ist dies jedoch hinreichend.

Von Klaus H. Knapp

Vor ein paar Jahren berichtete die *Elektronik* [1] über die Vorarbeiten für menschliche Retina-Implantate, die seinerzeit am Naturwissenschaftlich-Medizinischen Institut (NMI) der Universität Tübingen in Reutlingen liefen. Hier wurden die Arbeiten auch anderer deutscher Institute zusammengeführt, wie der Universitäts-Augenkliniken in Tübingen und Regensburg, des Instituts für Mikroelektronik in Stuttgart, der Philipps-Universität in Marburg oder der Ruhr-Universität in Bochum. Die seinerzeitigen Planungen gingen davon aus, dass man zunächst in Tierversuchen die Machbarkeit der Arbeiten an einem Retina-Implantat zeigen wollte, um dann 2006 Human-Implantate an den Markt zu bringen.

In Deutschland gab es schon immer zwei verschiedene Konsortien, die auf unterschiedlichen Wegen zu einer Retina-Augenprothese kommen

wollten. Das „Subret-Konsortium“ entwickelt eine Prothese, die unter die Netzhaut implantiert werden soll, das „Epiret-Konsortium“ hatte die Entwicklung einer auf der Netzhaut aufgelegten Prothese zum Ziel. Dieser Beitrag konzentriert sich auf die subretinale Variante, bei der nun erste Erfahrungen beim Menschen vorliegen. Sie gilt derzeit als die Lösung, die besonders erfolgversprechend ist.

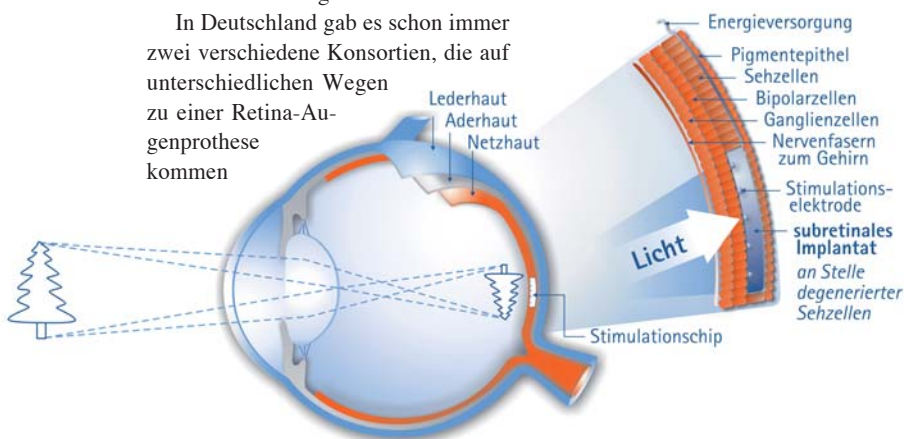
Das Arbeitsprinzip des Retina-Implantats

Zwei der wichtigsten Augendegenerationen sollen damit angegangen wer-

den: Die Retinitis Pigmentosa, die erblich bedingt ist und als unheilbar gilt, und die im Alter sehr häufig auftretende Makula-Degeneration, die zu einer Volkskrankheit geworden ist. Etwa zwei Millionen Menschen leiden allein in Deutschland darunter.

Im letzteren Fall liegt das Problem in der Makula, einem wenige Quadratmillimeter großen Areal der Netzhaut, auch „gelber Fleck“ genannt. Hier liegt der Punkt des schärfsten Sehens. Die Degeneration ist eine Folge der Ablagerung von fettähnlichen Abfallstoffen, was letztlich die Sinneszellen zerstört. Der Prozess beginnt meist erst nach dem 70. Lebensjahr und schreitet langsam voran. Anfangs hat der Patient nur das Gefühl, dass er mehr Licht zum Lesen braucht oder dass die Kontraste schwächer werden. Später folgt ein Verschwinden der Farbwahrnehmung, zum Schluss wird selbst das Erkennen von Personen zum Problem.

Ziel eines Implantates ist es, die degenerierten Photorezeptoren mittels elektrischer Stimulation zu ersetzen. Dazu werden Arrays von Mikro-Photodioden zwischen Netzhaut und dem Pigment-Epithel der Retina implantiert (daher der Name „sub-retinales Implantat“). Die bisherigen Ergebnisse



! Bild 1. Prinzipaufbau des unter der Retina eingebrachten Implantats.

(Bild: Retina Implant AG)

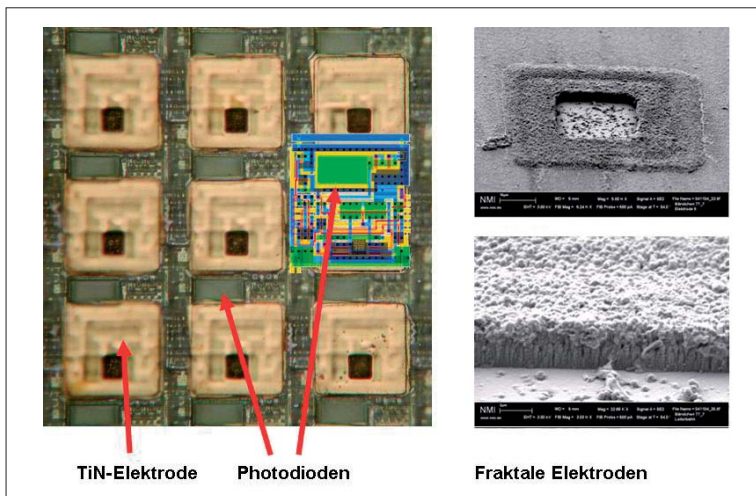


Bild 2. Ausschnitt aus dem Implantat-Chip: Man sieht die Titanitrid-Elektroden für den Kontakt zur Retina sowie die winzigen Photodioden mit den darunter liegenden elektronischen Schaltungen. Rechts im Bild zwei fraktale Mikroaufnahmen von den Oberflächen. (Bild: Retina Implant AG)

zeigen, dass dabei ein geordneter Seheindruck entsteht. Langzeituntersuchungen an Tiermodellen zeigen weiterhin, dass das Implantat auch über einen längeren Zeitraum hinweg funktionsfähig bleibt.

Anfangs glaubte man, ein unabhängiges Implantat anstelle des degenerierten Pigment-Epithels unter die Netzhaut implantieren zu können. Dieses sollte die Netzhaut direkt mit der elektrischen Energie stimulieren, die aus den winzigen Photodioden stammt. Schnell zeigte sich aber, dass das nur unter extremer Umfeldhelligkeit funktioniert. Daher wurde bald ein anderer Weg verfolgt: Das nun vorliegende „aktive“ Implantat (Bild 1). Hier dienen die Mikrophotoelektroden zunächst der Helligkeitsmessung und im zweiten Schritt als Schalter, der die

nötige Energie zur Stimulation der Netzhaut entsprechend der Umfeldhelligkeit zuführt (Bild 2). Diese Energie wird dem Implantat induktiv von außen als Hochfrequenz zugeführt (Bild 3). Eine solche „induktive Stromversorgung“ wird heute schon bei den Cochlea-Implantaten genutzt, mit denen Taubheit unter bestimmten Voraussetzungen einem begrenzten Hörvermögen zugeführt werden kann. Eine Analogie des Cochlea-Implantats zum Retina-Implantat ist offensichtlich, wenn auch eine andere Sinneswahrnehmung dabei angesprochen wird.

Etwa 75 000 neue Patienten pro Jahr sind weltweit potentielle Nutzer eines Retina-Implantats. Zwei biologische Bedingungen müssen erfüllt sein, damit ein Retina-Implantat funktionie-



Bild 3. Die Bausteine des Retina-Implantats: Links das fertige Produkt. Dort sieht man am unteren Ende des Flachbahnleiters – kaum wahrnehmbar – den eigentlichen Chip. Das weiße Keramikgehäuse umfasst die unter die Haut implantierte Empfängerspule für die Stromversorgung. Deren Empfangselektronik zeigt das Bild in der Mitte. Ganz rechts ist die äußere Stromversorgung zu sehen. (Bild: Retina Implant AG)

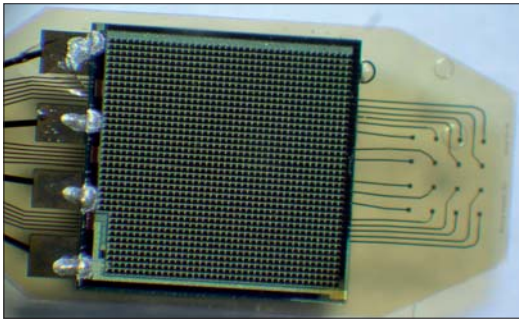


Bild 4. Der implantierte CMOS-Chip. Ganz rechts sind 4×4 Stimulationspunkte zu erkennen, mit denen gezielt Wahrnehmungskontrollen durchgeführt werden können.

(Bild: Universitäts-Augenklinik Tübingen)

ren kann. Zum einen muss die Optik des Auges mit der Linse funktionsfähig sein und ein (Kopf stehendes) Abbild des Umfelds auf der Netzhaut liefern. Zum anderen muss die Netzhaut in der Lage sein, die vom Retina-Implantat erzeugten elektrischen Impulse aufzunehmen und an das Gehirn weiterzuleiten.



Bild 5. Dr. Walter G. Wrobel, Vorstandsvorsitzender der Retina Implant AG, demonstriert die Funktionsweise der Netzhaut und den Aufbau des Retina-Implantats.

(Bild: K.H. Knapp)

Das vom Auge auf die Retina projizierte Bild wird dort umgewandelt in ein Muster aus elektronischen Reizströmen. Erzeugt wird dieses Muster durch das winzige Array aus Photodioden. Die erfassten Helligkeiten werden in kleine elektrische Ströme gewandelt, verstärkt und über stimulierende Elektroden an die darüber liegende Netzhaut abgegeben. Dabei wird die Erkenntnis genutzt, dass selbst bei degenerierter Netzhaut das meist noch funktionsfähige Seh-Netzwerk zur Weiterleitung und Verarbeitung der Reizströme in der Lage ist. Natürlich kann man nicht die 100 Millionen Photorezeptoren des menschlichen Auges ersetzen – aber die Implantat-Technologie steht ja auch erst am Anfang.

■ Aufbau des Retina-Implantats

Wichtigster aktiver Bestandteil des etwa 20 mm langen Implantats ist das $3 \times 3 \text{ mm}^2$ kleine Mikro-Photodioden-Array (MPDA, Bild 4). Es besteht aus 1500 winzigen Photodioden, die jeweils ein Pixelfeld bilden. Zu jedem Pixel gehören noch ein Differenzverstärker, eine Anpassungsschaltung sowie die Elektrode, die die Verbindung zu den Nervenzellen in der Netzhaut herstellt. Die einzelnen Photodioden sind rund $70 \mu\text{m}$ voneinander entfernt.

An der Spitze des eigentlichen Arrays (im Bild 4 ganz rechts) ist ein Elektrodenfeld mit 16 Einzelelektroden, das für spezielle Untersuchungen mit einem externen Stimulator angesprochen werden kann. Dieses Feld ist über Leiterbahnen aus Gold auf einem Träger aus Polyimid mit dem eigentlichen Array verbunden. Das Elektrodenfeld dient dazu, von außen kontrollierte Reizströme anzulegen und so die Pulsformen je nach Sinneseindruck optimieren zu können.

Jede der Photodioden regt mit definiertem Strom die darüber liegende Netzhautschicht an. „Definiert“ heißt dabei: Die örtliche Helligkeit der jeweiligen Photodiode wird mit der mittleren Helligkeit des gesam-

ten MPDA verglichen, um so zu einem möglichst guten Pixelkontrast zu kommen. Die Verbindung zur externen Stromversorgung stellt ein unter der Haut vom Auge zum Ohr verlegter Leiterbahnstreifen her: Die Versorgungsenergie wird hinter dem Ohr durch eine Induktionsspule zugeführt. Die operativen Voraussetzungen werden hier nicht erläutert, sie würden den Rahmen des Artikels sprengen.

Um den Übergang der Entwicklungsarbeiten in die Anwendung zu forcieren, wurde im Juli 2003 die Retina Implant AG in Reutlingen ins Leben gerufen, eine Ausgründung der wichtigsten beteiligten Institute. Bei dem Vorsitzenden des Vorstands, Dr. Walter-G. Wrobel (Bild 5), hat sich die *Elektronik* über den Stand und die Erwartungen auf diesem Gebiet erkundigt.

■ *Seit drei Jahren gibt es nun die Retina Implant AG, womit die vorlaufenden Forschungsarbeiten der verschiedensten beteiligten Institute nun eine gemeinsame Rechtsform erhalten haben. Was ist ihre Aufgabe?*

Dr. Walter G. Wrobel: Die Entwicklungsarbeiten am Retina-Implantat waren ein vom Bundesministerium für Forschung und Technologie geförderter Forschungsprojekt mit gleichberechtigten Partnern. Die Retina Implant AG wurde damals von den führenden Wissenschaftlern des Projekts gegründet. „Business Angels“ haben dann in das Unternehmen investiert, um nun professionell ein marktfähiges Produkt zu erhalten. Wir haben das Ziel, bis 2008 den Punkt der Gewinn-Erwirtschaftung („Break Even“) zu erreichen.

■ *Lassen Sie uns auf die Technik des Implantats eingehen. Der Stimulationschip des Implantats ist ja verhältnismäßig klein. Wie wurde die notwendige Größe ermittelt? Ist das exakt die Größe des „gelben Flecks“? Was begrenzt letztlich die Funktion des Stimulationschips?*

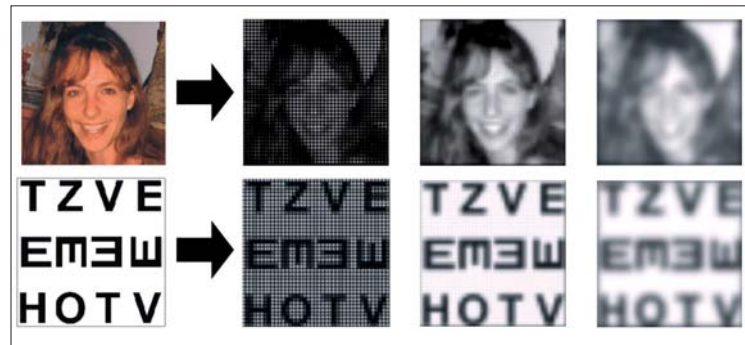
Wrobel: Der Chip hat keine direkte Relation zum „gelben Fleck“ und steht auch in keiner Verbindung dazu, da dort die Nervendichte zu gering ist: Er wird neben dem gelben Fleck implan-

tiert. Die notwendige Größe des Chips wird durch die Frage bestimmt: Was braucht der erblindete Patient am dringendsten? Wir haben uns zum Ziel gesetzt, dass er eine Orientierung in seinem Umfeld wiedergewinnen soll und dass er im Idealfall Gesichter erkennen sollte. Was man dafür braucht, ist ein Gesichtsfeld von 10° bis 12° Öffnung. Die 37×37 Pixel, die wir auf dem Chip-Implantat anbieten, decken ein solches Gesichtsfeld ab. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Auflösung begrenzt wird durch räumliche Stromverteilung. Die $70 \times 70 \mu\text{m}^2$ Fläche pro Pixel, die wir anbieten, sind nach heutigen Erkenntnissen hinreichend, um ein 10-prozentiges Sehvermögen wieder herstellen zu können (Bild 6).

■ **Wie ist der Chip aufgebaut, wie wird er im Auge mit elektrischer Energie versorgt?**

Wrobel: Es handelt sich um einen am Institut für Mikroelektronik in Stutt-

gart entwickelten „smartem“ CMOS-Chip in $0,8\text{-}\mu\text{m}$ -Technologie. Jedem Pixel ist ein Operationsverstärker mit logarithmischer Kennlinie zugeordnet. Vom Chip aus führt um den Augapfel herum eine Induktionsspule befindet. Sie nimmt von außen eine geringe Hochfrequenzspannung mit 13 MHz auf, die dann für die Stromversorgung des Chips gewandelt wird. Die zugehörige äußere Stromversorgung ist batteriebetrieben und wird am Körper getragen: Die Batterien sollten ausreichen, um bis zu 100 Stunden Betriebsdauer sicherzustellen.



■ Bild 6. Bildauflösung durch das Retina-Implantat in der Simulation: Links das Originalbild, rechts davon die durch den CMOS-Sensor erzeugte Grundstruktur, die je nach eingestellter mittlerer Helligkeitskorrektur zu den beiden anderen Bildwiedergaben führt. (Bild: Dr. Stett, NMI)

■ **Elektrischer Strom erzeugt Wärme: Wie wirkt sich dies auf das Auge aus?**

Wrobel: Wir benötigen für den Betrieb des CMOS-Chips nur zwischen 2 und 5 mW Energiezufuhr: Das ist einer der großen Vorteile unseres Entwicklungsansatzes, dass wir mit so wenig Energie auskommen. Diese wenigen Milliwatt führen zu einer Er-

wärmung zwischen 0,5 und 1 °C im Auge und das kann vernachlässigt werden.

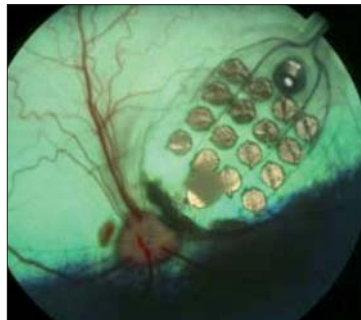
■ *Sie verarbeiten einfallende Helligkeitssignale nach differenziellem Vergleich mit der mittleren Helligkeit, um damit die Nervenzellen anzusteuern. Was aber, wenn die Helligkeit wie in der Dämmerung zurückgeht und die Operationsverstärker das nicht mehr ausgleichen können? Und wie wirkt sich das auf die subjektive Bildauflösung aus?*

Wrobel: Wir geben dem Patienten die Möglichkeit, eine mittlere Helligkeit nach seinem eigenen Empfinden selbst vorzugeben, verlassen uns also nicht nur auf die automatische Regelung. Bei unterschiedlichen Stimulationsintensitäten „sieht“ der Patient auch mal die Einzelpixel und dann wieder nicht: Grundsätzlich gilt: Die Pixelauflösung nimmt mit zunehmender Lichtintensität ab und das Bild wird homogener (Bild 6).

■ *Erste Implantate beim Menschen sind jetzt vorgenommen worden, nachdem zuvor an Tierversuchen grundlegende Erfahrungen auch mit der Operationstechnik erworben wurden. Wie viel Implantierungen wurden bisher vorgenommen? Wie viele stehen derzeit noch an?*

Wrobel: Wir haben derzeit zwei Implantationen vorgenommen. Bei einem

Patienten wurde das Implantat später wieder entfernt, der zweite Patient hat es auf eigenen Wunsch behalten und wird von der Augenklinik Tübingen regelmäßig überwacht. Zur Operationstechnik ist zu sagen, dass sie im



■ Bild 7. Retina-Implantat der Universität von North Carolina. Das Implantat ist auf (und nicht unter) der Netzhaut angebracht, man sieht die Platinelektroden zur Ansteuerung.

(Bild: University of North Carolina)

Prinzip ein Standard für die Retina-Chirurgie ist, nur eben länger dauert – so etwa fünf bis sechs Stunden, da ja zusätzlich noch die Verlegung des Leitbahnkabels unter die Haut vorgenommen werden muss. Wir haben uns bei den ersten beiden Patienten darauf fokussiert, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu verifizieren: Daher haben hier Versuche mit der aktiven Stimulation von Lichtmustern im Vordergrund gestanden. Der eigentliche „visuelle Chip“ soll nun bei den folgen-

den Implantationen im Vordergrund stehen. Dafür haben wir weitere sechs Probanden auf der Liste. Das Interesse seitens weiterer möglicher Patienten ist groß, wie ständige Anfragen zeigen. Bei Retina-Implantaten ist der Leidensdruck der Patienten höher als bei Cochlea-Implantaten: Blindheit wird viel gravierender empfunden als Taubheit.

■ *Kann man einige vorläufige Ergebnisse ziehen? Wo ist man hinter den Erwartungen noch zurückgeblieben, was hat sich besser als erhofft entwickelt? Und kann man etwas über die Kosten des Implantats und der Implantierung sagen?*

Wrobel: Die bisher vorgenommenen Stimulationsversuche haben bestätigt, was wir erhofft und erwartet haben. Die Stimulationsmuster wurden von den beiden Patienten sicher erkannt. Wir hoffen, dass der Übergang auf die Bilderzeugung des eigentlichen Chips bei den folgenden Implantaten ähnlich erfolgreich ist. Dass es beim Vortasten in Neuland immer wieder unerwartete Ergebnisse im Detail gibt, dürfte nicht überraschen. Ausgesprochen positiv hat sich zum Beispiel die Führung des Versorgungsbändchens durch die Augenhöhle erwiesen: Hier gab es keine Probleme, das Auge war nicht gerötet (wie ursprünglich befürchtet) und es stört den Patienten auch nicht.

Was die Kosten angeht, so werden sich diese in der Größenordnung eines Cochlea-Implantats bewegen. Dies kostet heute etwa 25 000 Euro. Die eigentliche Operation schlägt dann noch mal mit rund 6500 Euro zu Buche (nach einer vorläufigen Kalkulation der Augenklinik der Universität Tübingen). Wenn Sie bedenken, dass ein ausgebildeter Blindenhund ebenfalls in dieser Größenordnung liegt, dann können wir mit dem Implantat etwas bieten, was das Lebensgefühl zu einem Teil wieder herstellen kann: Sehen nämlich.

■ *Vor allem in den USA wird an dem Thema gearbeitet: an der University of Illinois, am Doheny Eye Institute der University of Southern California, an der North Carolina State University. In North Carolina wurde 2002 ein „Multiple Artificial Retina Chipset“ (MARC) realisiert*

Sehchips mit 15 Millionen Euro gefördert

Die Mediplan GmbH will über 15 Millionen Euro in die Retina Implant GmbH investieren. Im Zuge einer Kapitalerhöhung hat sich die Mediplan GmbH in einem ersten Schritt mit 7,5 Millionen Euro bzw. rund 25 Prozent an der Retina Implant GmbH beteiligt. Gleichzeitig hat Mediplan verbindlich zugesagt, nach Erteilung der CE-Zulassung (Voraussetzung für die Erlaubnis zum Vertrieb von Medizinprodukten in Europa) weitere 7,5 Millionen Euro in die Retina Implant GmbH zu investieren. Die neu eingeworbenen Mittel ermöglichen der Retina Implant die Finanzierung klinischer Studien und decken die Kosten für die Zulassung am Markt bis zum Erreichen der Gewinnschwelle ab. Professor Dr. Eberhart Zrenner, Leiter der Tübinger Universitäts-Augenklinik, hatte gemeinsam mit Partnern, die im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und For-

schung geförderten Projektes die Grundlagen von Netzhaut-Implantaten untersucht hatten, die Retina Implant GmbH im Jahr 2003 gegründet. Er begrüßt die jüngste Entwicklung entschieden: „Wir sind ausgesprochen glücklich über dieses Engagement. Wir betrachten es als Bestätigung unseres Weges und als Anerkennung für alle, die sich in den vergangenen zehn Jahren für dieses Projekt engagiert haben.“ Nach den ersten beiden erfolgreichen Operationen Ende 2005 in Tübingen werden noch in diesem Jahr sechs weitere blinde Patienten mit einem Sehchip versorgt. Bei der Finanzierung der Retina Implant GmbH handelt es sich in diesem Jahr bereits um die dritte Millionen-Investition in der BioRegion STERN [4], die damit ihre Position im internationalen Wettbewerb nicht nur wissenschaftlich, sondern auch wirtschaftlich festigt. gs

(Bild 7) mit einem Array von 32×32 Pixel. Gibt es grundlegende Unterschiede im Ansatz? Lassen sich Vergleichsergebnisse berichten?

Wrobel: Der von Ihnen zitierte MARC-Chip arbeitet mit einem epiretinalen Ansatz: Er wird im Augeninneren an der Oberfläche der Netzhaut angelegt. Das Problem dabei ist die andere Art der Stimulierung, die zu unerwünschten Verzerrungen führt: Statt Punkten sieht der Patient oft abweichende Strukturen wie Vielecke, Kreise oder Sterne. Das wechselt auch von Pixel zu Pixel und man weiß vorher nicht, was für ein Eindruck entsteht. Gravierender noch ist der äußere Unterschied: Der Patient braucht am Kopf eine eigene kopfgesteuerte Mini-Kamera, da eine Augenbewegung für die Umfeldwahrnehmung nicht möglich ist.

■ **Die Stromversorgung von außen ruft geradezu nach neuen Überlegungen, wie man die Energieversorgung des Implantats verbessern kann. Die Sandia National Laboratories in Albuquerque (New Mexico) bauen derzeit mit Millionenaufwand ein institutsübergreifendes Team auf, das eine „Biobatterie“ entwickeln soll: Dieser Baustein soll mit natürlichem und synthetischem Ionentransport arbeiten. Proteine sollen die Ionenbewegungen über die Membranen jeder einzelnen lebenden Zelle steuern. Geben Sie solchen Überlegungen in der nächsten Zeit eine Chance?**

Wrobel: Langfristig ganz sicher, kurzfristig hat das keinen Einfluss. Derzeit ist die Stromversorgung des Implantats für uns nicht das große Problem, weil wir eine für den Patienten verträgliche Lösung gefunden haben.

■ Was ist heute mit einem Retina-Implantat erreichbar?

Zusammenfassend kann man folgern: Der derzeit im günstigsten Fall erreichbare Schinkel könnte etwa 0,25 Grad pro Pixel betragen. Das entspricht etwa der visuell wahrgenommenen Dicke eines Bleistifts bei ausgestrecktem Arm. Das gesamte erreichbare Gesichtsfeld wird durch biologische und technische Grenzen limitiert: Es dürfte sich etwa um die 12 Grad herum be-

wegen. Dies sollte ausreichen, um sich in einem Raum zu orientieren.

Ein Ziel ist es, das Erkennen von Gesichtern in vertrauter Umgebung zu ermöglichen und – mit zusätzlichen Sehhilfen wie starken Lupen – auch Buchstaben zu lesen. Bei der externen Stromversorgung kommt man heute je nach Netzgerät auf bis zu 100 Stunden Betriebsdauer mit einem Batteriesatz. Das liegt in der Größenordnung wie bei Cochlea-Implantaten. Standard-Hörgeräte hingegen weisen eine nutzbare Batterielaufzeit von etwa zehn Tagen auf.

Das Interesse an Retina-Implantaten ist riesig: Nach Marktuntersuchungen dürfte im Jahr 2012 bereits ein Volumen von 1 Mrd. Dollar überschritten werden – und dabei Millionen von Patienten neue Hoffnung geben und bessere Lebensbedingungen ermöglichen. gs

Literatur

- [1] Knapp, K.H.: Sehen dank Silizium. *Elektronik* 2003, H. 3, S. 34ff.
- [2] Gekeler, F.; Zrenner, E.: Stand des subretinalen Implantatprojekts. *Der Ophthalmologe* 2005, H. 10, S. 941 ff.
- [3] Zrenner, E. et al.: Subretinal Chronic Multi-electrode Array Implanted In Blind Patients. Oasis, The Online Abstract Submission and Investigation System, Control-No. 06-A-1964-ARVO, Coe-Truman Technologies, Inc.
- [4] Homepage der BioRegion STERN: www.bioregio-stern.de



Dipl.-Ing. Klaus H. Knapp

studierte an der TU München und war zwischen 1958 und 1979 in verschiedenen Aufgabenfeldern bei der Siemens AG tätig. Von 1979 bis 1985 war er Chefredakteur unserer Schwesterzeitschrift Funkschau, später als Pressesprecher erneut bei Siemens. Als freier Journalist schreibt er für in- und ausländische Zeitschriften und ist in zahlreichen Institutionen tätig.

k.knapp@ieee.org