

Prinzipaufbau des unter der Retina eingebrachten Implantats

Erste Erfahrungen beim Patienten mit einem aktiven elektronischen Retina-Implantat

Sehen mit Silizium-Schaltkreis

Vor ein paar Jahren berichteten wir 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. In diesem Beitrag fokussieren wir uns auf die subretinale Variante, bei der erste Erfahrungen beim Menschen nun vorliegen. Sie gilt derzeit als die Lösung, die besonders Erfolg versprechend ist.

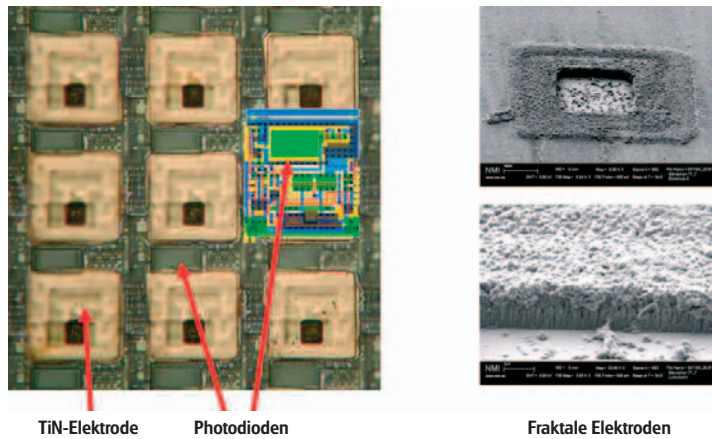
Das Arbeitsprinzip des Retina-Implantats

Zwei der wichtigsten Augendegenerationen sollen damit angegangen werden: 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 Pigmentepithel der Retina implantiert (daher der Name „sub-retinales Implantat“). Die bisherigen Ergebnisse 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 an Stelle des degenerierten Pigmentepithels 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. 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. Diese Energie wird dem Implantat induktiv von außen als Hochfrequenz zugeführt. 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 funktionieren 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 elek-

Bild: Retina Implant AG



TiN-Elektrode

Photodioden

Fraktale Elektroden

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.

trischen Impulse aufzunehmen und an das Gehirn weiterzuleiten. Das vom Auge auf die Retina projizierte Bild wird dort umgewandelt in ein Muster aus elektronischen Reizströmen. Erzeugt wird dies 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 30 mm langen Implantats ist das 3 x 3 mm² kleine Mikro-Photodioden-Array. Es besteht aus 1.500 winzigen Photodioden, die jeweils ein Pixelfeld bilden. Zu jedem Pixel gehört noch ein Differenzverstärker, eine Anpassungsschaltung sowie die Elektrode, die die Verbindung zu den Nervenzellen in der Netzhaut herstellt. Die einzelnen Photodioden sind rund 70 µm von einander entfernt. An der Spitze des eigentlichen Arrays ist ein Elektrodenfeld mit 16 Einzelelektroden zu sehen, das für spezielle Untersuchungen mit einem externen Stimulator angesprochen werden kann. Dies Feld ist über Leiterbahnen aus Gold auf einem Träger aus Polyimid mit dem eigentlichen Array verbunden. Dieses 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 gesamten MPDA verglichen, um so zu einem möglichst guten Pixelkontrast zu kommen. Die Verbindung zur externen Stromversorgung wird unter der Haut vom Auge zum Ohr mit dem Leitbahnstreifen hergestellt: Die Versorgungsenergie wird hinter dem Ohr durch eine Induktionsspule zugeführt. Auf die operativen Voraussetzungen wollen wir hier nicht eingehen: Wir haben sie uns aber Auszüge auf einem Video der Universitäts-Augenklinik Tübingen angesehen. 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 wich-

tigsten beteiligten Institute. Mit dem Vorsitzenden des Vorstands, Dr. Walter-G. Wrobel, haben wir uns über den Stand und die Erwartungen auf diesem Gebiet unterhalten:

elektronik
report | interview

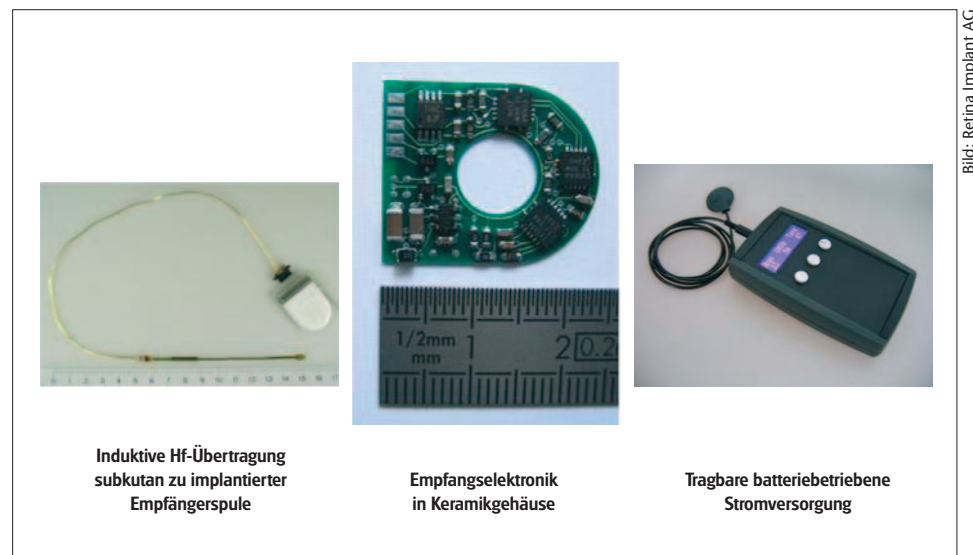
Dr. Walter-G. Wrobel, Vorsitzender des Vorstands der Retina Implant AG

Elektronik Report: 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?

Wrobel: Die Entwicklungsarbeiten am Retina-Implantat waren ein vom Bundesministerium für Forschung und Technologie gefördertes Forschungsprojekt mit gleichberechtigten Partnern. Die Retina Implant AG wurde damals von den führenden Wissenschaftlern des Projekts begründet. „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 Gewinnerwirtschaftung („Break Even“) zu erreichen.

Elektronik Report: 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



Induktive HF-Übertragung subkutan zu implantierter Empfängerspule

Empfängerelektronik in Keramikgehäuse

Tragbare batteriebetriebene Stromversorgung

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 beinhaltet die unter die Haut implantierte Empfängerspule für die Stromversorgung. Deren Empfängerelektronik zeigt das Bild in der Mitte. Ganz rechts ist die äußere Stromversorgung zu sehen.

Bild: Retina Implant AG

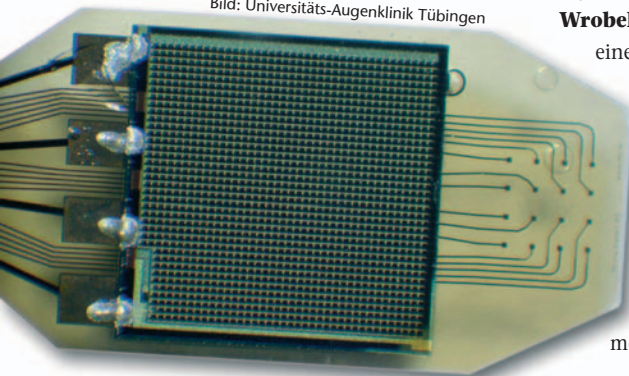


dazu, da dort die Nervendichte zu gering ist: Er wird neben dem gelben Fleck implantiert. Die notwendige Größe des Chips wird durch die Frage bestimmt: Was braucht der erblindete Patient am dringendsten? Wir haben uns zum Ziel gesetzt, dass er eine Orientierung in seinem Umfeld wiedergewinnen soll und dass er im Idealfall Gesichter erkennen sollte. Was man dafür braucht, ist ein Gesichtsfeld von 10° bis 12° Öffnung. Die 37 x 37 Pixel, die wir auf dem Chipimplantat anbieten, decken ein solches Gesichtsfeld ab. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Auflösung begrenzt wird durch räumliche Stromverteilung. Die 70 x 70 μm^2 Fläche pro Pixel, die wir anbieten, sind nach heutigen Erkenntnissen hinreichend, um ein 10%iges Sehvermögen wieder herstellen zu können.

Elektronik Report: Wie ist der Chip aufgebaut, wie wird er im Auge mit elektrischer Energie versorgt?

Wrobel: Es handelt sich um einen in Stuttgart am Institut für Mikroelektronik entwickelten „smarten“ CMOS-Chip in 0,8- μm -Technologie. Zu jedem Pixel gehört ein zugeordneter Operationsverstärker mit logarithmischer Kennlinie. Vom Chip aus führt um den Augapfel herum eine dünne Leiterbahnfolie hinter das Ohr, wo sich eine Induktionsspule befindet. Sie nimmt von außen eine geringe Hochfrequenzspannung mit 13 MHz Frequenz auf, die dann für die Stromversorgung des Chips gewandelt wird. Die zugehörige äußere Stromversorgung ist Batterie-betrieben und wird am Körper getragen: Die Batterien sollten ausreichen, um bis zu 100 Stunden Betriebsdauer sicher zu stellen.

Bild: Universitäts-Augenklinik Tübingen



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

Elektronik Report: Elektrischer Strom erzeugt Wärme: Wie wirkt sich dies auf das Auge aus?

Wrobel: Wir benötigen für den Betrieb des CMOS-Chips nur zwischen 2 mW und 5 mW Energiezufuhr: Das ist einer der großen Vorteile unseres Entwicklungsansatzes, dass wir mit so wenig Energie auskommen. Dies wenigen Milliwatt führen zu einer Erwärmung zwischen 0,5° C und 1° C im Auge und das kann vernachlässigt werden.



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

Elektronik Report: 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 homogene.

Elektronik Report: Erste Implantate beim Menschen sind jetzt vorgenommen worden, nachdem zuvor an Tierversuchen grundlegende Erfahrungen auch mit der Operationstechnik erworben wurden. Wie viel Implantationen wurden bisher vorgenommen? Wie viel 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 eigenem Wunsch behalten und wird von der Augenklinik Tübingen regelmäßig überwacht. Zur Operationstechnik ist zu sagen, dass sie im Prinzip ein Standard für der 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 folgenden 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.

Elektronik Report: 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 €. Die eigentliche Operation schlägt dann noch mal mit rund 6.500 € 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.

Elektronik Report: 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 mit einem Array von 32 x 32 Pixel. Gibt es grundlegende Unterschiede im Ansatz? Lassen sich Vergleichsergebnisse berichten?

Wrobel: Der von Ihnen zitierte MARC-Chip arbeitet mit einem epi-retinalem 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.

Elektronik Report: 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 Instituts-übergreifendes 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,

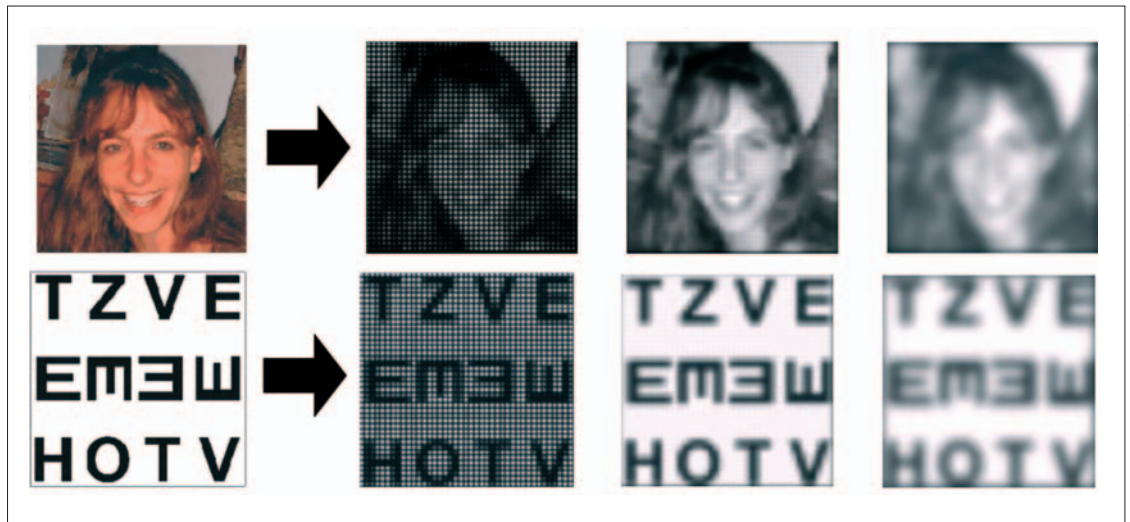
weil wir eine Patienten-verträgliche Lösung gefunden haben.

Was ist heute mit einem Retina-Implantat erreichbar?

Zusammenfassend kann man folgern: Der derzeit im günstigsten Fall erreichbare Sehwinkel 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 etwa um die 12 Grad herum bewegen. Dies sollte ausreichen, um sich in einem Raum zu orientieren. Ein Ziel ist es, das Erkennen von Gesichtern in

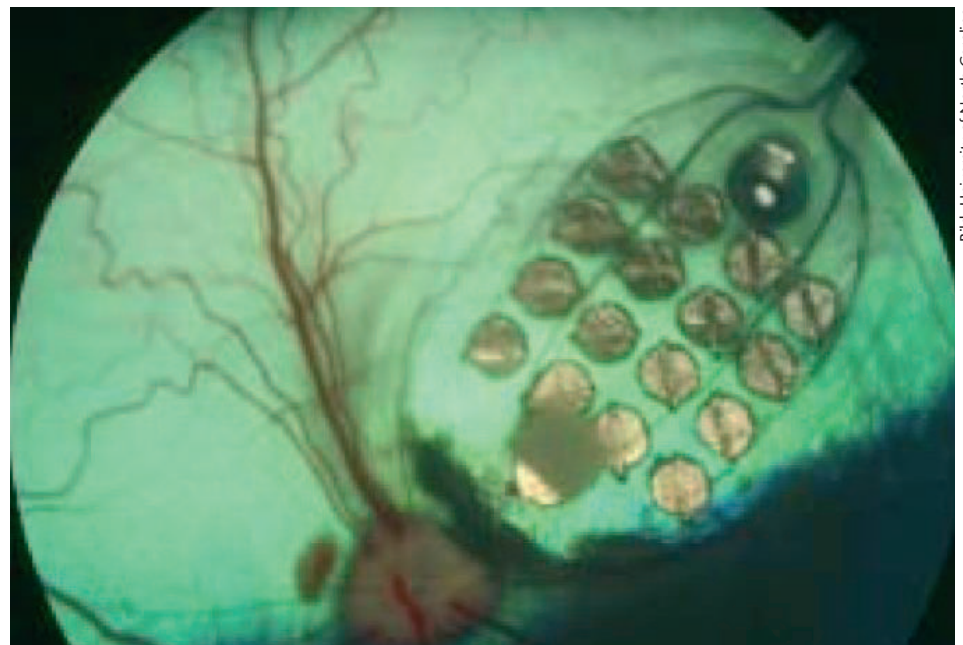
vertrauter Umgebung zu ermöglichen und – mit zusätzlichen Sehhilfen wie starken Lupen – auch Buchstaben zu lesen. Bei der externen Stromversorgung kommt man heute je nach Netzgerät für bis zu hundert Betriebsdauer mit einem Batteriesatz. Das liegt in der Größenordnung wie bei Cochlea-Implantate. Standard-Hörgeräte hingegen haben eine nutzbare Batterielaufzeit von etwa 10 Tagen. Das Interesse an Retina-Implantaten ist riesig: Nach Marktuntersuchungen dürften im Jahr 2012 bereits ein Volumen von 1 Mrd. \$ überschritten werden – und dabei Millionen von Patienten neue Hoffnungen und bessere Lebensbedingungen ermöglichen.

Klaus H. Knapp ■



Bildauffösung durch das Retina-Implantat in der Simulation: Ganz links das Originalbild, rechts davon die durch den CMOS-Sensor erzeugte Grundstruktur, die je nach eingestellter mittlerer Helligkeitskorrektur zu den beiden folgenden Bildwiedergaben führt.

Bild: Dr. Stett, NMI



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

