

Stand des subretinalen Implantatprojekts

Eine Übersicht

Sehen ist ein außergewöhnlich komplexer Vorgang der Informationsverarbeitung, der uns normalerweise nicht bewusst wird. Er beginnt mit der Sammlung von Licht durch die Hornhaut, die Linse und die übrigen optischen Medien des Auges auf der Netzhaut, wo ein reales umgekehrtes Bild der Wirklichkeit entsteht. Die Netzhaut ist ein zwar gut beforschter, hinsichtlich seiner Komplexität der Bildverarbeitungsprozesse aber noch weitgehend unverstandener Neuroprozessor, der die Informationen des Bildes mit 120 Mio. Photorezeptoren erfasst, verarbeitet und diese nach Ort, Helligkeit, Farbe, grundsätzlichen Formcharakteristiken, zeitlichen und vielen weiteren Eigenschaften ordnet. Die nur noch etwa 1,2 Mio. Ganglienzellen bilden mit ihren Axonen den optischen Nerv und leiten die Informationen über das Chiasma opticum und den lateralen Kniehöcker an den visuellen Kortex weiter [2, 3].

Sehminderung und Blindheit können durch Defekte an jeder Stelle dieser Sehbahn auftreten, und es gibt Krankheiten, die nur einzelne Abschnitte dieser komplexen Leitungsbahn betreffen. An beinahe allen Stellen der Sehbahn ist versucht worden, eine Sehprothese anzukoppeln: am visuellen Kortex [8, 32], um den optischen Nerven [55], am Sehnervenkopf [44], transchoroidal/transskleral [43], an den Ganglienzellen [22, 24, 36, 58] und an den Photorezeptoren und Bipolarzellen [4, 14, 41, 60]. Gemeinsam ist allen diesen Ansätzen, dass sie die elektrische Erregbarkeit von Neuronen und anderen Zellen nutzen, die Galvani 1791 mit seinen Versuchen an Froschschenkeln [12] für die Wissenschaft entdeckt hat. Heute kann man sich der Nanotechnologie bedienen, um über winzi-

ge Elektroden exakt definierte Ströme gezielt an Neurone der Netzhaut oder andere Nerven- und auch Muskelzellen abzugeben [25, 35].

Es gibt in Deutschland zwei Forschungskonsortien, die sich mit der Entwicklung einer retinalen Sehprothese beschäftigen: erstens das sogenannte Subret-Konsortium, das sich mit der Entwicklung einer zwischen das retinale Pigmentepithel und der Netzhaut implantierten Prothese beschäftigt, und zweitens ein Konsortium, das sich mit der Entwicklung einer auf die Netzhaut aufgelegten Prothese befasst (Epiret-Konsortium). Da sich die Probleme in einem weiten Bereich überlappen, haben beide Forschergruppen über viele Jahre in dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekt kooperiert [9, 41, 65].

Dieser Artikel soll die Ergebnisse der Forschungsarbeit der letzten Jahre im Bereich des subretinalen Implantats zusammenfassen und einen Überblick über den aktuellen Stand und einen Ausblick über die in nächster Zukunft zu erwartenden Schritte des subretinalen Implantatprojekts in Deutschland geben.

Eine subretinale Prothese soll degenerierte Photorezeptoren durch orts aufgelöste Stimulation ersetzen – unter Nutzung des retinalen Netzwerks

Subretinale Prothesen werden zwischen das retinale Pigmentepithel und die Netzhaut implantiert (■ **Abb. 1**). Dort wandeln sie das Bild, das vom optischen Apparat des Auges auf der Retina abgebildet wird, in ein Muster elektrischer Reizströ-

me um. Dies geschieht durch ein Mikrophotodioden-Array (MPDA), das die Helligkeiten an bis zu 1500 Orten misst, das Licht in Strom umwandelt und diesen über Mikroelektroden an die darüberliegende Netzhaut abgibt. Ein subretinales Implantat soll bei Krankheiten wie Retinitis pigmentosa (RP) degenerierte Photorezeptoren ersetzen und das auch in degenerierten Netzhäuten noch weitgehend intakte retinale Netzwerk zur Verarbeitung und Weiterleitung der vom Implantat generierten Signale nutzen. Außerdem soll durch den quasi physiologischen Reizort im subretinalen Raum gesichert werden, dass durch retinotop korrekte Stimulation ein räumlich geordnetes Bild entsteht. Vom subretinalen Raum aus werden räumlich geordnete und in ihrer Amplitude und Frequenz modulierte Spannungspulse an die darüberliegende Netzhaut abgegeben. Die Zielzellen der subretinalen Prothese sind die Neurone der distalen Netzhaut (verbliebene Photorezeptoren, Bipolar-, Horizontal- und Amakrinzellen). So wird im subretinalen Ansatz (wie bei physiologisch adäquater Reizung durch Licht) das retinale Netzwerk zur Informationsverarbeitung genutzt. Durch ihre regelmäßige Anordnung und hohe Dichte entspricht so die Funktion eines subretinalen Implantats der physiologischen Funktion der Photorezeptoren – nämlich letztlich der Umwandlung von Licht- in elektrische Energie. Daher lag die ursprüngliche Idee nahe, hierfür winzige Photodioden zu verwenden, die eben diese Umwandlung der Lichtenergie in elektrische Energie leisten können und in regelmäßiger Anordnung ein Mikrophotodioden-Array bilden [54, 59, 63, 64]. Durch die regelmäßige Anord-

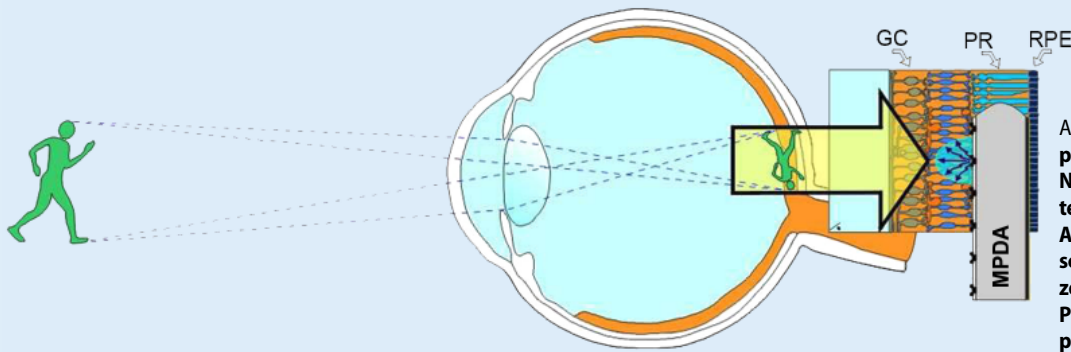


Abb. 1 ◀ Lage und Funktionsprinzip einer subretinalen Netzhautprothese (Erläuterung siehe Text; Bild von A. Stett; GC Ganglienzellschicht, PR Photorezeptorzellschicht, RPE retinales Pigmentepithel, MPDA Mikro-photodioden-Array)

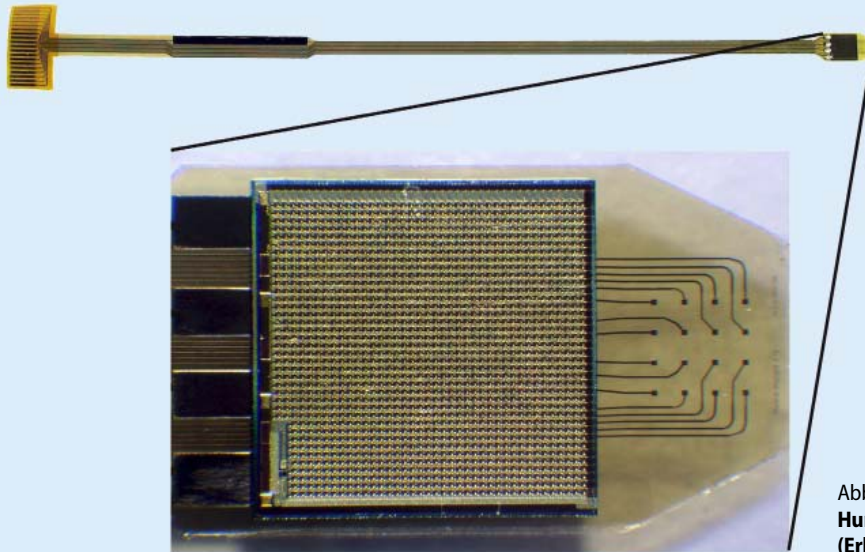


Abb. 2 ◀ Prototyp eines für einen ersten Humaneinsatz vorgesehenen Implantats (Erläuterung siehe Text)

nung im subretinalen Ansatz wird durch die Stimulation distal der erwähnten Konvergenz der retinalen Neurone die retinotop korrekte Stimulation der Netzhaut gewährleistet. Bei epiretinaler Reizung, dort wo die Zielzellen die proximalen retinalen Neurone, also vor allem die Ganglienzellkörper, sind, muss wie bei allen anderen Stimulationsorten (am Sehnervenkopf, um den N. opticus, am lateralen Kniehöcker, an der Sehstrahlung, etc.) mit einer nichtretinotopen Stimulation gerechnet werden. Zwar wird über die gesamte Sehbahn hinweg eine gewisse Retinotopie eingehalten, diese ist aber aufgrund der Anatomie nur schwer zugänglich und wird auch aufgrund der erwähnten Konvergenz der Axone und deren Spezialisierung vermutlich nur eine geringere Auflösung zulassen. Wie sollte z. B. vermieden werden, dass bei epiretinaler Stimulation auch die Fasern der Ganglienzellen stimuliert werden, die Seheindrücke von einer weit von der Elektrode entfernten Netzhautregion zum Sehnerven transportieren sollen?

Bei Patienten mit Photorezeptor-degenerationen sind noch ausreichend Zellen für die elektrische Stimulation vorhanden, insbesondere bei Retinitis pigmentosa

Prinzipiell müssen zwei biologische Voraussetzungen für den Einsatz einer subretinalen Prothese erfüllt sein. Erstens muss der optische Apparat des Auges hinreichend klar und funktionsfähig sein, um ein Bild der Wirklichkeit auf dem subretinalen Implantat abzubilden. Zweitens müssen die proximalen Netzhautschichten so hinreichend intakt sein, dass sie die vom Implantat generierten Informationen aufnehmen und über den N. opticus an das Gehirn weiterleiten können. Prinzipiell erfüllt sind diese Bedingungen bei Krankheiten mit einer defekten Pigmentepithel- oder Photorezeptorfunktion: bei degenerativen Erkrankungen aus dem Formenkreis der RP, der altersassoziierten Makulaerkrankung und der länger bestehenden (und behobenen) Netzhaut-

ablösung. So wurde in *post-mortem*-Untersuchungen an Netzhäuten von Patienten nach mehrjähriger Erblindung durch RP nachgewiesen, dass die Photorezeptorzellschicht zwar fast völlig degeneriert war, aber zwischen 80 und 100% aller Zellen der inneren Körnerzellschicht und 30 bis 90% der Ganglienzellschicht histologisch noch intakt waren [20, 31, 45]. Diese Zellen sollen die Signale einer Netzhautprothese verarbeiten und an den visuellen Kortex weiterleiten. Dass dies möglich ist, haben bisher sowohl Untersuchungen an degenerierten Netzhäuten *in vitro* [21, 51, 52, 53] als auch Elektrostimulationen an durch RP Erblindeten gezeigt [23, 24].

Retinitis pigmentosa ist ein häufiger Erblindungsgrund in den entwickelten Ländern. Etwa 17.000 Menschen in Deutschland leiden an dieser Krankheit. Insgesamt sind Erkrankungen aus dem Formenkreis der RP für etwa 22% aller Erblindungen im Sinne des Gesetzes in Deutschland verantwortlich [30]. Bis zum Alter von 50 Jahren hat die Erkrankung bei 64% der Be-

troffenen zur Erblindung geführt. Jährlich wird von weltweit 10.500 Neuerblindungen alleine aufgrund von RP ausgegangen. Zählt man noch die etwa 65.000 Neuerblindungen aufgrund von altersassoziierter Makulaerkrankung dazu, könnte insgesamt jährlich über 75.000 Patienten mit einer Netzhautprothese geholfen werden (berechnet aus [29, 30]).

Nicht in Frage für eine retinale Prothese kommen hingegen Krankheiten wie das Glaukom, die diabetische Retinopathie, Sehnervenerkrankungen oder kortikale Blindheit, da hier die Ganglienzellen zur Weiterleitung der Information an das Gehirn bzw. das Gehirn selbst geschädigt sind. Da erste Humanversuche aus ethischen Gründen nur an Probanden mit weit fortgeschrittenen Erkrankungen gemacht werden, konzentriert sich die Forschung am Menschen derzeit weltweit auf nahezu blinde oder vollblinde Personen mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der RP [7, 24]. Patienten mit altersbedingter Makulaerkrankung werden meist nicht blind, sondern leiden an einem Ausfall der zentralen Sehschärfe bei erhaltenem peripheren Gesichtsfeld. Daher ist der Einsatz einer Netzhautprothese bei diesen Patienten ethisch erst nach erfolgreichem Einsatz bei Patienten zu rechtfertigen, die keine brauchbare Restsehleistung mehr aufweisen. Im Anhang finden sich die Ein- und Ausschlusskriterien der derzeit in Vorbereitung befindlichen Humanstudie für das subretinale Implantat.

Passive und aktive Implantate – erste Prototypen für einen Humaneinsatz

Zu Anfang des Projekts wurde die Idee verfolgt, ein völlig unabhängiges, unter die Netzhaut eingepflanztes Implantat zu verwenden [4, 5, 61, 62, 63]. Dieses sollte die Netzhaut ausschließlich mit der elektrischen Energie stimulieren, die winzige Photodioden aus dem auf sie fallenden Licht produzieren. Versuche an isolierten degenerierten Ratten- und Hühnchenretinae haben jedoch zweifelsfrei gezeigt, dass diese Energie auch bei Einsatz der effizientesten derzeit erhältlichen Photodioden nur unter extrem hellen Beleuchtungsbedingungen (wie etwa auf einem Gletscher bei Sonnenlicht) ausreicht, um eine (degenerierte)

Ophthalmologe 2005 · 102:941–949
DOI 10.1007/s00347-005-1258-7
© Springer Medizin Verlag 2005

F. Gekeler · E. Zrenner

Stand des subretinalen Implantatprojekts. Eine Übersicht

Zusammenfassung

Die Entwicklung einer subretinalen Sehprothese ist in einem Stadium, wo Implantationen bei Patienten unmittelbar bevorstehen. Subretinale Sehprothesen sollen durch orts aufgelöste elektrische Stimulation degenerierte Photorezeptoren bei Krankheiten wie Retinitis pigmentosa und des altersassozierten Makulaerkrankung ersetzen. Hierzu werden Mikrophotodiode-Arrays zwischen Netzhaut und retinales Pigmentepithel implantiert. In den letzten Jahren wurden von unserer Gruppe zahlreiche Beweise der prinzipiellen Machbarkeit geliefert. So zeigte sich zum Einen in Untersuchungen an verschiedenen Tiermodellen, dass durch subretinale elektri-

sche Stimulation im visuellen Kortex ein geordneter Seheindruck entstehen kann; die mögliche Sehschärfe wird auf etwa $0,25^\circ$ Sehwinkel geschätzt. Zum Anderen zeigten histologische Langzeituntersuchungen, dass die Netzhaut über einem subretinalen Implantat intakt und das Implantat über diese Zeit funktionsfähig bleibt. Die operativen Zugänge konnten auch für komplexe Implantate erfolgreich etabliert werden.

Schlüsselwörter

Netzhautprothese · Sehprothese · Subretinal · Photodioden · Retinitis pigmentosa

Status of the subretinal implant project. An overview

Abstract

The development of a subretinal prosthesis has come to a stage where human trials are forthcoming. Subretinal prostheses are designed to replace degenerated photoreceptors in diseases such as retinitis pigmentosa or age-related macular degeneration. Microphotodiode arrays are implanted between retinal pigment epithelium and retina. Our group has collected convincing evidence for the principle feasibility of a subretinal prosthesis. Animal experiments have shown that subretinal electrical stimulation can successfully elicit spatially ordered

responses in the visual cortex; visual acuity is estimated to reach 0.25° of visual angle. Histological long-term examinations have demonstrated that the retina tolerates a subretinal implant well and also that the implant itself sustains the ocular environments. Surgical procedures have been successfully developed to implant complex subretinal devices.

Keywords

Retinal prosthesis · Subretinal · Photodiodes · Retinitis pigmentosa

Netzhaut elektrisch zu stimulieren [53, 54]. Unsere Gruppe entschloss sich daher frühzeitig, ein so genanntes aktives Implantat herzustellen, bei dem den Stimulationselektroden, die nach wie vor direkt mit den Mikrophotodioden verbunden sind, zusätzliche Energie zugeführt wird. Die Mikrophotodioden dienen somit primär der lokalen Helligkeitsmessung und als Schaltelelement, das Energie aus dem externen Kreislauf je nach Helligkeit an die Netzhaut über lokale Elektroden abgibt. Die zusätzliche Energie soll dem Implantat induktiv über eine Spule mittels Hochfrequenzwechselströmen zugeführt werden (wie bei Kochleaimplantaten, bei denen die Energie über eine flache Spule hinter dem Ohr bereitgestellt wird [17]). Natürlich ist ein solches Implantat weitaus komplexer aufgebaut als ein rein passives, auf MPDAs basierendes System, welches ohne Verbindung nach außen unter die Netzhaut implantiert werden kann (z. B. [57]). Allerdings verfügt man durch den Aufbau auch über eine Möglichkeit, auf dem Implantat bzw. seiner Zuleitung zusätzliche Steuerungselektronik unterzubringen. So verfügen die subretinalen Implantate modernster Bauweise über eine Anpassung der lokalen Ströme an die Umgebungshelligkeit, sodass das Kontrastsehen über einen weiten Bereich von Umgebungshelligkeiten konstant gehalten werden kann. Außerdem können über die induktive Ankopplung neben der reinen Energiezufuhr entsprechende Taktungen, Stimulationsmuster, etc. ein optimal angepasstes Reizmuster generieren. In **Abb. 2** ist der Prototyp eines Implantats dargestellt, wie es derzeit für die erste Humanstudie eines aktiven subretinalen Implantats vorgesehen ist. Das MPDA misst 3×3 mm bei einer Dicke von etwa 100 µm; auf ihm sind 1500 einzelne Photodioden jeweils mit einem Differenzverstärker, Anpassungsschaltungen und Elektroden untergebracht. Des Weiteren befindet sich an der Spitze des Implantats noch ein Elektrodenfeld, das direkt durch die Goldleiterbahnen auf einem Polyimidbändchen mit einem externen Stimulator angesprochen werden kann. Hiermit sollen durch exakt definierbare Reizströme Erkenntnisse zur Abhängigkeit von Seheindruck und Stimulationsstrom gewonnen werden.

Die Forschergruppe um Prof. Chow in Illinois hält – soweit bekannt – nach wie

vor an dem so genannten passiven Chip fest und setzt diesen auch im Rahmen von Biokompatibilitätsversuchen bei Patienten ein [6, 7]. Die von diesen Patienten berichteten Seheindrücke stammen zum großen Teil aus Netzhautregionen, in denen das Implantat (etwa 2 mm im Durchmesser) gar nicht liegt, sondern aus implantatfernen Arealen. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass andere Mechanismen zu den Phosphenen führen, wie z. B. die Ausschüttung neurotropher Faktoren durch die Reize der Operation oder des Vorhandenseins eines subretinalen Fremdkörpers an sich. Auch eine protektive oder gar regenerative Wirkung der Strompulse des Implantats auf Netzhautzellen wird diskutiert [33, 34]. Chow et al. sind jedoch bis heute einen wissenschaftlich exakten und nachvollziehbaren Beweis für einen durch das Implantat vermittelten Seheindruck bei den implantierten Patienten schuldig geblieben.

Immer wieder wird auch Infrarotlicht zur spezifischen Reizung von auf MPDAs basierenden Sehprothesen genutzt. Es ist hierbei jedoch auf spezielle Reizbedingungen zu achten, um eine Antwort der Retina auf Infrarotlicht auszuschließen [15].

Mehrere Wege zur stabilen subretinalen Implantation auch komplexer Implantate

Für die Implantation der Sehprothesen in den Subretinalraum wurden zwei prinzipielle Zugänge entwickelt: *ab externo* und *ab interno*.

Ab externo. In etwa 4 mm Abstand vom Limbus wird ein quadratisches Skleraläppchen von 4×4 mm in ganzer Tiefe präpariert. Dort wird dann mit einer 32-G-Kanüle entlang der großen Gefäße die Choroidea vorsichtig inzidiert. Eventuell entstehende Blutungen der Aderhaut können dabei durch lokale Vasokonstriktoren (z. B. Suprarenin[®]) und systemische Hypotension abgefangen werden. Die Netzhaut wird nach Darstellung des subretinalen Raums durch Unterspritzen mit Healon[®] in einem begrenzten Areal über der Penetrationsstelle abgehoben, sodass das Implantat (oft entlang einer Führungsfolie) in diesen Raum hinein bis an den gewünschten Platz unter der Netzhaut vorge-

schieben werden kann [14, 26, 50]. Der stabile Sklera- und Aderhautdurchtritt kann auch mehrfach für eine Explantation oder einen Implantatwechsel genutzt werden, was hinsichtlich technischer Weiterentwicklungen und zeitlich begrenzter Humanversuche sehr bedeutungsvoll ist [49]. Ein weiterer Vorteil der Methode ist die erhaltene Integrität des Glaskörperaums mit reduzierter Gefahr einer Vitreoretinopathie, einer Infektion oder einer Netzhautablösung. Nachteile der Methode sind die Blutungsgefahr beim Aderhautdurchtritt und die mögliche Verletzung der Netzhaut an dieser Stelle.

Ab interno. Nach klassischer Vitrektomie wird am hinteren Pol eine iatrogene Retinotomie gesetzt, die Netzhaut abgehoben und die entstehende Blase mit viskoelastischer Flüssigkeit stabilisiert. In diesen so geschaffenen Raum wird das MPDA eingeführt und die Netzhaut darüber wieder angelegt [37, 38, 39, 41]. Der Vorteil der Methode ist die gute Kontrollierbarkeit durch eine klinische Standardoperation; der Nachteil ist eine verbleibende Retinotomie und eine vermutlich leicht erhöhte Komplikationsrate durch Vitreoretinopathie, Infektionen und Netzhautablösungen. Implantationen einfacher, passiver MPDAs bedürfen dabei unserer Erfahrung nach nicht notwendigerweise einer Endotamponade und haben zur stabilen Fixierung des Implantats geführt. Die Pumpfunktion des retinalen Pigmentepithels scheint in der Lage zu sein, ein Implantat bis zu mindestens 2,5 Jahren an Ort und Stelle zu halten [7, 13, 27, 28, 60].

Die ausschließlich *ab interno* durchgeführte Operation erlaubt keine Implantation derzeitiger komplexer Implantate mit extraokularen Anteilen. Diese Implantate verlangen wegen der Energiezuführung einen stabilen und permanenten Skleradurchtritt. Dies hat zur Kombination beider Operationsansätze geführt, wobei das Implantat von außen durch die Sklera und Aderhaut in eine vorher von innen präparierte Netzhautblase eingebracht wird, die dann wieder über dem Implantat angelegt wird [16, 42]. Die für die ersten Humanimplantationen vorgesehenen Implantate (siehe **Abb. 2**) sollen dann weiter vom Orbitarand unter der Haut bis hinter das Ohr geführt werden, wo die externe Energie zugeführt wird. Wegen der aufwändigen Opera-

Hier steht eine Anzeige.



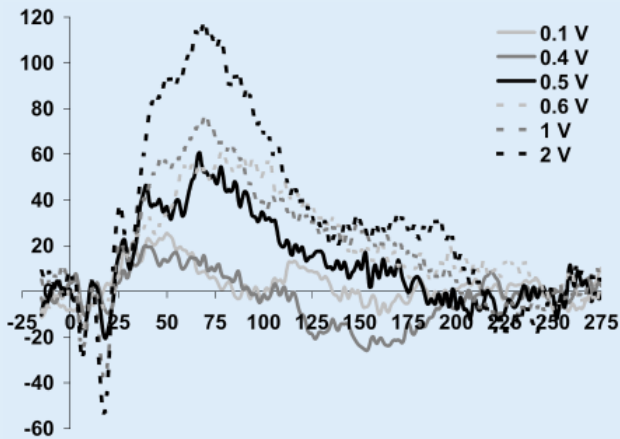


Abb. 3 ▲ Vom Kaninchen abgeleitete kortikale Signale nach subretinaler Elektrostimulation (aus [14], mit freundlicher Genehmigung des Verlags; Erläuterung siehe Text)

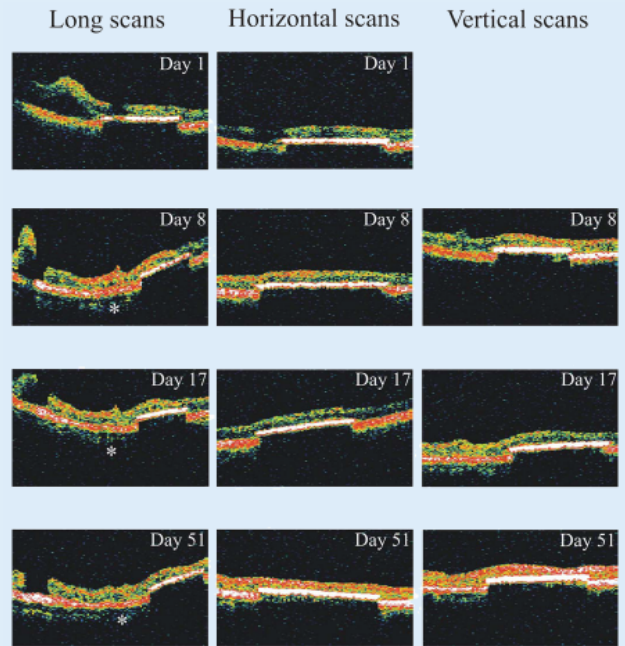


Abb. 4 ▲ Aufnahmen der optischen Kohärenztomographie (OCT) des Augenhintergrunds von Katzen mit einer subretinalen Netzhautprothese im zeitlichen Verlauf von 51 Tagen (aus [57], mit freundlicher Genehmigung des Verlags; Erläuterung siehe Text)

tion mit dem nach außen führenden Bändchen wird eine Endotamponade mit Silikonöl verwendet. Die an Schweinen durchgeführten Operationen führten zu stabiler Fixation unter der Netzhaut und lassen eine erfolgreiche und stabile Implantation beim Menschen erwarten.

Zahlreiche eindeutige Funktionsnachweise – die mögliche Sehschärfe liegt bei etwa 0,25° Sehwinkel

Nachweise für die erfolgreiche Aktivierung des Sehsystems durch elektrische subretinale Stimulation wurden von unserer Gruppe in großer Zahl gesammelt [9, 13, 14, 41, 46, 47, 48, 61], und es besteht keinerlei berechtigter Zweifel mehr an der prinzipiellen Möglichkeit, durch eine subretinale Prothese einen geordneten Seheindruck hervorgerufen. Der Nachweis erfolgreicher Erregung von Neuronen des Sehsystems wurde bisher an der Netzhaut [49], am optischen Nerven und über dem visuellen Kortex [13, 14, 41, 46, 47, 48] erbracht. Mehrere elektrophysiologische und andere Methoden wurden eingesetzt, welche einen objektiven Nachweis darstellen: die Elektretinographie (ERG, hier als eERG, elektrisches ERG) und die visuell evozierten Po-

tenziale (VEP, hier eVEP oder eECP, „electrically evoked cortical potentials“). Bei Kaninchen und Schweinen wurde der Funktionsnachweis mittels eERG und eECP geführt [13, 14, 38, 39, 46, 47, 48, 49]. Beispielfähig ist die kortikale Erregung beim Kaninchen in **Abb. 3** gezeigt. Die Kaninchen wurden mit einer *ab externo* in den Subretinalraum eingebrachten Stimulationsfolie mit ansteigenden Spannungspulsen stimuliert. Der Verlauf der Kurven der elektrisch evozierten Potenziale (eECP) entspricht demjenigen von visuell evozierten Potenzialen (VEPs). Dies zeigt, dass subretinale Elektrostimulation kortikale Zellen in ähnlicher Weise wie Licht erregen kann und stellt damit einen Beweis der prinzipiellen Machbarkeit einer subretinalen Prothese dar. Die Reizschwelle lag in diesem Experiment bei 0,1 V. Bei bis zu 2 V lassen sich hier abgestufte Antworten finden.

Bei Katzen wurden sowohl eERGs und eECPs als auch Ableitungen vom Tractus opticus erfolgreich durchgeführt [9, 41]. Auch im *optical imaging* wurde bei Katzen ein erhöhter Sauerstoffverbrauch und damit eine Aktivierung der Sehrinde nach subretinaler elektrischer Reizung nachgewiesen [10].

Die mit einem subretinalen Implantat erreichbare Sehschärfe kann zum Einen durch Betrachtungen der kortikalen Er-

regungsmuster nach lokaler (ortsaufgelöster) subretinaler Stimulation abgeschätzt werden. Sowohl im *optical imaging* [10] als auch in Ableitungen vom visuellen Kortex von Katzen [40, 66] wurde die mindestens erreichbare Sehschärfe auf kortikaler Ebene auf 0,9 bis 1° Sehwinkel geschätzt. Auch auf retinaler Ebene kann die mögliche Auflösung abgeschätzt werden. So haben Stett et al. [54] an isolierten Hühnerretinae eine Auflösung auf Netzhautebene von etwa 70 µm gefunden, was auf der menschlichen Netzhaut etwa 0,25° Sehwinkel entspricht. Diese 0,25° entsprechen etwa einem Viertel einer Daumenbreite auf Armlänge (exakt 0,25 auf 60 cm [1]). Das Gesichtsfeld beträgt bei einer Kantenlänge von 3 mm des MPDA unter der Retina etwa 10°, was ungefähr einem menschlichen Gesicht auf einen Meter Entfernung entspricht (exakt 10,6 auf 60 cm [1]).

Am Menschen wurden bisher keine subretinalen Stimulationsversuche durchgeführt. Epiretinale Versuche mit einigen wenigen Elektroden werden hingegen beim Menschen schon seit mehreren Jahren durchgeführt [11, 18, 19, 24]. Dies liegt vor allem an dem viel einfacheren operativen Zugang zur epiretinalen Netzhautseite in Akutversuchen. Der wesentlich größere Operationsaufwand und die damit

einhergehenden größeren Risiken bei einer subretinalen Implantation machen einen Versuch am Menschen erst jetzt vertretbar, wo ausreichend Funktionsnachweise gesammelt und ausgereifte Operationstechniken in Tiermodellen entwickelt werden konnten.

Die Netzhaut verträgt den Chip – und der Chip verträgt die Netzhaut

Für einen chronischen Einsatz einer subretinalen Sehprothese muss gewährleistet sein, dass sowohl die Netzhaut über dem Implantat funktionsfähig bleibt, als auch, dass das Implantat im Milieu des Auges auf Dauer keinen Schaden erleidet. Viele Versuche zur Biokompatibilität und -stabilität wurden an Schweinen gemacht, da diese aufgrund dem Menschen sehr ähnlicher anatomischer Verhältnisse für Biokompatibilitätsfragen hervorragend geeignet sind. Es wurde gezeigt, dass nach bis zu 29 Monaten die inneren Netzhautschichten weitgehend erhalten waren und nur eine geringe Hyperplasie der Müller-Zellen stattgefunden hatte, die zwischen dem MPDA und der Netzhaut eine geringe reaktive fibrotische Membran von weniger als 10 µm Dicke gebildet hatte [27, 28]. Die das MPDA umgebende Membran trug dabei eher zur stabilen subretinalen Fixierung des Implantats bei. Bereits 200 µm neben dem MPDA waren alle Netzhautschichten wieder vollständig intakt. Die verminderte Nährstoffdiffusion zwischen retinalem Pigmentepithel und Netzhaut führte erwartungsgemäß zu einem ausgeprägten Verlust der Photorezeptorschicht über dem Implantat und zu leichten Verwerfungen der Schichtarchitektur [27], ein Zustand, der demjenigen einer degenerierten Netzhaut (bei RP) ohnehin ähnelt. So sollte die Netzhaut auch nach Jahren noch in der Lage sein, die von einem subretinalen Implantat generierten elektrischen Pulse aufzunehmen, zu verarbeiten und über die Ganglienzellen an das Gehirn weiterzuleiten.

Untersuchungen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) haben gezeigt, dass sich die Netzhaut über dem Implantat bereits am ersten postoperativen Tag angelegt hatte (Abb. 4 [56]). In den drei Spalten in Abb. 4 sind die verschiedenen Scan-Pfade im OCT von der Netzhaut ei-

ner Katze gezeigt: vertikale lange Scans von 6–8 mm Länge in der linken Spalte, kurze vertikale Scans von etwa 4 mm in der mittleren und horizontale Scans von etwa 4 mm in der rechten Spalte. Den Tieren wurde ein Prototyp eines Mikrophotodioden-Arrays (Durchmesser etwa 2 mm, ohne extraokularen Anteil) über den klassischen transvitrealen Zugang durch eine Retinotomie am hinteren Pol unter die Netzhaut eingesetzt. Es wurde keine Endotamponade verwendet. Das Implantat zeigt sich in den OCT-Aufnahmen als weiße, gut umschriebene Struktur maximaler Reflektivität, hinter der die Strahlen ausgelöscht sind. In den langen Scans zeigt sich, dass sich die Netzhaut in dem Bereich der iatrogenen Retinotomie erst nach 51 Tagen vollständig angelegt hat, während sie dem Implantat schon am ersten postoperativen Tag flach anlag. Auch nach längerer Beobachtungszeit von 16 Monaten zeigten sich in den OCT-Untersuchungen keine pathologischen Veränderungen der Strukturen am hinteren Pol.

Ein geringes postoperatives Ödem der neurosensorischen Netzhaut in diesem Areal hatte sich rasch aufgelöst, und auch nach mehr als 15 Monaten war keine weitere Strukturänderung außer der erwähnten Photorezeptordegeneration zu beobachten ([57]; Abb. 4). Ebenfalls nach 15 Monaten zeigten Natriumfluoreszeinangiographien über und neben dem Implantat eine völlig intakte Gefäßstruktur der Netzhaut ohne Zeichen von Neovaskularisationen, Leckagen oder Obstruktionen (Abb. 5). In Abb. 6 ist die Fundusaufnahme einer Katze mit einem unter die Netzhaut implantierten MPDA gezeigt. Für dessen Implantation wurde der klassische, transvitrealen Zugang gewählt (*ab interno*). Dabei wird nach der Vitrektomie die Netzhaut abgehoben und das MPDA durch eine Retinotomie am hinteren Pol subretinal exakt platziert. Dieser nur in den ersten Katzen-Versuchen eingesetzte MPDA-Prototyp besteht aus 12 großen Photodioden mit je einer subretinalen Stimulationselektrode (Durchmesser etwa 2 mm des MPDA, Dicke etwa 50 µm).

Unmittelbar bevorstehender Humanversuch

Nachdem die wichtigen Fragen der prinzipiellen Machbarkeit, dem wahrscheinlich ausreichenden erreichbaren Auflösungs-

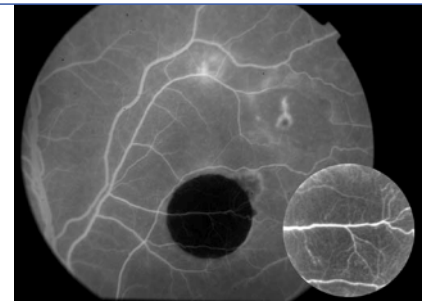


Abb. 5 ▲ Natriumfluoreszeinangiographie einer Katzenretina mit einem subretinal implantierten Mikrophotodioden-Array (MPDA, aus [57] mit freundlicher Genehmigung des Verlags). Nach 16 Monaten Normalbefund ohne Zeichen von Neovaskularisationen, Okklusionen oder Leckagen. Beachte Gefäßstruktur über Implantat (Detail, in diesem Bild hervorragend zu beobachten, da Hintergrundfluoreszenz der Choroidea durch MPDA geblockt)



Abb. 6 ▲ Fundusfotografie einer Katze mit einem subretinal implantierten Mikrophotodioden-Array (MPDA). Bild von H. Sachs

vermögen, der Biokompatibilität und -stabilität und der sicheren Operationsverfahren in Tiermodellen weitgehend positiv gelöst werden konnten, bleiben noch Fragen offen, die nur in einem Humanversuch beantwortet werden können:

- Wie wird der durch subretinale elektrische Stimulation ausgelöste Seheindruck wahrgenommen?
- Wo werden die Phosphene lokalisiert?
- Welche zeitliche Frequenz haben sie bzw. in welcher Frequenz können sie ausgelöst werden?
- Welche Farbe haben sie?
- Wie gut können die Seheindrücke von blinden Patienten verarbeitet werden?
- Welche Rolle spielt die Plastizität des visuellen Kortex?
- Wie reagieren bereits stark durch die genannten Krankheiten degenerierte Netzhäute?

- Wie lange können diese Seheindrücke ausgelöst werden?
- Wie hoch sind die genauen Reizschwelle (es ist ja keineswegs sicher, dass sie so hoch liegen wie im Tierexperiment, wo der Seheindruck objektiv nachgewiesen werden muss)?

Diese wichtigen Fragen können nur Patienten beantworten, die sich ein erstes Implantat einsetzen haben lassen.

Wie sieht das Implantat für einen ersten Humanversuch aus?

Das Implantat besteht im Wesentlichen aus zwei Teilen: erstens einem MPDA mit 1500 Photodioden und dazugehörigen Mikroelektroden, und zweitens einem Elektrodenfeld aus 16 Einzelelektroden, die über eine Schnittstelle direkt von einem externen Stimulator angesprochen werden können.

Die 1500 einzelnen Mikrophotodioden des MPDA geben über jeweils eine lokale Elektrode aus Titanitrid einen definierten Strom an die darüberliegende Netzhaut ab. Dieser elektrische Puls wird aus der loka-

len Helligkeit über der Mikrophotodiode im Verhältnis zur mittleren Helligkeit über dem gesamten MPDA definiert, um so in unterschiedlichen Umgebungshelligkeiten ein gutes Kontrastsehen zu ermöglichen. Dieses MPDA braucht, wie oben bereits gezeigt, zur Aktivierung retinaler Neurone zusätzliche Energie, die von außen zugeführt werden muss. Das MPDA ist quadratisch mit einer Kantenlänge von etwa 3 mm bei einer Dicke von etwa 100 µm. Der Abstand der einzelnen Elektroden zueinander beträgt 70 µm. Das MPDA soll parafoveal implantiert werden, um einerseits durch eine hohe Zelldichte eine hohe Suszeptibilität zu erreichen und andererseits die Makula für evtl. spätere Implantation nicht zu gefährden. Dem Implantat werden ausschließlich Betriebsströme und Steuerspannungen zugeführt.

Das zusätzliche Testelektrodenfeld besteht aus 16 regelmäßig angeordneten Elektroden mit den gleichen Abmessungen und Abständen wie auf dem MPDA, die über Leiterbahnen mit dem Empfangsteil hinter dem Ohr verbunden sind und einzeln mit frei wählbaren Strömen und Pulsmustern eines externen Stimulators beschaltet werden können.

Dieses „Doppeldesign“ soll zum Einen ermöglichen, die durch die von dem MPDA vermittelten Seheindrücke zu evaluieren und zum Anderen über die Elektrodenfelder eine kontrollierte Stimulation durchführen zu können.

Es handelt sich hierbei um die ersten Versuche einer subretinalen elektrischen Stimulation beim Menschen.

Korrespondierender Autor

Dr. F. Gekeler

Augenklinik der Universität,
Schleichstraße 12–16, 72076 Tübingen
E-Mail: gekeler@uni-tuebingen.de

Danksagung

Universitätsaugenklinik Tübingen:
Dr. P. Szurman, PD Dr. S. Grisanti, Dr. Dr. K. Shinoda, Dr. B. Wilhelm, Dr. C. Kutteneuler, Dr. R. Wilke, Prof. Dr. K.U. Bartz-Schmidt.
Universitätsaugenklinik Regensburg:
Dr. H. Sachs, Dr. K. Kobuch, Prof. Dr. V.P. Gabel.
Naturwissenschaftlich-Medizinisches Institut der Universität Tübingen in Reutlingen: Dr. A. Stett, Dr. W. Nisch, Dr. H. Hämmerle, Dr. M. Stelzle.
Institut für Mikroelektronik, Stuttgart. Dr. H.G. Graf, Dr. H. Gruber.

Retina Implant AG, Reutlingen: Dr. A. Harscher, S. Meine, H. Sailer, R. Rubow, Dr. G. Wrobel.
Abteilung Angewandte Neurophysik der Philipps-Universität Marburg, Dr. T. Schanze, Prof. R. Eckhorn.

Abteilung Neurophysiologie der Ruhr-Universität Bochum: PD Dr. Z. Kisvarday, Prof. Dr. U. Eysel.

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf eine Verbindung mit folgender Firma/Firmen hin: F. Gekeler leitet ein Kooperationsprojekt mit der Retina Implant AG. E. Zrenner ist einer der Gründer Retina Implant AG.

Literatur

1. Azar DT, Strauss L (1994) Principles of Applied Clinical Optics. In: Albert DM, Jakobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES (eds) Principles and Practice of Ophthalmology. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 5329–5340
2. Born RT (1994) The Visual Pathways. In: Albert DM, Jakobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES (eds) Principles and Practice of Ophthalmology. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 3907–3921
3. Brockhaus FA (2005) Die Enzyklopädie in 24 Bänden. sub voce Sehen, Leipzig Mannheim, S 708–711
4. Chow AY, Peachey NS (1998) The subretinal microphotodiode array retinal prosthesis [letter; comment]. *Ophthalmic Res* 30:195–198
5. Chow AY, Peachey NS (1999) The subretinal microphotodiode array retinal prosthesis II [letter; comment]. *Ophthalmic Res* 31:246
6. Chow AY, Pardue MT, Perlman JI et al. (2002) Subretinal implantation of semiconductor-based photodiodes: durability of novel implant designs. *J Rehabil Res Dev* 39:313–321
7. Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, Schuchard R (2004) The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 122:460–469
8. Dobelle WH, Mladejovsky MG, Girvin JP (1974) Artificial vision for the blind: Electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis. *Science* 183:440–444
9. Eckhorn R, Stett A, Schanze T et al. (2001) Physiological functional evaluation of retinal implants in animal models. *Ophthalmologie* 98:369–375
10. Eysel UT, Walter P, Gekeler F et al. (2002) Optical Imaging Reveals 2-Dimensional Patterns of Cortical Activation After Local Retinal Stimulation With Sub- and Epiretinal Visual Prostheses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:486
11. Feucht M, Laube T, Bornfeld N, Walter P, Velikay-Parel M, Hornig R, Richard G (2005) [Development of an epiretinal prosthesis for stimulation of the human retina.]. *Ophthalmologie, Epub ahead of print*
12. Galvani L (1791) De viribus electricitatis in motu musculari. *Accademia delle Scienze, Bologna, Italy*
13. Gekeler F, Schwahn HN, Stett A, Kohler K, Zrenner E (2001) Subretinal microphotodiodes to replace photoreceptor-function – a review of the current state. In: Doly M, Droy MT, Christen Y (eds) *Vision, sensations et environnement*. Irvin, Paris, pp 77–95
14. Gekeler F, Kobuch K, Schwahn HN, Stett A, Shinoda K, Zrenner E (2004) Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina with acutely implanted electrode arrays. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 42:587–596

Anhang

Einschlusskriterien

- Erbliche degenerative Erkrankungen der äußeren Netzhautschichten mit erhaltener Perfusion der retinalen Gefäße.
- Alter zwischen 18 und 78 Jahren.
- Blindheit (keine Lichtwahrnehmung, zumindest monokular am zu operierenden Auge) oder Reste von Lichtwahrnehmung, die für die Orientierung nicht mehr nutzbar sind.
- Zeitspanne intakter Sehfunktion (Sehschärfe von 0,05 und mehr) von mindestens 12 Jahren im früheren Leben.

Ausschlusskriterien

- Sonstige Augenerkrankungen mit relevanten Effekten auf die Sehfunktion.
- Systemerkrankungen, die gegen Vollnarkosen bzw. chirurgische Eingriffe sprechen (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, schwere Stoffwechselstörungen).
- Relevante neurologische und/oder psychiatrische Erkrankungen (z. B. M. Parkinson, Epilepsie, Depression).
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der Oberflächenmaterialien des Implantats.

15. Gekeler F, Shinoda K, Blatsios G, Werner A, Zrenner E (2005) Scotopic threshold responses to infrared irradiation in cats. *Vision Res*, *accepted for publication*
16. Gekeler F, Szurman P, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, *unpublished work*
17. Helms J, Muller J, Schon F et al. (1997) Evaluation of performance with the COMBI40 cochlear implant in adults: a multicentric clinical study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 59:23–35
18. Hornig R, Laube T, Walter P et al. (2005) A method and technical equipment for an acute human trial to evaluate retinal implant technology. *J Neural Eng* 2:129–134
19. Humayun MS, Weiland JD, de Juan EJ (1982) Electrical Stimulation of the Human Retina. In: Hollyfield JG, Anderson RE, LaVail MM (eds) *Retinal Degenerative Diseases and Experimental Therapy*. Plenum, New York, p 479
20. Humayun MS, Prince M, de Juan EJ, Barron Y, Moskowitz M, Klock IB, Milam AH (1990) Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:143–148
21. Humayun MS, Sato Y, Propst RH, de Juan EJ (1995) Can potentials from the visual cortex be elicited electrically despite severe retinal degeneration and a markedly reduced electroretinogram? *Ger J Ophthalmol* 4:57–64
22. Humayun MS, de Juan EJ, Dagnelie G, Greenberg RJ, Propst RH, Phillips DH (1996) Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol* 114:40–46
23. Humayun MS, de Juan EJ, Weiland JD, Dagnelie G, Katona S, Greenberg R, Suzuki S (1999) Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res* 39:2569–2576
24. Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY et al. (2003) Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res* 43:2573–2581
25. Janknegt RA, Baeten CG, Weil EH, Spaans F (1992) Electrically stimulated gracilis sphincter for treatment of bladder sphincter incontinence. *Lancet* 340:1129–1130
26. Kobuch K, Sachs H, Zrenner E, Gabel VP (1998) An ab externo transchoroidal access to the subretinal space for implantation of microphotodiodes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39(4):903
27. Kohler K, Hartmann JA, Werts D, Zrenner E (2001) Histological studies of retinal degeneration and biocompatibility of subretinal implants. *Ophthalmologie* 98:364–368
28. Kohler KL, Sachs H, Zrenner E, Richter H (2003) Tissue Reaction and Biocompatibility Following Long-Term Implantation of Electrical Devices into the Subretinal Space of Cats and Pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:5071
29. Krumpaszky HG, Klauss V (1996) Epidemiology of blindness and eye disease. *Ophthalmologica* 210:1–84
30. Krumpaszky HG, Dietz K, Mickler A, Selbmann HK (1999) Mortality in blind subjects. A population-based study on social security files from Baden-Wuerttemberg. *Ophthalmologica* 213:48–53
31. Milam AH, Li ZY, Fariss RN (1998) Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res* 17:175–205
32. Normann RA, Maynard EM, Rousche PJ, Warren DJ (1999) A neural interface for a cortical vision prosthesis. *Vision Res* 39:2577–2587
33. Pardue MT, Phillips MJ, Yin H, Fernandes A, Cheng Y, Chow AY, Ball SL (2005) Possible sources of neuroprotection following subretinal silicon chip implantation in RCS rats. *J Neural Eng* 2:39–47
34. Pardue MT, Phillips MJ, Yin H, Sippy BD, Webb-Wood S, Chow AY, Ball SL (2005) Neuroprotective effect of subretinal implants in the RCS rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:674–682
35. Prochazka A, Mushahwar VK, McCreery DB (2001) Neural prostheses. *J Physiol* 533:99–109
36. Rizzo JF, Loewenstein J, Wyatt JL (1982) Development of an Epiretinal Electronic Visual Prosthesis: the Harvard Medical School–Massachusetts Institute of Technology Research Program. In: Hollyfield JG, Anderson RE, LaVail MM (eds) *Retinal Degenerative Diseases and Experimental Therapy*. Plenum, New York, p 463
37. Sachs HG, Gabel VP (2004) Retinal replacement – the development of microelectronic retinal prostheses – experience with subretinal implants and new aspects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 42:717–723
38. Sachs HG, Kobuch K, Zrenner E, Gabel VP (1998) Ab interno implantation of subretinal microphotodiodes in rabbit and micropig. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:903
39. Sachs HG, Kobuch K, Köhler M et al. (2000) Subretinal implantation of electrodes for acute stimulation of the retina to evoke cortical responses in minipig. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41(4):102
40. Sachs H, Schanze T, Framme C et al. (2004) The evaluation of Subretinal Stimulation by Film-Electrode Arrays Suitable for Chronic Human Experiments in Animal Models. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:206
41. Sachs HG, Schanze T, Wilms M, Rentzos A, Brunner U, Gekeler F, Hesse L (2004) Subretinal implantation and testing of polyimide film electrodes in cats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *Epub ahead of print*
42. Sachs HG, Schanze T, Brunner U, Sailer H, Wiesenack C (2005) Transscleral implantation and neurophysiological testing of subretinal polyimide film electrodes in the domestic pig in visual prosthesis development. *J Neural Eng* 2:57–64
43. Sakaguchi H, Fujikado T, Fang X et al. (2004) Transretinal electrical stimulation with a suprachoroidal multichannel electrode in rabbit eyes. *Jpn J Ophthalmol* 48:256–261
44. Sakaguchi H, Fujikado T, Kanda H et al. (2004) Electrical stimulation with a needle-type electrode inserted into the optic nerve in rabbit eyes. *Jpn J Ophthalmol* 48:552–557
45. Santos A, Humayun MS, de Juan EJ, Greenburg RJ, Marsh MJ, Klock IB, Milam AH (1997) Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol* 115:511–515
46. Schwahn HN, Gekeler F, Sachs H et al. (2000) Evoked cortical responses following multifocal electrical stimulation in the subretinal space of rabbit and micropig. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:102
47. Schwahn HN, Gekeler F, Kohler K et al. (2001) Studies on the feasibility of a subretinal visual prosthesis: data from Yucatan micropig and rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 39:961–967
48. Schwahn HN, Gekeler F, Kohler K, Zrenner E (2001) Stimulation des visuellen Systems durch subretinale Elektrostimulation: Tierexperimentelle Daten zur Machbarkeit einer subretinalen Netzhautprothese. *Nova Acta Leopoldina NF* 84:209–221
49. Shinoda K, Kobuch K, Gekeler F et al. (2003) Long Term Retinal Function after Repeated Ab Externo Implantation and Explantation of Subretinal Electronic Devices in Rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:5076
50. Shinoda K, Kobuch K, Gekeler F et al. (2004) Transchoroidal implantation of subretinal devices in rabbit: overview of experimental experiences. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:172
51. Stett A (2000) Funktionelle elektrische Stimulation degenerierter Netzhäute. *Nova Acta Leopoldina*
52. Stett A, Kohler K, Weiss S, Haemmerle H, Zrenner E (1998) Electrical stimulation of degenerated retina of RCS rats by distally applied spatial voltage patterns. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39(4)
53. Stett A, Tepfenhart M, Kohler K, Nüesslin F, Haemmerle H, Zrenner E (1999) Charge sensitivity of electrically stimulated chicken and RCS rat retinae. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40(4):734
54. Stett A, Barth W, Weiss S, Haemmerle H, Zrenner E (2000) Electrical multisite stimulation of the isolated chicken retina. *Vision Res* 40:1785–1795
55. Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT et al. (1998) Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res* 813:181–186
56. Volker M, Gekeler F, Shinoda K et al. (2002) Implantation of Microphotodiode Arrays (MPDA) in Cats: OCT and Fluorescein Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:5455
57. Volker M, Shinoda K, Sachs H et al. (2004) In vivo assessment of subretinally implanted microphotodiode arrays in cats by optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 42:792–799
58. Walter P, Heimann K (2000) Evoked cortical potentials after electrical stimulation of the inner retina in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 38:315–318
59. Zrenner E (2002) The Subretinal Implant: Can Microphotodiode Arrays Replace Degenerated retinal Photoreceptors to Restore Vision? *Ophthalmologica* 216:8–20
60. Zrenner E (2002) Will retinal implants restore vision? *Science* 295:1022–1025
61. Zrenner E, Weiss S, Stett A et al. (1982) Are Subretinal Microphotodiodes Suitable as a Replacement for Degenerated Photoreceptor? In: Hollyfield JG, Anderson RE, LaVail MM (eds) *Retinal Degenerative Diseases and Experimental Therapy*. Kluwer Academic/Plenum, New York Boston Dordrecht London Moscow, pp 497–506
62. Zrenner E, Miličzek KD, Gabel VP et al. (1997) The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors. *Ophthalmic Res* 29:269–280
63. Zrenner E, Stett A, Weiss S et al. (1999) Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision Res* 39:2555–2567
64. Zrenner E, Weiss S, Stett A (1999) Subretinale Elektrostimulation von intakten und degenerierten Netzhäuten. *Ophthalmologie* 1:97
65. Zrenner E, Gekeler F, Gabel VP et al. (2001) Subretinal microphotodiode array as replacement for degenerated photoreceptors?. *Ophthalmologie* 98:357–363
66. Zrenner E, Gekeler F, Stett A et al. (2003) Subretinal Microphotodiode Arrays: A promising road to restitution of vision in degeneration of the outer retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:204