

Mikrochips im Auge

Alex Harscher, Retina Implant AG, Reutlingen

Die erblich bedingte Netzhautdegeneration - oder auch Retinitis Pigmentosa (RP) - hat einen fortschreitenden Verlust von Photorezeptoren zur Folge und führt allmählich zum vollständigen Sehverlust. An unterschiedlichen Formen dieser bislang unheilbaren Krankheit, leiden in Deutschland etwa 30 000 Menschen, weltweit sind es geschätzte drei Millionen. Durch einen Halbleiterchip, der eine subretinale Stimulation bewirkt, könnten möglicherweise viele Betroffene bald ein gewisses Maß an Sehvermögen wiedererlangen. Im Rahmen einer klinischen Pilotstudie konnten erste verwertbare Seheindrücke erzielt werden.

Die gesunde Netzhaut (Retina) ist ein hochkomplexes System verschiedener Nervenzellen (Neuronen: Bipolar-, Horizontal und Amakrinzellen) mit jeweils unterschiedlichen Aufgaben. Das ins Auge einfallende Licht durchdringt das transparente Retinagewebe und trifft am Augenhintergrund auf die etwa 120 Mio. Stäbchen und 6 Mio. Zapfen. Dort wird das Licht durch einen mehrstufigen Prozess in elektrische Signale umgewandelt, welche durch die nachfolgenden Neuronen in der Netzhaut vorverarbeitet und schließlich an die Ganglienzellen übergeben werden. Die Axone der Ganglienzellen wiederum münden in den Sehnerv, der die Informationen an das Sehzentrum (visueller Cortex) im Gehirn weiterleitet.

Bei der RP gehen zwar Stäbchen und Zapfen, welche das Licht in Nervensignale umwandeln, zugrunde, ein Großteil des filigranen Nervengewebes der Retina, welcher für die Vorverarbeitung der Information auf dem Weg ins Gehirn zuständig ist, bleibt jedoch weitgehend erhalten. Der Sehapparat ist also weiterhin intakt, es fehlt sozusagen nur der Input.

Netzhautimplantat ersetzt Photorezeptoren

Das von Prof. Zrenner an der Universitäts-Augenklinik Tübingen in Kooperation mit dem Naturwissenschaftlich Medizinischen Institut (NMI) entwickelte Konzept des subretinalen Implantates [1] geht davon aus, dass der natürliche Reiz durch lichtabhängige elektrische Signale ersetzt wird. Diese künstlichen Stimuli können

das noch großteils intakte neuronale Netzwerk anregen, was zur Wahrnehmung von Phosphenen (künstlich ausgelöste Lichterscheinung) führt. Dadurch werden die Patienten zwar nicht wieder scharf sehen, sie sind jedoch in der Lage, Lichtquellen zu orten und Gegenstände zu lokalisieren und auch zu erkennen, um sich räumlich orientieren zu können. Das subretinale (hinter der Netzhaut) Implantat nimmt genau dieselbe Position ein, wie die untergegangenen Photorezeptoren (Bild 1). Dies ist aus Sicht der Signalverarbeitung ein entscheidender Vorteil im Vergleich zu epiretinalen Systemen, welche auf der Netzhaut angebracht werden. Die subretinale Anregung nutzt die gesamten neuronalen Verschaltungen der Netzhaut auf dem Weg zum Sehnerv. Das elektri-

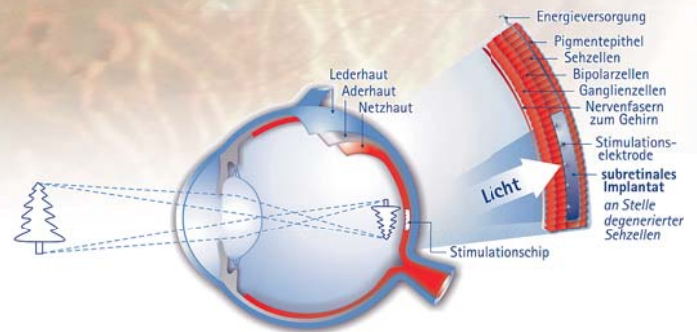


Bild 2: Beim subretinalen Implantat ersetzt der Stimulationsschip die degenerierten Photorezeptoren der Netzhaut

sche Signal wird am Ort der Helligkeit ausgelöst und die Signalstärke entspricht der Lichtintensität. Ein epiretinales System muss dagegen die natürliche Reizweiterleitung innerhalb der Retina durch elektronische Signalverarbeitung nachbilden, da bei dieser Technologie die Ganglienzellen elektrisch stimuliert werden (Bild 2).

Anforderungen an den Chip

Das Herzstück des Retina Implantates ist ein etwa 3 x 3 mm² großer und 70 µm dicker Silizium-Chip mit 1500 ixl. Jede Pixelzelle enthält eine lichtempfindliche Photodiode, einen logarithmischen Differenzverstärker sowie eine 50 x 50 µm² große Elektrode aus Titan-Nitrid, mit der die elektrischen Reize in die Netzhaut eingekoppelt werden. Die Schaltung wurde zusammen mit dem IMS in Stuttgart entwickelt und in 0,8 µm CMOS Technologie hergestellt [2]. Die Leistungsaufnahme ist gering gehalten, um eine Erwärmung durch thermische Verlustleistung im Auge zu vermeiden. Der Mikrochip ist auf einer 20 µm dünnen, hochflexiblen Leiterplatte aus Polyimid angebracht, über deren Goldleiterbahnen Energieversorgung und Steuersignale bereitgestellt werden. Direkt

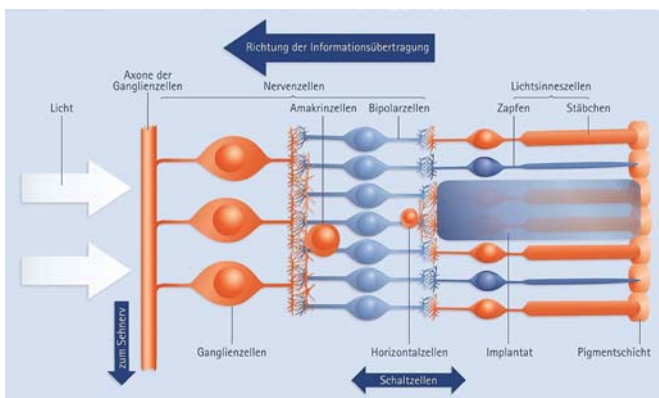


Bild 1: Aufbau der Netzhaut mit ihren komplexen neuronalen Verschaltungen. Nach dem Durchtritt durch die Retina trifft das Licht auf die Photodioden des Chips und löst dort einen elektrischen Reiz aus

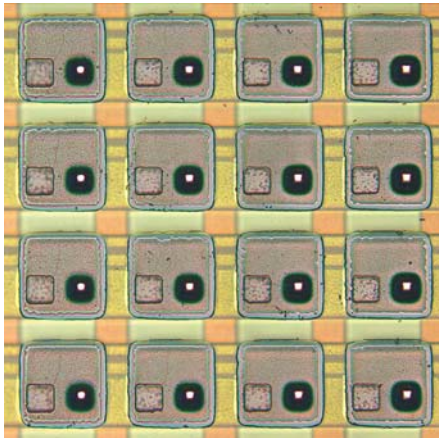
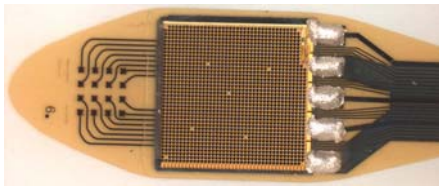


Bild 3: CMOS Chip auf der Polyimid Folie mit den 16 Direktstimulationselektroden (oben), vergrößerter Ausschnitt mit den Elektroden des Mikrochips und einzelnen Photodioden (unten)

neben dem Chip am vorderen Ende des Implantates befinden sich zusätzlich 16 Einzel Elektroden, die es erlauben, elektrische Parameter des Elektroden – Netzhaut Systems zu messen, Schwellwerte für eine Wahrnehmung zu bestimmen, sowie einfache Muster mittels Direktstimulation zu präsentieren (Bild 3). Das filigrane Polyimidbändchen ist mit einem dünnen gewendelten Kabel verbunden durch das die elektrische Versorgung von Chip und Direktstimulationselektroden bereitgestellt wird. Dieses elastische Kabel führt durch die Augenhöhle zum Schläfenknochen und von dort bis hinter das Ohr, wo es durch die Haut nach außen tritt. Hier kann eine kleine batteriebetriebene elektrische Versorgungseinheit angebracht werden. Da ein solcher Durchtritt durch die Haut jedoch eine potentielle Infektionsquelle darstellt, verfügt die kommende Implantatgeneration über eine induktive Spannungsversorgung ähnlich dem Cochlea Implantat. Energie und Steuersignale werden dabei



Bild 4: Implantatsystem der nächsten Generation mit implantierbarem Keramikgehäuse zur induktiven Stromversorgung

über zwei Spulen übertragen, wovon eine in einem Keramikgehäuse unter der Haut angebracht wird. Darüber hinaus kommt ein optimiertes Chipdesign zum Einsatz, welches durch sequentielle Ansteuerung einzelner Pixelareale eine bessere Mustererkennung erwarten lässt (Bild 4).

Alle Komponenten müssen natürlich biokompatibel – also für den Körper gut verträglich – und langzeitstabil über viele Jahre sein. Dies ist eine enorme technologische Herausforderung, welche unter anderem auch den Einsatz neuer Materialien und deren Kombinationen erforderlich macht. Die verwendeten Bauteile müssen an der Kontaktfläche zum umgebenden Gewebe mit einer hermetischen Schutzschicht versehen sein, die vielfältige Tests durchläuft um die Widerstandsfähigkeit gegenüber der korrosiven Umgebung im Körper nachzuweisen.

Mustererkennung durch subretinale Stimulation

Im Rahmen einer klinischen Pilotstudie an der Universitäts-Augenklinik Tübingen wurde das Retina Implantat bisher an 11 Patienten über einen Zeitraum von jeweils etwa vier Wochen getestet. Dazu wurde zunächst in Zusammenarbeit mit der Augenklinik Regensburg

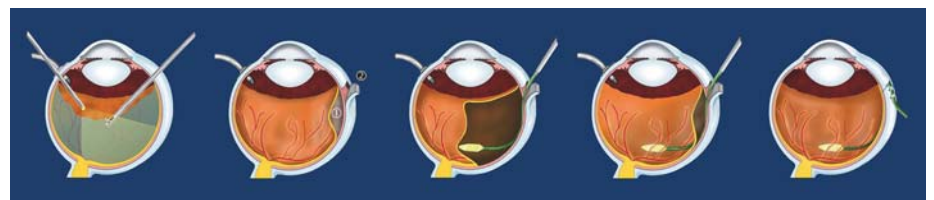


Bild 5: Das Implantat wird durch ein kleines Fenster in der Lederhaut hinter die Netzhaut geschoben. Nachdem der Zugang zum Auge wieder verschlossen wurde, wird das Implantat außen am Auge fest fixiert (Bild: Dr. Sachs, Augenklinik Regensburg)

die Entwicklung eines neuartigen OP Verfahrens vorangetrieben. Dabei wird ein kleiner Zugang durch die äußere Lederhaut am Auge geschaffen. Nach der Entfernung des Glaskörpers wird die Netzhaut von ihrer Unterlage abgehoben, so dass die flexible Folie mit dem Chip unter die Netzhaut in die Nähe der Makula geschoben werden kann. Dort herrscht die höchste Dichte an Nervenzellen, was eine möglichst effektive Stimulation erwarten lässt. Nach der exakten Positionierung wird das kleine Fenster durch die Lederhaut wieder verschlossen und die Folie außen am Augapfel fest fixiert, so dass der Chip im Auge eine stabile Lage einnehmen kann und durch die Augenbewegung keine Zugbelastung auftritt (Bild 5).

Schon etwa eine Woche nach der Implantation konnten erste Versuche mit den Patienten durchgeführt werden. Zunächst wurden

einfache geometrische Muster mit den 16 Direktstimulationselektroden dargeboten. Die Dauer der elektrischen Pulse betrug nur wenige Millisekunden bei maximalen Stromstärken von 50 μA . Der Großteil der Probanden erkannte horizontale und vertikale Linien, die Laufrichtung nacheinander angesteuerter Elektroden sowie einfache geometrische Muster. Der Schwellwert für eine Reizauslösung war bei den verschiedenen Patienten allerdings sehr unterschiedlich. Teilweise konnte mit Einzelelektroden bei einem Ladungsübertrag von wenigen Nanocoulomb ein Phosphen ausgelöst werden, bei manchen der Patienten hatte nur die gleichzeitige Stimulation mehrerer benachbarter Elektroden eine Seh Wahrnehmung zur Folge [3]. Die Ursache dieser patientenspezifischen Schwellwerte liegt möglicherweise an der Position der Elektroden relativ zur Makula, sowie am Abstand zwischen Elektroden und Biploarzellen. Die Dauer der Erblindung könnte hier ebenfalls eine Rolle spielen.

Nach den Vorversuchen zur Ermittlung der individuellen Reizparameter wurde der CMOS Chip mit den 1500 Elektroden aktiviert (Bild 6). Die meisten der Patienten berichteten damit über schemenhafte Seheindrücke. Manche konnten Lichtquellen ausmachen oder helle Objekte auf

dunklem Untergrund erkennen. Durch den zunehmenden Erkenntnisgewinn mit jedem der Patienten wurden die Stimulationsparameter und die Position des Chips im Auge immer weiter optimiert, so dass die letzten drei der insgesamt 11 Patienten mit eingeschaltetem Chip zuverlässig einfache Muster, sowie helle Objekte auf dunklem Hintergrund erkennen konnten. Der letzte Proband war sogar in der Lage, ca. 10 cm große Buchstaben zu lesen sowie Personen in einem Raum zu lokalisieren und deren Größe anzugeben. Ein Standard Sehtest mit Landolt C Ringen ergab bei ihm einen Visus von 0,021, was knapp über der Grenze zur gesetzlichen Definition der Blindheit liegt. Damit konnte eindeutig gezeigt werden, dass das Konzept des subretinalen Implantates erfolgreich funktioniert und zu wertbaren Seheindrücken führen kann [4].

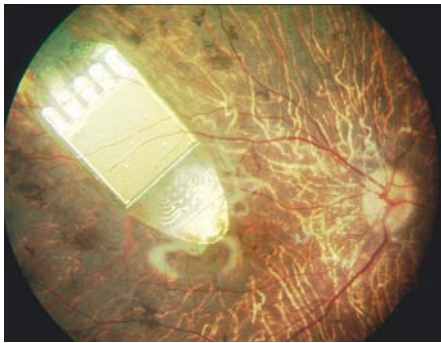


Bild 6: Blick durch eine Funduskamera auf den Chip unter der durchsichtigen Retina mit Blutgefäßen

Aus diesen bisherigen klinischen Erfahrungen wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Mikroelektronik an der Universität Ulm ein optimiertes Chipdesign entwickelt [5] und bei austria microsystems in Graz gefertigt (**Bild 7**). Dieses verspricht eine größere elektrische Stabilität durch den Betrieb mit Wechselströmen, sowie eine verbesserte Korrosionsbeständigkeit in feuchter Umgebung. Ebenso wurde ein neues Stimulationsverfahren implementiert: Die Darbietung der elektrischen Reizmuster erfolgt nun sequenziell, anstatt wie bisher an allen Elektroden gleichzeitig. Damit wird der Refraktärzeit der Retinazellen Rechnung getragen. Die Refraktärzeit ist die Pause, welche eine Nervenzelle benötigt, bevor sie wieder in der Lage ist, einen neuen Reiz zu verarbeiten. Computersimulationen zeigen, dass damit ein gleichförmiger Seheindruck erzeugt werden kann [6].

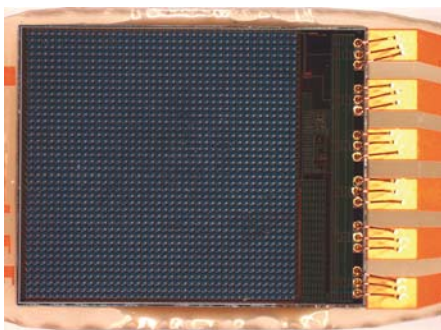


Bild 7: Chip des neuen Implantatsystems mit gebondeten Golddrähte für die elektrische Versorgung, Flanken des Chips sowie die elektrischen Kontakte sind mit Silikon verkapselt

Ausblick

Der neue Chip durchläuft derzeit umfangreiche Labortests um die Funktion zu prüfen und auch um die Patientensicherheit zu gewährleisten. Wenn all diese Prüfungen erfolgreich verlaufen, soll das System in

den nächsten Monaten im Rahmen einer weiteren Pilotstudie in sechs Patienten implantiert werden. Die geplante Tragedauer wird dabei auf vier Monate verlängert, damit die Patienten sich besser an die Seheindrücke gewöhnen können und ausreichend Zeit haben zu lernen, diese wieder korrekt zu interpretieren. Bei einem erfolgreichen Studienverlauf wird das Implantat in einer multizentrischen Hauptstudie einer größeren Zahl von Patienten eingesetzt werden, um dann in etwa ein bis zwei Jahren eine Zulassung als Medizinprodukt zu erhalten. Nach erfolgreichem Einsatz bei RP Patienten soll dann der Sehchip auch bei Altersbedingter Makuladegeneration (AMD) getestet und angewendet werden.

Danksagung

Diese Forschung wurde unterstützt durch das BMBF, die Kerstan Stiftung sowie Pro Retina Deutschland.

Wichtige Beiträge zu den Ergebnissen wurden vom Naturwissenschaftlich Medizinischen Institut (NMI) und den Universitäts-Augenkliniken in Tübingen und Regensburg erbracht.

Literaturhinweise

- [1] E. Zrenner, *Will retinal implants restore vision?* Science, Vol. 295, No. 5597 Feb. 2002, pp. 1022 – 1025
- [2] H.G. Graf, C. Harendt, T. Engelhardt, C. Scherjon, K. Warkentin, H. Richter, J. N. Burghartz, *High dynamic range CMOS imager technologies for biomedical applications*. IEEE Journal of Solid-State Circuits, Vol. 44, No. 1, Jan. 2009, pp. 281 – 289
- [3] E. Zrenner, *Restoring neuroretinal function: new potentials*. Doc Ophthalmol. 2007, pp. 56 – 59
- [4] E. Zrenner, K.-U. Bartz-Schmidt, H. Benav, D. Besch, A. Bruckmann, V.-P. Gabel, F. Gekeler, U. Greppmaier, A. Harscher, J. Koch, A. Kusnyerik, T. Peters, K. Porubská, H. Sachs, A. Stett, P. Szurmann, B. Wilhelm, R. Wilke, *Subretinal eye chip allows blind people to recognize letters and small objects: proof of a concept*. Submitted
- [5] A. Rothermel, L. Liu, N.P. Aryan, M. Fischer, J. Wünschmann, S. Kibbel, A. Harscher, *A CMOS Chip with active pixel array and specific test features for subretinal implantation*. IEEE Journal of Solid-State Circuits, Vol. 44, No. 1, Jan. 2009, pp. 290 – 300
- [6] H. Benav, R. Wilke, A. Stett, E. Zrenner, *Modeling Advantages of Subretinal Microphotodiode-Arrays Utilizing Sequential Electrode Activation*. ARVO 2009

Kontakt

Dr. Alex Harscher
Retina Implant AG
Gerhard Kindler Str. 8
72770 Reutlingen
Tel. 07121/36403210
Fax. 07121/36403250
alex.harscher@retina-implant.de
www.retina-implant.de



www.photonik.de ▶ Webcode B005