Zeitschrift: Bulletin des Schweizerischen Elektrotechnischen Vereins, des Verbandes Schweizerischer Elektrizitätsunternehmen = Bulletin de l'Association suisse des électriciens, de l'Association des entreprises électriques suisses

Herausgeber: Schweizerischer Elektrotechnischer Verein ; Verband Schweizerischer Elektrizitätsunternehmen

Band: 90 (1999)

Heft: 3

Artikel: Subretinale Sehprothesen für Blinde : Wiederherstellung des Sehvermögens durch elektrische Netzhautreizung

Autor: Stett, Alfred / Hämmerle, Hugo

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-901904

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 06.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Subretinale Sehprothesen für Blinde

Wiederherstellung des Sehvermögens durch elektrische Netzhautreizung

Netzhauterkrankungen, die zum Verlust der Lichtsinneszellen führen, zählen zu den häufigsten Ursachen von Erblindung. Die Wiedererlangung des Sehvermögens könnte durch elektronische Prothesen, die ins Auge implantiert werden, ermöglicht werden. Seit nunmehr fast vier Jahren arbeiten zwei deutsche Projektgruppen an der Realisierung zweier unterschiedlicher Implantate. Dieser Übersichtsartikel stellt die beiden Ansätze vor und berichtet über allgemeine Probleme der Netzhautprothetik. Schwerpunktmässig wird über den gegenwärtigen Stand der Arbeiten im süddeutschen Konsortium, welches sich mit der Entwicklung eines subretinalen Stimulators befasst, berichtet.

Von den Vorgängen, die sich beim Lesen dieses Artikels in unserem Augenhintergrund abspielen, nehmen wir normalerweise nur das Ergebnis wahr: Wir erkennen einzelne Buchstaben, fügen sie unbewusst zu Wörtern und diese zu Sätzen zusammen. Unser Bewusstsein macht daraus bewertbare Information. Die zugrunde liegende sensorische Information wird von einer Schicht hochsensibler, lichtempfindlicher Nervenzellen (Photorezeptoren) in das neuronale Netzwerk der Netzhaut (Retina) eingespeist, dort verarbeitet und von den Axonen der Ganglienzellen im optischen Nerv ans Gehirn weitergeleitet.

Visuelle Wahrnehmung

Die Photorezeptoren tasten das zweidimensionale Abbild unserer Umwelt, das durch den optischen Apparat auf den Augenhintergrund abgebildet wird (Bild 1), ab und wandeln lokale Wellenlängen- und Intensitätswerte in elektrochemische Signale um. Daraus resultierende zeitliche Veränderungen der über die Membran der Rezeptorzellen abfallenden Spannung werden über synaptische Verschaltungen an die nachgeschalteten Nervenzellen in Form sogenannter graduierter Potentiale weitergegeben. Schliesslich wird die durch die Netzhaut laufende neuronale Erregung von den Ausgangsneuronen der Retina, den Ganglienzellen, in Folgen von schnellen Membranspannungsänderungen, sogenannten Aktionspotentialen, kodiert. Über den Sehnerv verlässt die nunmehr vorverarbeitete und verschlüsselte visuelle Information das Auge.

Dieser gerichtete Informationsstrom von der Netzhaut ins Gehirn versiegt, wenn die Photorezeptoren krankheitsbedingt degenerieren. Bei rund 600 000 Menschen in der EU, die an der erblichen Netzhauterkrankung *Retinitis pigmentosa* (RP) leiden, verkümmern zunächst die Photorezeptoren und mit fortschreitender Krankheit weitere Schichten der Netzhaut. Zur Abwehr und Heilung dieses Krankheitsverlaufes, dessen Endstadium die vollständige Erblindung ist, stehen gegenwärtig keine kausalen Therapien zur Verfügung.

Netzhautimplantate

Hoffnung für an RP erblindete Patienten versprechen Netzhautimplantate, die gegenwärtig von drei amerikanischen [1–4] und zwei deutschen Gruppen [5–7] entwickelt werden. Obwohl die elektronischen Implantate sich noch in einem frühen Experimentierstadium befinden, erscheint der klinische Einsatz von Sehprothesen vor dem Hintergrund des nutzbringenden Einsatzes anderer Neuroimplantate wie zum Beispiel des Cochlear-Implantates (siehe Artikel von Norbert Dillier ab Seite 37) realistisch.

Ähnlich wie beim Cochlear-Implantat, welches in der Hörschnecke den Funktionsverlust akustischer Sinneszellen durch ortsaufgelöste Elektrostimulation des Hörnervs kompensiert, sollen die Netzhautimplantate die sensorische Funktion von Photorezeptoren durch elektrische Stimulation der Retina ersetzen und so eingeschränktes Sehen wieder ermöglichen. Hierbei werden zwei unterschiedliche Strategien verfolgt: Die Stimulationselektroden können entweder in die äussere Netzhaut anstelle der Photorezeptoren (subretinal) implantiert oder in Kontakt mit den Ganglienzellen auf die Innenseite der Netzhaut (epiretinal) gebracht werden (Bild 2). Beiden Ansätzen gemein ist die funktionelle multifokale Elektrostimulation spezifischer Nerven-

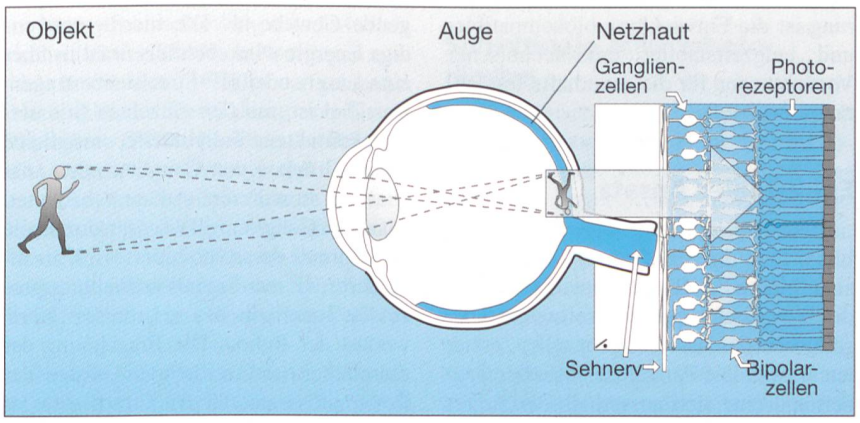

Bild 1 Signalverarbeitung in der intakten Netzhaut

Photorezeptoren wandeln zweidimensionale Abbilder der Umwelt in neuronale Potentiale um, die in den Netzhautschichten verarbeitet werden und schliesslich von den Axonen der Ganglienzellen, die den Sehnerv bilden, ans Gehirn weitergeleitet werden.

Adresse der Autoren
Dr. *Alfred Stett* (Dipl. Phys.) und Dr. *Hugo Hämmerle* (Dipl. Biol.), Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen, Markwiesenstrasse 55
D-72770 Reutlingen

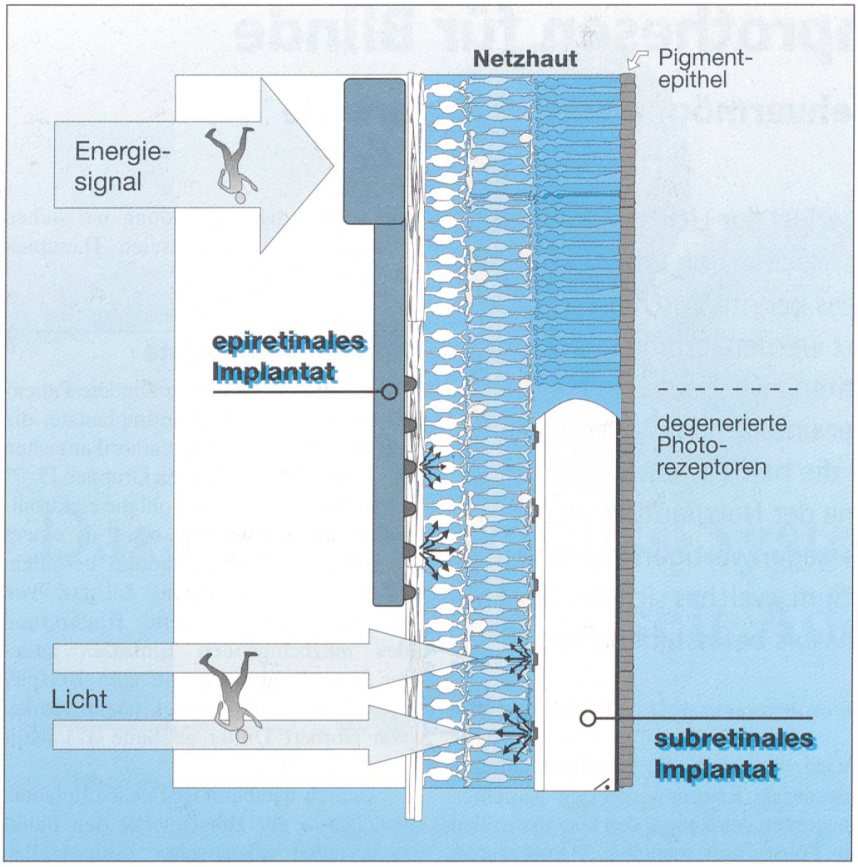

Bild 2 Sub- und epiretinale Lokalisation von Netzhautprothesen
Mit den Stimulationskontakten der unterschiedlich plazierten Implantate werden verschiedene Nervenzellen der Netzhaut elektrisch gereizt (kleine Pfeilbündel).

zellen in teilweise degenerierten Netzhäuten.

Damit soll durch langzeitverträgliche Ladungsinjektion in die Retina neuronale Aktivität erregt werden, die sinnvolle Wahrnehmungen hervorruft. Dies erfordert sowohl Kenntnisse über geeignete Stimulationsparameter und ihre Effekte auf die neuronale Integrität als auch die Beherrschung schonender Implantationstechniken. Eine bedeutende Herausforderung ist die Entwicklung biokompatibler und langzeitstabiler mikrotechnischer Vorrichtungen für die dauerhafte Implantation ins Auge.

Epiretinaler Ansatz

Dem epiretinalen Ansatz (Bild 2, links) liegt die Annahme zugrunde, dass sich sinnvolle Wahrnehmungen durch direkte Stimulation der retinalen Ausgangsneurone, der Ganglienzellen, erzielen lassen. Die Aufnahme visueller Szenen soll eine sich ausserhalb des Auges befindliche Videokamera übernehmen. Ein nachgeschalteter Signalprozessor [4] beziehungsweise Neuro-Computer oder Retina-Encoder [5] bereitet die zeitlich sich ändernden zweidimensionalen Bildinformationen ganglienzellgerecht auf. Diese Informationen werden dann drahtlos an das Implantat auf der Netzhautoberfläche übertragen. Ein integrierter Decoder sortiert dort die eintreffenden Informationen und gibt sie an den ebenfalls integrierten Stimulator weiter. Dieser gibt über die einzelnen auf einer Mikrokontaktfolie angeordneten Elektroden kurze Strompulse an das anliegende Gewebe ab. Die hierfür notwendige Energie wird ebenfalls drahtlos über eine Laser- oder HF-Strecke übertragen. Das Ziel ist, mit den einzelnen Stimulationskontakten individuelle, möglichst kleine Gruppen von Ganglienzellen adäquat zu stimulieren. Adäquat bedeutet, dass die Ganglienzellaktivität durch die Elektroreize derart moduliert wird, als resultierte sie aus Signalverarbeitungsprozessen innerhalb des neuronalen Netzwerkes der Retina. Die Berechnung der räumlichen und zeitlichen Abfolge der Reizimpulse aus der Bildinformation ist Aufgabe des Neuro-Computers. Ihm kommt in diesem Ansatz die zentrale Rolle zu, visuelle Muster in Folgen von Aktionspotentialen ganzer Ganglienzellpopulationen mittels räumlicher Filter, die Eigenschaften von rezeptiven Feldern haben, zu übersetzen.

Subretinaler Ansatz

Während bei der epiretinalen Sehprothese Bildinformationen ausserhalb des Auges verarbeitet und dann in die Ganglienzellschicht eingespeist werden, entfällt beim subretinalen Ansatz (Bild 2, rechts) die Notwendigkeit einer zusätzlichen technischen Bildverarbeitung. Die subretinal implantierten Prothesen sollen lediglich die Aufgaben der Photorezeptoren übernehmen. Hierzu wird zwischen Pigmentepithel und Netzhaut ein Chip, bestehend aus einem Array (zweidimensionales Gitter) mit einer Vielzahl lichtsensitiver Funktionseinheiten, eingesetzt. Entsprechend den natürlichen Photorezeptoren messen die Lichtsensoren die lokalen Intensitäten des Abbildes einer visuellen Szene auf der Retina. Dieses zweidimensionale Intensitätsmuster wird in Stimulationsströme mit intensitätskorrelierten Amplituden umgewandelt und über die individuellen Stimulationskontakte der Funktionseinheiten an das anliegende Nervengewebe der Netzhaut abgegeben. Die für die Generierung der Ströme notwendige Energie stammt im einfachsten Fall von dem einfallenden visuellen Licht, das von den als Photoelemente ausgeführten Lichtsensoren in photovoltaische Ströme umgewandelt wird. Die ortsaufgelöste Elektrostimulation der äusseren Netzhautschichten soll gewährleisten, dass die nach Degeneration der Photorezeptoren verbleibende intraretinale Signalverarbeitung zur Erzeugung eines verwertbaren Seheindruckes aktiviert wird.

Degenerationsverlauf

Der subretinale Ansatz macht nur Sinn, wenn in erkrankten Netzhäuten auch in fortgeschrittenen Degenerationsstadien intakte Nervenzellen (Bipolarzellen, Horizontalzellen, Amakrinzellen) als Zielzellen für die Signaleinkopplung und funktionelle Verschaltungen zur nachgeschalteten intraretinalen Reizverarbeitung sowie Ganglienzellen zur Informationsweiterleitung erhalten bleiben. Dieser zentralen Fragestellung wurde im Rahmen systematischer Untersuchungen an Netzhäuten aus Spenderaugen verstorbener Patienten nachgegangen. In Zusammenarbeit mit der *US National Retinitis Pigmentosa Foundation* konnte gezeigt werden, dass selbst in Netzhäuten mit weit fortgeschrittenem Erkrankungsbild von RP die inneren Zellschichten,

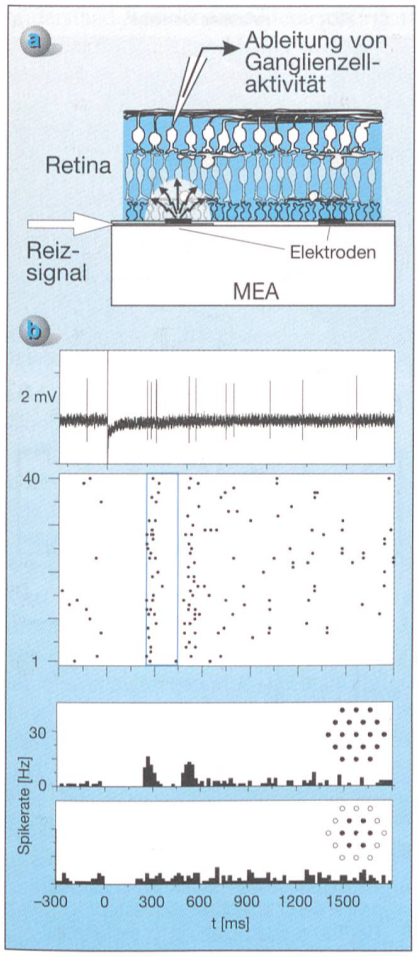

Bild 3 Elektrische Stimulation einer Rattennetzhaut *in vitro*

a Mit Mikroelektroden-Arrays (MEA) werden Retinapräparate ortsaufgelöst stimuliert. Die ausgelöste Erregung wird mit einer Glaspipette von Ganglienzellen abgeleitet.

b Aus den aufgezeichneten Analogdaten werden die Aktionspotentiale (Potentialspikes, oben) separiert und bei wiederholten Stimulationen als Rasterplot dargestellt (Mitte: Spikes aus 40 Reizwiederholungen). Nach Aufteilung der Zeitachse des Rasterplots in kleine Intervalle (hier: 20 ms) lässt sich aus der Anzahl aller Spikes innerhalb der Intervalle die momentane Spikerate errechnen und in Form von Histogrammen (unten) darstellen. Damit wird die Abhängigkeit der ausgelösten Ganglienzellaktivität vom räumlichen Reizmuster erkennbar. Die Stimulation erfolgte mit Spannungspulsen (2 V, 500 µs), die zum Zeitpunkt Null an die selektierten Elektroden (ausgefüllte Kreise, Elektrodenabstände 30 µm) angelegt wurden. Die Zelle, von der abgeleitet wurde, befand sich im Zentrum der hexagonalen Elektrodenanordnung.

die die Horizontal-, Bipolar- und Amakrinzellen enthalten, sowie die innere synaptische Schicht und die Ganglienzellschicht vor allem im Bereich der Netzhautgrube (Fovea) gut erhalten bleiben [6]. Diese Befunde decken sich mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um E. de Juan (Baltimore), die zu 70% erhaltene Zellen in der inneren Körnerschicht und zu 30% erhaltene Ganglienzellen belegen [8].

Die mit dem Degenerationsverlauf einhergehenden strukturellen Veränderungen der Netzhaut wurden im Tiermodell immunhistochemisch untersucht. Als Tiermodell für degenerierte Netzhäute verwendeten wir sogenannte RCS-Ratten, die rund 70 Tage nach Geburt aufgrund einer erblichen Netzhautdegeneration, deren Verlauf dem von *Retinitis pigmentosa* ähnelt, erblinden. Damit war es möglich, den gesamten Degenerationsverlauf vom Beginn der Rezeptordegeneration bis hin zur vollständigen Desintegration der Netzhaut in einem Zeitraum von 600 Tagen zu untersuchen. Parallel durchgeführte elektrophysiologische Funktionsprüfungen in definierten Degenerationsstadien ergaben, dass auch nach massiver degenerationsbedingter Umorganisation der Zellschichten randomisierte Ganglienzellaktivität vorhanden ist, die sich durch elektrische Stimulation beeinflussen lässt.

Elektrische Netzhautstimulation

Aufgrund der trotz Degeneration in grosser Anzahl verbleibenden Netzhautzellen scheint die elektrische Stimulation des retinalen Netzwerkes zunächst einmal grundsätzlich möglich zu sein. Allerdings stellte sich uns die Frage, ob auch eine ortsaufgelöste Stimulation des degenerierten Netzwerkes durch subretinal applizierte räumliche Elektrostimulationsmuster möglich ist und wenn ja, mit welchen Reizstärken.

Für die experimentelle funktionelle elektrische Netzhautstimulation entwickelten wir eine *in-vitro*-Methode, die den subretinalen Implantationsansatz imitiert. Hierbei werden explantierte Netzhäute mit der Photorezeptorseite auf planare Mikroelektroden-Arrays (MEA), welche am Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut (NMI) in Reutlingen entwickelt wurden [9, 10], aufgebracht. Durch selektive Beschaltung von bis zu 60 planaren Elektroden kann das Präparat mit räumlichen Ladungsinjektionsmustern stimuliert werden. Je nach verwendetem Arraytyp beträgt der Elektrodenabstand 30, 100 oder 200 µm. Der Durchmesser der Elektroden von 10 µm liegt im Bereich der Durchmesser der Zellkörper von Ganglienzellen.

Diese in Bild 3a skizzierte Methode hat den Vorteil, dass sich an den Netzhautpräparaten in überschaubaren Zeiträumen eine Vielzahl von Fragestellungen untersuchen lassen, die *in vivo* mit erheblichem Aufwand verbunden wären. Sie erlaubt die effiziente Charakterisierung von Parametern der Elektrostimulation von intakten und degenerierten Netzhäuten. Insbesondere untersuchten wir den räumlichen Einflussbereich lokalisierter elektrischer Reize auf einzelne Ganglienzellen. Hierzu variierten wir die Distanz zwischen den Orten der Reizmusterapplikation und der abgeleiteten Ganglienzelle sowie der Ausdehnung der räumlichen Reizmuster. Bei der in Bild 3b gezeigten Stimulation einer Rattennetzhaut mit degenerierten Photorezeptoren bewirkten konzentrische Reizmuster, deren Durchmesser sich um 60 µm unterschieden, in unmittelbarer Umgebung einer Ganglienzelle deutlich unterscheidbare Aktivitätsmuster. Unsere Untersuchungen zeigen, dass sowohl bei intakten Netzhäuten von Hühnchen als auch bei degenerierten Netzhäuten von RCS-Ratten eine ortsaufgelöste Stimulation des Netzwerkes möglich ist. Die Reizschwellen für Reize innerhalb des Einflussbereiches, bei der eine Modulation der Ganglienzellaktivität erkennbar ist, liegen bei rund 500 µC pro Elektrode. Der Arbeitsbereich oberhalb der Schwellwerte bis zur Sättigung der evozierten Ganglienzellaktivität umfasst ein bis zwei Grössenordnungen.

Da die Ganglienzellaktivität die Eingangssignale für das zentrale visuelle System generiert, sind wir aufgrund dieser grundlegenden Ergebnisse der Überzeugung, dass durch zweidimensionale Elektrostimulationsmuster räumlich geordnete visuelle Wahrnehmungen ausgelöst werden können. Dass die Elektrostimulation erkrankter Netzhäute tatsächlich zu visuellen Wahrnehmungen führt, weiss man aus Versuchen mit blinden Freiwilligen, die punktuelle Stimulationen der Netzhaut als lokalisierte Lichtpunkte, sogenannte Phosphene, wahrnahmen [3].

Subretinale Mikrophotodioden

Histologisch und elektrophysiologisch sind die Voraussetzungen für die funktionelle Elektrostimulation des nach Degeneration verbleibenden retinalen Netzwerkes unserer Meinung nach gegeben. Der erstmalige Versuch, entsprechende implantierbare Netzhautprothesen zur subretinalen Elektrostimulation zu realisieren, ist in der Patentschrift von Tassicker aus dem Jahre 1956 dokumentiert [11]. Die Idee, die geforderte Ortsauflösung durch ein Array von photovoltaischen Mikroelementen zu erreichen, wurde von Chow 1991, ebenfalls als Patent, vorgestellt [12] und im Tierexperi-

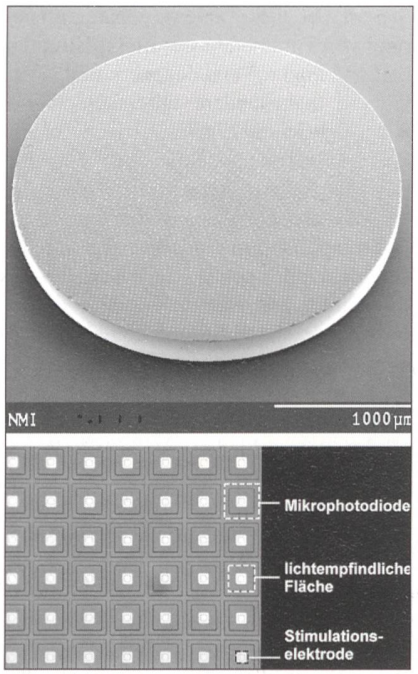

Bild 4 Prototyp eines Mikrophotodioden-Arrays (MPDA) für die subretinale Implantation

Auf den runden Implantaten (oben) sind ca. 7000 quadratische Dioden mit 20 × 20 µm grossen lichtempfindlichen Flächen angeordnet (unten). Jede Diode ist mit einem 8 × 8 µm grossen Stimulationskontakt versehen.

ment getestet [13]. Diese Arbeiten bildeten den Startpunkt unseres Konsortiums, das seit 1995 den subretinalen Ansatz weiterentwickelt. Unserem Verbund, der vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technik (BMBF) finanziert wird, gehören das Institut für Mikroelektronik in Stuttgart (IMS), das Institut für Physikalische Elektronik (IPE) an der Universität Stuttgart, das Naturwissenschaftliche und Medizinische Institut (NMI) in Reutlingen sowie die Universitätsaugenkliniken in Regensburg (UAR) und in Tübingen (UAK) an. Geleitet wird das Projekt von E. Zrenner, Ärztlicher Direktor der Universitätsaugenklinik Tübingen.

Unsere ersten, vom IMS gefertigten Implantat-Prototypen aus kristallinem Silizium enthalten schachbrettartig angeordnete Mikrophotodioden mit einer Grösse von 20×20 µm. Diese Packungsdichte ist vergleichbar mit der der Photorezeptoren in peripheren Netzhautarealen. Jede Mikrophotodiode ist mit je einer Metallelektrode versehen, über welche der erzeugte Photostrom an die kontaktierten Netzhautstellen abgegeben wird. Für die Implantation werden die Mikrophotodioden-Arrays (MPDA) am NMI in einem aufwendigen Verfahren konfektioniert, d.h. aus dem Wafer herausgelöst, zerkleinert, gedünnt und geschliffen. Abschliessend erhalten die so erhaltenen Siliziumscheibchen von 3 mm Durchmesser und 50 µm Dicke (Bild 4) eine als Gegenelektrode zu den Stimulationselektroden wirkende Rückseitenmetallisierung. Implantate dieser Grösse bedecken eine Retinafläche, auf die zum Beispiel ein sich einen Meter vor dem Auge befindliches Gesicht abgebildet wird.

Alternativ zu den monopolaren Dioden mit gemeinsamer Rückseitenelektrode entwickelten wir bipolare Dioden mit individueller vorderseitiger Gegenelektrode. Diese Anordnung hat den Vorteil der lokalen Begrenzung der Stromausbreitung im Gewebe, wodurch im Bereich zwischen den Elektroden stärkere Spannungsabfälle erzeugt werden können als in der monopolaren Anordnung. Um die lokalen Stimulationsstärken noch weiter zu erhöhen, wurden auch Arrays mit Diodengrössen von 100×100 µm und 200×200 µm gefertigt. Dies erkauft man sich jedoch mit einer reduzierten Ortsauflösung.

Die subretinale Implantation eines ausgedehnten flachen Festkörpers wirkt zumindest lokal wie eine Diffusionsbarriere zwischen Pigmentepithel und neuronaler Netzhaut. Um die Gefahr einer durch die Unterbrechung des Austausches von Sauerstoff und Nährstoffen hervorgerufenen Netzhautschädigung zu minimieren, haben wir perforierte Chips hergestellt, die infolge regelmässig angeordneter Löcher den Flüssigkeitsaustausch zwischen Vorder- und Rückseite erlauben.

Zur Herstellung extrem dünner, nur wenige Mikrometer dicker Substrate verfolgen wir eine zweite Technologie-Linie. Am IPE wird an der Entwicklung spezieller Niedertemperatur- und Ätzprozesse gearbeitet, um amorphes Silizium auf Foliensubstraten abzuscheiden und zu strukturieren. Damit ist es prinzipiell möglich, flexible Substrate mit einfachen und gestapelten Photoelementen aus amorphem Silizium (a-Si:H) herzustellen. Solche flexiblen Substrate liessen sich der Netzhautkrümmung besser anpassen, was bei grösseren Implantaten vorteilhaft wäre.

Interface Chip/Retina

Die als Siliziumdioden mit p-i-n-Dotierfolge ausgeführten Photoelemente der monopolaren Chips geben bei Lichteinfall einen von der Vorderseite durch die angrenzende Netzhaut hindurch zur Rückseite des Chips fliessenden positiven Strom ab. Alternative Chipausführungen arbeiten mit n-i-p-Schichtfolge. Die metallenen Stimulationselektroden an der Schnittstelle Chip/Gewebe (Bild 5a) bewirken aufgrund der sich an der Grenzfläche Metall/Gewebeflüssigkeit ausbildenden elektrischen, kapazitiv wirksamen Doppelschicht (Helmholtz-Doppelschicht), dass die Photoelemente mit kapazitiver Last betrieben werden. Für die Leistungsabgabe ist zusätzlich der ohmsche Widerstand des angrenzenden Gewebes relevant.

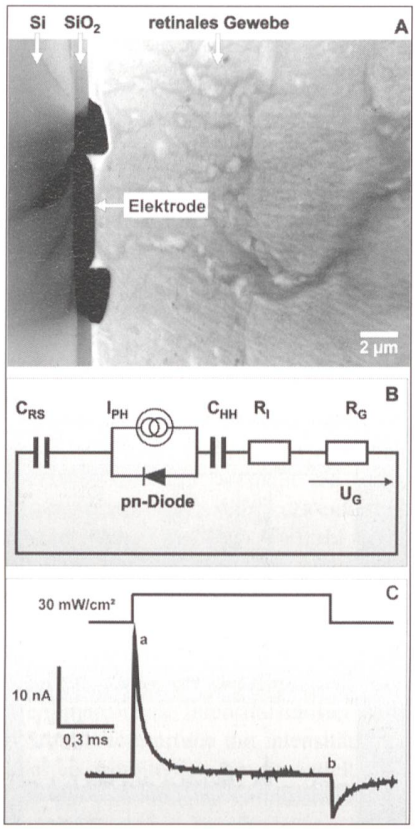

Bild 5 Chip/Gewebe-Grenzfläche

A Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme des Chip/Netzhaut-Kontaktes.

B Elektrisches Ersatzschaltbild für die Netzhautstimulation mit Mikrophotodioden. Über die metallischen Stimulationselektroden mit der Helmholtz-Kapazität C_{HH} wird der Photostrom I_{PH} in das durch die Widerstände R_I und R_G charakterisierte retinale Gewebe injiziert. C_{RS}-Kapazität der Rückseitenelektrode.

C Eine mit einem Lichtpuls konstanter Intensität (oben) beleuchtete Diode erzeugt einen kapazitiven Gewebestrom (unten).

Die Anordnung lässt sich vereinfacht durch das in Bild 5b gezeigte elektrische Ersatzschaltbild darstellen. Es beinhaltet die zur pn-Diode parallel liegende Stromquelle für den Photostrom I_{ph}, die Kapazität C_{HH} des metallenen Stimulationskontaktes und den ohmschen Lastwiderstand, der sich aus dem Widerstand R_I für den Stromübergang von den Mikroelektroden in das unmittelbar angrenzende Gewebe sowie dem sich anschliessenden Widerstand R_G der Strombahn bis zur Gegenelektrode auf der Rückseite des Chips zusammensetzt. Der Übergangs-

widerstand R_I nimmt mit kleiner werdenden Elektroden zu und hängt wie der Gewebewiderstand R_G von der Geometrie und vom spezifischen Gewebewiderstand ab. Das Ersatzschaltbild enthält ferner die Kapazität C_{RS} der Rückseitenelektrode. Vernachlässigt wurden prinzipiell zur Diode parallel liegende Widerstände sowie die Widerstände der Bahngebiete des Photoelementes. Nicht berücksichtigt wurde ferner ein sich erst bei grösseren als den hier auftretenden Spannungen bemerkbar machender nichtkapazitiver Ladungstransfer durch die elektrische Doppelschicht.

Für die Effektivität der Elektrostimulation ist einzig und allein von Bedeutung, wie stark einzelne Membranbereiche der Netzhautzellen aufgrund des Stromflusses durch den Extrazellulärraum polarisiert werden. Im Ersatzschaltbild wird dies durch den Zeitverlauf des dadurch hervorgerufenen Spannungsabfalls $U_G(t)$ am Gewebewiderstand R_G berücksichtigt. Der Zeitverlauf des Stromes (Bild 5c) lässt sich anhand des Ersatzschaltbildes und der statischen Kennlinien eines pn-Überganges unter Einwirkung von Strahlungsleistung beschreiben:

Ein Lichteinfall mit raschem Intensitätsanstieg bewirkt, dass der Photostrom die Grenzflächenkapazität C_{HH} auflädt. Dies hat einen kapazitiven Gewebestrom zur Folge, dessen anfängliche Maximalamplitude (Punkt a in Bild 5c) von den Lastwiderständen R_I und R_G sowie dem intensitätsabhängigen Kennlinienverlauf abhängt. Die maximale Ladung des Kondensators ist erreicht, wenn die über die Diode abfallende Spannung die intensitätsabhängige Leerlaufspannung erreicht. Bei sich nicht ändernder Lichtintensität fliesst dann kein Strom mehr durch das Gewebe (Punkt b in Bild 5c). In diesem reizunwirksamen Zustand fällt die gesamte Spannung an den Helmholtzkapazitäten C_{HH} und C_{RS} ab. Die Zeitkonstante des exponentiellen Stromabfalls hängt von den Lastwiderständen und der Kapazität C_{HH} ab.

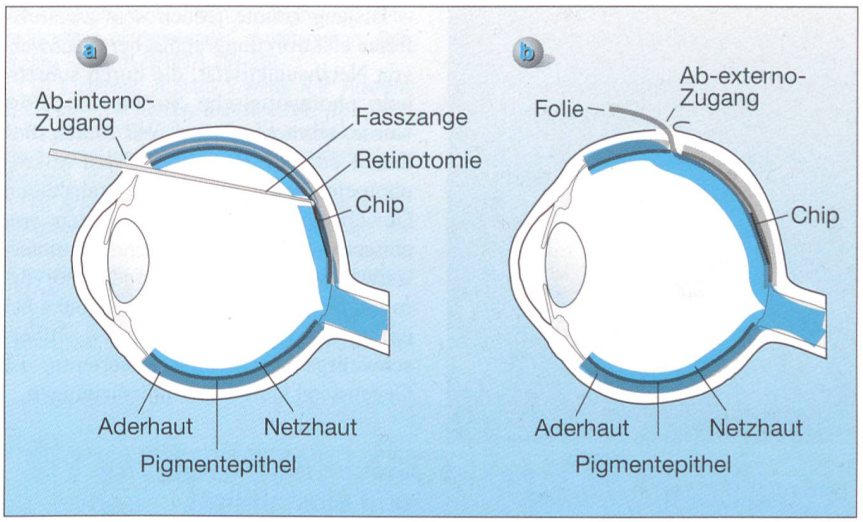

Bild 7 Operationstechniken für die subretinale Chipimplantation
Bei der Ab-interno-Technik wird der Chip mit einer Fasszange durch einen Schnitt in der Netzhaut subretinal plaziert. Die Retinotomie ist beim Ab-externo-Zugang nicht erforderlich. Hier wird der Chip auf einer zwischen Pigmentepithel und Netzhaut eingeführten Folie in seine endgültige Position geschoben.

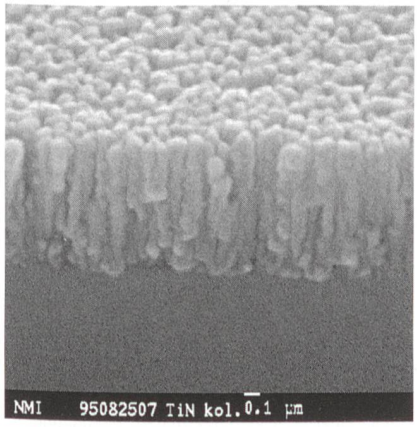

Bild 6 Querschnitt durch eine TiN-Elektrode
Die kolumnare Oberflächenmorphologie führt zu grossen Grenzflächenkapazitäten.

Aus diesen vereinfachten Betrachtungen ergibt sich unter der Forderung nach maximalem Ladungsübertrag ins Gewebe mit pulsartigem Zeitverlauf, dass 1. der Widerstand R_I zur Erzielung grosser Maximalströme klein gehalten werden muss und dass 2. die Elektrodenkapazität C_{HH} zur Vergrösserung der Zeitkonstanten möglichst gross sein muss. Beides erreicht man durch Vergrösserung der Elektrodenfläche und geeignete Profilierung des Elektrodenquerschnitts. Da der Vergrösserung der geometrischen Elektrodenfläche aufgrund der erwünschten Ortsauflösung Grenzen gesetzt sind, muss durch entsprechende Materialauswahl und geeignete Prozesstechniken die Oberfläche dreidimensional gestaltet werden. Dies wird z.B. erreicht durch speziell gesputtertes* Titannitrid, welches eine kolumnare (säulenartige) Struktur aufweist (Bild 6). Durch die damit verbundene enorme Vergrösserung der realen Oberfläche werden spezifische Kapazitäten bis zu 2 mF/cm² erreicht, im Vergleich zu 20 µF/cm² einer glatten Platinoberfläche.

Implantationstechniken

Seit Sommer 1996 werden an der Universitätsaugenklinik Regensburg MPDAs in Augen von Kaninchen implantiert. Ähnlich wie bei herkömmlichen Netzhautoperationen wird der Glaskörper mit einem Vitrektomie-Gerät entfernt. Danach wird mit einer scharfen Kanüle ein kleiner Schlitz in die Netzhaut eingeritzt (Retinotomie), durch den die Implantate von vorne in den Zwischenraum zwischen Pigmentepithel und Netzhaut eingeschoben werden (*ab-interno*-Implantation, Bild 7a). Um den Chip von aussen durch die Aderhaut zu implantieren, wurde die sogenannte *ab-externo*-Methode (Bild 7b) entwickelt. Der Vorteil dieses weniger invasiven Verfahrens ist, dass der Glaskörper bei der Implantation nicht entfernt und keine Retinotomie durchgeführt werden muss. Mit dieser Methode ist die Chipimplantation auch in Rattenaugen möglich (Bild 8). Um mit Tiermodellen arbeiten zu können, deren Augenanatomie und Netzhautphysiologie vergleichbar mit der von Menschen sind, werden Retinachips nunmehr auch in Schweine (*Yukatan micropigs*) implantiert. Aufgrund der günstigeren anatomischen Verhältnisse ist hier die Implantation *ab interno* einfacher durchführbar als bei Kaninchen.

In-vivo-Diagnostik

Nach der Implantation werden die Tiere an den Augenkliniken in Regensburg (Schwein) und in Tübingen (Kaninchen, Ratte) einer eingehenden elektrophysiologischen Funktionsprüfung unterzogen. Hierfür mussten augenärztliche Routinemethoden der elektrophysiologischen Netzhautdiagnostik an die verschiedenen Tierspezies angepasst wer-

* «Sputtern» ist ein Oberflächenbeschichtungsverfahren. Es arbeitet nach dem Prinzip der Kathodenzerstäubung.

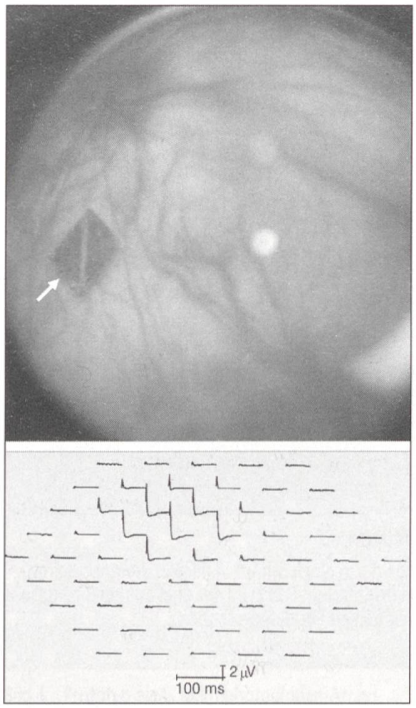

Bild 8 Multifokales Elektroretinogramm von einem implantierten Rattenauge

In der Fundusaufnahme (oben) ist ein rechteckiges MPDA (Pfeil) sichtbar, über dessen Vorderseite ein Blutgefäss verläuft. Im multifokalen Elektroretinogramm (unten) sind die durch Beleuchtung ausgelösten Stimulationsströme als Potentialspitzen erkennbar, die jedoch keine neuronale Netzhautaktivität auslösen.

den. Mit unterschiedlichen Methoden der Elektroretinographie (ERG) (siehe Artikel von Günter Niemeyer ab Seite 34) und der Ableitung visuell evozierter kortikaler Potentiale (VEP) kann nun untersucht werden, ob die Funktion gesunder Netzhäute von Versuchstieren durch die Implantation und den längeren subretinalen Verbleib des Implantates beeinträchtigt wird. Bei Kaninchen, Ratten und Schweinen waren damit auch nach mehr als einem Jahr nach Implantation keine schwerwiegenden Beeinträchtigungen messbar.

Das Hauptziel der aufwendigen elektrophysiologischen Funktionsdiagnostik ist jedoch der Nachweis retinaler Aktivität, welche durch das Implantat ausgelöst wurde. In Bild 8 ist ein sogenanntes multifokales Elektroretinogramm zu sehen, welches am implantierten Auge einer Ratte abgeleitet wurde. Durch ortsaufgelöste Lichtstimulation mit Lichtwellenlängen, die zwar für die Photorezeptoren der Ratte, nicht jedoch für die Photoelemente unsichtbar sind, lässt sich das Implantat aufgrund der bei Beleuchtung generierten und als transiente Spannungsänderungen messbaren Ströme lokalisieren (Bild 8, unten).

Bislang konnte jedoch kein zweifelsfreier elektroretinographischer Nachweis von Netzhautaktivität, die durch subretinale photovoltaische Ströme ausgelöst wurde, erbracht werden. Wir führen dies darauf zurück, dass die von den Mikrophotoelementen generierten transienten Gewebeströme mit Spitzenwerten von einigen hundert Nanoampere nur unterschwellige Zellpolarisationen hervorrufen. Die Frage, ob grössere Dioden bei erhöhten Beleuchtungsstärken überschwellige Reizströme generieren, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Bioverträglichkeit und Biostabilität

Ein zentrales Ziel unseres Konsortiums war nach der Etablierung der Implantationstechniken die Untersuchung der Bioverträglichkeit und der Biostabilität. Hierzu werden die implantierten Tiere elektrophysiologisch untersucht und die Augen nach einer entsprechenden Verweildauer histologisch aufgearbeitet. Zurzeit liegen histologische Daten von Kaninchen mit Verweildauern bis zu acht Monaten, von Schweinen bis zu 14 Monaten und von Ratten bis zu 20 Monaten vor.

Die Implantate zeigten durchweg eine gute Ortsstabilität. Bei Ratten und Schweinen, deren Netzhaut wie beim Menschen von Blutgefässen durchzogen ist (vaskularisierte Netzhaut), bleibt das neuronale Gewebe der inneren Netzhaut im vom Implantat abgedeckten Bereich weitgehend intakt. Hingegen fanden wir bei Kaninchen, die eine avaskuläre Netzhaut haben, in den Retinaabschnitten, die unterhalb des Implantates lagen, starke atrophe Prozesse. Wir führen dies auf eine Unterbrechung der Gewebeversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen durch die als Diffusionsbarriere zwischen Choroid und Netzhaut wirkenden implantierten MPDAs zurück. Von den oben erwähnten perforierten Chips erhoffen wir uns eine Verbesserung dieser Situation beim Kaninchen.

Während das Gewebe die Chips anscheinend gut toleriert, scheint dies umgekehrt nicht der Fall zu sein. Überraschenderweise stellten wir bei MPDAs, die über 10 Monate hinweg implantiert waren, eine ausgeprägte Schädigung der passivierenden Schutzschicht aus Siliziumdioxid und darunterliegender Siliziumschichten fest (Bild 9). Die Stimulationselektroden und die Chipfunktion waren nicht bzw. nur schwach beeinträchtigt. Chips, die in Salzlösung unter dauernder gepulster Beleuchtung über 21 Monate hinweg getestet wurden, zeigten eine signifikant kleinere Schädigung. Dies deutet darauf hin, dass die Umgebung im Auge chemisch weitaus aggressiver ist als der für die *in-vitro*-Tests gewählte Elektrolyt und somit deutlich höhere Anforderungen an die Langzeit-Biostabilität der Implantatmaterialien stellt.

Ausblick

In den zurückliegenden drei Jahren bearbeiteten wir zentrale Fragestellungen der Entwicklung einer subretinal implantierbaren, funktionsfähigen und langzeitstabilen Netzhautprothese. Wir konnten Teilaspekte wie die Bioverträglichkeit von Implantatmaterialien und die Entwicklung schonender Implantationstechniken erfolgreich bearbeiten. Auf der Suche nach adäquaten biophysikalischen Parametern für die funktionelle elektrische Stimulation degenerierter Netzhäute sind wir ein grosses Stück vorangekommen.

Trotz der ungelösten Probleme von im Bereich der Biostabilität verwendeten Materialien, welche die gesamte Neurotechnologie betreffen, sind wir mehr denn je davon überzeugt, dass das subretinale Konzept einer Sehprothese prinzipiell realisierbar ist. Den Ansatz, die Netzhaut subretinal mit kleinen, von passiven MPDAs generierten Strömen zu stimulieren, müssen wir jedoch in Frage stellen. Zu gross ist die Lücke zwischen den *in vitro* und vor kurzem auch *in vivo* gefundenen Schwellwerten und Arbeitsbereichen auf der einen und den mit den Mikrosolarzellen maximal generierbaren Stimulationsströmen auf der anderen Seite.

Die nächste Generation von Implantaten, an deren Konzeption wir gegenwär-

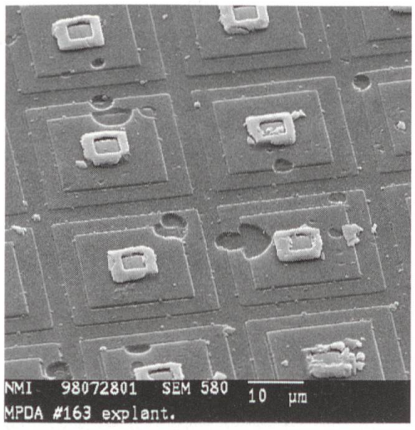

Bild 9 Oberfläche eines MPDA nach 10monatiger Implantation im Kaninchenauge

Deutlich sind Löcher in der Schutzschicht aus SiO_2 und im darunterliegenden Si sichtbar.

tig arbeiten, wird mit zusätzlich eingekoppelter Stimulationsenergie arbeiten. An dem eingangs geschilderten Prinzip, das Abbildungsvermögen des optischen Apparates des Auges und die nach Degeneration verbleibenden neuronalen Verschaltungen für die Abbildung visueller Szenen und Verarbeitung elektrischer Reize zu nutzen, wird sich dadurch jedoch nichts ändern. Bis ein funktionsfähiges Implantat für Patienten zur Verfügung steht, werden jedoch noch einige Jahre vergehen. Ein aktuelles Szenario mit optimierten Bedingungen geht von einem Forschungs- und Entwicklungsbedarf von noch mindestens vier Jahren aus, bis an erste ethisch vertretbare subretinale Implantationen bei sich freiwillig zur Verfügung stellenden Blinden zu denken ist. Eine hoffnungsvolle Vision an der Schwelle zum 21. Jahrhundert.

Literatur

[1] *A. Y. Chow, V. Y. Chow:* Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina. Neuroscience Letters 225(1997), 13–16.

[2] *G. Peyman, A. Y. Chow, C Liang, V. Y. Chow, J. I. Perlman, N. S. Peachey:* Subretinal semiconductor microphotodiode array. Ophthalmic Surgery and Lasers 29(1998)3, 234–241.

[3] *M. S. Humayun, E. de Juan Jr., G. Dagnelie, R. J. Greenberg, R. H. Propst, D. H. Phillips:* Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. Archives of Ophthalmology 114(1996), 40–46.

[4] *J. F. Rizzo, J. Wyatt:* Prospects for a visual prothesis. The Neuroscientist 3(1997)4, 251–262.

[5] *R. Eckmiller:* Learning retina implants with epiretinal contacts. Ophthalmic Research 29(1997), 281–289.

[6] *E. Zrenner, K. D. Miliczek, V. P. Gabel, H. G. Graf, E. Guenther, H. Haemmerle, B. Hoefflinger, K. Kohler, W. Nisch, M. Schubert, A. Stett, S. Weiss:* The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors. Ophthalmic Research 29(1997), 269–280.

[7] *E. Zrenner, A. Stett, S. Weiss, R. B. Aramant, E. Guenther, K. Kohler, K. D. Miliczek, M. J. Seiler, H. Haemmerle:* Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? Vision Research, accepted (1999).

[8] *A. Santos, M. S. Humayun, E. de Juan Jr., R. J. Greenberg, M. J. Marsh, I. B. Klock, A. H. Milam:* Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. Archives of Ophthalmology 115(1997), 511–515.

[9] *H. Haemmerle, U. Egert, A. Mohr, W. Nisch:* Extracellular recording in neuronal networks with substrate integrated microelectrode arrays. Biosensors & Bioelectronics 9(1994), 691–696.

[10] *W. Nisch, J. Böck, H. Haemmerle, A. Mohr:* A thin film microelectrode array for monitoring extracellular neuronal activity in vitro. Biosensors & Bioelectronics 9(1994), 737–741.

[11] *G. E. Tassicker:* Retinal stimulator. US Patent Nr. 2,760,483 (1956).

[12] *A. Y. Chow:* Artificial retina device. US Patent Nr. 5,016,633 (1991).

[13] *A. Y. Chow:* Electrical stimulation of the rabbit retina with subretinal electrodes and high density microphotodiode array implants. Investigative Ophthalmology & Visual Science 34(1993)4, S835 (Abstract).

Prothèses oculaires subrétiniennes

Rétablissement de l'aptitude visuelle par stimulation électrique de la rétine

Les rétinopathies engendrant la perte des récepteurs sensoriels de la lumière comptent parmi les principales causes de la cécité. A l'heure actuelle, aucune thérapie causale ne permet d'empêcher la dégradation des cellules rétiniennes. Afin de recouvrer une aptitude visuelle partielle, on développe des micro-prothèses électroniques destinées à être implantées dans l'œil. Les implants doivent substituer l'absorption lumineuse par les photorécepteurs à l'aide d'une stimulation électrique à résolution locale de groupes de cellules nerveuses dans la rétine. A côté de plusieurs groupes de travail américains, deux groupes de projet allemands œuvrent depuis environ quatre ans à la réalisation de deux solutions différentes. La solution épirétinienne vise à stimuler les neurones de sortie de la rétine – les gangliocytes – au moyen de stimuli types calculés sur la base d'une prise de vue externe. Les implants subrétiniens, en revanche, doivent assumer la tâche des photorécepteurs et, par impulsions électriques, stimuler le réseau restant de cellules nerveuses rétiniennes à la suite d'une dégénérescence pathologique. En résumant ces deux voies, cet article met la lumière sur les problèmes d'ordre général de la prothétique rétinienne. Il entre plus spécialement en matière sur l'état actuel des travaux du consortium en Allemagne du Sud qui se consacre au développement d'un implant subrétinien.