
Reinhard Eckhorn

Retina Implantate für Blinde

In Deutschland erblinden jährlich 17 000 Menschen. Diesen Blinden kann die Medizin bisher nicht befriedigend helfen. Die Frage ist nun: Kann hier vielleicht moderne multidisziplinäre Forschung eingreifen? Die Arbeitsgruppe für Neurophysik unter Reinhard Eckhorn (in Zusammenarbeit mit M. Eger, M. Wilms und T. Schanze) arbeitet seit vierzehn Jahren an der Entwicklung eines Retina-Implantates, zusammen mit Spezialisten für Microchips, Augenklinikern, Ingenieuren und Neurophysiologen aus anderen Universitäten und Forschungsinstituten. Das Projekt wurde hauptsächlich vom Bundesministerium für Forschung und Technologie gefördert. Inzwischen sind aber auch Firmen in die Weiterentwicklung von Retina-Implantaten eingestiegen. Mit diesen Retinaimplantaten sollen grundlegende, einfache Seherfahrungen ermöglicht werden.

Ein vermindertes Sehvermögen wird meist durch die Sehschärfe, durch die Ortsauflösung, definiert. Die europäischen Versicherungen haben sich auf Definitionen geeinigt, was bei welcher Sehschärfe noch zu leisten ist. Demnach gilt: ungefähr 10° Ortsauflösung – das ist ein ziemlich großer Winkel – in dem eine grobe Mobilität und Orientierung im Sehraum möglich ist, und wobei große, ruhende, bewegte Objekte wahrgenommen werden können. Große Objekte sind in diesem Fall Objekte, die im Auge groß abgebildet werden. Das heißt, auch ein kleines Objekt, das sich nahe vor dem Auge befindet, erscheint im Auge groß. Bei 2° Winkelauflösung können schon mittelgroße Objekte erkannt werden, was für lebenspraktische Aufgaben wie Essen, Waschen, Anziehen wichtig ist. 0.5° Auflösung wird offiziell als *Sehen* bezeichnet. Das ist zwar nicht besonders gut, ist aber als Grenze für *Sehen* definiert, im Unterschied zu legaler *Blindheit*. Ein Daumennagel am ausgestreckten Arm entspricht ungefähr 1° Sehwinkel; die Hälfte davon aufgelöst wird also schon als *Sehen* bezeichnet. Mit Retinaimplantaten strebt unser Konsortium zur Entwicklung eines Retinaimplantats mindestens diesen Wert an. Dies erweist sich jedoch als schwierig.

Aufgrund der Komplexität des Themas können die Grundmechanismen des Sehens hier nur grob und kurz dargelegt werden.

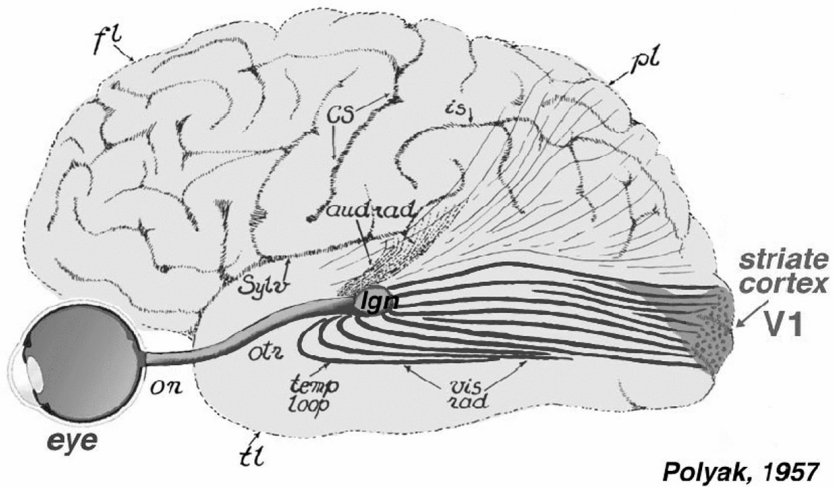


Abbildung 1

Abbildung 1 zeigt einen linksseitigen Querschnitt des Auges und der neuronalen Verschaltung zum zentralen Sehsystem. Am Auge ist der Sehnerv angeschlossen. Im Sehnerv laufen 1,2 Mio. Sehfasern (Axone von Neuronen), welche die Sehinformationen an das Corpus Geniculatum laterale, den Sehtalamus (Mittelhirn), übertragen. Von dort wird die Sehinformation über die Sehstrahlung zum primären Sehkortex (V1 oder visual or striate cortex) weitergeleitet. Dieses Areal des visuellen Kortex ist bezüglich der Sehung topographisch organisiert; das heißt, zwei nebeneinander liegende Orte im Sehraum sind auch hier durch die Aktivierung der zugehörigen Neurone, nebeneinander repräsentiert. Allerdings nicht wie bei einem Foto 1:1, sondern stark verzerrt. Der zentrale Bereich unseres Sehens ist viel größer und detaillierter repräsentiert als die Seh-Peripherie.

Im Folgenden sollen die Funktionsweisen von Neuron, Sehfeld und dem so genannten rezeptiven Feld von visuellen Neuronen erklärt werden. Ein einfaches Beispiel erläutert diese Begriffe: Ein Lichtpunkt läuft über ein Sehfeld und das rezeptive Feld eines Neurons wird stimuliert, wenn der Lichtreiz im Bereich des rezeptiven Feldes dieses Neurons eintritt. Die Beleuchtung des rezeptiven Feldes erhöht oder erniedrigt dann die Aktivierung des Neurons. Ein Sehreiz ist also ein Lichtreiz, der eine Aktivierungsänderung von Neuronen in ihrem rezeptiven Feld erzeugt. Es gibt allerdings nicht nur ein Neuron im Auge; am Ausgang hat das menschliche Auge 1,2 Mio. solcher Neurone, die ihre Infor-

mation über den Sehnerv ins zentrale Sehsystem senden.

Führe man mit einem kleinen Lichtpunkt horizontal bzw. vertikal nacheinander durch den Sehraum und messe dann die Aktivierung an dem einzelnen Sehrezeptor, wäre das technisch oder in der Computersprache gesprochen ein Pixel der Retina. Aber die Pixel sind eben keine viereckigen Punkte, sondern kontinuierliche Verteilungen für die Sensitivität. Was passiert, wenn die Intensität eines solchen Lichtreizes erhöht wird, der senkrecht auf das rezeptive Feld auftrifft und sich damit die Impulsrate erhöht? Wird die Intensität des Lichtreizes größer, d.h., wird er heller, so nimmt auch der lokale Lichtkontrast zu. Als Folge davon geht das Neuron von einer niedrigen Impulsrate auf eine höhere Impulsrate über. Das heißt, die Intensität und die Lokalisation werden durch Impulsmuster eines Neurons und in erster Näherung durch seine Impulsrate kodiert. In der zweiten Abbildung wird dies deutlich gemacht: Der hintere Teil der Retina ist vergrößert gezeichnet. Es ist sicherlich unerwartet für viele, daß die Rezeptoren an der Rückseite der Retina liegen. Das Licht muß also erst durch die ganze Retina hindurch, bevor es auf die lichtempfindlichen Zellen trifft. Am Lichteintrittsstelle in die Retina sind in Abb.2 die Zellkörper der retinalen Ganglienzellen gezeigt. Deren Verbindungen (Axone) werden durch den Sehnerv zum zentralen Sehsystem geführt: Beim menschlichen Auge sind dies wie schon erwähnt 1.2 Mio.

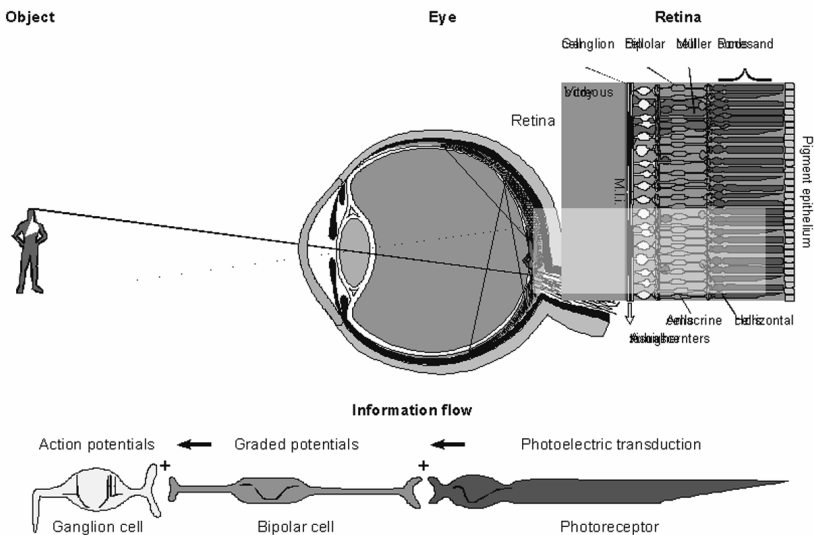


Abbildung 2

Diese Rezeptoren degenerieren zum Beispiel bei erblichen Krankheiten wie Retinitis Pigmentosa, welche solche Patienten im Verlauf ihres 20. bis 40. Lebensjahres vollständig erblinden läßt. Ähnliches gilt für ältere Menschen mit Macula-Degeneration. Die Macula ist der Augen-Hintergrund. Bei Macula-Degeneration degenerieren ebenfalls die Photorezeptoren. Wenn die Photorezeptoren degeneriert sind, kann man also nichts mehr sehen. Zwischen den Rezeptoren und den Ganglienzellen der Retina befindet sich ein sehr kompliziertes Netzwerk von Neuronen, die komplexe Filteroperationen für unseren Sehvorgang durchführen. Zum Beispiel werden von diesem Netzwerk nur die lokalen Kontraste übertragen, nicht aber die absoluten Intensitätswerte des Lichts. Dadurch wird eine hohe Informationsreduktion durchgeführt und für das Sehen irrelevante Information gar nicht erst zum zentralen Sehsystem übertragen. Von den 100 Mio. Photorezeptoren eines Auges wird nur die Information über 1 Mio. retinale Ganglienzellen zum zentralen Sehsystem übertragen. Wenn nun aber die Photorezeptoren den retinalen Ganglienzellen keine Lichtinformation mehr liefern weil sie degeneriert sind, dann gibt es keine Signalübertragung mehr über die Bipolarzellen zu den retinalen Ganglienzellen. Diese können dann keine Nervenimpulse zum zentralen Sehsystem schicken.

Es gibt zwei Ansätze für Retina-Implantate. Erstens kann die Retina von der Innenseite stimuliert werden, also dort, wo die Zellkörper der retinalen Ganglienzellen sitzen. Hier kann man— mit Mikro-Elektroden-Arrays, die auf der Oberfläche der Retina liegen,— mit kleinen, sehr kurzen elektrischen Impulsen von ungefähr 100-200 Mikrosekunden Dauer diese Ganglienzellen aktivieren. Dabei hat man Folgendes festgestellt:— Mit so einem kleinen lokalisierten Impuls kann man auch bei einem schon vor langer Zeit erblindeten Patienten mit Retinitis Pigmentose oder Macula-Degeneration— eine Lichtwahrnehmung auslösen. Mit einer kleinen lokalen Stimulation hier läßt sich also ein kleiner Lichtfleck, also eine Seh wahrnehmung, ein sogenanntes Phosphen erzeugen: Das ist der Ansatz der Retinaimplantate. Es wurde weiter oben beschrieben, daß man von der Innenseite der Retina stimulieren kann; das ist der epi-retinalen Stimulationsansatz.

Zweitens kann man auch einen Chip unter die Retina, also dort, wo die Rezeptoren im gesunden Auge liegen, einen Stimulationsarray einfügen und von dort aus die retinalen Neurone aktivieren: Das ist der sub-retinale Stimulationsansatz.

Abbildung 3 zeigt ein Beispiel für den epi-retinalen Stimulationsansatz. Dort gibt es auf einem Brillengestell eine Mikrokamera, also einen technischen Photosensor. Des Weiteren gibt es einen Mikrocomputer, der die echte Retina

simuliert, also aus einer Bildinformation Impulsfolgen macht, mit denen man die retinalen Ganglienzellen stimulieren kann, so daß geordnete Phosphene auftreten, die Bildinformationen darstellen. Daraufhin wird über eine induktive Ankopplung und Hochfrequenzstrecke einerseits elektromagnetische Energie, aber auch die Seh-Information zum Empfängerchip im Augenninneren übertragen. Dort wird decodiert, wann welche Elektrode wie stark mit welchem Zeitverlauf aktiviert werden soll. Im Linsensack sitzt z.B. so ein Empfänger, der die Information dekodiert. Von dort wird sie über ein Mikro-Flachbandkabel zum Reizort geleitet. Dort sitzt der Mikroelektrodenarray, der die elektrischen Impulse dann an die retinalen Ganglienzellen übertragen soll.

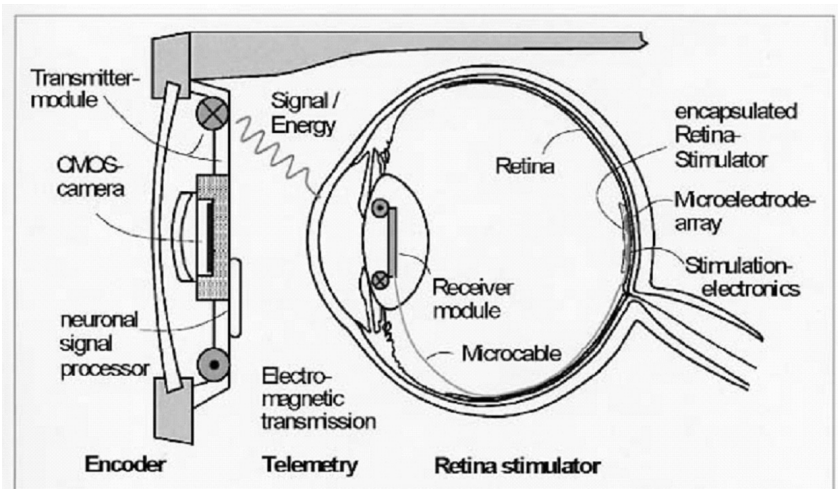


Fig. 1: Scheme of the retina-implant system consisting of the encoder with camera within the glasses and the retina stimulator

Abbildung 3

Einerseits gibt einen Sensorenarray, einen Kamerachip, der durch seine spezielle Konstruktion parallel, nicht zeilenweise wie eine übliche Fernsehkamera arbeitet. Andererseits gibt es ein Interface, welches die Retina simuliert, und einen Hochfrequenzsender mit einem vorgeschalteten Kodierer, der die Information nach innen überträgt: eine transformatorische Hochfrequenztechnik, die im Kurzwellenbereich bei ungefähr 40 Megahertz arbeitet

Chips für den Empfänger und die Stimulationseinheit messen 4 x 4 mm oder noch kleiner. Die Operateure in Augenkliniken implantieren schon seit 15 Jahren sehr erfolgreich bei Katarakten (beim Trübwerden der Linse) neue Lin-

sen über ein dünnes Loch an der Seite durch einen 0,8 mm dünnen Zugang im Auge. Dabei wird der Linsensack aufgeschnitten, die neue Linse hereingesteckt, und dann der Linsensack wieder zugenäht. Entsprechend machbar erscheint deshalb auch die Implantation des Empfängers im Linsensack des blinden Auges. In unserer Arbeitsgruppe Retina-Implant arbeiten wir mit der Universitäts-Augenklinik der Philipps-Universität zusammen (PD Dr. L. Hesse und Prof. Dr. P. Kroll) zusammen. Abbildung 4 zeigt ein komplettes Implantat. Links im Bild ist der Empfängerteil, anschließend die Verbindung, die zum Augenhintergrund geht. Rechts befindet sich der Decodierer, der über vier Leitungen dann 19 oder 24 Stimulationssignale und die entsprechenden Zeitverläufe in diesem Prototypen codieren kann. Dieses Implantat ist in Aachen in einem Institut der RWTH sowie einem Fraunhoferinstitut in Duisburg, das Konzept mit der Kodierung und der Hochfrequenzübertragung ist in der Neuroinformatik in Bonn entwickelt worden.

Das Retina-Implantat-Projekt alleine in Marburg durchzuführen wäre unmöglich. Wir arbeiten daher multidisziplinär zusammen, und auch in unserer Arbeitsgruppe für Neurophysik gibt es Biologen, Physiker Ingenieure und Psychologen.

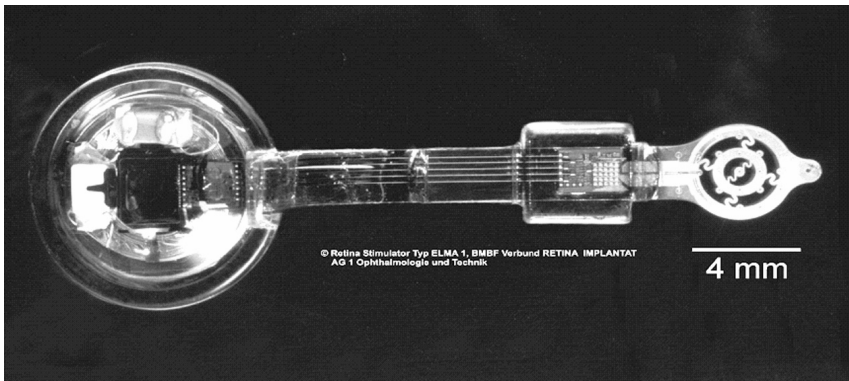


Abbildung 4

In unserer Eigenschaft als Physiker wurden von uns auch aufwendigere theoretische Untersuchungen gemacht. Es wurden Modelle und Computersimulationen von solchen Experimenten entwickelt, so daß nicht alles im Tiermodell untersucht werden mußte. Wir haben auch zum Beispiel die Informationsübertragung von einem Stimulationsort oder von mehreren Stimulationsorten in der Retina bis zum primären Sehkortex berechnet. Dazu haben wir die Shannon-Informationstheorie abgewandelt und erweitert, wodurch wir ein Maß in

Bit pro Sekunde und Reiz erhalten können. Wie viel Information so ein Retinaimplantat für den Sehvorgang im Sehkortex liefern kann, hängt auch davon ab, ob der Sehkortex die übertragene Information auch voll lesen kann. Dies erscheint uns aber sehr wahrscheinlich nach anderen Experimenten und den Erfahrungen mit Hörprothesen, wenn nur genügend Zeit zum Lernen der neuen Informationen gegeben wird. Beim Reizen mit Licht werden ungefähr 20 bis 30 Bit pro Sekunde und pro Elektrode zum Seh-Kortex gesendet. Mit elektrischer Reizung kann fast dieselbe Informationsmenge übertragen werden, also fast ein genauso großer Informationsfluß im Kortex wie beim Reizen mit Licht. Erheblich schlechter ist bei der elektrischen Reizung mit Retina-Implantaten allerdings die Ortsauflösung. Dagegen ist die zeitliche Auflösung und das, was man in der Zeit an Informationen übertragen kann, praktisch genauso groß wie beim gesunden Sehsystem.

Der Ansatzpunkt der Retinaimplantat-Technologie läßt sich wie folgt zusammenfassen: Blinde mit degenerierten Rezeptoren können Punkt-Phosphene bei elektrischer Retinareizung sehen. Wir können mit der jetzigen Technik Informationen von der Retina zum Sehkortex zwischen 20 und 160 Bit pro Sekunde übertragen. Ist das relevant für Retinaimplantate? Wir sind der Meinung, ja: 20 Bit pro Sekunde ist der unterste Wert, den wir pro Sekunde und pro Elektrode gemessen haben. Das ermöglicht die Übertragung von 20 Bildern pro Sekunde bei schnell veränderlichen Sehszenen, wenn im Kodierer des Retina-Implantats nur zwei Graustufen verwendet werden (entspricht 1 Bit). Dies ist ausreichend, wie wir und andere Forscher festgestellt haben. Wenn Bilder sich sehr schnell bewegen, können keine großen Kontrastunterschiede festgestellt werden. Nicht einmal Farben können richtig wahrgenommen werden, hauptsächlich die Bewegungen der Sehobjekte können vom Auge übertragen werden. Bei schnellen Bildbewegungen sind also große Intensitäts- oder Kontrastauflösung unnötig. Wenn wir dagegen Sehobjekte erkennen wollen und diese mit den Augen fixieren, dann tun wir das etwa drei bis fünfmal pro Sekunde. Bei fünf Fixationen pro Sekunde wären dann bei 20 Bit pro Sekunde Sehinformation schon 16 Kontraststufen unterscheidbar – das sind 4 Bit mal fünf Fixationen – macht wiederum 20 Bit pro Sekunde. Wir haben gezeigt, daß meistens viel mehr Information pro Sekunde durch elektrische Reizung verfügbar ist: das heißt, eine noch viel bessere Zeit- und Kontrast-Auflösung sollte möglich sein. Abschließend läßt sich berichten, daß jetzt in mehreren Kliniken mit Erfolg versprechenden Untersuchungen bei Patienten begonnen wurden.