

Kapitel 6

Einsatz der Stimulationselektroden für ein Retina-Implantat

6.1 Zur epiretinalen Stimulation retinaler Ganglienzellen

Die Ursachen, die eine Blindheit bedingen, oder eine Erblindung zur Folge haben sind vielfältig. Einigen Ursachen kann medikamentös oder operativ begegnet werden. Für sehr viele Ursachen existieren allerdings keine prophylaktischen oder akuten Behandlungsmöglichkeiten.

Im Falle einer Blindheit, die durch die unterbrochene Reizfortleitung zum Gehirn verursacht wird, existieren Ansätze, den visuellen Cortex, in dem die optischen Reize zu einem Sinneseindruck umgesetzt und das Erkennen stattfindet, direkt zu stimulieren. Um einen sinnvollen visuellen Sinneseindruck hervorzurufen ist es notwendig, die Verarbeitung eines auf die Netzhaut fallenden Bildes und die Weiterleitung der darin liegenden Information durch die Nervenzellen bis in den visuellen Cortex zu verstehen. Dann kann über eine Nachahmung dieser Verarbeitung ein durch eine Kamera aufgenommenes Bild in adäquate Stimulationssignale für die Elektroden eines kortikalen Implantats umgesetzt werden. In einer Gruppe um R. Normann an der Universität von Salt Lake City (Utah, USA) wird dieser ambitionierte Ansatz einer Sehprothese erforscht.

Häufig ist jedoch die Reizfortleitung vom Auge in das Gehirn intakt und die Blindheit durch einen funktionalen Defekt der Retina bedingt. Ursachen dafür können krankheits- oder genetisch bedingte Degenerationserscheinungen sein. Dann vereinfacht sich die Aufgabe einer Sehprothese in der Weise, daß sie nur die ausgefallenen Funktionen in der Netzhaut nachahmt und der Blinde ebenfalls zu einer, wenn auch nur rudimentären, Wiedererlangung von optischen Eindrücken seiner Umwelt gelangt.

Abbildung 6.1 zeigt eine Mikroskopaufnahme eines histologischen Schnittes durch die menschliche Retina. Deutlich ist der schichtweise Aufbau zu erkennen. Die Zapfen und

Stäbchen (*rods* und *cones*) nehmen das Licht auf, das durch die Retina fällt (also von unten nach oben im Bild) und wandeln mittels chemischer Prozesse die Lichtintensität in ihrem Empfindlichkeitsbereich in einen entsprechenden elektrischen Strom. Sie sind über die äußere plexiforme Schicht (*outer plexiform layer*) an Horizontal- und Bipolarzellen in der inneren Körnerschicht (*INL*) angekoppelt, in denen eine erste Verarbeitung des Signals der Zapfen und Stäbchen stattfindet. Eine weitere Signalverarbeitung findet in der Ganglienzellschicht statt, über die die Horizontal- und Bipolarzellen mit der inneren plexiformen Schicht, teilweise über die amakrinen Zellen, verknüpft sind. Die Axone der Ganglienzellschicht schließlich streben zum blinden Fleck der Retina, wo sie den Sehnerv mit seinen mehreren Millionen einzelnen Nervenfasern bilden (Zur komplexen Funktionsweise der Zellen einzeln und untereinander sei z. B. auf Dowling [Dow87] verwiesen).

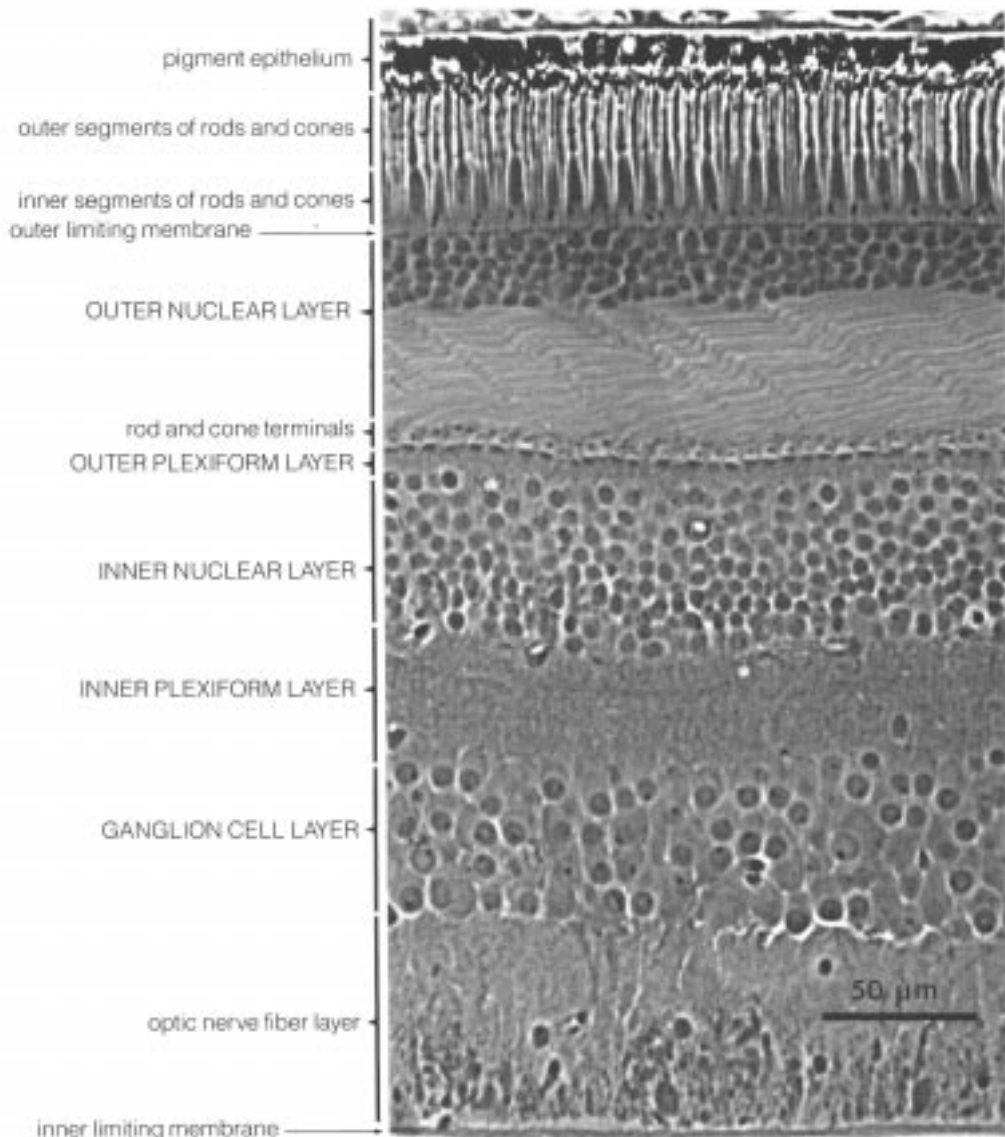


Abb. 6.1: Ein Schnitt durch die menschliche Retina (aus [Dow87])

In Untersuchungen der Forschungsgruppe an der Johns Hopkins University in Baltimore konnte in post-mortem Histologien festgestellt werden, daß bei Patienten mit Retinitis Pigmentosa (RP) etwa 4,9% der Photorezeptoren, 78,4% der Zellen der inneren Körnerschicht und 29,7% der Ganglienzellen noch intakt waren [Gre]. Bei akuten Stimulations-Experimenten mit freiwilligen RP-Patienten konnte auch in Bereichen der Netzhaut, in denen die Patienten teilweise jahrelang nichts mehr wahrnehmen konnten, eine Stimulation von Lichtpunkt Wahrnehmungen erzielt werden [Dag]. Daher erscheint es möglich, über eine geeignete elektrische Reizung der verbliebenen Nervenzellen bei dem Erblindeten einen sinnvollen visuellen Eindruck hervorzurufen.

In weltweit verteilten Gruppen an Universitäten und anderen Einrichtungen wird daher an verschiedenen technischen Ansätzen für eine derartige Sehprothese, einem *Retina Implantat* geforscht. Eine Anzahl von Retinitis Pigmentosa Betroffenen von ca. ein bis drei Millionen Menschen weltweit, davon ca. 30 bis 40 Tausend allein in der Bundesrepublik [DRP93], und das Fehlen von medizinischen Behandlungsmöglichkeiten macht die Entwicklung einer technischen Sehprothese notwendig.

6.2 Zur Entwicklung eines Retina-Implantats

In einem interdisziplinären Zusammenschluß verschiedener Fachrichtungen, wie der Neuroinformatik, der Ophthalmologie, der Neurophysiologie, der Mikrosystemtechnik und der Biomaterialforschung soll unter dem Stichwort Neurotechnologie in Deutschland unter Förderung des Bundesministerium für Bildung und Forschung die Entwicklung eines Retina-Implantats vorangetrieben werden. Es werden dazu zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt. Im ersten Ansatz soll über einen *subretinal* zu implantierenden Stimulator die Funktionen der ausgefallenen Zapfen und Stäbchen nachgebildet werden. Im zweiten Ansatz soll über ein auf die Netzhaut aufzubringendes, einem *epiretinalen* Implantat die oberen Ganglienzellen der Netzhaut stimuliert werden¹. In Abbildung 6.2 wird die prinzipielle Funktionsweise veranschaulicht.

Das Gesamtsystem besteht zuvorderst aus einer Kamera, welche sinnvoller Weise vor dem Auge positioniert ist und hierzu in einem Brillengestell einmontiert wird. Die Kamera nimmt Bilder aus der Umgebung des Implantatträgers auf. Diese Bilder werden mittels eines neuronalen Netzes verarbeitet, das die Funktionen der Retina zwischen den Zapfen und Stäbchen und den zu reizenden oberen Nervenzellen der Netzhaut nachbildet. Die Verarbeitung liefert Informationen, welche Stimulationselektroden auf der Netzhaut wann und wie Ein- und Auszuschalten sind, um dem Blinden einen visuellen Eindruck zu verschaffen, der dem aufgenommenen Kamerabild entspricht.

Dazu muß sich ein implantierbarer Stimulator innerhalb des Auges auf der Netzhaut befinden. Energie und Daten für das Implantat werden drahtlos auf optischem oder elektromagnetischem Weg von einem Sender außerhalb des Auges zu einem Empfänger übertragen,

¹Das BMBF-Projekt *EPI-RET*

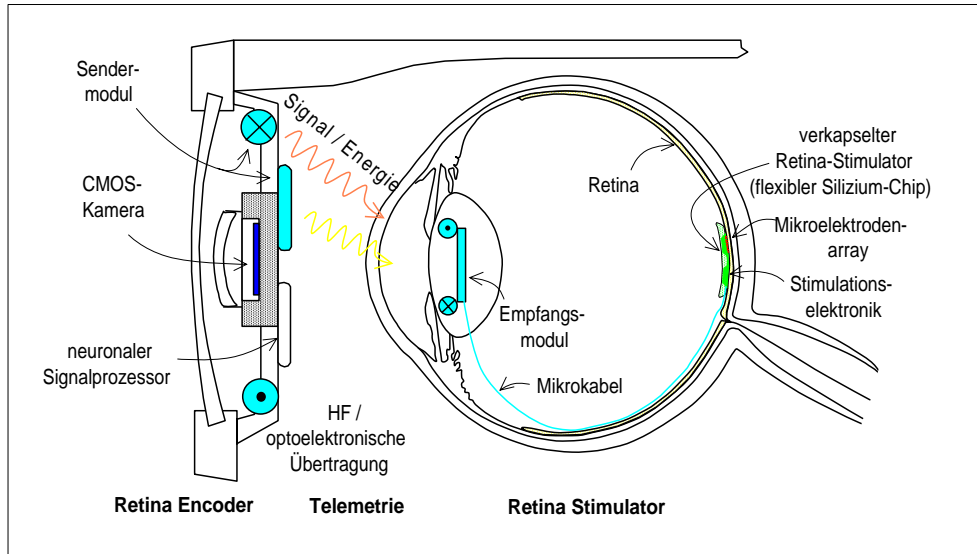


Abb. 6.2: Systementwurf eines epiretinalen Implantats

der sich beispielsweise in einer Kunstlinse im Auge befindet und von dort aus über eine Mikrokabelverbindung zum Stimulator weitergeleitet. Ein Blockdiagramm der funktionellen Bestandteile der Retina-Stimulator-Elektronik zeigt die Abbildung 6.3.

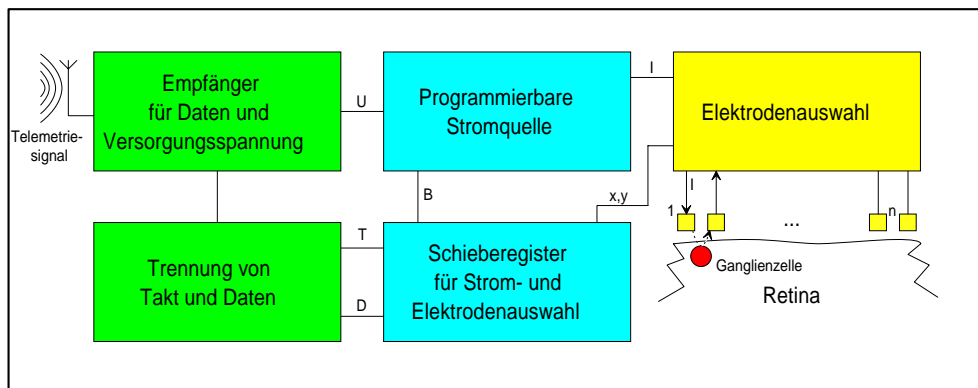


Abb. 6.3: Blockdiagramm der Retina-Stimulator-Elektronik

Aufgrund der Empfindlichkeit der Retina gegenüber mechanischen Belastungen muß der Stimulator möglichst klein und leicht, aber dennoch elektronisch leistungsfähig sein — eine Aufgabe, die nur mit den Mitteln der Mikrosystemtechnik bewältigt werden kann.

In ersten Versionen der Retina-Stimulator Elektronik wird ein empfangener bitserieller Datenstrom in wahlfreie Ein- und Ausschaltimpulse für ein 5×5 -Elektrodenkontakt-Array umgesetzt (Abb. 6.4). Eine integrierte, programmierbare Stromquelle liefert definierte Strompulse bis $100 \mu\text{A}$ an die Elektrodenkontakte aus Aluminium, an die über ein Bondverfahren die Zuleitungen zu den Elektroden angeschlossen werden (weitere Details der Elektronik finden sich bei [Lü99]).

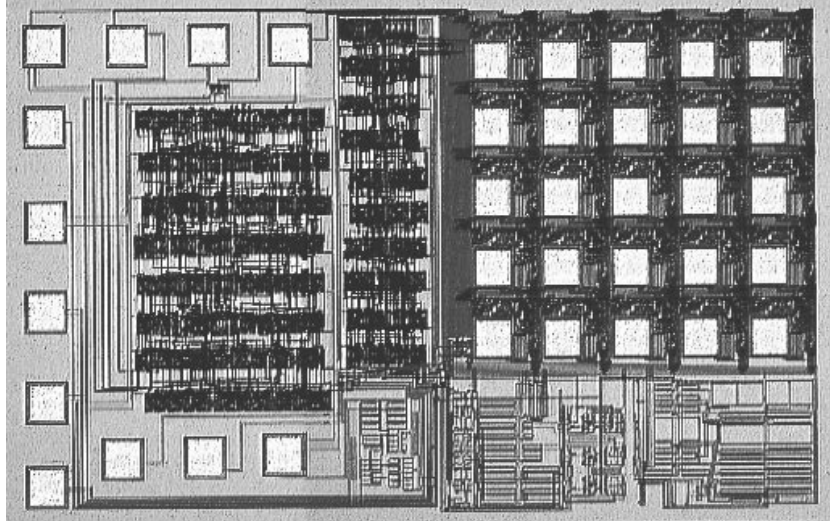


Abb. 6.4: Ein Chip-Foto der Retina-Stimulator Elektronik (von [Lü99])

An diesem Punkt setzt die Entwicklung der hier beschriebenen dreidimensionalen Stimulationselektroden an. In den nächsten Versionen des Retina-Stimulators werden anstelle der Aluminiumkontakte des Arrays dreidimensionale Elektroden erzeugt. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, die von der Elektronik erzeugten Stimulationspulse auf direktem Weg ohne weitere Zuleitungen in die obere Ganglienzellschicht der Retina zu applizieren. Die direkte Integration der Stimulationselektroden auf der Ansteuerelektronik ermöglicht eine Erhöhung der Elektrodenanzahl, ohne einen ansonsten damit proportional anwachsenden Verdrahtungsaufwand. Begrenzt wird die Anzahl der ansteuerbaren Stimulationselektroden durch die zur Verfügung stehende Energie (aus dem empfangenen Signal) und dem Energiebedarf der Elektroden.

Die maximale Anzahl der zu betreibenden Elektroden N_S läßt sich mit Hilfe einiger Kenngrößen abschätzen. Es sei der mittlere benötigte Stimationsstrom \bar{I}_S , die mittlere Elektrodenspannung \bar{U}_S , die Elektrodenimpedanz Z_S und der Duty-Cycle D_C , dann gilt:

$$\text{Elektrodenimpedanz } Z_S = \frac{\bar{U}_S}{\bar{I}_S} \quad \text{und} \quad \text{Dutycycle } D_C = \frac{\text{Einschaltdauer}}{\text{Gesamtperiode}} \quad (6.1)$$

Ist weiterhin der Leistungsbedarf der Elektronik P_E und die Elektrodenanzahl N_S , P_S der Leistungsbedarf einer Elektrode, dann gilt für die gesamt benötigte Leistung P_B

$$P_S = \bar{I}_S \cdot \bar{U}_S \cdot D_C = \bar{I}_S^2 \cdot Z_S \cdot D_C \quad \implies \quad P_B = P_E + N_S \cdot P_S \quad (6.2)$$

Dann folgt daraus für die maximale Elektrodenanzahl N_S bei einer vorgegebenen Betriebsleistung P_B die Gleichung

$$N_S = \frac{P_B - P_E}{\bar{I}_S^2 \cdot Z_S \cdot D_C} \quad (6.3)$$

Der benötigte mittlere Stimulationsstrom geht also im Quadrat in die maximale Anzahl der zu betreibenden Elektroden ein. Er selbst hängt beispielsweise von der Reizschwelle für eine Stimulation und von der Pulsform ab. Eckhorn und Mitarbeiter konnten im Rahmen des EPI-RET Projekts ([Jab97]) experimentell zeigen, daß Elektroden, die die Netzhaut penetrieren, oder zumindest in sie leicht eindrücken, einen um etwa 50% bis 70% geringeren Strom zur Auslösung einer Stimulation benötigen.

Damit wird die Bedeutung von dreidimensionalen Elektrodenarrays mit niedrigen Elektrodenimpedanzen für die Entwicklung eines Retina-Implantats deutlich. Beide Eigenschaften zusammen können die für jede Elektrode benötigte Energie zur Stimulation verringern, so daß bei vorgegebener Versorgungsleistung mehr Elektroden betrieben werden können. Eine größere Anzahl von Elektroden wiederum verbessert die Chancen einer selektiven Stimulation, also einer Auslösung definierter Reize an den Ganglienzellen der Netzhaut. Somit ist die Entwicklung von dreidimensionalen, niederimpedanten Elektroden signifikant für den Erfolg der Entwicklung einer Sehprothese.

6.3 Funktionstests in in-vitro-Experimenten

Um die Funktionsfähigkeit der Elektroden testen zu können und die Bestimmung geeigneter Stimulationsformen, Elektrodengeometrien und Abmessungen zu ermöglichen, sind Stimulationsversuche an retinalem Gewebe durchzuführen. Die Abmessungen der Elektrodenarrays von $5 \times 5 \text{ mm}^2$ und $8 \times 8 \text{ mm}^2$ läßt jedoch *in-vivo* Versuche nicht zu. Zur Bestimmung der oben aufgeführten Parameter ist es jedoch möglich, in *in-vitro* Versuchen die Elektrodenarrays mit Netzhautgewebe in Kontakt zu bringen.

Daher werden die Elektroden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuroinformatik in Bonn, einem der Teilprojekte des EPI-RET-Projekts, in Versuchen an embryonaler Hühnchenretina auf ihre Funktionalität hin untersucht. Eine Skizze eines möglichen Versuchsaufbaus zeigt die Abbildung 6.5. Eine präparierte Netzhaut wird in einer physiologisch ähnlichen Umgebung (z. B. Ringerlösung) (a) in einer Badkammer (c) über einem Stimulationselektroden-Array platziert, das über einen Chip-Sockel (b) elektrisch kontaktiert ist. Mit Ableitelektroden (d), die über dem Array und der Netzhaut positioniert werden, kann dann die Reaktion der Zellen der Netzhaut auf die von der Stimulator-Elektronik (f) applizierten Strompulse in Form von ausgelösten Aktionspotentialen von der hochohmigen Ableiteelektronik (e) aufgezeichnet werden.

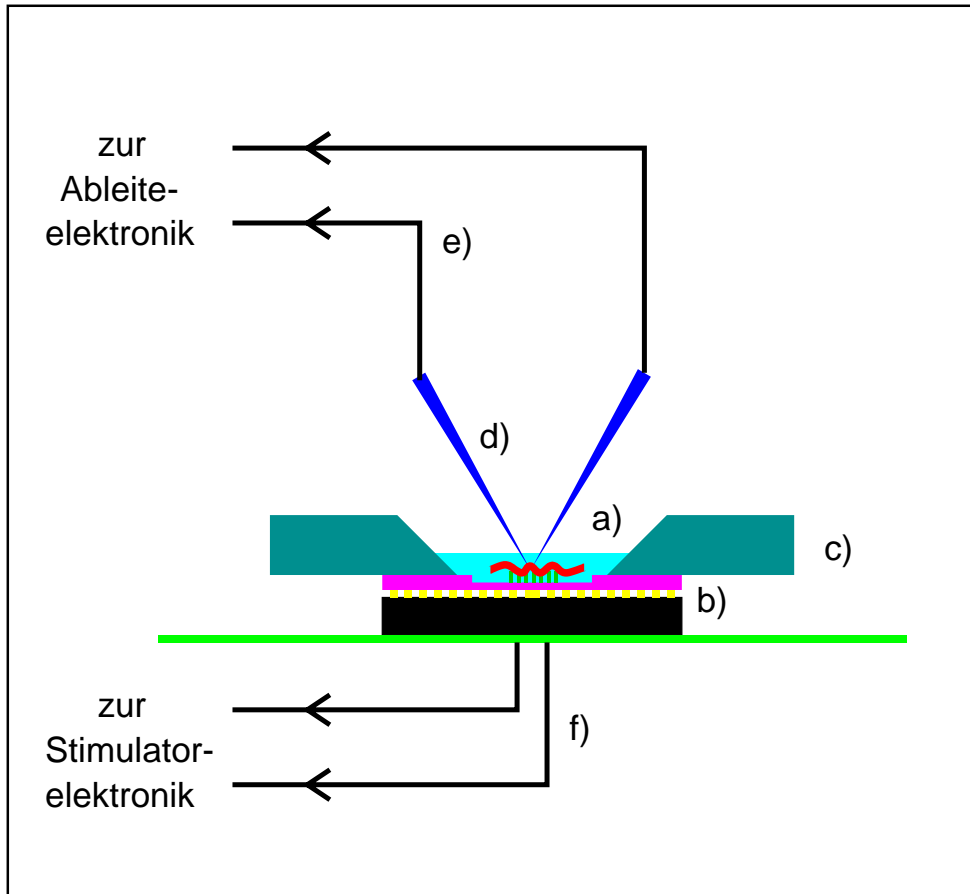


Abb. 6.5: Skizze des Meßaufbaus zu *in-vitro*-Funktionstests der Stimulations-elektroden-Arrays.

Je nach Meßverfahren und Positionierung der Ableitelektroden kann die Stimulation von einzelnen oder von Gruppen von Nervenzellen (Summenpotentiale) detektiert werden. Darüber hinaus läßt sich die Eignung der Stimulationselektroden als Ableitelektroden (für Summenpotentiale) untersuchen.