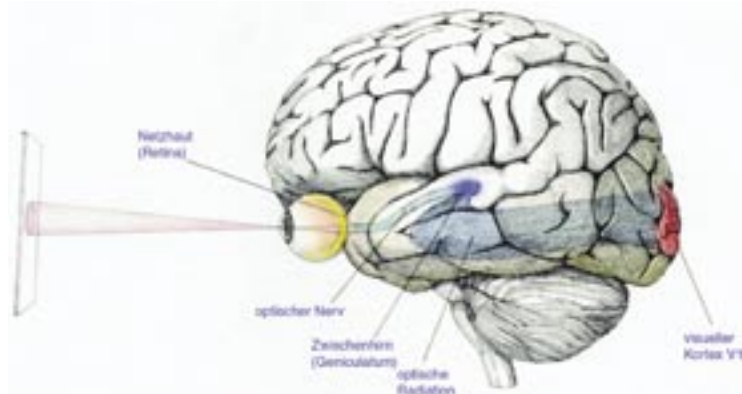


Der Chip im Auge

Von Reto Weiler

Weltweit werden gegenwärtig vier verschiedene Strategien zur neurotechnologischen Wiederherstellung einer partiellen Sehfähigkeit verfolgt. Zwei davon zielen auf eine Stimulation der Netzhaut im Auge durch die Implantation eines entsprechenden Chips, eine auf die Stimulation des optischen Nerven und eine weitere auf die Implantation eines Array zur Stimulation des visuellen Kortex. Erste klinische Tests haben deutlich gemacht, dass neben Fragen der Biokompatibilität und Langlebigkeit insbesondere die Frage nach den neuronalen Grundlagen der Umsetzung einer künstlichen Stimulation in eine visuelle Wahrnehmung weiterer wissenschaftlicher Aufklärung bedarf.

Worldwide four main neurotechnological strategies are pursued in order to partially restore vision. Two of these strategies directly target the retina by implanting corresponding chips. Another strategy targets the optic nerve, and the last strategy is aimed at directly stimulating the visual cortex through an electrode array. Initial clinical tests have revealed that in addition to questions of biocompatibility and durability, the question of the neuronal mechanisms that generate a visual perception as a result of artificial stimulation needs further intensive scientific work.



Menschliche Sehbahn von der Netzhaut im Auge zum visuellen Kortex im Gehirn.

„...das Auge ist unser Weltsinn“
(J. F. Fries, 1818)

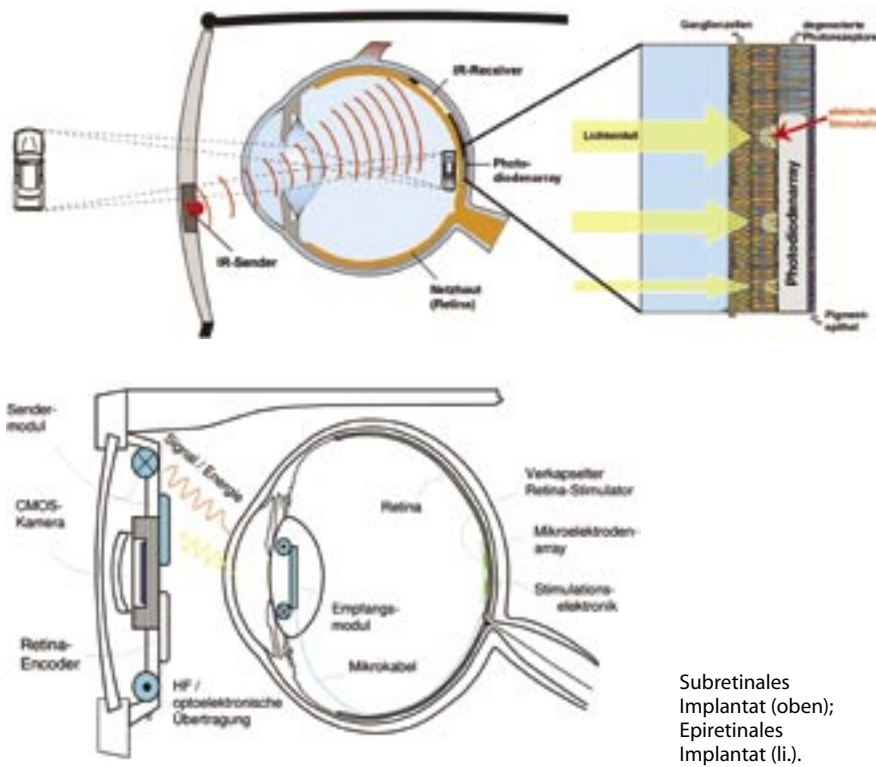
Jährlich verlieren weltweit 1.5 Millionen Menschen ihren Weltsinn. Neben parasitären Erkrankungen in den Entwicklungsländern sind es insbesondere degenerative Erkrankungen der Netzhaut, die zur Erblindung führen. Mit zunehmendem Älterwerden der Bevölkerung steigt die Zahl der Betroffenen erheblich an. Es versteht sich deshalb von selbst, dass alles nur Mögliche unternommen werden muss, hier helfend einzugreifen, denn keinem von uns erscheint der Verlust des Sehens ein angemessener Preis für das Älterwerden! So konzentrieren sich in Europa, den USA und Japan denn auch die Forschungsansätze insbesondere auf die Therapie von degenerativen Erkrankungen der Netzhaut. Im Verlauf dieser Erkrankungen degenerieren vor allem die Photorezeptoren der Netzhaut, also diejenigen Zellen, die die eingefangenen Lichtquanten in ein neuronales Signal umwandeln. Die Neurone der Netzhaut, die aus diesen Signalen die ersten visuellen Informationen über unsere Umwelt generieren und diese an das Gehirn senden, sind dagegen weniger von Degeneration betroffen.

Die Therapieansätze lassen sich in zwei große Gruppen einteilen: Mit molekularbiologischen und gentechnischen Methoden wird versucht, die degenerativen Prozesse zu stoppen respektive verloren gegangene Photorezeptoren zu ersetzen. Neben diesem biologischen Ansatz versucht man aber auch,

technische Lösungen voranzutreiben, die den Verlust des Sehens durch eine technisch-neuronale Kopplung kompensieren können.

Beide Ansätze, der biologische wie der technische, haben Vor- und Nachteile, und zum gegenwärtigen Zeitpunkt lässt sich keinesfalls sagen, welcher der beiden einmal der erfolgreichere sein wird. Daraus erwächst die Verantwortung, beide Ansätze zu fördern, was gegenwärtig auch international geschieht. Im Folgenden beschränke ich mich auf eine kurze Darstellung der verschiedenen technischen Forschungsansätze zur Entwicklung einer Sehprothese. Als Mitglied des wissenschaftlichen Beirates des Bundesministeriums für Bildung und Forschung habe ich diese Entwicklung seit 1995 verfolgt und mitgestaltet.

Es ist von großer Wichtigkeit, mit aller Deutlichkeit festzuhalten, dass der Begriff Sehprothese nicht bedeutet, dass mit einer solchen technischen Hilfe einer Person jemals ein Sehen zurückgegeben werden kann, wie es für uns so selbstverständlich ist. Wann immer wir unsere Augen öffnen, sehen wir, und dieser Prozess läuft so ohne jede Anstrengung, dass er uns als ein ganz einfacher erscheinen mag. Dem ist nicht so, im Gegenteil, Sehen ist ein außergewöhnlich komplexer Prozess, der ständig einen nicht unerheblichen Teil unseres Gehirns beschäftigt. Diesen Prozess in seiner Vollkommenheit jemals technisch zu ersetzen, ist unrealistisch. Vielmehr wird es darum gehen, eine vereinfachte Sehleistung zu ermöglichen, die



Subretinales
Implantat (oben);
Epiretinales
Implantat (li.).

den betroffenen Personen eine Lebensgestaltung möglichst ohne fremde Betreuung erlaubt. Dazu gehört zum Beispiel Orientierung in vertrauter Umgebung, Gesichtererkennung und partielle Lesefähigkeit.

Die menschliche Sehbahn vom Auge zum Gehirn ist anatomisch gut untersucht und lässt sich vereinfacht wie in der Abbildung zu Anfang des Artikels darstellen. Einfallendes Licht erregt die Photorezeptoren der Netzhaut, die ihrerseits nun ein Signal an ein komplexes neuronales Netzwerk senden, welches aus diesem Signal erste visuelle Informationen über die Helligkeit, den Kontrast, die Form, Farbe und Bewegung der Sehobjekte generiert. Über die Axone der Ganglienzellen, die den optischen Nerv bilden, werden diese ersten visuellen Informationen an das Zwischenhirn gesendet und dort umgeschaltet und weiter verarbeitet. Das Zwischenhirn verlässt ein dickes Bündel von Axonen - die optische Radiation - und endet im Hinterhauptslappen des Großhirns im visuellen Kortex V1. Von dieser Region aus breitet sich die visuelle Information in eine Reihe weiterer Hirnareale aus. Dabei werden die ersten visuellen Informationen immer weiter verfeinert und schließlich miteinander kombiniert und mit gespeicherten visuellen Erfahrungen abgeglichen. So kommt es zu einer neuronalen visuellen Repräsentation oder zu dem, was wir als visuelle Wahr-

nehmung bezeichnen. Die Evolution hat dazu geführt, dass diese visuelle Wahrnehmung ein für unser Dasein ausreichend gutes Bild der realen Welt darstellt.

Entlang dieser Sehbahn gibt es verschiedene Stationen, die theoretisch das Einkoppeln von Sehprothesen ermöglichen; jede dieser Stationen hat Vor- und Nachteile und verlangt unterschiedliche technische Voraussetzungen. Weltweit werden gegenwärtig vier verschiedene Strategien verfolgt (s. Kasten S. 8). Zwei davon setzen im Auge an, eine am optischen Nerv und eine am visuellen Kortex. In Deutschland wurden im Rahmen eines Forschungsprogramms insbesondere die Ansatzmöglichkeiten im Auge durch das BMBF gefördert und soweit vorangetrieben, dass eine erste klinische Testung von Prototypen kürzlich aufgenommen wurde respektive aufgenommen wird. Wie funktionieren nun solche Sehprothesen?

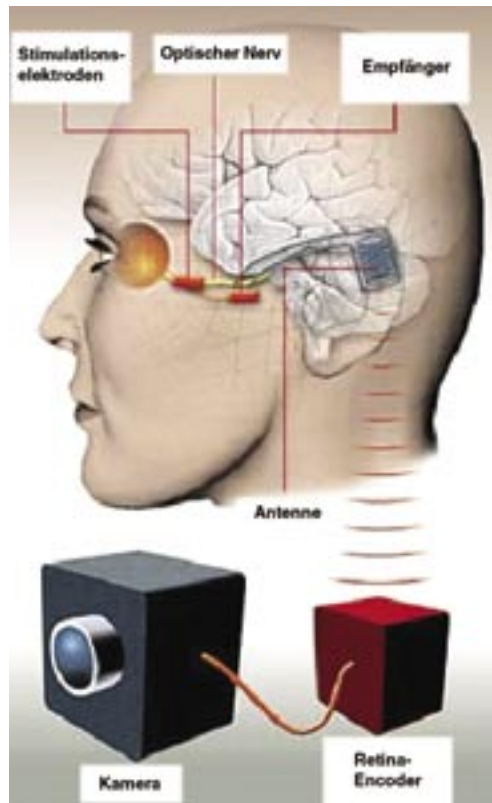
Subretinales Implantat

Grundidee eines solchen Implantats ist, dass man die degenerierten Photorezeptoren durch Photodioden ersetzt, die bei Lichteinfall einen Strom generieren, den man zur elektrischen Stimulation der den Photorezeptoren normalerweise nachgeschalteten Neurone verwendet. So überzeugend einfach sich diese Idee anhört, so ist ihre Realisierung

keineswegs einfach. Der Grund dafür ist, dass Photorezeptoren der gesunden Netzhaut ihre nachgeschalteten Neurone nicht über einen elektrischen Strom, sondern über ein chemisches Signal reizen. Dieses chemische Signal bewirkt unterschiedliche Reaktionen in den nachgeschalteten Neuronen, das heißt, hier findet bereits eine neuronale Verarbeitung statt. Im Verlauf der ersten Studien in den USA und in Deutschland hat sich zudem gezeigt, dass passive Photodioden nicht genügend Strom erzeugen, um eine elektrische Stimulation zu ermöglichen. Deshalb hat man in Deutschland in jüngster Zeit ein aktives Photodiodenarray entwickelt, welches zugleich gewisse Verarbeitungsschritte ausführt (s. obere Abbildung auf dieser Seite). Ein solches Implantat wird durch den Chirurgen über einen Einschnitt des Augapfels zwischen Netzhaut und Pigmentepithel geschoben und bleibt dort relativ stabil. Damit ergibt sich der Erhalt der Netzhauttopographie, welche für die visuelle Wahrnehmung von großer Bedeutung ist, und gleichzeitig können Augenbewegungen wie im Normalfall zu Suchbewegungen eingesetzt werden. Bei der Entwicklung von Implantaten ist neben der Miniaturisierung insbesondere die Biokompatibilität eine große Herausforderung. Einmal darf das Implantat nicht toxisch auf seine biologische Umgebung wirken, andererseits darf das Implantat aber auch nicht durch diese zerstört werden. So waren von Anfang an Materialwissenschaftler und Pathologen in die Entwicklung der Implantate involviert, und Langzeitstudien im Tierversuch über zwei Jahre lassen hoffen, dass Biokompatibilität in dem geforderten Umfang erreichbar sein wird. Dies gilt im Übrigen auch für die Implantate, die an anderen Stellen der Sehbahn ansetzen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind in Deutschland die technischen Entwicklungen und die Überprüfung eines subretinalen Implantats in Tierversuchen soweit abgeschlossen, dass eine erste klinische Überprüfung im Akutversuch geplant und beantragt ist.

Epiretinales Implantat

Grundidee dieses Implantats ist, dass man direkt die Ganglienzellen, die Ausgangsneurone der Netzhaut, stimuliert. Es ist offensichtlich, dass man in diesem Fall die neuronale Verarbeitung der Netzhaut mindestens in gewissen Grenzen simulieren muss, um eine „sinnvolle“ Stimulierung der Ganglienzellen zu erreichen. Diese Aufgabe übernimmt ein Retina-Encoder. Der wiederum erhält seine



Komponenten eines Kortikalen Implantats sowie Patient mit Kortikalem Implantat als Autofahrer (li). Nervus-opticus-Implantat (r).

Eingangsinformation über eine Videokamera, die in einer Brille getragen wird. Das im Retina-Encoder aus den Videobildern errechnete Stimulationsmuster wird drahtlos an einen im Auge befindlichen Empfänger gefunkt, der mit einem Netz von Stimulations-Elektroden verbunden ist, welches der Innenseite der Netzhaut aufliegt. Empfänger und Stimulationsnetz werden vom Chirurgen wiederum über einen kleinen Einschnitt im Augapfel eingebracht. Während der Empfänger im Linsensack montiert wird, muss das Stimulationsnetz auf der Netzhaut mit Stiften befestigt werden. Eine ortsfeste Verbindung ist dabei sehr wichtig, einmal, um die bereits erwähnte Netzhauttopographie zu erhalten, und zum anderen um eine sichere und gleich bleibende Stimulation der Ganglienzellen zu gewährleisten. Die Netzhaut ist ein sehr dünnes Häutchen von nur ca. $\frac{1}{4}$ mm Dicke und entsprechend sehr fragil. Die Durchmesser der Zellkörper von Ganglienzellen sind in der Größenordnung von $\frac{1}{50}$ mm, und damit sind auch die tolerierbaren Verschiebungen sehr klein. In der Abbildung Seite 6 (unteres Bild) sind die wesentlichen Komponenten eines epiretinalen Implantats dargestellt, wie es derzeit vom deutschen Forschungskonsortium EPIRET eingesetzt wird.

Im Herbst 2003 wurde mit einer ersten klinischen Studie begonnen, die die grundsätzliche technische und chirurgische Machbarkeit überprüfen soll. Es sei noch einmal betont, dass eine solche Studie keineswegs bereits schon klären kann, ob und in welcher Form eine visuelle Wahrnehmung möglich sein wird. Auf diese Frage wird zum Ende des Artikels noch speziell eingegangen.

Nervus-opticus-Implantat

Ähnlich wie das epiretinale Implantat stimuliert das Nervus-opticus-Implantat die Ganglienzellen der Netzhaut, allerdings nicht deren Zellkörper, sondern deren Axone, welche die Verbindung zum Gehirn herstellen. Insofern verlangt dieses Implantat die gleichen Voraussetzungen, das heißt eine Videokamera, einen Retina-Encoder und eine Stimulationseinheit. Letztere wird direkt am optischen Nerv platziert und kann so die Axone der Ganglienzellen stimulieren. Die Befestigung der Stimulationseinheit am optischen Nerv ist etwas stabiler als im Auge; auf der anderen Seite können mit einer solchen Stimulation nur die peripheren Axone des optischen Nerven stimuliert werden, und die wichtige Netzhauttopographie ist damit kaum realisierbar. Dieser Ansatz wird ge-

genwärtig nur von einem Forschungsteam in Belgien verfolgt, welches allerdings bereits in eine klinische Testphase eingetreten ist. Dabei können Patienten einfache Gegenstände (Tasse, Messer, Buch) unterscheiden und nach ihnen greifen. Allerdings nimmt jede dieser Handlungen, die der Sehende in wenigen Sekunden ausführt, bis zu mehreren Minuten in Anspruch! In der Abbildung oben rechts ist das Modell eines Nervus-opticus-Implantats dargestellt.

Kortikales Implantat

Aus ethischer Sicht ist dieser Ansatz zweifelsohne der problematischste und weckt unmittelbare Ängste vor einer „Verdrahtung“ unserer Gehirne. Umso erstaunlicher ist es, dass dieser Ansatz in den USA bereits 1978 angewendet wurde, und einer Reihe von Patienten ein einfaches Elektrodenarray mit acht Elektroden oberflächlich im Bereich des visuellen Kortex implantiert wurde. Aufgrund fehlender Voraussetzungen zur Generierung entsprechender Stimuli - keine entsprechenden Videokameras, kein Retina-Encoder - wurde der Ansatz dann aber nicht mehr weiterverfolgt. Die Entwicklung geeigneter elektronischer Komponenten hat zu einer teilweisen Reaktivierung des

Art der Sehprothese	Funktion	Lokalisation	Forschergruppen
Subretinales Implantat	stimuliert Retina, ersetzt Photorezeptoren	äußere Netzhaut	Augenklinik, Universität Tübingen Optobionics INC, Chicago, USA SUBRET, Japan
Epiretinales Implantat	stimuliert Ganglienzellen; ersetzt retinale Verarbeitung	innere Netzhaut	Neuroinformatik, Universität Bonn John Hopkins University, Baltimore, USA Harvard/MIT, Boston, USA
Nervus opticus Implantat	stimuliert optischen Nerv; ersetzt retinale Verarbeitung	optischer Nerv	University of Louvain, Brüssel, Belgien
Kortikales Implantat	stimuliert visuellen Kortex; ersetzt retinale und geniculäre Verarbeitung	Oberfläche des visuellen Kortex	Dobelle Institute, Portugal NIH, Bethesda, USA Moran Eye Centre, Salt Lake City, USA CORTIVIS, Europäisches Konsortium

Forschungsprogrammes geführt, in dessen Verlauf nicht nur einige der damaligen Patienten weiter untersucht wurden, sondern auch neuen Patienten neu entwickelte Elektrodenarrays implantiert wurden. Das Dobelle Forschungsinstitut hat so mehrfach für Schlagzeilen gesorgt, insbesondere durch die Nachricht, dass ein Patient mit einem Implantat sich an das Steuer seines Wagens gesetzt habe und mehrere Meter damit gefahren sei (s. Abbildungen S. 7). Die europäische Entwicklung eines kortikalen Implantats und

die damit verbundenen Fragestellungen werden im folgenden Artikel meines Kollegen Josef Ammermüller näher vorgestellt.

Vorsichtiger Optimismus

Allen technischen Sehprothesen ist gemeinsam, dass sie an einer bestimmten Stelle der Sehbahn Neurone elektrisch reizen. Eine solche elektrische Reizung führt zur Wahrnehmung von Phosphenen. Phosphene sind eine Art „Lichtblitze“ von einer bestimmten Größe und Farbigkeit und räumlich lokalisierbar. Solche Phosphene können unter bestimmten Bedingungen zu einer visuellen Wahrnehmung führen, die uns Gegenstände erkennen lässt, wie die ersten klinischen Untersuchungen gezeigt haben. Noch ist der Zusammenhang zwischen Phosphenen und der visuellen Wahrnehmung vollkommen ungeklärt und sicher eine der zentralen Herausforderungen bei der Entwicklung von Sehprothesen. Dieser Zusammenhang kann allerdings weitgehend nur beim Menschen studiert werden, und damit sind schnellen Erkenntnissen selbstverständliche Grenzen gesetzt. Dennoch besteht die begründete Hoffnung, dass durch intensive, gemeinsame Forschungsarbeiten von Biologen, Medizinern und Psychologen hier weitere Fortschritte erzielt werden. Das Forschungszentrum Neurosensorik an der Universität Oldenburg bietet dafür als interdisziplinäres Forschungszentrum beispielsweise gute Voraussetzungen. Wenn die neuronalen Grundlagen dieser Vorgänge einmal besser verstanden sind, können sie umgesetzt werden in technische Lösungen, die dann zum Beispiel in einen Retina-En-

coder implementiert werden können. Es ist sicherlich noch zu früh, von genauen Zeiträumen zu sprechen, dennoch lässt die bisherige Entwicklung von Sehprothesen vorsichtigen Optimismus zu, dass eine technische Lösung zur partiellen Wiederherstellung des Sehens möglich ist und dass mit entsprechender neuropsychologischer Unterstützung in der Anfangsphase erblindeten Menschen wenigstens ein Teil des Weltsinnes zurückgegeben werden kann.

Forschungszentrum Neurosensorik

Seit Beginn dieses Jahres gibt es an der Universität Oldenburg ein Forschungszentrum Neurosensorik. Es ist das erste offizielle Forschungszentrum der Universität und bündelt die wissenschaftliche Kompetenz in den verschiedenen neurowissenschaftlichen Disziplinen. Die Forschungsthemen reichen dabei von der Analyse der Transduktionsprozesse in den Sinnesorganen bis zur Entstehung sensorischer Wahrnehmung, wobei insbesondere das auditive und visuelle System im Vordergrund stehen. Mitarbeiter des Zentrums sind dabei auch an Projekten zur Entwicklung neurosensorischer Prothesen beteiligt. Ausdruck der wissenschaftlichen Leistungsfähigkeit des Zentrums sind neben einer Vielzahl von Drittmittelprojekten auch der Sonderforschungsbereich Neurokognition und das Internationale Graduiertenkolleg Neurosensorik, welches wissenschaftlichen Nachwuchskräften ein hervorragendes Umfeld anbietet. Infos: <http://www.zns.uni-oldenburg.de>

Der Autor



Prof. Dr. Reto Weiler wurde 1986 an die Universität Oldenburg auf den Lehrstuhl für Neurobiologie berufen. Der Wissenschaftler ist Koordinator des Sonderforschungsbereiches Neurokognition, der gemeinsam von den Universitäten Bremen und Oldenburg getragen wird, sowie Direktor des Forschungszentrums Neurosensorik. Darüber hinaus ist er Mitglied im Fachkollegium Neurowissenschaften der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Honorarprofessor der Queensland University, Australien, und Träger mehrerer internationaler wissenschaftlicher Auszeichnungen, u. a. des Max-Planck-Forschungspreises. Weiler war zudem langjähriges Mitglied im wissenschaftlichen Beirat des BMBF zur Entwicklung von Sehprothesen. Sein Arbeitsgebiet ist die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen des Sehens.