

Hoffnung Sehprothese

Von Josef Ammermüller

Die Entwicklung einer technischen Sehprothese für Blinde wird weltweit in mehreren Labors vorangetrieben. In dem von der Europäischen Union geförderten Projekt CORTIVIS, an dem auch die Universität Oldenburg beteiligt ist, wird ein integriertes Sehprothesensystem entwickelt, das elektrische Signale in die visuelle Hirnrinde einspeisen soll. Diese Signale sollen möglichst biologienah sein und somit möglichst genau den Signalen der natürlichen Netzhaut entsprechen. Bei einem kürzlich stattgefundenen Evaluierungstreffen wurde der Stand der Entwicklung in diesem Projekt vorgestellt.



Kann der Blindenhund bald durch ein technisches System ersetzt werden?

Several laboratories worldwide are trying to develop a visual prostheses for the blind. In the CORTIVIS project, which is supported by the European Community, and in which the University of Oldenburg is one of the partners, an integrated visual prostheses system is being developed, which will feed its signals into the visual cortex. These signals should resemble as closely as possible the biological signals from the natural retina. The state of development of the project was presented during a recent evaluation midterm meeting.

Ich führte zwei Sonden aus metallischen Stäben mit runden Enden direkt in beide Ohren ein und verband sie sofort mit den beiden Enden des Apparates (eine galvanische Säule zur Erzeugung elektrischer Spannung). Sofort als der Stromkreis geschlossen war ... begann ich ein Geräusch, oder besser gesagt, Lärm in meinen Ohren wahrzunehmen, den ich nicht genau beschreiben kann; es war so etwas wie stoßweises Aufplatzen oder Blubbern, als ob irgendein Teig oder eine zähe Masse kochen würde.“
Mit dieser, von mir frei übersetzten Schilderung eines von Alessandro Volta (itali-

enischer Physiker aus Como;1745-1827) durchgeführten Selbstversuches könnte man den Beginn der Neuroprothetik datieren, und Volta auch als Pionier der cochlearen Hörprothese betrachten. Wir wissen zwar nicht genau, welche Teile seines Nervensystems Volta in diesem Selbstversuch gereizt hat (übrigens nicht zur Nachahmung empfohlen!), aber es ist die erste Beschreibung der direkten Kopplung eines technischen Apparates mit dem Nervensystem. Diese Versuchsansätze waren im Licht der Entdeckung der „tierischen Elektrizität“ (Aloisio Luigi Galvani;

1737-1798), also der Einsicht, dass Nerven und Muskeln mit Hilfe von Elektrizität funktionieren, durchaus folgerichtig, und führten im weiteren Verlauf zu teilweise kuriosen Experimenten wie der Erzeugung spezifischer mimischer Äußerungen durch definierte Reizung von Gesichtsmuskeln (Guillaume Duchenne, 1862).

Die alternde Bevölkerung

Heute ist in der Medizin die Messung von elektrischen Erscheinungen in der Diagnostik (EEG, EKG usw.) sowie die elektrische Stimulation von Muskeln und Nerven in der Behandlung (Herzschrittmacher; Stimulation von Blase, usw.) nicht mehr wegzudenken. Die enormen Fortschritte in der Mikroelektronik und der Miniaturisierung erlauben es inzwischen auch, ernsthaft an den technischen Ersatz von komplexen Sinnesmodalitäten wie Hören und Sehen zu denken. Insbesondere die erstaunlichen Erfolge der „cochlearen Hörprothesen“ sind auf diesem Weg ermutigend. Dies wird insbesondere im Hinblick auf die zunehmend alternde Bevölkerung immer wichtiger. Von den circa 45 Millionen Blinden weltweit sind 59 Prozent älter als 60 Jahre (World Health Report 1998). In Deutschland sind von insgesamt 155.000 blinden Menschen 100.000 älter als 65 Jahre. Diese Häufung ist vor allem dadurch begründet, dass sich viele degenerative Netzhauterkrankungen erst im Alter ausbilden. So tritt die senile Makuladegeneration, eine fortschreitende Erblindung der Netzhautmitte, bei circa fünf Prozent der Bevölkerung vor allem jenseits des sechzigsten Lebensjahres auf.

Sehprothese für Blinde

Vor diesem Hintergrund ist es nicht erstaunlich, dass die Europäische Gemeinschaft

in ihrem 5. Rahmenprogramm („Quality of Life“) im Aktionspaket „Die alternde Bevölkerung und ihre Behinderungen“ das Projekt „CORTIVIS“ (Cortical Visual Neuroprosthesis) mit über 2,25 Millionen € fördert. Dabei entfallen circa 370.000 € auf die Universität Oldenburg. In diesem Projekt arbeiten acht Arbeitsgruppen aus sieben Universitäten sowie eine biomedizinische Firma zusammen um einem künstlichen Ersatz der Sehfunktion näher zu kommen. Ziel des Projektes, dessen Förderperiode von Anfang 2002 bis Ende 2004 reicht, ist die Entwicklung eines integrierten Systems, das folgende Komponenten beinhaltet:

- Eine „künstliche Netzhaut“, welche die optischen Signale der visuellen Umwelt über eine Videokamera aufnimmt und durch elektronische Schaltungen möglichst biologienah verarbeitet. Die Signale, die diese „künstliche Netzhaut“ produziert,

sollen soweit wie möglich den elektrischen Signalen der Nervenzellen der natürlichen Netzhaut gleichen, die normalerweise über den optischen Nerv an das Zentralnervensystem geschickt werden.

- Ein Übertragungssystem, welches diese künstlichen Signale sowie ausreichend Energie drahtlos von einer externen Einheit außerhalb des Schädels auf eine interne Einheit im Schädel überträgt und gleichzeitig Signale über den Zustand der Prothese empfangen kann.

- Eine interne Stimulationseinheit, welche diese Signale in definierte Stromimpulse umwandelt, die wiederum über die Reizelektroden eines implantierten Elektrodenarrays die Nervenzellen im visuellen Kortex erregt. Eng verknüpft mit dieser eher technischen Systementwicklung sind Untersuchungen zur Gewebeverträglichkeit derjenigen Komponenten, welche sich im biologischen



65536 Pixel



4096 Pixel



1024 Pixel



64 Pixel

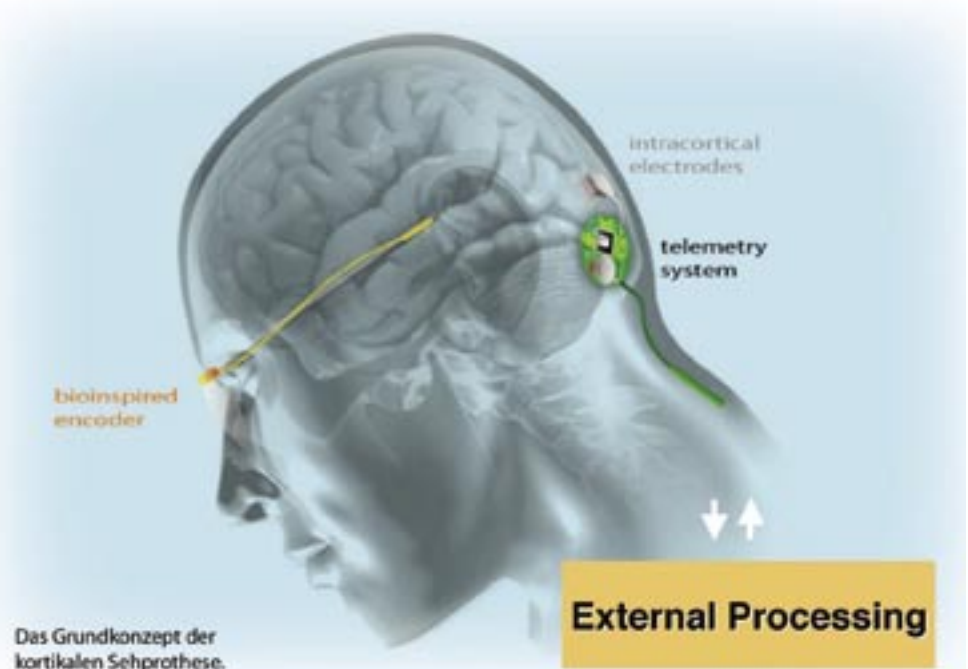
Mit der kortikalen Sehprothese sollen Bilder erzeugt werden, die wenigstens ein rudimentäres Sehen in Schwarz-Weiß ermöglichen. Mindestens 600 Pixel sind dazu nötig.

Gewebe befinden werden, sowie Untersuchungen zur Patientenauswahl. Die Fortschritte des Projektes wurden im Herbst 2003 bei einem gemeinsamen Treffen evaluiert.

Der aktuelle Stand

Es ist bereits seit Anfang des letzten Jahrhunderts bekannt, dass die punktförmige elektrische Stimulation der Sehrinde des Gehirns zu punktförmigen Lichtwahrnehmungen, so genannten „Phosphenen“, führt. Auf dieser Grundlage beruht die Idee des Projektes, aus vielen zusammengesetzten Stimulationen über entsprechend viele Reizelektroden eine zusammengesetzte Wahrnehmung analog einem digitalen „Pixelbild“ zu erzeugen. Voraussetzung dafür ist, dass bei potenziellen Patienten überhaupt noch Phosphene erzeugt werden können. Dies wird von unseren Partnern in Alicante mit der Methode der „transkraniellen Magnetstimulation (TMS)“ untersucht, bei der kurze elektromagnetische Impulse in einer Spule außerhalb des Kopfes lokal die Nervenzellen im Gehirn unter dieser Spule erregen. Dabei zeigt sich, dass nicht bei allen blinden Personen durch magnetische Reizung der Sehrinde Phosphene erzeugt werden können. Während dies bei 100 Prozent der normal Sehenden möglich ist, nimmt der Anteil bei Blinden mit der Dauer der Erblindung bis auf 50 Prozent ab. Bei Patienten mit einem gewissen Restsehvermögen liegt der Anteil erzeugbarer Phosphene bei ca. 80 Prozent.

Zur Gewebeverträglichkeit technischer Systeme im Körpergewebe gibt es unzählige Untersuchungen und, wie die medizinische Entwicklung zeigt, ist dies im Allgemeinen auch sehr gut gelöst. Dies zeigen auch die bisherigen Untersuchungen in diesem Projekt bezüglich der Reaktion des Nervengewebes auf Dauerimplantation von Elektrodenarrays. Diese Elektrodenarrays bestehen aus Siliziumsubstrat mit feinen, voneinander isolierten Siliziumnadeln und sehen im Mikroskop wie ein Fakirbrett aus. Auf einer Fläche von 4 mal 4 Millimeter befinden sich einhundert jeweils zwei Millimeter lange Reizelektroden. Prototypen mit bis zu 625 Reizelektroden existieren inzwischen. Schwache lokale Abwehrreaktionen wurden an einzelnen dieser Elektroden beobachtet, die Mehrzahl funktioniert aber im Tierversuch bisher auch



noch nach circa zwei Jahren. Natürlich sind hier weitere Langzeituntersuchungen nötig, da es beim Menschen nicht akzeptabel ist, nach einigen Jahren eine erneute Implantation vorzunehmen.

Untersuchungen zeigen, dass man sich mit Hilfe eines Videobildes, das aus 100 Bildpunkten (= Pixel) besteht, einigermaßen in der Umgebung orientieren kann. Um Gesichter zu erkennen oder flüssig lesen zu können, benötigt man circa 600 Pixel. Falls man durch Reizung über Elektrodenarrays so etwas wie Pixelbilder in der Wahrnehmung erzeugen kann, ist dies eine Größenordnung, die im Moment durchaus erreichbar erscheint. Die Stimulations- und die Übertragungseinheiten sind zurzeit für 100 Reizelektroden ausgelegt. Beim Evaluationstreffen 2003 wurden funktionsfähige Prototypen vorgestellt, deren Datenübertragungsrate genügend Spielraum lässt, um bis zu 1000 Elektroden anzusteuern. Die nötige Energie- und Datenübertragung durch Radiofrequenz ist bis zu einer Distanz von 3 Zentimetern garantiert (bei ungefährlichen Feldstärken), was die sichere Übertragung durch den Schädelknochen gewährleistet.

Der Oldenburger Beitrag

Die Entwicklung der künstlichen Netzhaut geschieht in enger Zusammenarbeit der Gruppen aus Alicante,

Granada, Wien und Oldenburg. Sie bilden das Arbeitspaket 1, dessen Erfolg für das Projekt essentiell ist. Aufgrund der jahrzehntelangen Erfahrung in der Physiologie und Signalverarbeitung der Netzhaut ist die Oldenburger Gruppe prädestiniert, die natürliche Signalverarbeitung in der Netzhaut zu studieren und zu modellieren. Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen fließen in die Entwicklung der künstlichen Netzhaut ein. Insbesondere legen wir dabei Wert auf die Untersuchung der Verarbeitung in der Netzhaut, wie sie beim normalen Verhalten eines Blinden beim Tragen einer Sehprothese vorliegen wird. Dabei wird sich das Bild in der Videokamera aufgrund der Kopf- und Körperbewegungen des Patienten kontinuierlich ändern. Dies wird im physiologischen Experiment an isolierten Netzhäuten von vorher getöteten Tieren nachgeahmt, wobei die Aktivität von bis zu 100 Nervenzellen der Netzhaut simultan gemessen wird. Somit können wir relativ genau bestimmen, wie die Signale einer natürlichen Netzhaut unter den Bedingungen konstanter Bewegung aussehen.

Vereinfachte, theoretische Modelle der Signalverarbeitung in der Netzhaut sollen diese natürliche Aktivität dann möglichst gut reproduzieren. Diese Modelle werden anschließend in ein spezielles, an der Uni-

versität Granada entwickeltes Softwaremodell implementiert (Retiner), welches die Grundlage für programmierbare Hardwaremodule bildet. Prototypen dieser Hardwareausführung wurden ebenfalls beim letzten Treffen vorgestellt. Zurzeit besteht die Hauptaufgabe darin, die Ausgangsaktivität in diesen Modellen besser an die natürliche Aktivität in der Netzhaut anzugleichen und beides quantitativ zu vergleichen, um die künstliche Aktivität möglichst biologienah zu gestalten.

Die nähere Zukunft

Aufgrund der bisherigen Ergebnisse sind wir zuversichtlich, das im Projekt anvisierte Ziel eines kompletten Signalverarbeitungssystems für eine Sehprothese zu erreichen. Die noch vor uns liegenden Schritte betreffen auf der technischen Seite vor allem die Fragen der Miniaturisierung und auf der biologischen Seite die Verbesserung der Modellierung.

CORTIVIS-Partner

Prof. Dr. E. Fernandez (Koordinator);
Facultat de Medicina; Instituto de
Bioingeniera; Universidad Miguel
Hernandez; Alicante.

Prof. Dr. J. Ammermüller;
Fakultät V; IBU; Carl von Ossietzky
Universität Oldenburg.

Dr. P. Ahnelt;
Dept. Physiology, Medical School;
Universität Wien.

Dr. L. Borg-Graham;
Unite de Neurosciences integratives et
computationelles; Centre National de
la Recherche Scientific (CNRS); Gif
sur Yvette.

Prof. Dr. F. Pelayo;
Dept. de Arquitectura y Tecnologia
de Computadores; Universidad de
Granada.

Prof. Dr. P. Rabischong;
Fac. de Medicine; Universite de Mont-
pellier.

J.A. Bolea;
Biomedical technologies; Elche.

Dr. M. Piedade;
Instituto de Engenharia de Sistemas e
Computadores; Lisboa.

Die weiteren Fragen zur Patientenauswahl und zur Gewebeverträglichkeit sind im beschränkten Zeitrahmen des Projektes natürlich nicht endgültig zu lösen, aber die Grundlagen dafür sind geschaffen. In der Projektformulierung wurde als Kontaktstelle zwischen technischem System und Gehirn der Sehkortex (genauer: das sogenannte Gebiet V1) anvisiert. Dies hatte mehrere Gründe. Zum einen sind die meisten Degenerationserkrankungen der Netzhaut progressiv, das heißt eine ebenfalls mögliche Kontaktierung der Netzhaut ist eventuell nur für eine sehr beschränkte Zeit hilfreich, solange zumindest ein Teil der Netzhaut noch funktioniert. Kann man die weitere Degeneration nicht aufhalten, wird die Signalübertragung nicht mehr funktionieren. Als weitere mögliche Schnittstellen eignen sich der optische Nerv sowie der seitliche Kniehöcker, die erste Verarbeitungsstation in der Sehbahn des Gehirns, die noch vor dem visuellen Kortex liegt. Beide Strukturen sind operativ schwieriger zugänglich als der visuelle Kortex V1, der direkt unter dem Schädelknochen am Hinterhaupt liegt. Vor allem Operationen in der Gegend des Kniehöckers sind äußerst riskant. Man muss betonen, dass ein großer Vorteil des CORTIVIS-Projektes darin besteht, dass das Sehprothesensystem geeignet ist, die Information an allen diesen Kontaktstellen einzuspeisen. Die momentane Wahl des Sehkortex als Ort der Implantation begründet sich aus den dargestellten medizinischen Nützlichkeits- und Risikoabwägungen.

Die ethischen Fragen

Owohl im Projekt selbst noch keine Implantation vorgesehen ist, muss man sich natürlich über ethische Fragen Gedanken machen. Aus diesem Grunde sind auch bereits beim jetzigen Stand des Projektes die potenziellen Nutzer über die spanische Blindenorganisation ONCE eng im Projekt involviert und werden bei den jeweiligen Treffen über die Entwicklungen informiert. Eine große Gefahr bei derartigen Projekten besteht in der heutigen Mediengesellschaft darin, dass zu frühzeitig unbegründete Hoffnungen geweckt werden, welche eventuell nicht erfüllt werden können. So ist die grundlegende Frage, ob durch gezielte Reizung über ein Elektrodenarray überhaupt ein „Pixelbild“ in der Wahrnehmung erzeugt werden kann, bis heute nicht beantwortet. Diese Frage ist durch

Tierversuche auch nicht zu beantworten, so dass hier eines Tages Versuche an Freiwilligen folgen müssen. Was sich für den Laien erschreckend anhört, ist bereits heute medizinische Realität und Notwendigkeit. Elektrische Reizungen am offenen Gehirn müssen bei bestimmten neurologischen Operationen oft zur genauen Lokalisation von Hirnregionen herangezogen werden. Viele neurologische Operationen werden unter Lokalanästhesie am wachen Patienten durchgeführt, um Rückmeldungen durch den Patienten zu erhalten. Da das Gehirn selbst keine Schmerzrezeptoren besitzt, ist dies völlig schmerzfrei.

Versuche an Freiwilligen (also keine Dauerimplantationen) müssen durch die jeweiligen Gremien des Landes, wo dies durchgeführt wird, genehmigt werden. Ob und wo dies in absehbarer Zeit der Fall sein wird, ist zurzeit unklar. Es kommen dafür nur Personen in Frage, die ohnehin operiert werden müssen, und die entsprechend der Patientenauswahl geeignet sind. Ein weiterer Aspekt betrifft die Akzeptanz einer derartigen Prothese. Nicht alle Blinden werden eine derartige Prothese wollen. Eingriffe in das Gehirn sind aus guten Gründen nur mit sehr viel Vorsicht und Sorgfalt, unter ausgiebiger Abwägung der Vor- und Nachteile akzeptierbar. Grundlegende Maxime muss bleiben, dass dies nur mit vollem Einverständnis des Patienten geschehen darf.

Infos: <http://cortivis.umh.es/>

Der Autor



Prof. Dr. Josef Ammermüller studierte in München an der Ludwig-Maximilians-Universität Biologie und Physik. Nach seiner Promotion arbeitete er ein halbes Jahr am John Moran Eye Center der University of Utah

in Salt Lake City, USA, und wurde dort zum „Associate Professor“ ernannt. Nach seiner Rückkehr habilitierte er sich an der Universität München in Zoologie und nahm kurz darauf 1990 eine Stelle als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der AG Neurobiologie der Universität Oldenburg an. Er ist Mitglied des Forschungszentrums Neurosensorik. Schwerpunkt seiner Forschungstätigkeit ist die systemische Untersuchung der Signalverarbeitungseigenschaften in der Netzhaut.