



UNIVERSITÀ DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

PROTESI RETINICHE

RELATORE: CH.MO PROF. ING. ALFREDO RUGGERI

LAUREANDO: MARCO CANESTRARO

ANNO ACCADEMICO 2010 - 2011

Capitolo 0

INDICE

Capitolo 0.....	
INDICE.....	
Capitolo 1.....	
1.1 INTRODUZIONE.....	1
Capitolo 2.....	
2.1 ANATOMIA DELL'OCCHIO.....	3
2.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA RETINA.....	4
2.3 FORMAZIONE DELL'IMMAGINE RETINICA.....	5
2.4 MALATTIE DELLA RETINA ESTERNA.....	7
2.5 GENERAZIONE DI FOSFENI.....	10
Capitolo 3.....	
3.1 PROTESI RETINICHE.....	11
3.2 PROTESI EPIRETINICHE.....	13
3.2.1 Learning Retina Implant.....	15
3.2.2 EPI-RET-3.....	18
3.3 PROTESI SUBRETINICHE.....	23
3.3.1 Artificial Silicon Retina.....	24
3.3.2 Retina Implant GmbH.....	25
3.3.3 Hermetic retinal prosthesis.....	31
Capitolo 4.....	
4.1 CENNO AGLI APPROCCI EXTRAOCULARI.....	35
Capitolo 5.....	
5.1 BIBLIOGRAFIA.....	37

Protesi Retiniche

Capitolo 1

1.1 INTRODUZIONE

La vista è una forma estremamente complessa di elaborazione di informazioni che provengono dal mondo esterno: grazie ad essa siamo in grado di percepire la forma, il colore, la dimensione e la posizione degli oggetti.

La vista dipende da una membrana posta nella parte posteriore dell'occhio, la retina: tale tessuto neurale, può essere soggetto a malattie ereditarie o acquisite negli anni, che possono portare ad una parziale o totale perdita di vista.

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), sulla Terra vivono 314 milioni di persone con handicap visivo grave (45 milioni di ciechi, 269 di ipovedenti).

Uno degli obiettivi che l'Ingegneria Biomedica si è posta di raggiungere è quello di riuscire a ridare le capacità visive ad individui con profonda cecità: dalla seconda metà degli anni '50, gruppi di ricerca in tutto il mondo si avvalgono della stimolazione elettrica della Via Ottica (Visual Pathway) per cercare di evocare sensazioni visive.

Un sistema di visione artificiale in grado di evocare sensazioni visive prende il nome di *Protesi Visiva* (Visual Prosthesis). Una protesi visiva va ad agire sulla *Via Ottica* andando a bypassare gli elementi danneggiati, interfacciandosi con le rimanenti strutture e generando artificialmente una percezione visiva.

Riprodurre artificialmente una percezione visiva in individui con profonda perdita di vista, dovuta a malattie o lesioni, potrebbe migliorare la loro qualità della vita (QOL), andando a sostituire le presenti tecnologie di assistenza, di fatto limitanti.

Al momento in commercio non ci sono dispositivi in grado di sopperire alla cecità.

Il presente lavoro va a trattare nello specifico quelle tipologie di protesi visive che si avvalgono di un approccio INTRA-oculare, facendo solo un breve cenno a quelle con approccio EXTRA-oculare. La fondamentale differenza tra le due sta nel differente tratto della via ottica sul quale intervengono: la prima tipologia agisce direttamente sulla retina (lo strato più interno del bulbo oculare), mentre la seconda va ad interessare zone non oculari, quali corteccia visiva e nervo ottico.

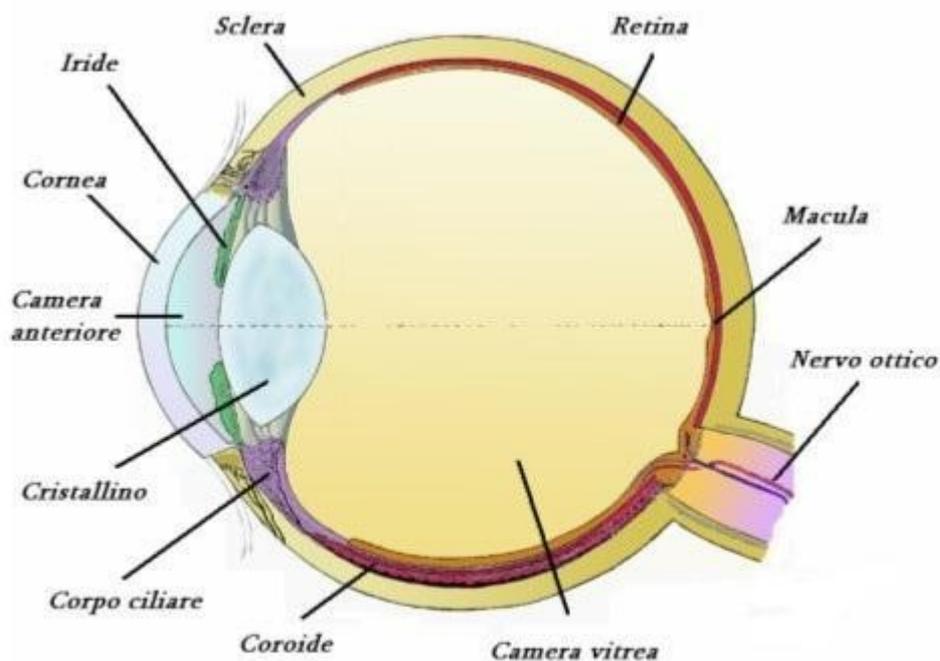
Protesi Retiniche

Capitolo 2

2.1 ANATOMIA DELL'OCCHIO

L'occhio umano è l'organo della vista: è costituito dal bulbo oculare, una sacca sferica del diametro medio di 25 mm del volume di circa 6,5 cc. Una visione trasversale mostra come la sua struttura sia organizzata in tre diversi livelli:

- Lo strato esterno, costituito posteriormente dalla sclera e anteriormente dalla cornea.
- Lo strato intermedio, diviso in due parti: anteriore (iride e corpo ciliare) e posteriore (coroide).
- Lo strato interno, la retina ovvero la parte sensoriale dell'occhio, che ricopre i due terzi posteriori della coroide.



La struttura oculare così suddivisa forma tre camere:

- la camera anteriore (tra cornea e iride)
- la camera posteriore (tra iride, zonula e cristallino)
- la camera vitrea (tra il cristallino e la retina).

Le prime due camere sono piene di *umor acqueo*, mentre la camera vitrea è riempita con un

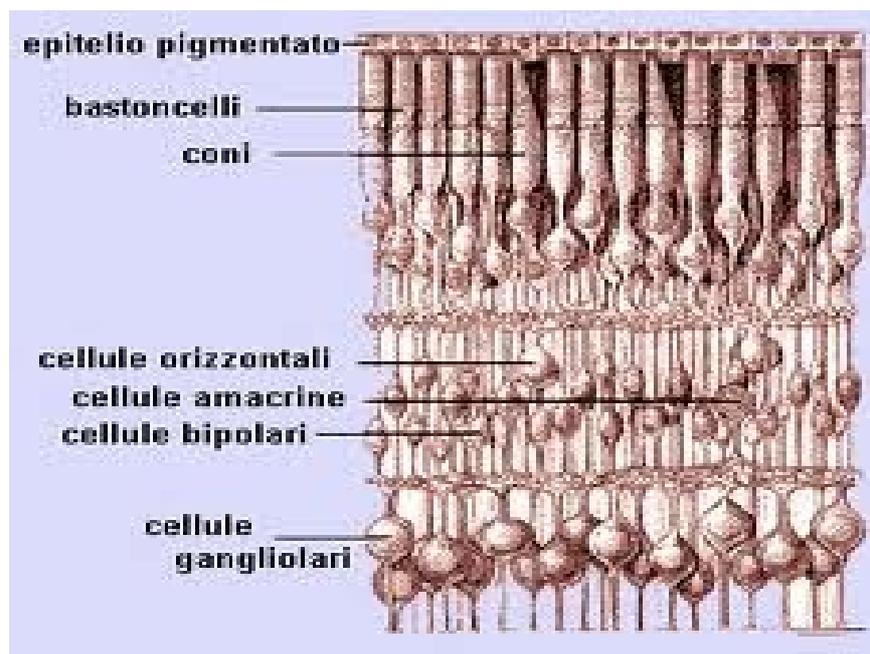
liquido più viscoso, l'*umor vitreo*.

Il cristallino è una lente trasparente mantenuta in posizione da un legamento circolare, la zonula, detta anche legamento del cristallino. Tale legamento è connesso al corpo ciliare, il bordo anteriore della coroide. La contrazione e il rilassamento di questo legamento, come conseguenza delle azioni del muscolo ciliare, cambia la curvatura della lente: tale processo è chiamato accomodazione e permette di formare un'immagine nitida sulla retina.

2.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA RETINA

La retina è la membrana più interna del bulbo oculare; essa è in grado di convertire i segnali luminosi provenienti dal mondo esterno in segnali elettrici che, percorrendo i successivi tratti della via ottica, arrivano alla corteccia cerebrale primaria (V1) che li interpreta ed evoca la percezione visiva.

La retina è un tessuto neurale multistrato.



Essa è organizzata in dieci strati e contiene i coni e i bastoncelli, che sono i fotorecettori, e 4 tipi di neuroni: cellule bipolari, cellule gangliari, cellule orizzontali e cellule amacrine.

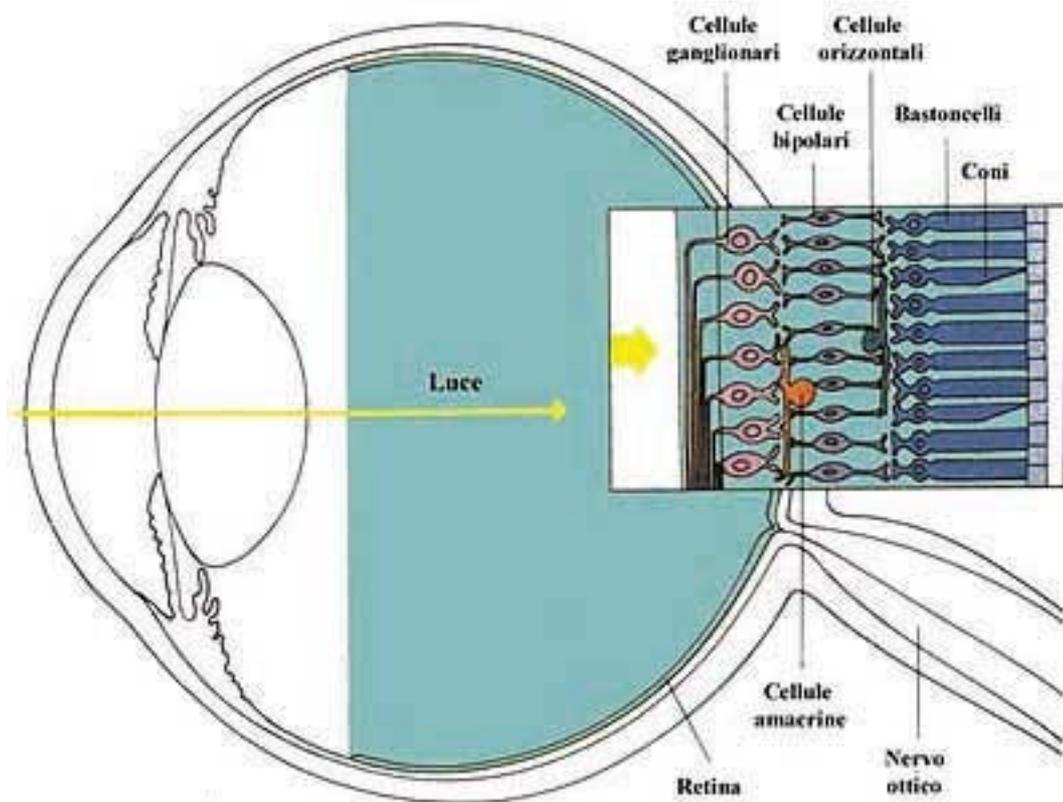
I coni servono per la visione cromatica e danno immagini di elevata risoluzione spaziale, mentre i bastoncelli, sono richiesti per la visione acromatica con bassa risoluzione spaziale, in penombra. Coni e bastoncelli comunicano direttamente, via sinapsi, con le cellule bipolari che a loro volta fanno sinapsi con le cellule gangliari. Gli assoni delle cellule gangliari convergono e lasciano l'occhio formando il nervo ottico.

Le cellule orizzontali connettono fra loro i fotorecettori, mentre le cellule amacrine connettono fra loro le cellule gangliari. L'epitelio pigmentato, il fondo della retina, assorbe i raggi luminosi evitandone la riflessione.

Al polo posteriore dell'occhio si trova una piccola area pigmentata giallastra, la macula lutea, e al centro di questa vi è la fovea centrale. La fovea è la parte della retina considerata il centro del campo visivo, ed è capace di grande acuità visiva¹.

2.3 FORMAZIONE DELL'IMMAGINE RETINICA

Le immagini degli oggetti del mondo esterno vengono messe a fuoco sulla retina: i raggi luminosi colpendo la retina, generano potenziali d'azione nei fotorecettori. Gli impulsi che iniziano nella retina sono trasmessi alla corteccia cerebrale, dove provocano la sensazione della visione.



Il processo di creazione della sensazione visiva inizia quando la luce, che passa attraverso la

1 È il grado fino al quale possono essere percepiti i dettagli ed i contorni degli oggetti.

Protesi Retiniche

pupilla dell'occhio, è focalizzata dal cristallino sull'epitelio pigmentato, che costituisce lo strato di fondo della retina. Il risultato è la proiezione di un'immagine ridotta e capovolta dell'oggetto sui circa 130 milioni di fotorecettori (coni e bastoncelli).

Questi danno via alla traduzione dei segnali luminosi in potenziali elettrici, attraverso una serie di processi enzimatici che coinvolgono fotopigmenti. La **fototrasduzione** (così si chiama il processo), provoca una iperpolarizzazione² nelle cellule bipolari, che trasferiscono l'informazione dai fotorecettori alle cellule gangliari.

Le informazioni dei circa 130 milioni di fotorecettori della retina, sono così compresse in segnali elettrici che vengono trasportati da 1,2 milioni di neuroni (cellule bipolari, cellule amacrine, cellule gangliari e cellule orizzontali), i cui assoni formano il nervo ottico. Questo trasmette le informazioni visive, attraverso il nucleo genicolato laterale, alla corteccia visiva primaria, che elabora l'immagine in termini di orientamento, margini, etc.

2 Aumento di negatività del potenziale di membrana.

2.4 MALATTIE DELLA RETINA ESTERNA

Una protesi di retina richiede la presenza di cellule vitali nella retina interna (inner retina): quindi, malattie della retina esterna (outer retina) sono potenzialmente trattabili con protesi di questo tipo.

Le due malattie degenerative più comuni della retina esterna sono:

- la Degenerazione maculare legata all'età (AMD);
- la Retinite pigmentosa (RP).

La **Degenerazione maculare legata all'età** (Age-related macular degeneration o AMD) è una malattia oculare che coinvolge la parte posteriore della retina, la macula. La macula facilita la visione centrale e permette grande acuità visiva, grazie all'elevato numero di fotorecettori che contiene. Il progredire della malattia implica perciò, la perdita della vista centrale.

Ci sono uno stadio precoce ed uno avanzato della AMD. Lo stadio precoce è contraddistinto dall'ampia formazione di drusen³ e di anomalie della pigmentazione.

Lo stadio avanzato è diviso in due gruppi: la forma “*secca*” o *non essudativa*, e la forma “*umida*” o *essudativa/neovascolare*.

La forma non essudativa è caratterizzata da cambiamenti atrofici nella macula, e clinicamente da un lento deterioramento e una migliore conservazione dell'acuità visiva, rispetto alla forma essudativa. Quest'ultima, coinvolge la formazione di nuovi vasi sanguigni nella coroide, lo strato vascolarizzato compreso tra retina e sclera, che portano al danneggiamento irreversibile dei fotorecettori della retina che si trovano in corrispondenza alla macula.

L'AMD è la principale causa della perdita di vista negli adulti oltre i 60 anni, superando il 50% delle registrazioni di non vedenti nei Paesi occidentali. I fattori di rischio includono etnia, sesso, ipertensione, genetica, dieta ed esposizione al sole. Alcuni studi hanno mostrato che, nello stadio avanzato, l'AMD è più comune nei bianchi, piuttosto che in altre etnie, e più nelle donne che nei maschi. Comunque il fattore di rischio più pesante è dato dal fumo e dall'età.

³ Macchie giallastre che compaiono nell'epitelio pigmentato retinico. Sono il sintomo clinico dell'AMD.

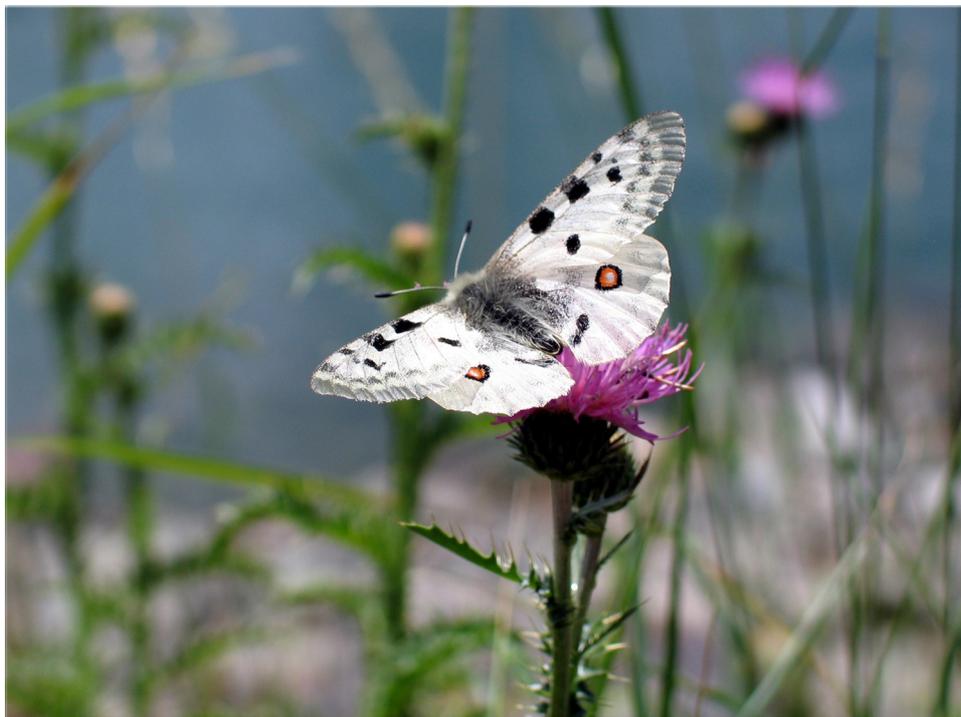
Protesi Retiniche

La **Retinite pigmentosa** (RP) descrive un gruppo eterogeneo di distrofie retiniche ereditarie, caratterizzate dalla progressiva degenerazione dei fotorecettori della retina. È quindi una malattia genetica dell'occhio. Di solito la degenerazione parte dalla media periferia del fondo della retina (l'epitelio pigmentato retinico) e avanza verso la macula e la fovea. La forma più comune di RP è la distrofia di coni e bastoncelli, nella quale il primo sintomo è la perdita della vista notturna, cui segue la perdita progressiva del campo visivo periferico.

Nella maggior parte dei casi la RP appare come un disturbo isolato, ma di rado è associata ad altre sindromi di natura non oculare.

La RP è meno comune della Degenerazione maculare legata all'età: colpisce infatti con una cadenza di 1 individuo su 4000 nella popolazione generale (circa il 5 – 7% nei Paesi occidentali). È però più severa, in quanto, oltre alla perdita della visione periferica, nella fase finale la malattia può portare alla perdita della visione centrale e quindi alla cecità completa.

Ecco come le due malattie della retina esterna vanno ad influire sul campo visivo: di seguito tre immagini dello stesso paesaggio, rispettivamente “viste” da un soggetto sano, da un soggetto affetto da AMD e da uno affetto da RP.

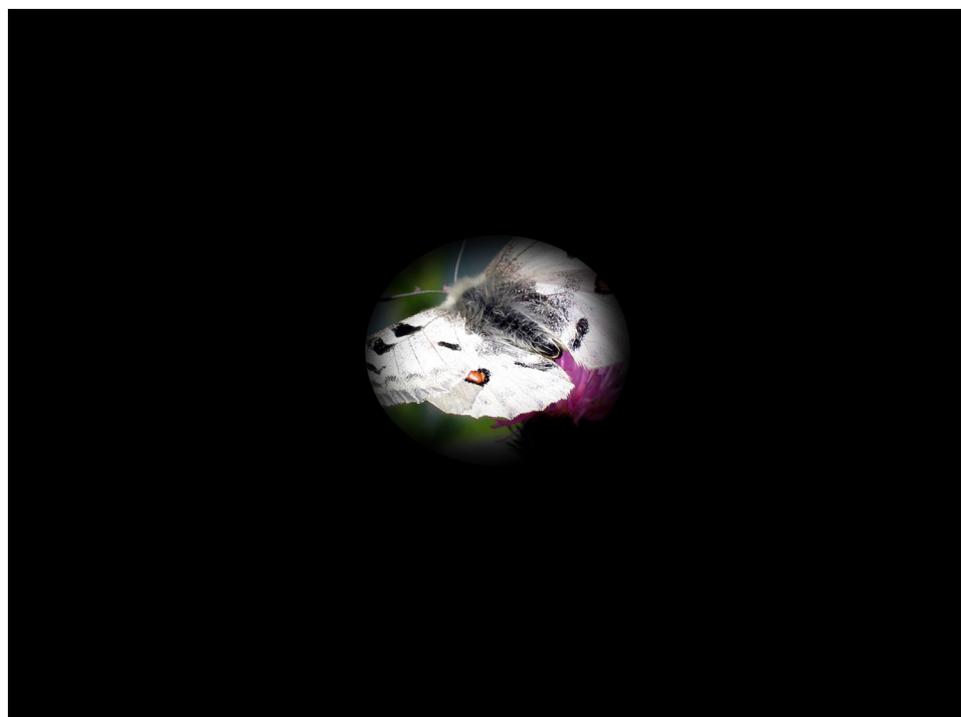


VISTA SOGGETTO SANO

Protesi Retiniche



VISTA SOGGETTO AFFETTO DA AMD



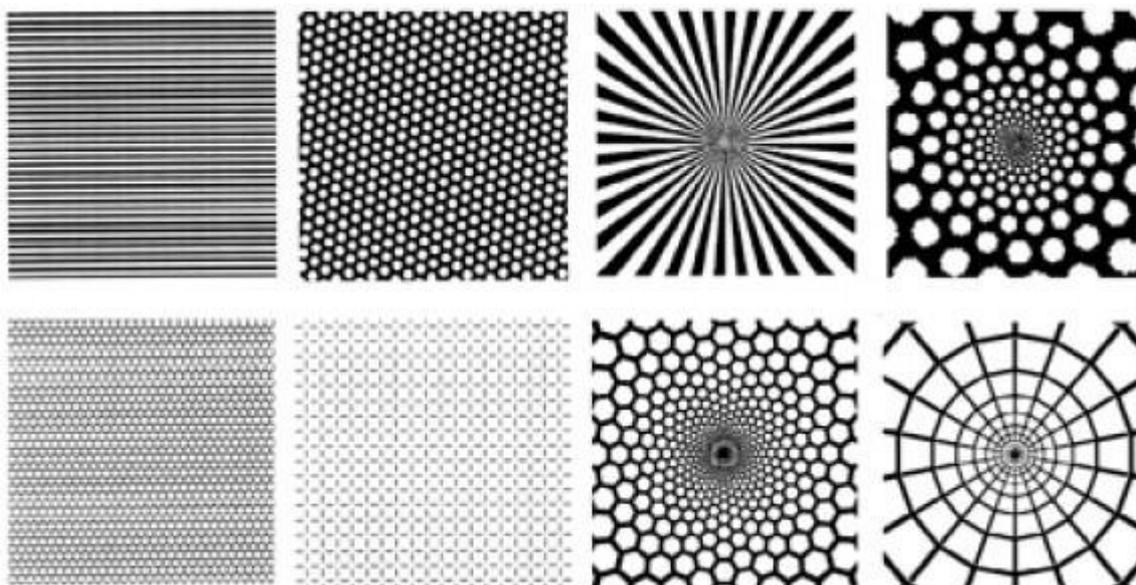
VISTA SOGGETTO AFFETTO DA RP

2.5 GENERAZIONE DI FOSFENI

Si parla di *Fosfene* (Phosphene) quale percezione visiva che si genera direttamente all'interno del bulbo oculare, in seguito a cause di natura meccanica o elettrica che disturbano la retina.

Alcuni studi, condotti su pazienti non vedenti, hanno rivelato come sia possibile evocare fosfeni stimolando elettricamente la corteccia visiva primaria (V1): tipicamente un fosfene è stato descritto come una macchia circolare di luce bianca (ma a volte nera) di dimensioni variabili (ma comunque non superiori ai 3° dell'angolo visivo) che persiste per la durata della stimolazione.

I fosfeni possono essere indotti artificialmente sia in soggetti dotati di vista, sia in non vedenti. Assumono una notevole importanza come riscontro di sensazioni visive evocate in pazienti, in seguito a stimolazioni elettriche.



Capitolo 3

3.1 PROTESI RETINICHE

Una protesi retinica opera per ridare la capacità visiva, attraverso l'attivazione elettrica di cellule nervose, usando un dispositivo impiantato sulla retina o dietro la stessa. Si avvale perciò di quella tipologia di approccio detta INTRA-oculare.

Un dispositivo di questo tipo richiede la presenza di cellule vitali nella retina interna e nello strato delle cellule gangliari della macula: una protesi retinica va infatti a sostituire i fotorecettori non funzionanti, così da captare le immagini e trasformarle in segnali elettrici che stimolano i neuroni della retina interna.

Le protesi retiniche possono quindi restituire la vista a persone colpite da malattie che portano ad una degenerazione dei fotorecettori, come la Retinite pigmentosa e la Degenerazione maculare legata all'età, nelle quali i neuroni della retina interna rimangono funzionanti. Non possono invece essere applicate in pazienti che hanno perso la vista per malattie come il Glaucoma o la Retinopatia diabetica, in cui si ha un danneggiamento dei neuroni della retina interna.

Una protesi retinica deve essere in grado di operare alcune funzioni di base, per ridare la vista:

- avvertire la luce emanata da fonti o riflessa da superfici;
- tradurre i segnali luminosi in stimoli artificiali (segnali elettrici);
- consegnare alla retina i segnali elettrici per evocare una risposta;
- inoltre, deve essere sicura ed efficace, accettata dal paziente e funzionale nel corpo umano per decenni.

Per fare questo si avvale di array⁴ di microelettrodi e/o di array di microfotodiodi, che sono ancorati/impiantati direttamente all'interno del bulbo oculare e che vanno a stimolare direttamente, o le cellule gangliari, o i fotorecettori.

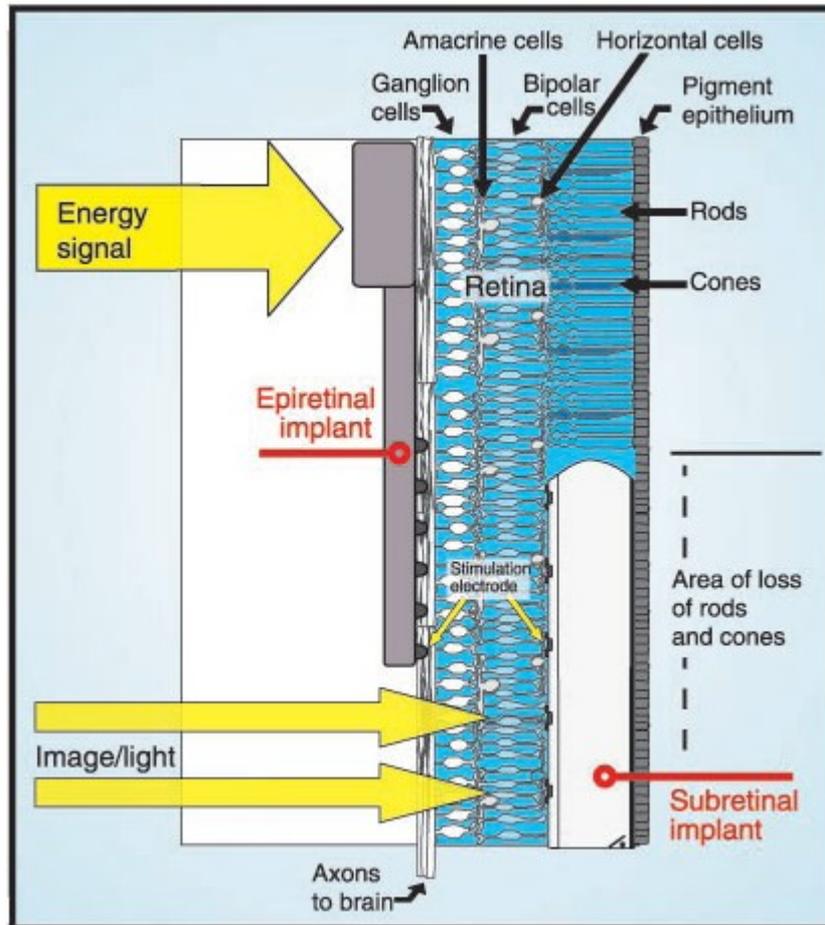
I tipi di protesi retiniche si differenziano in base alla diversa collocazione anatomica dell'*interfaccia elettrodo-neurone*. Si distinguono quindi **protesi epiretiniche**, nelle quali questa interfaccia è posizionata sulla superficie frontale della retina, la membrana limitante interna (ILM) che forma una barriera tra la retina e il vitreo; e **protesi subretiniche** nelle

4 Sono delle configurazioni di elettrodi usate per fornire una stimolazione elettrica via corrente o via tensione. Fungono essenzialmente da interfacce neurali che connettono neuroni a circuiti elettronici.

Protesi Retiniche

quali l'interfaccia elettrodo-neurone è posizionata dietro alla retina, cioè nella zona compresa tra retina ed epitelio pigmentato retinico (RPE).

La figura che segue mostra le due diverse zone di impianto per le due tipologie di protesi retiniche.

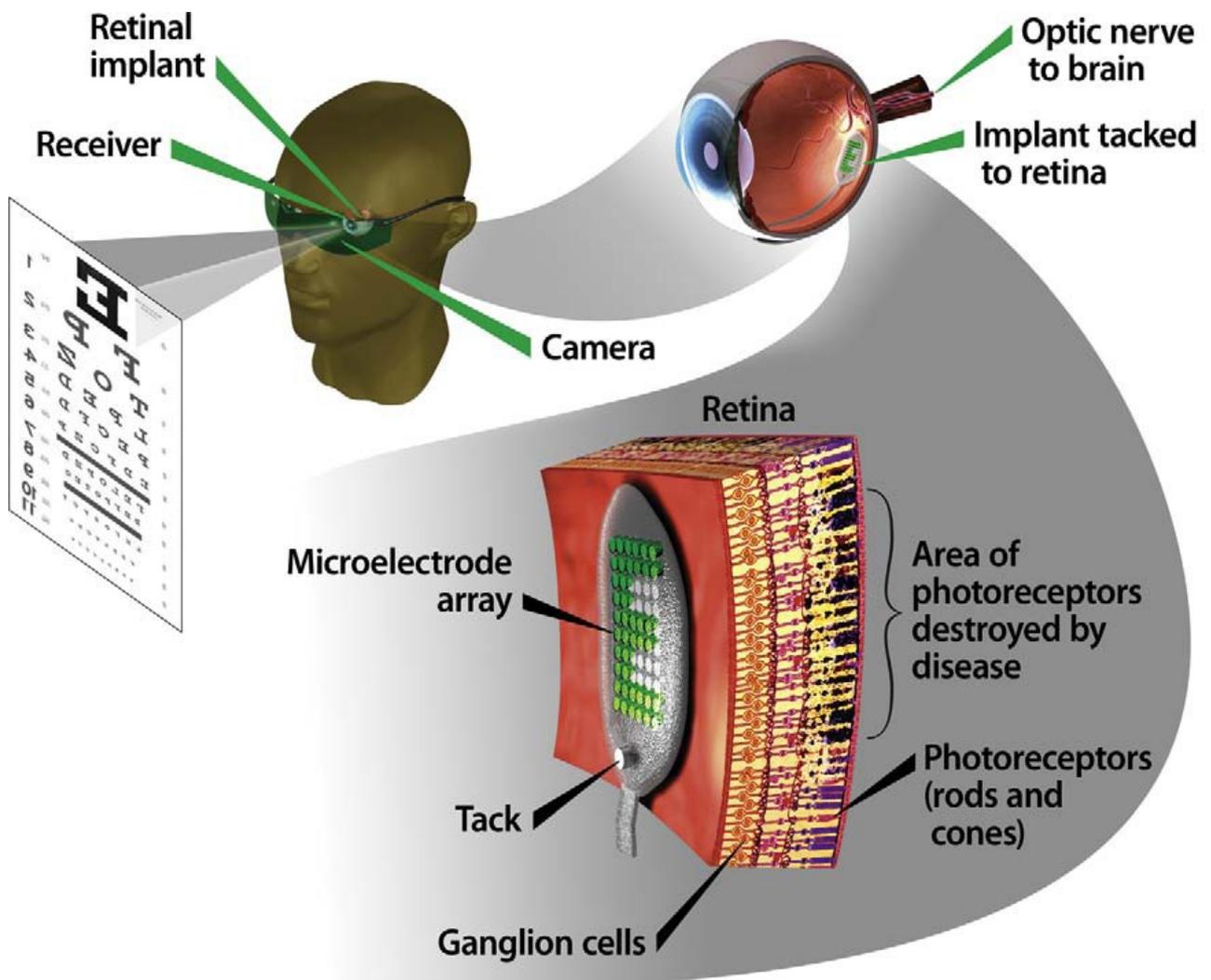


3.2 PROTESI EPIRETINICHE

Una protesi epiretinica va a stimolare direttamente lo strato delle cellule gangliari, cioè lo strato più interno della retina. L'impianto genera un treno di impulsi frutto dell'elaborazione di un'immagine.

L'approccio epiretinico alle protesi di retina comporta l'uso di una telecamera esterna per catturare l'immagine. Questa viene poi digitalizzata (viene cioè rielaborata in termini di treni di impulsi elettrici) e trasmessa ad un chip stimolatore ancorato alla superficie frontale della retina, in corrispondenza allo strato delle cellule gangliari.

Vengono quindi bypassati i fotorecettori persi o danneggiati, così come le cellule bipolari, amacrine ed orizzontali, andando a comunicare direttamente con le cellule gangliari, che fanno sinapsi col nervo ottico.



Protesi Retiniche

Una protesi epiretinica consta di una unità extraoculare e di una intraoculare.

La parte extraoculare è quella che cattura l'immagine e la digitalizza; per fare questo si usano delle piccole telecamere ancorate ad un paio di occhiali, e dei computer portatili con un software in grado di ricreare dei segnali elettrici opportuni (pattern).

La parte intraoculare è quella che va a stimolare direttamente la superficie frontale della retina, usando degli elettrodi. Il componente intraoculare è impiantato nello strato più interno della retina (il lato del vitreo), che contiene le cellule gangliari.

Nell'approccio epiretinico, array di microelettrodi sono controllati da circuiti elettronici connessi via radio con un'unità di acquisizione e di elaborazione.

Per l'acquisizione delle immagini, un piccolo sensore di campo come una camera CMOS miniaturizzata, è posizionata fuori dall'occhio. Per il processo di elaborazione, un encoder retinico con potenziali capacità di apprendere, può essere indossato attorno alla vita.

Di seguito la descrizione di alcune protesi di retina con approccio epiretinico.

3.2.1 Learning Retina Implant

Un primo gruppo di ricerca che opera nelle protesi epiretiniche appartiene alla “IIP-Technologies GmbH”, filiale della “IMI Intelligent Medical Implants AG”: il loro impianto, chiamato **Learning Retina Implant**, è progettato in modo che i pazienti possano ottimizzare le proprie percezioni visive con l'ausilio di un computer.

L'impianto consiste di 3 parti: il Retinal Stimulator (che stimola la retina) impiantato nell'occhio, il Visual Interface (l'interfaccia visiva) e il Pocket Processor (processore tascabile).

L'interfaccia visiva include una camera che cattura le immagini nei dintorni dell'utilizzatore. Questa immagine è elaborata dal processore tascabile e tradotta in comandi di stimolazione, che vengono inviati con trasmissione wireless allo stimolatore. Un microchip nello stimolatore, trasforma i comandi in impulsi elettrici. Gli impulsi elettrici stimolano la retina elettricamente e così danno la percezione visiva all'utilizzatore.

Il Learning Retinal Implant ha due componenti esterni: l'interfaccia visiva e il processore tascabile.

L'interfaccia visiva appare come un paio di occhiali standard: consta di alcuni componenti elettronici quali, la camera, ed alcuni componenti per la comunicazione dei dati al processore e allo stimolatore. L'interfaccia visiva trasmette via wireless l'energia richiesta dallo stimolatore interno all'occhio.

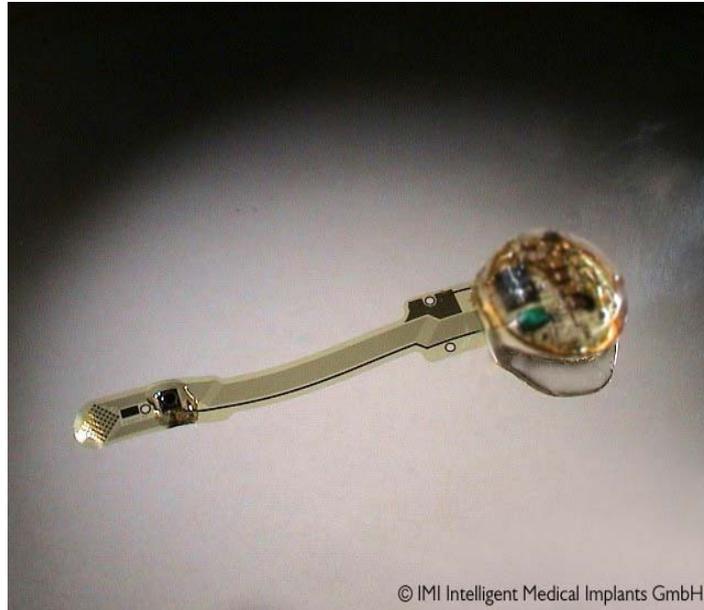


Il processore tascabile ha le dimensioni di un walkman: contiene delle batterie ricaricabili che alimentano l'intero sistema (processore, interfaccia, stimolatore). Inoltre contiene un microcomputer che traduce i dati dell'immagine in comandi di stimolazione per lo stimolatore. Il processore tascabile può essere portato alla cintura o a tracolla.

I 2 componenti esterni sono collegati tra loro da un sottile cavo.

Protesi Retiniche

Il componente interno è lo stimolatore impiantabile, che consiste in un supporto flessibile di plastica con un componente a 50 microelettrodi.



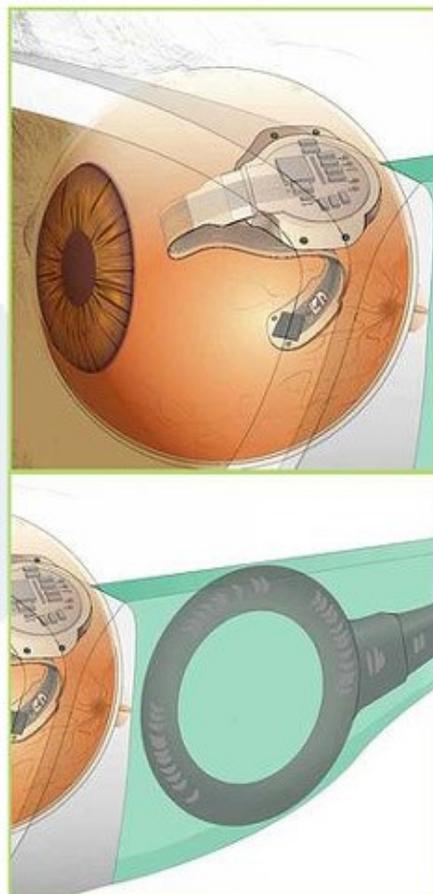
Lo stimolatore è impiantato in un solo occhio, e non ha alcuna connessione con l'interfaccia. Non ha batterie o energia immagazzinata ed è completamente controllato dall'interfaccia visiva.

Ma perché si parla di impianto in grado di apprendere?

All'interno del processore tascabile vi è un Retinal Encoder, un encoder⁵ capace di convertire i segnali delle immagini in comandi di stimolazione per lo stimolatore. Poiché ogni paziente richiede parametri differenti per ottenere un'ottima percezione visiva, i parametri tecnici dell'encoder sono ottimizzati e adattati alle esigenze dei singoli utilizzatori durante alcune sessioni di prova con personale specializzato.

⁵ Circuito digitale con al più 2^n linee d'ingresso ed n linee d'uscita. Le linee d'uscita forniscono un codice binario corrispondente al valore d'ingresso.

Protesi Retiniche



DISEGNO D'ASSIEME DEL COMPONENTE INTRAOCULARE

(Fonte: <http://www.imidevices.com/>)

3.2.2 EPI-RET-3

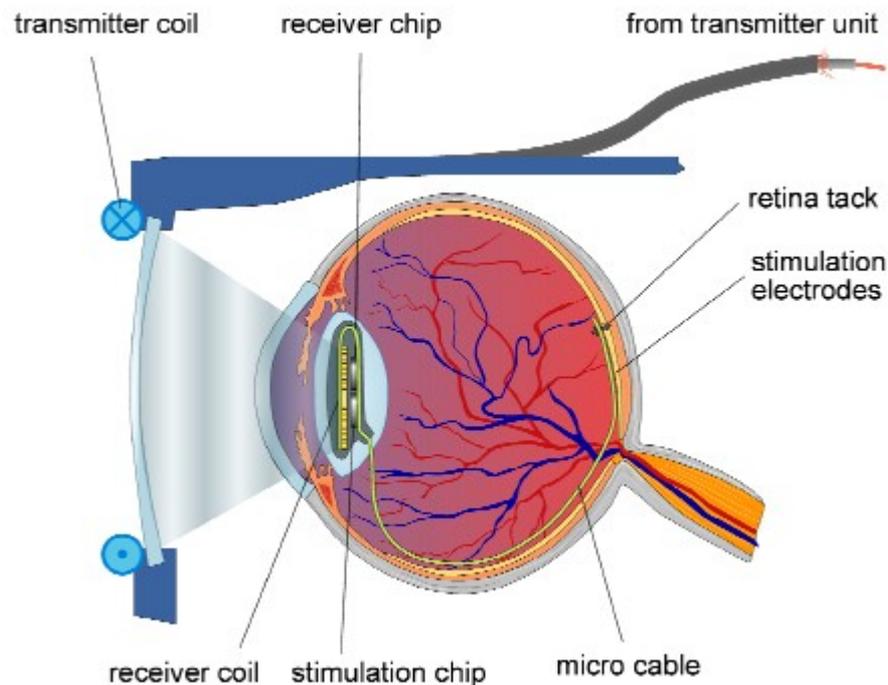
Il progetto EPI-RET-3 è nato per valutare un sistema intraoculare per l'Uomo, in termini di sicurezza ed efficienza.

L'impianto è una protesi intraoculare completamente controllata da remoto, e consiste di un ricevitore e un modulo stimolatore. L'unità di stimolazione è posta sulla superficie della retina. Sia i dati che l'alimentazione, sono trasmessi tramite un accoppiamento induttivo dall'esterno dell'occhio all'impianto.

L'EPI-RET-3 consta quindi di una parte extraoculare e di una intraoculare. La parte extraoculare comprende un computer portatile con un software di stimolazione, un'unità di trasmissione e una bobina trasmittitrice attaccate ad un supporto simile ad una montatura per occhiali.

La parte intraoculare è basata su un micro cavo con una bobina ricevitrice integrata, degli elettrodi per la stimolazione, un chip ricevitore e un chip stimolatore. Il sistema EPI-RET-3 è completamente impiantato all'interno dell'occhio senza fili elettrici che attraversano l'occhio stesso.

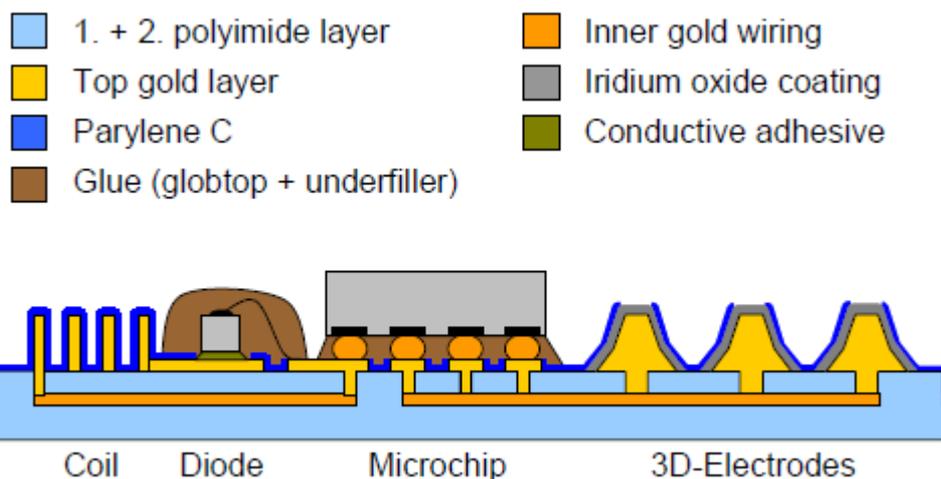
Tutti i componenti elettronici sono posizionati dietro la camera posteriore dell'occhio. L'array di elettrodi è posizionato direttamente nel centro della retina e fissato con 1 o 2 chiodi retinici. L'alimentazione e i dati sono trasmessi all'impianto usando un accoppiamento induttivo RF (Radio Frequency).



Descrizione

L'impianto EPI-RET-3 consiste in una lamina di poliammide a doppio strato spesso 10 μm di lunghezza 40 mm, con uno strato per i cablaggi fatto d'oro. Un secondo strato d'oro sulla parte superiore della lamina forma la microspira piana, gli elettrodi e i contatti. La superficie d'oro dei 25 elettrodi di stimolazione, è poi coperta con un sottile film di iridio, depositato mediante sputtering⁶ di Iridio in un plasma (gas ionizzato) di Argon e Ossigeno. Questo processo produce sottili strati stabili di Ossido di Iridio con una capacità di carica superiore a 95 mC/cm^2 .

La parte superiore dell'impianto è ricoperta di Parylene C⁷, con aperture per gli elettrodi e i contatti ottenute con incisioni al plasma. Un diodo rettificatore delle dimensioni di un chip e un condensatore tampone a montaggio superficiale (SMD - surface montage devices), sono attaccati alla lamina dell'impianto tramite incollaggio e Wire bonding⁸.



Il microchip ricevitore e il microchip trasmettitore sono montati usando la tecnologia flip-chip. Entrambi sono fabbricati con tecnologia 1,2 μm nMOS, usando un processo CMOS standard con capacità analoghe. L'area morta del chip ricevitore è di 5 mm^2 , e il suo consumo di corrente è di 170 μA . Il circuito integrato di stimolazione ha un'area morta di 4 mm^2 , e un consumo di corrente di 330 μA alla massima frequenza di stimolazione. La fonte integrata di corrente può pilotare fino a 25 elettrodi, con impulsi di corrente bipolare regolabili in larghezza da 27 a 1526 μs e in ampiezza da 0 a 100 μA . Sono possibili frequenze di impulso superiori a 500 Hz.

Dopo test approfonditi, l'impianto è dotato di un numero di serie in codice binario, e la

6 Tecnica mediante la quale si ha emissione di atomi o ioni da un materiale solido.

7 Una polimero inerte, idrofobo e biocompatibile tipicamente usato per rivestire circuiti o immobilizzare particelle.

8 È una tecnica per la realizzazione delle interconnessioni tra circuiti integrati.

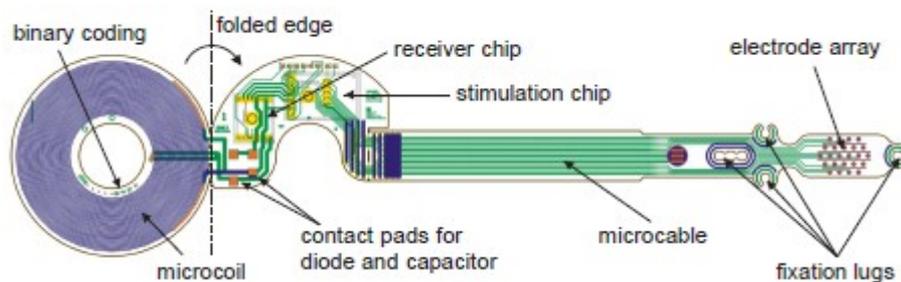
Protesi Retiniche

micro bobina è piegata su componenti elettrici ottenendo un'unità ricevente compatta, con un diametro di circa 10 mm.

Infine, questa parte dell'impianto è incapsulata con silicone medico, formando una lente artificiale.

L'impianto ha una lunghezza di 45 mm, un diametro della bobina di 10,5 mm e una larghezza dei dei micro cavi di 2,5 mm. I 25 elettrodi di stimolazione sono organizzati in una griglia esagonale con una distanza di 500 μm l'uno dall'altro.

Di seguito uno schema dettagliato dell'impianto.



La figura che segue mostra l'impianto completamente incapsulato.



PROTOTIPO DELL'IMPIANTO RETINICO EPI-RET-3

Nel lato destro si vedono i 25 elettrodi di stimolazione e le alette di fissaggio; nel lato sinistro si vedono la lente artificiale con i componenti elettronici integrati, e gli occhielli di fissaggio. Questi servono per fissare la lente artificiale nella sezione anteriore dell'occhio, se le naturali strutture di fissaggio sono danneggiate o sono state rimosse.

L'area a forma di semicerchio dei componenti elettronici e la microbobina flessibile, costituiscono una lente flessibile e pieghevole che permette un piccolo taglio nella cornea e, di conseguenza un intervento chirurgico di impianto poco invasivo.

Funzionamento

Il computer esterno genera semplici segnali e li trasforma in sequenze di stimoli per gli elettrodi. I dati di stimolazione e i segnali di controllo sono inviati al trasmettitore.

L'unità di trasmissione contiene un FPGA⁹, un generatore di flussi di bit, un amplificatore di uscita di classe E, un'antenna esterna. Per ragioni di sicurezza, il trasmettitore è alimentato da una batteria ricaricabile, e il computer dalla sua batteria interna.

Per il ripristino del clock, il set di dati viene duplicato con codifica Manchester, e per la rilevazione di errori, il set è di nuovamente duplicato con codifica Hamming¹⁰. Quindi, il generatore di flusso di bit converte questi dati paralleli in un unico segnale. L'amplificatore di uscita di classe E, che fornisce una conversione DC-to-AC (campionamento) di efficienza fino al 96%, genera il segnale RF di frequenza 13,56 Mhz per alimentare la bobina di trasmissione connessa esternamente. L'impianto utilizza una connessione senza fili RF sia per la trasmissione di potenza, sia per la trasmissione dei dati. I dati vengono trasmessi modulando la frequenza portante.

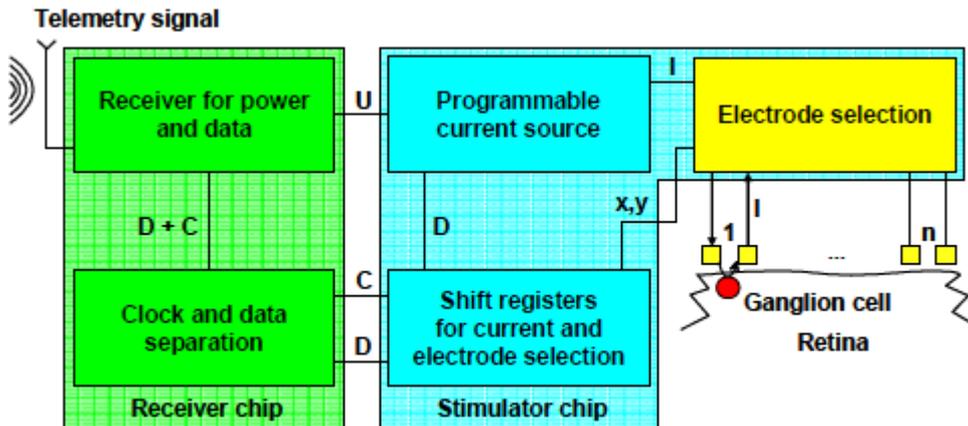
Questo collegamento è capace di colmare una distanza di 25 mm, così da arrivare alla parte intraoculare del EPI-RET-3.

La bobina ricevitrice dentro all'occhio acquisisce i segnali elettromagnetici da cui, grazie al circuito di ricezione, vengono estratti i dati e l'alimentazione. Si può ottenere una velocità di 200 Kbit/s. Il ricevitore CMOS trasmette tutte le istruzioni necessarie all'alimentazione e al recupero dati. Dopo la successiva limitazione e rettifica, il segnale di potenza è estratto dal trasmettitore. Dopo aver derivato il clock interno dal Manchester code, i segnali sono demodulati, decodificati ed eventualmente corretti.

I segnali così estratti sono inoltrati al chip stimolatore. Lo stimolatore CMOS genera impulsi di ampiezza e lunghezza voluta e attiva gli elettrodi selezionati. La stimolazione elettronica deve assegnare una corrente che sia abbastanza grande da superare la soglia specifica, in modo da generare fosfeni nella corteccia visiva. Gli impulsi di corrente sono applicati all'array di elettrodi posizionato sulla retina, grazie a un micro cavo, così si generano potenziali d'azione nello strato superiore delle cellule gangliari, ottenendo la sensazione visiva. Durante le sessioni di stimolazione, il software di stimolazione non solo genera i segnali richiesti, ma registra i corrispondenti feedback dal paziente, generando un file per l'analisi off-line.

9 Field Programmable Gate Array, un circuito integrato digitale programmabile.

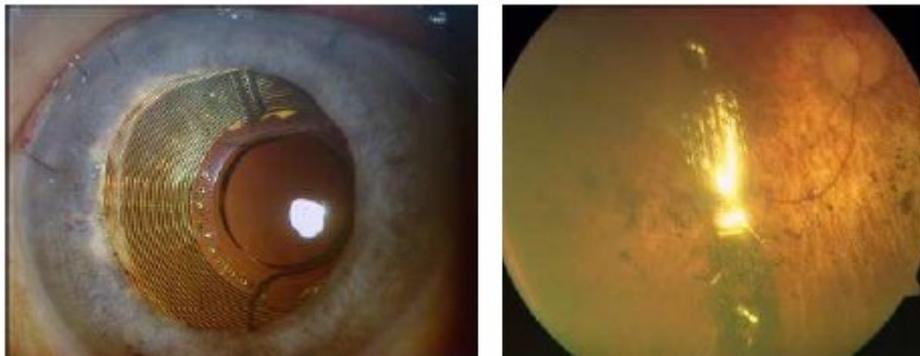
10 Si tratta di due codici usati nel campo delle telecomunicazioni per controllare e correggere i segnali.



Functional principle of the implant electronics

Il sistema è EPI-RET-3 è stato impiantato in 6 non vedenti legalmente riconosciuti per un periodo di 28 giorni (4 settimane). Durante le sessioni di stimolo, i pazienti hanno riportato sensazioni visive, comunicate tramite pressione di un bottone, o tramite descrizione verbale delle percezioni. Tutti i pazienti hanno riportato sensazioni visive dovute ad impulsi di stimolazione. Si sono trovati valori di soglia di stimolazione compresi tra i $73,2 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ e $7,8 \mu\text{C}/\text{cm}^2$. In base alla stimolazione, i pazienti hanno riportato la vista di punti, linee, archi o cerchi di differenti colori. Attivando elettrodi che definivano linee con diverse orientazioni, i pazienti hanno riportato la visione di differenti orientazioni.

Di seguito due immagini della protesi EPI-RET-3 dopo l'impianto.



3.3 PROTESI SUBRETINICHE

Un impianto di protesi subretinica va a sostituire i fotorecettori persi o danneggiati, con fotodiodi ed elettrodi. L'impianto va quindi ad essere posizionato tra lo strato delle cellule bipolari e l'epitelio pigmentato retinico, dentro allo strato dei fotorecettori.

L'impianto deve fornire un segnale analogico allo strato delle cellule bipolari, che viene poi elaborato e convertito dagli strati neurali della retina prima che questi lo trasmettano al nervo ottico, e quindi alla corteccia primaria. Viene assunto che la retina sia intatta, e quindi che il circuito delle cellule bipolari, gangliari, orizzontali e amacrine non sia danneggiato.

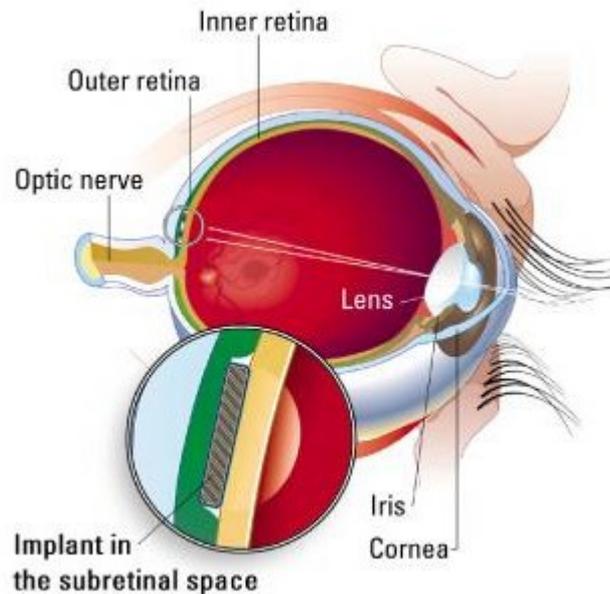
In questo approccio si impianta un micro componente di silicone, chiamato array di microfotodiodi o array di microfotodiodi semiconduttori, dietro alla retina, tra la sclera e lo strato delle cellule bipolari: qui la luce incidente è trasformata in potenziali elettrici che stimolano le cellule bipolari a formare la sensazione visiva.

Gli array di microfotodiodi sono fabbricati in wafer¹¹ di silicio con spessore compreso tra i 25 e i 100 μm e diametro tra i 2 e i 3 mm, usando una tecnologia CMOS. Nel componente subretinico, alcune migliaia di microfotodiodi sensibili alla luce, in grado di funzionare in modo indipendente, e provvisti di microelettrodi di oro o nitrato di titanio, sono disposti sul wafer e piazzati nello spazio subretinico. La luce emanata dagli oggetti, cade sul componente e attiva i microfotodiodi i quali, a turno, attivano i corrispondenti microelettrodi, che stimolano i neuroni adiacenti (supposti intatti) allo strato dei fotorecettori.

Di seguito si riportano alcuni dei lavori di gruppi di ricerca operanti sulle protesi subretiniche.

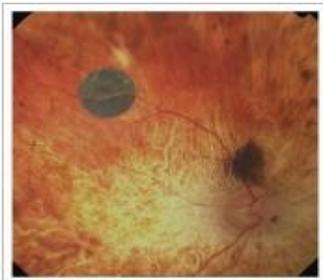
¹¹ Sottile fetta di materiale semiconduttore, usata nella fabbricazioni di circuiti integrati e altri micro componenti.

3.3.1 Artificial Silicon Retina



L' "Optobionics Corporation" è stata la prima compagnia a tentare una sperimentazione clinica, approvata dal governo negli USA, usando un approccio d'impianto subretinico con un array di micro fotodiodi a semiconduttore (1999). Il dispositivo della Optobionics soffriva apparentemente del fatto che la corrente che generava, proveniva solamente dall'energia della luce, cioè il dispositivo rimaneva nello stato passivo senza un'alimentazione esterna. Nonostante questi problemi, i primi riscontri davano questa **Retina Artificiale in Silicene (ASR)** come sicura ed efficace. Infatti tutti i pazienti, affetti da RP, dimostravano un inaspettato miglioramento delle funzioni visive. Interessante è il fatto che, questi miglioramenti interessavano aree relativamente lontane dall'impianto, suggerendo che questo potesse esercitare un effetto neurotrofico o neuroprotettivo, inducendo un parziale recupero della funzionalità retinica o impedendone un'ulteriore peggioramento. Così il gruppo si è impegnato in ulteriori studi sugli animali per comprendere appieno le basi biologiche dell'inatteso effetto neurotrofico che è emerso dalla sperimentazione e nell'ottimizzazione tecnica della protesi.

Attualmente, l'Optobionics Corporation ha fermato le operazioni. Il Dr. Chow ha acquistato il nome "Optobionics" e l'impianto di retina artificiale in silicene (ASR: Artificial Silicon Retina); una nuova compagnia sarà riorganizzata sotto il nome di "Optobionics".



ASR® device implanted in the human eye

(Fonte: <http://optobionics.com/>)

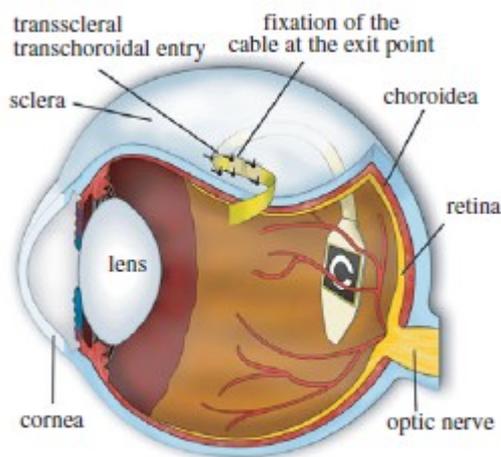
3.3.2 Retina Implant GmbH

Una versione di successo di protesi subretinica è stata sviluppata dalla “Retina Implant GmbH” in Germania, e prevede l'utilizzo di microelettrodi sensibili alla luce. Il dott. E. Zrenner dell'Università di Tuebingen Eye Clinic, sta a capo delle ricerche e dei test clinici. Questo apparecchio è stato testato ampiamente su animali (2007) ed è stato impiantato nell'Uomo.

Questo impianto consta di un array di 1500 microfotodiodi sensibili alla luce, nello spazio subretinico ma, diversamente dal dispositivo della Optobionics, prevede una fonte di alimentazione esterna, la quale è destinata sia al precedente array, sia ad un secondo, più piccolo del precedente, che serve alla stimolazione diretta delle cellule bipolari tramite elettrodi. I microfotodiodi servono ad aggiustare l'intensità degli impulsi ottenuti dalla luce incidente che li colpisce. Questo apparecchio sperimentale ha un involucro percutaneo attraverso il quale vengono applicati gli impulsi di stimolo.

Descrizione

Si tratta di un impianto subretinico alimentato e controllato da un cavo sottocutaneo, che entra dietro l'orecchio e che termina in una sottile lamina intraoculare di poliammide, posta tra l'epitelio pigmentato retinico e la retina, all'interno della sclera.



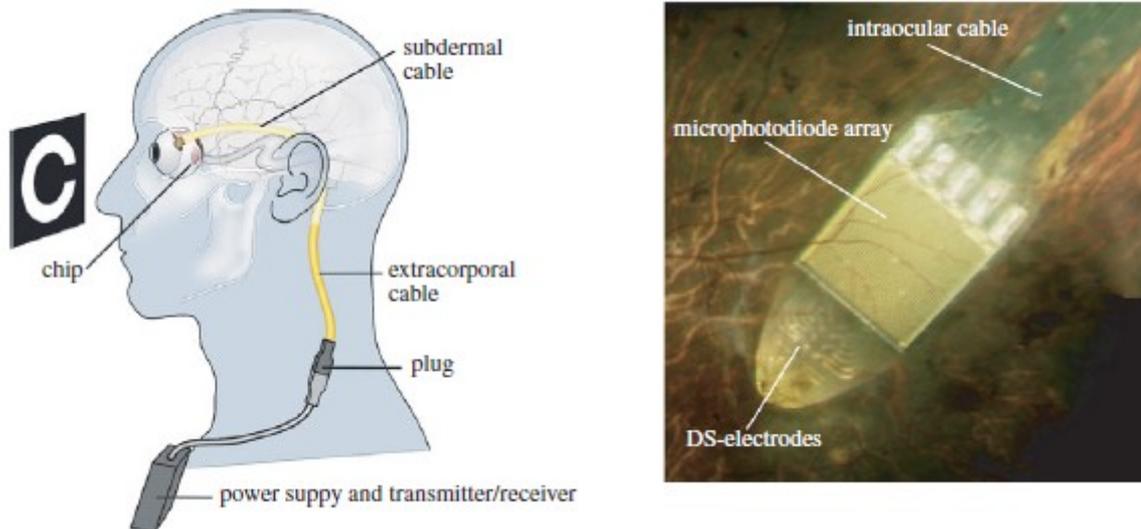
L'estremità della lamina supporta due distinti array:

- un Array di Microfotodiodi (MPDA: microphotodiode array);
- un secondo array di elettrodi (DS test field).

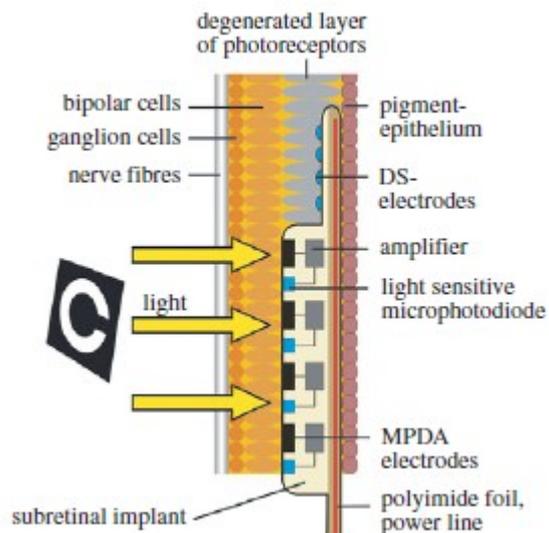
La lamina subretinica di poliammide è alimentata da una linea che attraversa la corioide,

Protesi Retiniche

passa dietro al canale auricolare e attraversa la pelle, e che fornisce l'alimentazione e i segnali di controllo al chip, e le correnti di stimolazione all'array DS di elettrodi.



I parametri di stimolazione per ogni elettrodo dell'array DS, nonché la sensibilità¹² e l'attività del chip, possono essere controllati indipendentemente da un software che permette di trasformare l'orientamento dello spazio visivo nell'orientamento del campo di elettrodi, e di regolare i parametri individuali di stimolazione nella scatola di stimolazione, tramite un trasmettitore wireless. Inoltre, tutti i parametri di stimolazione e le risposte affermativo o negative del paziente ad ogni parametro, sono registrate automaticamente da un software particolare.



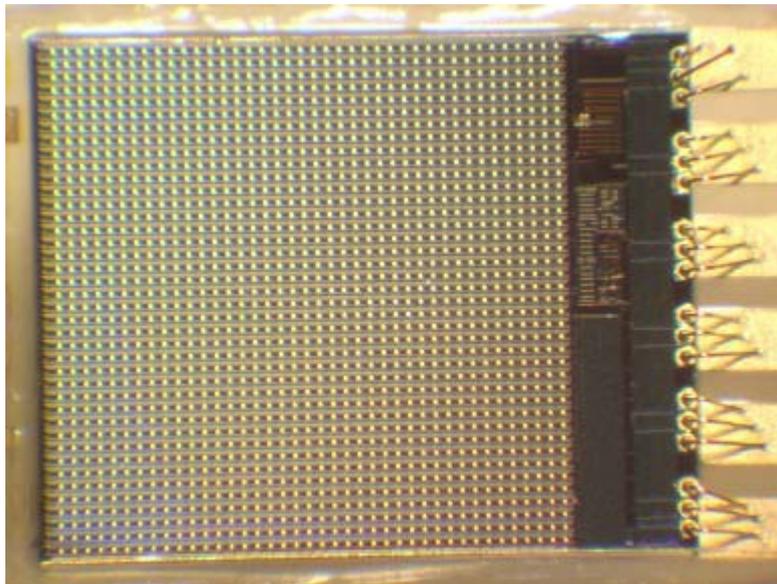
¹² La più piccola variazione dei parametri che il chip è in grado di percepire.

Protesi Retiniche

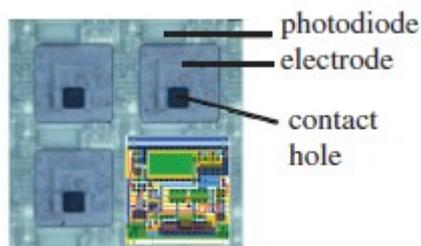
La determinazione della soglia dei fosfeni con elettrodi nella cornea, si è rivelata essere un criterio importante per l'idoneità dei pazienti per protesi di retina.

L'array di microfotodiodi

L'Array di Microfotodiodi (MPDA) è un chip di dimensioni 3x3x0,1 mm; esso prevede 1500 elementi sensibili alla luce che agiscono in modo indipendente.



Ogni elemento comprende un fotodiodo sensibile alla luce (15x30 μm) che controlla un diverso amplificatore, la cui uscita è accoppiata ad un elettrodo di Nitruro di Titanio (dimensioni 50x50 μm , distanziato dai vicini di 70 μm), connesso all'amplificatore da un buco di contatto.



Particolare di 4 elementi (72 x 72 μm ognuno)

Ognuno dei 1500 elementi (pixel) genera impulsi di potenziale anodici monofase al proprio elettrodo, il quale è linearmente amplificato fino a 2,3 V, così da fornire una corrente di

Protesi Retiniche

stimolazione proporzionale all'intensità della luce incidente su ogni elemento. Attività del chip è controllata da impulsi di un alimentatore esterno forniti tramite il cavo.

La conversione della luce in voltaggio, avviene in un periodo compreso tra i 0,5 e i 6 ms (“tempo di registrazione dell'immagine”) ad una frequenza compresa tra i 2 e i 20 Hz (tempo e frequenza sono entrambi regolabili dall'esterno). Conseguentemente l'intera immagine proiettata sul chip è campionata a quella frequenza con una risoluzione spaziale di circa 1500 pixel.

Essenzialmente, un'immagine è catturata simultaneamente più volte al secondo da tutti i fotodiodi. Così, le stimolazioni ripetitive pixelizzate sono fornite simultaneamente da tutti gli elettrodi al gruppo delle cellule bipolari adiacenti. La quantità di corrente fornita da ogni elettrodo dipende dalla luminosità di ogni fotodiodo. I livelli di luce, che variano circa tra 2 unità logaritmiche¹³, vengono convertiti in impulsi di carica da ogni pixel con una relazione sigmoideale¹⁴ e la sensibilità può essere scambiata manualmente tra varie unità logaritmiche. L'intervallo operativo (cioè la sensibilità) può essere spostato manualmente di alcune unità logaritmiche tramite l'applicazione di una tensione di controllo esterna V_{global} (VGL), per consentire una risoluzione con quanto più contrasto possibile, in vari intervalli di illuminazione tra i 2 e i 1000 lux¹⁵. In più, una seconda tensione di controllo (V_{bias}) regola la massima uscita degli elettrodi (amplificatore di guadagno). Sensibilità e guadagno sono regolati dall'esterno contemporaneamente per tutti gli elementi.

Il chip è stimato coprire un angolo visivo di approssimativamente $11^\circ \times 11^\circ$ (1° approssima $288 \mu\text{m}$ sulla retina). La distanza tra 2 elettrodi del chip MPDA corrisponde a un angolo visivo di $\frac{1}{4}$ di grado (15 min di arc)¹⁶.

13 La scala logaritmica espande i punti in corrispondenza dei valori piccoli e comprime i punti in corrispondenza dei valori grandi, permettendo così di trattare agevolmente grandezze che hanno un ampio campo di variabilità.

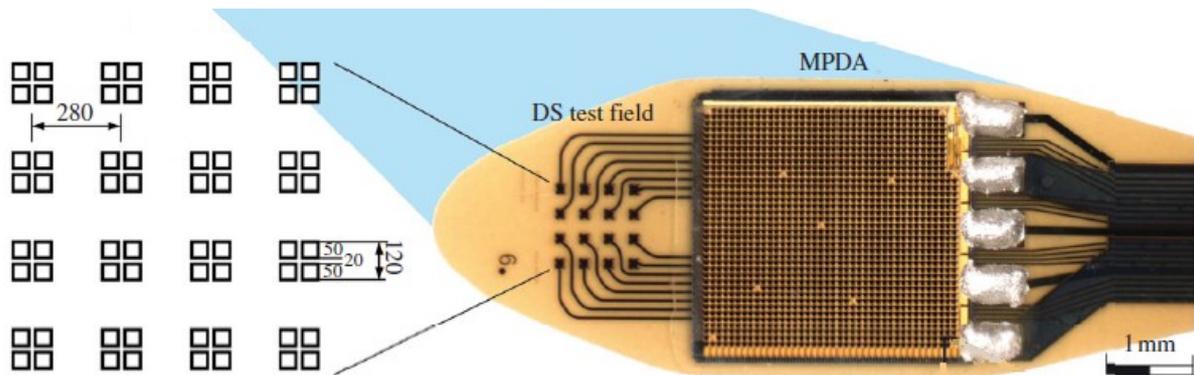
14 La funzione sigmoideale è una funzione matematica che produce una curva sigmoide, una curva simile ad una S. Funzione del tipo: $f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$.

15 Il **lux** (simbolo **lx**) è l'unità di misura per l'illuminamento, accettata dal Sistema Internazionale.

16 1 minute of arc corrisponde a $\frac{1}{60}$ di grado.

Campo di test array DS per la stimolazione diretta

Il campo di test DS consiste in un array di elettrodi di dimensione 1,2 x1,2 mm: sono presenti 16 elettrodi quadrupli di TiN (100x100 μm , 280 μm di lato e 396 μm diagonalmente) per la stimolazione diretta (DS) indipendente dalla luce.



Il campo test DS è stato aggiunto per la valutazione delle caratteristiche elettrodo-interfaccia e per studiare l'efficacia di impulsi di corrente con differenti forme e polarità, rispetto a quelli forniti dall'array MPDA.

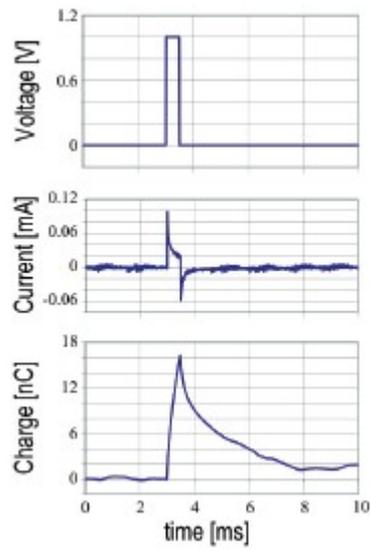
Il segnale fornito ad ogni elettrodo, è controllato da un ricevitore wireless nella scatola di alimentazione. L'elettrodo di riferimento è localizzato distalmente sotto alla pelle nel bordo dell'orbita. Il recupero di carica avviene tramite la messa a terra di ogni elettrodo dopo ogni impulso, che guida una corrente di ritorno. Così, impulsi di potenziale monofasici producono effettivamente correnti bifasiche e modelli di carica, guidati dalla corrente di stimolazione dalla zona distale a quella prossimale della retina, polarizzando le cellule bipolari che a loro volta eccitano le cellule gangliari.

La soglia di potenziale per indurre una percezione visiva, suscitata applicando impulsi di tensione bifasica agli elettrodi, compresi tra 1 e 2,5 V ($t = 0,5-6$ ms), è stata valutata con una procedura a scala: da 5 (molto forte) a 0 (nessuna). Inoltre sono stati applicati doppi impulsi con differenze fino a 0,8 V tra i due stimoli (ad intervalli di 10 s), così come treni di impulsi. Trasferimenti di carica tipici di un singolo elettrodo alla soglia sono stati tra i 20 e i 60 nC per impulso. La massima densità di carica agli elettrodi nel campo DS è stata di 600 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$. Questi valori sono stati ampiamente entro i limiti di sicurezza comunemente accettati, e si sono dimostrati sicuri anche per stimolazioni continue della retina ex vivo.

Valori di impedenza per i singoli elettrodi sono stati tipicamente di 300 k Ω (con corrente alternata sinusoidale a 1 kHz).

Un trasferimento di carica massimo tipico, per un singolo elettrodo, è attorno ai 2 nC (in soluzione salina) ad una densità di 80 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ sulla superficie del elettrodo di TiN. La carica è calcolata come l'area sotto la forma d'onda della corrente, guidata da un impulso di potenziale costante, misurato tra un resistore da 1 k Ω sull'elettrodo di ritorno comune.

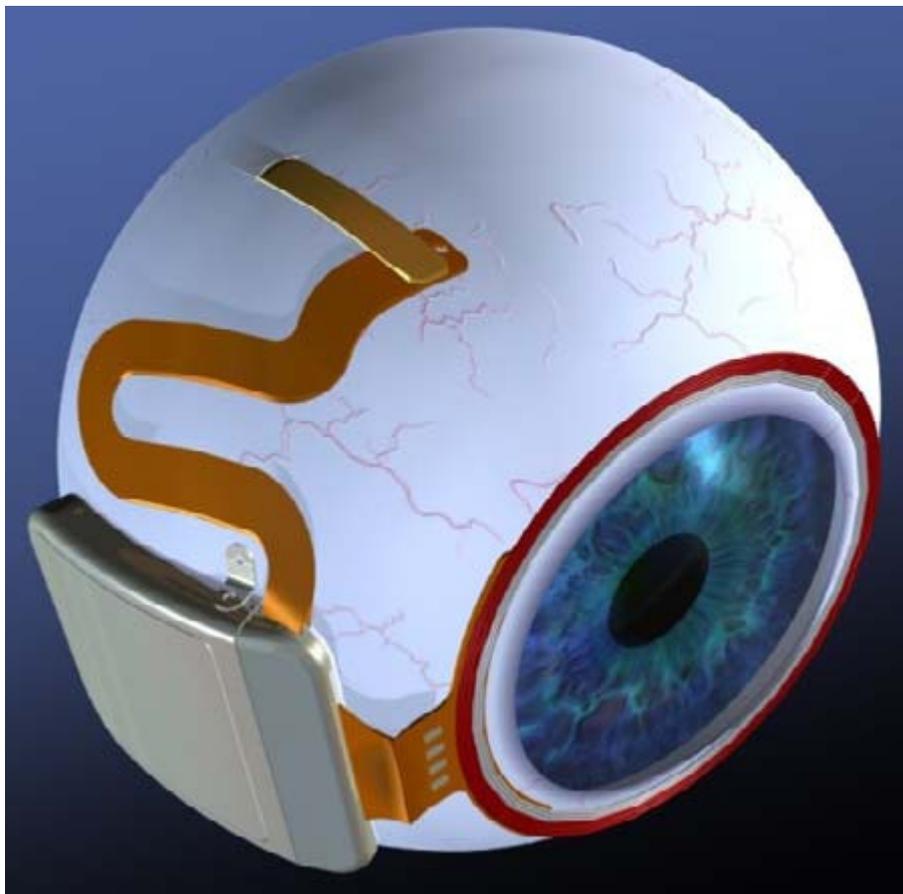
Protesi Retiniche



La distanza di un elettrodo del centro del campo di test DS dal più vicino ($280\ \mu\text{m}$), corrisponde ad 1° dell'angolo visivo, così l'intero campo di test DS copre un angolo visivo di $3,5^\circ \times 3,5^\circ$, o approssimativamente $3,6\ \text{cm} \times 3,6\ \text{cm}$ di grandezza dell'immagine retinica, vista da una distanza di 60 cm.

3.3.3 Hermetic retinal prosthesis

Un'altro impianto subretinico arriva da un gruppo di ricercatori, tra i quali J. L. Wyatt e J. F. Rizzo. Il loro impianto consiste di un controllore che usa un computer con un'interfaccia utente, per selezionare quali elettrodi guidare e con quale livello di corrente. I dati dal computer sono mandati ad un amplificatore di potenza, che successivamente trasmette via wireless con l'impianto, grazie ad un campo di accoppiamento induttivo vicino. I dati a 100 Kbps sono codificati da un codificatore di ampiezza, ad una frequenza di 15,5 Mhz. L'alimentazione è anch'essa trasmessa via wireless all'impianto, usando un una frequenza di 125 KHz, ed è rettificata dall'impianto per creare un'alimentazione di $\pm 2,5$ V. L'impianto è attaccato all'esterno dell'occhio (fuori dal bulbo oculare), dove riceve ed elabora rispettivamente, l'alimentazione e i dati.



L'impianto manda poi stimoli di corrente elettrica alle cellule nervose della retina, usando un sottile array di elettrodi depositati con un sottile strato di ossido di Iridio, i quali sono chirurgicamente inseriti nello spazio subretinico, attraverso una falda nella sclera. Posizionando fuori dall'occhio (fuori dal bulbo oculare) le bobine per l'alimentazione secondaria e per i dati, si possono usare bobine più grandi, ottenendo un migliore

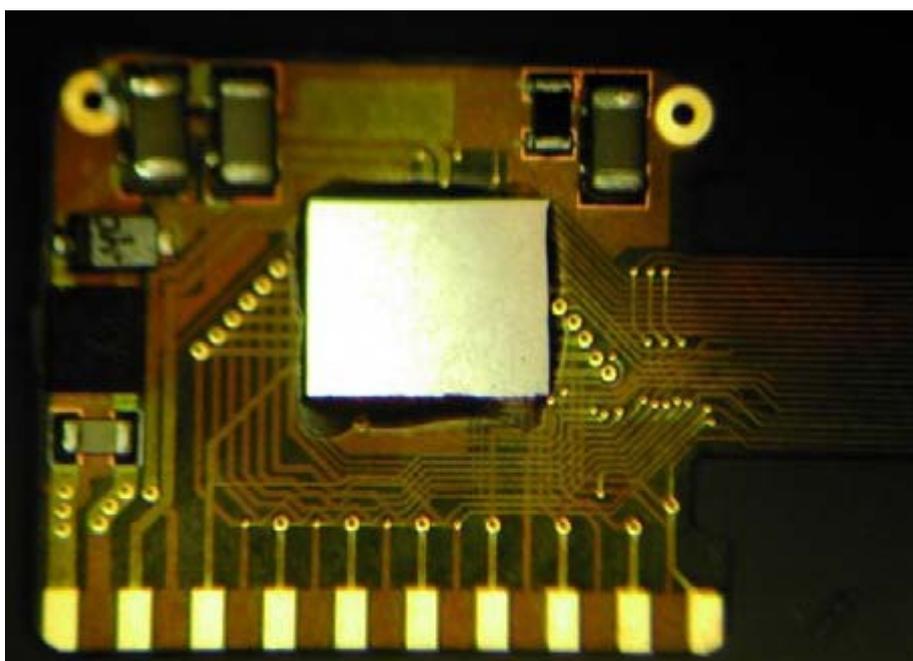
Protesi Retiniche

accoppiamento induttivo. Comunque, queste bobine sono sulla delicata congiuntiva¹⁷, potendo così usurarla creando rischio di infezione. Per ridurre questo rischio, le bobine sono accuratamente avvolte su una sfera così da adattarsi (corrispondere) alla curvatura dell'occhio. La bobina secondaria comprende sia l'alimentazione che i dati, ma essi sono legati assieme da un supporto. Essi sono costituiti da 40 fili AWG di oro, con 28 avvolgimenti per la bobina di alimentazione, e due bobine con 6 avvolgimenti per un ricevitore di dati sfruttato centralmente da 12 avvolgimenti.

La bobina modellata a sfera ha un raggio principale di 9,5 mm ed un'altezza fuori dall'occhio inferiore ai 2 mm.

Il circuito integrato, che comprende il ricevitore di telemetria, controllore digitale, una fonte di corrente continua, parzializzatori (biases), e circuiti di avvio, è racchiuso nella struttura di titanio che misura 11 mm x 11 mm x 2 mm. Inoltre, sono racchiusi nella struttura diodi raddrizzatori Schottky, due condensatori di potenza (per l'alimentazione), una resistenza e un condensatore per l'accensione dopo reset, un condensatore di risonanza per la bobina secondaria, e un diodo Zener da 5,1 V per regolare l'alimentazione. Il bordo del circuito è racchiuso in un involucro ermetico.

La forma a serpentina dell'array di elettrodi, permette al chirurgo di posizionarlo dietro al muscolo retto superiore, e di inserire gli elettrodi nel quadrante temporale superiore.



Poiché la scatola di titanio è nel quadrante nasale superiore e la bobina secondaria ha un profilo basso (bordo basso), non ci sono impedimenti chirurgici nell'accesso alla falda della sclera.

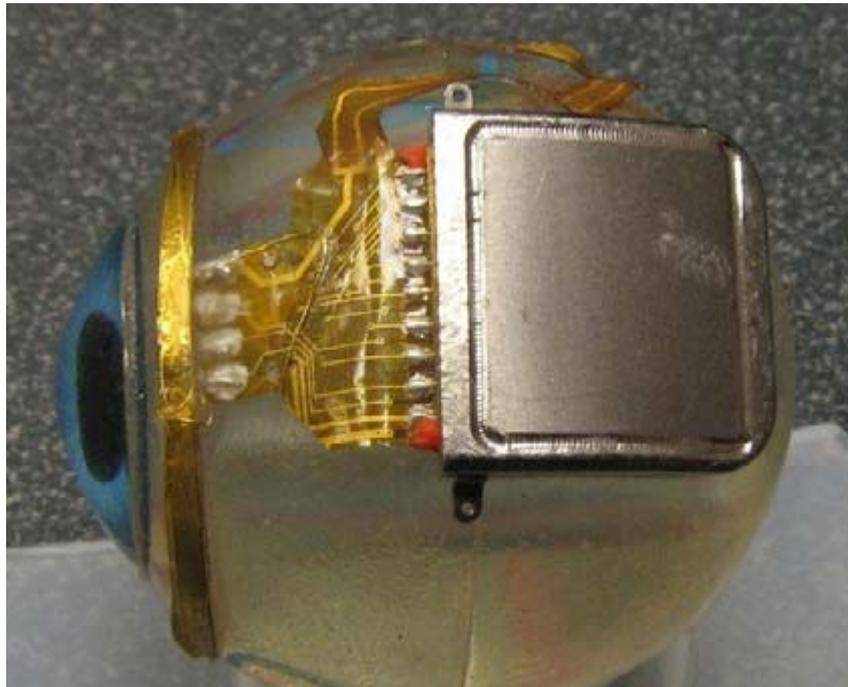
L'impianto è stato testato secco sul banco così come in vitro in una soluzione salina

¹⁷ Membrana mucosa che ricopre il bulbo oculare.

Protesi Retiniche

tamponata con fosfato. Gli elettrodi sono stati testati con impulsi bilfasici di corrente, 25 – 400 μA , con la durata di ogni fase di 1 ms. Simili parametri di stimolazione sono stati usati durante prove di stimolazione in vivo su maialini dello Yucatan.

Durante i test wireless in vitro, gli aghi degli elettrodi sono stati immersi in soluzione salina, e le differenze di potenziale sono state misurate con un amplificatore costruito apposta. Gli stessi tipi di misurazioni sono state effettuate in vivo con un elettrodo a lente a contatto sulla superficie dell'occhio ed un elettrodo di riferimento su un orecchio per essere sicuri che il componente stesse lavorando nell'occhio del maiale. Queste misure sono interamente non invasive.



PROTOTIPO DELL'IMPIANTO SUBRETINICO HERMETIC RETINAL PROSTHESIS

Protesi Retiniche

Capitolo 4

4.1 CENNO AGLI APPROCCI EXTRAOCULARI

Esistono 2 approcci di tipo extraoculare alle protesi visive: entrambi non vanno ad agire sul bulbo oculare, ma si interfacciano con altri segmenti della via ottica.

Di seguito una breve descrizione dei due approcci.

CORTICAL PROSTHESES

(protesi corticali)

Il concetto alla base del loro funzionamento è quello di stimolare elettricamente la corteccia occipitale dell'encefalo, con l'ausilio di elettrodi impiantati sulla stessa. Questi dispositivi utilizzano micro elettrodi attaccati ai neuroni bersaglio che richiedono piccole correnti che risultano in piccoli stimoli localizzati. Si tratta di un array di microelettrodi impiantati nel cervello con inserzione pneumatica.

OPTIC NERVE PROSTHESES

(Protesi del nervo ottico)

Una protesi di questo tipo comprende una cuffia a spirale di microelettrodi, simile a quella utilizzata per la stimolazione neuromuscolare, da posizionare attorno al nervo ottico.

Sorgono due importanti questioni:

- l'organizzazione retinotopica del nervo ottico;
- stimolare selettivamente e simultaneamente sottoinsiemi di assoni potrebbe richiedere un numero proibitivo di contatti nella cuffia.

Protesi Retiniche

Capitolo 5

5.1 BIBLIOGRAFIA

- “Artificial vision: needs, functioning, and testing of a retinal electronic prosthesis”,
Gerald J.Chader, James Weiland and MarkS.Humayun, Doheny Retina Institute, USC
School of Medicine, Los Angeles, CA, USA
capitolo 21, J. Verhaagenetal.(Eds.) Progress inBrainResearch, Vol.175 ISSN 0079-6123
Copyright r 2009 ElsevierB.V.
- “Retinal implant – a bioMEMS challenge”
Jörg-Uwe Meyer, Fraunhofer Istitute for Biomedical Engineering, Ensheimer Str. 48, 66386
St. Ingbert, Germany, 12 luglio 2001
“VISUAL PROSTHESES”,
Edwin M. Maynard *Center for Neural Interfaces, Department of Bioengineering, University
of Utah, Salt Lake City, Utah 84112; Annu. Rev. Biomed. Eng. 2001*
- “RETINAL PROSTHESIS”,
James D.Weiland,¹ Wentai Liu,² and Mark S. Humayun¹, March 17, 2005
¹ *Doheny Retina Institute, Department of Ophthalmology, Keck School of Medicine and
Department of Biomedical Engineering, Viterbi School of Engineering, University of
Southern California, Los Angeles, California 90089;*
² *Department of Electrical Engineering, Baskin School of Engineering, University of
California, Santa Cruz, California 95064.*
- “Will Retinal Implants Restore Vision?”
Eberhart Zrenner,
Science 295, 1022 (2002)
- “Intraocular Epiretinal Prosthesis to Restore Vision in Blind Humans”
W. Mokwa, M. Goertz, C. Koch, I. Krisch, H.-K. Trieu and P. Walter, 30th Annual
International IEEE EMBS Conference Vancouver, British Columbia, Canada, August 20-24,
2008
- “First Results of a Study on a Completely Implanted Retinal Prosthesis in Blind
Humans”
Christian Koch, Wilfried Mokwa, Institute of Materials in Electrical Engineering 1
RWTH Aachen University Aachen, Germany
Michael Goertz, Fraunhofer Institute of Microelectronic Circuits and Systems Duisburg,
Germany
*Peter Walter, Department of Ophthalmology Aachen University Hospital RWTH Aachen
University Aachen, Germany*

Protesi Retiniche

- “Realization of a 15-Channel, Hermetically-Encased Wireless Subretinal Prosthesis for the Blind”
Shawn K. Kelly, Member, IEEE, Douglas B. Shire, Member, IEEE, Jinghua Chen, Patrick Doyle, Marcus D. Gingerich, William A. Drohan, Member, IEEE, Luke S. Theogarajan, Stuart F. Cogan, Member, IEEE, John L. Wyatt, Senior Member, IEEE, and Joseph F. Rizzo, III., 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS Minneapolis, Minnesota, USA, September 2-6, 2009
- “Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words”
Eberhart Zrenner^{1,*}, Karl Ulrich Bartz-Schmidt¹, Heval Benav¹, Dorothea Besch¹, Anna Bruckmann¹, Veit-Peter Gabel², Florian Gekeler¹, Udo Greppmaier³, Alex Harscher³, Steffen Kibbel³, Johannes Koch¹, Akos Kusnyerik^{1,4}, Tobias Peters⁵, Katarina Stingl¹, Helmut Sachs⁶, Alfred Stett⁷, Peter Szurman¹, Barbara Wilhelm⁵ and Robert Wilke¹
13 October 2010
¹Centre for Ophthalmology, University of Tübingen, Schleichstr. 12, 72076 Tübingen, Germany
²Eye Clinic, University of Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany
³Retina Implant AG, Gerhard-Kindler-Str. 8, 72770 Reutlingen, Germany
⁴Department of Ophthalmology, Semmelweis University, Tomo u. 25-29, 1083 Budapest, Hungary
⁵Steinbeis Transfer Centre Eyetrial at the Centre for Ophthalmology, Schleichstr. 12-16, 72076 Tübingen, Germany
⁶Klinikum Friedrichstadt, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden, Germany
⁷NMI Natural and Medical Sciences Institute at the University of Tübingen, Markwiesenstr. 55, 72770 Reutlingen, Germany
- “Details on the Technology of the Subretinal Implant, Clinical Study Design, Results and Spontaneous Reports of Patients including nine Movie Clips on performance”
Eberhart Zrenner^{1,*}, Karl Ulrich Bartz-Schmidt¹, Heval Benav¹, Dorothea Besch¹, Anna Bruckmann¹, Soeren Danz², Veit-Peter Gabel³, Florian Gekeler¹, Heinz-Gerd Graf⁴, Udo Greppmaier⁵, Alex Harscher⁵, Gernot Hoerdoerfer⁶, Steffen Kibbel⁵, Uwe Klose², Andreas Kopp², Akos Kusnyerik^{7,1}, Wilfried Nisch⁸, Tobias Peters⁹, Daniel Rathbun¹, Siegmund Reinert¹⁰, Katarina Stingl¹, Helmut Sachs¹¹, Ieva Sliesoraityte¹, Alfred Stett⁸, Peter Szurman¹, Barbara Wilhelm⁹, Robert Wilke¹, Walter Wrobel⁵
¹Centre for Ophthalmology, University of Tübingen, Schleichstr. 12, 72076 Tübingen, Germany
²Dept. of Radiology, University of Tuebingen, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tuebingen, Germany
³Eye Clinic, University of Regensburg, 93053 Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, Germany
⁴Institute for Microelectronics Stuttgart (IMS CHIPS), Allmandring 30a, 70569 Stuttgart
⁵Retina Implant AG, Gerhard-Kindler-Str. 8, 72770 Reutlingen, Germany
⁶MobilityTraining, Mozartweg 11, 72076 Tuebingen, Germany

Protesi Retiniche

⁷Department of Ophthalmology, Semmelweis University, Tomo u. 25-29, 1083-Budapest, Hungary

⁸NMI Natural and Medical Sciences Institute at the University of Tübingen, Markwiesenstr. 55, 72770 Reutlingen, Germany

⁹Steinbeis Transfer Centre Eyetrail at the Centre for Ophthalmology, Schleichstr. 12-16, 72076 Tübingen, Germany

¹⁰Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Tübingen, Oslanderstr. 2-8, 72076 Tübingen, Germany

¹¹Klinikum Friedrichstadt, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden, Germany

- “Implantable Imaging System for Visual Prosthesis”
*Chuanqing Zhou, *†Chen Tao, *Xinyu Chai, *Yong Sun, and *Qiushi Ren *Department of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University; and †Department of Ophthalmology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Renji Hospital, Shanghai, China
- “Optoelectronics and Retinal Prosthesis”
Andrew Zureick
The Revival of Vision.
- “Advances in Retinal Neuroprosthetics”
Nigel H. Lovell‡§, Luke E. Hallum‡, Spencer Chen‡, Socrates Dokos‡, Philip Byrnes-Preston‡, Rylie Green‡, Laura Poole-Warren‡, Torsten Lehmannψ and Gregg J. Suaning†
‡ Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales, Sydney, Australia, 2052.
ψ School of Electrical Engineering and Telecommunications, University of New South Wales, Sydney, Australia, 2052.
§ National ICT Australia (NICTA)
† School of Engineering, University of Newcastle, Newcastle, Australia.
- “Restoration of Useful Vision up to Letter Recognition Capabilities Using Subretinal Microphotodiodes”
Heval Benav, Karl U. Bartz-Schmidt, Dorothea Besch, Anna Bruckmann, Florian Gekeler, Udo Greppmaier, Alex Harscher, Steffen Kibbel, Akos Kusnyerik, Tobias Peters, Helmut Sachs, Alfred Stett, Katarina Štingl, Barbara Wilhelm, Robert Wilke, Walter Wrobel, and Eberhart Zrenner
32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS Buenos Aires, Argentina, August 31 - September 4, 2010
- “The Genomic, Biochemical, and Cellular Responses of the Retina in Inherited Photoreceptor Degenerations and Prospects for the Treatment of These Disorders”
Alexa N. Bramall,^{1,2} Alan F. Wright,⁴ Samuel G. Jacobson,⁵ and Roderick R. McInnes^{1,2,3}
Clinical Interventions in Aging 2008:3(3) 473–482
¹Programs in Genetics and Developmental Biology, The Research Institute, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada M5G 1L7;
²Department of Molecular Genetics, University of Toronto, Toronto, Canada M5S 1A1
³Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Canada H3T 1E2;
⁴MRC Human Genetics Unit, Institute of Genetics and Molecular Medicine, Edinburgh,

Protesi Retiniche

United Kingdom EH4 2XU;

⁵Department of Ophthalmology, Scheie Eye Institute, University of Pennsylvania, Philadelphia 19104.

- “Age-related macular degeneration and the aging eye”
Rita Ehrlich¹, Alon Harris¹, Nisha S Kheradiya¹, Diana M Winston¹, Thomas A Ciulla³, Barbara Wirostko²
¹Indiana University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Indianapolis, IN, USA;
²Stony Brook University Medical Center Research Way, Department of Ophthalmology, Stony Brook, NY, USA;
³Retina Service, Midwest Eye Institute, Attending Physician and Surgeon, Methodist Hospital, Indianapolis, IN, USA.
- “Current Concepts in the Treatment of Retinitis Pigmentosa”
Maria A.Musarella¹ and Ian M.MacDonald², 16 September 2010
¹*Department of Ophthalmology, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY 11203, USA*
²*Department of Ophthalmology, Royal Alexandra Hospital, University of Alberta, 10240 Kingsway Avenue, Rm. 2319, Edmonton, Canada AB T5H 3V9*
- “Retinal Diseases: Age-Related Macular Degeneration and Retinitis Pigmentosa”
fonte: <http://www.artificialretina.energy.gov/diseases.shtml>
- “A Fully Implantable Epiretinal Vision Prosthesis for Retinitis Pigmentosa Patients”
Thomas Schanze, Uwe Thomas, 2009, EpiRet GmbH
- “The neural signature of phosphene perception”
Paul CJ Taylor^{1,2}, Vincent Walsh², and Martin Eimer¹, Paul CJ Taylor^{1,2}, Vincent Walsh², and Martin Eimer¹
¹The Henry Wellcome Building, School of Psychology, Birkbeck College, Torrington Square, London, WC1E 7HX;
²Institute of Cognitive Neuroscience and Department of Psychology, University College London, 17 Queen Square, London WC1N 3AR, UK
- “Design and Performance of an improved active subretinal chip”
Steffen Kibbel¹, Alex Harscher¹, Walter-G. Wrobel¹, Eberhart Zrenner³, Albrecht Rothermel²
¹ Retina Implant AG, Reutlingen, Germany;
² Institute of Microelectronics, University of Ulm, Germany;
³ Centre for Ophthalmology, University of Tübingen, Germany.
- “The bionic eye: a review”
Jong Min ONG FRCOphth and Lyndon DA CRUZ PhD FRANZCO, 11 April 2011, National Institute of Health Research, Biomedical Research Centre, Moorfields Eye Hospital 162 City Road, London EC1V 2PD, United Kingdom
- “Retinal replacement—the development of microelectronic retinal prostheses —

Protesi Retiniche

experience with subretinal implants and new aspects”

Helmut G. Sachs, Veit-Peter Gabel, 21 June 2004

- “A Biomimetic Retinal Stimulating Array”
JAMES D. WEILAND AND MARK S. HUMAYUN 14 IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY MAGAZINE SEPTEMBER/OCTOBER 2005
- “Long-term In vivo Biocompatibility Evaluation of MEMS Retinal Tack for Retinal Prosthesis”
S. Lee^{1,2,3,4,5}, K.-I. Koo^{1,2,3,4,5}, J.-W. Ban^{1,2,3,4,5}, H.-Y. Jeong^{1,2,3,4,5}, H. Park^{1,2,3,4,5}, J.-M. Seo^{3,4,5}, H. Chung^{3,5,6}, and D.-I. Cho^{1,2,3,4,5}
¹ ISRC/² ASRI/³ NB&SRC,
⁴ School of Electrical Engineering and Computer Sciences, Seoul National University, Seoul, KOREA
⁵ NAVRC,
⁶ Department of Ophthalmology, Seoul National University, Seoul, KOREA
WC 2009, IFMBE Proceedings 25/XI, pp. 194–197, 2009.
- “An Implantable Epiretinal Vision Prosthesis for Retinitis Pigmentosa Patients”
Th. Schanze, U. Thomas, and The EPIRET-Group, EpiRet GmbH, Winchester Straße 8, D-35394 Gießen, Germany,
WC 2009, IFMBE Proceedings 25/IX, pp. 261–264, 2009.
- “Navigating Comfortably across the Retina”
Ben Liesfeld¹, Kay-Uwe Amthor¹, Dennis Dowell¹, Ulrike Weber¹, Winfried Teiwes¹
¹ OD-OS GmbH, Teltow, Germany.
WC 2009, IFMBE Proceedings 25/XI, pp. 243–246, 2009.
- “Simulation system for epiretinal implants”
U. Mäder¹, M. Fiebich¹, U. Thomas² and P. Marten²
¹ Institut für Medizinische Physik und Strahlenschutz – IMPS, University of Applied Sciences Giessen-Friedberg, Germany;
² EpiRet GmbH, Giessen, Germany.
WC 2009, IFMBE Proceedings 25/XI, pp. 172–174, 2009.
- “Design and Performance of an improved active subretinal chip”
Steffen Kibbel¹, Alex Harscher¹, Walter-G. Wrobel¹, Eberhart Zrenner³, Albrecht Rothermel²
¹ Retina Implant AG, Reutlingen, Germany;
² Institute of Microelectronics, University of Ulm, Germany;
³ Centre for Ophthalmology, University of Tübingen, Germany.
WC 2009, IFMBE Proceedings 25/VIII, pp. 192–195, 2009.
- “Subretinal Microelectrode Arrays Implanted Into Blind Retinitis Pigmentosa Patients Allow Recognition of Letters and Direction of Thin Stripes”
E. Zrenner¹, R. Wilke¹, H. Sachs², K. U. Bartz-Schmidt¹, F. Gekeler¹, D. Besch¹, H. Benav¹, A. Bruckmann¹, U. Greppmaier³, A. Harscher³, S. Kibbel³, A. Kusnyerik⁴, T. Peters⁵, K. Porubská¹, A. Stett⁶, B. Wilhelm⁵, W. Wrobel³ and SUBRET Study Group.

Protesi Retiniche

¹Centre for Ophthalmology, University of Tuebingen, Germany

²Klinikum Friedrichstadt, Dresden, Germany

³Retina Implant AG, Reutlingen, Germany

⁴Department of Ophthalmology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁵STC Autonomous Nervous System and Safety Studies, Oftringen, Germany

⁶NMI Natural and Medical Sciences Institute, Reutlingen, Germany

WC 2009, IFMBE Proceedings 25/IX, pp. 444–447, 2009.

- <http://www.imidevices.com/en/retinat-implantat-technology.html>
- <http://optobionics.com/>
- <http://www.imidevices.com/>
- “The Retinal Implant Project”
RLE Group, Retinal Implant Research Group
Academic and Research Staff, Professor John L. Wyatt, Jr.
Visiting Scientists and Research Affiliates Dr. Shawn Kelly, Dr. Ofer Ziv
Graduate Students Antonio Molins, Adam Eisenman
Technical and Support Staff Bill Drohan, Greg Swider, Oscar Mendoza