



DEPARTMENT OF
INFORMATION
ENGINEERING
UNIVERSITY OF PADOVA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN
INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELLA TESINA :

**TECNOLOGIA E STRUMENTAZIONE PER LA
RIACQUISIZIONE PARZIALE DELLA VISTA
NEL SOGGETTO CIECO O IPOVEDENTE**

Relatore : Prof. Alfredo Ruggeri

Laureando : Posenato Nicola

A.A. 2013/2014

INDICE GENERALE

SOMMARIO.....	5
1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'OCCHIO UMANO.....	6
1.1 STRUTTURA E PRINCIPALI COMPONENTI.....	6
1.1.1 Occhio Esterno.....	6
1.1.2 Occhio Interno.....	7
1.2 FISIOLOGIA.....	10
1.3 PRINCIPALI MALATTIE DEGENERATIVE DI INTERESSE...	11
1.3.1 Coroideremia.....	11
1.3.2 Retinite Pigmentosa.....	11
1.3.3 Degenerazione Maculare legata all'età.....	12
1.3.4 Glaucoma.....	12
2 TECNOLOGIE COMPENSATIVE PER L'IPOVISIONE.....	13
2.1 Protesi Retinica.....	14
2.2 Impianti Epiretinici.....	15
2.3 Impianti Subretinici.....	21
2.4 Limiti e Tecniche Costruttive.....	30
2.5 Semiconduttori Organici per la Visione Artificiale.....	34
2.6 Protesi Corticale e del Nervo Ottico.....	39
CONCLUSIONI.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	43

SOMMARIO

Ogni anno, il numero di individui che presentano disturbi visivi dovuti a malattie oculari fino ad arrivare alla cecità è in continuo aumento e attualmente si stima che il numero di queste persone sia oltre 40 milioni. La perdita della vista può avere un impatto devastante negativo sulla qualità della vita di un individuo e, nonostante si siano compiuti grandi passi fino ad ora, l'obiettivo di ripristinare la funzionalità visiva originale negli individui affetti da cecità sta ancora affrontando difficili sfide.

Grazie al progresso tecnologico numerosi gruppi multidisciplinari provenienti da tutto il mondo si sono dedicati allo sviluppo di dispositivi protesici visivi fino ad arrivare ad un livello dove, a seguito di test clinici, si è iniziato a evidenziare un recupero della funzionalità visiva di base rivoluzionando l'approccio nel trattamento degli individui ciechi.

In questa tesina verranno esposti i progressi tecnologici, dispositivi e materiali studiati, testati e impiantati fino ad ora per consentire il recupero parziale della vista nei soggetti che l'hanno persa a causa di malattie genetiche degenerative che colpiscono principalmente la retina.

In particolare, nella parte iniziale verrà trattata una breve descrizione anatomica dell'occhio umano elencando i principali elementi e malattie di interesse che vedremo essere comuni nella maggior parte dei soggetti ipovedenti ricordando però che non tutti sono idonei all'impianto in quanto devono essere soddisfatti specifici requisiti tra cui l'integrità del nervo ottico e un minimo di vitalità delle cellule nervose retiniche.

Successivamente verranno trattati i primi dispositivi realizzati, introducendo la nascita di questo ramo di ricerca della riabilitazione visiva, per poi passare agli impianti più recenti descrivendoli e mettendoli a confronto in base alle metodologie usate dai vari gruppi di ricerca i quali hanno come obiettivo comune la “sostituzione” dei fotorecettori danneggiati situati nella retina con dei semiconduttori rivestiti da silicone e composti da fotodiodi che simulano la loro funzione.

1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'OCCHIO UMANO

1.1 STRUTTURA E PRINCIPALI COMPONENTI

L'**occhio** è l'organo sensoriale principale dell'apparato visivo, che ha il compito di ricavare informazioni sull'ambiente circostante attraverso la luce la cui intensità viene regolata mediante un diaframma (**l'iride**) per poi essere focalizzata attraverso un sistema regolabile di lenti (**il cristallino**) per formare un'immagine recepita dal sensore posto sul retro dell'occhio chiamato **retina** che funge da trasduttore formando un segnale elettrico, inviato al cervello per la sua elaborazione, attraverso il **nervo ottico** [1] .

1.1.1 Occhio Esterno

L'esterno dell'occhio è formato principalmente da due porzioni sferiche :

Cornea : è la porzione anteriore della tunica esterna dell'occhio e costituisce un sesto del suo spessore mentre gli altri cinque sesti sono costituiti dalla sclera. Essa è formata da vari strati lamellari di fibre di collagene immerse in una matrice di proteoglicani e il loro spessore tende ad aumentare dalla zona centrale verso il **limbo** che consiste nella zona di giunzione tra la cornea e la sclera.

Questi strati lamellari permettono il passaggio della luce perché le loro fibrille sono più piccole della lunghezza d'onda della radiazione elettromagnetica che le attraversa e inoltre, dato che sono precisamente distanziate tra loro, la dispersione è ridotta al minimo .

Sclera : è comunemente chiamata “bianco dell'occhio” e si tratta di una membrana fibrosa che riveste in gran parte il bulbo oculare .

Essa è costituita principalmente da fibre connettivali che si intrecciano in varie direzioni formando una maglia che conferisce resistenza meccanica.

Essa forma un vero e proprio ‘guscio’ elastico piuttosto resistente che, sostenuto anche dalla pressione interna dell'occhio, stabilizza la forma del bulbo oculare proteggendone il contenuto, inoltre da essa si originano le inserzioni per i tendini dei muscoli oculari per il controllo del movimento.

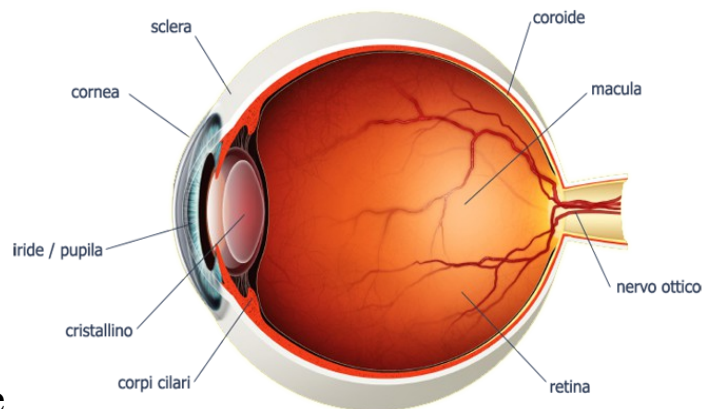
1.1.2 Occhio Interno

La parte interna dell'occhio è formata da una serie di componenti ognuno dei quali ha una specifica funzione.

L'**uvea** è una membrana vascolarizzata localizzata tra la sclera (tunica esterna) e la retina (tunica interna nervosa).

Essa ha il compito di apportare le sostanze nutritive necessaria al regolare funzionamento

dell'occhio ed è composta da tre parti : l'Iride, Corpo Ciliare e Coroide .



Iride : è una membrana pigmentata dalla forma anulare che determina il colore dei nostri occhi ed è situata posteriormente alla cornea e anteriormente al cristallino.

Essa agisce come diaframma muscolare al fine di dosare la quantità di luce che penetra all'interno dell'occhio regolando l'ampiezza della pupilla in base alla luminosità dell'ambiente circostante.

Essa confina esternamente col *corpo ciliare* e più internamente con la *pupilla* la cui dilatazione e contrazione dipendono dal muscolo dilatatore, posto in profondità rispetto la parte ciliare dell'iride, e dal muscolo sfintere della pupilla, un anello muscolare liscio posto profondamente alla porzione pupillare.

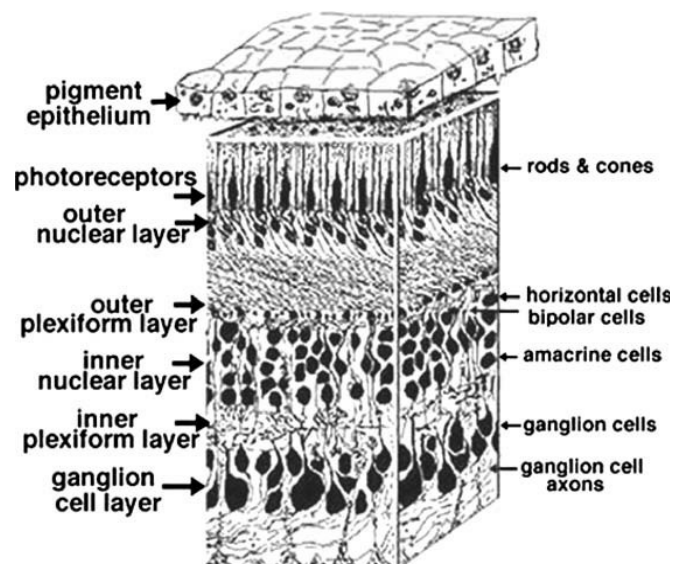
Corpo Ciliare : Il corpo ciliare è una struttura anatomica oculare deputata sia alla produzione dell'*umor acqueo* (liquido salino che contribuisce a dare volume al bulbo oculare) che al controllo dell'accomodazione (messa a fuoco delle immagini), attraverso il muscolo ciliare, che agisce regolando la curvatura del cristallino. Il corpo ciliare è situato subito posteriormente all'iride ed anteriormente alla corioide e ha una forma triangolare. La produzione di umor acqueo avviene ad opera dell'epitelio ciliare. Il liquido, una volta secreto, passa attraverso la pupilla dalla camera posteriore (spazio compreso tra iride e cristallino) alla camera anteriore (tra cornea e iride).

Coroide : è uno strato vascolarizzato e pigmentato situato tra la sclera e la retina nella parte posteriore dell'occhio ed è perforata dal nervo ottico. Essa consiste in un tessuto spugnoso ricco di vasi sanguigni che forniscono alla retina ossigeno e sostanze nutritive e contiene un pigmento scuro che cattura i raggi luminosi che gli impedisce di riflettersi all'interno del bulbo, in modo tale da non interferire con la visione .

Cristallino : È una delle principali componenti del sistema ottico oculare situato tra l'iride e al corpo vitreo bagnato dall'umor acqueo e consiste in una lente biconvessa che ha la funzione di mettere a fuoco l'immagine . È una struttura priva di vascolarizzazione e innervazione che le permette di rimanere otticamente perfetta e presenta notevole elasticità che è un importante caratteristica per l'accomodazione .

Retina : è un fine strato di tessuto facente parte del sistema nervoso centrale formato da strati multipli di cellule nervose con funzioni altamente specializzate. Lo strato primario costituisce l'**epitelio retinico pigmentato** che svolge un importante ruolo nella nutrizione dei fotorecettori e nell'assorbimento di fotoni dispersi non convertiti da questi. Lo strato sottostante è formato da elementi di acquisizione che trasformano lo stimolo luminoso in un segnale elettrico mediante due tipi di cellule fotorecetrici : i **coni** e i **bastoncelli**.

I primi sono localizzati nella parte centrale della retina, chiamata fovea , e sono deputati alla percezione e al riconoscimento dei colori (visione tricromaica) e alla visione distinta. Esistono tre tipi di coni che hanno risposte spettrali differenti rispettivamente per il colore rosso, il verde e il blu e mediamente sono 6,3-6,4 milioni. I bastoncelli, invece, si concentrano nella zona periferica della retina, sono assai più numerosi (mediamente 120 milioni) e intervengono nella visione notturna (funzione scotopica). Questi ultimi, infatti, sono più sensibili: basta un solo fotone per attivarli, mentre per attivare i coni ce ne vogliono almeno 100.



Lo strato formato dai fotorecettori è collegato con lo strato successivo popolato da cellule orizzontali che hanno il compito di modulare il segnale di uscita proveniente dai fotorecettori. Queste cellule comunicano con le cellule bipolari e amacrine del strato nucleare interno le quali contribuiscono al processo di elaborazione del segnale, per poi finire con l'interagire con le cellule gangliari situate nel strato finale più distale i cui prolungamenti, chiamati assoni, convergono nel formare uno strato di fibre nervose la cui unione va a costituire il nervo ottico col compito di trasportare il segnale di uscita alla corteccia visiva per le successive elaborazioni.

La zona centrale della retina, quasi circolare, è rappresentata dalla **macula lutea**, il cui centro costituito dalla fovea e dalla foveola, è avascolare così da non interferire con la captazione della luce.

A livello della macula si forma l'immagine dell'oggetto che si fissa. Per questo motivo essa rappresenta la regione che è in grado di fornire una visione chiara, distinta e particolareggiata degli oggetti: è importante per lo svolgimento di molte attività quotidiane come ad esempio la lettura, la scrittura, la guida, il riconoscimento dei volti.

Corpo Vitreo : costituisce i 4/5 del volume totale del bulbo oculare ed è a contatto prevalentemente con la retina, ma anche con il corpo ciliare, le fibre zonulari e la faccia posteriore del cristallino.

Esso è una struttura incolore costituita prevalentemente da acqua (99% del totale). La parte interna del corpo vitreo è quasi liquida e ricca di acido ialuronico e permette assieme alla sclera la conservazione della forma del bulbo oculare fornendole nel contempo una certa elasticità, ammortizza gli urti e lascia passare la luce.

Nervo Ottico : si tratta di prolungamenti delle terminazioni nervose della retina (cellule gangliari) avvolto dalle meningi che proteggono anche l'intero cervello e possono essere considerati come dei cavetti che trasportano la corrente. Ogni singola fibra del nervo ottico corrisponde ad una piccola zona della retina mentre ogni singolo fascio corrisponde ad una specifica area retinica.

1.2 FISILOGIA

Il funzionamento dell'occhio può essere assimilato a quello di una macchina fotografica tradizionale. I raggi luminosi attraversano la cornea (parte esterna e trasparente) per poi passare nella pupilla posta al centro dell'iride (simile al diaframma, che si allarga o si restringe a seconda della quantità di luce presente) e al cristallino (lente naturale che, deformandosi, funge da meccanismo di messa a fuoco).

La retina, analoga alla pellicola dell'apparecchio fotografico, riceve i raggi luminosi recepiti dai fotorecettori generando un'immagine capovolta su di essa e, grazie a una serie di reazioni chimiche, trasmette gli impulsi al cervello attraverso il nervo ottico (che funziona come un cavo elettrico). Il cervello, rielaborando questi impulsi, ci permette di visualizzare le immagini così come le percepiamo.

Specifiche Comparate

La visione oculare umana ha caratteristiche e specifiche intrinseche che differiscono in alcuni aspetti fondamentali dalle tecnologie visive sviluppate nei dispositivi, in special modo, elettronici, ma con una certa approssimazione è possibile comparare le specifiche biologiche in termini applicativi su scala tecnologica, mediamente in questo modo :

- **Risoluzione** : 5 Mconi (equivalente a 5Mpixel a colori) + 100Mbastoncelli equivalenti a 100 Mpixel in bianco/nero
- **Profondità colore dei coni** : 10.000.000 (nel range dello spettro visibile)
- **Profondità colore bastoncelli** : 2 (bianco/nero)
- **Definizione Visione** : 50 CPD (cycles per degree equivalenti alla distinzione di una coppia di linee di 0,35 mm da 1 metro di distanza)
- **Contrasto** : da 100:1 statico a 1.000.000:1 dinamico con tempo di risposta di circa 4 secondi (tempo di adattamento)
- **Apertura** : da f/8.3 a f/2.1 con tempo di risposta fino a 30 secondi
- **Ampiezza angolo visivo** : 155° in orizzontale e 120° in verticale
- **Frames al secondo** : almeno 60 fps o 60 Hz (necessari all'elaborazione cerebrale e per la piena potenzialità visiva)

1.3 PRINCIPALI MALATTIE DEGENERATIVE DI INTERESSE

1.3.1 Coroideremia

Si tratta di una malattia genetica ereditaria con trasmissione legata al sesso (trasmessa dal cromosoma X con modalità recessiva) colpendo quindi generalmente i maschi.

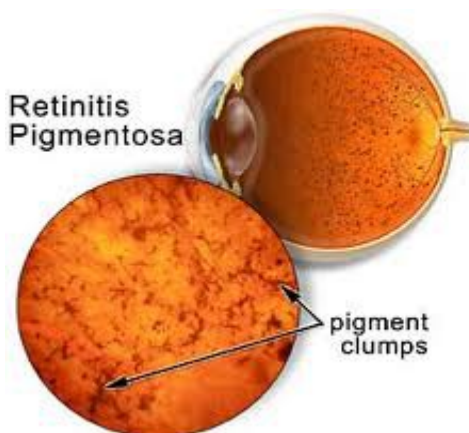
I primi sintomi si manifestano prima dei 40 anni con disturbi visivi soprattutto in condizioni di oscurità e con l'avanzare della patologia, compare una graduale contrazione del campo visivo e/o formazione di zone cieche che possono culminare nell'ipovisione e nella cecità.

La coroideremia è caratterizzata da una diffusa atrofia corioretinica.

Nelle fasi avanzate l'entità dell'atrofia è tale da rendere visibile la sclera sottostante all'esame oftalmoscopico e le lesioni focali tendono a confluire fino a diffondere lungo l'intera superficie retinica ma la regione maculare è compromessa solo molto tardivamente.

1.3.2 Retinite Pigmentosa

È una patologia appartenente al gruppo di malattie ereditarie caratterizzate da una progressiva degenerazione della retina di entrambi gli occhi e colpisce circa una persona su 4.000 ritenendo che coinvolga una cinquantina di geni [2].



Molto spesso questa compare tra la pubertà e l'età matura, ma non sono rari gli esempi di bambini colpiti nella prima infanzia.

Essa colpisce le cellule fotorecetttrici della retina (i coni ed i bastoncelli) uccidendole lentamente provocando la perdita graduale della visione notturna e del campo visivo periferico, ma agli ultimi stadi si può verificare anche una perdita della visione centrale.

A causa della Retinite Pigmentosa si verifica una perdita dell'acutezza visiva, con un progressivo restringimento del suo campo che può progredire fino all'ipovisione e, nei casi più gravi, alla cecità.

Inoltre si è notata un' aumentata sensibilità all'abbagliamento, svanimento dei contrasti e difficoltà nel percepire l'ambiente circostante.

1.3.3 Degenerazione Maculare legata all'età

La degenerazione maculare legata all'età (AMD) è una patologia multifattoriale che colpisce la zona centrale della retina, detta macula. È ad andamento progressivo e può portare alla perdita completa ed irreversibile della visione centrale. Nei paesi industrializzati è la prima causa di ipovisione nei soggetti di età superiore ai 50 anni.

La AMD si può presentare generalmente in 2 forme :

- **“Secca”** : caratterizzata dalla presenza di depositi sottoretinici, alterazioni pigmentate e successivamente perdita di epitelio retinico a bordi definiti (atrofia geografica)
- **“Umida”** : caratterizzata dalla formazione di nuovi vasi al di sotto della retina partendo dalla coroide e in corrispondenza della macula. Queste membrane tendono a sanguinare e/o a trasudare liquido che si raccoglie sotto la retina formando delle grosse cicatrici al centro della retina con conseguente calo della vista centrale. I nuovi vasi sanguigni tendono a “sollevare” la retina rendendo inefficace la percezione e trasmissione del segnale visivo.

1.3.4 Glaucoma

Il glaucoma è una malattia importante poiché può causare seri danni alla vista portando all'ipovisione e cecità. Esso si manifesta con un danno cronico e progressivo del nervo ottico, con alterazioni caratteristiche dell'aspetto della sua "testa" e dello strato delle fibre nervose retiniche. Negli stadi più avanzati si ha una visione cosiddetta 'tubulare' poiché si è persa la visione periferica mentre si vede ancora al centro del campo visivo. La più frequente forma di glaucoma (detto primario ad angolo aperto) è per lo più asintomatica, ad andamento lento ma inesorabile e viene spesso riscontrata in occasione di una visita oculistica.

2 TECNOLOGIE COMPENSATIVE PER L'IPOVISIONE

Nel 1929, un neurochirurgo tedesco scoprì che stimolando elettricamente il polo occipitale di un individuo, esso poté descrivere la sensazione di una piccola macchia di luce chiamata **fosfene** [3] .

Successivamente nel 1931 altri due neurochirurghi tedeschi stimolarono elettricamente il polo occipitale sinistro di un paziente che era completamente emianoptico (perdita di metà del campo visivo) da 8 anni a causa di una ferita da arma da fuoco e produssero dei fosfeni localizzati a conferma che la corteccia visiva non aveva interamente perso la sua capacità funzionale nonostante gli anni passati senza avere input visivi .

L'idea di un dispositivo protesico elettronico è partita da un brevetto assegnato ad un Australiano, Graham Tassicker, che ne 1956 descrisse come una cella fotosensibile di selenio inserita dietro la retina di un paziente cieco portasse alla formazione di fosfeni.

Negli anni 60' e 70', due pionieri nel campo della visione artificiale impiantarono degli elettrodi nella corteccia visiva e dimostrarono che erano in grado di indurre una quantità consistente di fosfeni.

Lo sviluppo di questo campo fu limitato fino agli anni 90' quando l'avanzamento dei biomateriali, della microfabbricazione, dell'elettronica e chirurgia retinica, portarono al rapido sviluppo di questa area centrata principalmente nella progettazione di una Retina Artificiale ma anche nella miniaturizzazione di dispositivi stimolatori corticali.

Gli studi preclinici fatti fino ad ora hanno portato, tra il 2000 e il 2010, ad un largo numero di esperimenti clinici e di prove che saranno discusse fino ad arrivare anche alla commercializzazione nel 2012 dei primi impianti.

2.1 Protesi Retinica

In una persona che presenta una vista normale, la luce viaggia attraverso il bulbo oculare fino alla retina situata nella parte posteriore dell'occhio.

Qui i fotorecettori (coni e bastoncelli) hanno il compito di catturare l'input visivo e tradurlo in un segnale elettrico in modo che le cellule nervose sottostanti possano trasmettere le informazioni utili, mediante il nervo ottico, al cervello dove vengono elaborate.

Le persone affette da Retinite Pigmentosa (RP) o Degenerazione Maculare legata all'Età (AMD) sono cieche perché le cellule fotorecetrici della retina sono degenerate fino a perdere la loro funzione di trasduzione.

Tutte le protesi visive, inclusi i dispositivi artificiale retinici, hanno bisogno di eseguire delle funzioni specifiche basilari .

In primo luogo devono rilevare e catturare la luce emanata da sorgenti o da superfici situate nell'ambiente circostante che andranno a comporre l'immagine da rilevare la quale deve poi essere trasdotta in stimoli elettrici che devono essere poi trasmessi alla retina al fine di evocare una risposta.

La fase di trasduzione può essere intrinseca al dispositivo, nella forma di cella fotoelettrica oppure può essere effettuata nella fase di elaborazione del dispositivo visuale.

Nel caso in cui siano usate celle fotoelettriche, la corrente può essere amplificata successivamente all'acquisizione al fine di creare uno stimolo elettrico più ampio per poi trasferire questo stimolo alle cellule retiniche vicine all'impianto che presentano ancora vitalità tra cui gangli, cellule amacrine, cellule orizzontali e in qualche caso, alcuni fotorecettori.

Il segnale elettrico alla fine porta all'evocazione di un risposta attiva da parte delle cellule gangliari le quali grazie ai loro assoni, vanno ad attivare l'area visiva corticale e subcorticale mediante il nervo ottico inducendo alla fine la formazione di fosfeni (punti di luce) .

Prendendo come esempio la risoluzione di un immagine grafica impressa su uno schermo di un computer, i ricercatori affermano che l'aumento della densità di elettrodi all'interno della protesi retinica, condurrà ad un miglioramento della risoluzione dell'immagine per i pazienti che ne potranno usufruire .

Uno dei problemi principali consiste nel fatto che l'area di retina da stimolare elettricamente col dispositivo artificiale consta di una superficie grande poco meno di 5x5 mm in quanto questa è la dimensione della macula in cui sono concentrati la maggior parte dei coni che permettono la visione ad “alta definizione” su cui si forma l'immagine dettagliata.

Di conseguenza come il numero di elettrodi aumenta, la loro dimensione e lo spazio occupato deve diminuire e quindi la ricerca di nuove tecniche fotolitografiche riveste un ruolo importante nella creazione di protesi sempre più performanti.

L'obiettivo dei vari progetti di retina artificiale è quello di ristabilire la funzione di “raccolta di luce” persa dai fotorecettori mediante sistemi che hanno come elemento comune l'uso di una video camera da cui ricavare le informazioni così da stimolare elettricamente la parte di retina che non è stata colpita dalle malattie degenerative e quindi ancora vitale.

Attualmente le protesi retiniche possono essere divise in base alla locazione in cui vengono impiantate in protesi **epiretiniche** e **subretiniche**.

Le prime sono impiantate nella faccia superficiale più interna della retina a contatto diretto con lo strato delle cellule gangliari mentre le seconde sono impiantate tra l'epitelio pigmentato e lo strato più esterno della retina contenente i fotorecettori [4] .

2.2 Impianti Epiretinici

I vari tipi correnti di protesi epiretiniche sono formati da 3 principali componenti:

1. Il primo componente ha il compito di catturare la luce emessa da un'immagine mediante una videocamera ;
2. il secondo componente trasforma questa immagine in una sequenza di stimoli elettrici processati da un elaboratore;
3. il terzo componente, situato nella superficie più interna della retina, ha il compito di stimolare le rimanenti cellule ancora attive della retina interna col segnale elettrico in uscita.

Uno dei primi impianti di questo tipo è nato a metà degli anni 90 dalla collaborazione della John's Hopkins University e la North Carolina State University i quali chiamarono questo progetto come protesi **MARC**. [5]
In questo tipo di dispositivo, l'array di elettrodi è impiantato sulla superficie più interna della retina al fine di stimolare lo strato di cellule gangliari sottostante con cui viene a contatto e questa procedura impiega complessi tipi di tecniche chirurgiche retiniche per la fissazione.

La prima protesi realizzata, MARC1, presentava un electrode-array di 2×2 mm² a 25 elettrodi disposti in una griglia 5×5 e poteva fornire solo la visione del bianco e del nero.

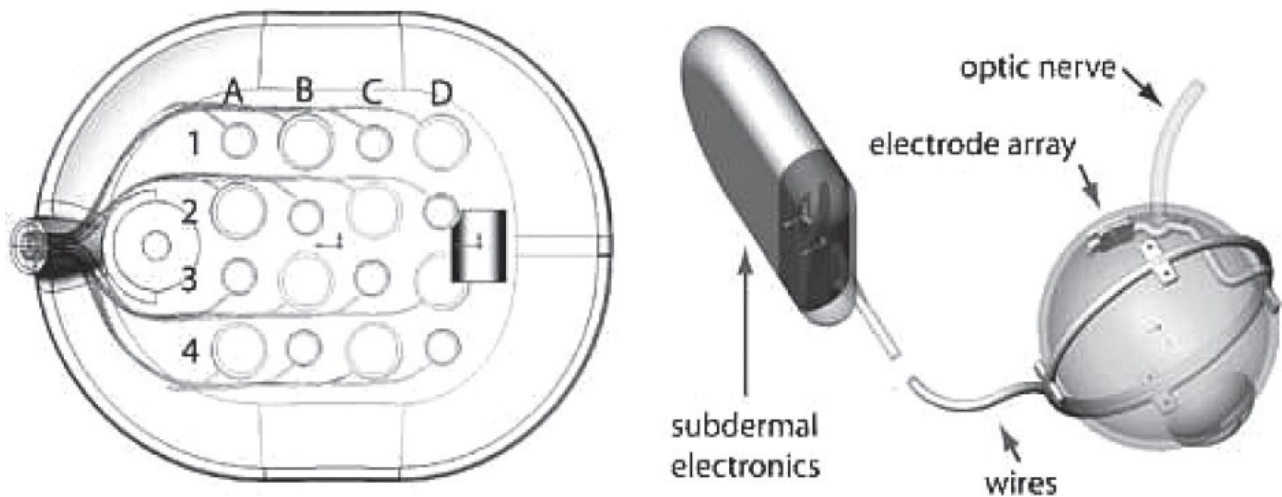
Successivamente fu possibile realizzare una protesi MARC2 con una griglia di elettrodi 10×10 , per permettere una migliore qualità della visione.

Nel 2002 cominciò la progettazione di una protesi MARC3 con una griglia di elettrodi 25×25 e con la possibilità di riconoscimento di 4 tonalità di colore (bianco,nero,e 2 tonalità di grigio).

Il gruppo che ha realizzato questa protesi ha ottenuto buoni risultati ma poi si è sciolto; tuttavia gli esperimenti condotti furono molto utili per la messa a punto di *parametri di stimolazione idonei* per l'evocazione di immagini : si stabilì di usare impulsi di corrente di ampiezza compresa tra 100 e 600 μ A e di durata compresa tra 0.1 e 2 ms, con una frequenza di stimolazione tra i 10 e i 125 Hz . Questi dati e le informazioni ottenute sono servite come base per la realizzazione della protesi epiretinica “Argus” .

Grazie alla collaborazione tra la Doheny Retina Institute dell'University of Southern California, insieme ai colleghi della compagnia privata denominata *Second Sight Medical Products*, è stata sviluppata una delle prime protesi epiretiniche chiamata “**Argus I**” [6] .

La componente interna di questo dispositivo consiste in un array di elettrodi intraoculare, della misura di 250-500 μ m e formato da 16 microelettrodi di platino, che vengono posizionati chirurgicamente sulla fovea e fissati con una singola bordatura elastica della retina inserita attraverso l'array di elettrodi.



La componente esterna all'occhio consiste in una piccola videocamera montata su un paio di occhiali, usata per recepire le immagini che saranno trasformate in immagine a pixel mediante un'unità di elaborazione visuale. Le informazioni processate, come pure l'alimentazione richiesta, sono trasmesse da un sistema di collegamento telemetrico induttivo ad un anello magnetico impiantato nella parte temporale del cranio.

Il segnale elettrico viene poi trasportato mediante un cavo che attraversa la sclera connettendosi all'array di elettrodi mentre la sorgente di alimentazione consiste in un box di batterie che viene indossato all'esterno.

Nei modelli animali, la stimolazione elettrica cronica prodotta dal dispositivo epiretinico non ha provocato nessuna reazione infiammatoria, neovascolarizzazione o incapsulazione.

I test clinici dell'Argus I sono iniziati nel 2002 il quale fu impiantato in 6 pazienti con Retinite Pigmentosa e i risultati furono sorprendenti.

Mediante simulazioni, si pensava che l'uso di 16 pixel riuscisse a dare soltanto la capacità di distinguere tra luce e buio o al massimo una scala di grigi ma i pazienti soggetti all'esperimento riuscivano a vedere molto di più fino alla distinzione, conteggio di oggetti diversi e cognizione della direzione in cui si muovevano.

Questo perché non si era tenuto conto del ruolo determinante che ha il cervello nel "compensare" molte informazioni mancanti .

Nel 2007 la US Food & Drug Administration (l'ente che si occupa della verifica della sicurezza dei dispositivi medici) ha approvato l'esecuzione di studi clinici su umani della seconda generazione di protesi epiretinica prodotta dalla Second Sight e chiamata "**Argus II**" fino ad ottenere nel 2012 la concessione per la commercializzazione [6] .

Questo impianto consiste in 60 elettrodi controllati indipendentemente con dimensioni ridotte a circa un quarto rispetto al primo esemplare e sono stati impiantati su 30 soggetti con RP e AMD in stato avanzato situati negli 11 centri sparsi per il mondo. I pazienti beneficiari hanno dimostrato un miglioramento nella mobilitazione e sono anche stati capaci di distinguere oggetti casalinghi comuni . A livello dell'orientamento, i soggetti sono riusciti a raggiungere una porta nel 58% dei casi in cui il sistema era acceso comparato col 32% ottenuto a sistema spento. Il 73% dei casi i soggetti sono riusciti a identificare delle lettere durante un test visivo col sistema acceso mentre col dispositivo spento si è ottenuto solo un 17% .



Come nel primo Esemplare, anche questo nuovo modello è formato da una piccola videocamera incassata nel ponte nasale di un paio di occhiali.

Il segnale proveniente da questa, viene elaborato dall'Unità di Elaborazione Visiva (VPU) che permette al paziente di controllare il segnale potendone variare il livello di contrasto, di luminosità e agire su altri parametri.

I dati elaborati dalla VPU ritornano agli occhiali i quali sono equipaggiati da una piccola antenna che invia i dati e l'alimentazione necessaria via wireless attraverso la pelle fino all'impianto interno.

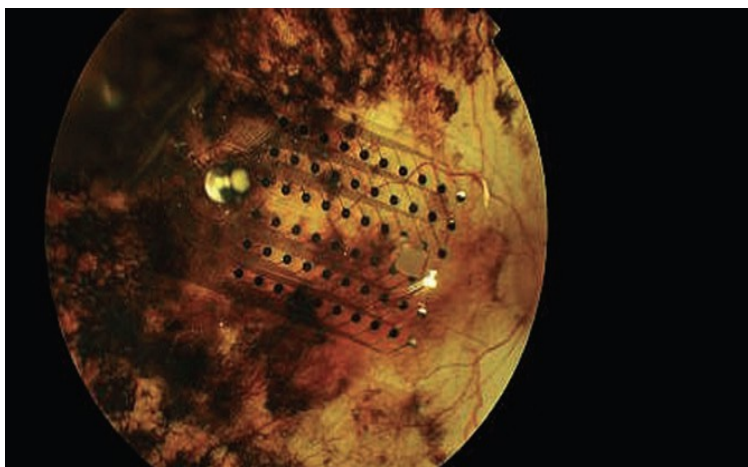
Questo è composto da un ricevitore e uno stimolatore situati al di fuori dell'occhio, sotto la congiuntiva, e dall'array di 60 elettrodi.

Quando il video segnale arriva al ricevitore, esso viene inoltrato allo stimolatore il quale è collegato all'array che è situato nella superficie interna della retina in prossimità della macula.

Il segnale proveniente dallo stimolatore va a fornire un adeguato segnale elettrico agli elettrodi dell'array epiretinico.

A quel punto gli elettrodi producono e forniscono una corrente elettrica direttamente al strato di neuroni sottostanti alla retina.

Ogni neurone possiede un prolungamento chiamato assone l'insieme dei quali vanno a formare i filamenti del nervo ottico che trasportano il segnale acquisito alla corteccia il quale viene elaborato dal cervello per produrre l'immagine.



Il *punto forte* di questo dispositivo, come afferma la Second Sight, è che si possono ottenere miglioramenti nell'elaborazione delle immagini senza la necessità di impiantare un nuovo dispositivo ma agendo esternamente sulla videocamera e sull'unità di elaborazione.

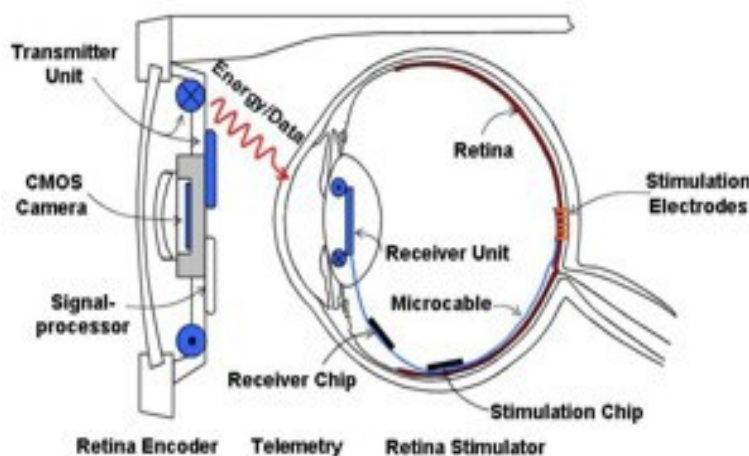
Difatti attualmente la compagnia sta sviluppando una nuova VPU con un nuovo paio di occhiali più piccoli. La nuova VPU sarà dotata di un nuovo processore già disponibile che, rispetto a quello disegnato 10 anni prima, sarà 10.000 volte più veloce e performante ottenendo una elaborazione avanzata in tempo reale.

Un altro tipo di impianto epiretinico simile all'Argus II è stato sviluppato dalla collaborazione tra la Aachen University Clinic e la Fraunhofer Institute for Microelectronic Circuits in Germania e chiamato “**Epi-Ret3**”.

Questo impianto è formato da una componente intra ed extraoculare [7]. La componente extraoculare è formata da una camera CMOS (Complimentary Metal-Oxide Semiconductor) inserita in una speciale montatura simile a degli occhiali, una unità di elaborazione e trasmissione delle immagini acquisite.

La componente intraoculare è basata su un micro cavo flessibile con una bobina ricevente integrata, un array di 25 elettrodi stimolatori, un chip ricevitore e un chip stimolatore.

Tutti i componenti elettronici sono situati in una lente artificiale nella camera posteriore dell'occhio mentre l'array di elettrodi son posizionati sulla retina . L'alimentazione e i dati sono trasmessi mediante accoppiamento induttivo a RadioFrequenza .

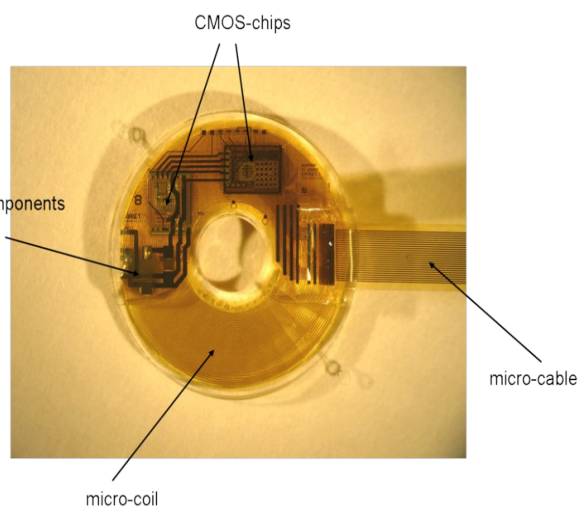


A differenza degli altri dispositivi epiretinici, l'Epi-Ret3 è completamente impiantato all'interno dell'occhio senza collegamenti che attraversano il bianco dell'occhio come nell'Argus. Questo sistema previene così infezioni intraoculari, stress meccanici a lungo periodo e

grazie al ridotto tempo per l'operazione chirurgica permette un tempo di esposizione con l'ambiente esterno inferiore per il paziente.

L'array di elettrodi stimolatori (5x5) attaccati sulla superficie interna della retina, hanno ciascuno un diametro di 100 μm per un'altezza di 25 μm e sono rivestiti da ossido d'iridio per permettere un'ampia capacità di carica . Test in-vivo e in-vitro hanno mostrato che l'impianto è funzionale fino ad una distanza di 25 mm tra la bobina trasmittente e ricevente anche durante il movimento degli occhi.

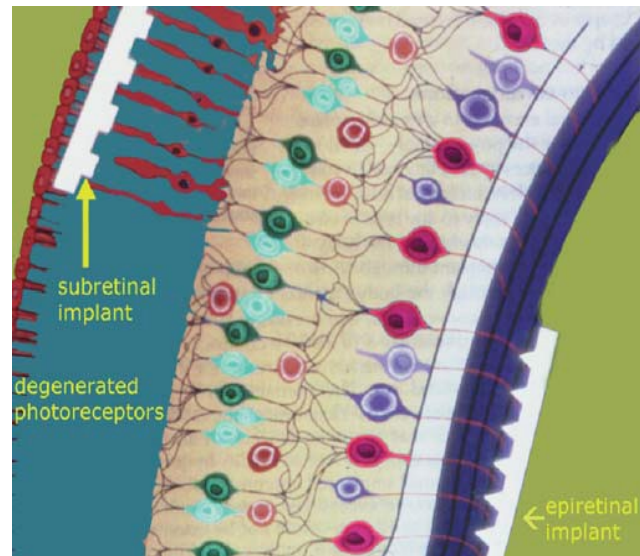
In base alla stimolazione, i pazienti affetti hanno riportato una sensazione visiva riuscendo a distinguere punti, linee, archi e cerchi di diversi colori e le operazioni chirurgiche per l'impianto sono state condotte con successo evidenziando una tolleranza del sistema biologico al dispositivo stabile per tutto il periodo di prova.



2.3 Impianti Subretinici

La principale differenza con gli impianti epiretinici è che i dispositivi di questa protesi sono impiantati, mediante un'operazione di microchirurgia, tra l'epitelio retinico pigmentato e lo strato esterno della retina che nei soggetti sani contiene le cellule fotorecetttrici. L'obiettivo è sostituire i coni e bastoncelli malfunzionanti con una piastrina di silicio dotata di microfotodiodi sensibili alla luce, ciascuno dei quali risulta collegato con un elettrodo di stimolo.

La luce modula direttamente i microfotodiodi che inducono gli elettrodi ad iniettare una piccola corrente nelle cellule retiniche interne (cellule orizzontali, bipolari, amacrine e gangliari).



Il più importante tipo di impianto subretinale è stato sviluppato da due fratelli di Hong Kong emigrati negli Stati Uniti : l'ingegnere elettronico Vincent Chow e l'oculista pediatrico Alan Chow che fondarono la "Optobionics Corporation" e battezzarono la loro protesi visiva col nome di Optobionic **Artificial Silicon Retina (ASR)** [8] .

Questa protesi presenta un array di microfotodiodi (MPA) del diametro di 2 mm per 25 μm di spessore ed è dotata approssimativamente di 5000 microfotodiodi collegati ciascuno ad un suo elettrodo di stimolo indipendente ed inoltre trae l'alimentazione necessaria per il suo funzionamento mediante la luce solare incidente.

L'MPA è formato da uno strato di elettrodi di ossido d'iridio o platino il quale è incollato ad uno strato di *silicone* mediante uno strato adesivo di *titanio* i quali hanno permesso di registrare livelli stabili di segnali elettrici indicanti la salvaguardia degli elettrodi mentre il silicone permette un migliore adattamento dell'occhio nel meccanismo di percezione della luce.

La carica elettrica prodotta dall'ASR è stata pensata per alterare il potenziale di membrana a contatto con i neuroni retinici e per simulare come la luce dovrebbe attivare normalmente queste cellule per formare l'immagine visiva retinotopica.

A seguito dell'approvazione della Food & Drug Administration dal 2000 si è proceduto alla sperimentazione umana e fino ad ora, il dispositivo è stato impiantato in 45 pazienti con esiti positivi.

I ricercatori hanno reso noti numerosi dati a favore della sicurezza dell'impianto: nessun paziente ha mostrato segni di rigetto, infezione, infiammazione, neovascolarizzazione, danneggiamento della retina o distacco della retina. Inoltre non sono stati rilevati fenomeni di corrosione o di spostamento a carico del dispositivo ASR. Tutti i pazienti hanno riportato un evidente aumento dell'acuità visiva entro sei mesi dall'impianto ed un continuo lento miglioramento nei mesi successivi.

Pare inoltre che i pazienti operati con la tecnica subretinale beneficino di un effetto collaterale positivo: il recupero della capacità visiva non riguarda soltanto l'area interessata dall'impianto artificiale, ma anche zone periferiche del campo visivo. Sembra infatti che il dispositivo ASR, se impiantato in una fase precoce della malattia, possa esercitare un effetto neurotrofico o neuroprotettivo, parziale recupero della funzionalità retinica o impedendo un'ulteriore peggioramento .

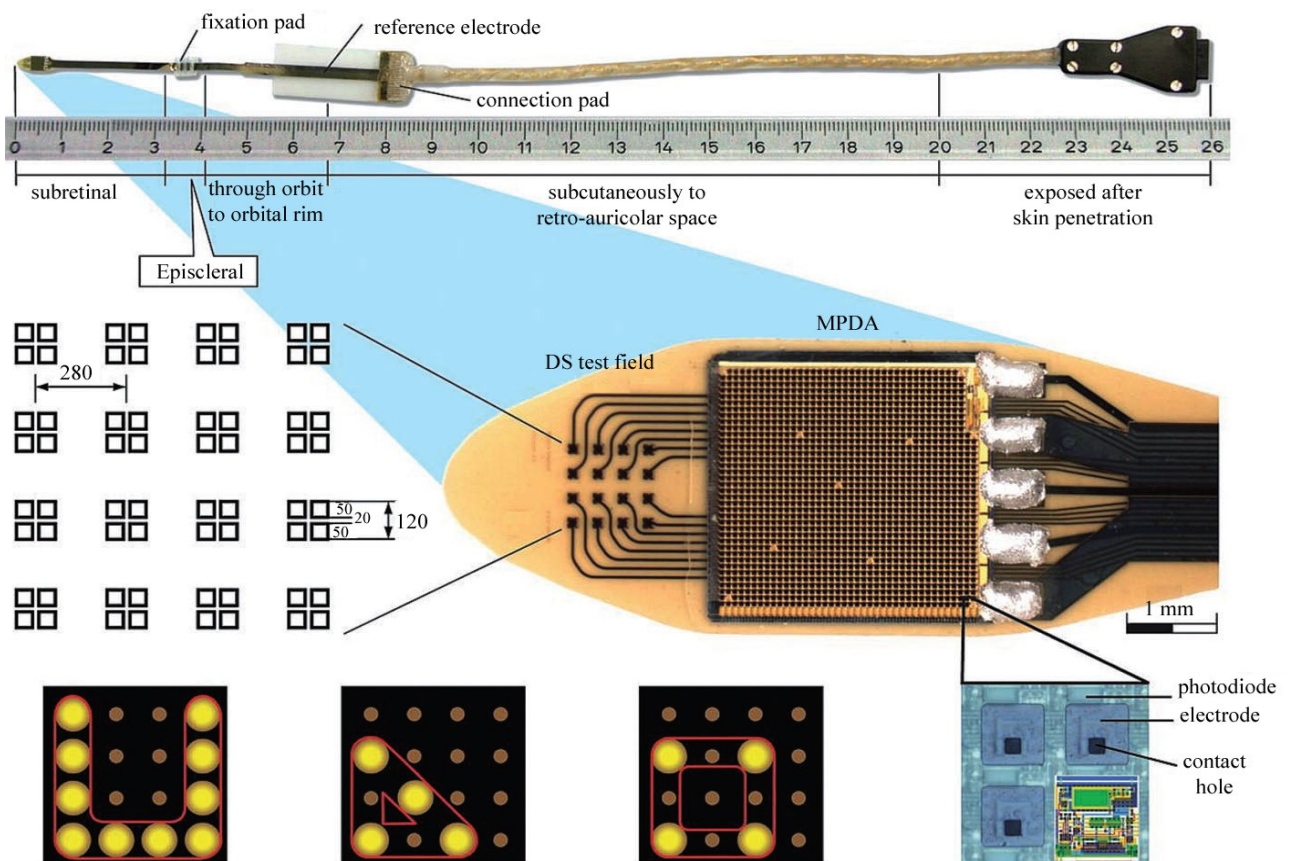
Il principale **vantaggio** derivante dall'impiego della protesi sviluppata dalla Optobionics consiste nella possibilità di rimpiazzare direttamente le cellule fotorecettrici danneggiate, senza la necessità di impiegare telecamera e sistemi di processamento di dati esterni.

Un possibile **svantaggio** di questa protesi è dovuto al fatto che la stimolazione degli elettrodi dipende dalla luce ambientale incidente sui microfotodiodi e questa può non essere in grado di stimolarli sufficientemente affinché essi stimolino a loro volta i neuroni adiacenti.

Un'altra protesi subretinica degna di nota è la “**Retina Artificiale AG**” fondata nel 2003 in Germania. Inizialmente questo impianto consisteva in un dispositivo optobionico formato da un array di microfotodiodi composto da 7000 microelettrodi disposti in una configurazione a scacchiera e durante i test su animali si scoprì che l'energia generata dall'array di microfotodiodi era insufficiente e quindi vi è stato bisogno di una sorgente di energia supplementare [8].

Questa protesi visiva consiste in 3 parti : una componente subretinica, una componente extraoculare e una componente subdermale .

- La *componente subretinale* consiste in una disposizione 4x4 di array di elettrodi in nitruro di titanio e un array di microfotodiodi con 1550 fotodiodi ed elettrodi distesi sulla fovea .
- La *componente extraoculare* consiste in una striscia sottile formata da 22 linee di connessione d'oro che formano la connessione esterna degli elettrodi di riferimento.
- La *componente subdermale* consiste in un cavo di silicone che arriva fino allo spazio retro auricolare dove penetra la pelle e finisce con un connettore.



L'array di microfotodiodi (MPDA) è un chip CMOS sensibile alla luce delle dimensioni di 3.0x3.1 mm con 1500 elementi generanti pixel su una lamina poliammidica spessa 25 μm su cui è innestato un campo di verifica composto da 16 array di elettrodi per una stimolazione elettrica diretta (DS test field). Ognuno di questi 16 array è composto a sua volta da 4 elettrodi con le rispettive dimensioni e distanze riportate in figura.

La lamina poliammidica esce approssimativamente 25 mm dall'estremità dell'equatore dell'occhio ed è attaccata alla sclera mediante dei piccoli cuscinetti di fissazione che circonda l'orbita per poi collegarsi all'esterno mediante un cavo di silicone sottocutaneo che esce sotto l'orecchio e si collega all'unità di controllo che fornisce anche l'energia necessaria.

Questa protesi fu impiantata per 4 settimane in 12 soggetti con retinite pigmentosa senza avere complicazioni e alcuni pazienti riferirono un miglioramento nella localizzazione e distinzioni di individui e lettere.

Attualmente si sta programmando un'altra serie di test clinici per i prossimi anni con lo scopo di impiantare nuove versioni del dispositivo.

Un altro impianto subretinico che sta prendendo piede è il **Boston Retinal Implant Project** (BRIP) il quale è stato impiantato in vivo su modelli animali ottenendo buoni risultati mentre ora gli sperimentatori si stanno preparando per effettuare test pre-clinici [9].

Questo dispositivo include una struttura ermetica in titanio contenente un chip stimolatore a 15 canali e un componente circuitale aggiuntivo.

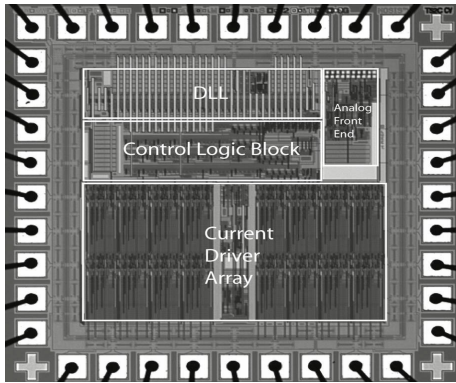
Questa è poi collegata a un anello ricevitore che ha il compito di ricevere le informazioni e l'alimentazione necessaria al suo funzionamento.

Il circuito esterno è composto da un controllore con un'interfaccia utente per selezionare quali elettrodi attivare e con che livello di corrente.

Le informazioni provenienti dal controllore sono inviate a un amplificatore di potenza che li trasmette via wireless all'impianto mediante

accoppiamento induttivo. Queste informazioni trasmesse alla velocità di 100 Kbps sono codificate da un ASK (amplitude shift keying) su una frequenza di 15.5 Mhz. L'alimentazione è inoltre trasmessa via wireless all'impianto usando un'onda a 125 KHz che viene rettificata dall'impianto per creare una tensione di alimentazione di $\pm 2.5\text{ V}$.

Il circuito integrato interno personalizzato è un circuito CMOS delle dimensioni di $0.5 \mu\text{m}$ il quale riceve e codifica le informazioni entranti e genera la corrente di stimolazione agli elettrodi appropriati basati sul tempo del comando di trasmissione. Questo chip è capace di apportare più

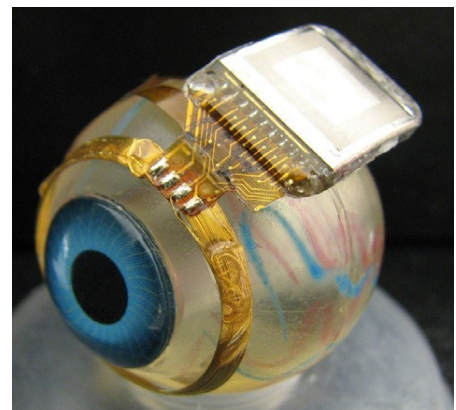


di $930 \mu\text{A}$ di corrente per canale ed è stato disegnato per essere uno strumento di ricerca estremamente flessibile. La corrente apportata agli elettrodi si aggira tra i 30 a $120 \mu\text{A}$.

La struttura contenente questo chip è attaccata all'esterno dell'occhio e la sua corrente elettrica di stimolazione è portata alle cellule nervose retiniche mediante un fine film di array di elettrodi ricoperti da un film di ossido d'iridio, che è inserito chirurgicamente nello spazio subretinico attraverso un lembo sulla sclera.

Il case di Titanio è collegato mediante 40 linee d'oro agli anelli che sono appoggiati sulla congiuntiva :

l'anello primario è situato di fronte all'occhio, ha un raggio di 19 mm e serve principalmente per l'alimentazione del dispositivo; l'anello secondario ha un raggio di 12.5 mm , ha il compito di ricevere le informazioni ed è separato dall'anello primario mediante un corpo polimerico modellato sulla base della curvatura dell'occhio.



L'immagine ottenuta da una camera esterna è trasformata in un segnale elettromagnetico e trasmesso via wireless da un anello primario montato su un paio di occhiali, all'anello secondario dell'impianto attaccato alla sclera e anche l'alimentazione è trasmessa in modo simile.

Il circuito integrato, che include il ricevitore telemetrico, controllore digitale, sorgente di corrente e altri componenti, sono inglobati in una struttura ermetica di titanio delle dimensioni di $11 \times 11 \times 2 \text{ mm}$.

Questo accorgimento permette al dispositivo di essere impiantato per un lungo periodo di tempo rispetto alla prima generazione del dispositivo.

Facendo una distinzione tra protesi epiretينية e subretينية viste fin'ora possiamo valutare pro e contro di queste due tipologie di dispositivi .

Protesi Epiretينية :

Vantaggi

- ◆ le tecniche chirurgiche nella cavità vitrea sono ben comprese e inoltre essa è usata per accogliere la protesi con effetti minimi con la retina
- ◆ La collocazione epiretinale permette al corpo vitreo di fungere come mezzo di dissipazione termico dalla protesi

Svantaggi

- ◆ le protesi sono pensate per stimolare le cellule gangliari e quindi bypassare il processo di funzionamento delle cellule bipolari e amacrine
- ◆ le informazioni catturate devono essere elaborate prima di procedere con la stimolazione delle cellule gangliari e richiede sofisticati algoritmi di elaborazione
- ◆ richiede un fissaggio accurato dell'array di elettrodi contro la retina

Protesi Subretينية :

Vantaggi

- ◆ sfruttano la capacità di elaborazione delle cellule bipolari e amacrine ancora esistenti per permettere una migliore formazione della risposta neurale
- ◆ la collocazione dell'array di elettrodi nello spazio subretinale permette l'uso della retina al fine di bloccarlo contro la coroide usando la naturale forza degli occhi

Svantaggi

- ◆ spazio subretinale limitato implica dimensione dell'array limitato
- ◆ la vicinanza del dispositivo può aumentare la probabilità di lesioni termiche ai neuroni
- ◆ tecniche chirurgiche più complesse per l'installazione dell'impianto

Elementi Della Componente Elettronica di un Dispositivo Retinico

Il sottosistema di elaborazione delle immagini ha il compito principale di trasformare i dati dell'immagine ricevuti da una telecamera in segnali di stimolo, ma ha anche la capacità di consentire all'utente di zoomare, aggiustare la lucentezza e contrasto dell'immagine stessa.

Queste operazioni di elaborazioni devono essere eseguite in Real-time in quanto il soggetto dovrà mettere in correlazione la direzione della telecamera con la locazione della percezione e gli stimoli devono essere trasmessi abbastanza velocemente da poter creare la percezione di dove la telecamera sia puntata.

I principali algoritmi di elaborazione delle immagini includono il processo di decimazione e alcuni processi di miglioramento .

La decimazione è necessaria in quanto la risoluzione delle telecamere disponibili attualmente in commercio è più elevata rispetto al numero di elettrodi presenti sulla protesi retinica.

L'alimentazione e le informazioni hanno bisogno di essere trasmesse all'impianto interno dall'unità esterna al fine di alimentare tutta la componente elettronica adibita alla stimolazione della retina e dato che questo sistema lavora in real-time, esso necessita di un'alimentazione continua [10] .

La comunicazione di dati tra l'esterno e l'unità impiantata è essenziale per due diversi motivi :

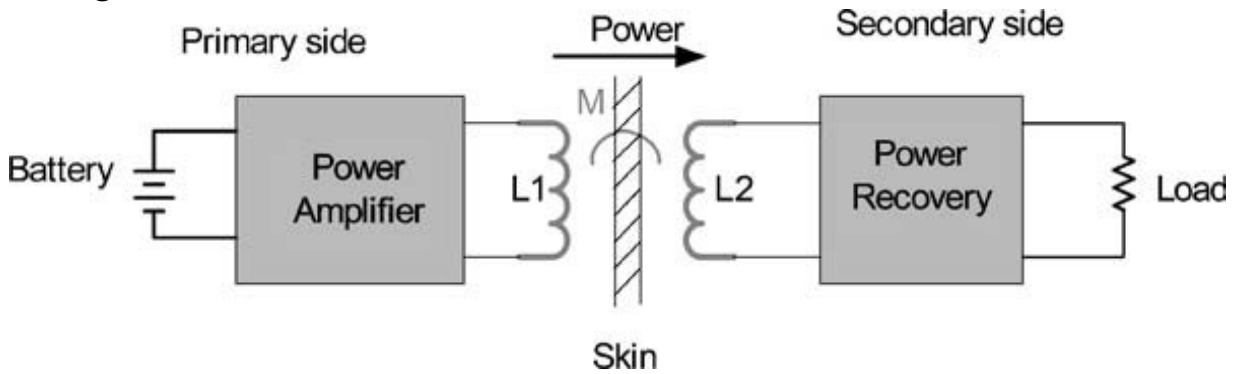
- 1) trasferire parametri di stimolo all'impianto
- 2) trasferire informazioni diagnostiche dall'impianto.

Mentre la connessione con i parametri di stimolo (telemetria diretta) ha la funzione di indurre la stimolazione, il collegamento diagnostico (telemetria inversa) può monitorare l'unità impiantata per verificarne il corretto funzionamento, la sicurezza e l'ottimizzazione delle performance di tutto il sistema fornendo un segnale di feedback per la manipolazione dei parametri.

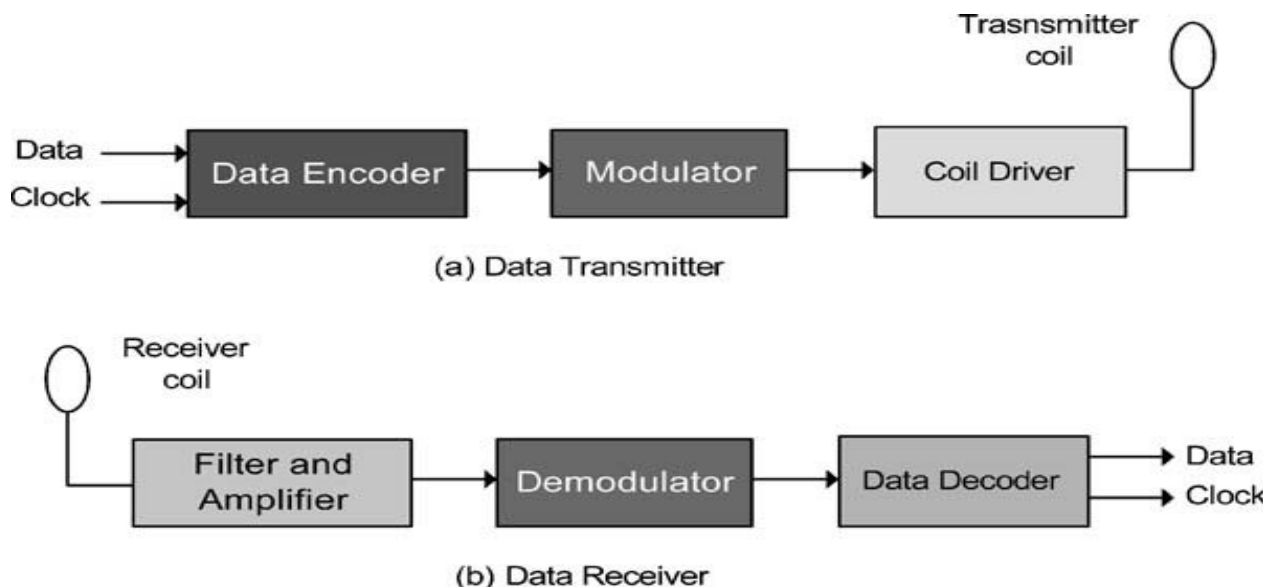
L'accoppiamento induttivo per il trasferimento dei dati è stato il primo metodo efficace nel trasferire una potenza significativa ma, a causa del fatto che la forza del campo magnetico dell'avvolgimento decresce in modo proporzionale con la distanza, questo tipo di connessione è adatta solo per distanze tra trasmettitore e ricevitore molto piccole.

L'uso di materiale magnetico dovrebbe essere considerato attentamente in quanto potrebbe portare ad effetti avversi negli individui se questi vengono a contatto con un campo magnetico esterno non correlato.

L'intero sistema è alimentato da una batteria esterna portatile con un trasmettitore di potenza all'impianto attraverso l'accoppiamento degli avvolgimenti L1 ed L2. L'amplificatore di potenza dell'unità esterna converte il segnale di corrente continua in un segnale a radiofrequenza e lo invia attraverso l'accoppiamento induttivo all'avvolgimento secondario L2 il quale ripristina questo segnale in un altro a corrente continua da fornire alla componente elettronica interna mediante un circuito di recupero d'energia.



In particolare, i segnali di dati e di clock nell'unità esterna sono codificati, modulati e trasmessi all'impianto interno dall'avvolgimento primario i quali vengono ricevuti dal secondario per poi essere filtrati, amplificati, demodulati e successivamente inviati al chip stimolatore.



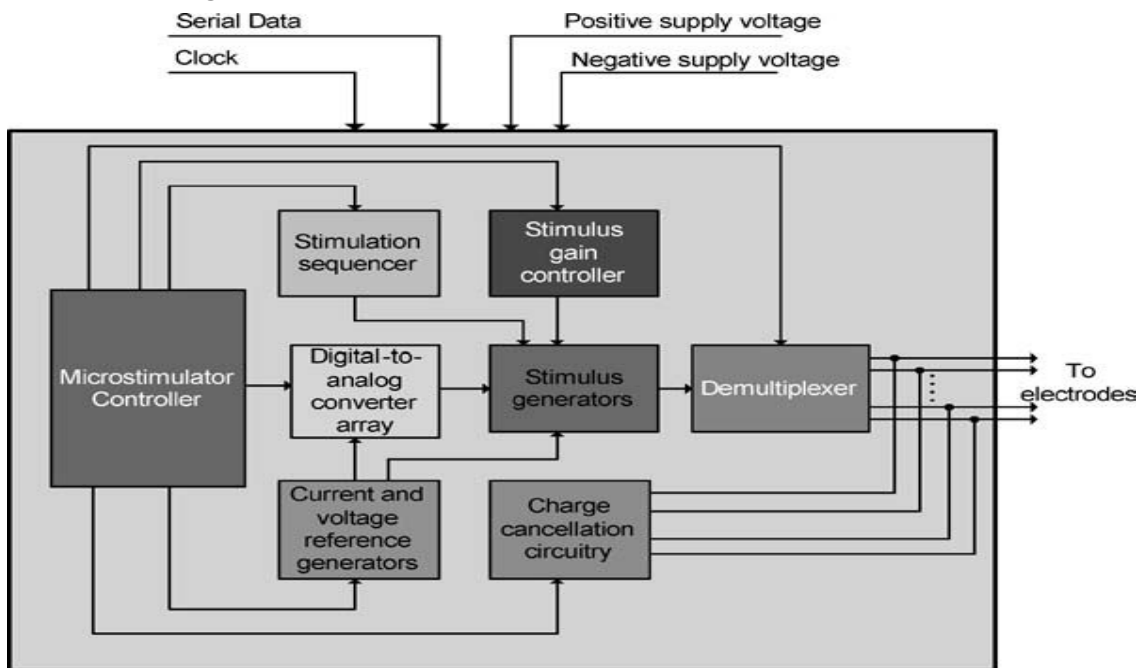
L'impianto wireless di trasmissione di dati e potenza, emette una certa forza elettrica e un certo campo magnetico che sono indirettamente trasformati in calore, mentre il ricevitore lo dissipa direttamente nel tessuto biologico. Il tasso di attenuazione di radiazioni RF nel tessuto varia in base allo spettro di frequenza e dopo vari studi l'Institute of Electrical and Electronics Engineer (IEEE) ha imposto un livello di sicurezza di esposizione umana a campi magnetici a radiofrequenza compreso tra 3 KHz - 3 Ghz che ogni impianto deve rispettare.

Il cuore della protesi retinica è un chip microelettronico che fornisce i stimoli alla retina. Per progettare un buon chip stimolatore, vengono considerati 3 requisiti necessari : dimensioni, consumo di potenza e capacità di uscita. Quest'ultima è la più importante in quanto il chip deve essere capace di fornire un adeguato segnale di uscita attraverso un elettrodo per generare i foscene.

Standard europei stabiliscono che il funzionamento dell'impianto non deve eccedere di un grado centigrado oltre la temperatura corporea di 37 gradi quindi bisogna che lo stimolo di corrente e l'impedenza dell'elettrodo siano tali da generare un adeguata potenza al chip il quale verrà poi dissipata in calore da quest'ultimo.

Inoltre i limiti fisici di questo chip intraoculare sono stimati a 5x5 mm per un chip rigido in quanto dimensioni di incisioni oltre i 5 mm nella sclera sono difficili da trattare chirurgicamente.

Vediamo ora una generica architettura di un microstimolatore [11].



I segnali di ingresso sono i dati ed i segnali di clock provenienti dal sistema di telemetria visto prima. Il controllore principale sequenzializza l'uscita da inviare al generatore di stimoli, imposta il guadagno, controlla il DAC e imposta corrente e voltaggio di riferimento.

Il DAC a sua volta ha il compito di controllare l'amplificazione dell'impulso di corrente che arriva al generatore di stimoli mentre l'ampiezza di ogni impulso è gestita dal stimolatore sequenziale in accordo con i dati in ingresso. Il generatore di stimoli manda un impulso di corrente così elaborato ad un demultiplexer il quale a sua volta lo invia all'elettrodo corretto, scelto dal controllore in base ai dati ricevuti, all'array di elettrodi con cui risulta essere connesso.

Inoltre sussiste un circuito di eliminazione della carica che si attiva periodicamente per eliminare eventuali accumuli di carica sugli elettrodi connettendoli al potenziale di massa comune.

2.4 Limiti e Tecniche Costruttive

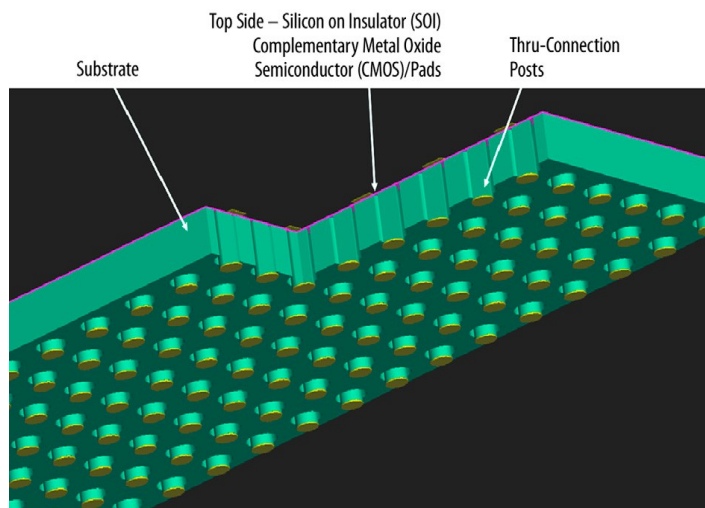
Molte delle retine artificiali prodotte, contano sulla miniaturizzazione dei componenti elettronici che permettono le elaborazioni delle immagini acquisite e l'attivazione degli elettrodi corrispondenti al fine di comunicare con le cellule retiniche e in ultima col cervello.

Questo sistema deve essere in grado di **resistere al rigido ambiente** salino presente nell'occhio umano per tutta la vita del paziente e per questo i componenti elettronici devono essere sigillati ermeticamente prevenendo l'infiltrazione di umidità e gas tra la componente interna del sistema e il corpo umano.

Le dimensioni compatte del sistema elettronico della retina artificiale rende difficile meccanicamente ed elettricamente l'interconnessione dei componenti al suo interno ed essendo lo spazio adibito all'impianto limitato, l'obbiettivo principale per questi dispositivi è inserire sempre più elettrodi in uno spazio sempre più piccolo al fine di aumentare la risoluzione visiva così da rendere i soggetti portatori più indipendenti e questo è l'obbiettivo che si è prefissato la Sandia Nazionale Laboratories, un gruppo di ricerca specializzato nello sviluppo, fabbricazione e produzione di microsistemi [12].

Questi dispositivi, più piccoli di un capello umano, sono costruiti su uno strato di silicene e sono formati da circuiti elettrici, *sistemi microelettromeccanici* (MEMS) che sono macchine miniaturizzate le quali nella retina artificiale vanno a costituire il Circuito Integrato (IC).

Questo componente è il cervello dell'intero sistema e il suo compito consiste nel prendere il segnale dalla camera esterna e convertirlo in stimoli che vengono trasferiti all'array di elettrodi mediante una serie di collegamenti delle dimensioni dell'ordine del nanometro e localizzati sulla superficie del chip così da minimizzare il percorso che deve fare il segnale.

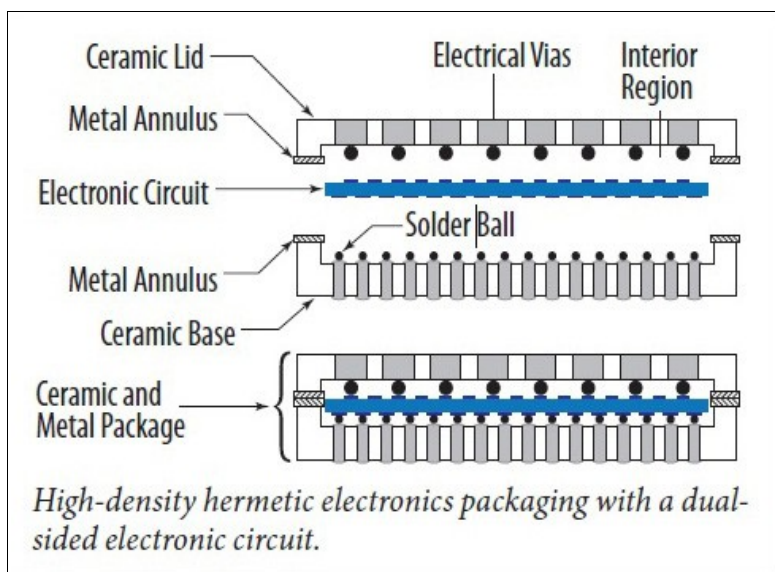


Modello di circuito integrato a doppio lato

A tal punto i ricercatori della Sandia stanno sviluppando un nuovo IC a doppio lato per semplificare la trasmissione dei dati e migliorare l'integrazione del pacchetto elettronico con l'array di elettrodi.

Un lato è stato pensato per portare i segnali all'interno mentre l'altro lato per trasferirli all'esterno attraverso le interconnessioni tra il lato superficiale e quello sottostante (vedi figura).

Il substrato elettronico è costruito mediante una tecnica brevettata dalla Sandia che incide parti del chip in silicene o aggiunge nuovi strati strutturali al fine di creare lineamenti fini e precisi che non possono essere creati in altro modo permettendo così il collegamento delle connessioni elettriche attraverso il chip per l'accesso da entrambi i lati.



In questa configurazione si ha un'elevata densità di interconnessioni permettendo quindi un incremento del numero di elettrodi sull'array senza aumentare le dimensioni del dispositivo.

La necessità di sapere di quante informazioni bisogna disporre per garantire ad una persona di potersi orientare, riconoscere facce e saper leggere, ha portato numerosi ricercatori ad effettuare delle simulazioni per poter determinare il numero necessario di pixel da progettare sulla fovea in quanto questa possiede la più alta sensibilità spaziale della retina arrivando a stabilire che con 625 pixel su un angolo visivo di 1.7° del campo visivo centrale, si è ottenuto una facile mobilitazione dei soggetti su un labirinto e una velocità di lettura di 100 parole al minuto con testo fisso.

I **limiti di sicurezza** della stimolazione elettrica sono determinati da due fattori : materiali usati per costruire gli elettrodi e la sensibilità del tessuto. La principale considerazione sul tipo di materiale da usare per gli elettrodi è riferita a quanta carica possono applicare con un certo grado di sicurezza.

I limiti di questa carica sono imposti dalla tolleranza elettrochimica e del tessuto alla stimolazione elettrica. Una carica sicura elettrochimicamente è definita come quella quantità di carica che non cambi il potenziale dell'elettrodo in modo da non creare reazioni potenzialmente pericolose sulla sua superficie.

Ad esempio elettrodi costruiti col Platino hanno dimostrato di fornire una corrente di stimolazione efficiente per diversi anni avendo una densità di carica di 0.35 mC/cm^2 ma anche un altro materiale risulta essere molto apprezzato, cioè l'ossido di Iridio che ha una densità di carica di 3 mC/cm^2 . Inoltre bisogna considerare il limite per i danni neuronali dovuti alle stimolazioni e a tal proposito si sono compiuti degli studi, con stimolazione elettrica acuta di due pazienti con una densità di carica di 0.8 e 4.8 mC/cm^2 , riportando nessun danno e constatando l'integrità della retina .

Alcune configurazioni alternative possono essere disponibili per trattare differenti malattie. Con la retinite pigmentosa, una completa perdita della visione è vista spesso come una più significativa degenerazione nella periferia che della macula, la quale ha una retina interna più sana.

Di conseguenza, gli elettrodi che andranno sulla macula possono essere più piccoli in relazione alla carica necessaria alla sua stimolazione, ma gli elettrodi periferici hanno bisogno di essere più larghi per sopportare una carica di soglia più elevata.

Al contrario nel caso di AMD, che consiste in una degenerazione della macula, generalmente la zona periferica rimane inalterata quindi la protesi deve includere solamente elettrodi da posizionare sulla macula ed essendo questo spazio più limitato, la distribuzione degli elettrodi deve essere tale da massimizzare la loro densità.

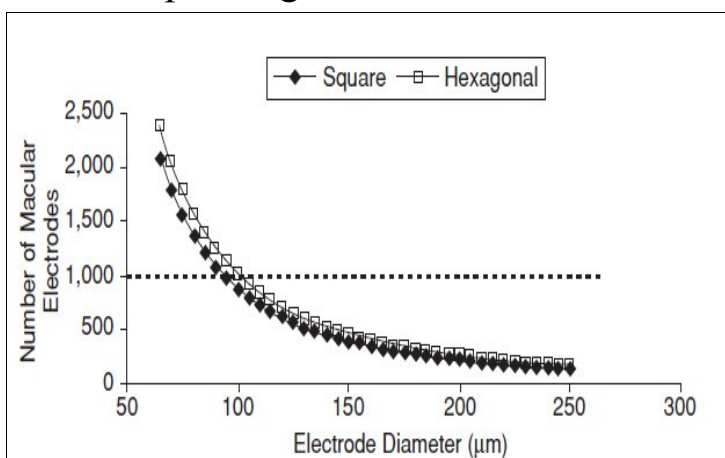
Ogni singolo elettrodo deve sopportare impulsi di 100 nC ($100 \mu\text{A} \times 1 \text{ ms}$) senza danneggiare né l'elettrodo né il tessuto circostante in quanto questa soglia è sufficiente a trasmettere le informazioni sulla luminosità.

È possibile anche ridurre la quantità di carica richiesta usando impulsi di durata più breve di 1 ms ma alcuni risultati da esperimenti hanno mostrato che impulsi più lunghi sono in grado di stimolare gli elementi più interni della retina.

La determinazione della geometria degli elettrodi si basa su due approcci contrastanti :

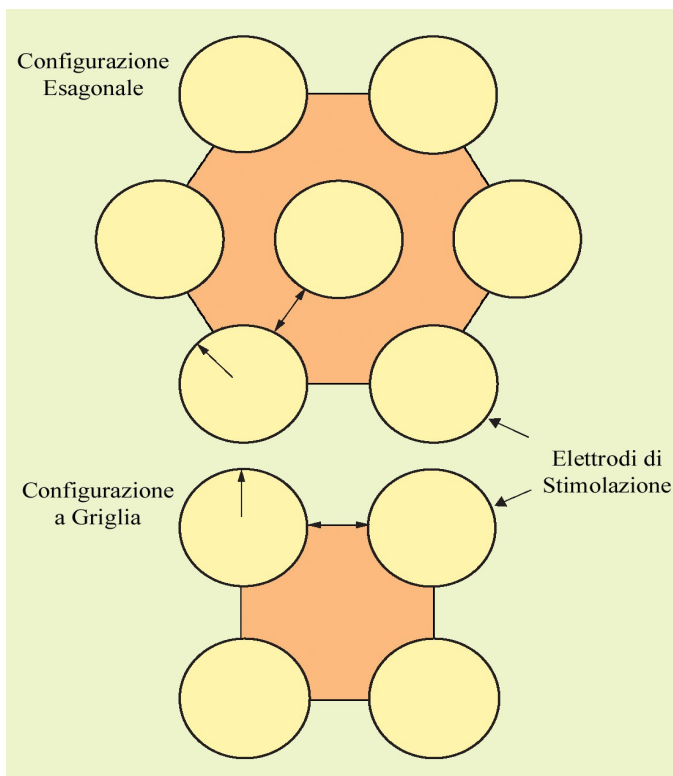
- 1) costruire elettrodi più piccoli possibili e piazzare la maggior parte di loro nella macula nel limite del possibile;
- 2) costruire elettrodi più larghi possibili e piazzarne un numero inferiore nella macula;

Elettrodi più piccoli permetteranno di avere una maggior densità mentre elettrodi più larghi consentono di minimizzare i consumi grazie alla loro



Numero di Elettrodi in Funzione del loro Diametro.

minore impedenza elettrica. Considerando che la soglia di stimolazione necessaria è di 100 nC, gli elettrodi creati con Platino ($0.35 \text{ mC}/\text{cm}^2$) devono essere del diametro di 200 μm per sopportare questo livello di carica mentre nel caso di elettrodi di ossido d'iridio ($3\text{mC}/\text{cm}^2$) possono essere costruiti con diametro di 65 μm.



La disposizione degli elettrodi riveste un ruolo determinante nella determinazione della loro densità tenendo conto del materiale usato per crearli. Considerando che lo spazio disponibile nella macula è di circa 5 mm di diametro e che la distanza tra un elettrodo e l'altro sia di almeno il raggio dell'elettrodo, una configurazione esagonale permetterebbe di inserire più elettrodi per unità di area rispetto alla classica configurazione a griglia. Usando la misura più piccola possibile degli elettrodi si è stimato che sarà

possibile inserire almeno 2400 elettrodi nella macula usando ossido d'iridio nella configurazione esagonale [13] .

Se si vogliono meno elettrodi si possono aumentare le loro dimensioni, ad esempio sempre usando ossido d'iridio ma con diametro degli elettrodi di 100 μm in configurazione esagonale è possibile ottenere una densità di 1000 elettrodi nello spazio limitato della macula.

2.5 Semiconduttori Organici per la Visione Artificiale

I semiconduttori inorganici, come il silicene, sono la base della più grande maggioranza dei componenti elettronici presenti in uso in quanto sono caratterizzati da una grande efficienza e buona stabilità nel tempo mentre i semiconduttori organici hanno specifici vantaggi in alcune applicazioni.

Questi sono formati da singoli cristalli, piccole molecole e da polimeri coniugati (CPs) i quali sono basati sulla congiunzione di atomi di carbonio simili alle molecole naturali (ed in particolare alle molecole della retina), quindi presentano una più intensa affinità col sistema biologico [14] .

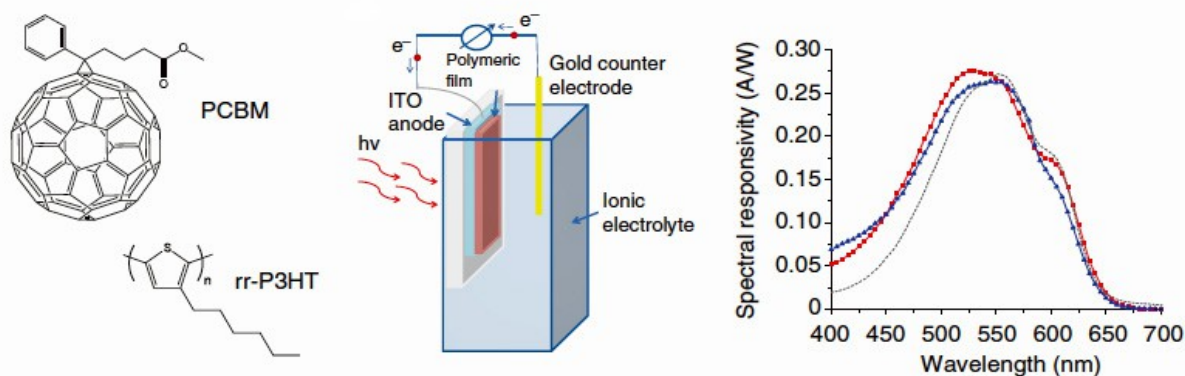
I Cps sono intrinsecamente sensibili alla luce visibile e con una selezione appropriata di materiali, possono condurre alla realizzazione della percezione tricromatica. In particolare, essi combinano le notevoli proprietà meccaniche e i semplici processi tecnologici della plastica, con le proprietà opto-elettroniche dei semiconduttori e grazie alla loro inerente flessibilità e basso grado di tossicità, rappresentano un eccellente materiale biocompatibile per applicazioni biologiche permettendo un'interfaccia più intima con l'ambiente biologico liquido e per queste ragioni sono ottimi candidati per alcune applicazioni tra cui i sistemi visivi artificiali.

Nel campo dei dispositivi fotosensibili, parecchi polimeri coniugati sono stati testati per lavorare come strato attivo a contatto diretto con un elettrolita liquido simulando l'ambiente biologico finale.

In particolare lo strato attivo dell'interfaccia è un polimero usato nelle applicazioni organiche fotovoltaiche chiamato rr-P3HT, lavorante come materiale donatore di elettroni, il quale è coniugato con un altro polimero chiamato PCBM che funge da accettore di elettroni ed assicurando così una elevata efficienza durante il processo di generazione della carica. Questo dispositivo è realizzato mediante una serie di processi:

il film polimerico attivo è rivestito da un substrato vetroso il quale è pre-rivestito con un ossido di Indio e Stagno (ITO : Indium-Tin Oxide) che rappresenta l'anodo del fotorivelatore, e successivamente la miscela organica viene riscaldata a 120°C per 2 ore [15].

Il trattamento termico ha il duplice scopo di migliorare la morfologia del film polimerico, l'efficienza della fotogenerazione della carica e preparare il film per le successive culture cellulari rimuovendo ogni traccia di solventi organici e sterilizzando il substrato.



1) Strutture del P3HT e CPBM; 2) Interfaccia solido-liquido cellulare per modulare la fotogenerazione; 3) Risposta spettrale del sistema ITO/rr-P3HT:PCBM/NaCl/Oro con la soluzione salina che lavora come catodo

Molti elettroliti possono essere usati come soluzione salina ad esempio lo iodato di sodio, cloruro di potassio, cloruro di sodio e bromuro di sodio ma per interfacciare direttamente le cellule viventi, il cloruro di sodio (NaCl) è il caso più interessante in quanto rappresenta il componente più abbondante nei fluidi extracellulari biologici di ogni mezzo di cultura cellulare e ha il compito di fungere da catodo all'interno dell'elettrolita.

Il meccanismo fisico sottostante il processo di fotostimolazione, può essere di carattere puramente Resistivo (R_i) o Capacitivo (C_i) o una combinazione di entrambi. Nel primo caso, in seguito alla fotostimolazione e la generazione della corrente, la migrazione di carica dal polimero all'elettrolita causa un aumento della corrente faradica; di conseguenza lo squilibrio ionico generato nel mezzo extracellulare può dar luogo alla depolarizzazione della membrana e quindi la sua attivazione.

Questo scenario è tenuto sotto considerazione quando sussiste una polarizzazione esterna, più forte del potenziale elettrochimico e talmente alta da impedire l'idrolisi dell'acqua (cioè maggiore di 3.4 V).

Da notare che questo processo Faradico derivante dalla reazione di ossido-riduzione tra specie chimiche in soluzione e la superficie degli elettrodi, può indurre sia alla degradazione delle cellule che al danneggiamento degli elettrodi e per queste ragioni, questo processo dovrebbe essere evitato.

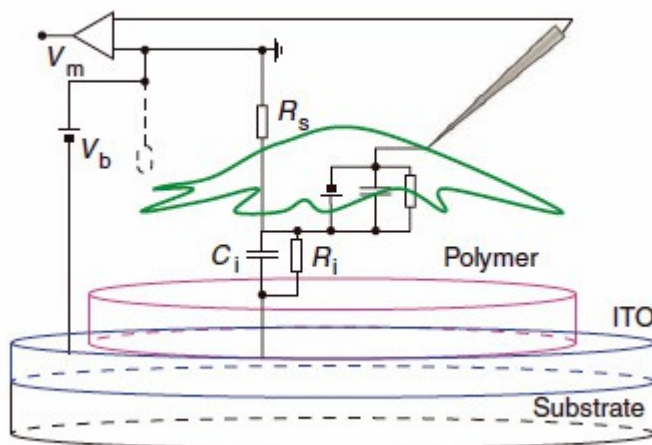
La corrente Faradica può essere calcolata mediante le Leggi di Faraday sull'elettrolisi con la seguente formula:

$$i = nFAv$$

- ◆ i è l'intensità di corrente Faradica
- ◆ n è il numero di moli della specie chimica
- ◆ F è la costante di Faraday
- ◆ A è l'area dell'elettrodo
- ◆ v è la velocità di reazione espressa come variazione di concentrazione per unità di tempo (mol/s)

La configurazione della fotostimolazione si affida ad un meccanismo puramente capacitivo caratterizzato dalla generazione di due strati opposti carichi a livello dell'interfaccia elettrolita/polimero e membrana neuronale/elettrolita, senza trasferimento di carica tra il polimero ed l'elettrolita. Uno spostamento di carica all'interno della base del polimero induce la redistribuzione ionica dell'interfaccia elettrolita/membrana cellulare, consentendo così la depolarizzazione della membrana con la conseguente generazione del potenziale d'azione.

Considerando che il sistema opera nella modalità fotovoltaica, la fotocorrente registrata è molto bassa (dell'ordine dei pA) e non sono state rilevate alcuni effetti avversi durante la sperimentazione di questa interfaccia dimostrando che l'accoppiamento capacitivo è il miglior meccanismo di stimolazione [16].



Modello dell'interfaccia tra polimero/elettrolita e elettrolita/neurone, dove C_i e R_i rappresentano capacità e resistenza del doppio strato all'interfaccia tra l'elettrolita e il polimero. V_b rappresenta il voltaggio applicato generalmente per la stimolazione cellulare (in questo caso $V_b = 0$), R_s rappresenta la resistenza dell'elettrolita e V_m la misura del potenziale di membrana.

In contrasto con l'interfaccia col metallo o silicone, questa nuova interfaccia lavora senza nessun campo elettrico esterno applicato e con minima dissipazione di calore, favorendo la questione termica che è molto rilevante al fine dell'efficienza con l'interfaccia biologica.

La tecnologia organica è caratterizzata da semplici ed economiche tecniche di fabbricazione: i metodi di deposizione attuali come la stampa ink-jet, permettono la realizzazione di una gran varietà di strutture geometriche con varie aree attive, fino a pochi micrometri quadrati, quindi offrono la possibilità di selezionare l'obiettivo specificando determinati gruppi di cellule.

In termini di efficienza di fotoconversione, l'appropriato stimolatore che induce la fotostimolazione polimerica può essere ottenuto e modulato mediante la combinazione di una videocamera ed un emettitore di luce come effettivo stimolatore (MicroLEDs) assicurando che la protesi retinica possa lavorare in un ampio range di intensità di luce.

I risultati dello studio di questa nuova interfaccia, hanno dimostrato che i semiconduttori organici possono essere una valida alternativa per la maggior parte dei dispositivi tradizionali usati per gli impianti retinici, basati al momento su semiconduttori inorganici e/o elettrodi metallici.

Al momento tutti questi dispositivi artificiali metallo-silicone stanno ancora affrontando e cercando di risolvere i principali problemi : bisogno di una fonte di alimentazione, scarsa biocompatibilità, bassa conformità, complessità di fabbricazione, numero di elettrodi, dimensioni e geometria, elevato livello di impedenza, pronunciata produzione di calore.

Tutte queste ragioni hanno fortemente limitato il successo di questi dispositivi protesici.

I vantaggi offerti dai semiconduttori organici sono molteplici e contano sulla delicatezza dei materiali, riduzione dell'invasività, basso gradi di tossicità e migliore biocompatibilità, nessun bisogno di una polarizzazione esterna, limitata e confinata produzione di calore, riduzione dei processi di ossido-riduzione all'interfaccia come conseguenza dell'accoppiamento capacitivo tra tessuto artificiale e naturale [17] .

2.6 Protesi Corticale e del Nervo Ottico

Nei soggetti ciechi, ma con le cellule gangliari della retina funzionanti, il nervo ottico può essere un'alternativa per la stimolazione elettrica ma trovare l'esatta distribuzione retinotopica interna è una sfida difficile.

Un bracciale di elettrodi avvolti a spirale attorno al nervo ottico impiantato cronicamente su due soggetti hanno permesso loro di riconoscere semplici caratteri su uno schermo e di localizzare e distinguere vari oggetti.

Alternativa a questo metodo consiste inoltre nell'inserimento di una molteplicità di elettrodi penetranti sul nervo ed il disco ottico dimostrando durante la fase acuta della sperimentazione, la produzione di fosfeni.

Tra le prime idee pensate per risolvere il problema della cecità, vi fu quella di realizzare una **protesi corticale** impiantando gli elettrodi di stimolazione direttamente sulla corteccia visiva bypassando tutti i sistemi di trasduzione e trasporto delle informazione dell'occhio .

Questo metodo ha il vantaggio di essere l'unico approccio per gli individui che presentano una retina o il nervo ottico non funzionanti .

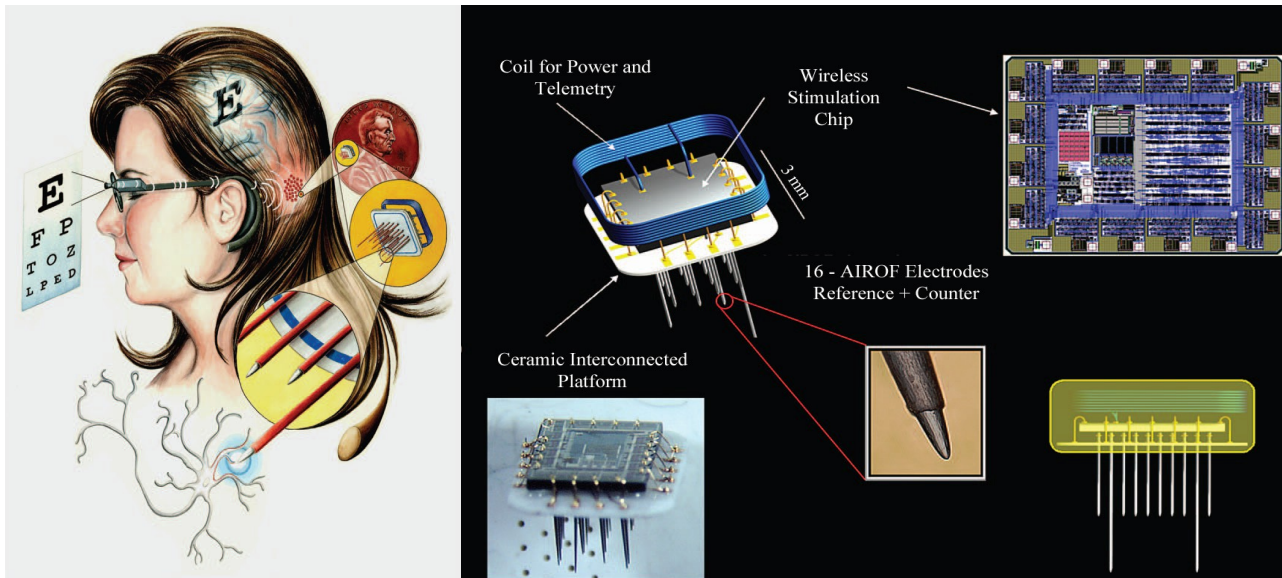
In alcuni aspetti questo impianto non differisce molto dall'approccio retinale, perché entrambi cercano di comunicare artificialmente le informazioni relative alle immagini al cervello.

Il gruppo di ricerca dell'Illinoise Institute of Technology (IIT) capeggiata da Philip Troyk , direttore del laboratorio di ricerca di neuroprotesi, ha sviluppato un impianto formato da un paio di occhiali equipaggiati da una telecamera che raccoglie le informazioni ed un impianto interno rappresentato da un array di 16 elettrodi intracorticali che penetrano nella corteccia visiva. Questi sono composti da un film di ossido d'iridio che risulta un mezzo conduttore ideale, scolpiti col laser e resi a punta fine in modo da minimizzare i danni dovuti alla loro inserzione nella corteccia.

Una volta che i dati provenienti dalla telecamera sono elaborati, questi bypassano la strada visiva primaria del cervello e sono trasmessi direttamente all'impianto intracorticale.

Ogni array è un modulo elettronico autonomo che contiene tutti i circuiti elettronici i quali ricevono l'alimentazione e le informazioni trasmesse attraverso la pelle mediante un sistema di collegamento magnetico.

Ogni modulo possiede un indirizzo separato ed ogni elettrodo all'interno del modulo ha anch'esso un indirizzo separato al fine di poter “chiamare” ciascun elettrodo e comandare il modulo relativo immettendo un determinato impulso di corrente di un determinato modello [18] .



In comparazione con gli impianti retinici, gli impianti corticali hanno diversi vantaggi : oltre ad essere in grado di trattare forme di cecità che non possono essere risolte con gli impianti retinici, dal punto di vista neurochirurgico è più facile accedere ad una porzione della corteccia visiva perché la corteccia è molto più larga della retina ed inoltre non si hanno preoccupazioni riguardo al calore causato dall'impianto elettronico interno in quanto può essere un problema nell'occhio ma non nel cervello.

Nonostante sia tecnicamente facile realizzare il dispositivo da impiantare nel cervello, il principale svantaggio di questo tipo di protesi è che non si sa ancora bene come farlo interagire col cervello stesso .

Sfortunatamente la visione non funziona come un semplice televisore impostata mediante una combinazione di pixel a formare un'immagine in quanto nel cervello ci sono circa 10 milioni di interconnessioni che progettano le informazioni neuronali per la corteccia visiva la quale le decompone in “elementi caratteristici” della visione.

Dopo questa operazione, la corteccia passa queste informazioni ad centro più alto di elaborazione del cervello che assembla queste informazioni per creare la percezione di quel che chiamiamo “visione”.

In sostanza è difficile in ogni livello sapere come inserire artificialmente le informazioni e manipolarle per creare la visione .

Questo progetto fa parte di un progetto ancora più grande chiamato “Intracortical Prosthesis Team” capeggiata da Troyk, che ha ricevuto finanziamenti dalla U.S. Army Medical Corps Telemedicine per preparare la tecnologia necessaria per i test clinici nei prossimi anni e con l'avanzare della microelettronica, secondo i ricercatori si potrà impiantare dispositivi contenti già dai 600 ai 1000 elettrodi in quanto al momento l'impianto è sicuro e chirurgicamente accessibile.

CONCLUSIONI

Come si è visto in questa relazione, i problemi che lo studio di nuovi dispositivi protesici nel campo della visione artificiale deve affrontare, sono ancora molteplici e di difficile soluzione in quanto prevede l'adozione sia di nuove tecniche di fabbricazione che la ricerca di nuovi materiali e componenti elettronici più performanti.

Al momento i dispositivi protesici visivi più avanzati sono quelli retinici di cui si è discusso. L'impianto cronico di questi hanno dimostrato notevoli miglioramenti nella mobilità, riconoscimento di oggetti, lettere e nella lettura di testi sotto specifiche condizioni.

Tuttavia uno dei punti chiave dello studio di nuovi dispositivi sta nel fatto di capire in che modo il cervello si adatta alla perdita della vista e il successo della funzionalità visiva sta nel capire cosa significherà per il cervello il “vedere” nuovamente.

Inoltre i recenti studi sulle applicazioni dei semiconduttori organici, offrono stimolanti opportunità per i ricercatori in parecchi campi tra cui l'elettronica, la fisica, scienza e chimica dei materiali, biologia, le neuroscienze e la medicina.

La scoperta più importante relativa a questi polimeri organici è la capacità di indirizzare otticamente l'attivazione neuronale offrendo nuovi metodi per la diagnosi, controllo e guarigione dei neuroni viventi portando a nuove possibilità nel campo delle neuroscienze e della medicina.

La dimostrazione che i polimeri organici agiscono come uno strato di fotorecettori artificiale in una retina espantata e la capacità di ristabilire la sensibilità alla luce ha aperto nuove strade per lo sviluppo di una nuova generazione di dispositivi protesici organici completi per impianti subretinici anche se alcuni punti devono essere ancora risolti come la durabilità e in parte la biocompatibilità.

La natura ha contribuito in modo significativo alla realizzazione di questi dispositivi e continuerà ad essere fonte di ispirazione per la ricerca di nuovi mediante il suo studio e la sua comprensione.

BIBLIOGRAFIA

- [1] <http://it.wikipedia.org/wiki/Occhio>, “*Struttura Anatomica dell'Occhio*”
- [2] http://it.wikipedia.org/wiki/Retinite_pigmentosa - *Retinite Pigmentosa*
- [3] J.M.Ong, L. da Cruz, “*The Bionic Eye : a Review*”. *Clinical and experimental ophthalmology* 2012; 40:6-17. History pag 7.
- [4] NIH Public Access, Author Manuscript, “*Building the Bionic Eye: An Emerging Reality and Opportunity*”. *Prog Brain Res.* 2011. Pag 3-7.
- [5] http://it.wikipedia.org/wiki/Protesi_MARC – “*Protesi MARC*”
- [6] J.M.Ong, L. da Cruz, “*The Bionic Eye : a Review*”. *Clinical and experimental ophthalmology* 2012; 40:6-17. Epiretinal Prosthesis pag 7-10.
- [7] Christian Kock, “*EPI-RET-3 : A Wireless Retina Implant System*”
- [8] J.M.Ong, L. da Cruz, “*The Bionic Eye : a Review*”. *Clinical and experimental ophthalmology* 2012; 40:6-17. Subretinal Prosthesis pag 10-12.
- [9] Kelly, S.K. et al. “*The Boston Retinal Prosthesis : A 15-channel hermetic wireless neural stimulator*”. *Applied Sciences in Biomedical and Communication Technologies*, 2009. 2010 IEEE.
- [10] J.D. Weiland, M. S. Humayun “*Retinal Prosthesis*” . *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2005. 7:361-401. Power and Data Telemetry pag 377-381.
- [11] J.D. Weiland, M. S. Humayun “*Retinal Prosthesis*” . *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2005. 7:361-401. Micoeletronics pag 381-386.
- [12] U.S. Department of Energy Office of Science “*Artificial Retina News – Restoring Through Science*” . Summer 2009. Pag 8-9.

- [13] J. D. Weiland & M. S. Humayun “*A biomimetic Retinal Stimulating Array*” . IEEE engineering in medicine and biology magazine. Pag 18- 20.
- [14] F.Benfenati, G.Lanzani, D.Ghezzi, “*Organic Semiconductors For Artificial Vision*”. Journal of Materials Chemistry B, 11 April 2013. RSCPublishing . Introduction – retina, eye and vision .
- [15] F.Benfenati, D. Ghezzi “*A Hybrid Bioorganic Interface For Neuronal Photoactivation*” .Article of Nature Communications 18 Jan 2011. Results Pag 2-3.
- [16] F.Benfenati, D. Ghezzi “*A Hybrid Bioorganic Interface For Neuronal Photoactivation*” .Article of Nature Communications 18 Jan 2011. Discussion Pag 4-6.
- [17] F.Benfenati, G.Lanzani, D.Ghezzi, “*Organic Semiconductors For Artificial Vision*”. Journal of Materials Chemistry B, 11 April 2013. RSCPublishing . The molecular way to artificial retina.
- [18] Leslie Mertz “*Sight Restoration Come Into Focus*” . IEEE Pulse 24 September 2012. Cortical Implants pag 14-16