

Un chip sottoretinico contro la cecità

Per la prima volta un occhio bionico da 1500 pixel è stato impiantato in malati di retinite pigmentosa e coroideremia. Tre pazienti su dieci ora possono leggere singole lettere e combinarle in parole

LAVORO SCIENTIFICO*

Eberhart Zrenner^{a,h}, Karl Ulrich Bartz-Schmidt^a, Heval Benav^a, Dorothea Besch^a, Anna Bruckmann^a, Veit-Peter Gabel^b, Florian Gekeler^a, Udo Greppmaier^c, Alex Harscher^c, Steffen Kibbel^c, Johannes Koch^a, Akos Kusnyerik^{a,d}, Tobias Peters^e, Katarina Stingl^a, Helmut Sachs^f, Alfred Stett^g, Peter Szurman^a, Barbara Wilhelm^e, Robert Wilke^a

^aCentre for Ophthalmology, University of Tübingen, Schleichstr. 12, 72076 Tübingen, Germany

^bEye Clinic, University of Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany

^cRetina Implant AG, Gerhard-Kindler-Str. 8, 72770 Reutlingen, Germany

^dDepartment of Ophthalmology, Semmelweis University, Tomo u. 25-29, 1083 Budapest, Hungary

^eSteinbeis Transfer Centre Eyetrial at the Centre for Ophthalmology, Schleichstr. 12-16, 72076 Tübingen, Germany

^fKlinikum Friedrichstadt, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden, Germany

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

^hAuthor for correspondence (ezrenner@uni-tuebingen.de)

Abstract. Un microchip sensibile alla luce, alimentato esternamente, è stato impiantato chirurgicamente sotto la retina vicino alla regione maculare di volontari divenuti ciechi a causa di distrofie retiniche ereditarie. L'impianto contiene una griglia di 1500 microfotodiodi attivi ('chip'), ognuno dei quali ha il proprio amplificatore e un elettrodo per la stimolazione locale. Nella parte superiore dell'impianto un altro gruppo di 16 elettrodi connessi tra loro consente la stimolazione diretta, indipendente dalla luce,

per testare l'interfaccia neurone-elettrodo. Naturalmente le scene vengono proiettate, attraverso il cristallino dell'occhio, sul chip posto sotto la retina trasparente. Il chip genera un'immagine corrispondente di 38x40 pixel¹, ognuno dei quali rilascia impulsi elettrici tanto più stimolanti quanto più è intensa la luce. Di conseguenza tre persone prima cieche hanno potuto individuare oggetti chiari, posti su un tavolo scuro, e due di esse sono riuscite a discernere righe parallele². Uno di questi pazienti è riuscito

* Proceedings of the Royal Society: "Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words", Eberhart Zrenner et al., Proc. R. Soc. B, published online 3 November 2010 (doi: 10.1098/rspb.2010.1747). Questo articolo è ad accesso libero ed è distribuito in inglese con la licenza Creative Commons, il che permette il suo uso e una distribuzione illimitati, una riproduzione con qualunque mezzo, ammesso che gli autori e la fonte originale siano citati.

¹ Punti da cui è composta l'immagine (ndt).

² Bande alternate in bianco e nero tipo quelle della figura 3b (ndt).

a nominare e a descrivere correttamente oggetti, come una forchetta o un coltello posti su un tavolo, figure geometriche, diversi tipi di frutta, ed è stato capace di discernere una scala di grigi con [differenze di] contrasto solo del 15 per cento. Dopo molti anni di cecità ha recuperato, senza un periodo di training, le funzioni visive che gli permettono di localizzare e di avvicinarsi liberamente alle persone presenti in una stanza e di leggere grandi lettere che compongono parole intere. Questi risultati dimostrano, per la prima volta, che una griglia di microelettrodi retinici composta da 1500 fotodiodi può generare, in individui precedentemente ciechi, una percezione visiva dettagliata e dotata di senso.

Parole chiave: neuroprotesi subretiniche, impianto retinico, retinite pigmentosa, cecità, visione artificiale, visione bionica.

Introduzione

La retinite pigmentosa (RP) e la degenerazione maculare correlata all'età sono malattie che colpiscono soprattutto i fotorecettori della retina e causano una perdita progressiva della vista, causando infine cecità in oltre 15 milioni di persone nel mondo [1]. Sebbene la cecità dovuta alla degenerazione dei fotorecettori resti attualmente incurabile, le cellule nervose della retina interna possono continuare a funzionare per molti anni, nonostante la riorganizzazione neuronale [2]. Mentre la terapia genica e l'applicazione di fattori neuroprotettivi possono aiutare a mantenere la visione entro i primi stadi degenerativi, la sopravvivenza della retina interna ha spinto noi [3] e altri ricercatori [4-11] a tentare un parziale ripristino della funzione visiva sfruttando la stimolazione elettrica del *network* retinico rimanente.

In questo campo sono stati adottati due approcci del tutto differenti: (i) un impianto epiretinico in cui le griglie di elettrodi si interfacciano con le cellule ganglionali retiniche, che formano un percorso di output [6-7, 11-13]; (ii) un impianto di un microchip collocato sotto la retina trasparente per sostit-

uire i fotorecettori degenerati. L'ultimo tipo di microchip capta la luce e genera i segnali di stimolo in molti punti simultaneamente, che corrispondono ai pixel, attraverso una griglia di microfotodiodi (MPDAs; [3-14]). Mentre il primo approccio richiede tipicamente [il rilevamento di] un'immagine esteriormente alla retina e l'elaborazione dei dati ottenuti con la sua analisi, il secondo cerca di sopperire alla funzione dei fotorecettori degenerati traducendo direttamente, punto per punto, la luce che costituisce l'immagine retinica in piccole correnti, [la cui intensità] è proporzionale allo stimolo luminoso. Il nostro è l'unico approccio in cui l'insieme fotodiodo-amplificatore-elettrodo è contenuto in un singolo pixel dell'MPDA, in modo tale che ciascun elettrodo mandi uno stimolo elettrico ai neuroni sopravvissuti e vicini, rispecchiando così il segnale visivo che normalmente verrebbe ricevuto attraverso il corrispondente fotorecettore degenerato.

Sulla base delle misurazioni *in vivo* [15] e degli studi condotti sugli animali [16] il nostro gruppo ha sviluppato un impianto elettronico sottoretinico, che rispetta pienamente la biocompatibilità, la biostabilità e la fattibilità chirurgica attraverso una tecnica transcoroideale [17], con una soglia di stimolazione sicura, garantendo un'ampia gamma di stimoli e limiti della risoluzione spaziale *in vitro* [19]. Questo articolo descrive i risultati di uno studio clinico pilota, dimostrando che la serie di elettrodi multipli impiantati sotto la retina ripristina la funzione visiva in modo sufficiente per riconoscere gli oggetti e localizzarli, consentendo di espletare le attività visive essenziali della vita quotidiana. I risultati di questo studio pilota offrono solide prove del fatto che le funzioni visive di pazienti, divenuti ciechi a causa di una distrofia retinica ereditaria, possono, in linea di principio, essere ripristinate in misura sufficiente per gli usi della vita quotidiana.

L'impianto subretinico

Come mostrato nella figura 1a, la parte

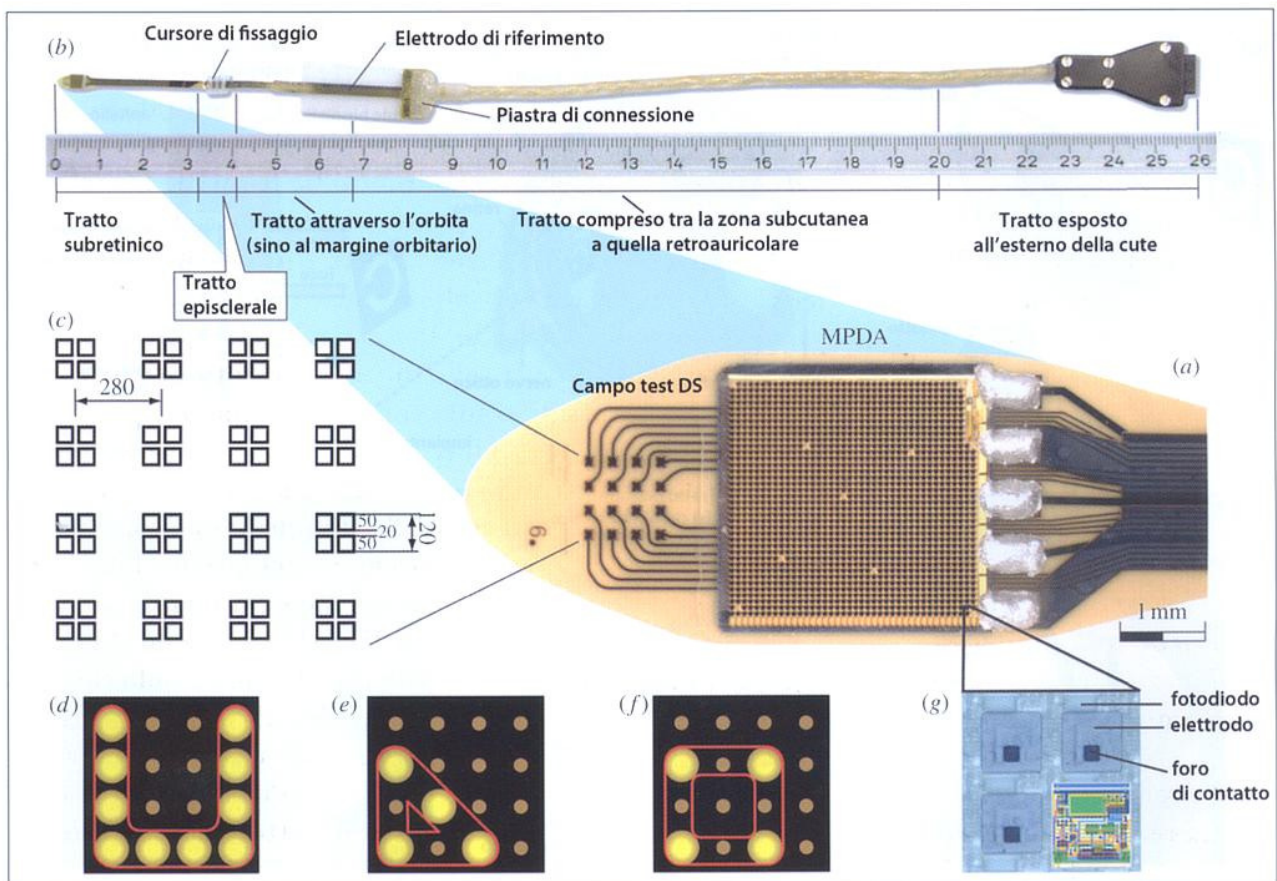


Figura 1. Impianto subretinico. (a) La griglia di microfotodiodi (MPDA) è un chip CMOS fotosensibile 3,0 x 3,1 mm, con 1500 elementi che generano altrettanti pixel su una pellicola di *polyimide* spessa 20 μm , su cui è presente un campo test addizionale di 16 elettrodi per la stimolazione elettrica diretta (campo test DS). (b) La pellicola è collocata approssimativamente a 25 mm dall'estremità [dell'impianto subretinico], in corrispondenza dell'equatore del bulbo oculare, ed è attaccata alla sclera attraverso un piccolo cursore che passa attraverso l'orbita, arrivando a un cavo subcutaneo in silicone collegato, attraverso uno spinotto, a un'unità di controllo dell'alimentazione collocata dietro all'orecchio. (c) L'ingrandimento della griglia di elettrodi DS mostra i 16 elettrodi quadrupli e le loro dimensioni. (d) La stimolazione delle immagini attraverso la griglia DS (lettera 'U' nell'esempio). (e,f) Passaggio da un triangolo a un quadrato mediante spostamento della stimolazione di un singolo elettrodo. (g) Ingrandimento di quattro dei 1500 elementi ('pixel'); si notano i fotodiodi rettangolari sopra ogni elettrodo quadrato e il loro foro di contatto che li connette al circuito di amplificazione (sovrapposto allo schema).

superiore dell'impianto è composta da un MPDA (una griglia di microfotodiodi, *ndt*), con 1500 singoli elementi fotosensibili e un campo test per la stimolazione diretta (DS), costituito da 4x4 elettrodi per la stimolazione elettrica indipendente dalla luce. Entrambi sono posizionati su una pellicola di *polyimide* (figura 1b, in fondo a sinistra). Per i dettagli sull'unità di controllo che eroga energia e i segnali di controllo wireless, vedi le figure 2a,d [...].

Pazienti

I pazienti (due uomini e una donna, rispettivamente di 40, 44 e 38 anni d'età) erano ciechi a causa di una degenerazione retinica ereditaria (i pazienti 1 e 2 per la retinite pigmentosa; il paziente 3 per la coroideremia), ma precedentemente avevano una buona visione centrale. L'insorgenza della malattia è avvenuta, nel paziente 2, all'età di 16 anni, mentre nei pazienti 1 e 3 all'età di 6 anni. Avevano perso la loro capacità di leggere almeno cinque

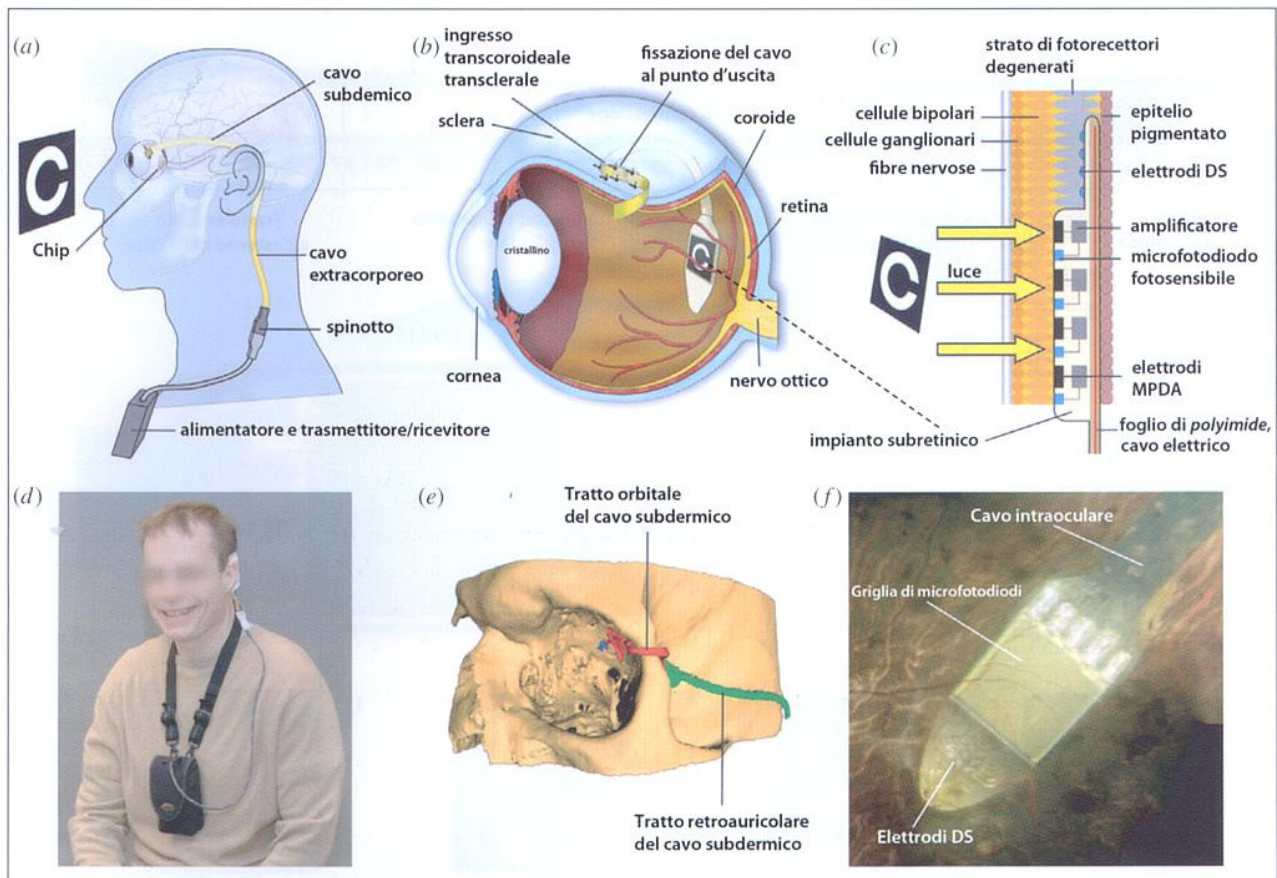


Figura 2. Posizione dell'impianto nel corpo. (a) Il cavo, partendo dal chip impiantato nell'occhio, arriva sotto il muscolo temporale per poi uscire dietro l'orecchio e connettersi con un'unità di controllo che funziona senza fili. (b) La posizione dell'impianto sotto la retina trasparente. (c) I fotodiodi MPDA, gli amplificatori e gli elettrodi in relazione ai neuroni retinici e all'epitelio pigmentato. (d) Un paziente con un'unità di controllo wireless appesa al collo. (e) Percorso della pellicola di polyimide (in rosso) e il cavo (in verde) in una ricostruzione tridimensionale ottenuta con scansioni della tomografia computerizzata. (f) Fotografia dell'estremità dell'impianto subretinico collocato nel polo oculare posteriore, scattata attraverso la pupilla di un paziente.

anni prima dell'impianto. La stimolazione con luce intensa consentiva solo una percezione limitata della luce, senza alcun riconoscimento delle forme in nessuno dei tre pazienti. Non erano affetti né da malattie sistemiche né assumevano regolarmente farmaci [...].

Metodi

(a) Procedura chirurgica

L'impianto, protetto da un lungo tubo in acciaio, è stato inserito attraverso un'incisione retroauricolare verso il margine laterale dell'orbita e guidato dentro quest'ultima fino

alla superficie del bulbo oculare ([21]; figure 2a,b,e). Il cavo di silicone (figura 2a) è stato impiantato subperiostealmente al di sotto del muscolo temporale. La pellicola di *polyimide* è stata, quindi, protetta da un tubo di silicone e guidato, a partire dal margine laterale dell'orbita (dov'è stato fissato), fino all'equatore dell'occhio. Di conseguenza è stata eseguita una vitrectomia via *pars plana*. Un distacco di retina locale è stato indotto mediante iniezione salina nel quadrante temporale superiore, sopra l'area programmata d'incisione sclerale e coroideale. Dopo la preparazione di uno sportello sclerale, l'impianto è stato fatto

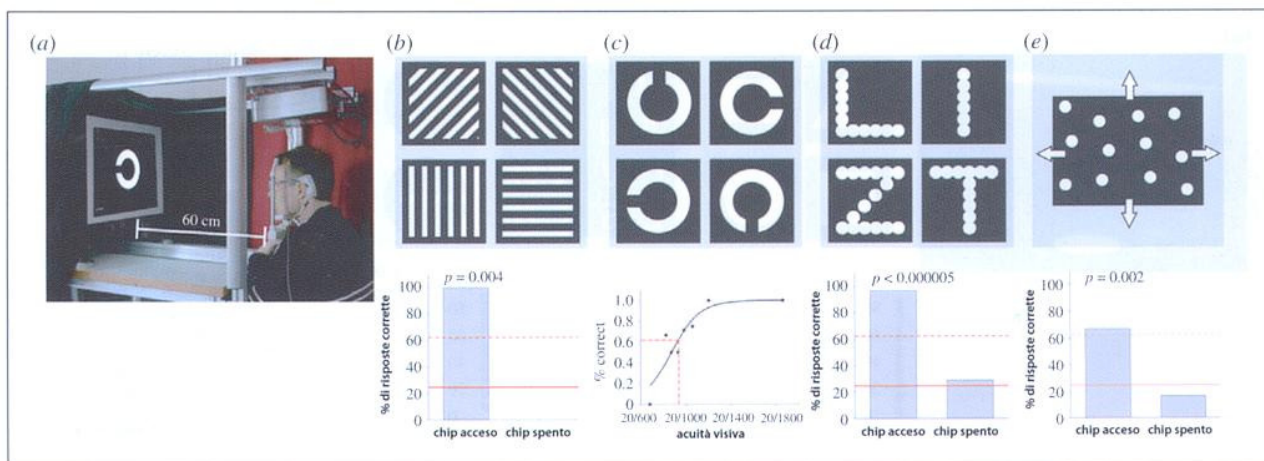


Figura 3. Riconoscimento delle proiezioni (allestimento 1) (a) Allestimento per proiezioni su uno schermo. (b) Linee variabili in spessore, distanza e luminanza, presentate individualmente nella modalità delle quattro scelte forzate (4AFC). (c) Anelli (C) di Landolt usati nei test clinici di valutazione dell'acuità visiva. (d) Lettere (altezza: 8,5 cm, larghezza: 1,7 cm). (e) Punti distribuiti casualmente che si muovono in quattro direzioni diverse per verificare la risoluzione spazio-temporale. Gli istogrammi riportati sotto ciascun pannello mostrano i migliori risultati ottenuti dal paziente 2 col chip acceso e col chip spento.

avanzare *ab externo* attraverso la coroide, lungo una pellicola-guida, sino allo spazio subretinico, fino a quando ha raggiunto la posizione in precedenza definita ([22][...]). Sebbene piazzare un chip direttamente sotto la fovea non si è rivelato un problema chirurgico, nei primi pazienti ci siamo astenuti dal sistemare il chip sotto la macula, ma abbiamo chiesto di collocarlo sempre più prossimo alla foveola, tanto più quanto la curva di apprendimento chirurgica migliorava. L'olio di silicone è stato poi iniettato nella cavità vitreale per favorire il riattaccamento della retina. Nel corso dello studio non si sono osservati gravi eventi avversi. [...].

(b) Test psicofisici

Iniziando 7-9 giorni dopo l'intervento, sono stati effettuati unicamente i test con stimoli elettrici mediante il campo test DS³. Dopodiché le funzioni evocate con la luce mediante l'apparato MPDA sono state riscontrate usando test psicofisici che coinvolgevano il rilevamento della luce, la risoluzione

temporale di base, la localizzazione degli oggetti e il rilevamento del movimento (impiegando il 'test di base del movimento e della luce') (BaLM [23]). [...].

Quando questa fase è stata superata con successo, sono seguiti tre passi ulteriori: test per il riconoscimento delle righe (BAGA [24]), la localizzazione e il riconoscimento degli oggetti comuni della vita quotidiana e la verifica dell'acuità visiva [...]. Se questi esercizi sono stati completati con successo, ne sono stati preparati altri più difficili (figure 3a e 4a). Ad eccezione di alcuni esercizi opzionali (indicati), sono stati utilizzati alcuni metodi ben precisi di scelta forzata tra due o quattro alternative (2AFC e 4AFC [acronimi di *alternative forced choice*]) per verificare il significato statistico della performance del paziente. Tutti i test sono stati effettuati separatamente in due situazioni: col chip acceso ('Power ON') e col chip spento ('Power OFF') ['performance di base'].

La luminanza massima dello schermo era approssimativamente di 3200 cd per m⁻² (per

³ Campo test per la stimolazione diretta (*Direct Stimulation*).

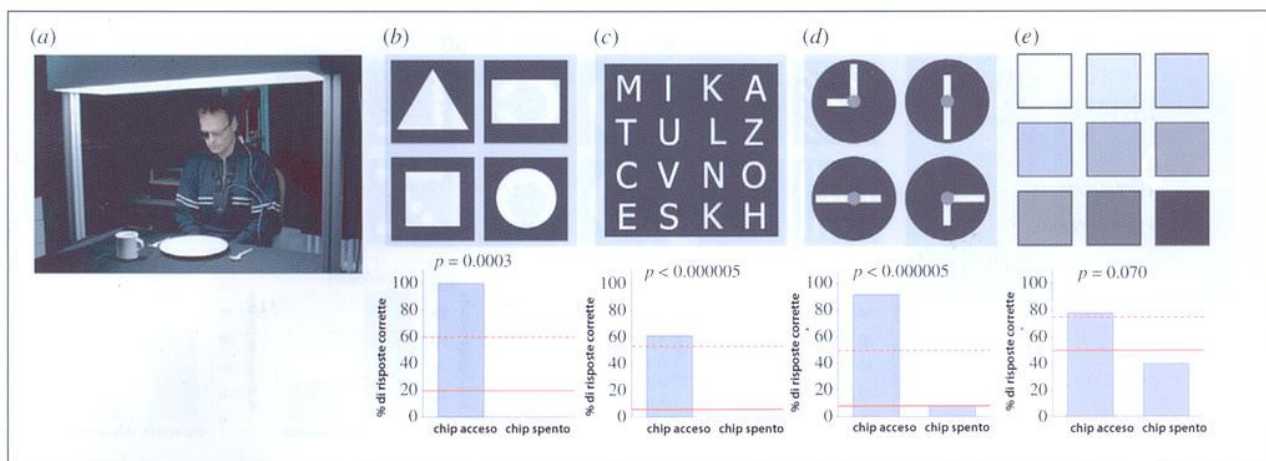


Figura 4. Riconoscimento degli oggetti (allestimento 2). (a) Elementi bianchi su una tovaglia nera uniformemente illuminata. (b) Differenziazione dei quattro oggetti geometrici con identiche superfici. (c) Differenziazione delle maiuscole (altezza: 5-8 cm). (d) Quadranti di orologi per testare l'angolo e la dimensione delle lancette. (e) Carte di diversa luminanza presentate in coppia per determinare l'apprezzamento del contrasto. Gli istogrammi rispettivi, collocati sotto ogni pannello, mostrano i migliori risultati del paziente 2 col chip acceso e spento.

la luce bianca), i filtri neutri [...] sono serviti per la sua attenuazione [...].

RISULTATI

(a) Stimolazione elettrica [...]

Impulsi di varia durata, polarità e forma sono stati applicati attraverso il campo test DS (16 elettrodi, come mostrato nella figura 1c-f) in un pre-test di routine. Questa procedura ha determinato il voltaggio delle soglie di percezione, abituando i pazienti ai potenziali evocati visivi e testando l'eccitabilità retinica e la risoluzione spaziale [...].

Tutti i pazienti hanno rilevato una stimolazione [basata] su un singolo elettrodo e un singolo impulso (impulsi da 0,5-6 ms, tipicamente 20-60 nC per elettrodo). I pazienti 1 e 2 hanno coerentemente riferito che questi stimoli erano percepiti come punti biancastri circolari, mentre il paziente 3 ha riferito di percepire linee allungate, corte e bianco-giallastre. Con l'attivazione di quattro elettrodi con un solo impulso, tutti e tre i pazienti hanno correttamente distinto in pochi secondi le linee verticali da quelle orizzontali e le hanno spontaneamente descritte come

rette. I pazienti 1 e 2 hanno distinto molti punti singoli in seguito all'attivazione di parecchi elettrodi disposti in diagonale e hanno osservato delle zone scure tra un punto e l'altro. Il paziente 3 ha visto delle linee diagonali formate dai quattro elettrodi, ma non le aree scure tra i punti.

Sono stati presentati motivi grafici semplici grazie al dispositivo DS, facendo pulsare gli elettrodi in sequenza (figura 1d); ogni elettrodo è stato acceso per 3-6 ms a intervalli di 208 ms. I pazienti 1 e 2 hanno riprodotto correttamente questi motivi grafici dopo la loro prima e unica presentazione; il paziente 2 non ci è riuscito. Alla presentazione di quattro diverse alternative forzate (4AFC), i pazienti 1 e 2 hanno differenziato con affidabilità quattro diverse posizioni dell'apertura della lettera U (rispettivamente col 73% e l'88% di risposte corrette [...]). Inoltre il paziente 1 ha distinto correttamente la 'U' dalla 'I' e, quando un solo elettrodo è stato attivato in posizioni differenti, ha distinto persino i quadrati dai triangoli (risposta corretta in 16 casi su 16, vedi figura 1e,f). Il paziente 2 ha distinto correttamente una dall'altra quattro lettere presentate a caso, una alla volta [...],

in test ripetuti in giorni diversi [...]. Ha anche distinto una stimolazione in senso orario da una in senso antiorario (15 risposte corrette su 16).

(b) Percezione della luce con la griglia di microfotodiodi

Il chip fotosensibile MPDA viene fatto funzionare a un ritmo di rilevamento compreso tra 1 e 20 Hz, con una durata dell'impulso (PD) di 1-4 ms. La testa del paziente è stata comodamente posizionata sulla mentoniera (posizione 1, figura 3a) e la refrazione è stata corretta per consentire la visione a una distanza di 60 cm. I settaggi del chip sono stati decisi in modo da operare in una gamma di 8-800 cd al metro quadrato con luce bianca o 1,2-4,3 cd al metro quadro con luce rossa [...].

(i) Percezione della luce e localizzazione

Tutti e tre i pazienti sono riusciti a percepire la luce per mezzo del chip. Questo è stato verificato con l'esercizio 1, usando il test BaLM nella versione 1 (figura 3a):

- *Il test BaLM per flash:* nell'esercizio 1 l'intero schermo, dopo un segnale acustico, è stato illuminato brevemente con uno o due flash (200 ms di durata con 600 ms di pausa). Tutti e tre i pazienti hanno superato questo test di rilevamento della luce (rispettivamente con risposte corrette all'81,3%, al 100% e al 100%) e hanno conseguito un punteggio nettamente superiore al tasso di risposta corretta casuale; (n=16; ON contro OFF: $p=0,00005$, t-test).

- *Il test BaLM di localizzazione:* quando si è testata la capacità di individuare grandi aree chiare nel campo visivo (un piccolo triangolo in rapporto al punto di fissazione centrale nel test BaLM), solo il paziente 2 (87,5%; n=16) c'è riuscito con successo.

- *Il test BaLM per il movimento:* la percezione del movimento è stata testata con un disegno composto da punti casuali ad una velocità angolare di $1,11^\circ$ al secondo, che si muoveva in una delle quattro direzioni (diametro dei punti: 1,4 cm, distanza media (1,5 cm (s.d.0.26), superato solo dal paziente 2 (8

su 12, 4AFC, figura 3e).

Nel secondo test la risoluzione spaziale è stata testata usando figure composte da righe parallele (figura 3b). Le linee luminose larghe 0,6 cm sono separate da linee scure larghe 0,8 cm, alternate a barre scure larghe 2,4 cm e mostrate da 63 cm di distanza. L'orientamento di questi motivi grafici è stato riconosciuto correttamente dal paziente 2. In termini di frequenza spaziale ciò corrisponde a 0,46 cicli/deg (cinque risposte corrette su otto, 4AFC, $p=0,02$) e 0,34 cicli/deg rispettivamente (quattro su quattro corrette, 4AFC, $p=0,004$) [...]. Il paziente 3 è riuscito a 0,22 cicli/deg (12 su 20, 4AFC, luce bianca). Il paziente 1 ha avuto difficoltà a vedere le righe, probabilmente a causa del suo nistagmo, ma ha distinto le linee orizzontali da quelle verticali proiettate sul suo chip grazie a un'apparecchiatura speciale: una fotocamera per il fondo [oculare] con caratteristiche spaziali e di luminanza simili.

Poiché la sensibilità spettrale del chip arriva nella regione dell'infrarosso, i pazienti hanno manifestato in diversi casi una grande sensibilità alla luce infrarossa.

(ii) L'anello (C) di Landolt

Nell'esercizio n. 3 singole lettere e anelli (C) di Landolt sono stati presentati sullo schermo in varie dimensioni (figura 3c). I pazienti 1 e 3 non hanno visto né gli anelli (C) di Landolt né le lettere e, di conseguenza, non sono passati ai test più difficili nell'esperimento 1. Il paziente 2, il solo col chip impiantato sotto la macula, ha avuto [invece] un certo successo [...].

Il paziente 2 è riuscito a distinguere accuratamente sullo schermo anche le lettere L,I,T,Z (22 su 24 [tentativi], 4AFC, figura 3d; 8,5 cm d'altezza, linee larghe 1,7 cm, un'altezza approssimativa corrispondente a 9° di ampiezza dell'angolo visivo). Ha riferito che, una volta individuata una lettera, è apparsa chiaramente nella sua forma naturale; è risultata visibile nella sua interezza persino

quando è stata mostrata per la prima volta.

(iii) Riconoscimento degli oggetti su un tavolo

Nel quarto esercizio la capacità di percepire delle scene più naturali è stata testata, mediante un dispositivo standardizzato, con un tavolo da pranzo apparecchiato da un istruttore di mobilità [...]. Il paziente 1 ha localizzato correttamente sul tavolo un piatto, un quadrato e una tazza.

Il paziente 2 ha individuato e, inoltre, ha riconosciuto e differenziato correttamente tra loro forme quadrate, triangolari, circolari, rettangolari e a diamante che avevano la stessa area (figura 4b[...]). Inoltre, ha potuto localizzare e descrivere correttamente un cucchiaio, un coltello, una tazza [...] così come una banana e una mela [...]. A differenza di altre tavole da pranzo apparecchiate questa era del tutto sconosciuta al paziente, che si doveva sforzare di dare un senso a una scena che non gli era familiare.

(iv) Esercizi opzionali con le lettere, un orologio e fogli grigi in varie tonalità

Il quinto gruppo di esercizi è stato svolto solo dai pazienti che avevano superato con successo quelli precedenti. Il paziente 2 è stato capace di distinguere tra 16 lettere diverse ritagliate su un foglio bianco (alte 5-8 cm, carattere: Thoma), sistemate su un tavolo nero (vedi figura 4c, risposte giuste: 22/36). Il paziente è riuscito a leggere correttamente quattro-cinque lettere (LOVE, MOUSE, SUOMI, ecc.), anche ripetutamente e in giorni diversi. Quando ha visto per la prima volta il suo nome MIIKKA ha notato due refusi, osservando che mancavano una 'I' e una 'K'⁴ [...], vale a dire ha percepito sia le singole lettere che parole intere dotate di senso (un prerequisito per leggere).

Come esercizio aggiuntivo è stata mostrata una sveglia con due lancette (6x1,5 cm quella delle ore, 12x1,5cm quella dei minuti,

vedi figura 4d). Al paziente 2 è stato chiesto di dire l'ora regolata sui quarti d'ora. Il paziente ha riconosciuto correttamente 11 posizioni delle lancette su 12. Inoltre, il paziente 2 ha distinto, in sette casi su nove, differenze di contrasto del 15 per cento tra nove carte contigue (10x10cm, presentate in modalità 2AFC, p=0,07) con differenze costanti e progressive nelle sfumature di grigio comprese tra 3 e 35 cd/m² (figura 4e) [...].

(v) Riflessi pupillari

La contrazione della pupilla in risposta alla luce è stata riscontrata con la pupillografia infrarossa, con esame obiettivo dell'MPDA [...]. La sua ampiezza è stata chiaramente più pronunciata quando il chip è stato attivato [...]. In tutti e tre i pazienti in cui era stato impiantato il chip c'è stato un più marcato riflesso pupillare ed è sempre stato accompagnato dalla percezione soggettiva della luce [...].

Discussione

(a) Approcci generali alle protesi retiniche

Una serie di gruppi di ricerca hanno raccolto la sfida di sviluppare una protesi retinica. Rizzo *et al.* [4] e Weiland *et al.* [26] hanno pubblicato lavori sui primi esperimenti di stimolazione della retina con singoli elettrodi epiretinici. Chow *et al.* [27] sono stati i primi a usare impianti subretinici ben tollerati, composti da griglie di fotodiodi multipli, con lo scopo di sfruttare direttamente l'energia creata dalla luce incidente per la stimolazione neuronale, senza amplificazione. Tuttavia, a causa dell'energia insufficiente proveniente dai piccoli sensori fotosensibili, questi hanno fallito nel ridare la vista. *Second Sight* (Medical Products INc., Sylmar, CA) ha in corso uno studio multicentrico col dispositivo ARGUS II da 60 elettrodi⁵; alcuni pa-

⁴ Per meglio dire, gli sperimentatori hanno presentato al volontario la parola MIKA, mentre il suo vero nome finlandese contiene una I e una K in più (*ndt*).

⁵ Al momento in cui gli autori scrivevano l'articolo, pubblicato on-line il 3 novembre 2010, in anticipo rispetto alla pubblicazione cartacea (*ndt*).

zienti sono riusciti a riconoscere singole e grandi lettere scansionandole con rapidi movimenti della testa [28]. Sono stati condotti anche studi clinici con una serie di elettrodi epiretinici da Kock *et al.* [29] e da Richard *et al.* [30]. Altri gruppi hanno sviluppato [diversi] approcci piazzando gli elettrodi tra la sclera e la coroide [8,10]. Questi gruppi sostengono che quest'approccio 'sovracoroideale' possa avere il vantaggio di essere meno invasivo, comportando, quindi, meno rischi in termini di procedure chirurgiche. Allo stato attuale, poiché sono disponibili solo poche informazioni approvate da esperti relativamente agli esperimenti in corso che adottano gli approcci subretinici, epiretinici e sovracoroideali, è troppo presto per confrontare i risultati finali a lungo termine dei diversi studi. Tutti possiedono vantaggi e svantaggi teorici intrinseci; le differenze di fondo e le loro conseguenze sono evidenziate qui di seguito.

Gli impianti epiretinici cercano d'interagire direttamente con i neuroni retinici in output; l'elaborazione delle immagini del complesso *network* retinico interno deve avvenire esternamente. L'elaborazione delle immagini catturate dalla videocamera può essere regolata più facilmente in modo da tener conto dei livelli di soglia dei singoli elettrodi. Tuttavia, il numero degli elettrodi attivabili simultaneamente è limitato dalla tecnologia attuale. Diversi gruppi hanno sviluppato sistemi epiretinici alimentati esternamente, interamente impiantabili, con dispositivi fino a 60 microelettrodi [7,28-32]. Nonostante abbiano ottenuto risultati promettenti, anche per lunghi periodi d'impiego, il basso numero di elettrodi limita la *performance* visiva alla localizzazione dell'oggetto e alla percezione della forma [33]. Yanai *et al.* [6] non hanno riscontrato alcuna differenza, usando il prototipo dell'impianto ARGUS I, tra la performance dei pazienti in cui venivano attivati un singolo pixel oppure una serie di pixel. Negli impianti epiretinici che usano videocamere montate sulla testa, i mo-

vimenti oculari non sono correlati alla scena percepita visivamente. Tale discrepanza tra l'informazione visiva e propriocettiva deve rendere difficile la localizzazione degli oggetti [34].

Viceversa, gli approcci subretinici, in linea di principio rimpiazzano solo i fotorecettori malati che hanno perso la loro funzione; quindi, il *network* rimanente della retina interna può essere usato per un'elaborazione dell'immagine più naturale, così come viene inviata – punto per punto, diverse volte al secondo – ai neuroni della retina interna. Nonostante la procedura chirurgica possa richiedere una maggiore perizia, il numero di pixel può essere molto più alto, limitato attualmente solo dalla dimensione dell'impianto e dalla propagazione spaziale dello stimolo elettrico. La fissazione del chip nello spazio subretinico è più facile e, una volta posizionato, rimane al suo posto, in stretta connessione con la retina interna, senza il bisogno dei chiodini sclerali impiegati negli approcci epiretinici. Inoltre il nostro impianto subretinico (Retina Implant AG, Reutlingen, Germany) è, fino ad oggi, l'unico in cui l'apparato che capta le immagini si muove esattamente assieme all'occhio. Ciò ha implicazioni pratiche [...], poiché i movimenti naturali degli occhi possono essere sfruttati per individuare e fissare un oggetto. D'altro canto la durata del nostro studio è stata limitata a causa dei vincoli temporali imposti dall'uso di un cavo transdermico; in altri studi la durata dell'impianto è stata superiore [33]. Inoltre, la capacità di elaborare le immagini in tempo reale, in dispositivi che funzionano sotto la retina con un'autonomia [energetica] pressoché totale, è limitata.

Gli impianti sovracoroideali, nonostante comportino rischi superiori a livello chirurgico, sono collocati ben distanti dalle cellule bersaglio. Questo può avere come conseguenze delle soglie di stimolazione elevate, un maggiore consumo di corrente e, certamente, una perdita di risoluzione spaziale. Nonostante la chirurgia sia più economica e meno

invasiva, la collocazione tra la sclera, che assorbe molto la luce, e la coroide non consente l'impianto di un dispositivo fotosensibile che si muova assieme all'occhio.

Nei paragrafi successivi i risultati ottenuti nel nostro studio subretinico sono discussi più nel dettaglio.

(b) Il dominio spaziale

Usando la visione protesica simulata, Perez *et al.* [35] hanno dimostrato che la precisione negli esercizi di riconoscimento è aumentata, nei soggetti con vista normale, fino a una risoluzione di 1000 pixel in un campo visivo di $10^\circ \times 7^\circ$. Quindi dovrebbero essere utilizzate almeno diverse centinaia di elettrodi per offrire una buona visione: si tratta di un limite tecnico scoraggiante [35]. Il presente studio – il primo a sfruttare con successo dispositivi elettronici con un numero tanto ampio di elettrodi – presenta una dimostrazione di fattibilità: questi apparecchi possono ripristinare la vista in modo utile nei soggetti ciechi; persino se l'obiettivo è un'applicazione clinica più ampia, ci vorrà del tempo per essere sviluppata.

La dimensione del campo visivo dei nostri pazienti ($11^\circ \times 11^\circ$), seppur piccola, è sufficiente per l'orientamento e la localizzazione degli oggetti, così come avviene in pazienti con distrofie retiniche periferiche. La lettura richiede, secondo Aulhorn [36], un campo compreso tra i 3 e i 5 gradi.

Variazioni tra un individuo e l'altro nella performance visiva dei pazienti di questo studio possono essere supposte come conseguenza dei rispettivi stadi della degenerazione [2], della durata della loro cecità e della localizzazione retinica dell'impianto, sebbene attualmente non possa essere stabilita alcuna correlazione convincente. Chiaramente avviene una riorganizzazione spaziale retinica; tuttavia essa è molto lenta, richiede decenni. Poiché la retina interna non dipende dalla perfusione coroideale, questa sopravvive anche a una perdita completa della coroide, come osservato in un nostro paziente con co-

roideremia. Ciò spiega anche perché il blocco del trasporto coroido-retinico del nostro impianto non influenzi la sopravvivenza della retina interna.

Nel nostro studio la localizzazione precisa del dispositivo con microelettrodi sotto la fovea sembra importante per il ripristino delle percezioni utili, mediante la stimolazione elettrica artificiale. L'elevata risoluzione spaziale e la capacità di leggere sono limitate, negli osservatori ordinari, alla retina centrale ($5^\circ \times 3^\circ$), significativamente sovrarappresentata nella corteccia visiva rispetto alle zone della periferia retinica.

(c) Il dominio temporale e il problema della scomparsa delle immagini

Abbiamo analizzato la risoluzione temporale in un *range* che va da 1 a 20 Hz. Quando gli stimoli elettrici vengono applicati continuamente col dispositivo DS (campo test per la stimolazione diretta, *ndt*) in un punto retinico prefissato con PD (durata dell'impulso, *ndt*) di 1-4 ms, ciò che percepisce il paziente sparisce approssimativamente in 15 s quando viene presentato ad una frequenza di 0,3 Hz, dopo 2 s circa con 2 Hz e dopo 0,5 s circa con 10 Hz. Questo è in linea con le osservazioni di Perez *et al.* [37] condotte con i dispositivi ARGUS II *epiretinici*, con cui un'immagine sulla retina svanisce rapidamente; il suo ripristino ha richiesto un movimento dell'immagine sulla retina, per mezzo di una rapida oscillazione della testa. Analogamente Jensen & Rizzo [38] hanno osservato nella retina dei conigli che la risposta retinica, ad un secondo o terzo impulso, decresce rapidamente rispetto al primo impulso con l'aumentare della frequenza di ripetizione; apparentemente i neuroni della retina interna soffrono di una prolungata inibizione se stimolati elettricamente in condizioni in cui il network che le circonda viene attivato nel suo complesso. Al contrario, figure come le righe o le lettere possono essere percepite con continuità mediante il nostro MPDA *subretinico* fotosensibile. Persino il primo giorno di stimolazione i pazienti

vedono costantemente l'immagine nella sua interezza senza muovere la testa. La fonte di questa differenza può essere rintracciata nei movimenti oculari involontari controllati dal collicolo superiore. Persino durante la fissazione, i nostri occhi fanno continuamente piccoli movimenti (lenti spostamenti e microsaccadi fino a 50 minuti di arco e da 1 a 3 Hz), che consentono il *refresh* dell'immagine variando continuamente la popolazione di fotorecettori attivati, persino durante la sola fissazione [39]. Gli oggetti visti dai nostri pazienti – col chip che si sposta in sincronia col movimento oculare naturale – attivano dinamicamente una serie di pixel adiacenti sul chip, mentre i movimenti oculari e le microsaccadi spostano continuamente l'immagine elettrica sulla retina di circa 1-3 pixel, impedendo così i meccanismi di adattamento locale e di scomparsa dell'immagine. [...]

(d) L'interfaccia cellulare

Gli esperimenti in vitro hanno mostrato che la stimolazione subretinica, almeno a livello di soglia, stimola preferibilmente le cellule bipolari [15,19]. Questa può essere una ragione per [cui si sono ottenute] le corrette percezioni retinotopiche riportate in questo studio, poiché l'eccitazione locale di piccoli gruppi di cellule bipolari attiva nel cervello la zona esatta del campo visivo. Al contrario, la stimolazione epiretinica delle fibre ganglionari cellulari può avere come esito delle discrasie tra il luogo di stimolazione e la corrispondente zona del campo visivo percepito, poiché gli assoni delle cellule ganglionari retiniche (RGCs) corrono attraverso la retina e, mediante il nervo ottico, giungono al cervello. D'altro canto nessuno dei diversi approcci ha grandi problemi nello stimolare simultaneamente i neuroni ON e OFF [...].

(e) Apprendimento e cognizione

Con l'approccio subretinico e la sua trasmissione spaziale retinotopicamente corretta, nessuna procedura di apprendimento a lungo termine è stata necessaria per consen-

tire ai pazienti di riconoscere correttamente le forme. Persino nel primo esperimento col campo test DS o con l'MPDA i pazienti sono riusciti a percepire correttamente la forma fisico-geometrica completa di un oggetto, con le parti più luminose che apparivano biancastre o giallastre e le parti scure risultavano grigie o nere; non si sono avute testimonianze di percezioni di colori, ad eccezione di casi rarissimi di pazienti che hanno notato delle sfumature cromatiche per un tempo breve.

È di particolare importanza l'osservazione del paziente 2, che poteva nominare chiaramente un oggetto presentato per la prima volta nel suo campo visivo ed è in linea con le nostre osservazioni di una percezione retinotopicamente corretta per esperimenti con DS e con altri pazienti che hanno riconosciuto chiaramente una linea e la sua direzione. Questo non significa che i pazienti abbiano percezioni non disturbate. I pazienti hanno riferito qualche sfarfallamento dell'immagine, dovuto probabilmente a una frequenza relativamente bassa della sua cattura (5-7 Hz), a cui si sono adattati velocemente.

Come ci si aspettava, la performance dei pazienti è migliorata nel tempo. Utilizzando l'MPDA dalle 4 alle 6 ore al giorno hanno imparato a controllare la loro posizione oculare, perché ogni oggetto è stato presentato all'interno di un campo visivo relativamente piccolo (11°x11°). Il paziente 2 ha riferito che le due stanghette da cui è composta la lettera L si muovevano lentamente e in modo indipendente l'una dall'altra, ma dopo una settimana circa sono sembrate connettersi ad angolo [retto]. [...]. Se ai pazienti è stato chiesto di fissare un oggetto, hanno scoperto che c'è stato un chiaro miglioramento delle capacità visuo-motorie nel giro di una settimana.

(f) Idee per il futuro

Aspetti tecnici e metodologici: il nostro primo approccio è stato progettare una durata dello studio di diverse settimane solo in pochi pazienti, in modo da ottenere il prototipo cablato di una versione funzionante del-

l'impianto subretinico. Il nostro studio di *follow-up*, ancora in corso, sta utilizzando il sistema di prossima generazione (Alpha IMS; [40], prodotto da Retina Implant AG, Reutlingen, Germania), dove una bobina secondaria incapsulata [impiegata] per l'alimentazione e la trasmissione del segnale viene posizionata subdermicamente dietro l'orecchio, assieme a una bobina primaria fissata magneticamente sulla superficie. Anticipiamo anche che l'elaborazione laterale in termini di mutua inibizione dei pixel [...] migliorerà il contrasto e la risoluzione spaziale. Elettrodi tridimensionali penetranti, sviluppati da diversi gruppi, possono migliorare il contatto con lo strato di cellule bipolari, ma possono danneggiare maggiormente la retina.

CONCLUSIONI

Questo studio ha dimostrato che i dispositivi subretinici con microelettrodi possono ripristinare percezioni visive nei pazienti [divenuti] ciechi a causa di degenerazioni retiniche ereditarie, fino al punto in cui la localizzazione e il riconoscimento degli oggetti può offrire una visione utile per leggere le lettere. Nonostante tutte le sfide biologiche e tecniche rimanenti, i nostri risultati danno una speranza: restituire la vista ai ciechi con protesi elettroniche retiniche è una strada percorribile per aiutare coloro che non possono beneficiare delle terapie geniche emergenti e/o di neuroprotettori. Il vantaggio del nostro approccio è che tutte le parti del dispositivo possano essere impiantate nel corpo senza essere visibili; inoltre, viene sfruttata [la capacità] di elaborazione della retina interna; l'immagine fissa viene percepita con una risoluzione mai raggiunta prima. Ulteriori sviluppi saranno ancora necessari per garantire una stabilità [dell'immagine] a lungo termine, migliorare il contrasto, la risoluzione spaziale e aumentare il campo visivo mediante un impianto multiplo di chip. Ciononostante questo studio offre una dimostrazione di fattibilità: i dispositivi elettronici subretinici hanno il poten-

ziale di migliorare la funzione visiva, [passando] da uno stato di cecità assoluta a uno d'ipovisione, che consente la localizzazione e il riconoscimento di oggetti sino a rendere possibile la lettura.

(Traduzione di G. Galante
Revisione di F. Amore)

Gli autori dell'articolo ringraziano tutti coloro che hanno contribuito al progetto 'SUBRET'.

Bibliografia

- 1 Congdon, N., O'Colmain, B., Klaver, C. C., Klein, R., Munoz, B., Friedman, D. S., Kempen, J., Taylor, H. R. & Mitchell, P. 2004 Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 122, 477-485.
- 2 Jones, B. W. & Marc, R. E. 2005 Retinal remodelling during retinal degeneration. *Exp. Eye Res.* 81, 123-137. (doi:10.1016/j.exer.2005.03.006)
- 3 Zrenner, E. 2002 Will retinal implants restore vision? *Science* 295, 1022-1025. (doi:10.1126/science.1067996)
- 4 Rizzo 3rd, J. E., Wyatt, J., Loewenstein, J., Kelly, S. & Shire, D. 2003 Perceptual efficacy of electrical stimulation of human retina with a microelectrode array during short-term surgical trials. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 5362-5369. (doi:10.1167/iovs.02-0817)
- 5 Dommel, N. B., Wong, Y. T., Lehmann, T., Lovell, N. H. & Suaning, G. J. 2009 A CMOS retinal neurostimulator capable of focussed, simultaneous stimulation. *J. Neural Eng.* 6, 035006. (doi:10.1088/1741-2560/6/3/035006)
- 6 Yanai, D., Weiland, J. D., Mahadevappa, M., Greenberg, R. J., Fine, Y. I. & Humayun, M. S. 2007 Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. *Am. J. Ophthalmol.* 143, 820-827. (doi:10.1016/j.ajo.2007.01.027)
- 7 Hornig, R. et al. 2005 A method and te-

chnical equipment for an acute human trial to evaluate retinal implant technology. *J. Neural Eng.* 2, S129-S134. (doi:10.1088/1741-2560/2/1/014)

8 Fujikado, T. et al. 2007 Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 245, 1411-1419. (doi:10.1007/s00417-007-0563-z)

9 Palanker, D., Vankov, A., Huie, P. & Baccus, S. 2005 Design of a high-resolution optoelectronic retinal prosthesis. *J. Neural Eng.* 2, S105-S120. (doi:10.1088/1741-2560/2/1/012)

10 Zhou, J. A., Woo, S. J., Park, S. I., Kim, E. T., Seo, J. M., Chung, H. & Kim, S. J. 2008 A suprachoroidal electrical retinal stimulator design for long-term animal experiments and in vivo assessment of its feasibility and biocompatibility in rabbits. *J. Biomed. Biotechnol.* 2008, 547428. (doi:10.1155/2008/547428)

11 Gerding, H., Benner, F. P. & Taneri, S. 2007 Experimental implantation of epiretinal retina implants (EPI-RET) with an IOL-type receiver unit. *J. Neural Eng.* 4, S38-S49. (doi:10.1088/1741-2560/4/1/S06)

12 Winter, J. O., Cogan, S. F. & Rizzo III, J. F. 2007 Retinal prostheses: current challenges and future outlook. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 18, 1031-1055. (doi:10.1163/156856207781494403)

13 Walter, P., Kisvarday, Z. F., Gortz, M., Alteheld, N., Rossler, G., Stieglitz, T. & Eysel, U. T. 2005 Cortical activation via an implanted wireless retinal prosthesis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 1780-1785. (doi:10.1167/iovs.04-0924)

14 DeMarco Jr, P. J., Yarbrough, G. L., McLean, G. Y., Sagdullaev, B. T., Ball, S. L. & McCall, M. A. 2007 Stimulation via a subretinally placed prosthetic elicits central activity and induces a trophic effect on visual responses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48,

916-926. (doi:10.1167/iovs.06-0811)

15 Stett, A., Barth, W., Weiss, S., Haemerle, H. & Zrenner, E. 2000 Electrical multisite stimulation of the isolated chicken retina. *Vision Res.* 40, 1785-1795. (doi:10.1016/S0042-6989(00)00005-5)

16 Eckhorn, R. et al. 2006 Visual resolution with retinal implants estimated from recordings in cat visual cortex. *Vision Res.* 46, 2675-2690. (doi:10.1016/j.visres.2006.01.034)

17 Guenther, E., Troger, B., Schlosshauer, B. & Zrenner, E. 1999 Long-term survival of retinal cell cultures on retinal implant materials. *Vision Res.* 39, 3988-3994. (doi:10.1016/S0042-6989(99)00128-5)

18 Sachs, H. G., Schanze, T., Brunner, U., Sailer, H. & Weisenack, C. 2005 Transscleral implantation and neurophysiological testing of subretinal polyimide film electrodes in the domestic pig in visual prosthesis development. *J. Neural Eng.* 2, S57-S64. (doi:10.1088/1741-2560/2/1/008)

19 Stett, A., Mai, A. & Herrmann, T. 2007 Retinal charge sensitivity and spatial discrimination obtainable by subretinal implants: key lessons learned from isolated chicken retina. *J. Neural Eng.* 4, S7-S16. (doi:10.1088/1741-2560/4/1/S02)

20 Schmid, H., Herrmann, T., Kohler, K. & Stett, A. 2009 Neuroprotective effect of transretinal electrical stimulation on neurons in the inner nuclear layer of the degenerated retina. *Brain Res. Bull.* 79, 15-25. (doi:10.1016/j.brainresbull.2008.12.013)

21 Besch, D., Sachs, H., Szurman, P., Gulicher, D., Wilke, R., Reinert, S., Zrenner, E., Bartz-Schmidt, K. U. & Gekeler, F. 2008 Extraocular surgery for implantation of an active subretinal visual prosthesis with external connections: feasibility and outcome in seven patients. *Br. J. Ophthalmol.* 92, 1361-1368. (doi:10.1136/bjo.2007.131961)

22 Kusnyerik, A. et al. 2008 Preoperative 3D planning of implantation of a subretinal prosthesis using MRI Data. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, E-Abstract 3025.

23 Bach, M., Wilke, M., Wilhelm, M., Zrenner, E. & Wilke, R. 2010 Basic quantitative assessment of visual performance in patients with very low vision. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51, 1255-1260. (doi:10.1167/iov.09-3512)

24 Wilke, R., Bach, M., Wilhelm, B., Durst, W., Trauzettel-Klosinski, S. & Zrenner, E. 2007 Testing visual functions in patients with visual prostheses. In *Artificial sight: basic research, biomedical engineering, and clinical advances* (eds M. Humayun, J. D. Weiland, G. Chader & E. Greenbaum), pp. 91-110. New York, NY: Springer.

25 Schulze-Bonsel, K., Feltgen, N., Burau, H., Hansen, L. & Bach, M. 2006 Visual acuities 'hand motion' and 'counting fingers' can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47, 1236-1240. (doi:10.1167/iov.05-0981)

26 Weiland, J. D., Humayun, M. S., Dagnelie, G., de Juan Jr, E., Greenberg, R. J. & Iliff, N. T. 1999 Understanding the origin of visual percepts elicited by electrical stimulation of the human retina. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 237, 1007-1013. (doi:10.1007/s004170050337)

27 Chow, A. Y., Chow, V. Y., Packo, K. H., Pollack, J. S., Peyman, G. A. & Schuchard, R. 2004 The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch. Ophthalmol.* 122, 460-469. (doi:10.1001/archoph.122.4.460)

28 daCruz, L. et al. 2010 Patients blinded by outer retinal dystrophies are able to identify letters using the Argus TM II retinal prosthesis system. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51, E-Abstract 2023.

29 Koch, C., Mokwa, W., Goertz, M. & Walter, P. 2008 First results of a study on a completely implanted retinal prosthesis in blind humans. *Sensors*, 2008 IEEE, 1237-1240. (doi:10.1109/ICSENS.2008.4716667)

30 Richard, G. et al. 2008 Visual perception after long-term implantation of a retinal implant. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, E-

Abstract 1786.

31 Humayun, M. 2009 Preliminary results from Argus II feasibility study: a 60 electrode epiretinal prosthesis. *invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, E-Abstract 4744.

32 Walter, P., Mokwa, W. & Messner, A. 2008 The EPIRET3 wireless introcular retina implant system: design of the EPIRET3 prospective clinical trial and overview. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, E-Abstract 3023.

33 Horsager, A., Greenberg, R. J. & Fine, I. 2010 Spatiotemporal interactions in retinal prosthesis subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51, 1223-1233. (doi:10.1167/iov.09-3746)

34 Klier, E. M. & Angelaki, D. E. 2008 Spatial updating and the maintenance of visual constancy. *Neuroscience* 156, 801-818. (doi:10.1016/j.neuroscience.2008.07.079)

35 Perez Fornos, A., Sommerhalder, J., Pittard, A. & Safran, A. B 2008 Simulation of artificial vision: IV. Visual information required to achieve simple pointing and manipulation tasks. *Vision Res.* 48, 1705-1718. (doi:10.1016/j.visres.2008.04.027)

36 Aulhorn, E. 1953 Über Fixationsbreite und Fixationsfrequenz beim Lesen gerichteter Konturen. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 257, 318-328. (doi:10.1007/BF00363531)

37 Perez Fornos, A., Sommerhalder, J. & Pelizzone, M. 2010 Dynamics of visual perception upon electrical stimulation of the retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51, E-Abstract 3057.

38 Jensen, R. J. & Rizzo III, J. F. 2007 Responses of ganglion cells to repetitive electrical stimulation of the retina. *J. Neural Eng.* 4, S1-S6. (doi:10.1088/1741-2560/4/1/S01)

39 Pritchard, R. M. 1961 Stabilized images on the retina. *Sci. Am.* 204, 72-78. (doi:10.1038/scientificamerican0661-72)

40 Rothermel, A., Aryan, L. L., Fischer, N. P., Wuenschmann, M., Kibbel, J. & Harsher, A. 2009 A CMOS chip with active pixel array and specific test features for subretinal implantation. *Solid-State Circuits IEEE J.* 44, 290-300. (doi:10.1109/JSSC.2008.2007436)