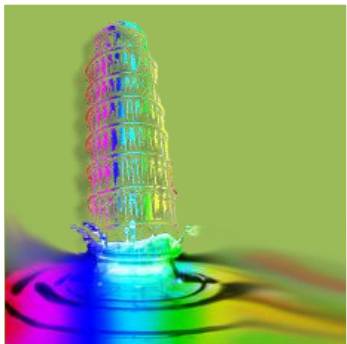
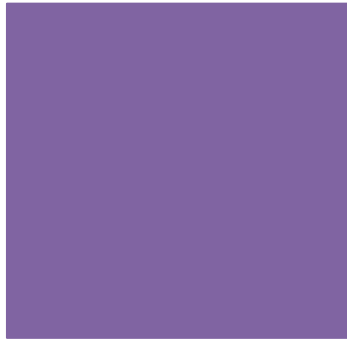




Protesi visive



g.vozzi@centropiaggio.unipi.it

Anatomia dell' occhio

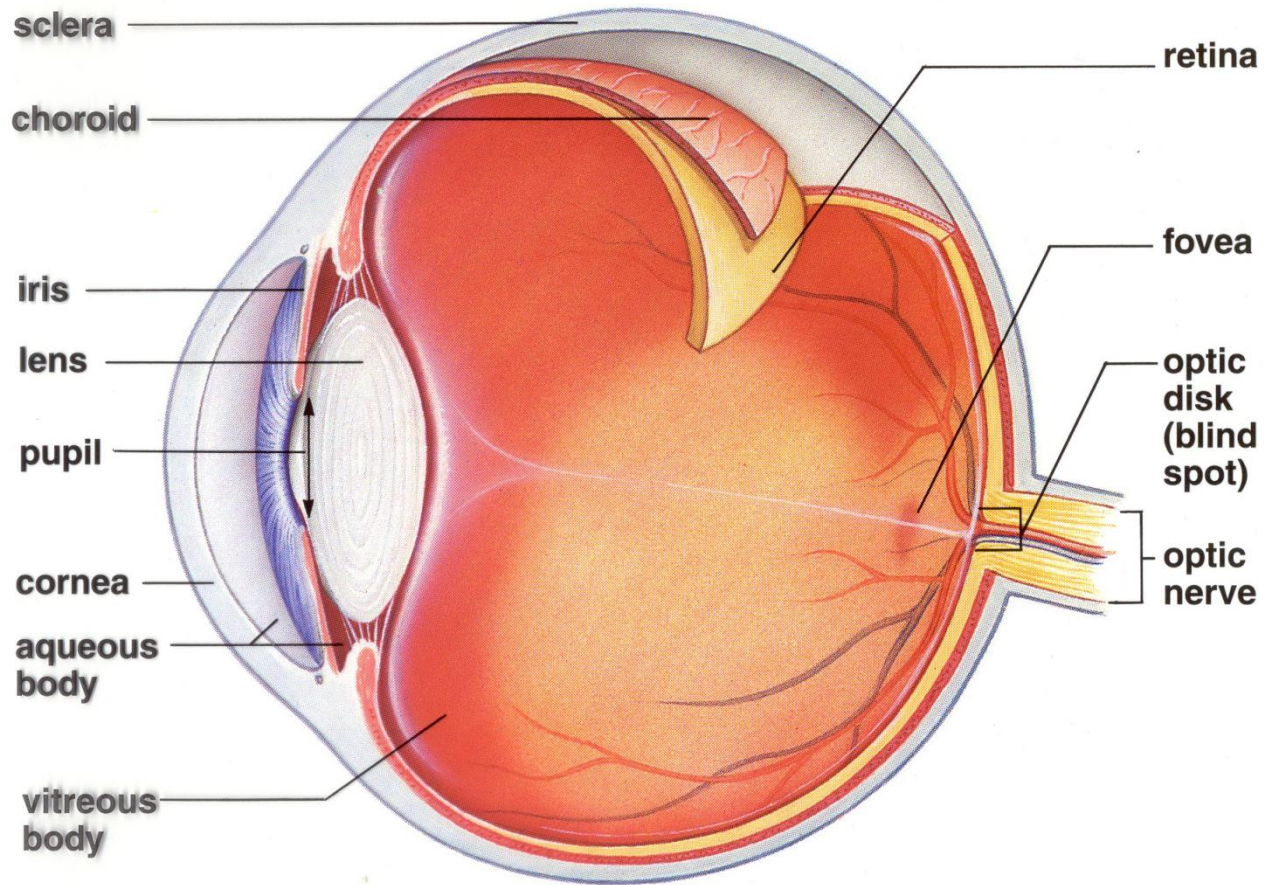
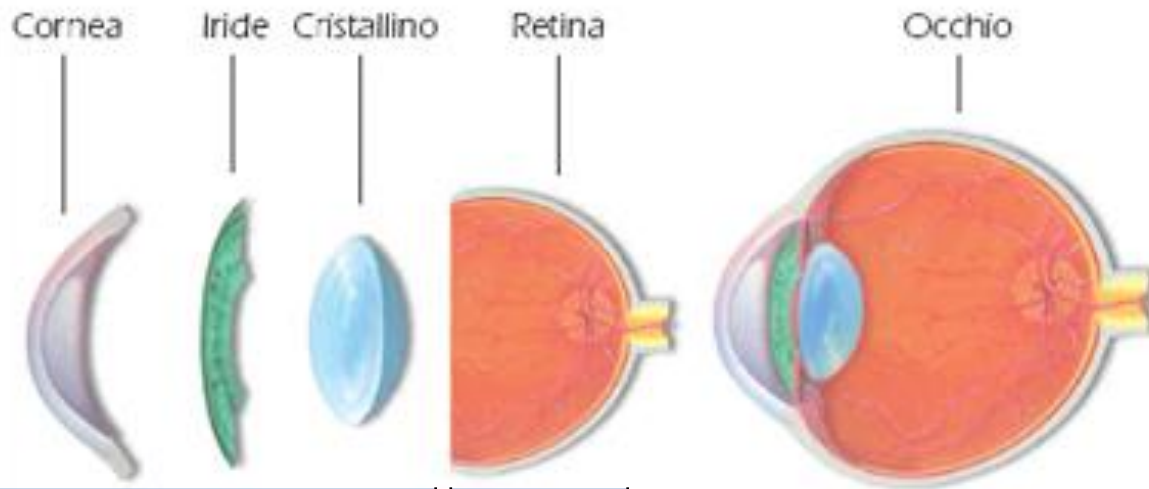
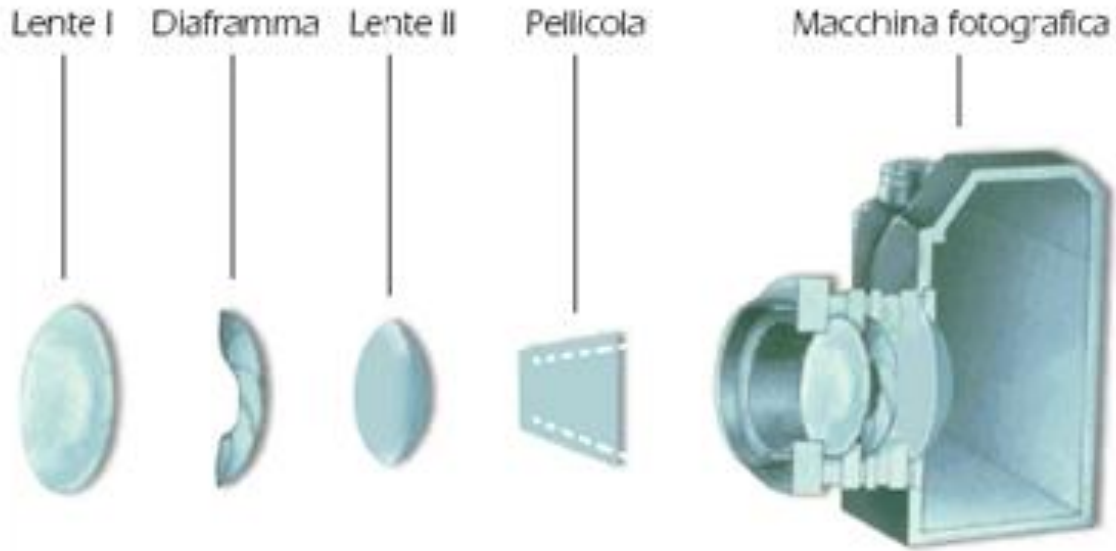


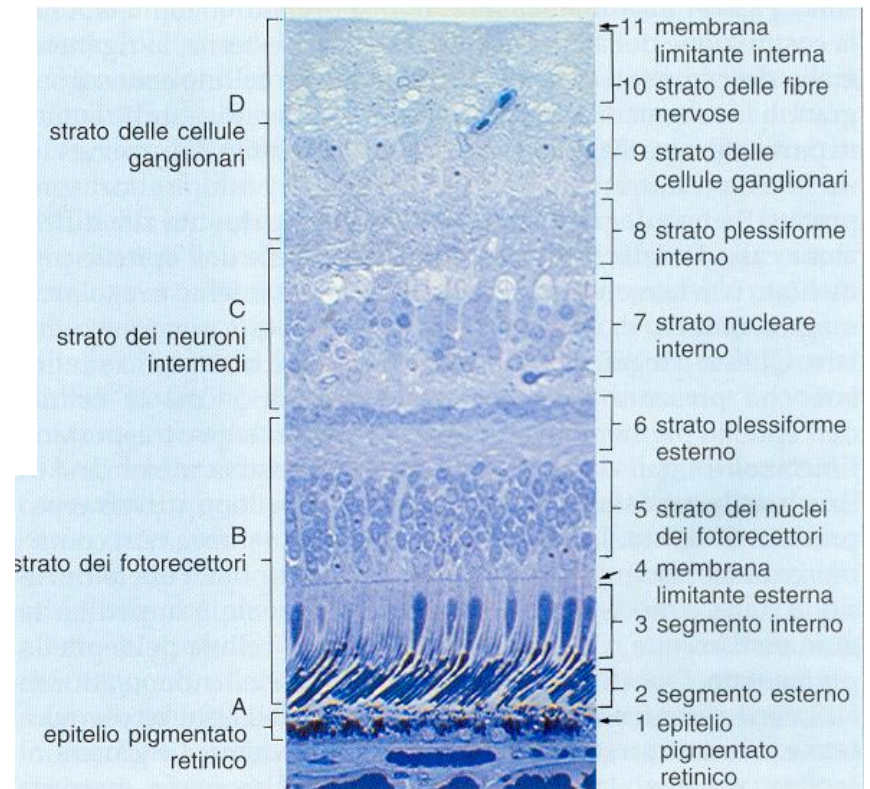
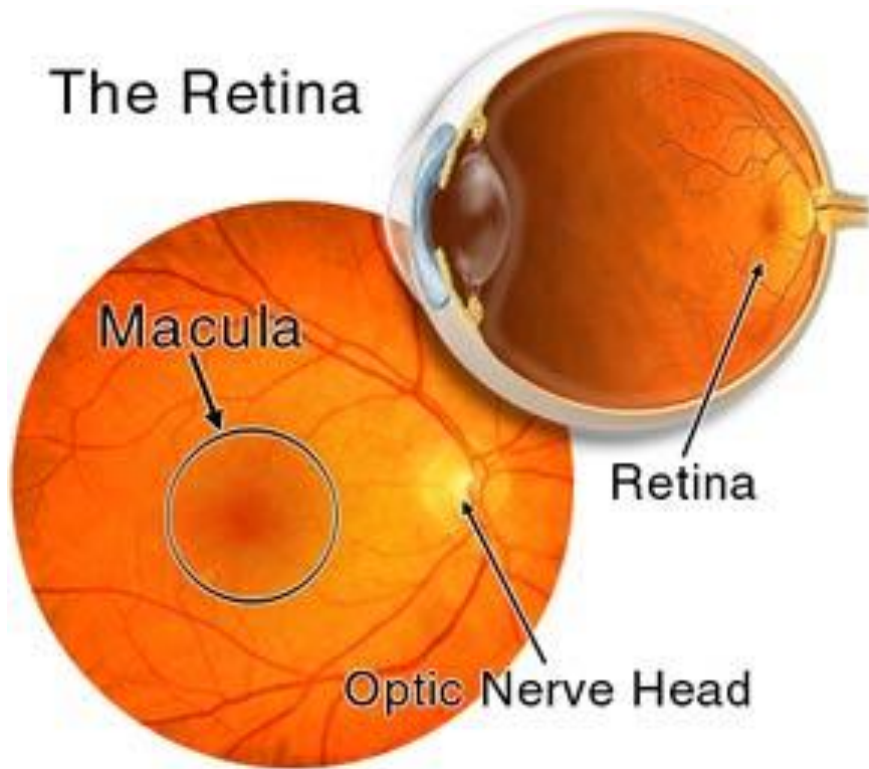
Fig. 32.30 Structure of the human eye.



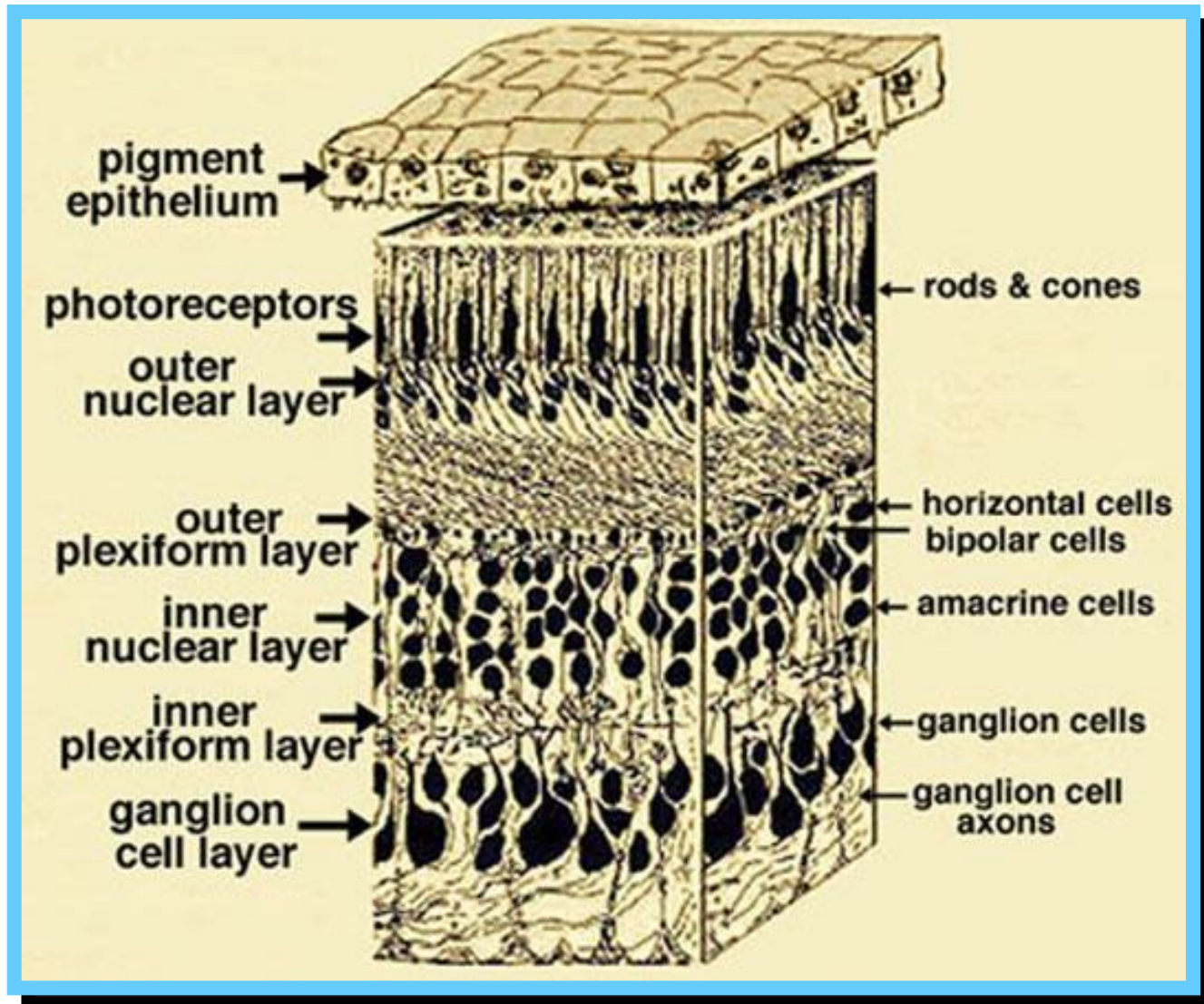
Segmento anteriore Segmento posteriore

Retina

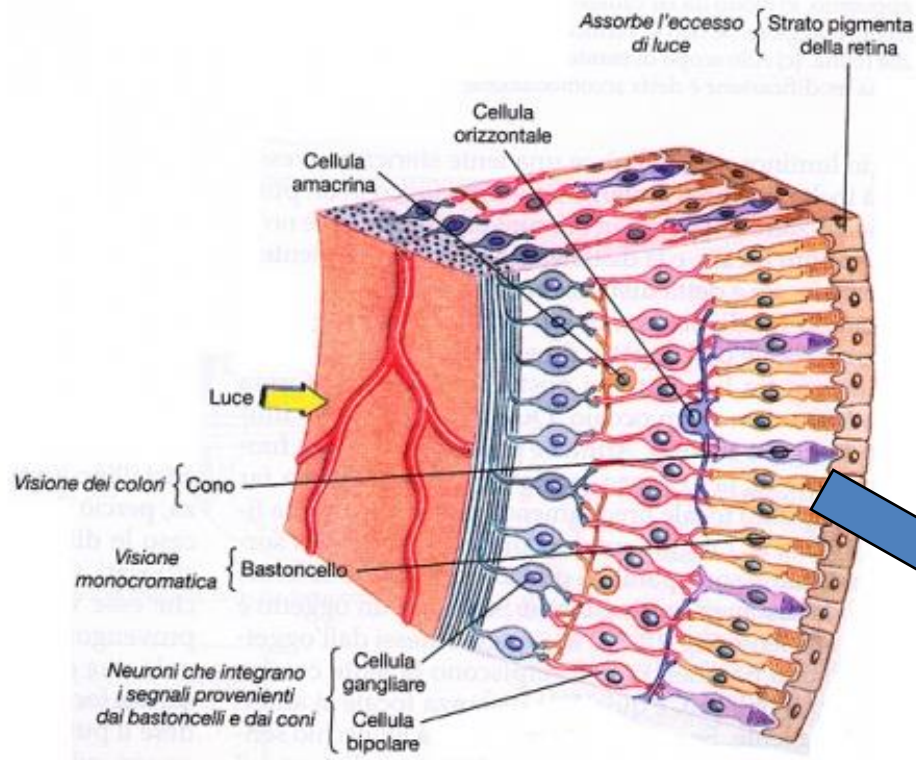
The Retina



Retinal diseases affect different layers



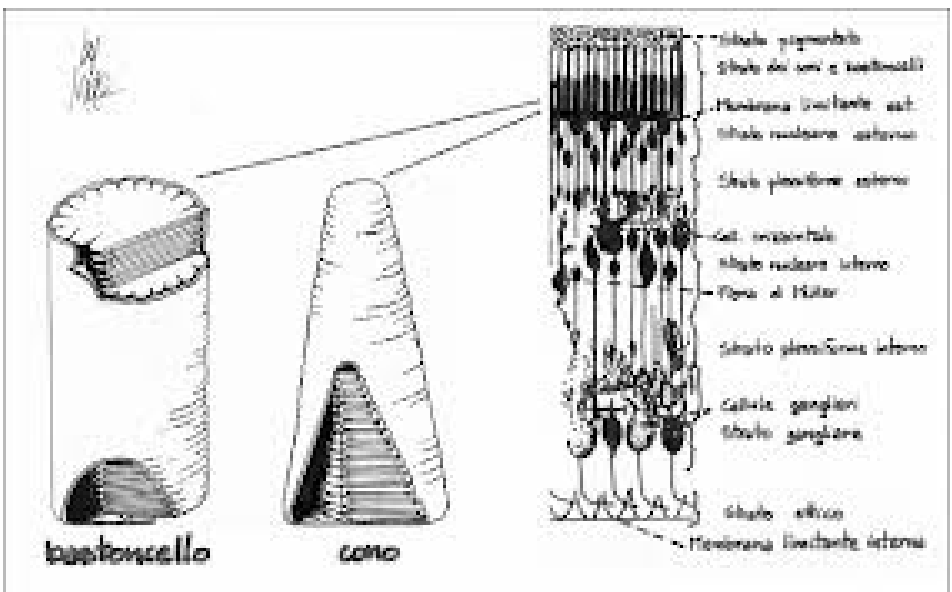
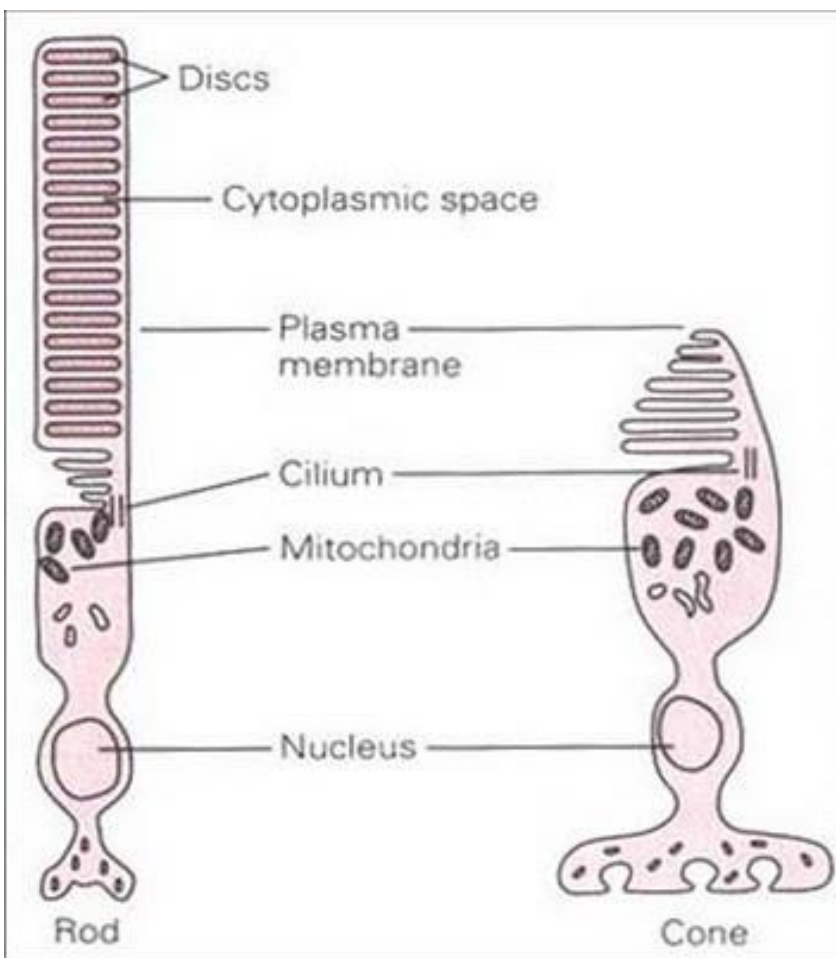
Retina



bastoncello



cono



- I coni, più corti, localizzati quali esclusivamente nella parte centrale della retina (area maculare) sono specializzati nella visione in condizioni di alta luminosità e traggono contatti diretti con uno strato di cellule neuronali deputate alla trasmissione dell'impulso visivo.
- I bastoncelli, di forma più allungata, sono molto più numerosi dei coni e risiedono maggiormente nella parte periferica della retina. Essi sono più specializzati a raccogliere stimoli luminosi di bassa intensità e quindi sfruttati nella visione in condizioni di scarsa luminosità.

I **bastoncelli** sono i più numerosi (più di 100 milioni) e i più sensibili (possono registrare l'arrivo anche di un solo fotone ma saturano intorno ai 10000 fotoni per secondo). Distribuiti ampiamente sulla retina, sono assenti nella foveola. Il loro pigmento fotosensibile, la rodopsina, ha un picco di assorbimento intorno ad una lunghezza d'onda $\lambda=500\text{nm}$ (luce blu-verde). Sono collegati tra loro in grandi gruppi con una sorta di rete neuronale locale e questo permette di percepire intensità minime di luce (visione crepuscolare, notturna, o scotopica). L'adattamento retinico alla visione notturna è, infatti, maggiore verso la periferia della retina, ove ci sono soltanto bastoncelli. I bastoncelli ricevono semplicemente sensazioni di chiaro-scuro e non di colore ed hanno capacità di risoluzione spaziale e temporale inferiore rispetto ai coni.

I **coni** sono meno numerosi dei bastoncelli (circa 6 milioni per occhio, negli esseri umani), ma molto più importanti nella visione con luce normale o artificiale, la visione fotopica. Sono densamente impacchettati nella zona centrale della fovea (sono circa 150000 per mm²) ed hanno una grande risoluzione spaziale con tempi di risposta brevi. Contengono tre tipi di pigmenti capaci di assorbire, in maniera ottimale, la luce in tre zone diverse dello spettro visivo; esistono, infatti, tre diversi tipi di coni: coni sensibili al rosso ($\lambda=560\text{nm}$), sensibili al verde ($\lambda=530\text{nm}$) e sensibili al blu ($\lambda=420\text{nm}$) che cooperano per compiere l'analisi dei colori.

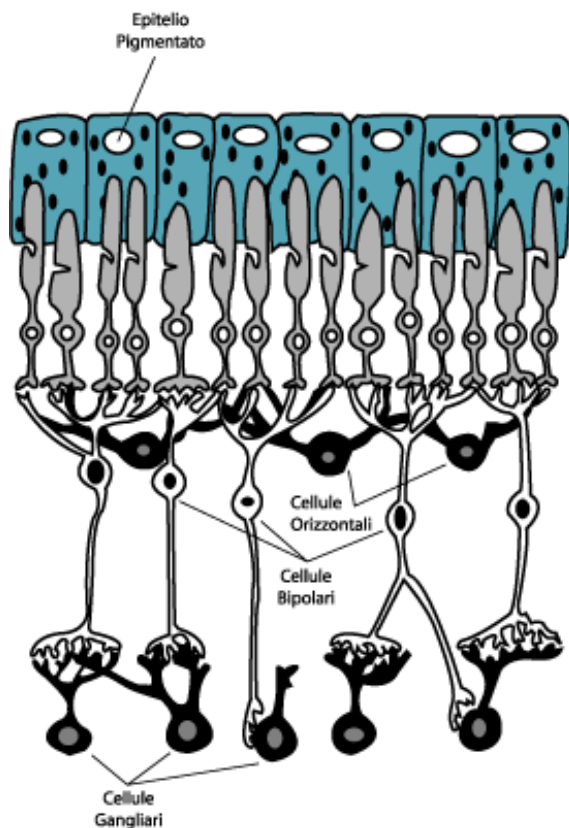
PROPRIETA' DEI CONI E DEI BASTONCELLI

BASTONCELLI	CONI
Risposta lenta: tempi di integrazione lunghi	Risposta rapida: tempo di integrazione breve
Amplificazione elevata	Amplificazione minore
Risposta che satura	Risposta che non satura
Sensibilità elevata	Sensibilità bassa
Bassa acuità visiva	Elevata acuità visiva
Un solo pigmento: visione senza colori	Tre tipi di pigmenti: visione a colori

I bastoncelli e i cono rappresentano un'eccezione al comportamento generale dei neuroni, non rispondono alle variazioni degli stimoli luminosi generando potenziali d'azione ma con un'iperpolarizzazione graduata (trasmissione del segnale di tipo analogico) e con la liberazione di un neurotrasmettitore. I fotorecettori presentano, in assenza di illuminazione, un potenziale di membrana, di circa -40mV , dovuto a quella che viene detta "corrente al buio" (un flusso passivo continuo di Na^+ dall'interno all'esterno attraverso canali presenti nel segmento esterno). La luce modula l'apertura dei canali per Na^+ provocando l'iperpolarizzazione del fotorecettore e inibendo la liberazione del neurotrasmettitore.

Bisogna osservare che, mentre gli strati più interni della retina trasmettono informazioni senza generare potenziali d'azione (le distanze tra le cellule sono limitate e l'informazione può essere trasmessa passivamente senza che si degradi), gli strati più esterni (le cellule gangliari) usano i potenziali d'azione dovendo trasportare il segnale per lunghi tratti nel sistema nervoso centrale.

I coni fanno sinapsi con due tipi diversi di cellule bipolari quelle dette “centro on” e quelle “centro off” che rispondono in maniera diversa allo stesso neurotrasmettitore liberato da uno stesso cono. L’illuminazione diretta del cono eccita una cellula centro-on mentre inibisce la cellula centro-off. Le cellule bipolari vengono attivate sia dai recettori con cui fanno sinapsi sia da quelli più lontani a cui sono connessi attraverso le cellule orizzontali. Queste ultime sono interconnesse attraverso sinapsi elettriche ed hanno zone di influenza molto vaste



Ogni tipo di cellula bipolare, a sua volta, è connessa con un gruppo di cellule gangliari dette, analogamente, cellule “centro on” e “centro off” che hanno proprietà di risposta corrispondenti. Ogni zona della retina possiede, poi, diversi tipi di cellule gangliari con proprietà morfologiche e funzionali distinte collegate in parallelo con gli stessi fotorecettori.

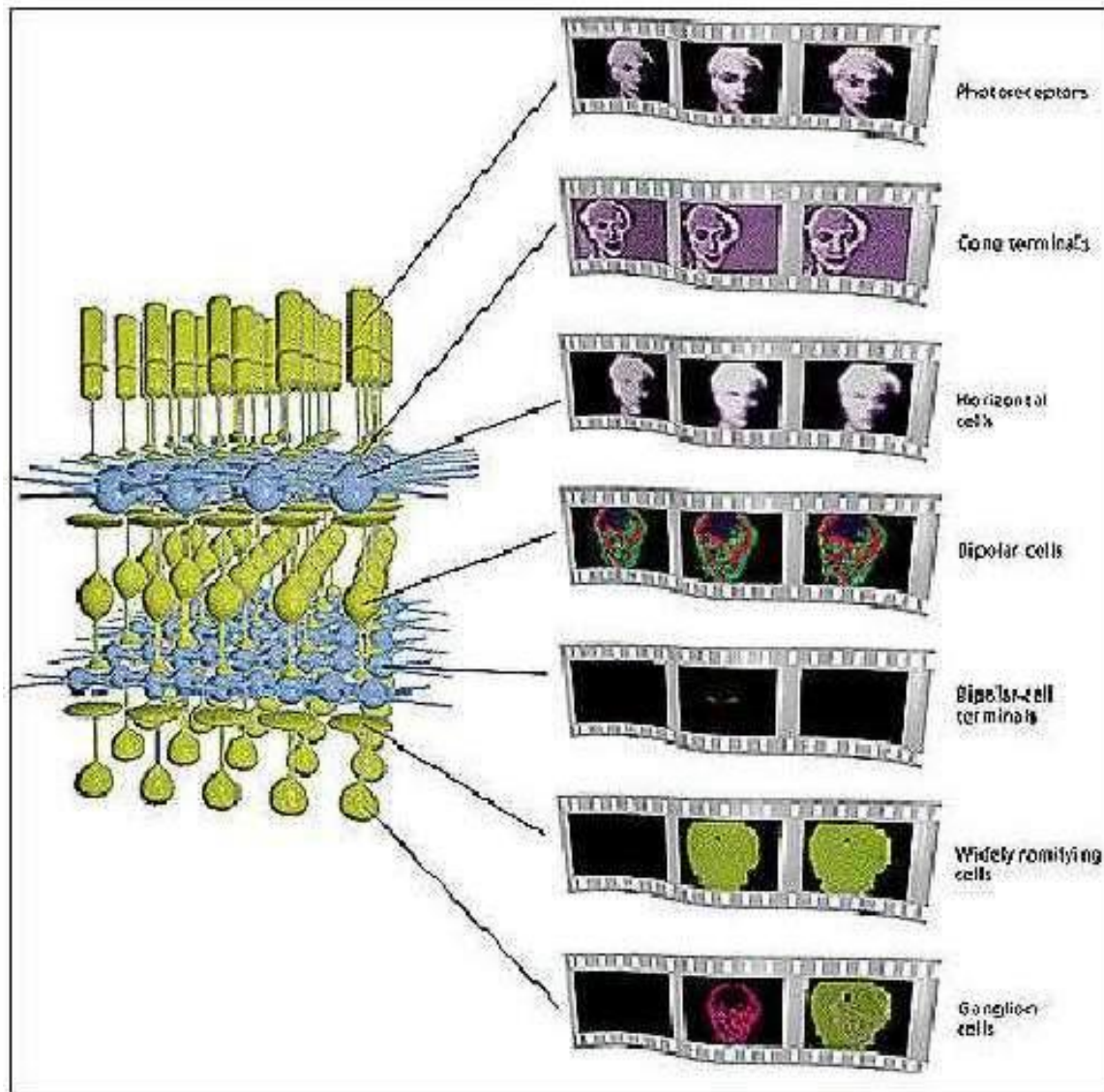
Ci sono, poi, due classi di interneuroni retinici che modulano il flusso di informazioni dai recettori alle cellule bipolari e alle gangliari: sono le cellule orizzontali e amacrine. Le orizzontali mediano l’attività tra fotorecettori e cellule bipolari, mentre le amacrine quella tra cellule bipolari e gangliari.

Le cellule orizzontali svolgono funzioni di modulazione, cioè fanno quella che viene detta “inibizione laterale”: un'area retinica, stimolata in un certo modo, inibisce le zone immediatamente adiacenti (laterali), provocando l'impressione contraria. Se la retina è colpita, in una certa area, da una tonalità di colore, nelle zone circostanti sarà vista la tonalità complementare; se viene stimolata da una luce chiara, le zone adiacenti risulteranno più scure. Questo processo accentua le differenze fra impulsi luminosi, nel senso che vengono esaltati i margini fra stimolazioni diverse indipendentemente dal livello di illuminazione. Nei colori il maggior contrasto si ha quando sono adiacenti due colori complementari, ognuno dei quali accentua le caratteristiche dell'altro.

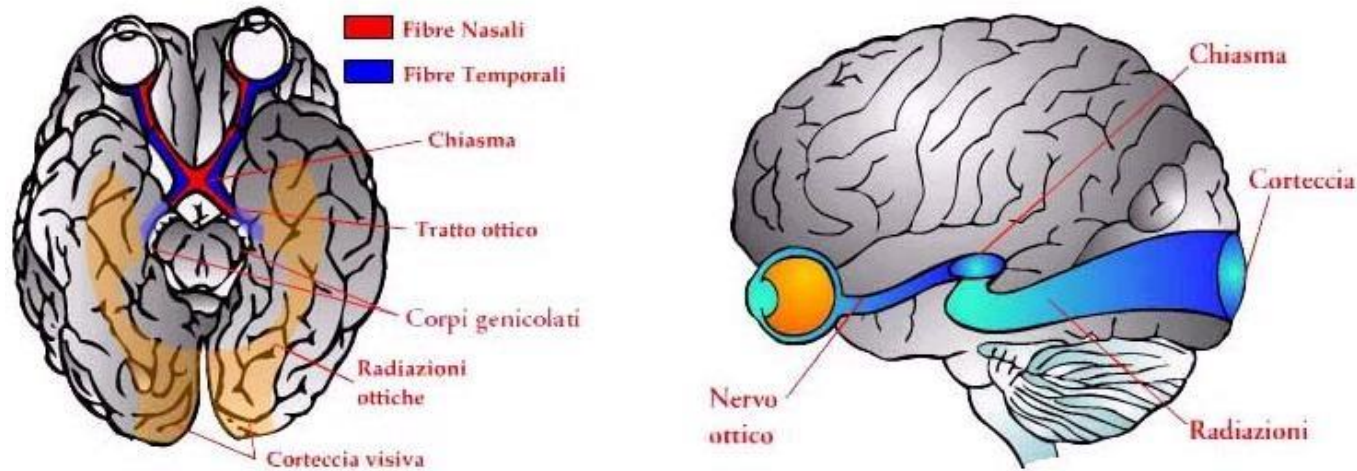
Le cellule orizzontali costituiscono un collegamento tra coni vicini: fanno sinapsi con i coni iperpolarizzati dalla luce e, in risposta agli stimoli luminosi, provocano la depolarizzazione dei coni limitrofi. In questo modo l'attivazione di alcuni coni, da parte della luce, determina l'inibizione dei coni vicini. L'attività delle cellule orizzontali rappresenta il primo di una serie di avvenimenti, che si ripetono a livelli sempre più alti nel sistema visivo, tesi ad esaltare il contrasto tra luminosità e buio e a rendere più chiara la distinzione dei contorni.

Le cellule amacrine sono interneuroni brevi che mediano interazioni di tipo antagonistico tra linee di informazione centro-on e quelle centro-off.

PRE-ELABORAZIONE RETINICA



Vie ottiche



La **corteccia visiva primaria** è detta anche corteccia striata ed è localizzata nel lobo occipitale. Ha uno spessore di circa 3mm ed è formata da più strati con funzioni diverse.

Gli assoni che portano le informazioni dei due occhi terminano in zone contigue dette “colonne di dominanza oculare” che si alternano lungo il piano tangenziale della corteccia, inoltre ogni cellula della corteccia riceve afferenze da entrambi gli occhi anche se ce n'è una dominante.

Bisogna, a questo punto, mettere in evidenza alcune caratteristiche della corteccia striata.

- Contiene una rappresentazione topografica della retina: è una mappa retinotopica. La corrispondenza tra la posizione dei neuroni nella retina e quella nella corteccia non è però perfettamente lineare visto che le zone più importanti per l'acuità visiva sono maggiormente rappresentate.
- I neuroni della corteccia rispondono meglio a stimoli prolungati e con orientazione precisa.
- E' connessa ad altre zone della corteccia (corteccia extrastriata) in cui avviene una successiva elaborazione e le aree visive extra-striate sono connesse reciprocamente con un altro nucleo talamico: il pulvinar.

Le zone del cervello associate al sistema visivo sono molto estese: sono situate alla base del cervello, sopra l'ipofisi, nei lobi temporali, parietali e nel lobo occipitale. E' per questa ragione che lesioni in numerose e diverse zone del cervello possono provocare danni alla vista con cecità mono o binoculare.

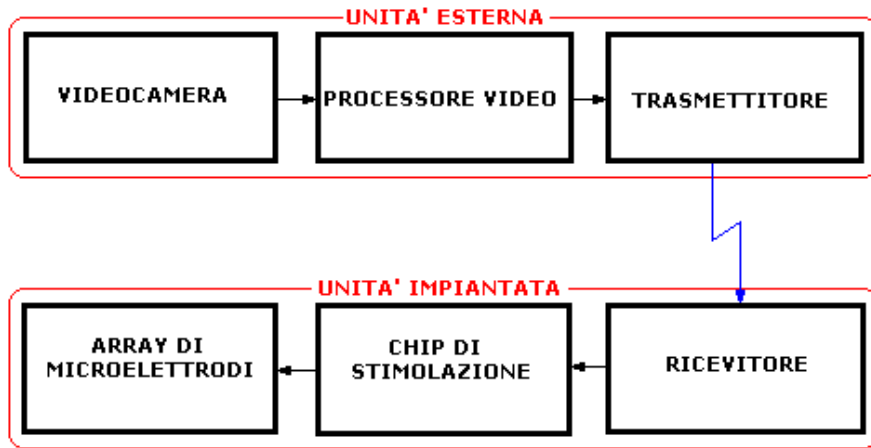
Protesi visive impiantabili

Una protesi visiva impiantabile è un dispositivo in grado di recuperare parzialmente il senso della vista per mezzo di stimoli elettrici al sistema nervoso.

Studi condotti su esseri umani ed animali hanno dimostrato che stimolando elettricamente alcune parti del sistema nervoso dedicate alla vista si ha da parte del paziente la percezione di spot luminosi detti **fosfeni**.

Tali studi hanno dimostrato inoltre che l'intensità luminosa del fosfene è direttamente legata all'intensità di corrente usata per lo stimolo.

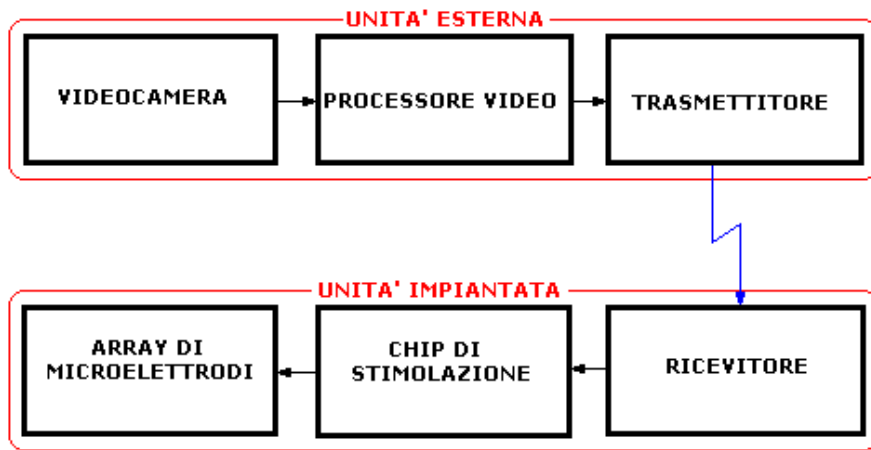
- Protesi epiretinali
- Protesi sub-retinali
- Protesi retinali ibridce
- Protesi corticali



Videocamera: deve consumare poca energia e dev'essere poco ingombrante (per essere eventualmente fissata su un paio di occhiali); non essendo richiesta un'elevata definizione una telecamera CMOS o CCD con risoluzione di 320x240 soddisfa ampiamente tutti i requisiti.

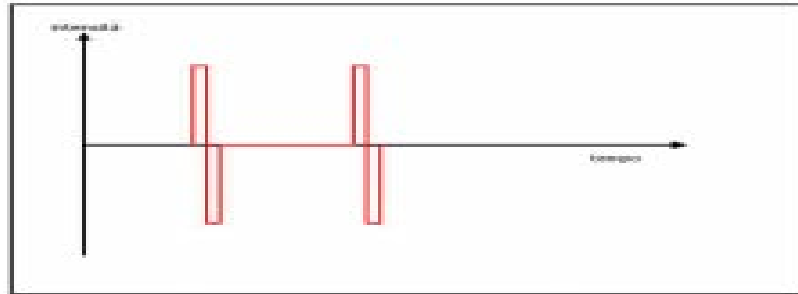
Processore video: ha la funzione di elaborare l'immagine eliminando dall'immagine di partenza le informazioni superflue ed amplificando quelle necessarie. Poiché tali operazioni vengono effettuate con tecniche digitali (ad esempio con un DSP), il segnale proveniente dalla telecamera deve essere prefiltrato (per ridurre il problema dell'aliasing) e digitalizzato. Le tipiche operazioni svolte dal processore video sono:

1. **CONVOLUZIONE:** attraverso questo tipo di operazione si cerca di simulare l'operazione di integrazione spaziale e temporale delle informazioni visive che avviene nei vari strati cellulari della retina.
2. **EDGE DETECTION:** con questa operazione si aumenta il contrasto dell'immagine e vengono evidenziati i contorni degli oggetti: si ottiene in questo modo un'immagine più semplice e più facilmente rappresentabile con una visione a fosfeni.
3. **RIDUZIONE DEI DATI E DEL RUMORE:** tale operazione viene realizzata effettuando la trasformata di Fourier del segnale ed eliminando le frequenze che contengono minor informazione (solitamente le frequenze più alte). Poiché il rumore si trova concentrato soprattutto nelle frequenze più elevate in questa fase si ottiene anche un aumento del rapporto segnale/rumore.



Trasmettitore/ricevitore oltre a trasmettere il segnale deve essere in grado di trasmettere potenza per alimentare il dispositivo impiantato. Per impianti oculari si è pensato di utilizzare un sistema di trasmissione a radio frequenza o un sistema di trasmissione ottica per mezzo di un raggio laser. Per gli impianti corticali può essere usato un sistema a radio frequenza o un cavo conduttore.

Chip di stimolazione: deve generare gli impulsi elettrici da inviare agli elettrodi: gli impulsi devono avere ampiezza, frequenza e durata tali da suscitare una sensazione visiva nel paziente ma tali da non danneggiare i tessuti circostanti (a causa del riscaldamento per effetto Joule); al fine di evitare la dissoluzione dell'elettrodo a causa di correnti ioniche si preferisce usare impulsi bifasici (vedi figura sottostante).



Array di microelettrodi: devono essere realizzati con materiali biocompatibili e devono avere forma tale da non provocare eccessivi stress meccanici al sito d'impianto. Si pensa che un livello di visione accettabile possa essere raggiunto utilizzando array 15x15 e 32x32 rispettivamente per impianti retinali e corticali.

Il dispositivo deve restituire al paziente un livello di funzione visiva che gli permetta di recuperare una certa autosufficienza (ad esempio deve rendere il paziente in grado di muoversi in ambienti non familiari e di leggere testi stampati). Quando si parla di protesi impiantabili uno dei primi aspetti da tenere in considerazione è quello della biocompatibilità: ciò significa che tutti i materiali utilizzati nella parte impiantabile non devono danneggiare né essere danneggiati dalla reazione dell'ambiente circostante. Un altro aspetto importante è dato dalla forma del dispositivo: esso dovrà seguire la forma anatomica del luogo in cui viene inserito e dovrà essere ben fissato in modo da non essere influenzato dai movimenti del paziente. Vista la delicatezza dei siti in cui avverrà l'impianto, il dispositivo deve necessariamente essere leggero e di piccole dimensioni e deve consumare poca energia per evitare un eccessivo riscaldamento. I recettori visivi dell'occhio umano sono in grado di adattarsi a diversi gradi di luminosità: lo stesso deve avvenire per una protesi visiva ad esempio utilizzando un sistema di acquisizione dell'immagine con controllo automatico del guadagno.

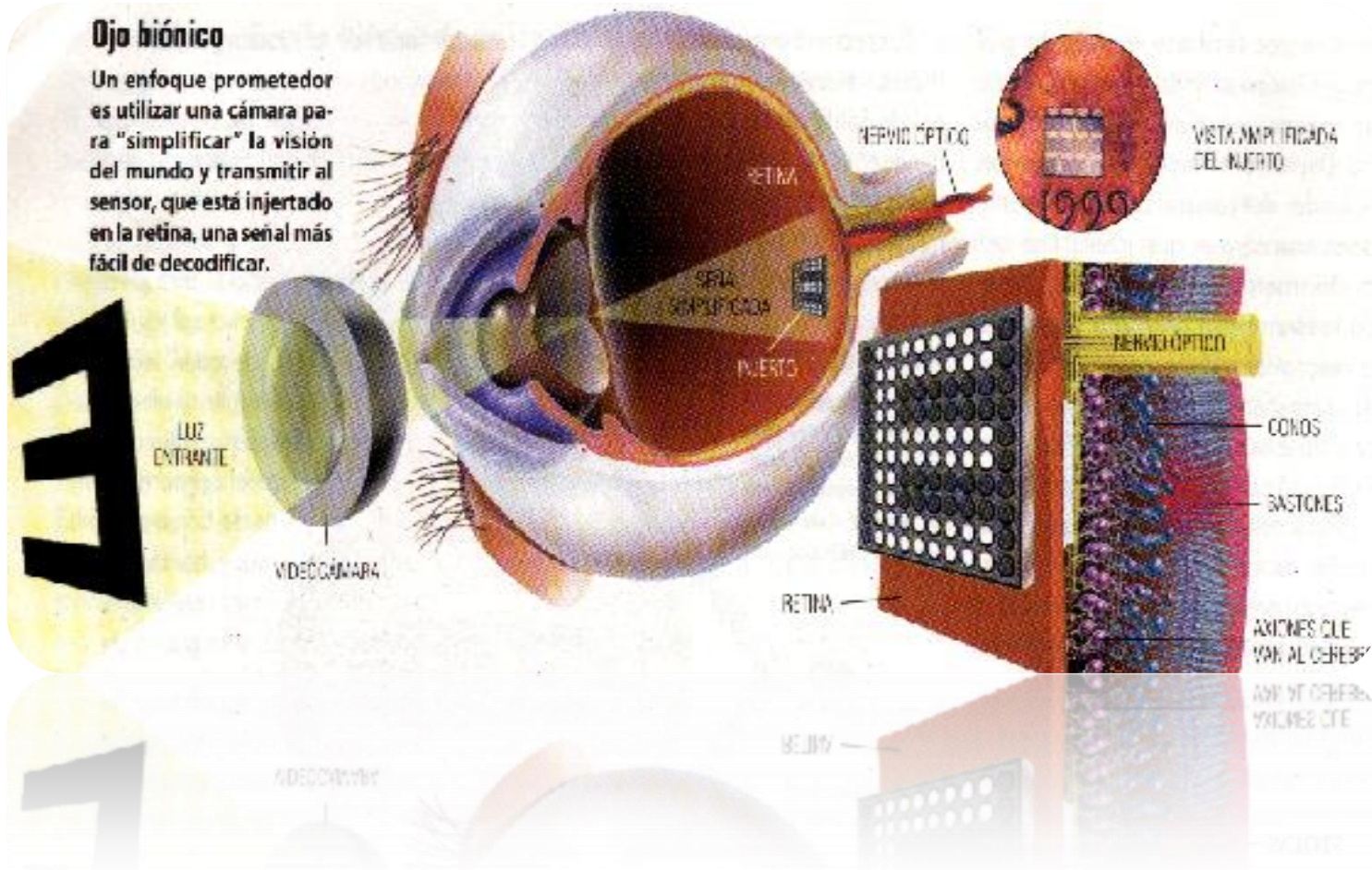
Un problema per questo genere di dispositivi è dato dalla crescita di tessuto fibroso attorno all'impianto: questo potrebbe comportare a lungo termine un aumento della resistenza d'interfaccia elettrodo-tessuto; il valore di tale resistenza potrebbe essere influenzato da cambiamenti di variabili fisiologiche anche a breve termine. È quindi necessario che il dispositivo abbia un sistema di controllo reazionato che gli permetta di variare l'intensità dello stimolo in funzione delle variazioni dell'ambiente circostante.

- 1) Monitoraggio della posizione dell'occhio affinché l'immagine percepita provenga dalla zona verso cui sta "guardando" l'occhio del paziente.
- 2) Ricostruire la visione tridimensionale tramite il recupero del senso di profondità
- 3) Recupero della percezione dei colori.

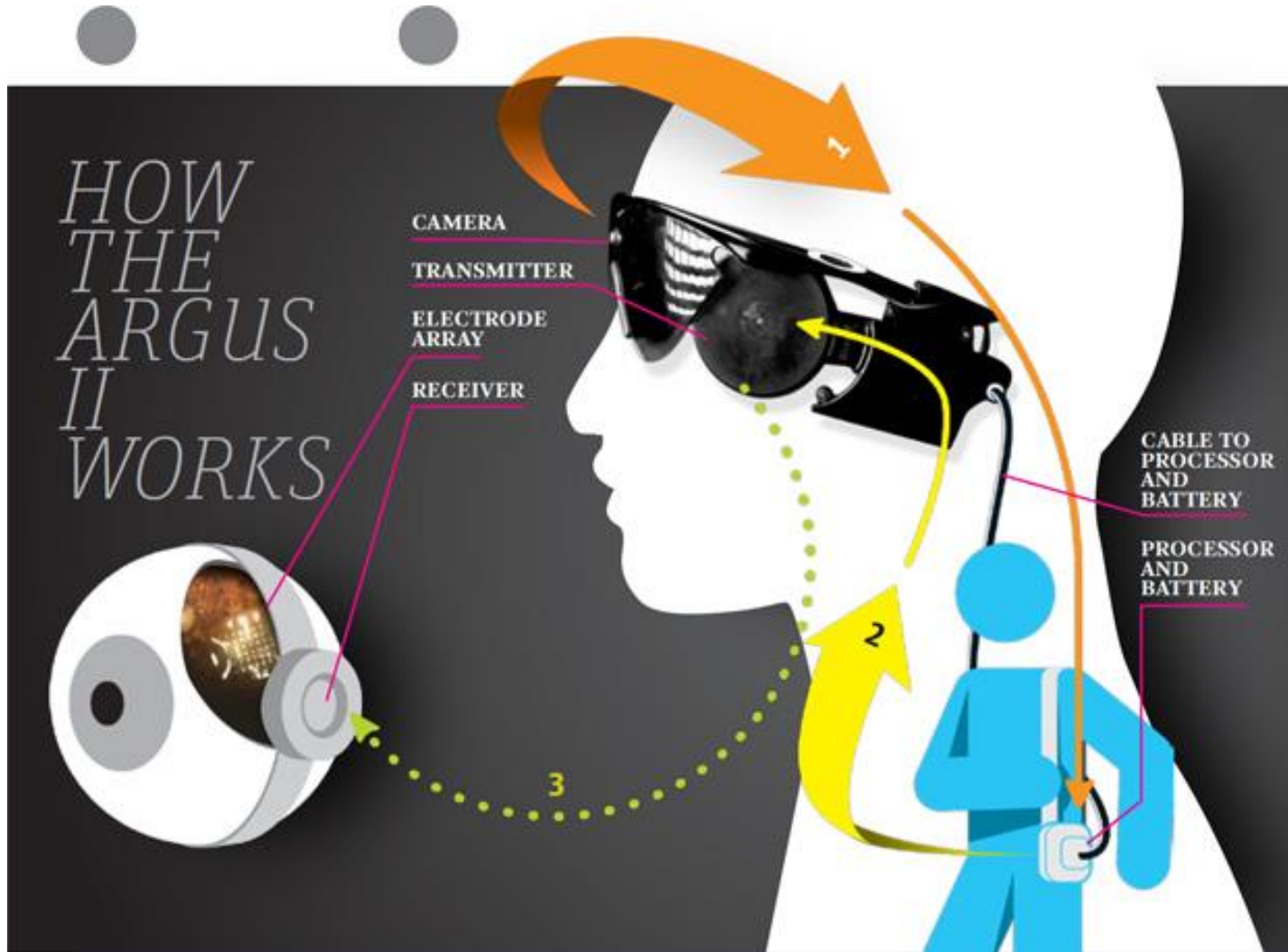
Protesi epiretinal

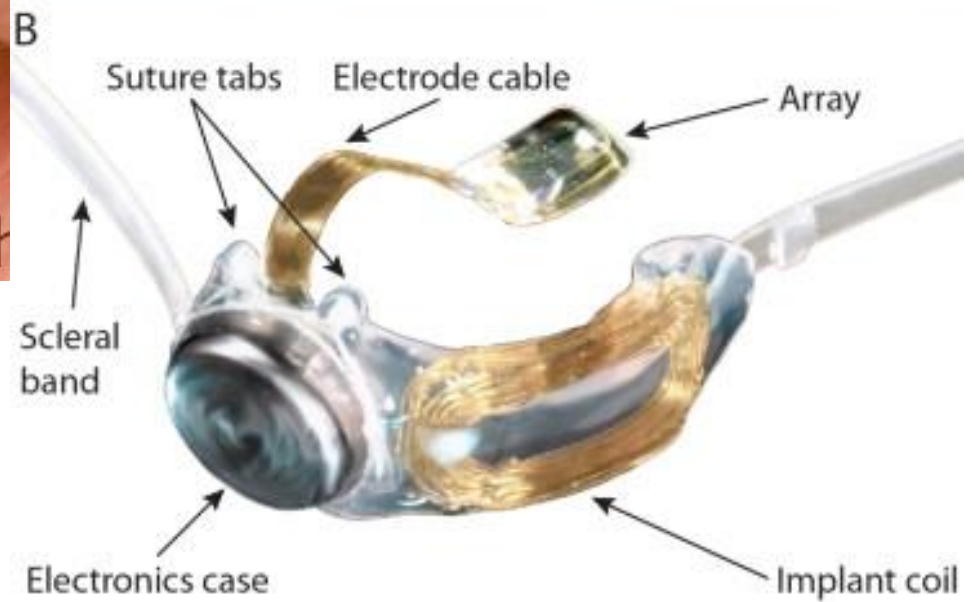
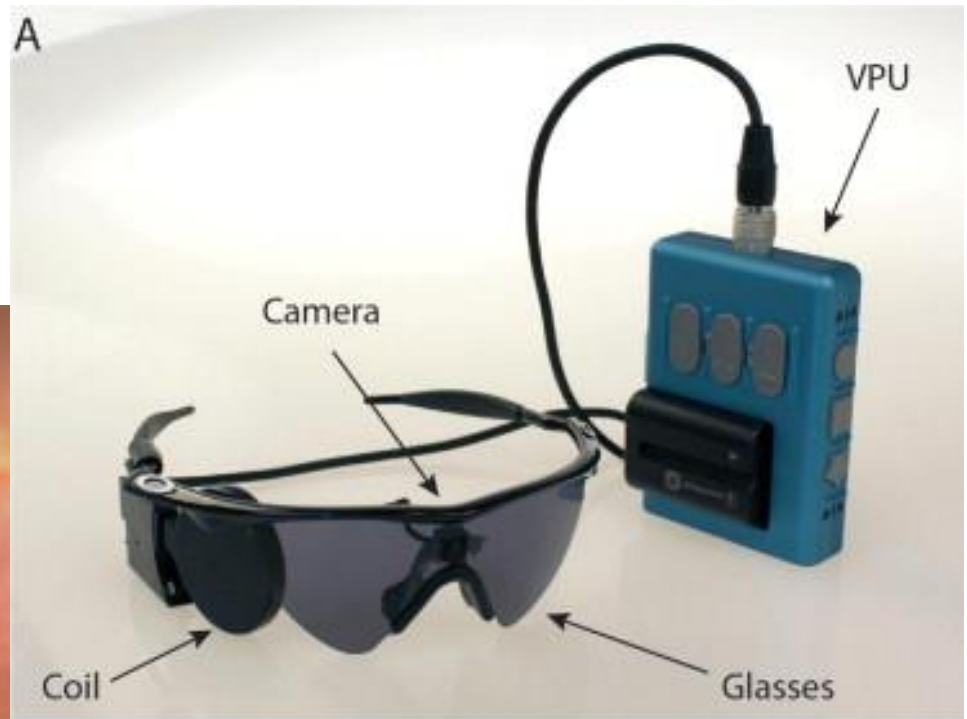
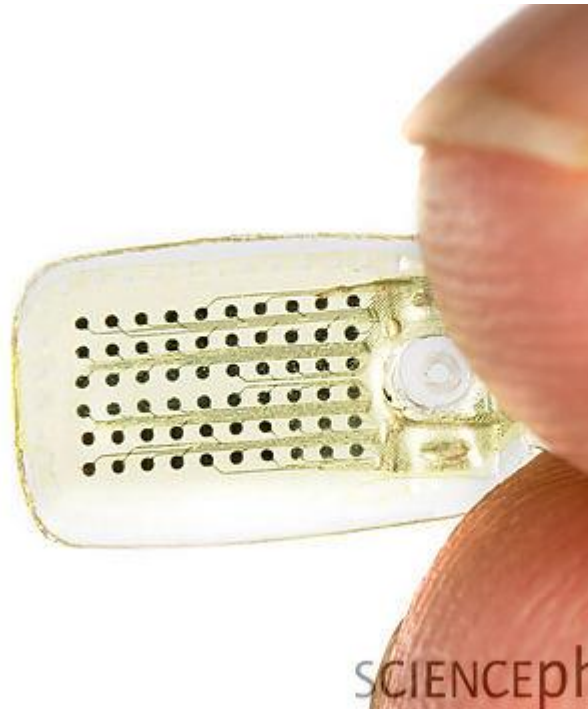
Ojo biónico

Un enfoque prometedor es utilizar una cámara para "simplificar" la visión del mundo y transmitir al sensor, que está injertado en la retina, una señal más fácil de decodificar.



Meccanismo di Azione



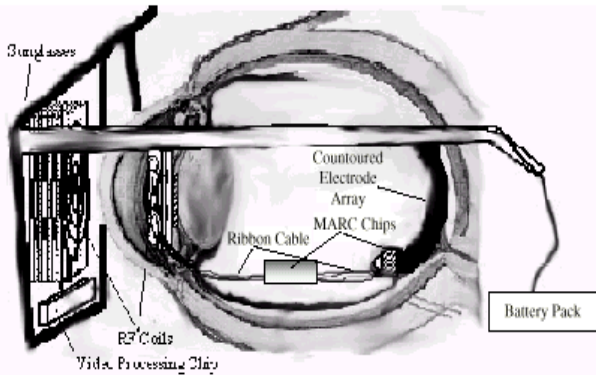



Second Sight

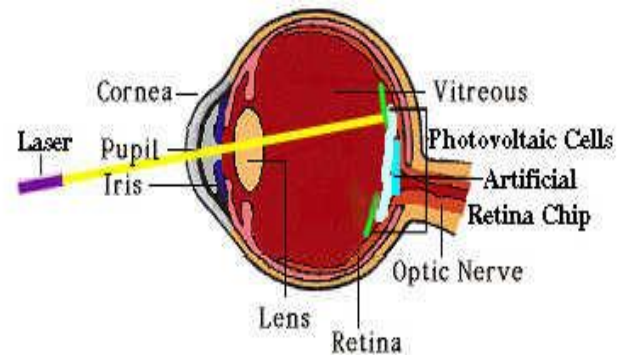


Funzionamento

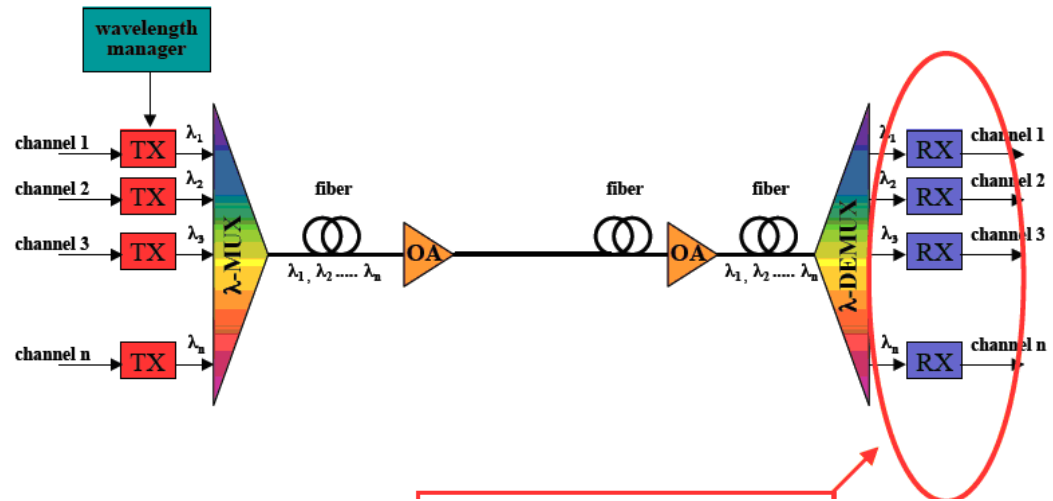
L'immagine catturata dalla telecamera viene digitalizzata ed inviata ad un DSP dove viene elaborata con algoritmi che simulano i processi di pre-elaborazione che avvengono nella retina. Il segnale in uscita dal DSP deve essere inviato al dispositivo impiantato; a questo riguardo gli approcci più interessanti sono dati dalla trasmissione ottica e dalla trasmissione a radio frequenza: tali metodi permettono un elevato trasferimento di potenza in grado di fornire l'alimentazione all'unità impiantata.



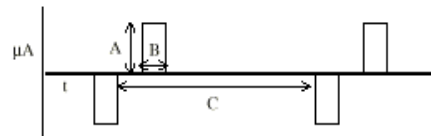
Nel sistema a RF la trasmissione avviene per mezzo di un accoppiamento induttivo tra un avvolgimento primario esterno ed uno secondario impiantato in prossimità della cornea. Il segnale trasmesso è composto da una portante con frequenza dell'ordine dei MHz e dal segnale proveniente dal DSP con frequenza di alcuni KHz e modulato in ampiezza.



Nel caso di trasmissione per via ottica si utilizza un raggio laser con $\lambda=820$ nm (banda infrarossa) modulato in ampiezza dal segnale in uscita dal DSP; come ricevitore si utilizza un array di fotodiodi. Il segnale ricevuto viene demodulato ed inviato al chip di stimolazione che genera gli impulsi di corrente e tramite un circuito di demultiplexing li indirizza ai singoli elettrodi (il chip e l'array di elettrodi sono collegati con una sottile striscia di poliimide).



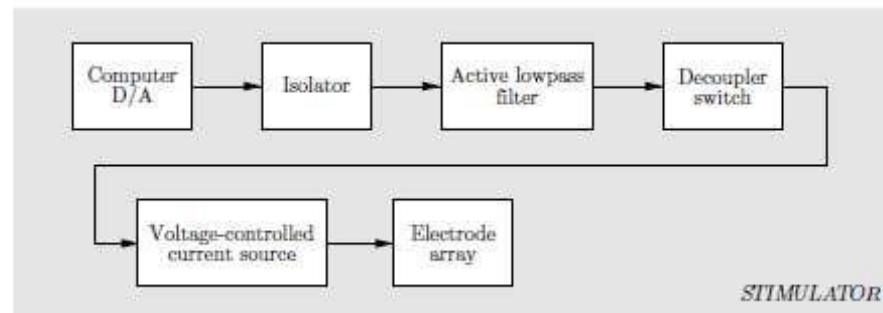
I parametri che deve soddisfare il segnale agli elettrodi sono riportati nella figura seguente:



A= 100-600 μA

B= 0.1-0.2 ms

C= 8-100 ms (corrispondenti ad una frequenza di 10-125 Hz)



Two Devices, Two Trials

Argus I – feasibility study

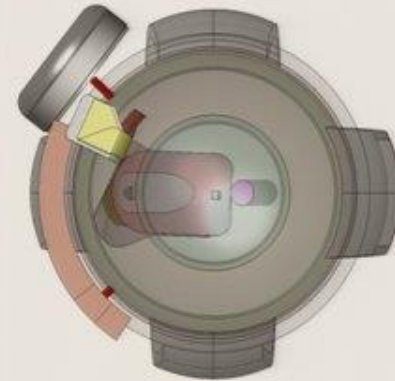
- 16 electrodes
- 6 Subjects-single surgeon
- Practical Implant Proof of Concept – chronic stimulation over 6 years in patients.



Argus I

Argus II – prospective trial

- 60 electrodes
- 32 subjects implanted to date
- Aimed at demonstrating safety and efficacy.



Argus II



Performance with System

- All subjects see phosphenes
- All subjects use the system at home
- Object Localization
- Motion Discrimination
- Orientation and Mobility
- Visual Acuity Testing

LIMITI

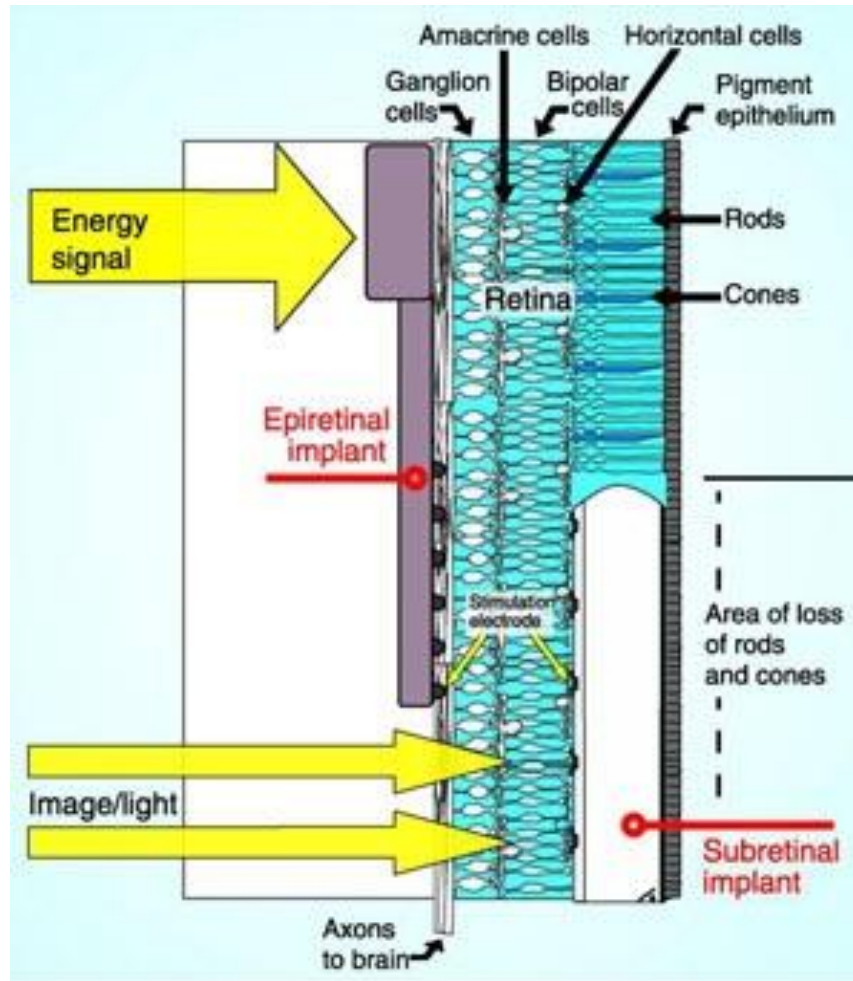
Ricordando la struttura della retina si è visto che lo strato di cellule gangliari è ricoperto da un altro strato formato dagli assoni di tali cellule ed è su questo strato che viene posto l'array di elettrodi: è quindi molto difficile stimolare selettivamente una certa zona della retina senza stimolare anche gli assoni delle cellule delle regioni circostanti.

Notevoli problemi si stanno incontrando per il fissaggio della protesi: infatti la natura estremamente delicata della retina unita agli stress meccanici continui a cui è sottoposto l'occhio non hanno ancora permesso di trovare un metodo di ancoraggio dell'impianto che possa permettere di pensare ad impianti permanenti.

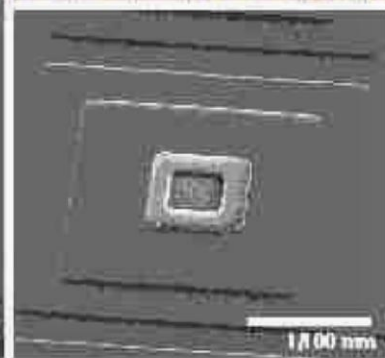
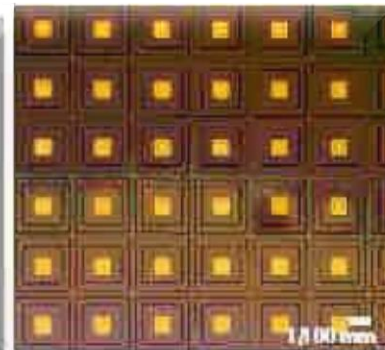
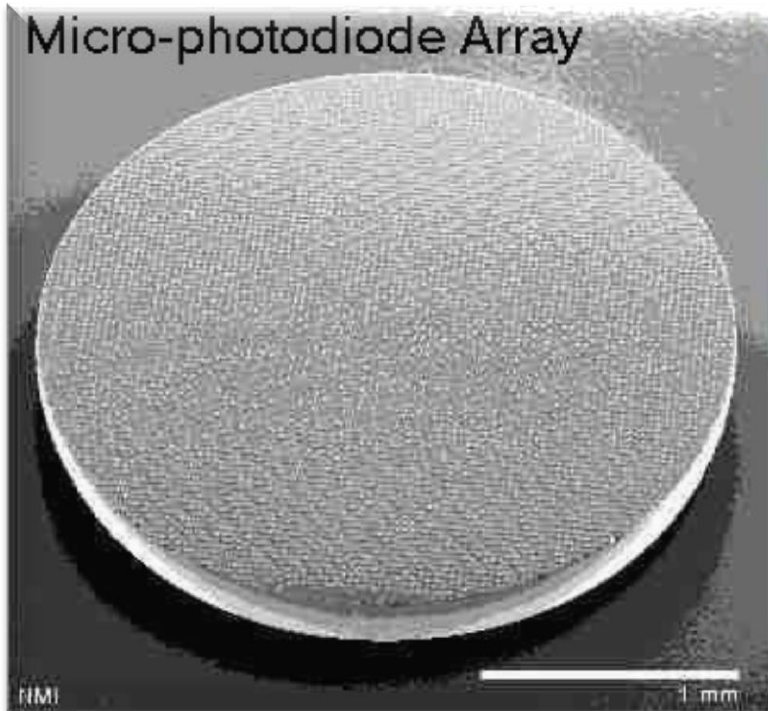
Un altro problema è dato dalla possibilità di formazione di tessuto fibroso attorno all'impianto che potrebbe comprometterne le prestazioni (ad esempio isolando elettricamente gli elettrodi).

Vi è infine il problema legato ai materiali ed alla biocompatibilità: infatti sebbene non si siano verificati problemi di infezioni negli esperimenti finora svolti, mancano ancora i dati sulla risposta dell'organismo ospite ad impianti a lungo termine (gli esperimenti sugli animali per lo studio della biocompatibilità sono appena iniziati).

Protesi Subretinale

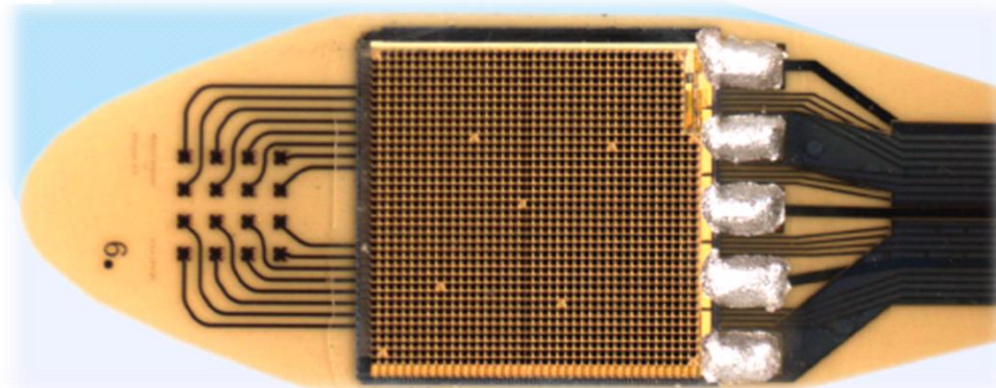


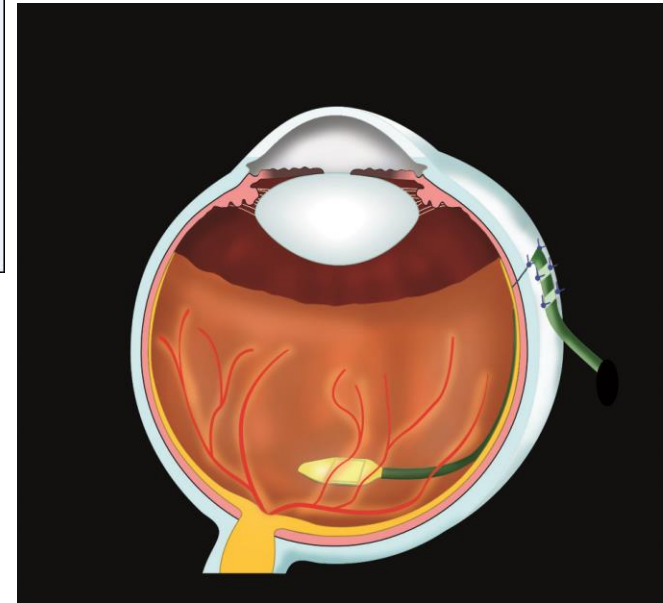
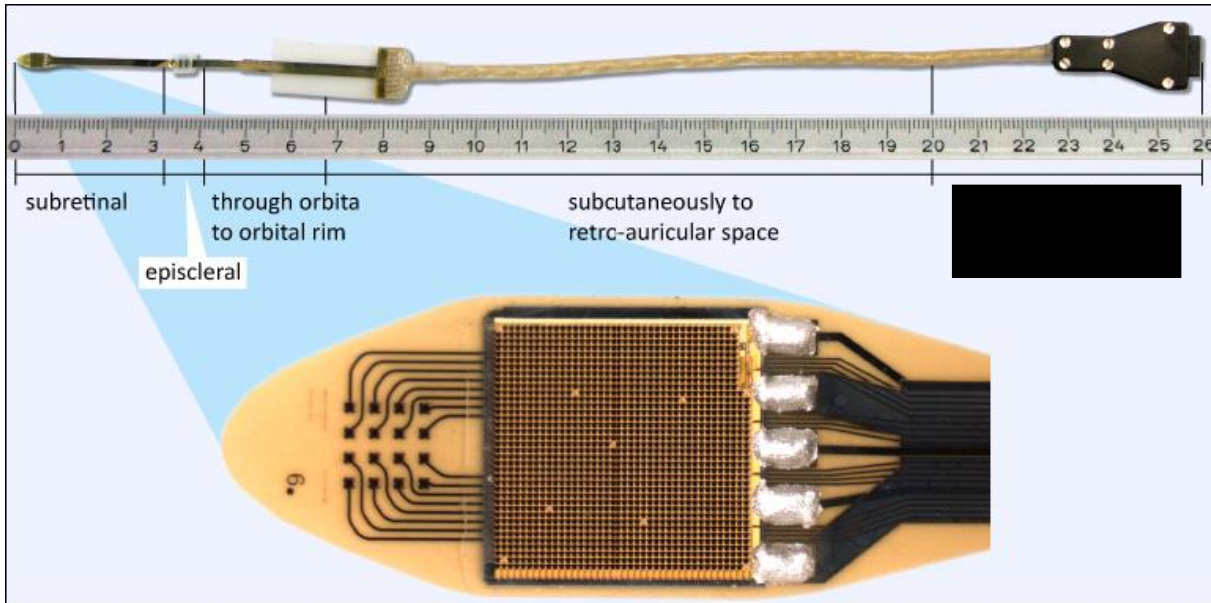
Micro-photodiode Array



Come Funziona?

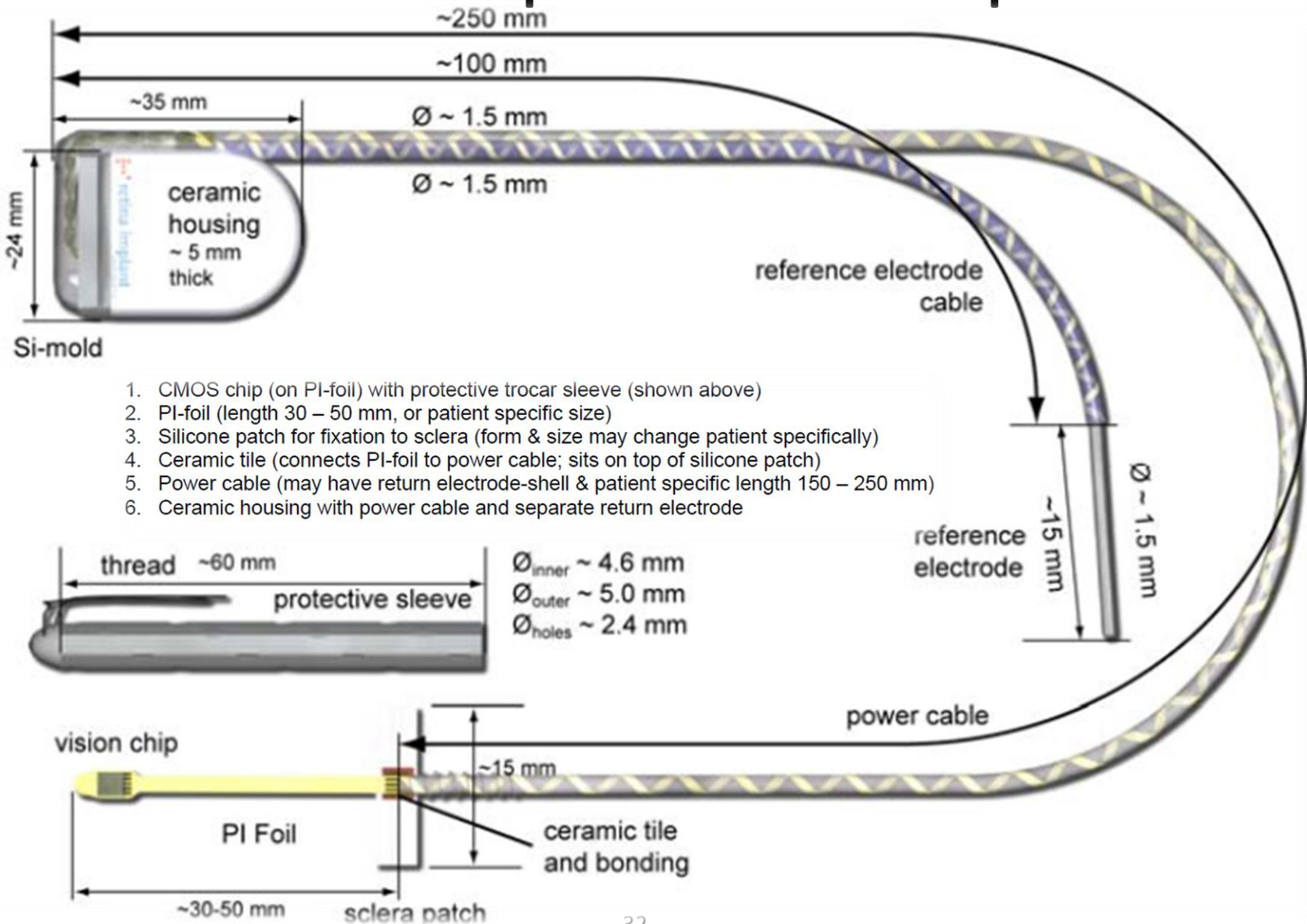
- Impianto ATTIVO con elementi sensibili alla luce capaci di sostituire in parte la funzione dei fotorecettori danneggiati lavorando a livello del corrispondente strato retinico.
- Ogni fotocellula sulla superficie del chip trasforma l'energia luminosa in energia elettrica in modo da stimolare la retina sulla base della intensità di stimolazione luminosa locale





- **Chip: 1500 Microphotodiodes, Amplifiers and TiN electrodes,**

Schema completo dell'impianto



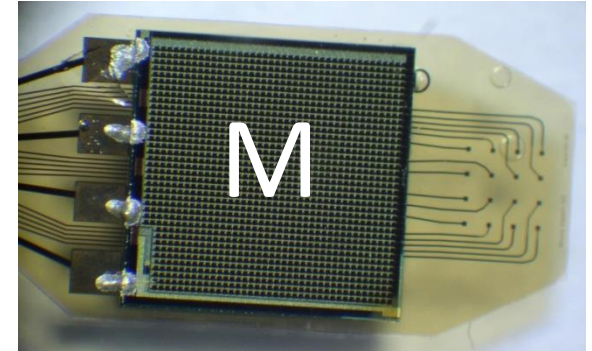
1. CMOS chip (on PI-foil) with protective trocar sleeve (shown above)
2. PI-foil (length 30 – 50 mm, or patient specific size)
3. Silicone patch for fixation to sclera (form & size may change patient specifically)
4. Ceramic tile (connects PI-foil to power cable; sits on top of silicone patch)
5. Power cable (may have return electrode-shell & patient specific length 150 – 250 mm)
6. Ceramic housing with power cable and separate return electrode

Tests performed with the light stimulation of the „chip“

7 pictures per second, 0,5 ms duration, 1500 pixels

Continous perception of:

- Stripe patterns
- Landolt rings
- Objects
- Letters



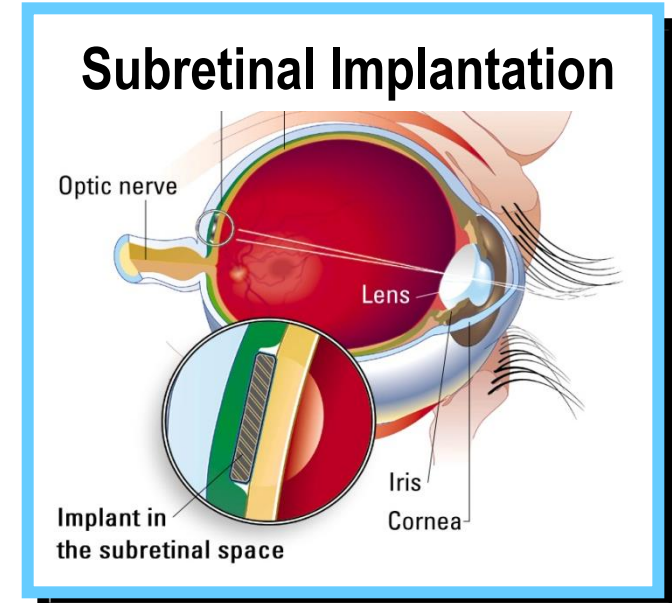
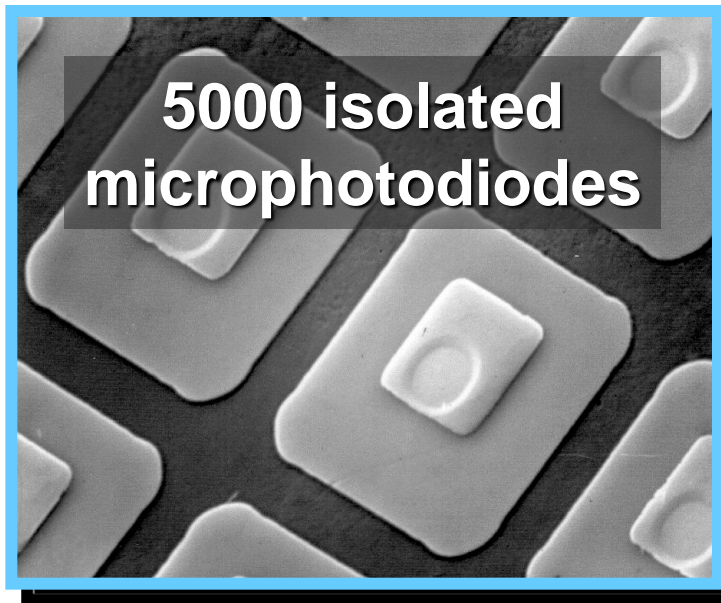
Four alternative forced choice test
With chip „ON“ and chip „OFF“

LIMITI

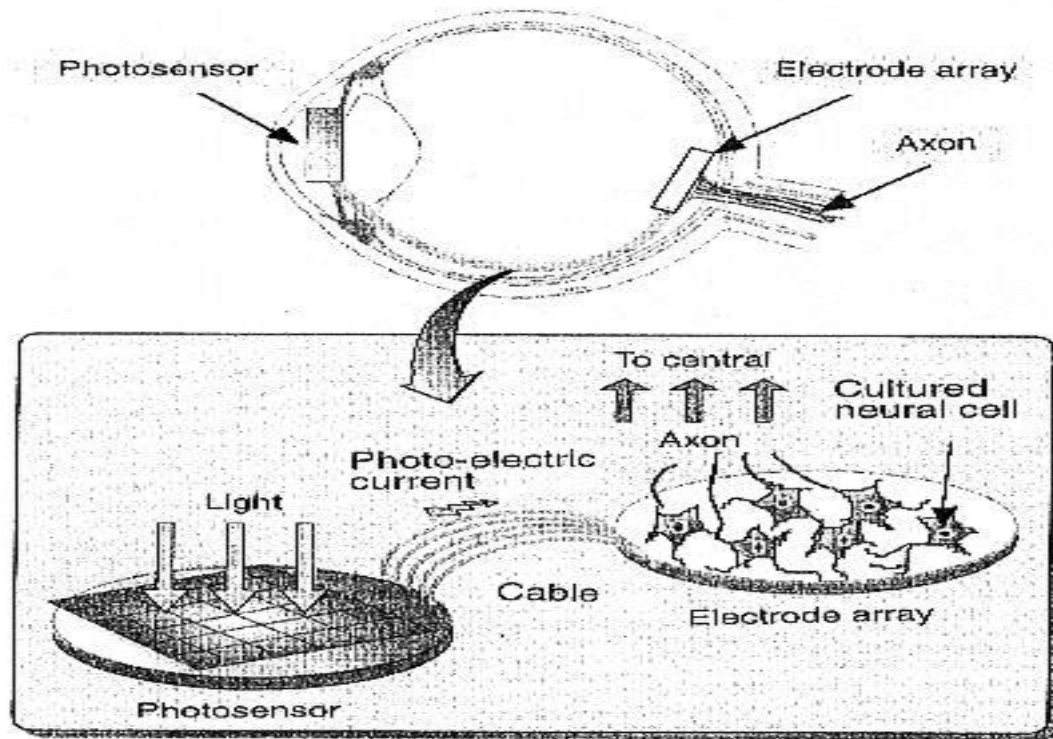
La maggior parte dei problemi che si riscontra nelle protesi retinali è dovuto alla delicatezza del sito d'impianto: nelle protesi subretinali (ancor più che nelle epiretinali) sono ancora enormi le difficoltà riscontrate nell'inserire e nel fissare l'impianto senza arrecare danni al delicato tessuto della retina.

Gli impianti subretinali costituiscono l'approccio più recente al mondo delle protesi visive: mancano pertanto esperimenti su soggetti umani e dati sulla biocompatibilità sia a breve che a lungo termine.

Le protesi subretinali traggono energia direttamente dalla radiazione luminosa incidente: questo fatto, che indubbiamente rappresenta un vantaggio in termini di ingombro e semplicità del dispositivo, potrebbe anche essere un limite in quanto l'energia ricavata potrebbe non essere sufficiente per il corretto funzionamento della protesi.



Protesi EpiRetinali Ibride



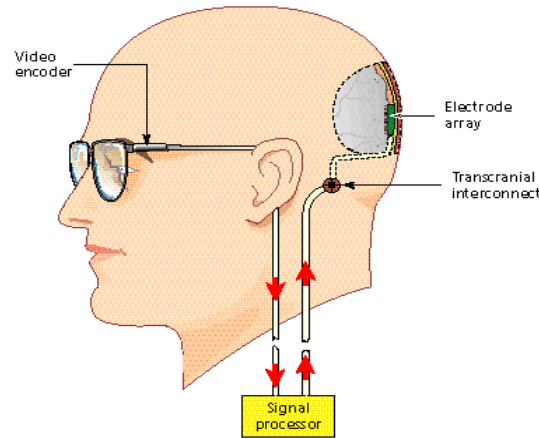
Questo tipo di protesi nasce dalla necessità di favorire una connessione stabile tra i neuroni del paziente ed il dispositivo. Una protesi retinale ibrida è una protesi oculare costituita da un unità esterna di acquisizione ed elaborazione dell'immagine e da un unità impiantata di stimolazione; ciò che differenzia una protesi ibrida da una epiretinale è la coltura di neuroni attaccata all'array di elettrodi, i cui assoni dovrebbero stabilire una connessione sinaptica con i neuroni del sistema nervoso del paziente; in questo il paziente dovrebbe essere in grado di recuperare parzialmente il senso della vista tramite la percezione di fosfeni in seguito alla somministrazione di stimoli elettrici in corrispondenza dell'array di elettrodi.

LIMITI

Come evidenziato dai risultati degli esperimenti non si è ancora trovato un metodo efficace per guidare gli assoni nella direzione voluta e per indurli a stabilire connessioni sinaptiche con altri neuroni.

Ammettendo di riuscire in quanto detto sopra non è comunque assicurata la proprietà di retinotopia: ciò significa che i fosfeni evocati si troverebbero in posizioni dello spazio non corrispondenti a quelle desiderate rendendo molto difficile la ricostruzione dell'immagine.

Protesi Corticali



Con questo tipo di protesi si cerca di recuperare la funzione visiva stimolando direttamente la porzione di corteccia cerebrale responsabile della formazione delle immagini.

L'aspetto che ha fatto prendere in considerazione la corteccia come sito d'impianto per una protesi visiva è la sua organizzazione retinotopica; alcuni studi svolti in questo campo hanno infatti indotto a pensare che stimoli visivi in punti vicini della retina vanno ad attivare punti vicini della corteccia visiva.

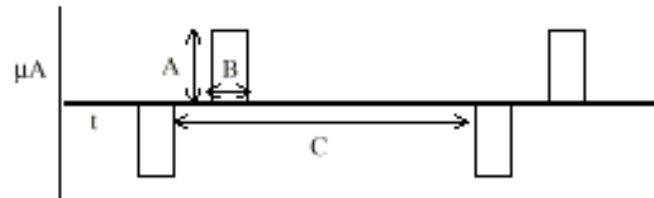
Purtroppo esperimenti più recenti hanno costretto a rivedere questo concetto avendo rilevato alcune forti non linearità nella mappa retina-corteccia.

Ciò che fa ben sperare nel funzionamento degli impianti corticali è la capacità della corteccia visiva di adattare continuamente la sua attività in risposta ai cambiamenti degli stimoli visivi (sia a breve che a lungo termine).

Sfruttando questa proprietà (detta plasticità neuronale) si spera di indurre il cervello a "reimparare a vedere" facendo in modo che i fosfeni evocati rappresentino sempre più fedelmente il mondo reale.

La connessione tra l'unità esterna (processore video e generatore di impulsi) e l'unità interna (array di elettrodi) può essere realizzata per mezzo di un sistema di trasmissione a RF simile a quello visto per le protesi epiretinali o tramite un cavo che attraversa la scatola cranica.

Il segnale presente all'elettrodo deve essere di tipo bifasico



A= 1-5 mA (per elettrodi piatti)

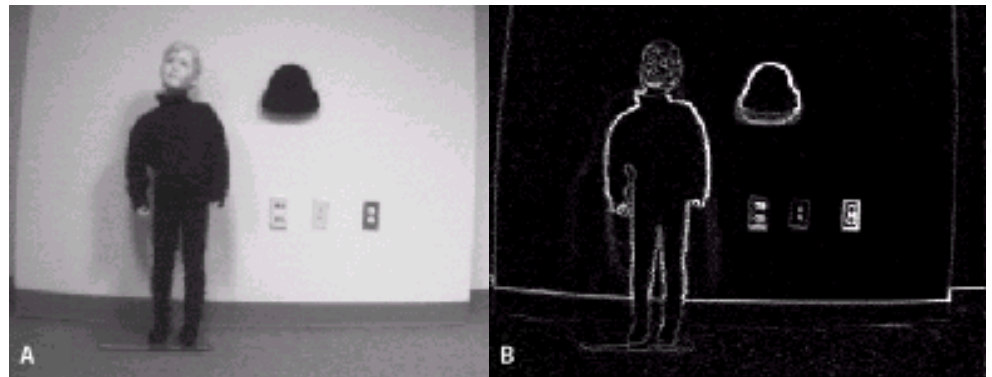
A= 2-25 μA (per elettrodi impiantati)

B= 0.5 ms

C= 20-250 ms (corrispondenti ad una frequenza di 4-50 Hz)



LEVEL II AIRPORT FOR TAKING SOME TO STATION WITH HELICOPTER.



LIMITI

I problemi principali legati a questo tipo di impianto sono la difficoltà dell'operazione chirurgica per l'inserimento della protesi ed il successivo rischio di infezioni, più elevato rispetto agli altri siti di impianto(essendo l'area stimolata molto maggiore rispetto alle protesi oculari).

Un altro problema è dato dal fatto che non si è ancora trovato un metodo efficace per fissare gli elettrodi alla corteccia in modo che il funzionamento del dispositivo non sia influenzato dai movimenti del paziente.

Sebbene la strada degli impianti corticali sia stata la prima ad essere percorsa nell'ambito delle protesi visive non è stato ancora raccolto un numero sufficiente di dati sulla biocompatibilità a lungo termine.