

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Titolo dell'elaborato:

**PROTESI PER SUPPORTO E RIPRISTINO
DELLE FUNZIONALITÀ RETINICHE**

Elaborato in:
Strumentazione biomedica

RELATORE

Ing. Cristiano Cuppini

PRESENTATO DA

Nicole Cesaretti

Anno accademico 2017-2018
Sessione di laurea I – Appello II

INDICE

Introduzione	1
1. L'occhio, la retina e l'elaborazione delle informazioni visive	4
1.1. Anatomia e fisiologia dell'occhio	4
1.2. Anatomia e fisiologia della retina.....	7
1.2.1. La trasduzione a livello dei fotorecettori.....	9
1.2.2. L'elaborazione nelle cellule bipolari e gangliari	15
1.3. L'elaborazione nel sistema nervoso centrale: le vie visive.....	20
2. Retinopatie legate alla degenerazione dei fotorecettori: esami diagnostici e sintomatologia	23
2.1. Esami diagnostici.....	23
2.2. Retinite pigmentosa.....	34
2.3. Degenerazione maculare	39
3. Protesi per l'apparato visivo	45
3.1. Introduzione alle protesi visive	45
3.2. Protesi retiniche	50
3.2.1. Protesi epiretinali: sistemi <i>Argus</i>	53
3.2.2. Protesi subretinali: sistemi <i>IMS</i> e <i>AMS Alpha</i>	60
3.2.3. Protesi sopracoroidee: <i>BVT implants</i>	65
3.3. Panoramica sui limiti tecnologici attuali.....	71
4. Prospettive future	78
4.1. Frontiera della ricerca ingegneristica per gli elementi protesici.....	78
4.2. Cenni a metodi alternativi di stimolazione retinica	93
Conclusioni	97
Bibliografia e sitografia	99

Introduzione

L'aver perduto o lo star perdendo le funzionalità visive è una condizione che affligge e pone enormi ostacoli quotidiani a milioni di persone in tutto il mondo. Molte sono le cause che possono condurre a cecità ed ipovisione; esse possono insorgere a seguito di traumi, ma sono determinate più frequentemente da patologie, sia come complicanza secondaria (si pensi alla retinopatia diabetica), sia come conseguenza principale (è il caso della maculopatia, del glaucoma, del distacco della retina, ecc.).

Di queste patologie, una componente significativa è di natura congenita e, grazie agli enormi passi in avanti fatti nell'ambito delle tecnologie genetiche e molecolari negli ultimi decenni, ne sono stati identificati i geni responsabili. Ciò ha reso più mirati gli esami di accertamento e possibili le diagnosi precoci. In quanto alla prognosi e alle terapie: queste patologie portano alla progressiva perdita della vista attraverso la degenerazione della retina, del nervo ottico o delle aree della corteccia visiva, tutti tessuti chiaramente di natura nervosa. La ridotta capacità di rigenerazione di tale tessuto rende difficoltosa la messa a punto di un approccio farmacologico, il quale per l'appunto non è stato ancora ideato, né si è certi di come effettivamente un farmaco potrebbe ripristinare le capacità visive in un soggetto che le abbia del tutto perse.

Sussistono dunque ragioni più che valide per perseguire lo sviluppo di protesi microelettroniche impiantabili che possano supportare o restituire almeno in parte la vista.

Tutti i sistemi protesici visivi condividono, alla base, la stessa idea: andare a stimolare le strutture nervose che siano ancora intatte nel soggetto malato, generando così una percezione visiva. Si tratta di un approccio del tutto simile a quello degli impianti cocleari, il tipo di protesi per il recupero di funzionalità sensoriali ad oggi più riuscito e il cui successo, insieme con lo sviluppo delle tecnologie elettroniche, della comprensione delle disfunzioni del sistema nervoso e della messa a punto di nuovi biomateriali, dà motivo di sperare in un futuro in cui le protesi visive saranno efficaci ed ampiamente disponibili.

Il presente elaborato si pone l'obiettivo di analizzare i principi di funzionamento, le caratteristiche e i limiti delle protesi retiniche ad oggi in uso, per terminare poi con una panoramica sulle prospettive future per le componenti e i sistemi impiegati in questo ambito.

1.

L'occhio, la retina e l'elaborazione delle informazioni visive

1.1. Anatomia e fisiologia dell'occhio

Gli occhi, spesso impropriamente paragonati ad una macchina fotografica, sono i recettori sensoriali che consentono la visione, definita come il processo attraverso il quale la luce riflessa dagli oggetti presenti nell'ambiente esterno intorno al soggetto viene trasformata in un'immagine mentale.

Le strutture oculari sono protette dalle ossa facciali del cranio, che vanno a formare le orbite. Esse sono inoltre incapsulate da strati di tessuto, tra cui la sclera, più esterna e formata da tessuto connettivo, e la coroide, all'interno della quale si trovano vasi sanguigni. Sulla cornea, cioè la superficie rostrale ed esterna del bulbo oculare, si chiudono periodicamente le palpebre, garantendone la pulizia insieme con l'apparato lacrimale.

Quest'ultimo è formato da ghiandole e dotti che, rispettivamente, producono e conducono costantemente sulla cornea il film lacrimale, composto da tre strati: dall'interno verso l'esterno, si trovano lo strato mucoso, acquoso, lipidico. Tali componenti assicurano 1) che sia ridotto l'attrito tra le palpebre e la cornea, 2) che quest'ultima, non vascolarizzata, riceva sempre ossigeno dall'esterno attraverso meccanismi di diffusione e 3) la protezione dei tessuti sottostanti, grazie ad agenti antimicrobici presenti nello strato acquoso e al continuo riciclo dell'intero film, che determina la rimozione di detriti e scorie del metabolismo.

Al di sotto della cornea si trova l'umore acqueo, una sostanza povera di proteine e per il resto con composizione simile a quella del plasma, secreta dall'epitelio ciliare. La camera in cui è contenuto l'umore acqueo è delimitata posteriormente dal cristallino, tenuto ancorato da legamenti ai muscoli ciliari.

Esso è una vera e propria lente e ha il compito di focalizzare sulla retina la luce in ingresso dalla pupilla, un'apertura ad esso anteposta di diametro variabile (regolato dalla muscolatura pupillare), circondata da un anello di pigmento colorato noto come iride.

Dietro al cristallino si trova una camera più ampia di quella anteriore, contenente l'umor vitreo, una sostanza gelatinosa ricca di acqua e acido ialuronico che contribuisce a mantenere la forma dell'occhio e a far restare la retina, posta sul fondo oculare, in posizione. La retina è lo strato che contiene i fotorecettori, le cellule responsabili della trasduzione delle onde luminose in segnali interpretabili dal sistema nervoso; essa è irrorata da vasi che emergono dal disco ottico, detto anche "punto cieco" perché privo di fotorecettori – si tratta del punto in cui gli assoni delle cellule gangliari, appartenenti alla retina stessa, si riuniscono per formare il nervo ottico (figura 1.1).

Le fibre di quest'ultimo, a livello del chiasma ottico, in parte decussano portandosi nella porzione controlaterale, proseguendo poi verso il nucleo genicolato laterale (NGL) del talamo (struttura mesencefalica, figura 1.2). Qui avvengono sinapsi con: 1) neuroni afferenti, che proiettano alla corteccia visiva primaria, o "striata", nel lobo occipitale di ciascun emisfero; 2) neuroni efferenti parasimpatici del III nervo cranico, che controllano il livello di dilatazione delle due pupille, facendo contrarre il muscolo costrittore o il muscolo sfintere, rispettivamente, per diminuire o aumentare il diametro pupillare. In condizioni di luce intensa, la pupilla viene ristretta; viceversa, se l'illuminazione è scarsa o assente essa è dilatata. La dimensione del diametro pupillare impatta anche sulla profondità di campo, cioè su quanta parte della scena visiva, per l'appunto nel senso della profondità, è messa a fuoco (cioè focalizzata sulla retina); la pupilla costretta, che consente il passaggio solo ad un sottile fascio di luce, determina una maggiore profondità di campo.

La struttura delle proiezioni del nervo ottico verso la corteccia striata determina il fatto che ciascun emisfero riceve informazioni visive dall'emiretina esterna ipsilaterale e da quella interna controlaterale, quindi nel complesso relativamente all'emicampo visivo controlaterale.

Saranno ora trattate più dettagliatamente le strutture retiniche.

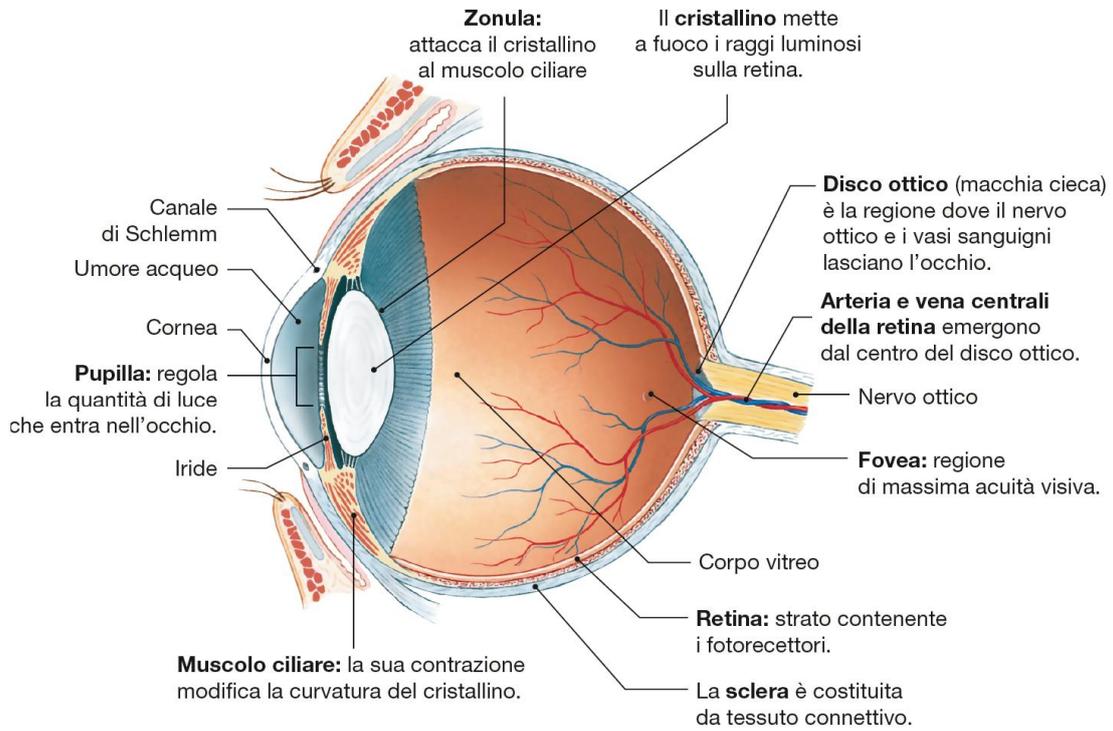


Figura 1.1 – Sezione sagittale dell'occhio.

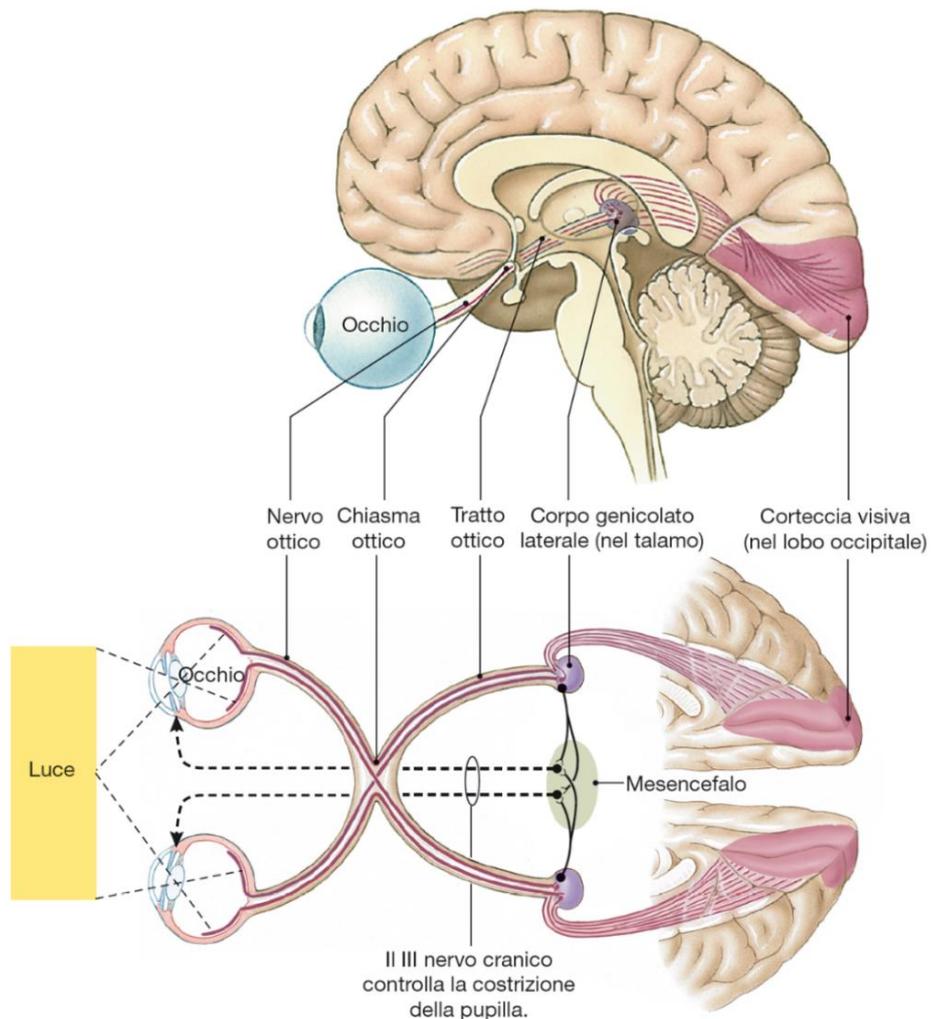


Figura 1.2 – Via nervosa della visione, sezione sagittale mediana.

1.2. Anatomia e fisiologia della retina

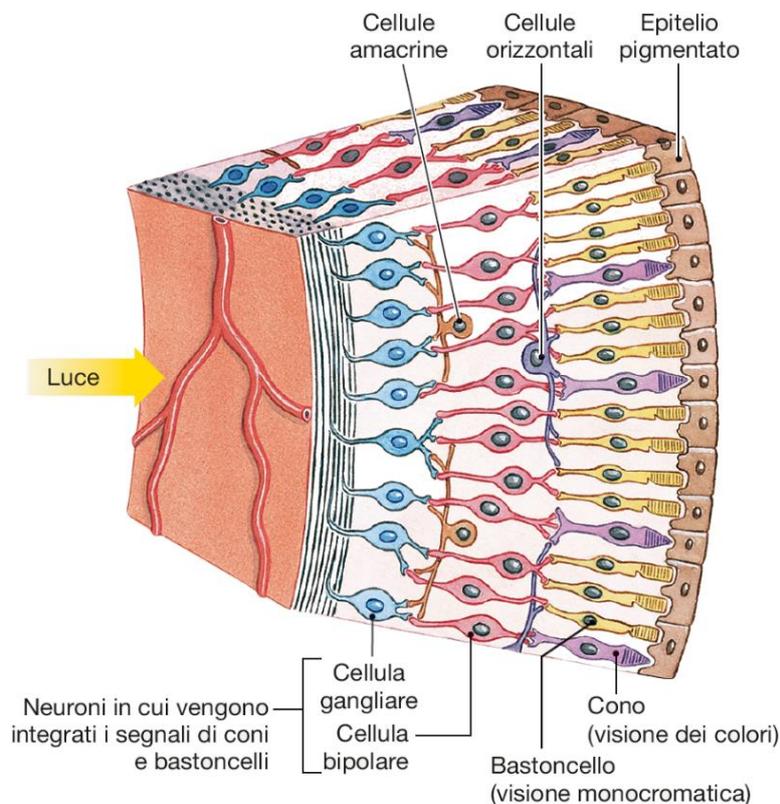


Figura 1.3 – Sezione della retina.

La retina è una struttura multistrato (figura 1.3) che, come già accennato, si trova sul fondo oculare. La compongono cinque tipi di cellule: i fotorecettori, che traducono le onde luminose in un segnale elettrico; le cellule bipolari e gangliari, che integrano le informazioni; le cellule orizzontali e amacrine, che mediano le sinapsi e sono poste trasversalmente alle altre.

Al contrario di ciò che l'intuizione potrebbe suggerire, i fotorecettori, cioè coni e bastoncelli, sono le cellule poste più in profondità, a contatto con l'epitelio pigmentato. Esso contiene granuli di melanina, un pigmento scuro in grado di assorbire la radiazione luminosa in eccesso, in modo da impedirne la riflessione e quindi prevenire la distorsione dell'immagine visiva. Questo strato epiteliale, inoltre, fagocita e smaltisce porzioni dei fotorecettori che hanno raggiunto il termine del proprio arco di vita e che verranno sostituite, ed ha un ruolo importante nella foto-trasduzione (come sarà meglio illustrato più avanti).

Coni e bastoncelli non sono distribuiti in maniera uniforme (figura 1.4): come già detto, sono assenti nel punto cieco, dove ha inizio il nervo ottico; inoltre, i bastoncelli (*rods*) sono localizzati soprattutto nelle porzioni periferiche della retina, mentre i coni (*cones*) popolano prevalentemente le zone centrali quale la fovea, in cui sono densamente distribuiti. Quest'ultima è la porzione con maggior acuità visiva – non solo per via dell'alta concentrazione di fotorecettori, ma anche perché le cellule bipolari e gangliari sono ivi spostate di lato: ciò permette alla luce di raggiungere in maniera più diretta i coni. La regione che circonda la fovea è detta macula, ed insieme questi due siti costituiscono il centro del campo visivo, cioè la zona in cui il cristallino concentra la luce.

A tal proposito, si sottolinea che l'immagine del mondo esterno, in termini di luce riflessa, è proiettata sulla retina capovolta; sono poi i processi visivi cerebrali ad invertirla nuovamente.

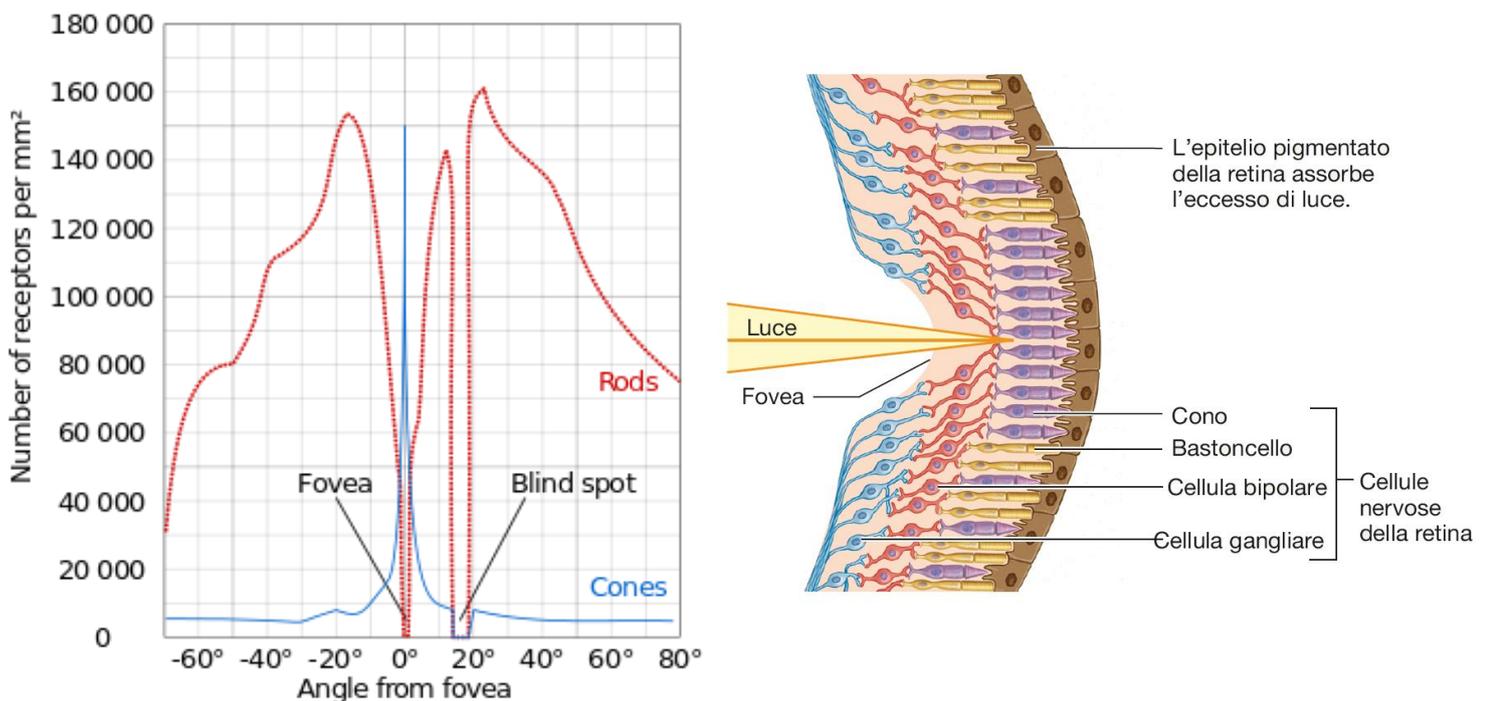


Figura 1.4 – Distribuzione dei fotorecettori sulla retina (a sinistra) e orientamento cellulare a livello della fovea (a destra).

La trasduzione a livello dei fotorecettori

Coni e bastoncelli hanno un funzionamento ed una struttura simile, ma le informazioni visive che consentono di discriminare sono significativamente differenti.

Entrambi i tipi di fotorecettori sono cellule oblunghe idealmente suddivisibili in tre segmenti. Procedendo dall'esterno verso l'interno dell'occhio, si trovano: 1) il terminale sinaptico, porzione che presenta diramazioni e a livello della quale avviene la sinapsi con le cellule bipolari; 2) il segmento interno, sede del nucleo e degli organuli, e dunque delle attività metaboliche quali la sintesi di pigmenti e di ATP; 3) il segmento esterno, a contatto con l'epitelio pigmentato, di forma cilindrica nei bastoncelli e cuneiforme nei cono.

A livello del segmento esterno la membrana cellulare è densamente ripiegata su sé stessa, andando a formare strati simili a dischi posti l'uno sopra all'altro; alle membrane di questi dischi sono legati i pigmenti visivi, le molecole fotosensibili coinvolte nella trasduzione del segnale. In un occhio umano sano si trovano quattro diversi pigmenti visivi: la rodopsina, contenuta nei bastoncelli, e tre diverse tipologie di iodopsina, contenute nei cono. Queste quattro sostanze hanno differenti proprietà di assorbimento della luce; in particolare, vengono eccitate da diverse bande luminose (figura 1.5).

La rodopsina è attivata dai contrasti acromatici e da radiazioni incidenti anche poco intense; dunque, i bastoncelli rendono possibile la visione in bianco e nero e sono i fotorecettori più sensibili, cioè generano una risposta anche con input di ridotta intensità (ergo, in condizioni di scarsa illuminazione). Le forme di iodopsina sono invece attivate da radiazioni più intense e, rispettivamente, da luce blu, verde, rossa, quindi i cono sono meno sensibili e correlati con la visione a colori – difatti, il daltonismo, condizione per cui il soggetto non riesce a distinguere certi colori, è dovuta ad un difetto (ereditato geneticamente) di uno o più dei tre tipi di cono. Da sottolineare, poi, è il fatto che il cervello è in grado di combinare le informazioni (in termini di livello di attivazione) derivanti dai vari cono; è questa integrazione che consente il riconoscimento di colori diversi dai soli blu, verde, rosso.

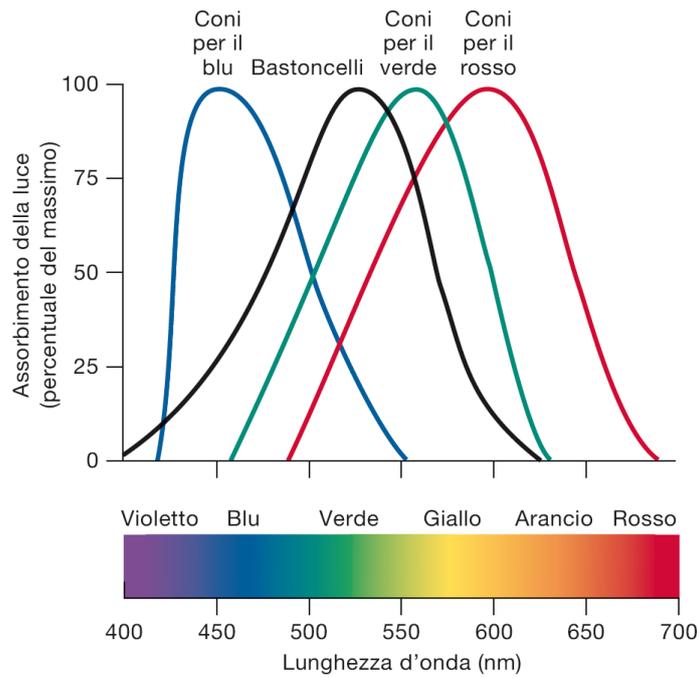


Figura 1.5 – Spettri di assorbimento dei vari pigmenti visivi.

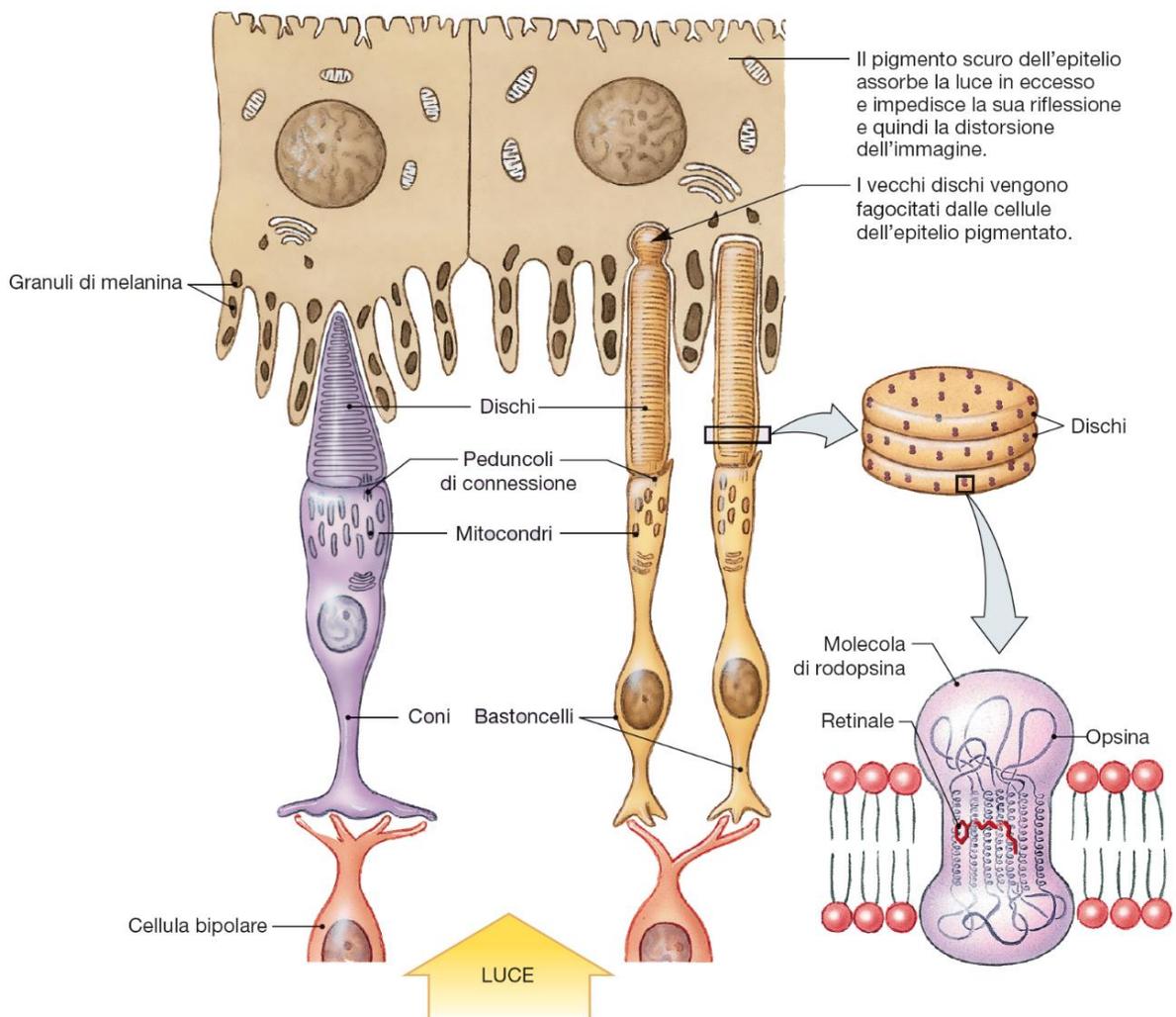


Figura 1.6 – Struttura complessiva di coni e bastoncelli.

Il processo della foto-trasduzione si basa su modificazioni chimiche dei pigmenti visivi indotte dalla luce, che generano poi in cascata modificazioni fisiologiche. Sarà ora illustrato il processo nel dettaglio.

Si consideri prima di tutto che i pigmenti visivi sono costituiti da due molecole (figura 1.6): l'opsina, una proteina intrinseca delle membrane dei dischi, e il retinale, un derivato della vitamina A che si presenta in due forme diverse in coni e bastoncelli, determinando la differenza tra rodopsina e iodopsina. Esso è anche la porzione di pigmento in grado di interagire con la radiazione luminosa; in particolare, viene attivato da essa.

Quando il retinale è inattivo – condizione che, ad esempio, si presenta se il soggetto si trova al buio – il potenziale di membrana del fotorecettore è mantenuto costante a circa -40 mV, cioè esso è depolarizzato rispetto al valore standard di equilibrio di -70 mV. Ciò, grazie ad un abbondante ingresso di ioni calcio e sodio attraverso i canali CNG (canali regolati da nucleotidi ciclici, mantenuti aperti da alte concentrazioni di GMP ciclico all'interno della cellula), che, anche al netto della fuoriuscita continua di ioni potassio attraverso canali di *leakage*, determinano un accumulo di cariche positive nello spazio intracellulare (questi movimenti ionici sono guidati dal gradiente chimico di concentrazione; si ricorda infatti che Ca^{2+} e Na^+ sono maggiormente concentrati nel liquido extracellulare piuttosto che nel comparto citoplasmatico, mentre per K^+ è vero il contrario).

In tale condizione di polarizzazione, sono aperti i canali voltaggio-dipendenti per il calcio a livello del terminale sinaptico. Ivi l'ingresso di tale ione media l'esocitosi di glutammato; si ha dunque che il fotorecettore scarica in maniera tonica sui neuroni bipolari.

Nel momento in cui uno o più fotoni attivano il retinale, esso va incontro ad un cambio di conformazione che ne determina il rilascio da parte dell'opsina, in un processo che prende il nome di sbiancamento.

Il retinale attivato diffonde all'interno di una cellula dell'epitelio pigmentato, dove viene riconvertito nella forma inattiva. Nel mentre, l'opsina sbiancata attiva la trasducina, una proteina G che a sua volta innesca una cascata di secondi messaggeri che determina la riduzione della concentrazione intracellulare del GMP ciclico. Di conseguenza, si chiudono i canali CNG e rallenta l'entrata nella cellula degli ioni Na^+ e Ca^{2+} ; continua invece ininterrotto il

flusso di ioni K^+ verso l'ambiente extracellulare. Ciò comporta una iperpolarizzazione della membrana, con conseguente chiusura dei canali per il calcio a livello del terminale sinaptico: l'esocitosi di glutammato si riduce e il neurone bipolare post-sinaptico vede la propria polarizzazione di membrana variare di conseguenza (figura 1.7).

La quantità di pigmento che viene sbiancato e conseguentemente, secondo la serie di eventi descritti, la riduzione del rilascio di neurotrasmettitore sono proporzionali alla quantità di luce che giunge sulla retina. Quindi, ad esempio, a molti fotoni in ingresso corrisponderà la chiusura di molti, se non tutti, i canali CNG e dunque una significativa diminuzione della scarica sulla cellula bipolare.

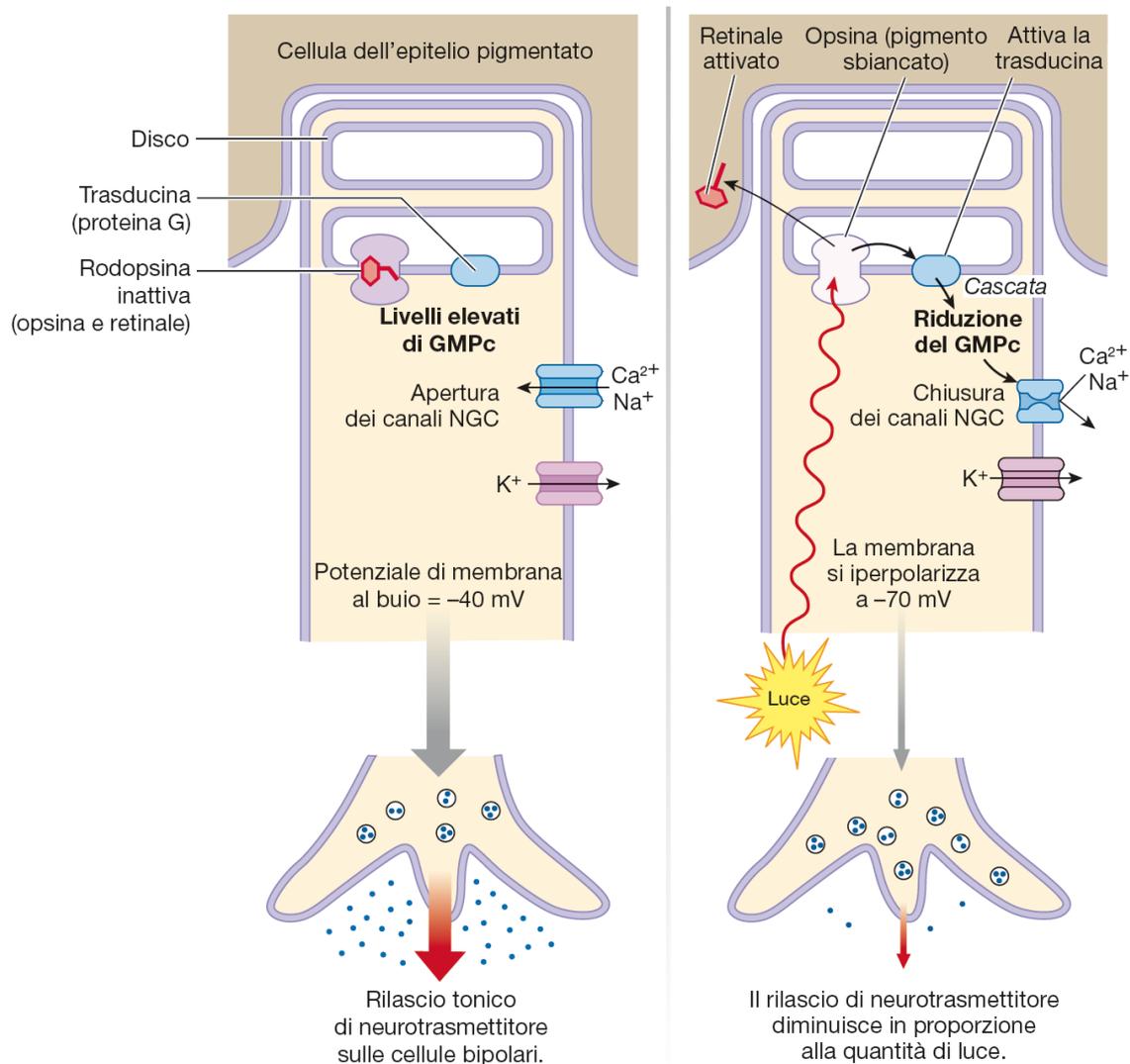


Figura 1.7 – Processo di foto-trasduzione in un bastoncello. A sinistra: condizione di buio; a destra: condizione di illuminazione.

Si sottolinea che, allorché parte della rodopsina/iodopsina è sbiancata, il fotorecettore in questione è sensibile alle radiazioni luminose solo se sono ancora presenti, nei suoi dischi, molecole di pigmento non attivate. Se tutto il pigmento è stato sbiancato, infatti, perché la cellula torni a rispondere correttamente è necessario attendere la fine degli eventi di inattivazione e ricollocamento nell'opsina del retinale. La durata di tale processo è quindi un fattore che può influire pesantemente sulla rapidità di adattamento degli occhi, che risulta essere diversa per l'adattamento alla luce e quello al buio.

L'adattamento alla luce avviene quando il soggetto passa da un ambiente scuro ad uno molto luminoso. In prima istanza, si ha l'abbagliamento: l'immagine appare interamente sbiancata, poiché una grandissima parte dei pigmenti è attivata allo stesso momento. In particolare, si sbianca essenzialmente tutta la rodopsina e di conseguenza la visione fa affidamento prevalentemente sui coni, che in virtù della loro minore sensibilità alla luce non vedono la propria risposta saturarsi con l'abbagliamento. Ciò garantisce un adattamento, nel complesso, piuttosto rapido: le tempistiche sono nell'ordine dei secondi.

È significativamente più lento l'adattamento al buio, che si verifica passando da un ambiente molto luminoso ad uno scuro ed è completo in tempi nell'ordine dei minuti. Inizialmente si vede solo oscurità (abbuiamento) perché 1) la soglia di percezione dei coni non è raggiunta dal numero di fotoni disponibili, ergo essi non producono risposta; 2) la rodopsina dei bastoncelli è quasi del tutto sbiancata, e perché questi fotorecettori ad alta sensibilità possano rispondere, essa deve essere ricomposta.

Al di là dei tempi di adattamento, comunque, capacità dell'occhio di adeguarsi in maniera autonoma a condizioni di illuminazione radicalmente differenti (si parla di un fattore di variazione della quantità di luce nell'ordine delle centinaia di miliardi), resa possibile dalla cooperazione di coni e bastoncelli e in particolare dalla diversità delle loro caratteristiche di sensibilità e saturazione, è una proprietà che nessun dispositivo fotografico può ancora vantare. Tali macchine, infatti, fanno utilizzo di sensori con range di funzionamento ben più limitati.

Un'altra non trascurabile differenza tra il metodo di cattura dell'immagine da parte di un dispositivo elettronico e i processi biologici che portano all'esperienza visiva è relativa alla risoluzione spaziale.

I dispositivi tipicamente garantiscono un'uguale risoluzione (ad esempio in termini di numero di pixel) in tutto il campo immagine. Nell'occhio, invece, quella che secondo l'analogia può essere chiamata risoluzione è fortemente variabile in funzione della posizione sulla retina; ciò, per via di uno sviluppo coerente alle necessità evolutive dell'organizzazione sinaptica e dei processi di elaborazione dell'informazione, i quali saranno ora discussi.

L'elaborazione nelle cellule bipolari e gangliari

A livello della retina, la caratteristica distintiva dell'elaborazione del segnale visivo è la convergenza: il fenomeno per cui un insieme di fotorecettori, attraverso la comunicazione con i neuroni bipolari, giunge a trasmettere informazioni ad un solo neurone gangliare. La convergenza si considera essere più o meno pronunciata a seconda della grandezza dell'insieme di coni e bastoncelli coinvolto; insieme che prende il nome di campo recettivo visivo della cellula gangliare.

Questo campo recettivo è minimo (può anche ridursi ad un solo cono) nella fovea e nella macula; un'altra ragione, oltre a quelle già citate, per cui tali aree retiniche sono caratterizzate da una elevata acuità visiva: meno fotorecettori sono coinvolti, più sarà specifica l'informazione che giunge alla cellula gangliare. La convergenza è invece massima nei bordi esterni della retina, dove una cellula gangliare può avere un campo recettivo formato anche da decine di fotorecettori.

Questo tipo di organizzazione è, come anticipato nella sezione precedente, coerente alle necessità del sistema nervoso centrale. A livello delle aree corticali visive, infatti, le risorse computazionali sono dedicate agli stimoli su cui è riposta l'attenzione, o che comunque la richiamano, ed essa si sposta inevitabilmente col movimento oculare: gli stimoli significativi tendono nella pratica a trovarsi sempre al centro del campo visivo, dove la risoluzione è massima. Le regioni periferiche del campo visivo, semplicemente, non necessitano di dover garantire uguali prestazioni in termini di risoluzione.

Dal punto di vista fisiologico, la convergenza si traduce in una integrazione delle informazioni ad opera delle cellule bipolari e gangliari. Tale operazione è resa possibile dalle loro caratteristiche di membrana, prese di seguito in esame.

Cellule bipolari

Nelle sinapsi chimiche, la risposta evocata in una cellula post-sinaptica è determinata non solo dal tipo di neurotrasmettitore che media il processo, ma anche dal recettore con cui esso si lega. Le cellule bipolari si dividono in due

categorie proprio sulla base della natura del recettore per il glutammato che presentano sulla membrana.

- Cellule bipolari ON

Presentano il recettore *mGlu6*: metabotropico, se legato dal glutammato innesca una catena di secondi messaggeri che porta alla chiusura di canali per ioni positivi e dunque alla iperpolarizzazione della cellula. I neuroni bipolari ON vengono quindi attivati dalla luce, poiché la diminuzione del rilascio di neurotrasmettitore conduce alla loro depolarizzazione (i fotorecettori inducono in essi un EPSP, *excitatory post-synaptic potential*).

- Cellule bipolari OFF

Presentano recettori ionotropici (*iGlu*), in particolare recettori del kainato e AMPA, che se legati dal glutammato aprono canali ionici che consentono l'ingresso di ioni positivi determinando la depolarizzazione della membrana. Quindi i neuroni bipolari OFF sono inibiti dalla luce, in quanto una minore quantità di glutammato a livello della fessura sinaptica conduce a valori più negativi del potenziale di membrana (i fotorecettori inducono in essi un IPSP, *inhibitory post-synaptic potential*).

Dunque, un solo stimolo – la luce in ingresso – mediante un solo neurotrasmettitore genera due diverse risposte a livello dei neuroni bipolari. Risposte che, poi, sono entrambe influenzate dall'attività delle cellule orizzontali, interneuroni GABAergici (inibitori).

Cellule gangliari

Prendendo in esame le regioni della retina in cui i campi recettivi dei neuroni gangliari sono molto ampi, emerge un interrogativo su come tali cellule possano dare origine ad un segnale che esprima l'attività di tutti i fotorecettori da cui ricevono informazioni. Diversi studi hanno mostrato come esse generino la propria risposta basandosi non sulla luminosità assoluta percepita dai singoli fotorecettori, quanto piuttosto sul contrasto luminoso tra le regioni del campo recettivo.

Si consideri che i campi recettivi retinali hanno una forma pressoché circolare – in essi, dunque, si distinguono un centro ed una periferia che lo

circonda ad anello. È proprio il contrasto tra l'attivazione (quindi, la luminosità) tra centro e periferia che funge da forte stimolo per le cellule gangliari, innescando una risposta eccitatoria (cioè una serie di potenziali d'azione) o inibitoria (nessun potenziale d'azione). Un vantaggio significativo di questa soluzione sta nel fatto che gli stimoli deboli possono essere più facilmente percepiti.

A seconda di quale contrasto risulta essere quello eccitatorio, si identificano due tipologie di neuroni gangliari:

- Centro ON / periferia OFF
Eccitati da luce forte al centro del campo recettivo accompagnata da luminosità minore nella periferia, inibiti dalla situazione opposta.
- Centro OFF / periferia ON
Eccitati da luce forte nella periferia accompagnata da luminosità minore al centro, inibiti dalla situazione opposta.

Entrambe le categorie generano una risposta intermedia (scarica di potenziali d'azione a bassa frequenza) nel momento in cui la luce è ugualmente diffusa al centro e nella periferia del campo. Inoltre, sono influenzate allo stesso modo dalle cellule amacrine, che come le orizzontali sono interneuroni inibitori.

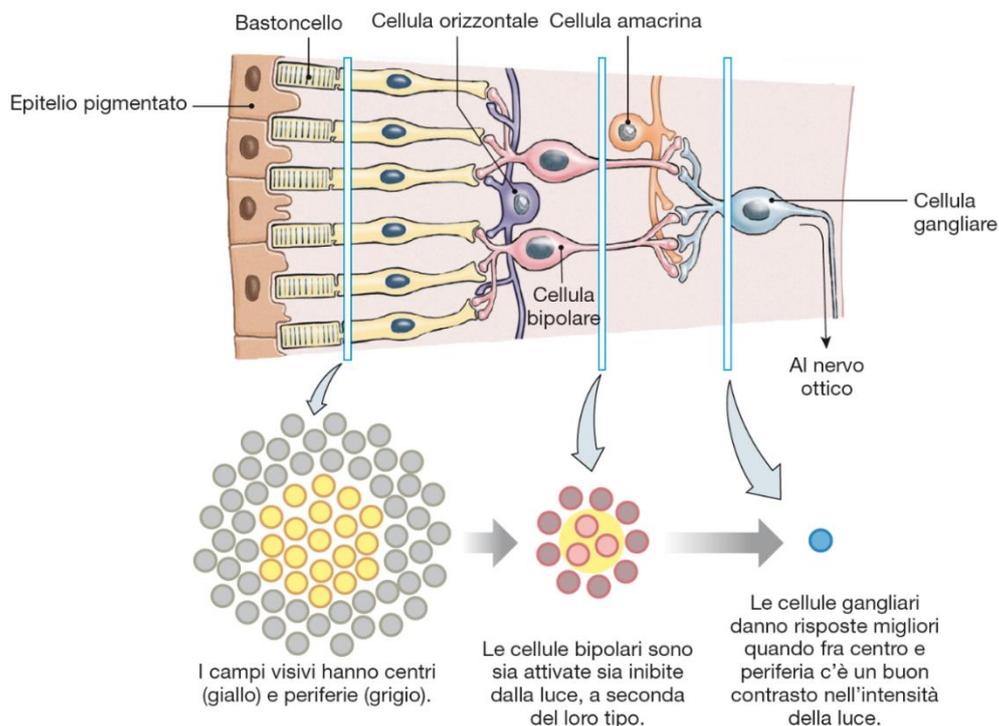


Figura 1.8 – Convergenza delle informazioni sulle cellule gangliari.

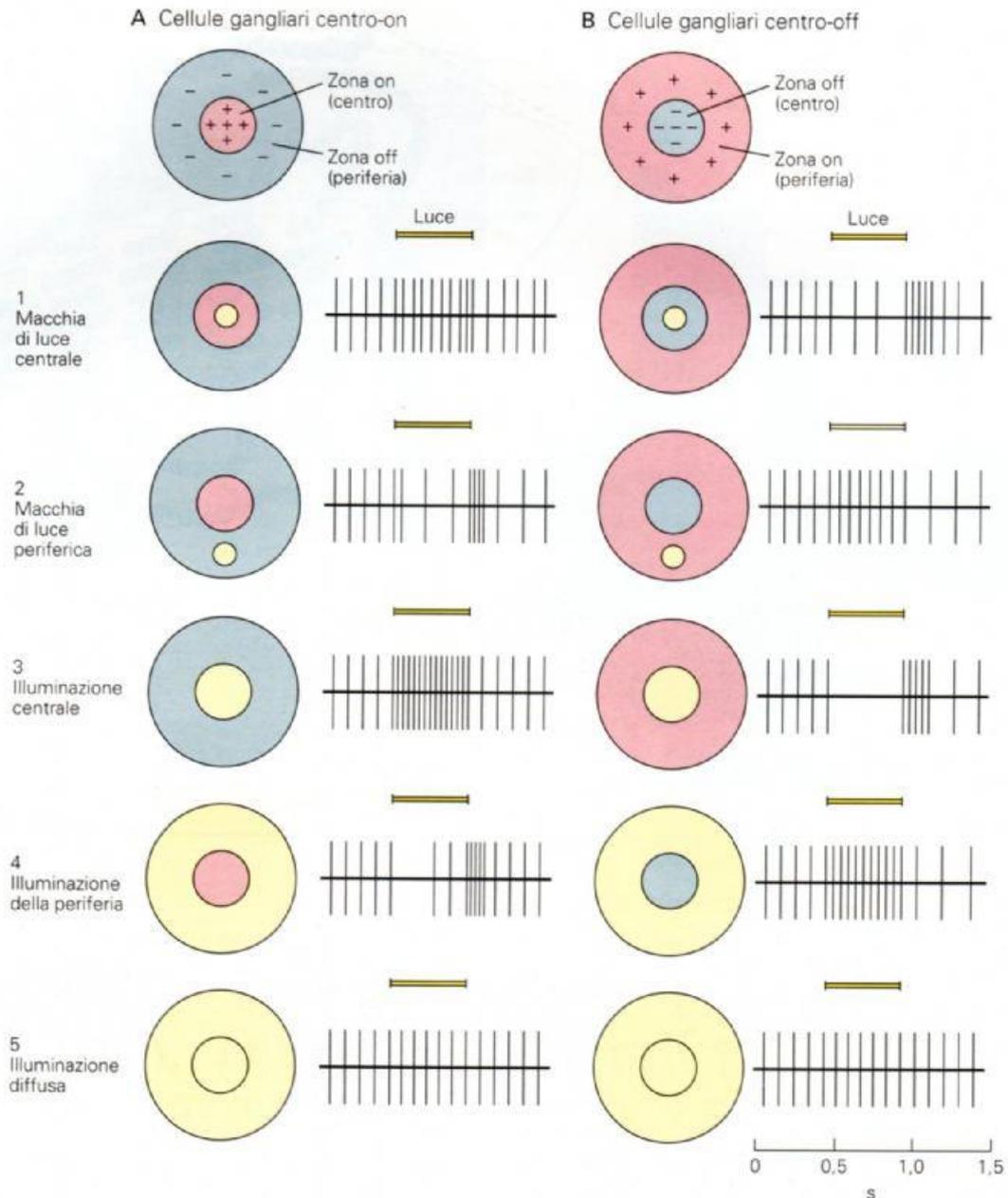


Figura 1.9 – Risposte generate dalle due tipologie di cellule gangliari.

Oltre alla classificazione sulla base del tipo di stimolo eccitatorio, i neuroni gangliari sono distinti anche secondo le caratteristiche anatomiche e dell'informazione visiva codificata. Si identificano, in particolare:

- Cellule M (*magno*):
 - sono di grandi dimensioni, con alberi dendritici e campi recettivi ampi;
 - rispondono soprattutto a contrasti acromatici e alle basse frequenze spaziali, le quali hanno un contenuto informativo relativo alle caratteristiche globali degli stimoli;

- hanno adattamento rapido, cioè bassa latenza di risposta alla presentazione dello stimolo, tuttavia la risposta stessa non permane a lungo.

Nel complesso, quindi, formano un sistema di acquisizione di dati rapido ma piuttosto grezzo, particolarmente adeguato a codificare informazioni riguardanti gli stimoli dinamici, in movimento.

- Cellule P (*parvo*):

- sono di piccole dimensioni, con alberi dendritici e campi recettivi contenuti;
- rispondono ai contrasti cromatici e alle alte frequenze spaziali, il cui contenuto informativo è relativo ai dettagli degli stimoli;
- hanno adattamento lento, ma producono una risposta duratura.

Formano dunque un sistema lento ma fine, adatto alla codifica dettagliata delle caratteristiche ad esempio morfologiche degli stimoli.

I segnali in uscita dalle cellule gangliari M e P corrono paralleli nel nervo ottico, tuttavia la loro destinazione finale è differente. Si separano già a livello del NGL del talamo: esso è composto da sei strati cellulari, ai due più inferiori proiettano le cellule M, ai quattro superiori le cellule P.

Dal talamo, le vie magno e parvo proiettano verso la corteccia, dove proseguiranno lungo le vie visive dorsale e ventrale, rispettivamente.

1.3. L'elaborazione nel sistema nervoso centrale: le vie visive

Dagli strati del nucleo genicolato laterale, le informazioni visive sono inviate alla corteccia visiva primaria (o striata, V1) attraverso la cosiddetta via genicolocorticale.

A tal proposito, si può sottolineare che dalla retina a V1 permane sempre una relazione ordinata tra i campi recettivi di cellule vicine e regioni di spazio attigue; in particolare, cellule adiacenti ricevono ed elaborano informazioni provenienti da aree dello spazio esterno a loro volta adiacenti. Per via di tale organizzazione, si dice che V1 (di ciascun emisfero) contiene una mappa retinotopica intera dell'emicampo controlaterale.

Da V1, l'informazione viene proiettata a tutta una serie di altre aree visive, contenenti altre mappe retinotopiche (parziali o complete) e dette nel complesso aree extrastriate; secondo la nomenclatura specifica esse sono V2, V3, V4 e via dicendo.

Tali denominazioni non devono però trarre in inganno: non si deve assumere che l'elaborazione proceda in sequenza da un'area all'altra. Il processo, infatti, non è così lineare: le varie aree sono interconnesse da percorsi sottocorticali che spesso consentono comunicazione reciproca, quindi esse possono ricevere input da regioni verso cui avevano indirizzato output e viceversa.

Il vantaggio, dal punto di vista evolutivistico, dell'avere una tale rete per l'elaborazione degli stimoli visivi sta nel fatto che ciascuna regione può specializzarsi nell'analisi di una particolare caratteristica degli stimoli stessi. Più caratteristiche possono così essere processate contemporaneamente, aumentando l'efficienza.

Una macro-divisione delle aree visive in base al tipo di caratteristica che si sono specializzate nell'elaborare porta all'identificazione delle già citate vie dorsale e ventrale – percorsi organizzati gerarchicamente e indicati anche con gli appellativi di “via del dove” e “via del cosa”, rispettivamente. Come suggeriscono questi nomi,

- la via dorsale, che si compone di regioni temporali mediali e parietali posteriori, elabora gli aspetti relativi al movimento, alla posizione degli stimoli nello spazio e rispetto agli effettori. Comunica inoltre con la corteccia motoria: l'analisi che conduce è dunque finalizzata all'azione, all'interazione con gli stimoli stessi;
- la via ventrale, composta da regioni occipito-temporali, elabora caratteristiche quali il colore, la forma, la tessitura degli stimoli, allo scopo di rendere possibile il riconoscimento, la percezione degli stessi.

Man mano che ci si sposta verso le aree a livelli gerarchici superiori, in entrambe le vie i campi recettivi dei neuroni si ingrandiscono e la natura dei dati codificati diventa più ricca e complessa (figura 1.10); ad esempio, i neuroni di V1 codificano stimoli semplici come punti e linee, mentre i neuroni delle varie porzioni IT (corteccia infero temporale, via ventrale) possono codificare forme complesse quali volti, corpi, luoghi. Questo è reso possibile, come già avviene su scala minore nella retina, dall'integrazione progressiva delle informazioni.

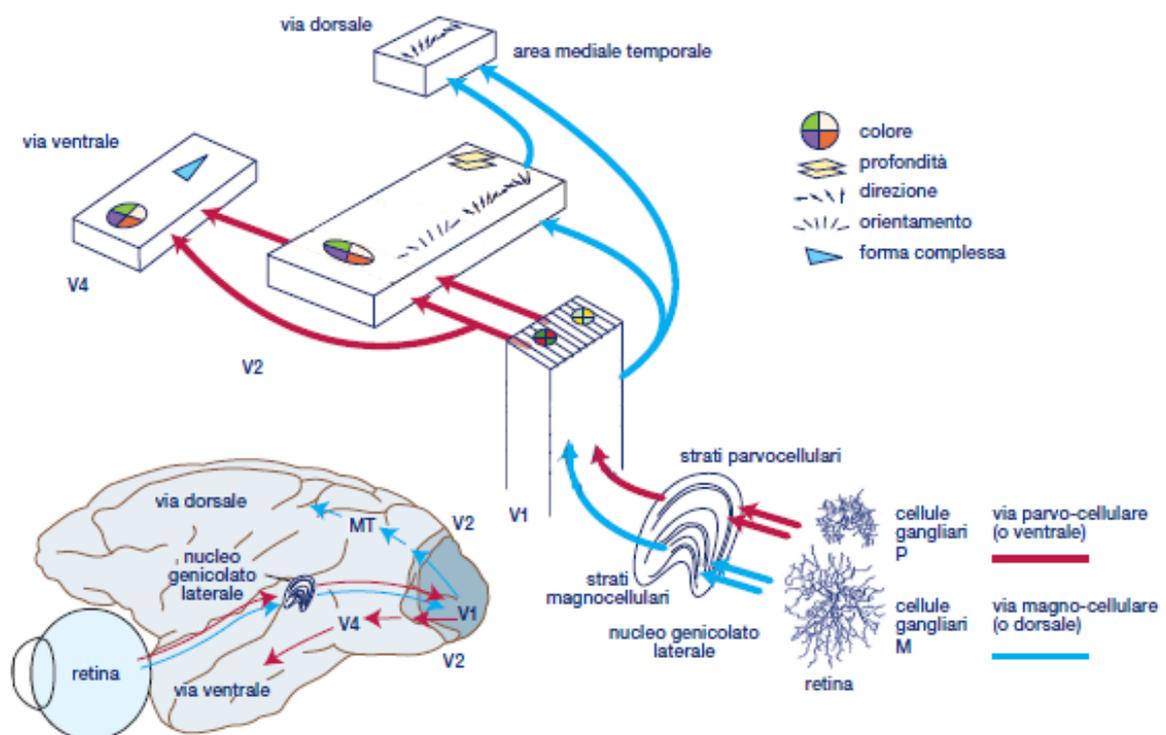


Figura 1.10 – Vie visive dorsale e ventrale: analisi in parallelo dei diversi attributi dello stimolo visivo.

2.

Retinopatie legate alla degenerazione dei fotorecettori: esami diagnostici e sintomatologia

2.1. Esami diagnostici

Delle varie patologie che possono condurre a cecità ed ipovisione, si è scelto di trattare in maniera più approfondita quelle che determinano la degenerazione dei fotorecettori, poiché sono i pazienti affetti da esse ad essere i candidati per l'impianto delle protesi che saranno più avanti descritte nel dettaglio.

Si propone, prima della disamina di tali patologie, una breve rassegna di alcuni esami oculistici e relativi dispositivi impiegati per diagnosticarle.

Esame del fondo oculare

Consiste nell'osservazione delle strutture oculari posteriori all'iride e al cristallino: umor vitreo, retina centrale e periferica, disco ottico e vasi sanguigni. Viene dunque impiegato per ricercare ed ispezionare eventuali anomalie morfologico-anatomiche di tali tessuti.

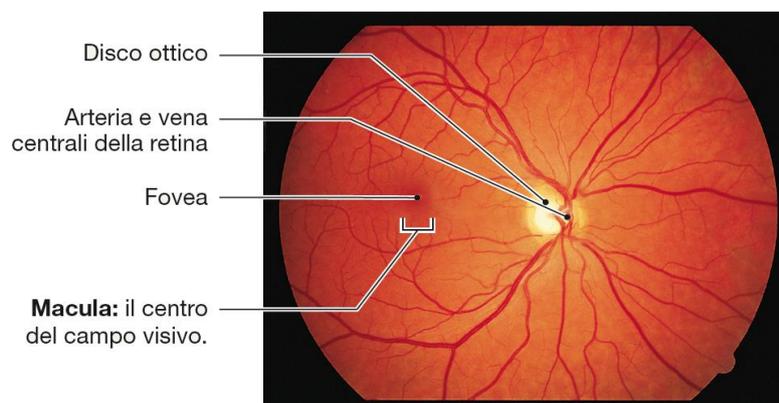


Figura 2.1 – Parete posteriore di un occhio umano sano.

Questo esame è condotto tramite l'utilizzo di un oftalmoscopio, ideato e diffusosi a metà dell'Ottocento. Il funzionamento di tale strumento è basato sull'impiego di: 1) una fonte d'illuminazione; 2) lenti e specchi che focalizzano il fascio luminoso della fonte e lo dirigano attraverso la pupilla del paziente (opportunamente dilatata con l'uso di gocce di collirio). Lo stesso sistema di lenti ha anche il compito di focalizzare la luce riflessa dalle strutture del fondo oculare sull'occhio dell'esaminatore.

Esistono due tipi di oftalmoscopi: diretti e indiretti. Quelli diretti sono i meno recenti e sono caratterizzati da un campo di osservazione tipicamente monoculare e piuttosto ridotto, nonché da un notevole ingrandimento (fino a 15X). L'immagine che forniscono in output, inoltre, è diritta, cioè le parti destra/sinistra e in alto/in basso non sono invertite. Per contro, gli oftalmoscopi indiretti, la cui messa a punto risale ai primi anni del Novecento e i cui modelli sono ad oggi i più diffusi, costituiscono un sistema di osservazione binoculare coassiale – consentono dunque l'investigazione di un campo più ampio –, forniscono un ingrandimento più modesto (da 2X a 4X, a seconda delle caratteristiche delle lenti impiegate) e un'immagine in output invertita.



Figura 2.2 – Schema di funzionamento di un oftalmoscopio diretto e oftalmoscopi a confronto: diretto (più a sinistra, un modello portatile) e indiretto (a destra, costituito come si può vedere da un caschetto indossabile).

Retinografia

È un esame del tutto simile a quello del fondo oculare per quel che riguarda il tipo di informazione ricavabile, e anche il macchinario impiegato, il retinografo, presenta gli stessi principi di funzionamento dell'oftalmoscopio. La retinografia, tuttavia, fa utilizzo di tecnologie digitali avanzate che permettono di ottenere una maggiore risoluzione per l'immagine in output, la quale è disponibile all'operatore per l'osservazione (in tempo reale) sullo schermo di un computer e può dunque essere facilmente catturata ed archiviata.

È questo quindi un esame fondamentale in quei casi in cui vanno controllati gli effetti nel tempo di terapie o il decorso di certe patologie, proprio perché rende possibile il confronto di dati recenti con quelli storici.

Elettroretinografia (ERG)

Al contrario degli esami trattati sinora, l'elettroretinografia non fornisce un'informazione sulla condizione delle strutture dal punto di vista morfologico; piuttosto, consente di valutarne le funzionalità. In particolare, misura l'attività delle cellule retiniche: allorché i fotorecettori interagiscono con la luce, sono generate variazioni del potenziale elettrico nell'ordine dei μV che, attraverso i fluidi oculari, conduttori passivi, raggiungono la cornea. Qui, tale segnale di tensione è prelevato per essere elaborato ed analizzato.

Esistono più tipologie di esami elettroretinografici; saranno in seguito trattati l'ERG da flash (statico, dinamico, flicker) e l'ERG focale (flicker, pattern).

Le forme di ERG hanno in comune il setup. Il primo passaggio è il posizionamento degli elettrodi: un elettrodo di terra è collocato sulla fronte o su di un orecchio, poi per ciascun occhio sono posizionati un elettrodo di riferimento sulla tempia e un elettrodo di registrazione tipicamente a livello della cornea, inglobato in una lente a contatto trasparente che, anche grazie all'impiego di lacrime artificiali ed anestetici, minimizza il disagio per il paziente. Per gli elettrodi di riferimento e di terra si fa solitamente uso di dispositivi cutanei di Ag/AgCl. Si consideri inoltre che come elettrodo di registrazione può esserne impiegato anche uno congiuntivale, il quale tuttavia può essere percepito come meno confortevole.

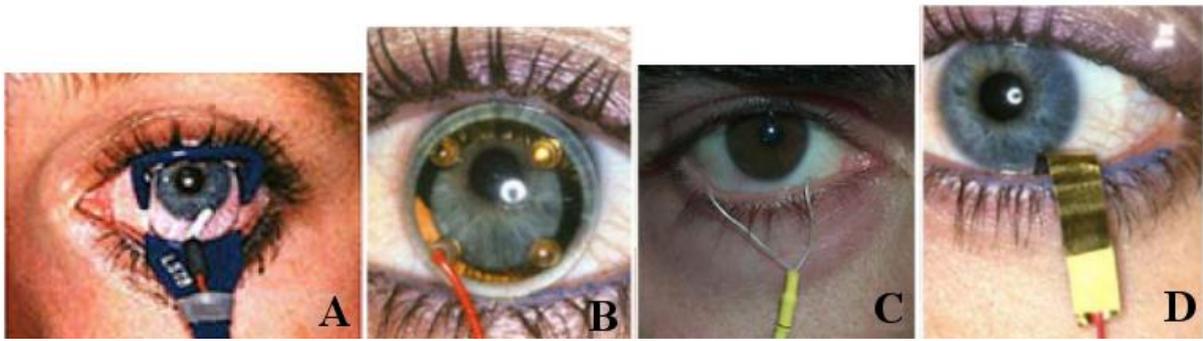


Figura 2.3 – Elettrodi di lavoro per ERG: corneali (A, B) e congiuntivali (C, D).

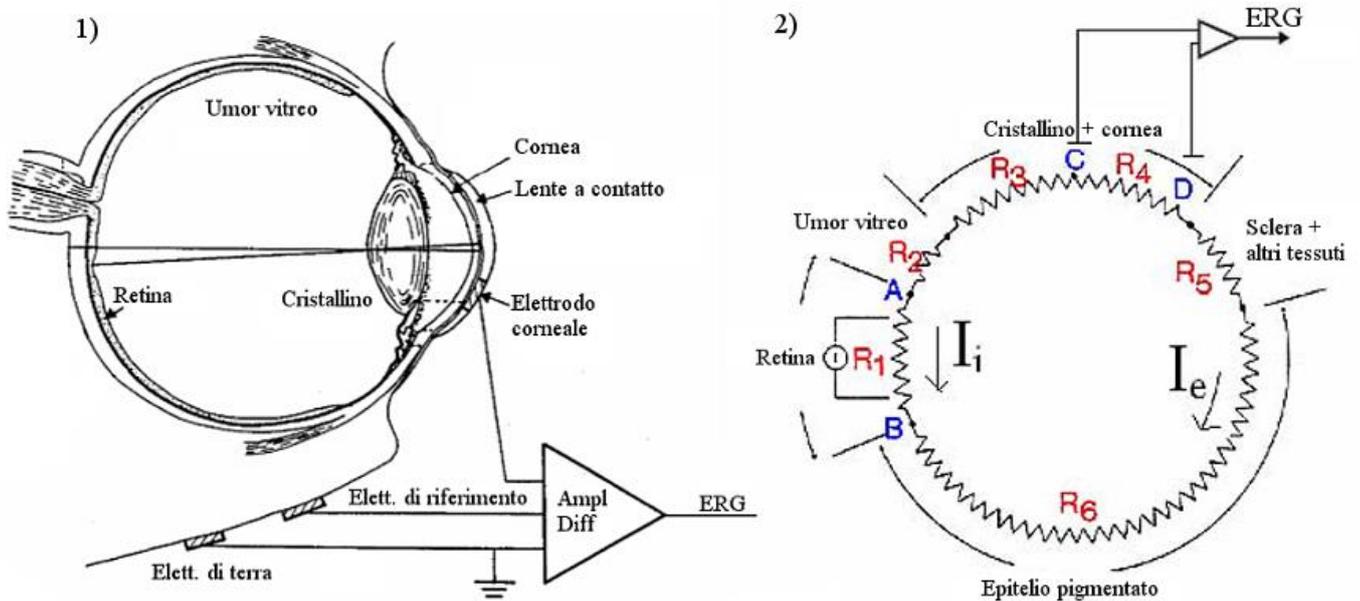


Figura 2.4 – 1) Schema circuitale per ERG; 2) circuito elettrico equivalente.

Le cellule sorgenti di segnale sono considerate come un generatore di tensione tra i nodi A e B. I_i è la corrente all'interno della retina, mentre I_e è la corrente che lascia la retina e vi ritorna seguendo un percorso attraverso umor vitreo, cristallino, cornea, tessuti che incapsulano l'occhio ed infine epitelio pigmentato. La lunghezza dei resistori rappresentati è proporzionale alla loro effettiva resistenza (si noti quindi che l'epitelio pigmentato è il tessuto a cui è associata una R equivalente maggiore).

In riferimento alla figura 2.4: osservando il circuito equivalente, si può notare come $R_1 < (R_2 + R_3 + R_4 + R_5 + R_6)$; di conseguenza, poiché deve essere verificato che $V_{AB} = I_i R_1$ e $V_{AB} = I_e (R_2 + R_3 + R_4 + R_5 + R_6)$, $I_i > I_e$.

Una misura diretta della tensione che insiste sulla retina (V_{AB}) fornirebbe la massima risposta registrabile, tuttavia è chiaro che in soggetti umani questa non è una soluzione applicabile. Prelevare il segnale a livello corneale – segnale che sarà, per quanto detto, di intensità minore di quello alla sorgente – è l’approccio che rappresenta il miglior compromesso tra necessità e non invasività.

Si ha che $V_{ERG} = V_C - V_D = I_e R_4 = I_i R_1 - I_e (R_2 + R_3 + R_5 + R_6)$. Come intuibile, l’output dell’ERG sarà tanto minore quanto più è piccola la corrente retinica, la quale è ridotta in condizioni patologiche.

È inoltre significativo sottolineare come il segnale, in particolare I_e , possa variare anche indipendentemente dall’attività retinica: eguagliando le espressioni per V_{AB} precedenti, si ha infatti $I_i/I_e = (R_2 + R_3 + R_4 + R_5 + R_6)/R_1$, da cui risulta evidente che la corrente esterna varia se sono alterate le resistenze del percorso extra-retinico, mantenendo i parametri I_i , R_1 costanti. Per poter analizzare correttamente i risultati di un esame ERG è quindi fondamentale conoscere e tener conto dei fattori che influenzano il valore delle resistenze percorse da I_e . Si consideri, a titolo di esempio, un paziente che a causa di distacco della retina abbia subito una vitrectomia con conseguente iniezione di olio di silicone: poiché tale sostanza è un isolante elettrico, il soggetto presenterebbe una R_2 significativamente maggiorata; ciò determinerebbe una I_e (e dunque un segnale ERG) molto minore del normale a priori dalle condizioni retiniche.

A seguito del posizionamento dei dispositivi elettrici, è somministrato al paziente del collirio midriatico e gli è richiesto di restare in un ambiente a illuminazione controllata fino a quando non si possa considerare concluso il processo di adattamento dei suoi occhi. Dopodiché, hanno luogo la stimolazione e la contestuale registrazione del segnale – le tipologie di ERG si differenziano in questo passaggio, poiché fanno uso di specifiche stimolazioni luminose per sondare le funzionalità di cellule differenti o particolari aree retiniche.

ERG da flash

Viene impiegato per mettere in luce separatamente lo stato della funzionalità dei due sistemi di visione (quella a colori, dipendente dai coni, e quella acromatica, dipendente dai bastoncelli) e può essere eseguito secondo tre metodi classici: ERG statico, ERG dinamico, ERG flicker. È fondamentale tener

presente che gli stimoli di cui fa uso sono in ogni caso diretti a tutta la retina, di conseguenza la risposta ERG che viene registrata è sempre e comunque data dalla sommatoria dei potenziali generati da tutti i fotorecettori attivati, non solo da quelli di una specifica regione.

- ERG statico

Le condizioni di partenza per il paziente sono quelle di adattamento alla luce (adattamento fotopico). Si esegue in questo contesto una prima stimolazione con una luce bianca di media intensità. In questa fase i bastoncelli sono supposti essere non attivi per via del totale sbiancamento della rodopsina e la risposta è attribuita totalmente al sistema dipendente dai coni (ERG fotopico). Segue un intervallo di circa 15 minuti, durante il quale il paziente è nuovamente mantenuto in un ambiente con illuminazione controllata allo scopo di far adattare i suoi occhi al buio – al termine del periodo, quindi, tutti i pigmenti visivi si considerano inattivi. Si procede con una stimolazione con luce blu a bassa intensità, che non raggiunge la soglia di attivazione dei coni: la risposta registrata è attribuita di conseguenza al solo sistema dipendente dai bastoncelli (ERG scotopico).

- ERG dinamico

I passaggi che vengono eseguiti e le modalità di stimolazione sono gli stessi dell'ERG statico, tuttavia l'ERG dinamico prevede che si registri il segnale anche durante le fasi di adattamento e che solo successivamente si evidenzino le separate attività dei sistemi fotopico e scotopico, individuate sullo stesso tracciato.

- ERG flicker

Si consideri la seguente definizione di frequenza critica di fusione (FCF): la minima frequenza a cui deve essere somministrato uno stimolo luminoso intermittente e di luminanza fissata perché i fenomeni di persistenza dell'attivazione retinica determinino la percezione di esso come una luce continua (figura 2.5). Il funzionamento dell'ERG flicker (“sfarfallio”) è basato sul fatto che popolazioni di coni e bastoncelli presentano diverse frequenze critiche di fusione a seconda del tipo di fotorecettore prevalente

nella popolazione stessa. In particolare, la FCF è tanto più ridotta quanto più il gruppo di cellule considerato è ricco di bastoncelli; ne consegue che la regione maculare, in cui si trovano solo coni, presenta la massima FCF. Se un insieme di fotorecettori è stimolato con una luce flicker ad una frequenza sempre maggiore, esso andrà a generare variazioni di potenziale progressivamente sempre di minore intensità. Allorché la soglia critica di fusione è raggiunta, i fotorecettori sono regolarmente stimolati e in essi il tasso di pigmento sbiancato (rispetto alla quantità di pigmento ancora attivabile) risulta essere costante. Di conseguenza, la differenza di potenziale prodotta dalla loro attivazione si stabilizza su un valore anch'esso costante.

Nell'ERG flicker si fa utilizzo di uno stimolo intermittente la cui frequenza è scelta in modo tale da portare ad un valore costante la risposta di tutte le popolazioni di fotorecettori meno quelle di cui si vogliono indagare le funzionalità. È all'attività di queste ultime che saranno dunque interamente imputabili le variazioni del potenziale elettrico prelevato.

È opportuno ripetere che il segnale in uscita non è generato dai soli fotorecettori indagati; tutti gli altri contribuiscono alla generazione dell'output con termini invarianti che vanno a sommarsi tra loro. Essenzialmente, dunque, essi determinano uno shift del tracciato lungo l'asse delle ordinate, senza impattarne le caratteristiche dinamiche.

Tipicamente, questo tipo di approccio è impiegato per sondare le funzionalità maculari tramite l'uso di stimoli ad alta frequenza.

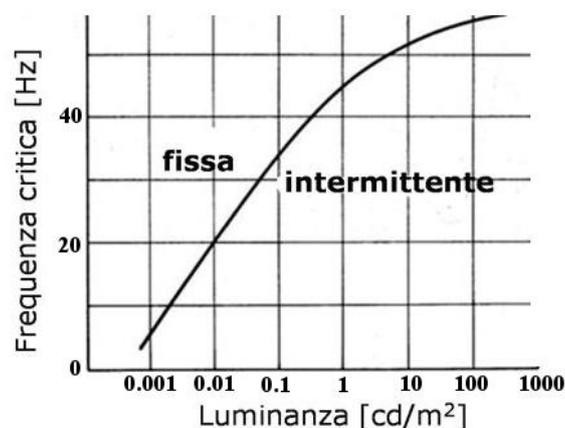


Figura 2.5 – Dipendenza della FCF dal logaritmo della luminanza dello stimolo, definita come il rapporto tra l'intensità dello stesso e l'area della sezione del suo fascio.

Le tre modalità di ERG da flash illustrate danno tutte luogo a tracciati finali di simile andamento; se ne riporta un esempio:

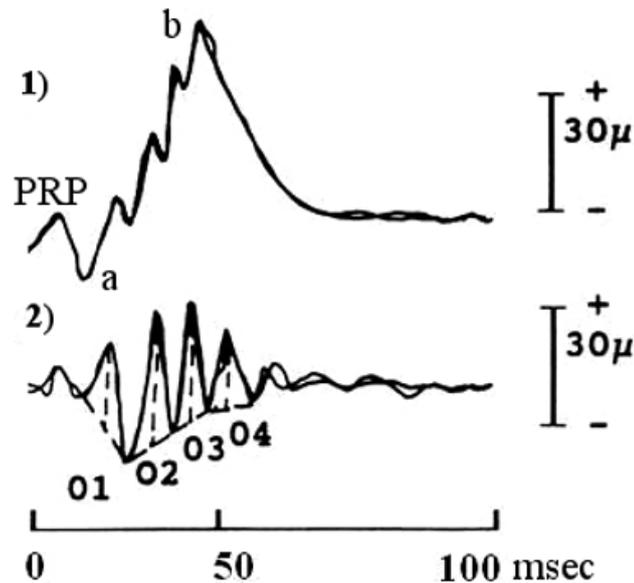


Figura 2.6 – Tracciato ottenuto con ERG da flash in un soggetto sano.
1) Segnale complessivo; 2) potenziali oscillatori (PO).

In riferimento al tracciato complessivo: considerando $t=0$ ms l'istante di somministrazione dello stimolo, si evidenziano in sequenza le onde *PRP* (potenziale di recettore precoce), *a* e *b*.

L'onda *PRP*, evocata da stimoli luminosi intensi e rapidi, è attribuita alle modificazioni di rodopsina e iodopsina immediatamente successive all'interazione con la luce, le quali causano spostamenti di cariche nelle molecole di pigmento stesso. L'ampiezza di quest'onda è dunque proporzionale alla quantità di pigmento eccitato.

L'onda *a* è una deflessione negativa, a volte indicata anche come “potenziale di recettore tardivo” (PRT). Essa è generata dalla variazione di polarizzazione delle membrane di coni e bastoncelli; la sua ampiezza è quindi direttamente proporzionale all'intensità dello stimolo.

L'onda *b* è la più studiata e la più importante a livello clinico, poiché è un significativo indice della funzionalità retinica: si tratta di una deflessione positiva attribuita infatti alla depolarizzazione dei neuroni bipolari ON. Se sono testate

contestualmente popolazioni di coni e bastoncelli, essa può essere scissa in due componenti, b_1 e b_2 , onde legate rispettivamente alle cellule bipolari ON della visione scotopica e a quelle della visione fotopica. All'onda b complessiva possono andare a sovrapporsi fino a 7 piccole onde chiamate potenziali oscillatori (PO), che sembrano essere legati all'attività delle cellule amacrine e gangliari.

Anomalie del tracciato (allorché esse siano attribuibili a disfunzioni retiniche, per quanto detto in precedenza sulla variazione delle resistenze equivalenti extra-retiniche) – quali l'estinzione, il ritardo di raggiungimento del picco o la iper-/ipo-voltazione delle onde – possono indicare la sede delle alterazioni del processo visivo. Ad esempio, onde a di ampiezza subnormale accompagnate da un normale rapporto d'ampiezza onda b /onda a possono indicare un mancato reclutamento di fotorecettori, mentre onde a normali accompagnate da anomalie nella temporizzazione o nell'intensità dell'onda b possono suggerire un'errata trasmissione del segnale correttamente trasdotto.

ERG focale (FERG)

È una forma di elettroretinografia impiegata quasi esclusivamente nell'ambito clinico che consente di testare e monitorare le funzionalità di aree specifiche della retina, tipicamente la regione maculare e foveale.

Fa uso di uno stimolo intermittente presentato ad alta frequenza temporale (in genere, $f_{stim} = 30$ Hz), posto al centro di un campo di luminosità uniforme avente il compito di adattare la retina periferica per sopprimerne la risposta. Lo stimolo centrale è caratterizzato da una luminanza variabile; la natura di tale variazione determina la differenza tra due tipi di FERG – l'ERG focale da flicker e l'ERG focale da pattern.

Nell'ERG focale da flicker, la luminanza è variata nel tempo, ad una frequenza f_{lum} che può essere uguale a quella di presentazione dello stimolo stesso o differente (in tal caso, è tipicamente pari a 8 Hz). Se $f_{lum} = f_{stim}$, la risposta registrata, avente andamento sinusoidale, è caratterizzata dal fatto che l'armonica fondamentale (cioè con frequenza uguale a quella di stimolazione; indicata come 1F) è quella ad ampiezza maggiore. Se invece $f_{lum} \neq f_{stim}$, ha ampiezza maggiore la seconda armonica (avente frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione; indicata come 2F). In entrambi i casi, la 1F è considerata essere generata dagli elementi dello strato retinico interno (soprattutto dai fotorecettori, in misura

minore dai neuroni bipolari), mentre la 2F è attribuita prevalentemente agli elementi più esterni (neuroni gangliari).

Nell'ERG focale da pattern, la luminanza dello stimolo centrale non varia nel tempo ma nello spazio: lo stimolo è cioè composto da barre sinusoidali (figura 2.7) e $f_{lum} \neq f_{stim}$. La risposta registrata, anche in questo caso avente andamento sinusoidale, vede la seconda armonica (2P) avere l'ampiezza maggiore. Tale armonica è ancora una volta attribuita all'attività degli strati retinici esterni.

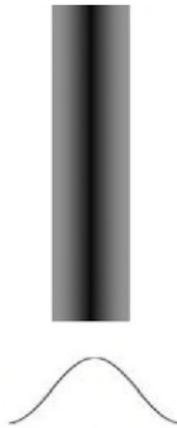


Figura 2.7 – Barra sinusoidale, singolo elemento del pattern. L'onda rappresenta come varia la sua luminanza, considerata in tal caso essere dipendente dal contrasto con lo sfondo più chiaro.

Le componenti principali del segnale di output tipico delle due tipologie di FERG per un soggetto sano sono riportate nella figura seguente.

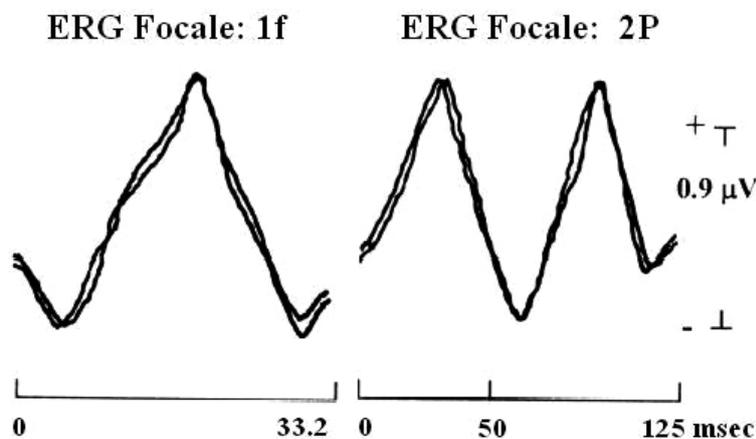


Figura 2.8 – Armoniche più significative della risposta FERG (da flicker a sinistra, da pattern a destra) in un soggetto normale.

Osservando le caratteristiche delle onde, emerge chiaramente la problematica fondamentale di questo tipo di esame: il segnale da registrare è di ampiezza estremamente ridotta (nell'ordine dei decimi di μV).

Dunque, è necessario: 1) impiegare componenti molto sensibili, nonché attente manipolazioni (tipicamente approcci numerici basati sulla trasformata di Fourier) e significative amplificazioni; 2) limitare quanto più possibile il rumore che può sovrapporsi al segnale utile. Tale rumore è in gran parte dovuto al fenomeno della *stray-light*, cioè la riflessione e la diffusione dello stimolo luminoso centrale verso le aree retiniche periferiche con generazione di risposte indesiderate. Per minimizzare l'effetto della *stray-light* è fondamentale far uso di un background adattante (il campo di luminosità uniforme citato in precedenza) che garantisca un impatto del rumore sul segnale al massimo pari o, meglio, inferiore all'1%.

In maniera simile ai tracciati di ERG da flash, anomalie nelle armoniche fondamentali della risposta FERG, quali riduzione di ampiezza e aumento dei tempi di picco, possono suggerire nei casi patologici a quale livello sussiste un problema nell'elaborazione retinica. Ad esempio, una marcata subnormalità dell'ampiezza dell'armonica 1F può stare ad indicare il malfunzionamento dei fotorecettori.

Oltre a quelli proposti, esistono tutta una serie di altri esami per testare lo stato dell'apparato visivo; questi approcci non sono tuttavia fondamentali nella diagnosi delle patologie di degenerazione retinica, per cui si preferisce tralasciarli e procedere alla trattazione di queste ultime.

2.2. Retinite pigmentosa

Hanno il nome di retinite pigmentosa (RP) una serie di patologie genetiche che determinano atrofia retinica, causando: 1) l'accumulo di pigmenti a livello della retina, in genere in maniera più pronunciata nelle regioni periferiche; 2) la progressiva perdita di funzionalità dei fotorecettori. Tipicamente avviene per prima la degenerazione dei bastoncelli, e solo in un secondo momento quella dei coni.

Anche se sono note forme di RP sindromiche (cioè RP che si presenta in correlazione ad un'altra patologia, quale ad esempio la sindrome di Usher), essa è più comunemente non sindromica e in tale forma affligge circa 1 soggetto su 4000 a livello europeo.

Nell'ambito non sindromico, i sintomi emergono usualmente durante il secondo decennio di vita, tuttavia esistono sia casi in cui essi si sono palesati già entro i primi due anni, sia casi in cui sono comparsi solo attorno ai 50 anni di età, per quanto più rari. La patologia si sviluppa di solito nel corso diversi di decenni e porta, in ultima istanza, alla cecità; esistono, anche per quel che riguarda il decorso e la sua temporizzazione, dei casi meno comuni in cui la malattia procede rapidamente e conduce a cecità in soli vent'anni, o procede con estrema lentezza e non determina mai la totale perdita della vista.

A priori dal momento di apparizione dei sintomi e dalla rapidità di evoluzione, comunque, la patologia è sempre caratterizzata da tre stadi consecutivi di sviluppo (figura 2.9).

- **Stadio iniziale**

Il sintomo principale dello stadio iniziale è la cecità notturna, dovuta alla degenerazione dei bastoncelli che, come si è detto, precede quella dei coni. Questo sintomo, insieme con eventuali lievi difetti della visione periferica, spesso non viene immediatamente individuato, poiché durante le ore diurne, o comunque quando l'illuminazione è buona, esso non si manifesta e l'acuità visiva è nella norma. Di conseguenza, a meno che il soggetto non presenti nella propria famiglia altri casi di RP, è piuttosto complicato riconoscere correttamente la malattia con una diagnosi precoce, anche

perché esami quali quello del fondo oculare raramente rivelano condizioni anomale. L'ERG da flash può eventualmente evidenziare delle anomalie, in particolare nel tracciato scotopico, in cui l'onda *b* può risultare subvoluta se la degenerazione dei bastoncelli è già avvenuta in una buona parte della retina.

- **Stadio intermedio**

Raggiunto lo stadio intermedio, il quadro clinico risulta chiaro. Una visione difficoltosa in condizioni di limitata illuminazione si affianca alla cecità notturna, complicando notevolmente azioni quotidiane come ad esempio guidare, camminare e in generale muoversi di notte o in ambienti scuri. Inoltre, anche in condizioni di ottima illuminazione, diventano evidenti la perdita della visione periferica e la diminuzione dell'acuità visiva. Emergono poi la discromatopsia, un'alterazione nella percezione dei colori, e la fotofobia, un senso di fastidio dovuto ad una irritazione degli occhi causata dalla luce. Tale fastidio è tipicamente più acuto in presenza di una luce chiara e diffusa (condizione che si presenta, ad esempio, nell'ambiente esterno in una giornata nuvolosa).

L'esame del fondo oculare rivela la presenza di accumuli di pigmento nelle regioni periferiche della retina (l'area maculare è solitamente poco intaccata), nonché un assottigliamento dei vasi sanguigni oculari e un disco ottico più pallido del normale. L'ERG scotopico risulta essere praticamente non registrabile, mentre quello fotopico appare significativamente ipovoltato (figura 2.10), a segnalare una ormai completa degenerazione dei bastoncelli e un progressivo deterioramento dei coni in atto.

In questo stadio, eseguire periodicamente esami retinografici, ERG e test del campo visivo (i quali mettono in evidenza le regioni cieche del campo di osservazione) è fondamentale, poiché consente di valutare la rapidità di progressione della patologia e dunque la gravità della prognosi del paziente.

- **Stadio finale**

La visione periferica è del tutto perduta, dando luogo alla cosiddetta "visione a tunnel" (figura 2.11). In una piccola area attorno al punto di fissazione (centro del campo visivo) il soggetto conserva inizialmente una

limitata capacità visiva, accompagnata tuttavia da una fotofobia a questo punto intensa. Occhiali scuri ad alta gradazione possono essere, in tale fase, un valido aiuto. I vari sintomi comportano, come si può intuire, limitazioni significative per quel che riguarda le azioni che il paziente è in grado di compiere autonomamente; limitazioni che diventano ancor più restrittive allorché anche la visione centrale deteriora, conducendo alla cecità totale. In questo stadio l'ERG non è registrabile in nessuna modalità, e l'esame del fondo ottico rivela un accumulo massivo di pigmento in tutte le aree della retina e vasi sanguigni estremamente sottili – nel complesso, quindi, è messa in luce un'atrofia avanzata.

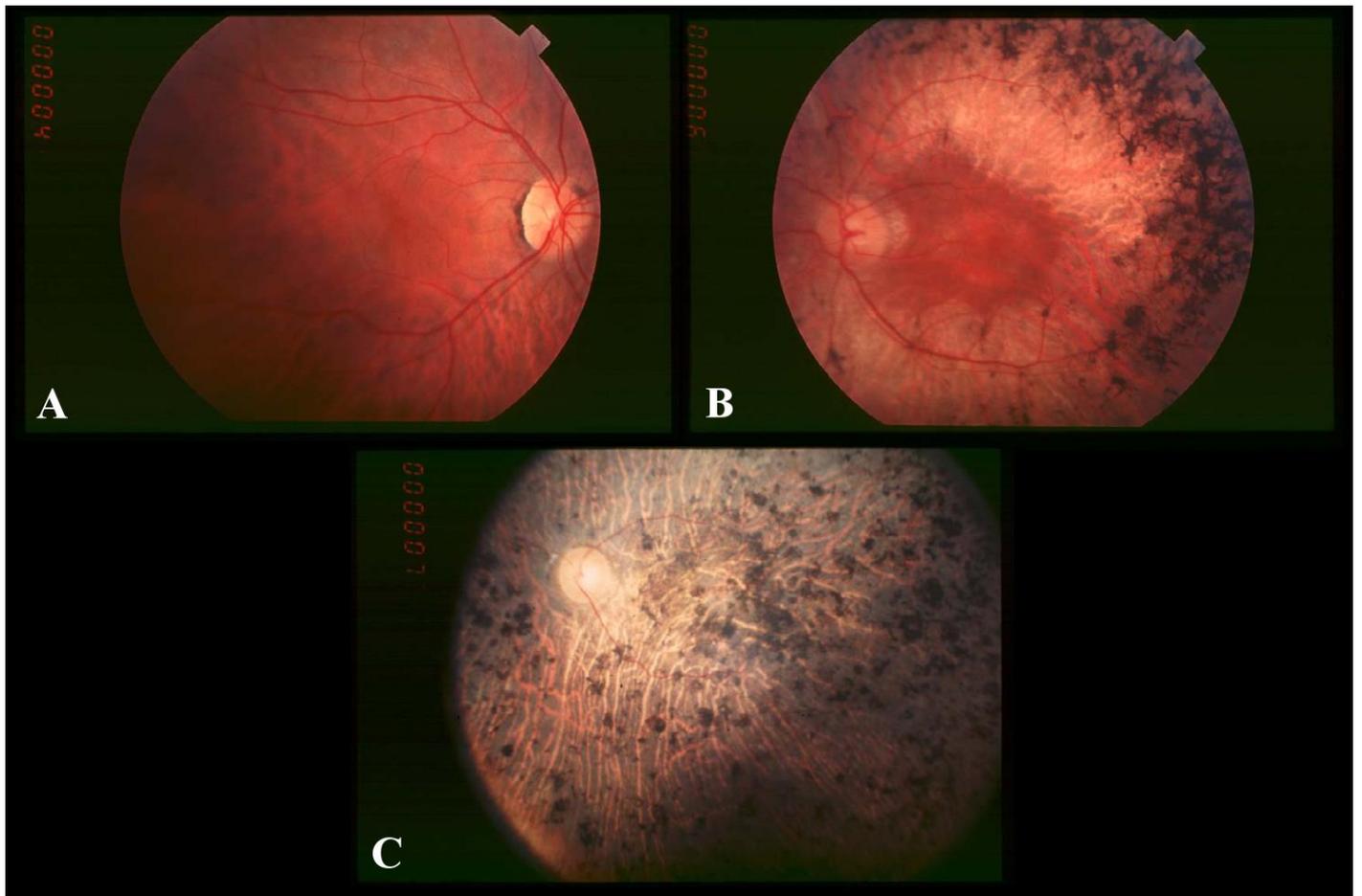


Figura 2.9 – Immagini retinografiche relative al decorso della retinite pigmentosa. Stadi iniziale (A), intermedio (B) e finale (C): sono evidenti il progressivo accumulo di pigmento e la degenerazione del tessuto sano.

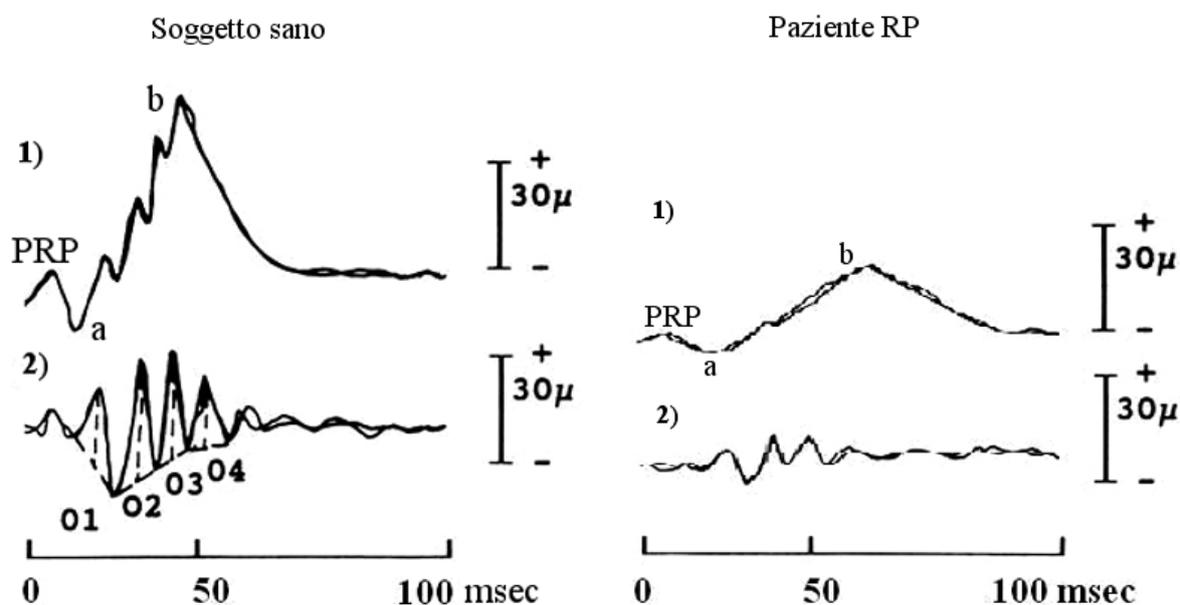


Figura 2.10 – Tracciato ERG fotopico, confronto tra un soggetto sano e un paziente affetto da RP nello stadio intermedio. Nel caso patologico tutte le onde hanno ampiezza sub-normale e risultano lievemente alterati anche i tempi di raggiungimento di picco.

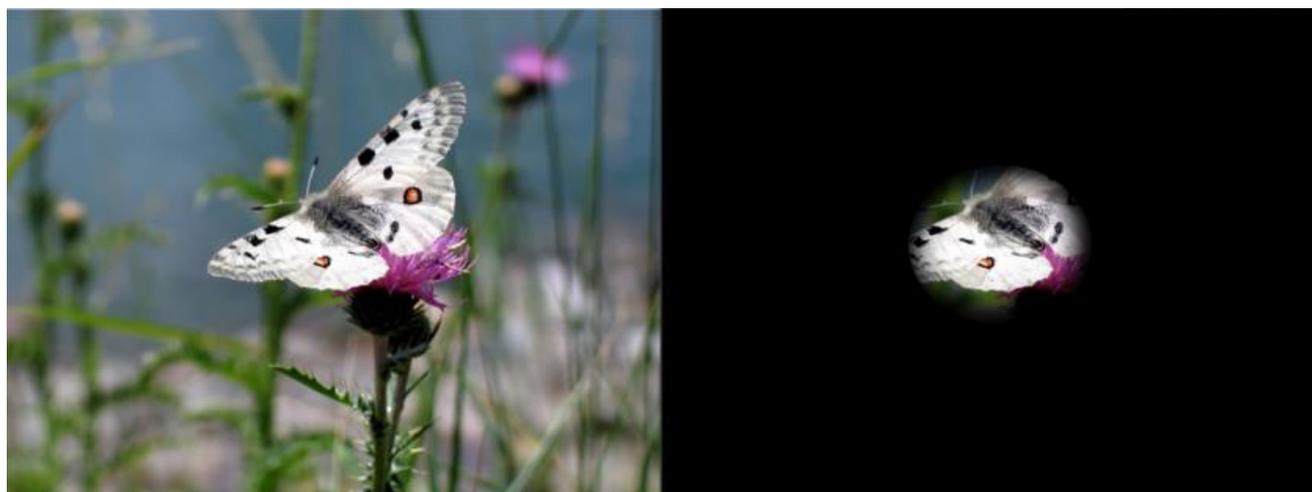


Figura 2.11 – Esempio di visione a tunnel (a destra) a confronto con la visione normale (a sinistra).

Cenni alle terapie

Come si è detto, la RP è una patologia genetica. Sono dunque in fase di studio e sviluppo diverse terapie geniche, che mirano a eliminare alla radice le varie tipologie di mutazione responsabili per la malattia. Questi trattamenti

tuttavia non hanno ancora fornito risultati eccezionalmente positivi e non sono ancora stati estensivamente testati sull'uomo.

Non esistono terapie farmacologiche per curare la RP. Esistono, però, strategie terapeutiche mirate al rallentamento del decorso della patologia, che uniscono la somministrazione di farmaci e vitamine ad una guida comportamentale che indica l'uso di occhiali con lenti filtranti e suggerisce di evitare l'esposizione a luci forti (questo in particolare perché alcune tipologie di RP avanzano più rapidamente se il soggetto è esposto a forti stimoli luminosi).

Altre possibili soluzioni sono state sviluppate a seguito di studi anatomici post-mortem su soggetti afflitti da RP, i quali hanno rivelato un importante fatto: anche negli stadi più avanzati della patologia, quando si è verificata l'apoptosi della quasi totalità dei fotorecettori, almeno una percentuale delle altre cellule retiniche conserva la propria funzionalità (si tratta circa del 30% dei neuroni bipolari e gangliari). È questo, come si vedrà, un requisito fondamentale per l'impiego delle protesi retiniche.

2.3. Degenerazione maculare

La degenerazione maculare, caratterizzata per l'appunto dal deterioramento dei fotorecettori della macula, colpisce prevalentemente i soggetti anziani – si parla in tal caso di degenerazione maculare legata all'età (DMLE), in quanto la sua comparsa è attribuita ai processi dovuti all'invecchiamento. Solo molto raramente colpisce soggetti giovani (di età anche inferiore ai 20 anni) e quando ciò accade la condizione è tipicamente legata ad alterazioni genetiche (malattia di Stargardt). Sarà di seguito presa in esame la DMLE, per via dell'incidenza molto maggiore – si contano milioni di pazienti affetti in tutto il mondo, soprattutto caucasici; tra l'8.5% e l'11% della fascia di età 65-74 anni, e il 27% della fascia >75 anni. Nei Paesi sviluppati, questa patologia è la principale causa della perdita irreversibile della visione centrale.

I sintomi emergono nella seconda parte della vita, dopo i 55-60 anni, e considerato che la longevità delle popolazioni è costante crescita, si deve supporre che nel tempo la DMLE diverrà ancora più comune di quanto già non sia.

La malattia sembra essere correlata a fattori sia genetici, sia ambientali: soggetti che abbiano, nella propria storia familiare, casi di DMLE sono più propensi a svilupparla a loro volta; aumentano poi il rischio l'ipertensione, l'obesità, un'alimentazione particolarmente povera di acidi grassi, il fumo e ovviamente l'età. Questi fattori generano tutti, in varie misure, l'aumento di radicali liberi nell'organismo, i quali determinano una crescita nel numero dei processi ossidativi, che sembrano essere coinvolti nello sviluppo della patologia.

Esistono due diverse forme di DMLE: quella secca (detta anche non essudativa o atrofica) e quella umida (detta anche essudativa o neo-vascolare). Entrambe sono diagnosticate tramite dell'esame del fondo oculare.

DMLE secca

Tutte le degenerazioni maculari legate all'età si presentano inizialmente nella forma secca. Si tratta della versione meno grave, in quanto, pur determinando una parziale perdita delle capacità visive, tipicamente non conduce

alla perdita totale della visione centrale. Circa l'85% dei pazienti con DMLE è afflitto dalla sola forma secca – cioè, non sviluppa mai la forma umida.

Il primo sintomo ad emergere è la metamorfopsia, un disturbo che consiste nella visione deformata degli oggetti (ad esempio, linee rette viste come curve), o nella percezione errata delle dimensioni degli stessi – si parla di macro- e micropsia, rispettivamente, per i casi in cui si percepiscono dimensioni maggiori/minori di quelle reali. La metamorfopsia può essere facilmente messa in evidenza ad esempio con il test di Amsler, basato sull'osservazione monoculare alternata di una griglia regolare di quadrati su sfondo in contrasto.

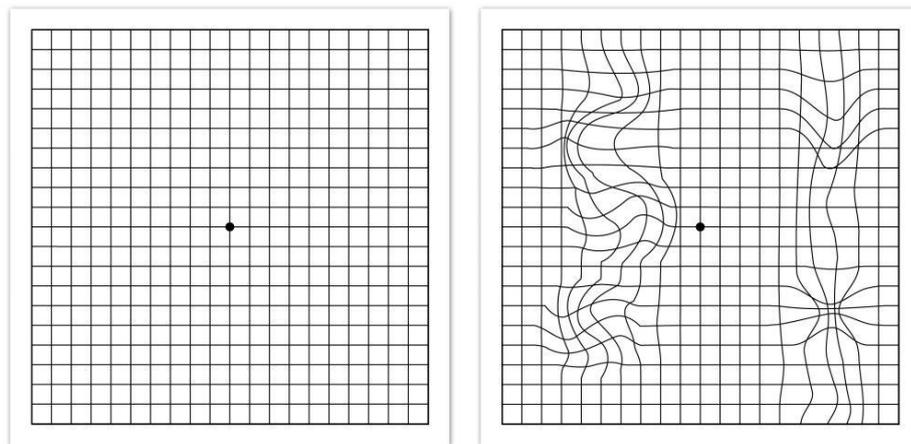


Figura 2.12 – Griglia per il test di Amsler. A destra, un esempio (enfattizzato) di visione da parte di un soggetto con metamorfopsia.

L'ERG da flash flicker e il FERG possono evidenziare lievi anomalie nell'attività maculare (tracciati con ampiezze sub-normali), mentre l'esame del fondo oculare rivela uno dei segni caratteristici della DMLE secca: la presenza di drusen. Si tratta di depositi di sostanze proteico-lipidiche che stazionano al di sotto della retina, tra l'epitelio pigmentato e la membrana di Bruch (tale membrana ricopre la coroide ed appartiene dunque ai tessuti che incapsulano l'occhio).

Le drusen si distinguono in rigidi e molli – le prime sono di piccole dimensioni e non sono collegate a problemi oculari, mentre le seconde, riscontrabili nella degenerazione maculare, sono di grandi dimensioni e spesso molte di esse sono disposte vicine.

La loro comparsa, attribuita alla perdita di efficacia delle cellule retiniche nell'eliminazione dei rifiuti metabolici, determina l'assottigliamento dell'epitelio

pigmentato. Poiché esso è fondamentale nel mantenimento della corretta funzionalità dei fotorecettori, in ultima analisi è proprio il suo deterioramento che causa l'atrofia e la conseguente apoptosi delle cellule retiniche, provocando il graduale peggioramento della vista.

DMLE umida

Come già detto, solo il 15% dei pazienti affetti da DMLE sviluppa la forma umida, più grave rispetto a quella secca – se quest'ultima, infatti, progredisce tipicamente nel corso di anni e non intacca che in parte le capacità visive centrali, la DMLE umida già in pochi mesi è in grado di pregiudicarle considerevolmente.

Questa forma di degenerazione maculare è caratterizzata dall'accumulo di liquidi e sangue a livello sub-maculare. Tali fluidi provengono da vasi sanguigni formati in modo anomalo a partire dalla coroide, in una angiogenesi inconsueta che secondo le ipotesi più accreditate è dovuta almeno in parte a lacerazioni locali della membrana di Bruch. Gli edemi e le emorragie sono i responsabili del sollevamento retinico nell'area maculare e possono anche determinare un distacco localizzato dell'epitelio pigmentato, che conduce alla perdita della vista centrale.

Nei pazienti afflitti da DMLE umida, i tracciati dell'ERG da flash flicker e dell'FERG mostrano evidenti anomalie, in particolare ritardi di risposta e segnali ridotti di ampiezza.

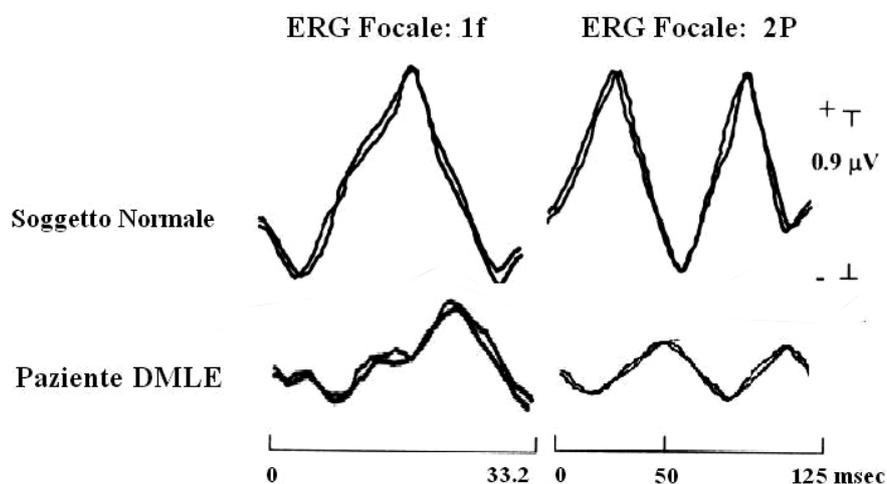


Figura 2.13 – Tracciati FERG. Nei pazienti DMLE le armoniche più significative del segnale sono di ampiezza subnormale per via delle intaccate funzionalità maculari; nel caso del FERG da flicker, è alterata anche la forma della 1F.

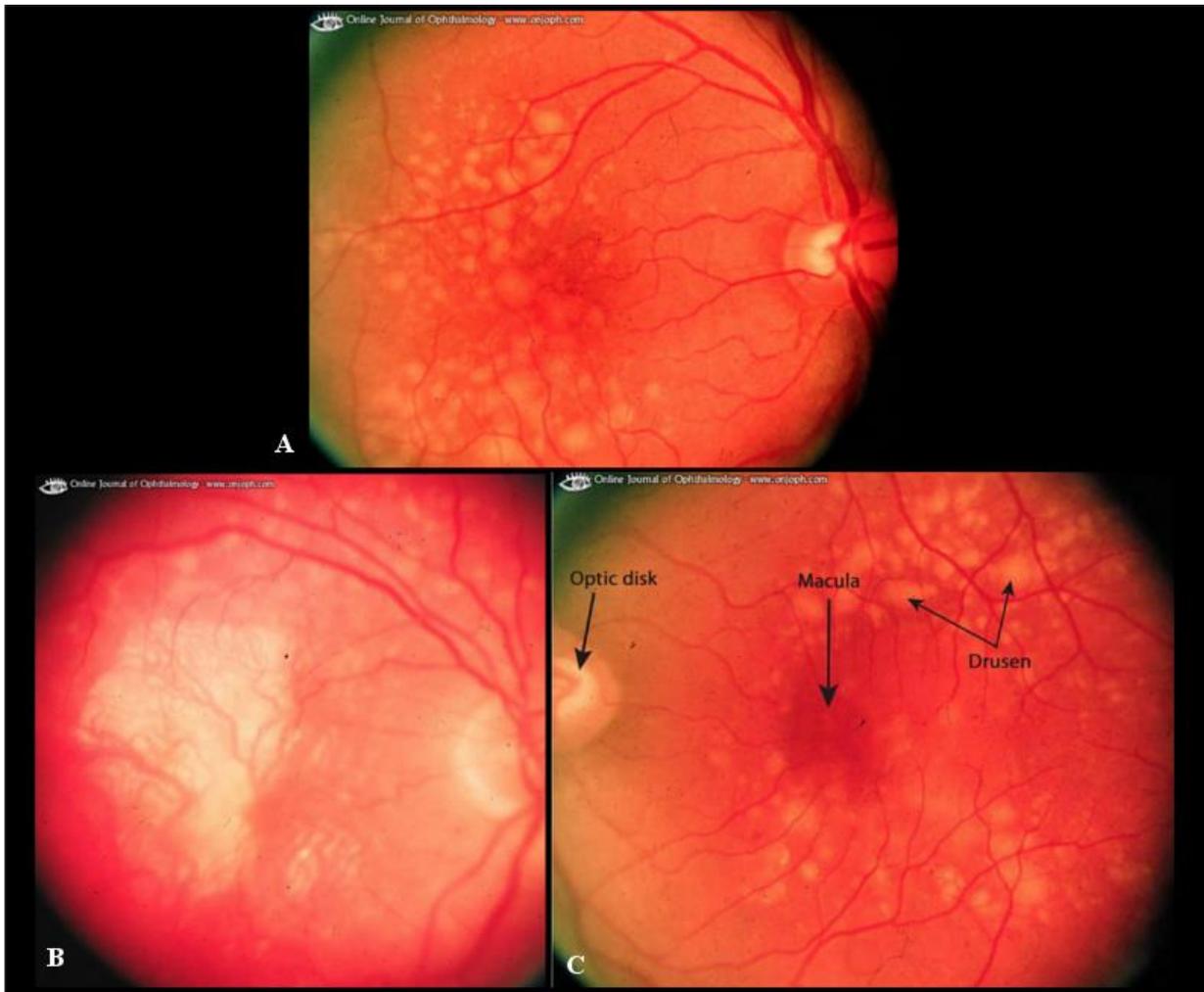


Figura 2.14 – Progresso della degenerazione maculare senile. A – comparsa delle drusen, qui visibili come macchie gialle. B – DMLE secca avanzata. Si evidenzia l’ipopigmentazione a livello maculare, segno di atrofia. C – DMLE umida. Sono ancora visibili le drusen dal precedente stadio secco; la macula inoltre si presenta più scura del normale a causa dell’accumulo di sangue sottostante.

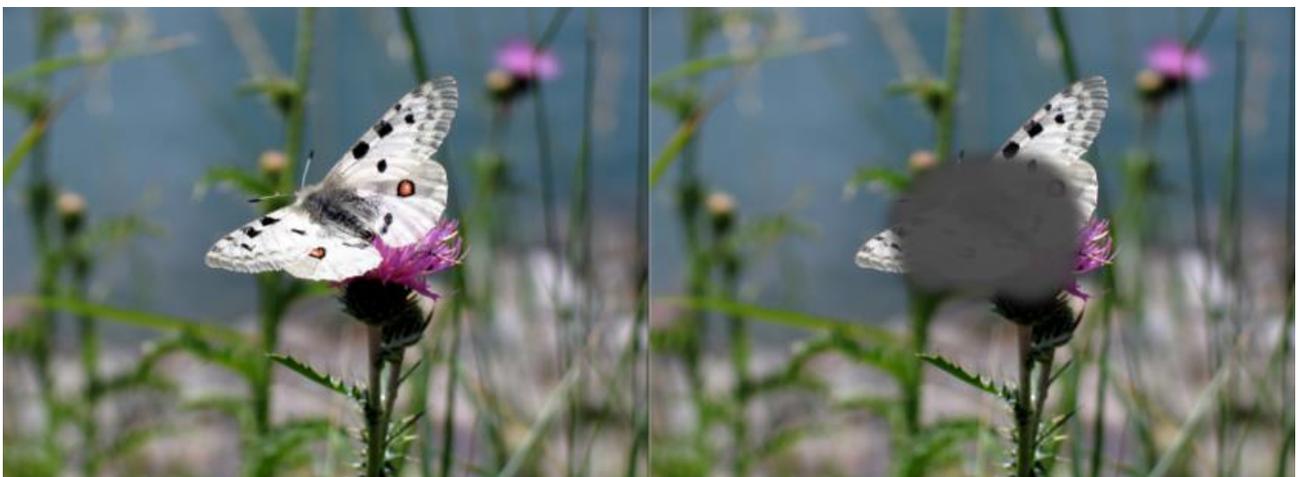


Figura 2.15 – Esempio di perdita della visione centrale, situazione a cui può in ultima istanza condurre la DMLE umida.

Cenni alle terapie

In quanto alla DMLE secca: non è possibile far regredire i danni che essa ha causato. I pazienti con ampie drusen, alterazioni della pigmentazione e/o atrofia diffusa, tuttavia, possono ridurre del 25% il rischio di sviluppare la forma umida di degenerazione maculare assumendo integratori di zinco, rame e vitamine; parallelamente a ciò è anche consigliato di limitare i fattori di rischio, quindi ad esempio avere un'alimentazione più corretta e, nel caso dei fumatori, smettere di fumare.

Per la DMLE umida, esistono dei trattamenti farmacologici in grado di rallentare significativamente l'avanzamento della malattia. In particolare, ai pazienti possono essere somministrati, tramite iniezioni intravitreali, farmaci antagonisti del fattore di crescita endoteliale vascolare, che impediscono l'angiogenesi anomala. Tuttavia, così come accade per la DMLE secca, la visione perduta non può essere ripristinata con alcuna terapia.

Le protesi retiniche rappresentano un'opzione per rendere possibile, almeno in parte, tale ripristino. Analogamente a quanto detto per la retinite pigmentosa, infatti, anche nei soggetti affetti da DMLE le cellule retiniche diverse dai fotorecettori maculari ritengono, in buona misura, la propria funzionalità.

Saranno ora analizzati i sistemi protesici.

3.

Protesi per l'apparato visivo

3.1. Introduzione alle protesi visive

L'interesse nella possibilità di ripristinare la vista negli individui ciechi o ipovedenti ha una lunga storia nell'ingegneria biomedica. I primi passi in questo ambito risalgono difatti al 1929; in particolare agli studi di Otfried Foerster, un neurochirurgo tedesco che registrò la percezione di punti luminosi da parte di soggetti ciechi contestualmente alla stimolazione elettrica della corteccia visiva localmente anestetizzata [18]. Descritti dai pazienti come “stelle nel cielo”, i punti comparivano in locazioni differenti e apparivano di dimensioni variabili a seconda di quali precise regioni corticali erano stimulate.

Ad oggi indicate con il nome di fosfeni, queste macchie luminose sono state oggetto di più studi che hanno dimostrato come esse possano essere evocate sia nei pazienti non vedenti, sia nei soggetti normali tramite una stimolazione elettrica o meccanica operata in qualunque punto della via di elaborazione delle informazioni visive.

La generazione di pattern di fosfeni tale da creare la percezione di un'immagine è l'obiettivo di tutte le protesi visive (figura 3.1).

Si sottolinea da subito che, sebbene ovviamente tutte le tecnologie protesiche, così come tutti gli studi e gli esperimenti condotti in questo ambito, abbiano come finalità ultima quella di restituire interamente la vista a chi la abbia perduta, tale goal nel presente è, purtroppo, ancora lontano dall'essere raggiunto.

I sistemi ad oggi realizzati ed in uso, per via di tutta una serie di limitazioni (alcune delle quali saranno più avanti esplorate), sono in grado di fornire solamente una minima rigenerazione delle capacità visive. Gli impianti interagiscono infatti solo con porzioni ridotte del sistema biologico per la visione,

dando a quest'ultimo la possibilità di creare percetti solo relativamente alla realtà contenuta in una piccola parte del campo visivo.

Gli approcci che verranno discussi non sono dunque un rimedio definitivo alla cecità, almeno non ancora, quanto piuttosto soluzioni che perseguono un obiettivo che, al contrario di quello già citato, è ottenibile nel breve termine: rendere più indipendenti nelle semplici azioni quotidiane i soggetti ciechi o ipovedenti.

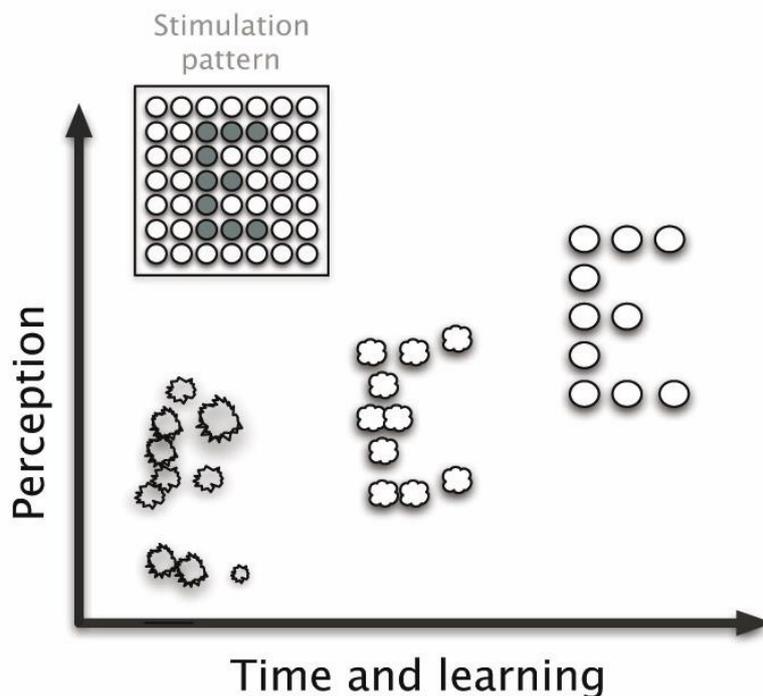


Figura 3.1 – La percezione dei fosfeni non è equivalente alla visione naturale, né alla visione “a pixel” che si potrebbe immaginare. I punti di luce variano in dimensione e forma a seconda delle caratteristiche di stimolazione e anche da soggetto a soggetto, e i pattern che formano sono inizialmente di ardua lettura. Per questo un processo di apprendimento, abitudine e riabilitazione è sempre necessario per rendere efficaci i dispositivi protesici.

Le protesi devono interfacciarsi con le strutture che, nella catena di elaborazione delle informazioni visive, sono successive alle porzioni irreversibilmente danneggiate. Sono stati dunque sviluppati tutta una serie di sistemi, comunemente classificati in base al sito di approccio: retinale, sul nervo ottico, talamico o corticale.

In questo stesso ordine, le protesi sono anche classificate dalla meno alla più invasiva, in termini sia di intervento necessario per l’impianto, sia di “naturalità” conservata nella visione. Tanto più il sistema protesico è collocato ai livelli gerarchicamente bassi nella catena di elaborazione, infatti, tanto più l’informazione viene processata dalle strutture anatomiche naturali – è questa la condizione preferibile.

Un paziente afflitto da una degenerazione dell’apparato visivo sarà dunque prima di tutto considerato come candidato per l’impianto di protesi retiniche, se almeno parte delle sue cellule gangliari è ancora funzionante. Solo se esse sono totalmente compromesse, saranno allora considerati approcci sul nervo ottico, talamici o corticali, nell’ordine.

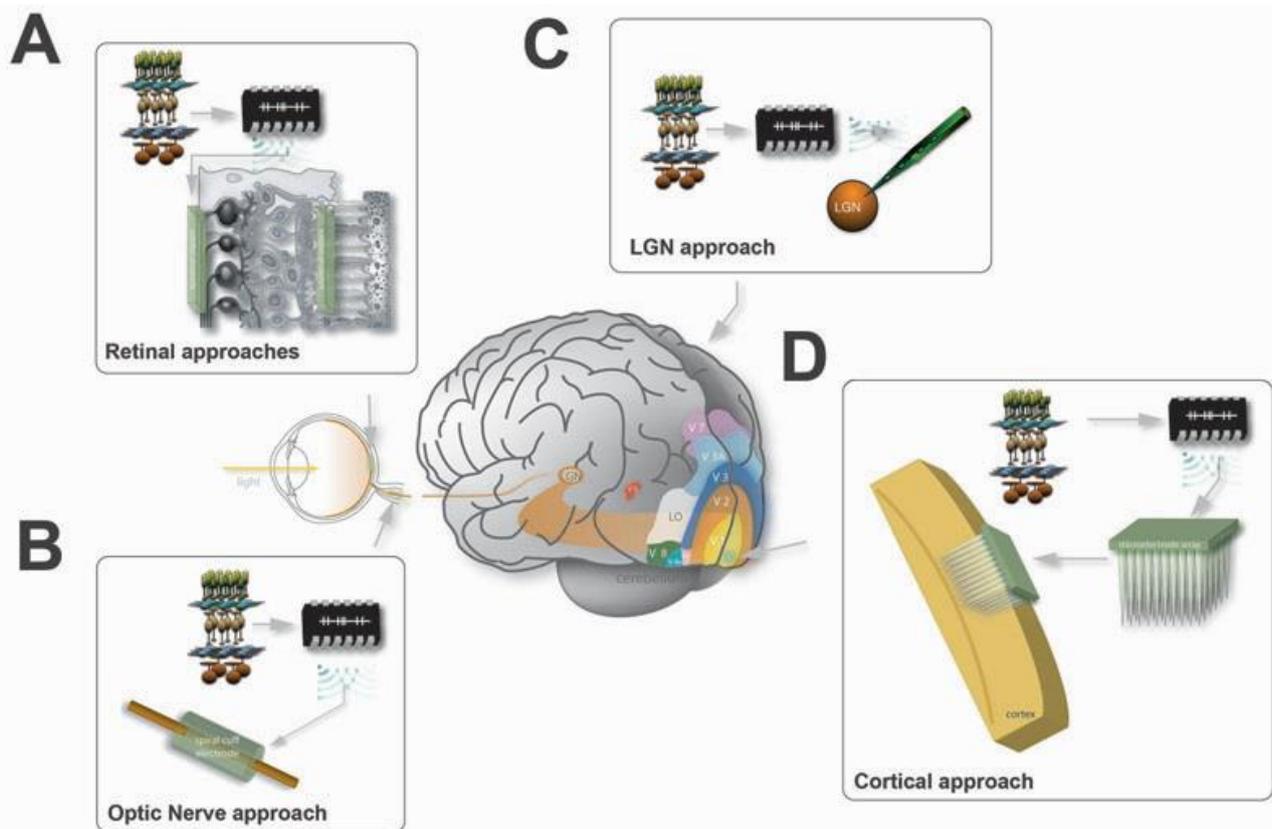


Figura 3.2 – Siti per protesi. Si specifica che nel caso di sistemi corticali, i neuroni target della stimolazione sono quelli di V1. Le aree corticali più avanzate hanno difatti come già illustrato una rete di connessioni intricata e codificano caratteristiche via via sempre più complesse; ciò rende ogni approccio essenzialmente impraticabile.

La selezione di una persona per l'impianto di una di tali protesi è tutt'altro che semplice e diretta. Non esistono criteri standard per accettare o rifiutare un candidato, né per determinare quale approccio sia migliore per ciascuna delle tipologie di cecità; in effetti, con l'avanzamento delle tecnologie, appare sempre più evidente il bisogno di un protocollo che guidi nella scelta di un processo riabilitativo e che, eventualmente, consenta di prevedere la probabilità di successo di una neuro-protesi.

Ad oggi, comunque, la valutazione e la selezione degli individui è operata considerando innanzitutto come necessarie alcune caratteristiche: 1) che il soggetto non presenti capacità visive residue in quelle porzioni del sistema che dovrebbero interagire col dispositivo protesico; 2) che il soggetto non abbia tratto e non possa trarre in futuro alcun beneficio dall'impiego di supporti visivi convenzionali; 3) che il soggetto abbia avuto in passato l'esperienza della visione naturale, poiché il ricordo di essa è essenziale nell'apprendimento dell'interpretazione dei pattern di fosfeni.

Sono importanti nella valutazione anche l'età dell'individuo, l'età a cui egli ha perso le capacità visive e dunque la quantità di tempo trascorso da quel momento. Questo perché, ad esempio, soggetti che abbiano perso la vista prima del termine degli anni critici dello sviluppo neurale (indicativamente prima dei 10 anni di età), possono presentare connessioni e architetture sinaptiche anomale e non funzionanti, che condurrebbero al fallimento della protesi. Essi, dunque, tipicamente vengono rifiutati.

Possono essere ugualmente respinti anche i soggetti che abbiano perso la vista da svariati anni (decenni), poiché gli impianti su di essi si sono verificati poco efficaci: in diversi test di riconoscimento visivo, gruppi di questi candidati con protesi impiantate funzionanti hanno mostrato pessime performance, pur sapendo riconoscere gli oggetti al tatto. Sebbene dunque in questi pazienti la visione possa raggiungere il cervello in termini di attivazione neurale, la percezione rimane alterata a causa di un rimodellamento dell'architettura cerebrale indotto da anni e anni di inesperienza nell'elaborazione visiva.

Nell'analisi sono inoltre incluse anche considerazioni sullo stato psicologico dell'individuo e sulla sua storia clinica, sempre al fine di escludere i soggetti per i quali sussisterebbe un elevato rischio di fallimento dell'impianto.

Ci si focalizzerà ora ovviamente sui sistemi protesici retinici, i quali tra l'altro sono, ad oggi, gli unici ad aver ricevuto le approvazioni necessarie per entrare sul mercato. Si coglie però l'occasione per sottolineare l'incredibile potenziale degli approcci corticali: anche nei casi di degenerazione più estensiva del sistema visivo, i neuroni della corteccia primaria non vengono praticamente mai intaccati, dunque questi sistemi, in futuro, potrebbero rivelarsi la soluzione più versatile alla perdita delle capacità visive.

3.2. Protesi retiniche

Tutte le protesi retiniche si compongono di elementi che hanno l'obiettivo di assicurare funzionalità e caratteristiche essenziali:

- il dispositivo deve essere in grado di convertire la radiazione luminosa in un segnale elettrico interpretabile dal sistema nervoso. Ciò può essere realizzato tramite l'impiego di matrici di fotodiodi o di una camera digitale che catturi immagini del campo visivo che verranno successivamente digitalizzate e processate;
- deve avvenire la comunicazione con le cellule ancora intatte della retina. Questa interfaccia è ottenuta facendo uso di matrici di microelettrodi, le quali trasmettono corrente alle cellule target. A seconda dei sistemi, sono impiegati microelettrodi mono- o bipolari, caratterizzati da diverse chiusure dei circuiti elettrici (figura 3.3);
- l'attività della protesi, infine, non deve lesionare o alterare il tessuto biologico. Il dispositivo, dunque, nelle sue componenti impiantabili, deve essere biocompatibile: atossico, resistente all'attacco ad esempio corrosivo da parte dell'ambiente biologico, con morfologia tale da adattarsi al tessuto circostante (angoli smussati, spessore ridotto, ecc.), non scatenante una risposta immunitaria o ancor peggio necrotica, robusto ma flessibile per non generare stress meccanici anomali sui tessuti, e ovviamente quanto più durevole possibile. Per quel che riguarda poi in particolare le componenti elettriche, quelle appartenenti all'interfaccia dovranno far uso di correnti e frequenze di lavoro tali da non sovra-stimolare le cellule target e da non alterare l'equilibrio elettrolitico dell'ambiente; le porzioni non appartenenti all'interfaccia, invece, dovranno essere ben isolate per garantire la protezione del soggetto.

Soddisfare i vincoli relativi alla funzionalità, alle prestazioni (in termini di risoluzione, ampiezza del campo visivo, ecc.) e alla biocompatibilità, come si può immaginare, comporta ostacoli che rendono significativamente impegnativo il progetto di questi dispositivi.

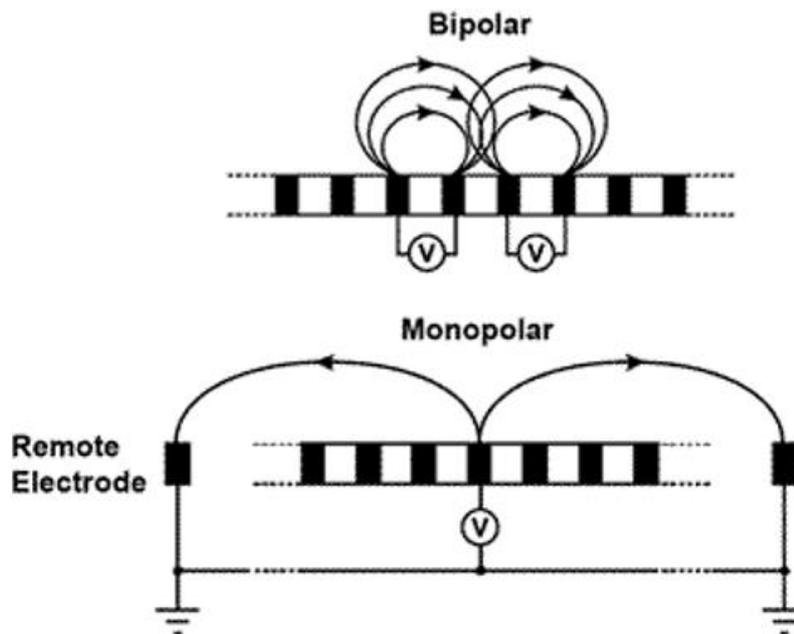


Figura 3.3 – Circuiti per elettrodi bipolari e monopolari. Nelle matrici dei primi, anodi e catodi sono compresenti; nelle matrici dei secondi, invece, è presente solo un tipo di elettrodo e il circuito è chiuso in remoto. Sono qui rappresentate anche le linee di campo che si instaurano nei due casi.

Una classificazione per i sistemi protesici retinici è operata sulla base della collocazione dell'interfaccia tra neuroni ed elementi elettronici (figura 3.4): si parla di protesi epiretinali, subretinali e sopracoroidee (o trans-sclerali).

Nelle protesi epiretinali, la matrice di elettrodi è posta in contatto con le cellule gangliari, laddove esse confinano con l'umor vitreo.

Nelle protesi subretinali, gli elettrodi sono collocati posteriormente ai neuroni retinici, a livello dell'epitelio pigmentato.

Infine, nelle protesi sopracoroidee gli elettrodi sono posti tra la coroide e la sclera. La soluzione trans-sclerare è una variazione di quella sopracoroidea, e

prevede che gli elettrodi siano collocati in una tasca di tessuto a livello della sclera stessa.

Ciascun tipo di approccio presenta vantaggi e svantaggi, i quali saranno ora esaminati nei dettagli prendendo come esempio un modello protesico per ogni categoria.

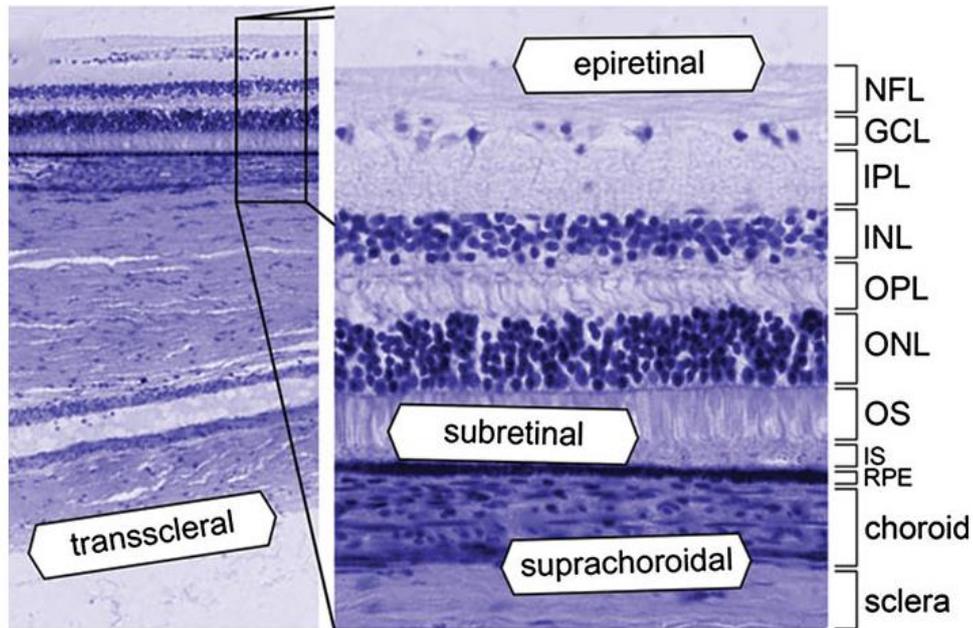


Figura 3.4 – Collocazione dell'interfaccia elettrodo-neurone nelle rispettive tipologie di protesi retiniche.

(RPE = epitelio pigmentato; IS/OS = risp., segmenti esterno ed interno dei fotorecettori; ONL/OPL, INL/IPL: strati composti da cellule bipolari, amacrine e orizzontali; GCL: cellule gangliari; NFL: assoni gangliari, nervo ottico.)

Protesi epiretinali: sistemi Argus

Si farà riferimento alla protesi epiretinale Argus II, messa a punto dall'azienda americana *Second Sight Medical Products* soprattutto come soluzione per i pazienti affetti da RP nello stadio avanzato. Tale dispositivo appartiene, come il nome suggerisce, alla seconda generazione di impianti Argus realizzati dal produttore ed è, ad oggi, la protesi retinica in assoluto più studiata e testata, nonché la prima e l'unica ad aver ottenuto sia il marchio CE (nel 2011), sia l'approvazione FDA (nel 2013), che ne permettono, rispettivamente, l'impiego clinico in Europa e negli Stati Uniti.

Si tenga presente che Argus II è pensata per essere impiantata in un solo occhio, tipicamente quello con capacità visive più ridotte.

I sistemi Argus (e similmente tutte le protesi con approccio epiretinale) sono costituiti da due elementi: uno impiantabile ed uno esterno, raffigurati, rispettivamente, nelle sezioni A e C della figura che segue.

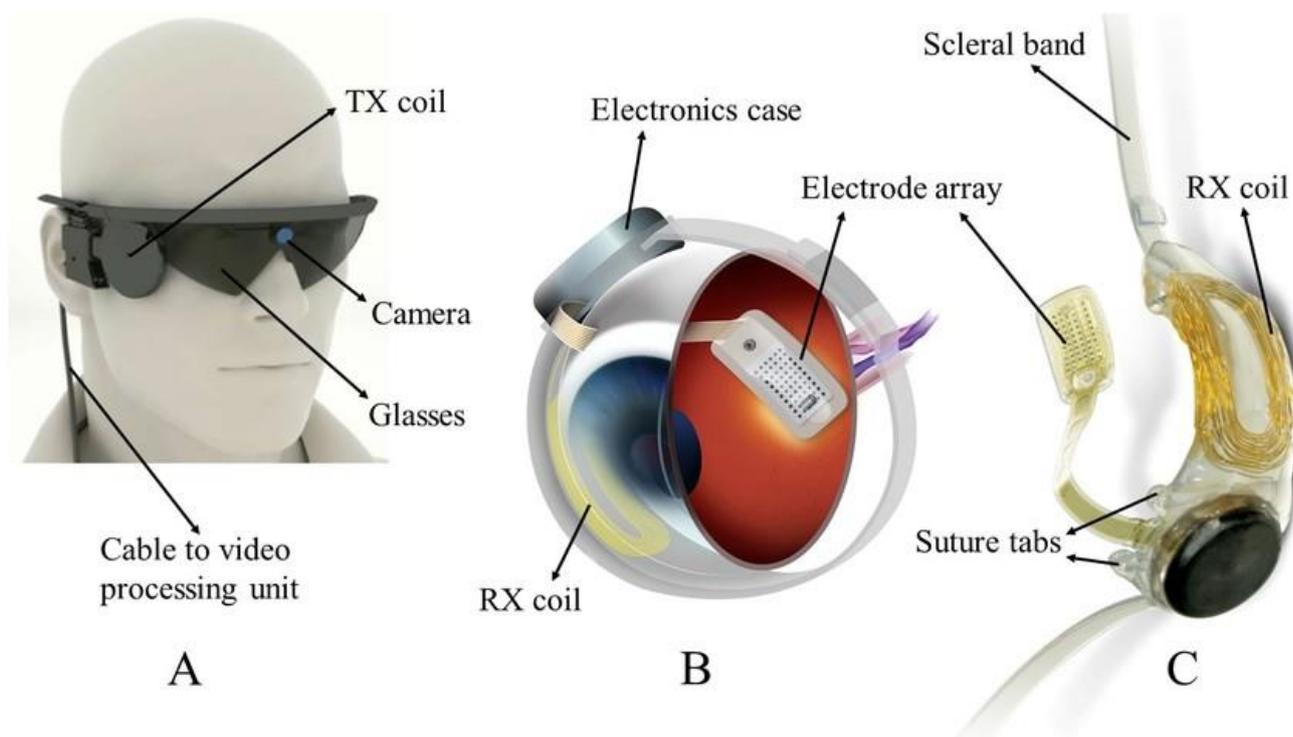


Figura 3.5 – Elementi costitutivi di una protesi Argus II. A – componente esterna; B – modello della collocazione in vivo della componente interna; C – componente interna.

Fanno parte della componente esterna: l'alimentazione principale; una piccola camera montata su di un paio di occhiali, che fotografa periodicamente la porzione del campo visivo verso cui il soggetto è rivolto; un'unità di processamento dell'immagine (*video processing unit*, VPU) che può essere indossata attorno al collo o su un fianco.

Quest'ultima esegue in *real time* la conversione A/D degli scatti catturati dalla camera ed applica algoritmi di manipolazione e filtraggio; si consideri a tal proposito che questo dispositivo presenta esternamente dei pulsanti analogici attraverso i quali il soggetto può richiedere al macchinario l'impiego di particolari processi di elaborazione dell'immagine, come ad esempio l'aumento del contrasto. La VPU esegue anche un campionamento del segnale visivo elaborato in 60 punti, distribuiti secondo una griglia 6×10 (compatibile con la griglia di microelettrodi). Per ciascuno dei 60 campioni, il macchinario genera poi un impulso di stimolazione che, attraverso una bobina di trasmissione, è inviato alla componente protesica interna attraverso le radiofrequenze (frequenza di lavoro: 3.156 MHz).

Gli impulsi di stimolazione sono generati in base al valore in scala di grigio del rispettivo campione ed anche in base a parametri interni, personalizzati per ciascun paziente. Questi parametri vengono definiti in un processo denominato *system fitting* e, tra di essi, uno dei più importanti è la cosiddetta soglia di densità di corrente di stimolazione – cioè, la minima corrente per unità di area che gli elettrodi devono iniettare nel tessuto nervoso per innescare un potenziale d'azione.

È desiderabile che tale soglia sia bassa, per numerose ragioni: 1) dover iniettare meno carica significa che il sistema necessiterà e dissiperà meno energia d'alimentazione; 2) una soglia bassa consente di poter sempre restare ampiamente al di sotto dei livelli di corrente che condurrebbero al danneggiamento dei tessuti e/o allo squilibrio elettrolitico; 3) i microelettrodi vedranno, alla propria interfaccia con il sistema biologico, reazioni bioelettriche meno feroci che condurranno ad una corrosione minore e più lenta, e dunque alla maggiore durabilità del dispositivo.

La soglia di densità di stimolazione è impattata da molteplici fattori. Alcuni, come la distanza microelettrodo-cellule target, sono legati al solo impianto della protesi; altri invece sono relativi allo stato della retina. Si ha, difatti, che tanto più

la degenerazione dei neuroni retinici è avanzata, tanto più le cellule gangliari ancora funzionanti hanno una soglia elevata – questo fenomeno è attribuito al rimodellamento neurale, indotto dalla lunga mancanza di una stimolazione visiva.

La porzione interna della protesi è composta: dalla matrice di microelettrodi (bipolari); da una bobina di ricezione; da un compartimento isolato contenente circuiti collocato a livello della sclera; da strutture di supporto quali nodi di sutura e una cintura polimerica, che consentono il fissaggio degli elementi all'occhio del paziente.

La circuiteria sclerale media lo scambio di informazioni tra le parti esterne e l'array di microelettrodi: grazie a collegamenti cablati con la bobina interna, riceve potenza elettrica e dati, con i quali alimenta la matrice e genera per essa segnali di attivazione appropriati. Tale circuito è collocato su di un chip di silicio, che come detto è isolato: esso è racchiuso all'interno di una camera realizzata in titanio o in materiali ceramici (resistenti alla corrosione), che ha il compito di garantire sia la sicurezza del soggetto, sia la protezione del chip, consentendo al contempo l'ingresso e l'uscita di segnali elettrici.

La camera è in grado di svolgere quest'ultima funzione insieme alle prime due grazie ad inserzioni nel suo spessore di materiali conduttori. Queste inserzioni formano canali isolati l'uno rispetto all'altro con cui il chip può interfacciarsi; dai canali, si dipartono poi percorsi conduttori che, raggruppati ed immersi in una guida polimerica che attraversa i tessuti fino al vitreo, raggiungono la matrice.

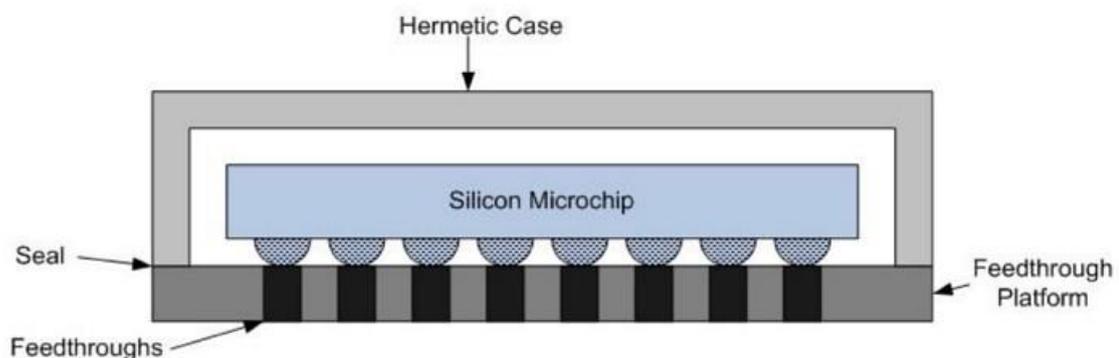


Figura 3.6 – Rappresentazione schematica della circuiteria incapsulata a livello sclerale. La piattaforma in cui sono inseriti i percorsi conduttivi è tipicamente realizzata in allumina (Al_2O_3), materiale ceramico largamente impiegato nelle applicazioni biomediche per via dell'ottima biocompatibilità.

Si sottolinea che nella camera isolante sono presenti tante inserzioni quanti sono i microelettrodi di stimolazione, poiché ciascuno dei percorsi conduttori giunge ad un singolo elemento della matrice.

Quest'ultima, che come già detto ha formato 6×10 , è collocata a livello della macula a contatto con la membrana limitante interna, che separa la retina dal corpo vitreo. I microelettrodi che la compongono hanno un diametro di $200 \mu\text{m}$, sono disposti ad una distanza reciproca di $575 \mu\text{m}$ e sono realizzati in platino-iridio (PtIr, massima densità di carica per unità di superficie fornita: 1 mC/cm^2 , tipicamente impiegata: $\cong 0.35 \text{ mC/cm}^2$).

Sussistono 4 diversi range di lavoro per la corrente iniettata: $0 \div 125 \mu\text{A}$, $0 \div 250 \mu\text{A}$, $0 \div 500 \mu\text{A}$ e $0 \div 1000 \mu\text{A}$, ciascuno dei quali offre 31 livelli discreti, cioè 31 possibili ampiezze non nulle per il segnale di stimolazione (sono dunque impiegati 5 bit nella codifica digitale dei livelli di corrente). Il range viene selezionato sulla base dei parametri individuali dello specifico paziente, tenendo soprattutto conto delle soglie di stimolazione e danneggiamento tissutale.

La frequenza di stimolazione varia nell'intervallo $0.25 \div 120 \text{ Hz}$ (periodi corrispondenti: da un massimo di 4 s a un minimo di 8.3 ms); in ogni periodo, la durata dell'impulso elettrico fornito dagli elementi della matrice varia tra $32.5 \mu\text{s}$ e 3 ms. Tale variazione avviene a passi discreti di $32.5 \mu\text{s}$.

Ad ogni atto di stimolazione, ogni microelettrodo è sottoposto ad un voltaggio massimo di 6.8 V ed ha come target il soma delle cellule gangliari sottostanti. Ogni impulso ha l'obiettivo di generare in queste ultime un potenziale d'azione.

L'array è in grado di coprire una regione del campo visivo compresa tra un minimo di circa $17^\circ \times 10^\circ$, fino ad un massimo di $20^\circ \times 20^\circ$ – un'area piuttosto ristretta. Si consideri infatti che in un soggetto sano il campo visivo (monoculare) è di circa 50° verso l'alto, 70° verso il basso, 90° verso l'esterno e 60° in direzione del naso.

Inoltre, nello spazio coperto la risoluzione fornita è purtroppo bassa: la massima acuità visiva registrata nei soggetti che hanno ricevuto l'impianto durante test clinici è di circa 0.16 decimi [23]. Si consideri però che già con queste performance, i dispositivi supportano con successo i pazienti nell'individuare

oggetti quali porte, ostacoli e muri, aiutando significativamente nella deambulazione.

La risoluzione spaziale e l'acuità visiva sono impattate dal numero e soprattutto dalla dimensione dei microelettrodi: a ciascuno di essi corrisponde un'area in cui, in una retina sana, ricadono centinaia di fotorecettori, i quali nella regione maculare comunicano con i neuroni gangliari in un rapporto praticamente 1:1. Dunque, ogni elemento elettrico stimola centinaia di cellule gangliari (figura 3.7): un'attivazione diffusa in un'area intrinsecamente a convergenza minima determina inevitabilmente la compromissione della risoluzione e dunque dell'acutezza visiva di cui il paziente può fare esperienza.

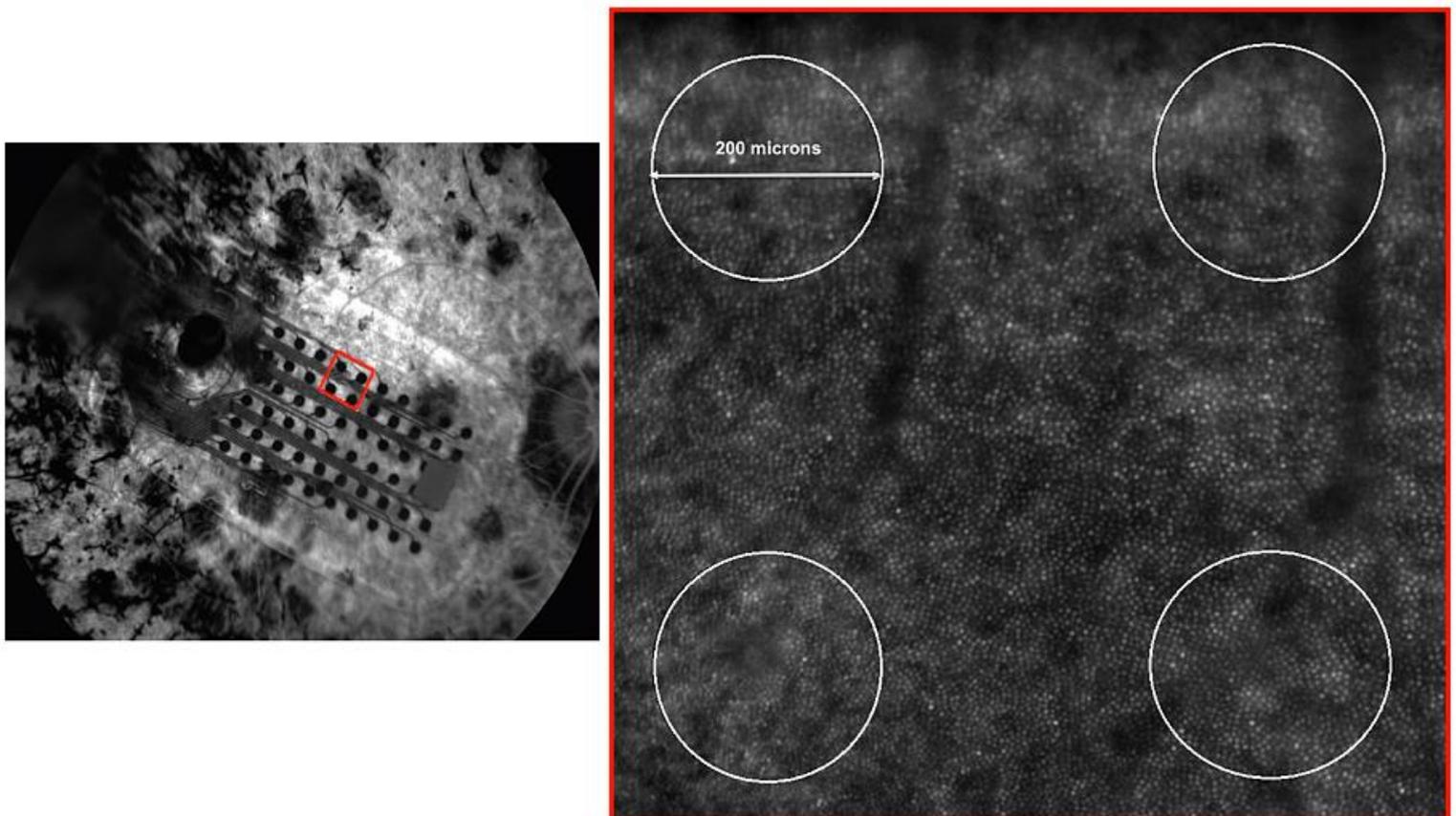


Figura 3.7 – Immagini retinografiche; le aree circondate di rosso sono equivalenti. A sinistra, un array di microelettrodi (Argus II) impiantato in un paziente RP; a destra, una retina sana. Dal confronto, è chiaro l'elevato numero di cellule interagenti con ogni elettrodo.

Si tenga tuttavia presente che il modello Argus II presenta, in termini di risoluzione e non solo, un notevole miglioramento rispetto al dispositivo di prima generazione Argus I. Quest'ultimo, infatti, oltre a distinguersi per un diverso collocamento della bobina di trasmissione (sospesa dietro l'orecchio invece che montata sull'asticella degli occhiali) e della circuiteria di elaborazione interna (posizionata a livello sottocutaneo invece che extra-sclerale), faceva uso di una griglia di microelettrodi solo 4×4 invece che 6×10, in cui ciascun elemento aveva un diametro di 520 µm o 260 µm a seconda delle versioni.

In Argus II si registra quindi un significativo upgrade dell'elettronica. Il trend di miglioramento si presuppone sarà riscontrabile anche nei sistemi di generazioni future; le prime informazioni a riguardo suggeriscono difatti l'impiego di almeno 200 microelettrodi per Argus III e più di 1000 per Argus IV, di dimensioni (limiti tecnologici e biologici permettendo) ancora minori di quelle degli elementi ad oggi impiegati.

Pro e contro dell'approccio epiretinale

Uno dei punti di forza delle protesi epiretinali è il fatto che il processamento della scena visiva non coinvolge in alcun modo le strutture di elaborazione retiniche, cioè le cellule bipolari, amacrine e orizzontali. L'unico requisito necessario sotto questo aspetto è che sia ancora funzionante almeno una parte delle cellule gangliari. Anche i pazienti afflitti dalle degenerazioni retiniche più avanzate, dunque, possono ricevere questi impianti, purché ovviamente abbiano la possibilità e siano disposti ad affrontare il *system fitting* ed i percorsi di riabilitazione ed apprendimento.

Il processamento ad opera della fotocamera e della VPU è anche oggetto di altre considerazioni: poiché tali strutture elettroniche sono interamente esterne, i tecnici possono facilmente intervenire per apportare modifiche all'hardware o aggiornarlo. Per contro, tuttavia, si ha che al movimento oculare del paziente non corrisponde un movimento della scena visiva; per ottenere quest'ultimo è necessario che il soggetto muova il capo. Questa caratteristica richiede ovviamente un addestramento del paziente e può risultare un ostacolo soprattutto per coloro che hanno perso solo recentemente le capacità visive.

Relativamente poi all'array di stimolazione – la sua posizione consente di sfruttare l'umor vitreo per dissipare l'energia termica sviluppata dalla circuiteria, di conseguenza il rischio di causare un danno ai tessuti via surriscaldamento è notevolmente ridotto. Tuttavia, l'ancoraggio della matrice alla membrana limitante interna può risultare problematico; esso deve infatti essere saldo per garantire la stabilità meccanica del dispositivo, ma ad una maggiore solidità corrisponde una maggiore rigidità, la quale, ritengono gli esperti, aumenta il rischio che si verifichi il distacco della retina dal fondo oculare. Ciò pone inevitabilmente delle limitazioni sulle dimensioni dell'array stesso, che non può essere eccessivamente grande perché altrimenti necessiterebbe di un ancoraggio troppo esteso ed indeformabile.

Altre possibili complicazioni, quale ad esempio l'infiammazione dei tessuti, potrebbero insorgere per via delle connessioni cablate che attraversano la sclera determinando in essa una discontinuità che le cellule tentano ma non possono riparare. È questa una problematica simile a quella che si verifica allorché devono essere a lungo lasciati in posizione i dispositivi percutanei.

Si consideri infine che può verificarsi *crosstalk* tra i microelettrodi, e che questi ultimi, pur avendo come target il soma dei neuroni gangliari, vanno spesso a generare anche stimolazioni a livello degli assoni di tali neuroni, che corrono direttamente sotto la loro superficie. Queste stimolazioni assoniche, così come il *crosstalk*, sono fenomeni indesiderati poiché vanno a determinare la distorsione e la dislocazione dei fosfeni, peggiorando quindi le caratteristiche della percezione visiva.

Protesi subretinali: sistemi IMS e AMS Alpha

I sistemi IMS e AMS Alpha, di prima e seconda generazione rispettivamente, sono stati messi a punto dalla compagnia tedesca *Retina Implant AG* ed hanno ricevuto il marchio CE per la commercializzazione in Europa nel 2013 (IMS) e nel 2016 (AMS). Essi ad oggi sono, inoltre, gli unici dispositivi subretinali ad essere stati testati sull'uomo a livello clinico.

Come già detto per i sistemi Argus, anche le protesi ora in esame sono tipicamente impiantate in un solo occhio.

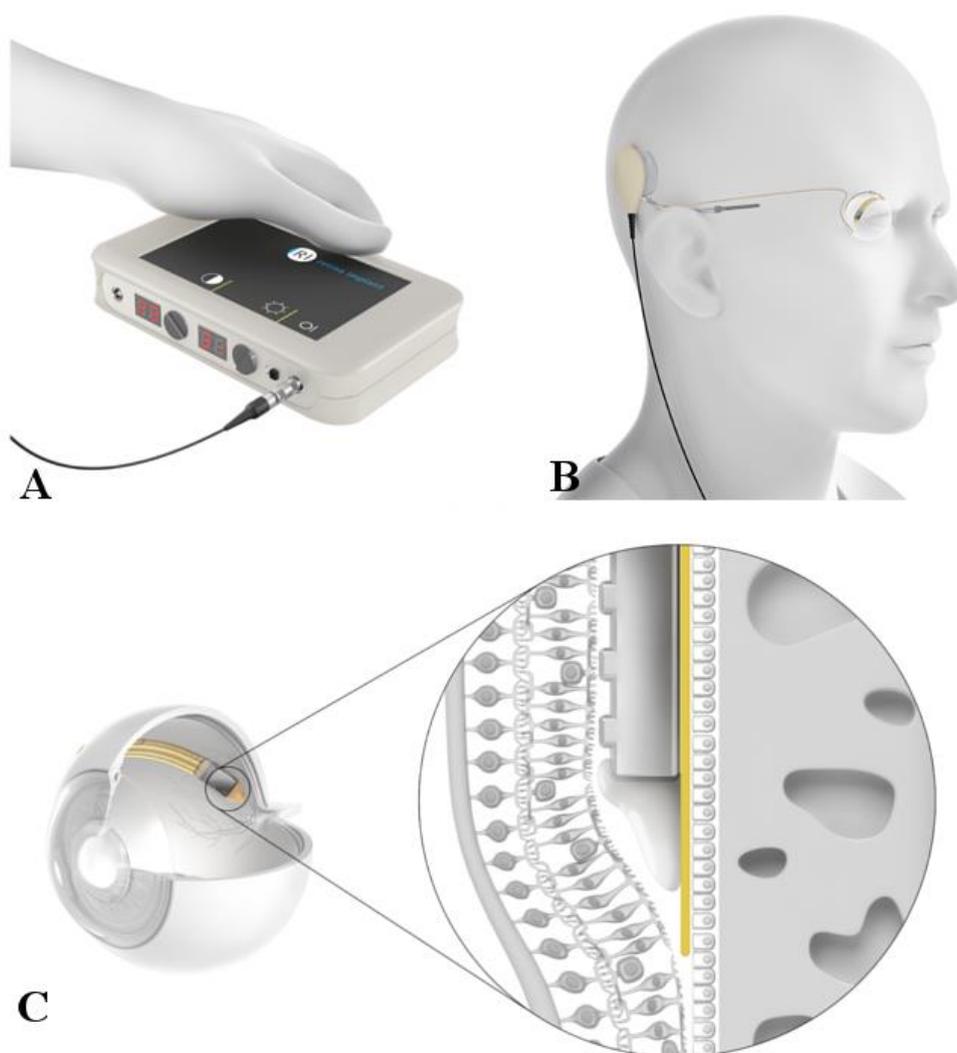


Figura 3.8 – Elementi costitutivi della protesi subretinale AMS Alpha. A – Unità di controllo; B – bobine e percorsi cablati; C – elemento di stimolazione e sua locazione.

Come mostrato nella figura 3.8, queste protesi si compongono di due parti: la struttura impiantabile nell'occhio ed un'unità di controllo esterna. La seconda consente al paziente e ai tecnici di interfacciarsi con la prima per regolarne i parametri di lavoro, quali ad esempio la frequenza di stimolazione del tessuto nervoso e i fattori di contrasto e di brillantezza delle immagini.

Le porzioni interne non possiedono un'alimentazione propria; è dunque necessaria una fonte d'energia nell'unità di controllo, la cui potenza è trasmessa agli elementi impiantati grazie all'interazione induttiva tra due bobine – una di trasmissione, esterna e collegata direttamente all'unità di controllo, ed una di ricezione, sottocutanea. Entrambe sono poste temporalmente poco sopra l'orecchio.

Dalla bobina interna si diparte una guida polimerica contenente filamenti conduttori che, raggiunta la superficie oculare superiore, attraversa la sclera e termina nello spazio maculare subretinale, dove si colloca l'elemento di stimolazione: un array di microfotodiodi (*microphotodiode array*, MPDA).

Questi ultimi sono elementi elettronici in grado di generare, avendo in input un segnale di natura luminosa, un output elettrico ad esso proporzionale. Essi, dunque, ricevendo in ingresso la luce focalizzata dai mezzi diottrici naturali dell'occhio (cornea, umor acqueo, umor vitreo e cristallino), si pongono come sostituti dei fotorecettori degenerati. La corrente che generano non è tuttavia sufficiente a mediare una percezione significativa tramite la stimolazione delle cellule retiniche; ragion per cui ciascuno di essi è associato ad altra circuiteria – in particolare sono collegati, in cascata, ad un amplificatore e ad un microelettrodo bipolare di nitrato di titanio, TiN (la presenza di tali elementi elettronici è, in ultima analisi, il motivo per cui si rende necessaria l'alimentazione esterna).

Ogni microelettrodo è indipendente da tutti gli altri (rappresenta quindi un pixel) e va a stimolare le cellule bipolari adiacenti con un'iniezione di corrente la cui intensità è, per quanto detto, proporzionale alla quantità di fotoni che hanno raggiunto il microfotodiodo. Per questo, è importante che l'MPDA sia collocato quanto più possibile vicino alla fovea, dove il cristallino convoglia la radiazione luminosa proveniente dall'esterno e quindi l'attivazione dei microfotodiodi può essere maggiore.

Si precisa che, durante la procedura chirurgica di impianto della protesi, il volume destinato ad accogliere il microchip su cui è collocata la matrice di microfotodiodi è preparato tramite un'iniezione di soluzione salina tra l'epitelio pigmentato e le cellule retiniche. Ciò causa un localizzato distacco di retina, il quale viene poi arginato e supportato nella guarigione con un'iniezione in loco di olio siliconico.

Il microchip che accoglie l'MPDA è sostanzialmente simile nei modelli IMS e AMS Alpha. In entrambi, è realizzato con tecnologia CMOS, è spesso alcune decine di μm , è in grado di processare l'informazione visiva in input ad una frequenza media di 5 Hz (modificabile nell'intervallo 1÷20 Hz) ed inietta impulsi di corrente della durata di 0.1÷2 ms. Tuttavia, nei sistemi IMS esso contiene 1500 microfotodiodi, ha dimensioni superficiali di $3.0 \times 3.1 \text{ mm}^2$ e copre un'area del campo visivo di circa $11^\circ \times 11^\circ$, mentre nei sistemi AMS contiene 1600 microfotodiodi, ha dimensioni superficiali di $3.2 \times 4.0 \text{ mm}^2$ e copre un'area del campo visivo di circa $13^\circ \times 13^\circ$.

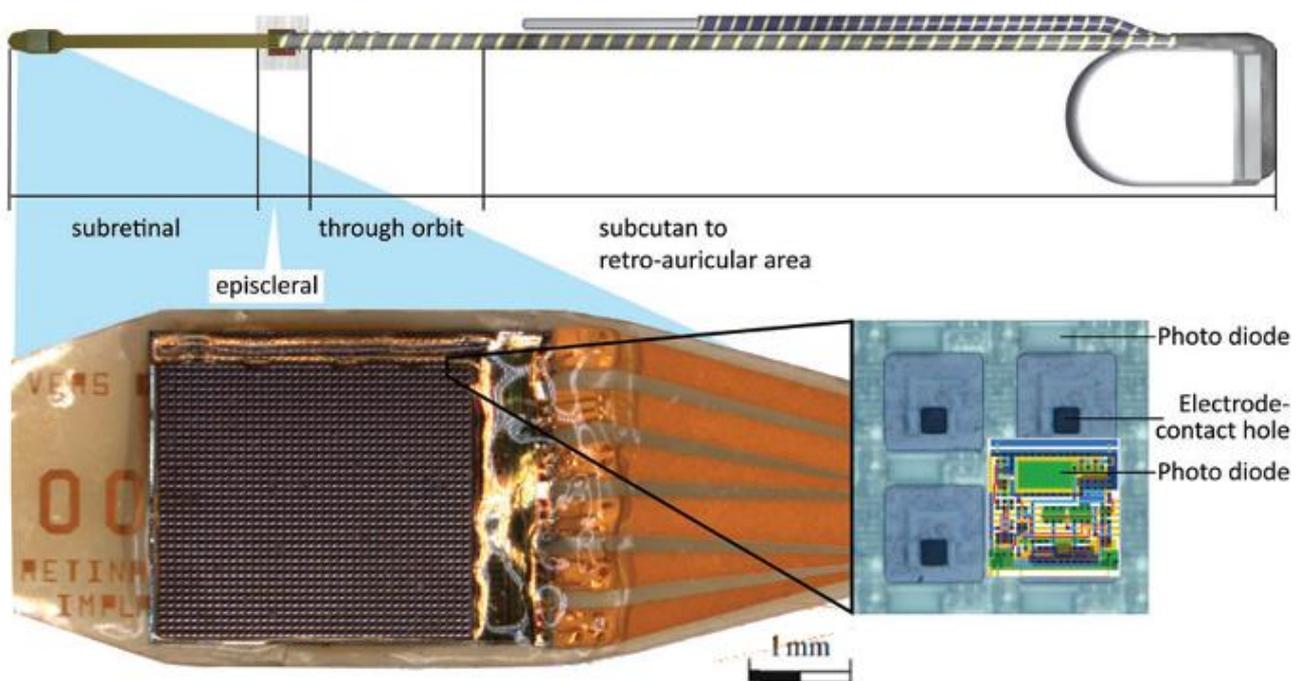


Figura 3.9 – Componente interna (in alto) e MPDA (ingrandimento) dei sistemi IMS Alpha. Gli elementi elettronici che codificano un pixel (MPD, amplificatore e microelettrodo) sono compattati nella stessa regione di chip.

In entrambi i sistemi, ciascun microelettrodo è quadrato con un lato di 50 μm . Tali dimensioni, maggiori a quelle cellulari, non consentono la stimolazione di un solo neurone bipolare; come già accennato, ogni microelettrodo ne stimola difatti un gruppo. Ciò impatta negativamente sulla risoluzione dell'immagine percepita.

Si consideri tuttavia che, anche rispetto ad altre tecnologie simili, questo parametro di performance è comunque piuttosto buono: per i soggetti che hanno partecipato ai trial clinici, è stata riportata (nei casi migliori) un'acuità visiva di poco inferiore a 0.4 decimi [23]. Tali condizioni consentono ad esempio ai pazienti di riconoscere oggetti posti di fronte a loro su di un tavolo quali piatti e posate, e alcuni hanno anche dimostrato di riuscire a leggere parole a grandi caratteri. Sebbene dunque la visione offerta sia in sé povera, i benefici nella vita quotidiana sono comunque significativi ed evidenti.

Pro e contro dell'approccio subretinale

Il fulcro dei pregi dei sistemi subretinali è il livello di naturalezza conservata nel processo visivo. Poiché, infatti, i target della stimolazione sono i neuroni bipolari, è mantenuta l'elaborazione visiva da parte di questi ultimi e delle cellule orizzontali, amacrine e gangliari; si verifica quindi la naturale integrazione progressiva di informazioni, che consente di ottenere risultati migliori in termini di acuità visiva.

Inoltre, dato che la trasduzione del segnale luminoso è condotta dagli elementi dell'MPDA, posizionato sul fondo dell'occhio, si ha che al movimento oculare del soggetto corrisponde il movimento della scena visiva. Questa è una caratteristica estremamente significativa, poiché non solo implica un maggiore agio nell'esplorazione dell'ambiente, ma consente anche di sfruttare le naturali micro-saccadi per garantire la permanenza delle immagini.

Si consideri infatti che, anche in un soggetto sano, se l'immagine proiettata sulla retina fosse perfettamente fissa, si giungerebbe presto ad un'abituazione dei fotorecettori e delle altre cellule retiniche, che condurrebbe ad una risposta (in termini di percezione visiva) poco duratura. Non a caso, negli approcci epiretinali, in cui il movimento oculare è irrilevante ai fini della visione, spesso i soggetti

riportano che le percezioni svaniscono in pochi secondi e devono eseguire piccoli movimenti del capo per ottenere un continuo refresh dell'immagine.

Grazie alle micro-saccadi, l'immagine focalizzata sull'MPDA "si sposta" costantemente di pochi pixel: ciò garantisce la riattivazione ciclica dei microfotodiodi e per l'appunto la durabilità delle percezioni.

La collocazione del microchip di stimolazione in posizione subretinale consente poi di sfruttare l'aderenza naturale della retina all'epitelio pigmentato per ottenere una buona fissazione dell'elettronica; si evita dunque l'impiego di suture ed altri supporti che potrebbero determinare l'irrigidimento dell'impianto e di conseguenza indesiderati stress meccanici. Si consideri tuttavia che l'intervento di inserzione del sistema è piuttosto invasivo: il distacco di retina che deve essere indotto fa difatti emergere il rischio di complicazioni. Inoltre, lo spazio che si può ricavare a livello subretinale è ridotto, e ciò pone delle limitazioni sulle dimensioni degli MPDA.

Altre limitazioni nascono dal rischio di danneggiare i tessuti. Siccome, infatti, al contrario di quanto accade per altri approcci, gli elementi elettronici non possono far conto su alcuna sostanza che assorba efficientemente l'energia dissipata sotto forma di calore, per diminuire il rischio che i tessuti subiscano un danno termico è necessario assicurare che le correnti di lavoro siano sempre ridotte.

Sussistono poi delle restrizioni anche relativamente ai soggetti che possono ricevere l'impianto di questi sistemi. È prima di tutto necessario, ovviamente, che i candidati abbiano cellule bipolari, orizzontali e amacrine ancora funzionanti (oltre alle gangliari), ma non solo. Poiché infatti gli esperti sostengono che eseguire un'operazione chirurgica invasiva e, soprattutto, collocare il microchip nello spazio subretinale possa condurre ad un peggioramento della degenerazione retinica (la presenza del chip ostacolerebbe il supporto metabolico dai vasi coroidei), non sono mai stati approvati candidati afflitti da patologie diverse dalla RP, quali i pazienti DMLE. Per questi ultimi, in particolare, il rischio sarebbe quello di perdere le capacità visive periferiche, che come visto in precedenza anche negli stadi più avanzati della patologia restano sempre in buonissima parte intaccate.

Protesi sopracoroidee: BVT implants

Le ricerche e i progetti atti a mettere a punto sistemi sopracoroidei sono più recenti rispetto a quelli relativi agli altri approcci: i primi studi a riguardo risalgono difatti alla seconda metà dello scorso decennio ed i trial clinici sull'uomo si stanno conducendo solo in questi anni, mentre modelli di protesi epi- e subretinali erano già in fase di test all'inizio del millennio.

Per questa ragione, ad oggi ancora non esistono dispositivi sopracoroidei che abbiano ricevuto le necessarie approvazioni per entrare sul mercato. Saranno quindi di seguito discussi alcuni modelli protesici ancora in studio dell'australiana *Bionic Vision Technology* (BVT, precedentemente nota come *Bionic Vision Australia*, BVA), la cui ricerca è focalizzata per l'appunto su protesi retiniche aventi l'approccio in questione.

Lo scopo nel lungo periodo dell'azienda è creare due diversi dispositivi: 1) una protesi ad ampio campo visivo contenente 98 elettrodi indicata col nome di Phoenix 99, che possa supportare soprattutto la deambulazione dei soggetti che ne ricevano l'impianto; successivamente alla riuscita realizzazione e commercializzazione di tale sistema, 2) una protesi contenente almeno 256 elettrodi che offra una visione centrale ad elevata acuità, tale da consentire il riconoscimento di dettagli e volti.

Le fondamenta di entrambi i progetti ultimi si basano sui risultati ad oggi ottenuti con una serie di prototipi; tra questi, sono molto significativi i modelli più recenti, a 20 e 44 elettrodi di stimolazione monopolari, poiché a differenza dei precedenti sono stati ampiamente testati *in vivo*. In particolare, quello a 20 elettrodi è stato testato su animali nel 2010 [30] e sull'uomo tra il 2012 e il 2014 [31], mentre per quello a 44 elettrodi i test su animali sono stati condotti a partire dal 2017 [32].

In questi prototipi, l'elemento fondamentale risulta essere ovviamente la matrice impiantabile, costituita da un supporto di silicone su cui sono collocati i microelettrodi di stimolazione più altri 2 di ritorno per la chiusura del circuito,

tutti realizzati in platino (la morfologia e le dimensioni degli elementi sono riportate nella figura 3.10).

Poiché gli impianti realizzati con questi modelli erano pensati per essere temporanei, la matrice, tramite cablaggi di platino-iridio incapsulati in materiale polimerico isolante, era collegata direttamente ad una struttura percutanea realizzata in titanio posta temporalmente. Essa consentiva la comunicazione elettrica diretta tra l'esterno e gli elementi interni ed in particolare l'attivazione dei microelettrodi (per generare percezioni visive) ad opera di una macchina posta nell'ambiente di laboratorio o di una fotocamera portatile con annessa VPU, a seconda del trial.

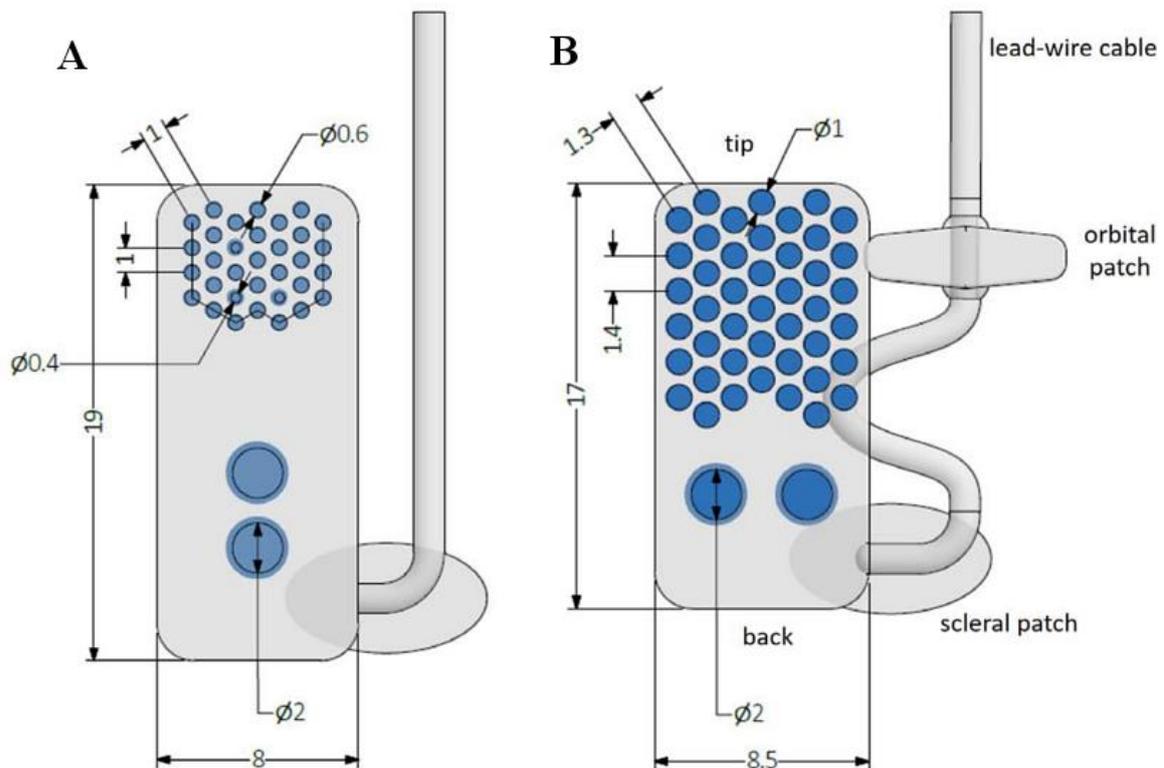


Figura 3.10 – Prototipi a 20 (A) e 44 (B) microelettrodi; le dimensioni indicate sono espresse in millimetri. Si noti che nel modello A 3 elementi di stimolazione avevano area di interfaccia minore rispetto agli altri, e che inoltre erano presenti anche 13 microelettrodi cortocircuitati tra loro (collegati dalla linea nera) formanti una “barriera di controllo” che fungeva da ulteriore sito di ritorno per la corrente. Nel modello B, le dimensioni dei microelettrodi sono state aumentate allo scopo di ridurre la densità superficiale di carica iniettata e quindi garantire una stimolazione più sicura.

Le informazioni raccolte negli esperimenti condotti con questi prototipi hanno concesso di assestare molteplici parametri di lavoro necessari per rendere efficace l'approccio sopracoroideo, quali le dimensioni più adatte dei microelettrodi e la modalità di attivazione di questi per effettuare la stimolazione.

Queste valutazioni si sono basate sulle seguenti considerazioni: la distanza array-cellule retiniche target (tra i 200 e i 490 μm nell'uomo) è significativamente maggiore in questo approccio rispetto a qualunque altro. Inoltre, la corrente iniettata dagli elettrodi deve attraversare tessuti ad alta resistenza equivalente come l'epitelio pigmentato. Di conseguenza, è necessario un voltaggio di alimentazione elevato per assicurare una corrente di stimolazione adeguata.

Ridurre l'impedenza degli elettrodi, la quale risulta essere in serie alle resistenze tissutali, è un modo per diminuire l'entità della differenza di potenziale (d.d.p.) necessaria. Tale riduzione d'impedenza è stata ottenuta sia facendo uso di microelettrodi più grandi, sia impiegando una strategia per cui di essi non se ne attiva solo uno per volta, ma molteplici in parallelo.

I test hanno consentito di verificare che, agendo in questa maniera, la soglia di stimolazione aumentava, ma essa poteva comunque essere raggiunta restando al di sotto dei valori di danneggiamento tissutale con stimoli di durata aumentata.

È per quanto appena illustrato che gli approcci sopracoroidei fanno uso di elettrodi più grandi e di iniezioni di carica più lunghe (da decine a centinaia di ms) rispetto ad altre soluzioni protesiche: si pongono l'obiettivo di minimizzare il voltaggio d'alimentazione (che comunque, variando nell'intervallo 15÷20 V, resta elevato rispetto ad altri approcci) sacrificando in parte la risoluzione della percezione visiva evocata, che diminuisce al crescere del diametro degli elementi di stimolazione.

Si consideri a tal proposito che per i prototipi di sistemi sopracoroidei è stata registrata, tra le varie tipologie di protesi retiniche, la minore acuità visiva – talmente bassa da non essere praticamente esprimibile in decimi [33].

Si riporta che è stato ad oggi progettato un modello di Phoenix 99 pensato per impianti duraturi. Esso è composto da una fotocamera e una VPU esterne e da elementi interni simili a quelli di una protesi epiretinale: un dispositivo induttivo per lo scambio di potenza e dati, da collocarsi dietro l'orecchio a livello

sottocutaneo; un chip di processamento interno, incapsulato in una struttura di titanio e allumina con inseriti percorsi conduttivi in platino per i segnali elettrici; un sistema di collegamenti cablati tra questi due elementi; infine, una matrice di elettrodi di stimolazione.

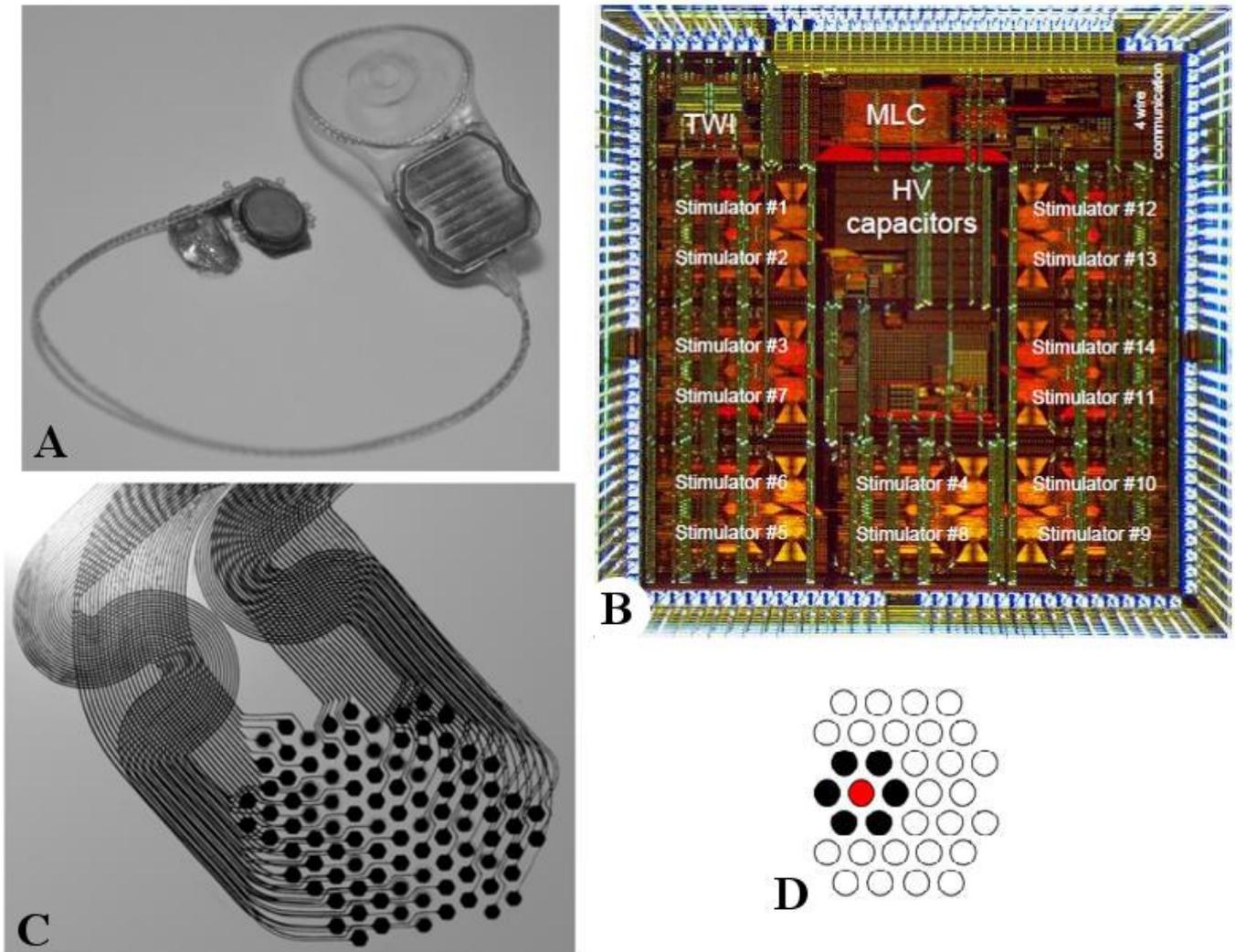


Figura 3.11 – Phoenix 99. A: elementi impiantabili; B: chip di controllo interno, locazione dei circuiti piloti per la stimolazione; C: rappresentazione dell’array complessivo a 98 elettrodi; D: esempio della strategia di stimolazione impiegata: configurazione esagonale. In rosso l’elettrodo iniettante carica e in nero gli elettrodi portati a massa.

In questo modello è impiegato il cosiddetto sistema quasi-monopolare per realizzare la chiusura del circuito: affiancata all’impiego di elettrodi comuni per il ritorno della corrente, la stimolazione è realizzata tramite una particolare

strategia detta configurazione esagonale. Quest'ultima prevede che, all'attivazione di un elettrodo (che inietta carica), siano cortocircuitati a massa gli elettrodi ad esso circostanti (disposti in una formazione per l'appunto esagonale per via della geometria dell'array), i quali fungono complessivamente da sito aggiuntivo di ritorno per la corrente (figura 3.11 D). Questa soluzione per la stimolazione è stata scelta rispetto ad altre poiché gli esperimenti condotti con i precedenti prototipi hanno evidenziato come essa, pur determinando una soglia di stimolazione del tessuto nervoso più elevata rispetto all'approccio monopolare puro, consente la riduzione del rischio che avvenga *crosstalk* tra gli elettrodi, il quale rappresenta una problematica significativa allorché più microelettrodi vengano attivati in parallelo [31], [34].

È in parallelo, infatti, che essi sono fatti operare: l'elettronica interna, realizzata con tecnologia HVCMOS, è ottimizzata in modo da poter pilotare contemporaneamente fino a 14 elettrodi di stimolazione – ciò è ottenuto grazie all'impiego di 14 separati circuiti di attivazione, ciascuno a comando di 7 elettrodi. Ad ogni atto di stimolazione, sulla base dei dati provenienti dalla VPU, uno è selezionato per iniettare carica ed i restanti 6 sono cortocircuitati a massa. Per quanto precedentemente detto relativamente all'impedenza totale di elettrodi attivati in parallelo, si ha che questa strategia consente l'impiego di un voltaggio d'alimentazione minore.

Il chip interno, inoltre, è programmabile; ciò consente di adattarne flessibilmente le prestazioni ai casi specifici dei singoli pazienti.

Questo prodotto è stato testato su cadaveri [34], ma deve ancora essere sottoposto a fasi di pre-test, perciò i trial clinici si svolgeranno presumibilmente nell'arco dei prossimi anni.

Pro e contro dell'approccio sopracoroideo

La collocazione dell'array di stimolazione tra la sclera e la coroide, come già menzionato, determina una significativa distanza tra i microelettrodi e le cellule target (auspicabilmente le bipolari; se esse non sono intatte, le gangliari), tale da rendere necessario l'impiego di voltaggi d'alimentazione elevati la cui minimizzazione comporta il sacrificio della risoluzione offerta.

Tale posizionamento può anche però vantare una serie di vantaggi. In primo luogo, la naturale coesione tra i tessuti che incapsulano l'occhio garantisce una buona stabilità meccanica per la matrice. Questo, unito al fatto che l'inserzione nello spazio supracoroideo (a cui si accede tramite un'incisione della sclera) non rischia di condurre al distacco della retina, implica che le limitazioni sulle dimensioni degli array di microelettrodi sono meno stringenti rispetto ad altre soluzioni protesiche. Inoltre, il sangue che scorre nei vasi coroidei coadiuva la dispersione dell'energia termica dissipata e ciò, insieme col fatto che gli elementi elettrici non iniettano carica direttamente sulle cellule retiniche, determina una riduzione significativa del rischio di causare un danno termico al tessuto nervoso.

È poi opportuno considerare che l'intervento chirurgico di impianto di una protesi supracoroidea è stato modellato appositamente per risultare simile alla procedura necessaria all'impianto di una protesi cocleare – un'operazione, quest'ultima, avente una lunga storia medica e che numerosi clinici sono in grado di eseguire con sicurezza. L'intervento, inoltre, non richiede di agire sulle strutture oculari interne. Nel complesso, quindi, la procedura è molto meno invasiva e soggetta ad un rischio di complicazioni ridotto rispetto alle operazioni che devono essere eseguite per l'impianto di protesi epi- e subretinali. La peggiore reazione riscontrata a seguito di un impianto durante i trial, infatti, è stata l'emersione di emorragie coroidee tutto sommato contenute nell'immediato post-operatorio; emorragie che, tra l'altro, sono state naturalmente smaltite e non hanno lasciato tracce nei tessuti (ad eccezione di una cicatrice fibrosa riscontrata in un solo paziente, che comunque non ha alterato il funzionamento della protesi) [31].

Per tali ragioni, un insieme più ampio di pazienti potrebbe essere selezionato per ricevere l'impianto; ad esempio, anche soggetti afflitti da DMLE potrebbero risultare candidati validi.

3.3. Panoramica sui limiti tecnologici attuali

Si propone di seguito un sunto delle problematiche, delle limitazioni e delle conseguenti difficoltà di progettazione dei sistemi protesici retinici. Alcuni dei punti discussi si collegheranno a quanto verrà presentato nel capitolo 4 relativamente alla frontiera della ricerca.

Elettronica esterna: alimentazione e VPU

Le porzioni esterne non presentano significative limitazioni dal punto di vista di progettazione dell'hardware, in quanto gli elementi in questione (videocamera, batterie, montatura di occhiali, processore) non sono propriamente biomedicali e sono comunemente reperibili sul mercato. Le difficoltà, dunque, nascono nello sviluppo delle implementazioni software e nella selezione dei parametri di lavoro.

Si considerino in particolare i sistemi epiretinali e sopracoroidei. In essi, è necessario il trasferimento sia di potenza, sia di dati alle porzioni impiantate tramite comunicazione wireless: va dunque compiuta un'attenta scelta della frequenza di lavoro.

La rapidità di trasmissione dei dati deve essere compatibile con l'attività delle componenti interne; deve cioè garantire che sia possibile la corretta stimolazione della retina, la quale richiede, nei modelli protesici più avanzati, un afflusso di dati nell'ordine dei megabit/sec. Per far ciò, è richiesta una frequenza di comunicazione comparabile o anche di un ordine di grandezza maggiore, quindi almeno 1÷10 MHz. Tuttavia, l'ottimizzazione dell'efficienza della trasmissione di potenza, in termini di temporizzazione della penetrazione del segnale nel tessuto e della conversione AC/DC da parte della circuiteria interna, richiede una frequenza di lavoro minore. È dunque evidente come si renda necessario un compromesso che conduce al non ottimale trasferimento d'energia, e dunque ad uno spreco d'alimentazione.

Presenta poi un ampio margine di miglioramento il processamento dell'informazione visiva da parte della VPU. Tale passaggio, idealmente, dovrebbe compensare l'attività di tutti i livelli gerarchici di elaborazione naturale precedenti a quello a cui appartengono le cellule target. Nei dispositivi in commercio sono, come già accennato, impiegati ad esempio programmi che aumentano il contrasto delle immagini ed evidenziano i contorni degli oggetti, ma comunque il risultato è lontano dall'essere quello desiderato.

In particolare, non sono ancora stati implementati né approcci che consentano di tener conto dei movimenti oculari nella selezione dell'area del campo visivo da analizzare, né soluzioni che consentano una buona resa del senso della profondità, complicata dal fatto che gli impianti protesici sono tipicamente monoculari.

La messa a punto di tali implementazioni software è ostacolata anche dalla comprensione ad oggi purtroppo solo parziale dell'encoding visivo neurale. Un mapping completo della relazione ingresso-uscita delle cellule gangliari e bipolari (considerato come ingresso la stimolazione retinica e come uscita l'attivazione corticale nelle aree visive) consentirebbe infatti di tener meglio conto della non omogenea trattazione dell'informazione a livello retinico, portando quindi indubbiamente al miglioramento dell'elaborazione visiva artificiale.

Tale mapping, tuttavia, è complicato da realizzare. Esso, difatti, potrebbe essere eseguito tramite studi fMRI (risonanza magnetica funzionale), ma i portatori dei dispositivi protesici, i quali sono classificati come non compatibili con la risonanza o al massimo *MRI conditional*, non possono essere sottoposti a questo tipo di esame, e il rimodellamento neurale che segue la perdita della vista rende impossibile l'impiego di soggetti sani (figura 3.12).

In alternativa all'fMRI, è stata proposta la realizzazione del mapping tramite l'impiego dell'EEG o della PET, i quali tuttavia sono metodi d'indagine meno accurati.

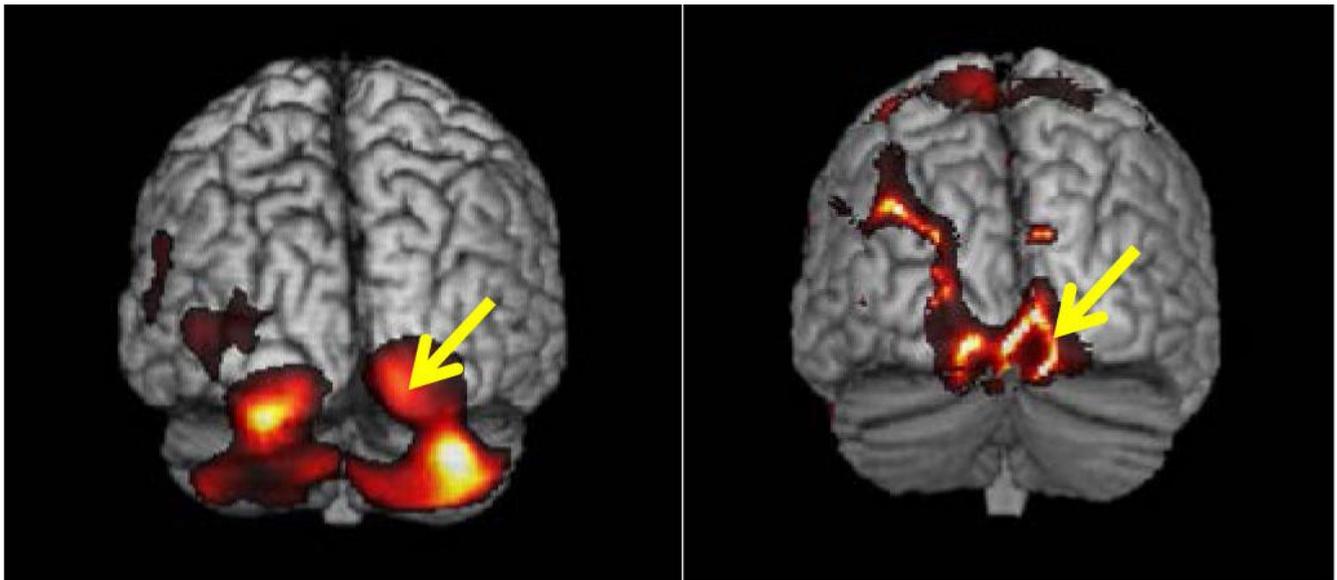


Figura 3.12 – Attivazione cerebrale (le frecce indicano V1) registrata con un esame PET: a sinistra, soggetto sano sottoposto a normale stimolazione luminosa; a destra, paziente con cecità causata da RP sottoposto a stimolazione elettrica trans-corneale.

Circuito integrato di elaborazione interno

La circuiteria interna deve svolgere numerosi compiti, tra cui: 1) la conversione AC/DC del segnale di potenza trasmesso dall'esterno e ricevuto dalla bobina impiantata; 2) nelle protesi epiretinali e sopracoroidee, la demodulazione dei dati visivi elaborati dalla VPU; 3) la gestione di una comunicazione "inversa", per inviare all'esterno lo stato delle componenti interne; 4) la generazione di segnali corretti per l'attivazione dell'array di microelettrodi, particolarmente impegnativa da realizzare poiché devono essere gestiti insieme molteplici voltaggi, sia positivi sia negativi.

Garantire l'implementazione di tutte le funzioni ora elencate rende di per sé complicata la progettazione del circuito, la quale deve inoltre essere condotta con l'obiettivo di minimizzare le dimensioni complessive dell'elemento, in modo da rendere l'impianto quanto meno invasivo possibile. Ciò è dunque inevitabilmente legato al progresso nella miniaturizzazione delle componenti elettroniche, non direttamente influenzabile in sede di progetto; la porzione su cui è possibile agire è, piuttosto, la struttura che incapsula il chip per isolarlo.

Le soluzioni protesiche in cui sussiste una separazione tra matrice di stimolazione e chip di elaborazione (quindi, ancora una volta, epiretinali e sopracoroidee) fanno tipicamente uso di una capsula metallica saldamente unita a una piattaforma di allumina in cui sono inseriti percorsi conduttivi, come illustrato nella discussione relativa alle protesi Argus. Due significative limitazioni relative alle dimensioni nascono dall'impiego questo tipo di struttura: 1) lo spessore della componente metallica è consistente (nell'ordine dei millimetri); 2) le tecniche di realizzazione dei canali conduttivi impiegate per i dispositivi in commercio consentono di ottenere una distanza minima tra un canale e l'altro di circa 1 mm. Confrontando queste grandezze con: la distanza minima realizzabile nel circuito fra due punti di interfaccia con un canale conduttivo, pari a circa 150 μm ; le dimensioni degli elettrodi impiegabili, che scendono fino a 25 μm ; le dimensioni dei singoli transistor, anche inferiori a 1 μm – è chiaro come la capsula isolante sia un fattore maggioritario non solo nella determinazione della grandezza dell'elemento complessivo, ma anche nella limitazione della risoluzione visiva offerta dall'impianto. Poiché, infatti, ciascun canale deve condurre ad un elemento dell'array di stimolazione, la collocazione di meno canali rende utilizzabili meno microelettrodi.

Nelle protesi subretinali, anche per via dello spazio ridotto in cui la matrice deve essere posizionata, è adottato un altro metodo di isolamento: il chip è protetto da uno strato polimerico, il quale deve essere perfettamente continuo ed omogeneo per garantire che le molecole d'acqua, pur interagendo col polimero ed in parte penetrando in esso, non vadano mai a raccogliersi a contatto con la circuiteria. Questa soluzione consente di ottenere spessori ridotti per la struttura protettiva e dunque per l'elemento complessivo, permettendo inoltre l'impiego di un numero elevato di microelettrodi di stimolazione. Si consideri, tuttavia, che la durabilità *in vivo* dei polimeri è minore di quella dei metalli e delle ceramiche, dunque è stimato che gli impianti di protesi subretinali abbiano, in media, una vita più breve rispetto alle altre soluzioni protesiche.

Riassumendo, quindi, si ha che ad oggi sussiste un notevole trade-off tra l'invasività relativa dell'impianto e la sua durabilità (determinate dalla natura delle strutture di incapsulamento) e l'acuità visiva che il sistema può offrire.

Matrice di microelettrodi di stimolazione

Le dimensioni della matrice e dei microelettrodi che la compongono influenzano in maniera diretta, rispettivamente, l'ampiezza del campo visivo e la risoluzione dell'immagine fornite dal dispositivo. È dunque chiaro che, idealmente, l'array dovrebbe coprire tutta la superficie retinica ed essere composto da elementi di dimensioni minime.

Come già illustrato, per gli approcci epi- e subretinali il luogo in cui dovrà essere collocato l'array e le metodologie di fissazione pongono di per sé limitazioni sulla grandezza dello stesso. È inoltre da considerare che, per queste soluzioni protesiche, sussiste anche un'altra restrizione sulle dimensioni della matrice, legata prettamente alla procedura chirurgica di impianto: per motivi di sicurezza, incisioni nella parete oculare maggiori di 5 mm non vengono tipicamente eseguite. A confronto, si pensi che, considerato l'occhio una sfera di diametro pari a 2.5 cm, per poter coprire tutta la retina (approssimata come presente su un emisfero) l'array dovrebbe avere un lato di circa $1.25\pi \cong 4$ cm.

In quanto alle dimensioni dei microelettrodi: diminuirle può essere, oltre che una sfida dal punto di vista della realizzazione tecnica, una scelta inaccettabile a livello funzionale. Gli elettrodi, infatti, sono prima di tutto caratterizzati dalla quantità di carica per unità di superficie che sono in grado di iniettare, un parametro determinato dal materiale di cui sono costituiti. Tale quantità di carica deve essere sufficiente ad innescare una risposta nel tessuto nervoso tramite uno stimolo di durata fissata. Se l'area superficiale dell'elettrodo viene ridotta, a parità di materiale, perché sia garantito l'innescamento della risposta si dovrebbe dunque aumentare la durata dello stimolo. Alternativamente, a parità di durata, si dovrebbe impiegare un materiale diverso che offra un'iniezione di carica maggiore.

Le due opzioni non sono in generale sempre percorribili, poiché sia stimoli molto lunghi, sia una breve ma elevata iniezione di carica in una piccola area di tessuto possono condurre ad un danneggiamento cellulare o ad uno sbilancio elettrolitico locale.

Un altro parametro che comporta delle limitazioni relativamente alla matrice di microelettrodi è la frequenza di stimolazione. Essa è di particolare importanza soprattutto nelle soluzioni epi-retinali. Per queste ultime è stato difatti dimostrato che l'indesiderata stimolazione assonica, la quale conduce a

distorsione e dislocazione dei fosfeni, può essere significativamente ridotta impiegando una frequenza di lavoro più bassa – i lunghi periodi di stimolazione che derivano da ciò consentono di innescare una risposta prevalentemente da parte della zona trigger delle cellule gangliari, come desiderato. Le ragioni di questo fenomeno non sono ancora del tutto chiare, ma sembrano essere correlate con la maggiore densità di canali ionici a livello del monticolo assonico [38]. Una frequenza di stimolazione minore va tuttavia a determinare un peggioramento delle performance del sistema: è ovviamente ridotta la rapidità di evocazione della percezione visiva e, inoltre, i fosfeni appaiono meno intensi rendendo più difficile l'interpretazione della scena. Nello scegliere la frequenza di lavoro è dunque necessario individuare un compromesso tra qualità dell'immagine e chiarezza/rapidità di presentazione della stessa.

L'ostacolo della variabilità biologica

Si riporta, per terminare la presentazione dei limiti delle tecnologie ad oggi in uso, che a complicare notevolmente sia la progettazione di ciascuna delle porzioni dei dispositivi, sia la raccolta di dati sulle loro prestazioni *in vivo* è la grande variabilità biologica che sussiste da soggetto a soggetto.

Differenze nel già citato encoding visivo neurale, così come nelle condizioni e nell'organizzazione sinaptica della retina, comportano la difficile prevedibilità delle performance di un sistema protesico impiantato in un determinato individuo. Inoltre, vari studi, condotti su popolazioni di pazienti facenti uso di dispositivi protesici equivalenti, hanno registrato la percezione di differenti tipi di fosfeni (di forma irregolare piuttosto che circolare o ovale, chiari piuttosto che scuri, ecc.) nonché diversi gradi di beneficio apportati dalle protesi: in alcuni soggetti, l'impianto ha ripristinato le capacità visive al punto da consentire la lettura e la misura dell'acuità attraverso i test standard, mentre in altri ha fornito solo funzioni visive rudimentali quali la capacità di distinguere gli ambienti chiari da quelli scuri o addirittura nessun tipo di beneficio.

Una migliore comprensione del sistema per la visione biologico e studi più estesi sui casi patologici sono necessari per far luce su questa variabilità e per individuare eventualmente una maniera per renderla un fattore più facilmente trattabile.

4.

Prospettive future

4.1. Frontiera della ricerca ingegneristica per gli elementi protesici

Comunicazione wireless ed alimentazione

Allo scopo di rendere possibile l'ottimizzazione della trasmissione di potenza e dati dagli elementi esterni a quelli impiantati, è stato proposto l'impiego di due separati canali di comunicazione, operanti a frequenze diverse [39]. Ciò renderebbe necessaria non solo una gestione più articolata dello scambio di informazioni tra le porzioni protesiche, la cui implementazione non sarebbe comunque proibitiva, ma anche l'impianto di due bobine di ricezione. È quest'ultimo punto a rendere la proposta, ad oggi, di difficile attuazione: è difatti necessario il progetto di bobine di dimensioni ridotte, e parallelamente a ciò una modifica significativa dei modelli protesici in uso, per minimizzare l'invasività del sistema (in termini di spazio occupato dagli elementi) e renderne possibile l'eventuale impianto.

Si riporta che è stato suggerito, alternativamente, l'impiego di un *case* contenente batterie impiantabile nel petto, a livello della clavicola (similmente a quanto viene fatto negli impianti di pacemaker) [22]. Tali batterie alimenterebbero le componenti protesiche interne attraverso connessioni cablate. Sono proprio queste ultime, tuttavia, a rendere la proposta poco attuabile: la procedura per il posizionamento di fili di conduttori isolati lungo tutto il percorso petto-occhio sarebbe alquanto invasiva, nonché un'operazione ben più complessa di quelle eseguite per i modelli in uso, che introdurrebbe tutta una serie di nuove possibili complicazioni. Inoltre, si deve tener presente che potrebbe dover essere condotta la sostituzione delle batterie, rendendo necessarie procedure chirurgiche ulteriori oltre a quella d'impianto. Per questi motivi, malgrado la validità teorica della

proposta, non è stato ancora messo a punto alcun modello protesico che la implementi.

Processing dell'immagine

Relativamente al processing artificiale dell'immagine visiva (quindi considerando protesi epiretinali e sopracoroidee), la ricerca è concentrata sull'affinamento degli algoritmi di elaborazione e sulla gestione dell'informazione sul punto di fissazione.

In quanto agli algoritmi di elaborazione: sono state ad esempio proposte e testate, con appositi simulatori, procedure in grado di generare pattern di fosfeni sulla base della salienza (maggiore per i contorni e le zone ad alto contrasto) degli elementi nell'immagine, così che essi risultino più facilmente individuabili. Sono inoltre in studio metodi per incorporare, nella percezione visiva fornita, del rumore gaussiano [41], il quale potrebbe consentire di ottenere un netto miglioramento del percepito stesso, come mostrato nella figura seguente.

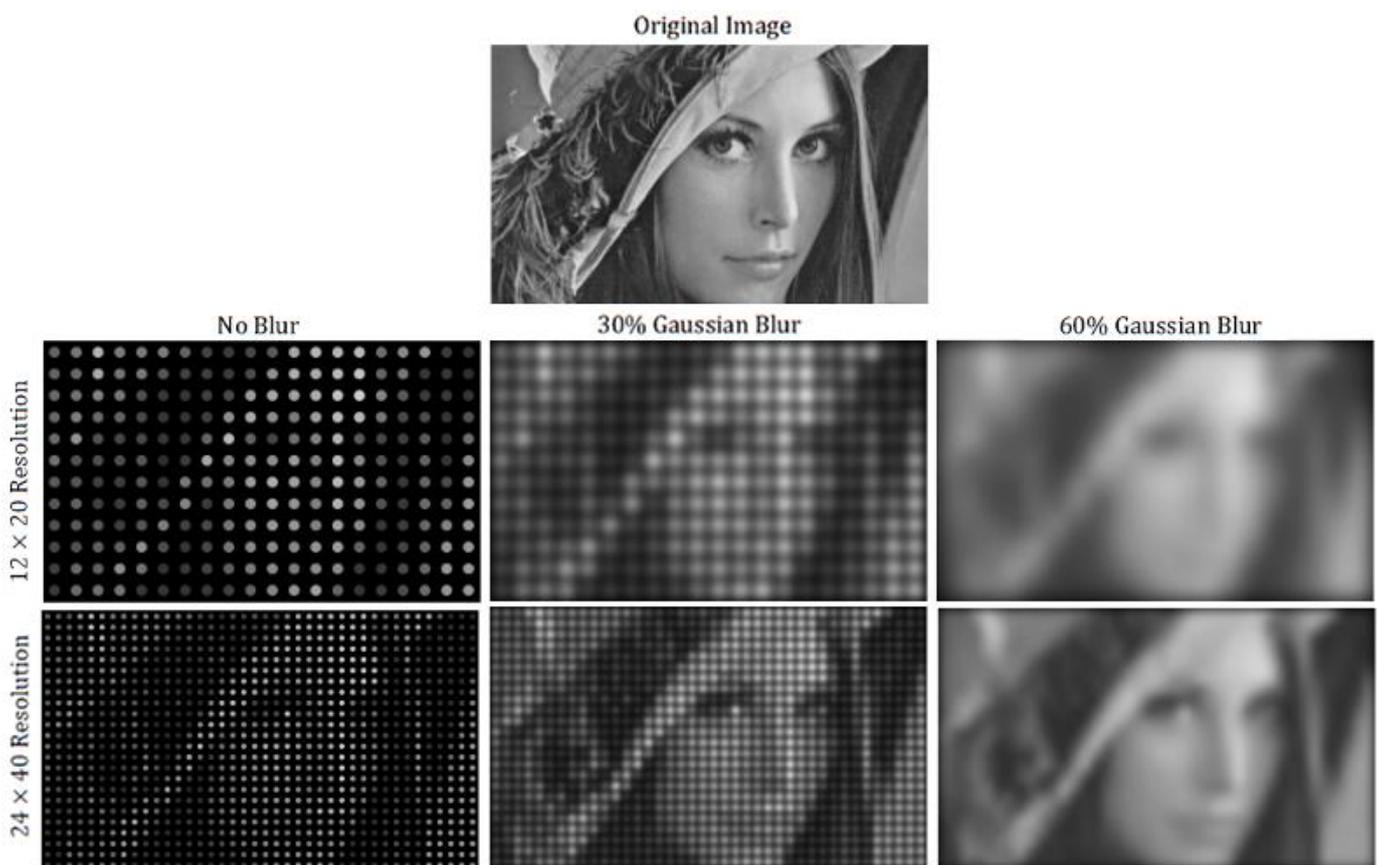


Figura 4.1 – Effetto del rumore gaussiano su griglie di ipotetici fosfeni.

Per quel che invece riguarda l'aggiunta ai dati da trattare dell'informazione sulla direzione dello sguardo, estremamente significativa per quanto già detto nei capitoli precedenti, si riporta che è stato recentemente proposto di incorporare ai sistemi esistenti le tecniche di tracciamento oculare già presenti ad esempio nelle tecnologie *Oculus* per realtà virtuale. Per far ciò, sarebbe “semplicemente” necessario aggiungere un *eye tracker* alla montatura su cui è posta la fotocamera, modificando poi in maniera opportuna i software di processamento.

In alternativa, già dal decennio scorso è stata avanzata l'idea di impiegare, al posto della camera esterna, un dispositivo intraoculare miniaturizzato da collocare a livello del cristallino (figura 4.2). Negli ultimi anni, tale approccio è stato ampiamente sviluppato: diversi disegni di modelli di camere intraoculari per protesi epiretinali sono stati brevettati.

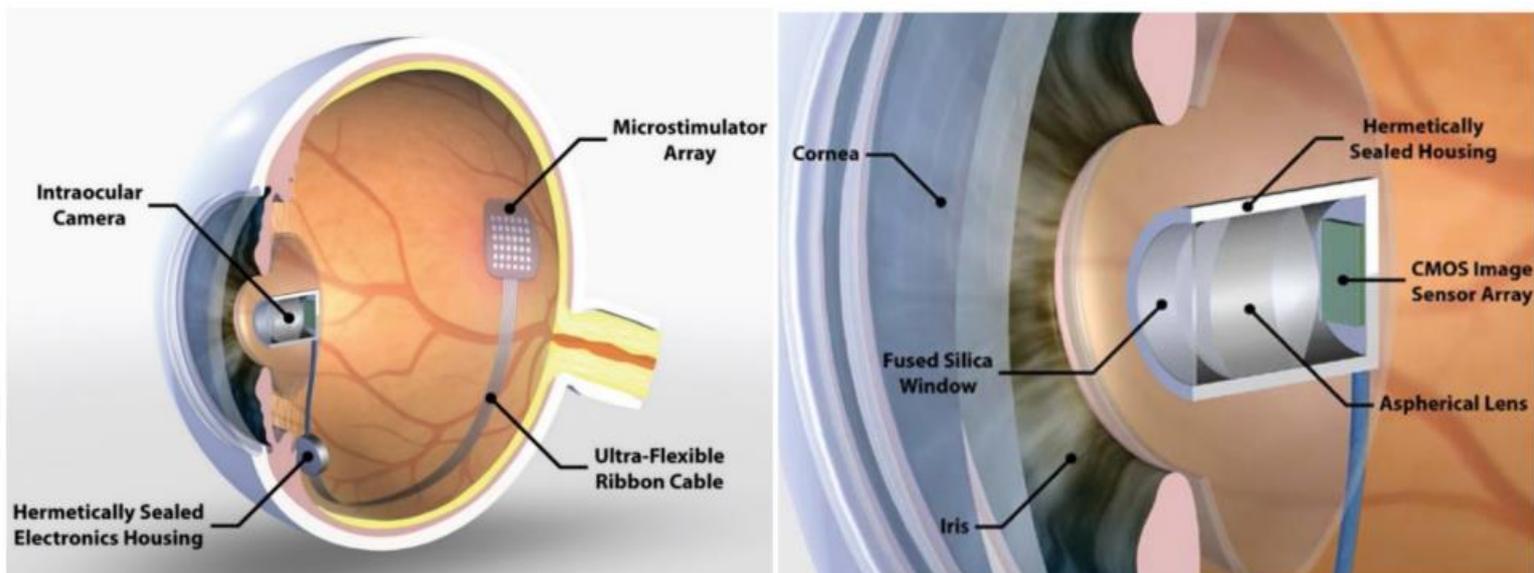


Figura 4.2 – A sinistra, componenti interne di una protesi epiretinale con camera intraoculare; a destra, rappresentazione della camera.

Tali camere impiantabili, incapsulate in una struttura sigillata ermeticamente, sono pensate per sfruttare i mezzi diottrici dell'occhio ad esse anteposti, cioè cornea e corpo vitreo, insieme con una o più lenti asferiche (cioè il cui profilo non è una porzione di sfera) per focalizzare l'immagine su di un array di trasduttori fotosensibili posto sul fondo della capsula stessa. Il dato fornito in

output dai trasduttori è poi ulteriormente elaborato da circuiti dedicati, interni o esterni all'occhio a seconda dei modelli; il segnale di attivazione che risulta da ciò è infine inviato alla matrice di microelettrodi di stimolazione.

Le componenti elettriche della camera intraoculare possono essere alimentate da batterie interne oppure tramite percorsi cablati, comunicazione wireless, o anche sfruttando l'energia luminosa proveniente dall'esterno (queste tre vie di approvvigionamento energetico potrebbero anche essere eventualmente impiegate per ricaricare le batterie interne).

L'ostacolo maggiore nella progettazione di questi elementi sono le limitazioni stringenti sulle dimensioni e sul peso complessivi. L'intera capsula deve infatti essere lunga e larga solo pochi millimetri perché l'impianto sia possibile, e deve essere abbastanza leggera da poter essere permanentemente sostenuta e fissata in posizione dai fluidi oculari.

La lunghezza ridotta comporta l'impossibilità di ottenere una risoluzione particolarmente elevata – è complicato, infatti, tramite il sistema di lenti, ottenere distanze focali tanto piccole da porre il fuoco esattamente sull'array di trasduttori. Le specifiche di progetto relative al peso, poi, oltre che a guidare all'impiego di una struttura d'incapsulamento quanto più possibile sottile e leggera, possono anche guidare la scelta del metodo d'alimentazione. Impiegare batterie interne o la comunicazione wireless, difatti, comporterebbe la necessità di porre all'interno della capsula elementi ulteriori rispetto a quelli già citati (batterie, per l'appunto, o un sistema di ricezione/trasmissione dedicato), con conseguente aumento, eventualmente problematico, di massa complessiva.

Si sottolinea che, per quanto quella rappresentata dalle camere intraoculari sia una soluzione più complessa rispetto a quella che prevede d'incorporare un *eye tracker*, essa comporta un beneficio psicologico e sociale per i pazienti altrimenti inottenibile con protesi epiretinali: la possibilità di non dover indossare la montatura esterna e di avere, dunque, un aspetto più normale.

Coating per la circuiteria interna

Per migliorare le caratteristiche della capsula di protezione che racchiude la circuiteria interna nelle protesi epiretinali e sopracoroidee, diversi gruppi di ricerca stanno mettendo a punto nuove tecniche di realizzazione sia della struttura

metallico-ceramica, sia delle inserzioni di materiali conduttori, prendendo anche in esame l'impiego di nuovi materiali.

In particolare, allo scopo di sostituire la spessa capsula in titanio-allumina, è stato proposto l'uso di materiali ceramici aventi caratteristiche simili a quelle del diamante, quale ad esempio il carburo di silicio amorfo (a-SiC). Tale composto ha eccellenti proprietà dielettriche, è atossico, è resistente alla degradazione in ambiente biologico e può essere, tramite attenti processi, depositato in film a temperature tutto sommato contenute (anche inferiori ai 400 °C). Ricoprendo la circuiteria interna con tale film, si potrebbe ottenere un pezzo finale con volume ridotto del 50% o più rispetto agli elementi con incapsulamento tradizionale (figura 4.3), senza dover sacrificare la durabilità del dispositivo. Tuttavia, si sottolinea che il a-SiC è lontano dall'essere il materiale "perfetto": la sua deposizione in film a basse temperature è estremamente lenta (da 0.2 a 0.5 $\mu\text{m}/\text{ora}$), perciò la realizzazione di un elevato numero di pezzi è notevolmente *time consuming*; inoltre, la sua rigidità piuttosto elevata richiede di regolare con attenzione lo spessore del film, per assicurare una buona adesione al chip ed evitare al contempo la distorsione dello stesso.

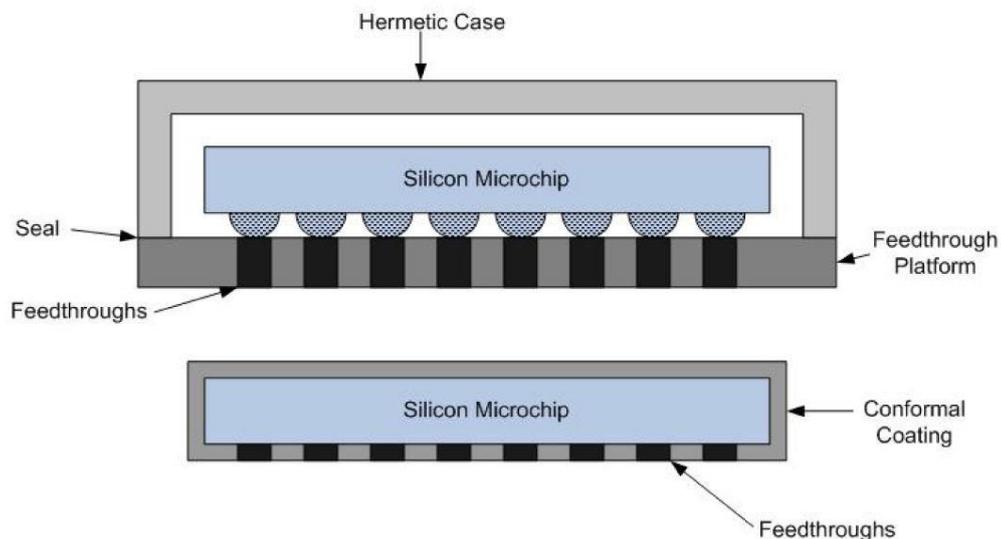


Figura 4.3 – Confronto fra incapsulamento ad oggi impiegato (in alto) e incapsulamento tramite deposizione di film (in basso).

In quanto alla realizzazione dei canali conduttori: molteplici tecniche sono state recentemente studiate con l'obiettivo di aumentarne la densità superficiale.

Questi approcci condividono l'idea di inserire gli elementi conduttori durante la produzione della piattaforma isolante in allumina, piuttosto che in un momento successivo.

In particolare, sottili fili di platino vengono posti tra due strati di allumina; la struttura così ottenuta è riscaldata e compressa, o alternativamente trattata ad alte temperature a seguito del riempimento dei divari tra i materiali con sospensioni di allumina, che andranno a cristallizzare attorno ai fili di Pt. Operando dei tagli perpendicolari ai fili conduttori, si possono ottenere supporti con dense griglie di inserzioni, come mostrato nella figura seguente.

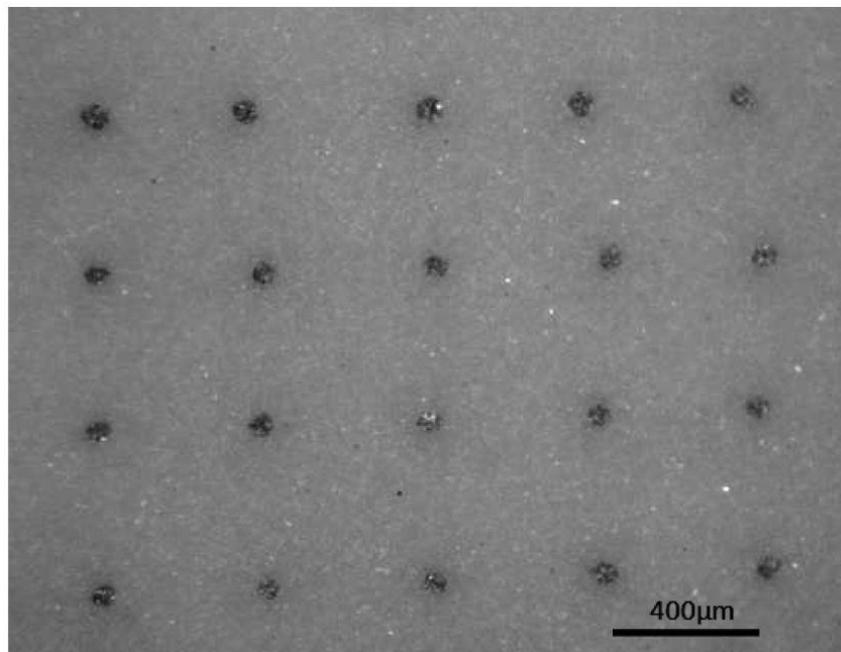


Figura 4.4 – Supporto in allumina con inserzioni in platino. La distanza reciproca tra i percorsi conduttori è ridotta del 60% rispetto a quella che sussiste nelle strutture impiegate nelle protesi in uso.

Matrice di stimolazione

Per aumentare l'ampiezza del campo visivo coperto dagli array, si potrebbe pensare di impiantarne, in uno stesso soggetto e nello stesso occhio, più di uno, ciascuno indipendente dagli altri. Ciò comporterebbe ovvi benefici, ma va sottolineato che aumenterebbero significativamente sia le richieste energetiche del sistema in termini di alimentazione, sia la quantità d'energia dissipata. Per

rendere quindi questo approccio un realtà, è necessario modificare ampiamente i modelli ad oggi in uso, per ridurre le grandezze citate relativamente alla singola matrice di stimolazione.

Un'altra proposta, sempre finalizzata all'aumento dell'area del campo visivo coperto, suggerisce l'impiego di array ripiegabili [43]: le matrici dovrebbero essere realizzate attraverso tecniche innovative direttamente su supporti polimerici elastici di ampie dimensioni (nell'ordine dei cm), che potrebbero per l'appunto essere ripiegate e così impiantate nell'occhio del paziente tramite piccole incisioni sclerali. Si consideri che le tecniche di realizzazione di elementi di questo tipo sono ancora nelle prime fasi di sviluppo, e che comunque potrebbero beneficiare di questa soluzione solo le protesi epiretinali e sopracoroidee, per via delle invalicabili restrizioni sulle dimensioni del distacco di retina causabile che caratterizzano le protesi subretinali.

Passi in avanti più concreti fatti recentemente dalla ricerca in merito agli array di stimolazione sono relativi allo studio e alla messa a punto di nuovi biomateriali: ne sono stati proposti di impiegabili per la realizzazione di microelettrodi o di *coatings* per essi, nonché per la creazione di substrati che possano integrarsi coi tessuti. Se ne presenta di seguito una breve disamina.

Polimeri conduttori

I polimeri conduttori (*conducting polymers*, CP) si pongono come supporto ai materiali tradizionali: sono impiegati come *coating* per gli elettrodi, in virtù della loro bassa impedenza e della loro elevata densità massima di carica iniettabile (*charge injection limit*, CIL). I CP più studiati per applicazioni biomediche sono il polipirrolo (PPy), il poli-3,4-etilen-diossi-tiofene (PEDOT) e la polianilina (PANI); le strutture molecolari sono presentate nella figura 4.5.

Si consideri che, ad esempio, il PEDOT presenta una CIL di 1.2 mC/cm^2 per iniezioni di carica brevi ($100 \mu\text{s}$), 15 volte più grande di quella del platino, pari a 0.08 mC/cm^2 , mentre per iniezioni di carica lunghe ($800 \mu\text{s}$), la CIL del PEDOT raggiunge 3.9 mC/cm^2 , un valore ben 33 volte più grande di quello relativo al platino, 0.12 mC/cm^2 [44].

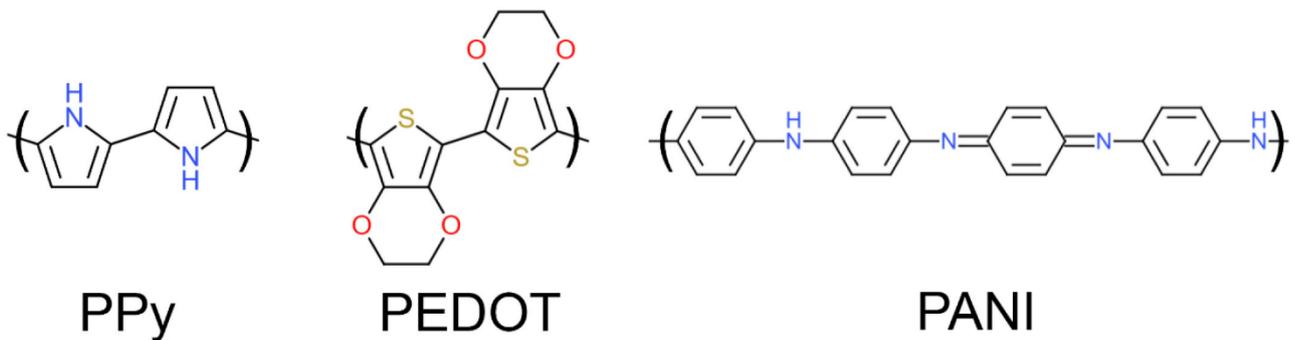


Figura 4.5 – Struttura chimica dei CP per applicazioni biomediche.

Queste ottime proprietà di conduzione, che potrebbero in ultima analisi consentire la riduzione delle dimensioni degli elettrodi e del voltaggio d'alimentazione, sono conferite ai CP dalla loro struttura chimica: la catena principale di questi polimeri è caratterizzata dall'alternanza di legami singoli e doppi tra atomi adiacenti di carbonio (o da legami delocalizzati, di risonanza), la quale determina lo stabilirsi di un'ampia banda di valenza, separata dalla banda di conduzione da un gap ridotto. A seguito dunque di drogaggio con anioni, come ad esempio lo ione perclorato (ClO_4^-), la conduzione elettronica è facilitata.

Le caratteristiche di conduzione sono inoltre migliorate anche dalla tecnica di deposizione. Essa è condotta elettro-chimicamente, immergendo l'elettrodo da rivestire in una soluzione contenente il monomero e l'agente drogante; tale elettrodo è poi fatto funzionare come semi-cella elettrochimica, in un processo che innesca la polimerizzazione. I rivestimenti così ottenuti sono composti da catene polimeriche poco ordinate nello spazio, amorfe: è dunque molto maggiore, rispetto ad un elettrodo normale, l'area della superficie che può essere coinvolta nell'iniezione di carica (figura 4.6) – ragion per cui l'impedenza risulta essere particolarmente bassa.

I CP sono stati ampiamente testati *in vitro*, riportando performance molto promettenti (impedenza totale d'elettrodo, Z , ridotta di ben 2 ordini di grandezza); i test *in vivo* su animali, tuttavia, hanno mostrato benefici minori (riduzione d'impedenza totale solo del 50%, con Z nell'ordine delle centinaia di $\text{k}\Omega$) [45], presumibilmente per via della risposta biologica all'interfaccia con il tessuto neurale. Tale risposta sembra essere dovuta ad un'altra problematica riscontrata *in vivo*, da attribuire alla rigidità dei CP: essi posseggono moduli di Young

nell'ordine delle decine/centinaia di MPa, dunque minori di quelli dei metalli (nell'ordine dei GPa), ma comunque molto maggiori rispetto a quelli dei tessuti molli, pari ad appena $0.5 \div 1$ kPa per il tessuto neurale e $200 \div 400$ kPa per gli altri tessuti oculari. La discontinuità nelle proprietà meccaniche contribuisce a generare, all'interfaccia, una risposta infiammatoria da parte dei tessuti, che conduce all'incapsulamento fibroso degli elettrodi. È quest'ultimo a determinare poi l'aumento d'impedenza (cioè la sua minore diminuzione rispetto ai casi *in vitro*).

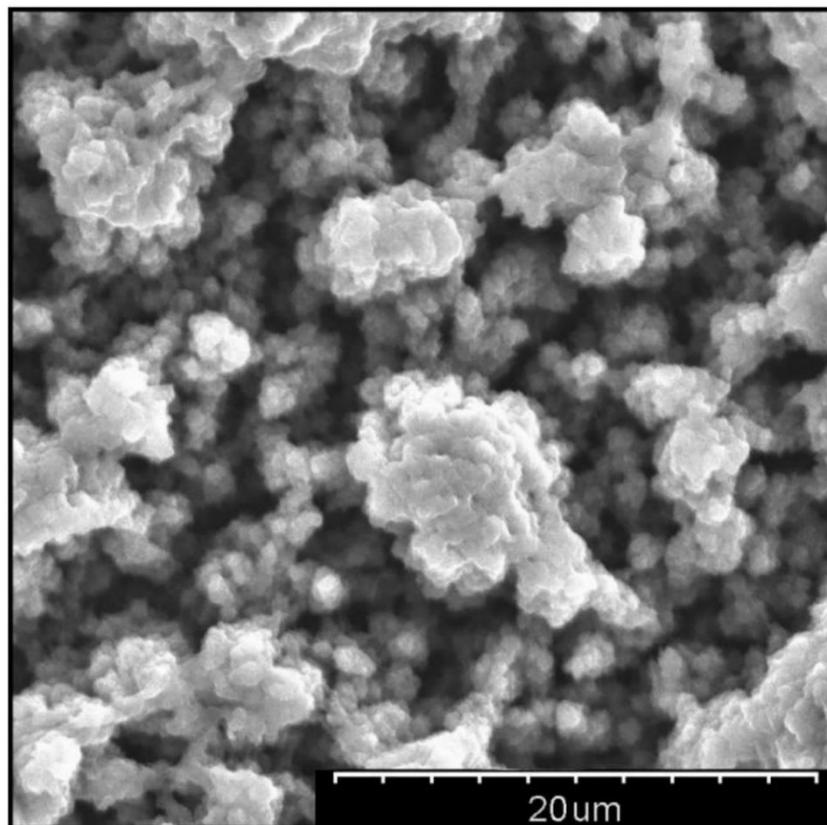


Figura 4.6 – PEDOT depositato sulla superficie di un elettrodo, visualizzato tramite microscopia elettronica a scansione (SEM).

Altri possibili aspetti negativi dei CP sono rappresentati dalla pessima resistenza nei lunghi cicli di utilizzo che alcuni di essi hanno mostrato, nonché dalla tendenza, comune nei polimeri, di produrre detriti micrometrici che possono causare un'inflammatione (o peggiorarla se essa è già in atto).

Una possibile soluzione che consenta di sfruttare le ottime caratteristiche elettriche dei CP, cercando di superarne i limiti meccanici, è la messa a punto di compositi *CP-based*. Sono stati proposti, in particolare, compositi CP-idrogeli (detti *conducting hydrogels*), dove gli idrogeli sarebbero impiegati, in virtù della loro somiglianza meccanica ai tessuti molli, come matrice. Studi hanno dimostrato che questo tipo di materiali potrebbe ridurre il modulo di Young dei rivestimenti a pochi MPa, eliminando inoltre il problema della produzione di detriti da parte dei CP [46].

Nanomateriali

Lo sviluppo della nano-ingegneria ha aperto la strada all'individuazione di nuovi materiali, quali i nanotubi di carbonio, il diamante ultra-nano-cristallino e i *nanowires* di silicio, aventi una topografia superficiale unica. Essa può fornire un miglioramento delle prestazioni ed impattare positivamente l'adesione al tessuto biologico, allorché tali materiali siano impiegati come supporto a quelli tradizionali; l'innovazione maggiore è però rappresentata dalle tecnologie che li vedono come protagonisti.

I **nanotubi di carbonio** (*carbon nanotubes*, CNTs) offrono un'elevata superficie di contatto, la quale conferisce un'elevata iniezione di carica (capacitiva), una buona capacità specifica (cioè buon immagazzinamento di carica) ed una bassa impedenza. Inoltre, la loro struttura, unita al fatto che è possibile migliorare la biocompatibilità dei singoli CNTs tramite l'aggiunta di molecole bioattive, li rende anche ottimi *scaffolds* per la crescita e l'adesione neuronale.

Tramite un procedimento litografico, sono stati realizzati su una base polimerica deformabile array aventi come elemento di stimolazione i soli CNTs. Le funzionalità e la biocompatibilità di tali array sono state testate sia *in vitro*, riportando risultati soddisfacenti, sia *in vivo* (su animali, in configurazione epiretinale) [47]. Tali test *in vivo* hanno in particolare evidenziato come, nel tempo, vada a svilupparsi un forte legame tra i CNTs e i tessuti, facilitato dalla rigidità molto contenuta del supporto polimerico, avente modulo di Young \cong 50kPa (figura 4.7).

Questi array necessiterebbero in input dati provenienti da un'unità di elaborazione dell'immagine, o alternativamente dovrebbero essere associati a matrici di microfotodiodi.

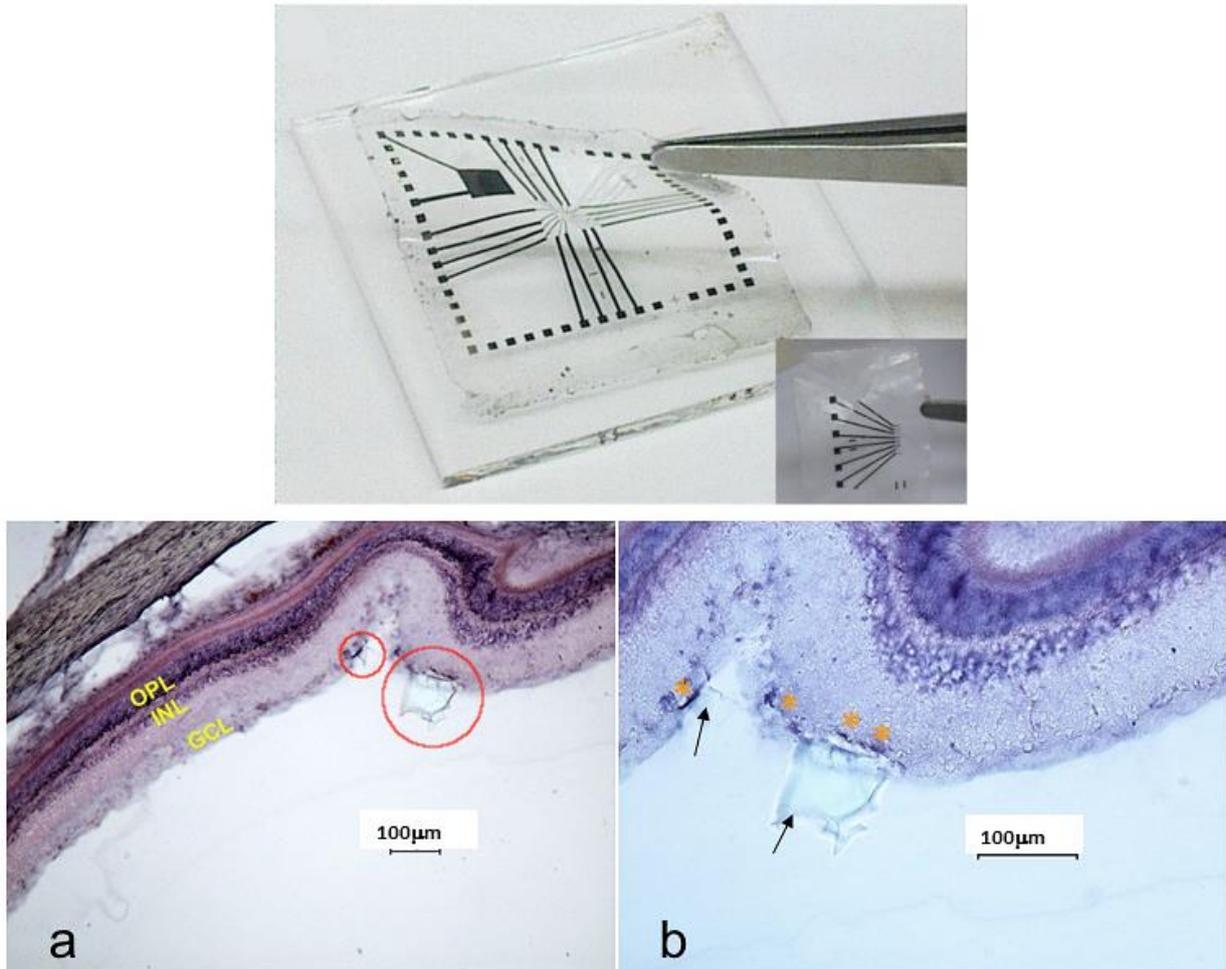


Figura 4.7 – In alto, esempio di circuito a base di CNTs su matrice polimerica deformabile impiegato nei test in vitro. In basso, a) impianto su una retina animale di un piccolo array di CNTs, cerchiati in rosso i siti di collocamento; b) stato dell'impianto dopo otto settimane. Le frecce indicano il polimero, ancora integro, e gli asterischi i siti di formazione di legami tra il tessuto e i CNTs.

I CNTs possono essere impiegati anche come rivestimento per i tradizionali elettrodi metallici: se depositati tramite processi chimici, vanno difatti a formare uno strato ad alta densità. Tale strato comporta un miglioramento delle prestazioni: rispetto ad elettrodi non rivestiti di TiN, per quelli rivestiti sono stati

registrati sia un rapporto segnale/rumore (SNR) migliorato, sia una progressiva diminuzione nel tempo della soglia di stimolazione, nonché un'aumentata adesione tissutale [48]. In virtù di quest'ultima, i CNTs potrebbero essere una soluzione ad esempio al problema di fissazione delle matrici di stimolazione epiretinali.

Il **diamante ultra-nano-cristallino** (*ultra-nano-crystalline diamond*, UNCD), la cui biocompatibilità è stata testata *in vivo* su animali [50], può essere impiegato 1) come rivestimento ultrasottile per i chip (figura 4.8), in virtù delle basse temperature necessarie a condurre il suo deposito (350÷400 °C) – se tali temperature fossero maggiori, i dispositivi CMOS andrebbero difatti in contro a distruzione; 2) come base per la realizzazione di elettrodi. Se rivestito con sottili strati metallici, infatti, il UNCD consente di ottenere elementi con massima densità di carica iniettabile aumentata rispetto agli elettrodi tradizionali.

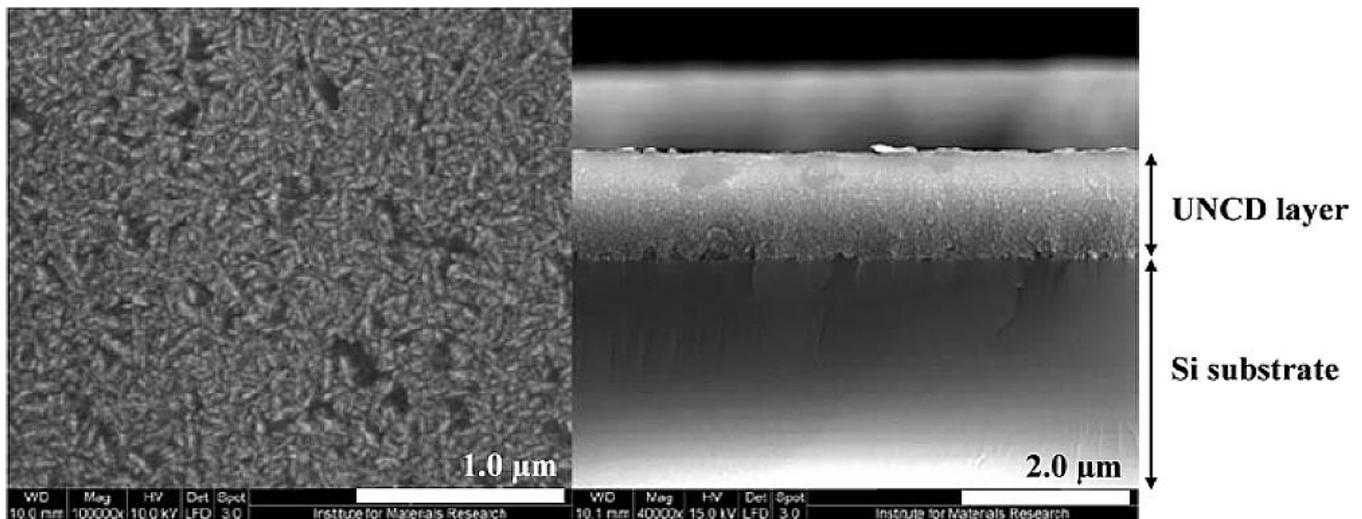


Figura 4.8 – Immagini SEM. A sinistra: superficie di un film di UNCD. Si può notare come i grani abbiano dimensioni nanometriche. A destra: substrato di silicio rivestito con UNCD.

Il UNCD può poi essere reso conduttore tramite il drogaggio con azoto (N-UNCD) o con trimetilborato (B-UNCD). I composti drogati si comportano come semi-metalli, hanno bassissimi coefficienti di attrito e sono estremamente resistenti sia a stress meccanici, sia all'attacco chimico da parte dei fluidi corporei. Essi possono essere utilizzati per realizzare elettrodi di stimolazione.

Si riporta a tal proposito che un recente progetto condotto dall'università di Melbourne è relativo allo sviluppo di una protesi epiretinale con matrice di stimolazione interamente realizzata in UNCD [29], [44], [51]. Essa consiste di 256 microelettrodi di N-UNCD (dimensioni: $120\ \mu\text{m}\times 120\ \mu\text{m}$) depositati su un supporto di UNCD, ad una distanza reciproca di $150\ \mu\text{m}$. Il processo di fabbricazione impiegato potrebbe consentire di ridurre di un ordine di grandezza tale distanza reciproca, portandola ad appena $15\ \mu\text{m}$ – potenzialmente, dunque, questa tecnologia potrebbe permettere di realizzare array contenenti migliaia di elementi su un chip avente un'area di appena $2\ \text{mm}\times 2\ \text{mm}$.

I **nanowires di silicio** (*silicon nanowires*, SiNWs) sono elementi optoelettronici che, individualmente, funzionano in maniera simile ad un fototransistor: ciascuno è realizzato in modo da essere una piccola giunzione p-n, accoppiata ad un comune bulk di silicio drogato (figura 4.9). Se sottoposti ad una d.d.p. (dunque, se alimentati esternamente), una radiazione luminosa che incida sui SiNWs andrà a generare in essi una corrente la cui intensità sarà legata a quella della radiazione stessa.

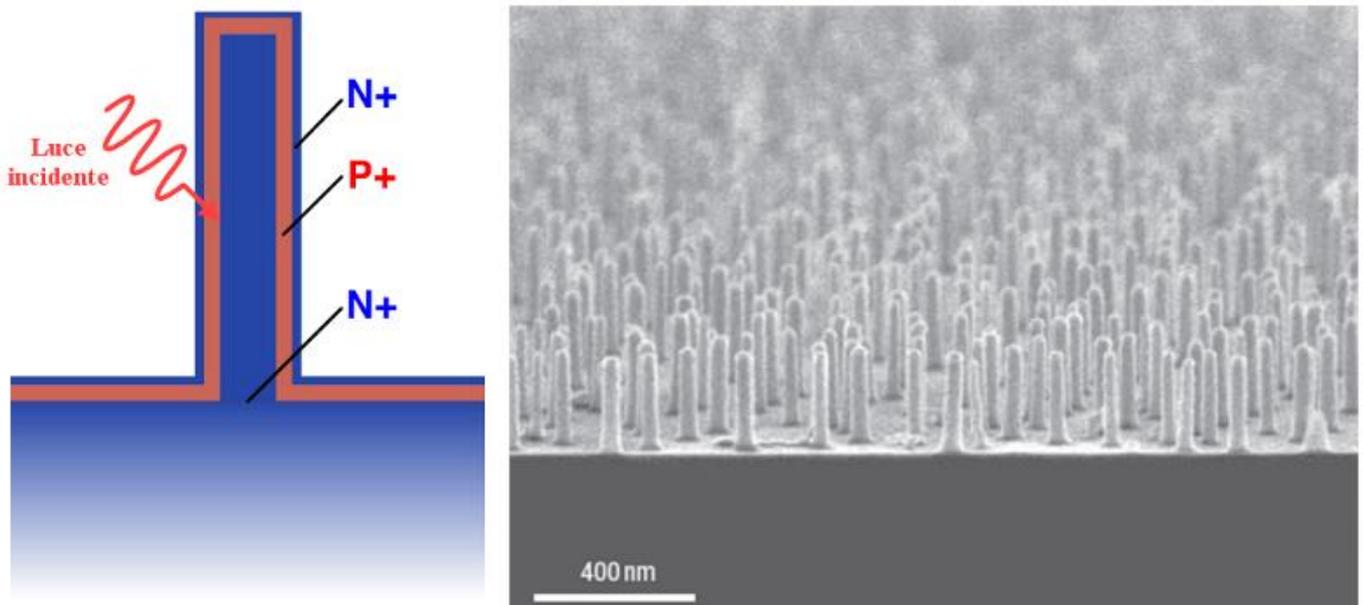


Figura 4.9 – A sinistra: rappresentazione della struttura di un nanowire di Si; a destra: immagine SEM di una matrice di SiNWs.

Sono in sviluppo e sono stati testati su animali sistemi protesici subretinali in cui i SiNWs sono impiegati come elettrodi penetranti nella retina, pilotati da un circuito dedicato [53]. Quest'ultimo genera gli impulsi di attivazione in funzione dell'intensità della radiazione incidente, sulla base del dato raccolto dai SiNWs stessi.

Poiché i SiNWs hanno diametri nell'ordine dei nm (o decine di nm, a seconda del metodo di realizzazione), essi possono offrire una detezione e una stimolazione estremamente specifiche. Se a ciò si unisce il fatto che, sempre per via delle dimensioni dei SiNWs, possono essere impiegati array contenenti un numero molto elevato di elementi, appare evidente come questa tecnologia possa condurre ad un significativo aumento della risoluzione spaziale fornita senza un massiccio aumento dell'hardware.

D'altro canto, va considerato anche che le dimensioni nanometriche dei SiNWs li rendono di difficile studio e caratterizzazione (in termini di determinazione delle relazioni ingresso-uscita e dei parametri fisici, quali le velocità intrinseche di movimento di elettroni e lacune). È proprio questo, ad oggi, l'ostacolo principale al loro impiego estensivo.

Elettrodi “vivi”

Si riporta infine l'emersione del concetto di elettrodi “vivi”, nati dalla combinazione tra le tecnologie per la realizzazione di *coatings* e l'ingegneria tissutale. Essi sono caratterizzati da substrati degradabili posti tra l'elemento di stimolazione e le cellule retiniche ed aventi l'obiettivo di colmare il gap tra i due, inducendo la crescita tissutale.

Tale crescita è ottenuta aggiungendo ai substrati cellule neuro-progenitrici e molecole legate allo sviluppo neurale, come quelle che guidano la migrazione assonica; è dunque promossa la crescita di tali cellule attraverso il substrato stesso, verso il tessuto del soggetto, con il quale dovrebbero instaurarsi delle connessioni (figura 4.10). Degradatosi il substrato, in caso di corretta migrazione tissutale, l'interfaccia diverrebbe coesa e stabile, nonché più efficiente rispetto a quelle tradizionali: la maggior vicinanza tra gli elettrodi e i neuroni target (cioè le cellule sviluppatesi dalle progenitrici) comporterebbe difatti una diminuzione della corrente necessaria ad evocare un percetto visivo e l'attuazione di iniezioni di carica più specifiche.

La messa a punto e di conseguenza l'impiego degli elettrodi "vivi" sono strettamente legati alla tecnologia di deposito delle cellule progenitrici e delle molecole per lo sviluppo in precise posizioni spaziali all'interno dei substrati. Tale tecnologia è ancora in fase di sviluppo, ed è il fronte su cui la ricerca si sta concentrando [54].

Si specifica che i substrati sono realizzati con idrogeli, poiché, come già detto, essi hanno una rigidità molto contenuta (alcuni consentono di ottenere moduli di Young di circa $1 \div 10$ kPa) che garantisce un basso tasso di apoptosi cellulare ed una ridotta possibilità che si sviluppi una risposta immunitaria o infiammatoria indesiderata.

Si consideri poi che l'impiego di idrogeli biologici (quale ad esempio il collagene) permette di sfruttarne la naturale biocompatibilità, in particolare per quel che riguarda l'interazione neutra con il liquido extracellulare e la capacità di supportare l'adesione cellulare. Tuttavia, non è possibile ingegnerizzare le proprietà meccaniche di tali sostanze, né modificarne i tassi di degradazione. Per questo, si sono affermati gli idrogeli sintetici a base ad esempio di alcol polivinilico (PVA) e di glicol-poli(etil)enico (PEG): le loro proprietà meccaniche risultano ingegnerizzabili – variano a seconda del processo produttivo, del grado di cristallinità, del contenuto d'acqua, ecc.; inoltre, la loro biocompatibilità può essere aumentata tramite l'aggiunta di biomolecole.

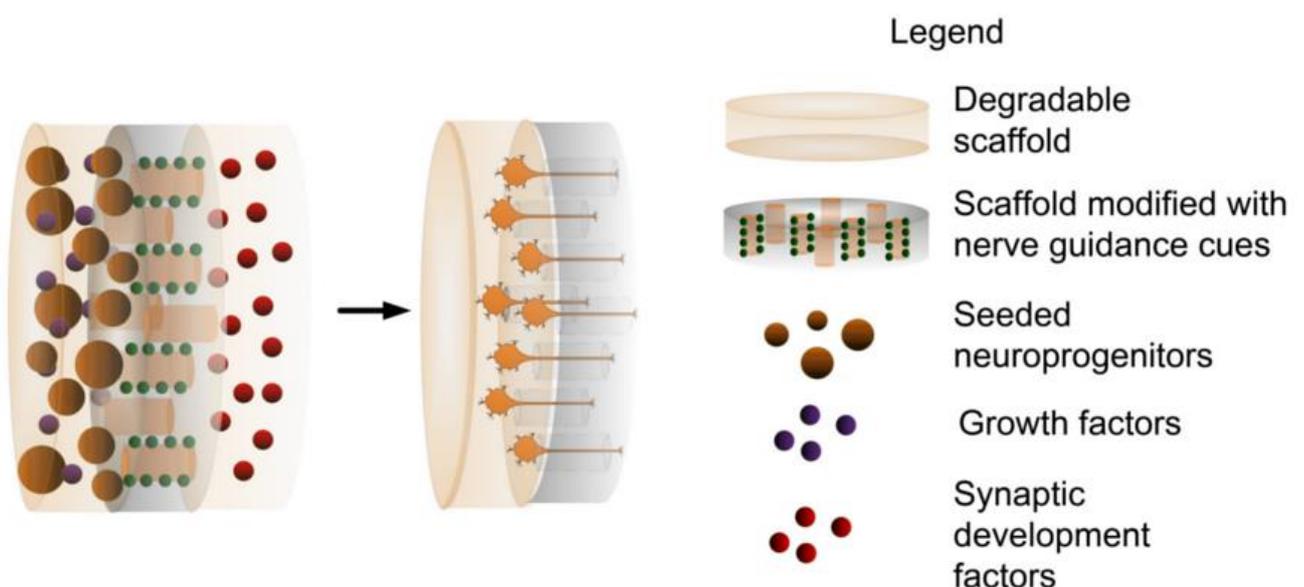


Figura 4.10 – Rappresentazione di una matrice degradabile per elettrodi "vivi" e suo sviluppo.

4.2. Cenni a metodi alternativi di stimolazione retinica

Già proposti in passato e riesplorati di recente, o sviluppati solo negli ultimi anni e resi possibili dal moderno avanzamento tecnologico: molteplici sono i metodi di stimolazione retinica alternativi all'iniezione di carica da parte di circuiteria alimentata. Di seguito, si propone una breve rassegna dei più significativi.

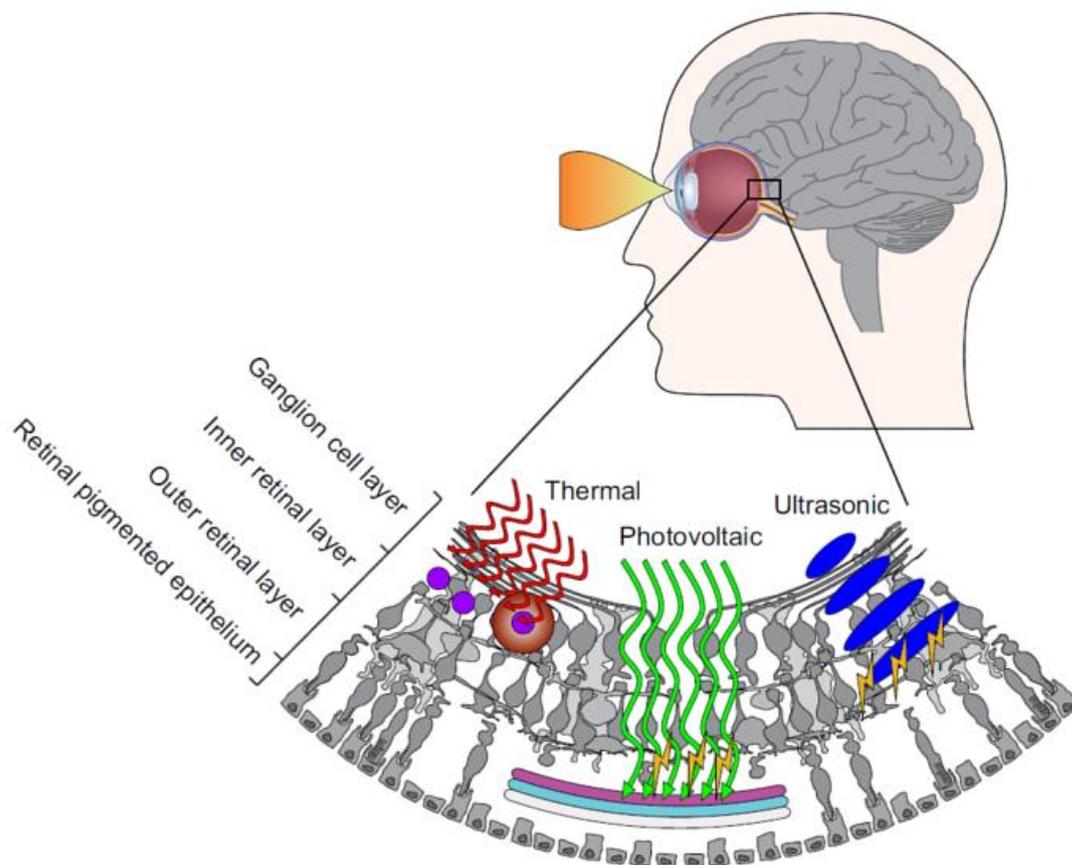


Figura 4.11 – Principali metodi alternativi di stimolazione retinica.

Stimolazione fotovoltaica

Proposti per la prima volta a metà degli anni 50 del secolo scorso e maggiormente sviluppati tra la fine degli anni 90 e i primi anni 2000, gli approcci che si avvalgono della stimolazione fotovoltaica prevedono l'impiego di matrici

di microfotodiodi pilotanti microelettrodi capacitivi posti sullo stesso chip di silicio, in un sistema che mira a sostituire lo strato di fotorecettori degenerato. Si tratta, dunque, di soluzioni protesiche molto simili agli odierni sistemi subretinali; la differenza principale è data dall'assenza di un meccanismo d'alimentazione esterno: per realizzare la stimolazione, difatti, sono impiegate le sole grandezze elettriche che si sviluppano nel chip tramite la trasduzione da parte dell'MPDA. Tali grandezze elettriche erano, nei primi modelli messi a punto, di intensità piuttosto ridotta e di conseguenza potevano fornire, in quei casi in cui effettivamente raggiungevano la soglia di stimolazione, percetti visivi poco apprezzabili. Malgrado ciò, trial atti a testare la sicurezza di questi sistemi, condotti per sei mesi nel 2004 su pazienti RP [55], misero in evidenza dei miglioramenti nella visione dei soggetti – non immediatamente dopo l'impianto, ma alcuni mesi dopo: la stimolazione, cioè, aveva avuto un positivo effetto neurotrofico.

Negli ultimi anni, la messa a punto di nuovi biomateriali ha permesso di rivalutare questo approccio, originariamente messo in ombra dallo sviluppo dei sistemi alimentati esternamente. In particolare, è stato ad esempio proposto l'impiego di chip flessibili impiantabili nello spazio subretinale, costituiti da polimeri fotosensibili (sostituenti l'MPDA) quale il poli-3-esiltiofene (P3HT) e polimeri conduttori (sostituenti i microelettrodi). Tali elementi sono stati testati su retine animali espianate aventi fotorecettori danneggiati, in esperimenti che ne hanno dimostrato l'efficacia e l'alta sensibilità [56].

Stimolazione fototermica

La stimolazione fototermica è stata proposta per la prima volta a metà del decennio scorso ed è basata sull'uso di laser infrarossi (IR) direzionati sulle cellule target. Allorché le radiazioni sono assorbite dalle sostanze, la loro energia viene convertita in calore; l'aumento locale di temperatura impatta le caratteristiche elettrofisiche delle cellule vicine, determinando in particolare rapide modificazioni della capacitanza delle membrane. I conseguenti moti ionici conducono all'attivazione neuronale o, a seconda delle caratteristiche dell'irradiazione, all'inibizione neuronale – questa duplice funzionalità rende unico l'approccio fototermico.

I primi sistemi che implementavano questa strategia si affidavano all'assorbimento delle radiazioni IR da parte delle molecole d'acqua; i sistemi più recenti, invece, fanno uso di specifici foto-assorbitori, come ad esempio micro-particelle nere distribuite nell'intorno delle cellule target o micro-bastoncelli d'oro ancorati alla membrana di esse.

Potenzialmente, in virtù della possibilità di distribuire *ad hoc* i foto-assorbitori, modelli protesici sfruttanti questa tecnologia potrebbero offrire un'elevata risoluzione; si sottolinea tuttavia che l'approccio è stato testato solo su cellule *in vitro*, ed è ancora solo nelle prime fasi di caratterizzazione biofisica e fisiologica [57], [58], [59].

Stimolazione ultrasonica

Il concetto di una protesi retinica facente uso ultrasuoni per realizzare la stimolazione è stato proposto solo negli ultimi anni, a seguito di studi *in vitro* che hanno dimostrato come le onde acustiche possano effettivamente innescare una risposta neuronale [60].

Proposte per eventuali modelli protesici implementanti questo approccio si compongono di un sistema di acquisizione ed elaborazione dell'immagine e di un elemento di stimolazione. Quest'ultimo, composto da un sistema di *phased array*, dovrebbe essere fissato esternamente alla cornea e si interfaccerebbe con essa attraverso uno strato di gel che migliori l'adesione. Gestendo i ritardi di attivazione degli elementi del *phased array* in accordo con i dati derivanti dall'elaborazione della scena visiva, si andrebbero a generare fasci di ultrasuoni con opportuno fronte d'onda (dato dalle interazioni costruttive e distruttive dei pacchetti di ultrasuoni generati da ogni elemento dell'array); tali fasci dovrebbero generare il pattern di attivazione desiderato a livello della retina.

Sono stati condotti alcuni studi *in vivo* su animali e studi su retine espianate, i quali hanno confermato che è in questo modo possibile ottenere una diffusa risposta cellulare, sottolineando dunque quanto l'approccio sia promettente [61]. Tuttavia, il meccanismo della trasduzione biologica della stimolazione ultrasonica – cioè, la relazione ingresso-uscita della retina così stimolata – è ancora perlopiù ignoto; inoltre, è necessario indagare maggiormente la tolleranza tissutale nel lungo termine dell'attivazione con ultrasuoni.

Conclusioni

Negli ultimi due decenni, sono stati messi a punto sistemi protesici retinici funzionali, biostabili e sicuri. La loro validità clinica ne ha permesso l'ingresso sul mercato ed ha reso possibile il raggiungimento di un importante obiettivo: restituire, a quei pazienti che ne abbiano ricevuto l'impianto, capacità visive sì rudimentali, ma già sufficienti a facilitare la deambulazione e ad eseguire piccole azioni quotidiane, quali riconoscere oggetti e leggere testi a grandi caratteri, con un conseguente netto miglioramento della qualità della vita.

Molteplici sono le prestazioni delle tecnologie per la visione artificiale che possono essere ulteriormente sviluppate ed ottimizzate. Tra di esse, figurano indubbiamente la risoluzione della visione offerta e l'ampiezza del campo visivo coperto, le quali dovranno essere aumentate nei sistemi futuri tramite l'impiego di un numero maggiore di più piccoli elementi di stimolazione e di supporti per essi più ampi e flessibili. Dovrà inoltre essere ridotta l'invasività complessiva dei sistemi, in modo che sempre più soggetti, anche affetti da retinopatie degenerative diverse dalla retinite pigmentosa (verso cui i modelli odierni sono perlopiù indirizzati), possano essere considerati candidati validi per ricevere l'impianto.

Questi importanti passi in avanti nella tecnologia potranno essere realizzati grazie allo sforzo interdisciplinare di ingegneri, clinici, neuroscienziati e chimici dei materiali – figure professionali che già ad oggi, anche comunicando con l'industria ed i pazienti, stanno ricercando e studiando nuovi approcci, nuovi meccanismi di produzione e nuovi biomateriali. Elementi promettenti, questi ultimi, che auspicabilmente consentiranno nel futuro di realizzare protesi retiniche superanti i limiti attuali.

Bibliografia e sitografia

- [1]. *Introduction to visual prostheses*, E. Fernandez, R. Normann. Contenuto nel volume “Webvision: the organization of the retina and visual system”, H. Kolb, E. Fernandez, R. Nelson ed. (2016)
- [2]. *Fisiologia umana. Un approccio integrato* (capitolo 10), D. U. Silverthorn. Pearson ed. (2013), sesta edizione
- [3]. *Retina e visione: elogio dell'imperfezione*, M. Piccolino, A. Moriondo
- [4]. *Neuroscienze cognitive* (capitoli 5-6), M. S. Gazzaniga, R. B. Ivry, G. R. Mangun. Zanichelli ed. (2015), seconda edizione italiana condotta sulla quinta edizione americana
- [5]. *Strumenti optometrici in evoluzione*, A. Ravasi, S. Maffioletti
- [6]. *Fenomeni bioelettrici* (capitolo 18), F. Carpi, D. De Rossi
- [7]. *Elettrofisiologia oculare*, V. Parisi, G. Coppola (2011)
- [8]. *Elementi di elettrofisiologia oculare*, A. Cariello, C. Martinucci, A. Madesani, C. Ferretti, A. Bedei. Pubblicato sulla rivista “Aggiornamenti Di Terapia Oftalmologica” (2005)
- [9]. www.retinitepigmentosa.it
- [10]. *Retinis pigmentosa*, C. Hamel. Pubblicato sulla rivista “Orphanet Journal of Rare Diseases” (2006)
- [11]. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-oculari/malattie-retiniche/retinite-pigmentosa>
- [12]. <https://www.albanesi.it/salute/maculopatia.htm>
- [13]. <http://centrooculisticoareggiano.it/new/degenerazione-maculare-senile/>

- [14]. *Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review*, A. García-Layana, F. Cabrera-López, J. García-Arumí, L. Arias-Barquet, J. M. Ruiz-Moreno. Pubblicato sulla rivista “Clinical interventions in aging” (2017)
- [15]. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-oculari/malattie-retiniche/degenerazione-maculare-legata-all-et%C3%A0-amd-o-armd-age-related-macular-degeneration>
- [16]. <https://www.atlasophthalmology.net/>
- [17]. <http://www.brunolumbroso.it/articoli-degenerazioni-maculari.html>
- [18]. *Beiträge zur Pathophysiologie der Sehbahn und der Sehsphäre*, O. Foerster (1929)
- [19]. *Prosthetic vision: devices, patient outcomes and retinal research*, A. E. Hadjinicolaou, H. Meffin, M. I. Maturana, S. L. Cloherty, M. R. Ibbotson. Pubblicato sulla rivista “Clinical and experimental optometry” (2015)
- [20]. *The bionic eye: a review*, J. M. Ong, L. da Cruz. Pubblicato sulla rivista “Clinical and experimental ophthalmology” (2012)
- [21]. *Visual prostheses for the blind*, R. K. Shepherd, M. N. Shivdasani, D. A. X. Nayagam, C. E. Williams, P. J. Blamey (*Bionic Institute Australia*). Pubblicato sulla rivista “Trends in Biotechnology” (2013)
- [22]. *Retinal prostheses*, J. D. Weiland, M. S. Humayun. Pubblicato sulla rivista “IEEE Professional Technical Group on Bio-Medical Engineering” (2014)
- [23]. *A review and update on the current status of retinal prostheses*, Y. Luo, L. da Cruz. Pubblicato sulla rivista “British medical bulletin” (2014)
- [24]. <http://www.secondsight.com>
- [25]. *Argus II retinal prostheses system, device fitting manual*, Second Sight Medical products, inc. (2013)

- [26]. *Factors affecting perceptual threshold in Argus II retinal prosthesis subjects*, A. K. Ahuja, J. Yeoh, J. D. Dorn, A. Caspi, V. Wuyyuru, M. J. McMahan, M. S. Humayun, R. J. Greenberg, L. da Cruz. Pubblicato sulla rivista “Translational Vision Science and Technology” (2013)
- [27]. <https://www.retina-implant.de/en/implant/ri-alpha-ams/>
- [28]. *Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words*, E. Zrenner, K. Bartz-Schmidt, H. Benav, D. Besch, A. Bruckmann et al. Pubblicato sulla rivista “Proceedings of the royal society” (2011)
- [29]. *Bionic vision Australia: report book 2010-2015*, BVA (2015)
- [30]. *Evaluation of stimulus parameters and electrode geometry for an effective supra-choroidal retinal prosthesis*, M. N. Shivdasani et al. Pubblicato sulla rivista “Journal of Neural Engineering” (2010)
- [31]. *Factors affecting perceptual thresholds in a supra-choroidal retinal prosthesis*, M. N. Shivdasani, N.C. Sinclair, P. N. Dimitrov, et al. Pubblicato sulla rivista “Investigative Ophthalmology & Visual Science” (2014)
- [32]. *Safety studies for a 44-channel supra-choroidal retinal prosthesis: a chronic passive study*, C. J. Abbott, D. Nayagam, C. D. Luu, et al. Pubblicato sulla rivista “Investigative Ophthalmology & Visual Science” (2018)
- [33]. *Retina prostheses*, L. A. Kim, P. H. Tang, S. R. Montezuma, V. A. Shah American academy of ophthalmology ed. (2017)
- [34]. *Neuromodulation of the retina from the supra-choroidal space: the Phoenix 99 implant*, G.J. Suaning, N.H. Lovell, T. Lehmann (2014)
- [35]. <http://bionicvis.com>
- [36]. *Retinal prostheses: progress towards the next generation implants*, D. Ghezzi. Pubblicato sulla rivista “Frontiers in neuroscience” (2015)

- [37]. *Restoring vision to the blind: the new age of implanted visual prostheses*, The Lasker/IRRF Initiative for Innovation in Vision Science. Pubblicato sulla rivista “Translational Vision Science and Technology” (2014)
- [38]. *Axonal sodium-channel bands shape the response to electric stimulation in retinal ganglion cells*, S. I. Fried et al. Pubblicato sulla rivista “Journal of Neurophysiology” (2009)
- [39]. *Investigation of a microwave data telemetry link for a retinal prosthesis*, K. Gosalia, G. Lazzi, M. Humayun. IEEE (2004)
- [40]. *Saliency-based image processing for retinal prostheses*, N. Parikh, L. Itti, J. Weiland. Pubblicato sulla rivista “Journal of Neural Engineering” (2010)
- [41]. *Intraocular and extraocular cameras for retinal prostheses: effects of foveation by means of visual prosthesis simulation*, B. P. McIntosh (2015)
- [42]. *Intraocular camera for retinal prostheses (U.S. Patent)*, Nasiatka et al. (2012)
- [43]. *Toward a wide-field retinal prosthesis*, H. Ameri et al. Pubblicato sulla rivista “Journal of Neural Engineering” (2009)
- [44]. *Visual prosthesis: interfacing stimulating electrodes with retinal neurons to restore vision*, A. Barriga-Rivera, L. Bareket, J. Goding, U. A. Aregueta-Robles, G. J. Suaning. Pubblicato sulla rivista “Frontiers in neuroscience” (2017)
- [45]. *Interfacing conducting polymer nanotubes with the central nervous system: chronic neural recording using poly(3,4-ethylene-dioxy-thiophene) nanotubes*, M. R. Abidian, K. A. Ludwig, T. C. Marzullo, D. C. Martin, D. R. Kipke. Pubblicato sulla rivista “Advanced materials” (2009)
- [46]. *Conductive hydrogels: mechanically robust hybrids for use as biomaterials*, R. A. Green et al. Pubblicato sulla rivista “Macromolecular bioscience” (2012)

- [47]. *Carbon-nanotube based flexible electrodes for retinal recording and stimulation*, M. David-Pur, L. Bareket-Keren, G. Beit-Yaakov, D. Raz-Prag, D. Rang, Y. Hanein. IEEE ed. (2013)
- [48]. *Carbon nanotube electrodes for retinal implants: A study of structural and functional integration over time*, C. G. Eleftheriou et al. Elsevier ed. (2016)
- [49]. *Biocompatible ultra-nano-crystalline diamond coatings for implantable medical devices*, O. Auciello, M. B. Guglielmotti, P. Gurman, D. G. Olmedo et al. Pubblicato sulla rivista “MRS bulletin” (2014)
- [50]. *Distinctive glial and neuronal interfacing nano-crystalline diamond*, A. Bendali et al. Pubblicato sulla rivista “PLOS ONE” (2014)
- [51]. <https://cfne.unimelb.edu.au/research-laboratories/bionics/#visual>
- [52]. *Silicon nanowire growth and properties: a review*, A. Verma, J. Ramanujam, D. Shiri. Pubblicato sulla rivista “Materials express” (2011)
- [53]. *Towards high-resolution retinal prostheses with direct optical addressing and inductive telemetry*, S. Ha et al. Pubblicato sulla rivista “Journal of Neural Engineering” (2016)
- [54]. *Organic electrode coatings for next-generation neural interfaces*, U. A. Aregueta-Robles et al. Pubblicato sulla rivista “Frontiers in Neuroengineering” (2014)
- [55]. *The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa*, A. Y. Chow et al. Contenuto nell’archivio online “Archives of Ophthalmology and optometry” (2004)
- [56]. *A polymer optoelectronic interface restores light sensitivity in blind rod retinas*, D. Ghezzi et al. Pubblicato sulla rivista “Nature photonics” (2013)
- [57]. *Photothermal cellular stimulation in functional bio-polymer interfaces*, N. Martino et al. Contenuto nell’archivio online “Scientific reports” (2015)

- [58]. *Photothermal inhibition of neural activity with near-infrared sensitive nanotransducers*, S. Yoo, S. Hong, Y. Choi, Y. Nam, J. H. Park. Pubblicato sulla rivista “ACS nano” (2014)
- [59]. *Holographically patterned activation using photo-absorber induced neural-thermal stimulation*, N. Farah et al. Pubblicato sulla rivista “Journal of Neural Engineering” (2013)
- [60]. *Towards multifocal ultrasonic neural stimulation II: design considerations for an acoustic retinal prosthesis*, O. Naor, Y. Hertzberg, E. Zemel, E. Kimmel, S. Shoham. Pubblicato sulla rivista “Journal of Neural Engineering” (2012)
- [61]. *Precise neural stimulation in the retina using focused ultrasound*, M. D. Menz et al. Pubblicato sulla rivista “The Journal of Neuroscience” (2013)