

Görsel Protezlerde Klinik Sonuçlar ve Güncel Durum

Clinical Results in Visual Prosthesis and Current Status

Nur ACAR GÖÇGİL¹

ÖZ

Retinitis pigmentosa(RP) veya yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gibi ilerleyici ciddi görme kaybına giden ve henüz tam etkin tedavileri olmayan retinanın dış tabakalarında dejenerasyona sebep olan hastalıklarda, iç retina nöronların göreceli korunduğu gösterilmiştir. Böylece bu hastalıklarda, görsel protezler kullanılabilir. Görsel protezlerde amaç, görme yollarındaki nöronların elektriksel uyarılması ile fosfen oluşması ve yararlı görme sağlanmasıdır. İlk çalışmalar, görme korteksinin elektriksel uyarılmasıyla ışık algısı oluşması ve lokalize edilmesiyle başlamış; retinal implantların geliştirilmesiyle klinik kullanım artmıştır. Retinal protezler epiretinal, subretinal ve suprakoroidal yerleşimde çalışılmıştır. 10 yıllık klinik deneyimi olan ilk ve tek protez Argus II Retina Protez Sistemidir (RPS). Daha önce görmesi olup, görmesi bilateral ışık hissi seviyesi düşmüş dış retina distrofi 400'den fazla olguya uygulanan retina protezi, hareketin yönünü belirleme, şekil ve objeleri tanıyarak yerini lokalize etme, büyük punto harf okuyabilme, kendi başlarına dolaşabilme ve günlük aktivitelerini daha kolay yerine getirebilme olmak üzere yaşam kalitesine katkıda bulunmaktadır. Bu sistemle elde edilen en iyi görme 20/1262 seviyesinde olarak hala yasal körlüğü düzelterek seviyede değildir. Epiretinal Argus II RPS'nin elde edilen olumlu ve güvenli klinik sonuçlarına rağmen, endikasyonunun kısıtlı olmasından dolayı eylül 2019 itibariyle üretimi bırakılmıştır. Çok daha geniş bir az gören hasta grubuna uygulanabilecek ORIONÖ kortikal protez çalışmalarıysa aktif olarak devam etmektedir. Denenmiş ve bırakılmış çok sayıda protezden elde edilen tecrübe, yeni nesil protezlerin geliştirilmesi için değerlidir. Klinik tecrübeler ve teknolojiadaki gelişimler arttıkça, hem yazılımları geliştirilip kullanımları daha kolay hale getirilerek hem de farklı türde protezlerin uygulanmaya başlamasıyla, gelecekte daha fazla sayıda az gören hastaya yardımcı olabileceklerdir.

Anahtar kelimeler: Argus II, fosfen, görsel protezler, retinitis pigmentosa, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

ABSTRACT

Inner retinal neurons are shown to be relatively maintained in diseases causing degeneration in outer retinal layers, like retinitis pigmentosa, or age-related macular degeneration which cause severe visual loss, and do not have a definite treatment yet. Thus, visual prosthesis can be used in these diseases. The aim of visual prosthesis is to obtain phosphenes, and useful vision by electrically stimulating neurons of the visual pathways. First studies started with obtaining, and localizing phosphenes following stimulation of visual cortex, and the clinical use increased with the development of retinal prosthesis. Retinal prosthesis were studied in epiretinal, subretinal, and suprachoroidal locations. The first and the only prosthesis with 10-years of clinical experience is Argus II Retinal Prosthesis System (RPS). It has been implanted over 400 patients with outer retinal dystrophy who had vision before, but lost severely to the level of light perception, and resulted in increased quality of life by enabling detection of motion, identification and localisation of shapes, and objects, reading big letters, self-mobilization, and performing daily life activities more easily. The best visual acuity obtained with this system is 20/1262 in only some of the patients, not being able to correct legal blindness yet. Despite positive, and safe clinical results experienced with epiretinal Argus II RPS, due to its limitations in indication of use, its production has been ceased by September 2019. Instead, ORIONÖ cortical prosthesis is being actively studied, as it has the potential capacity to be used in a wider range of patients with very low vision. The experience gained as a result of trials of a lot of prosthesis that are studied, and left is valuable in development of new generation prosthesis. As a result of increased clinical experiences, and progresses in technology, with the development of better softwares, increased ease of use, and implanting different types of prosthesis, visual prosthesis can help more patients with low vision in the future.

Key words: Age related macular degeneration, Argus II, phosphene, retinitis pigmentosa, visual prosthesis.

1- Prof Dr, FEBO, Acıbadem M.A Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Maslak, İstanbul - Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 23.11.2019

Kabul Tarihi - Accepted: 24.11.2019

Ret-Vit 2019; 28: 339-348

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Nur ACAR GÖÇGİL

Acıbadem M.A Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi,, Göz Hastalıkları ABD, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 212 251 5900

E-mail: nuracarr@gmail.com

GİRİŞ

Görsel implant çalışmaları ilk önce kortekste denemelerle başlayıp, retinal implantlar şeklinde hız kazanmış ve son 15 yılda klinik kullanıma uygun hale gelmiştir. Ciddi araştırmalar sonrasında geliştirilen ve uygulanabilir hale getirilip dünya çapında önemli bir veri elde edilen Argus II RPS, şu anda en çok klinik tecrübenin elde edildiği sistemdir. Retinitis pigmentosa (RP) gibi herediter retina hastalıkları veya yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gibi retinanın edinsel dejeneratif hastalıklarında, retinanın özellikle dış katmanları etkilenmekte ve fotoreseptör kaybına yol açmaktadır. Retinitis pigmentosa kalıtsal sebeplerin en sık görülen formu olup, her 4000 kişide 1 oranında görülmektedir. Tüm dünyada 1.5 milyon, Türkiye’de ise 25 bin civarında hasta olduğu bilinmektedir.¹ Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ise, 65 yaş üstünde kalıcı görme kaybının en sık sebebinin oluşturmaktadır; ABD’de her yıl 700.000 yeni tanılı hasta bildirilmekte ve yasal körlüğün %10’unu oluşturmaktadır.² Her iki hastalığın ileri evresinde ciddi görme kaybı olduğunda ve fotoreseptörlerin yaygın, total kaybı geliştiğinde koruyucu veya tedavi edici deneysel tedaviler (gen veya ilaçlar gibi) mevcut kaybı geri döndürememektedirler. Her iki durumda da fotoreseptörlerdeki ciddi kayba rağmen iç retina nöronlarının belli oranda korunduğu gösterilmiştir.^{3,4} Son evre RP’de, iç nükleer hücrelerin %78’i, gangliyon hücrelerin %30’u, fotoreseptörlerin ise sadece %5’i korunmuştur.⁵⁻⁷ Yasal görme engelli YBMD’de ise, iç nükleer hücrelerin tamamının intakt olduğu ve gangliyon hücrelerinin %93’ünün korunduğu bildirilmektedir.^{8,9} Bu özellik hem RP, hem de YBMD gibi retinanın dış tabakalarında dejenerasyona sebep olan hastalıklarda retina protezlerin kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Son yıllarda kök hücre çalışmalarında da gelişmeler olmakta birlikte, görme keskinliği (GK) sadece ışık persepsiyonuna kadar azalmış, ciddi görme kaybı olan gözlerde, fonksiyonel başarı düşük bildirilmekte ve farklı yöntemler çalışılmaktadır.¹⁰⁻¹⁵ Yine RPE65 gen mutasyonuna karşı gen tedavisi geliştirilmekle birlikte, özellikle RP’de sorumlu genlerin çok sayıda olduğu düşünüldüğünde daha çok çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.^{16,17}

Bu yazıda görsel implantların gelişimi, klinik verileri ile güncel durumunun aktarılması amaçlanmaktadır.

Tarihçe:

Elektriksel uyarı ile fosfen şeklinde görsel algı oluşabildiği bilgisi, ilk defa Charles Le Roy’un 1755’de ışık görmeyen bir hastanın oküler yüzeyinde elektrik akımı uygulama sonrası ışık flaşları algıladığını bildirmesiyle başlamıştır.¹⁸ Daha sonra 1929 yılında Alman beyin cerrahı Dr. Olfred Foerster,¹⁹ ekspoze görme korteksinin elektrotlarla uyarıldığında ışık hissi veya fosfen algısının oluştuğunu

göstermiştir. Bu oluşan fosfenin uzaysal lokasyonunun korteks üzerindeki uyarı noktasının yerine bağlı olduğunu da bildirmiştir.¹⁹ 1968’de Brindley ve ark.,²⁰ 80 elektrotlu protezi kronik olarak görme korteksine implante ederek ışık görmeyen bir hastada fosfen oluşturmuşlardır. Yine 1960’da Dobell eve ark,²¹ oksipital kortekse yerleştirilen 64 elektrotlu implant ile fosfen ve patern algılaması elde etmiştir. Böylece elektriksel uyarı ile görme sağlanabileceği kavramı gündeme getirilmiştir. İlk bilinen retina protez tipi cihaz ise, 1956’da Avustralya’da Graham Edward Tassicker tarafından geliştirilen, ışıkla elektriksel akım üreterek retinayı uyaran cihazdır.²² Işık görmeyen bir hastada koroid altına yerleştirilmiş ve hastada ışık hissi ile büyük objeleri farkedebilmeyi sağlamıştır. Tassicker, “Retina Stimülatörü” olarak patent aldığı bu ışığa duyarlı selenyum cihazın, retina altına yerleştirildiğinde daha iyi sonuç sağlayabileceğini de belirtmiştir.²² Daha sonra ancak 1980’li yıllarda ABD’de iki ayrı merkezde retina implant çalışmaları başlamıştır. Humayun ve arkadaşlarının çalışmalarıyla epiretinal implant geliştirilmiş ve ilk defa 1996 yılında, vitrektomi sırasında ışık görmeyen gözde uygulanarak fosfen algısı elde edilmiştir. İlk çalışmalarda uyarılan retina alanıyla ışık lokalizasyonunun uyumlu olduğu görülmüş ve kronik implant sistemleri gelişimi başlamıştır. Daha sonra ilk kronik retina implantı cerrahisi 16 elektrotlu Argus I epiretinal protez 2002 yılında ABD’de uygulanmıştır.²³

Görsel Protezler:

Görsel protezler görme yollarının farklı yerlerinde nöronların elektriksel uyarılması prensibine dayanırlar. Korteks, optik sinir ve retina olmak üzere üç alanda çalışılmıştır.

A. Kortikal protezler

Kortikal protezler, ilk defa 1960’larda, Brindley ve Dobelle’in oksipital kortekste subdural yerleştirdikleri 64 ve 80 elektrotlu yüzey implantlar ile fosfen ve patern algılama şeklinde başlamıştır. ^{20,21} Dobelle, 64 kanallı platin yüzey elektroduyla 20/1200 civarında bir GK bildirmiştir. ²¹ Ancak bunlar, büyük, yüksek enerji gerektiren, ağrı ve fokal epileptik aktiviteye neden olabilen ve kontrolü zor implantlardır. Görme korteksinin büyük bölümü, kalkarin fissürün derinliklerinde yerleştiğinden daha sonra intrakortikal protezler geliştirilmiştir. Bu sayede implantlar çok daha küçük olabilmekte, daha fazla sayıda elektrot birbirine daha yakın yerleştirilebilmekte, 10-100 kat daha düşük uyarıyla, rezolüsyonu daha iyi ve daha lokalize yanıt elde edilmesi mümkün olmaktadır. ²³

Mevcut intrakortikal protez modeli UTAH elektrod dizisidir.²⁴ Bu implant 4.2 mm kare alanda, çok sayıda silikon çıkıntı üzerinde yerleştirilmiş 100 platin elektrodu kapsar ve 200ms içinde bir pnömatik sistemle korteks içine

minimal travmayla yerleştirilir. Ancak insanda bildirilen bir göz çalışması yoktur.

Güncel bir intrakortikal implant ise, Second Sight (Medical Products, ABD) firmasının ürettiği ORIONÒ'dur (Visual Cortical Prosthesis System). İnsanda ilk uygulama ekim 2016 tarihinde yapılmış ve ışık spotlarının algılandığı bildirilmiştir. Günümüze kadar toplam 6 farklı tanıda hastaya implante edilmiştir; ışık algısı ve hareket yönünü fark etme sağladığı bildirilmiştir. Halen takip ve çalışması devam eden bu sistemle ilgili henüz basılı bir rapor bulunmamaktadır.

İntrakortikal protezlerin en büyük avantajı, primer görme korteksi öncesi hasarlı görme yolu nöronlarını atlayarak son bölgeye etki gösterebilmesidir. Böylelikle en fazla sayıda ve en geniş yelpazede yasal görme engelli hasta grubunda görme kazanımı için potansiyel oluşturmaktadır.

İntrakortikal protezlerin kısıtlılıkları ise, kronik kullanımda uzun dönem histolojik değişikliklerin çalışılması gerektiğidir. Silikon elektrotlarda doku reaksiyonunun hiç oluşmadığı olgular olabilirken, implant ve meninksler arasında fibrotik doku gelişimi olan olgular da görülebilmekte; bu reaksiyon değişkenlik gösterebilmektedir.²⁵ Görme alanı organizasyonu bu seviyede daha komplike olup her hastada tekrarlanabilirliği düşüktür. Yine, kortekste her bölge renk, hareket, göz hareketi gibi çeşitli parametreler için çok spesifik olup fosfen elde edilmesi daha güçtür.²⁵ Bunun yanı sıra, implant cerrahisinin morbidite ve mortalitesi riski mevcuttur.

B. Optik sinir protezleri:

Optik sinir de görsel protez uygulamada potansiyel bir alan olarak çalışılmıştır. En güncel olarak, Veraart ve ark,²⁶ RP'li, ışık görmeyen bir olguda, spiral bir optik sinir manşet elektrodunu, optik sinirin yüzeyine yerleştirerek renkli fosfen elde etmişlerdir. Eğitim sürecinin sonunda olguların %63'ünde, 0.5 metreden 1*1m harfleri ve şekilleri tanıma kaydedilmiştir. Optik sinir tüm görme alanında küçük bir lokalizasyonda temsil edildiği için fokal uyarı zor olmaktadır. Cerrahi teknik zordur; çok sayıda elektrot gerektirmektedir. Gangliyon hücrelerinin sağlam olması gerektiğinden yine RP gibi sadece dış retina dejenerasyonu olan gözler aday olabilir. Maküladan gelen lifler optik sinirde en içerde yer aldığı için, elektrotlara en uzakta kalmaktadır, bu sebeple YBMD için uygun olmamaktadır. Bütün bu nedenlerden dolayı güncel aktif çalışan bir grup bulunmamaktadır.

C. Retinal Protezler:

Retinal implantları epiretinal, subretinal ve suprakoroidal yerleşimli olmak üzere üç grupta sınıflandırabiliriz. Amaç, görsel veriyi iç retina nöronlarında elektriksel uyarı paternlerine dönüştürerek yararlı görme sağlamaktır.

1. Epiretinal Protezler;

Epiretinal retina protez sistemleri nörosensöryel retina üzerine yerleştirilmekte ve gangliyon hücrelerini uyarmaktadır. Genellikle pars plana vitrektomi (PPV) sonrası pars planadaki sklerotomiden yerleştirilirler. Cerrahi prosedür daha kolaydır. Yerleşim yerinin avantajlarından birisi, vitreus jelinin elektriksel uyarımla oluşan ısıyı absorbe etmesidir. Argus II Retinal Protez Sistemi (Second Sight Medical Products, ABD), Intelligent Retinal Implant Sistemi (IRIS) II (Pixium, Fransa) ve EPI-RET3 Retina İmplant Sistemi (Almanya) olmak üzere üç sistem çalışılmıştır.

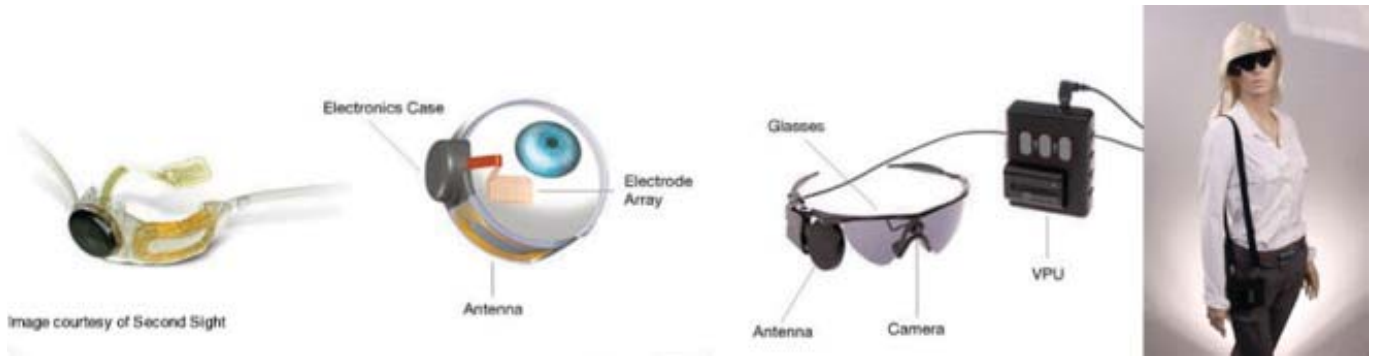
En yaygın kullanımda olan ve 10 yıllık klinik sonuçları olan ilk ve tek implant Argus II Epiretinal Protez Sistemidir (RPS).^{27,28} 2011 yılında CE onayını alan ilk implanttır. 2013 yılında da FDA onayını almıştır. Bu implant 2014 yılında T.C Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır. Tüm dünyada en çok kullanılan sistem olarak bugüne kadar 400'den fazla hastaya, ülkemizde ise akredite edilmiş hastanelerde toplam 16 hastaya implante edilmiştir. En çok klinik verisi olan bu implantın çalışma prensibi, klinik uygulaması ve sonuçları hakkında daha detaylı bahsedilecektir.

Argus II Retinal Protez Sistemi

Argus II Retinal Protez Sistemi, eksternal, takılıp çıkarılabilen ve göze implante edilen kalıcı bölümlerden oluşmaktadır. Eksternal parçalar, gözlük çerçevesinin ortasına yerleştirilmiş dijital kamera, verici anten (transmitter coil) ve küçük bir çanta gibi belde taşınan görsel işlemci biriminden (VPU, visual processing unit) oluşur. Göze implante edilen bölümler ise, silikon bandın içine hazır yerleştirilmiş alıcı anten (receiver coil), elektronik kasa (electronic case) ve buradan silikon banda 90° dik uzanarak vitre içine yerleştirilen elektronik kablo ile kablunun devamında göz içinde maküla üstüne tek çiviyle sabitlenen elektrot dizisidir. Bu dizi, merkezde 20° görme alanını kapsayan, herbiri 200m çapındaki 60 adet mikroelettrottan oluşmaktadır (Resim 1).

Sistem Nasıl Çalışır?

Gözlükteki kameradan alınan görüntüler kabloyla görsel işlemci birimine aktarılır. Burada görüntü verileri işlenerek elektrik sinyallerine dönüştürülür ve gözlükte bulunan verici antene gönderilir. Verici anten, güç indüksiyonu sağlar ve kablosuz olarak radyofrekans (RF) telemetriyle veriyi, göz çevresindeki silikon bandın içine hazır yerleştirilmiş alıcı antene iletir. Alınan RF veri, elektronik kasaya aktarılır ve burada tekrar elektronik sinyale dönüştürülerek bağlantılı olduğu elektronik kablo yoluyla epiretinal elektrot dizisine iletilir. Epiretinal implant ile hemen yakınında olduğu gangliyon sinir hücrelerinde oluşturulan elektriksel uyarı,



Resim 1. Argus II Retinal Protez Sisteminin taşınabilen ve göze implante edilen parçaları.

optik sinir yoluyla görme korteksine gönderilir ve ışık algısı elde edilir.

Endikasyon ve Hasta Seçimi

Argus II RPS'nin günümüzde, sadece RP gibi dış retinal distrofilerde uygulanması onaylanmıştır. Bunun yanısıra Argus II RPS, çalışma grubu olarak İngiltere'de tek bir merkezde kuru tip ileri evre YBMD olan ve GK'si bilateral 0.1'in altında olan 5 olguya da uygulanmıştır ve sonuçları takip edilmektedir.

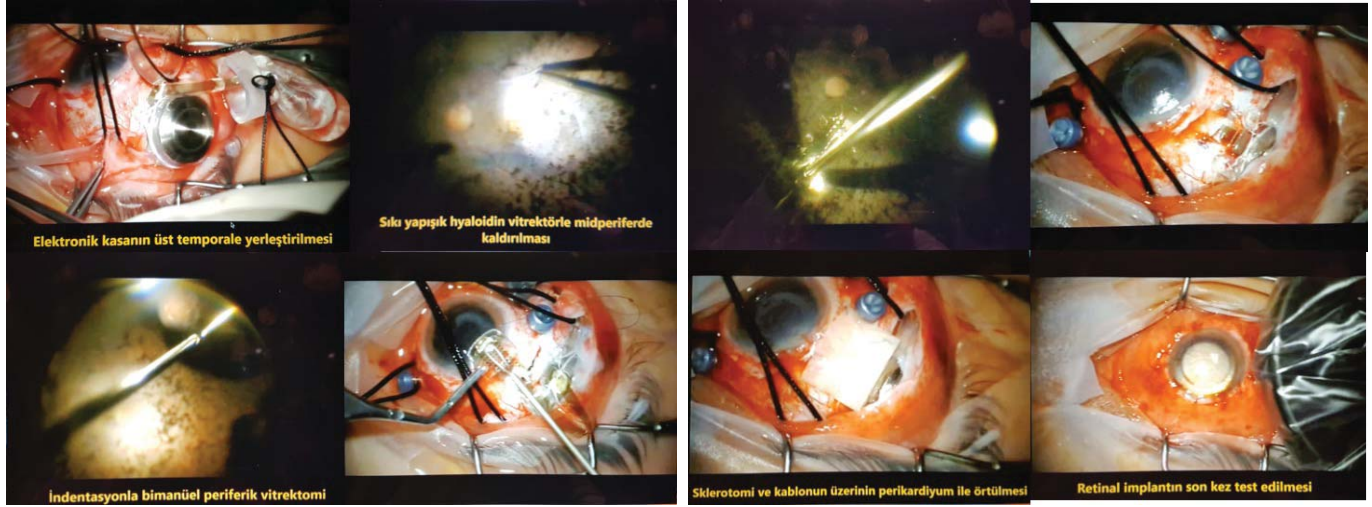
Argus II RPS implantasyonu için aday olgular, her iki gözde GK'si ışık hissi seviyesinde olanlar veya ışık algısı yoksa elektriksel uyarıya cevap verebilir durumda olan, yaşı 25 ve üzerinde olan RP hastalarıdır. Sistem hastanın sadece tek (daha kötü gören) gözüne uygulanmaktadır. Hastaların daha önce görmelerinin olması gerekmektedir. Bu sistemi algılayabilecek, rehabilitasyon sürecini kavrayan, uyum sağlayacak, gerçekçi beklentileri olan bir kişiye uygulanabilir. Genel anestezi almasında bir engeli olmaması gerekir. Motivasyonu güçlü olan, olumlu bir kişilik yapısı postoperatif rehabilitasyon sürecini kolaylaştırmakta ve tercih edilmektedir.

Tanısı kalıtsal distrofi dışında az görmesi olan olgular, sistemin çalışmasını engelleyebilecek ek göz hastalıkları bulunanlar (örn; optik atrofi, santral retina arter veya ven tıkanıklıkları, koroidal neovaskülerizasyon, travma, retina dekolman cerrahisi gibi) retinal protez için uygun değildirler. Ayrıca protezin etkili ve güvenli yerleştirilmesi için aksiyel uzunluğu 20.5 mm'den düşük ve 26 mm'den büyük gözlere, posterior stafilomu olan, çok ince konjonktivası olan gözler ile yoğun kornea opasitesi gibi retinanın iyi değerlendirilemediği gözlere de protez uygulanmamaktadır. Gözünü devamlı elleyen, kaşıyan hastalar uygun aday değildirler. Yine motivasyonu az, algısı düşük, beklentisi gerçekçi olmayan veya çok yüksek olan, depresyonda veya depresyona meyilli olan kişiler de bu cerrahiye uygun değildirler.

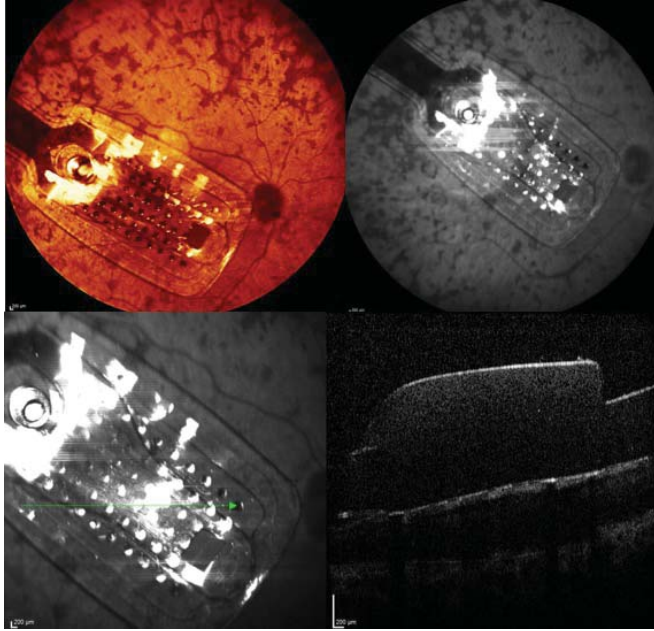
Cerrahi Yöntem

Argus II RPS cerrahisi elektif şartlarda, genel anestezi altında, kişiye özel hazırlanmış implantın yerleştirilmesi şeklindedir. Ameliyatın başında, çeşitli evrelerinde ve en sonunda retina protezinin çalıştığı elektronik mühendislerce kontrol edilir. Hastanın doğal lensi varsa aynı seansta veya öncesinde fakoemülsifikasyon ve tercihen göz içine lens implantı uygulanmaktadır. Cerrahide önce, protezin silikon bandın içine hazır yerleştirilmiş haldeki ekstraoküler parçaları, çevresel skleral çökertmede olduğu gibi erimeyen sütürle düğümleri altta kalacak şekilde skleraya sabitlenir. Daha sonra PPV uygulanır; arka hyaloidin kaldırıldığından emin olduktan sonra indentasyonla periferik vitrektomi yapılır. Üst temporalde çevresel 5.2 mm tam kat skleral ve koroidal kesi yapıldıktan sonra makülaya sabitlenecek protez bu kesiden vitre içine bırakılır ve kablunun göz içindeki uzunluğu ayarlanır. Skleral kesi hattının iki yanı sıkıca sepere sütürle kapatılır. Daha sonra epiretinal implant, üzerindeki tek delikten özel titanyum çivisiyle maküler alanda retinaya sabitlenir. Öncesinde bu işlemi en rahat uygulayabilecek şekilde ek bir 20g sklerotomi açılır. İmplant, tüm makülayı kaplayacak ve optik disk sınırlarına gelmeyecek şekilde sabitlenmelidir. Protez sabitlendikten sonra skleral kesiden geçen kablo üzerine matris sütür atılır ve sızdırmazlık kontrol edilir. Üst ve alt temporalde ek parçaların olduğu alanların üzerine perikard sütüre edilir. Tüm sklerotomiler sütürle kapatılır. Tenon ve konjonktiva dikkatli bir şekilde kapatılır. Profilaksi için vankomisin ve seftazidim üst nazalden vitre içine enjekte edilir. Protez son kez kontrol edilip sistemin çalıştığı doğrulanınca göz kapatılır. Resim 2a-h'de cerrahinin aşamalarından fotoğraflar gösterilmektedir.

Postoperatif medikal tedaviyle yakın takip edilen hastada OKT ile, implantın maküladaki yeri, stabilitesi, retinaya olan mesafesi, retinada ödem, rezidüel ERM gibi ek bulgular açısından değerlendirilir. Fundus görüntülemesi alınır ve implantın pozisyonu değerlendirilir (Resim 3). İlk iki haftanın sonunda elektronik mühendisle birlikte



Resim 2. Argus II Retinal Protez Sisteminin cerrahi implantasyonu. a, Silikon bant içine yerleştirilmiş ekstraoküler parçaların sklera çevresine sabitlenişi. b, Arka hyaloidin kaldırılması. c, Bimanüel indentasyonla periferik vitrektomi. d, Üst temporalde 5.2mm tam kat kesiden protezin forsepsle tutularak vitre içine yerleştirilmesi. e, Epiretinal elektrot dizisinin özel çivisiyle makülada retinaya sabitlenmesi. f, Skleral kesinin sıkıca sütürlenmesi. g, Üst ve alt temporalde ek parçaların üzerine perikardın sütüre edilmesi. h, Tüm girişlerin ve konjonktivanın özenle kapatılıp, protezin son kez kontrol edilmesi.



Resim 3. Argus II Retinal Protez Sistemi cerrahisi sonrası hastanın fundus görüntülemesi ve optik kohorens tomografisi. İmplant tüm makülayı kaplayacak şekilde görünüyor; optik sınırı kapatmıyor ve makülanın hemen üzerinde retinaya yakın bir şekilde sabitlenmiş izleniyor.

protez sistemi ilk kez çalıştırılır ve 60 elektrodun her biri için empedans ayarı yapılır. Kamera ayarlanır. Hastaya özel programlar ayarlanarak görsel işlemci birimine yüklenir. Sistem ilk açıldığında hasta fosfen görmeye ve hareketini seçmeye başlar.

Postoperatif Rehabilitasyon

Cerrahi sonrası rehabilitasyon, bu sürecin vazgeçilmez bir parçasıdır. En az 40 saat bu konuda eğitilmiş kişiler tarafından uygulanır. İlk 20 saat hastanedeki rehabilitasyonda, önce protez sistemini kullanmayı öğrenip pratik yapar; sistemle dolaşmaya, kamerayla bakmaya adapte olur. Fosfenleri yorumlamayı, mekansal ve uzaysal oryantasyon geliştirmeyi öğrenir. Özellikle yüksek kontrastlı hazırlanmış tahtada şekilleri, objeleri tanıma, yemek yeme gibi günlük aktiviteleri pratik yapma, yine büyük puntolu harfleri tanıma konusunda çalışır (Resim 4-6). Daha sonraki 20 saat ise hastanın kendi yerleşim alanında, evinde ve çevresinde uygulanır. Evinde gereken düzenlemeler yapılır; günlük yaşamdaki aktivitelerini protez sistemiyle yapma, dışarıya çıkarak dolaşma, kaldırımları tanıma, karşıdan karşıya geçme gibi işlemleri kendi başına yapması desteklenir. (Resim 7, 8). Bu



Resim 4, 5, 6. Argus II Retinal Protez Sistemi cerrahisi sonrası hastanede rehabilitasyon süreci.



Resim 7, 8. Argus II Retinal Protez Sistemi cerrahisi sonrası hastanın kendi evinde rehabilitasyon süreci.

aşamalarda hastanın uyumu ve motivasyonu, en yakınlarının desteği çok önemlidir. Bu süreç en az 3 ay sürmektedir.

Beklentiler ve Sonuçlar

Hasta ve yakınlarıyla ameliyat öncesi çok detaylı bir bilgilendirme yapılması önemlidir. Hastayı tanımak, mevcut durumları, nasıl bir gün, yaşam geçirdikleri, yakınlarıyla ve dış hayatla ilişkileri, beklentileri, motivasyonlarını konuşmak gerekir. Kendi hastalıkları, retina protez sisteminin çalışma prensibi ve amacı, ameliyat ve postoperatif iyileşme, rehabilitasyon süreçleri hakkında detaylı bilgi vermek ve hem hasta hem de yakınlarının anladığından emin olmak süreci kolaylaştırır. Başarılı bir ameliyat ve rehabilitasyon sonrası hasta, zaman içinde, öncelikle hareketi ve yönünü, kontrastı yüksek büyük objeleri, daha sonra küçük objeleri farkedebilir; imajları grinin tonlarında ayırt edebilir, (renkleri seçmesi beklenmez), santralde baktıkları 20 derecelik bir alanda obje/ kişileri seçebilir, ancak yüzlerin detayını göremezler. Literatür ve kendi cerrahi tecrübem doğrultusunda en iyi gören olgular, büyük puntolardaki harfleri okuyabilmektedir.²⁹⁻³¹ Yine başarılı bir olguda bu sistemle, RP'li kişinin bağımsızlığı, kendi kendine dolaşabilmesi ve böylelikle yaşam kalitesi ve özgüveni artmaktadır. Literatürde hastanın fonksiyonel görme ve yaşam kalitesi, Functional Low Vision Observer-Rated Assessment (FLORA) adı verilen bir değerlendirme kriter çalışmasıyla incelenmiş ve 3 yıllık sonuçlara göre olgular 35 tanımlanmış görevden 24'ünü (%69) sistem açıkken anlamlı olarak daha kolay yapmışlardır.^{32,33} Bir yıllık takipte olguların %80'inde, 3 yıllık takipte ise %65'inde sistemin olumlu katkı sağladığı bildirilmiştir.^{32,33} Argus II RPS çalışma grubunun 30 protezli gözün 3 ve 5 yıllık takip bulgularını sundukları

çok merkezli çalışmada, tüm hastalarda fosfen elde edilmiş, 27 olgudan 26'sı objeyi lokalize edebilmiştir. Harf okuma 21 olguda elde edilmiştir. Bazı olgular 30 cm mesafeden en küçüğü 0.9 cm olmak üzere harf okuyabilmektedirler. Elde edilen en iyi görme keskinliği Argus II proteziyle 20/1261 olarak bildirilmiştir.²⁹⁻³¹

Sonuç görme yararlanımının hangi hastada daha fazla olacağı, hastanın yaşı, az görme süresi, RP genotipiyle ilişkili bulunmamıştır ve bu konu netleşmemiştir. İleride adaptif optiğin klinik kullanıma girmesi, hastalardaki rezidüel retinanın fonksiyonel kapasitesini preoperatif değerlendirmede elimizdeki mevcut yöntemlere katkı sağlayabilir.

2019 yılında Second Sight firması, Argus II RPS ile hem klinik tecrübe hem de faydalı sonuçlar elde ettiklerini, ancak bu sistemin sadece dış retina bozukluklarında kullanılabilip, gözün bütünlüğünün bozuk veya optik sinir yolunun atrofik olduğu hastalıklara bağlı az görmeye uygun olmadığından kaynaklarını bundan böyle ORIONÖ kortikal protez çalışmalarına aktaracaklarını ve şimdiye kadar implante edilen Argus II RPS'li olguların takibinin devam edileceğini bildirmiştir (Kişisel yazışma).

Komplikasyonlar

En önemli cerrahi sonrası komplikasyonlar, ilk yayınlanan 30 çalışma olgu serisinde endoftalmi (%10), hipotoni ve retina dekolmanıdır (%6.7).³¹ Yine konjonktival erozyon da %10 olguda görülmüştür.³¹ Bunun sonucunda cerrahi teknikler geliştirilmiş ve örneğin kesi alanlarının perikardiyumla örtülmesi, sızdırmazlığı için dikkatli sütürasyon, periferik vitrektominin daha dikkatli yapılması ve skleraya sabitlenen sütür düğümlerinin altta kalacak şekilde uygulanmasıyla endoftalmi gelişmemiş; diğer komplikasyonlar da en az yarı yarıya azalmıştır.³⁰ Yazarın klinik tecrübesi de bu yöndedir. Ayrıca bir farklılık olarak ülkemizde 23g endoskop kullanılarak cerrahi uygulanmış, bu yöntemle hem skleral kesi hattının hem de periferik retinanın indentasyona gerek kalmadan görülebileceği ve olası komplikasyonları azaltabileceği belirtilmiştir.³⁴

Argus II RPS 'li olgular gözdeki kalıcı parçalarla birlikte, kısmen artefakt oluşumu görülse de alan gücü 3 Tesla' ya kadar manyetik rezonans tetkikini uygulayabilmektedirler. Çıkarılabilen parçalar ise çekim esnasında takılmamalıdır.

Diğer Epiretinal Protezler:

Intelligent Retinal Implant Sistemi II, 2016 yılında CE onayını almıştır. İlk 10 kişinin 6 aylık takibinde kare lokalizasyonu, hareketin yönünün belirlenmesi fotoğraf tanıma gibi işlemlerde olumlu ilerleme elde edilse de, implantın ömrünün beklenenin çok altında bulunmasıyla

Pixium firması sistemin ileri çalışmalarını durdurmuştur.³⁵

EPI-RET3 Retina İmplant Sisteminde, farklı olarak tüm gözdeki üniteler tamamen gözün içinde yerleşmiştir ve transskleral bir kabloya ihtiyaç yoktur. İlk klinik çalışmada, 6 hastada sadece bir ay olmak üzere kısa süreli 25 elektrotlu temel bir implant yerleştirilmiş ve fosfen elde edilmiştir.³⁶
³⁷ Gelecek çalışmaları görme alanında çok geniş (37°) alanı kaplayacak bir elektrod dizisi (VLARS, very large array for retinal stimulation) geliştirmek üzerine olduğu belirtilmiştir. Ancak bu sistemle ilgili herhangi bir sonuç bildirilmemiştir. Klinikte kullanımı yoktur.

2. Subretinal Protezler

Subretinal protezler bipolar hücreleri uyarmaktadır. Retinaya epiretinal proteze göre çok daha yakındır. Subretinal protezlerde mantık, retinanın altında, dejenere fotoreseptörlerin yerinde yerleştirilmesiyle, retinal internöronların sinyal işlem kapasitesini kullanabileceği, daha fizyolojik bir görme uyarısı oluşturabileceği, imaj için daha az işleme ve daha düşük güçte uyarıya gerek duyulabileceği yönünde olmuştur. Bunun için doğal anatomik retina internöron ağının korunduğu varsayılmaktadır. Ancak farkedilebilir fotoreseptör kaybından önce bile, bu ağın bu şekilde kalmadığı bildirilmiştir.^{38,39} Eğer sistemin kendisinde bir fotosensivite ve amplifikasyonu yoksa, epiretinal protezler gibi bir dış güç kaynağına ve verinin aktarımı için bağlantıya ihtiyaç duymaktadır. Işığa duyarlı fotodiyotlardan oluştuğunda dışarıdan bir kamera görüntüsüne ihtiyaç duymaz. Öte yandan, subretinal alan kısıtlıdır; retinaya epiretinal proteze göre çok daha yakın olduğu için, termal hasar riski de mevcuttur. İmplantı iç retinaya sabitlemek gerekmez; ancak cerrahi yerleştirilmesi daha zor, uzundur ve özellikle başlangıçta retina altı kanamalar gibi önemli komplikasyonları görülmüştür. Teknik zaman içinde geliştirilmiştir; yine de öğrenme süreci çok daha uzundur.¹⁸

Boston Retina İmplant, Yapay Silikon Retina (Artificial Silicone Retina), Alpha IMS ve AMS, Photovoltaic Retina İmplant (PRIMA) biyonik görme sistemi, çalışılmış sistemlerdir.

Boston Retina İmplant Projesi, subretinal protezler içinde insanda ilk defa çalışılmıştır. Son evre RP ve orbita kanseri nedeniyle ekzanterasyon öncesi normal gören bir gözde tek elektrot uyarısıyla ışık algısının tekrarlanabildiği gösterilmiştir.⁴⁰ Sistem çalışma prensibiyle, Argus II implantına benzer. Grup 256 elektrotlu alet için çalışmakta olduklarını ve fonksiyonel olarak yararlı bir görme oluşturabilecekleri bir gelişme olmadan kullanıma sunmayacaklarını bildirmiştir.⁴¹

Yapay Silikon Retina (Optobionics, ABD), ortam ışığını kullanarak retinayı kablosuz uyarıyı yapan ilk pasif

protezdur. İki mm genişliğinde, 25m kalınlığındaki dizi 20m çığında 5000 mikrofotodiyottan oluşmuştur. Pilot çalışmada 4, daha sonraki çalışmadaki 6 olguyla birlikte 10 kişide uygulanmıştır. Fosfen elde edilmiş, implantın yerleştiği yerden farklı alanlarda görme fonksiyonunda geçici bir artış olduğu saptanmış ve bunun aslında protezin kendisinden çok retinada genel bir nörotrofik etki oluşturmasından dolayı olduğu bildirilmiştir.^{42, 43} Sadece ortam ışığını kullanarak pasif uyarıyı yeterli akım oluşturulamayacağı ve yeterli sayıda nöronun uyarılamayacağı sonucu belirtilmiştir. Firma kapanmıştır; ancak bu öncü çalışmalar, ileri fotovoltaiik sistemlerin geliştirilmesinde kaynak olmuştur.

Alpha IMS (Retinal Implant, Almanya), CE onayı alan (2013) ilk ve tek implanttır. Mikrofotodiyot dizini, 1500 bağımsız fotodiyot-amplifikatör-elektrot ünitelerden oluşan 3mm² mikroçiptir. Herbiri ortam luminansını elektriksel sinyale dönüştürür. Ancak bu aktif bir sistemdir, sinyali amplifiye edecek bir dış güç sistemi kullanır. İntraorbital ve subkütan yerleşen parçaları olan implantın cerrahi yöntemi daha zor ve uzundur. Cihazın pozisyon, replasman ve başarısızlık oranları yüksektir.^{44, 45} 2010-2014 yılları arasındaki çalışmada Alpha IMS implante edilen 29 gözün 25'inde fosfen algısı oluşmuş; sadece 6'sı hareketi seçebilmişlerdir. Altı (%21) olgu günlük yaşamlarında çok olumlu değişiklik bildirirken, 8 (%28) olgu hiç fayda sağlamadığını belirtmiştir. Alpha IMS ile elde edilen en iyi GK, kontrast ters Landolt C testinde 20/546 seviyesinde elde edilmiştir.^{46, 47} Obje tanıma testlerinde ilk 3 ayda önemli gelişme olsa da, 6 aydan sonraki takiplerde bu anlamlı fark kaybolmuştur.^{46, 47}

Daha sonra geliştirilen ve daha büyük olan Alpha AMS, 1600 fotodiyot kompleksten oluşur ve 2016 yılında CE onayı almıştır. Bir yıllık çalışma sonuçlarında benzer fonksiyonel sonuç ve ciddi olay bildirilmiştir.⁴⁸ Eylül 2019'da, Retinal Implant firması, geri ödeme problemleri olduğu ve implantın hasta beklentisini karşılayamadığı için subretinal implant yapımının durdurulduğunu ve firmanın kapatılmasına karar verildiğini açıklamıştır.⁴⁹ Öte yandan, bu implantla olan 12 yıllık tecrübeden elde edilen verilerin değerli olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, GK'nin en fazla 0.1 seviyesinde olabileceği, görme alanının ancak merkezde 10-15 derecede olabildiği, renkli görmenin olmadığı, ışık seviyesine otomatik adaptasyonun olmadığı, protezin ancak subfoveal yerleştirilebilenlerde daha iyi sonuç verdiği ve görsel sonuçların bireysel olarak çok değişkenlik gösterdiği olarak sıralanmıştır.⁴⁹

Photovoltaic Retina İmplant (PRIMA) biyonik görme sistemi (Pixium Vision, Fransa), en yeni protezlerdendir; daha öncekilerin tecrübeleri kullanılarak yeni bir tip olarak geliştirmiştir. Bir mm genişliğinde hegzagonal çip, 30m kalınlığında 142 piksel hücreden oluşur. Alpha IMS'ten

farkı, transskleral kablo veya ek güç indüksiyonuna gerek duymamasıdır. Preklinik çalışmalar sonucunda, uyarı eşliğinin çok daha az seviyelerde etkili olduğu bildirilmiştir. Buna eşdeğer uzaysal rezolüsyon insanlarda 20/250 seviyesinde GK elde edilebileceği öne sürülmüştür.⁵⁰ Fransa'da kuru tip YBMD'li 5 hastaya PRIMA implantı 2018'de yerleştirilmiştir. Üç yıllık takibi planlanan çalışmanın ilk sonuçları Nisan 2019'da Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) yıllık toplantısında sunulmuştur. Kablosuz subretinal PRIMA mikroçip implante edilen hastaların rehabilitasyon sürecinde gelişmeler olduğu bildirilerek, bu verilerle, CE onayını almak üzere çok-merkezli ve Avrupa'da farklı ülkelerde uygulanacak bir çalışma planlandığı belirtilmiştir.⁵¹

3. Suprakoroidal Protezler

Suprakoroidal boşluk veya fenestre skleraya uyarıcı elektrot yerleştirilir. Transvitreal cerrahiye gerek yoktur, bu sebeple daha az invaziftir; replasmanı daha kolaydır. Öte yandan çok vasküler olan suprakoroidal alanda implantasyonda, kanama ve sonrasındaki fibrozis için ciddi risk bulunur. Başka bir dezavantajı ise nörosensöriyel retinaya uzak olması ve daha yüksek akım gerektirmesidir. Ayrıca, akım suprakoroidal boşlukta daha geniş alana yayılabilir ve bu da uzaysal rezolüsyonu azaltır.

Bionic Vision Australia ekibi, son 10 yılda bir seri implant geliştirmiştir. İlk olarak, 24 kanallı bir sistem 2012 yılında 3 hastaya pilot çalışmada yerleştirilmiştir. Üç hastada da subretinal ve suprakoroidal kanama gelişmiştir. Takipte 3 hastada fosfen gelişmiş, sadece 1 olguda GK testi yapılabilmemiş ve 20/8397 seviyesinde olduğu bildirilmiştir.⁵² Çıkarıldığında 3 implantın da çevresinde fibröz kapsül geliştiği izlenmiştir.⁵² Aynı ekip 44-kanallı ve 99-kanallı (Phoenix-99) bir sonraki nesil implantları geliştirmek için çalışmakta olduklarını belirtmişlerdir.^{53,54}

Suprakoroidal-transretinal stimülasyon (STS) sistemi, Japonya Artificial Vision Project ile NIDEK'in işbirliğinde geliştirilmektedir. Elektrotların 0.3 mm eleve olduğu 3 boyutlu, 49 mikroeletrot dizisi, 6mm* 5mm skleral cebe yerleştirilmektedir. Güç kaynağı taşınabilir pil çantası ile dışarıdan sağlanmaktadır. Pilot çalışmada 2 hastaya yerleştirilmiş ve fosfen elde edilmiştir.⁵⁵ Görsel sonuçlar değişkendir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar olan sonuçlara bakıldığında suprakoroidal protezlerin daha fazla kısıtlılıkları olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Görsel implant çalışmaları ilk önce kortekste denemelerle başlayıp, retinal implantlar şeklinde hız kazanmış ve son 15 yılda klinik kullanıma uygun hale gelmiştir. Ciddi araştırmalar sonrasında geliştirilen ve uygulanabilir hale getirilip dünya çapında önemli bir veri elde edilen Argus II RPS, şu anda en çok klinik tecrübenin elde edildiği sistemdir. Daha önce görmesi varken, genç yaşlarda her iki gözde ışık hissi seviyesine inen retina distrofil hastalarda uygulanan retina protezi, şekil ve objeleri tanıyarak yerini lokalize etme, harf okuma, kendi başlarına dolaşabilme ve günlük aktivitelerini daha kolay yerine getirebilme olmak üzere yaşamlarına katkıda bulunmaktadır. Ancak sadece RP gibi dış retina distrofilerinde kullanıma uygun olması retinal protezlerin, az gören olgularda kullanılabilirlik alanını daraltmaktadır. Bu da üreticilerinin araştırma-geliştirme kaynaklarını, daha geniş bir yelpazede hastada uygulanabilecek kortikal bir implant olan ORIONÖ projesine aktarmalarına sebep olmuştur. Görsel protezlerin bir diğer kısıtlılığı ise, mevcut elektrot dizilerinde teorik olarak elde edilebilecek maksimum rezolüsyonun normal retinadakine kıyasla halen en az 12 kez daha düşük olduğudur.⁵⁶ En çok klinik verisi ve en uzun kullanım süresi olan Argus II RPS ile henüz elde edilen görme seviyesi düşüktür ve yasal körlüğü düzelterek seviyede değildir. En iyi GK, Argus II RPS ile 20/1262 olarak bildirilmiştir. Öte yandan, sadece seçilmiş gözde 20/546 seviyesinde GK bildirilmiş ve ümit vaadeden Alpha IMS'nin ise diğer nedenlerden üretimi durdurulmuştur. Ciddi bir araştırma-geliştirme kaynağı gerektiren görsel protezlerin klinik uygulaması da masraflı bir yöntem olmakta, bu da kullanımını sınırlayabilmektedir. Görsel protez sistemlerinde uzaysal rezolüsyonun artırılması, dış donanımlara ihtiyacın ortadan kalkması, protez ömrünün uzatılması için yeni biyoyumlu (örn, lazerle yapılmış elmas elektrot dizileri veya sıvı kristal polimerler)^{57,58} materyallerin geliştirilmesi, organik olmayanların yerine organik iletken veya yarı-iletken polimerlerin kullanılabilmesi ve yine yazılım algoritmaları için geliştirme çalışmaları gibi alanlarda kısıtlılıkları mevcuttur ve geliştirmeler devam etmektedir. Yazıda da belirtildiği gibi görsel protezlerde bugüne kadar birçokları denenmiş ve takipte bırakılmış olsalar da, hepsinden öğrenilen tecrübe bir sonraki nesil protezlerin geliştirilmesi için değerlidir. Klinik tecrübeler ve teknolojiye gelişmeler arttıkça, hem yazılımları geliştirilip kullanımları daha kolay hale getirilerek hem de farklı türde protezlerin uygulanmaya başlamasıyla gelecekte daha fazla sayıda az gören hastaya yardımcı olabileceklerdir. Görsel protezler alanında, yakın gelecekte ORION kortikal protez ile PRIMA subretinal fotovoltaiik protez çalışmalarının verileri beklenmektedir.

REFERENCES / KAYNAKLAR

1. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am J Ophthalmol.* 1984;97(3):357-65.
2. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(7):1236-49.
3. Hartong DT, Berson EL and Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006; 368: 1795–1809.
4. Medeiros NE, Curcio CA. Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 795–803.
5. Humayun MS, Prince M, de Juan E Jr, et al. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(1):143-8.
6. Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, et al. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):511-5.
7. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, et al. Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(11):1634-9.
8. Kim SY, Sadda S, Pearlman J, et al. Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration. *Retina.* 2002;22(4):471-7.
9. Kim SY, Sadda S, Humayun MS, et al. Morphometric analysis of the macula in eyes with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Retina.* 2002;22(4):464-70.
10. da Cruz L, Fynes K, Georgiadis O, et al. Phase I clinical study of an embryonic stem cell- derived retinal pigment epithelium patch in age- related macular degeneration. *Nat Biotechnol* 2018; 36: 328–337.
11. Weiss JN, Levy S. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS): bone marrow derived stem cells in the treatment of Usher syndrome. *Stem Cell Investig.* 2019 9;6:31. doi: 10.21037/sci.2019.08.07. eCollection 2019.
12. Ludwig PE, Freeman SC, Janot AC. Novel stem cell and gene therapy in diabetic retinopathy, age related macular degeneration, and retinitis pigmentosa. *Int J Retina Vitreous.* 2019 13;5:7. doi: 10.1186/S40942-019-0158-y. eCollection 2019.
13. Gagliardi G, Ben M'Barek K, Goureau O. Photoreceptor cell replacement in macular degeneration and retinitis pigmentosa: A pluripotent stem cell-based approach. *Prog Retin Eye Res.* 2019;71:1-25.
14. Öner A. Stem Cell Treatment in Retinal Diseases: Recent Developments. *Turk J Ophthalmol.* 2018;48(1):33-38.
15. Sheludchenko VM, Budzinskaya MV, Ronzina IA, et al. [Effectiveness of new techniques of intraocular stem cells transplantation in the treatment of retinitis pigmentosa]. *Vestn Oftalmol.* 2019;135(5. Vyp. 2):267-271.
16. Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, et al. Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 9–24.
17. Maeda A, Mandai M, Takahashi M. Gene and Induced Pluripotent Stem Cell Therapy for Retinal Diseases. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019 31;20: 201-216.
18. Bloch E, Luo Y, da Cruz L. Advances in retinal prosthesis systems. *Ther Adv Ophthalmol.* 2019 17;11:2515841418817501.
19. Foerster O. Beiträge zur Pathophysiologie der Sehbahn und der Sehsphäre. *J Psychol Neurol* 1929; 39: 463–485.
20. Brindley GS and Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol (Lond)* 1968; 196: 479–493.
21. Dobelle WH, Mladejovsky MG. Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. *J Physiol.* 1974;243(2):553-76.
22. TASSICKER GE. Preliminary report on a retinal stimulator. *Br J Physiol Opt.* 1956;13(2):102-5.
23. Humayun MS, Fernandes RAB, Weiland JD. Artificial Vision. In: Ryan SJ: *Retina*, Elsevier Saunders 2013; 2078-2093.
24. Maynard EM, Nordhausen CT, Normann RA. The Utah intracortical Electrode Array: a recording structure for potential brain-computer interfaces. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;102(3):228-39.
25. Margalit E, Maia M, Weiland JD, et al. Retinal prosthesis for the blind. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(4):335-56.
26. Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT, et al. Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res.* 1998 30;813(1):181-6.
27. Chuang AT, Margo CE, Greenberg PB. Retinal implants: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(7):852-6.
28. Yue L, Falabella P, Christopher P, et al. Ten-Year Follow-up of a Blind Patient Chronically Implanted with Epiretinal Prosthesis Argus I. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2545-52.
29. Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, et al ; Argus II Study Group. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology.* 2012;119(4):779-88.
30. da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, et al; Argus II Study Group. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2248-54.
31. Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, et al; Argus II Study Group. Long-Term Results from an Epiretinal Prosthesis to Restore Sight to the Blind. *Ophthalmology.* 2015;122(8):1547-54.
32. Geruschat DR, Flax M, Tanna N, et al. FLORA™: Phase I development of a functional vision assessment for prosthetic vision users. *Clin Exp Optom.* 2015;98(4):342-7.
33. Geruschat DR, Richards TP, Arditi A, et al. An analysis of observer-rated functional vision in patients implanted with the Argus II Retinal Prosthesis System at three years. *Clin Exp Optom.* 2016;99(3):227-32.
34. Özmert E, Demirel S. Endoscope-Assisted and Controlled Argus II Epiretinal Prosthesis Implantation in Late-Stage Retinitis Pigmentosa: A Report of 2 Cases. *Case Rep Ophthalmol.* 2016 28;7(3):315-324.
35. Muqit M, LeMer Y, De Rothschild A, et al. Results at 6 months, <http://www.pixium-vision.com/en/clinical-trial/retinitis-pigmentosa-iris-ii/results-at-6-months> (2017, accessed 27 August 2018).
36. Roessler G, Laube T, Brockmann C, et al. Implantation and explantation of a wireless epiretinal retina implant device: observations during the EPIRET3 prospective clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3003–3008.
37. Menzel-Severing J, Laube T, Brockmann C, et al. Implantation and explantation of an active epiretinal visual prosthesis: 2-year

- follow-up data from the EPIRET3 prospective clinical trial. *Eye (Lond)* 2012; 26: 501–509.
38. Marc RE, Jones BW, Watt CB, et al. Neural remodeling in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22: 607–655.
 39. Jones BW and Marc RE. Retinal remodeling during retinal degeneration. *Exp Eye Res* 2005; 81: 123–137.
 40. Rizzo JF III, Wyatt J, Loewenstein J, et al. Methods and perceptual thresholds for short-term electrical stimulation of human retina with microelectrode arrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 5355–5361.
 41. Rizzo JF 3rd. Update on retinal prosthetic research: the Boston Retinal Implant Project. *J Neuroophthalmol* 2011; 31: 160–168.
 42. Chow AY, Chow VY, Packo KH, et al. The Artificial Silicon Retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 460–9.
 43. Chow AY, Bittner AK and Pardue MT. The artificial silicon retina in retinitis pigmentosa patients (an American Ophthalmological Association thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2010; 108: 120–154.
 44. Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Besch D, et al. The subretinal implant ALPHA: implantation and functional results. In: Gabel VP (ed.) *Artificial vision*. Cham: Springer, 2016, pp. 65–86.
 45. Gekeler F, Sachs H, Kitiratschky VBD, et al. Re-alignment and explantation of subretinal prostheses: surgical aspects and proteomic analyses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 1036.
 46. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, et al. Subretinal visual implant Alpha IMS – clinical trial interim report. *Vision Res* 2015; 111: 149–160.
 47. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, et al. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proc Biol Sci* 2013; 280(1757): 20130077.
 48. Stingl K, Schippert R, Bartz-Schmidt KU, et al. Interim results of a multicenter trial with the new electronic subretinal implant alpha AMS in 15 patients blind from inherited retinal degenerations. *Front Neurosci* 2017; 11: 445. Doi: 10.3389/fnins.2017.00445. eCollection 2017.
 49. Cheryll Guttman Kraderam. Interview with Dr. Katarina Stingl. Learning from retinal implants. Experience with discontinued implant provides important insights. *Eurotimes Stories*. Eurotimes website: eurotimes.org (Accessed 01 Sept 2019).
 50. Lorach H, Goetz G, Smith R, et al. Photovoltaic restoration of sight with high visual acuity. *Nat Med* 2015; 21: 476–482.
 51. Globenewswire website: www.globenewswire.com (accessed 24 April 2019). Source: Pixium Vision.
 52. Ayton LN, Suaning GJ, Lovell NH, et al. Suprachoroidal retinal prostheses. In: Gabel VP (ed.) *Artificial vision*. Cham: Springer, 2016; 125–138.
 53. Abbott CJ, Nayagam DAX, Luu CD, et al. Safety Studies for a 44-channel suprachoroidal retinal prosthesis: a chronic passive study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 1410–1424.
 54. Suaning GJ, Lovell NH and Lehmann T. Neuromodulation of the retina from the suprachoroidal space: the Phoenix 99 implant. In: 2014 IEEE biomedical circuits and systems conference (BioCAS), Lausanne, 22–24 October 2014, pp. 256–259. New York: IEEE.
 55. Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, et al. One-year outcome of 49-channel suprachoroidal-transretinal stimulation prosthesis in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 6147–6157.
 56. Zrenner E. Fighting blindness with microelectronics. *Sci Transl Med* 2013; 5: 210ps16.
 57. Praver S and Garrett D. Laser microstructured diamond electrode arrays for bionic eye applications. In: Klotzbach U, Washio K and Kling R (eds) *Laser-based micro- and nanoprocessing XII*, Vol. 10520, 2018, p. 10. New York: SPIE.
 58. Jeong J, Shin S, Lee GJ, et al. Advancements in fabrication process of microelectrode array for a retinal prosthesis using Liquid Crystal Polymer (LCP). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 5295–5298.