

ЗРИТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ ПРОТЕЗЫ

© 2023 г. М. Л. Фирсов^{1,*}

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза 44, Россия

*E-mail: Michael.Firsov@gmail.com

Поступила в редакцию 17.05.2023 г.

После доработки 29.05.2023 г.

Принята к публикации 12.06.2023 г.

Электронные импланты в сетчатке представляют собой многообещающую технологию для частичного восстановления зрения при тяжелых нейродегенеративных заболеваниях. Их основная идея заключается в том, что они заменяют поврежденные фоторецепторы электронными устройствами, которые преобразовывают световые сигналы в электрические импульсы, стимулирующие биполярные или ганглиозные клетки сетчатки. В настоящем обзоре рассмотрены история создания этой технологии и современное состояние дел в этой области, а также различные варианты конструкций и принципы работы ретинальных имплантов.

Ключевые слова: сетчатка, электронный имплант, пигментный ретинит

DOI: 10.31857/S0235009223030046, **EDN:** ZWRQFK

ВВЕДЕНИЕ

Существенное число наследственных и иных патологий зрительной системы до настоящего времени не поддается лечению и может приводить к полной или частичной потере зрения. Среди патологий сетчатки значительное место и по доле в общем количестве заболеваний, и по тяжести последствий занимают пигментный ретинит и возрастная макулярная дистрофия (ВМД) сетчатки. Пигментный ретинит (ПР, или retinitis pigmentosa, RP) является генетически обусловленным заболеванием, проявляющимся в раннем (детском или юношеском) возрасте и поражающим фоторецепторный слой сетчатки. В настоящее время известно несколько тысяч мутаций в 70 генах (Martinez-Fernandez de la Camara et al., 2022), кодирующих различные белки палочковых фоторецепторов. Такое разнообразие генетических причин делает очень затруднительным создание универсальной генной терапии, хотя работа в этом направлении ведется постоянно (Piri et al., 2021; Wu et al., 2023). Мутантные белки палочек, являющиеся причиной заболевания, могут принадлежать к различным сигнальным каскадам клетки или являться структурными белками. В зависимости от типа мутантного белка болезнь может развиваться с разной динамикой, но в конце концов приводит к гибели палочек в основном по механизму апоптоза (Newton, Megaw, 2020). Параллельно с нарастанием дегенеративных процессов в палочках начинаются патологические

процессы в колбочках, хотя белки колбочек не несут генетических повреждений. Причины этой вторичной патологии не вполне ясны, в числе главных причин предполагается прекращение выделения палочками позитивных трофических факторов, а также критическое ремоделирование архитектуры сетчатки (Jones et al., 2012; Pfeiffer et al., 2020; Song et al., 2023). Поскольку ранние стадии заболевания затрагивают периферийное палочковое зрение, болезнь обычно проявляется в виде так называемого “туннельного зрения”. На поздних стадиях болезни исчезает и остаточное центральное зрение из-за того, что колбочки погибают вслед за палочками. Таким образом, полностью пропадает фоторецепторный слой сетчатки. Оставшиеся нейрональные слои наружного и внутреннего ядерного слоя также подвергаются вторичной дегенерации вследствие масштабного ремоделирования сетчатки, однако эти изменения развиваются гораздо медленнее, чем первичная патология, и возможно даже обратимы.

Возрастная макулярная дистрофия является, наоборот, болезнью, отчетливо коррелирующей с возрастом и проявляющейся у людей старше 50 лет. ВМД является скорее всего мультипричинной болезнью, без отчетливой генетической привязки, и начинается с поражения колбочковых фоторецепторов в макуле, что приводит к ухудшению центрального зрения. По мере прогрессирования ВМД зона поражения увеличивается, и у пациента могут появиться слепые пятна в центре поля зрения (Thomas et al., 2021). Существуют две ос-

новые формы ВМД: сухая и влажная. Сухая форма составляет 85–90% случаев и характеризуется накоплением фоторецепторами токсичных липофусциновых гранул как побочного продукта фоторетинального цикла (Feldman, Dontsov et al., 2022). Влажная форма составляет около 10% случаев ВМД и характеризуется хориоидальной неоваскуляризацией сетчатки. Рост кровеносных сосудов и утечка крови в сетчатку вызывают размытость или искажение зрения, а когда образуется рубец, происходит необратимая потеря зрения.

При обеих вышеописанных патологиях в первую очередь страдает фоторецепторный слой сетчатки. В норме свет детектируется фоторецепторами, которые конвертируют световой сигнал в электрический и далее сигнал передается через промежуточные биполярные клетки на ганглиозные клетки, посылающие аксоны в мозг. Патологические процессы разрушают фоторецепторный слой, способный к детекции света, однако оставляют в значительной степени неповрежденными второй и третий нейрональные слои сетчатки. В настоящем обзоре мы опишем историю и современное состояние технологии использования электронных протезов на основе мультиэлектродных матриц. Такие протезы имплантируются в различные отделы сетчатки, заменяют собой функцию погибших фоторецепторов и создают основу для частичного восстановления светочувствительности сетчатки.

ПРИНЦИП УСТРОЙСТВА ЭЛЕКТРОННОГО ИМПЛАНТА СЕТЧАТКИ

Первые физиологические эксперименты, подтверждающие возможность превращения электрической стимуляции в физиологическое ощущение или действие, были проведены еще в 18 веке, когда Леруа в 1775 г. вызывал ощущение света у слепых людей, пропуская ток через их голову, а Гальвани в 1780 г. продемонстрировал механическую реакцию мышцы лягушки при пропускании через нее тока. При внешнем различии эти два эксперимента объединяет общий принцип электрической стимуляции нервной или мышечной ткани. В норме одна нервная клетка передает сигнал другой нервной клетке посредством нейромедиатора или через электрический синапс. В первом случае постсинаптическую клетку возбуждает или тормозит химический медиатор, который воздействует на постсинаптические рецепторы и в конечном итоге непосредственно или через внутриклеточный каскад трансдукции изменяет проводимость плазматической мембраны нейрона. Нейродегенеративные процессы приводят к тому, что фоторецепторные клетки, детектирующие свет и являющиеся первым звеном в цепи прохождения сенсорного сигнала, полностью погибают, а вместе с ними и вся пресинаптическая

часть синаптической передачи. В результате обычный путь изменения поляризации вторых и последующих нейронов становится невозможным. Основные пути решения этой проблемы — либо придание вторым или третьим нейронам сетчатки свойства светочувствительности — этим занимается оптогенетика, либо поляризация нейрона путем пропускания внешнего локального тока.

Такое явление как фосфены эмпирически известны очень давно, в частности, из-за пресловутого ощущения “искры из глаз” при резком воздействии на голову. В этом случае фосфены — субъективное ощущение света при его реальном отсутствии, вызываемое ложным срабатыванием фоторецепторных клеток. Обобщая определение, можно сказать, что фосфены — это субъективное ощущение света в отсутствие света, вызванное любым воздействием на зрительную систему. В частности, фосфены могут быть вызваны при помощи электрической стимуляции зрительного кортекса, латерального коленчатого тела, зрительного нерва и сетчатки. Пропускание импульса тока через сетчатку приводит, в зависимости от полярности, к деполяризации или гиперполяризации клеток, оказывающихся в зоне протекания тока. Если деполяризация нейрона достигает необходимых пороговых значений, клетка возбуждается сама и передает сигнал на следующие нейроны зрительного пути. На этом принципе построены все существующие электронные протезы сетчатки, — имплантированный в сетчатку электрод создает локальный ток, который деполяризует прилежащий к электроду нейрон или группу нейронов, и таким образом возбуждает этот нейрон, что создает у субъекта ощущение фосфена — светового пятна. Если протез содержит много электродов и они действуют параллельно, и одновременно деполяризуют разные группы нейронов, отдельные фосфены могут в субъективном восприятии сложиться в значимое изображение.

Таким образом, основными элементами всех электронных зрительных протезов являются:

- мультиэлектродная матрица, позволяющая одновременно управлять потенциалом на всех своих каналах. Матрица помещается максимально близко к тому нейрональному слою, который выбран для протезирования зрения;
- источник видеосигнала, создающий образ внешнего мира, который затем через посредство фосфенов должен быть предъявлен сознанию;
- кодирующее устройство, превращающее видеосигнал в многоканальный набор аналоговых сигналов, подаваемых на электроды матрицы;
- элементы, обеспечивающие проведение сигнала и питание матрицы.

При проектировании протеза важное значение имеет выбор того нейронального слоя, который

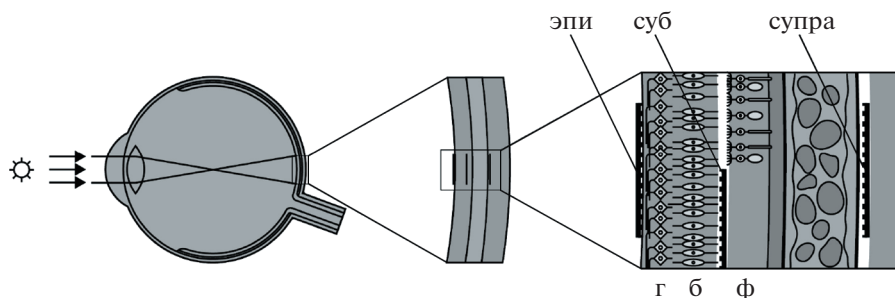


Рис. 1. Различные варианты имплантации ретинальных протезов. эпи- эпиретинальный, суб- субретинальный, супра- супрахороидальный протезы. Показаны ганглиозные (г), биполярные (б) и фоторецепторные (ф) клетки.

будет стимулироваться матрицей электродов. По месту имплантации протезы различаются на эпиретинальные, помещенные вдоль внутренней поверхности сетчатки; субретинальные, встроенные между сетчаткой и пигментным эпителием, и супрахороидальные, имплантируемые между хориоидом и склерой (рис. 1).

Все три перечисленных варианта имеют свои достоинства и недостатки как с точки зрения тяжести хирургического вмешательства, так и по многим другим аспектам.

Впервые возможность протезирования сетчатки при помощи мультиэлектродной матрицы была продемонстрирована в 1999 г. Субретинальная матрица, содержащая одновременно фотодиоды и стимулирующие электроды, вызывала активность ганглиозных клеток сетчатки крысы (Zrenner et al., 1997; 2022). Одновременно была продемонстрирована возможность протезирования сетчатки у человека. Мультиэлектродная матрица с внешним контролем была имплантирована нескольким пациентам с диагнозом “пигментный ретинит”. Матрица состояла из девяти или 25 электродов диаметром 400 мкм, расположенных в квадратной решетке. Стимуляция определенной группы электродов (“линия”, “колонка”, “квадрат”) приводили к возникновению у пациентов восприятия фигуры схожей формы (Humayun et al., 1999). Позже те же авторы представили результат имплантации матрицы размером 4×4 платиновых электродов, подключенных к внешней носимой телекамере (Humayun et al., 2003), что позволило таким пациентам различать направление на источник света и даже различать контуры предметов. Еще один субретинальный протез был разработан и успешно имплантирован шести пациентам в 2001 г. братьями Аланом и Винсентом Чу. Имплант был создан по описанной выше концепции “фотодиоды и стимулирующие электроды на одной матрице” и не имел внешних источников питания. Последующие измерения показали некоторое улучшение зрительной функции, однако это улучшение было вызвано положительным трофическим воздействием

импланта на сетчатку (Chow et al., 2004). Как выяснилось позже, уровень тока, который были способны производить фотодиоды импланта, был на три порядка ниже уровня тока, необходимого для возбуждения нейронов сетчатки.

Накопленный опыт имплантирования электродных матриц в сетчатку экспериментальных животных позволил, начиная с 2000-х годов начать экспериментальное имплантирование таких матриц в сетчатку человека. Общее количество таких проектов — не менее двух десятков, и усилия по созданию новых типов имплантов продолжают и в настоящее время. Большинство из этих имплантов либо не были доведены до состояния, позволяющего начать клинические испытания, либо не смогли пройти клинические испытания и получить одобрение национального медицинского регулятора. Поэтому отдельный интерес представляют два импланта, которые смогли выйти в клиническую практику, — эпиретинальный протез американской компании Second sight, Argus II, и субретинальный имплант немецкой компании Retina Implant AG, Alpha AMC (Alpha IMC). Эффективность обоих этих протезов доказана многими десятками и сотнями в основном удачных имплантаций, приводивших к существенному улучшению зрения у пациентов.

ЭПИРЕТИНАЛЬНЫЕ ПРОТЕЗЫ. ARGUS I И II

Протезы Argus I и Argus II были разработаны американской фирмой Second Sight при участии ученых и офтальмологов университета Южной Калифорнии, США. Первый вариант импланта, Argus I был модифицированным кохлеарным имплантом, содержал 16 электродов и был экспериментальным устройством, призванным проверить концепцию долгосрочного протезирования слепых пациентов при помощи мультиэлектродной матрицы и внешней видеокамеры. В 2002 г. была начата первая фаза клинических испытаний, когда Argus I был имплантирован шести пациентам, ослепших вследствие нейродегенера-

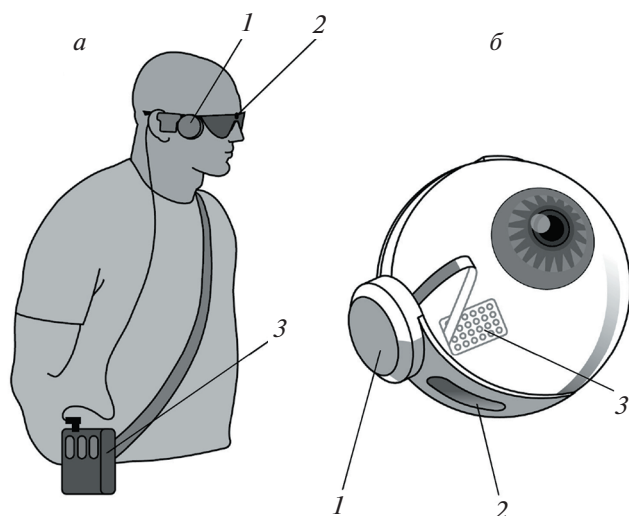


Рис. 2. Эпиретинальный протез Argus II, общий вид (а) и имплантационная часть (б). Адаптировано из (Hornig, Zehnder et al., 2007).

а. 1 — передающий контур-антенна; 2 — камера; 3 — центральный процессор видеоизображения. б. 1 — экстраокулярный процессор сигнала, полученного с передающей антенны; 2 — приемный контур-антенна; 3 — матрица стимулирующих электродов, содержащая 60 электродов.

тивных заболеваний (Humayun et al., 2003). Имплант Argus I состоял из 16 микроэлектродов, расположенных по схеме квадратной сетки 4×4 . Электроды могли иметь диаметр 260 или 520 нм и были расположены в решетке в чередующемся порядке. Межцентровое расстояние в решетке составляло 800 мкм. Экстрасклеральные компоненты протеза — приемная катушка и микропроцессор, были помещены в один керамический корпус, который был хирургически подкожно имплантирован в углубление височной кости. Между интрасклеральной матрицей электродов и микропроцессором был проложен кабель, идущий вдоль височной кости.

Результаты наблюдения за пациентами в течение трех лет выявили безопасность и надежность устройства. Все шестеро после имплантации устройства смогли различать свет, идентифицировать объекты в окружающей среде и даже воспринимать движение. Один из пациентов достиг теоретического предела разрешения, возможного при использовании матрицы сенсоров 4×4 (Caspi et al., 2009). Вскоре после этого компания разработала следующую улучшенную версию импланта, Argus II, основой которого была 60-электродная матрица. Argus II был создан уже как коммерческий продукт, и в 2011 г. Argus II получил одобрение европейского регулятора CE, а в 2013 г. — одобрение американского агентства FDA (Luo, da Cruz, 2016). В протезе Argus II изображение создается компактной видеокамерой, разме-

щенной на переносице темных очков, носимых пациентом. Изображение с камеры передается на внешний носимый микропроцессор, который определенным и регулируемым образом обрабатывает изображение, в частности, существенно укрупняет пиксели изображения.

Собственно, имплантированная часть состоит из расположенного на внешней стороне глазного яблока экстраокулярной приемно-передающей антенны, экстраокулярного микропроцессора и интраокулярного импланта (рис. 2).

Экстраокулярная антенна принимает радиосигнал, переданный антенной очков. Затем этот сигнал декодируется экстраокулярным микропроцессором и превращается в низкочастотный 60-канальный сигнал, в котором в каждом канале амплитуда потенциала зависит от яркости соответствующего пикселя. Микропроцессор по трансклеральному кабелю передает эти сигналы на имплант — матрицу из 60 микроэлектродов, которые стимулируют прилежащие к ним ганглиозные клетки сетчатки. Электроды диаметром 200 мкм выполнены из специального материала на основе платины и расположены в виде решетки с квадратной ячейкой со стороной 575 мкм. Экстраокулярный микропроцессор выполнен в титановом корпусе и закреплен снаружи эписклеры под прямыми мышцами (Zhou et al., 2013).

К настоящему времени около 350 человек из многих стран, в том числе и в России, получили имплант Argus II (Demchinsky et al., 2019). После имплантации матрицы демонстрируют хорошую стабильность и высокую надежность всего комплекса электроники протеза (Ghani et al., 2023). Среднее время службы импланта на основании многолетних наблюдений составило около пяти лет. Пациенты с имплантом были способны выполнять сложные зрительные тесты, различать трехмерные предметы, ориентироваться в пространстве, читать крупные буквы (Zhou et al., 2013; da Cruz et al., 2016; Luo, da Cruz, 2016; Luo et al., 2016).

Протез Argus II изначально предполагался к использованию для протезирования пациентов, потерявших зрение вследствие пигментного ретинита. Со временем, когда международное сообщество офтальмологов убедились в его эффективности, были предприняты попытки использовать Argus II для протезирования пациентов с возрастной макулярной дистрофией. Кроме того, были проведены эксперименты, в которых Argus II в дополнение к обычной телекамере был оснащен камерой тепловизора. Эксперимент показал, что тепловизор, интегрированный с обычной системой видеосъемки в видимом свете, помогает пользователям находить и различать теплоизлучающие объекты более точно, чем без тепловизора (Montezuma et al., 2020). Известно, что кросс-

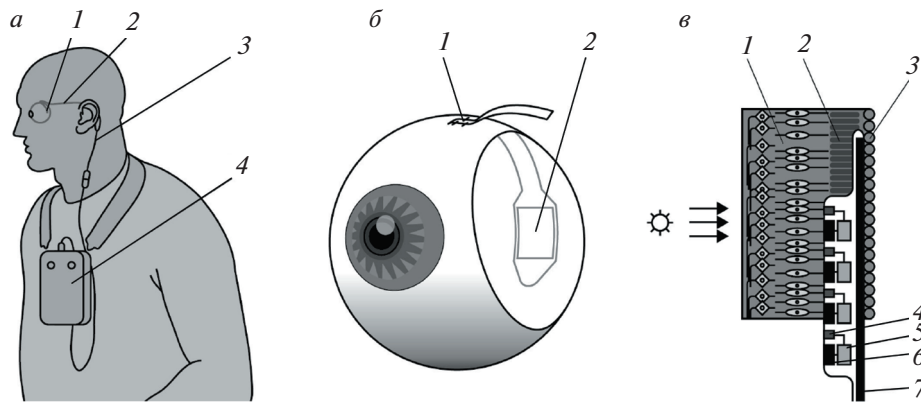


Рис. 3. Субретиальный протез Alpha-IMS (адаптировано из (Goetz, Palanker, 2016)).

а – Общий вид. 1 – внутриокулярная часть; 2 – субдермальный и чрезокулярный кабель; 3 – наружный кабель (отсутствует у Alpha-AMS); 4 – центральный видеопроцессор. *б* – Внутри- и экстраокулярная часть протеза. 1 – место выхода транссклерального кабеля; 2 – микрофотодиодная матрица MPDA. *в* – Схема сетчатки с имплантированной матрицей MPDA. 1 – слой биполярных клеток; 2 – слой фоторецепторов (отсутствуют в месте имплантации матрицы); 3 – пигментный эпителий; 4 – микрофотодиод; 5 – усилитель; 6 – стимулирующий электрод; 7 – корпус матрицы и кабель питания.

модальное взаимодействие между зрением и слухом в норме существенно помогает в точности восприятия, однако естественно снижается или пропадает при потере зрения. Было показано, что частичное восстановленное зрение при использовании протеза Argus II взаимодействует со слухом посредством кроссмодальных отображений, а реорганизация зрительной системы во время слепоты и ограничения искусственного зрения не препятствуют повторному обучению кроссмодальным отображениям (Stiles et al., 2021).

Имплантация матрицы Argus II пациентам с ВМД, а также с географической атрофией сетчатки (ГА), вторичной по отношению к ВМД, может являться перспективным подходом к восстановлению зрения. У пациентов с ГА имплантирование матрицы в зону атрофии приводит к улучшению зрительной функции (Stanga et al., 2021).

СУБРЕТИНАЛЬНЫЕ ПРОТЕЗЫ. ALPHA AMS

Субретиальный протез помещается между пигментным эпителием и слоем фоторецепторов, которые находятся в состоянии дегенеративного процесса. Таким образом, токи, возбуждаемые электродами субретиального протеза, возбуждают в первую очередь фоторецепторы, а в случае их гибели биполярные клетки. При создании субретиальных протезов было использовано два существенно различающихся дизайна. В первом случае была использована схема, описанная выше для эпиретиального протеза Argus I и II, когда изображение создается внешней телекамерой и затем транслируется на матрицу электродов внутри глаза. Второй подход подразумевает, что внутриглазная матрица одновременно является и

стимулирующей и световоспринимающей структурой. Такая матрица получила название микрофотодиодная матрица (microphotodiode array, MPDA), в ней каждый элемент воспринимает свет при помощи миниатюрного фотодиода, а затем преобразует его с использованием миниатюрного усилителя и преобразователя в электрический ток на микроэлектроде (рис. 3).

Наиболее распространенным субретиальным имплантом является имплант компании Retina Implant AG (Германия), Alpha IMS. Как и все импланты в конфигурации MPDA, Alpha IMS не нуждается во внешней телекамере, однако сама матрица MPDA требует существенно больше внешнего электропитания для работы фотодиодной матрицы и усилителей. На первом этапе своего развития матрица Alpha IMS обеспечивалась электропитанием по кабелю, входящему в организм через кожу за ухом пациента. В более поздних вариантах чрескожный кабель был заменен подкожным модулем питания, который, как и в импланте, Argus представлял собой радиоантенну и использовался и для питания, и для передачи сигналов управления на матрицу MPDA. Разница с Argus состояла в том, что в Argus радиочастотный блок располагался снаружи глазного яблока, а в случае Alpha радиочастотный блок был имплантирован под кожу за ухом пациента и соединялся с матрицей MPDA по субдермальному и чрезокулярному кабелю (Zrenner et al., 2011; Stingl et al., 2013).

Матрица MPDA представляет собой квадратную решетку из 1500 элементов, каждый из которых представляет собой независимый элемент, состоящий из трех компонентов, — детектора света (фотодиод), усилителя сигнала фотодиода, и

электрода квадратной формы 50х50 мкм. Кроме этих электродов, предназначенных для создания изображения, на той же полимерной подложке располагается еще один небольшой массив из 16 электродов, также расположенный в квадратной решетке 4×4 . Электроды двух различных размеров 50×50 и 100×100 мкм предназначены для исследовательских целей, с их помощью продолжается изучение оптимальных параметров импульсов тока, предназначенных для стимуляции сетчатки. Матрица MDPA имеет размер 3×3 мм, что позволяет охватить телесный угол более 10° . Со временем накопилась статистика наиболее уязвимых мест этого импланта. К ним относились повреждение интраокулярного кабеля из-за механического воздействия при движении глаз, нарушение герметичности микропроцессора и ухудшение контакта электродов MDPA матрицы с клетками сетчатки. Поэтому, начиная с 2013 г. производство и имплантирование Alpha IMS было прекращено, и компания начала производство и использование в протезировании нового импланта Alpha AMS, в котором матрица электродов была увеличена до 1600 ячеек, такого же размера как и в Alpha IMS и также расположенных в квадратной решетке 40×40 (Daschner et al., 2018; Edwards et al., 2018). При этом в Alpha AMS была улучшена защита матрицы MDPA от коррозии, а также изменен способ прокладки трансклерального кабеля, что совокупно привело к удлинению медианного времени наработки на отказ от 0.7 лет у Alpha IMS до 4.7 лет у Alpha AMS (Daschner et al., 2017).

За восемь лет своего существования Alpha IMS и Alpha AMS были имплантированы более чем 50 пациентам, у подавляющего большинства из них имплантация привела к существенному улучшению качества жизни. Пациенты могли различать различные пространственные паттерны, крупные предметы, некоторые могли читать крупные буквы (Stingl et al., 2015). Теоретическая острота зрения при шаге решетки массива электродов 70 микрон составляет 20/250 по таблице Снеллена и у некоторых пациентов измеренная острота зрения приближалась к этому значению.

ДРУГИЕ ЗРИТЕЛЬНЫЕ ПРОТЕЗЫ

Intelligent Medical Implants (IMI) был разработан группой немецких и швейцарских ученых и офтальмологов и представляет собой эпиретинальный имплант с 49 стимулирующими электродами из оксида иридия. Как и у импланта Argus II, зрительный паттерн стимуляции создается при помощи внешней цифровой камеры и внешнего контроллера, а снабжение внутриглазного импланта энергией осуществляется по беспроводному радиоканалу. Основное отличие IMI от Argus II состоит в канале передачи данных от

контроллера к импланту — это инфракрасный (ИК) канал, использующий пару ИК-светодиод - ИК-приемники для передачи сигнала на стимулирующую матрицу электродов импланта (Hornig et al., 2007). IMI был испытан в краткосрочных экспериментах на 15 пациентах и показал удовлетворительную эффективность, позволяя вызывать фосфены при стимуляции даже одного электрода током, не вызывающим повреждения клеток сетчатки. Позже дизайн IMI был использован французской компанией Pixium Vision в новом импланте, получившем название IRIS II. Матрица IRIS II содержит 150 электродов, а контроллер обеспечивает специальную обработку сигнала используя алгоритм, который позволяет быстро и эффективно кодировать изображение и обнаруживает изменения в визуальной сцене непосредственно на этапе захвата изображения, имитируя работу человеческого глаза (Muqit et al., 2019).

Одновременно компанией Pixium Vision была разработана концепция субретинального импланта PRIMA, в которой изображение проецируется на имплант при помощи видеоочков в ближнем инфракрасном диапазоне (~ 880 nm) (Lorach, Palanker, 2017). Имплант представляет собой шестиугольную фотоэлектрическую матрицу диаметром 1 мм, в которой каждый из 142 пикселей состоит из центрального стимулирующего электрода, покрытого напыленным оксидом иридия, и периферийного возвратного электрода, соединенных последовательно с двумя или тремя фотодиодами. Использование локального возвратного электрода в каждом пикселе обеспечивает гораздо лучшее пространственное ограничение электрического поля по сравнению с использованием единого возвратного электрода, и позволяет обеспечить лучший контраст восприятия изображения. В данном дизайне не используется активное усиление сигнала фотодиодов, как в имплантах Alpha, что позволяет обходиться без внешнего источника питания. Предпринятая ранее (Chow et al., 2004) попытка использовать дизайн фотоэлектрической матрицы без локальных усилителей не удалась из-за недостаточного (до 1000 раз) уровня стимулирующего тока при естественном уровне освещенности вокруг пациента. В импланте PRIMA этот недостаток устраняется использованием видеоочков, позволяющих обеспечить необходимый уровень яркости, а для устранения эффекта фототоксичности или фотофобного эффекта из-за оставшихся фоторецепторов, очки используют ближний инфракрасный свет. В остальном устройство PRIMA похоже по устройству на остальные протезы, использующие внешнюю видеокамеру, и включает носимый наружный видеопроцессор, который обрабатывает сигнал видеокамеры и формирует изображение на видеоочках.

Протез PRIMA был использован для имплантации пациентов с ВМД и сохранением периферийного зрения. Имплантация расширенной матрицы (378 электродов) субретинально под макулу привела к восстановлению остроты зрения на протезе от 20/460 до 20/550, при этом остаточная естественная острота зрения не снизилась. Подобные эксперименты показывают принципиальную возможность сочетания протеза с функционирующей сетчаткой, одновременного использования протезного центрального зрения и оставшегося периферического зрения в имплантированном глазу и в другом глазу (Palanker et al., 2020; 2022). Еще один вариант конструкции автономной матрицы без внешнего питания подразумевает использование гибкой пьезорешетки с 32-пиксельными электродами, стимулирующими сетчатку под воздействием ультразвука. Каждый пьезоэлемент может быть активирован ультразвуком индивидуально, таким образом, внешнее изображение может быть предъявлено матрице при помощи программируемых локальных ультразвуковых сигналов (Jiang et al., 2022).

Дальнейший прогресс в развитии интегрированных матриц, сочетающих светочувствительную функцию и стимулирующие электроды, происходит также в направлении интеграции процесса обработки сигнала внутри самой матрицы, без использования наружного центрального процессора. Новый эпиретинальный имплант OPTO-EPIRET использует интегральную схему Application Specific Integrated Circuits (ASIC), позволяющую мгновенно преобразовывать зрительное поле в паттерны для стимуляции ганглиозных клеток сетчатки (Schaffrath et al., 2021). Другой пилотный проект предполагает одновременное использование электронного чипа и оптогенетического подхода. Оптогенетический принцип протезирования включает трансдукцию нейронов сетчатки светочувствительными белками (каналородопсинами или химерными метаболотропными рецепторами) и превращение биполярных или ганглиозных клеток в псевдофоторецепторы (Фирсов, 2017; Островский, Кирпичников, 2019; Kleinlogel et al., 2020; De Silva, Moore, 2022). В рамках этой концепции, создана матрица, позволяющая проводить оптическую (оптогенетическую) и электрическую активацию в одном и том же месте. Электроды диаметром до 1000 мкм сделаны из оксида индия-олова, прозрачного для видимого света, а светоизлучающие диоды собраны на полиамидной подложке с интегрированными линиями соединения, непосредственно за электродами. Авторы показывают, что ганглиозные клетки сетчатки могли возбуждаться как оптической, так и электрической стимуляцией в одном и том же месте (Eickenscheidt et al., 2022). При создании интегрированной матрицы светодиоды могут быть заменены

ячейками, сделанными из производных политиофена/фуллерена в качестве приемника падающего света и фотоэлектрического преобразователя (Yu et al., 2020).

К сожалению, несмотря на впечатляющие успехи в деле частичного возвращения зрения пациентам с тяжелыми дегенеративными поражениями сетчатки, протезы IRIS II в 2017 г., Argus II и Alpha AMS в 2018 г. были прекращены в производстве и имплантации в клинической практике, хотя до сих пор иногда используются в исследовательских целях. Причины такого решения компаний-производителей скорее всего экономические и связаны с относительной ограниченностью контингента пациентов, трудности в универсальном описании результатов, и высокой стоимостью (Rachitskaya et al., 2020). Тем не менее, как мы показали выше, разработка новых электронных имплантов продолжается и по настоящее время. На основании уже 20-летнего опыта применения имплантов можно сделать определенные выводы и обозначить перспективы их развития. Так, если первые матрицы представляли собой твердые и плоские поверхности, которые не оптимально прилежали к сферической поверхности глаза, сейчас разрабатываются матрицы из мягких материалов, позволяющих лучше и с меньшими повреждениями прилежать к сетчатке (Peterman et al., 2003; Choi et al., 2017). Одновременно испытываются новые материалы для изготовления стимулирующих электродов для уменьшения окисления или засоления электрода вследствие поляризации, а также уменьшения заращения электрода глией. Одним из перспективных материалов в этом отношении является графен, а наиболее подходящая конфигурация электродов заземления — это шестиугольник вокруг центрального стимулирующего электрода. Такая конфигурация приводит к равномерному распределению электрического потенциала и к увеличению интенсивности электрического поля в нужной точке активации (Asghar et al., 2020). Выше, на примере протеза PRIMA, было показано, что использование локального возвратного электрода в каждом пикселе лучше, чем использование единого возвратного электрода. Это положение было также подтверждено в модельных экспериментах, ставящих целью создание оптимального паттерна стимуляции биполярных клеток, как можно лучше напоминающего естественный паттерн. Авторы показали, что локальные заземляющие электроды повышают селективность стимуляции биполярных клеток и уменьшают активацию амакриновых и ганглиозных клеток (Werginz et al., 2020).

Величина и временной паттерн стимулирующего потенциала также являются важными параметрами, определяющими эффективность протеза. Эти параметры могут быть дополнительно оп-

тимизированы за счет применения специальной формы стимулирующих и возвратных электродов. Так, в рамках многолетнего проекта Boston Retinal Implant были созданы и успешно имплантированы субретинально в сетчатку минипига, матрицы шириной 4 мм на основе гибкой многослойной многоэлектродной решетки с 256 электродами. Электроды имели форму выступов, проникающих внутрь слоя нейронов, в отличие от плоских электродов предыдущих поколений (Shire et al., 2020). В другой работе было показано, что придание локальным возвратным электродам формы 3-D сотовидного массива, проникающего ко внутреннему ядерному слою, позволяет значительно снизить порог стимуляции, благодаря вертикальной ориентации электрического поля, соответствующей ориентации биполярных клеток в сетчатке (Wang et al., 2022). Авторы показали также, что ограничение потенциала, генерируемого электродом, может быть динамическим с помощью регулируемой проводимости диодов. Этот метод позволяет настраивать формирование поля в зависимости от индивидуальной толщины сетчатки и расстояния от имплантата, обеспечивая более высокую остроту протезированного зрения.

Довольно важная проблема для дальнейшего развития технологии электронного протезирования сетчатки состоит в том, насколько “естественны” ощущения света, появляющиеся при стимуляции сетчатки матрицей микроэлектродов. Отчасти ответ дает имплантация протеза в макулу у пациентов с ВМД. Выше было показано, что протезирование макулы не влияет на остроту естественного остаточного периферийного зрения (Palanker et al., 2020; 2022) однако эти эксперименты оставили открытым вопрос, реагирует ли зрительная кора на эти два одновременных стимула аналогично взаимодействию между двумя соседними стимулами естественного света, проецируемыми на здоровую сетчатку. При исследовании на крысах коркового взаимодействия между протезным и естественным зрением на основе зрительно вызванных потенциалов было показано большое сходство во взаимодействии естественного и протезного зрения, включая сходный эффект фоновой освещенности, линейное суммирование стимулов вне паттернов и латеральное торможение пространственных паттернов, которое увеличивалось с контрастом (Arens-Arad et al., 2020).

Два типа протезов — использующие для формирования изображения внешнюю камеру, и использующие для детекции света внутриглазные интегральные матрицы, принципиально различаются в части взаимодействия обработки изображения в зрительной коре и окулomotorной реакции. В первом случае, направление на объект и направление взгляда могут отличаться, во втором — совпадают. Неизвестно, поддерживает ли

мозг окулomotorную схему у пациентов с восприятием света или без света, и насколько прочно. В экспериментах с использованием кортикальных имплантов для электрической стимуляции зрительной коры слепых испытуемых было показано, что местоположение восприятий, вызванных стимуляцией коры, смещается в зависимости от положения глаз во время стимуляции. Таким образом, движения глаз доминируют в восприятии местоположения фосфенов, вызванных кортикальной стимуляцией, даже после многих лет слепоты (Caspi et al., 2021), и это обстоятельство должно учитываться при проектировании систем обработки сигнала для имплантов.

Во всех описанных выше подходах задачей имплантата было в той или иной степени воспроизвести картину окружающего мира в терминах яркости, оставляя без внимания хроматическую информацию. В исследовании американских ученых был использован протез Argus II, при помощи которого производилась частотно-модулированная стимуляция сетчатки. Яркость фосфена контролировалась амплитудной настройкой, а цветовое восприятие кодировалось частотой стимуляции. Было показано, что в пределах протезированного цветового пространства испытуемые воспринимали хроматические цвета вдоль или рядом с сине-желтой осью. Увеличение частоты стимуляции с 6 до 120 Гц сдвигает цветовосприятие в сторону синего/фиолетового, несмотря на значительный межсубъектный разброс (Yue et al., 2021). Эти данные могут стать основой для стратегии создания и контроля цветового восприятия по оси синий-желтый у слепых пациентов с дегенеративными заболеваниями сетчатки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Островский М.А., Кирпичников М.П. Перспективы оптогенетического протезирования дегенеративной сетчатки глаза. *Биохимия*. 2019. V. 84 (5). P. 634–647.
- Фирсов М.Л. Перспективы оптогенетического протезирования сетчатки. *Журнал высшей нервной деятельности им ИП Павлова*. 2017. V. 67 (5). P. 53–62.
- Arens-Arad T., Farah N., Lender R., Moshkovitz A., Flores T., Palanker D. Cortical Interactions between Prosthetic and Natural Vision. *Current biology: CB*. 2020. V. 30 (1). P. 176–182 e172.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.11.028>
- Asghar S.A., Pal P., Nazeer K., Mahadevappa M. A Computational Study of Graphene as a Prospective Material for Microelectrodes in Retinal Prosthesis and Electric Crosstalk Analysis. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual International Conference*. 2020. V. 2020. P. 2291–2294.
<https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9176388>
- Caspi A., Barry M.P., Patel U.K., Salas M.A., Dorn J.D., Roy A. Eye movements and the perceived location of

- phosphenes generated by intracranial primary visual cortex stimulation in the blind. *Brain stimulation*. 2021. V. 14 (4). P. 851–860.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.019>
- Caspi A., Dorn J.D., McClure K.H., Humayun M.S., Greenberg R.J., McMahon M.J. Feasibility study of a retinal prosthesis: spatial vision with a 16-electrode implant. *Archives of ophthalmology*. 2009. V. 127 (4). P. 398–401.
<https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.20>
- Choi C., Choi M.K., Liu S., Kim M.S., Park O.K., Im C. Human eye-inspired soft optoelectronic device using high-density MoS(2)-graphene curved image sensor array. *Nature communications*. 2017. V. 8 (1). P. 1664.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-01824-6>
- Chow A.Y., Chow V.Y., Packo K.H., Pollack J.S., Peyman G.A., Schuchard R. The artificial silicon retina microchip for the treatment of visionloss from retinitis pigmentosa. *Archives of ophthalmology*. 2004. V. 122 (4). P. 460–469.
<https://doi.org/10.1001/archophth.122.4.460>
- da Cruz L., Dorn J.D., Humayun M.S., Dagnelie G., Handa J., Barale P.O. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016. V. 123 (10). P. 2248–2254.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.049>
- Daschner R., Greppmaier U., Kokelmann M., Rudolf S., Rudolf R., Schleeauf S. Laboratory and clinical reliability of conformally coated subretinal implants. *Bio-medical microdevices*. 2017. V. 19 (1). P. 7.
<https://doi.org/10.1007/s10544-017-0147-6>
- Daschner R., Rothermel A., Rudolf R., Rudolf S., Stett A. Functionality and Performance of the Subretinal Implant Chip Alpha AMS. *Sensors and Materials*. 2018. V. 30 (2, SI). P. 179–192.
<https://doi.org/10.18494/SAM.2018.1726>
- De Silva S.R., Moore A.T. Optogenetic approaches to therapy for inherited retinal degenerations. *J Physiol*. 2022. V. 600 (21). P. 4623–4632.
<https://doi.org/10.1113/JP282076>
- Demchinsky A.M., Shaimov T.B., Goranskaya D.N., Moiseeva I.V., Kuznetsov D.I., Kuleshov D.S. The first deaf-blind patient in Russia with Argus II retinal prosthesis system: what he sees and why. *Journal of neural engineering*. 2019. V. 16 (2). P. 025002.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aafc76>
- Edwards T.L., Cotttrial C.L., Xue K., Simunovic M.P., Ramsden J.D., Zrenner E. Assessment of the Electronic Retinal Implant Alpha AMS in Restoring Vision to Blind Patients with End-Stage Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 2018. V. 125 (3). P. 432–443.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.019>
- Eickenscheidt M., Herrmann T., Weisschap M., Mittnacht A., Rudmann L., Zeck G. An optoelectronic neural interface approach for precise superposition of optical and electrical stimulation in flexible array structures. *Bio-sensors & bioelectronics*. 2022. V. 205. P. 114090.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114090>
- Feldman T., Dontsov A., Yakovleva M., Ostrovsky M.A. Photobiology of lipofuscin granules in the retinal pigment epithelium cells of the eye: norm, pathology, age. *Biophysical Reviews*. 2022. V. 14 (4). P. 1051–1065.
<https://doi.org/10.1007/s12551-022-00989-9>
- Ghani N., Bansal J., Naidu A., Chaudhary K.M. Long term positional stability of the Argus II retinal prosthesis epiretinal implant. *BMC ophthalmology*. 2023. V. 23 (1). P. 70.
<https://doi.org/10.1186/s12886-022-02736-w>
- Goetz G.A., Palanker D.V. Electronic approaches to restoration of sight. *Reports on progress in physics Physical Society*. 2016. V. 79 (9). P. 096701.
<https://doi.org/10.1088/0034-4885/79/9/096701>
- Hornig R., Zehnder T., Velikay-Parel M., Laube T., Feucht M., Richard G. The IMI retinal implant system. *Artificial Sight: Basic Research, Biomedical Engineering, and Clinical Advances*. 2007. V. P. 111–128.
https://doi.org/10.1007/978-0-387-49331-2_6
- Humayun M.S., de Juan E., Jr., Weiland J.D., Dagnelie G., Katona S., Greenberg R. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision research*. 1999. V. 39 (15). P. 2569–2576.
[https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(99\)00052-8](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(99)00052-8)
- Humayun M.S., Weiland J.D., Fujii G.Y., Greenberg R., Williamson R., Little J. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision research*. 2003. V. 43 (24). P. 2573–2581.
[https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(03\)00457-7](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(03)00457-7)
- Jiang L., Lu G., Zeng Y., Sun Y., Kang H., Burford J. Flexible ultrasound-induced retinal stimulating piezo-arrays for biomimetic visual prostheses. *Nature communications*. 2022. V. 13 (1). P. 3853.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31599-4>
- Jones B.W., Kondo M., Terasaki H., Lin Y., McCall M., Marc R.E. Retinal remodeling. *Jpn J Ophthalmol*. 2012. V. 56 (4). P. 289–306.
<https://doi.org/10.1007/s10384-012-0147-2>
- Kleinlogel S., Vogl C., Jeschke M., Neef J., Moser T. Emerging Approaches for Restoration of Hearing and Vision. *Physiol Rev*. 2020. V. 100 (4). P. 1467–1525.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2019>
- Lorach H., Palanker D. High resolution photovoltaic subretinal prosthesis for restoration of sight. *Artificial Vision: A Clinical Guide*. 2017. V. P. 115–124.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-41876-6_9
- Luo Y.H., da Cruz L. The Argus((R)) II Retinal Prosthesis System. *Progress in retinal and eye research*. 2016. V. 50. P. 89–107.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.09.003>
- Luo Y.H., Fukushige E., Da Cruz L. The potential of the second sight system bionic eye implant for partial sight restoration. *Expert review of medical devices*. 2016. V. 13 (7). P. 673–681.
<https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1195257>
- Martinez-Fernandez de la Camara C., Cehajic-Kapetanovic J., MacLaren R.E. Emerging gene therapy products for RPGR-associated X-linked retinitis pigmentosa. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2022. V. 27 (4). P. 431–443.
<https://doi.org/10.1080/14728214.2022.2152003>
- Montezuma S.R., Sun S.Y., Roy A., Caspi A., Dorn J.D., He Y. Improved localisation and discrimination of heat emitting household objects with the artificial vision therapy system by integration with thermal sensor. *The British journal of ophthalmology*. 2020. V. 104 (12). P. 1730–1734.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315513>

- Muqit M.K., Velikay-Parel M., Weber M., Dupeyron G., Audemard D., Corcostegui B. Six-Month Safety and Efficacy of the Intelligent Retinal Implant System II Device in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 2019. V. 126 (4). P. 637–639.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.11.010>
- Newton F., Megaw R. Mechanisms of Photoreceptor Death in Retinitis Pigmentosa. *Genes (Basel)*. 2020. V. 11 (10). P. 1120.
<https://doi.org/10.3390/genes11101120>
- Palanker D., Le Mer Y., Mohand-Said S., Muqit M., Sahel J.A. Photovoltaic Restoration of Central Vision in Atrophic Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020. V. 127 (8). P. 1097–1104.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.02.024>
- Palanker D., Le Mer Y., Mohand-Said S., Sahel J.A. Simultaneous perception of prosthetic and natural vision in AMD patients. *Nature communications*. 2022. V. 13 (1). P. 513.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-28125-x>
- Peterman M.C., Mehenti N.Z., Bilbao K.V., Lee C.J., Leng T., Noolandi J. The Artificial Synapse Chip: a flexible retinal interface based on directed retinal cell growth and neurotransmitter stimulation. *Artificial organs*. 2003. V. 27 (11). P. 975–985.
<https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07307.x>
- Pfeiffer R.L., Marc R.E., Jones B.W. Persistent remodeling and neurodegeneration in late-stage retinal degeneration. *Progress in retinal and eye research*. 2020. V. 74. P. 100771.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.07.004>
- Piri N., Grodsky J.D., Kaplan H.J. Gene therapy for retinitis pigmentosa. *Taiwan J Ophthalmol*. 2021. V. 11 (4). P. 348–351.
https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_47_21
- Rachitskaya A.V., DeBenedictis M., Yuan A. What Happened to Retinal Prostheses?: LWW; 2020. P. 803–804.
- Schaffrath K., Lohmann T., Seifert J., Ingensiep C., Raffelberg P., Waschowski F. New epiretinal implant with integrated sensor chips for optical capturing shows a good biocompatibility profile in vitro and in vivo. *Bio-medical engineering online*. 2021. V. 20 (1). P. 102.
<https://doi.org/10.1186/s12938-021-00938-9>
- Shire D.B., Gingerich M.D., Wong P.I., Skvarla M., Cogan S.F., Chen J. Micro-Fabrication of Components for a High-Density Sub-Retinal Visual Prosthesis. *Micro machines*. 2020. V. 11 (10). P.
<https://doi.org/10.3390/mi11100944>
- Song D.J., Bao X.L., Fan B., Li G.Y. Mechanism of Cone Degeneration in Retinitis Pigmentosa. *Cell Mol Neurobiol*. 2023. V. 43 (3). P. 1037–1048.
<https://doi.org/10.1007/s10571-022-01243-2>
- Stanga P.E., Tsamis E., Siso-Fuertes I., Dorn J.D., Merlini F., Fisher A. Electronic retinal prosthesis for severe loss of vision in geographic atrophy in age-related macular degeneration: First-in-human use. *European journal of ophthalmology*. 2021. V. 31 (3). P. 920–931.
<https://doi.org/10.1177/11206721211000680>
- Stiles N.B., Patel V.R., Weiland J.D. Multisensory perception in Argus II retinal prosthesis patients: Leveraging auditory-visual mappings to enhance prosthesis outcomes. *Vision research*. 2021. V. 182. P. 58–68.
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2021.01.008>
- Stingl K., Bartz-Schmidt K.U., Besch D., Braun A., Bruckmann A., Gekeler F. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proceedings Biological sciences*. 2013. V. 280 (1757). P. 20130077.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2013.0077>
- Stingl K., Bartz-Schmidt K.U., Besch D., Chee C.K., Cottrill C.L., Gekeler F. Subretinal Visual Implant Alpha IMS—Clinical trial interim report. *Vision research*. 2015. V. 111 (Pt B). P. 149–160.
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2015.03.001>
- Thomas C.J., Mirza R.G., Gill M.K. Age-related macular degeneration. *Medical Clinics*. 2021. V. 105 (3). P. 473–491.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.01.003>
- Wang B.Y., Chen Z.C., Bhuckory M., Huang T., Shin A., Zuckerman V. Electronic photoreceptors enable prosthetic visual acuity matching the natural resolution in rats. *Nature communications*. 2022. V. 13 (1). P. 6627.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-34353-y>
- Werginz P., Wang B.Y., Chen Z.C., Palanker D. On optimal coupling of the 'electronic photoreceptors' into the degenerate retina. *Journal of neural engineering*. 2020. V. 17 (4). P. 045008.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aba0d2>
- Wu K.Y., Kulbay M., Toameh D., Xu A.Q., Kalevar A., Tran S.D. Retinitis Pigmentosa: Novel Therapeutic Targets and Drug Development. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15 (2). P. 685.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020685>
- Yu Z.H., Chen W.J., Liu X., Xia Q.Y., Yang Y.N., Dong M. Folate-Modified Photoelectric Responsive Polymer Microarray as Bionic Artificial Retina to Restore Visual Function. *ACS applied materials & interfaces*. 2020. V. 12 (25). P. 28759–28767.
<https://doi.org/10.1021/acsami.0c04058>
- Yue L., Castillo J., Gonzalez A.C., Neitz J., Humayun M.S. Restoring Color Perception to the Blind: An Electrical Stimulation Strategy of Retina in Patients with End-stage Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 2021. V. 128 (3). P. 453–462.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.019>
- Zhou D.D., Dorn J.D., Greenberg R.J. The Argus® II retinal prosthesis system: An overview. 2013 IEEE international conference on multimedia and expo workshops (ICMEW); 2013. P. 1–6.
<https://doi.org/10.1109/ICMEW.2013.6618428>
- Zrenner E., Bartz-Schmidt K.U., Benav H., Besch D., Bruckmann A., Gabel V.P. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proceedings Biological sciences*. 2011. V. 278 (1711). P. 1489–1497.
- Zrenner E., Miliczek K.D., Gabel V.P., Graf H.G., Guenther E., Haemmerle H. The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors. *Ophthalmic research*. 1997. V. 29 (5). P. 269–280.
<https://doi.org/10.1159/000268025>
- Zrenner E., Stett A., Weiss S., Aramant R.B., Guenther E., Kohler K. Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision research*. 1999. V. 39 (15). P. 2555–2567.
[https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(98\)00312-5](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(98)00312-5)

Retinal electronic prostheses

M. L. Firsov^{a, #}

^a*Sechenov Institute for evolutionary physiology and biochemistry, Russian academy of sciences
194223 Saint-Petersburg, Thorez pr. 44, Russian*

[#]*E-mail: Michael.Firsov@gmail.com*

Electronic retinal implants are a promising technology for partially restoring vision after severe neurodegenerative diseases. The basic idea is to replace damaged photoreceptors with electronic devices that convert light signals into electrical impulses stimulating bipolar or ganglion cells in the retina. In this review, we will look at the history of this technology, the current state of the art, and the different designs and operating principles of retinal implants.

Key words: retina, electronic implant, retinitis pigmentosa

REFERENCES

- Ostrovskij M.A., Kirpichnikov M.P. *Perspektivy optogeneticheskogo protezirovaniya degenerativnoj setchatki glaza* [Prospects for Optogenetic Prosthetics for Degenerative Retina]. *Biokhimija* [Biochemistry]. 2019. V. 84 (5). P. 634–647.
- Firsov M.L. *Perspektivy optogeneticheskogo protezirovaniya setchatki* [Prospects for Optogenetic Retinal Prosthetics]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova* [Journal of Higher Nervous Activity by I.P. Pavlov]. 2017. V. 67 (5). P. 53–62.
- Arens-Arad T., Farah N., Lender R., Moshkovitz A., Flores T., Palanker D. Cortical Interactions between Prosthetic and Natural Vision. *Current biology*: CB. 2020. V. 30 (1). P. 176–182 e172.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.11.028>
- Asghar S.A., Pal P., Nazeer K., Mahadevappa M. A Computational Study of Graphene as a Prospective Material for Microelectrodes in Retinal Prosthesis and Electric Crosstalk Analysis. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual International Conference*. 2020. V. 2020. P. 2291–2294.
<https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9176388>
- Caspi A., Barry M.P., Patel U.K., Salas M.A., Dorn J.D., Roy A. Eye movements and the perceived location of phosphenes generated by intracranial primary visual cortex stimulation in the blind. *Brain stimulation*. 2021. V. 14 (4). P. 851–860.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.019>
- Caspi A., Dorn J.D., McClure K.H., Humayun M.S., Greenberg R.J., McMahon M.J. Feasibility study of a retinal prosthesis: spatial vision with a 16-electrode implant. *Archives of ophthalmology*. 2009. V. 127 (4). P. 398–401.
<https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.20>
- Choi C., Choi M.K., Liu S., Kim M.S., Park O.K., Im C. Human eye-inspired soft optoelectronic device using high-density MoS(2)-graphene curved image sensor array. *Nature communications*. 2017. V. 8 (1). P. 1664.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-01824-6>
- Chow A.Y., Chow V.Y., Packo K.H., Pollack J.S., Peyman G.A., Schuchard R. The artificial silicon retina microchip for the treatment of visionloss from retinitis pigmentosa. *Archives of ophthalmology*. 2004. V. 122 (4). P. 460–469.
<https://doi.org/10.1001/archophth.122.4.460>
- da Cruz L., Dorn J.D., Humayun M.S., Dagnelie G., Handa J., Barale P.O. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016. V. 123 (10). P. 2248–2254.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.049>
- Daschner R., Greppmaier U., Kokelmann M., Rudolf S., Rudolf R., Schleehauf S. Laboratory and clinical reliability of conformally coated subretinal implants. *Bio-medical microdevices*. 2017. V. 19 (1). P. 7.
<https://doi.org/10.1007/s10544-017-0147-6>
- Daschner R., Rothermel A., Rudolf R., Rudolf S., Stett A. Functionality and Performance of the Subretinal Implant Chip Alpha AMS. *Sensors and Materials*. 2018. V. 30 (2, SI). P. 179–192.
<https://doi.org/10.18494/SAM.2018.1726>
- De Silva S.R., Moore A.T. Optogenetic approaches to therapy for inherited retinal degenerations. *J Physiol*. 2022. V. 600 (21). P. 4623–4632.
<https://doi.org/10.1113/JP282076>
- Demchinsky A.M., Shaimov T.B., Goranskaya D.N., Moiseeva I.V., Kuznetsov D.I., Kuleshov D.S. The first deaf-blind patient in Russia with Argus II retinal prosthesis system: what he sees and why. *Journal of neural engineering*. 2019. V. 16 (2). P. 025002.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aafc76>
- Edwards T.L., Cottrill C.L., Xue K., Simunovic M.P., Ramsden J.D., Zrenner E. Assessment of the Electronic Retinal Implant Alpha AMS in Restoring Vision to Blind Patients with End-Stage Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 2018. V. 125 (3). P. 432–443.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.019>
- Eickenscheidt M., Herrmann T., Weisschap M., Mittnacht A., Rudmann L., Zeck G. An optoelectronic neural interface approach for precise superposition of optical and electrical stimulation in flexible array structures. *Bio-sensors & bioelectronics*. 2022. V. 205. P. 114090.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114090>
- Feldman T., Dontsov A., Yakovleva M., Ostrovsky M.A. Photobiology of lipofuscin granules in the retinal pigment epithelium cells of the eye: norm, pathology, age. *Biophysical Reviews*. 2022. V. 14 (4). P. 1051–1065.
<https://doi.org/10.1007/s12551-022-00989-9>

- Ghani N., Bansal J., Naidu A., Chaudhary K.M. Long term positional stability of the Argus II retinal prosthesis epiretinal implant. *BMC ophthalmology*. 2023. V. 23 (1). P. 70.
<https://doi.org/10.1186/s12886-022-02736-w>
- Goetz G.A., Palanker D.V. Electronic approaches to restoration of sight. *Reports on progress in physics Physical Society*. 2016. V. 79 (9). P. 096701.
<https://doi.org/10.1088/0034-4885/79/9/096701>
- Hornig R., Zehnder T., Velikay-Parel M., Laube T., Feucht M., Richard G. The IMI retinal implant system. Artificial Sight: *Basic Research, Biomedical Engineering, and Clinical Advances*. 2007. V. P. 111–128.
https://doi.org/10.1007/978-0-387-49331-2_6
- Humayun M.S., de Juan E., Jr., Weiland J.D., Dagnelie G., Katona S., Greenberg R. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision research*. 1999. V. 39 (15). P. 2569–2576.
[https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(99\)00052-8](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(99)00052-8)
- Humayun M.S., Weiland J.D., Fujii G.Y., Greenberg R., Williamson R., Little J. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision research*. 2003. V. 43 (24). P. 2573–2581.
[https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(03\)00457-7](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(03)00457-7)
- Jiang L., Lu G., Zeng Y., Sun Y., Kang H., Burford J. Flexible ultrasound-induced retinal stimulating piezo-arrays for biomimetic visual prostheses. *Nature communications*. 2022. V. 13 (1). P. 3853.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31599-4>
- Jones B.W., Kondo M., Terasaki H., Lin Y., McCall M., Marc R.E. Retinal remodeling. *Jpn J Ophthalmol*. 2012. V. 56 (4). P. 289–306.
<https://doi.org/10.1007/s10384-012-0147-2>
- Kleinlogel S., Vogl C., Jeschke M., Neef J., Moser T. Emerging Approaches for Restoration of Hearing and Vision. *Physiol Rev*. 2020. V. 100 (4). P. 1467–1525.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2019>
- Lorach H., Palanker D. High resolution photovoltaic sub-retinal prosthesis for restoration of sight. *Artificial Vision: A Clinical Guide*. 2017. V. P. 115–124.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-41876-6_9
- Luo Y.H., da Cruz L. The Argus((R)) II Retinal Prosthesis System. *Progress in retinal and eye research*. 2016. V. 50. P. 89–107.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.09.003>
- Luo Y.H., Fukushima E., Da Cruz L. The potential of the second sight system bionic eye implant for partial sight restoration. *Expert review of medical devices*. 2016. V. 13 (7). P. 673–681.
<https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1195257>
- Martinez-Fernandez de la Camara C., Cehajic-Kapetanovic J., MacLaren R.E. Emerging gene therapy products for RPGR-associated X-linked retinitis pigmentosa. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2022. V. 27 (4). P. 431–443.
<https://doi.org/10.1080/14728214.2022.2152003>
- Montezuma S.R., Sun S.Y., Roy A., Caspi A., Dorn J.D., He Y. Improved localisation and discrimination of heat emitting household objects with the artificial vision therapy system by integration with thermal sensor. *The British journal of ophthalmology*. 2020. V. 104 (12). P. 1730–1734.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315513>
- Muqit M.K., Velikay-Parel M., Weber M., Dupeyron G., Audemard D., Corcostegui B. Six-Month Safety and Efficacy of the Intelligent Retinal Implant System II Device in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 2019. V. 126 (4). P. 637–639.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.11.010>
- Newton F., Megaw R. Mechanisms of Photoreceptor Death in Retinitis Pigmentosa. *Genes (Basel)*. 2020. V. 11 (10). P. 1120. <https://doi.org/10.3390/genes11101120>
- Palanker D., Le Mer Y., Mohand-Said S., Muqit M., Sahel J.A. Photovoltaic Restoration of Central Vision in Atrophic Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020. V. 127 (8). P. 1097–1104.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.02.024>
- Palanker D., Le Mer Y., Mohand-Said S., Sahel J.A. Simultaneous perception of prosthetic and natural vision in AMD patients. *Nature communications*. 2022. V. 13 (1). P. 513.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-28125-x>
- Peterman M.C., Mehenti N.Z., Bilbao K.V., Lee C.J., Leng T., Noolandi J. The Artificial Synapse Chip: a flexible retinal interface based on directed retinal cell growth and neurotransmitter stimulation. *Artificial organs*. 2003. V. 27 (11). P. 975–985.
<https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07307.x>
- Pfeiffer R.L., Marc R.E., Jones B.W. Persistent remodeling and neurodegeneration in late-stage retinal degeneration. *Progress in retinal and eye research*. 2020. V. 74. P. 100771.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.07.004>
- Piri N., Grodsky J.D., Kaplan H.J. Gene therapy for retinitis pigmentosa. *Taiwan J Ophthalmol*. 2021. V. 11 (4). P. 348–351.
https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_47_21
- Rachitskaya A.V., DeBenedictis M., Yuan A. *What Happened to Retinal Prostheses?*. LWW; 2020. P. 803–804.
- Schaffrath K., Lohmann T., Seifert J., Ingensiep C., Raffelberg P., Waschkowski F. New epiretinal implant with integrated sensor chips for optical capturing shows a good biocompatibility profile in vitro and in vivo. *Biomedical engineering online*. 2021. V. 20 (1). P. 102.
<https://doi.org/10.1186/s12938-021-00938-9>
- Shire D.B., Gingerich M.D., Wong P.I., Skvarla M., Cogan S.F., Chen J. Micro-Fabrication of Components for a High-Density Sub-Retinal Visual Prosthesis. *Micro-machines*. 2020. V. 11 (10). P.
<https://doi.org/10.3390/mi1100944>
- Song D.J., Bao X.L., Fan B., Li G.Y. Mechanism of Cone Degeneration in Retinitis Pigmentosa. *Cell Mol Neurobiol*. 2023. V. 43 (3). P. 1037–1048.
<https://doi.org/10.1007/s10571-022-01243-2>
- Stanga P.E., Tsamis E., Siso-Fuertes I., Dorn J.D., Merlini F., Fisher A. Electronic retinal prosthesis for severe loss of vision in geographic atrophy in age-related macular degeneration: *First-in-human use*. *European journal of ophthalmology*. 2021. V. 31 (3). P. 920–931.
<https://doi.org/10.1177/11206721211000680>
- Stiles N.B., Patel V.R., Weiland J.D. Multisensory perception in Argus II retinal prosthesis patients: Leveraging auditory-visual mappings to enhance prosthesis out-

- comes. *Vision research*. 2021. V. 182. P. 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2021.01.008>
- Stingl K., Bartz-Schmidt K.U., Besch D., Braun A., Bruckmann A., Gekeler F. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proceedings Biological sciences*. 2013. V. 280 (1757). P. 20130077. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.0077>
- Stingl K., Bartz-Schmidt K.U., Besch D., Chee C.K., Cottrill C.L., Gekeler F. Subretinal Visual Implant Alpha IMS—Clinical trial interim report. *Vision research*. 2015. V. 111 (Pt B). P. 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2015.03.001>
- Thomas C.J., Mirza R.G., Gill M.K. Age-related macular degeneration. *Medical Clinics*. 2021. V. 105 (3). P. 473–491. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.01.003>
- Wang B.Y., Chen Z.C., Bhuckory M., Huang T., Shin A., Zuckerman V. Electronic photoreceptors enable prosthetic visual acuity matching the natural resolution in rats. *Nature communications*. 2022. V. 13 (1). P. 6627. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34353-y>
- Werginz P., Wang B.Y., Chen Z.C., Palanker D. On optimal coupling of the 'electronic photoreceptors' into the degenerate retina. *Journal of neural engineering*. 2020. V. 17 (4). P. 045008. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aba0d2>
- Wu K.Y., Kulbay M., Toameh D., Xu A.Q., Kalevar A., Tran S.D. Retinitis Pigmentosa: *Novel Therapeutic Targets and Drug Development*. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15 (2). P. 685.
- Yu Z.H., Chen W.J., Liu X., Xia Q.Y., Yang Y.N., Dong M. Folate-Modified Photoelectric Responsive Polymer Microarray as Bionic Artificial Retina to Restore Visual Function. *ACS applied materials & interfaces*. 2020. V. 12 (25). P. 28759–28767. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c04058>
- Yue L., Castillo J., Gonzalez A.C., Neitz J., Humayun M.S. Restoring Color Perception to the Blind: An Electrical Stimulation Strategy of Retina in Patients with End-stage Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 2021. V. 128 (3). P. 453–462. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.019>
- Zhou D.D., Dorn J.D., Greenberg R.J. The Argus® II retinal prosthesis system: An overview. 2013 IEEE international conference on multimedia and expo workshops (ICMEW); 2013. P. 1–6. <https://doi.org/10.1109/ICMEW.2013.6618428>
- Zrenner E., Bartz-Schmidt K.U., Benav H., Besch D., Bruckmann A., Gabel V.P. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proceedings Biological sciences*. 2011. V. 278 (1711). P. 1489–1497. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.1747>
- Zrenner E., Miliczek K.D., Gabel V.P., Graf H.G., Guenther E., Haemmerle H. The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors. *Ophthalmic research*. 1997. V. 29 (5). P. 269–280. <https://doi.org/10.1159/000268025>
- Zrenner E., Stett A., Weiss S., Aramant R.B., Guenther E., Kohler K. Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision research*. 1999. V. 39 (15). P. 2555–2567. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(98\)00312-5](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(98)00312-5)