

Retinal Protezler

Gökhan GÜRELİK¹, Berati HASANREİSOĞLU²

ÖZET

Mikroteknolojinin gelişmesi ve göz içine yerleştirilebilecek ölçekte devrelerin yapılmasıyla birlikte görsel iyileştirme için mikroelektronik kullanılması yönünde giderek ilgi artmaktadır. Retinitis pigmentosa ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi iç retina nöronlarının göreceli olarak bulunduğu hastalarda retinal protezler daha iyi görmeye katkıda bulunabilir.

RETINAL PROSTHESIS

SUMMARY

Interest in exploring a microelectronic means for visual rehabilitation was encouraged by several factors. Advances in microtechnology have allowed construction of very high-density microcircuitry that can be implanted within the eye. Relative sparing of the inner retinal neurons offers some hope that a retinal prosthesis may restore some function to patients with retinitis pigmentosa and age-related macular degeneration. **Ret-vit 2001; 10 : 94 - 101.**

'Görme', karmaşık bir bilgi işleme basamakları sonrasında ortaya çıkan bir algıdır. Retina üzerine gözün optik ortamları vasıtasıyla daha küçük, gerçek ve ters olarak düşen bir görüntünün yaklaşık 130 milyon fotoreseptör hücre aracılığıyla yakalanmasıyla sistem çalışmaya başlar. Burada lokal ışık yoğunluğu ve renk paternine göre kimyasal ve elektriksel sinyallere dönüştürülür ve horizontal, bipolar, amakrin ve ganglion hücreleri gibi diğer retinal hücrelerdeki aktiviteyi tetiklerler. Tam olarak açıklığa kavuşturulamamış seri ve paralel bağlantılı yollarla bu bilgiler işlenir ve yaklaşık 130 mil-

yon fotoreseptör hücresiyle alınan bilgiler farklı özelliklere ayrılmış yaklaşık 1 milyon ganglion hücresinde sıkıştırılmış olur. Buradan çıkan sinir lifleri optik siniri oluşturarak lateral genikulat çekirdekten geçip beyindeki görme merkezlerine ulaşır.

'Körlük', bu basamaklardan herhangi birisinin etkilenmesiyle ortaya çıkabilir: retina, optik sinir, görme merkezi ve algılamayla ilgili diğer yardımcı merkezler...

Farklı retinal hastalıklar nedeniyle görmesini sonradan kaybeden gözlerde görmenin yeniden sağlanabilmesi olasılığı üzerinde pek çok araştırma yapılmaktadır. Retina düzeyinde bakıldığında, genel olarak normal retina dokusunun ya da farklı katmanlarının transplantasyonu bir dizi araştırmacı tarafından de-

1. Yard.Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
2. Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

ğerlendirilmiştir¹⁻⁴. Bu girişimle transplante edilen retinanın yaşamasına rağmen görmede artış henüz gösterilememiştir. Diğer yandan merkezi sinir sistemi korteksinin^{5,6} veya retinanın⁷ elektriksel uyarılmasıyla 'fosfen' adı verilen parlak görsel algıların elde edilmesiyle bu yöndeki çalışmalar hız kazanmıştır.

1980'li yıllarla birlikte görsel rehabilitasyon için mikroelektronik arayışlar amacıyla çokayaklı araştırma projeleri bağımsız olarak hayata geçmeye başlamıştır. Mikroteknolojideki, özellikle de çok büyük ölçekli entegre mikrofabrikasyondaki gelişmeler göz içine yerleştirilebilecek ölçekteki küçük devrelerin üretilmesine olanak sağlamıştır. Özellikle Kohlear implantların gelişmiş sayısal veri işleme kapasitesiyle birlikte sağırılığı olan kişilerde telefon görüşmesi yapabilecekleri ölçüde başarılı olması, göreceli olarak iç retina katmanlarının daha az zarar gördüğü retinitis pigmentosa ve yaşa bağlı makula bozukluklarında da bir retinal implant(protez aracıyla) görmenin belli ölçüde artırılacağı ümitlerini doğurmuştur. Bu ümit ve amaç doğrultusunda belirli merkezlerde araştırma geliştirme faaliyetleri yoğun biçimde devam etmektedir.

'Yapay göz' adı altında son yıllarda giderek artan çalışmalar yapılmaktadır. Genel olarak bu çalışmaları 3 ana başlık altında toplamak mümkündür. Bu gruplar içerisinde ağır olarak retinal protezler incelenecektir.

1. Görmenin artırılması (enhanced vision): Belli düzeyde görmenin korunduğu gözlerde çok daha iyi bir görme elde edilebilmesi için görüntü yardımcı bir cihazda işlendikten sonra bu bilgi retinanın daha canlı, sağlıklı alanlarına sunulur .

2. Protezli görme (prosthetic vision): çeşitli etyolojilere bağlı görmenin çok azaldığı du-

rumlarda eksik görme bölgelerinin yerini doldurabilecek, canlı dokularla iç içe bir protezin yaptığı elektriksel uyarımla görmenin oluşturulması, artırılması

i. Retinal protezler

1. Epiretinal

2. Subretinal

3. Hibrit

ii. Optik sinir

iii. Kortikal

3. Yapay görme (artificial vision): Görsel bilgiyi yapay cihazlarla alıp işledikten sonra bir duyu olarak kişiye verilmesidir. Bu duyunun bizim algıladığımız anlamda bir görme duyusu olması gerekmemektedir ve diğer duyularımızdan herhangi biri ya da bunların karışımı da olabilecek ve doğuştan körlüğü olanlarda da kullanılabilir⁸.

İlk retina protezlerini geliştirme çalışmaları 1990'da Massachusetts teknoloji enstitüsünde (MIT) elektronik araştırma laboratuvarları, Cambridge Drape laboratuvarı, MIT Lincoln laboratuvarı ve Massachusetts Eye and Ear Informary tarafından ortaklaşa başlatılmış ve ilk MIT-Harvard cihazı 1994'de üretilmiştir. Diğer taraftan 1991 yılında başlayarak 5 gönüllü hastada retinanın doğrudan mikroelektrotlarla uyarılması ile fosfenlerin algılanması da bu yöndeki çabaları yüreklendirmiş⁷ ve elde edilen ümit verici sonuçlarla Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya'da yeni retinal protez araştırma merkezleri kurulmuştur. Bunlara ek olarak Belçika'da bir grup optik sinire dayalı bir protez üzerinde çalışmaktadır. Japonya'daki bir araştırma merkezi ise nöronların mikroelektronik bir substrat üzerinde geliştiği hibrit bir retinal protez geliştirmektedir. Yakın zamanda ise Detroit'te bir grup araştırmacı hem

retinal, hem de kortikal bir protez konusunda araştırmalarına başlamıştır.

Retinal protez uygulamaları için birinci derecedeki adaylar Retinitis pigmentosa hastalardır. Retinitis pigmentosa çok daha ciddi körlük oluşturduğundan bu hastaların görmesinde meydana gelecek en küçük artış bile hasta için yararlı olacaktır. Retinitis pigmentosa'nın klinik seyrinde genç yaşlarda gece körlüğüyle birlikte giderek konantrik olarak daralan görme alanı sonunda tunel biçimli görmeyle sonuçlanır ve hastaların pek azında yeterli bir santral görme kalır. Histopatolojik incelemelerde fotoreseptör hücre tabakasının tamamen yok olduğu, buna karşılık iç nükleer tabakadaki hücrelerin %80-100, ganglion hücrelerinin de %30-90 arasında korunduğu gösterilmiřtir⁹⁻¹⁰. Avrupa'da 200.000, ABD'de 100.000 kanunen kör kabul edilen retinitis pigmentosa hasta olduğu düşünölmektedir. Retinal protezler için diğer uygun hasta grubu ve yaşa bağlı makula dejenerasyonlarıdır. ABD'de yılda 200.000 kişi kanunen kör kabul edilecek düzeyde görmesini kaybetmektedir ve 60 yaş üzerindeki en önemli körlük nedenidir. Bu grupta santral görme etkilenmiştir. Periferal görmenin korunmakta olduğu ve merkezi görmenin de çoğu kez 0.05 düzeylerinde sabit kaldığı düşünölrse yaşa bağlı makula dejenerasyonlarında retinal implantların daha iyi bir görme sağlaması gerekmektedir.

Retinal bir protezin geliştirilmesine dönük çabalar kortikal uyarıyı hedefleyen çalışmaların gerisinde kalmıştır. Kortikal bir protez teorik olarak retina ve optik sinir hasarına bağlı körlüklerin tedavisinde avantajlı gibi gözükmekle birlikte beynin son derece karmaşık geometrisi ve kafaiçine bir girişim gerektirmesi nedeniyle daha uğraştırıcı ve daha güç bir işlemdir.

Retinal protezler epiretinal ya da subretinal alana yerleştirilebilir ve her iki grupta da çalışılmaktadır. Her ikisi için mekanik ve biyolojik avantajlar olmakla beraber bir çok temel sorun da henüz giderilememiştir. Özellikle de en iyi algılamanın elde edilebileceği alanın ve buranın uyarılabilmesi için gerekli en düşük eşiğin saptanması, uyarı paternleri ve doku uyumluluğu gibi sorular çözüm beklemektedir.

EPIRETİNAL PROTEZLER

Üretilen ilk retina protezi olan MIT-Harvard cihazı epiretinal yerleştirilmek üzere tasarlanmıştır. 12 mikrofotodiodun ince yalıtkan bir şeritle ayrıldığı mikroelektrotlardan oluşmaktadır. Gözlük çerçevesine yerleştirilmiş bir kameranın elde ettiği görüntünün yine gözlük çerçevesine yerleştirilmiş 820 nm dalga boyunda bir lazer kaynağıyla mikrofotodiotları uyarması ve bunların oluşturduğu elektriksel aktivitenin de mikroelektrotlar aracılığıyla retinanın iç katmanlarını uyarması esasına dayanmaktadır.

Yeni tasarımlarda yine gözlük çerçevesi gibi bir yapıya yerleştirilen bir kameradan elde edilen görüntüler bir bilgisayar sistemi aracılığıyla düzenlendikten sonra radyo sinyalleri vasıtasıyla epiretinal proteze iletilmektedir. Epiretinal protezin uyarılmasıyla da bu elektriksel aktivite doğrudan ganglion hücrelerini uyarmaktadır. Epiretinal protezlerin uygulanabileceği hastalarda tam şeffaf bir optik ortam gerekli değildir.

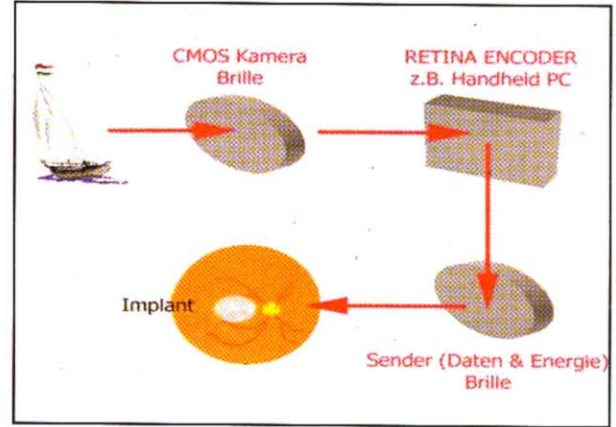
Epiretinal protezi subretinal protezden ayıran çok önemli fark daha çok mikroelektrot özelliğinde olması ve uyarılması için gerekli enerjiyi ve uyarıyı radyo dalgaları/lazer ışınları aracılığıyla almasıdır. Subretinal protezlerde ise mikrofotodiodlar üzerine düşen görüntü

aracılığıyla uyarılmakta ve üstlerindeki mikroelektrotlarla da uyarıyı retina iç tabakalarına ve ganglion hücrelerine iletmektedir. Mikrofotodiodlar bir çeşit fotoreseptör hücre görevi yapmaktadır.

Epiretinal protezlerde uyarım sonrasında elde edilen algı karakterleri farklılıklar göstermekte olduğu ve önceden kestirilemediği için çok yoğun biçimde görüntünün işlenmesi ve algının 'öğrenilmesi' ne dönük retinal kod çözücülerle uygun şekilde ganglion hücrelerinin uyarılması gerekmektedir¹¹. Normalde fotoreseptör hücrelerden sonra başlayan görüntünün işlenmesi ve sıkıştırılması, çok kanallı (şekil, renk, kontrast, hareket ...) görme algısı için retinada yürütülen ve ganglion hücrelerine aktarılan bilgiler epiretinal protezlerde dışarıda yer alan görüntü işlemci ve 'retinal encoder' tarafından yapılarak ganglion hücrelerinin uyarılması amaçlanmaktadır.

Çeşitli hayvan deneylerinde epiretinal protezlerin cerrahi implantasyon teknikleri ve uzun süre kaldığında retinadaki değişiklikleri araştırılmış ve vitrektomi sonrasında retina çivileriyle implantın rahatlıkla stabilize edildiği ve 6 aylık takiplerde iç retina hücrelerinde kayda değer bir patoloji oluşturmadığı bildirilmiştir¹²⁻¹³.

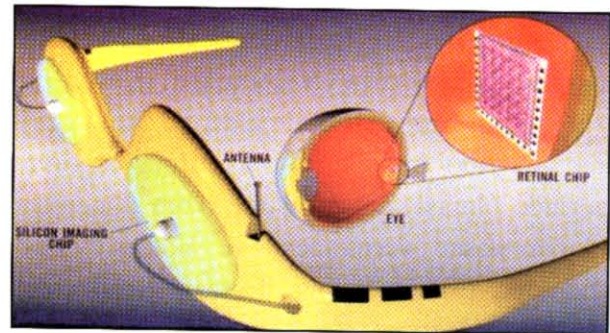
Eckmiller'in koordinasyonunu yaptığı 14 merkezli EPI-RET konsorsiyumunun ürettiği modelde kameradan alınan görüntü bir retinal dönüştürücü (retinal encoder=RE) aracılığıyla işlenmekte ve sinyallere dönüştürüldükten sonra bunlar bir enerji iletici aracılığıyla (telsiz bağlantı) retinal uyarıcıya (epiretinal implant) iletilmektedir (Resim 1). Retinal dönüştürücünün bu sistemde önemli yeri vardır. Adaptif RE dialog modulu aracılığıyla farklı görsel kanallar (şekil, renk, kontrast, hareket...) için gerekli uyarı paternini oluşturur. Mark Humayun



Resim 1.

ve ark.nın yürüttüğü epiretinal implant projesi de benzer özellikler taşımaktadır (Resim 2).

İnsanlarda epiretinal protezlerle algı testleri yapılmıştır ancak bunlar dakikalar ya da saatler düzeyindeki uygulamalardır ve göze yerleştirilen elektrotların patern elektriksel uyarımlarıyla patern algılar elde edilmiştir. Baltimor ve Boston gruplarının her ikisinde de uyarı şiddeti ve yerinin değiştirilmesiyle kaba geometrik şekillerin ayırt edilebildiği algılamalar elde edilebilmiştir. Bu sonuçlar cesaret vericidir ancak henüz kör bir insanın yaşam kalitesini artıracak düzeyden de uzaktır. Aynı zamanda uzun dönem kullanımda güvenli sınırlardaki elektriksel uyarımın hastaların ne kadarında korunacağı, ne kadarında aşılacağı da bilinmemektedir.



Resim 2.

SUBRETİNAL PROTEZLER

Subretinal protezlerde mikrofotodiodlar (solar hücreler) üzerine düşen görüntü aracılığıyla uyarılmakta ve üstlerindeki mikroelektrotlarla da uyarıyı retina iç tabakalarına ve ganglion hücrelerine iletmektedir. Mikrofotodiodlar bir çeşit fotoreseptör hücre görevi yapmaktadır.

Subretinal protezlerin bütün körlüklerde kullanılamayacağı açıktır ve bazı şartların yerine gelmesi gereklidir.

1. Optik ortam yeterince şeffaf olmalı ve görüntü tam olarak protezin yerleştirildiği alana düşebilmeli

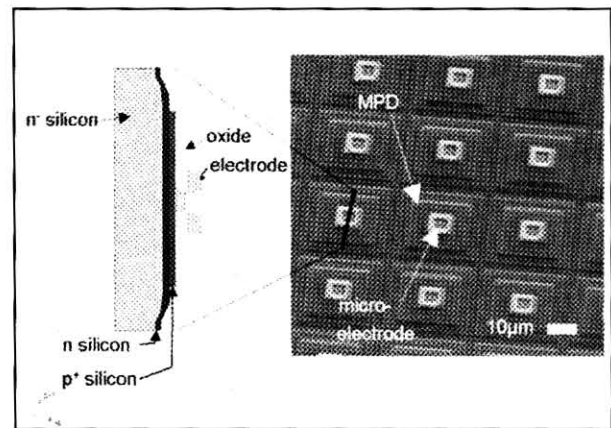
2. Ganglion hücre tabakası, optik sinir ve görme merkezleri işlevsel olmalıdır

Subretinal protezler mühendislik açısından epiretinal protezlere göre daha az karmaşıktır. Aynı zamanda hayvan ve insan gözlerine daha hızlı biçimde yerleştirilebilirler. Protez yüzeyine ulaşan ışık ışınlarının protez üzerindeki ışığı absorbe eden mikrofotodiod gözenekler uyarılır ve elektriksel bir çıktı oluşur. Bu elektriksel aktivite proteze komşu retina tabakasına, ganglion hücrelerine iletilerek ganglion hücrelerinin de uyarılması sağlanır. Bu yapı protezin değişik geometrik şekillerde uyarılmasına da olanak sağlar.

Epiretinal protezler ise son derece ince mikroelektrotlardan oluşmaktadır ve retinayı uyararak için gerekli enerjiyi mikroişlemci kontrolünde radyo frekansındaki dalgalardan almaktadır. Her iki tip protezde de gerekli olan koşul düşük düzeyli elektriksel uyarımları uzun süre devam ettirebilmeleri ve bunun retina ganglion hücrelerinin uyarılma eşiğinin üzerinde olması, oluşan ısının uzun dönemde dokuya hasar vermemesi ve doku uyumluluğudur. Bunun dışında protezin kendisinin de dokudaki iyonlardan zarar görmeden işlevsel kalabilmesi de önemlidir.

Subretinal yaklaşımın epiretinal ya da kortikal protezlere göre bazı belirgin avantajları bulunmaktadır. Fotoreseptör hücrelere en yakın özellikteki mikrofotodiodlar orijinal yerine yerleştirilmektedir. Böylece diğer ara nöronlar kendilerine ulaşan işlenmemiş bilgiyi doğal yollarla ganglion hücrelerine iletmektedir. Dolayısıyla dışarıda bir kameraya ihtiyaç olmadığı gibi görüntü işlemci ya da 'retinal encoder'a da gerek kalmamaktadır. Subretinal yerleşimde iyi stabilize olmakta, proliferatif vitreoretinopati açısından çok daha az risk taşımaktadır. Ayrıca fiksasyon zorluğu yaşanmamakta, ve cisimlerin takibini kendi normal göz hareketleriyle sağlayabilmektedir.

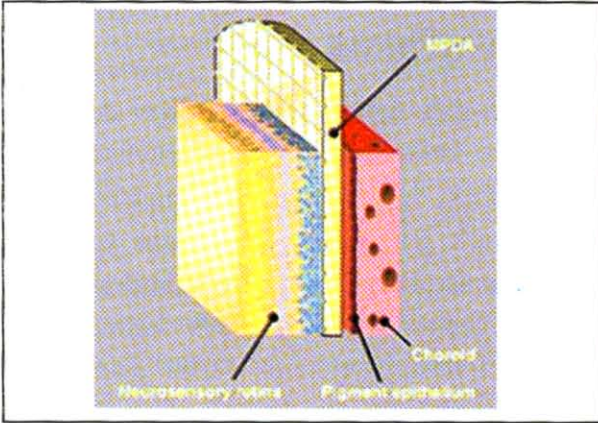
Çeşitli subretinal protezler tasarlanmıştır. Almanya Tübingen'de Zrenner ve ark. nın yürüttüğü projede kullanılan silikon esaslı yonga 3 mm çapında ve 50 mikron kalınlığında olup üzerinde toplam 7600 adet mikrofotodiod (MPDA) içermektedir. Kapladığı alan teorik olarak 12 derecelik görme alanına karşılık gelmektedir. Her bir MPDA 20x20 mikron alan kaplamaktadır (Resim 3a). Bu projede in vitro ve RCS-ratlarında in vivo olarak yerleştirilen subretinal protezlerin uyarılmasıyla ganglion hücre cevapları alınabilmiştir. İn vitro eşik uyaran değerlerine in vivo ula-



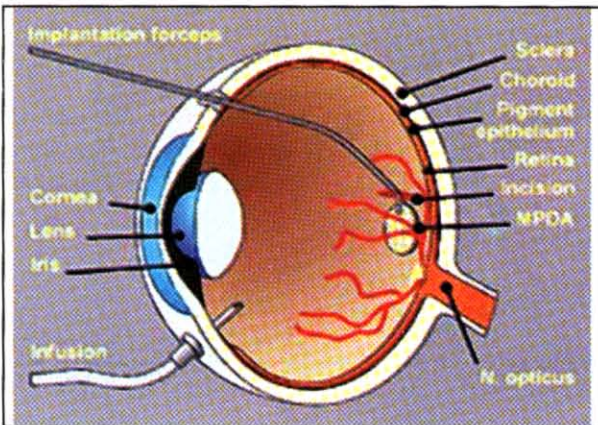
Resim 3a.

şılamadığının gösterilmesiyle yeni kuşak MPDA'lar geliştirilmiş, internal (Resim 3b,3c) ya da eksternal cerrahi yaklaşımlarla MPDA'nın rahatlıkla yerleştirilebildiği ve tavşan gözünde doku uyumluluğu gösterilmiştir (Resim 3d). Ancak bu grup henüz insana implante edilebilecek safhaya gelmemiştir¹⁴⁻¹⁷.

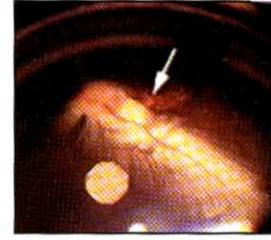
Alan Chow ve ark. nın geliştirdiği Semiconductor-based microphotodiode array (SMA) ya da yapay retina adını verdikleri subretinal protez ise 1100 subunit(pixel)/mm² rezolusyonda mikrofotodiod içermektedir ve her ünite 20x20 mikron boyutlarındadır¹⁸. Bu protezlerin çapları 1.5-3 mm arasında değişmekte olup 250 mikron kalınlığındadır (Resim 4). Sadece gelen ışık aracılığıyla uya-



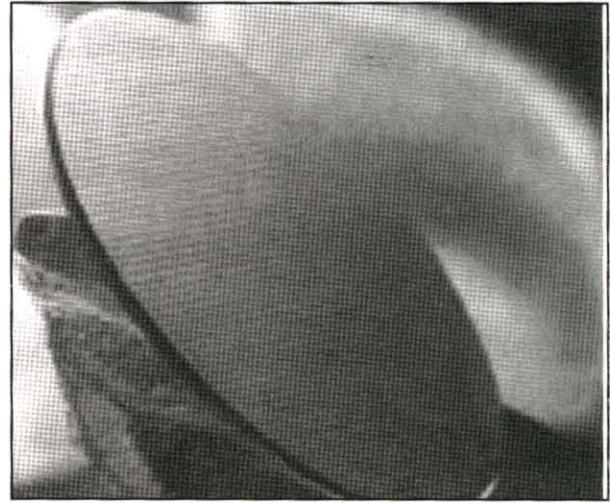
Resim 3b.



Resim 3c.



Resim 3d.



Resim 4.

ılan bu protezler 500-1100 nm aralığındaki ışığa hassastır. Tavşan gözlerinde yapılan başarılı uygulamalardan sonra 2001 yılında insan gözüne de implantasyonu yapmıştır.

HİBRİT RETİNAL PROTEZLER

Hibrit retinal protezler mikro elektro mekanik sistem (MEMS) ve transplante edilen nöral hücrelerden oluşmaktadır. Bu implantta kültürü yapılan nöronlar MEMS'in elektrotlarına tutunmuşlardır. Bu haliyle protez subretinal aralığa implante edilir. Nöronların aksonları bir periferik sinir greftinin kılavuzluğunda ilerleyerek santral sinir sistemi ile birleşir. Hibrit implantın retinal ganglion hücrelerine ve optik sinire gereksinim duymamasıyla bu bölgelerin hasarlı olduğu olgularda da kullanımı sağlanabilir¹⁹⁻²⁰.

OPTİK SİNİR

Optik sinirin elektriksel uyarımıyla görsel algılar elde edilmesi yönünde de çalışmalar yapılmaktadır. 'Microsystems based visual prosthesis (MIVIP)' sisteminde:

- kamera
- görüntü işlemci
- transkütanöz enerji ve radyofrekans veri ileti hattı
- nörostimulatör
- birleştirici
- spiral cuff elektrot yer almaktadır (Resim 5).

Retinitis pigmentosa nedeniyle kör olan bir gönüllüye uygulandığında yine fosfenler ve değişik renk ve şekillerde görüntülerin algılandığı bildirilmiştir²¹.

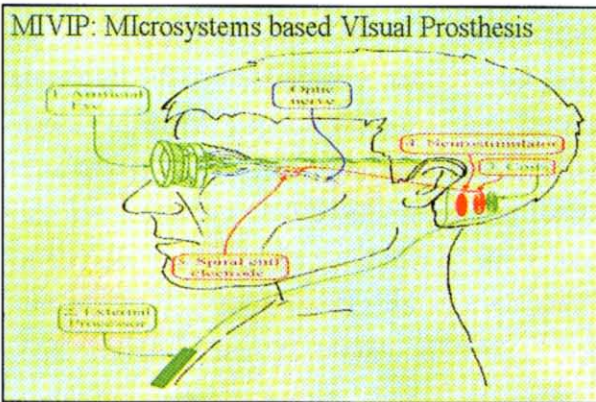
KORTİKAL PROTEZLER

Özellikle gözün ya da optik sinirin tamamen kaybedildiği durumlarda gündeme gelebilecek bir sistemdir. Görme korteksinin doğrudan uyarılmasına yönelik çalışmalar 1960'lı yıllara kadar uzanmaktadır. İlk kez Brindley² görme korteksinin 180 elektrottan

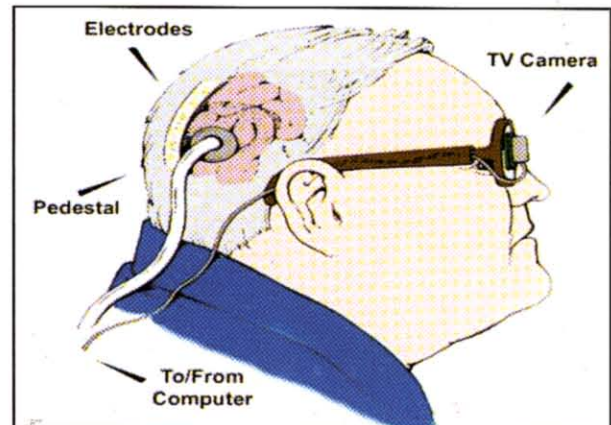
oluşan platin yapıda bir disk aracılığıyla uyararak görmeyen birisinde 'fosfen' adı verilen ışık algıları elde etmiştir. Birden fazla elektrodun uyarılmasıyla bu fosfenlerin sayısı da artmakta ve geometrik şekiller algılanabilmektedir. Benzer şekilde bir çalışma da 1974'de Dobelle⁶ tarafından başlatılmış ve kortekse yerleştirilebilecek elektrotlar geliştirilmiştir. Bu sistemde gözlük çerçevesine yerleştirilen bir kamera aracılığıyla alınan görüntüler hastanın üzerinde taşıdığı bir bilgisayar işlemcisinden geçirildikten sonra kortekse yerleştirilmiş olan elektrotlara iletilerek kameradaki görüntüye uygun fosfenlerin oluşturduğu algılar oluşturulmuş ve 0.05 düzeyine kadar görmenin oluşturulabileceği bildirilmiştir (Resim 6).

YAPAY GÖRME

İşitme, dokunma, koku gibi diğer duyu kanallarının kullanılarak görme duyusu oluşturulabilmesi de mümkün gözükmektedir. Capelle ve ark. Bir gözlük çerçevesine yerleştirdikleri kameralarla aldıkları görüntüleri ön işlemden geçirdikten sonra ses halinde kulaklıklarla hastaya ileterek farklı paternlerde görsel algı ettiklerini bildirmişlerdir⁸.



Resim 5.



Resim 6.

SONUÇ

Retinal protezler umut vermektedir ve gelecekte gerçek anlamda kullanılabilir hale gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Sharma RK, Bergström A, Ehinger B. Retinal cell transplants. *Progr Ret Eye Res.* 1995;15:197-230.
2. Craner SL, Radel JD, Jen LS, Lund RD. Light-evoked cortical activity produced by illumination of intracranial retinal transplants: experimental studies in rats. *Exp Neurol* 1989;104(2):93-100.
3. Aramant R, Seiler M. Fiber and synaptic connections between embryonic retinal transplants and host retina. *Exp Neurol* 1995;133:244-255.
4. Kaplan HJ, Tezel TH, Berger AS, Wolf ML, Del Priore LV. Human photoreceptor transplantation in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1168-1172.
5. Brindley GS, Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol.* 1968;196:479-463.
6. Dobbelle WH, Mladejowsky MG. Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their applications due to the development of a prosthesis for the blind. *J Physiol.* 1974;243:553-76.
7. Humayun MS, De Juan E, Dagnelie G et al. Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol* 1996;114:40-46.
8. Capelle C, Trullemans C, Arno P, Veraart C. A real-time experimental prototype for enhancement of vision rehabilitation using auditory substitution. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998;45:1279-93.
9. Humayun MS et al. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:143-148.
10. Santos A et al. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:511-515.
11. Eckmiller R. Learning retina implants with epiretinal contacts. *Ophthalmic Res* 1997;29:281-289.
12. Walter P, Szurman P, Vobig M et al. Successful long-term implantation of electrically inactive epiretinal microelectrode arrays in rabbits. *Retina* 1999;19:546-552.
13. Majji AB, Humayun MS, Weiland JD et al. Long-term histological and electrophysiological results of an inactive electrode array in dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2073-2081.
14. Gekeler F, Schwahn H, Stett A, Kohler K, Zrenner E. Subretinal microphotodiodes to replace photoreceptor-function. A review of the current state. In M. Doly, MT Droy-Lefaix, Y Christen, eds: *Les Seminaires Ophthalmologiques d'IPSEN, tome 12 'vision, sensations et environnement'* 2001, Irvinn, Paris
15. Zrenner E, Miliczek KD, Gabel VP et al. The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors. *Ophthalmic Res* 1997;29:269-280.
16. Zrenner E, Stett A, Weiss S, Aramant RB, Guenther E, Kohler K, Miliczek KD, Seiler MJ, Haemmerle H. Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors?. *Vision Research* 1999;39:2555-2567.
17. Stett A, Barth W, Weiss S, Haemmerle H, Zrenner E. Electrical multisite stimulation of the isolated chicken retina. *Vision Research* 2000;40:1785-1795.
18. Peyman G, Chow AY, Liang C et al. Subretinal semiconductor microphotodiode array. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29:234-241.
19. Yagi T, Ito Y, Kanda H et al. A prototype of a micro-electrode array for hybrid retinal implant. *Invest Ophthalmol vis Sci* 1999;40(4):S732
20. Ito Y, Yagi T, Kanda H et al. A culture of neurons on a micro-electrode array in hybrid retinal implant. *Invest Ophthalmol vis Sci* 1999;40(4):S734
21. Veraart C, Raftopoulos C, Pins D et al. Optic nerve electrical stimulation in a retinitis pigmentosa blind volunteer. *Soc Neurosci Abstr* 1998;24:2097