

# Bipolar Elektrot Konfigurasyonu Temelinde İşlemsel Retina Uyarım Modeli Geliştirilmesi

## Development of Computational Retinal Stimulation Model Based on Bipolar Electrode Configuration

\*Mahmut Emin Çelik ve İrfan KARAGÖZ

Elektrik-Elektronik Mühendisliği, Mühendislik Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

### Özet

Görsel algı zaman içerisinde çeşitli dejeneratif göz hastalıkları dolayısıyla kaybedilebilir. Körlüğün bilinen ve uygulanan herhangi bir tedavisi yoktur. Son yıllarda biyo-mühendislik, sinir bilim, minyatürizasyon, malzeme bilimi, retina sinyal işleme algoritmaları görsel protezleri kör hastalar için umut veren bir yöntem haline getirmiştir. Kadavralarda yapılan morfolometrik analizler Age Related Macular Degeneration (AMD) ve Retinitis Pigmentosa (RP) gibi hastalıkların retinanın fotoreseptör katmanını bozduğunu fakat beyindeki görsel korteks ile iç retina yapılarının yaklaşık yarısının bozulmadan kaldığını göstermiştir. Görsel protez sistemleri bozulmadan kalan sinir hücrelerinin yerleştirilecek retinaya yerleştirilecek uyarım elektrot dizisi ve gerekli elektroniklerle elektriksel olarak uyarılması esasına dayanır. Bu şekilde local ışık algısı denen fosfen elde edildiği raporlanmıştır. Bu çalışmada iki boyutlu bipolar elektrot konfigurasyonu ile uyarılan retina modeli geliştirilmiştir. Sonlu elemanlar yöntemi ile çözüm yapılmıştır. Uyarım ve dönüş elektrotları arasına uygulanan potansiyel farka bağlı olarak elektrik alan dağılımı incelenmiştir. Sonuçlar uyarım genliğinin artırılması ile elektrik alan şiddetinin arttığını ve retina dokusu üzerinde etki alanının genişlediğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Bipolar uyarım, görsel protezler, benzetim çalışması, sonlu elemanlar yöntemi

### Abstract

Visual perception may be completely lost due to some degenerative retinal diseases in time. There is not any known and applied cure for blindness. In recent years, developments in the fields of bio-engineering, neuroscience, miniaturization, material science, encoding of visual information into electrical stimuli make visual prosthesis the most promising strategy for eliciting visual restoration in blind patients. Morphometric analyses which are conducted using post mortem eyes from severe phase diseases are proved that degenerative retinal diseases, such as Age Related Macular Degeneration (AMD) and Retinitis Pigmentosa (RP), are damaged to the photoreceptor layer of the retina, but visual cortex of the brain and 50 % of inner structures of the retina remain intact. Visual prosthesis systems are based on electrically stimulation of remaining nerve cells by placing stimulation electrode array and necessary electronics on the retinal tissue. It is reported that localized light perception, called phosphene, is obtained. In this study, two-dimensional retina model, which use bipolar electrode configuration system in which stimulation current is passed between two electrodes, thus an activation region is created, is developed. Solution is made using Finite Element Analysis (FEA). Electric field distribution is investigated depending on the potential difference applied between stimulation and return electrode. Results are showed that as the stimulation amplitude increases, electrical field intensity also increases and its effect enlarges over the targeted retinal tissue.

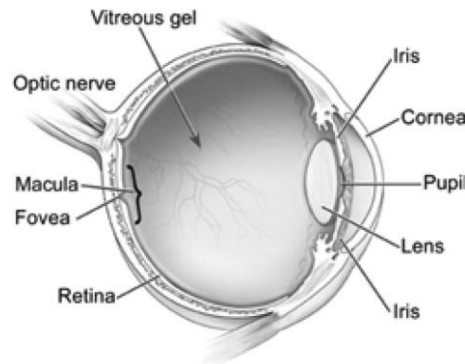
**Key words:** Bipolar stimulation configuration, visual prosthesis, simulation study, finite element

\*Yazışmadan sorumlu yazar: Adres: Eti Mah. Yükseliş Sok. Gazi Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü 06570 Maltepe Ankara Türkiye. E-mail adres: mahmutemincelik@gazi.edu.tr, Telefon: +903125823307 Fax: +903122308434

## 1. Giriş

Geçtiğimiz yıllarda, biyomedikal mühendisliğindeki gelişmelerin sonucu olarak sinir sistemi birimlerinin elektriksel olarak uyartımı konusuyla ilgilenen birçok yazılım ve donanım tasarımı ve gerçekleştirilmesi üzerine çalışılmıştır. Klinik olarak denenilen bu sistemlerden bazılarını duyma hissinin geri kazanımı için geliştirilen koklear implantlar, Parkinson hastalığı için kullanılan derin beyin uyartımı ve epilepsi hastalığında kullanılan sinir uyartımı sistemleri oluşturur. Fizyolojik yapısı ve taşıdığı sinyal karmaşıklığı açısından son yıllarda çalışmaları hız kazanmış olan görsel protez sistemlerinin geliştirilmesi de en yeni araştırma alanlarından biridir.

Sağlıklı görme ışığın göze girmesi ile başlayan ve beyinde görüntünün oluşması ile sonuçlanan geri beslemeli ve paralel olarak bilgi işleyen yapılar sayesinde gerçekleşir. Görsel sinir ağı, dışarıdan alınan ışığın sinir dokularına uygun sinyal formlarına dönüştürülmesini ve böylece dış dünyanın görüntüsünün çok kısa bir zaman aralığında birbirine oldukça kompleks şekilde bağlı çoklu alt kollara sahip yapılarca oluşturulmasını sağlar [1]. Katmanlı yapıya sahip olan retina dokusunun ilk katmanındaki Retinal Pigment Epithelium (RPE) katmanından çıkış katmanındaki Retinal Ganglion Cell (RGC) katmanına kadar dış dünya algısı sadece ışık noktalarından spesifik renk ve görüntüye sahip görüntünün oluşmasına kadar gelişir. Göze dışarıdan gelen ışık retinanın en dış katmanı olan RPE katmanında elektriksel sinyallere dönüştürülür. Retinanın diğer ara katmanları boyunca filtrelenen bu analog sinyal RGC katmanının çıkışında sayısal sinyal formundaki aksiyon potansiyel dizilerine dönüştürülür. Daha sonra optik sinir ile beyindeki görme merkezine ulaştırılır. İnsan gözüne dair bir enine kesit Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. İnsan gözünün enine kesit görüntüsü (Görüntü [http://www.nei.nih.gov/health/cataract/cataract\\_facts.asp](http://www.nei.nih.gov/health/cataract/cataract_facts.asp).)

Görme duyusu çeşitli hastalıklar nedeniyle görme sisteminin zarar görmesinden dolayı kaybedilebilir. Karşılaşılan hastalığa göre bunun nedeni ışığın biyolojik dokulara uygun sinyallere dönüştürülemediği gibi sinyallerin beyine ulaştırılmaması da olabilir. Retinitis Pigmentosa (RP) ve Age-Related Macular Degeneration (AMD) en sık karşılaşılan körlüğe neden olan dejeneratif göz hastalıklarıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 verilerine göre dünyada yaklaşık olarak 40 milyon kişinin kör olduğu ve bunların %82'sinin 50 yaş ve üzerinde olduğu belirtilmiştir [2]. Gelişmiş ülkelerdeki 80 yaş ve üzeri kişilerde en sık görülen ve herhangi bir tedavisi bulunmayan AMD hastalığının görülme oranı %25 olarak raporlanmıştır [3]. Bu hastalıklarda görsel yolun bazı bölümleri zarar görür ve zaman içerisinde tam körlük ile

sonuçlanır, Şekil 2. Görsel protez sistemlerinin amacı görsel yolda çeşitli nedenlerden dolayı zarar görmüş ve çalışmayan bölgelerin görevlerini yapay olarak yerine getirerek yada tamamen o kısmı atlayıp kalan bölgeleri kullanarak görme merkezinde görüntünün oluşumunu sağlamaktır. Görsel protez sistemleri birkaç temel prensip üzerine inşa edilmiştir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir, (1) ışığın elektriksel sinyale dönüştürüldüğü RPE katmanı RP gibi herhangi bir hastalık yüzünden zarar görmesine rağmen ilerideki bölgelerin elektriksel olarak uyarılması ile lokalize ışık algısının, fosfen, elde edildiği raporlanmıştır, (2) ileri düzey RP hastalarında bile RPE katmanı büyük ölçüde zarar görmüş olsa da görsel yolda daha öndeki katmanların ve beyindeki görme merkezinin önemli bir bölümünün zarar görmediği ve işlevsel olduğu yapılan post-mortem deneylerde raporlanmıştır [4,5].



**Şekil 2.** Normal görme algısı ve farklı hastalıkların görme üzerindeki etkisi (Görüntü National Eye Institute tarafından simüle edilerek hazırlanmıştır)

Bu çalışmada, görsel protezler alanında önemli bir çalışma alanı tutan epiretinal implantlara yönelik bipolar elektrot konfigürasyonuna sahip uyarım sistemince uyarılan katmanlı 2-boyutlu retina dokusu geliştirilerek, uygulanan potansiyel farklara bağlı olarak doku üzerinde oluşan elektrik alan incelenmiştir. Gerekli olan çözüm sonlu farklar yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

## 2. Görsel Algı Restorasyonuna Yönelik Uygulanan Yaklaşımlar

Görsel protez sistemleri ile ilgili çalışmalar son yıllarda önemli bir ivme kazanmış olsa da bu çalışmalar yeni değildir. Faydalı görü elde etmeyi amaçlayan ilk çalışmalar oldukça eskiye dayanmaktadır ve mevcut sistemlerin geliştirilmesinde önem taşır [6-8]. Yapılan ilk çalışmalarda occipital bölge ve beyindeki görme merkezinin bulunduğu bölge uyarım için seçilmiştir [9]. Ayrıca kullanılan büyük boyutlu elektrotlar ile bu elektrotların yaklaşık 1mm<sup>2</sup>'yi bulan yüzey alanları fosfen oluşumu sağlamak için çok yüksek akımlar, 1-3 mA, gerektirmiş, aynı zamanda, bu durum elektrot etkileşimine neden olmuştur [10]. Daha sonraki yıllarda yarıiletken üretimi,

silikon mikro-imalatı ve mikro-üretim alanlarındaki gelişmeler bir dizi haline getirilmiş çok sayıda uyartım elektrotunun implantasyonunu mümkün kılmıştır [11,12]. Bu şekilde, sinir hücreleri ile aynı boyuttaki elektrotların yakın çevresindeki birkaç nöronu anlık olarak uyartımı sağlanabilir, böylece uyartım eşikleri, elektrot etkileşimi azalacaktır. Görsel protez sistemlerinde vurgulanması gereken bir diğer nokta sistemlerin pasif veya aktif olarak ayrılmasıdır. Pasif sistemler dışarıdan gelen ışık ile sürülürken aktif sistemler dış bir güç kaynağından kablolu veya kablosuz olarak beslenir.

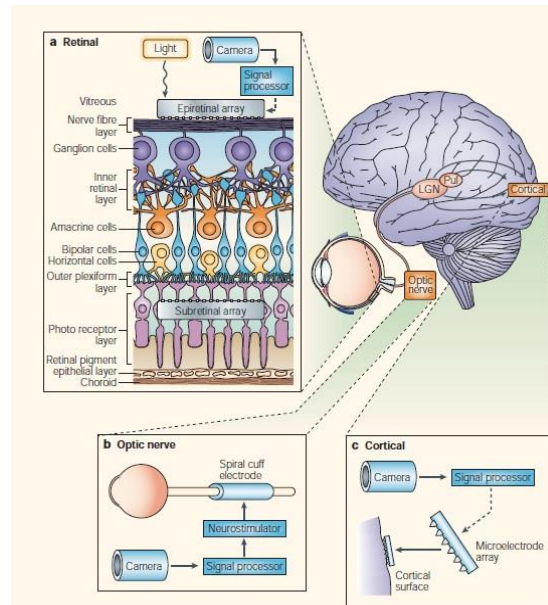
Göz anatomisi ve fizyolojisi düşünüldüğünde görsel algı elde edebilmek için elektriksel uyartımın kullanıldığı yaklaşımları epiretinal, subretinal ve diğer yaklaşımlar olarak 3 ana başlık halinde kategorize etmek mümkündür. Diğer yandan, literatürde retina bölgesini kullanan yaklaşımları retina protezleri adı altında diğer yaklaşımları optik sinir ve görsel korteks protezleri olarak kategorize eden, sınıflandırmayı uyartım bölgesine bağlı olarak belirleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Epiretinal yaklaşım günümüzde hayvan ve insanlar üzerinde en çok izleme süresine sahiptir. Ayrıca, ürün olarak piyasaya çıkmış ilk ve tek görsel protez sisteminin kullandığı yaklaşımdır. Subretinal yaklaşım üzerinde önemli araştırmalar devam eden bir diğer alandır. Son olarak optik sinir ve görsel korteksi hedef alan yaklaşımlar gelişen teknoloji ile daha az tercih edilmiş olup birlikte kategorize edilmiştir.

RP retinanın RPE katmanındaki hücelere zarar veren ve zamanla ilerleyen dejeneratif bir göz hastalığıdır. Hastalık ilerledikçe RPE katmanı daha çok zarar görür. Işığın elektriksel sinyallere dönüştürüldüğü bu katmanda gerekli kapasite sağlanamaz ve azalan görme algısı zamanla tamamen kaybedilir [13,14]. RPE katmanının bozulması nedeniyle görme algısını kaybeden kişilerde yeniden görsel algı elde edebilmek için yapılan araştırmalar o katmanda ışığı elektriksel sinyallere dönüştürerek fark edilebilir fosfenleri üretmek için görsel yolda bir sonraki katman olan bipolar hücreleri uyartarak gerekli akımı sağlayacak silikon tabanlı mikro-fotodiyot (MPD) dizilerinin geliştirilmesi ile hız kazanmıştır. Görülebilir dalga formlarındaki ışığa duyarlı olan MPD dizileri birbirine yakın fosfen algısı sağlamak için yoğun bir yapıda tasarlanabilir [15,16]. Bu yaklaşımı kullanarak geliştirilen sistemlerde görsel algı elde edildiği raporlanmıştır. Fakat, bipolar hücreleri uyartmak için gerekli olan akımı MPD dizileri ile elde etmek konusunda sürdürülebilir bir başarı sağlanamamıştır. Düşük verimli fotodiyotların gerekli akımı üretebilmeleri için sağlıklı bir göze yansıyan ışık miktarı yaklaşık 8 lux iken geliştirilen sistemlerde 12 klux, 70 klux miktarında ışık gerekmektedir [17,18]. Diğer yandan geliştirilen cihazın tasarımı, biyo-uyumluluğu ve subretinal bölgeye implantasyonu uzun dönem kullanılması gereken bu tip sistemler için kritik önem taşımaktadır. Düz ve sert elektrotların kullanılması retinanın eğimli yapısına zarar verdiği, besin ile atık akışını etkilediği raporlanmıştır. Ayrıca kullanılan altmadde, elektrot malzemesi, yalıtkan maddenin seçimi ve uyartım altında reaksiyonların incelenmesi biyo-uyumluluk açısından araştırılmalıdır.

Epiretinal yaklaşımda retinanın bozulmuş olan RPE katmanı ve bunların önündeki çeşitli filtreleme katmanlarına ait hücreler bypass edilerek uyartım elektrot dizisi yerleştirmek için iç retina yüzeyindeki RGC katmanı kullanılır [19,20]. Hem normal görüye sahip olan kişilerde hemde körlerle yapılan deneylerde farklı örüntülere sahip görsel algı elde edildiği raporlanmıştır [21]. Bu yaklaşımı kullanan görsel protez sistemlerinde sürekli ve sabit görsel algı elde etmek için retinanın etkin olarak uyartılması kritik önem taşır ve bu durum uyartım elektrot dizisinin

hedef dokuya sabitlenmesini ve uzun süre yerinden ayrılmadan kullanılmasını zorunlu kılar. Diğer yandan, RGC katmanına yerleştirilen uyartım elektrot dizisi dışarıdan beslenerek retina dokusunu farklı dalga formlarıyla uyarır, dolayısıyla hem uyartım dizisinin hem de diğer göz içi elektroniklerin güç dağılımı dolayısıyla dokudaki sıcaklık artışına dikkat edilmelidir. Epiretinal yaklaşım bu açıdan subretinal yaklaşıma göre daha avantajlıdır, çünkü subretinal bölgedeki alan kısıtı hem elektroniklerin yerleşimi hemde ısı yayılımı açısından daha büyük risk taşır.

Optik sinir protezleri, retina gangliyon hücrelerinin çıkışlarını oluşturan her bir aksonun spiral şeklinde bileşiminden oluşan optik sinirin uyartımını esas alır [22]. Görsel uzayın tamamını temsil eden tüm aksonlardan oluşan optik sinirin kelepçe tipi elektrot kullanılarak karmaşık uyartım örüntüleri kullanılarak seçilmiş akson gruplarının hatta tekil aksonların uyartımı hedeflenir. Görsel korteksin uyartımını kullanarak görsel algı elde etme çabaları bir diğer yaklaşımı oluşturur. Optik sinir ve görsel korteks protezleri görsel yolda oldukça ilerideki bölgeleri kullandığından daha geniş çapta körlüğe neden olan hastalıklar için uygulanabilir. Ancak gerek oldukça hassas yapıları gerekse de beyin dokularına olan yakınlık dolayısıyla cerrahi açıdan oldukça büyük risk taşır. Ayrıca, dışarıdan kamera ile alınan görüntülerin görsel yolun en sonunda bulunan kortikal nöronlara uygun moda çeşitli görüntü işleme yöntemleri kullanılarak gerçek zamanlı dönüştürülmesi oldukça zordur. Çünkü burada görsel yolda daha önde bulunan tüm katmanlardan geçerek işlenmiş sinyalin modellenmesi gerekir. Son olarak, suprachoroidal implantlar cerrahi olarak daha kolaydır. Bu konuda in-vitro ve kablo ile bağlı dizi ile test edilmiş insan deneyleri mevcuttur [23].



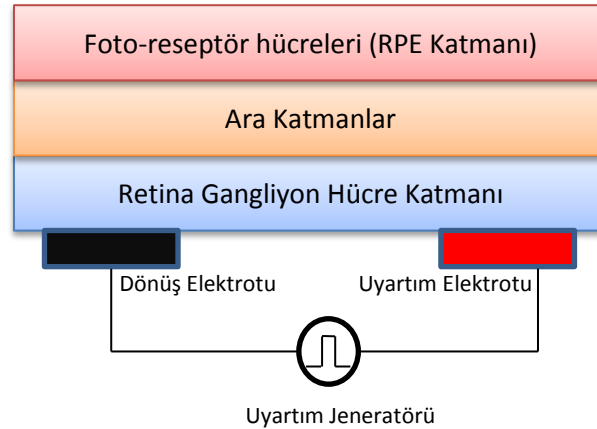
Şekil 3. Görsel yolda faydalı görü için uygulanan stratejiler [24]

### 3. Bipolar Elektrot Konfigurasyonu ile İşlemsel Retina Modelinin Geliştirilmesi

Farklı yaklaşımlar kullanan sistemlerde bazı ortak yapılar da mevcuttur. İlk olarak, subretinal implantlar haricindeki sistemler dışarıdaki görüntüyü kamera ile alır ve görsel uzaydaki

görüntüyü hedef dokunun retinotopic yapısına uygun sinyallere dönüştürür. Subretinal implantlarda ise gözün dönüştürme işlemlerini yapan katmanlar kullanıldığından kamera kullanılmaz. İkinci olarak, göz içi bölgeye implante edilen uyartım devresi ile bu birimlerin beslemesi ve haberleşmesi her sistem için ortaktır. Kameradan alınan görsel bilginin implanta iletilmesinde önceleri kablolu transferler kullanılmışsa da yapılan deneylerde bağıklık sisteminin bunlara reaksiyon verdiği ve önemli ölçüde empedans artışına ve bozulmalara neden olduğu raporlanmıştır. Son geliştirilen sistemlerde RF telemetri sistemleri ile sinyallerin deri boyunca transferi sağlanır. Bu sistemler deriyi delmeden veri ve güç transferine olanak sağlar. Uyartım devreleri göz dışı bölgedeki birim ile haberleşmeyi sağladığı gibi doku ile temas halindeki uyartım elektrotlarını sürerek fosfen oluşumu ve görsel algının her birey için optimize edilmesinde önemli rol oynar. Uyartım devreleri hem dokuda hem de elektrotlarda zaman içinde bozulmaya neden olmaması için daha önceden belirlenmiş güvenli gerilim aralıklarında çalışır. Aksi halde elektrot-doku arayüzünde çeşitli toksiklerin oluştuğu raporlanmıştır. Bu birimin elektrotlardan geri beslemeli olarak çalışıp bozulmuş elektrotları tanıyarak bunları kullanımdan çıkarması gibi akıllı özelliklere sahip olması tüm sistemin uzun süre kullanılabilmesi açısından kritiktir.

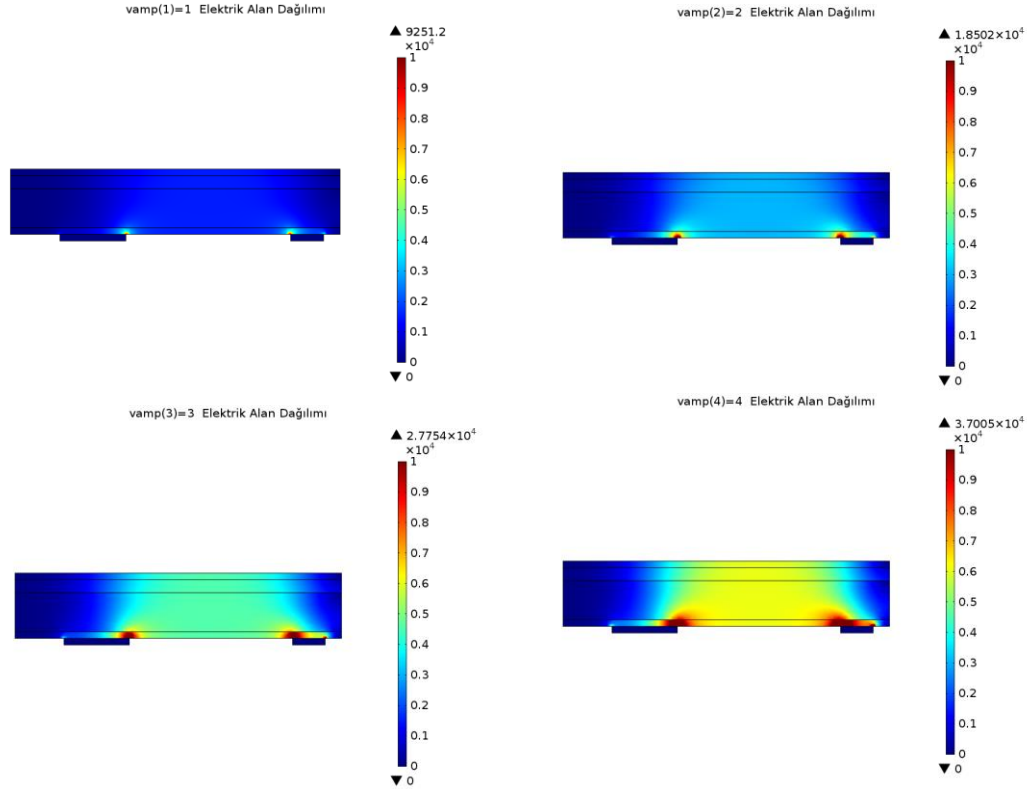
Gerçekçi benzetim modellerinin geliştirilmesi tasarım aşamasında nelerle karşılaşılacağı konusunda ön bilgi sağlayacağı gibi sistem üzerinde in-vitro, in-vivo hayvan deneyleri yapılmadan birtakım revizyonların yapılabilmesine olanak sağlar. Bu çalışmada, ilk olarak katmanlı retina dokusu modellenmiştir. Daha sonra uyartım elektrotu ve toprak elektrotu doku üzerinde aralarında belirli bir mesafe olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bipolar elektrot konfigürasyonu komşu iki elektrot arasından akım geçmesi ile aradaki alanda bir aktivasyon bölgesi oluşturur.



**Şekil 4.** Geliştirilen retina modeli ve bipolar elektrot konfigürasyonu ile uyartımı

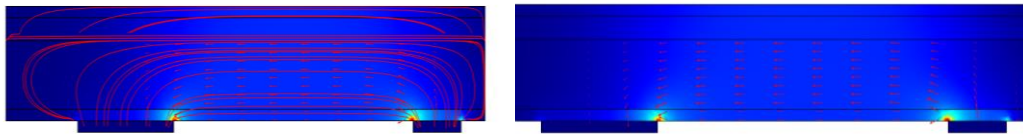
Uyartım ve ground elektrot arasına uygulanan 1-4 volt potansiyel farkın, retina dokusu üzerindeki elektrik alan dağılımına etkileri incelenmiştir. Geliştirilen model ve bilgisayar simülasyonu sayesinde farklı konfigürasyonların performans üzerine etkisi incelenebilir ve optimal tasarıma yaklaşılar. Bu analiz iki boyutlu uzayda statik elektrik alan dağılımını içerir. Maxwell denklemleri ve bunun alt kümelerinden oluşan modelleme denklemleri esasına dayanır. Maxwell eşitliklerinin

diferansiyel formlarının çözümü önceden tanımlanmış sınır element ayrımı algoritmaları ile sonlu elemanlar yöntemi kullanılarak çözülür. Simülasyon sisteminde modelin tümünü kapsayan akımın korunumu sınır koşulu kullanılmıştır.



Şekil 5. Uyarım sonucunda retina dokusu üzerinde oluşan elektrik alan dağılımı

İletkenlik ve permittivity değerleri için literatürde retina dokusu üzerine yapılan in-vitro çalışmaların insan dokusuna uyarlanmış değerleri varsayılmıştır [25-28]. Ganglion hücrelerinin fovea bölgesindeki yoğunluğu dolayısıyla, geliştirilen implant sistemleri bu bölgeye yerleştirilir. Fovea bölgesindeki retina dokusunun kalınlığı 100-350  $\mu\text{m}$  arasında değişir [29]. Extracellular sinir hücresi uyarımında genellikle aşırı karmaşık biyolojik faktörlerden kurtulmak için soma ve dendrit ihmal edilerek elektrotun initial axon segment ile temas halinde olduğu varsayıldı [30].



Şekil 6. Uyarım sonucunda retina dokusu üzerinde oluşan elektrik alan dağılımı

Sunulan elektrik alan dağılımları incelendiğinde uygulanan potansiyel fark arttığında doku üzerinde indüklenen elektrik alanında arttığı daha fazla bölgeye ve derine nüfus ettiğini

göstermektedir, Şekil 5. Bu artan uyartım genliğinin daha derindeki sinir hücrelerini etkin biçimde uyarabileceğini gösterir. Ayrıca, akım yoğunluğunun elektrotların sivri kenarlarında diğer bölgelere nazaran çok daha büyük olduğunu göstermektedir. Bipolar elektrot konfigürasyonunda komşu iki elektrot arasında oluşan bu alan öncelikli hedef dokudur. Dikkat edildiğinde kenarların hedef bölgeye kıyasla daha düşük bir elektrik alan altında olduğu görülür. Diğer yandan Şekil 6'da elektrik alan çizgileri ve akış yönü sunulmuştur. Akış yönünün uyartım elektrotundan dönüş elektrotuna doğru olduğu gözlemlenmektedir.

## Sonuç

Tüm görsel protez sistemleri için asıl ve ortak amaç biyolojik yapıların yerini alacak bileşenlerin bunu orjinaline en yakın şekilde taklit etmesini sağlayacak tasarımlar yapmaktır. Bu tasarım çalışmaları sistemin tümü için kritik önem taşır. Görsel protez alanında karşılaşılan minyatürizasyon, güç, işlevsellik gibi sorunlar sadece mühendislik alanı ile ilgili olsa da tıp, biyo-mühendislik, biyoloji, malzeme, fizyoloji gibi alanlarda da hala yabancı doku etkileşimi, pikselleştirilmiş görüntü, sinir sistemi, elektrot-doku arayüzü gibi daha iyi anlaşılması gereken ve klinik testlerden önce giderilmesi gereken bir takım sorunlar vardır. Belirli bir noktaya kadar hayvan deneyleri ile yanıt bulan sorulara rağmen farklı örüntülere sahip elektriksel sinyallerce uyartılan dokuların nasıl görsel algı üreteceği insanlarla yapılacak olan deneylerle anlaşılabilir. Kronik elektriksel uyartımın hücre morfolojisinde ve uyartım elektrotlarına yakın bölgelerdeki sinir hücrelerinde önemli değişikliklere neden olduğu raporlanmıştır (45-48, 66, 88-92). Elektriksel örüntüler ile görsel sistem ve algı arasındaki ilişki halen tam olarak tanımlanamamıştır. Bu örüntülerin hem uzaysal hemde zamansal olarak şu anki görsel sahneyi yansıtması gerekir.

Bir tasarıma son halini vermeden önce buna ışık tutacak hayvan deneylerinden önemli bulgular elde edilir. Fakat bilgisayar ortamında gerçekçi benzetim çalışmaları sayesinde hem zamandan hem de gereksiz harcamalardan kurtulmak mümkündür. Bu sayede sistem tasarımı üzerinde gerekli revizyonlar yapılarak insan deneylerinden önce eksikler giderilebilir. Gelişmiş benzetim çalışmaları, hayvan ve insan deneyleri ile fosfen oluşumları, görsel algı ve renk, doku, derinlik gibi ek özelliklerin elektriksel uyartım ile birleştirilmesi konusu daha iyi anlaşılacaktır.

## Referanslar

- [1] Celesia GG, Brigell MG. Cortical Visual Prosthesis, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, 1999, 50:202-9.
- [2] World Health Organization. Blindness and visual disability: seeing ahead-projections into the next century. WHO Fact Sheet 146, 1997.
- [3] World Health Organization. Blindness and visual disability: other leading causes worldwide. WHO Fact Sheet 44, 1999.



- [4] G. Dagnelie, "Retinal implants: emergence of a multidisciplinary field", *Current Opinion in Neurology*, 25(1):67-75, 2012
- [5] Humayun MS., et. al., Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa, *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 1999, Jan 40(1):143-8.
- [6] G.S. Brindley, W.S. Lewin, "The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex", *J Physiol*; 196: 479–93, 1968.
- [7] G.S. Brindley, W.S. Lewin, "The visual sensations produced by electrical stimulation of the medial occipital cortex", *J Physiol*; 194: 54–5P, 1968.
- [8] W.H. Dobbelle, M.G. Mladejovsky, J.P. Girvin, "Artificial vision for the blind: electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis", *Science*; 183: 440–4, 1974.
- [9] W.H. Dobbelle, M.G. Mladejovsky, "Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind", *J Physiol*; 243: 553–76, 1974.
- [10] W.H. Dobbelle, M.G. Mladejovsky, Evans JR et al., "Braille reading by a blinde volunteer by visual cortex stimulation, *Nature*, 1976, 259:111-12.
- [11] J.F. Rizzo, J. Wyatt, J. Loewenstein, S. Kelly and D. Shire, "Methods and perceptual thresholds for short-term electrical stimulation of human retina with microelectrode arrays", *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 44, 5355–5361, 2003.
- [12] C. Sekirnjak, P. Hottowy, A. Sher, W. Dabrowski, A.M. Litke, E.J. Chichilnisky, "Electrical stimulation of mammalian retinal ganglion cells with multielectrode arrays", *J Neurophysiol.*;95(6):3311–3327, 2006.
- [13] Ciavatta VT, Kim M, Wong P, et al., "Retinal expression of Fgf2 in RCS rats with subretinal microphotodiode array", *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4523–30.
- [14] Besch D, Sachs H, Szurman P, et al., "Extraocular surgery for implantation of an active subretinal visual prosthesis with external connections: feasibility and outcome in seven patients", *Br J Ophthalmol* 2008;92:1361– 8.
- [15] Wilke R, Greppmaier U, Harscher A, Benav H, Zrenner E., "Factors affecting perceptual thresholds of subretinal electric stimulation in blind volunteers". Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale FL 2010 (Abstract).
- [16] Zrenner E. "Recent developments in subretinal electronic implants: chances and limitations". Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale FL 2010 (Abstract).
- [17] Chow AY, Chow VY, Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina, *Neuro Sci. Lett.*, 1997, 225:13-16.
- [18] Zrenner E, et. al., Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision Res.*, 1999, 39:2555-67.
- [19] M. S. Humayun, J. D. Dorn, L. da Cruz, G. Dagnelie, J.-A. Sahel, P. E. Stanga, A. V. Cideciyan, J. L. Duncan, D. Elliott, E. Filley, A. C. Ho, A. Santos, A. B. Safran, A. Ardit, L. V. Del Priore, and R. J. Greenberg, "Interim results from the international trial of second sight's visual prosthesis," *Amer. Acad. Ophthalmol.*, vol. 119, no. 4, pp. 779–788, Apr. 2012.
- [20] S. Klauke S., M. Goertz, S. Rein, D. Hoehl, U. Thomas, R. Eckhorn, F. Bremmer, T. Wachtler, "Stimulation with a Wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans", *IOVS* 52 (January (1)) (2011).

- [21] Theogarajan L., "Strategies for restoring vision to the blind: current and emerging technologies", *Neuroscience Letters*, Volume 519, Issue 2, 25 June 2012, Pages 129-133, ISSN 0304-3940, 10.1016/j.neulet.2012.02.001
- [22] Zhou C, Tao C, Chai X, Sun Y, Ren Q. Implantable imaging system for visual prosthesis. *Artif Organs* 2010; 34: 518–22.
- [23] Allen PJ, Yeoh J, McCombe M, Heriot M, Heriot W, Luu CD, et. al., Bionic Vision Australia – implantation of suprachoroidal retinal prosthesis- results for the first participants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013, 54: ARVO E-Abstract 1031.
- [24] Merabet LB, Rizzo JF, Amedi A, Somers DC, and Pascual-Leone A., "What blindness can tell us about seeing again: merging neuroplasticity and neuroprostheses", *Nat Rev* 6: 71–77, 2005.
- [25] H. Kasi, A. Bertsch, J. Guyomard, B. Kolomiets, S. Picaud, M. Pelizzone, P. Renaud, —Simulations to study spatial extent of stimulation and effect of electrode-tissue gap in subretinal implants, *Medical Engineering & Physics*, 2011, 12.
- [26] C. Huang, L. X. Sui, L. Chan, —Impacts of return electrode on stimulation efficiency for epi-retinal prostheses, *ic.sjtu.edu.cn*.
- [27] H. Heynen, D. van Norren, —Origin of the electroretinogram in the intact macaque eye—II. Current source-density analysis, *Vision Research*, 1985;25:709–15.
- [28] C. J. Karwoski, X. Xu, "Current source-density analysis of light-evoked field potentials in rabbit retina", *Visual Neuroscience*, vol. 16, pp. 369-377, 1999.
- [29] M. T. B. C. Bonanomi, A. G. B. Nicoletti, P. C. Carricondo, F. Buzalaf, N. Kara-José, A. M. V. Gomes et al., —Retinal thickness assessed by optical coherence tomography (OCT) in pseudophakic macular edema, *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 2006;69:539–44.
- [30] E. J. Tehovnik, W. M. Slocum, S. M. Smirnakis, A. S. Tolia, —Microstimulation of visual cortex to restore vision, *Progress in Brain Research*, vol 175 (Amsterdam: Elsevier) pp 347–75, 2009.