

## ЕПИРЕТИНАЛЕН СРЕЩУ СУБРЕТИНАЛЕН ИМПЛАНТ ПРИ ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ПИГМЕНТЕН РЕТИНИТ – ОБЗОР

Павлина Павлова, Юлия Бонева, Илиян Шандурков

Очна клиника „Вижън“ – София

## EPIRETINAL VS. SUBRETINAL IMPLANT IN SURGICAL TREATMENT OF RETINITIS PIGMENTOSA – A REVIEW

Pavlina Pavlova, Yuliya Boneva, Ilian Shandurkov

VISION Eye Hospital, Sofia

### Адрес за кореспонденция:

Павлина Павлова  
СОБАЛ „Вижън“ – София  
ул. „Виктор Григорович“ 8  
София  
e-mail: myeyespavlina@gmail.com

### Address for correspondence:

Pavlina Pavlova  
VISION Eye Hospital  
8 Viktor Grigorovich St  
1606 Sofia  
e-mail: myeyespavlina@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

Целта е да се представи развитието на ретиналните чипове при оперативното лечение на пигментна ретинална дистрофия. Докладват се технологичните възможности, хирургичните техники и резултати по отношение на зрението при концептуално различните суб- и епиретинални импланти, както и технологичното развитие и очакваният бъдещ прогрес на база публикувани резултати от развойните центрове, произвеждащи този тип чипове. На този етап от развитието на медицината поставянето на ретинален имплант е единственият начин да се върне зрението при пациенти с пигментен ретинит в краен стадий на болестта. Все още е трудно да се определи кой от типовете импланти дава по-добри резултати в дългосрочен план, както и при кои нежеланите странични реакции биха били по-малко. Достъпната в литературата информация дава обнадеждаващи резултати и надежда за зрение при пациенти с пигментен ретинит в краен стадий на заболяването

**Ключови гуми:** *пигментен ретинит, суб- и епиретинален имплант, хирургично лечение*

### ABSTRACT

The purpose of this review is to present the development of retinal chips in the surgical treatment of retinitis pigmentosa. The technological opportunities, surgical techniques and results in terms of vision in conceptually different subretinal and epiretinal implants are reported, as well as technological developments and expected future progress on the basis of published results from the R&D centers producing this type of chips. At this stage in the development of medicine, inserting a retinal implant is the only way to regain vision for patients with retinitis pigmentosa at the end stage of the disease. It is still difficult to determine which of the implant types gives better results in the long run and which among them might give rise to less undesirable side effects. The information available in the literature provides encouraging outcomes for vision's recovery in patients with late-onset pigment retinitis.

**Keywords:** *retinitis pigmentosa, sub- and epiretinal implant, surgical treatment*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Пигментната ретинална дистрофия е клинично и генетично разнообразна група от наследствени заболявания на ретината, засягащи фоторецепторните клетки. Може да възникне спорадично или с автозомно-доминантен, автозомно-рецесивен или X-свързан модел на унаследяване (1). Известни са над 150 генетични мутации, които водят до производство на дефектни протеини във фоторецепторните клетки, което нарушава клетъчния им метаболизъм и причинява смъртта им. В резултат на това зрението намалява с течение на времето, стеснява се зрителното поле, настъпва никталопия („нощна слепота“), нарушава се цветното зрение и в крайните стадии намалява зрителната острота. Към момента са застъпени и се прилагат успешно два вида терапия, които са ефективни само в ранните стадии на заболяването и забавят прогресията му. Това са: генна терапия, която използва вектори за генна поправка, най-често аденовируси, но е с ограничено действие, тъй като е подходяща само за пациенти с мутация в определени гени (PDE6 $\alpha$ , PDE6 $\beta$ ) (2,3); транскорнеална електростимулация, която активира невротрофични фактори на растежа и също има значение само в ранните етапи на болестта (4). Единствената възможност за подобряване на визуалните възприятия при пациентите с пигментен ретинит в краен стадий на заболяването с липсващо формено зрение и намалено светлоусещане е имплантирането на ретинален микрочип. Ретиналният имплант представлява имплантируем в ретината микроелектронен микрочип, заместващ функцията на увредените сензорни клетки, като електрически стимулира здравите неврони на ретината.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Първото приложение на имплантируем стимулатор за възстановяване на зрението, извършва д-р Джайлс Бриндли през 1968 г. в Англия. Той имплантира 80 електрода в зрителната кора на ясна мозъчна хемисфера на 52-годишен слеп мъж. Така създава визуални възприятия (фосфени) в ляво зрително поле. Едва в края на 90-те години е въведено използването на преносима система с миниатюрна видеокамера (монтирана в рамката на очила), свързана с преносим компютър, който обработва изображенията и така образът се възприема не само като визуално възприятие (фосфен), а и придобива форма (5).

Първият, одобрен през 2011 г. в Европа и през 2013 г. в САЩ, ретинален микроимплант е Argus II (епиретинален чип – произведен от Second Sight), въз основа на данните от голямо клинично проучване, включващо 30 души с 60-месечно проследяване (6). Понастоящем в много референтни центрове в Европа и САЩ се поставят успешно два вида микроимпланти – епиретинален и субретинален, различаващи се по устройство, механизъм на действие и хирургична техника на имплантиране. Всеки имащ своите индикации за поставяне, предимства и недостатъци.

Подборът на пациентите, подходящи за хирургично лечение, е много важен: те задължително трябва да имат остатъчната функция на вътрешната ретина – потвърдена чрез електроретинограма, запазено възприятие на светлина, да

## INTRODUCTION

Pigment retinal dystrophy is a clinically and genetically diverse group of hereditary diseases of the retina affecting photoreceptor cells. It may occur sporadically or with an autosomal dominant, autosomal-recessive or X-linked inheritance model (1). More than 150 genetic mutations are known to lead to the production of defective proteins in photoreceptor cells, which disrupts their cellular metabolism and causes their lethal end. As a result, vision decreases over time, the field of vision narrows, nyctalopia („night blindness“), color vision is disturbed, and in the final stages visual acuity is reduced. At present, two types of therapy are successfully applied. However, they are effective only in the early stages of the disease to slow down progression. These are: gene therapy that uses gene repair vectors, most often adenoviruses, but is of limited value since it is only suitable for patients with mutation in certain genes (PDE6 $\alpha$ , PDE6 $\beta$ ) (2,3); and transcorneal electrostimulation that activates neuroprotective growth factors and also has relevance only in the early stages of the disease (4). The only way to improve visual perception in patients with late-stage pigment retinitis with a lack of useful visual acuity and reduced light perception is to implant a retinal microchip. The retinal implant is a microelectronic microchip replacing the function of damaged sensory cells by electrically stimulating healthy retina neurons.

## MATERIALS AND METHODS

The first application of an implantable stimulator to restore vision has been made by Dr. Giles Brindley in 1968 in England. He implanted 80 electrodes in the visual cortex of the right brain hemisphere of a 52-year-old blind man. Thereby, visual perceptions had been created (phosphenes) within the left visual field. At the end of the 1990s a portable system with a miniature camcorder has been introduced (mounted in the glasses frame) connected to a portable computer that processes images, and thus the image is perceived not only as a visual perception (phosphine) but also as a form (5).

The first retinal microimplant approved, in 2011 in Europe and in 2013 in the US, is Argus II (a chip produced by Second Sight) based on data from a large clinical study of 30 people with 60-month follow-up (6). Currently, in many reference centers in Europe and the United States, two types of micro-implants are successfully being placed – epiretinal and subretinal, differing by structure, pattern of action, surgical implantation technique, each having its own indications of placement, advantages and disadvantages.

The selection of patients suitable for surgical treatment is quite important: they must necessarily have the residual function of the inner retina – confirmed by an electroretinogram, preserved light perception, they should not have any additional ocular pathology and significant systemic diseases; to be over the age of 25, and have format vision.

The epiretinal implant is made up of six parts: three intraocular and three extraocular. The vision field is scanned from a microcamera built into glasses. The visual information is processed and transformed by a video-processing portable device and transmitted wirelessly via a transmit antenna in the glasses to an antenna receiving part of the intraocular implant (Fig. 1), which activates a microelectronic case emitting pulses by which the epiretinal implant (consisting of 60 electrodes, each 200 microns in diameter) stimulates healthy layers of the retina, from which the transmission of information follows its natural course through the optic nerve to the visual cortex. The

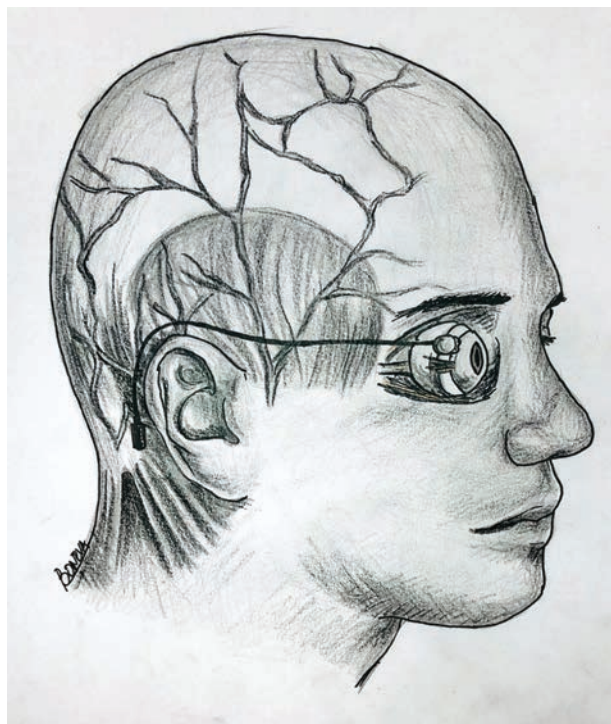


Fig. 1. Epiretinal implant - a receiving antenna fixed episclerally, attached with power cable that is fixed into the subcutaneous layer within the retroauricular area

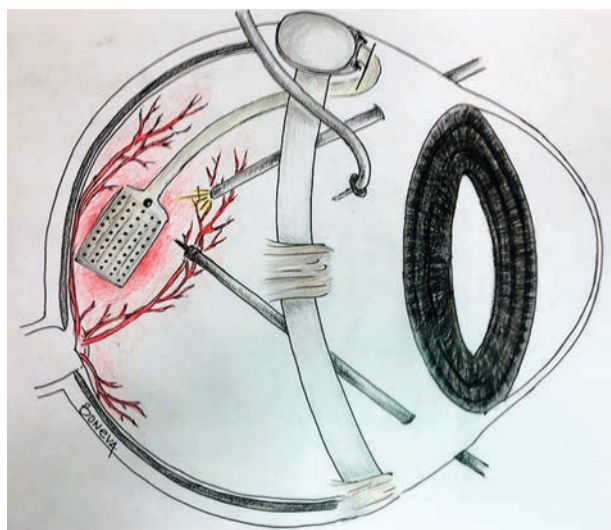


Fig. 3. Epiretinal implant- pars plana vitrectomy and epiretinal implant fixed to the surface of the retina, into the macular area

нямат допълнителна очна патология и значителни системни заболявания; да са над 25-годишна възраст, имащи формено зрение.

Епиретиналният имплант е изграден от шест части: три интраокуларни и три екстаокуларни. Зрителното поле се сканира от микровидеокамера, възградена в очила, зрителната информация се обработва и трансформира от видеообработващо преносимо устройство и се предава безжично през предавателна антена в очилата към приемна антена, част от интраокуларния имплант (Фиг. 1), която активира микроелектронна микрочип, излъчваща импулси, чрез които епиретиналният имплант (състоящ се от

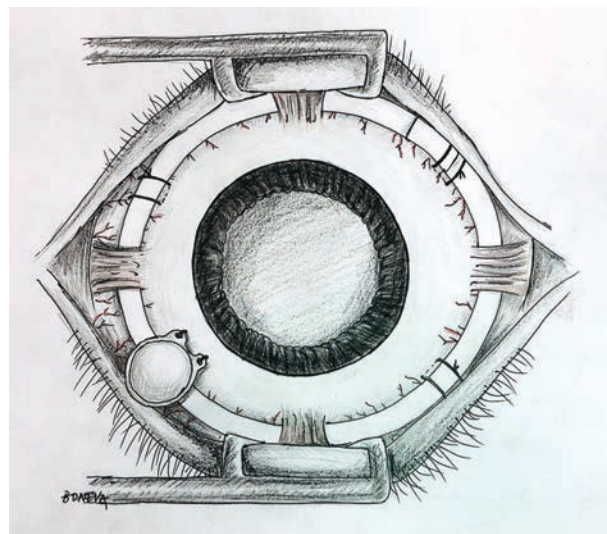


Fig. 2. Epiretinal implant - microelectronic box - part of the epiretinal implant sewn to the sclera with scleral buckle

surgical procedure for implantation of the epi-retinal chip requires general anesthesia and lasts several hours. The operation is carried out in one step, starting with a peritomy of 360 degrees, isolating the four rectus muscles and a superotemporal quadrant under the lateral rectus muscle. The receiving antenna and the microelectronic box are sewn to the sclera with a technique similar to a scleral buckle (Fig. 2). Next step is a pars plana vitrectomy, superotemporal sclerotomy, full-thickness choroidotomy and the implant is fixed to the surface of the retina, in the macular area by means of a retinal tack (Fig. 3), while remaining attached to the electronic box by means of polymer cable. The extra-ocular part of the cable is sewn with a mattress suture (Fig. 4) (7,8,9).

The subretinal implant consists of three parts: 1. a microchip consisting of 1600 photodiodes that transform directly the light on it into an electrical signal; from there, the signal reaches the healthy

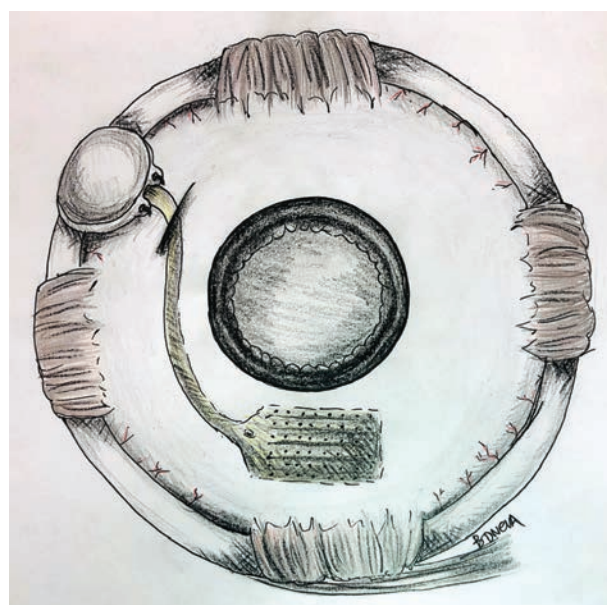


Fig. 4. Epiretinal implant - the microelectronic box remains attached to the epi-retinal implant by means of polymer cable



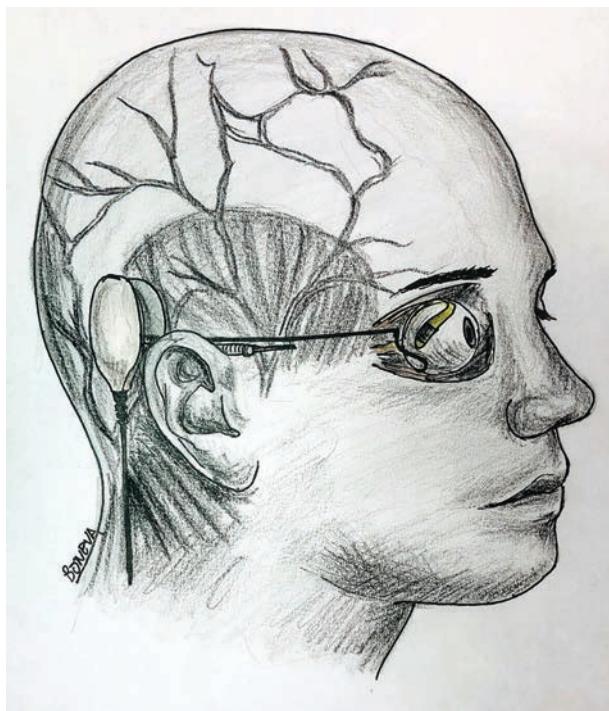


Fig. 5. Subretinal implant and transponder - microchip charging device attached with a magnet behind the ear, connected to a coil which is built in subperiosteally

60 електрода, всеки с диаметър 200 микрона) стимулира здравите слоеве на ретината, оттам предаването на информацията следва своя естествен ход през зрителния нерв към зрителната кора. Хирургичната процедура за имплантиране на епиретинален чип изисква обща анестезия и трае няколко часа. Извършва се на един етап, като започва с перитомия на 360 градуса, изолират се четирите прави мускула и в горен темпорален квадрант под латералния прав мускул се пришиват приемащата антена и микроелектронната кутия към склерата, с техника, подобна на склерална пломба (Фиг. 2). Извършва се парс плана витректомия, склеротомия горе – темпорално, хороидотомия в пълна дебелина и имплантът се фиксира към повърхността на ретината, в областта на макулата, с помощта на ретинален так (Фиг. 3), като остава свързан с електронната кутия посредством метализиран полимерен кабел. Екстраокуларната част на кабела се зашива с матрачен шев (Фиг. 4) (7,8,9).

Субретиналният имплант се състои от три части: 1. микрочип, състоящ се от 1600 фотодиода, който трансформира директно попадналата върху него светлина в електрически сигнал, оттам сигналът достига до здравите слоеве на ретината, като ги активира и се предава през зрителния нерв към мозъка; 2. транспондер – хранящо микрочипа устройство, прикрепено с магнит зад ухото, свързан с намотка – субпериостално вградена; 3. преносимо устройство с батерии, чрез което се регулират яркостта и контрастът в условията на средата (Фиг. 5).

Хирургичната интервенция за поставянето на субретиналният имплант се извършва в две части: екстраокуларна – състояща се от ретроаурикуларно поставяне на намотката от кохлеарен имплантолог; интраокуларна част, в която субретиналният чип се поставя под фовеа централис, между

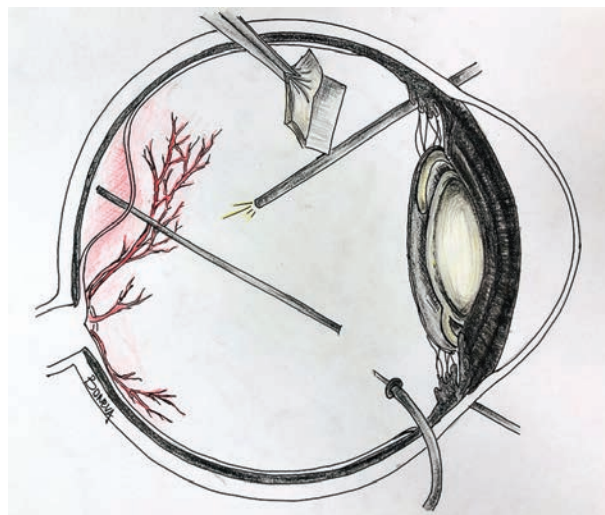


Fig. 6. Subretinal implant - a pars plana vitrectomy is performed and a 41 G subretinal cannula with BSS is used to form a subretinal vesicle comprising a superotemporal retina and macula

layers of the retina by activating them and passing through the visual nerve to the brain; 2. a transponder - microchip charging device, attached with a magnet behind the ear, connected to a coil which is built in subperiosteally; 3. a portable battery device which adjusts the brightness and contrast under the conditions of the environment (Fig. 5).

Surgical intervention for insertion of the subretinal implant is done in two stages: extra-ocular - consisting of retro-auricular insertion of the coil by a cochlear implantologist; an intraocular part in which the subretinal chip is placed under fovea centralis, between the pigment epithelium and the inner retina. An opening is created at the superotemporal orbital rim in order to convey the implant and the connecting cable behind the ear. A scleral flap is formed in partial thickness superotemporally. A pars plana vitrectomy is performed and a 41 G subretinal cannula with BSS is used to form a subretinal vesicle comprising a superotemporal retina and macula (Fig. 6). Linear sclerotomy and choroidotomy are created at the base of the scleral flap. The retinal implant is inserted into the subfoveal region with a

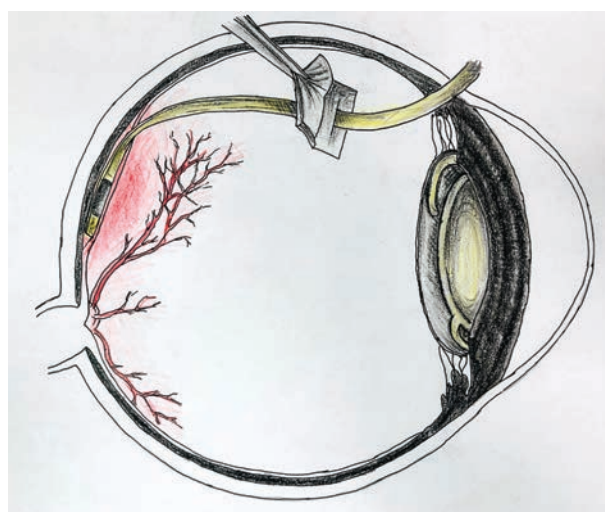


Fig. 7. Subretinal implant - the retinal implant is inserted into the subfoveal region by a flexible polyamide foil and the foil is removed

пигментния епител и вътрешната ретина. Създава се отвор в горен темпорален орбитен рѳб за преминаване на импланта и свързващия кабел откъм ухото. Оформя се склерално ламбо в частична дебелина горе – темпорално. Извършва се парс плана витректомия и с 41 G субретинална канюла и BSS се оформя субретинално мехурче, обхващащо горна темпорална ретина и макула (Фиг. 6). Създава се линейна склеротомия и хороидотомия в основата на склералното ламбо. Чрез гъвкаво полиамидно фолио се въвежда ретиналният имплант в субфовеоларното пространство, след което фолиото се изважда (Фиг. 7). Импантът остава прикрепен към ретината с водоустойчиво полиамидно фолио. Свързващият кабел се пришива към склерата. Постава се силиконова тампонада (10,11).

Според резултатите от две големи клинични проучвания на двата водещи представители на ретиналните импланти: Alpha AMS – субретинален имплант от 2017 г., с 12-месечно проследяване в Университетската клиника в Ройтлингер – Германия (10), и Argus II епиретинален имплант – от 2018 г., Университетската клиника – Бордо, Франция (6), пациентите подобряват качеството си на живот и дейността в ежедневието си с над 75%. Те разпознават големи букви върху табло, геометрични фигури, съдове и прибори, определят посоката на движение и източника на светлина.

## ОБСЪЖДАНЕ

На този етап от развитието на ретиналните импланти и хирургичната методика на тяхното поставяне е трудно да се определи кой от видовете импланти е по-надежден в дългосрочен план, както и при кой нежеланите реакции биха били по-малко. Предимство на епиретиналния имплант спрямо субретиналния е това, че директно стимулира ганглийните клетки, тъй като е по-повърхностно разположен. Така може да се прилага на пациенти, при които всички останали слоеве на ретината са увредени. Преимущество на субретиналния имплант е това, че приемането и обработката на зрителната информация се извършва директно от микрофотодиодите, от които е изграден импантът, за разлика от епиретиналния, при който образът се възприема от микрокамера, вградена в очила. Така субретиналният имплант позволява пациентите свободно да използват движението на очите си. Недостатък на епиретиналния е ограниченото движение на очите на пациентите, тъй като зрителното поле се сканира от видеокамера, което налага допълнително по-дълго обучение на пациентите. Възможно е постоперативно въртене на епиретиналния импант около оста му и възникване на ретинална глиоза между повърхността на ретината и импланта (7,8,9). Недостатък на субретиналния импант е ограниченото му използване при пациенти с увреда, простираща се извън външния фоторецепторен слой, т.е. изисква непокътнати вътрешни и средни слоеве на ретината. Докладвани са случаи на лош постоперативен резултат вследствие на микротравма на полиамидното фолио по време на импантацията. Отлепването на ретината постоперативно не е често и при двата вида импланти. Докладвани са случаи на долно

flexible polyamide foil and the foil is removed (Fig. 7). The implant remains attached to the retina with a waterproof polyamide film. The connecting cable is sewn to the sclera. A silicon oil endotamponade is placed (10,11).

According to the results of two major clinical studies of the two leading representatives of retinal implants, Alpha AMS – a subretinal implant from 2017, with a 12-month follow-up at the University Clinic in Reutlinger, Germany (10), and the Argus II epi-retinal implant – University Clinic – Bordeaux, France (6), patients improve their quality of life and activity in their daily lives by over 75%. They recognize large letters on a dashboard, geometric figures, and determine the direction of movement and the light source.

## DISCUSSION

At this stage of the development of retinal implants and the surgical method of their placement, it is difficult to determine which type of implants is more reliable in the long run, and in which side effects would be less. An advantage of the epi-retinal implant over the subretinal is that it directly stimulates the ganglion cells as it is more superficially located. Thereby, it can be applied to patients in whom all other layers of the retina are damaged. The advantage of the subretinal implant is that the reception and processing of the visual information is done directly by the microphotodiodes from which the implant is built, unlike the epi-retinal, in which the image is perceived by the micro camera embedded in the glasses. Thus, the subretinal implant allows patients to freely use the movement of their eyes. The drawback of the epi-retinal is the limited eye movement of the patients, as the vision field is scanned from the video camera, which requires further longer training of the patients. It is possible postoperative rotation of the epithelial implant around its axis and the occurrence of retinal gliosis between the surface of the retina and the implant (7,8,9). A disadvantage of the subretinal implant is its limited application in patients with lesions extending beyond the external photoreceptor layer, i. e. requires intact inner and middle layers of the retina. Cases of poor post-operative result due to microtrauma of the polyamide foil during implantation have been reported. Postoperative retinal detachment is not common with both types of implants. Cases of inferior temporal detachment with on macula have been reported and successfully treated (10,11).

## CONCLUSION

A newly invented photovoltaic implant that is fully powered by infrared light emitted by video glasses. From the beginning of 2018 a clinical study of patients has been initiated, with expectations for very good results and high resolution postoperatively, since the implant is made up of a large number of electrodes on a small area, and it does not require complicated surgical intervention as with implants until now fed with extraocular electronics connected to the implant via a trans-scleral cable (12). At this stage of its development, medicine is in the process of searching for the perfect model of a retinal prosthesis to help blind people.

темпорално отлепване с лежача макула, които са успешно лекувани (10,11).

#### Заклучение

Тепърва навлиза нов фотоволтаичен имплант, който се захранва напълно безжично от инфрачервена светлина, излъчваща се от видеоочила. От началото на 2018 г. е стартирано клинично проучване на пациенти, като се очакват много добри резултати и висока разделителна способност постоперативно, тъй като имплантът е изграден от голям брой електроди на малка площ и за поставянето му не е необходима сложна хирургична интервенция, както при имплантите до момента, които се захранват с екстраокуларна електроника, свързана с импланта чрез транссклерален кабел (12). На този етап от развитието си медицината е в процес на търсене на съвършения модел ретинална протеза, в помощ на незрящите хора.

## REFERENCES

1. Gene C. Genetics Home Reference. Natl Libr Med. 2018;16:1-6. doi:10.1530/EJE-17-0430.
2. Ludwig PE, Freeman SC, Janot AC. Novel stem cell and gene therapy in diabetic retinopathy, age related macular degeneration, and retinitis pigmentosa. *Int J Retin Vitro*. 2019;5(1):7. doi:10.1186/s40942-019-0158-y
3. Lin MK, Tsai YT, Tsang SH. Emerging Treatments for Retinitis Pigmentosa: Genes and stem cells, as well as new electronic and medical therapies, are gaining ground. *Retin Physician*. 2015;12:52-70.
4. Tao Y, Chen T, Liu B, Wang LQ, Peng GH, Qin LM, et al. The transcorneal electrical stimulation as a novel therapeutic strategy against retinal and optic neuropathy: a review of experimental and clinical trials. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9(6):914-9. doi:10.18240/ijo.2016.06.21
5. Lewis PM, Rosenfeld J V. Electrical stimulation of the brain and the development of cortical visual prostheses: An historical perspective. *Brain Res*. 2016;1630(December):208-224. doi:10.1016/j.brainres.2015.08.038
6. da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, Dagnelie G, Handa J, Barale PO, et al. Five-year safety and performance results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2248-54. doi:10.1016/j.ophtha.2016.06.049 [Pub Med]
7. Sahel J-A, Korobelnik J-F, Mohand-Saïd S, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik JF, Ajana S, et al. Adapted surgical procedure for Argus II retinal implantation: Feasibility, safety, efficiency, and postoperative anatomic findings. *Ophthalmol Retin*. 2017;2(4):276-87. doi:10.1016/j.oret.2017.08.010
8. Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Handa J, et al. Long-term results from an epiretinal prosthesis to restore sight to the blind. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1547-54. doi:10.1016/j.ophtha.2015.04.032 9. Sight S. Argus ® II Retinal Prosthesis System Surgeon Manual. 2013. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf11/h110002c.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/h110002c.pdf)
10. Edwards TL, Cotttriall CL, Xue K, Simunovic MP, Ramsden JD, Zrenner E, et al. Assessment of the electronic retinal implant Alpha AMS in restoring vision to blind patients with end-stage retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2017;125(3):432-43. doi:10.1016/j.ophtha.2017.09.019
11. Roux S, Matonti F, Dupont F, Hoffart L, Takerkart S, Picaud S, et al. Probing the functional impact of sub-retinal prosthesis. *Elife*. 2016;5(AUGUST):1-26. doi:10.7554/eLife.12687
12. Wang L, Mathieson K, Kamins TI, Loudin JD, Galambos L, Goetz G, et al. Photovoltaic retinal prosthesis: implant fabrication and performance. *J Neural Eng*. 2012;9(4):046014. doi:10.1088/1741-2560/9/4/046014.