

Současné možnosti náhrady vidění nevidomých pacientů pomocí arteficiálních neuroprotéz

SOUHRN

Autoři předkládají souhrn znalostí o náhradě vidění pomocí arteficiálních retinálních neuroprotéz. Přehled byl vytvořen z dostupných literárních zdrojů vyhledávaných v databázi Medline a Embase. Text se zaměřuje na globální zmapování celé oblasti od počátků vývoje k současnému stavu. U jednotlivých typů neuroprotéz jsou diskutovány výhody, nevýhody, případně překážky, jejich použití v klinické praxi. Dále je diskutována problematika plasticity mozku a funkční změny mozku nevidomých pacientů. Cílem práce není podat všechny detailní informace, ale ucelený přehled s odkazy na relevantní literární zdroje.

Klíčová slova: arteficiální vidění, retinální neuroprotézy, slepota, retinitis pigmentosa, věkem podmíněná makulární degenerace

SOUHRN

Contemporary Possibilities of Artificial Vision in Blind Patients Using Artificial Neuro-prosthesis – Review

The authors present the knowledge summarization of vision substitute using artificial retinal neuroprostheses. The overview was compiled from available literature found in the Medline and Embase databases. The text focuses on global summarizing of the whole issue since the beginning of the development to the state up to date. In individual types of neuroprostheses, the advantages, disadvantages, and possible obstacles to their use in clinical practice are discussed. Furthermore, the brain plasticity and functional changes of the brain in blinds are considered. The aim of the review is not to present all information in detail, but complex overview with relevant literature sources.

Key words: artificial vision, retinal neuroprostheses, blindness, retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration

Čes. a slov. Oftal., 67, 2011, No. 1, p. 3–6

ÚVOD

Slepota je jednou s deseti nejčastějších příčin invalidity a ročně jsou jí na světě postiženy miliony lidí (49). Je také subjektivně veřejností chápána jako jedno z nejobávanějších postižení (8). Okolo 140 000 nevidomých lidí v průmyslově vyspělých státech, pro které není v současné době žádná léčba, by mohlo mít prospěch z oční neuroprotézy (11). Možnost obnovit vidění u nevidomých pacientů za použití elektrické stimulace je spojena s objevem, že ke vzniku světelných záblesků dochází, když je elektrickým nábojem drážděno slepé oko. Autorem tohoto objevu byl LeRoy již v roce 1755 (7). Praktický rozvoj použití těchto průkopnických objevů byl umožněn výrazným rozvojem elektroniky a výpočetní techniky od 70. let 20. století. V současnosti je problematika arteficiálního vidění předmětem intenzivního bádání několika vědeckých týmů v USA, Evropě a Japonsku.

V klinické praxi se stále častěji setkáváme s dotazy pacientů směřovaných k současným možnostem a perspektivám náhrady ztraceného vidění pomocí očních protéz, proto jsme se rozhodli shrnout současný stav vědeckých poznatků do uceleného souborného referátu. Jeho cílem není podat vyčerpávající informaci o každém jednotlivém experimentálním modelu, nýbrž nabídnout ucelený přehled problematiky. U každého jednotlivého typu neuroprotézy předkládáme odkazy na další zdroje informací.

NEUROFYZIOLOGICKÝ ZÁKLAD

Obnovení vidění pomocí neuroprotézy závisí na zajištění vhodné stimulace zrakové mozkové kůry pomocí souboru elektrických stimulací, které by měly kopírovat vzor neurální aktivity spojený s procesem normálního vidění tak, aby zrakové kůře poskytly patřičný senzorkový podnět.

SOUBORNÝ REFERÁT

Šín M.¹, Reháček M.^{1, 2},
Chrapek O.¹, Reháček J.¹

¹Oční klinika FN a UP, Olomouc

²Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universität Leipzig

✉ Do redakce doručeno dne
16. 1. 2009

✍ Do tisku přijato dne 10. 2. 2011

Korespondující autor:

MUDr. Martin Šín
Oční klinika UP a FN Olomouc
I.P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
sin.martin@seznam.cz

Jedná se o velmi složitý technický problém, protože je nutné zajistit stimulaci velkého počtu, přinejmenším stovek, souběžných kanálů. První pokusy stimulovat vidění elektrickou stimulací cerebrálního kortexu jdou zpět až do roku 1918, kdy Lowenstein a Borchardt náhodně stimulovali areu striatu mozkové kůry u muže, který podstoupil neurochirurgickou operaci pro střelné poranění hlavy, při které byla extrahována kulka z hlavy. Pacient udával zábleskovité vjemy. Následné experimenty během celého dvacátého století potvrdily tento nález a prokázaly, že vnímané stimulované záblesky, kterým se nyní říká „fosfény“, lze skutečně takto vyvolat. Fosfény se objevují vždy ve stejném místě zorného pole, jakmile je táž část kortexu stimulována.

Všechny fosfény zasvítí rychlostí, která se zdá, že nemá vztah k pulsu, frekvenci opakování nebo jinému parametru stimulace. Dále se jeví bez vztahu k srdečnímu rytmu, dechové frekvenci nebo jiným fyziologickým funkcím. Mapování kortexu se nazývá retinotopie a byla prvním významným pozorováním, které sleduje fungování zrakové kůry mozkové,

bohužel však dosud zůstává nejnepříjemnějším momentem v současném myšlení stran designu a implementace oční protězy.

ZRAKOVÁ DRÁHA

Z bioinženýrského pohledu je lidská zraková dráha složena z dvou mobilních záznamových zařízení (oči), přenosového systému (zrakový nerv) a vyhodnocovacího centra (mozek). Z biologického pohledu jde o tříneuronovou dráhu, pokud za neurony nepočítáme tyčinky a čípky.

Nejexternější část zrakové dráhy představuje sítnice. Je složena ze světločivých buněk (tyčinek a čípků) a buněk bipolárních, které zajišťují vertikální převod sítnicí do neuritu gangliových buněk. Buňky horizontální a amakrinní zajišťují horizontální spojení neuronů sítnice. Sítnice převádí zrakové obrazy z vnějšího světa v podobě „digitálních“ nervových impulsů do vyšších zrakových center (20). Tento proces je velmi složitý a dochází při něm ke kompresi signálu. Jediné vlákno bipolární buňky převádí signál z přibližně 130 světločivých buněk (27). Proces kódování vizuální informace a komprese není ve všech detailech objasněn. Jeho dokonalé poznání je velmi důležité pro vývoj všech typů zrakových neuroprotéz.

Dalším zrakovým centrem je corpus geniculatum laterale (CGL). CGL je součástí pulvinar thalami. Spojení mezi ním a sítnicí je zajištěno optickými nervy, které se vzájemně kříží v chiasma opticum. Dále pokračuje tractus opticus s vlákny optických nervů z obou stran. V CGL dochází k integraci zrakových signálů z obou očí v binokulární obraz. Signál ze sítnice je v CGL ovlivněn celým komplexem zpětnovazebných signálů. Tyto signály nepřichází pouze ze zrakových center, ale i z mimozrakových. Předpokládá se, že počet mimozrakových synapsí mnohonásobně převyšuje zrakové synapse (38).

Neurony z CGL vedou hlavně do primárního korového zrakového centra (V1, Brodmanova area 17). Je to nejstarší kortikální area popsána v lidském mozku (Genari 1782). Je důležité, že area V1 není koncem zrakové dráhy (15), ale je to jen jedno z center zrakové dráhy. Slepota je výsledkem poruchy toku signálu v kterékoliv části zrakové dráhy a zraková neuroprotéza musí být umístěna v kontaktu s funkčními neurony za místem postižení (24). Neuroprotézu je možno teoreticky zapojit do kteréhokoliv místa zrakové dráhy počínaje sítnicí, přes nervus opticus až k mozkovým centřům. Každá

strategie má své výhody a úskalí, které je potřeba ve vývoji použitelné neuroprotězy překonat (34). Historicky prvním místem stimulace byla mozková kůra. V současnosti jsou hlavním předmětem vývoje retinální neuroprotězy.

PŘEHLED NEUROPROTÉZ

1. Retinální neuroprotězy

První impuls k vývoji retinálních neuroprotéz byl objev Tassikera z roku 1956. Popsal u pacienta, kterému umístil pod sítnici drobný fotosenzitivní selenový plíšek, vnímání světelných záblesků (46). Mohutný rozvoj retinálních neuroprotéz byl umožněn miniaturizací elektroniky na počátku 90. let 20. století. Vývoj retinálních neuroprotéz se hned od samého počátku rozdělil do dvou hlavních proudů podle lokalizace neuroprotězy vůči sítnici. Jde o neuroprotězy subretinální a epiretinální

Subretinální neuroprotězy

Subretinální protězu představuje velké množství malých fotosenzitivních diod umístěných na tenké destičce. Každá z diod je vybavena mikroelektrodou a celé zařízení je implantováno do subretinálního prostoru mezi buňky pigmentového epitelu a fotoreceptory. Diody jsou aktivovány dopadajícím světlem a jimi vyvolané napětí aktivuje neurony sítnice pomocí mikroelektrod. Vývojem subretinálních neuroprotéz se zabývají dva týmy – Optobionic corporation pod vedením dr. Chowema v Chicagu (19) a tým z Tübingenské univerzity pod vedením prof. Zrennera (47).

Subretinální neuroprotězy mají řadu výhod – mikrofotodiody jsou v podstatě pouhým nahrazením fotoreceptorů sítnice a při neporušených vnitřních vrstvách sítnice není potřeba žádné speciální zpracování signálu. Další značnou výhodou je poměrně jednoduché umístění neuroprotězy do subretinálního prostoru a hlavně následná pevná fixace zde. Byly vypracovány dva přístupy: první – ab interno klasickou pars plana vitrektomií a implantací neuroprotězy skrz sklerotomii a retinotomii do subretinálního prostoru a druhý – ab externo skrz orbitu, skléru a cévnatku na zadním pólu oka. U subretinálních neuroprotéz není potřeba žádného extraokulárního snímače (kamery), a proto jsou zachovány pohyby očí s prostorovým vnímáním.

Během prvních pokusných implantací na zvířecích modelech byly odhaleny technické nedostatky způsobené korozi materiálu použitých implantátů s následnou změnou elektrických vlastností. Problémy se podařilo vyřešit potažením povrchu inaktivními glykoproteiny. Největší technický problém při vývoji subretinálních implan-

tátů se týká energie. V počátku vývoje se předpokládalo, že subretinální implantát bude moci fungovat bez externí energie. Tato domněnka byla vyvrácena během testů na zvířecích modelech. To vedlo k vývoji aktivních subretinálních neuroprotéz s vnějším přídatným zdrojem energie. Současná koncepce řešení nedostatku energie subretinálních implantátů je řešena pomocí zesilovače implantovaného do čočkové kapsuly (podobně jako intraokulární čočka při operaci katarakty). Energie tomuto zesilovači je dodávána pomocí magnetické indukce z vnější strany oka a na subretinální implantát je přenášena v podobě infračerveného záření.

Nevýhodou subretinálních neuroprotéz je relativně úzká indikační skupina pacientů vzhledem k velmi distálnímu umístění ve zrakové dráze. Vhodnými kandidáty se jeví pacienti s retinitis pigmentosa (RP) a geografickou atrofií v rámci věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD), u kterých sice došlo k degeneraci světločivých buněk, ale předpokládá se, že ne v počtu, který by znemožňoval arteficiální stimulaci. Zajímavé je, že při implantaci subretinálních zařízení byl pozorován i neuroprotektivní efekt u pacientů s RP, který byl popsán Parduem. Je vysvětlován ovlivněním produkce růstových faktorů na buněčné úrovni (28, 29). Přes mnohé problémy při vývoji zahájil Zrenner v roce 2005 klinickou studii se svým zařízením (48).

Epiretinální neuroprotězy

Konstrukci epiretinálních protéz se zabývají týmy Humayno, Eckmiller, Rizza a nově japonský tým vedený Tanou (10, 17, 26, 31, 46).

Na rozdíl od subretinálních neuroprotéz jsou napojeny přímo na sítnicové gangliové buňky. Epiretinální protězy nemají světločivé elementy. Vlastní epiretinální protéza je pouze tenká destička s velkým množstvím mikroelektrod, která musí být napojena na zevní snímací zařízení (kameru). V současné době je snímací zařízení buď zabudováno do brýlí, nebo v miniaturní podobě do intraokulární čočky, která se implantuje do oka technikou používanou při operaci katarakty. Protože vizuální signál je do optické dráhy implementován až za strukturou sítnice (přemostuje bipolární buňky), je důležitou součástí epiretinálních neuroprotéz procesor, který signál „digitalizuje“ do podoby elektrických impulsů. Nejsložitějším problémem tohoto procesu je časoprostorové uspořádání signálu pro budoucí rekonstrukci vizuální informace mozkovými zrakovými centry. Druhým významným problémem je přesné umístění mikroelektrod. Retinotopika gangliových buněk je velmi odlišná od retinotopického uspořádání na úrovni světločivých elementů.

Samostatným problémem je fixace epiretinální protězy, která je v kontrastu s relativní jednoduchostí fixace subreti-

nální protézy. Uchycení neuroprotézy u všech pokusných zvířat bylo komplikováno formováním fibrotických epiretinálních membrán a řešení tohoto problému přineslo značné zdržení vývoje použitelných epiretinálních neuroprotéz. Dnes se již tento problém ovšem jeví jako vyřešený (43). Bylo dosaženo dostatečné fixace v kombinaci s dlouhodobou biokompatibilitou pomocí svorek z biokompatibilních kovů.

Výhodou epiretinální protézy je, že nepotřebuje transparentní optická media, protože snímač (kamera) je umístěna extraokulárně. Indikace vyplývají s anatomického umístění za světočivnými buňkami a bipolárními buňkami. V zásadě jde opět o retinitis pigmentosa a VPMD, v obou případech těžších forem a malou skupinu degenerací bipolárních buněk.

2. Neuroprotézy optického nervu

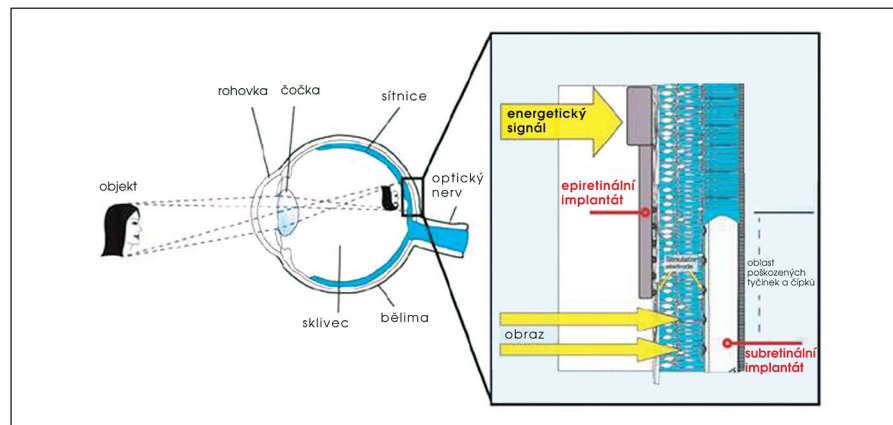
Oční nerv je dobrým místem pro stimulaci, protože celá optická dráha je zde koncentrována v malém prostoru a navíc k očnímu nervu je poměrně snadný chirurgický přístup. Je zde ovšem několik překážek. Zprvč nervus opticus je denzní nervová struktura s asi 1,2 mil. axony v 2 mm², ve které je složité dosáhnout přesné topické stimulace axonů. Chirurgická manipulace vyžaduje protěti dury mater s možnými infekčními následky pro CNS a poškozením krevního oběhu očního nervu (42). Navíc intervence v tomto místě vyžaduje nepoškozené sítnicové gangliové buňky, takže má stejné indikační pole jako neuroprotéza epiretinální.

Veraart a spol. (42) publikovali studii na slepých dobrovolnících s RP, jimž byl implantován konektor neurostimulátoru na optický nerv, což u pacientů vyvolávalo fosfény. Dobrovolníci používali kameru umístěnou na jejich hlavě a prošli tréninkovou procedurou s 45 položkami. Výsledkem byla ucházející orientace nevidomých dobrovolníků v neznámém prostředí.

3. Kortikální neuroprotézy

Jsou nejstarším přístupem k nahrazení ztráty zrakové funkce. Kortikální neuroprotézy jsou složeny ze všech obvyklých složek, snímacího zařízení, kódovacího zařízení a elektrod, které v případě kortikálních neuroprotéz jsou umístěny v okcipitální oblasti kůry mozku. Jejich velkou potenciální výhodou je obejití všech poškozených či nemocných částí zrakové dráhy, takže teoreticky mají potenciál pro největší počet nevidomých pacientů. Vývojem v této oblasti se zabývají týmy pod vedením Brendlyho (4) a Dobbelleho a spol. (8, 9).

Počátek vývoje kortikální protézy sahá do sedmdesátých let minulého století. Brindley studoval efekt zrakové kortikální stimulace pomocí relativně velkých elektrod umístěných na pio-arachnoidál-



Obr.1. Schematické znázornění polohy subretinálního a epiretinálního implantátu

ním povrchu (5). Výsledkem byly mnohočetné nekontinuální fosfény, někdy provázené bolestí v důsledku meningeální stimulace. Experimenty poukázaly na řadu problémů, které jsou řešeny do současné doby. Zásadní problém byla velikost elektrod implantovaných do zrakové kůry. První elektrody byly poměrně velké a ke stimulaci potřebovaly velké napětí. Velké napětí vede k poškození nervových struktur v okolí s meningeálním drážděním a u některých pacientů vyvolávalo epileptické epizody. Zmenšením elektrod v dalším vývoji bylo dosaženo snížení potřebného napětí s následným vyřešením souvisejících problémů. Menší elektrody znamenají ovšem problém při přesné topické implantaci a fixaci v oblasti okcipitálního laloku, který do značné míry souvisí se změnami objemu mozku. Tento problém se doposud nepodařilo uspokojivě vyřešit.

Samostatný problém představuje biokompatibilita materiálu pro výrobu neuroprotézy. Doposud byly v této oblasti provedeny experimenty s desítkami materiálů a u všech byla popsána chronická zanětlivá odezva v okolní tkáni (1, 22, 40) s vytvořením gliové jizvy. Pro definitivní vyřešení těchto problémů bude zapotřebí ještě mnoho teoretických experimentů a klinických studií.

PLASTICITA MOZKU A INDIKACE IMPLANTACE NEUROPROTÉZY

V posledních letech se neurofyziologický výzkum zaměřil na pochopení fyziologických změn v mozku osleplého jedince. U nevidomých jedinců jednoznačně dochází ke zlepšení sensorických a vyjadřovacích funkcí (3, 30, 32, 41). Důležitým poznáním posledního desetiletí je fakt, že neurofyziologickým podkladem těchto změn jsou nejen změny v korových centrech ostatních

senzorických funkcí, ale že pro jejich zlepšení je použita i (u slepého pacienta nepoužívaná) zraková korová oblast (2, 6, 12). Mozky nevidomých pacientů zobrazené pomocí funkční magnetické rezonance (fMRI) dokazují výraznou činnost v okcipitální oblasti u činností jako čtení Braillova písma či poslouchání hovoru (12, 37). Zajímavé je, že ne u všech pacientů dochází ke změnám ve stejném měřítku. Byli popsáni nevidomí pacienti, u kterých docházelo jen k minimálnímu zapojení okcipitálního laloku u výše popsaných činností. Další zajímavou otázkou je vztah plasticity mozku k délce slepoty. U pacientů s vrozenou slepotou byla zraková kůra téměř kompletně využita pro jiné sensorické funkce, zatímco u čerstvě osleplých pacientů jen částečně. V této oblasti se otvírá mnoho otázek o časové vhodnosti implantace zrakových neuroprotéz či jiné léčby slepoty (45).

ZÁVĚR

Zatímco technická stránka vývoje neuroprotéz prodělala mohutný vývoj a mnoho problémů se podařilo překonat, ukazuje se, že velkou překážkou je samotná fyziologie vidění. Naše zraková kůra počítačově nezpracovává obraz v pojmech, bodech či pixelech, spíše je vnímaný obraz určen pojmy, jako jsou okraje, struktura, barvy, hloubka a pohyb. Snaha stimulovat vidění na principu mozaiky lze přirovnat snaze dobře hrát na klavír lokty či kolenem. Nikdo zatím nenašel kortikální neuron, který by dekoval jednoduché body. Na druhé straně mnoho neuronů v area striata je citlivých na orientaci, prostorovou frekvenci (osnovu), binokulární disparitu (hloubku), barvu, směr pohybu a rychlost. To jsou dimenze vidění a je logické, že zraková protéza by měla informace tohoto typu předkládat mozku.

Po odkrytí významných neurofyziologických problémů při vývoji kortikálních metod stimulace se pozornost obrátila na stimulaci sítnice. I zde se však ukazuje neurofyziologie jako limitující faktor rozvoje klinicky použitelných metod. Již první linie kódování v samotné sítnici

představují pro současné poznání těžko řešitelný problém.

Přesto jsme v současné době na prahu uvedení subretinálních neuroprotéz do klinické praxe. Probíhající klinické studie ukazují slibné výsledky a u tohoto typu neuroprotéz se dá předpokládat

uvedení do širší praxe v horizontu pěti let u indikovaných pacientů. U ostatních typů neuroprotéz je uvedení do praxe stále v nedohlednu. Jak ovšem víme z jiných oblastí oftalmologie a medicíny, může dojít k dosažení použitelné neuroprotézy za kratší dobu, než si všichni myslíme.

LITERATURA

1. **Agnew B.J., Duman J.G., Watson C.L. et al.:** Cytological transformations associated with parietal cell stimulation. *J. Cell. Sci.*, 1999; 112: 2639–46.
2. **Amedi A., Raz N., Pianka P. et al.:** Early visual cortex activation correlates with superior vertebral memory performance in the blind. *Nat. Neurosci.*, 2003; 6: 758–66.
3. **Baverlier D., Seville H.J.:** Cross-modal plasticity: where and how? *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002; 3: 443–452.
4. **Brendly G.S.:** Effect of electrical stimulation of the visual cortex. *Human Neurobiology*, 1982; 1: 1659–1670.
5. **Brindley G.L.W.:** The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J. Physiol.*, 1968; 196: 479–493.
6. **Burton H., Snyder A.Z., Konturo T.E. et al.:** Adaptive changes in early and late blind a fMRI study of Braille reading. *J. Neurophysiol.*, 2002; 87: 479–93.
7. **Clausen J.:** Visual sensations (Phosphenes) produced by AC sine wave stimulation. *Acta Physiol. Neurol. Scand. Suppl.*, 1955; 94, 1–101.
8. **Dobelle W.H., Mladejovsky M.G., Evans J.K. et al.:** Braille reading by a blind volunteer by visual cortex stimulation. *Nature*, 1976; 259: 111–112.
9. **Dobelle W.H., Mladejovsky M.G.:** Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex and their application to the development of a prosthesis for the blind. *J. Physiol.*, 1974; 243, 553–576.
10. **Eckmiller R.:** Learning retina implants with epiretinal contacts. *Ophthalm. Res.*, 1997; 29, 281–289.
11. **Fernandez E., Pelayo F., Romeo S. et al.:** Development of a cortical visual neuroprosthesis for the blind: the relevance of neuroplasticity. *J. Neural Eng.*, 2005; 2: 1–12.
12. **Gizewski E.R., Gasser T., de Greiff A. et al.:** Cross-modal plasticity for sensory and motor activation in blind subject. *Neuroimage*, 2003; 19: 968–75.
13. **Greenberg R.J.:** Visual prosthesis: A review. *Neuromodulation*, 2000; 3, 161–165.
14. **Guven D., Weiland J.D., Fujii G.Y. et al.:** Long-term stimulation by active epiretinal implants in normal and RCD1 dogs. *J. Neural Eng.*, 2005; 2: 65–73.
15. **Hubel D.H., Wiesel T.:** Brain mechanism of vision the perceptual World. 4. Vyd. Freeman New York 1990, p. 3–24.
16. **Humayun M.S., de Juan E. Jr., Dagnelie G. et al.:** Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114: 40–6.
17. **Humayun M.S., de Juan E., Weiland J.D. et al.:** Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res.*, 1999; 39, 2569–2576.
18. **Humayun M.S., Weiland J.D., Fujii G.Y. et al.:** Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res.*, 2003; 43: 2573–81.
19. **Chow A.Y., Pardue M.T., Perlman J.I. et al.:** Subretinal implantation of semiconductor-based photodiodes: durability of novel implant designs. *J. Rehabil Res Dev.* 2002; 39: 313–21.
20. **Kolb H., Fernandez E., Nelson R.:** 2005 *Web vision, The neural Organization of retina and visual system*.
21. **Lakhanpal R., Yanai D., Weiland J.D., et al.:** Advances in the development of visual prostheses. *Curr Opin Ophthalmol*, 2003; 14: 122–7.
22. **Liu X., McCreery D.B., Carter R.R. et al.:** Stability of the interface between neural tissue and chronically implanted intracortical microelectrodes *IEEE trans. Rehabil Eng.*, 1999; 7: 315–326.
23. **Normann R.A., Maynard E. M., Rousche P.J. et al.:** A neural interface for a cortical vision prosthesis. *Vis Res.*, 1999; 39: 2577–87.
24. **Normann R.A., Maynard E.M., Rousche P.J. et al.:** Cortical implants for the blind *IEEE. Spectrum*, 1996; 33: 54–59.
25. **Normann R.A., Maynard E.M., Rousche P.J. et al.:** Single unit recording capabilities of 100 microelectrons array. *Brain Res.*, 1996; 726: 129–40.
26. **Okawa Y., Fujikado T., Miyoshi T. et al.:** Optical imaging to evaluate retinal activation by electrical currents using suprachoroidal-transretinal stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 4777–84.
27. **Otradovec, J.:** *Neurooftalmologie*. 1. vyd. Grada, Praha 2004, 488 s.
28. **Pardue M.T.:** Neuroprotective effect of subretinal implants in the RCS rat. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005; 46: 674–82.
29. **Pardue M.T., Phillips M.J., Yin H. et al.:** Possible sources of neuroprotection following subretinal silicon chip implantation in RCS rats. *J. Neural Eng.*, 2005; 2: 39–47.
30. **Rausschecker J.P.:** Compensatory plasticity and sensory substitution in cerebral cortex. *Trends Neurosci.*, 1995; 18: 36–43.
31. **Rizzo J.F., Wyatt J., Loewenstein J. et al.:** Methods and perceptual thresholds for short-term electrical stimulation of human retina with microelectrode arrays. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.*, 2003; 44: 5355–61.
32. **Roder B., Teder-Salejarvi W., Sterr A. et al.:** Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature*, 1999; 400: 162–166.
33. **Rousche P.J., Normann R.A.:** Chronic recording capability of the Utah intracortical array in cat sensory cortex. *J. Neurosci. Methods*, 1998; 82: 1–15.
34. **Sachs H.G., Gabel V.P.:** Retina replacement – the development of microelectric retina prosthesis – experience with subretina implants and new aspects. *Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004; 242: 717–723.
35. **Sachs H.G., Schanze T., Brunner U. et al.:** Transscleral implantation and neurophysiological testing of subretinal polyimide film electrodes in the domestic pig in visual prosthesis development. *J. Neural Eng.*, 2005; 2: 57–64.
36. **Sadato N., Pascaul-Leone A., Grafoman J. et al.:** Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subject. *Nature*, 1996; 380: 526–8.
37. **Sadato N., Pascaul-Leone A., Grafoman J. et al.:** Neural network for Braille reading by the blind. *Brain*, 1998; 121: 1213–1229.
38. **Sherman S.M., Guillery R.W.:** Exploring the thalamus, 1.vyd. Academic Press, San Diego CA 2001, 312 p.
39. **Schmidt E.M., Bak M.J., Hambrecht F.T. et al.:** Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex. *Brain*, 1996; 119: 507–522.
40. **Turner J.N., Shain W., Szarowski D.H. et al.:** Cerebral astrocyte response to micromachined silicon implants. *Exp. Neurol.*, 1999; 156: 33–49.
41. **VanBoven R.W., Hamilton R.H., Kauffman T.:** Tactile spatial resolution blind Braille readers. *Am J Ophthalmol*, 2000; 30: 542.
42. **Veraart C., Raftopoulos C., Mortimer J.T. et al.:** Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res.* 1998; 813: 181–6.
43. **Walter P., Szurman P., Vobig M. et al.:** Successful long-term implantation of electrically inactive epiretinal micro-electrode arrays in rabbits. *Retina*, 1999; 19: 546–52.
44. **Weiland J.D., Liu W., Humayun M.S.:** Retinal prosthesis. *Annu. Rev Biomed Eng.*, 2005; 7: 361–401.
45. **Yanai D., Lakhanpal R.R., Weiland J.D. et al.:** The value of preoperative tests in the selection of blind patients for a permanent microelectronic implant. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2003; 101: 223–8.
46. **Zrenner E.:** Will retina implants restore Vision? *Science*, 2002; 295, 1022–1025.
47. **Zrenner E., Milliczech K.D., Gabel V.P. et al.:** The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors. *Ophthalm. Res.*, 1997; 29: 269–280.
48. **Zrenner E.:** <http://www.retina-implant.de>.
49. **Zrenner E.:** <http://www.v2020.org>.