



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

**Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra přírodovědných oborů**

Bionické oko

Bionic eye

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Optika a optometrie

Autor bakalářské práce: Anastasiia Makaicheva

Vedoucí bakalářské práce: doc. MUDr. Ján Lešták, CSc, MSc, LLA, MBA, DBA, FEBO,
FAOG

Kladno, Květen 2017

Zadání bakalářské práce

Student: **Anastasia Makaicheva**

Obor: Optika a optometrie

Téma: **Hibridní oko**

Téma anglicky: **Bionic eye**

Zásady pro vypracování:

Jednou ze snah návratu zraku u pacientů s oboustrannou slepotou je genetické uvlivnění odumírajících buněk sítnice a zrakové dráhy. Větší pozornosti se v posledním desetiletí dostala výzkumu tzv. bionického oka.

Cílem práce je: Provést literární přehled o současném stavu ve výzkumu bionického oka. Indikace k implantaci u lidí. Zhodnotit výsledky zrakových funkcí u lidí po implantaci těchto zařízení a v diskusi provést analýzu relativních neúspěchů těchto implantací.

Seznam odborné literatury:

- [1] LEWIS, P.M., ACKLAND, H.M., LOWERY, A.J., ROSENFELD, J.V., Restoration of vision in blind individuals using bionic devices: a review with a focus on cortical visual prostheses, *Brain Research*, ročník 1595, 2015, 51-73 s., DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.020
- [2] I LERNANDES, R.A., DINIZ, B., RIBEIRO, R., HUMAYUN, M., Artificial vision through neuronal stimulation, *Neuroscience Letters*, ročník 519, číslo 2, 2012, 122-128 s., DOI: 10.1016/j.neulet.2012.01.063
- [3] KUCHYNKA, F. a kol., *Oční lékařství*, ed. 1, Praha: Grada Publishing, 2007, 812 s., ISBN 978-80-247-1163-8

Zadání platné do: 11.09.2018

Vedoucí: doc. MUDr. Jan Lešták, CSc. MBA

vedoucí katedry / pracoviště

děkan

V Kadrcé dne 20.02.2017

Název bakalářské práce: Bionické oko

Abstrakt:

Daná bakalářská práce je přehledem kompenzace ztracené zrakové percepce pomocí speciální vizuální protézy – bionického oka. Práce začíná úvodem, ve kterém se stručně vysvětluje anatomie a fyziologie důležitých pro implantaci částí oka: sítnice, zrakové dráhy a zrakových center v mozku. Pak se popisují onemocnění sítnice, při kterých bionické oko může být implantováno. Také se v práci uvádí popis konstrukce bionického oka a jeho fungování na principu elektrické stimulace. V bakalářské práci jsou podrobně popsány současné a nyní používané modely bionického oka, které byly vypracovány v různých zemích. Práce také zahrnuje popis a zhodnocení výzkumů mozkové aktivity, provedených pomocí funkční magnetické rezonance.

Klíčová slova:

Bionické oko, pigmentová dystrofie sítnice, věkem podmíněná makulární degenerace, elektrická stimulace, fMR-aktivita zrakové kůry

Bachelor's Thesis title: Bionic eye

Abstract:

This Bachelor's Thesis is the description of the compensation for lost visual perception using the special visual prosthesis – the bionic eye. The Bachelor's Thesis begins with the introduction, which briefly explains the anatomy and physiology of the important parts of the prosthetic eye: the retina, the optic tract and the visual centers of the brain. Then it describes diseases, because of which bionic eyes must be implanted. It contains as well the description of the structure of the bionic eye and the ways it's functioning on the principle of the electrical stimulation. This Bachelor's Thesis amply describes some models of the bionic eyes, which was designed in different countries and are using nowadays. The Bachelor's Thesis also includes description and evaluation of brain activity research performed using functional magnetic resonance.

Key words:

Bionic eye, retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, electrical stimulation, fMRI-aktivation of visual cortex

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala doc. MUDr. Jánu Leštákovi, CSc, MSc, LL.M, MBA, DBA, FEBO, FAOG, vedoucímu mé bakalářské práce, za podporu a pomoc během vytváření práce, významné publikace a údaje, které mi poskytl, a také za důležité připomínky a cenné rady.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „*Bionické oko*“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V dne

.....

podpis

Obsah

Úvod.....	1
1. Bionické oko	3
1.1 Indikace k implantaci.....	3
1.1.1 Pigmentová dystrofie sítnice.....	3
1.1.2 Věkem podmíněná makulární degenerace	5
1.2 Konstrukce a fungování bionického oka	9
1.2.1 Retinální protézy.....	10
1.2.2 Kortikální protézy	13
1.2.3 Jiné možnosti implantování bionického oka.....	15
1.2.4 Zraková percepce po implantaci	15
2. Současný stav ve výzkumu bionického oka	17
2.1 Bionické oko Argus II.....	18
2.1.1 Design, konstrukce a fungování.....	18
2.1.2 Indikace a kontraindikace	19
2.1.3 Operace a pooperační podmínky	20
2.1.4 Zrakový vjem po implantaci	20
2.1.5 Výhody a nevýhody použití, nežádoucí účinky.....	21
2.1.6 Zobecněné výsledky zrakových funkcí u lidí po implantaci	22
2.2 Bionické oko sdružení Bionic Vision Australia	23
2.2.1 Indikace k implantaci.....	23
2.2.2 Design, konstrukce a fungování.....	24
2.2.3 Vidění po implantaci.....	24
2.2.4 Zařízení Bionic Vision Australia a výsledky výzkumů	24
2.3 Subretinální vizuální protézy	26
2.3.1 Artificial Silicon Retina	26
2.3.2 Retina Implantat AG.....	27
2.4 Kortikální implantát společnosti Monash Vision Group	29
3. Experimentální část.....	30
3.1 Metodika vyšetření fMR	30
3.1.1 Funkční magnetická rezonance.....	30
3.1.2 Použitá metodika fMR	32

3.2 fMR u pacientu s pigmentovou dystrofií sítnice.....	33
3.3 fMR u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací.....	37
Diskuze	42
Závěr	45
Seznam použité literatury	46
Seznam symbolů a zkratk	49
Seznam obrázků.....	50
Seznam tabulek	52

Úvod

Jedním z nejdůležitějších smyslových orgánů člověka je zrak, realizovaný párem očí, který umožňuje vnímání světla, barev, tvarů a velikostí předmětů a orientaci v prostoru. Sítnice je nejvnitřnější vrstvou oční koule, která obsahuje světločivné buňky, tzv. fotoreceptory, odpovídající za vnímání a přeměnu elektromagnetického záření viditelné části spektra na nervové impulzy. Světelné paprsky procházejí přes gangliové buňky a vnitřní vrstvy až k fotoreceptorům, kde dochází k převodu světelného stimulu na elektrochemický signál. Mezi fotoreceptory řádíme 5 milionů čípků a 120 milionů tyčinek. Čípky zajišťují zrakovou ostrost a fotopické vidění (barevné), tyčinky – vidění skotopické (černobílé), tj. za nízkého osvětlení. Největší počet čípků se nalézá v oblasti žluté skvrny, tj. makuly, což je místem nejostřejšího vidění. Když se obraz promítá na centrální část makuly (fovea centralis) a pak se odesílá cestou zrakové dráhy do mozkové kůry, vniká zrakový vjem. [3, 5]

Zraková dráha je složena z řetězce 4 neuronů, které vedou zrakové informace ze sítnice do korového zrakového pole, kde si viděné uvědomujeme. 1. neuron zrakové dráhy tvoří fotoreceptory. 2. neuron představují drobné bipolární neurony, které jsou uloženy ve střední vrstvě sítnice. 3. neuron tvoří velké multipolární neurony, které jsou uloženy na vnitřním povrchu sítnice. Neurity multipolárních neuronů se sbíhají po povrchu sítnice k papile zrakového nervu a po průchodu oční stěnou tvoří vlastní zrakový nerv (nervus opticus). 4. neuron představují neurony v nukleus corporis geniculati lateralis (součást tzv. specifického talamu). Zrakové korové oblasti zpracovávají zrakové informace, které jsou převáděny cestou capsula interna posledním neuronem zrakové dráhy. Leží na mediální ploše okcipitálního laloku. [4]

Některá onemocnění, disfunkce a poškození sítnice mohou vést k oslepnutí. V České republice je v současné době asi 60-100 000 osob s těžkým zrakovým postižením, z toho 7-12 000 nevidomých. Asi 60-65% všech těžce zrakově postižených jsou lidé ve věku nad 60 let. U pacientů nad 60 let nejčastějšími diagnózami jsou věkem podmíněná makulární degenerace, diabetická retinopatie, glaukom (podle statistiky prováděné v Centru zrakových vad v Praze-Motole v roce 2013). [3]

Pokroky ve znalostech funkce sítnice a mechanismů přenosu zrakového vjemu do zrakových center umožnily vznik vizuálních protéz. Je známo, že neuron může být depolarizován elektrickým proudem generovaným extracelulární elektrodou. Elektrody stimulují retinální neurony a informace je přenášena zrakovým nervem do mozku. Cílem vývoje vizuálních protéz je záchyt a přeměna světla na elektrické impulzy, jež mohou být dále

převedeny do jiných neuronů sítnice, než jsou fotoreceptory, s cílem vyvolat aktivitu, která je interpretována jako vidění. [4,12]

Jedním ze současných vizuálních protéz je bionické oko. Ve své bakalářské práci se budu zabývat problematikou bionického oka jako řešením ztráty zraku.

Cílem bakalářské práce je provést literární přehled o současném stavu ve výzkumu bionického oka, popsat indikace k implantaci u lidí, zhodnotit výsledky zrakových funkcí u lidí po implantaci těchto zařízení a v diskuzi provést analýzu relativních neúspěchů těchto implantací.

Hypotéza bakalářské práce: implantace bionického oka je relativně neúspěšná v důsledku nefunkčnosti zrakové dráhy a absence mozkové aktivity v oblastech zrakové kůry.

V současné době je vypracováno několik modelů bionického oka, jsou určeny onemocnění sítnice, při kterých se tyto modely využívají. Avšak v České republice bionické oko není moc známé, proto se budu snažit ve své bakalářské práci vytvořit maximální přehled o bionickém oku v českém jazyce. V 1. kapitole se uvádí indikace k implantaci bionického oka. Jsou to dvě onemocnění sítnice – pigmentová dystrofie sítnice a věkem podmíněná makulární degenerace. Tato kapitola také popisuje bionické oko z hlediska jeho lokalizace, struktury a fungování. Ve 2. kapitole jsou uvedeny současné modely bionického oka, které jsou podrobně popsány. 3. kapitola obsahuje experimentální výzkumy mozkové aktivity, provedené pomocí funkční magnetické rezonance na klinice doc. MUDr. Jána Leštáka, CSc, MSc, LLA, MBA, DBA, FEBO, FAOG, vedoucího mé bakalářské práce. V diskuzi se uvádí analýza neúspěšnosti implantace bionického oka na základě výsledků provedených experimentů. Závěr je poslední částí celé bakalářské práce, který obsahuje finální komentáře o bionickém oku.

1. Bionické oko

Bionické oko je současná vizuální protéza, která patří ke skupině biomedicínských technologií, umožňujících nahradit zrak člověka v případě jeho ztráty.

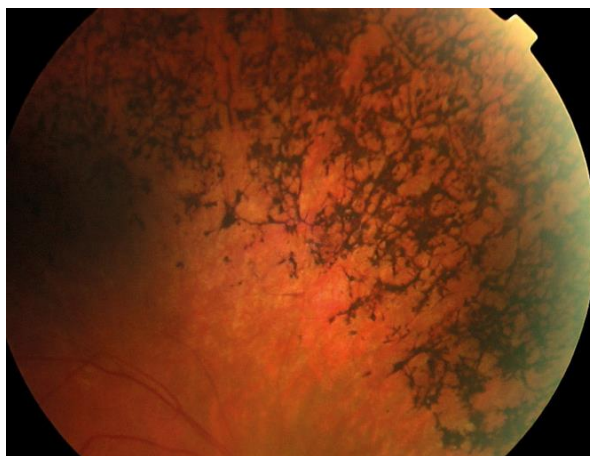
Dané zařízení je založeno na principu elektrické stimulace nervového aparátu oka: nepoškozených gangliových buněk sítnice, které se nejvíc vyvíjely v nedávné době, optického nervu, zrakové dráhy či zrakové kůry. K zajištění úspěšné implantace bionického oka se musí splňovat některé důležité podmínky. Pacient potřebuje dostatečné množství funkčních gangliových buněk sítnice, zdravý optický nerv, nepoškozená zraková centra v mozku a velmi nízkou zrakovou ostrost. Proto implantát je určen pacientům s poškozenými čípky nebo tyčinkami, například v případě pigmentové dystrofie sítnice nebo věkem podmíněné makulární degenerace. [1, 4, 13]

1.1 Indikace k implantaci

Tato kapitola popisuje výše uvedené onemocnění sítnice, u kterých se bionické oko využívá. Jsou to pigmentová dystrofie sítnice a věkem podmíněná makulární degenerace.

1.1.1 Pigmentová dystrofie sítnice

Pigmentová dystrofie sítnice (retinitis pigmentosa) je degenerativním onemocněním, které je charakterizováno dědičností, progresivní dysfunkcí, ztrátou buněk a různým stupněm atrofie sítnice. Iniciální postižení fotoreceptorů je následováno poškozením vnitřních vrstev sítnice. [3]



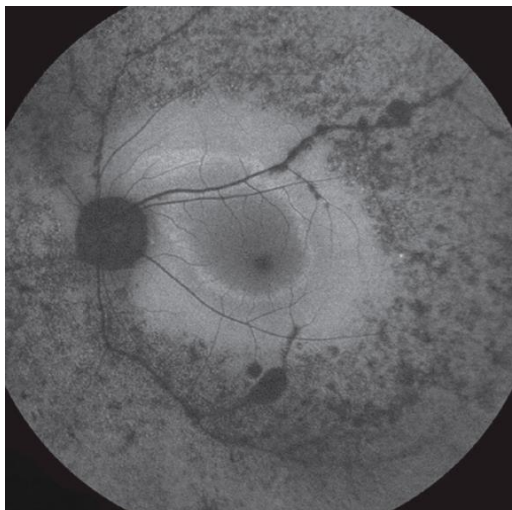
Obr.1: Pigmentace typu kostních buněk u pacienta s retinopathia pigmentosa [3]

RP je nejčastější chorioretinální dystrofie s prevalencí přibližně 1:5000. Zrakové příznaky se vyskytují v první nebo ve druhé dekádě života, výjimečně později a po celý život zvolna progredují. Protože tyčinky ve střední periférii sítnice jsou postiženy dříve a závažněji (je zde také jejich největší hustota), dochází k hemeralopii a k progresivním změnám periferního vidění (časně jsou typicky postiženy dolní oblasti sítnice, výpadky jsou tedy v horní části zorného pole, nález bývá stranově symetrický). [3]

Pigmentová dystrofie je onemocnění, které především postihuje tyčinky a čípky a také retinální pigmentový epitel. Avšak nedochází k poškození jenom těchto sítnicových struktur. Vnitřní nukleární buňky, gangliové buňky a vrstva nervových vláken se začínají také poškozovat v prvních stádiích onemocnění. Následkem toho je také poškození optického nervu a zrakové mozkové kůry. [20]

Nález na fundu tvoří klasickou trias – ztenčené retinální cévy (zvláště arterioly), pigmentové abnormality a voskově bledý terč zrakového nervu. Většina typických změn na fundu má charakter intraretinálních pigmentací tvaru kostních buněk (což je způsobeno migrací pigmentu do sítnice z retinálního pigmentového epitelu) ve středu periférii nebo paravenózně. Ztráta pigmentu z RPE často způsobuje šedavý nádech fundu a zvýšenou viditelnost choroidálních cév. Jedinou známkou retinální patologie může být někdy jemné zrnění pigmentu, atrofie nebo kovový (tapetální) reflex. U pacientů v časných stádiích onemocnění nemusí být typické pigmentace ještě přítomné. Dříve byl tento nález označován jako retinitis pigmentosa sine pigmento. Dnes se ale považuje za stadium, kterým procházejí téměř všichni nemocní s RP. Toto stadium bez nálezů pigmentu může předcházet typické formě onemocnění s charakteristickými pigmentacemi řadu let. [3]

Ve sklivce lze nalézt drobné pigmentové buňky uvolněné degenerací RPE. Často je přítomná kompletní ablace zadní sklivcové membrány. V pokročilých stádiích vede atrofie RPE a choriokapilaris ke zviditelnění větších choroidálních cév a retinální cévy jsou až nitkovitě zúžené. [3]



Obr.2: Autofluorescence u retinopathia pigmentosa určující hranici mezi funkční a dysfunkční sítnicí [3]

V časných stádiích RP je terč zrakového nervu normální, postupně však nabývá voskově bledého vzhledu. Optický nerv podléhá poškození v důsledku degenerace sítnicových neuronů. Papilu často obklopuje “zlatý kruh” nebo žlutobělavé haló. Při progresi onemocnění je nahrazeno peripapilární hyperpigmentací a atrofií RPE. [3, 20]

Funkce makuly může být vážně postižena již v časných fázích onemocnění, kdy ještě nejsou přítomné signifikantní výpadky periferního vidění. Může být přítomný cystoidní makulární edém, dufuzní průsak viditelných cév, makulární preretinální fibróza a defekty RPE s postupnou degenerací fotoreceptorů. [3]

U pacientů s RP se častěji vyskytují drúzy terče zrakového nervu (asi u 10%) a katarakta (39 – 72%), nejčastěji zadní subkapsulární katarakta (asi u 35 – 50%). Bývá vyšší incidence glaukomu otevřeného úhlu, ale jeho diagnostika vzhledem ke změnám terče zrakového nervu a změnám v zorném poli nebývá vždy jednoduchá. Často je přítomná vysoká myopie a astigmatismus. [3]

Testy zrakových funkcí potvrdí dysfunkci tyčinek a opakovaná vyšetření prokazují progresi. Zjistíme i prstencovitý skotom ve střední periférii, který časem progreduje periferně a centrálně až ke koncentrickému zúžení (trubicovitě vidění). [3]

1.1.2 Věkem podmíněná makulární degenerace

Věkem podmíněná makulární degenerace je degenerativní a progresivní onemocnění centrální části sítnice a cévnatky. V rozvinutých zemích je nejčastější příčinou praktické slepoty obyvatel starších 65 let. Onemocnění se vyskytuje ve dvou variantách. V 80-90% je

přítomna pomalu se rozvíjející suchá atrofická forma VPMD a asi v 10-20% se vyvine rychle progredující vlhká exsudativní forma s choroidální neovaskularizací, která je v 80-90% příčinou praktické slepoty. Náhlý zvrát VPMD do vlhké formy během 5 let je popisován až ve 26% případů. Onemocnění se manifestuje zpravidla nejprve jednostranně, druhé oko je postiženo po 5 letech trvání u 50% pacientů, po 10 letech u každého nemocného. [3]

Prevalence onemocnění stoupá s věkem. Rozsáhlé epidemiologické studie dokumentují výskyt nemoci ve věku 52-64 let u 1,6% osob, u lidí ve věku 65-74 let je touto nemocí postiženo až 11% populace, a u osob ve věku 75-85 let je to dokonce 27,9%. [3]

Dalšími prokázanými rizikovými faktory jsou rasa/etnikum, dědičnost, kouření. Mezi diskutované rizikové faktory patří pohlaví, cerebrovaskulární onemocnění, hladina cholesterolu a tuků v krvi, sluneční záření, kardiovaskulární onemocnění a arteriální hypertenze. [3]

Primární změny při vzniku VPMD se týkají Bruchovy membrány, RPE a chorioidálních cév. Lipoidní infiltrace a degenerace kolagenu a elastické tkáně poškozují především bohatě vaskularizovanou makulu. U exsudativní formy VPMD vede cévnatkové kapilární poškození ke zvýšení intrakapilárního tlaku a následné proliferaci neovaskularizací, které penetrují přes defekty v Bruchově membráně pod pigmentový epitel, případně dále, mezi pigmentový epitel a fotoreceptory neuroretiny, a vyvolává exsudaci a krvácení a odchlípení pigmentového epitelu neuroretiny. [3, 19]

Nedokonalá degradace při fagocytóze zevních segmentů fotoreceptorů způsobí ukládání metabolitů na úrovni RPE. Tyto metabolity jsou tvořeny především lipofuscinem. Dysfunkce RPE vede k ukládání metabolitů do bazální membrány a tvorbě drúz se ztluštěním BM. Blízko drúz jsou makrofágy a obrovské buňky. Degenerace RPE působí úbytek fotoreceptorů v makule. [3]



Obr.3: Suchá forma VPMD s nahromaděním měkkých a tvrdých drúz a defekty retinálního pigmentového epitelu v makule [3]

Poškození RPE zabrání transportu metabolitů a transportního materiálu z fotoreceptorů a dochází k akumulaci debris a drúz. Změny v BM mají za následek tvorbu trhlin, kterými prorůstají novotvořené cévy z choriokapilaris. [3]

Onemocnění projevuje příznaky postižení centrální krajiny sítnice. Přesto, že se jedná pouze o změny na 5% z celkové plochy sítnice, pokles centrální zrakové ostrosti má za následek obtížné rozlišování tváří, neschopnost řízení auta, sledování televize či nemožnost vykonávat činnosti vyžadující rozlišování detailů (psaní, čtení, ruční práce a jiné). V případě vlhké formy se přidává metamorfopsie, rozvíjí se centrální skotom. Současně se snižuje kontrastní citlivost a schopnost rozlišení barev (poškození čípků). [3]

Všechny tyto procesy vedou nejen k primárnímu zničení pigmentového epitelu a fotoreceptorů, ale také k sekundárnímu poškození bipolárních a gangliových buněk, přičemž následkem toho poškození jsou degenerativní změny v zrakové dráze a zrakovém kortexu. [19]

Počínající změny při suché formě VPMD představují dysgrupaci retinálního pigmentu a tvorbu drúz v makule. Drúzy se ukládají mezi vrstvou RPE a bazální membránou. Mají bělavou až žlutavou barvu a jsou neostře ohraničené. Subretinální nahromadění drúz je považováno za rizikový faktor pro progresi onemocnění v exsudativní formě. Při delším výskytu drúz může dojít k jejich kalcifikaci, která je spojená s atrofii okolních buněk RPE. Oboustranná přítomnost měkkých drúz je rizikovým faktorem pro pokročilou formu VPMD. [3]

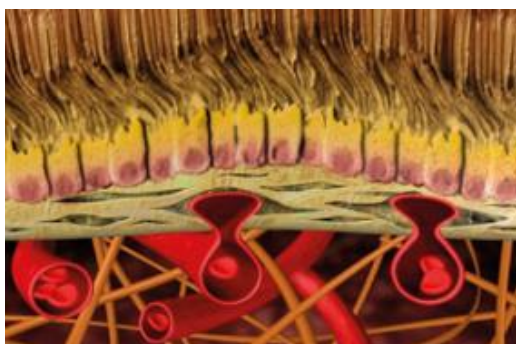


Obr.4: Suchá forma věkem podmíněné makulární degenerace s měkkými drúzami a neporušenou vrstvou retinálního pigmentového epitelu a Bruchovy membrány [3]

Základním projevem vlhké formy VPMD je přítomnost choroidální neovaskularizace v makule, která se projevuje hemoragickou ablací neuroretiny a/nebo RPE, intraretinální exsudací, fibrovaskulární ablací RPE, subretinálním prstencem pigmentového epitelu kolem CNV a serózní ablací neuroretiny RPE. [3]



Obr.5: Vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace s otokem makuly a subretinální hemoragií [3]



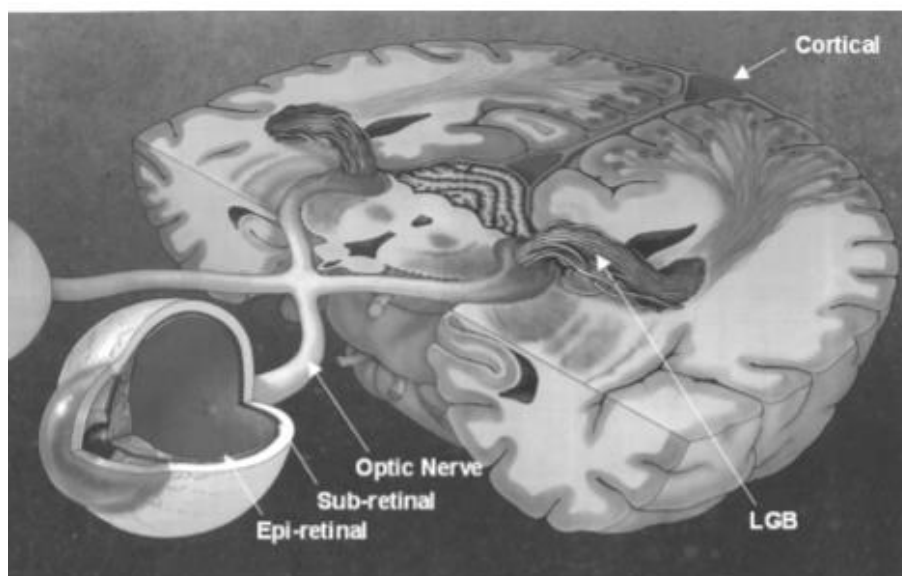
Obr.6: Prorůstání novotvořených choroidálních cév Bruchovy membrány při vlhké formě věkem podmíněné makulární degenerace [3]

1.2 Konstrukce a fungování bionického oka

Bionické oko je speciální zařízení, sloužící k náhradě vizuálního vjemu a umožňující v určité míře kompenzovat ztrátu zraku.

Hlavním principem fungování bionického oka je tzv. elektrická stimulace – podnícení a aktivizace buněk, tkání nebo orgánů pro vyvolání nervových signálů a impulzů. Elektrickou stimulaci zajišťují stimulační elektrody, které působí na oblast lidského těla v podobě elektrického proudu. Bionické oko se konstrukčně skládá z implantátu, tzv. mikročipu, který obsahuje stimulační elektrody. Elektrody bionického oka tvoří jeho hlavní složku. [1, 2]

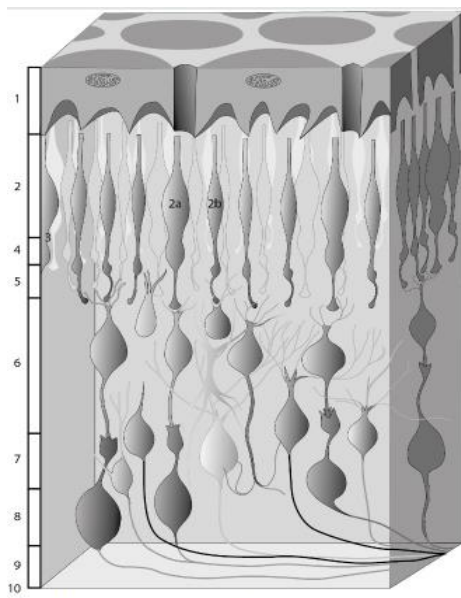
Podle oblasti, na které se zaměřuje elektrická stimulace, rozlišujeme několik druhů umístění implantátu, resp. několik druhů samotného implantátu (mikročipu s elektrodami). Bionické oko může být založené na principu elektrické stimulace gangliových buněk sítnice. V takovém případě hovoříme o retinální protéze s umístěním implantátu do sítnice. Zda je stimulována zraková mozková kůra, bionické oko je kortikální protézou. Implantát se umísťuje přímo do zrakového kortexu. Taky mohou být elektricky podnícené i jiné části nervové oční soustavy: zrakový nerv nebo zraková dráha. [1, 2, 24, 27] Oblasti, používané pro stimulaci, jsou znázorněny na obrázku 7. V dalších kapitolách přichází řeč o různých možnostech implantace bionického oka, odlišných od sebe konstrukcí a lokalizací.



Obr.7: Oblasti, používané pro elektrickou stimulaci. Zleva-napravo: epiretinální oblast, subretinální oblast, optický nerv, nukleus corporis geniculati lateralis (zraková dráha), zrakový kortex. Pro každou z těchto pěti lokalit jsou vyvíjeny vizuální protézy. [17]

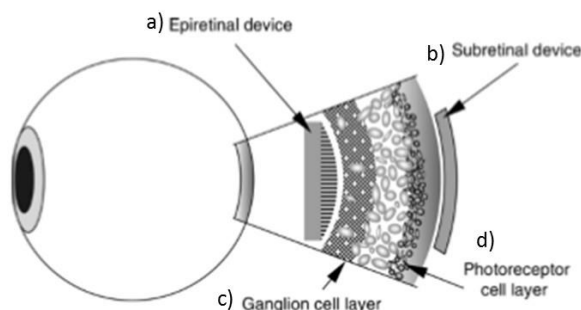
1.2.1 Retinální protézy

Retinální protézy patří ke skupině vizuálních sítnicových protéz. Elektrická stimulace daného typu bionického oka je zaměřena na gangliové buňky sítnice. Na obrázku je znázorněna struktura retiny, kde je viditelná lokalizace těchto buněk. [1, 25]



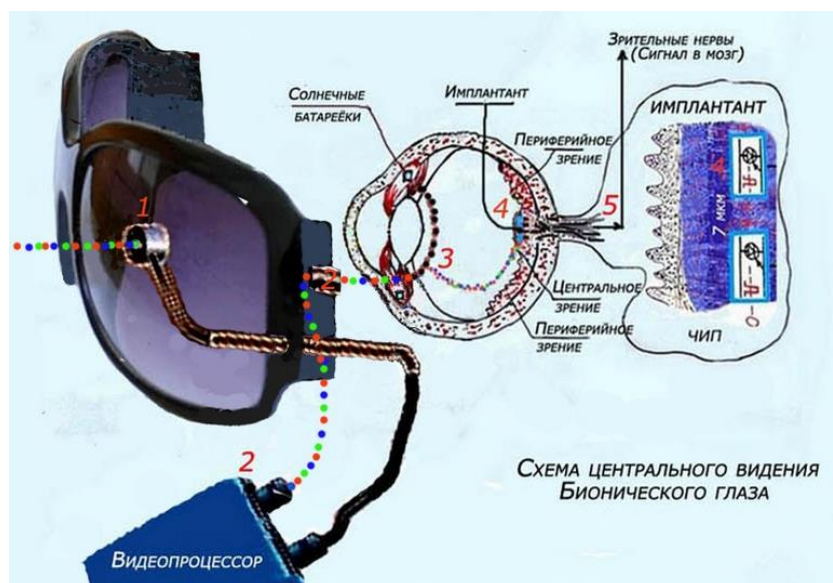
Obr. 8: Anatomie sítnice: 1 – pigmentový epitel, 2 – tyčinky a čípky, 2a – čípky, 2b – tyčinky, 3 – zevní limitující membrána, 4 – zevní nukleární vrstva, 5 – zevní plexiformní vrstva, 6 – vnitřní nukleární vrstva, 7 – vnitřní plexiformní vrstva, 8 – vrstva gangliových buněk, 9 – vrstva nervových vláken, 10 – vnitřní limitující membrána [3]

Podle umístění sítnicového implantátu, obsahujícího elektrody, se rozlišuje tři typy retinálních protéz: epiretinální (implantát se nachází na povrchu sítnice), subretinální (implantát se nachází za sítnicí) a suprachoroidální (implantát se nachází mezi cévnatkou a sklérou). (Viz. obrázek 9). [12, 17]



Obr.9: Schéma lokalizace retinálních protéz: epiretinálně a), subretinálně b). Jsou znázorněny buňky sítnice: gangliové c), fotoreceptory d). (upraveno) [17]

Konstrukčně jsou retinální protézy poměrně podobné. Jedná se o systém malé kamery, umístěné v brýlích, videomikročipu, který přemění obrázek do elektrických signálů a odešle je přijímače v brýlích, který tyto signály odesílá retinálnímu implantátu, jenž má přibližně 60 elektrod a měří 1x1 mm. Protéza se implantuje do poškozené sítnice, což umožňuje doplnit zachované v sítnici nepoškozené neurony umělými fotoreceptory. [4, 17, 18]



Obr.10: Konstrukce bionického oka [15]

Na obrázku č. 10 jsou ukázány:

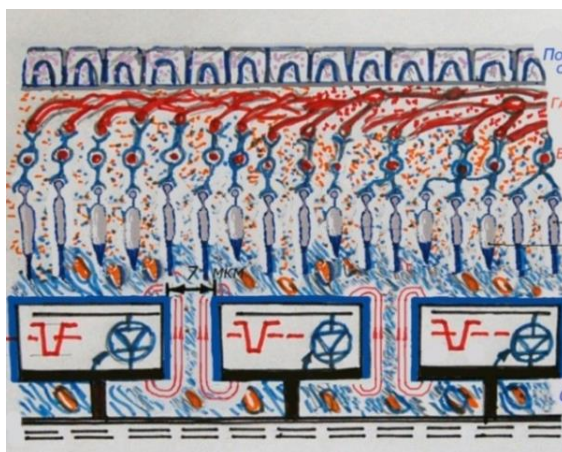
1. Digitální kamera, která posílá optický obraz do videoprocessoru.
2. Videoprocessor (videomikročip), který přeměňuje obraz do elektrických signálů a posílá je přijímače v brýlích.
3. Směr odesílání elektrického signálu do přijímače v oku.
4. Retinální implantát, skládající se z elektrod.
5. Směr odesílání elektrických signálů optickým nervem cestou zrakové dráhy do zrakového kortexu. [15]

Avšak ne všechny modely daného typu bionického oka mají brýle s videokamerou, nehledě na to, že fungují na stejném principu elektrické stimulace gangliových buněk. Takové modely používají pouze mikročip, umístěný v oblasti sítnice, který obsahuje fotodiody, spojené se stimulačními elektrodami, a umístěný za uchem konektor. [25, 28, 29]

Existují také i bezdrátová zařízení, které se skládají z brýlí, videokamery a sítnicového implantátu a nevyužívají totiž videoprocessor. [25]

Výše uvedené druhy retinálních protéz by teoreticky měly zajistit jak centrální, tak i periferní vidění. [6, 15]

Implantát sítnice je detektor světla, který obsahuje elektrody. Elektrody v implantovaném čipu jsou obsahem umělých receptorů a jsou schopné přeměnit elektrické signály do elektrických impulzů, stimulujících gangliové buňky sítnice, a odeslat je do optického nervu. Detektor světla (fotodetektor) je vytvořen v podobě biologického detektoru světla – sítnice. To znamená, že fotodetektor funguje na principu vnímání viditelné části spektra pomocí pixelů, jako sítnice – pomocí čípků. Toto vnímání spektrálních paprsků v biologii a ve sféře digitálních zařízení je analogické, proto se za praktické metody náhrady vizuálního vjemu využívají principy biofyzických procesů vnímání světla. Příkladem totiž je retinální implantát, skládající se z elektrod. Pixelový systém fotodetektoru jako retinálního implantátu kopíruje systém fotopického vidění – čípků lidské sítnice. [7, 10, 15, 17]

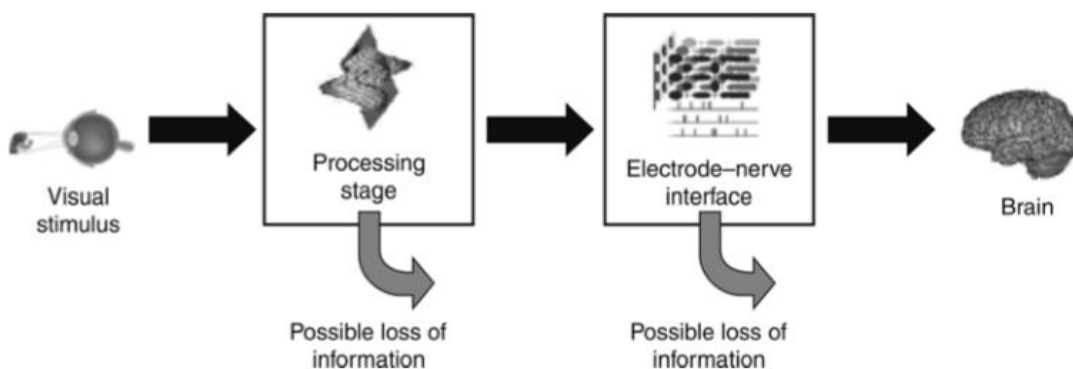


Obr.11: Konstrukce implantátu sítnice (upraveno) [15]

V řadě případů se používá speciální polymerní matrice v podobě destičky, obsahující fotodiody, které přeměňují dopadající světlo do elektrických impulzů. Polymerní matrice je vytvořena ze speciálního organického materiálu a obsahuje 2500 fotodiod/mm², což znamená, že daný implantát obsahuje 2500 pixelů. Implantovaná protéza s tímto množstvím pixelů fixuje elektrické impulzy zachycené videosystémem a posílá je do nepoškozených sítnicových neuronů. [10, 17, 18]

V odborném článku autora Richarda Normanna “Stimulace zorného pole fosfeny: zraková ostrost v pixelovém systému” se uvádí, že zraková ostrost je nepřímo úměrná hustotě pixelů. Vyškolení pacienti s implantovanou sítnicí mohli dosáhnout zrakové ostrosti 20/26 s obrázkem, obsahujícím 1024 pixelů. Takové ostrosti by mohlo stačit pro obnovení vizuálního vjemu u úplně nevidomých. [10]

Jak již bylo řečeno, jednou ze součástí bionického oka je malá videokamera, umístěná v brýlích. Videokamera posílá natáčenou informaci do videoprocessoru, který pacient má na pásu. Procesor přeměňuje získaný obraz do elektrického signálu a posílá ho zpátky do brýlí, které mají kromě kamery speciální přijímač. Tato složka bionického oka je spojená s dalším přijímačem, ale vestavěným v oku, do něhož posílá elektrický signál. Pak se signál odesílá do sítnicového implantátu. Taky bylo uvedeno, že elektrody fotodetektoru, které tento implantát obsahuje, stimulují funkční neurony sítnice. Stimulované buňky vedou elektrické impulzy přes optický nerv cestou zrakové dráhy do zrakových center v mozkové kůře. Tímto způsobem pacient dostává určitý zrakový vjem. [16, 25, 28] Fungování bionického oka retinálního typu stimulací gangliových buněk znázorňuje obrázek 12.



Obr.12: Přenos vizuálních informací do mozku použitím elektrické stimulace. Na rozhraní procesor / stimulátor (fáze zpracování) se signál přeposílá na diskrétní kanály a na rozhraní elektrod/nervový impulz musí být tyto stimulační signály přenášeny do retinálních neuronů. [17]

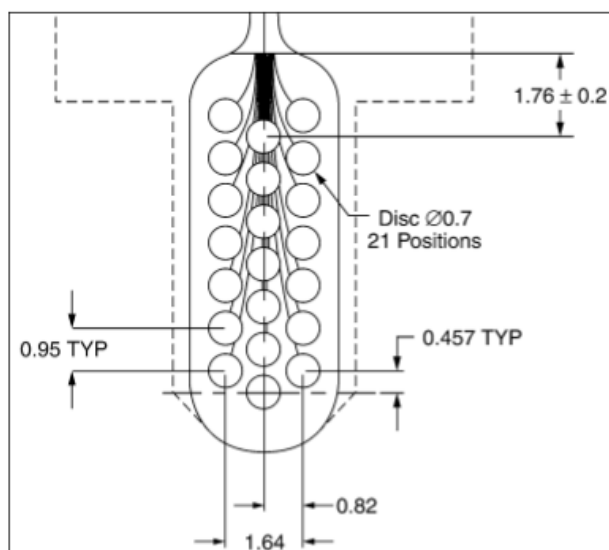
Optický přenos informace v podobě elektrických signálů způsobuje aktivaci tisíce pixelů v implantátu a udržuje přirozený simultánní kontakt mezi očními pohyby a vizuálním vjemem. [10, 15]

Zařízení, které neobsahují ve své konstrukci brýle, videokameru a videoprocessor, fungují následujícím způsobem: dopadající světlo přijímají fotodiody, jejichž signály zesilují elektrody. Kombinace fotodiody a elektrod provádí bodovou stimulaci gangliových buněk. [15, 17, 18]

1.2.2 Kortikální protézy

Kortikální protézy je dalším typem bionického oka. U tohoto typu se zajišťuje elektrická stimulace přímo zrakové kůry, protože do ní je lokalizován implantát. [1]

Intrakortikální implantát obsahuje platinové povrchové nebo hluboké elektrody o velikosti 1 mm^2 a o různém počtu. Elektrody jsou umístěné v určité vzdálenosti mezi sebou. Čím je ta vzdálenost větší, tím se zvyšuje možnost vyvolat elektrický impulz o vyšší amplitudě. To má významné důsledky pro vytvoření správného elektrodového pole, ve kterém elektrody by měly být uspořádány dále od sebe, aby vyvolaly účinnější kortikální stimulaci. [17, 18] Konstrukci ukazuje obrázek 13.



Obr.13: Schéma elektrodového pole kortikálního implantátu, který se skládá z 21 platinových elektrod v křemíkovém nosiči. [17]

Kortikální protéza konstrukčně navíc obsahuje externí hardware, telemetrické spojení a někdy i elektronické prostředky. [1, 24, 32]

Hlavním principem stimulace je zajištění průchodu elektrického náboje dovnitř nervové tkáně za účelem aktivace neuronových sítí zrakového kortexu a vytváření vizuálních vjemů, nazývaných fosfeny. Pro kortikální protézu je základním předpokladem, že elektrická stimulace může být uspořádána do strategických vzorků, které mohou manipulovat stimulovanou neurální oblast způsobem, který využívá přirozené vlastnosti vizuálního systému. Strategickým vzorem stimulace je obraz, zachycený elektronickými prostředky, který pak bude překládán do vizuálního vnímání, které napodobuje biologické vidění. K dnešnímu dni tento předpoklad zůstává neprokázaný. Hlavní výhodou intrakortikálních implantátů je teoreticky to, že je to jediný terapeutický přístup pro jedince s nefunkčními gangliovými buňkami nebo optickým nervem. [1, 7, 11, 24, 32]

1.2.3 Jiné možnosti implantování bionického oka

Existují různé teoretické možnosti elektrické stimulace vizuální dráhy. Mohou být axony nervových buněk stimulovány elektrodami, umístěnými v manžetě, obklopující optický nerv. Implantát, umístěný do optického nervu je alternativou pro elektrickou stimulaci sítnice. Implantace spirálové manžetové elektrody kolem optického nervu byla provedena u dvou subjektů. Tyto subjekty dokázaly rozpoznat jednoduché vzory promítané na obrazovku, lokalizovat a rozlišovat objekty. [1, 7, 20, 30, 31]

Další úroveň stimulace může zahrnovat laterální genikulární tělo, které může být stimulováno hlubokými elektrodami. [1, 20]

1.2.4 Zraková percepce po implantaci

Konstrukce bionického oka podstoupila velkému množství změn a úprav. Počáteční modely využívaly videokameru, která posílala natáčená data přímo do oka pacienta. Elektrický signál byl fixován fotodetektozem a pak byl odeslán do zrakového kortexu přes zrakový nerv. Avšak zrakový vjem a kamera nebyly kompatibilní, protože nefungovaly simultánně. Proto pozdější konstrukce byly přepracovány tak, aby videoinformace na začátku byla odeslána do přijímače, tzv. videoprocessoru. Videoprocessor přeměňuje obraz do elektrického signálu, obsahujícího několik tisíc infračervených impulzů, které už jsou potom odeslány do sítnicového implantátu. Nehledě na to, že člověk není schopen vidět infračervenou složku světla, jeho působení je podobné přijímání optického obrazu. Tímto způsobem se vytváří a vnímá se prostor, který se nachází před pacientem s implantovaným bionickým okem. Vizuální vjem je zprostředkován vytvářením obrazu pomocí elektrické stimulace řadou elektrod, na jejichž počtu a vzdálenosti od sebe záleží kvalita vizuálního vjemu. Dále vizuální vjem je zprostředkován přiložením tohoto obrazu na centrální oblast sítnice a odesláním do vyšších zrakových center. Vytvořený vizuální obraz je sestaven z matrice diskretních vjemů a nazývá se fosfen. Fosfen je zrakový vjem, který může být vytvořen umělou elektrickou stimulací sítnice. Představuje pohybující se světlo v podobě skvrn, teček, kruhů nebo krátkých čárek. [1, 8, 9, 10, 11, 16]



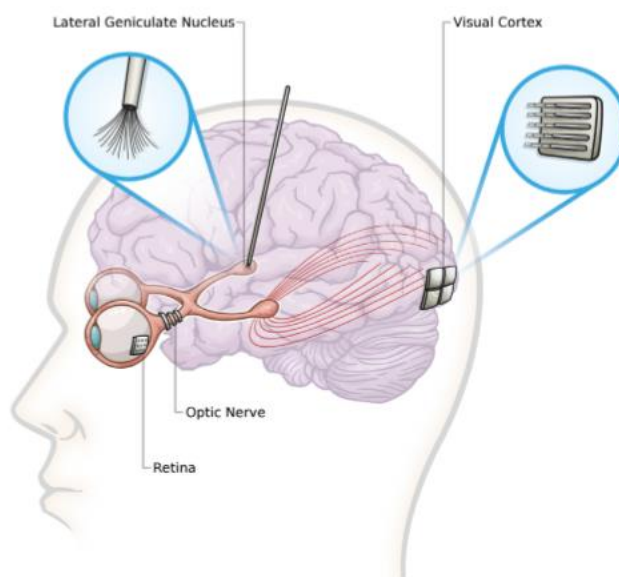
Obr.14: Fosfen

<<http://pinme.ru/pin/542048ecdd62fcd13286ae91/>>

Bionické oko neobnovuje fyziologické zrakové funkce, ale umožňuje nahradit zrakovou percepci z hlediska vnímání světla a světelných elementů. To znamená, že implantace bionického oka dává pacientům možnost pouze fosfenového vidění. [24, 26]

2. Současný stav ve výzkumu bionického oka

Bionické oko patří k vizuálním protézám, které jsou novým a revolučním přístupem k náhradě ztraceného zraku. Tato zařízení se vyvíjí na úrovni klinických pokusů za obnovení základních zrakových funkcí nevidomých. [1]



Obr.15: Schéma vizuální dráhy a elektrické stimulace, zajištěná vizuální protézou [1]

Historicky nejstarší vizuální protézy jsou kortikální, založené na principu stimulace zrakového kortexu. První aplikace implantovaného stimulatoru pro obnovení zrakového vjemu byla provedena doktorem Brindley a doktorem Lewinem v roce 1968. Tento experiment prokázal velkou rentabilitu pro vytvoření vizuálního vnímání pomocí přímé elektrické stimulace, dokonce motivoval k vývoji několika dalších implantátů pro stimulaci zrakového nervu, zrakové dráhy a sítnice. [11, 17]

V 50. letech minulého století se začaly navrhovat retinální protézy, které byly zaměřené na stimulaci poškozené sítnice, ale v 90. letech byly provedeny první pokusy, které se budou pokračovat do roku 2019. Jsou to retinální protézy, produkující malé, lokalizované proudy, které mění membránový potenciál nepoškozených sítnicových neuronů a tím je stimulují. Elektrická stimulace sítnice se dosazuje pomocí umístění do ní stimulujících elektrod, které jsou uspořádány v epiretinální, subretinální nebo suprachoroidální oblasti. [1, 7, 12]

Nejnovějšími modely, které využívají daný princip fungování a tyto lokalizace jsou retinální protéza Argus II, retinální implantát Alpha IMS, EPI-RET-3, Artificial silicon retina (ASR), Photovoltaic retinal prosthesis, Bionic Vision Australia.

O některých z těchto zařízení přichází řeč v následujících částech této kapitoly.

2.1 Bionické oko Argus II

The Argus II Retinal Prosthesis System (Argus II) je první světově schválené zařízení určené k obnovení určité míry zraku pro lidi, kteří trpí slepotou. Tento model, vyrobený společností Second Sight Medical Products (Kalifornie, USA), je schválen pro použití v Evropě (březen, 2011), ve Spojených Státech (14. 2. 2013) a v Kanadě (prosinec, 2014). [1]

Bionické oko Argus II patří k epiretinálnímu implantátu. Jeho účelem je elektrická stimulace sítnicových neuronů a následující vyvolání zrakového vjemu u nevidomých, kteří mají poškozené fotoreceptory. [14]

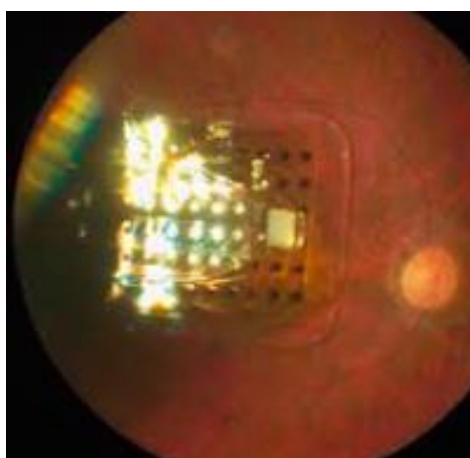


Obr.16: Zařízení Argus II [7]

2.1.1 Design, konstrukce a fungování

Argus II je vizuální protézou s implantátem, umístěným epiretinálně, jehož elektrody leží na povrchu sítnice.

Implantát obsahuje 60 elektrod, které jsou vloženy do oka a přichytány k makule. Kromě toho protéza má ve své konstrukci vnější prvky, ke kterým patří brýle s malou videokamerou, spojenou s videoprocesorem pomocí kabelu. Videoprocessor je určen ke zpracování optické informace, kterou natáčí kamera. Videoprocessor je určen ke zpracování optické informace, kterou natáčí kamera. Informace se zpracovává do elektrických signálů a pak se přenáší do antény v implantátu. Tyto signály jsou odeslány do seskupení elektrod, které emitují malé pulzy elektřiny. Elektrické impulzy vylučují použití poškozených fotoreceptorů, neboť stimulují zbývající funkční gangliové buňky. Aktivované neurony sítnice produkují akční potenciály, které jsou přenášeny přes optický nerv do mozku, kde se vytváří zrakový vjem, chápaný pacientem jako světelný vzor. [6, 7]



Obr.17: Epiretinální implantát Argus II s elektrodami [3]

2.1.2 Indikace a kontraindikace

V současné době Argus II je schválen k implantaci u pacientů s těžkou pigmentovou degenerací sítnice. Přičemž se musí splňovat i další kritéria:

- věk – dospělí, 25 let nebo starší;
- slabé nebo žádné vnímání světla na obou očích (při žádném vnímání světla je potřebné určit, jestli pacient ještě má zachované, funkční sítnicové neurony);
- používání zraku do té doby, než došlo k jeho poruše či ztrátě;
- afakie nebo pseudoafakie (jestli pacient má vlastní oční čočku, během operace bude odstraněna);
- ochota a schopnost pacienta splňovat podmínky, kterými jsou pooperační vyšetření, využití doplňkových zařízení nebo pomůcek a zraková rehabilitace;
- implantace pouze do jednoho oka, většinou horšího. [6, 14]

Zařízení Argus II by se nemělo být implantováno, jestliže:

- pacient má oční onemocnění nebo poruchu, při kterých by zařízení nefungovalo správným způsobem;
- pacient má takovou strukturu oka, při které se implantát vkládá obtížně, například velmi dlouhé nebo velmi krátké oko;
- pacient má takové oční onemocnění, při které, se špatně vyšetřuje celý oční segment, například zkalení rohovky;
- pacient není schopen podstoupit celkové anestézii, antibiotické a steroidní léčbě, potřebné po operaci;
- pacient má implantát v oblasti hlavy, například kovový;
- pacient má psychické, psychologické nebo další problémy, například problémy se zapamatováním či pochopením informace. [14]

2.1.3 Operace a pooperační podmínky

Implantace systému Argus II vyžaduje chirurgický zákrok. Pro provedení operace je potřebná celková anestézie. Operace trvá 4 hodiny, po ní pacient musí zůstat v nemocnici na jednu noc. Po operaci se vyžaduje antibiotická a steroidní léčba. Pacienta čekají pravidelné prohlídky a vyšetření, které budou trvat několik měsíců. Také pacient má školení, díky kterému se naučí používat přístroj a vyzkouší svůj nový vizuální vjem. Jakmile bude výcvik dokončený, pacient bude moci používat zařízení doma. [14]

2.1.4 Zrakový vjem po implantaci

Systém Argus II poskytuje určitou formu vidění, která se liší od toho vizuálního vjemu, který člověk má obvykle. Dané zařízení neobnoví normální zrakový vjem zdravého člověka. Také to není zpomalení nebo změna progresu onemocnění. Kromě toho to není náhrada kompenzačních pomůcek pro zrak. Pacient se musí naučit používat Argus II v kombinaci se psem nebo slepečkou holí. I když pacient bude mít implantovaný Argus II, ale nebude ho používat, jeho zrak se vrátí do původního zhoršeného stavu. [14]

Systém Argus II přenáší elektrické signály na sítnici, čímž umožňuje pacientovi vnímat světlo v podobě skvrn, stimulací fosfenů. Implantát může poskytnout zorné pole kolem 9x16,5 cm na délku rukou, což odpovídá zornému poli o velikosti 20°. Avšak skutečná velikost vnímaného světla se liší podle aktivace elektrod: když zároveň fungují všechny elektrody, zorné pole může být užší nebo naopak šíří. [14]

2.1.5 Výhody a nevýhody použití, nežádoucí účinky

Argus II je systém, který pomůže pacientovi vnímat vizuálně, a ne hmatem, což znamená, že pacient bude vidět pomocí zrakového vjemu, a ne pomocí haptiky. V průběhu klinického hodnocení pacienti museli najít lokalizace světla a oken, přejít přechodem pro chodce, vyhnout se určitému objektu, když šli. Někteří byli schopní určit, jestli jsou v místnosti jiní lidé. Přibližně polovina pacientů dokázala přečíst text, obsahující velká písmena, což odpovídalo 23 cm ve vzdálenosti 0,3 m. [14]



Obr.18: Pacient s implantovaným zařízením Argus II čte písmeno [7]

Hodně pacientů říkalo, že po implantaci vnímání pohybu, pocit spojení s okolím a s ostatními lidmi je mnohem větší. [14]

Jenže jako u každého chirurgického zákroku nebo implantování jakéhokoliv zařízení existují rizika a nevýhody. Elektromagnetické vlny krátké vlnové délky mohou způsobit zvýšení elektrického proudu v implantátu s elektrodami. To vede k poškození tkáně nebo závažnému poranění. Elektrokonvulzivní terapie (ECT) může způsobit poškození tkáně nebo trvalé poškození implantátu. Terapie, která využívá vysokou frekvenci UV-záření, taky může vést k poškození pacienta a protézy. Monopolární a bipolární elektrochirurgická zařízení, magnetická rezonance, použití laserů, diagnostického ultrazvuku, defibrilátorů vedou k poškození oka a trvale poškozují protézu nebo tkáň, obklopující implantát. Fungování implantátu ovlivňují detektory kovů a detektory, sloužící k zabezpečení budov, letišť, obchodů. Domácí zařízení, které mají elektromagnetické signály, například mikrovlnná trouba, taky mají vliv na fungování systému Argus II. [14, 25]

Nežádoucími účinky po implantaci jsou:

- bolesti oka;
- bolesti hlavy;
- slzení;
- pálení;
- oční záněty;
- eroze spojivek;
- endoftalmitida;
- ptóza;
- závrať;
- nausea;
- poškození implantátu, jeho pohyb nebo uvolnění. [14]

Účinky dlouhodobé elektrické stimulace nejsou moc známé, ale může dojít k:

- poškození sítnice
- poškození zrakového nervu
- zhoršení zraku a vizuální reakce na systém Argus II
- vyloučení následného nahrazení implantátu Argus II nebo jiného retinálního implantátu. [14]

2.1.6 Zobecněné výsledky zrakových funkcí u lidí po implantaci

Informace o spolehlivosti zařízení a jeho stabilitě byla získána na podkladě pooperačních vyšetření, provedených po 1. dne, 1. týdne, 4. týdne, 3. měsíce, 6. měsíce a 12. měsíce po operaci. Součástí vyšetření je optická koherentní tomografie a fluorescenční angiografie. Byly provedeny i různé testy a zkoušky. Například, pacient musel najít dveře a okno, projít se, aby mohl posoudit reálný svět a okolí. Také pacient musel lokalizovat vysoce kontrastní světelný bod v podobě bílého čtverce na černém pozadí. Ten čtverec se nacházel na dotykovém monitoru, pacient se měl dotknout toho světelného bodu. [6]

Během klinického hodnocení byly dosaženy rozdílné výsledky. Zatímco většina pacientů prokázala dobré výsledky z testů a zkoušek a tím pro sebe získala výhodu použití Argus II, někteří pacienti nezískali vůbec žádný užitek. Jenže hlavním výsledkem je nahrazená zraková percepce: pacient může vnímat světlo, rozlišit světlo a tmu, dokonce i pohyby. S největší pravděpodobností, obraz, který uvidí pacient, se bude skládat z desítek až stovek světelných bodů. Tyto body jsou sestaveny tak, že pomůžou pacientovi orientovat se v okolním světě. [6, 14]

Každopádně, nelze zapomenout i na to, že systém Argus II neposkytuje dostatek vidění v té míře, aby pacient mohl bezpečně chodit bez kompenzačních pomůcek. Tento model bionického oka nenahrazuje fyziologické zrakové funkce. [6, 14]

2.2 Bionické oko sdružení Bionic Vision Australia

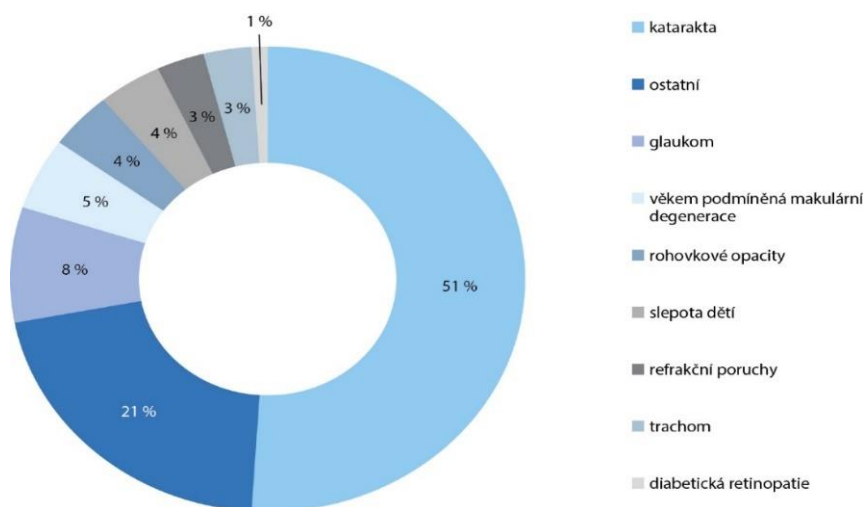
Bionic Vision Australia je národní sdružení výzkumníků, spolupracující s univerzitou v Melbourne a zaměřené na vývoj bionického oka. Cílem této technologie je obnovit vizuální vjem nevidomých tak, aby technologie pro ně byla bezpečná a efektivní. Bionické oko této společnosti patří k suprachoroidální retinální protéze a má několik vypracovaných zařízení. [1, 13]

2.2.1 Indikace k implantaci

Technologie Bionic Vision Australia je zaměřená na náhradu ztraceného zraku v důsledku pigmentové dystrofie sítnice a věkem podmíněné makulární degenerace. Pro využití této technologie pacienti budou potřebovat:

- funkční gangliové buňky;
- zdravý optický nerv a zdravá zraková centra v mozku;
- velmi nízký nebo žádný zrakový vjem. [13]

Výzkumníci BVA uvádí, že dvěma z nejhlavnějších příčin slepoty a slabozrakosti jak v Austrálii, tak i celosvětově jsou pigmentová dystrofie sítnice a věkem podmíněná makulární degenerace, proto tato onemocnění patří k podmínkám pro implantaci bionického oka. [13]



Obr.19: Procentuální výskyt očních onemocnění [3]

Přístupem k implantování zařízení BVA je využití zdravých částí zrakového ústrojí. Cílem je maximalizovat výhody pro lidi s pigmentovou dystrofií a věkem podmíněnou makulární degenerací. [13]

2.2.2 Design, konstrukce a fungování

System bionického oka od Bionic Vision Australia se skládá z kamery, která je připojena na brýle. Brýle vysílají vysokofrekvenční radiové signály do mikročipu, implantovaného do oka. Elektrody v čipu převádí tyto signály do elektrických impulzů pro stimulaci nepoškozených buněk v sítnici, které se připojují k zrakovému nervu. Impulzy jsou pak převáděny podél zrakového nervu do zrakových center, kde jsou interpretovány jako obrázek. [7, 13]

2.2.3 Vidění po implantaci

Dané bionické oko funguje tak, že vyvolává vnímání světla u pacienta, ale neobnovuje jeho zrakové funkce jako u zdravého člověka. Vidění pomocí této technologie je fosfenové. Fosfen je přes toto zařízení vnímán jako světelná skvrna v zorném poli. Cílem technologie společnosti BVA je stimulovat co nejvíc takových vjemů v rozsahu celého zorného pole, aby pacient měl celkovou představu, na co se dívá. Čím více elektrod implantát bude obsahovat, tím je více možností na získání fosfenů a tím více detailů pacient bude schopný vidět. [13]

2.2.4 Zařízení Bionic Vision Australia a výsledky výzkumů

Bionické oko této společnosti patří k suprachoroidální retinální protéze a má několik vypracovaných zařízení. [13]

Od roku 2012 do roku 2014 společnost Bionic Vision Australia zkoušela svůj počáteční prototyp s 24 elektrodami. První prototyp v roce 2012 byl implantován třem pacientům s pigmentovou dystrofií sítnice. Každý ze tří pacientů po implantaci byl schopen vidět světelné záblesky, které byly produkovány elektrodovou stimulací. Prototyp se dále začal využívat v laboratoři, díky čemuž se výzkumníci mohli dozvědět, jak bude mozek interpretovat informaci, získanou pomocí elektrické stimulace. [13]

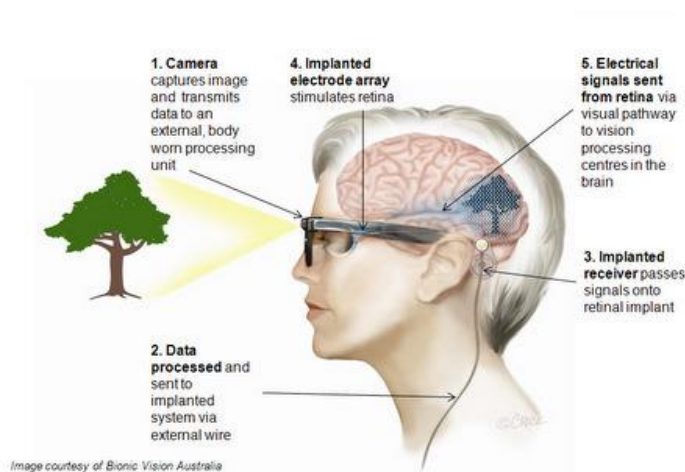
V roce 2013 výzkumníci připojili externí kameru do implantátu, a pacienti byli schopni rozpoznat základní tvary, včetně písmen a čísel. [13]

V roce 2014 účastníci začali používat přenosný systém a kameru k splnění úkolů a různých testů. Pacienti byli schopni používat vizuální informaci, získanou pomocí implantátu, pro svou navigaci. Účastníci také používali přístroj pro provádění základních úkolů běžného

života, jako je například identifikace předmětů na stole. Z daného výzkumu vyplynulo zařízení, které se skládá z retinálního implantátu, obsahujícího 24 elektrody, konektoru za uchem a externího systému. Elektrická stimulace tohoto zařízení produkuje vizuální vjemy v podobě skvrny nebo záblesku světla. [13]

Dalším prototypem je implantát The 44-electrode prototype, který obsahuje 44 elektrody a slouží jako pomůcka ke znalostem o tom, jak bionické oko musí být optimalizováno. [13]

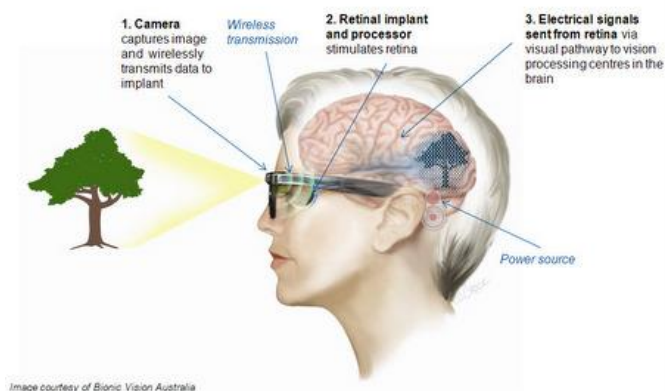
Společnost BVA po vyzkoušení výše uvedených prototypů sestrojila nová zařízení. Jedním z takových zařízení je retinální implantát Wide-View. Implantovaný čip má 98 elektrod, stimulujících sítnici a umožňujících pacientům vizuálně vnímat. Přístroj se vkládá do suprachoroidálního prostoru a chrání sítnici před mechanickým poškozením při vkládání. Tato lokalizace pomáhá udržovat implantát v stabilní a bezpečné poloze. Protéza má ve své konstrukci konektor, umístěný za uchem a spojený s retinálním čipem pomocí externího drátu, brýle s videokamerou. Cílem této technologie je poskytnout pacientům schopnost se pohybovat vedle velkých objektů: budov, aut, laviček. [13]



Obr.20: Retinální implantát Wide-View [13]

Dalším modelem bionického oka od společnosti Bionic Vision Australia je zařízení The High-Acuity. Model je určen pro detailnější vnímání, protože má elektrodové pole, obsahující 256 stimulačních elektrod. Zařízení má cíl poskytnout funkční centrální vidění, pomoci rozpoznávat obličeje a velká písmena. Pro vytvoření svazku elektrod a pro umístění implantátu se používá velmi biologicky kompatibilní materiál – diamant, který minimalizuje podráždění okolních tkání. To znamená, že implantát bude pořád bezpečně zůstat v těle.

Konstrukčně se protéza téměř neliší od typického modelu bionického oka: obsahuje brýle s kamerou, ale nemá videoprocessor, protože se informace zpracovává pomocí bezdrátového systému, umístěného v brýlích. [13]



Obr.21: Retinální implantát The High-Acuity [13]

2.3 Subretinální vizuální protézy

Subretinální protézy patří ke skupině implantátů, které vyžadují určitou lokalizaci: musí být umístěny za sítnici. Nachází se mezi vrstvou fotoreceptorů a RPE. Přístup do subretinálního prostoru se provádí dvěma způsoby: buď je realizován přes sklivec, anebo říznutím do skléry. [1, 7, 29]

Subretinální implantáty jsou určeny k náhradě vizuálního vjemu stejně, jako implantáty, uvedené v předchozích kapitolách, však mají jinou, spíš jednodušší konstrukci. Jako implantát se využívá fotodiodový mikročip, a celková konstrukce nepotřebuje ani kameru pro zachycení optické informace, ani procesor pro její dekodování. [25, 29]

Několik zařízení, které patří k subretinálním implantátům byly vyvinuty na velmi dobré úrovni. V následujících částech této kapitoly budou podrobně popsány.

2.3.1 Artificial Silicon Retina

Jednou z prvních sítnicových protéz se subretinální lokalizací byla protéza Artificial Silicon Retina neboli ASR. Je vyvinuta společností Optobionics Corporation. [7, 25, 29]

Průměr mikročipu, který se implantuje do sítnice, je 2 mm. Jeho tloušťka je 25 μm. Jedná se totiž o zařízení, složené z 5000 samostatně fungujících elektrod, které jsou opatřeny mikrofotodiodami. Energie, potřebnou pro jejich fungování, dává přímo dopadající světlo. Elektrická stimulace, produkovaná ASR, je navržena tak, aby se měnil membránový potenciál

sítnicových neuronů, čímž se i dosahuje. Tato stimulace je podobná stimulaci, kterou člověk dostává od dopadajícího přirozeného světla. Tímto způsobem se vytváří vizuální obrazy. [7, 17, 29]

Model Artificial Silicon Retina byl schválen firmou Food and Drug Administration v roce 1999. Hned po schválení toto zařízení bylo naimplantováno šesti pacientům s pigmentovou dystrofií sítnice. Prohlídky a vyšetření proběhly po 6. a pak po 18. měsíce po implantaci a prokázaly, že ASR implantát byl dobře snášen všemi šesti pacienty. K vylepšení vizuálních funkcí došlo také u všech pacientů. [18, 25]

Artificial Silicon Retina je takový implantát, který má neurotrofní účinek, což znamená, že implantát způsobuje růst nervové tkáni a nervových struktur. [7, 18, 29]

2.3.2 Retina Implantat AG

Retina Implantat AG je zařízením, založeným v roce 2003 v Tübingenu, v Německu. [18, 25, 29]

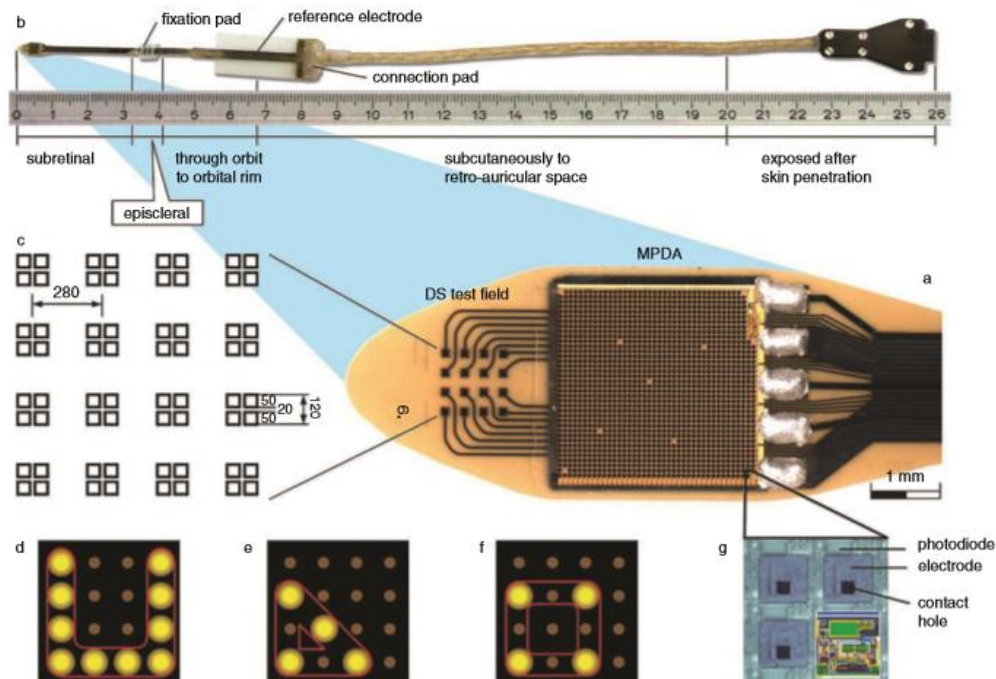
Optobionický implantát se skládá z mikrofotodiodového pole, obsahujícího 1500 pixelových elementů (fotodiod) a 7000 titanových mikroelektrod. Zajímavé je, že tato protéza má ve své konstrukci nejenom subretinální implantát, ale ještě navíc extraokulární a podkožní. [17, 18, 25]

Extraokulární část je fólie v podobě pásu, která má 22 spojení s referenčními elektrody. Tato spojení jsou vyrobena ze zlata. Fólie má délku 25 mm a je připojena ke sklěře pomocí speciálního fixačního bodu. Začátkem fólie je špička, která konstrukčně obsahuje ten hlavní sítnicový fotodiodový implantát s elektrodami. Konec fólie tvoří připojení do podkožní části protézy Retina Implantat AG. [7, 29]

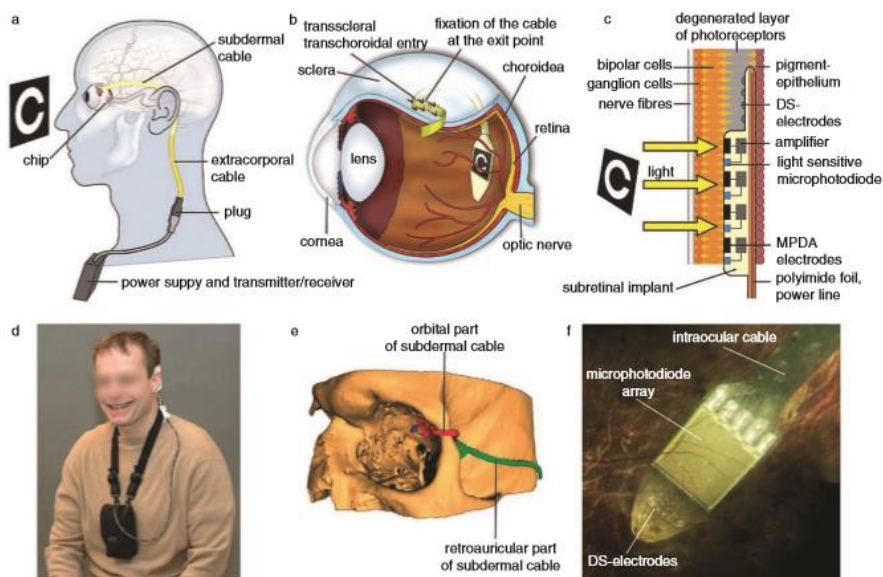
Podkožní implantát v podobě špuntu se nachází za uchem. Je spojen s fólií pomocí silikonového kabelu. [18, 25, 29]

Bionické oko Retina Implantat AG bylo použito k implantování u 12 pacientů s pigmentovou dystrofií sítnice. Implantát byl naaplikován pouze na 4 týdny. [7]

Po implantaci u všech pacientů došlo ke vzniku zrakového vjemu, někteří byli schopni přečíst dokonce i jednotlivá velká písmena. Nicméně, německá společnost plánuje spolu se sdružením Second Sight novou verzi dané protézy, která se bude zpracovávat během pěti let. [7, 17]



Obr.22: Protéza Retina Implantát AG: a – sítnicový implantát; b – extraokulární implantát; c – grafické schéma elektrod; d, e, f – grafické schéma fotodiody; g – fotodiody čip s elektrodami [7]

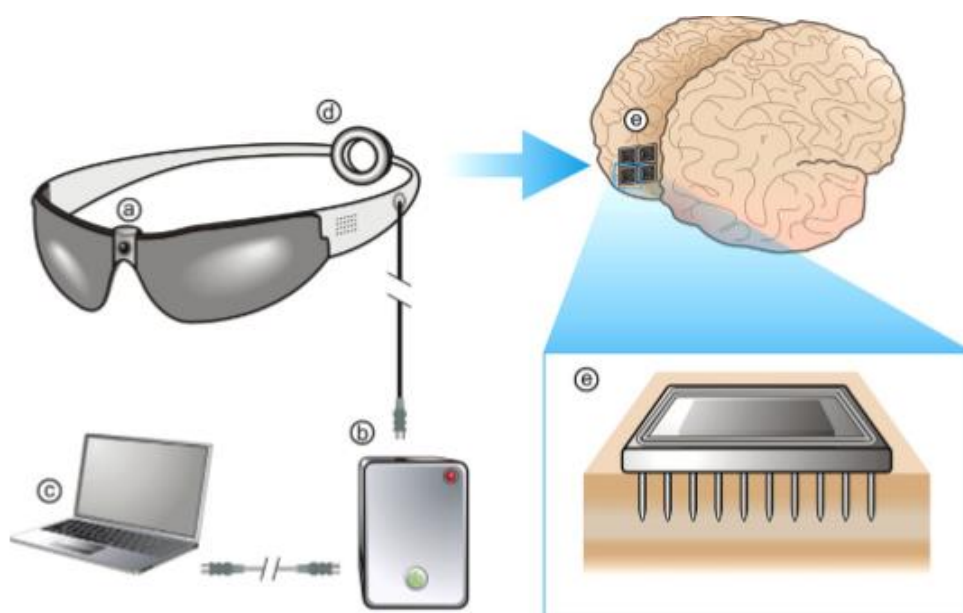


Obr.23: Protéza Retina Implantát AG: a, b – umístění; c, f – fotodiody čip s elektrodami; d – pacient s Retina Implantát AG; e – umístění podkožního implantátu [7]

2.4 Kortikální implantát společnosti Monash Vision Group

Monash Vision Group je společnost, která zahrnuje Univerzitu Monash a Alfred Hospital v Melbourne. Na rozdíl od přístupu předchozích společností se Monash Vision Group snaží vyvinout kortikální implantát, který by přímo stimuloval zrakovou kůru. Výhodou kortikální protézy, jak bylo zmíněno výše, je, že tento přístup bude prospěšný u pacientů s nefunkční sítnicí, optickém nervem a zrakovou dráhou. Tento projekt byl zahájen v roce 2010 a je v současné době ve fázi vývoje. [1, 7, 24, 32]

Komponenty tohoto bionického oka zahrnují kameru, namontovanou na brýle, která předává digitalizované vizuální snímky do kapesního procesoru, který sám zpracovává obrazová data před bezdrátovým přenosem. Kapesní procesor lze sledovat a přeprogramovat pomocí kabelového propojení s přenosným počítačem. Zpracovaná obrazová data jsou přenášena bezdrátově pomocí antény, která umožňuje obousměrnou komunikaci s bezdrátově napájenými částmi elektrických obkladů implantovanými do vizuální kůry. Elektrody pronikají přímo do zrakové kůry. [1]



Obr.24: Kortikální protéza Monash Vision Group obsahuje: a – kameru, b – procesor, c – přenosný počítač, d – bezdrátová anténa, e – intrakortikální elektrodový implantát. [1]

3. Experimentální část

Cílem experimentální části je určit, jestli implantace bionického oka je vhodnou a úspěšnou technologií náhrady ztraceného zraku.

V teoretické části bakalářské práce bylo uvedeno, že hlavní podmínkou implantace bionického oka je funkčnost zrakového nervového aparátu: gangliových buněk sítnice, zrakové dráhy a zrakových center v mozku. Taky bylo uvedeno, že se bionické oko implantuje u dvou sítnicových onemocnění: pigmentové dystrofie a věkem podmíněné makulární degenerace. Při daných onemocněních dochází k poškození fotoreceptorů sítnice: čípků a tyčinek, což by mohlo znamenat, že implantované bionické oko bude mít efekt náhrady zraku u pacientů s těmi onemocněními. Ale experimentální výzkumy, které byly provedeny na klinice doc. MUDr. Jána Leštáka, CSc, MSc, LLA, MBA, DBA, FEBO, FAOG, vedoucího mé bakalářské práce, nám ukazují, že žádné sítnicové onemocnění, přivádějící ke slepotě, nepoškozuje jen fotoreceptory nebo jen gangliové buňky, ale celou zrakovou dráhu.

Při poškození zrakové dráhy nedochází ke vzniku nervových impulzů v zrakových centrech mozkové kůry, proto nedojde i k zrakovému vjemu. Daný jev byl prokázán při provedení vyšetřovací analýzy mozkové aktivity u nemocí, kde dochází k poškození nejen fotoreceptorů, ale i gangliových buněk sítnice: u pigmentové dystrofie a VPMD. Výzkumy poukazují na sníženou aktivitu zrakové kůry u těchto onemocnění. Vyšetření mozku včetně zrakové kůry bylo provedeno pomocí poměrně nové vyšetřovací metody – funkční magnetické rezonance (fMR). Dále bude popsána tato metoda a bude uveden podrobný popis funkčního vyšetřování mozkové aktivity u onemocnění, u kterých bionické oko by mohlo být implantováno.

3.1 Metodika vyšetření fMR

3.1.1 Funkční magnetická rezonance

Funkční magnetická rezonance (fMR) je vyšetřovací metodou neurovizualizace, která si klade za cíl změřit hemodynamické reakce, vyvolané neuronální aktivitou mozku, a zobrazit jeho funkční aktivitu nebo aktivitu jeho jednotlivých oblastí při různých faktorech, například při patologických stavech. [23]

Funkční zobrazování mozkové aktivity pomocí magnetické rezonance je relativně novou metodou. Oproti pozitronové emisní tomografii (PET), která byla již o několik let dříve využívána při perfuzních a funkčních studiích mozkové aktivity, má fMR několik výhod: lepší časové rozlišení (doba měření obrazu může být i výrazně kratší než 1 s), lepší prostorové rozlišení (velikost základního voxelu matice může být jen několik mm^3) a také možnost opakovat několik funkčních měření u stejného subjektu. Metoda nevyužívá ionizující záření, ani žádnou externě podanou kontrastní látku. Pomocí nepřeberného množství testovacích úloh (tzv. paradigmat) lze studovat téměř libovolné mozkové funkce a provádět časové či srovnávací studie na skupinách vybraných subjektů. [19]

Mechanismus, umožňující vyšetřování funkční aktivity mozkových center magnetickou rezonancí, je založen na rozdílu lokálního krevního zásobení, tedy na změnách toku a objemu mozkových cév a v krevní oxygenaci. Při aktivaci mozkových buněk dochází ke spuštění hemodynamického procesu, který musí vést v místě neuronální aktivity ke změně v metabolismu glukózy a tím také ke zvýšené spotřebě kyslíku. Zvýšení dodávky kyslíku je zajištěno procesem, který je nazýván neurovaskulární vazba. Ten proces vede k lokálnímu zvýšení krevního průtoku, krevního objemu a k vyšší lokální koncentraci oxyhemoglobinu (oproti klidovému stavu). Dynamiku celého procesu, který vede k aktivaci mozkových buněk, schematicky ukazuje obr. 25. [19, 22]



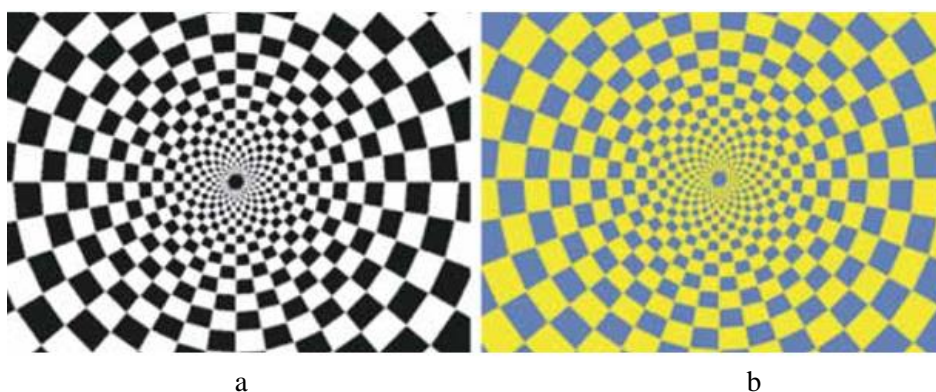
Obr.25: Schéma neurovaskulární vazby: při zvýšení neuronální aktivity dojde tímto mechanismem k lokálnímu zvýšení krevního průtoku (upraveno) [19]

Poprvé byla možnost studovat změny v oxygenaci krve pomocí MR ověřena ve velmi vysokém poli (7 a 8,4 Tesla) a při vysokém rozlišení (65 μm) na hlodavcích a efekt byl nazván „Blood Oxygen Level Dependent“ (BOLD) kontrast. [19]

3.1.2 Použitá metodika fMR

Všechna měření funkčního MR zobrazování byla provedena na systému Philips Achieva TX SERIES s magnetickým polem 3 Tesla. Ke skenování byla použita 6 kanálová hlavová SENSE RF cívka, později 32 kanálová hlavová SENSE RF cívka. Optická stimulace při měření fMR byla realizována pomocí komerčního stimulačního systému Eloquence (In Vivo, Německo). [19]

Pro měření fMR metodou BOLD byla použita sekvence gradientního echa EPI s následujícími parametry: TE = 30 ms, TR = 3 s, sklápěcí úhel 90°. Měřený objem obsahoval 39 navazujících vrstev s tloušťkou 2 mm a velikost měřeného voxelu (prostorové rozlišení) byla $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ (FOV = $208 \times 208 \text{ mm}^2$, matice 104×104 , rekonstrukční matice 128×128 , SENSE faktor 1,8). Během snímání fMRI byla subjektům promítána alternace černobílé nebo žlutomodré šachovnice. [19]



Obr.26: Šachovnicové pole černo-bílé stimulace (a) a žluto-modré stimulace (b). Během stimulace dochází k alternaci šachovnicového pole s jeho inverzí o frekvenci 2 Hz (upraveno) [19]

Velikost stimulačního pole byla 25,8 x 16,2 stupňů. Alternace obrazu byla s frekvencí 2 Hz. Během klidové fáze byl subjektu promítán statický zaměřovací kříž, umístěný do středu vizuálního pole. Každé měření tvořilo blokové schéma s 5 intervaly aktivní fáze o délce 30 s (10 dynamických skenů) a 5 klidovými intervaly o stejné délce trvání. Celkově tedy každé měření obsahovalo 100 dynamik a trvalo 5 minut. [19]

Získaná data byla zpracována pomocí softwaru SPM8 a obecného lineárního modelu (GLM). [19]

Během pre-procesu, byly údaje pohybově korigovány (realignment) a korigovány na časový posun jednotlivých řezů (slice timing), poté vyhlazeny Gaussovým filtrem s FWHM 6 x 6 x 6 mm a nakonec normalizovány do standardního prostoru MNI_152. Pro statistické

vyhodnocení na úrovni jednotlivých subjektů byl použit GLM s modelovou funkcí danou konvolucí tzv. kanonické funkce hemodynamické odpovědi (HRF – hemodynamic response function) s průběhem použitého blokové schématu stimulace. Výsledné statistické mapy byly prahovány na úrovni statistické významnosti $p = 0,05$ s korekcí na mnohočetná pozorování FWE (Family Wise Error). [19]

3.2 fMR u pacientu s pigmentovou dystrofií sítnice

Autoři výzkumu: Ján Lešták, Jíří Zahlava, Jaroslav Tintera¹, Nada Jirásková a Leoš Navrátil.

Cílem výzkumu je určit změny ve fMR mozku u pacientu s pigmentovou dystrofií sítnice obou očí, což by sloužilo podkladem pro jedno z nejčastěji diskutovaných témat použití bionického oka. [20]

Anamnéza pacienta (viz. Tabulka 1) [20]

Datum narození	1952 (63 let)
Doba vyšetřování	Od května 2002
Oční anamnéza	Od školního věku trpí hemeralopií. V roce 2002 byla provedena operace katarakty na pravém oku, v roce 2003 – na levém oku. Vizus po operacích: pravého oka – 0,4; levého oka – 0,6. Při vyšetření byla objevena pokročilá forma RP.
Rodinná anamnéza	Rodiče neměli oční onemocnění. Straší bratr má RP. Mladší bratr zemřel před několika lety a neměl žádné oční poruchy. Dcera pacienta je zdravá, stejně jako její syn.
Podávané léky	Pacient užívá latanoprost do obou očí během posledních tří let.
Poslední vyšetření a subjektivní potíže	V prosinci 2015 bylo provedena poslední kontrola na žádost pacienta. Subjektivně

	hlásil pokles zrakové ostrosti a zúžení zorného pole.
--	---

Tabulka 1: Anamnéza pacienta s RP [20]

Metodika fMR, která byla použita pro vyšetření mozkové aktivity pacienta, je podrobně popsána v předchozí kapitole (viz. Kapitola 3.1.2 Použitá metodika fMR). Optická stimulace byla prováděna pomocí černobílé šachovnice s frekvencí 2 Hz. Vizualní velikost šachovnice byla 25,8 x 16,2 stupňů. [20]

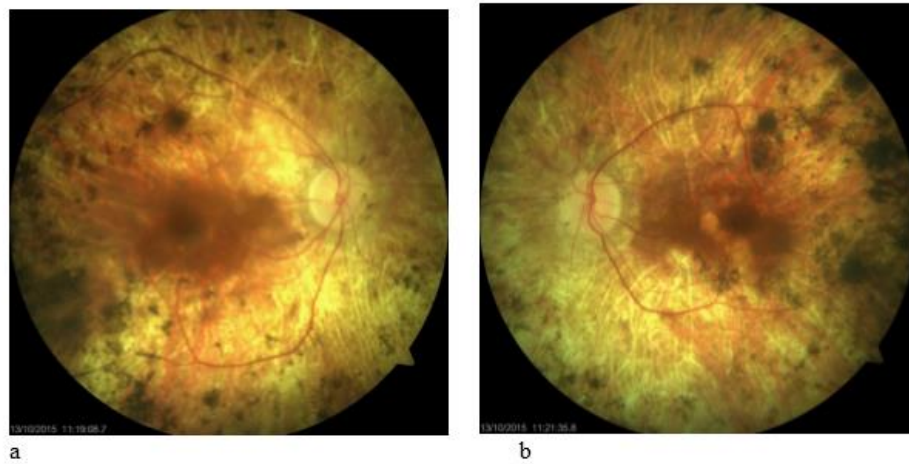
Délka měření. Měření se skládalo z pěti 30-sekundových aktivních fází (10 dynamických skenů) a z pěti 30-sekundových klidových fází. Celkově každé měření zahrnovalo 100 dynamických skenování a trvalo 5 minut. [20]

Vyšetření. Každé oko bylo vyšetřováno pomocí fMR. Také bylo provedeno jedno kontrolní měření obou očí dohromady. [20]

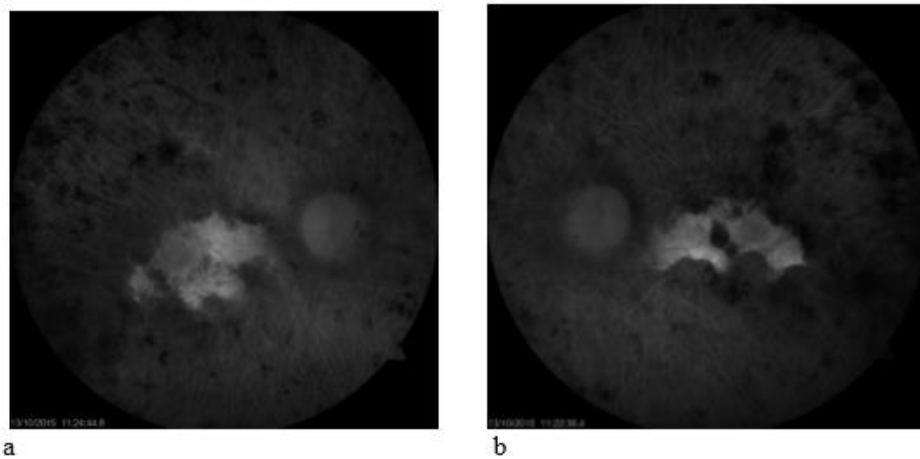
Hodnocení fMR bylo zajištěno pomocí obecného lineárního modelu (GLM) a zpracováno v softwaru SPM12 sestavením stimulačních map, které byly vypočteny z dat fMR. Analýza voxelu byla použita pro porovnání aktivity předem zvolených oblastí mozku (primární zrakové kůry, dolního laterálního okcipitálního kortexu a Heschlova gyru) mezi vyšetřovaným pacientem a zdravým dobrovolníkem podobného věku. [20]

Vyšetření a výsledky

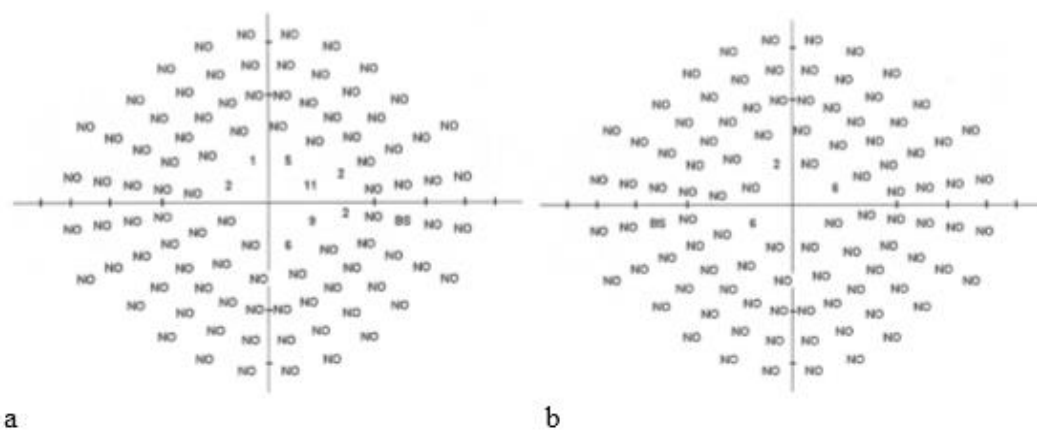
V prosinci 2015 pacient měl komplexní vyšetření, přičemž objektivní nálezy vyšetření zahrnovaly nerušený přední segment obou očí, hlubší přední komory, reagující na světlo pupily. Papila je kulatá, ohraničená, voskovitě nažloutlá. Centrální cévy jsou podobné nitím, některé zmizely. Neuroretina je šedá v oblasti makuly, není přítomen foveolární reflex. Je nalezena chorioretinální atrofie a hustá hyperplázie RPE tvaru kostních buněk. Vizus pravého oka je 0,2; vizus levého oka je 0,3. Perimetrie ukazuje zúžení zorného pole u pravého oka o 10°, u levého oka o 5°. Výsledky klinického vyšetření znázorňují obrázky 27, 28, 29. [20]



Obr.27: Nález na fundu pravého oka a), levého oka b) [20]

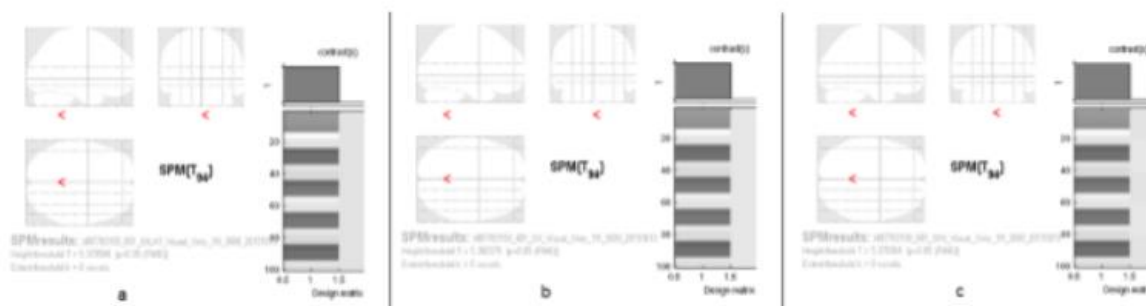


Obr.28: Fundus-autofluorescence pravého oka a), levého oka b) [20]



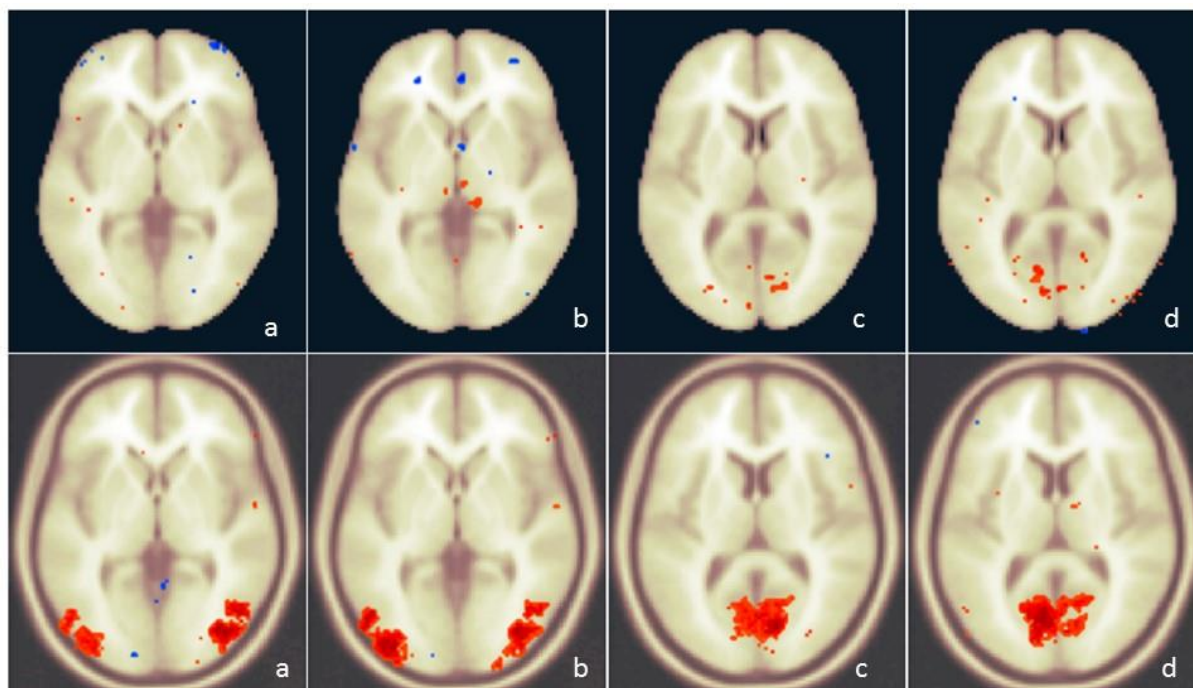
Obr.29: Perimetrie (zorné pole) pravého oka a), levého oka b) [20]

Při hodnocení fMR nebyla prokázána žádná aktivita zrakového kortexu (hraniční hodnota $p = 0,05$ FWE), což znázorňuje obrázek 30. [20]



Obr.30: Nulová fMR-aktivita po stimulaci obou očí a), pravého oka b), levého oka c) při hodnotě $p = 0,05$ FWE [20]

Žádná aktivita nebyla prokázána ani při méně statisticky významné hraniční hodnotě ($p = 0,001$, bez korekce). Absence jakékoliv mozkové aktivity nemůže být způsobeno pohyby pacienta, protože výsledky ukazují amplitudu posunu o 1 mm a rotaci – o 1° během měření. Příčinou nulové aktivity zrakové kůry může být nepřítomnost signálu ve zrakové dráze. Výsledné mapy funkčního zobrazení aktivity mozku jsou znázorněny na obrázku 31, kde je vidět obrovský rozdíl mezi pacientem s pigmentovou dystrofií a zdravým dobrovolníkem. U obou lidí byl proveden stejný typ měření. [20]



Obr.31: Mapy mozkové aktivity pacienta s RP (horní řádek) a zdravého dobrovolníka (spodní řádek): pravé dolní laterální okcipitální kůry a), levé dolní laterální okcipitální kůry b), pravé primární zrakové kůry c), levé primární zrakové kůry d). (upraveno) [20]

3.3 fMR u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací

Autoři výzkumu: Ján Lešták, Jaroslav Tintěra, Ivan Karel, Zuzana Svatá a Pavel Rozsíval.

Cílem výzkumu je určit vztah mezi průběhem vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace a aktivitou zrakové kůry vyšetřené pomocí funkčního zobrazování magnetickou rezonancí; porovnat získané výsledky s výsledky zdravých respondentů. [19, 21]

Pacienti. Bylo vyšetřováno 10 pacientů s exsudativní formou VPMD (9 žen a 1 muž). Průměrný věk je 74,7 let (58-85 let). Pacienti se nachází v různých stádiích postižení, netrpěli žádným jiným očním či neurologickým onemocněním. Žádný pacient nedostával léčbu proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (VEGF). [19, 21]

Zdravé respondenti. Bylo změřeno 9 zdravých lidí. Průměrný věk je 54,1 let (45-65 let). [19, 21]

Metodika fMR. Pro vyšetření byl použit systém Philips Achieva TX SERIES s magnetickým polem 3 Tesla. Pro měření fMR technikou BOLD, která je závislá na hladině kyslíku v krvi, byla použita sekvence gradientního echa EPI. Všechna měření fMR byla provedena stimulací obou očí pomocí černobíle šachovnice komerčním stimulačním systémem Eloquence (InVivo). Velikost stimulační oblasti zůstala stejná, jako v předchozím výzkumu – 25,8 x 16,2 stupňů. Metodika fMR pro vyšetření mozkové aktivity pacienta je podrobně popsána v kapitole 3.1.2 Použitá metodika fMR. [19, 21]

Délka měření. Každé měření obsahovalo pět aktivních intervalů, trvajících 30 sekund (10 dynamických skenů), a pět klidových intervalů o stejné době trvání. Celkově každé měření zahrnovalo 100 dynamických skenování a trvalo 5 minut. [19, 21]

Vyšetření. Vzhledem k tomu, že pacienti měli nízkou zrakovou ostrost jednoho nebo obou očí, vyšetření se provádělo na pravém a levém oku současně. [19, 21]

Hodnocení fMR bylo provedeno pomocí softwaru SPM8. Údaje byly opraveny pohybem a korigovány na časový posun jednotlivých řezů, vyrovnány Gaussovým filtrem a normalizovány do prostoru MNI_152. Statistické zpracování bylo uděláno pomocí obecné lineární modelové statistiky s funkcí hemodynamické odezvy. Statistické mapy měly hraniční hodnotu $p = 0,05$ FWE (viz. Kapitola 3.1.2 Použitá metodika fMR). Pro statistické vyhodnocení skupinových rozdílů byl použit test Mann-Whitney U. [19, 21]

Oftalmologické vyšetření. Všichni pacienti, zařazené do výzkumu, byli sledováni na klinice během 5 let. Zraková ostrost byla stanovena v průběhu vyšetření pomocí tabulek ETDRS (viz. Tabulka 2 a 3). Chyba refrakce se nacházela v rozmezí ± 2 dioptrií. [21]

Vyšetření a výsledky

Před zahájením fMR bylo zajištěno, aby zorné pole pacientů zcela pokrylo stimulační šachovnici. Po vyšetření fMR byli všichni pacienti požádáni, aby potvrdili, zda kontrolní prvek stimulace byl jasně viditelný. [21]

Porovnání rozsahu aktivity zrakové kůry, vyjádřené v počtu voxelů, ukazuje statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami respondentů ($p = 0,0247$). Všechny naměřené hodnoty jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3. [21] Je vidět, že počet aktivovaných voxelů u pacientů s VPMD je mnohem menší než u zdravých lidí.

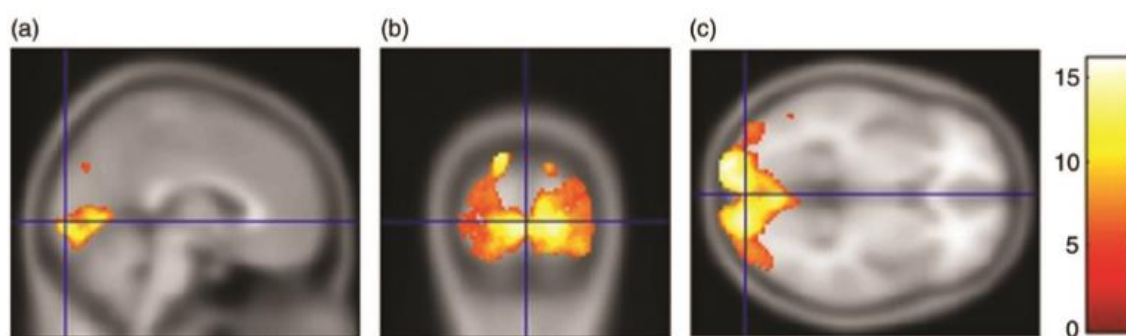
№ respondenta	Pohlaví	Věk	Vizus OP/OL	fMR-aktivita zrakové kůry (počet voxelů)
1	Žena	45	1,0/1,0	7100
2	Žena	48	1,0/1,0	9544
3	Žena	50	1,0/1,0	11650
4	Žena	50	1,0/1,0	6815
5	Žena	50	1,0/1,0	8358
6	Žena	61	1,0/1,0	5973
7	Žena	65	1,0/1,0	8060
8	Muž	58	1,0/1,0	6809
9	Muž	60	1,0/1,0	7878

Tabulka 2: fMR u zdravých respondentů [21]

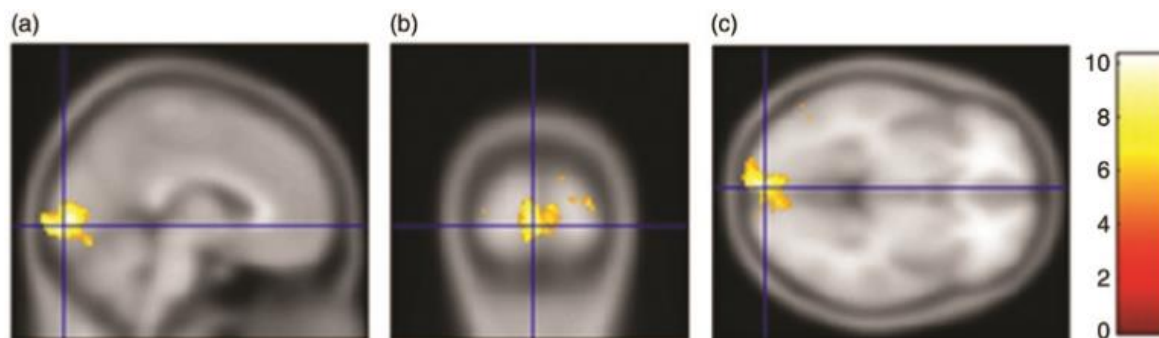
№ respondenta	Pohlaví	Věk	Vizus OP/OL	fMR-aktivita zrakové kůry (počet voxelů)
1	Žena	58	0,04/0,03	2630
2	Žena	65	0,3/0,1	6870
3	Žena	67	0,2/0,7	8600
4	Žena	69	0,1/0,8	5450
5	Žena	79	0,001/0,02	3917
6	Žena	79	0,5/0,001	2910
7	Žena	81	0,05/0,3	1530
8	Žena	85	0,1/0,02	2013
9	Žena	85	0,001/0,1	8517
10	Muž	79	0,09/0,09	28

Tabulka 3: fMR u pacientů s VPMD [21]

Aktivita při vyšetření pomocí fMR u zdravého respondenta č. 4 a u pacienta č. 1 jsou znázorněny na obrázcích 32 a 33, které ukazují příklad rozdílu ve fMR. [21]

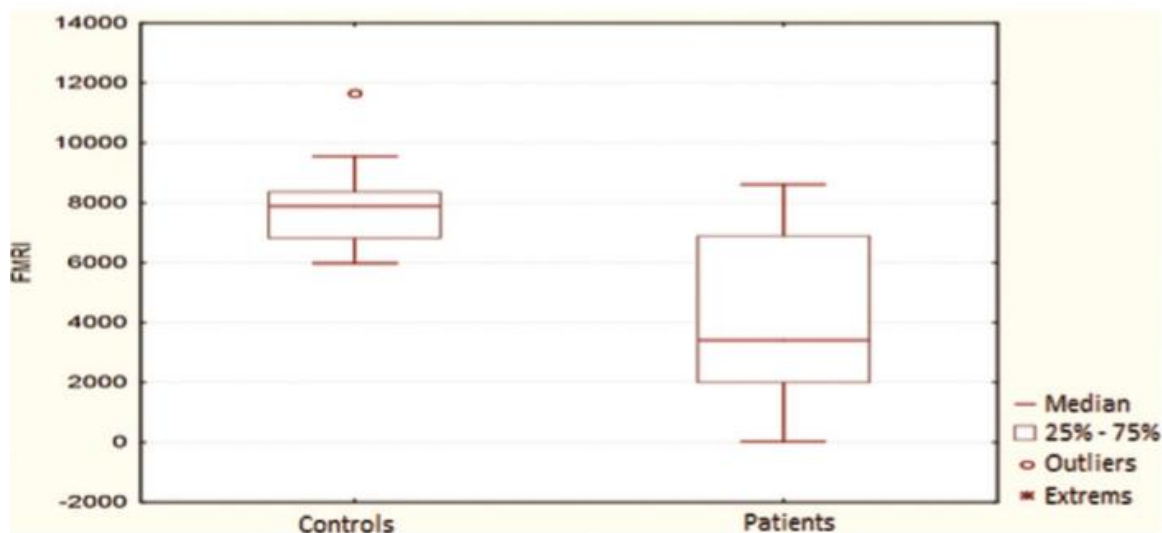


Obr.32: Mapy aktivity zrakového kortexu zdravého respondenta č. 4. Nález na sagitální sekci a), koronální sekci b), transverzální sekci c) jsou normální. [21]



Obr.33: Mapy aktivity zrakového kortexu pacienta s VPMD č. 1 (žena, věk 54 let, vizus pravého oka je 0,04; vizus levého oka je 0,03). Nálezy na sagitální sekci a), koronální sekci b), transverzální sekci c) ukazují významný pokles mozkové aktivity. [21]

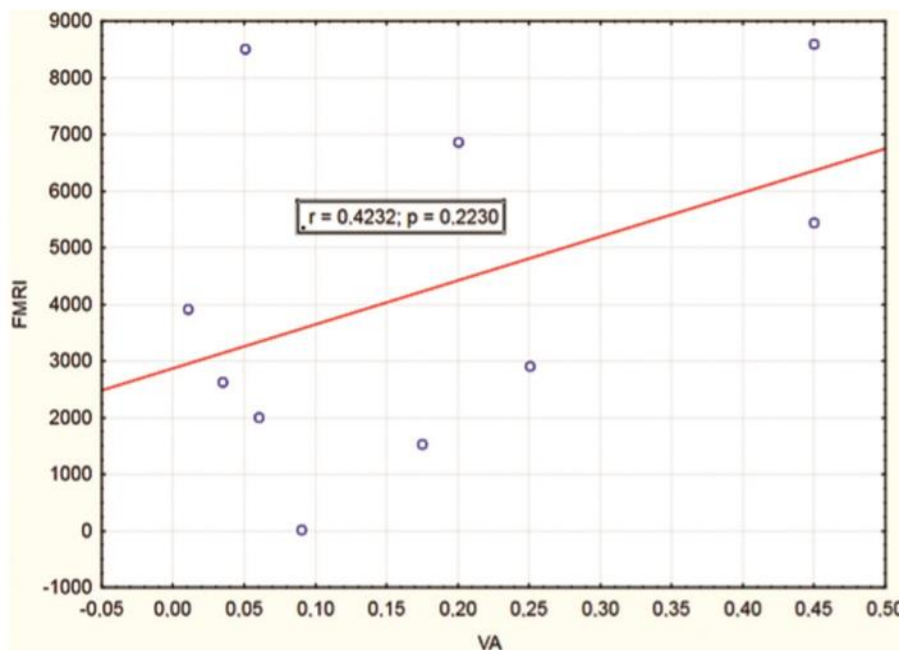
Rozdíl ve fMR-aktivitě (počet významně aktivovaných voxelů) u skupiny zdravých respondentů a skupiny pacientů s VPMD je uveden na obrázku 34. [21]



Obr.34: Graf v podobě boxu ukazuje rozdíl ve fMR-aktivitě, vyjádřené počtem aktivovaných voxelů, mezi skupinou zdravých respondentů (controls) a skupinou pacientů (patients) [21]

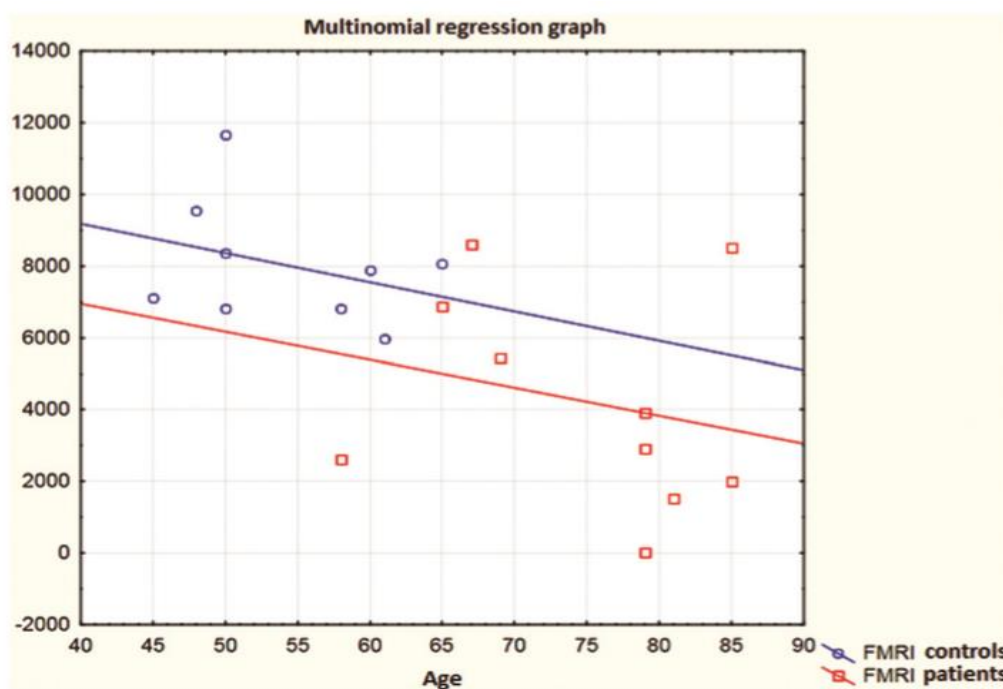
Na obrázku je vidět, že se střední hodnota počtu aktivovaných voxelů u zdravých jedinců rovná 8000, zatímco se tato hodnota pohybuje kolem 4000 u pacientů, což by mohlo znamenat průměrně dvounásobný pokles mozkové aktivity při VPMD. [21]

Širší box-graf skupiny pacientů je způsoben vyšší variabilitou zrakové ostrosti ve srovnání se zdravými respondenty. Avšak vztah mezi aktivitou fMR a průměrnou zrakovou ostroť nebyl statisticky významný ($p = 0,223$), jak je ukázáno na obrázku 35. [21]



Obr.35: Graf ukazuje vztah mezi fMR-aktivitou, vyjádřenou počtem aktivovaných voxelů, a průměrnou zrakovou ostrostí obou očí (VA). [21]

Vzhledem k věkovému rozdílu mezi oběma vyšetřovanými skupinami byla také provedena analýza věkové závislosti. Pomocí multinomiální regresní analýzy bylo prokázáno, že počet aktivovaných voxelů ve skupině pacientů je o 2144 nižší než u zdravých respondentů. Nicméně tento rozdíl není statisticky významný ($p = 0,267$), jak je ukázáno na obrázku 36. [21]



Obr.36: Graf ukazuje snížení fMR-aktivity, vyjádřenou počtem aktivovaných voxelů, u pacientů s VPMD (FMRI patients) navzdory stárnutí. [21]

Diskuze

V diskuzi své bakalářské práce provádím analýzu relativních neúspěchů implantací bionického oka na podkladě zhodnocení výsledků zkoumaných experimentálních výzkumů, provedených pomocí funkčního zobrazení mozkové aktivity zrakové kůry magnetickou rezonancí.

Funkční magnetická rezonance, provedená u pacientu s pigmentovou dystrofií sítnice, ukazuje nulovou aktivitu zrakové kůry. To objasňuje projev onemocnění: při pigmentové dystrofií dochází nejenom k poškození tyčinek, čípků a retinálního pigmentového epitelu, ale i gangliové buňky sítnice podléhají degeneraci již v počátečních stádiích onemocnění. Následkem je poškození optického nervu a zrakové dráhy. Proto absence mozkové aktivity může být způsobena chyběním nervových impulzů ve zrakové dráze v důsledku její poškození a nefunkčnosti.

Funkční magnetická rezonance, provedená u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací, ukazuje sníženou aktivitu zrakové kůry. Mozková aktivita se může snižovat v důsledku projevů onemocnění: poškození fotoreceptorů může vést ke ztrátě funkčnosti gangliových buněk sítnice a k degeneraci sítnicových nervových vláken. Proto při věkem podmíněné makulární degenerací existuje sice nepřímý, ale závažný vztah mezi patologií sítnice a kortikální degenerací. Pokud jsou poškozeny gangliové buňky sítnice, dochází k degeneraci neuronů a gangliových buněk zrakového kortexu, což se projevuje jeho sníženou či nulovou aktivitou při fMR.

V tabulce 4 je znázorněno celkové shrnutí zhodnocených výsledků, které potom objasňují neefektivitu použití bionického oka.

	Pigmentová dystrofie sítnice	Věkem podmíněná makulární degenerace
Poškození fotoreceptorů	Ano	Ano
Poškození gangliových buněk sítnice	Ano	Ano
Funkčnost gangliových buněk sítnice	Ne	Ne
Poškození zrakové dráhy	Ano	Ano

Funkčnost zrakové dráhy	Ne	Ne
Nervové impulzy zrakové dráhy	Absence	Sníženost nebo absence
fMR-aktivita zrakových center mozkové kůry	Absence	Sníženost nebo absence

Tabulka 4: Zhodnocení a shrnutí výsledků

Zhodnocení výsledku funkční magnetické rezonance vysvětluje relativní neúspěchy a selhání současné vizuální protézy – bionického oka. Zraková dráha se poškozuje při jakémkoliv poškození sítnicových buněk – fotoreceptorů a neuronů sítnice. Poškození zrakové dráhy vede k její nefunkčnosti a zároveň přivádí i k absencím mozkové aktivity. Implantace bionického oka nebude mít významný účinek, zda chybí nervové signály ve zrakovém kortexu, protože zrakový vjem tvoří triáda očních struktur: sítnice, zraková dráha a zraková mozková kůra. Pro dosažení kvalitní vizuální percepce při implantaci bionického oka je potřebné, aby byla zachována funkčnost této zrakové triády současně. V opačném případě bionické oko nepřinese žádný efekt. Tabulka 5 ukazuje vztah mezi neúspěšností implantace bionického oka a nefunkčností sítnice a nervové oční struktury: zda chybí nervové impulzy v zrakovém systému kvůli jejímu poškození, elektrická stimulace, provádějí se bionickým okem, nemůže způsobit aktivaci těchto impulzů. To znamená, že v důsledku nezdravosti a následné neaktivity potřebných pro implantaci zrakových elementů, elektrická stimulace, která je principem fungování bionického oka, nemůže na ně být působivá. Jestli se elektrická stimulace nepodaří, bionické oko nevyvolá zrakový vjem, který při použití této protézy je základem pro navrácení ztraceného zraku. Proto bionické oko, jako technologie kompenzace a náhrady zraku, v dnešní době je v zásadě neefektivní, a jeho implantace jsou relativně neúspěšné.

Sítnice při RP a VPMD	Nefunkční, neaktivní
Zrakový nervový aparát při RP a VPMD	Nefunkční, neaktivní
Elektrická stimulace elektrodovým implantátem bionického oka	Nepůsobivá

Zrakový vjem po implantaci	Žádný či fosfenový
Zrakové funkce	Neobnovují se
Implantace bionického oka	Relativně neúspěšná
Efektivita použití bionického oka	Neefektivní

Tabulka 5: Analýza neefektivity bionického oka

Avšak nelze zapomenout na některé modely bionického oka, například Argus II či Retina Implantat AG, které byly implantovány několika pacientům a vytvořily určitý zrakový vjem. Vjem byl sice fosfenový a světelný, ale i při dosáhnutí tohoto vjemu pacienti byli schopni určit alespoň minimální orientaci v prostoru, dokonce i přečíst velká písmena. Daný výsledek udává velkou naději do budoucích vyšetření, měření a experimentů ve výzkumů bionického oka. Jde o to, že pacient vždycky musí být pečlivě vyšetřován: mělo by se provádět vyšetření nejenom čípků a tyčinek, ale gangliových buněk sítnice, zrakové dráhy a mozku; měla by se hledat závislost poškození jedné struktury oka na jiné. Osobně si myslím, že je vždycky vhodné použít i funkční magnetickou rezonanci, aby byla jasná perspektiva implantace bionického oka: jestli se například rozhoduje, mělo by se bionické oko implantovat nebo operace nepřinese žádný účinek.

Výše uvedena analýza neúspěchů implantace bionického oka prokazuje, že bionické oko musí být důkladně zkoumáno, aby byly šance zlepšit současný stav v jeho použití a aby snaha o návratu zraku snižovala počet zrakově postižených pacientů a pacientů nevidomých.

Závěr

Bionické oko by se mohlo stát velkou perspektivou kompenzace vizuální percepce u nevidomých pacientů, kteří ztratili jeden z nejdůležitějších lidských smyslů – zrak.

Onemocnění, v důsledku kterých lidé přišli o orientaci v prostoru a o vnímání světla a barev, jako je pigmentová dystrofie sítnice a věkem podmíněná makulární degenerace, posloužily rozvoji různých typů vizuálních protéz, které jsou založené na principu elektrické stimulace sítnice nebo nervových očních struktur a následného získání zrakového vjemu. Tato biomedicínská technologie se v poslední době rychle vyvíjí, vznikají nové konstrukce, používají se nové materiály pro výrobu implantátů. Je zkoumána i různá lokalizace protéz. Také se zkoumají nejenom interní části protéz se stimulačními elektrodami, které se vkládají přímo do sítnice, optického nervu, zrakové dráhy nebo zrakové kůry, ale i části externí, jako je například videokamera, brýle, které ji obsahují, procesor, umožňující natáčená data “číst” a přeměňovat do elektrických signálů. Je už provedeno několik výzkumů, nicméně, je potřebné, aby sítnice a nervový systém pacienta byly vždycky pečlivě vyšetřovány.

V různých zemích je vytvořeno několik modelů bionického oka: v Americe, Austrálii, Německu. Každý z těchto modelů náhrady zrakového vjemu má své výhody a nevýhody, rizika a nežádoucí účinky. Některá zařízení nahrazují jen vnímání světla, zatímco po implantaci jiných modelů je možné se orientovat v prostoru a číst velká písmena. Nicméně, v současné době ani jedna protéza neobnovuje fyziologické zrakové funkce, tj. zrakové funkce zdravého člověka. Implantované bionické oko poskytuje zrakový vjem v podobě fosfenů: světelných skvrn, teček a jiných elementů. Ale i toto vnímání dává velkou naději jak lidem, tak i výzkumníkům. Výzkumníci chtějí nahradit pacientům kvalitnější a detailnější vidění, proto se pořád snaží vylepšit nyní používané modely anebo vymyslet nová zařízení.

Experimentální výzkumy, které jsem popsala ve své bakalářské práci, nám ukazují, že v současné době bionické oko nemá významný efekt. Implantace mají relativní neúspěchy, protože elektrická stimulace elektrodami bionického oka nepřináší účinek v důsledku mozkové neaktivity, ke které dochází během onemocnění, sloužících indikacemi k implantaci. Díky výsledkům byla prokázána a potvrzena hypotéza práce.

Ve své bakalářské práci jsem udělala literární popis bionického oka, popsala jsem indikace k implantaci, uvedla jsem experiment, v diskuzi jsem zanalyzovala výsledky. Cíl práce byl splněn. Doufám, že se práce stane kvalitním literárním přehledem o bionickém oku.

Seznam použité literatury

- [1] Lewis, P.M., Ackland, H.M., Lowery, A.J., Rosenfeld, J.V., Restoration of vision in blind individuals using bionic devices: a review with a focus on cortical visual prostheses, *Brain Research*, ročník 1595, 2015, 51-73 s., DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.020
- [2] Fernandes, R.A., Diniz, B., Ribeiro, R., Humayun, M., Artificial vision through neuronal stimulation, *Neuroscience Letters*, ročník 519, číslo 2, 2012, 122-128 s., DOI: 10.1016/j.neulet.2012.01.063
- [3] Kuchynka, P. a kol., *Oční lékařství: 2., doplněné a přepracované vydání*, Praha: Grada Publishing, 2016, ISBN 978-80-247-5079-8
- [4] Svatopluk, S., Skorkovská, Š., *Fyziologie oka a vidění: 2., doplněné a přepracované vydání*, Praha: Grada Publishing, 2014, ISBN 978-80-247-3992-2
- [5] Naňka, O., Elišková, M., *Přehled anatomie: 2., doplněné a přepracované vydání*, Praha: Karolinum, 2009, ISBN 978-80-246-1717-6
- [6] Dorn, J.D., Humayun, M.S., Safran, A.B., Duncan, J.L., Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial, *Ophthalmology*, ročník 123, číslo 10, říjen 2016, 2248-2254 s., DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.06.049
- [7] Ong, J.M., Cruz, L., The bionic eye: a review, *Clinical & Experimental Ophthalmology*, ročník 40, číslo 1, 2012, 6-17 s., DOI: 10.1111/j.1442-9071.2011.02590.x
- [8] Ibbotson, M.R., Bionic eyes: where are we and what does the future hold?, *Clinical & Experimental Ophthalmology*, ročník 95, číslo 5, 2012, 471-472 s., DOI: 10.1111/j.1444-0938.2012.00772.x
- [9] Tehovnik, E.J., Slocum, W.M., Carvey, C.E., Schiller, P.H., Phosphene Induction and the Generation of Saccadic Eye Movements by Striate Cortex, *Journal of Neurophysiology Published*, ročník 93, číslo 1, 2005, 1-19 s., DOI: 10.1152/jn.00736.2004
- [10] Normann, R.A., Horch, K., Cha, K., Simulation of a phosphene-based visual field: Visual acuity in a pixelized vision system, *Annals of Biomedical Engineering*, ročník 20, číslo 4, 1991, 439-449 s., DOI: 10.1007/BF02368135

- [11] Brindley, G.S., Lewin, W.S., The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex, *The Journal of Physiology*, ročník 196, číslo 2, 1968, 479-493 s., DOI: 10.1113/jphysiol.1968.sp008519
- [12] Anton, M.: Retinální protézy a degenerativní onemocnění sítnice. *Česká oční optika*, únor 2006, ročník 47, číslo 1, 2006, 46 s., ISSN 1211-233X
- [13] Bionic Vision Australia <<http://bionicvision.org.au>>
- [14] The Argus II Retinal Prosthesis System, Second Sight <<http://www.2-sight.com>>
- [15] Бионический глаз <http://ru.science.wikia.com/wiki/Бионический_глаз>
- [16] ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, отделение офтальмологии: Бионический глаз – уже не фантастика <<http://opervisus.ru/bioglaz.htm>>
- [17] Tobbran-Tink, J., Barnstable, C.J., Rizzo, J.F., *Visual Prosthesis and Ophthalmic Devices*, Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007, eISBN 978-1-59745-449-0
- [18] Gilsin, D., *Visual Prosthetics*, New York: Springer, 2011, ISBN 978-1-4419-0753-0
- [19] Lešták J., Tintěra J., Funkční magnetická rezonance u vybraných očních onemocnění, Praha: Klinika JL, s.r.o., Praha: Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT, Hradec Králové: Lékařská fakulta Karlovy univerzity, 2015, ročník 71, číslo 3.
- [20] Lešták J., Tintěra J., FMRI in a patient with pigmentary retinal dystrophy, Praha: Klinika JL, s.r.o., Praha: Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT, Hradec Králové: Lékařská fakulta Karlovy univerzity, září 2016, Vol 23, No. 9.
- [21] Lešták J., Tintěra J., Functional Magnetic Resonance Imaging in Patients with the Wet Form of Age-Related Macular Degeneration, Praha: Klinika JL, s.r.o., Praha: Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT, Hradec Králové: Lékařská fakulta Karlovy univerzity, *Neuro-Ophthalmology*, 2013, ročník 37, číslo 1, 192–197 s., DOI: 10.3109/01658107.2013.819581
- [22] Buxton R., Frank L., A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb blood Flow Metab*, 14; 1997: 365–372.
- [23] Sander, J.A., Orrison, W.W., Hartshorne, M.F., *Functional Brain Imaging*, St. Lois: Mosby, 1955, ISBN 0-8151-6509-9

- [24] Schmidt, E.M., Bak, M.J., Hambrecht, F.T., Kufta, C.V., O'Rourke, D.K., Vallabhanath, P., Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex, *Brain* 1996; ročník 119, číslo 2, 507–222 s, doi.org/10.1093/brain/119.2.507
- [25] Javaheri, M., Hahn, D.S., Lakhanpal, R.R., Weiland, J.D., Humayun, M.S., Retinal prostheses for the blind, *Ann Acad Med Singapore*, 2006; ročník 35, číslo 3, 137–44 s
- [26] Merabet, L.B., Building the bionic eye: an emerging reality and opportunity, *Prog Brain Res*, 2011, ročník 192, 3-15 s, doi: 10.1016/B978-0-444-53355-5.00001-4
- [27] Chowdhury, V., Morley, J.W., Coroneo, M.T., Stimulation of the retina with a multielectrode extraocular visual prosthesis, *ANZ J Surg*, 2005, ročník 75, číslo 8, 697–704 s, DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03498.x
- [28] Sachs, H.G., Gabel, V.P., Retinal replacement – the development of microelectronic retinal prostheses – experience with subretinal implants and new aspects, *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2004; ročník 242, číslo 8, 717-723 s, doi:10.1007/s00417-004-0979-7
- [29] Zrenner, E., Bartz-Schmidt, K.U., Benav, H., Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words, *The Royal Society*, 2011, ročník 278, číslo 1711, 1489-1497 s, DOI: 10.1098/rspb.2010.1747
- [30] Fang, X., Sakaguchi, H., Fujikado, T., Direct stimulation of optic nerve by electrodes implanted in optic disc of rabbit eyes, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2005; ročník 243, číslo 1, 49-56 s, DOI: 10.1007/s00417-004-0957-0
- [31] Sakaguchi, H., Kamei, M., Fujikado, T., Artificial vision by direct optic nerve electrode (AV-DONE) implantation in a blind patient with retinitis pigmentosa. *Journal of Artificial Organs*, 2009, ročník 12, číslo 3, 206-209 s, doi:10.1007/s10047-009-0467-2
- [32] Tehovnik, E.J., Slocum, W.M., Smirnakis, S.M., Tolia, A.S., Microstimulation of visual cortex to restore vision, *Progress in Brain Research*, 2009, ročník 175, 347-375 s, doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17524-6

Seznam symbolů a zkratk

RP	retinitis pigmentosa
RPE	retinální pigmentový epitel
VPMD	věkem podmíněná makulární degenerace
BM	Bruchova membrána
CNV	choroidální neovaskularizace
BVA	Bionic Vision Australia
ASR	Artificial Silicon Retina
fMR	funkční magnetická rezonance
BOLD	blood oxygen level dependent
HRF	hemodynamic response function
FWE	family wise error
GLM	obecný lineární model
VA	zraková ostrost
OP	oko pravé
OL	oko levé

Seznam obrázků

Obr.1: Pigmentace typu kostních buněk u pacienta s retinopathia pigmentosa	3
Obr.2: Autofluorescence u retinopathia pigmentosa určující hranici mezi funkční a dysfunkční sítnicí.....	5
Obr.3: Suchá forma VPMD s nahromaděním měkkých a tvrdých drúz a defekty retinálního pigmentového epitelu v makule.....	7
Obr.4: Suchá forma věkem podmíněné makulární degenerace s měkkými drúzami a neporušenou vrstvou retinálního pigmentového epitelu a Bruchovy membrány	8
Obr.5: Vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace s otokem makuly a subretinální hemoragií.....	8
Obr.6: Prorůstání novotvořených choroidálních cév Bruchovy membrány při vlhké formě věkem podmíněné makulární degenerace.....	8
Obr.7: Oblasti, používané pro elektrickou stimulaci	9
Obr.8: Anatomie sítnice.....	10
Obr.9: Schéma lokalizace retinálních protéz	10
Obr.10: Konstrukce bionického oka	11
Obr.11: Konstrukce implantátu sítnice	12
Obr.12: Přenos vizuálních informací do mozku použitím elektrické stimulace.....	13
Obr.13: Schéma elektrodového pole kortikálního implantátu	14
Obr.14: Fosfen	16
Obr.15: Schéma vizuální dráhy a elektrické stimulace, zajištěná vizuální protézou	17
Obr.16: Zařízení Argus II	18
Obr.17: Epiretinální implantát Argus II s elektrodami	19
Obr.18: Pacient s implantovaným zařízením Argus II čte písmeno	21
Obr.19: Procentuální výskyt očních onemocnění	23
Obr.20: Retinální implantát Wide-View	25
Obr.21: Retinální implantát The High-Acuity	26

Obr.22: Protéza Retina Implantát AG	28
Obr.23: Protéza Retina Implantát AG	28
Obr.24: Kortikální protéza Monash Vision Group	29
Obr.25: Schéma neurovaskulární vazby	31
Obr.26: Šachovnicové pole černo-bílé a žluto-modré stimulace	32
Obr.27: Nálezy na fundu u pacientu s RP	35
Obr.28: Fundus-autofluorescence u pacientu s RP	35
Obr.29: Perimetrie u pacientu s RP	35
Obr.30: Nulová fMR-aktivita po stimulaci obou očí	36
Obr.31: Mapy mozkové aktivity pacienta s RP a zdravého dobrovolníka	36
Obr.32: Mapy aktivity zrakového kortexu zdravého respondenta	39
Obr.33: Mapy aktivity zrakového kortexu pacienta s VPMD	40
Obr.34: Rozdíl ve fMR-aktivitě mezi zdravými respondenty a pacienty s VPMD	40
Obr.35: Vztah mezi fMR-aktivitou a zrakovou ostrostí obou očí	41
Obr.36: Snížení fMR-aktivity u pacientů s VPMD navzdory stárnutí	41

Seznam tabulek

Tabulka 1: Anamnéza pacienta s RP.....	33-34
Tabulka 2: fMR u zdravých respondentů.....	38
Tabulka 3: fMR u pacientů s VPMD.....	39
Tabulka 4: Zhodnocení a shrnutí výsledků.....	43
Tabulka 5: Analýza neefektivity bionického oka.....	44

