

Látásjavító implantátumok látóhártya-degenerációkban

Kusnyerik Ákos dr.¹ ■ Resch Miklós dr.¹ ■ Roska Tamás dr.²
 Karacs Kristóf dr.² ■ Gekeler Florian dr.³ ■ Wilke Robert dr.³
 Benav Heval³ ■ Zrenner Eberhart dr.³ ■ Süveges Ildikó dr.¹
 Németh János dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

²Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai Kar, Budapest

³Karl Eberhard Egyetem, Szemészeti Klinika, Tübingen

Az ideghártya fényérzékelő sejtjeinek maradandó károsodásával járó és vaksághoz vezető betegségek eddig gyógyíthatatlannak bizonyultak. Jelenleg a szembe ültethető retinaimplantátumok fejlesztése biztat leghamarabb a klinikai gyakorlatba is bevezethető eredménnyel e betegek számára. A közlemény célja az eltérő működési elv alapján csoportosított, különböző fejlesztési szakaszban levő implantátumokkal kapcsolatos kutatások ismertetése és jellemzőinek kiemelése, valamint a fejlesztések hazai vonatkozásainak bemutatása. Az összefoglaló a nemzetközi szakirodalomban megjelent publikációk áttekintésével és feldolgozásával, valamint személyes tapasztalatok alapján kíván áttekintést nyújtani a retina degeneratív betegségei esetén beültethető retinaimplantátumokról. Az elmúlt évek mikroelektronikai fejlesztései tették lehetővé, hogy a retina elpusztult fotoreceptorainak helyettesítése elektromos ingerléssel sikeresen megoldható legyen. Több egymástól mind felépítésében, mind egyéb tulajdonságaiban jelentősen eltérő implantátum fejlesztése folyik jelenleg is egymással párhuzamosan. Ezek közül két, az ideghártyával közvetlen kapcsolatban álló, a szemgolyóba ültethető rendszer emelkedik ki. Az ideghártya alá ültethető, subretinalis típusú implantátumokkal sikerült eddig a legfinomabb felbontást elérni. Az ideghártya felszínére rögzített implantátumnak ugyan csekélyebb a felbontása, de rövidebb műtétet igényel a beültetése. A retinaimplantátumok segítségével egyes ideghártya-betegségekben immár bizonyított, hogy látásszerű élmény váltható ki. A multicentrikus klinikai vizsgálatok lezárását követően néhány éven belül várható, hogy többfajta implantátumtípus is megjelenik a klinikai gyakorlatban. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 537–545.

Kulcsszavak: retinaimplantátum, degeneratív retinabetegségek, retinitis pigmentosa, látás-helyreállítás, beültethető orvosi eszköz

Vision restoration with implants in retinal degenerations

Up until now there has been no available treatment for diseases causing the permanent impairment of retinal photoreceptors. Currently the development of the retinal prostheses is the earliest to promise a result that can be implemented in the clinical treatment of these patients. Implants with different operating principles and in various stages of progress are presented in details, highlighting the characteristics, as well as the Hungarian aspects of the development. This survey intends to provide an overview on retinal prostheses, implantable in case of degenerative diseases of the retina, by reviewing and assessing the papers published in relevant journals and based on personal experience. Developments in microelectronics in recent years made it possible and proved to be feasible to replace the degenerated elements in the retina with electrical stimulation. Multiple comparable approaches are running simultaneously. Two types of these implants are directly stimulating the remaining living cells in the retina. Hitherto the finest resolution has been achieved with the subretinal implants. Although the epiretinal implant offer lower resolution, but requires shorter surgery for implantation. Retinal implants in certain retinal diseases are proved to be capable of generating vision-like experiences. A number of types of retinal implants can be expected to appear in clinical practice a few years after the successful conclusion of clinical trials. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 537–545.

Keywords: retina implant, retina degeneration, retinitis pigmentosa, visual restoration therapy, implantable medical device

(Beérkezett: 2011. február 1.; elfogadva: 2011. február 15.)

A szemészeti mikrosebészet és gyógyszeres kezelések robbanásszerű fejlődése ellenére számos szembetegség kezelése nem megoldott napjainkban sem. A WHO felmérése szerint jelenleg a Földön 37 millióra tehető a vakok és további 161 millióra a korrekcióval is gyengén látók száma [1, 2]. Magyarországon évente több mint 6000-rel nő a vakok száma [3]. Az Egészségügyi Világszervezet 2000-ben kezdett programja, a „Vision 2020” fő célkitűzése a megelőzhető vaksági okok felszámolása és a látássérültek számának lényeges csökkentése 2020-ra [4, 5]. A program teljesítését nehezíti, hogy a népesség számának és átlagéletkorának emelkedése a vakság incidenciájának növekedését eredményezi. A vaksági okok terén jelentős különbség van a gazdaságilag fejlett és elmaradott országok között. Az iparilag fejlett országokban vezető szerepet játszanak a retina degeneratív betegségei [6]. A retinitis pigmentosa és az időskori maculadegeneráció közös jellemzője, hogy elsősorban az ideghártya fényérzékelő sejtjeinek elfajulásával járó betegségek. A látásromlás nemcsak jelentősen rontja az életminőséget, hanem a betegek pszichés, szociális helyzetét is nehezíti: önállóságuk romlása miatt gyakrabban szenvednek el sérülést és kerülnek kórházba. A szemészeti állapot romlása így a hospitalizáció okozta szövődmények valószínűségét is növeli.

Fontos megkülönböztetni a látásrehabilitáció és a látásrestitúció fogalmait. Míg a látásrehabilitáció lényege az alkalmazkodás, amelynek során a látássérült személy a többi érzékszervi képességének komplex fejlesztésével a legteljesebb mértékben kihasználja a megmaradt látását, addig a látásrestitúció különböző technikák alkalmazásával a látás helyreállítását célozza. A degeneratív retinabetegségek végstadiumában jelenleg a különböző típusú beültethető mikroelektronikai eszközöktől várható leghamarabb látásrestitúció. A retinaimplantátum olyan összetett aktív mikroelektronikai berendezés, amely a szem ideghártyájában elhelyezkedő, megmaradt működőképes sejteket stimulálva látásélményt vált ki. Lényeges annak ismerete is, hogy a beültethető készülékekkel kapcsolatban a retinaimplantátum a helyes kifejezés, amely magába foglalja a csipet is. A csip kiemelkedő jelentőségű az implantátum működése szempontjából, amit külön szakaszban ismertetünk.

A teljesség igénye miatt említést érdemel, hogy az agyba beültetett elektródák segítségével már az 1950-es években sikerült látásélményt jelentő elemi fényjelenséget, foszfént, előidézni [7]. Számos technikai nehézség és a megközelítés bonyolultsága miatt ezek a kísérletek azonban sokáig szüneteltek, és csak napjainkban indítottak újra alapvizsgálatokat a témában [8, 9, 10].

A mikroelektronika és a mérnöki tudományok elmúlt években megfigyelhető folyamatos fejlődése lehetővé tette a fiziológiás állapothoz nagymértékben hasonló rendszerek kifejlesztését is. Ennek köszönhető, hogy az elpusztult fotoreceptorok által kiváltott ingerületet az ideghártyába beültetett készülék, azaz retinaimplantátum segítségével lehet pótolni. Jelen közlemény célja az egymással párhuzamosan futó fejlesztések és klinikai ta-

nulmányok bemutatása és összevetése. A közlemény időszerűségét az adja, hogy az állatkísérleteket követően az elmúlt években több sikeresnek minősített humán alkalmazásra is sor került, illetve a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikája is csatlakozott az egyik ígéretes nemzetközi programhoz.

Az alábbiakban összefoglaljuk a különböző típusú implantátumok főbb jellemzőit, és bemutatjuk, milyen javallatai vannak a retinaimplantátumok beültetésének.

A „retinacsip”, azaz implantátum fejlesztésének kezdeti lépései

A retina működésének utánzása integrált áramkörökkel már az 1980-as évek végén megindult a „silicon retina” csipekkel, azonban ezek, részben a retina belső működésének ismerete hiányában, megmaradtak az érdekes mérnöki kísérletek szintjén néhány külső retinaeffektus utánzására [11].

A számára ültethető implantátumok kutatása és fejlesztése az 1990-es évek elején indult. A legegyszerűbb megoldás kétségtelenül a subretinalis megoldás, ahol „csupán” a szembe érkező fény hatására létrejövő áraminjektálást kell helyreállítani. Azonban itt is több technikai nehézséget kell legyőzni, amelyek közül az elsődlegesek: a fémcsatlakozó megfelelő kialakítása és vezérlése, az átlagos töltésfelgyülemelés kizárása és a biokompatibilitás biztosítása.

A másik megoldás az epiretinalis csip, amelynél azonban komoly előprocesszálást kell végezni, hogy utánzással pótoljuk a retina működését. Ennek elvi alapjait a „Bionic Eye” architektúra tartalmazza [12]. Az epiretinalis retinaprotézis egyik úttörője *Marc Humayun*, a University of Southern California szemész kutatója, akinek munkatársa *Wen-tai Liu* (jelenleg a University of California at Santa Cruz professzora) készítette az első csipeket 4×4-es felbontással, majd 8×8-as felbontással, amelyeket be is ültettek látássérülteknek, korlátozott sikerrel [13].

Az emlőretina belső funkcionális struktúrájának felfedezése [14] azonban új helyzetet teremtett. Mivel a retina kimenete nem egyetlen kép, hanem mintegy tucatnyi egymástól eltérő információt kódoló képek összessége, és mivel egy érintkező felület nem lehet túl kicsi, ezért jó esély van a csatornák rövidre zárására. Ez azt is jelenti, hogy akármilyen híven is modellezzük a celluláris retinacsippel a retina csatornáit [15], a rövidre zárás miatt technikailag kivihetetlen a hű modellezés. Emiatt volt kutatócsoport, amely áttért a subretinalis implantátumok fejlesztésére [16].

Az implantátumok típusai

Intraocularis implantátumok

Mivel a beeső látható fény energiája önmagában nem elegendő az intraocularis implantátumok megfelelő

meghajtására, ezért valamennyi típus – függetlenül az ideghártyához viszonyított elhelyezkedésétől – több részből épül fel és külső energiaforrást igényel. A retinaimplantátumok az ideghártyához viszonyított elhelyezkedésük alapján egyértelműen csoportosíthatók. Az ideghártyára az üvegtesti felszín felől rögzített implantátumok, az úgynevezett epiretinalis, míg az ideghártya alatt, a pigmentepitheliummal érintkező protézisek képezik a subretinalis implantátumok csoportját. Az 1. ábra összefoglalja az intraocularis implantátumok ideghártyához viszonyított lehetséges elhelyezkedését. A külső egység biztosítja a csipre eső kép felerősítéséhez szükséges energiát, illetve a képfeldolgozást és adatelemzést. A működési elvtől függően az epiretinalis implantátumok [1. a) ábra] nemcsak a külső egységgel, hanem egy szemüvegbe integrált külső kamerával is kapcsolatban állnak. A subretinalis implantátum [1. b) ábra] esetén a beeső fény a szembe ültetett csipet közvetlen ingerli, így csak az energia bevitelére van szükség.

Epiretinalis implantátum

Az epiretinalis implantátum a retina üvegtesttel határos felszínére kerül. Az implantátum több alkatrészéből épül fel: a szemlencse helyén és az ideghártyán, illetve egy szemüvegre rögzítve és a külső modulban vannak a részegységei. Az intraocularisan elhelyezett csip az ideghártyával közvetlen kapcsolatban áll, annak felszínén egy különleges kiképzésű szegeccsel rögzül. Így az implantátum a szemüvegbe épített, kamera által fejmozgással megkeresett és felvett képek külső processzorból érkező feldolgozott jeleinek megfelelően a megmaradt ganglionsejtek valamennyi axonját ingerli.

Subretinalis implantátum

A subretinalis implantátum alapvető tulajdonsága, hogy az elpusztult fotoreceptorok rétege és az ideghártya külső pigmentepitheliuma között helyezkedik el. Az elhelyezést leszámítva azonban a különböző altípusok egyéb tulajdonságaikban már eltérhetnek egymástól. A legfejlettebb subretinalis implantátum intraocularis része 1500 mikroelektrodát tartalmaz. A retina és a pigmenthám között futó, csipből induló vezeték az ínhártyán át az orbitába jut, amelyen átvezetve leginkább a hallássérültek rehabilitációjában ismert cochlearis implantátumokra hasonlít [17].

Extraocularis implantátumok

A teljesség kedvéért megemlítendő, hogy vannak a szemgolyón kívül, a látópálya egyéb szakaszán elhelyezhető, úgynevezett extraocularis protézisek is. Az extraocularis implantátumok egy része az orbitában, más részük az intracranialis térben helyezkedik el.

Ezen a területen egyelőre számos alapvető, eddig megoldatlan akadály tornyosul a kutatók előtt, mint a biokompatibilitás, illetve a megfelelő elektrodakiképzés

vagy az elektrodákon alkalmazandó ingerlési mintázat kérdése.

Az extraocularis, de intraorbitalis implantátum a nervus opticusra gyűrűszerűen felhelyezhető elektrodarendszer, amellyel szintén folynak kísérletek (2. ábra) [18].

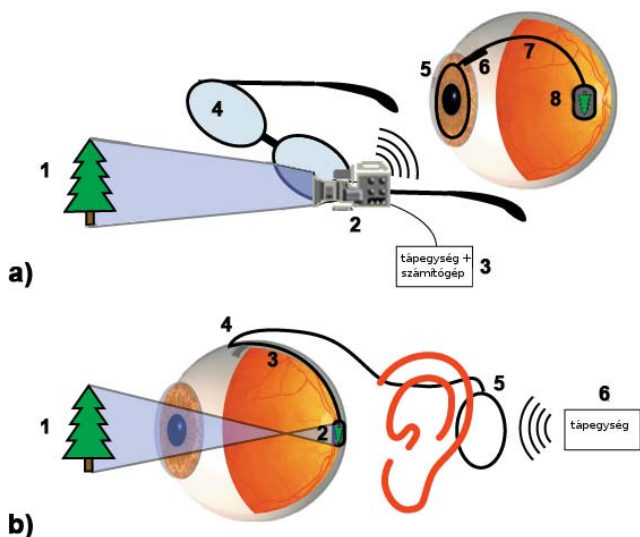
A thalamusban található corpus geniculatum laterale, mint a látópálya jól ismert átkapcsolási helye, szintén alkalmas lehet mikrostimulációra. Ezt a feltételezést *Pezaris és munkatársai* majmokon végzett sikeresnek nevezhető megvalósíthatósági tanulmány során igazolták is nemrégiben [19, 20].

Megemlítendőek az occipitalis régióban a látóközpont területére elhelyezett, az agykéregre közvetlenül illesztett úgynevezett corticalis készülékek és elektrodák. Az így kiváltott foszfénválasszal *Brindley*, később *Dobelle és munkatársai* kísérleteztek [21, 22, 23].

Indikációk

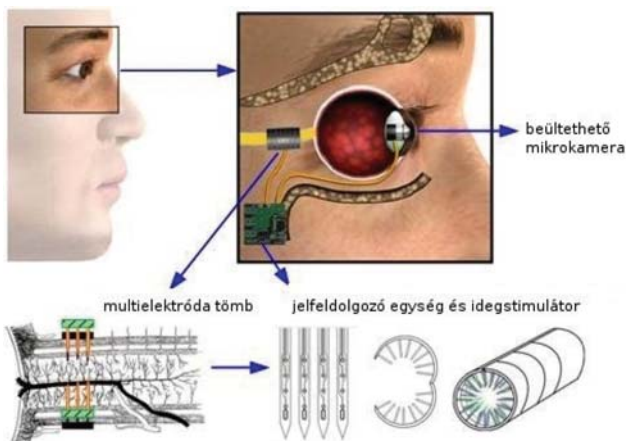
Az implantátumok működési elve nagymértékben meghatározza, hogy milyen esetekben várható eredmény a beültetést követően.

A retina degeneratív betegségei igen változatos, sokszínű képet mutatnak. Ezek közül a retinitis pigmentosa fordul elő az öröklődő ideghártya-elfajulással járó kórképek közül a legnagyobb esetszámmal és a leghomogénebb klinikai képpel. A betegség lefolyása számos tényezőtől függ, így többek közt a rendkívül változatos genetikai háttér döntő mértékben befolyásolja a betegség kimenetelét. A retinitis pigmentosa olyan összefoglaló betegségcsoportot jelöl, amelyben a szem ideghártyájában elhelyezkedő fotoreceptorok progresszív pusztulása következtében a fény nem képes ingerületet kiváltani. Az elnevezés utal a betegség korábban feltételezett gyulladáshoz eredetére. Korábban tapetoretinalis degenerációnak is nevezték a kórképet [24, 25], mégis jelenleg a degeneratio pigmentosa retinae, illetve a retinitis pigmentosa elnevezés használatos. A jellegzetes kórlefordulás szerint a betegek nagy részénél fiatal serdülőkorban megkezdődik a látás fokozatos romlása, először szürkületben, illetve a perifériás látómezőben, míg végül akár már fiatal felnőttkorban is kialakulhat a fényérzés nélküli állapot [26]. Ebben a szakban azonban az elpusztult fotoreceptorokon kívül az ideghártya többi alkotóeleme még részben megtartja működőképességét [27, 28]. Ez magyarázatot ad arra is, hogy az implantátum elsősorban azon betegségekben alkalmazható, amikor az ideghártya további sejtjei a látópályával együtt még alkalmasak a látás alapját képező elemi fényjelenségek észlelésére és a kiváltott ingerület továbbítására. A beültetett készülék ideghártyához kapcsolódó része az elpusztult fotoreceptorokat helyettesítve pótolja azok működését – a károsodásnak megfelelően –, és a megmaradt sejteket ingerli elektromos úton. Az implantátumok fejlesztésének kezdeti szakaszában többek közt ezért is képezte ez a betegpopuláció a célcso-



1. ábra

Sematikus ábrák az intraocularis implantátumokról. a) Az epiretinalis implantátum sémás felépítése: 1. a szemüvegbe integrált kamera látóterében elhelyezkedő tárgy; 2. szemüvegbe integrált mozgóképet rögzítő kamera; 3. a kamera által felvett információt feldolgozó egység a tápegységgel együtt; 4. adóvívvel és kamerával integrált szemüveg; 5. vezeték nélküli adatátvitelre optimalizált intraocularisan elhelyezett tekercs; 6. utóprocesszálást végző egység a felvevőegység és implantátum között; 7. intraocularis kábel; 8. epiretinalis lokalizációban elhelyezett implantátum. b) A subretinalis implantátum sematikus ábrája: 1. a csip által lefedett látótermezőben megjelenő tárgy; 2. subretinalisan elhelyezett implantátum; 3. a retina alatt elhelyezett kábel; 4. a sclerához csatlakozó rögzítőpárna; 5. a fül mögött, bőr alá ültetett tápegység; 6. külső táp- és adatfeldolgozó egység

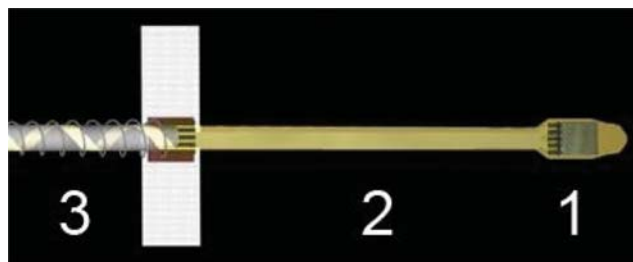


2. ábra

Sematikus ábra a nervus opticusra bilincsszerűen felhelyezhető implantátumról (A C-Sight project, Dr. Yao Chen szíves engedélyével)

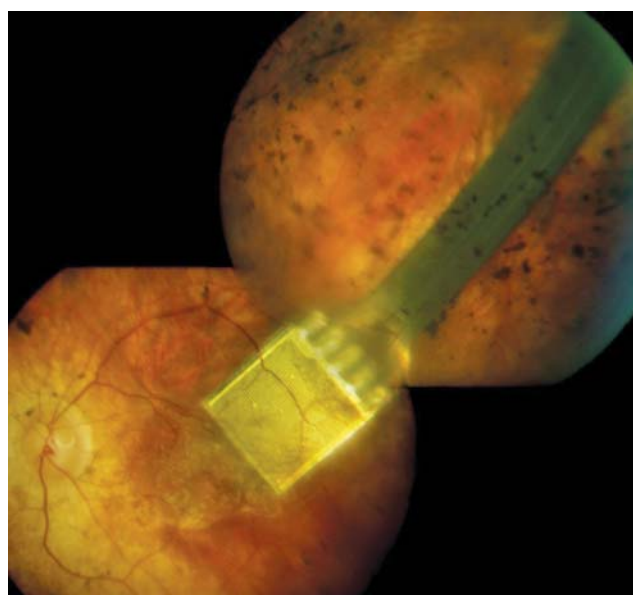
portot. Jelenleg is elsősorban retinitis pigmentosa végállapotában szenvedőknél jön szóba a készülék beültetése, akiknek a látása olyan súlyos fokban károsodott, hogy a fényforrások észlelésére és önálló közlekedésre sem képesek.

Amennyiben a retinitis pigmentosában szenvedő betegek esetében igazolható megfelelő működés a csippel, akkor szóba jön, hogy más degeneratív betegségekből,



3. ábra

A subretinalis implantátum részei: 1. a stimulációért felelős csipet tartalmazó rész; 2. intraocularis kábel; 3. extraocularis kábel, amely a tápegységgel áll kapcsolatban (A Retina Implant AG szíves engedélyével)



4. ábra

A szemfenéken a megfelelő helyre beültetett subretinalis implantátum képe (A Retina Implant AG szíves engedélyével)

mint például az időskori maculadegenerációban is alkalmazták az implantátumot.

A működési elv ismeretében egyértelmű, hogy más szemészeti betegségek esetén, amikor a szem egyéb részei is sérülnek, illetve a látóideg elhal, akkor az implantátum nem képes ingerületet kiváltani, és nem jöhet létre látásélmény. Ezen esetekben a korábban említett, agykéreg felszínére helyezett elektródák alkalmazása jelenthet megoldást a későbbiekben.

Alap kutatás és preklinikai vizsgálatok

Mivel a retinaimplantátumok fejlesztése multidiszciplináris feladat, így nemcsak a szemészorvosra és mérnökre, hanem neurobiológusra, informatikusra és további szakmák képviselőire is szükség van a kutatás során. A sikeres alap kutatások meghatározó jelentőségűek a későbbi klinikai vizsgálatok kimenetelére és eredményességére vonatkozóan. Röviden célszerű ezért bemutatni a legfontosabb kutatóműhelyek alap kutatási tevékenységét.

Alap kutatás

Cottaris és munkacsoportja olyan alapvető kérdésekre keresik a választ, hogy miként lehet az implantátum által nem specifikusan kiváltott inger monitorozni és ellenőrizni a látópálya kérgi reprezentációs területén. Ennek modellezésére és jellemzésére az ingerlő elektród által kiváltott potenciál agykérgi helyi feszültségeinek regisztrálásával nyílt lehetőség (multi-site local field potential; ms-LFP) [29].

Dagnelie és munkatársai elsősorban vizuális szimulációkkal ellenőrzik a különböző adaptációs mechanizmusokat, mint a fej- és szemmozgások együttesét, ennek időbeli lefutását, vagy a kéz és szem koordinációjára vonatkozó, illetve olvasási feladatok sikeres végrehajtásának feltételeit. Olyan rehabilitációs eszközök és szimulátorok fejlesztésével is foglalkoznak, amelyek az implantáción átesett betegek funkcionális tesztjeinek sikerességét növelik [30].

Az implantátum által a retina megmaradt sejteire és különös tekintettel a ganglionok axonjára irányuló elektromos impulzus hatása képezi *Fried és munkatársainak* fő kutatási területét [31].

A retina degenerációja kapcsán megfigyelhető dinamikai változásokra vonatkozóan írta le *Marc és munkacsoportja*, hogy a korábban feltételezethez képest sokkal nagyobb plaszticitás figyelhető meg a retina megmaradt sejtjei esetében [32].

A képkódolásra vonatkozóan *Eckmiller* azt állapította meg, hogy az egyszerűbb mintázatok használata a célra vezetőbb [33]. *Weiland csoportja* igazolta, hogy speciális biomimetikus modell alkalmazásával az információ feldolgozása gyorsabb és eredményesebb [34].

Lényeges annak ismerete is, hogy a hosszú ideig fennálló elektromos stimuláció milyen hatással van a környező szövetekre, milyen esetben nem fejt ki károsító hatást a sejtekre. Ezzel összefügg, hogy az energiaátvitelt és a készülék borítását minden esetben a legnagyobb gondossággal tervezzék meg [35].

Preklinikai szakban levő kutatások

A preklinikai szakba jutott vizsgálatok már minden esetben több intézet vagy egyetem összefogásának eredményeként létrejövő nagyobb munkacsoport közös erőfeszítéseit tükrözik. Az esetek döntő többségében egy komolyabb pályázat vagy valamilyen üzleti vállalkozás áll a háttérben, ami a rendkívül költséges kutatások anyagi fedezetét biztosítja. Gyakran a koordinációs feladatot is a vállalkozás látja el.

Mivel magasak a fejlesztési költségek, ezért szoros menetrendet kell tartaniuk a különböző konzorciumoknak. Ezek a fejlesztési lépcsők és azok határideje azonban nem minden esetben nyilvánosak. Az alábbiakban röviden bemutatjuk a főbb munkacsoportokat, amelyek még nem jutottak el a humán alkalmazásig.

Az egyik legfrissebb ilyen társulás a nemrégiben életre hívott ausztrál projekt. Ebben a sydneyi egyetem vezetése mellett az ország több egyeteme is aktívan részt vesz (University of Melbourne, Centre for Eye Research Australia, University of New South Wales, NICTA, Bionic Ear Institute, Australian National University, University of Western Sydney). A projekt neve Bionic Vision Australia, vezetője *Anthony Burkitt* professzor. Az ausztrál munkacsoport munkájára annál is inkább érdemes odafigyelni, mivel korábban a cochlearis implantátumok fejlesztése során kiemelkedő teljesítményt nyújtottak az ottani kutatók. Terveik szerint az első emberi alkalmazásra érett prototípus már 2011-ben elkészül, és két éven belül beültethetik látássérült betegeknek. Ennek a prototípusnak a felhasználásával igyekeznek a második generációs implantátumot kifejleszteni 2013-ra, ami már arcfelismerést és betűolvasást is lehetővé tesz, akár 20/80 látóélesség mellett. Az ingerlést ennél a modellnél – a tervek szerint – már 1000 elektróddal végzik, és kétirányú nagy sebességű adatforgalomra képes kommunikáció fogja az egységeket összekötni. A képet egy szemüvegbe integrált kamerával érzékeli a rendszer, majd ezt a képet külső feldolgozóegységen keresztül juttatja vezeték nélküli módon a szem suprachoroidealis rétegében elhelyezett implantátumához. A készülék 2014-ben lesz elérhető a tervek szerint [36, 37].

A kínai *Qiushi Ren* professzor vezetésével fut a „C-Sight Project”, amelyben a nervus opticusra gyűrűszerűen felhelyezett tűszerű, penetráló elektródok fúródnak be a látóideg rostjai közé (2. ábra). Ebben a konzorciumban Peking és Sanghaj mellett további kínai egyetemek is részt vesznek. Jelenleg az állatkísérletek zajlanak, a pontos további menetrend nem ismert [18, 38, 39].

Az Amerikai Egyesült Államokban több csoport is végez egymással párhuzamosan kísérleteket, amelyek közül több is hamarosan klinikai szakba léphet.

Joseph Rizzo professzor irányítja a Harvard Egyetemen többek közt az MIT elektronikai laborral (vezető: J. Wyatt professzor) és a Cornell-laboratóriummal (CNF) közösen végzett munkát (Boston Retinal Implant Project). Az általuk fejlesztett implantátumot sajátos módon először az ideghártya felszínére, majd – egy nagy irányváltást követően – az ideghártya alatti elhelyezésre optimalizálták. Kutatásaikat most három témára összpontosítják: a betegek védelmét szolgáló specifikus áramkörü védelmi rendszer megalkotására, a sebészi beültetés továbbfejlesztésére, valamint a készülék teljesen lezárt tokozására, ami védelmet biztosít az áramköröknek, vezetéknek és elektródafelszínnek [40, 41].

Meglepő és igen vonzó a Stanford Egyetem kutatóinak (vezető: Daniel Palanker) programja egy fényenergiáját felhasználó flexibilis, egyszerűen beültethető implantátummal a középpontban („High Res. Photo-voltaic Prosthesis”). Az egység a szemüvegbe épített infravörös tartományba átalakított képet sugároz az

ideghártya alá ültetett fotodióda-rendszernek. Egyelőre csak *in vitro* kísérletekről hallhattunk ezzel a programmal kapcsolatban, vélhetően a humán alkalmazás még évekre van [42, 43].

A koreai csoportot *Kim* professzor vezeti, a munka 2000-ben kezdődött a szöuli egyetemen („Korean Artificial Retina Project”). A fejlesztés alatt álló hajlékony poliimid alapra tervezett implantátumot a suprachoroidealis térbe ültették, és hasonló elven működik, mint az ausztrál típus. Minden bizonnyal ennek is köszönhető, hogy szorosabb együttműködés alakult ki e két ország között az elmúlt időszakban. Az implantátumot egyelőre állatkísérletekben tesztelik [44, 45].

Japánban egymással párhuzamosan négy városban is folynak fejlesztések. Ezek közül kiemelendő a nemrégiben elhunyt *Yasuo Tano* professzor vezette csoport munkája, amiben az oszakai Nidek cég által is finanszírozott kutatóintézet is részt vesz. Itt 2000 óta szintén suprachoroidealis implantátumokat fejlesztenek. Az eddigi stimulálóelektródok számának (100) növelésével igyekeznek a felbontást növelni [46, 47].

Klinikai vizsgálatok és eredményeik

Eddig három munkacsoport érte el azt a szakaszt, amikor az implantátumot retinitis pigmentosában szenvedő betegeknek ültethették be.

Argus II Retinal Prosthesis, Amerikai Egyesült Államok

Az Amerikai Egyesült Államokban jelenleg is folyamatban van *Mark Humayun* vezetése mellett az Argus típusú második generációs epiretinalis implantátum tesztelése. A klinikai vizsgálatot az 1998-ban alapított kaliforniai illetőségű Second Sight cég koordinálja. Ennek a második generációs implantátumnak a felbontása már 60 „képpontot” tartalmaz, az előző 16 elektródás Argus I-es típushoz képest. A szemüvegbe épített kamera képét a központi feldolgozóegység alakítja át az ideghártyán elhelyezkedő 60 elektród számára. Az implantátumot a Lawrence Livermore National Laboratorium fejlesztette ki.

A készüléknek három összetevője van: a szemüvegbe integrált kamera, amely a vele egybeépített adóegység segítségével továbbítja a jelet a központi számítógépbe. A számítógép a beérkező videojelet elektromos impulzussá alakítja és visszasugározza a szemüvegben elhelyezett vevőegységbe. A készülék harmadik része a szembe ültethető implantátum, ami egy vékony elektródákat tartó hálót és egy vevőegységet tartalmaz. Eddig összesen 42 embernek ültettek be ilyen típusú implantátumot (Argus I: 2002–2004: 6; Argus II: 2005-től: 36). Az implantáción átesett betegek a bekapcsolt készülék segítségével gyakran, de nem mindig voltak képesek a fény és mozgó tárgyak felismerésére. A betegek közül volt, aki

egy arasznyi vastagságú földre festett fehér vonalat is felismert, és követni tudott. Sajnos a műtétet két esetben szövődmény kialakulása követte, egyik betegnél súlyos szemészeti gyulladás alakult ki (endophthalmitis) [48, 49]. Jelenleg erre a klinikai vizsgálatra nem lehet jelentkezni.

The Epiret Trial, Németország

A Németországban indult IMI-IRIS tanulmány, amelynek vezetője *Gisbert Richard* professzor, az amerikai kutatókhoz hasonlóan epiretinalis megközelítést alkalmaz. A kutatás első szakaszában csak kevesebb mint egyórás időtartamra ültették be a csipet. 2005-ben indult a második szakasz. Jelenleg a harmadik szakaszban tartanak, amely 2007-ben kezdődött. Legutóbbi közleményeikben a készülék beültetéséről, majd az azt követő eltávolításáról és az elért eredményeikről adtak számot [50, 51]. A németországi Essenben és Aachenben végzett műtétek során 6 betegnek ültették be az implantátumot. Az implantátum kompakt tervezésének köszönhetően a beültethető egység itt is két részből áll. Az extraocularis rész tartalmazza a számítógépet és adóegységet. A szem belsejébe ültethető rész magába foglal egy vevőegységet, adatfeldolgozót és a megfelelő ingerlés kiváltására képes irídium-oxid borítású 100 µm-es átmérőjű hexagonális elrendezésű, 25 elemes különálló aranyelektródát. Vezeték nélküli adatátvitellel és indukciós elven, távirányítással sikerült megoldani a készülék vezérlését.

A teszteket a beültetést követően négy héten belül végezték el. Valamennyi beteg a csip alkalmazásával kiváltott stimulusokat fényfelvillanásként képes volt azonosítani. Az ingerlések során megfigyelték, hogy a kiváltott válasz szorosabb összefüggést mutat az inger időtartamával, mint az inger erősségével [51].

Implantációkat jelenleg nem végeznek, és jelentkezőket sem tudnak fogadni programjukba.

Retina Implant Pilot Study, Németország

A németországi *Eberhart Zrenner* professzor vezette tübingeni kutatócsoport folytatta eddig a legsikeresebb subretinalis típusú műtétet és vizsgálatokat. A vizsgálatokat a Retina Implant AG koordinálja. Számos német egyetemi klinika, illetve műhely vesz részt ebben az együttműködésben, mint például Regensburg, Drezda és Kiel.

A vizsgálat első szakaszában 2005–2009 között 11 beteg kapott első generációs implantátumot. Jelenleg a vizsgálat második szakasza van folyamatban. Ennek során 2010 óta már 5 esetben került beültetésre a második generációs implantátum, amely elméletileg korlátlan ideig bent lehet a szervezetben, mert nincs a külvilággal kapcsolatban álló része, szemben a korábbi

típussal. A csip felbontása egyedülálló az implantátumok között, mert 1500 pixelt használ (3. ábra).

A csip beültetése transchoroidealis módon, egy speciális segéd fólia alkalmazásával történik arra az előre meghatározott helyre, ahol a lehető legjobb funkcionális eredményt várjuk az implantátumtól (4. ábra). Az implantátum optimális szemfenéki helyzete, illetve az egyénre szabott kábelhosszúság meghatározása a műtét előtti tervezés része (*Kusnyerik, A. és mtsai: Preoperative 3D planning of implantation of a subretinal prosthesis using MRI Data. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008, 49, E-Abstract 3025.*). Ennek elkészítéséhez több képalkotó vizsgálattal alátámasztott mérésorozatra, illetve az így nyert eredmények feldolgozását követően kerül sor [52]. Az eddigi műtétek során nem jelentkezett olyan mellékhatás vagy szövődmény, amely további teendőt igényelt volna. A beültetésen átesett személyek a műtétet jól tolerálták, panaszuk nem voltak [53].

Több esetben is az implantáción átesett személyek arról számoltak be, mintha egy fényes ablakkeretet láttak volna. Az implantátummal képesek voltak nagyobb formákat és a fény intenzitásának változásait érzékelni. Az alapfeltevést, hogy a subretinalis implantátum alkalmazásával használható látásélményhez juthat optimális esetben a beteg, a tübingeni tanulmány bizonyította legmarkánsabban. Volt olyan implantált beteg, akinek annyira javult a látása a műtétet követően, hogy standard szemészeti látóélesség-vizsgálatra, a 60 cm-es távolságban kivetített 45 mm-es *Landolt C* irányának meghatározására is képes volt, ami 20/1000 (log MAR = 1,69) visusnak megfelelő érték [53]. Különböző tájékozási feladatokban szintén eredményesen szerepelt több implantált beteg: a bekapcsolt implantátummal képesek voltak hétköznapi tárgyak (például tányér, evőeszközök, banán stb.) azonosítására is [54].

A klinikai vizsgálat vezetői a következő években több európai ország, köztük hazánk bevonásával nemzetközi tanulmányt szerveznek.

Hazai vonatkozások

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikája és a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai Kara által közösen létrehozott Bionikus Látásközpont együttműködést alakított ki *Eberhart Zrenner* professzor németországi kutatócsoportjával. A klinikai vizsgálatba való bekapcsolódást és a német multicentrikus tanulmányhoz csatlakozást ez az együttműködés tette lehetővé. A magyar hatóságok által kiadott érvényes etikai engedély birtokában immár Magyarországon is megkezdődhet a beteg kiválasztás és a műtét megszervezése és elvégzése. Ennek a jelentősége túlmutat az implantátumbeültetés jelenlegi helyzetén, hiszen a vizsgálat kapcsán több kutatási programhoz is kapcsolódik a magyar fél, és hosszú távú partnerséget vetít előre, amelyben valamennyi résztvevő hazai intézet részesül. A beteg kiválasztást követően az első beülteté-

seket már ez évben hazai szemsebészek bevonásával végezhetjük el hazánkban. A műtét utáni tesztek eredményei értékes tapasztalatokat nyújtanak ezen a jelenleg is formálódó és fejlődésben levő, ígéretes szakterületen.

Következtetések

Számos implantátum klinikai kipróbálása már évekkel ezelőtt megkezdődött, illetve a klinikai vizsgálata jelenleg is zajlik. Klinikai szakaszba eddig a corticalis, a subretinalis és az epiretinalis implantátum jutott [23, 49, 51, 53]. A beültetést követően várható eredmény számos tényezőtől függ. Célszerű megvizsgálni, hogy miben különböznek egymástól a főbb típusok, és hogy azok eltérése milyen következményekkel társul.

Amennyiben a stimulálóelektródák a fiziológiás állapotához hasonlóan helyezkednek el, úgy jobban ki tudják használni az ideghártya azon jelfeldolgozó képességét, amely során a beérkező információ feldolgozása már az ideghártyában való átkapcsolódásakor megkezdődhet. Ennek az intraretinalis jelfeldolgozásnak pedig a végső látásélmény szempontjából van nagy jelentősége. A subretinalis implantátum egyik nagy előnye az epiretinalis típussal szemben többek közt ennek is köszönhető, mert a működőképes sejteket és a köztük fennálló szinaptikus kapcsolatokat nagy százalékban felhasználja a rendszer. Mivel a rendszer az ideghártyához szorosan kapcsolódik, így a maradék sejtek elektromos ingerléséhez is kevesebb energiára van szükség, és ezzel nemcsak az ingerület kiváltásához szükséges energia, hanem a káros hőtermelés és nemkívánatos melegedés is csökkenthető. A retinotopicus ingerlési mintázat szintén előnyös, mivel a korábban helyesen működő ideghártya mintázatához hasonlít.

Lényeges, hogy a subretinalis térben elhelyezett csip rögzítése jól megoldott, és a szem belnyomása következtében nem igényel további rögzítést, nincs szükség szegeccsel való kihorgonyzásra, mint az epiretinalis implantátum esetében. A szem belsejét kitöltő üvegtesti térrel nem érintkezik a készülék, ezért kevésbé valószínű a súlyos üvegtesti kórkép, a proliferatív vitreoretinopathia (PVR) kialakulásának veszélye. A subretinalis implantátumok előnye még, hogy mivel – egyes típusai (tübingeni csip) – a csip felületén fényérzékelőket tartalmaznak, így pontosan azok a területek kerülnek ingerületbe, amelyek normális, fiziológiás viszonyok között is fényt érzékelnének. Ennek több szempontból is nagy jelentősége van. Egyrészt a koordinációt igénylő feladatok végrehajtása könnyebben valósulhat meg, hiszen a szemmozgásokkal a csip retinotopicus ingert vált ki, másrészt az implantátum a szem mozgásának megfelelően követi az éppen nézett tárgyat, és nem a fej durva mozgásaival kell a tárgyakat látótérbe hozni. Bár további vizsgálatot igényel, de az eddigi eredmények alapján úgy tűnik, hogy a szem microsaccadicus mozgásainak szintén jelentős szerepe van az éles kép és a kontraszt-

tok észlelésében, ezért ez a típusú implantátum további programozási vagy manipulációs beavatkozás nélkül képes a szomszédos pixelpontokat frissíteni.

Az implantátumok egyik legfontosabb célja a mobilitás biztosítása a látássérült betegek számára, ezért nagy hangsúlyt helyez valamennyi csoport a különböző mozgással, illetve tájékozódással kapcsolatos feladatokra és vizsgálatokra. Ezek a tesztelési vizsgálatok sokféle módszer szerint zajlanak, és nem alakult ki egységes eljárás, ez jelentős mértékben megnehezíti az eredmények összehasonlítását. A közeljövőben várhatóan erősödni fognak azok a törekvések, amelyek arra irányulnak, hogy egységes módszer szerint történjen az egymástól gyökeresen eltérő rendszerek tesztelése is. A standard tesztelési módszerek alkalmazása több előnnyel is járna. Az egységes teszt segítségével a saját eredmények jobban áttekinthetővé, a kutatócsoportok számára pontosabban értékelhetővé válnának. Nagy gyakorlati jelentőséggel bír a standardizált módszerek alkalmazása a tájékozódni kívánó szemészek részére is, hogy könnyen áttekinthessék és összevethessék a különböző implantátumtípusokkal elérhető eredményeket. További előnye lenne az egységes teszteleseknek, hogy kisebb terhet jelentene a most bekapcsolódni szándékozó újabb centrumoknak, ha csak egyféle vizsgálati módszert kellene elsajátítaniuk.

Összegzés

A retinaimplantátum ígéretes eszköz a látássérültek azon jól körülhatárolható csoportjában, ahol a látópálya ép részei alkalmasak az implantátum által kiváltott stimulus továbbítására a látókéreg felé. Olyan progresszív látáskárosodást okozó betegségekben, mint például a glaucoma, illetve diabéteses retinopathia, a szembe ültethető implantátumokkal nem lesz mód a látás helyreállítására. Ilyen körképekben az agykéreg felszínére helyezett agykérgi elektródák alkalmazása a későbbiekben esetleg megoldást jelenthet. A retinaimplantátumok szélesebb körű elterjedéséhez sikeres multicentrikus vizsgálatok eredményes zárása szükséges.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét szeretné kifejezni *Udo Greppmaier*nek és *Somfalvi Dániel*nek az ábra elkészítéséhez nyújtott segítségért.

Irodalom

- [1] *Resnikoff, S., Pascolini, D., Etya'ale, D. és mtsai:* Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull. World Health Organ.*, 2004, 82, 844–851.
- [2] *Schulze Schwering, M.:* Global blindness. *Ophthalmologie*, 2007, 104, 845–848.
- [3] *Németh J., Friggyik A., Vastag O. és mtsai:* Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet*, 2005, 142, 126–132.

- [4] *Nayar, A.:* World gets 2020 vision for conservation. *Nature*, 2010, 468, 14.
- [5] *Németh J., Süveges I.:* Vision 2020. Világméretű program az elkerülhető vakság felszámolására. *Szemészet*, 2001, 138, 115–117.
- [6] *Gebres, K. M., Anderson, D. H., Johnson, L. V. és mtsai:* Age-related macular degeneration – emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann. Med.*, 2006, 38, 450–471.
- [7] *Tassicker, G. E.:* Preliminary report on a retinal stimulator. *Br. J. Physiol. Opt.*, 1956, 13, 102–105.
- [8] *Normann, R. A., Greger, B., House, P. és mtsai:* Toward the development of a cortically based visual neuroprosthesis. *J. Neural. Eng.*, 2009, 6, 035001.
- [9] *Bhandari, R., Negi, S., Rieth, L. és mtsai:* A novel method of fabricating convoluted shaped electrode arrays for neural and retinal prostheses. *Sens. Actuators A. Phys.*, 2008, 145–146, 123–130.
- [10] *Warren, D. J., Normann, R. A.:* Functional reorganization of primary visual cortex induced by electrical stimulation in the cat. *Vision Res.*, 2005, 45, 551–565.
- [11] *Mahowald, M. A., Mead, C.:* The silicon retina. *Sci. Am.*, 1991, 264, 76–82.
- [12] *Werblin, F., Roska T., Chua, L. O.:* The analogic cellular neural network as a bionic eye. *Intern. J. Circ. Theory Appl.*, 1995, 23, 541–569.
- [13] *Humayun, M. S., De Juan, E. Jr., Dagnelie, G. és mtsai:* Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch. Ophthalmol.*, 1996, 114, 40–46.
- [14] *Roska, B., Werblin, F.:* Vertical interactions across ten parallel, stacked representations in the mammalian retina. *Nature*, 2001, 410, 583–587.
- [15] *Balya, D., Roska, B., Roska, T. és mtsai:* A CNN framework for modeling parallel processing in a mammalian retina. *Intern. J. Circ. Theory Appl.*, 2002, 30, 363–393.
- [16] *Chen, J., Shah, H. A., Herbert, C. és mtsai:* Extraction of a chronically implanted, microfabricated, subretinal electrode array. *Ophthalmic Res.*, 2009, 42, 128–137.
- [17] *Gekeler, F., Kopp, A., Sachs, H. és mtsai:* Visualisation of active subretinal implants with external connections by high-resolution CT. *Br. J. Ophthalmol.*, 2010, 94, 843–847.
- [18] *Li, L., Cao, P., Sun, M. és mtsai:* Intraorbital optic nerve stimulation with penetrating electrodes: in vivo electrophysiology study in rabbits. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2009, 247, 349–361.
- [19] *Pezaris, J. S., Reid, R. C.:* Demonstration of artificial visual percepts generated through thalamic microstimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2007, 104, 7670–7675.
- [20] *Pezaris, J. S., Reid, R. C.:* Simulations of electrode placement for a thalamic visual prosthesis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2009, 56, 172–178.
- [21] *Brindley, G. S., Lewin, W. S.:* The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J. Physiol.*, 1968, 196, 479–493.
- [22] *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.
- [23] *Dobelle, W. H., Mladejovsky, M. G., Evans, J. R. és mtsai:* “Braille” reading by a blind volunteer by visual cortex stimulation. *Nature*, 1976, 259, 111–112.
- [24] *Kabán, Á., Sipos, M.:* Die Feinstruktur der Maculagegend im Lichte der Funktionsprüfung von zentralen Tapetoretinal-Degenerationsfällen. *Albrecht. v. Graefes Arch. Ophthalmol.*, 1951, 151, 476–499.
- [25] *Francois J.:* A diffúz chorioretális heredodystrophiák, vagy perifériás tapetoretinalis dystrophiák osztályozása. Újabb eredmények a szemészetben 1977. Országos Szemészeti Intézet, 1977, 2, 7–13.

- [26] *Sahel, J., Bonnel, S., Mrejen, S. és mtsai:* Retinitis pigmentosa and other dystrophies. *Dev. Ophthalmol.*, 2010, 47, 160–167.
- [27] *Janáky M.:* Kombinált elektroretinográfiás és látókérgi kiváltott válasz vizsgálatok jelentősége a retinitis pigmentosa differenciáldiagnosztikájában. *Szemészet*, 1989, 126, 203–208.
- [28] *Janáky, M., Palffy, A., Deák, A. és mtsai:* Multifocal ERG reveals several patterns of cone degeneration in retinitis pigmentosa with concentric narrowing of the visual field. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2007, 48, 383–389.
- [29] *Cottaris, N. P., Elfar, S. D.:* Assessing the efficacy of visual prostheses by decoding ms-LFPs: application to retinal implants. *J. Neural Eng.*, 2009, 6, 026007, 21.
- [30] *Dagnelie, G., Keane, P., Narla, V. és mtsai:* Real and virtual mobility performance in simulated prosthetic vision. *J. Neural Eng.*, 2007, 4, S92.
- [31] *Fried, S. I., Lasker, A. C., Desai, N. J. és mtsai:* Axonal sodium-channel bands shape the response to electric stimulation in retinal ganglion cells. *J. Neurophysiol.*, 2009, 101, 1972–1987.
- [32] *Anderson, J. R., Jones, B. W., Yang, J. H. és mtsai:* A computational framework for ultrastructural mapping of neural circuitry. *PLoS Biol.*, 2009, 7, e1000074.
- [33] *Eckmiller, R., Neumann, D., Baruth, O.:* Tunable retina encoders for retina implants: why and how. *J. Neural Eng.*, 2005, 2, S91–S104.
- [34] *Weiland, J. D., Humayun, M. S.:* A biomimetic retinal stimulating array. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, 2005, 24, 14–21.
- [35] *Schanze, T., Hesse, L., Lau, C. és mtsai:* An optically powered single-channel stimulation implant as test-system for chronic biocompatibility and biostability of miniaturized retinal vision prostheses. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2007, 54, 983–992.
- [36] *Tsai, D., Morley, J. W., Suanning, G. J. és mtsai:* Direct activation of retinal ganglion cells with subretinal stimulation. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2009, 2009, 618–621.
- [37] *Shivdasani, M. N., Luu, C. D., Cicione, R. és mtsai:* Evaluation of stimulus parameters and electrode geometry for an effective suprachoroidal retinal prosthesis. *J. Neural Eng.*, 2010, 7, 036008.
- [38] *Chai, X., Li, L., Wu, K. és mtsai:* C-sight visual prostheses for the blind. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, 2008, 27, 20–28.
- [39] *Cai, C., Li, L., Li, X. és mtsai:* Response properties of electrically evoked potential elicited by multi-channel penetrative optic nerve stimulation in rabbits. *Doc. Ophthalmol.*, 2009, 118, 191–204.
- [40] *Shire, D. B., Kelly, S. K., Chen, J. és mtsai:* Development and implantation of a minimally invasive wireless subretinal neurostimulator. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2009, 56, 2502–2511.
- [41] *Kelly, S. K., Shire, D. B., Chen, J. és mtsai:* Realization of a 15-channel, hermetically-encased wireless subretinal prosthesis for the blind. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2009, 2009, 200–203.
- [42] *Palanker, D., Vankov, A., Huie, P. és mtsai:* Design of a high-resolution optoelectronic retinal prosthesis. *J. Neural Eng.*, 2005, 2, S105–S120.
- [43] *Butterwick, A., Huie, P., Jones, B. W. és mtsai:* Effect of shape and coating of a subretinal prosthesis on its integration with the retina. *Exp. Eye Res.*, 2009, 88, 22–29.
- [44] *Lee, S. W., Seo, J. M., Ha, S. és mtsai:* Development of microelectrode arrays for artificial retinal implants using liquid crystal polymers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009, 50, 5859–5866.
- [45] *Ryu, S. B., Ye, J. H., Lee, J. S. és mtsai:* Characterization of retinal ganglion cell activities evoked by temporally patterned electrical stimulation for the development of stimulus encoding strategies for retinal implants. *Brain Res.*, 2009, 1275, 33–42.
- [46] *Nakachi, K., Fujikado, T., Kanda, H. és mtsai:* Transretinal electrical stimulation by an intrascleral multichannel electrode array in rabbit eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2005, 243, 169–174.
- [47] *Nishida, K., Kamei, M., Kondo, M. és mtsai:* Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in a rabbit model of retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010, 51, 2263–2268.
- [48] *Ahuja, A. K., Dorn, J. D., Caspi, A. és mtsai:* Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task. *Br. J. Ophthalmol.*, 2010. [Epub ahead of print.]
- [49] *Humayun, M. S., Dorn, J. D., Ahuja, A. K. és mtsai:* Preliminary 6 month results from the Argus II epiretinal prosthesis feasibility study. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2009, 2009, 4566–4568.
- [50] *Roesler, G., Laube, T., Brockmann, C. és mtsai:* Implantation and explantation of a wireless epiretinal retina implant device: observations during the EPIRET3 prospective clinical trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009, 50, 3003–3008.
- [51] *Klauke, S., Goertz, M., Rein, S. és mtsai:* Stimulation with a Wireless Intraocular Epiretinal Implant Elicits Visual Percepts in Blind Humans: Results from Stimulation Tests during the EPIRET3 Prospective Clinical Trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010. [Epub ahead of print.]
- [52] *Kusnyerik Á., Resch M., Csákány B. és mtsai:* Ultrahang- és parciális interferometriai vizsgálatok reprodukálhatósága az emberi szemgolyó ekvatoriális méretének és axiális hosszúságának meghatározásában. *Szemészet*, 2010, 147, 5–12.
- [53] *Zrenner, E., Bartz-Schmidt, K. U., Benav, H. és mtsai:* Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc. Biol. Sci.*, 2010. [Epub ahead of print.]
- [54] *Benav, H., Bartz-Schmidt, K. U., Besch, D. és mtsai:* Restoration of useful vision up to letter recognition capabilities using subretinal microphotodiodes. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2010, 1, 5919–5922.

(Kusnyerik Ákos dr.,
Budapest, Tömő u. 25–29., 1083
e-mail: kusnyerik@szeml.sote.hu)