

Оглядіві статті

УДК 617.75-089.28/29

Зорові нейропротези: історія, сучасний стан, перспективи розвитку

Цимбалюк В.І., Парпалей Я.І.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України, м.Київ, Україна
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, м.Київ, Україна

Значна поширеність сліпоти та істотне зниження якості життя сліпих людей зумовлюють актуальність дослідження методів відновлення зору. Концепція використання збережених структур зорового аналізатора при необоротній сліпоті для нейростимуляції та побудови зорового нейропротеза не є новою. Незважаючи на зусилля нейрофізіологів, лікарів та інженерів, створення діючих зорових нейропротезів залишається перспективою. Представлені історія створення сітківкових та кіркових нейропротезів, сучасні розробки в цій галузі, складнощі та проблеми, а також перспективи їх вирішення у майбутньому.

Ключові слова: *зір, сліпота, штучний зір, протез, зорові нейропротези, штучна сітківка, електрична коркова стимуляція.*

У 1986 р. ВООЗ проведене епідеміологічне дослідження поширеності сліпоти в більшості країн світу. За отриманими даними з країн 3 категорій (залежно від рівня розвитку охорони здоров'я й офтальмологічної допомоги) у світі зареєстровано 28 млн. сліпих, якщо сліпотою вважали зниження зору менше 1/20 норми і 42 млн. — якщо зниження зору менше 1/10 норми. З усієї кількості виявлених хворих у Європі мешкають 1,35 млн. сліпих (при населенні 490 млн.), на території колишнього СРСР — 895000 (при населенні 276 млн.). Отже, частота цієї патології становить у країнах Європи близько 27,5–32,4 [1] на 10000 населення.

З огляду на значну поширеність патології, погіршення якості життя людей при втраті функції зору, вивчення й розробка нових сучасних методів, спрямованих на поліпшення зору, є актуальною інтернаціональною науковою проблемою. Актуальність проблеми зумовлена ще й тією обставиною, що її практичне вирішення неможливе без участі суміжних фахівців: офтальмологів, нейрохірургів, неврологів, інших лікарів (терапевтів, токсикологів та ін.) залежно від етіологічних факторів, що спричинили сліпоту [11,17].

Найбільш складною проблемою є так звана необоротна сліпота, спричинена загибеллю клітин однієї з ланок зорового аналізатора. При цьому, якщо сліпота є набутою, і пацієнт раніше був зрячим, непошкоджені ланки зорового аналізатора зберігають структурну та функціональну цілісність протягом тривалого часу [2,7–9,17,19]. Саме використання цих збережених структур з

метою відновлення зору (або його заміщення) спонукало вчених до проведення досліджень та розробки зорових протезів [7,17,19].

Як основні та найбільш зручні місця для електростимуляції розглядалися сітківка (при пошкодженні рецепторного апарату), зорова променістість, зорова кора [7,17,19]. У цих позиціях нейрони містяться ретинопічно, в них зручно розташовувати електроди. Зоровий нерв не розглядався як можливе місце для встановлення нейропротеза, оскільки при пошкодженні сітківки він, як правило, дегенерує, а при її збереженні — значно поступається сітківці у зручності встановлення електродів [10,13,17,18].

Протези сітківки

Виявлення стимулюючого пристрою епіретинально впроваджене G.J. Suaning, University of New South Wales (рис.1 кольорової вкладки).

При цьому досить проблематичним є підтримання усіх електродів в контакт з сітківкою протягом тривалого часу [11]. Встановлення протезу сітківки субретинально (між пігментним епітелієм та сітківкою) запропоноване вперше A.Chow, Університет штату Іллінойс, США (рис.2 кольорової вкладки).

При цьому кремнієвий чип (діаметром 3 мм) є одночасно і фоточутливим елементом, і стимулюючою матрицею. Сьогодні вдається досягти роздільної здатності 40×40 точок зображення при куті зору 12°, що забезпечує можливість задовільного розпізнавання предметів та читання. Виявлений значний вплив форми, розміру стимулюючих поверхонь, а також характеристики

кривої струму. Найкращі результати отримані при стимуляції током 10–20 мкА з напругою 1–1,2 В, тривалістю імпульсу 400–500 мкс з напрямком струму трансретинально. Такі показники забезпечують можливість широкого використання нейропротезів сітківки [11].

Обмеженість використання зорових нейропротезів сітківки зумовлена невеликою кількістю осіб, у яких при втраті зору збережений гангліозний шар сітківки (наприклад, при пігментному ретиніті).

Кіркові зорові протези

Перші ідеї щодо зорових протезів виникли ще у 1751р., коли, вивчивши спостереження відновлення зорових відчуттів у сліпого після влучення блискавки, Франклін запропонував електричну стимуляцію кори для відновлення зору [18].

Нормальний розвиток зорової системи від народження до кінця критичного періоду необхідний для одержання зорового досвіду. За пізньої сліпоти зорова система, як правило, розвита, чого немає при ранній сліпоті, коли відзначають патологічну організацію зорового аналізатора [7,17].

Дослідженнями багатьох фізіологів (Краусе, Foerster) на початку ХХ ст. встановлена мож-

ливість отримання точкових відчуттів світла під час стимуляції зорової кори (фосфенів) [5]. Більш детальні дослідження розпочались у 60-ті роки, коли різні незалежні групи науковців (Button, Putnam, Brindley, Kobelle) проводили експерименти з стимуляцією зорової кори у сліпих та зрячих добровольців, а також лабораторних тварин з метою встановлення чітких параметрів, необхідних для створення функціонального зорового протеза [2–4].

Результати досліджень, незважаючи на різноманітність, свідчили про можливість отримання дрібних, різноманітних за формою, різнобарвлених, розсіяних по зоровому полю відчуттів світла під час поверхневої стимуляції зорової кори багатоканальними електродами [4]. При цьому розміщення електрода впливало на розташування фосфена в зоровому полі, а сила імпульса (3–16 мА) — на його яскравість. Фосфени рухалися в міру руху очних яблук та були відносно стабільними.

Були навіть розроблені та апробовані схеми зорових нейропротезів (рис.3) (Brindley, Kobelle).

Загальною у схемах була структура: відеокамера (світлочувлива матриця) — перетворювач сигналів — модулятор кіркових стимулів — проведення через череп (індуктивне або пряме) — кіркові електроди [6,7]. Стимуляцію власне

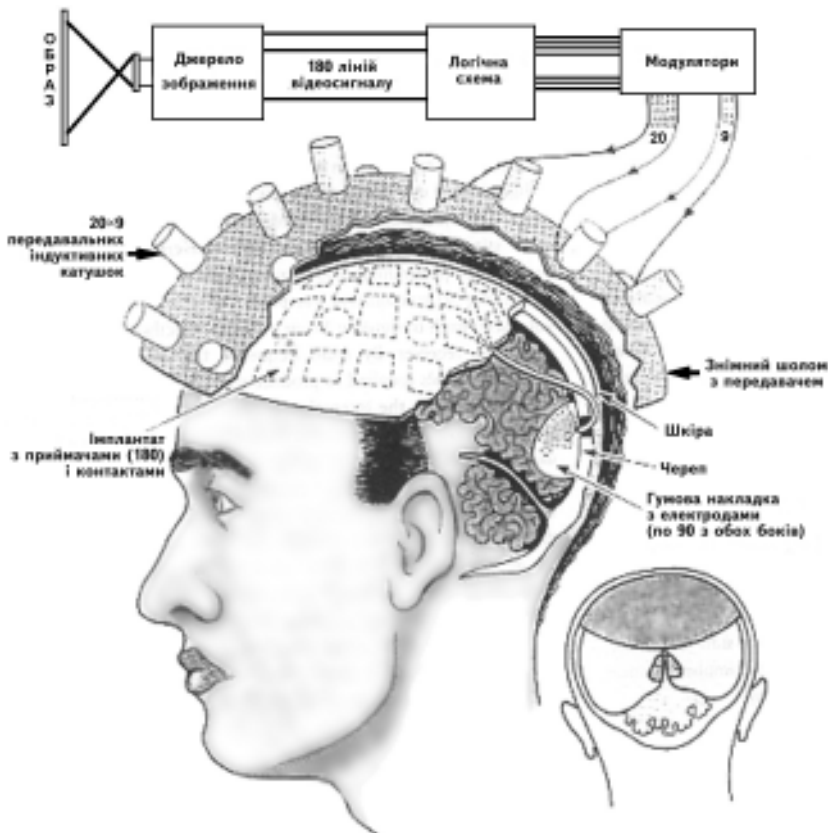


Рис.3. Модель кіркового зорового нейропротеза (за Brindley, 1960 [3])

кори пропонували здійснювати поверхневими електродами. Індуктивне передавання сигналів через скальп було запропоноване ще у 1968 р. G.Brindley [3]. Воно значно зменшувало ризик виникнення запальних ускладнень, проте, потребувало передавального (на шкірі голови) та приймального (субапоневротично) шолому. W.Kobelle запропонував черезшкірне з'єднання та довів можливість його використання протягом кількох місяців без запальних ускладнень (рис.4 кольорової вкладки).

У 90-х роках у США проведені дослідження під керівництвом Е. М. Шмидт (NIH) та R.A. Normann (Університет штата Юта), які ставили за мету створення зорового кіркового протеза, принцип дії якого був оснований на внутрішньокірковій стимуляції (рис.5 кольорової вкладки) [7].

Перевагами внутрішньокіркових електродів були застосування значно менших порівняно з поверхневими величин струму (20–200 мкА), менші розміри фосфенів, менша небезпека появи парціальних епілептичних нападів [13,14]. Значним досягненням також стало наближення до розшифрування кодування кольорів у “ретинальному комп'ютері”: залежність від форми імпульсів, їх групування та частоти [11,17].

Досить складною виявилася проблема особливої ретинопіки зорової кори [9,10,20]. Проекція зорових полів є, начебто, перетворенням полярних координат на планарні, за якого неодмінно виникають викривлення. Формування з фосфенів образу потребувало попереднього “картування” фосфенів з перевизначенням їх позицій. Цього особливо складно досягти у сліпих пацієнтів, оскільки в них немає вихідного орієнтуру [20].

Дослідники з університету штату Юта (США) працювали над розробкою універсального електрода для стимуляції/реєстрації потенціалів окремих клітин кори. Такий електрод був розроблений (рис.6 кольорової вкладки) [12,15,16]. Можливість його безпечного тривалого застосування остаточно не підтверджена, проте, доведено, що його введення не спричиняє значного пошкодження окремих клітин кори.

Під час стимуляції через цей електрод (пластинка розмірами 4×4 мм, яка містить 10×10 електродів довжиною 1,5 мм та діаметром 15 мкм) стимули від сусідніх електродів, розташованих на відстані 400 мкм, можуть сприйматися як окремі фосфени, що забезпечує створення зображення високої якості. При використанні поверхневих електродів міжелектродні взаємодії

зарєєстровані вже на відстані 2 мм, що значно обмежує їх використання [7,17].

Перспективи

Аналізуючи спектр методів та сучасних технологій протезування зору, слід сформулювати ряд вимог, які повинні виконуватися для створення функціонального кіркового зорового нейропротеза.

1. Безпечна та стабільна стимуляція з використанням проникаючих кіркових мікроелектродів з біологічно інертних сплавів (платина-іридій) [17].

2. Параметри стимуляції: струм 20–30 мкА, двофазний, тривалість 100–200 мкс, частота пачок імпульсів 25–30/с. Виключення болісних чи помилкових стимулів [7].

3. Кількість електродів 400–600 і більше, можливість їх картування з перевизначенням [20].

4. Повна інкапсульованість приладу (виключення черезшкірних з'єднань), біологічно інертна стійка ізоляція, передавання сигналу та живлення за допомогою радіочастоти чи індуктивного зв'язку [8, 16].

З огляду на сказане та сучасні можливості електронних пристроїв, функціональний зоровий нейропротез може бути створений незабаром [17]. Найбільш проблематичним на цьому етапі є створення та підтримання стійкого контакту мікроелектродів з тканиною без запальних чи дегенеративних змін в тканині [7,12,15].

Висновки

1. Сліпота є важливою інтернаціональною проблемою, вона значно погіршує якість життя людей з повною або частковою втратою зору. Тому пошук нових методів відновлення зорової функції є актуальним і необхідним.

2. Зорові нейропротези сітківки, незважаючи на обмежені можливості їх застосування тільки за умови збереження гангліозного шару сітківки, забезпечують задовільні параметри зорового відчуття. Технологія протезів сітківки потребує клінічної апробації з визначенням показань, протипоказань та перспектив поліпшення властивостей.

3. Кіркові зорові нейропротези є актуальною та необхідною технологією відновлення зору у пацієнтів з набутою сліпотою. Для створення функціональних кіркових зорових нейропротезів потрібне вдосконалення мікроелектродів для тривалої стимуляції зорової кори, а також подальше поглиблене вивчення психофізіології фосфенів.

Список літератури

1. Глобальная распространённость слепоты // Бюл. ВОЗ.—1988.— Т. 66, №3.— С. 68–69.
2. Bak M., Girvin J.P., Hambrecht E.M. et al. Visual sensations produced by intracortical microstimulation of the human occipital cortex // *Med. Biol. Engl. Comput.*—1990.— N 28. P.257–259.
3. Brindley G.S., Lewin W.S. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. // *J. Physiol.* — 1968.— N 196.—P.479–493.
4. Kobbelt W.H., Mladejovsky W.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.— N 243.—P.553–576.
5. Foerster K. Beitrage zur Pathophysiologie der Sehbahn und der Sehsphäre // *J. Psychol. Neurol. Lpz.*— 1929.— N 39.—P.463–485.
6. Girvin J.P. Cerebral (cortical) biostimulation // *Pacing Clin. Electrophysiol.*— 1986.— N 9.—P.64–71.
7. Hambrecht F.T. Visual prostheses based on direct interfaces with the visual system // *Baill. Clin. Neurol.* — 1995.— N 4.—P.147–165.
8. Karny H. Clinical and physiological aspects of the cortical visual prosthesis // *Surv. ophthalmol.*— 1975.— N 20.—P.47–58.
9. Krieg W. *Functional Neuroanatomy.*— 2 ed.— N.Y.: Blakiston, 1953.—300 p.
10. Marg E., Rudiak K. Phosphenes induced by magnetic Stimulation over the occipital brain: description and probable site of Stimulation // *Optom. Vis. Sci.*—1994.—V.71, N5.—P. 301–311.
11. Margalit E., Maia M., Weiland J.K. Retinal prosthesis for the blind // *Surv. ophthalmol.*—2002.— V.47, N 4. —P.35–56.
12. Maynard E.M., Nordhausen C.T., Normann R.A. The Utah Intracortical Electrode Array: a recording structure for potential brain-computer interfaces // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*—1997.— N102.—P. 228–239.
13. Normann R.A., Maynard E.M., Rousche P.J. et al A neural interface for a cortical vision prosthesis // *Vision Res.*— 1999. — V.39, N 15. — P. 2577–2587.
14. Ray P.G., Meador K.J., Smith J.R. et al. Physiology of perception: cortical stimulation and recording in humans // *Neurology.*—1999. —V.52, N 5. —P. 1044–1049.
15. Rousche P.J., Normann R.A. Chronic intracortical microstimulation (ICMS) of cat sensory cortex using the Utah Intracortical Electrode Array // *IEEE Trans. Rehab. Engl.*—1999.— N 7.—P.56–68.
16. Schmidt E.M., Bak M., Hambrecht F.T., Kufta C.V. Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex // *Brain.*—1996.— N 119.—P. 507–522.
17. Suaning G.J., Lovell N.H., Schindhelm K. The bionic eye (electronic visualprosthesis): a review // *Aust. N.Z. J. ophthalmol.*—1998.— V.26, N 3. — P. 195–202.
18. Uhlig C.E., Taneri S., Benner F.P. Electrical stimulation of the visual system. From empirical approach to visual prostheses // *ophthalmologie.*— 2001.— V.98, N 11.—P. 1089–1096.
19. Veraart C.L. Perspectives in the rehabilitation of vision in blind subjects // *Bull. Mem. Acad. Roy. Med. Belg.*— 1996. — V.151, N 2.— P. 175–185.
20. Vogelstein J.V., Kagnelie G. Phosphene Mapping Strategies for a Cortical Visual 29th Neural Prosthesis Workshop, NINKS at NIH.— Bethesda, 1997.— 15 p.

Зрительные нейропротезы : история,
современное состояние, перспективы развития
Цымбалюк В.И., Парпалей Я.И.

Значительная распространённость слепоты и существенное снижение качества жизни слепых людей обуславливают актуальность исследований методов восстановления зрения. Концепция использования сохраненных структур зрительного анализатора при необратимой слепоте для нейростимуляции и построения зрительного нейропротеза не нова. Несмотря на усилия нейрофизиологов, врачей и инженеров, создание действующих зрительных нейропротезов остаётся лишь перспективой. Представлены история создания сетчаточных и корковых нейропротезов, современные разработки в этой области, сложности и проблемы, а также перспективы их решения в будущем.

Visual neuroprostheses: history, contemporary
state, development perspectives

Tsybalyuk V., Parpaley Y.

Significant prevalence of blindness and reduction in quality of blind people's life is conditioned urgency of researches in sight restorations techniques. The concept of using of safe structures in vision system at irreversible blindness for electrical stimulation and producing of visual prosthesis is not new one. Kespite of the efforts of neurophysiologists, doctors and engineers creation of useful visual prosthesis remains till now only prospect. The history of creation, modern development of retinal and cortical vision prostheses, problems and also prospects of their decision in the future are submitted.

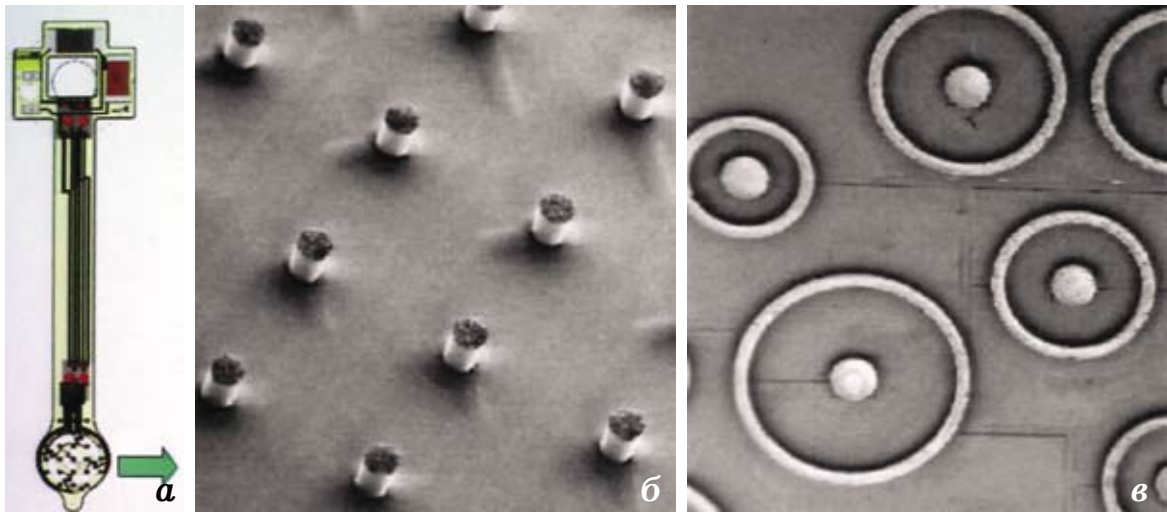


Рис.1. Епіретинальний зоровий нейропротез (а) і мікрофото контактних поверхнь (б, в)

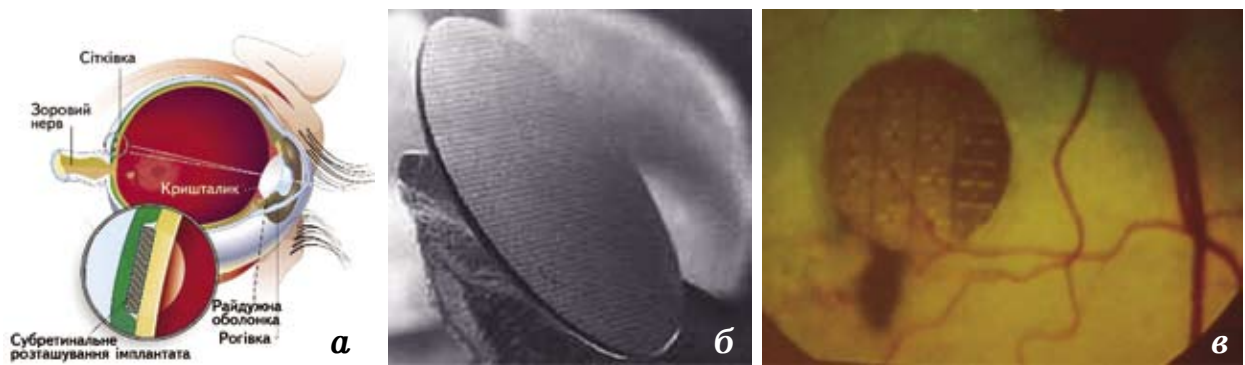


Рис. 2. Схема розташування субретинального зорового протеза (а), мікрофото пристрою (б), очне дно з імплантатом (в)



Рис. 4. Черезшкірне з'єднання за Dobelle, 4 міс після встановлення протеза [4]



Рис.5. Проникаючий мікроелектрод в корі

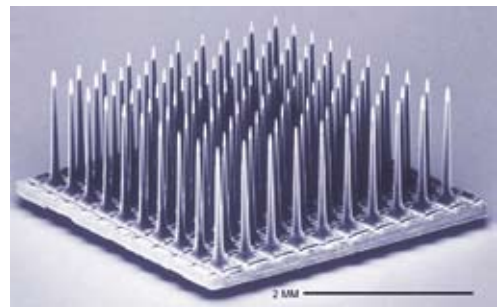


Рис. 6. Проникаючий кірковий електрод [12,15]