

**A SZUBRETINÁLIS IMPLANTÁTUMOK HELYÉNEK TERVEZÉSE
RETINITIS PIGMENTOSÁS BETEGEK ESETÉBEN**

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Dr. Kusnyerik Ákos

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



- Programvezető és témavezető: Dr. Süveges Ildikó egyetemi tanár, Ph.D., DSc,
az MTA doktora
- Hivatalos bírálók: Dr. Vígh Béla egyetemi tanár, Ph.D., DSc,
Dr. Balla Zsolt egyetemi adjunktus, Ph.D.
- Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Fidy Judit egyetemi tanár, Ph.D., DSc,
az MTA doktora
- Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kerényi Ágnes főorvos, Ph.D.
Dr. Varsányi Balázs egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Budapest,
2013.

1. TARTALOMJEGYZÉK

1.	TARTALOMJEGYZÉK.....	2
2.	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	5
1.	BEVEZETÉS.....	7
1.1	A retina implantátumok típusai.....	8
1.1.1	Az epi- és szubretinális implantátumok összehasonlítása.....	10
1.1.2	Szubretinális implantátumok.....	11
1.2	A retinitis pigmentosa.....	13
1.2.1	A retinitis pigmentosa incidenciája és jellemzői.....	16
1.2.2	A retina morfológiai eltérései retinitis pigmentosában.....	16
1.3	Az ultrahang szerepe a szemészeti képalkotásban.....	17
2.	CÉLKITŰZÉSEK.....	19
2.1	A retina implantátum helyének preoperatív meghatározása.....	19
2.1.1	A szemfenék területegységenkénti patomorfológiai osztályozása rácsrendszer és speciális számítógépes program segítségével.....	19
2.1.2	Az implantátum tervezett és elért helyzetének összevetése.....	19
2.1.3	A retina implantátum individuális intraoculáris kábel hosszának preoperatív meghatározása.....	19
2.2	Ultrahangos módszer a szemgolyó equatoriális síkjában történő mérésekhez.....	20
3.	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	21
3.1	Betegek és módszerek a retina implantátum preoperatív meghatározásához.....	21
3.1.1	Konvencionális digitális fundus fotográfia és fluorescein angiográfia.....	24
3.1.2	Optikai koherencia tomográfia.....	25

3.1.3	Biometriai célú MRI- és parciális koherencia interferometriai vizsgálatok	26
3.1.4	A beültetett retina implantátum és az intraoculáris műtéti eljárás	28
3.1.5	A szemfenék vizsgálatához kidolgozott rácsrendszer és szoftver alkalmazásának bemutatása	32
3.1.6	Értékelési rendszer	35
3.1.7	Az implantátum tervezett és elért helyzetének összevetése	37
3.1.8	A kábel hosszúság meghatározásához használt metódus	38
3.2	A szemgolyó ultrahang vizsgálata az equatoriális síkban	40
3.2.1	Vizsgálati személyek és módszerek	40
3.3	Ultrahang alapú eljárás	41
4.	EREDMÉNYEK	43
4.1	Az implantátum helymeghatározás eredménye	43
4.1.1	A retina implantátum helyének preoperatív meghatározása	43
4.1.2	Az implantátum tervezett és elért helyzetének összevetése	43
4.1.3	A retina implantátum individuális intraoculáris kábel hosszának preoperatív eredményei	46
4.2	Ultrahanggal mért eredmények a szemgolyó equatoriális síkjában	47
5.	MEGBESZÉLÉS	54
5.1	A retina implantátum helyének preoperatív meghatározása	54
5.2	Ultrahangos módszer a szemgolyó equatoriális síkjában történő mérésekhez	57
6.	KÖVETKEZTETÉSEK	60
6.1	A retina implantátum helyének preoperatív meghatározására ajánlott eljárás	60
6.1.1	A szemfenék patomorfológiai osztályozásából levont következtetés	60
6.1.2	Az implantátum tervezett és elért helyzetének összevetése	60

6.1.3	A retina implantátum individuális intraoculáris kábel hosszának preoperatív meghatározása.....	61
6.2	Ultrahangos módszer a szemgolyó equatoriális síkjában történő mérésekhez.....	61
7.	ÖSSZEFOGLALÁS	62
8.	SUMMARY	63
9.	IRODALOMJEGYZÉK	64
10.	PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	74
10.1	Értkezés témájához kapcsolódó közlemények.....	74
10.2	Egyéb közlemények	76
11.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	77
12.	AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....	79

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMD:	Időskori macula-degeneratio (Age-related macular degeneration)
CI:	Konfidencia intervallum
CT:	Computer tomográfia
DTL:	Dawson-Trick-Litzkow elektród
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAF:	Fundus autofluoreszcencia
FAZ:	Foveoláris avasculáris zóna
FLAG:	Fluoreszcein angiográfia
FOSPET:	Fotoreceptor külső szegmentum és pigment epithelium (együttes) vastagsága a fovea területén (Foveal outer segment/pigment epithelial thickness)
GCL:	Ganglionsejt réteg (Ganglion-cell layer)
HEYEX:	Heidelberg készülékek szoftvere (Heidelberg Eye Explorer)
HRA:	Heidelberg retina angiográfia (Heidelberg Engineering)
HR-OCT:	Nagyfelbontású optikai koherencia tomográfia (High-resolution OCT)
ILM:	Membrana limitans interna (Internal limiting membrane)
INL:	Belső nuclearis réteg (Internal nuclear layer)
IPL:	Belső plexiformis réteg (Internal plexiform layer)
IS/OS:	Fotoreceptor belső/külső szegmens határa (Inner segment/outer segment junction)
MPDA:	Multi-fotodióda egység (Multi-Photodioide Array)
MRI:	Mágneses rezonanciás képalkotás (Magnetic resonance imaging)
OCT:	Optikai koherencia tomográf(ia) készülék (eljárás)
ONL:	Külső nuclearis réteg (Outer nuclear layer)
OPL:	Külső plexiformis réteg (Outer plexiform layer)
PCI:	Parciális koherencia interferometria (Partial coherence interferometry)
PC IOL:	Hátsó csarnoki műlencse (Posterior chamber intraocular lens)
PET:	Polietilén-tereftalát
PRD:	Proliferatív retinopathia diabetica
PVR:	Proliferatív vitreoretinopathia

RNFL:	Retinális idegrostréteg (Retinal nerve fiber layer)
RPE:	Retinális pigmentepithelium
RD:	Retinopathia diabetica
RP:	Retinitis pigmentosa
SD:	Standard deviáció
SD-OCT:	Spectral-domain optikai koherencia tomográfia
SNR:	Jel-zaj viszony (Signal to noise ratio)
TD-OCT:	Time-domain optikai koherencia tomográfia
UBM:	Ultrahang biomikroszkópia
UH:	Ultrahang
UHR-OCT:	Ultranagy felbontású optikai koherencia tomográfia (Ultra-high resolution OCT)
WHO:	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)

1. BEVEZETÉS

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) felmérése szerint jelenleg a Földön 37 millióra tehető a vakok száma (Schulze 2007). A vaksági okok terén jelentős különbség van a gazdaságilag fejlett és elmaradott országok között. Magyarországi vaksági statisztikai adatok alapján a vakság kalkulált incidenciája 100.000 lakosra vetítve évente 59,1, e szerint évente több mint 6000-rel nő a vakok száma (Németh és mtsai 2005). Az iparilag fejlett országokban vezető szerepet játszanak a retina degeneratív betegségei (Gehrs és mtsai 2006). A WHO 2000-ben kezdett programja, a „Vision 2020” fő célkitűzése a megelőzhető vaksági okok felszámolása és a látássérültek számának lényeges csökkentése 2020-ra (Resnikoff és mtsa 2001, Németh és mtsa 2001). Kutatásunk e program fontos célkitűzéseivel kapcsolódott. A program teljesítését nehezíti, hogy a népesség számának és átlagéletkorának emelkedése a vakság incidenciájának növekedését eredményezi.

Az utóbbi időkben a heredodegeneratív retina betegségek következtében kialakuló vakság gyógyítására irányuló lehetőségek közül kiemelendő a retinachipek alkalmazása. Számos kutatócsoport foglalkozik a retina implantátumok fejlesztésével. Az implantátumok működési elve nagymértékben meghatározza, hogy milyen esetekben várható eredmény a beültetést követően.

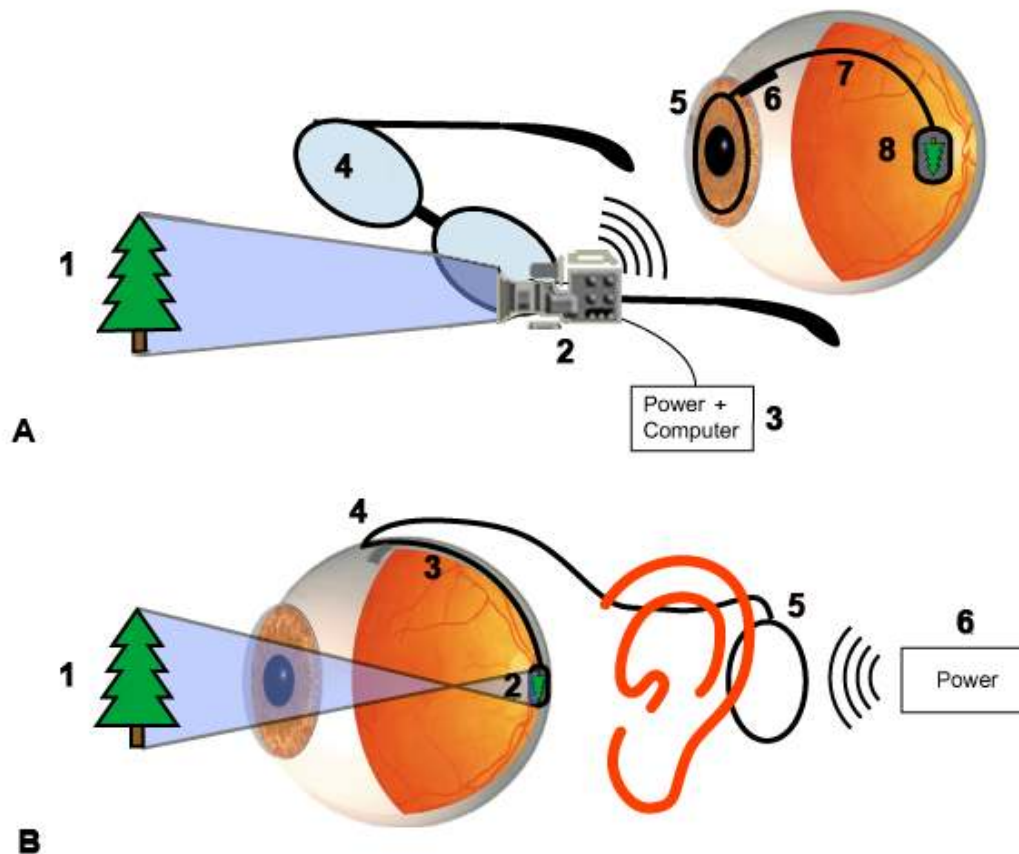
Az 1980-as évek végén indultak meg a mikroelektronikai és mérnöki tudományos kutatások. A retina működését integrált áramkörökkel „szilikon retina” chippekkel kísérelték meg utánozni a kutatók (Mahowald és mtsa 1991). Ez a kutatási irány megnyitotta a lehetőségét annak, hogy a mérhető látóélességgel nem rendelkező, csupán gyenge fényérzékelésre képes betegek kísérleti gyógyítására sor kerülhetett. A következő lépés az ideghártyát ingerlő chip elkészítése volt. Ennek elvi alapjait a „Bionic Eye” architektúra képezte (Werblin és mtsai 1995). Az epiretinális retinaprotézis egyik úttörője Marc Humayun, akinek munkatársa Wen-tai Liu készítette el az első chippeket 4x4, majd 8x8-as felbontással, amelyeket látássérülteknek korlátozott sikerrel a 90-es évektől ültettek be (Humayun és mtsai 1996 és 1999, Humayun 2001). Rizzo (2001) és Weiland (2005) munkatársaikkal elsőként számoltak be vizsgálataikról, amelyek során a retina stimulációját epiretinális elektródokkal végezték.

Chow és mtsai (1997) elsőként közölték eredményeiket a multifotodiódás tömbök segítségével végzett szubretinális implantátumok beültetése után nyert tapasztalataikról. Vizsgálatuk során a beeső fény energiáját erősítés nélkül használták az idegek stimulációjára. Fontos megállapításuk volt, hogy a chipbe integrált fényszenzorokból származó energia önmagában nem volt elegendő az ingerület kiváltásához. A látást nem sikerült helyreállítani.

1.1 A retina implantátumok típusai

A retina implantátumok az ideghártyához viszonyított elhelyezkedésük alapján csoportosíthatók. Az ideghártyára az üvegtesti felszín felől rögzített implantátumok az ún. epiretinális, míg az ideghártya alatt, a pigmentepitheliummal érintkező protézisek képezik a szubretinális készülékek csoportját. Az 1. ábra összefoglalja az intraoculáris implantátumok ideghártyához viszonyított lehetséges elhelyezését (Kusnyerik és mtsai 2011).

Mivel a beeső látható fény energiája önmagában nem elegendő az intraoculáris implantátumok megfelelő meghajtására, ezért valamennyi típus – függetlenül az ideghártyához viszonyított elhelyezkedésétől –, több részből épül fel és külső energiaforrást igényel. A külső egység biztosítja a chipre eső kép felerősítéséhez szükséges energiát, illetve a képfeldolgozást és adatelemzést. A működési elvtől függően az epiretinális implantátumok (1.A ábra) nemcsak a külső egységgel, de egy szemüvegbe integrált külső kamerával is kapcsolatban állnak. A szubretinális implantátum (1.B ábra) esetén a beeső fény a szembe ültetett chipet közvetlen ingerli, így csak az ingerület kiváltásához nélkülözhetetlen energiatöbblet bevitelére van szükség.



1. ábra Sematikus ábrák az intraoculáris implantátumokról. Az epi-(A) és szubretinális(B) implantátum sematikus működési elvének bemutatása.

1.A. ábra Az epiretinális 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: adóvevővel és kamerával integrált szemüveg; 5: vezeték nélküli adattovábbításra optimalizált intraoculárisan elhelyezett tekercs; 6: utófeldolgozást végző egység a felvevő egység és implantátum között; 7: intraoculáris kábel; 8: epiretinális lokalizációban elhelyezett implantátum. **1.B. ábra** A szubretinális implantátum sematikus ábrája. 1: a chip által lefedett látótér mezőben megjelenő tárgy; 2: szubretinálisan elhelyezett implantátum; 3: a retina alatt elhelyezett kábel; 4: a sclerához csatlakozó rögzítő párna; 5: a fül mögött, bőr alá ültetett tápegység; 6: külső táp- és adatfeldolgozó egység (Kusnyerik és mtsai 2011).

1.1.1 Az epi- és szubretinális implantátumok összehasonlítása

Mindkét eljárásnak vannak előnyei és hátrányai. Az alapvető különbségek és azok következményei a következők:

Az ideghártyában található sejtek bonyolult hálózata a jel- és képfeldolgozás komplex folyamatát már a retina külső rétegeiben megkezdik (Szentágothai 1986). Ennek az intraretinális jelfeldolgozásnak a végső látásélmény szempontjából van nagy jelentősége (Roska és mtsa 2001). Az epi-retinális implantátumok közvetlenül a retina ganglionsejtjeivel és azok axonjaival lépnek kapcsolatba, így az elektromos stimuláció során megfelelően kódolt mintázattal kell ingerelni a sejteket (Eckmiller és mtsai 2005, Cottaris és mtsai 2009, Abramian és mtsai 2011, Humayun és mtsai 2009). Az implantátumhoz kapcsolt kamera képeinek feldolgozását egyszerűsíteni és módosítani kell, hogy az ideghártyán elhelyezett chip képpontjainak – úgy nevezett pixeleinek – megfelelő elektródáinak vezérlésével az adott képnek megfelelő ingerület keletkezzen (Mokwa és mtsai 2008). A jelenlegi technológia mellett az időben egyszerre szabályozható elektródák száma korlátozott.

A szubretinális implantátumok egyes típusai a chip felületén fényérzékelőket tartalmaznak, amelyek az egészséges retina működését utánozva az adott területen ingerületet váltanak ki. A szubretinális implantátum előnye az epi-retinális típussal szemben, hogy a retina megmaradt működőképes sejtjeinek felhasználásával a sejtek közt fennálló intraretinális jelfeldolgozási képességét is kihasználja. A fotoreceptor réteg szerepét így a chip veszi át, és a fény útja a chiphez a fiziológias körülményekhez hasonló.

Az epi-retinális implantátum használatakor a fej finom mozdulataival kell a szemüvegre rögzített kamerát a tárgyra fókuszálni, ami sokkal nagyobb figyelmet kíván, és kevésbé természetes a szemmozgásokhoz képest. A szubretinális implantátum az egyetlen, ahol a képfeldolgozó egység pontosan a szemmel együtt mozog. Ennek az a gyakorlati jelentősége, hogy a célobjektum megtalálása és annak azonosítása a kereső szemmozgások segítségével valósulhat meg. A koordinációt igénylő feladatok végrehajtása könnyebben valósulhat meg, hisz a szemmozgásokkal a chip retinotopikus 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 micro-saccadikus mozgásainak szintén jelentős szerepe van az éles kép és a kontrasztok észlelésében, ezért ez a típusú implantátum további programozási vagy manipulációs beavatkozás nélkül képes a szomszédos pixel-pontokat frissíteni.

A szubretinális rendszer az ideghártyához szorosabban kapcsolódik, így a sejtek elektromos ingerléséhez kisebb energiára van szükség, mint az epiretinális implantátumoknál. Ezzel nemcsak az ingerület kiváltásához szükséges energia, hanem a káros hőtermelés és a nemkívánatos melegedés is csökkenthető. A retinotopikus ingerlési mintázat szintén előnyös, mivel a korábban helyesen működő ideghártya mintázatához hasonlít (Dagnelie és mtsai 2007).

Lényeges, hogy a szubretinális térben elhelyezett chip rögzítése jól megoldott, és a szem belnyomása következtében nem igényel további rögzítést, nincs szükség szegeccsel való kihorgonyzásra, mint az epiretinális implantátum esetében (Basinger és mtsai 2009, Roessler és mtsai 2011, Majji és mtsai 1999). A szem belsejét kitöltő üvegtesti térrel nem érintkezik a készülék, ezért kevésbé valószínű a súlyos üvegtesti kórkép, a proliferatív vitreoretinopathia (PVR) kialakulásának veszélye.

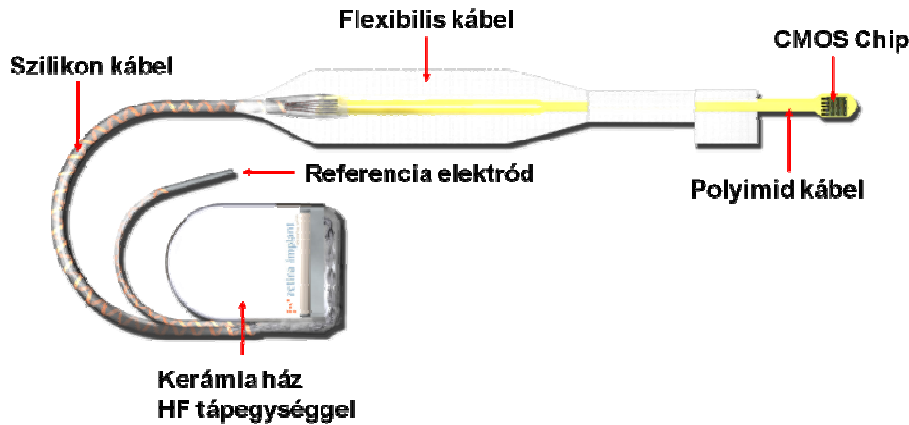
1.1.2 Szubretinális implantátumok

A szubretinális implantátum az elpusztult fotoreceptorok rétege és az ideghártya külső pigmentepitheliuma között helyezkedik el. Az elhelyezést leszámítva azonban a különböző altípusok egyéb tulajdonságaikban már lényegesen eltérhetnek egymástól (Rizzo 2011). A legfejlettebb szubretinális implantátum intraoculáris része 1500 mikro-elektrodát tartalmaz.

A retina és a pigmentepithelium között, a chipből induló vezeték a sclerán át az orbitába jut, onnan a margo supraorbitálison áthaladva a csontos koponya felszínén éri el a retroauriculáris régióban elhelyezett elektromos tápegységet (2. ábra). A tápegység nélkülözhetetlen, hiszen – tapasztalat szerint – a fotoreceptorok hiányában a beeső fény energiája önmagában elégtelen lenne az ingerület kiváltására a chipen. A chip működésének további elengedhetetlen feltétele a látóidegpályák épsége (Zrenner és mtsai 1999). Az értekezésben ezen szubretinális chipek pontos elhelyezésének megtervezésével foglalkozunk.

Munkánk fontos része az implantátum helyének meghatározása a szubretinális térben. Ezenkívül mértük és értékeltük a chip és a bulbus incisio helye közötti

távolságot, figyelemmel a bulbusz morfológiai adottságainak egyénekenkénti különbözőségére. Ezek ugyanis a hatékonyság fontos feltételei.



2. ábra. A legújabb, jelenleg is alkalmazott második generációs szubretinális implantátum vázlatos rajza (A Retina Implant AG engedélyével)

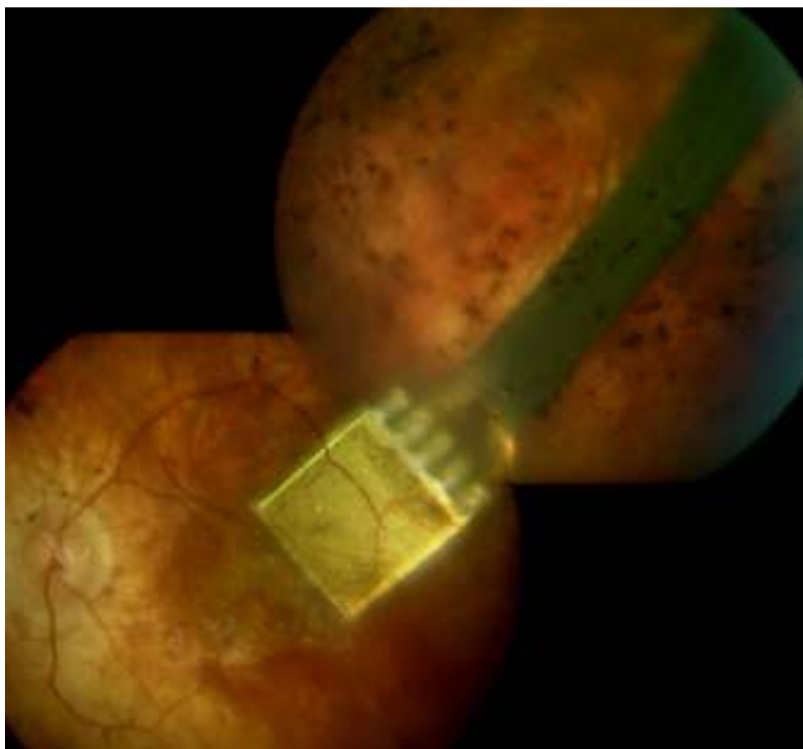
A németországi Eberhart Zrenner professzor vezette tübingeni kutatócsoport folytatta eddig a legsikeresebb szubretinális típusú műtéteket és vizsgálatokat. A vizsgálatokat a Retina Implant AG koordinálja (Retina Implant AG, Reutlingen, Németország). Számos német egyetemi klinika és kutatóközpont vesz részt ebben az együttműködésben, mint például Regensburg, Drezda, Kiel és Stuttgart.

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 18 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 chip felbontása egyedülállóan magas az implantátumok között, mert 1500 pixelt használ (ld. 2. és 3. ábra).

Az alapfeltevést, hogy a szubretinális implantátum alkalmazásával optimális esetben használható látásélményhez juthat a beteg, a tübingeni tanulmány bizonyította (Zrenner és mtsai 2011). Az implantátummal nyert eredmények nem egységesek (Weiland és mtsai 2011). 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. Volt olyan implantált beteg, akinek annyira javult a látása a műtétet követően, hogy standard szemészeti

látóélesség vizsgálatra Landolt C irányának meghatározására is képes volt (60 cm-es távolságban kivetített 45 mm-es betűméret), ami 20/1000 (logMAR=1.69) visusnak megfelelő érték. Különböző tájékozódási feladatokban szintén eredményesen szerepelt több implantált beteg: a bekapcsolt implantátummal képesek voltak hétköznapi tárgyak (pl. tányér, evőeszközök, banán, stb.) azonosítására is (Zrenner és mtsai 2011).

A tübingeni szubretinális implantátum beültetésével kapcsolatos multicentrikus nemzetközi tanulmány klinikai vizsgálatába nemrégiben a Semmelweis Egyetem is bekapcsolódott. A korábbi meghatározások értelmében retinitis pigmentosában szenvedő betegeknél lehet a beavatkozást elvégezni.



3. ábra. A szubretinális implantátum a beültetést követően a szemfenéken. Az ábrán jól látható a macula területében a direkt stimulációs elektródák, valamint a maculán kívül a chip és a tápkábel. (A Retina Implant AG engedélyével)

1.2 A retinitis pigmentosa

A retinitis pigmentosa fordul elő az öröklődő ideghártya elfajulással járó kórképek közül a legnagyobb esetszámmal és a leghomogénebb klinikai képpel (Zrenner és mtsai 1992). A retinitis pigmentosa olyan összefoglaló betegségcsoportot jelöl, amelyben a

szem ideghártyájában elhelyezkedő fotoreceptorok, elsődlegesen pálcikák progresszív pusztulása következtében a fény nem képes ingerületet kiváltani (Süveges 2010) (4. ábra). Az elnevezés utal a betegség korábban feltételezett gyulladáisos eredetére. Korábban tapetoretinális degenerációnak is nevezték a kórképet (Kahán és mtsa 1951, és Francois 1977). Jelenleg a degeneratio pigmentosa retinae, illetve a retinitis pigmentosa elnevezés használatos. A betegség lefolyása számos tényezőtől függ, így többek közt a rendkívül változatos genetikai háttér döntő mértékben befolyásolja a betegség kimenetelét.

A preoperatív vizsgálatainkat és a chip beültetését megelőző tervezéseket retinitis pigmentosában szenvedő betegeken végeztük el. Ennek a heredodegeneratív kórképnek népegészségügyi és klinikai jelentőségét az növeli meg, hogy bármely életkorban előfordulhat és hatékony általánosan elfogadott gyógykezelésének módját még nem ismerjük. A retinitis pigmentosa és az időskori maculadegeneráció (AMD) 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 súlyosan veszélyezteti. A kórlefolyás során egyre romló tájékozódó képességük miatt gyakrabban szenvednek el baleseteket azok minden következményével. A szemészeti állapot romlása így a hospitalizáció okozta szövődmények valószínűségét is növeli (Grue és mtsai 2009).

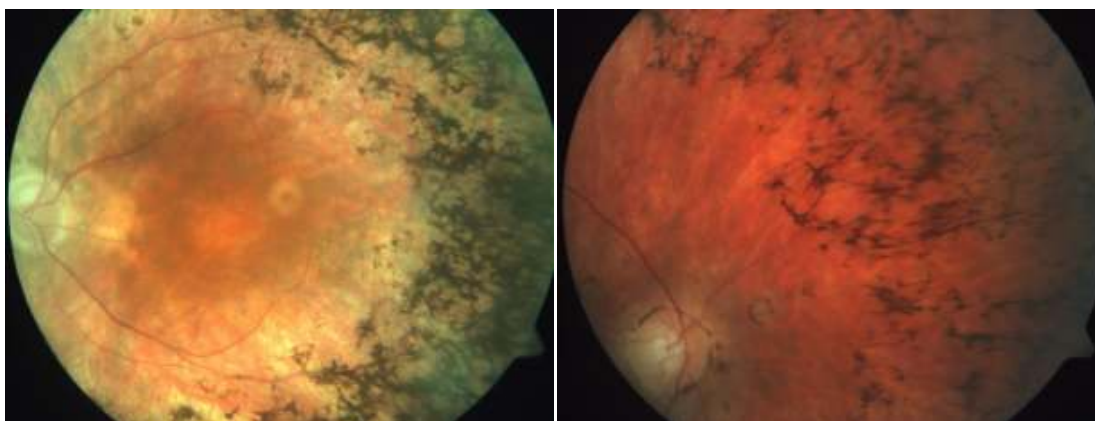
A betegség jellegzetes kórlefolyása esetén a látás fokozatos romlása már fiatal serdülőkorban megkezdődik. Először szürkületkor, ill. a perifériás látómezőben gyengül a látóélesség, míg végül – akár már fiatal felnőttkorban – kialakulhat a nagyfokú látásromlás (Sahel és mtsai 2010, Janáky és mtsai 2007). A betegségre szintén jellemző, hogy progrediáló színlátás zavar is kialakul. A látásromlás mértéke nagyban függ a betegség altípusától.

Az elpusztult pálcika és csap fotoreceptorokon kívül az ideghártya többi alkotóeleme még hosszabb ideig megtarthatja működőképességét (Janáky és mtsai 1989, Janáky és mtsai 2008). Szöveti vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy a macula belső magvas rétegének 78%-os fennmaradása mellett a ganglionsejtek harmada ép marad (Santos és mtsai 1997). Mindezek mellett több vizsgálat is igazolta, hogy a retinában még megmaradt idegsejtek képesek fényérzetet kiváltani megfelelő elektromos ingerlés melletti retina implantátumok alkalmazásával (Zrenner és mtsai

1999, Rizzo III és mtsai 2003, Feucht és mtsai 2005, Yanai és mtsai 2007, Ahuja és mtsai 2011, Klauke és mtsai 2011). 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.

Ez magyarázatot ad arra is, hogy az implantátum elsősorban azon szembetegségekben 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 célcsoportot. Jelenleg is elsősorban retinitis pigmentosa végállapotában szenvedőknél jön szóba a készülék beültetése, akiknek a látása olyan súlyos fokban károsodott, hogy a fényforrások lokalizálására és önálló közlekedésre sem képesek. A látóidegfő károsodása esetén az agykéreg felszínére helyezett elektródák alkalmazása jelenthet a későbbiekben megoldást (Normann és mtsai 2009, Rush és mtsai 2012).

Amennyiben a retinitis pigmentosában szenvedő betegek esetében igazolható megfelelő működés a chippel, akkor szóba jön, hogy a későbbiekben más degeneratív betegségekben is alkalmazzák az implantátumot (Weiland és mtsai 2011).



A

B

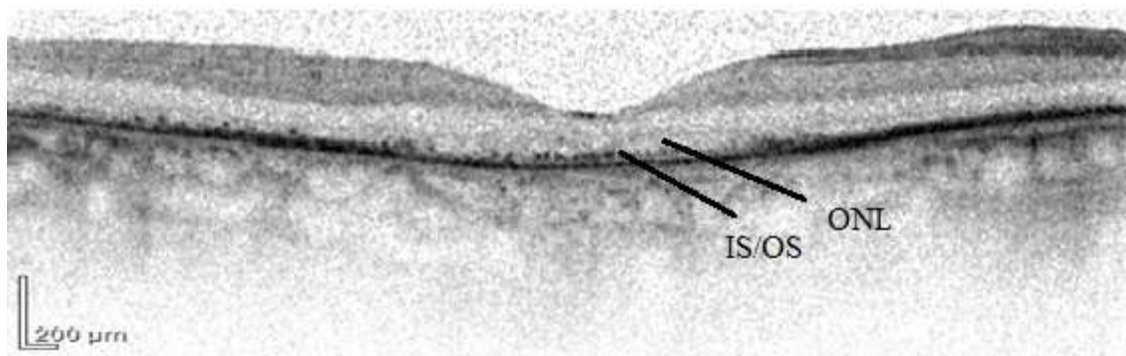
4. ábra Retinitis pigmentosában az ideghártyán látható típusos csontsejtszerű pigment lerakódások (**A**), jól látható jellegzetes halmozódással a középperiférián (**B**). (Saját anyagunkból)

1.2.1 A retinitis pigmentosa incidenciája és jellemzői

A retinitis pigmentosa incidenciája irodalmi adatok alapján 1:4000-1:5000/ fő közé tehető. A legutóbb közölt irodalmi hivatkozás alapján Magyarországon a retinitis pigmentosában szenvedők száma az ismert incidencia alapján 2-3000 főre becsülhető (Németh és mtsai 2005, Szűcs és mtsai 1992). A pontos incidencia megállapítását nehezíti a magyar vaksági statisztikákról elérhető tanulmányok csekély száma. A retinitis pigmentosa jellemzője, hogy gyakran társul egyéb fejlődési rendellenességgel. Leggyakrabban hallászavar társul hozzá. Öröklésmenete szerint megkülönböztethető több jellegzetes típusa. Autoszomális domináns és recesszív öröklésmenetű, illetve X-kromoszómához kötött recesszív öröklésmenetű megjelenési forma ismert. A genetikai vizsgálatok elterjedésének köszönhetően a betegséget kódoló leírt mutációk száma növekszik (Jin és mtsai 2008).

1.2.2 A retina morfológiai eltérései retinitis pigmentosában

Az ideghártya eltéréseinek vizsgálata retinitis pigmentosában intenzív kutatások tárgyát képezi. Az optikai koherencia tomográfia (OCT) segítségével közel szövettani szintű képfeldolgozás vált lehetővé (5. ábra). Az elektrofiziológiai vizsgálatokkal kiegészített OCT vizsgálatok jelentős mértékben hozzájárulnak a betegség lefolyása során kialakuló elváltozások megismeréséhez (Vámos és mtsai 2011). A retinitis pigmentosa diagnózisához ennek ellenére továbbra is nélkülözhetetlen az elektrofiziológiai vizsgálatok elvégzése. Ezen vizsgálatok a korábban már felsorolt jellemző tünetekkel együtt értékelve fontos részét képezik a retinitis pigmentosa klinikai diagnosztikájának (Janáky és mtsai 2007). A betegség további fontos jellemzője, hogy a betegek színlátása is sérül. Ennek kimutatására eltérő vizsgálati módszereket alkalmaznak (pl. FM100 Hue teszt). Az OCT vizsgálatok során számos kutatócsoport figyelte meg a betegség progressziójával párhuzamosan a retina fotoreceptor rétegének elvékonyodását (Sandberg és mtsai 2005). A retina belső rétegeivel kapcsolatban azonban hasonló mértékű csökkenésről eddig nem tettek megfigyelést (Hood és mtsai 2009).



5. ábra Retinitis pigmentosás beteg retinájának a macula területében OCT készüléssel készített felvétele. A felvételen a retina rétegei jól elkülöníthetők, kiemelendő a külső nuclearis réteg elvékonyodása (ONL), a membrana limitans externa hiánya és a fotoreceptorok külső/belső szegmentumának találkozását jelző vonalnak (IS/OS) a feltöredezése illetve helyenként teljes hiánya. (Saját anyagunkból, a felvétel Heidelberg Spectralis készülékkel készült)

1.3 Az ultrahang szerepe a szemészeti képalkotásban

A szemgolyó morfológiájának számos esetben fontos klinikai jelentősége van (Németh 2011, Atchison és mtsai 2005, Hidasi és mtsai 1995, Németh és mtsai 1991, Logan és mtsai 2005, Singh és mtsai 2006). A szemgolyó leggyakrabban mért paramétere az axiális hosszúsága, azaz a cornea centruma és a hátsó póluson található fovea közötti távolság. A szürkehályog műtétet megelőző mérések során a szemtengely hosszának döntő szerepe van a beültetésre kerülő műlencse fénytörő képességének meghatározásában (Gale és mtsai 2009, Olsen és mtsai 1989).

Az ultrahangos biometria széleskörű elterjedését az tette lehetővé, hogy a betegre nézve csekély megterheléssel, káros mellékhatások nélkül, non-invazív módon teszi lehetővé a szem valamint függelékeinek vizsgálatát akár borús töröközegek esetén is (Németh 2011). A szemészetben is használatos egyéb képalkotó eljárások több tekintetben különböznek az ultrahangtól. A computer tomográfias és mágneses rezonancián alapuló leképezések hátránya, hogy CT esetén sugárterheléssel kell számolni, illetve mindkettő radiológus közreműködésével vehető csak igénybe (Dailey és mtsai 1986). További relatív hátránya az MRI vizsgálatnak a hosszú, több perces

leképezési idő, mely a vizsgálat során akaratlan szemmozgásokból fakadó műtermékek számát növeli (Lemke és mtsai 2006, Singh és mtsai 2006, Schmidt és mtsai 2007). A parciális koherencia interferometria (PCI) elvén alapuló optikai módszer, a koherens fénysugár alkalmazásával nagy felbontásuknak, valamint fejlett képfeldolgozó technikájuknak köszönhetően biztosítják a kiváló képminőséget (Verhulst és mtsai 2001, Bhatt és mtsai 2008), de képalkotásra csak viszonylag tiszta töröközegek mellett képesek (Rajan és mtsai 2002).

Bár az ultrahanggal végzett mérések az axiális tengelyhosszúság meghatározására jól bevált módszernek számítanak (Lundström és mtsai 2012), eddig kevés publikáció dolgozta fel a szemgolyó más dimenzióinak ultrahanggal mért adatait. Jelenleg az MRI vizsgálatok számítanak a legelterjedtebb vizsgálómódszernek ezen a területen (Atchison és mtsai 2004, Singh és mtsai 2006).

A szemgolyó morfometriájának vizsgálata szorosan kapcsolódik a retina implantátumok kutatásához is (Zrenner 2002). Egyes retina implantátumok beültetése előtt olyan méréseket végeznek, melyek alapján pontosan a beültetendő személy egyéni méreteihez igazítják az implantátum intraoculáris részének a hosszúságát. Ezen kalkulációkhoz azonban szükség van nemcsak a szemtengely hosszúsági adataira, hanem az equatoriális síkban mért horizontális és vertikális átmérőkre is (Kusnyerik és mtsai 2012).

2. CÉLKITŰZÉSEK

2007-ben alkalmunk volt bekapcsolódni a tübingeni Eberhard Karls Egyetemen folyamatban levő retina implantátum fejlesztésével és a műtéti metodika kidolgozásával foglalkozó munkacsoport kutatásaiba. A 10 fős munkacsoport feladatai személyenként megoszlottak, magam a chip pontos helyének kiszámítását kaptam feladatul.

2.1 A retina implantátum helyének preoperatív meghatározása

Figyelemmel arra, hogy a retinitis pigmentosa végstádiumában szenvedő betegek retina implantátum beültetése előtti szemfenéki vizsgálatához reprodukálható módszer eddig nem állt rendelkezésre, a várható funkció optimalizálása érdekében az alábbi preoperatív módszereket dolgoztuk ki e célra:

2.1.1 A szemfenék területegységenkénti patomorfológiai osztályozása rácsrendszer és speciális számítógépes program segítségével

Mivel a szemfenék nem tekinthető homogénnek, ezért a chip optimális helyének preoperatív meghatározásához célul tűztük ki a szemfenéki elváltozások helyének és kiterjedésének területegységenkénti mérését és értékelését retinitis pigmentosában szenvedő betegeknél.

2.1.2 Az implantátum tervezett és elért helyzetének összevetése

Célunk volt a szubretinális implantátumok rácsrendszer segítségével műtét előtt meghatározott helyzeteinek összevetése a műtétek után elért pozícióival.

2.1.3 A retina implantátum individuális intraoculáris kábel hosszának preoperatív meghatározása

Az implantátum intraoculáris kábelhosszának meghatározásához szükséges modellhez a számítások kidolgozása és elvégzése. Az chip bevezetéséhez feltétlenül szükséges vezető-fólia alkalmazására vonatkozó ajánlások kidolgozása.

2.2 Ultrahangos módszer a szemgolyó equatoriális síkjában történő mérésekhez

Célunk volt, hogy meghatározzuk a bulbus equatoriális síkjában a horizontális és vertikális átmérőket, továbbá hogy megvizsgáljuk az ultrahangos mérések reprodukálhatóságát mind egy vizsgáló, mind több vizsgáló szakember esetén, valamint hogy validáljuk őket az axiális tengely mentén optikai módszerrel (PCI).

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Betegek és módszerek a retina implantátum preoperatív meghatározásához

Módszerünket 10 betegnél alkalmaztuk (4 nő és 6 férfi) a Eberhard Karls Egyetemen, Tübingenben. Valamennyiüknél igazoltuk a retinitis pigmentosa végstádiumának klinikai tüneteit és az ideghártya jellemző elváltozásait. Életkoruk 26-57 év (átlagos életkoruk 48 év) (1. táblázat). A vizsgáltak közül ketten fénysejtéssel rendelkeztek a fényforrás helyének megjelölési képessége nélkül. Valamennyiüknél korábban hátsó csarnoki műlencse beültetés történt a tokzsákba (PC IOL).

A Eberhard Karls Egyetem Etikai Bizottságának írásbeli engedélyének birtokában a vizsgálat megkezdése előtt valamennyi résztvevőtől tájékoztatáson alapuló írásbeli beleegyezési nyilatkozatot kértünk, a Helsinki Deklaráció előírásainak megfelelően. A retinitis pigmentosában szenvedő betegek (akik önként vállalták a vizsgálatban való részvételt az EN ISO 14155 szabályai szerint) kiválasztása a műtéti indikáció felállításához a Tübingenben korábban megállapított vizsgálati módszer alapján történt (RI-MC-CT-2009 vizsgálat, azonosítója NCT01024803).

A kiválasztási kritériumok a következők voltak:

- A külső retina rétegeinek hereditér degenerációja a fotoreceptor pálcák és csapok elpusztulásával;
- Pseudophakia;
- Angiographiával a retina ereinek megfelelő perfúziójának igazolása, a retinitis pigmentosa jellegzetes tüneteivel együtt;
- Betegek életkora 18-78 életév közötti;
- A kórelőzményben az élet korábbi szakaszában dokumentált olvasási képesség;
- Vakság, azaz a látásfunkció teljes hiánya, csupán a fénysejtés megtartásával;
- Látópályák épségének igazolása transcorneális elektromos ingerléssel;
- Anamnézisben legalább 12 éven át fennálló látással bírtak.

Kizárási kritériumok:

- A retina hátsó pólusán OCT-vel igazolt, jelentős oedema, ill. hegeképződés, a retina elvékonyodásával;

- Minden olyan fennálló szemészeti betegség, amely látásfunkció romlásához vezet(het);
- A szellemi funkciók hanyatlásával járó idült neurológiai és pszichiátriai betegségek;
- Hyperthyreosis és jódtúlérzékenység.

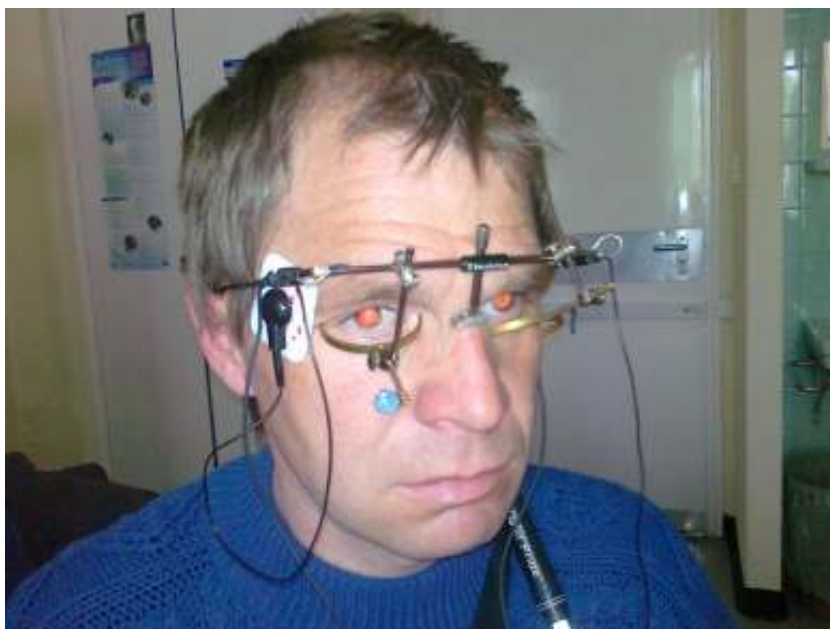
1. táblázat A 10 beteg (P1-10) adatainak felsorolása (életkor, nem, alapbetegség, és preoperatív látásfunkció). (RP: retinitis pigmentosa; VA: látóélesség; fén: fényérzés nélkül; fé: fényérzés)

Beteg azonosító	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Nem	Nő	Ffi	Ffi	Nő	Nő	Ffi	Ffi	Nő	Ffi	Ffi
Életkor (év)	40	38	44	52	48	62	45	46	45	44
Diagnózis	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP
VA	fén	fén	fén	fén	fén/fé	fén	fén/fé	fén	fén	fén

Vizsgálati módszerek a preoperatív tervezéshez. Rutin szemészeti vizsgálat keretében sor került az anamnézis felvételére, a látóélesség meghatározására standard módszerrel, és a fényérzés meghatározására gyenge látásfunkció mellett. A látóélességet előbb a jobb, majd a bal szemem távolra korrekció nélkül, majd a legjobb korrekcióval vizsgálatuk ETDRS táblánál. Betegeink sem tábla-visussal sem ujj-olvasással nem rendelkeztek, így ezt követően fényérzésüket határoztuk meg. A fényforrással 5 m-ről közelítettünk a beteghez, majd a négy quadránsban külön-külön ellenőriztük a fénylátást. A látásfunkciót további speciális módszerekkel is felmértük, amely a beültetést követően az implantátummal nyerhető látásvizsgálatokkal is összevethetővé teszi az eredményeket (Zrenner és mtsai 2011, Wilke és mtsai 2011, Bach és mtsai 2010, Dagnelie 2008).

Az elülső és hátsó szegmentum részletes vizsgálata a mindennapi szemészeti rutinnak megfelelően réslámpa használatával történt. Réslámpás vizsgálattal sor került a szemfenék indirekt-, (vagy szükség szerint direkt) ophthalmoscopiás vizsgálatára is.

Dawson-Trick-Litzkow (DTL) elektródok felhasználásával elvégeztük a transcornealis elektromos stimulációt (EEP) is, a retina elektromos ingerelhetőségének ellenőrzése céljából (Gekeler és mtsai 2006). A transcornealis stimuláció az erre a célra kifejlesztett készülékekkel történt (Twister; Dr. Langer GmbH, Waldkirch, Németország, és OkuSpex; Retina Implant AG, Reutlingen, Németország). A készülék elhelyezését vizsgálat közben a 6. ábra mutatja. A vizsgálat során a foszfén percepció küszöböt kerestük.



6. ábra EEP vizsgálat OkuSpex készülékkel (saját anyagunkból, a beteg hozzájárulásával)

A percepció küszöb meghatározására 25 msec/impulzus mellett került sor (2. táblázat). A vizsgálat során impedancia mérés is történt ($\leq 5 \text{ k}\Omega$, 25 Hz frekvencián). A vizsgálatot elsötétített helyiségben végeztük. A küszöbérték meghatározásához a betegnek 3 alkalommal kellett visszajeleznie az impulzusok számát.

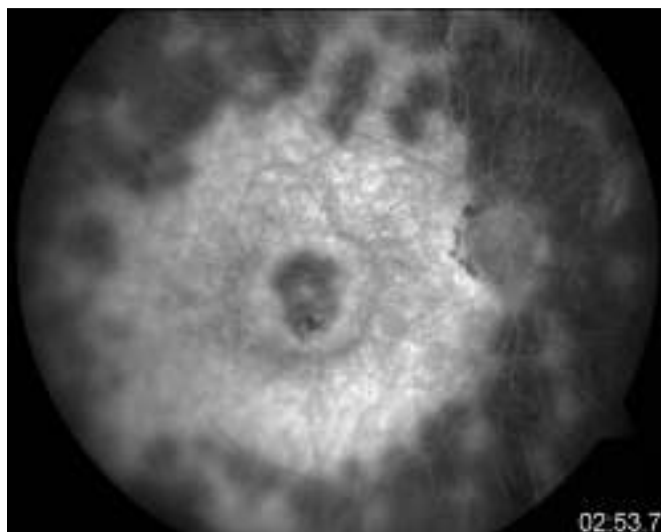
2. táblázat A táblázat a 10 beteg (P1-10) EEP vizsgálattal kiváltott foszfén választást tartalmazza mA-ben.

Beteg azonosító	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Foszfén (mA)	1,85	0,4	0,6	2,7	2,8	1,2	1,2	2,7	1,7	2,9

3.1.1 Konvencionális digitális fundus fotográfia és fluorescein angiográfia

A szemfenékről digitális fundus fotók készültek Zeiss FF 450 típusú (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Németország) típusú kamerával. A hátsó pólusról teljes színskálás 35 fokos képek az ETDRS 7-mezős módosított standardja szerint készültek (Saari és mtsai 2004). A vizsgálathoz a pupillát tropicamid (Mydrum, Chauvin Ankepharm, Rudolstadt, Németország) pupillatágító szemcseppel tágítottuk, majd a beteg a vizsgálat közben a megadott irányba tekintett. A módosított 3-standard mező ebben a vizsgálatban kismértékben eltért az ETDRS mezőtől, az alábbiak szerint: 1. mező – a papilla temporális széle a centrumban. 2. mező - macula a kép centrumában, 1/8 – 1/4 papilla átmérőnyivel a macula középpontja fölé tolva. 3. mező – a maculától temporális régió: a kép közepe 1.0-1.5 papilla átmérőnyire temporálisan a 2. mezőtől.

A fluorescein angiográfias vizsgálat során a retina keringésére vonatkozóan kaptunk értékes információt (7. ábra). A vizsgálat során a beteg intravénásan Na-fluorescein kontrasztanyagot (Fluorescein, Alcon Pharma, Freiburg, Németország) kapott bolusban, a beadást követően azonnal fundus kamera segítségével szemfenéki fotósorozat készült, a felvételek között 5-10 másodperc telt el. Az utolsó felvételek 5-6 percnél készültek. A szintén pupillatágításban készült felvételek hasznos segítséget jelentettek a retina vérellátásnak megítéléséhez: az érrajzolatot a színes fundus fotókkal összevetve kiemelte a rácsrendszer területén található ereket és kapillárisokat.



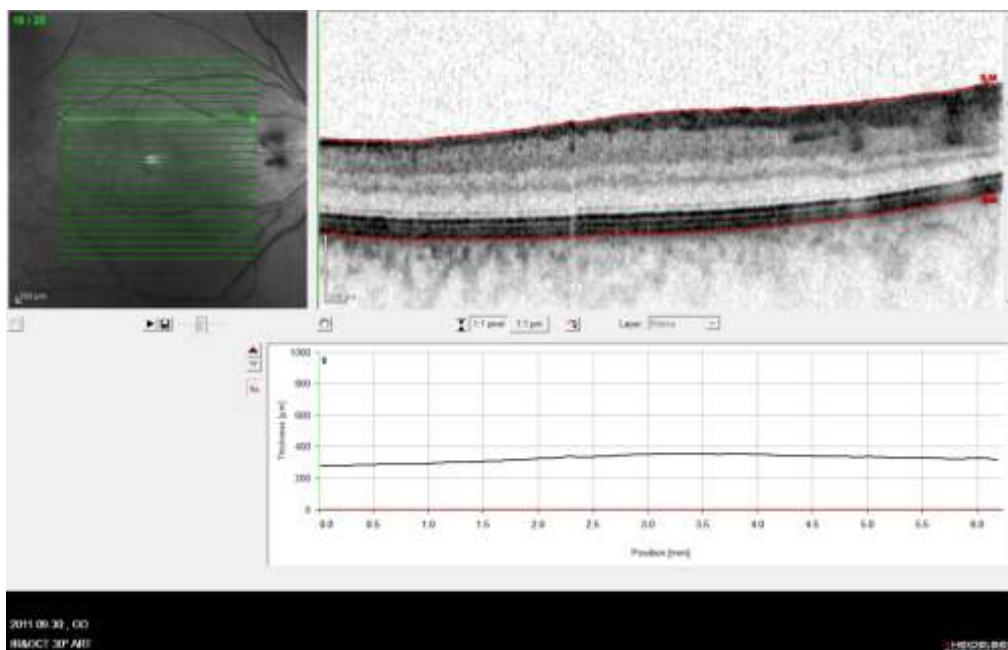
7. ábra Retinitis pigmentosában szenvedő beteg fluoreszcein angiográfiás vizsgálata során készített digitális fundus fotó felvétel. A felvételen kifejezett RPE atrophia következtében hyperfluoreszcencia látható. (Saját anyagunkból)

3.1.2 Optikai koherencia tomográfia

A szkennelést Zeiss Stratus OCT (Cirrus HD-OCT, Model 4000 szoftververzió 5.2, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Németország), Topcon 3D OCT (szoftververzió v2.12, Topcon Medical Systems Inc., Oakland, USA), vagy Spectralis™ OCT készülékekkel (Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Németország) végeztük. A Spectralis™ OCT készülékeknél a HEYEX v5.2 Eye Explorer szoftver verziót használtuk. A vizsgálatunkat 2007. óta a tübingeni Eberhard Karls Egyetemen végeztük. Az optikai koherencia tomográfia elmúlt években tapasztalható látványos és gyors fejlődésének következtében a tanulmány ideje alatt újabb és korszerűbb készülékek álltak rendelkezésre. Ennek köszönhetően nyílt lehetőségünk újabb készülékek használatára a vizsgálataink során. A vizsgálatok kezdetekor nem állt rendelkezésre mindhárom készülék.

A vizsgálathoz a pupillát ebben az esetben is tropicamid (Mydrum, Chauvin Ankepharm, Rudolstadt, Németország) pupillatágító szemcseppel tágítottuk, majd a beteg a vizsgálat közben a megadott irányba tekintett. Stratus OCT esetén “radial line” szkennel vizsgáltunk 6 irányban 30° különbséggel, 6 mm hosszal (1546 A-scan). A

“volume line” szkent 31 egymástól egyenlő távolságra futó vonallal pásztázzuk ($30^\circ \times 25^\circ$ alatt, inter-scan interval (ISI) = $240 \mu\text{m}$) (8. ábra). Többszörös szkennelést használtunk a hátsó pólus temporális érárkádon beüli régiójáról. Az eredményeket a beépített szoftver segítségével elemeztük, melyet az OCT egységek gyártói fejlesztettek ki és bocsátottak rendelkezésünkre. A kiértékelés elkezdése előtt az automata szegmentálást követően manuális értékelésre is szükség volt.



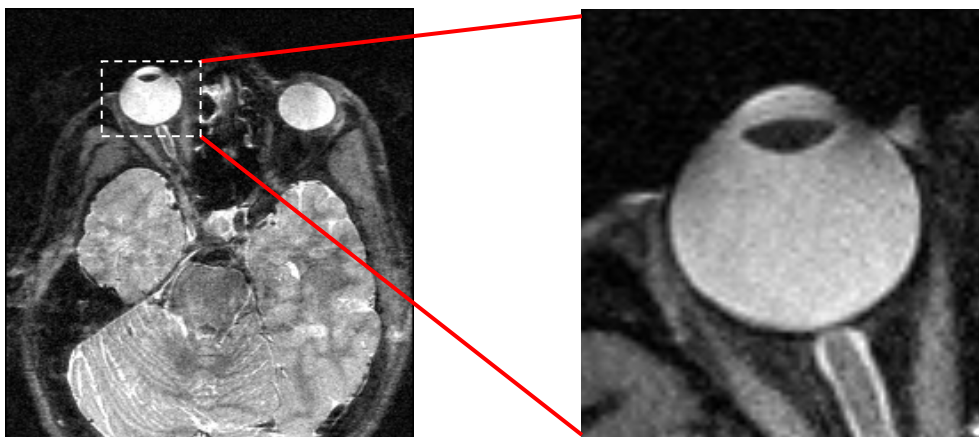
8. ábra A Heidelberg Spectralis Retina Tomograph HEYEX szoftverével készített „volume line scan” regisztrátum egyik szeletének képe a retinitis pigmentosás beteg (P10) parafoveális területéről. (Saját anyagunkból)

3.1.3 Biometriai célú MRI- és parciális koherencia interferometriai vizsgálatok

Mágneses rezonanciás képalkotás (MRI). Az MRI általánosan elfogadott, hatékony és fontos eszköze a lágyszövetek, így az emberi szem leképezéséhez használt képalkotó módszereknek (Singh és mtsai 2006). A szemről lehetséges olyan szegmentált 3D modellt készíteni, amelynek a felbontási pontossága kevesebb, mint $700 \mu\text{m}$ /voxel. A szem geometriájának méréséhez az MRI tűnik a jelenleg elérhető legjobb eszköznek, ezért mi ezt nélkülözhetetlen vizsgálatnak tekintjük a szem

morfológiai adatainak meghatározásában.

A szegolyó méreteinek és geometriájának meghatározásához 3 Tesla MRI készülékkel (Siemens MAGNETOM Trio, A Tim System, Siemens, Erlangen, Németország) szkennelést végeztünk. Új MRI szekvenciákat fejlesztettünk ki nagyfelbontású szkennelések eléréséhez, amelyek segítségével nystagmus esetén is lehetővé vált a pontos leképezés. (A programhoz külön pályázatot nyújtottam be, tekintettel arra, hogy ez a folyamat a Retina Implant AG-t is anyagilag terhelte.) Az MRI laborba átjárva korábbi elképzeléseim alapján külön programot szerkesztettünk. A méréseket nyitott szemhéjak mellett végeztük. Turboforgású echo szekvenciákat (TR 10 s, TE 21 ms és térbeli felbontás $0,7 \times 0,7 \times 0,7 \text{ mm}^3$) alkalmaztunk kis szünetekkel, annak érdekében, hogy a beteg minden 10 másodpercben becsukhassa a szemét. Alaposan elmagyaráztuk a vizsgálatot és tájékoztattuk a betegeket, hogy hogyan nyissák és zárják szemüket, ismétlődő pislogási szünetekkel. Ezzel szignifikánsan csökkentettük a mozgásból adódó műtermékek és hibák mennyiségét. Az előbbieken leírt eljárási részleteit csoportunk dolgozta ki, amelynek eredményeként a szegolyóra specifikus képeket kaptunk (9. ábra). Az axiális hosszúság mérésein túl a szegolyó vertikális és horizontális equatoriális dimenzióit egy félautomata Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) szoftver segítségével határoztuk meg. Ezeket a mérési eredményeket az optikai mérések adataival összevetettük.



9. ábra A szegolyóról készített általunk kidolgozott MRI szekvencia által létrehozott kép és a kinagyított bulbus (TR 10 s, TE 21 ms és térbeli felbontás $0,7 \times 0,7 \times 0,7 \text{ mm}^3$).

Parciális koherencia interferometria (PCI) (IOL Master, Carl Zeiss Meditec, Jena, Németország, 5.02 verzió) módszerét használtuk a szemgolyó axiális hosszúságának mérésére. Ez a non-kontakt módszer megméri a corneális vertex és a retinális pigment epithelium közti távolságot. Az axiális hosszúságot tíz mérés alapján átlagoltuk minden beteg esetében ($SNR \geq 100$). Ezt az adatot használtuk fel a szemtengely hosszának meghatározásához.

3.1.4 A beültetett retina implantátum és az intraoculáris műtéti eljárás

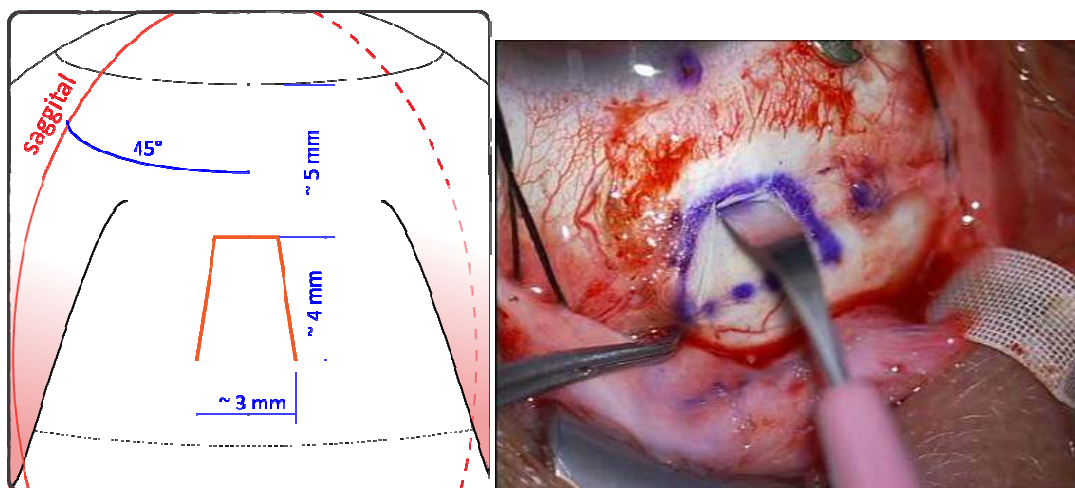
Az implantátum helyének pontos meghatározásához fontosnak tartjuk az implantátum és a műtét rövid leírását ismertetni.

Retina implantátum. A szubretinalis implantátum egy 3 mm szélességű és hosszúságú és 50 μm vastagságú aktív microchipet tartalmaz, közel 1500 pixel mezővel a felszínén. A chipen valamennyi pixel mérete 70 x 70 μm méretű. Minden pixelhez egy fotocella, egy erősítő egység és stimuláló elektród kapcsolódik (2. ábra). A fotocellák a beeső fény energiáját elnyelik, és elektromos jellé alakítják. Ezek a jelek külső energia segítségével ingerlik az ideghártyából induló épen maradt idegrostokat. Az idegi impulzusok, melyeket a retinában található sejtek a látóidegen keresztül juttatnak az agy látásért felelős részébe végül látást eredményeznek. Ezzel magyarázható, hogy az implantátum megfelelő működésének elengedhetetlen feltétele a működő látóideg. A pixel fontos része a fotódióda, amely képes érzékelni a helyi fény intenzitását. A stimuláló elektródok vagy titánium-nitritből (TiN) készültek (P1-P3 beteg esetében), vagy iridiumból (Ir) a P4-P10 betegek esetében. Az elektróda által kibocsátott stimulációs inger függ az egyes fotódiódáknál érzékelt fényerőtől. A chipen található hordozó anyag egy polyimide film, amely magában foglal olyan vezetőket, amelyek összekötik a chipet egy különálló áramforrással (2. ábra) (Zrenner és társai 2011).

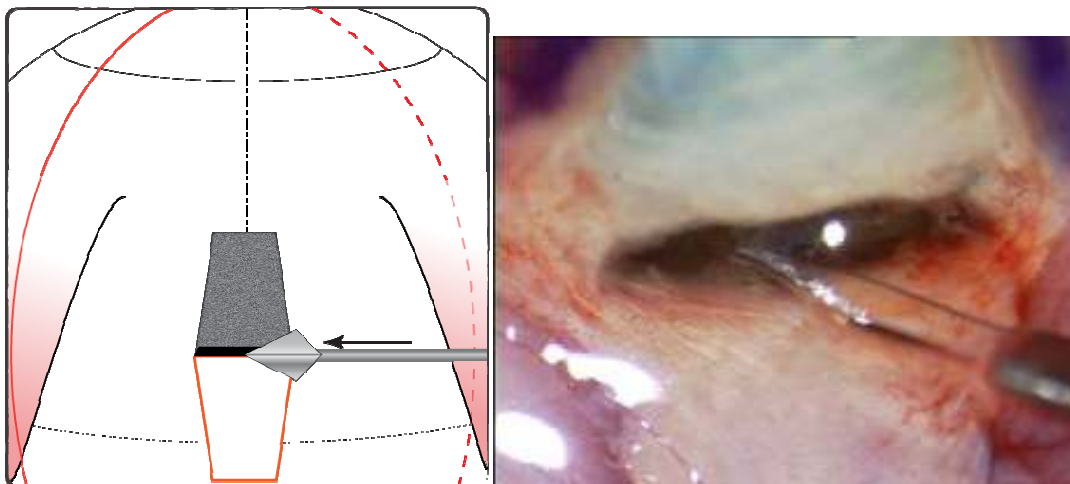
Műtéti eljárás. A műtét altatásban történt. Az operáció az extraoculáris operációval kezdődött, amikor a retroauriculáris régióban a chipet energiával ellátó cochleáris implantátumoknál alkalmazott kerámiaházba ágyazott indukciós tápegységet és a referencia elektródot elhelyezi a fül-orr-gégész operatőr. A chip és a csatlakozó kábel orbitához vezetése után következett a műtét intraoculáris szakasza.

Intraoculáris műtéti eljárás. Az operatőr a felső temporális quadránsban ab externo a limbus mögött 9 mm-rel egy sclera-lebenyen keresztül (10. ábra) helyezte be

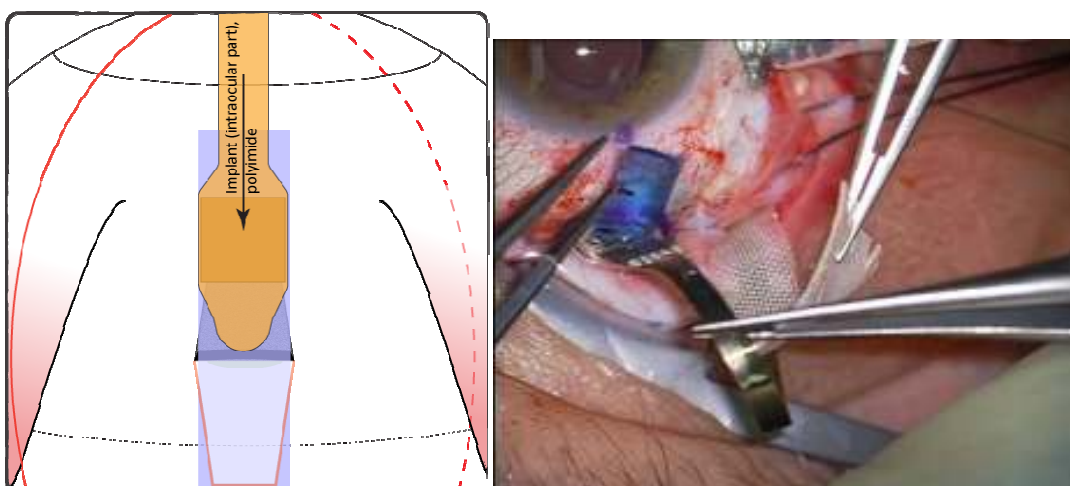
az előkészítést követően az implantátumot. A chorioidea kauterezése után (11. ábra) egy vezető eszközt (segédfóliát) helyezett a chorioidea és a retina közé, amit az operáció előtt meghatározott helyre vezetett be (12. ábra). A műtét során az aneszteziológus az operátor segítségével volt a vérnyomás kontrollálásával és vérzésgátló-faktorok adagolásával. Ilyen módon mérsékelhető volt a vérzési kockázat. Az operátor az első 3 beteg esetében a fólia bevezetéséhez a szemgolyót elforgatta oly módon, hogy implantáció során a fundus a pupillán keresztül nem volt látható. A jelenleg is alkalmazott eljárás szerint a vezetőfólia kerül először implantálásra – a szubretinális chip előtt. A kék színű szemi-transzparens flexibilis vezetőfólia behelyezése során annak pontos pozíciója végig követhető, a vitrectomiánál használt optikai rendszeren keresztül. A vezetőfólia helyének meghatározásának pontosítása és korrekciója, vagy esetleg áthelyezése ekkor még könnyen elvégezhető. Ezt követően az operátor az implantátumot szintén vizuális ellenőrzés mellett vezette be. Az implantáció alatt és után a szemgolyó ismét neutrális pozícióba forgatható vissza és a chip helyzete vizuálisan ellenőrizhető (Besch és mtsai 2008).



10. ábra Sclera lebeny készítése a felső- külső quadránsban, sclera bemetszése.
(A Retina Implant AG engedélyével)



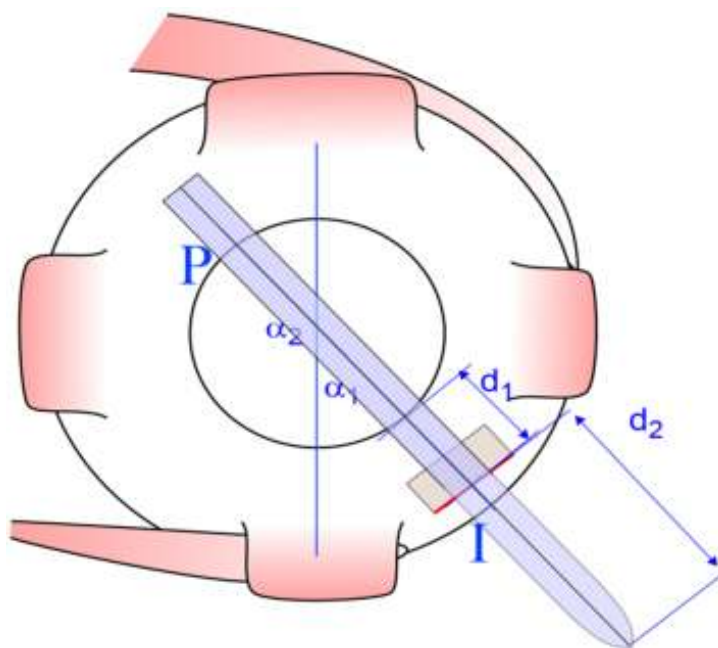
11. ábra Chorioidea előkészítése az implantátum behelyezése előtt. (A Retina Implant AG engedélyével)



12. ábra Implantátum behelyezése a vezetőfólia mentén (A Retina Implant AG engedélyével)

A vezető eszköz szükségtelen újra-pozicionálásának elkerülése céljából a fóliát körültekintően a megfelelő irányba és mélységbe kellett bevezetni. Az operátor részére a műtét előtt rendelkezésre bocsátott tervek ennek elérésében jelentenek nagy segítséget. A pontos behelyezésnek azért is van nagy jelentősége, mert az implantátum vezetékét a behelyezés helyén a sclerán rögzíteni kell. Az implantáció legkritikusabb része a fundus perifériáján található szubretinális térbe való belépés. Az operátor a behelyezés elősegítéséhez további jelzőpontokat használt (13. ábra). Kiszámoltuk a behelyezés optimális szögét és referencia pontot (*P*) jelöltünk meg a limbuson egy

corneális markerrel (Markeur®, Geuder, Németország) és sebészeti festékekkel. A vonal, ami összeköti a behelyezés pontját (I) és a referencia pontját (P), jelzi az implantátum helyes orientációját a műtét alatt. Ez a vonal metszi a vertikális referencia síkot alfa 45 fokos szögben (13. ábra). A műtéti eljárás alatt ezt a vonalat egy fonallal jelölte az operatőr, amelyet a limbus szemben lévő oldalához rögzített és hozzáillesztett a jelölő pontokhoz a Gonin (1934) által leírt eljárás szerint. Az operatőr egy rugalmas vezetőfóliát használt a szubretinális csatorna előkészítéséhez, amelyen át behelyezte az implantátumot. Ezt nevezzük vezetőfóliának, amelynek anyaga polietilén-tereftalát (PET), mérete 30 mm x 3 mm x 50 μ m, vége lekerekített ($r=0,5$ mm). A vezető fólián egymástól 5 mm-távolságban található kalibrációs jelek segítik, hogy a chip intraoculáris részének megfelelő hosszúságú szubretinális csatornát alakítsa ki a kábel elhelyezésére.



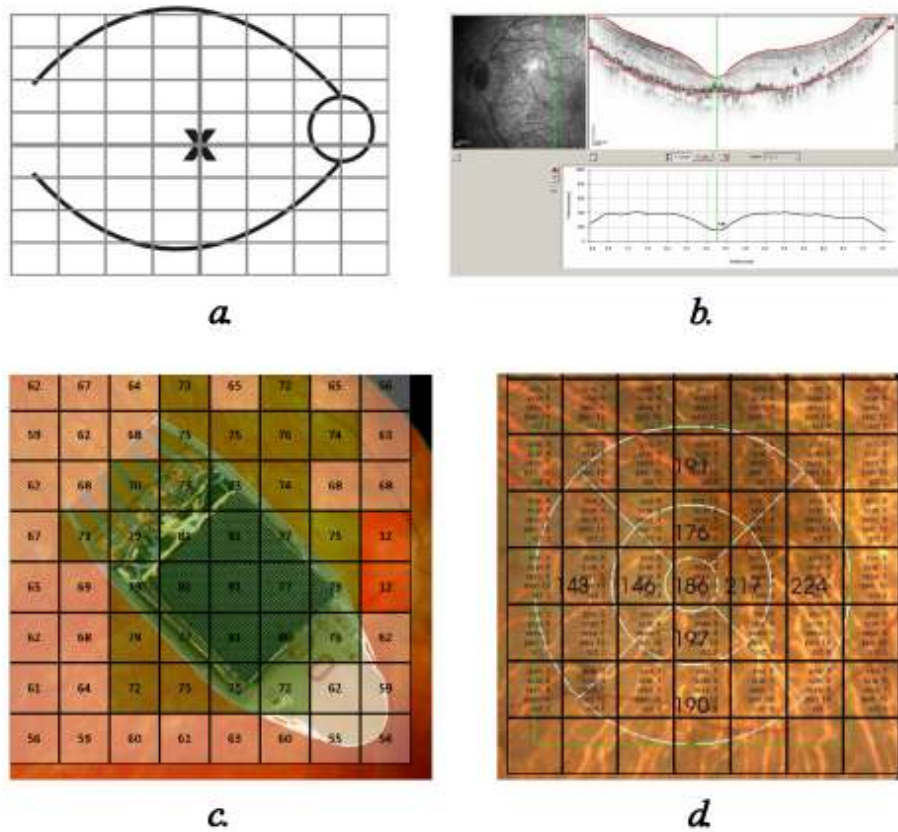
13. ábra Sematikus ábra az operatőr számára kijelölt segédpontok /tájékozási pontok feltüntetésével. A kék színnel jelölt flexibilis fólia segítségével cornea jelölővel (Markeur, Geuder, Németország) a corneán sebészi tintával jelölt referencia pontokra való illesztéssel (P , I) a behelyezés kívánt iránya (α_1 és α_2) elérhető a műtét során. d_1 az incisio és a limbus távolságát, d_2 a kívánt mélységet jelöli (Kusnyerik és mtsai 2012).

3.1.5 A szemfenék vizsgálatához kidolgozott rácsrendszer és szoftver alkalmazásának bemutatása

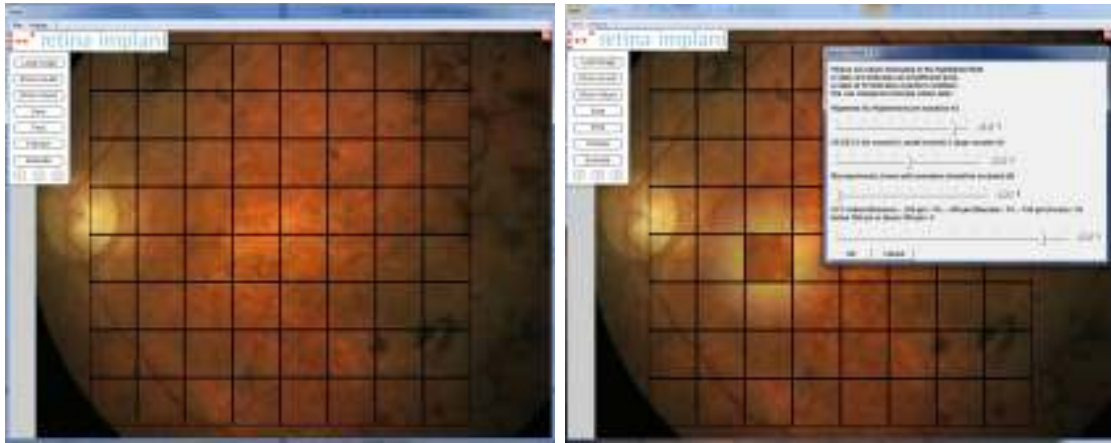
Áttekintve a különböző projekciós megközelítéseket, olyan leképezést kívántunk használni, amely viszonylag csekély torzítással, és könnyen illeszthetően alkalmas a szemgolyó hátsó pólus területének a kiértékelésre. A szemgolyó alakja szabálytalan, de jól közelíthető egy kissé lapult forgási ellipszoiddal (Atchison és mtsai 2005). A Mercator-vetület azért nem volt megfelelő céljainkra, mert nagyarányú méret és alaktorzítással kell számolni alkalmazása esetén. Szempontjainknak a Miller-féle cylindrikus projekció megfelelő volt, ennek felhasználásával a szemfenéki terület vizsgálatához optikai rácsrendszert dolgoztunk ki.

Ehhez egy 8x8-as felosztású, mezőnként hozzávetőlegesen 1000 x 1000 mikrométer retinális területet takaró rácshálót vetítettünk a fovea körül található hátsó pólusról készült 30 fokos képre (v.ö., 14. és 15. ábra). Ha a fundusról készült képen nehéznek bizonyult megtalálni a foveát, akkor OCT szkennelés és/vagy a fluoreszcencia angiográfián kimutatható foveoláris avasculáris zóna (FAZ) és az érrajzolat segítségével határoztuk meg a helyzetét. Tapasztalataink szerint a foveát még végső stádiumú retinitis pigmentosa esetén is fel lehet ismerni. Witkin (és mtsai 2006) szerint a foveal pit (fovea behúzotttsága) retinitis pigmentosában megtartott.

A fundusról készült felvétel nagyítását és pixel hányadosát az értékelés előtt elemeztük, és a számításainkban faktossal korrigáltuk. Így az alkalmazott kamera típusának megfelelő korrekciós faktossal, valamint az ismert fundus jellemzők (pl. papillaméret, kapillárisok) alapján meghatároztuk a kép felbontását és az 1 mm-re eső pixelek számát. Úgy találtuk, hogy ez az arány a vizsgált esetekben 90-100 pixel között volt mm-enként. A korábbi eredmények alapján bizonyos jellemzők figyelembe vételével kidolgoztunk egy pontozási rendszert, amelyet részleteiben a következő fejezetben írunk le.



14. ábra A tervezéshez használt rácsrendszer felépítése egy sematikus fundusképre vetítve (A). A fovea területéről készített OCT-B-scan felvétel (Spectralis; Heidelberg Engineering) (B). Sematikus ábra a fundus és az implantátum képével. A P10-es beteg adatainak kiértékelési eredménye. A zöld színnel jelölt mezők a legmagasabb értékű területek, míg a sárgás színnel jelzett területek a kevésbé alkalmas területeket jelölik. Vörös színnel az implantáció során kerülendő részek vannak kiemelve. A chip elhelyezése a kiértékelés eredménye alapján történt (C). A fundus képre rávetített OCT retina vastagsági térkép eredménye kombinálva a kiértékelő rácshálóval (P5 beteg) (D) (Kusnyerik és mtsai 2012).



A

B



C

15. ábra. A szoftverrel készített értékelés lépései. A rácsrendszer pozicionálása (A). A mezőnkénti értékelés folyamata, sárga kerettel kiemelve az aktuálisan vizsgált terület (B). Az eredmények kiértékelése és súlyozott megjelenítése (C) (Saját anyagunkból).

A szemgolyó 3D-s modelljét elkészítettük, és ehhez ellipszoid modellen végeztük a méréseket, az általunk kifejlesztett szoftver felhasználásával. A számítógépes program Macromedia Director MX szoftver felhasználásával készült (Macromedia, Adobe Systems, San Jose, CA, USA).

A rácsrendszer alkalmazásával határoztuk meg a szemfenéki elváltozások helyét és távolságát a fovea centralistól. A fenti mérési eredmények alapján történt az implantátumok helyének preoperatív meghatározása, a munkacsoportunk által kifejlesztett szoftver felhasználásával (15. ábra).

Vizsgáltuk az ideghártya vastagságát a kiserek jelenlétét, a retina pigmentepithelium patológiás elváltozásait, ideértve a hegeket és az atrófiás degeneratív elváltozásokat is. A vizsgálati eredményeket mezőnként értékeltük és összegeztük.

Az implantátum elhelyezésének tervét és eredményét matematikai módszerrel is értékeltük. A matematikailag kifejezett prae- és postoperatív szenzitivitás értékeket integrál számítással hasonlítottuk össze. A chip elhelyezésének sikerét a négyzetes rácsrendszer segítségével vizuálisan is értékeltük.

3.1.6 Értékelési rendszer

Értékelésünk pontozás útján történt. Célja a szemfenéken a legjobb implantációs hely megkeresése. A retinális mezők értékelését és összehasonlítását a fent említett rácsrendszer segítségével végeztük el. A fundus mérési értékeit a 14. c, és d, továbbá a 15. ábrák tartalmazzák. A rácsrendszer négyzet alakú mezőkből áll, melyeket grafikusán jelenítettünk meg a munkacsoportunk által kifejlesztett szoftver segítségével a fundusról készült felvételeken. Ezeket a mezőket ráillesztettük a fundusról készült színes fényképekre. Ezt követően a szoftver segítségével a vizsgáló mezőről mezőre haladva kiértékelte a rácsrendszer valamennyi elemét a kategóriákba sorolt szempontok szerint.

A kiértékelés eredményeként a fényképek egyidejűleg mutatták a fundus kóros jellemzőit és a szoftver által kiszámított optimálisan elhelyezett chip pozícióját. A szoftver lehetővé tette, hogy osztályozzuk a fundus elváltozásokat. Ezeket négy kategóriába soroltuk: a fovea távolsága, a károsodás mértéke, az erek jellemzői és a retina vastagsága. Az egyes jellemzőket 1-10-ig terjedő skálán értékeltük, melyet a 3. táblázat mutat.

3. táblázat A preoperatív kiértékelő és osztályozási rendszer

Pont	I. Kategória Foveától mért távolság (mm)	II. Kategória Laesio, pigment, heg (%)	III. Kategória Erek (száma, átmérője) (area unit)	IV. Kategória (Retina vastagság)	
				Perifovealis (μm)	Extrafovealis (μm)
1	≥ 4.2	≥ 80	nem kimutatható	220 \pm 45	250 \pm 45
2-3	3.4-4.2	60-80	1 vékony ér	220 \pm 35	250 \pm 35
4-5	2.6-3.4	40-60	2 vékony ér	220 \pm 25	250 \pm 25
6-7	1.8-2.6	20-40	>2 vékony ér	220 \pm 20	250 \pm 20
8-9	1.0-1.8	5-20	1 nagyobb ér	220 \pm 15	250 \pm 15
10	0-1.0 (Perifovealis)	Nincs pigment- rög, heg	1 nagyobb és 1 vékony ér	220 \pm 0	250 \pm 0

I. Kategória az egyes mezők távolságát mutatja a foveára vetített rácshálón 1-10-ig terjedő értékekkel (pl.: 10= fovea). Ez a kategória a receptorok periféria felé csökkenő denzitására utal. Feltételezésünk szerint a fovea területére elhelyezett chiptől várható jobb funkcionális eredmény.

II. Kategória a hegeket, pigment-rögöket és a pigmentepithel (RPE) állapotát pontozza szintén 1-től 10-ig terjedő skálán. 10-es szám jelöli a hegek és pigment-rögök teljes hiányát, az intakt RPE struktúrát. Ezeket a fundus-fotók és OCT felvételek elemzésével értékeltük. A retinális elváltozás fokát a pigment sűrűség alapján határoztuk meg.

III. Kategória a retina érhálózatát pontozta 1-10-ig, ahol a 10-es szám jelöli a legalább egy 100 mikron vastag átmérőjű ér jelenlétét. Az érhálózatot, ideértve az erek hosszúságát fluoreszcein angiográfiával értékeltük.

IV. Kategória a retina vastagságát pontozta 1-10-ig. A 10-es szám az optimális vastagságot jelöli, melyet OCT segítségével határoztuk meg.

A fent említett kategóriák és súlyozott értékek (4. táblázat) a klinikai tapasztalatok alapján kerültek kiválasztásra, amelyek a chorioideraemia és a retinitis pigmentosa

pathognomikus jellemzőire és a betegségek előrehaladottságára vonatkoztak, valamint figyelembe vettük a korábbi retinális implantációs műtétek során szerzett tapasztalatokat is. E fenti rendszer kidolgozása és az eredmények értékelése – a munkacsoport keretében – személyes feladataim közé tartozott. A beavatkozás sikerét az implantátum tervezett és elért helyzetének különbsége alapján értékeltük.

4. táblázat A pontozási eredmények alapján meghatároztuk a súlyozott átlagértékeket a kategóriák szerint:

I. Kategória	A foveától számított távolság	37,5%
II. Kategória:	Károsodások, pigmentek	25%
III. Kategória	Erek	25%
IV. Kategória	Vastagság (OCT)	12,5%

3.1.7 Az implantátum tervezett és elért helyzetének összevetése

Annak érdekében, hogy jobban meg tudjuk vizsgálni az egyes implantátumpozíciók megfelelőségét, az érzékenységet mind a tervezett, mind pedig a ténylegesen elért pozícióban számszerűsítettük. Egy adott pozíció megfelelőségét úgy határozhatjuk meg, hogy tekintjük a szenitivitási térképnek a chip területére eső integrálját. Az integrált a rács alapú modellben a következő súlyozott összeggel közelítettük:

$$g = \sum_{i=1}^n w_i f_i$$

ahol f_i az érzékenységi mátrix i -edik eleme, w_i pedig a hozzá tartozó súlytényező, amely a mező chip által lefedett részarányát fejezi ki. A tervezett és a beültetés során elért pozíciókhoz tartozó súlymátrixok elemeit szemmel becsültük meg a következő diszkrét értékeket használva:

$$w_i \in W = \{k/8, k = 0..8\}.$$

A chip által ténylegesen lefedett és a tervezett beültetési területhez tartozó érzékenységekből egy arányszámot állapítottunk meg:

$$q = \frac{g_{elért}}{g_{tervezett}}$$

Az alkalmazott kvantálási séma által okozott hiba mezőnként maximum $1/16 \text{ mm}^2$ lehet. Figyelembe véve, hogy a chip által teljesen letakart mezők esetében nem jelentkezik hiba, illetve hogy a chip szélei a méreteiből adódóan legfeljebb 16 mezőt érintenek, az összesített hiba felső korlátja 1 mm^2 lesz, ami kevesebb, mint a chip területének 12%-a. Fontos megjegyezni azonban, hogy a megfelelőségi érték hibája bármely chip pozíció esetén ennél jelentősen kisebb lesz, mivel a szomszédos mezők súlytényezőit nem egymástól függetlenül állapítjuk meg (a kvantálási hibák ellentétesek lesznek) és a hozzájuk tartozó érzékenységi értékek erősen korrelálnak.

3.1.8 A kábel hosszúság meghatározásához használt módszer

Az emberi szem formája hozzávetőlegesen ellipszoid alakú, amely három fő paraméterrel jellemezhető: axiális hosszúság, horizontális és vertikális átmérők (Atchison és mtsai 2005).

A szemgolyón végzendő, a számításokhoz szükséges adatok egy része a műtét előtt pontosan mérhetőek. A műtét előtt elvégzett vizsgálatokkal pontosan mérhető és kijelölhető paraméterek a következők: a szemgolyó axiális tengelyhosszúsága, az equatoriális síkban mért horizontális és vertikális átmérők, a limbus átmérője (5. táblázat). Szintén ismert paraméter a műtét során a sclerán és chorioideán ejtett incisió limbustól mért távolsága, amely a tapasztalatok szerint 9 mm. Ezen paraméterek ismeretében és az alábbi modell felhasználásával a következő lépések segítségével számolható ki az individuális intraoculáris kábelhosszúság. Fentiek személyes feladataim részét képezték.

5. táblázat A táblázat a szemgolyó modellezése során felhasznált paramétereket és azok méréséhez használt módszereket tartalmazza (PCI: Parciális koherencia interferometria; MRI: mágneses rezonancia; UH: ultrahang)

Vizsgált paraméter	Felhasznált módszer
Axiális tengelyhossz	PCI, UH, MRI
Equatoriális síkban mért horizontális átmérő	MRI, UH
Equatoriális síkban mért vertikális átmérő	MRI, UH
Limbus átmérője	PCI
A műtét során ejtett incisio limbustól mért távolsága	operatőr által kijelölt, fix érték

A h , b és l paramétereket (5. táblázat és 16. ábra) valamint a limbus átmérőjét ($2y$) a számításhoz megmérjük. A kívánt intraoculáris kábelhosszúság érték a szem kerülete egy részének a hossza, azaz az $[I; D]$ távolság.

Az ellipszis első tengelye l . A 45° -os ellipszis második tengelyét (r) h -ból és b -ből lehet kiszámítani (1):

$$r = \sqrt{0,5} \times \sqrt{h^2 + b^2} \quad (1)$$

Az x paraméter pedig így számítható (2):

$$x = \sin(\arccos(\frac{y}{r})) \times l \quad (2)$$

Az ellipszis kerülete nem számítható ki pontosan. Rámánudzsán-közelítést alkalmaztunk (3):

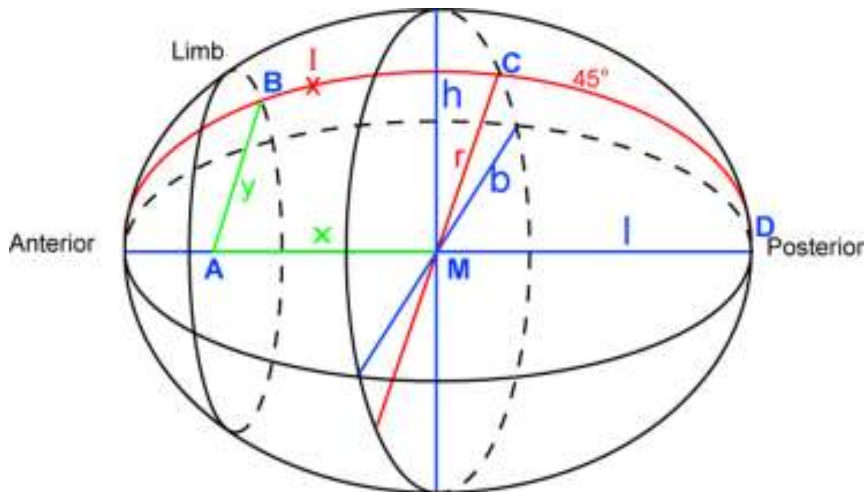
$$U = \pi \times \left[3 \times (r + l) - \sqrt{(3 \times l + r) \times (l + 3 \times r)} \right] \quad (3)$$

A $[B; C]$ ívet szintén nem lehet pontosan kiszámítani. Ezt egy 64 lépéses integrálással tesszük meg, amely $\pm 0,02$ mm mérési pontosságot eredményez.

A $d [I; D]$ távolságot (4) így kaphatjuk meg:

$$d = \frac{1}{4}U + [B;C] - 9mm \quad (4)$$

A d távolság lényeges, mert az intraoculáris rész bemeneténél a kábelhez rögzített lap helyzete nem változtatható. Ennek a kis lapkának a kiöltésével történik az implantátum rögzítése a sclerához.



16. ábra Sematikus ábra a chip-beültetés tervezéséhez kiemelve a modellben alkalmazott fontos paramétereket. AMD , optikai tengely; I , incisio helye; AB , iris síkja; CM , equatoriális átmérő; l , ellipszis nagy tengelye; r , ellipszis kis tengelye 45° -ban; h , szemgolyó equatoriális síkban mért magassága; b , szemgolyó equatoriális síkban mért szélessége. (Kusnyerik és mtsai 2012)

3.2 A szemgolyó ultrahang vizsgálata az equatoriális síkban

3.2.1 Vizsgálati személyek és módszerek

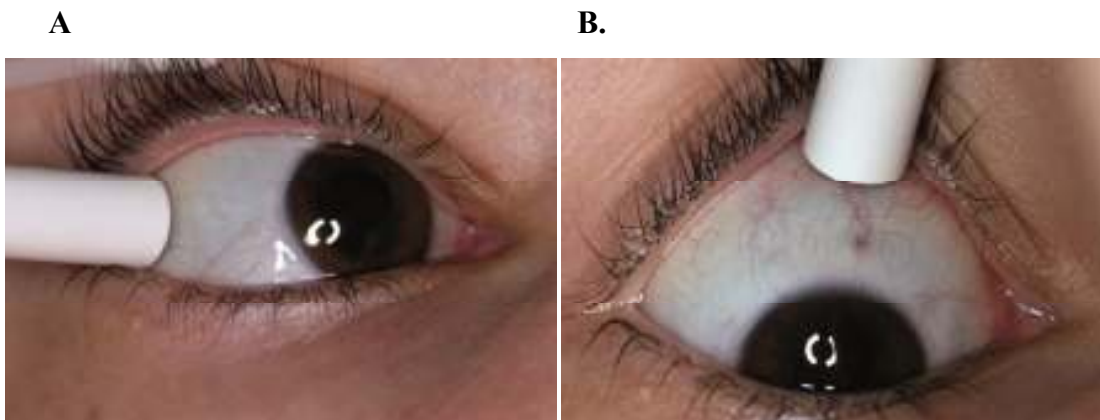
A méréseket 26 személynél végeztük el. A szemtengely hosszúságát ultrahanggal és parciális koherencia interferometriával határoztuk meg. Mértük a bulbus equatoriális síkjának horizontális és vertikális átmérőjét.

Fontos szempont volt az önkéntes jelentkezők kiválasztásakor, hogy nem szenvedtek-e olyan szemészeti betegségben, amely befolyásolhatta volna a méréseket,

vagy a szem morfológiáját (pl. staphyloma, nagyfokú rövidlátó, üvegtesti rendellenességek, retina leválás stb.). Kizáró tényező volt továbbá bármilyen korábbi szemműtét, illetve endokrin anyagcserezavar is. A mérésekre egészséges és katarakta műtetre várakozó 26 beteg 26 véletlenszerűen kiválasztott szemén került sor. Az átlagéletkor $62,0 \pm 18,6$ év volt. A vizsgálatba csak kisfokú (-1.50D és +1.00D közötti) fénytörési hibával bíró személyek kerültek bevonásra. A részletes szemészeti vizsgálat magába foglalt anamnézis felvételt, látóélesség meghatározást, réslámpás vizsgálatot, szemnyomás mérést, szemfenék vizsgálatot és a szabad szemmozgások vizsgálatát.

3.3 Ultrahang alapú eljárás

Valamennyi vizsgálati személynél a méréseket két egymástól független szakorvos végezte el, ily módon biztosítva a vizsgálatok ellenőrzöttségét. Először parciális koherencia tomográf segítségével (Optical Interferometer (Intraocular Lens Master [IOL Master] version 5.02; Carl Zeiss Meditec, Jena, Németország)) került sor a szemgolyó hosszúságának meghatározására. A méréseket ülő helyzetben végezték 10 alkalommal. A mérési eredmények századmilliméter pontossággal kerültek rögzítésre. Ezt követően mindkét vizsgáló helyi érzéstelenítésben (oxybuprocaine-hydrochloride 0.4% (Humacain, (Teva Debrecen, Magyarország)) 10 MHz-es ultrahanggal (UltraScan Imaging System, Alcon Laboratories, USA) 10-10 alkalommal külön-külön megmérte a szemtengelyhosszúságot úgy, hogy a beteg háton fekve helyezkedett el. Ezután került sor az equatoriális átmérők mérésére. A vizsgálok az A-scan fejjel a limbustól 10 mm távolságban először maximális lefelé tekintéskor XII h irányából, majd maximális nasal felé tekintéskor a temporális sclera feletti kötőhártya felől végeztek méréseket. A két vizsgáló egymás eredményeit nem láthatta. A vizsgálok a mérések során külön ellenőrizték azt, hogy a vizsgálófej a bulbus falát a legkevésbé se domborítsa be, és hogy a vizsgálófej – vizuális kontroll mellett – lehetőleg párhuzamos legyen az iris síkjával (17. ábra).



17. ábra. Az equatoriális sík mérése ultrahang készülék segítségével a bulbus horizontális (A) és verticális (B) átmérői mentén (Saját anyagunkból)

Az eredményeket az intraclass korrelációs koefficiens (ICC) meghatározásával többtényezős véletlenszerű random modell segítségével értékeltük. Meghatároztuk a Spearman-korrelációt, és az ábrázoláshoz felhasználtuk a Bland-Altman analízist.

Az adatok feldolgozása és kiértékelése az SPSS v.12.0 Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programmal történt. A megfelelő értékek összevetése Spearman korreláció alkalmazásával történt. Az intraklassz korrelációs koefficiens (ICC) értékelése során többtényezős véletlenszerű mintavétellel mindkét vizsgáló eredményei random eloszlást mutattak. A különbségek szignifikánsnak minősültek, ha $p < 0.05$ volt (konfidencia intervallum 95%). Az eredmények Bland-Altman módszerrel is összehasonlításra kerültek.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Az implantátum helymeghatározás eredménye

A képképző vizsgálatok elvégzését követően a rácsrendszer és az ehhez kifejlesztett szoftver felhasználásával értékeltük a retina implantátum beültetése előtt álló 10 beteg ideghártyájának állapotát. Az eredmények alapján készítettük el a műtéti tervet. Mérlegettük a szemfenéki elváltozások helyét és távolságát a fovea centralistól. Ezek a műtéti indikáció felállításának is részét képezték.

4.1.1 A retina implantátum helyének preoperatív meghatározása

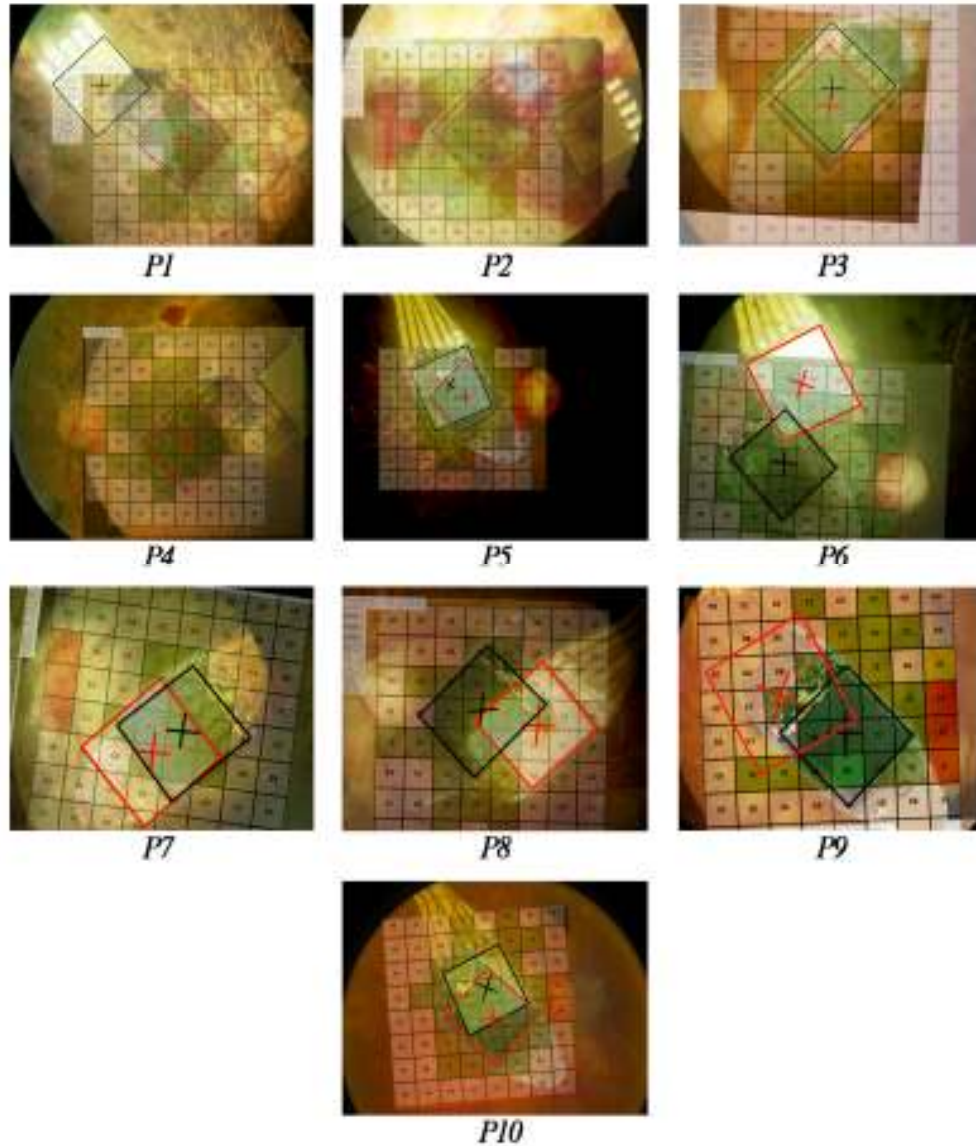
A patomorfológiai vizsgálat eredményeit a 10 beteg esetében mezőnként összegeztük és térképszerűen ábráztuk. A fundus felvételen megjelöltük a chip beültetésére alkalmas területet. Mérlegettük a szemfenéki elváltozások helyét és távolságát a fovea centralistól. Figyelembe vettük az ideghártya vastagságát a kiserek jelenlétét, a retina pigmentepithelium patológiás elváltozásait, közülük a hegeket, atrophias degeneratív elváltozásokat, ezek ugyanis befolyásolják az elérhető látásjavulás mértékét.

Feltételezésünk volt, hogy minél közelebb kerül az implantátum a fovea centralishoz, annál inkább várható a funkcionális javulás. A javulás nem más, mint az elektromos ingerrel kiváltott fényérzékelő képesség növekedése. A fényérzékelő képességet a retina kóros elváltozásai is befolyásolhatják.

4.1.2 Az implantátum tervezett és elért helyzetének összevetése

Fényérzékenységi arány. A chip által ténylegesen lefedett és a tervezett beültetési területhez tartozó érzékenységekből egy arányszámot állapítottunk meg (q), amely átlagosan 90,79% volt 11,39%-os szórás mellett. Két esetben a tényleges helyzethez tartozó arány 1-nél magasabbnak adódott a kerekítési hibák miatt, ami azt jelenti, hogy az elért érzékenység megegyezett a tervezett pozícióra számított érzékenységgel (ld. 18.

ábra). Két esetben (P2 és P4) az értékelés nem volt lehetséges, mivel a chip végleges pozíciója jelentős részben kívül esett a 8 x 8-as rács mezőin.



18. ábra A chip tervezett (piros színnel) és műtétet követően elért tényleges (fekete színnel jelölt) helyzete a funduson a 10 implantációt követően (P1-10). Az ábrákon félig áttetszően látható mind a tervezéshez, mind a valósan beültetett chipek képe (Kusnyerik és mtsai 2012).

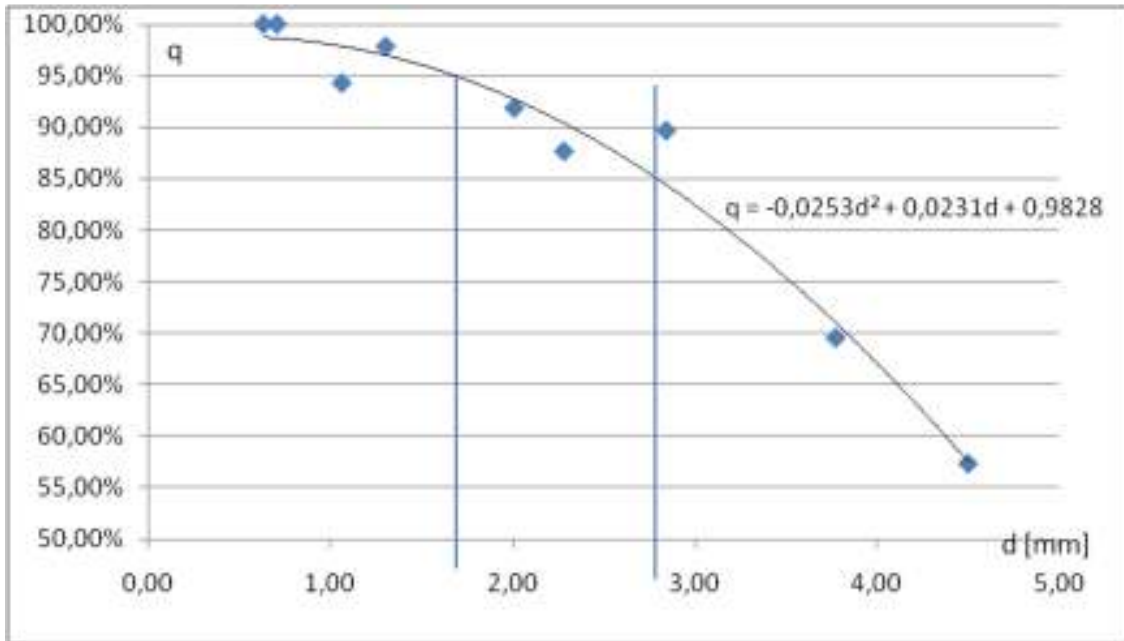
Biometrikus dimenziók. A szemgolyó axiális hosszúságát, az equatoriális, horizontális és vertikális átmérőket minden esetben megmértük. A 6. táblázat tartalmazza a tanulmányban résztvevő vizsgálati személyek szemgolyójának az elliptikus modelljén végzett számításokhoz felhasznált adatait. Meghatároztuk a behelyezés pontja és a chip tervezett helyzete közötti távolságot, valamint a kábel intraoculáris hosszúságát. Mértük a chip középpontjának tervezett és elért helyzete közti távolságokat is, ennek átlaga 2,14 mm (1,37 mm szórás mellett).

6. táblázat A retina implantátum beültetésre kiválasztott személyek bulbus paraméterei és a chip deviatio mértéke (valamennyi adat mm-ben kifejezve). Az axiális bulbus hossz értékek parciális optikai mérések (PCI), míg az equatoriális értékek MRI vizsgálatokból számolt mérési eredmények. A chip deviatio sorban a chip középpontjára vonatkoztatott tervezett és tényleges helyzete közötti eltérés szerepel.

Azonosító (ID)	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Axialis bulbus hossz	24,1	24,98	23,12	20,78	25,95	24,50	19,85	23,76	20,90	24,78
Horizontális átmérő	22,9	23,70	24,34	21,75	24,30	24,10	20,00	23,00	21,40	24,16
Verticalis átmérő	22,9	23,00	24,31	21,08	25,42	25,10	16,80	22,90	20,10	22,78
Chip deviatio	3,77	4,50	0,71	6,79	0,63	2,84	1,06	2,11	2,28	1,30

A tervezés pontossága. A beültetések pontosságának értékeléséhez kimutattuk, hogy az elért szenzitivitási arány hogyan változik a tervezett és ténylegesen elért pozíció távolságának függvényében. Ehhez egy páciens kivételével, akihez egy kiugró érték tartozott, az összes mérési adatot felhasználtuk. Bár a felhasználható mérési adatok

száma alacsony volt, mégis megállapítható, hogy a q aránynak a távolságtól való függése egy négyzetes függvénnyel megfelelően modellezhető (19. ábra). A 10 páciens eredményei alapján azt mondhatjuk, hogy ahhoz, hogy 95 %-os érzékenységi arányszámot érjünk el a tervezett és a ténylegesen elért pozíciók távolsága 1,7 mm alatt kell maradjon. Pontosabb következtetések levonásához további adatokra lesz szükség.



19. ábra A chip által ténylegesen elfoglalt és a tervezett terület fényérzékenységének aránya (Kusnyerik és mtsai 2012)

4.1.3 A retina implantátum individuális intraoculáris kábel hosszának preoperatív eredményei

A szemgolyó 3D-s modelljét szoftverünk felhasználásával elkészítettük. Ellipszoid modellt alkalmaztunk, és így lehetővé vált az individuális mérési eredményeknek megfelelő kábelhosszúságú implantátumok elkészítése. A kábelhosszúság preoperatív meghatározása minden esetben pontosnak bizonyult. Ennek jelentőségét az a tapasztalat adja, hogy a pontatlan, a szükségesnél hosszabb kábel növeli a conjunctiva usuratio és a gyulladásos műtéti szövödmények kockázatát, a rövidebb pedig nem teszi lehetővé a chip megfelelő helyre juttatását a szubretinális térben, ezért használhatatlan.

4.2 Ultrahanggal mért eredmények a szemgolyó equatoriális síkjában

Összehasonlítottuk a szemtengely hosszúságát ultrahangos és parciális koherencia interferometriás módszerrel mért eredményeinket. Mértük a bulbus equatoriális síkjának horizontális és vertikális átmérőjét is. Erős korreláció mutatkozott a koherencia interferometriás és ultrahanggal elvégzett axiális méréseinek eredményei között.

A méréseket a vizsgáltak nem érezték megterhelőnek, szövődményt egy esetben sem észleltünk. A mérések kivitelezése könnyen megoldható volt, a klinikai gyakorlatban használt készülékek átalakítás nélkül alkalmazhatók voltak. Az eredmények statisztikai feldolgozását követően erős korreláció mutatkozott a koherencia interferometriás és az ultrahanggal elvégzett axiális mérések eredményei között. A korrelációs koefficiens az 1. vizsgáló esetén $r_{op1}=0,9963$ volt, míg a 2. vizsgálónál a koefficiens $r_{op2}=0,9910$. Szignifikáns korreláció állt fenn a két vizsgáló átlagértékei között $p < 0,05$ (konfidencia intervallum 95%). Az intraklassz korreláció meghatározásával (ICC) nagyfokú egyezést mutatott a konzisztencia és az abszolút egyetértés is. Az alkalmazott módszerek és a rendelkezésre álló eszközök segítségével mindkét vizsgáló meg tudta mérni a kívánt paramétereket.

Az ultrahangos mérések során mind a két vizsgáló esetén az adatok szignifikáns korrelációt mutattak. A standard deviációk bemutatása az 7. táblázatban látható.

7. táblázat Korrelációs elemzés az 1. és 2. vizsgáló által mért értékek között a Spearman féle korrelációs teszt alapján (ahol $p > 0.05$). r = korrelációs koefficiens.

		1. vizsgáló		2. vizsgáló		Spearman féle korreláció	
		Átlag +/- SD	Átlag +/- SD	p	r	Egyenlet	
Axiális	hossz	22,813+/-	22,879+/-	0,00001	0,988372	$y = 0,0549 + 0,9947 * x$	
US		0,853	0,853				
Horizontális	átmérő	24,235+/-	24,116+/-	0,00001	0,937757	$y = 0,8217 + 0,9709 * x$	
		1,157	1,143				
Vertikális	átmérő	23,651+/-	23,540+/-	0,00001	0,938280	$y = 2,6404 + 0,8925 * x$	
		1,086	1,150				

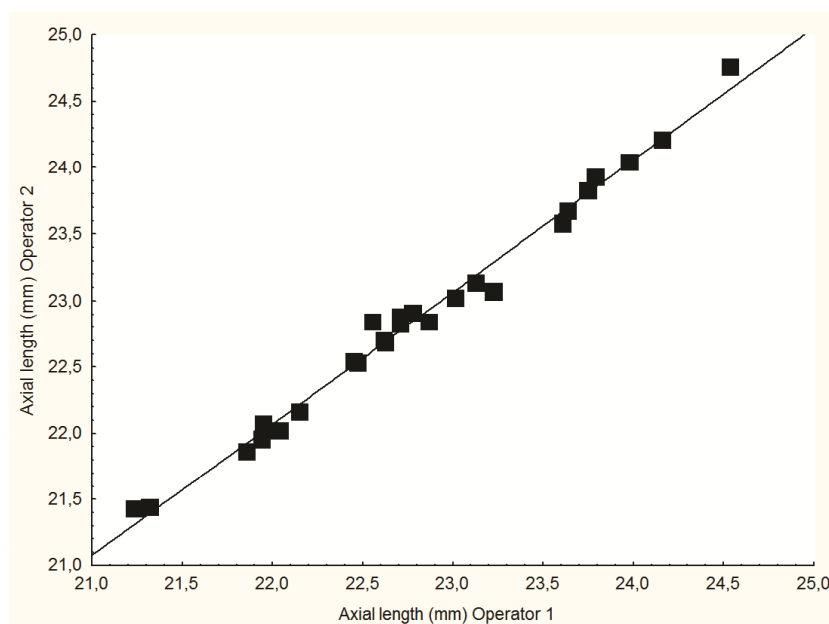
Az IOL Masterrel készüléssel végzett axiális mérések (22,86+/-0,86 mm) jól korreláltak az ultrahang készüléssel végzett mérési eredményekkel. A Spearman korreláció szignifikáns volt ($p = 0.00001$) mindkét vizsgáló esetén. Az 1. vizsgálónál a korrelációs koefficiens, az $y = -0,0629 + 1,0049 * x$ egyenlet alapján $r = 0,9963$ -nek adódott. (7. táblázat). A 2. vizsgálónál $r = 0,9910$ az alábbi egyenlettel $y = -0,0146 + 0,9999 * x$. A Spearman korrelációs koefficiens r értékei rendre az axiális irányban 0,988, a horizontális dimenzióban 0,937, illetőleg 0,938 voltak a vertikális irányban (7. táblázat).

Az intraklassz korrelációs koefficiens alapján mind a szemtengelyhosszúság, mind az equatoriális síkban mért vizsgálatok eredményeinek összevetésekor nagy megbízhatóság és konzisztencia volt jellemző (8. táblázat).

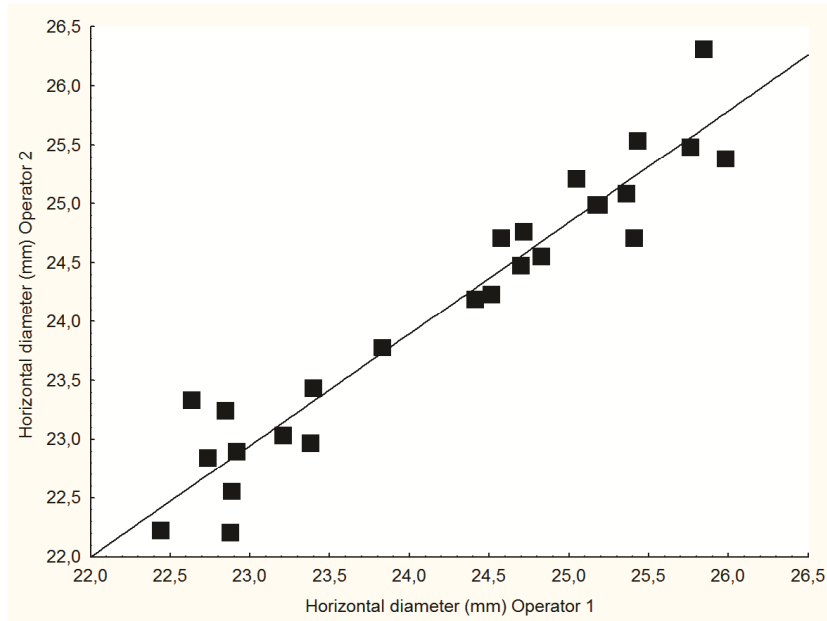
8. táblázat Intraklassz korrelációs koefficiens (ICC) értékei az 1. és 2. vizsgáló esetén

	Konzisztencia	Abszolút egyezés
Axiális hossz US	0,997	0,996
Horizontális átmérő	0,963	0,959
Vertikális átmérő	0,921	0,916

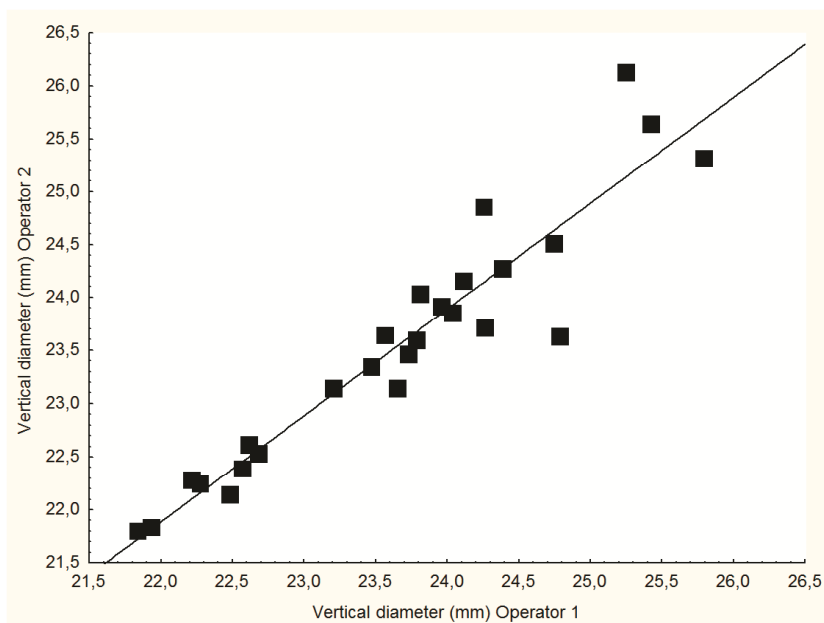
A két vizsgáló A-Scannel végzett axiális tengelyhosszúságra vonatkoztatott ultrahangos mérési eredményei között szignifikáns összefüggés volt észlelhető valamennyi mérés során. (20. ábra) A két vizsgáló ultrahanggal mért horizontális (21. ábra) és vertikális (22. ábra) equatoriális tengelyhosszak mérési eredményei között is szignifikáns összefüggés volt észlelhető a mérések során.



20. ábra A két vizsgáló A-Scannel végzett axiális tengelyhosszúságra vonatkoztatott ultrahangos mérési eredményeinek Spearman korrelációjának grafikus ábrázolása

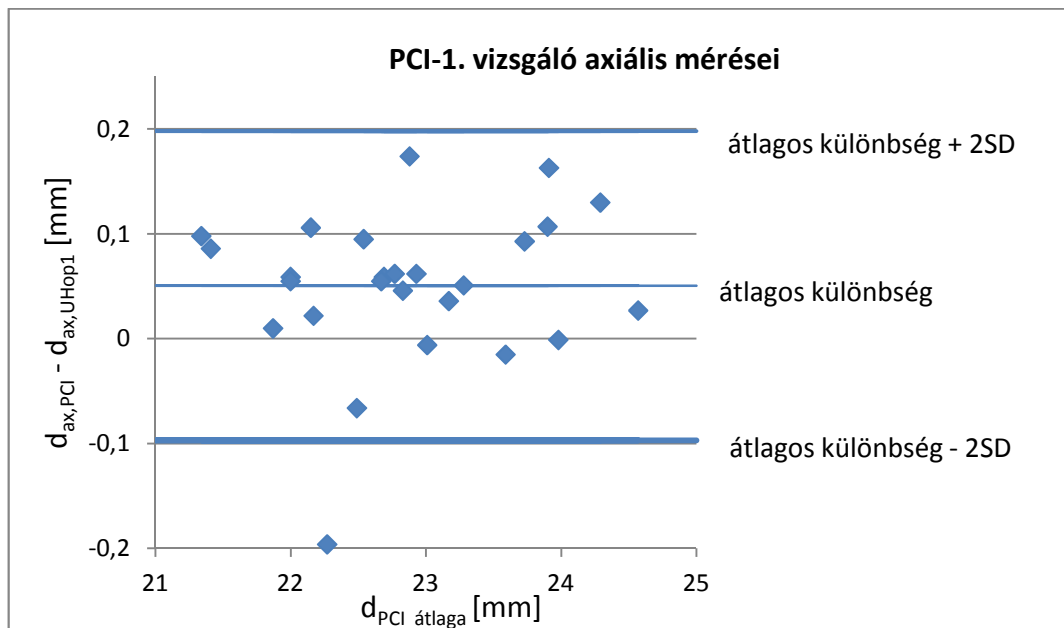


21. ábra A két vizsgáló ultrahanggal mért horizontális tengelyhosszak eredményeinek Spearman korrelációval történő összevetése

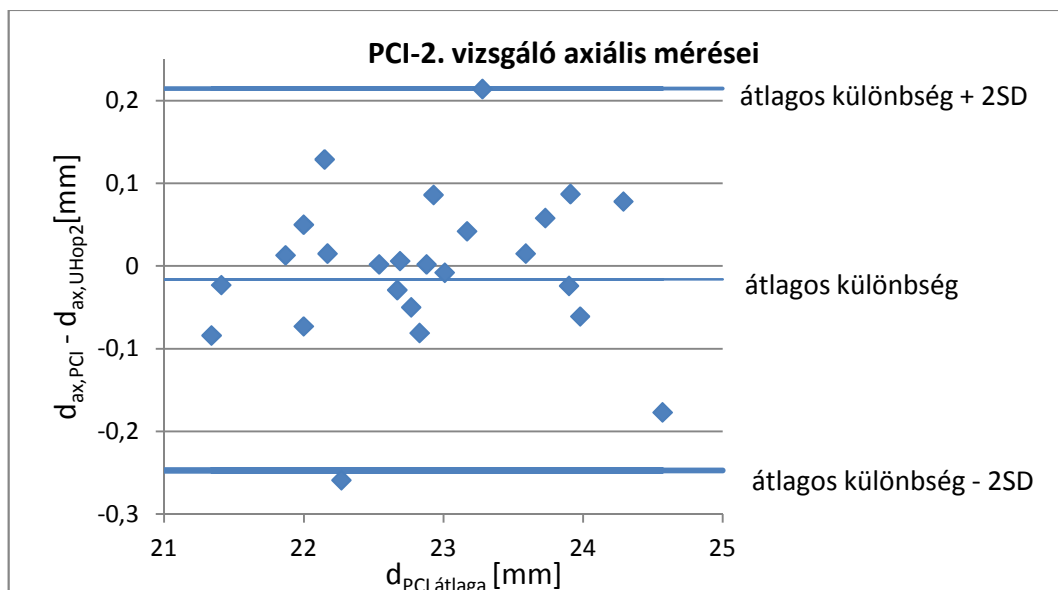


22. ábra A vertikális tengelyhosszak két vizsgáló által ultrahanggal mért eredményeinek Spearman korrelációval történő összevetése

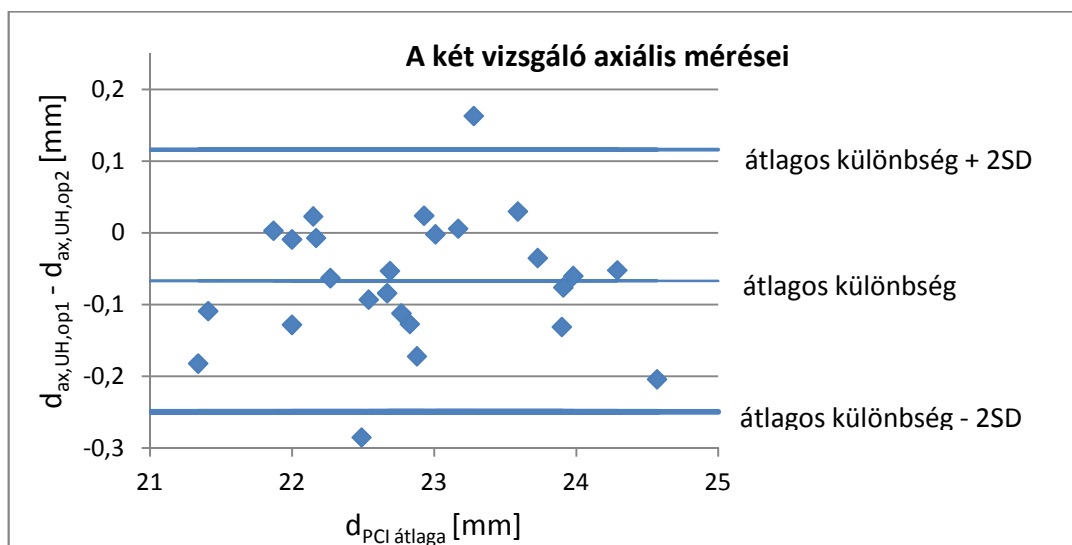
Az eredményeket Bland-Altman analízis segítségével ábrázolva a mérések közti eltérés összevetése alapján is megállapítható, hogy a két vizsgáló mérési eredményei jó egyezést mutattak (23-27. ábra). Szignifikáns korreláció volt a két vizsgáló által mért értékek átlagai között mind az axiális (24-26. ábra), mind a horizontális (26. ábra), mind pedig a vertikális irányokban (27. ábra).



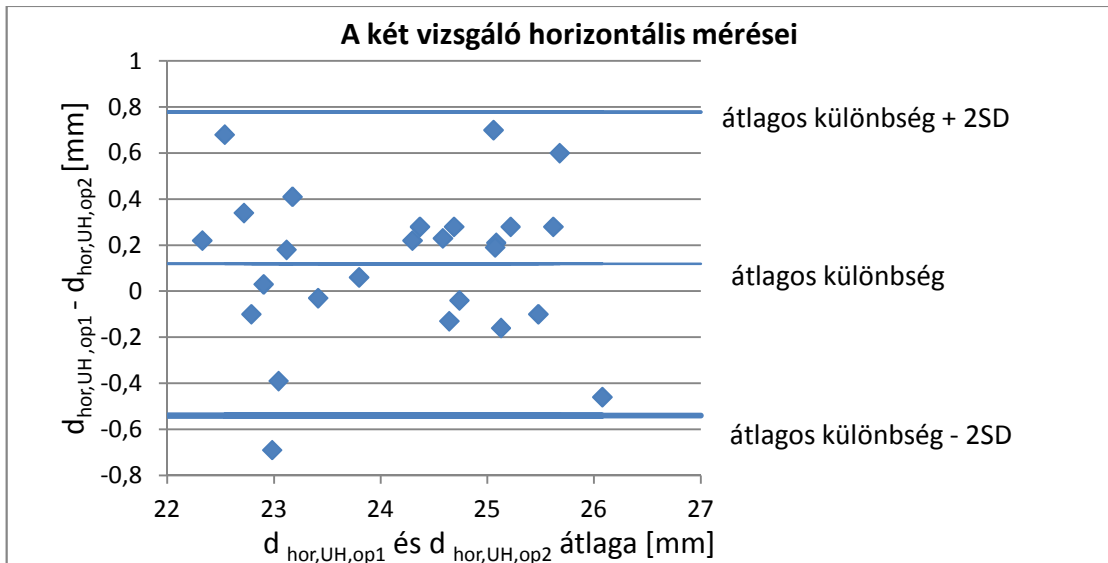
23. ábra Az axiális tengelyhosszúságnak az 1. vizsgáló által végzett ultrahangos méréseinek és a parciális koherencia interferometria alapú mérések Bland-Altman analízise



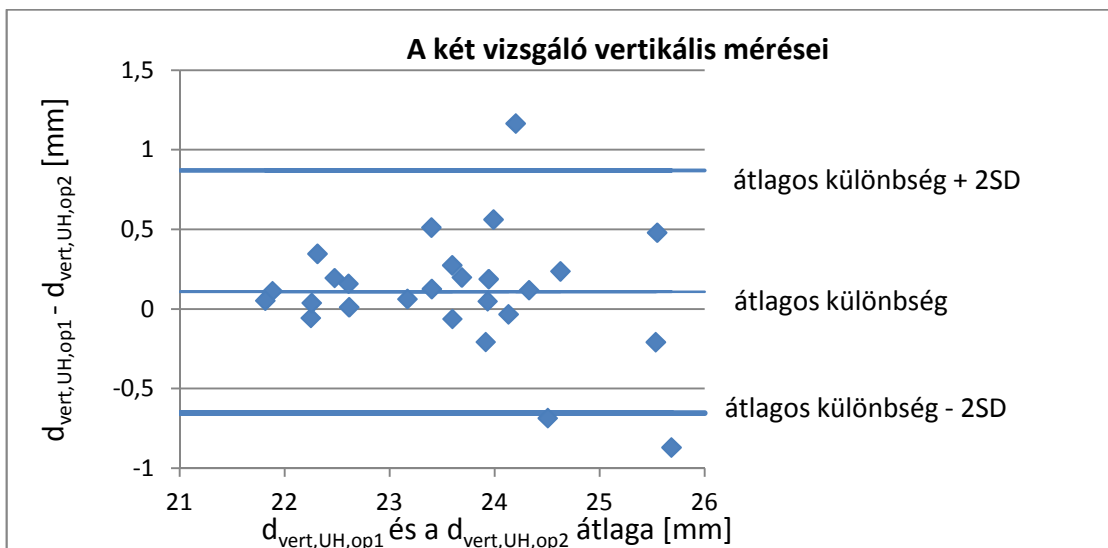
24. ábra Az axiális tengelyhosszúságnak a 2. vizsgáló által végzett ultrahangos méréseinek és a parciális koherencia interferometria alapú mérések Bland-Altman analízise



25. ábra Bland-Altman analízis a két vizsgáló által végzett axiális szentengelyhossz ultrahanggal mért eredményeinek különbségéről a parciális koherencia interferometriával kapott értékek függvényében.



26. ábra Bland-Altman analízis a két vizsgáló által végzett horizontális átmérő ultrahanggal mért eredményeinek különbségéről a két érték átlagának függvényében.



27. ábra Bland-Altman analízis a két vizsgáló által végzett vertikális átmérő ultrahanggal mért eredményeinek különbségéről a két érték átlagának függvényében

5. MEGBESZÉLÉS

Retinitis pigmentosában szenvedő betegek fényérzékelését javító szubretinális implantátumok optimális elhelyezési lehetőségeit vizsgáltuk.

A retina implantátumok fejlesztése multidiszciplináris feladat. Az alap kutatás és a klinikai alkalmazás a szemészorvos, mérnök, neurobiológus, informatikus együttműködését igényli.

5.1 A retina implantátum helyének preoperatív meghatározása

A vizsgálataink során alkalmazott értékelési eljárás minden beteg esetében fontos információval szolgál a sebész és valamennyi az eszköz elkészítésében közreműködő szakember számára. Tapasztalatunk szerint jobb látási eredmény várható a nagyobb felbontású implantátumoktól. Számításaink fontos részét képezi a chip foveától számított távolsága, mivel a retinitis pigmentosás betegek is a foveális területen rendelkeztek korábban a legmagasabb számban az éleslátásért felelős csapokkal. Minél közelebb kerül az implantátum a fovea centralishoz, annál nagyobb a várható fényérzékelés javulás (Zrenner és mtsai 2011, Kusnyerik és mtsai 2012).

A retinitis pigmentosa diagnózisa és a kórlefolyása tanulmányozásakor fontos tudni, hogy a retina fotoreceptor sejtjeinek (pácikák és a csapok) szelektív degenerációja az ideghártya jellegzetes elváltozásai mellett vezethet a látás elvesztéséhez. A retina struktúrájának képi ábrázolásához az OCT sajátosan előnyös módszer, mivel felbontó képessége a szövettani vizsgálathoz hasonlítható pontosságú (Chan és mtsai 2006). Retinitis pigmentosában a károsodás mértéke és a kórlefolyás számszerű adatokkal is jellemezhető (Birch és mtsai 2011, Hood és mtsai 2009). A tanulmányunkban résztvevő betegek előrehaladott retina degenerációban szenvedtek, esetükben a retina centrális régiójában az ideghártya vastagsága 125 és 205 mikron között volt.

A betegek többségénél az idegrostréteg vastagság (retinal nerve fiber layer - RNFL) az egészséges szemeken mért értékhez hasonló, mind a horizontális közép vonalban, mind a peripapilláris szkenneken (Oishi és mtsai 2009b).

A fotoreceptor és a pigmentepithelium réteg mikrostrukturális változásainak megjelenítésére az ultranagy felbontású optikai koherencia tomográfia (UHR-OCT)

módszer alkalmas. Witkin és mtsai 2006-ban UHR-OCT módszerrel meghatározták a fotoreceptor külső szegmentum és pigmentepithelium (együttes) vastagságát a fovea területén (foveal outer segment/pigment epithelial thickness) (FOSPET). Az eredményeket összehasonlították egészséges személyek és RP-ben szenvedő betegek azonos mérési eredményeivel. Az RP-s betegek esetében mért vastagságot összevetették a vizuális funkcióval. Az RP-ben szenvedő betegek vizuális funkciója jól kimutatható korrelációt mutatott az UHR-OCT vizsgálat által számszerűsített fotoreceptor veszteséggel. Ezek alapján feltételezhetjük, hogy a vizuális funkció bizonyos mértékben korrelációt mutat a retina vastagsággal (Witkin és mtsai 2006, Sandberg és mtsai 2005). Vámos (2011) munkatársaival vizsgálta az OCT és a fokális elektroretinográfia együttes alkalmazhatóságának lehetőségeit az RP-s betegek maculáris funkciójának megfigyelésekor. Míg egyértelmű összefüggés mutatkozik a fotoreceptorok száma és a vizuális funkció között, egy másik tanulmány azt az elgondolást támasztja alá, hogy retinitis pigmentosában szenvedő betegek RNFL vastagsága a fotoreceptorok elvesztése ellenére sem változik szignifikánsan (Oishi és mtsai 2009).

A retina dystrophia progressziójával a fotoreceptorok degenerálódnak, ezt adaptív optika (AO) segítségével igazolták (Godara és mtsai 2010). Az AO felhasználásával készült képek elemzésével lehetőség nyílik a fotoreceptor sejtek struktúrájának és funkciójának pontosabb megismerésére. Choi és mtsai (2006) bebizonyították, hogy egyértelmű összefüggés van a funkcionális látásvesztés és a csapok sűrűségének csökkenése között. Az is kitűnt, hogy a beteg retinájában in vivo fotoreceptorok apoptózisa következhet be (Choi és mtsai 2006).

A chip implantáció eredményessége nehezen prognosztizálható. A retina vastagsága, a hegesedésének mértéke, a pigment összecsapódás, a retina mikro-érhálózatának elváltozása az ezeket kísérő működészavarral, mind olyan tényezők, melyek a betegség előrehaladását jelzik, és utalhatnak az implantáció eredményességének előzetes megítélésére. Ezért választottuk ezeket a paramétereket az implantációt megelőző pontozási rendszerünkhöz. Az OCT-vel mért retina vastagság korrelációt mutat a megmaradt belső retinális neuronok arányával és az implantátum pozitív funkcionális eredményeivel (Zrenner és mtsai 2011).

A retinitis pigmentosa végső stádiumának egyik tipikus tünete a retina ereinek elvékonyodása. A betegségre szintén jellemző a pigmentepithelium atrophiája, valamint

a csontsejt alakú laesiók kialakulása. A fluoreszcein angiográfia segítségével felmérhetjük a retina mikroérhálózatát, mely azonban RP esetén és a chorioidea hyperfluoreszcenciája miatt általában nehéz. Ez utóbbi alig volt felfedezhető a P1 beteg esetén, de jól látható volt P3-nál. Az elváltozás gyakran okoz a retinán foltos laesiót a középperiférián gyűrűk és szigetek képében. Ilyen esetekben a kinetikus perimetria, kiváltképp a Goldman perimetria kifejezetten hasznos lehetne a megmaradt retina funkcionális állapotának azonosítására. Sajnos ennek kivitelezése nehézségbe ütközhet a betegek rendszerint gyenge látásfunkciója miatt. Mégis elvégzése a későbbiekben fontos lehet a megmaradt retinális funkció átfogó értékelésére, valamint a retina implantátum hatékonyságának megítéléséhez (Lenassi és mtsai 2012, Bittner és mtsai 2011). Betegeink esetében nem tudunk használható perimetrikus eredményekhez jutni az implantációt megelőző látáshiány miatt. A vizsgálat elvégzését tovább nehezíti az akaraton kívüli szemmozgás és a nystagmus, amely gyakran megzavarja az adatgyűjtést. Az implantációt követően betegeinknél különböző fokú javulás mutatkozott ezen kóros elváltozások tekintetében (Stingl és mtsai 2012). Ezek alapján úgy véljük, hogy a perimetria igen fontos szerepet fog játszani abban az esetben, ha a jövőben jobb látásfunkcióval rendelkező betegeket is bevonhatunk a tanulmányba (Zrenner és mtsai 2011).

Előrehaladott retinitis pigmentosa esetén a retina rétegek azonosítása még nagyfelbontású OCT-vel is nehézkes lehet. Az autofluoreszcens képalkotás értékes eszköz a retina megmaradt RPE és fotoreceptor sejtjeinek kijelölésében és az elváltozást mutató területek állapotváltozásának megítélésében (Iriyama és mtsai 2012, Lenassi és mtsai 2012). Az autofluoreszcenciát főleg az RPE sejtekben felhalmozódó lipofuszin felszaporodása okozza, így ez a marker csak olyan területek vizsgálatában hasznos, ahol maradvány RPE sejtek találhatóak. Kutatócsoportunk tagjai értékelték a FAF eljárást retinitis pigmentosa esetén. Azt állapították meg, hogy a FAF képeken látható hyperautofluoreszcens gyűrű átmeneti zónát képvisel a viszonylag jó állapotban fennmaradt és az abnormális morfológiájú retina területek között. Az FAF képalkotás klinikailag jelentős eszköznek bizonyult a betegség előrehaladottságának és súlyosságának felmérésében a retinitis pigmentosában szenvedő betegek esetén (Lenassi és mtsai 2012), ezért a későbbiekben ennek alkalmazásával ki szeretnénk egészíteni a preoperatív tervezéshez kidolgozott rendszerünket.

Kezdetben, az első műtétek során az implantátumokat nem a macula területében, hanem a közép-periférián helyezte el munkacsoportunk. Később, a preoperatív tervezési módszerünk alkalmazását követően végzett műtétek után a vizuális teljesítmény javult, amikor az implantátumot az elkészített tervezésnek megfelelően helyeztük el a szemfenéken (Zrenner és mtsai 2011, Stingl és mtsai 2012). Az eszközt minden esetben olyan retina területre kell elhelyezni, amely élő bipoláris- és ganglionsejteket tartalmaz. Tapasztalatunk azt mutatja, hogy az implantátum helyét a beteg egyéni, a retinán és/vagy chorioideán észlelhető laesióinak a figyelembevételével kell meghatározni. Mivel az implantátum kábelére már a gyártás során ráerősítik a készülék rögzítésére szolgáló részt, így nagy jelentőséggel bír, hogy az intraoculáris behelyezési pont és a retinán tervezett pozíció között meghatározzuk a szükséges kábelhosszúságot és a külső rögzítés pontos helyét. Ezek alapján mind az operátor, mind a gyártó számára az intraoculáris vezeték hosszúságának ismerete létfontosságú, hogy a megfelelően elkészített darabot személyre szabottan tudják biztosítani és optimálisan alkalmazni.

5.2 Ultrahangos módszer a szegolyó equatoriális síkjában történő mérésekhez

Módszerünkkel, az A-scan ultrahang metodika alkalmazásával nemcsak a szegolyó hosszúsága határozható meg, hanem a szegolyó equatoriális síkjához közel eső paraméterek is. Ez a technika jól ismételhető, megbízható és költséghatékony.

A non-immériós technikával végzett axiális tengelyhosszúság mérési adatai nagyon jól korrelálnak a parciális koherencia tomográfiával nyert eredményekkel. Bhat és munkatársai (2009) korábban megállapították, hogy az optikai biometria jobb prediktív értékkel bír, mint az immériós technika. Raymond és munkatársai (2009) a két módszer között nem találtak szignifikáns eltérést. A fénytörő közegek átlátszatlansága esetén előfordulhat, hogy a mérést optikai úton nem lehet elvégezni. Nehezítheti az optikai módszerekkel történő mérést az is, ha a vizsgált személy nem képes megfelelően fixálni. Ez látássérülteknél, vagy súlyos macula degeneratio esetén gyakran megfigyelhető (Rajan és mtsai 2002). Az equator tájékán végzendő vizsgálatok során az optikai módszert nem lehet alkalmazni.

Figyelembe kell venni, hogy a szegolyó falvastagsága a méréseket és számolási eredményeket befolyásolhatja (Atchinson és mtsai 2004, Németh és mtsa 1991).

Korábbi vizsgálatok tapasztalata szerint az ideg- és érhártya vastagsága nasálisan 0,75-1,51 mm (átlag 0,99 mm), míg az ínhártya 0,52-1,17 mm (átlag 0,75 mm) (Atchinson és mtsai 2005). A mérési eredményekhez hozzá kellett adni a szemgolyó falát alkotó kismértékben összenyomott képletek vastagságát is. Atchinson és munkatársai (2005) vizsgálatai alapján az emmetropiás személyeknél a szemgolyó formája ellapított alakú, az axiális tengelyhosszúság rövidebb, mint a vertikális illetve horizontális átmérők. Az előzőek figyelembevételével az eredmények jó egyezést mutattak Atchinsonék korábbi eredményével.

További fontos tényező a külső egyenes szemizmok mérésekre kifejtett hatása, aszerint hogy a mérőfejet az egyenes szemizom tapadási hely előtt, vagy arra ráhelyezve kivitelezni a vizsgáló. Apt (1980) részletes és nagyszámú mérései szerint a limbus hátsó határától a külső egyenes szemizom eredésének középpontjától $6,3 \pm 0,6$ mm távolságra helyezkedik el, míg $6,7 \pm 0,6$ mm a hasonló adat a felső egyenes szemizom esetén. Az izom eredési pontjánál mért átlagos vastagságot Apt 1 mm-ben adta meg. Korábbi irodalmi adatok összevetése során megállapítható, hogy az izomeredési pontok az equatorhoz igen közel találhatók. A vizsgálók eredményeit párhuzamba állítva és azokat tanulmányozva csupán egy esetben adódott nagyobb eltérés a két vizsgáló között (0,87 mm). Ezt a mérési különbséget azzal is magyarázhatjuk, hogy az egyik vizsgáló beszámította a külső egyenes szemizom vastagságát, a másik meg nem.

Az A-scan biometria hátránya, hogy a mérés során a szemet a vizsgálófejjel bizonyos mértékben deformáljuk (Lee és mtsai 2008). Ez a deformáció az immerziós technikával megelőzhető lenne, ekkor ugyanis folyadék csatolóközeg segítségével optimális akusztikai közeg helyezkedik el a vizsgált szövet és a mérőfej között. Az ebből fakadó hiba azonban nem szignifikáns, amennyiben az ultrahang vizsgálatot tapasztalt személy végzi (Findl és mtsai 2003).

Az axiális mérések ultrahanggal mindig fekvő helyzetben, az optikai módszerrel pedig ülő helyzetben történnek. Korábbi irodalmi adatok szerint a fekvő illetve ülő testhelyzet nem befolyásolja a szemtengelyhosszúságot szignifikáns mértékben (Nepp és mtsai 2005).

Az ultrahang vizsgálat továbbra is nélkülözhetetlen non-invazív vizsgáló-módszere a szemészetnek. Az ígéretesnek tűnő háromdimenziós ultrahang-készülékek (Vogt és mtsai 1995) még nem terjedtek el széleskörűen. Figyelemreméltó azonban, hogy az

ultrahanggal lehetséges felbontóképesség akár a 100-120 μm -t is elérheti az axiális tengely mentén (Olsen és mtsai 1989, Németh és mtsai 1993).

A fotoreceptorokat érintő betegségek kezelésével kapcsolatban talán az egyik legközelebbi, klinikai eredménnyel kecsegtető módszer lehet a retina implantátumok szemfenékre történő beültetése. Ezen eszközöknek jelenleg több típusa is előrehaladott tesztelés alatt áll nemzetközi vizsgálatokban. Várhatóan a különböző változatok és tesztelések száma tovább növekszik a közeljövőben (de Balthasar és mtsai 2008).

Az eltérő implantátumok különböző elven működnek, de közös bennük, hogy valamennyi a retina megmaradt működőképes sejtjeinek ingerlésén alapszik. Az ingerlés csak az implantátum által lefedett területen jöhet létre, ezért kitüntetett jelentősége van annak, hogy a chip a megfelelő helyre kerüljön. Ennek pontos meghatározása során kiemelt jelentőségű az ultrahangos eljárás. Ez az oka annak, hogy a chip beültetés mellett érdeklődésünkre számot tart az ultrahangos képalkotó eljárás alkalmazása és fejlesztésének lehetőségei is.

A közeljövőben várhatóan folytatódnak a jelenlegi vizsgálatok és további kísérletek történnek a szubchorioideális-, a nervus opticus-, a thalamus- és a corticális implantátumok fejlesztésére is (Wong és mtsai 2009, Li és mtsai 2009, Pezaris és mtsai 2009a és 2009b, Normann és mtsai 2009). Ezek – a remények szerint – lehetővé teszik az önálló közlekedést, az arcfelismerést, a színlátást. Ez a fejlesztés az ép látásúakhoz hasonló látási és tájékozódási képességekhez segítheti a látásvesztetteket. Munkacsoportunk is folytatni kívánja az e célok megvalósítására irányuló kutatást.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1 A retina implantátum helyének preoperatív meghatározására ajánlott eljárás

Munkacsoportunk nemzetközi viszonylatban elsőként dolgozta ki és alkalmazta a retina implantációt megelőző chip pozicionáló rendszert. A kidolgozott módszer lehetővé teszi a retina struktúráinak individuális preoperatív értékelését a beültetést megelőzően. A chip egyénenként eltérő optimális helye minden esetben meghatározható.

6.1.1 A szemfenék patomorfológiai osztályozásából levont következtetés

A retinitis pigmentosában szenvedő betegek egyénileg eltérő szemfenéki jellemzőit kategóriákba soroltuk, majd a fundusra illesztett rácsrendszer mezőinek elemzésével a kategóriák szerint minden mező értékelését elvégeztük. A kategóriák a foveától mért távolságot, a retina vastagságát, a pigmentrögök és laesiók méretét, és az erek megoszlását tartalmazzák. Az értékelés alapján legkedvezőbb mezőket kell a chippel lefedni a beültetéskor. A chip számára optimális terület a foveához lehető legközelebbi, súlyos hegesedés és pigment-zavar nélküli, jó vérellátással rendelkező, normál retinavastagságú terület.

Értékelésünk alapján valamennyi esetben a chip optimális helye a foveát is magában foglalta. Feltételezéseink szerint a fovea centralis közelében elhelyezett chiptől várható a legjobb fényérzékelés javulás.

6.1.2 Az implantátum tervezett és elért helyzetének összevetése

A rácsrendszer alkalmas a prae- és postoperatív chip-pozíció összehasonlítására. Kimutattuk, hogy a retina implantációt megelőzően készített, és a műtétet követően elért tényleges chip pozíciója között a vizsgált 10 esetben átlagosan 2,14 mm távolság volt. A chip elhelyezése során 95 %-os érzékenységi arányszám érhető el, amennyiben a tervezett és a ténylegesen elért pozíciók távolsága 1,7 mm-nél kisebb.

6.1.3 A retina implantátum individuális intraoculáris kábel hosszának preoperatív meghatározása

Az implantátum szubretinális térben történő pontos elhelyezését segíti elő a chiphez kapcsolódó intraoculáris kábel hosszának meghatározása. Az általunk kidolgozott MRI mérési szekvenciákkal és az eredmények ellipszoid modellbe való beillesztésével meghatároztuk a chip beültetését megelőzően valamennyi esetben a szükséges intraoculáris kábelhosszúságot. Az egyénileg kalkulált értékek a műtétek sikeres elvégzéséhez elégséges pontosságúnak bizonyultak.

6.2 Ultrahangos módszer a szemgolyó equatoriális síkjában történő mérésekhez

Elsőként dolgoztunk ki a szemgolyó equatoriális síkjában a horizontális és vertikális átmérők meghatározására alkalmas ultrahang készülékkel végezhető non-invazív módszert. A készüléken nem szükséges módosításokat végezni annak érdekében, hogy az equator tájékon a méréseket el tudjuk végezni. A módszer jól reprodukálható, biztonságos és költséghatékony. Az ultrahangos módszerünkkel az implantátum intraoculáris kábelhosszának 1/10 mm-es pontossággal történő meghatározása is elvégezhető.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A retina implantátum ígéretes eszköz a látássérültek azon jól körülhatárolható csoportja számára, akiknél a látópálya ép részei alkalmasak az implantátum által kiváltott stimulus továbbítására a látókéreg felé. Olyan progresszív látáskárosodást okozó betegségekben, ahol más patomechanizmus is fennáll, mint például a glaucoma, illetve diabeteses retinopathia, a szembe ültethető implantátumokkal – jelenlegi ismereteink alapján – ez nem lehetséges módszer a látás helyreállítására. A retina implantátumok szélesebb körű elterjedéséhez sikeres multicentrikus vizsgálatok eredményes elvégzése szükséges.

A retina állapotának műtét előtti felmérése a retina implantáció nélkülözhetetlen előfeltétele. A retina degeneráció irreverzibilis betegség. Az implantáció sikere a megmaradt retina funkció hasznosíthatóságától függ.

Az implantátum optimális helyét a fundus fotó, angiográfiás vizsgálat, OCT, és biometriai mérések eredményeinek alapján (MRI, ultrahang, PCI elvégzésével) kell meghatározni a rutin általános és szemészeti preoperatív kivizsgálást követően. Fontos az implantátumnak a fovea centrálisához viszonyított helyzete.

A legjobb tudomásunk szerint ez az első tanulmány, amely a szubretinális implantátumok preoperatív tervezésének módszeréről, majd a chip implantációt követően elért eredmények értékeléséről szól.

Az ultrahangos vizsgálatok nemcsak a szemtengely hosszúságának, hanem a szemgolyó equatoriális síkjának mérésére is alkalmasak. Az ultrahanggal végzett mérésekkel értékelhetők a szemgolyó equatoriális síkjának paraméterei. Erre korábban csak MRI vizsgálatok elvégzésével nyílt lehetőség.

8. SUMMARY

Retinal implants can provide a viable solution for patients with visual impairment where the intact regions of the visual pathway are capable of transmitting the stimulus generated by the implant to the cortex. In the case of dysfunctions that lead to the progressive loss of vision with a different patomechanism, such as glaucoma or diabetes retinopathy, – according to our current knowledge – retinal implants are unable to restore vision. In order for retinal implants to gain wider recognition and use successful multicenter experiments will need to be conducted.

Preoperative assessment of retinal structures is essential in patients considered for retinal implantation. Retinal degeneration is an irreversible condition. The success of the implantation depends on exploiting residual retinal function.

The optimum site for the implant can best be determined by fundus-photography, angiography and OCT tests as well as by taking biometric measurements (MRI, ultrasound, PCI) following routine general and ophthalmologic examinations. The positioning of the implant in relation to the fovea centralis is an important consideration.

To the best of our knowledge, this is the first work published on the procedures of preoperative planning relating to subretinal implantation together with the evaluation of the results of such implantations in patients.

In addition to determining the length of the eye axis ultrasound tests can also be used for measuring the equatorial plane of the human eye. Based on the results of the ultrasound tests the parameters of the eye's equatorial plane may be assessed. Previously this was only possible by performing MRI examinations.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Abramian M, Lovell NH, Morley JW, Suaning GJ, Dokos S. (2011) Activation of retinal ganglion cells following epiretinal electrical stimulation with hexagonally arranged bipolar electrodes. *J Neural Eng*, 8: 035004.
2. Ahuja AK, Dorn JD, Caspi A, McMahon MJ, Dagnelie G, Dacruz L, Stanga, P, Humayun MS, Greenberg RJ, Argus I Study Group. (2011) Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task. *Br J Ophthalmol*, 95: 539-543.
3. Anderson JR, Jones BW, Yang JH, Shaw MV, Watt CB, Koshevoy P, Spaltenstein J, Jurrus E, U V K, Whitaker RT, Mastronarde D, Tasdizen T, Marc RE. (2009) A computational framework for ultrastructural mapping of neural circuitry. *PLoS Biology*, 7: e1000074.
4. Apt L. (2011) An anatomical reevaluation of rectus muscle insertions. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 78: 365-375.
5. Atchison DA, Jones CE, Schmid KL, Pritchard N, Pope JM, Strugnell WE, Riley RA. (2004) Eye shape in emmetropia and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 3380-3386.
6. Atchison DA, Pritchard N, Schmid KL, Scott DH, Jones CE, Pope JM. (2005) Shape of the retinal surface in emmetropia and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46: 2698-2707.
7. Bach M, Wilke M, Wilhelm B, Zrenner E, Wilke R. (2010) Basic quantitative assessment of visual performance in patients with very low vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 1255-1260.
8. Basinger BC, Rowley AP, Chen K, Humayun MS, Weiland JD. (2009) Finite element modeling of retinal prosthesis mechanics. *J Neural Eng*, 6: 055006.
9. Besch D, Sachs H, Szurman P, Gülicher D, Wilke R, Reinert S, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F. (2008) Extraocular surgery for implantation of an active subretinal visual prosthesis with external connections: feasibility and outcome in seven patients. *Br J Ophthalmol*, 92: 1361-1368.

10. Bhatt AB, Scheffler AC, Feuer WJ, Yoo SH, Murray TG. (2008) Comparison of predictions made by the intraocular lens master and ultrasound biometry. *Arch Ophthalmol*, 126: 929-933.
11. Birch DG, Wen Y, Locke K, Hood DC. (2011) Rod sensitivity, cone sensitivity, and photoreceptor layer thickness in retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52: 7141-7147.
12. Bittner AK, Iftikhar MH, Dagnelie G. (2011) Test-retest, within-visit variability of Goldmann visual fields in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52: 8042-8046.
13. Chan A, Duker JS, Ishikawa H, Ko TH, Schuman JS, Fujimoto JG. (2006) Quantification of photoreceptor layer thickness in normal eyes using optical coherence tomography. *Retina*, 26: 655-660.
14. Choi SS, Doble N, Hardy JL, Jones SM, Keltner JL, Olivier SS, Werner JS. (2006) In vivo imaging of the photoreceptor mosaic in retinal dystrophies and correlations with visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47: 2080-2092.
15. Chow AY, Chow VY. (1997) Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina. *Neurosci Lett*, 225: 13-16.
16. Cottaris NP, Elfar SD. (2009) Assessing the efficacy of visual prostheses by decoding ms-LFPs: application to retinal implants. *J Neural Eng*; 6: 026007.
17. Curcio CA, Packer O, Kalina RE. (1987) A whole mount method for sequential analysis of photoreceptor and ganglion cell topography in a single retina. *Vision Res*, 27: 9-15.
18. Dagnelie G. (2008) Psychophysical evaluation for visual prosthesis. *Annu Rev Biomed Eng*, 10: 339-368.
19. Dagnelie G, Keane P, Narla V, Yang L, Weiland J, Humayun M. (2007) Real and virtual mobility performance in simulated prosthetic vision. *J Neural Eng*, 4: S92-101.
20. Dailey RA, Mills RP, Stimac GK, Shults WT, Kalina RE. (1986) The natural history and CT appearance of acquired hyperopia with choroidal folds. *Ophthalmology*, 93: 1336-1342.

21. de Balthasar C, Patel S, Roy A, Freda R, Greenwald S, Horsager A, Mahadevappa M, Yanai D, McMahon MJ, Humayun MS, Greenberg RJ, Weiland JD, Fine I. (2008) Factors affecting perceptual thresholds in epiretinal prostheses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 2303-2314.
22. Eckmiller R, Neumann D, Baruth O. (2005) Tunable retina encoders for retina implants: why and how. *J Neural Eng*, 2: S91-S104.
23. Feucht M, Laube T, Bornfeld N, Walter P, Velikay-Parel M, Hornig R, Richard G. (2005) [Development of an epiretinal prosthesis for stimulation of the human retina]. *Ophthalmologe*, 102: 688-691.
24. Findl O, Kriechbaum K, Sacu S, Kiss B, Polak K, Nepp J, Schild G, Rainer G, Maca S, Petternel V, Lackner B, Drexler W. (2003) Influence of operator experience on the performance of ultrasound biometry compared to optical biometry before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 29: 1950-1955.
25. Francois J. (1977) A diffúz chorioretinális heredodystrophiák, vagy perifériás tapetoretinalis dystrophiák osztályozása. *Szemészeti Intézet*, 2: 7-13.
26. Gale RP, Saldana M, Johnston RL, Zuberbuhler B, McKibbin M. (2009) Benchmark standards for refractive outcomes after NHS cataract surgery. *Eye (London, England)*, 23: 149-152.
27. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS. (2006) Age-related macular degeneration--emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Annals of Medicine*, 38: 450-471.
28. Gekeler F, Messias A, Ottinger M, Bartz-Schmidt KU, Zrenner E. (2006) Phosphenes electrically evoked with DTL electrodes: a study in patients with retinitis pigmentosa, glaucoma, and homonymous visual field loss and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47: 4966-74.
29. Godara P, Dubis AM, Roorda A, Duncan JL, Carroll J. (2010) Adaptive optics retinal imaging: emerging clinical applications. *Optom Vis Sci*, 87: 930-941.
30. Gonin J. *Le décollement de la rétine*. Librairie Payot and Co, Lausanne (1934): 13-52.

31. Grue EV, Ranhoff AH, Noro A, Finne-Soveri H, Jensdóttir AB, Ljunggren G, Bucht G, Björnson LJ, Jonsén E, Schroll M, Jónsson PV. (2009) Vision and hearing impairments and their associations with falling and loss of instrumental activities in daily living in acute hospitalized older persons in five Nordic hospitals. *Scand J Caring Sci*, 23: 635-643.
32. Hidas V, Kolozsvári L. (1995) A szem tengelyhosszának és konfigurációjának korral összefüggő változása progresszív myopiában. *Szemészet*, 132: 119-121.
33. Hood DC, Lin CE, Lazow MA, Locke KG, Zhang X, Birch DG. (2009) Thickness of receptor and post-receptor retinal layers in patients with retinitis pigmentosa measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 2328-2336.
34. Humayun MS. (2001) Intraocular retinal prosthesis. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 99: 271-300.
35. Humayun MS, de Juan E, Jr., Dagnelie G, Greenberg RJ, Propst RH, Phillips DH. (1996) Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol*, 114: 40-46.
36. Humayun MS, de Juan E Jr, Weiland JD, Dagnelie G, Katona S, Greenberg R, Suzuki S. (1999) Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res*, 39: 2569-2576.
37. Humayun MS, Dorn JD, Ahuja AK, Caspi A, Filley E, Dagnelie G, Salzmann J, Santos A, Duncan J, daCruz L, Mohand-Said S, Elliott D, McMahon MJ, Greenberg RJ. (2009) Preliminary 6 month results from the Argus II epiretinal prosthesis feasibility study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009: 4566-4568.
38. Iriyama A, Yanagi Y. (2012) Fundus autofluorescence and retinal structure as determined by spectral domain optical coherence tomography, and retinal function in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 250: 333-339.
39. Janáky M. (1989) Kombinált elektroretinográfiás és látókérgi kiváltottválasz vizsgálatok jelentősége a retinitis pigmentosa differenciál diagnosztikájában. *Szemészet*, 126: 203–208.

40. Janáky M, Pálffy A, Horváth G, Tuboly G, Benedek G. (2007) Pattern-reversal electroretinograms and visual evoked potentials in retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol*, 117: 27-36.
41. Janaky M, Palfy A, Deak A, Szilagyi M, Benedek G. (2008) Multifocal ERG reveals several patterns of cone degeneration in retinitis pigmentosa with concentric narrowing of the visual field. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48: 383-389.
42. Jin ZB, Mandai M, Yokota T, Higuchi K, Ohmori K, Ohtsuki F, Takakura S, Itabashi T, Wada Y, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Hirami Y, Ikeda H, Kawagoe N, Oishi A, Ichiyama S, Takahashi M, Yoshimura N, Kosugi S. (2008) Identifying pathogenic genetic background of simplex or multiplex retinitis pigmentosa patients: a large scale mutation screening study. *J Med Genet*, 45: 465-472.
43. Kahán A, Sipos M. (1951) Die Feistruktur der Macula gegend im Lichte der Funktionsprüfung von zentralen Tapetoretinal-Degenerationsfällen. *Albrecht v Graefes Arch Ophthal*, 151: 476–499.
44. Klauke S, Goertz M, Rein S, Hoehl D, Thomas U, Eckhorn R, Bremmer F, Wachtler T. (2011) Stimulation with a wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans. *Invest Ophth Vis Sci*, 52: 449-455.
45. Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. (1992) Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol*, 318: 147-187.
46. Lee AC, Qazi MA, Pepose JS. (2008) Biometry and intraocular lens power calculation. *Curr Opin Ophthalmol*, 19: 13-17.
47. Lemke AJ, Alai-Omid M, Hengst SA, Kazi I, Felix R. (2006) Eye imaging with a 3.0-T MRI using a surface coil--a study on volunteers and initial patients with uveal melanoma. *Eur Radiol*, 16: 1084-1089.
48. Lenassi E, Troeger E, Wilke R, Hawlina M. (2012) Correlation between macular morphology and sensitivity in patients with retinitis pigmentosa and hyperautofluorescent ring. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 47-52.
49. Li L, Cao P, Sun M, Chai X, Wu K, Xu X, Li X, Ren Q. (2009) Intraorbital optic nerve stimulation with penetrating electrodes: in vivo

- electrophysiology study in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247: 349-361.
50. Logan NS, Davies LN, Mallen EA, Gilmartin B. (2005) Ametropia and ocular biometry in a U.K. university student population. *Optom Vis Sci*; 82: 261-266.
51. Lundstrom M, Barry P, Henry Y, Rosen P, Stenevi U. (2012) Evidence-based guidelines for cataract surgery: guidelines based on data in the European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery database. *J Cataract Refract Surg*, 38: 1086-1093.
52. Mahowald MA, Mead C. (1991) The silicon retina. *Sci Am*, 264: 76-82.
53. Majji AB, Humayun MS, Weiland JD, Suzuki S, D'Anna SA, de Juan E, Jr. (1999) Long-term histological and electrophysiological results of an inactive epiretinal electrode array implantation in dogs. *Invest Ophth Vis Sci*, 40: 2073-2081.
54. Mokwa W, Goertz M, Koch C, Krisch I, Trieu HK, Walter P. (2008) Intraocular epiretinal prosthesis to restore vision in blind humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 5790-5793.
55. Németh J, Frigyik A, Vastag O., Gócze P, Petó T, Elek I. (2005) Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet*, 142: 126-132.
56. Németh J, Seres A. (1993) Az ultrahangjel-feldolgozásról. *Szemészet*, 130: 163-166.
57. Németh J, Süveges I. (1991) A szegolyó falvastagsága és faltérfogata különböző szembetegségekben. *Szemészet*, 128: 13–15.
58. Németh J, Süveges I. (2001) Vision 2020- Világméretű program az elkerülhető vakság felszámolására. *Szemészet*, 138: 115-117.
59. Németh J, Csákány B. A szegolyó ultrahangvizsgálata. In: Németh J (szerk.), *Szemészeti diagnosztikus képkötő eljárások*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011: 148-190.
60. Nepp J, Krepler K, Jandrasits K, Hauff W, Hanselmayer G, Velikay-Parel M, Ossoinig KC, Wedrich A. (2005) Biometry and refractive outcome of eyes filled with silicone oil by standardized echography and partial coherence interferometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243: 967-972.

61. Normann RA, Greger B, House P, Romero SF, Pelayo F, Fernandez E. (2009) Toward the development of a cortically based visual neuroprosthesis. *J Neural Eng*, 6: 035001.
62. Oishi A, Nakamura H, Tatsumi I, Sasahara M, Kojima H, Kurimoto M, Otani A, Yoshimura N. (2009) Optical coherence tomographic pattern and focal electroretinogram in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (London, England)*, 23: 299-303.
63. Oishi A, Otani A, Sasahara M, Kurimoto M, Nakamura H, Kojima H, Yoshimura N. (2009) Retinal nerve fiber layer thickness in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (London, England)*, 23: 561-566.
64. Olsen T. (1989) The accuracy of ultrasonic determination of axial length in pseudophakic eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 67: 141-144.
65. Pezaris JS, Reid RC. (2007) Demonstration of artificial visual percepts generated through thalamic microstimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*; 104: 7670-7675.
66. Pezaris JS, Reid RC. (2009) Simulations of electrode placement for a thalamic visual prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 56: 172-178.
67. Rajan MS, Keilhorn I, Bell JA. (2002) Partial coherence laser interferometry vs conventional ultrasound biometry in intraocular lens power calculations. *Eye (London, England)*, 16: 552-556.
68. Raymond S, Favilla I, Santamaria L. (2009) Comparing ultrasound biometry with partial coherence interferometry for intraocular lens power calculations: a randomized study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 2547-2552.
69. Resnikoff S, Pararajasegaram R. (2001) Blindness prevention programmes: past, present, and future. *Bull World Health Organ*, 79: 222-6.
70. Rizzo JF, 3rd. (2011) Update on retinal prosthetic research: the Boston Retinal Implant Project. *J Neuroophthalmol*, 31: 160-168.
71. Rizzo JF 3rd, Wyatt J, Humayun M, de Juan E, Liu W, Chow A, Eckmiller R, Zrenner E, Yagi T, Abrams G. (2001) Retinal prosthesis: an encouraging first decade with major challenges ahead. *Ophthalmology*, 108: 13-14.

72. Rizzo JF, 3rd, Wyatt J, Loewenstein J, Kelly S, Shire D. (2003) Perceptual efficacy of electrical stimulation of human retina with a microelectrode array during short-term surgical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 5362-5369.
73. Roessler G, Laube T, Brockmann C, Kirschkamp T, Mazinani B, Menzel-Severing J, Bornfeld N, Walter P; EPIRET Group. (2011) Angiographic findings following tack fixation of a wireless epiretinal retina implant device in blind RP patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 249: 1281-1286.
74. Roska B, Werblin F. (2001) Vertical interactions across ten parallel, stacked representations in the mammalian retina. *Nature*, 410: 583-587.
75. Rush A, Troyk P. (2012) A Power and Data Link for a Wireless Implanted Neural Recording System. *IEEE Trans Biomed Eng*, 59: 3255-62.
76. Saari JM, Summanen P, Kivela T, Saari KM. (2004) Sensitivity and specificity of digital retinal images in grading diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 82: 126-130.
77. Sahel J, Bonnel S, Mrejen S, Paques M. (2010) Retinitis pigmentosa and other dystrophies. *Dev Ophthalmol*, 47: 160-167.
78. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. (2005) The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46: 3349-3354.
79. Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, Greenburg RJ, Marsh MJ, Klock IB, Milam AH. (1997) Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol-Chic*, 115: 511-515.
80. Schmidt GP, Wintersperger B, Graser A, Baur-Melnyk A, Reiser MF, Schoenberg SO. (2007) High-resolution whole-body magnetic resonance imaging applications at 1.5 and 3 Tesla: a comparative study. *Invest Radiol*, 42: 449-459.
81. Schulze Schwering M. (2007) [Global blindness]. *Ophthalmologe*, 104: 845-848.
82. Singh KD, Logan NS, Gilmartin B. (2006) Three-dimensional modeling of the human eye based on magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47: 2272-2279.

83. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, Gekeler F, Greppmaier U, Hörtdörfer G, Koitschev A, Peters T, Sachs H, Wilhelm B, Zrenner E. (2012) [What can blind patients see in daily life with the subretinal Alpha IMS implant? Current overview from the clinical trial in Tübingen]. *Ophthalmologe*, 109: 136-141.
84. Süveges I, Hatvani I. Az ideghártya (retina) betegségei. In: Süveges I (szerk.), *Szemészet. Medicina*, Budapest, 2010: 252-298.
85. Szentágothai J *Funkcionális Anatómia I-II-III. Medicina*, 1986, III.
86. Szűcs F, Janáky M. (1992) A retinitis pigmentosa dél-magyarországi előfordulásának szocioepidemiológiája. *Szemészet*, 129: 131–133, 1992.
87. Vamos R, Tatrai E, Nemeth J, Holder GE, DeBuc DC, Somfai GM. (2011) The structure and function of the macula in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52: 8425-8432.
88. Verhulst E, Vrijghem JC. (2001) Accuracy of intraocular lens power calculations using the Zeiss IOL master. A prospective study. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 2001: 61-65.
89. Weiland JD, Cho AK, Humayun MS. (2011) Retinal prostheses: current clinical results and future needs. *Ophthalmology*, 118: 2227-2237.
90. Weiland JD, Humayun MS. (2005) A biomimetic retinal stimulating array. *IEEE engineering in medicine and biology magazine: the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*, 24: 14-21.
91. Werblin F, Roska T, Chua LO. (1995) The analogic cellular neural network as a bionic eye. *Intern J Circ Th and Appl*, 23: 541-569.
92. Wilke R, Gabel VP, Sachs H, Bartz Schmidt KU, Gekeler F, Besch D, Szurman P, Stett A, Wilhelm B, Peters T, Harscher A, Greppmaier U, Kibbel S, Benav H, Bruckmann A, Stingl K, Kusnyerik A, Zrenner E. (2011) Spatial resolution and perception of patterns mediated by a subretinal 16-electrode array in patients blinded by hereditary retinal dystrophies. *Invest Ophth Vis Sci*, 52: 5995-6003.
93. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Chan A, Drexler W, Schuman JS, Reichel E, Duker JS. (2006) Ultra-high resolution optical coherence tomography

- assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases. *Am J Ophthalmol*, 142: 945-952.
94. Wong YT, Chen SC, Seo JM, Morley JW, Lovell NH, Suaning GJ. (2009) Focal activation of the feline retina via a suprachoroidal electrode array. *Vision Res*, 49: 825–833.
95. Vogt G, Duliskovich T., Jakab Zs, Hatvani I. (1995) Első tapasztalataink a háromdimenziós ultrahang-képalkotás szemészeti alkalmazásával. *Szemészet*, 132: 231–236.
96. Yanai D, Weiland JD, Mahadevappa M, Greenberg RJ, Fine I, Humayun MS. (2007) Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*, 143: 820-827.
97. Zrenner E. (2002) Will retinal implants restore vision? *Science*, 295: 1022-1025.
98. Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, Besch D, Bruckmann A, Gabel VP, Gekeler F, Greppmaier U, Harscher A, Kibbel S, Koch J, Kusnyerik A, Peters T, Stingl K, Sachs H, Stett A, Szurman P, Wilhelm B, Wilke R. (2011) Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci*, 278: 1489-1497.
99. Zrenner E, Ruther K, Apfelstedt-Sylla E. (1992) [Retinitis pigmentosa. Clinical findings, results of molecular genetic techniques and research perspectives]. *Ophthalmologie*, 89: 5-21.
100. Zrenner E, Stett A, Weiss S, Aramant RB, Guenther E, Kohler K, Miliczek KD, Seiler MJ, Haemmerle H. (1999) Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision research*, 39: 2555-2567.

10. PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1 Értkezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Besch D, Braun A, Bruckmann A, Gekeler F, Greppmaier U, Hipp S, Hörtdörfer G, Kernstock C, Koitschev A, **Kusnyerik A**, Sachs HG, Schatz A, Stingl T, Peters T, Wilhelm B, Zrenner E. (2013) Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. Proc Biol Sci, 280: Epub **IF: 5.415**
2. Stingl K, Bach M, Bartz-Schmidt KU, Braun A, Bruckmann A, Gekeler F, Greppmaier U, Hörtdörfer G, **Kusnyerik A**, Peters T, Wilhelm B, Wilke R, Zrenner E. (2013) Safety and efficacy of subretinal visual implants in humans: methodological aspects. Clin Exp Optom, 96: 4-13. **IF: 1,047**
3. **Kusnyerik A**, Greppmaier U, Wilke R, Gekeler F, Wilhelm B, Sachs HG, Bartz-Schmidt KU, Klose U, Stingl K, Resch MD, Hekmat A, Bruckmann A, Karacs K, Németh J, Süveges I, E Zrenner. (2012) Positioning of electronic subretinal implants in blind retinitis pigmentosa patients through multimodal assessment of retinal structures. Invest Ophthalmol Vis Sci, 53: 3748-3755 **IF: 3.597**
4. **Kusnyerik A**, Karacs K, Zarandy A. (2011) Vision Restoration and Vision Chip Technologies. Procedia Computer Science, 7: 121-124.
5. Wilke R, Gabel VP, Sachs HG, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F, Besch D, Szurman P, Stett A, Wilhelm B, Peters T, Harscher A, Greppmaier U, Kibbel S, Benav H, Bruckmann A, Stingl K, **Kusnyerik A**, Zrenner E. (2011) Spatial resolution and perception of patterns mediated by a subretinal 16-electrode array in patients blinded by hereditary retinal dystrophies. Invest Ophthalmol Vis Sci; 52: 5995-6003. **IF: 3.597**

6. **Kusnyerik A**, Resch MD, Roska T, Karacs K, Gekeler F, Wilke R, Benav H, Zrenner E, Süveges I, Németh J. (2011) Látásjavító implantátumok látóhártya degenerációkban.
Orv Hetil, 152: 537-545.
7. Lukáts O, Resch MD, **Kusnyerik A**, Gekeler F, Zrenner E, Süveges I, Németh J. (2011) Implantátumok a szemészetben (a punctum plugtól a retina chip-ig).
Orvosképzés, 86: 397-398.
8. Zrenner E, Wilke R, Sachs HG, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F, Besch D, Benav H, Bruckmann A, Greppmaier U, Harscher A, Kibbel S, **Kusnyerik A**, Peters T, Stett A, Wilhelm B, Wrobel W and the SUBRET Study Group. (2010) Subretinal implantation of electronic chips: restitution of visual function in blind people.
Nova Acta Leopoldina NF 111, 379: 181-187.
9. Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, Besch D, Bruckmann A, Gabel VP, Gekeler F, Greppmaier U, Harscher A, Kibbel S, Koch J, **Kusnyerik A**, Peters T, Stingl K, Sachs HG, Stett A, Szurman P, Wilhelm B, Wilke R. (2010) Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words.
Proc Biol Sci, 278: 1489-1497. **IF: 5.415**
10. Benav H, Bartz-Schmidt KU, Besch D, Bruckmann A, Gekeler F, Greppmaier U, Harscher A, Kibbel S, **Kusnyerik A**, Peters T, Sachs HG, Stett A, Stingl K, Wilhelm B, Wilke R, Wrobel W, Zrenner E. (2010) Restoration of useful vision up to letter recognition capabilities using subretinal microphotodiodes.
Proceedings of 32nd Annual International IEEE EMB Konf., Buenos Aires.
11. **Kusnyerik A**, Resch MD, Csákány B, Wilke R, Boda K, Zrenner E, Németh J, Süveges I. (2010) Ultrahang- és parciális interferometriai vizsgálatok reprodukálhatósága az emberi szemgolyó ekvatoriális méretének és axiális hosszúságának meghatározásában.
Szemészet, 147: 73-77.

10.2 Egyéb közlemények

1. Karacs K, **Kusnyerik A**, Radványi M, Roska T, Szuhaj M. (2010) Towards a mobile navigation device.
Proc. of 12th IEEE International Workshop on Cellular Nanoscale Networks and their Applications - CNNA 2010, Berkeley, CA

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok azért, hogy Prof. Dr. Süveges Ildikó egyetemi tanár javaslatára a Prof. Dr. Eberhart Zrenner vezette munkacsoport tagja lettem, és a Tübingeni Egyetem Szemészeti Klinikáján ismételten részesülhettem egyéni továbbképzésben, valamint konferenciákon és műtéteken is közreműködhettem.

Köszönetet mondok Prof. Dr. Németh János klinika igazgató egyetemi tanár úrnak aki, nemcsak a Doktori Iskola résztvevőjeként fogadott támogatólag, hanem azzal is megtisztelt, hogy résztvehettem az általa személyesen vezetett tudományos és szervező munkában. Hazai és külföldi konferenciákon képviselhettem Klinikánkat és tudományos publikációs tevékenységet is kifejtettem.

Köszönetet mondok Prof. Dr. Eberhart Zrenner klinika igazgató úrnak az által biztosított folyamatos támogatásért, és hogy az általa vezetett szubretinális implantátumok fejlesztésével foglalkozó kutatócsoport munkájában egyedüli külföldi résztvevőként továbbra is aktívan közreműködhetek.

Köszönetem szeretném kifejezni Prof. Roska Tamás akadémikus úrnak, hogy a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai Karán a bionikával foglalkozó Jedlik Laboratórium munkájába bekapcsolódhattam, és hogy az egyetem szemináriumait szabadon hallgathattam.

Köszönöm Udo Greppmaier mérnök-biológus úrnak (Retina Implant AG), hogy a chip elhelyezésével kapcsolatos tervezési folyamat gyakorlati megvalósításában végig segédkezett, valamint hogy a közösen kidolgozott tervek alapján a szoftvert megírta.

Köszönöm Dr. Robert Wilkennek, hogy a retina implantátummal folytatott direkt stimulációs tesztekbe bevont engem is, valamint hogy a tervezéssel kapcsolatos megbeszéléseken ötleteivel közreműködött.

Köszönöm Dr. Florian Gekelernek, hogy a retina implantátum beültetésével kapcsolatos megbeszéléseken szintén résztvett, és tanácsaival segítette a munkánkat.

Köszönöm Prof. Uwe Klose egyetemi tanár úrnak, hogy az Eberhard Karls Egyetemen Tübingenben a Kísérleti MRI Radiológiai osztályon a vizsgálatok során munkánkat segítette.

Köszönöm Dr. Resch Miklósnak, hogy az ultrahangos mérésekkel és tervezéssel kapcsolatos munkám során tanácsaival ellátott.

Köszönöm Dr. Csákány Bélának, hogy az ultrahangos mérési módszer során a vizsgálatssorozat kivitelezésében segítségemre volt.

Köszönöm Dr. Boda Krisztina docens asszonynak (Szegei Tudományegyetem, ÁOK Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet) a statisztikai számításokkal kapcsolatos lelkiismeretes ellenőrző tevékenységét.

Köszönöm Dr. Karacs Kristófnak (PPKE ITK), hogy a matematikai számítások elkészítése során a szükséges ellenőrzéseket elvégezte, és nagy türelemmel hibáimra figyelmem ráirányította.

Köszönöm Dr. Vágó Zsuzsa tanárnőnek, és Dr. Bérci Norbertnek, hogy a matematikai analízis megismerése kapcsán bármikor kereshettem őket kérdéseimmel.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika Tömő utcai részlegében és a Eberhard Karls Egyetem Tübingen Szemészeti Klinikája munkatársainak az együttműködését és segítségét.

A Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája minden munkatársának köszönettel tartozom segítőkészségükért.

Végezetül szívből köszönöm édesanyámnak, feleségemnek és gyermekeimnek, hogy munkám során támogattak és szeretetükkel biztos háttérrel nyújtottak a dolgozat elkészítéséhez.

12. AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK