

ZRAKOVÁ NEUROPROTÉZA – STIMULACE ZRAKOVÝCH KOROVÝCH CENTER V MOZKU. NÁVRH NEINVAZIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ STIMULACE FUNKČNÍCH NEURONŮ

Lešták Ján

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství, Kladno

Autor práce prohlašuje, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Do redakce doručeno dne: 28. 8. 2023

Přijato k publikaci dne: 22. 11. 2023



doc. MUDr. Ján Lešták, CSc, MSc, MBA, LL.A, DBA, FEBO, FAOG
Katedra přírodovědných oborů
Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze
nám. Sítná 3105
272 01 Kladno 2
E-mail: lestak@seznam.cz

SOUHRN

Cíl: Představit historii a současnost zrakových korových neuroprotéz a předložit novou metodu stimulace nepoškozených buněk zrakové kůry.

Metody: Práce podává nejen přehled o historii a současném stavu stimulace zrakové kůry u těžkých poruch zraku, ale hlavně upozorňuje na jejich nedostatky. K nim se řadí hlavně stimulace právě poškozených korových buněk na malé ploše a z morfologického hlediska pak možné poškození stimulovaných neuronů elektrodami a jejich zapouzdření gliotickou tkání.

Výsledky: Práce dále předkládá návrh nové technologie zpracování obrazu a jeho transformace do podoby neinvazivní transkraniální stimulace nepoškozených částí mozku, která je chráněna národním i mezinárodním patentem.

Závěr: V práci je předložen ucelený přehled současných možností náhrady ztraceného zraku na úrovni mozkové kůry a návrh nové neinvazivní metody stimulace funkčních neuronů zrakové kůry.

Klíčová slova: zraková neuroprotéza, korová zraková centra, transkraniální stimulace

SUMMARY

VISUAL NEUROPROSTHESIS – STIMULATION OF VISUAL CORTICAL CENTERS IN THE BRAIN. DESIGN OF NON-INVASIVE TRANSCRANIAL STIMULATION OF FUNCTIONAL NEURONS

Purpose: The purpose of the article is to present the history and current status of visual cortical neuroprostheses, and to present a new method of stimulating intact visual cortex cells.

Methods: This paper contains an overview of the history and current status of visual cortex stimulation in severe visual impairment, but also highlights its shortcomings. These include mainly the stimulation of currently damaged cortical cells over a small area and, from a morphological point of view, possible damage to the stimulated neurons by the electrodes and their encapsulation by gliotic tissue.

Results: The paper also presents a proposal for a new technology of image processing and its transformation into a form of non-invasive transcranial stimulation of undamaged parts of the brain, which is protected by a national and international patent.

Conclusion: The paper presents a comprehensive review of the current options for compensating for lost vision at the level of the cerebral cortex and a proposal for a new non-invasive method of stimulating the functional neurons of the visual cortex.

Key words: visual neuroprosthesis, cortical visual centers, transcranial stimulation

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

ÚVOD

Sítnicové abnormality (dystrofie, degenerace sítnice, glaukom a jiné) vedoucí k těžké poruše zrakových funkcí nejsou lokalizovány jen do jejich primárně poškozených

buněčných struktur, ale poškozují i další struktury včetně zrakové dráhy a zrakového korového ústředí v mozku. Proto snahy o obnovu zrakových funkcí neuroprotézou na úrovni oka (epiretinální, subretinální, suprachoroidální či intrasklerální) nemohou mít dosažitelný efekt [1,2].

HISTORIE

To vedlo řadu výzkumníků k hledání jiných struktur stimulace zrakového analyzátoru.

Zraková kůra byla jedním z prvních míst, kde byly zrakové protézy zvažovány.

První studie německého oftalmologa Foerstera ve 30. letech 20. století potvrdily, že přímá elektrická stimulace zrakové kůry umožnila zcela slepému člověku vnímat světelné skvrny [3].

Následná práce Krause a Schuma pak ukázala, že světelné skvrny (fosfény) lze vyvolat i u lidí, kteří mají dlouhodobou ztrátu zraku. Důležité bylo, že fosfény z pevného bodu na mozkové kůře byly lokalizovány do odpovídajícího bodu v zorném poli [4].

O třicet let později Brindley a Lewi použili u 52letého nevidomého pacienta, soustavu rádiových přijímačů připojených přes interface k elektrodám, které byly v kontaktu s týlním pólem pravé mozkové hemisféry. Vysíláním vhodných rádiových signálů byly vyvolány fosfény v levé polovině zorného pole. Jednou elektrodou byla vyvolána velmi malá skvrna bílého světla v konstantním místě zorného pole. U více elektrod dvě nebo několik takových skvrn, případně malý obláček. Při silnějších podnětech se objevily další fosfény, které bylo možno od sebe rozlišit při stimulaci elektrodami vzdálenými od sebe 2,4 mm. Záblesky obvykle ustaly okamžitě po ukončení stimulace, ale po silné stimulaci někdy přetrvávaly až 2 minuty [5]. Podobné nálezy zaznamenali také Dobelle a Mladějovský. Fosfény se objevily okamžitě po zahájení stimulace a zmizely ihned po jejím ukončení [6]. Schmidt a spol. podrobně popsali výsledky zkoumání intrakortikální mikrostimulace zrakové kůry u 42leté ženy, která byla 22 let zcela slepá v důsledku glaukomu. Do pravé zrakové kůry v blízkosti týlního pólu jí bylo na dobu čtyř měsíců implantováno 38 mikroelektrod. Velikost fosfénů se obvykle zmenšovala se zvyšujícím se stimulačním proudem. Při úrovních stimulace blízkých prahové hodnotě byly fosfény často barevné. Se zvyšujícím se úrovní stimulace se fosfény obvykle stávaly bílými, šedavými nebo nažloutlými. Až na výjimečné případy fosfény po ukončení stimulace rychle zhasínaly. Když se doba stimulace prodloužila na více než jednu sekundu, fosfény obvykle zmizely ještě před ukončením stimulačního tréninku [7].

Proto je elektrická stimulace zrakové kůry již dlouho uznávána pro svůj potenciál při vývoji zrakového kortikálního protetického zařízení pro použití u nevidomých osob [8].

SOUČASNOST

Technologický pokrok umožnil elektrickou stimulaci pomocí mřížek elektrod s vysokou hustotou umístěných na povrchu kůry [9] nebo pronikajících do kůry mozku [10]. Zrakovou korovou protézu sestávající z mikrokamery umístěné do slunečních brýlí, počítače a elektrod implantovaných do zrakového centra představil v roce 2000

Dobelle [11]. Nevidomý dobrovolník byl schopen se orientovat "mezi rodinou" tří figurín (stojícím dospělým mužem, sedící dospělou ženou a stojícím tříletým dítětem) náhodně umístěných ve velké místnosti, aniž by do některé z nich narazil. Poté mohl jít ke stěně a vzít si čepici, která byla umístěna na stěně na náhodném místě. Když se vrátil směrem, odkud přišel, mohl najít kteroukoli ze tří figurín a nasadit čepici na hlavu vybrané figuríně [11].

Fernandes a spol. implantovali mikroelektrody (celkem 96) do zrakové kůry 57leté osoby s úplnou slepotou na dobu šesti měsíců. Implantace a následná explantace intrakortikálních mikroelektrod proběhla bez komplikací. Simultánní stimulace prostřednictvím více elektrod byla spojena s významným snížením prahových hodnot a vyvolala rozlišitelné fosfénové vjemy, což nevidomému účastníkovi umožnilo identifikovat některá písmena a rozpoznat hranice objektů [12].

Pozornost si zaslouží i kortikální neuroprotézy z dílny Piedade a spol., kteří vyvinuli bezdrátové spojení mezi externí kamerou, procesorem a intrakraniální jednotkou ke stimulaci korových buněk implantovaných jako elektrody do zrakové kůry. Celý systém se skládal z primární jednotky umístěné mimo tělo a sekundární jednotky implantované intrakraniálně. Napájení a informace o podnětech byly přenášeny pomocí nízkofrekvenčního transformátoru, který vytvářel bezdrátové indukční spojení mezi oběma jednotkami. Sekundární jednotka se skládala z přijímače, stimulačních obvodů mikroelektrod a zpětného vysílače, který sloužil k monitorování implantátu [13].

V roce 2020 americký neurochirurg Pouratian zveřejnil první zkušenosti s implantací bezdrátové kortikální protézy Orion (Second Sight Medical Products). Při zkoumání stimulačních paradigmat došlo u tří ze šesti pacientů k neurologickým problémům. Během ročního sledování nedošlo k žádnému selhání systému. Všechny subjekty vnímaly fosfény a během této doby uváděly zlepšení zrakových funkcí. Přestože tato studie zahrnovala pouze malý počet pacientů, výsledky jsou dle autora povzbudivé. Jak sám autor uvádí, že „protéza poskytuje umělé vidění, ale neobnovuje vidění“ [14].

Podobně i Beauchamp a spol. zveřejnili výsledky systému Orion. Podle očekávání elektrická stimulace jednotlivých elektrod vyvolávala fosfény v místech, která odpovídala retinotopické mapě ve zrakové kůře. Pokud však bylo stimulováno více elektrod současně, vjemy se obvykle spojily do větších fosfénů, což prakticky znemožnilo rozpoznávání tvarů. Aby se těmto omezením vyhnuli, vyvinuli postupy řízení proudu a rychlou sekvenční stimulaci elektrod k vytvoření sekvence fosfénů, která sleduje tvar zamýšleného vzoru. To jim umožnilo vyvolat fosfény různých geometrických tvarů (písmena M, N, U, W atd.) [15].

Ačkoli řízení proudu a sekvenční stimulace mohou pomoci zlepšit užitečnost kortikální zrakové protézy s povrchovými elektrodami, stále existuje řada problémů, které je třeba překonat [16].

Například každý řetězec impulsů na dané elektrodě musel být dokončen dříve, než mohl začít řetězec impul-

sů na druhé elektrodě. Proto byla dynamická stimulace omezena pouze na jeden fosfén v daném okamžiku a zůstává nejasné, zda lze prezentovat více fosfénů najednou. Dalším omezením je obtížnost zprostředkování informací o vizuálních objektech, které se pohybují nebo mění tvar, protože vykreslení jednoho tvaru trvá dlouho [12].

Nevýhodou protézy Orion ale i dalších je, že se stimuluje pouze malá část zrakové kůry (V1, V2). Hlavní zrakové dekodovací procesy se odehrávají v tzv. vyšších oblastech (V4 a V5) [17–19]. Propojení se systémem V5 je přímo s corpus geniculatum laterale [20,21]. To znamená, že se vlákna vyhýbají oblasti V1.

Proudy, které byly zaznamenány pro vyvolání vnímání, se pohybovaly v řádu několika miliampérů [15]. Takto velké proudy by mohly způsobit poškození mozkové kůry a případné záchvaty, zvláště když je třeba stimulovat skupinu elektrod současně, aby se vytvořily užitečné fosférové vjemy [12].

Vzhledem k tomu, že zraková kůra je rozsáhlá oblast, je ideální pro implantaci velkého počtu elektrod, které by zajistily vyšší zrakové rozlišení a potenciálně obnovu většího počtu zrakových funkcí [22]. Každá hemisféra primární zrakové kůry člověka měří 25 až 30 centimetrů čtverečních a budoucí implantáty by měly pokrýt dostatečně velkou oblast zorného pole s dostatečnou hustotou fosfénů, aby bylo možné vjemy interpretovat. Kromě toho je třeba vytvořit bezdrátové technologie s vysokým počtem kanálů a vyvinout odolné, biokompatibilní elektrody, které minimalizují riziko gliózy, poškození tkáně a zapouzdření elektrod [23].

Stimulace oblasti V1 pro obnovení zraku má řadu výhod, avšak technická omezení implantátů naznačují, že stimulace oblasti V1 není dostatečná pro obnovení zrakového vjemu s rozlišením, které by nevidomým jedincům umožnilo žít plnohodnotný každodenní život. Slibnou strategií pro zvýšení rozlišení je kombinace časové a prostorové koherentní elektrické stimulace zaměřené na různé oblasti. Implantáty v oblastech V1, V2 a V3 zvyšují zrakové rozlišení tím, že vytvářejí více fosfénů v celém zorném poli, umožňují bezpečné vzdálenosti zavedení a zajišťují, že intrakortikální elektrody jsou cíleny do foveálních míst [24].

Současná stimulace dvojicí elektrod vzdálených od sebe více než 4 mm měla tendenci vyvolat vnímání dvou odlišných fosfénů. Stimulace více elektrodami ale nevedla k vnímání rozpoznatelných forem [25].

Kromě korové stimulace se de Ruyter van Steveninck a spol. snažili selektivním filtrováním vizuálního prostředí předzpracovat obraz tak, aby byl maximálně užitečný pro interpretovatelnost fosférové reprezentace. Volba filtrování není triviální, proto zůstává implementace a optimalizace technik předzpracování obrazu pro protetické vidění aktivním tématem vědeckého zkoumání [26].

Systémy využívající instalaci elektrod v mozku a její stimulace elektrickými signály jsou založeny na principu analogie s kochleární endoprotézou. Zde je však zásadní problém. Přenos dat nahrazujících zvuk vyžaduje (z technického hlediska) relativně malé množství dat (typicky

jednotky až desítky kB/s). Stimulace mozku je pouze na úrovni jednoho definovaného místa ve sluchovém centru a množství elektrod je malé. Z hlediska zpracování obrazu je logicky předpokládán počet elektrod o několik řádů vyšší. To spolu s nutností chirurgického zákroku přináší nepříjemná zdravotní rizika. A jak je uvedeno výše navíc s nejistým výsledkem.

Další cenné informace pro kortikální stimulaci spočívají v tom, že ke zpracování obrazových informací nedochází pouze v jediné, přesně vymezené oblasti mozku, nýbrž podle povahy obrazové scény v různých částech zrakové kůry.

Pro úplnost uvádíme také neinvazivní možnost stimulace zrakové kůry pomocí fokusovaného ultrazvuku [27–29]. Nevýhodou těchto systémů je velikost modulační oblasti a teplota při zaměření na danou oblast. Podobně je to i s transkraniální stimulací magnetickým polem (která se provádí jako metoda léčby epilepsie, Parkinsonovy choroby, recidivující cévní příhody atd.) [30,31] a stimulaci střídavým elektrickým proudem [32] nebo transkraniální stimulace stejnosměrným proudem [33–35].

Z výše uvedeného přehledu je zřejmé, že stávající elektronické systémy snažící se nahradit ztracený zrak, jsou implementovány do mozkových zrakových center pomocí elektrod a stimulovány elektrickým proudem. Většina z nich stimuluje jen primární (V1) nebo asociační zraková centra (V2, V3). Dle našich zkušeností jsou právě tato centra anterogradními sítnicovými procesy poškozena [1,2,36–41].

Další důležité zjištění z našich prací o funkční magnetické rezonanci na zrakové paradigma je, že se při stimulaci zdravých jedinců nezobrazují všechny oblasti zrakové kůry. Předpokládáme, že právě tyto oblasti i u těžkých poruch zraku budou funkční.

Návrh nové metodiky – stimulace mozkové kůry pomocí rádiových vln

Existuje však i další možnost, kterou je aplikace elektromagnetických signálů bez chirurgického zásahu. Přibližně od roku 1969 se objevují pokusy o vytvoření nervového rozhraní s cílem propojit mozek s počítačem a umožnit tak mozku ovládat jiná zařízení (např. umělou končetinu). V zásadě se jedná o elektroencefalogram se signály Alfa (8–13 Hz), Beta (14–30 Hz), Theta (4–7,5 Hz) a Delta (0,5–4 Hz). Nicméně, tento proces lze také obrátit. Elektromagnetické vlny na extrémně nízké energetické úrovni mohou vyvolat elektrochemické změny ve stimulovaných neuronech. Nemají škodlivé účinky na DNA, buněčné membrány, enzymy nebo jiné části buněk [42].

U hygienických norem je měřítkem obvykle hustota dopadajícího výkonu p [W/m²], skutečná energie v (specifická míra absorpce) [W/kg] nebo absorbovaná energie na kg tkáně ARD (Absorption Rate Density) [W/m³] a intenzita elektrického pole E [V/m], jakož i síla magnetického pole H [A/m] a mnoho dalších parametrů [43].

Lze předpokládat, že tato stimulace povede k neuroplasticitě zrakových center a otevře novou kapitolu přístupu možností stimulace mozku.

Použití této technologie vyvolává řadu otázek:

- Jaké rádiové frekvence lze použít ke stimulaci mozkové kůry?
- Je vhodné použít nějaký typ modulační, a pokud ano, jakou (analogovou, digitální, amplitudovou, frekvenční)?
- Jak jsou označeny oblasti v mozku, které mají být stimulovány, vybrány a vymezeny?
- Má být stimulace bodová nebo plošná? Vlastně 2D nebo 3D?
- Má být stimulována jedna nebo více korových oblastí současně?
- Jak se stanoví (v závislosti na obrazu) oblast, která má být stimulována?

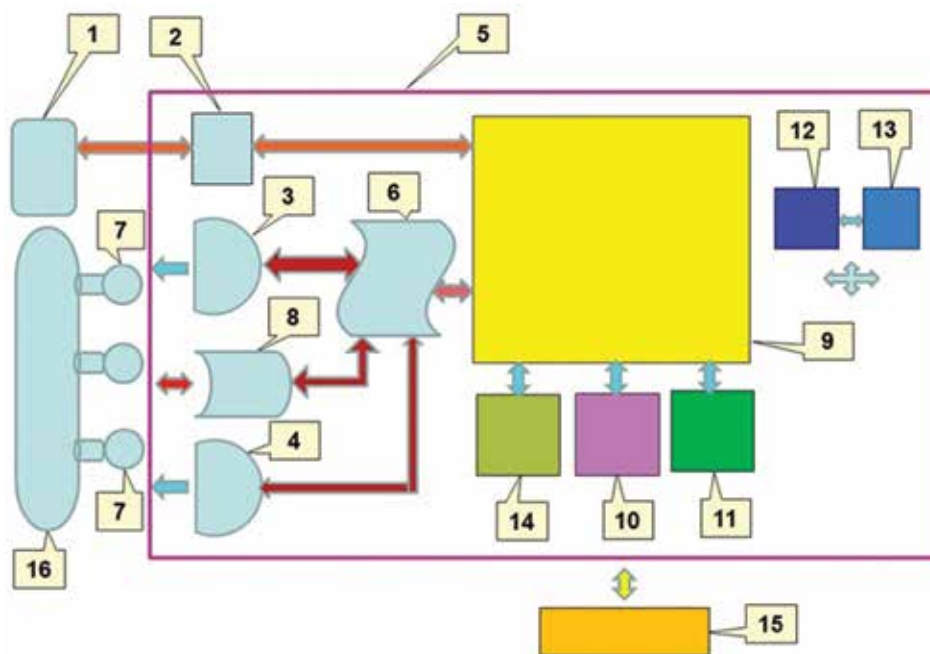
Naopak, některé parametry stimulace jsou již nyní jasně definovány – množství stimulační energie nesmí překročit hodnotu definovanou zdravotnickou normou [44, 45].

Proto jsme navrhli a vyvinuli zcela nový typ stimulace tzv. „Jednotku pro stimulaci buněk zrakové kůry při těžkých poruchách zraku.“

V zásadě se jedná o kameru, jejíž signál je zpracováván (video-čip řízený mikroprocesorem, případně podporovaný umělou inteligencí detekující charakter obrazu)

a ve formě rádiové frekvence odeslán do mozku. Sestava je umístěna ve stabilizované poloze vůči mozku. Tato poloha je definována a kalibrována pomocí magnetické rezonance a lebečních markerů k určení polohy, kde bude probíhat stimulace.

U každého potenciálního pacienta je nutné nejprve identifikovat nepoškozené oblasti zrakové kůry, a to použitím funkční magnetické rezonance (fMRI) [39] na zrakové paradigma nebo pozitronové emisní tomografie (PET). U PET zjišťujeme nefunkční oblasti zrakové kůry. Je možné, že se nám pomocí fMRI nepodaří verifikovat funkční oblasti zrakové kůry. To však neznamená, že supratentoriální oblasti V4 a V5 budou v tomto případě nefunkční. V obou případech je nejpodstatnější krok, a to je přímý transkraniální přenos obrazových informací do mozku (bez implantovaných elektrod), s použitím vhodných frekvencí a vhodných stimulačních modulací neuronů. Kombinace signálů je z celého elektromagnetického spektra. V první fázi se používají frekvence od jednotek až do stovek GHz. Nalezení správného rozsahu a modulační je prioritní částí realizace. Samotná stimulace bude bodově zaměřena anténní sestavou vysílací jednotky, takže bude možné její tvarování, plošné rozmítání a zaměření cílové plochy jak ve 2D, tak ve 3D. Na tomto základě bude možné identifikovat další možné paralelní nebo nadřazené vztahy mezi oblastmi zrakové kůry a také je stimulovat nebo použít ještě složitější obrazy. Odpovídající stimulace budou vysílány anténa-



Obrázek 1. Blokové schéma „Jednotky pro stimulaci buněk zrakové kůry mozku u těžkých poruch zraku“
1. senzor obrazu (kamera), **2.** video-čip, **3.** vysílací senzor A (antény), vlastní stimulace, **4.** vysílací senzor B (stabilizace polohy), **5.** nosná konstrukce jednotky, **6.** jednotka stabilizace polohy (gyroskopická a/nebo plovoucí), **7.** senzory zpětné reakce stabilizace polohy – pasivní/aktivní (vysílací), **8.** senzory zpětné reakce stabilizace polohy (přijímací), **9.** procesor, **10.** komunikační modul LAN, **11.** komunikační modul WAN, **12.** napájecí jednotka (baterie), **13.** dobíjecí modul baterie, **14.** GNSS jednotka (Galileo, GLONASS, GPS,...), **15.** mobilní jednotka (telefon, tablet, ...) pro ovládání a nastavení funkce, **16.** nosič aktivních/pasivních senzorů zaměřených na hlavě subjektu

mi. Zde budou použity fázově řízené anténny moduly, které umožní spolu s gyroskopickou stabilizací polohy, přesné směřování signálu. Stabilizace polohy má rovněž řadu aktivních a pasivních senzorů, které umožňují udržovat vyzařování antén i při pohybu hlavy v prostoru.

Důležitou součástí je možnost komunikace modulů LAN a WAN s ovládáním (tablet nebo mobilní telefon) a zejména s přenosem obrazových informací do vzdáleného centra s výkonnou výpočetní technikou, což umožňuje určit charakter snímaného obrazu a zaměřit tak stimulaci na správné oblasti mozku. Lze předpokládat, že v blízké budoucnosti části určování charakteru snímané scény pravděpodobně převzou prvky umělé inteligence přímo v kameře. Obrázek 1.

Nový způsob stimulace je chráněn platným národním patentem č. 309083 (Jednotka pro neinvazivní stimulaci buněk mozkové kůry při těžkých poruchách zraku) a užitným vzorem č. 34195. V roce 2023 byl na

tento typ stimulace udělen i mezinárodní patent No. EP4051195.

ZÁVĚR

Obnovení zraku je obtížný, ale nezbytný cíl. Kvalita života nevidomých by se výrazně zvýšila a zmírnily by se jak fyzické problémy, tak finanční omezení spojená se ztrátou zraku [24]. V současné době chirurgická rizika převažují nad minimálními přínosy invazivní protézy. Velké neurochirurgické zákroky jsou ze své podstaty nebezpečné a mohou vést k závažným komplikacím, jako je infekce, zánět, neurodegenerace a další neurologické problémy [46]. Předložený patent na transkraniální neinvazivní stimulaci zachovalých korových buněk může přispět k částečné úpravě zraku slepých nebo těžce zrakově postižených osob.

LITERATURA

1. Lešták J. Neurotransmission in Visual Analyzer and Bionic Eye. A Review. *Cesk Slov Oftalmol*. 2021;77:55-59.
2. Lestak J, Chod J, Rosina J, Hana K. Visual neuroprosthesis: present and future perspectives. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2022;166:251-257.
3. Foerster O. Contributions to the pathophysiology of the visual pathway and visual sphere. *J Psychol Neurol*. 1929;39:435-463.
4. Krause F, Schum H. *Neue deutsche Chirurgie*. Stuttgart, Germany: Enke. 1931.
5. Brindley GS, Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol*. 1968;196:479-493.
6. Dobelle WH, Mladejovsky MG. Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. *J Physiol*. 1974;243:553-557.
7. Schmidt EM, Bak MJ, Hambrecht FT, Kufta CV, O'Rourke DK, Valla-bhanath P. Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex. *Brain*. 1996;119:507-522.
8. Lewis PM, Rosenfeld JV. 2016. Electrical stimulation of the brain and the development of cortical visual prostheses: an historical perspective. *Brain Res*. 2016;1630:208-212.
9. Khodagholi D, Gelineas JN, Thesen T, et al. NeuroGrid: recording action potentials from the surface of the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18:310-315.
10. Rousche PJ, and Normann RA. Chronic recording capability of the Utah Intracortical Electrode Array in cat sensory cortex. *J Neurosci Methods*. 1998;82:1-15.
11. Dobelle WH. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAO J*. 2000;46:3-9.
12. Fernández E, Alfaro A, Soto-Sánchez C, et al. Visual percepts evoked with an intracortical 96-channel microelectrode array inserted in human occipital cortex. *J Clin Invest*. 2021;131(23):e151331. doi: 10.1172/JCI151331
13. Piedade M, Gerald J, Sousa LA, Tavares G, Tomas P. Visual neuroprosthesis: a non invasive system for stimulating the cortex. *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*. 2005;52:2648-2662.
14. Pouratian N. The visual cortical prosthesis system provided some functional vision to blind patients in a 12-month assessment of the device. *Ophthalmology Times* 2020;23, Available from: <https://www.opthalmologytimes.com/retina/prosthesis-system-may-help-blind-patients-see-again>. [cited 2022 Apr]
15. Beauchamp MS, Oswald D, Sun P, et al. D. Dynamic Stimulation of Visual Cortex Produces Form Vision in Sighted and Blind Humans. *Cell*. 2020;181:774-783.
16. Fernandez E, Alfaro A, and Gonzalez-Lopez P. Toward Long-Term Communication With the Brain in the Blind by Intracortical Stimulation: Challenges and Future Prospects. *Front Neurosci*. 2020;14:681. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00681>
17. Strong SL, Silson EH, Gouws AD, Morland AB, McKeefry DJ. A Direct Demonstration of Functional Differences between Subdivisions of Human V5/MT. *Cereb Cortex*. 2017;27:1-10.
18. Sanada TM, Namima T, Komatsu H. Comparison of the color selectivity of macaque V4 neurons in different color spaces. *J Neurophysiol*. 2016;116:2163-2172.
19. Conway BR. The Organization and Operation of Inferior Tempora I Cortex. *Annu Rev Vis Sci*. 2018;15:381-402.
20. Gaglianese A, Costagli M, Bernardi G, Ricciardi E, Pietrini P. Evidence of a direct influence between the thalamus and h.MT+ independent of V1 in the human brain as measured by fMRI. *Neuroimage*. 2012;60:1440-1447.
21. Ajina S, Bridge H. Subcortical pathways to extrastriate visual cortex underlie residual vision following bilateral damage to V1. *Neuropsychologia*. 2019;128:140-149.
22. Pezaris JS, Eskandar E. Getting signals into the brain: Visual prosthetics through thalamic microstimulation. *Neurosurg Focus*. 2009;27(1):E6.
23. Chen SC, Suanning GJ, Morley JW, et al. Simulating prosthetic vision: II. Measuring functional capacity. *Vision Res*. 2009;49:2329-2343.
24. Liu X, Chen P, Ding X, et al. A narrative review of cortical visual prosthesis systems: the latest progress and significance of nanotechnology for the future. *Ann Transl Med*. 2022 Jun;10(12):716. doi: 10.21037/atm-22-2858.
25. Bosking WH, Oswald DN, Foster BL, Sun P, Beauchamp MS, Yoshor D. Percepts evoked by multi-electrode stimulation of human visual cortex. *Brain Stimul*. 2022;15:1163-1177.
26. de Ruyter van Steveninck J, Güçlü U, van Wezel R, van Gerven M. End-to-end optimization of prosthetic vision. *J Vis*. 2022;22:20. doi: 10.1167/jov.22.2.20
27. Legon W, Sato TF, Opitz A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans. *Nat Neurosci*. 2014;17:322-329.
28. Lee W, Kim HC, Jung Y, et al. Transcranial focused ultrasound stimulation of human primary visual cortex. *Sci Rep*. 2016;6:34026. doi: 10.1038/srep34026
28. Lu G, Qian X, Castillo J, et al. Transcranial Focused Ultrasound for Noninvasive Neuromodulation of the Visual Cortex. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2021;68:21-28.
30. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:383-393.
31. Williams JA, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med*. 2009;41:305-311.

32. Sabel BA, Cárdenas-Morales L, Gao Y. Vision Restoration in Glaucoma by Activating Residual Vision with a Holistic, Clinical Approach: A Review. *J Curr Glaucoma Pract.* 2018;12:1-9.
33. Cicmil N, Krug K. Playing the electric light orchestra-how electrical stimulation of visual cortex elucidates the neural basis of perception. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370:20140206.
34. Cohen MR, Newsome WT. What electrical microstimulation has revealed about the neural basis of cognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14:169-177.
35. Histed MH, Ni AM, Maunsell JH. Insights into cortical mechanisms of behavior from microstimulation experiments. *Prog. Neurobiol.* 2013;103:115-130.
36. Lešták J, Tintera J, Kynčl M, Svatá Z, Obenberger J, Saifrtová A. Changes in the Visual Cortex in Patients with High-Tension Glaucoma. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2011; S4 doi: 10.4172/2155-9570.S4-002
37. Saifrtová A, Lešták J, Tintera J, et al. Colour vision defect in patients with high-tension glaucoma. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2012;3:9 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000252>
38. Lestak J, Tintera J, Karel I, Svatá Z, Rozsival P. FMRI in Patients with Wet Form of Age-Related Macular Degeneration. *Neuro-Ophthalmology.* 2013;37:192-197.
39. Lešták J, Tintera J. Funkční magnetická rezonance u vybraných očních onemocnění [Functional Magnetic Resonance Imaging in Selected Eye Diseases]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2015;71:127-133. Czech.
40. Lestak J, Kyncl M, Tintera J. Bionic Eye and Retinitis Pigmentosa. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2019;19:14347-14348.
41. Lestak J, Fus M. Neuroprotection in glaucoma – a review of electrophysiologist. *Exp Ther Med.* 2020;19:2401-2405.
42. Luan S, Williams I, Nikolic K, Constantinou TG. Neuromodulation: present and emerging methods. *Front Neuroeng* 2014;7:27. doi: 10.3389/fneng.2014.00027
43. Vrba J. Lékařské aplikace mikrovlnné techniky. Vyd. 1. V Praze: Nakladatelství ČVUT, 2007, dotisk. 168 s. ISBN 978-80-01-02705-9 ú.
44. Boonzaier J, van Tilborg GAF, Neggers SFW, Dijkhuizen RM. Non-invasive Brain Stimulation to Enhance Functional Recovery After Stroke: Studies in Animal Models. *Neurorehabil Neural Repair* 2018;32:927-940. doi: 10.1177/1545968318804425
45. Zheng KY, Da GY, Lan Y, Wang XQ. Trends of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation From 2009 to 2018: A Bibliometric Analysis. *Front Neurosci* 2020;14:106. doi: 10.3389/fnins.2020
46. Ortiz-Rios M, Agayby B, Balezeau F, et al. Optogenetic stimulation of primate V1 reveals local laminar and large-scale cortical networks related to perceptual phosphenes. *bioRxiv.* 2021. doi:10.1101/2021.06.01.446505