

增强电刺激对退化视网膜的疗效:多尺度计算模型中的刺激 波形设计

Kyle Loizos, Member, IEEE, Robert Marc, Mark Humayun, Fellow, IEEE, James R. Anderson,
Bryan W. Jones, Gianluca Lazzi, Fellow, IEEE

摘要

视网膜电刺激的计算模型被提出用于研究电流波形用于修复视网膜变性疾病的部分视力丧失的修复装置。该模型框架结合了一个基于连接体的神经网络模型，其特征是精确的形态和突触特性，以及一个体积组织和假肢电子的导纳模型。在这个模型中，视网膜被计算为“退化”，考虑到细胞死亡和发生在疾病早期的解剖变化，以及在整个神经退化过程中发生的神经行为改变，这可能会干扰目前恢复视力的尝试。结果分析的刺激范围和阈值的视网膜上的 ON 神经节细胞是健康或开始阶段的退行性变，目前使用的刺激波形，而非对称双相电流刺激抑制自发放电，以增加对神经节细胞放电模式的控制在退化的视网膜被提出。结果表明，视网膜变性开始阶段后，视网膜神经节细胞的刺激阈值变化不明显。此外，模拟提出的非对称波形显示的能力，以加强控制的神经节细胞放电通过电刺激。

介绍

使用电刺激的 ETINA 假体设备是为了尝试恢复退行性疾病患者的一些视力，如色素性视网膜炎(RP)或年龄相关性黄斑变性(AMD)。这些设备通过使用电极刺激视网膜组织的局部区域来发挥作用，近似于呈现面向患者的图像的时空模式。正如 Weiland 和 Humayun[1]所回顾的那样，这被证明是有效的，并导致了多种不同的假体设备的设计。各种各样的设备要么被用于试验，要么最近已经商业化。最值得注意的是，第二视觉医疗产品公司(Second Sight Medical Products Inc.)的 Argus II。(Sylmar, CA)在临床试验中为受试者提供了足够的视觉知觉来识别物体和识别字母表中的一些字母。然而，最好的测量灵敏度是(20/1260)，只有 55%的电极能够在安全限度内激发光感。这意味着单电极不能局部刺激细胞，需

本研究由美国国立卫生研究院普通医学科学研究所资助(资助项目:1U01GM104604-01)，美国国立卫生研究院资助(资助项目:EY02576 REM, EY015128 REM/BWJ, EY014800 REM)，美国国家自然科学基金会资助(资助项目:0941717 REM/BWJ)，爱德华 N.和德拉 L.托梅纪念基金会(BWJ)，以及预防失明研究(REM/BWJ)。

K. Loizos 和 G. Lazzi 就职于犹他州大学电子与计算机工程系，盐湖城，UT 84112 USA (e-mail: k.loizos@utah.edu)。

R. Marc, J.R. Anderson 和 B.W. Jones 就职于犹他大学医学院约翰·a·莫兰眼科中心，盐湖城，ut84112 美国

M. Humayun 就职于南加州大学眼科学与生物医学工程系，美国加州洛杉矶 90033

要相邻电极的贡献才能引起[1]刺激。这个阵列有 60 个电极，这进一步限制了本来就有限的分辨率。虽然目前的实现是令人鼓舞的，并且可以为盲人提供宝贵的功能性视力，[2]，[3]，但改善的策略还有待研究。

为了提高刺激波形的效率和有效性，已经进行了研究，考虑了减少所需注入电流大小[4]，[5]，或精确地在视网膜神经节细胞[6]中重建所需的峰值率的形状。人们已经尝试设计出巧妙的波形，将电流聚焦到阵列上远离电极[7][9]的位置，允许在不需额外电极或驱动器的情况下在阵列上有更多的刺激位点，以及选择性地刺激不同类型的细胞[10][14]。此外，对电极本身的研究也考虑了电极尺寸、放置位置、几何形状或活化部位[15]-[18]的影响。

性质的神经退行性变是临床相关的和重要的包括在计算方法，以改善康复技术。在临床试验中，刺激阈值已被充分证明会随着视网膜变性的严重程度而增加，并且有大量文献有助于理解其背后的原因。已经观察到电极的位置(视网膜上或视网膜下)和神经退行性变的严重程度影响电刺激的反应，包括刺激范围和阈值[19]。为了提高刺激波形的效率和有效性，已经进行了研究，考虑了减少所需注入电流大小[4]，[5]，或精确地在视网膜神经节细胞[6]中重建所需的峰值率的形状。人们已经尝试设计出巧妙的波形，将电流聚焦到阵列上远离电极[7][9]的位置，允许在不需额外电极或驱动器的情况下在阵列上有更多的刺激位点，以及选择性地刺激不同类型的细胞[10][14]。此外，对电极本身的研究也考虑了电极尺寸、放置位置、几何形状或活化部位[15]-[18]的影响。

性质的神经退行性变是临床相关的和重要的包括在计算方法，以改善康复技术。在临床试验中，刺激阈值已被充分证明会随着视网膜变性的严重程度而增加，并且有大量文献有助于理解其背后的原因。已经观察到电极的位置(视网膜上或视网膜下)和神经退行性变的严重程度影响电刺激的反应，包括刺激范围和阈值[19]。

基于 connectomics 数据集[45]，在 NEURON 中构建了由真实的细胞形态、突触类型、分布和权值组成的神经节细胞网络模型。文献中的生物物理数据被整合到每个单个细胞中，并编写了一个脚本，用于应用导纳法模拟的细胞外电场来观察给定输入的网络和细胞行为。为了诱导表明视网膜退化的自发神经活动，该模型中 AII 无分泌细胞的固有特性被改变，以产生振荡膜电位，随后 Choi 等人[37]。将连接体数据集转换为计算模型是本研究唯一合格的方法，因为它由真实的图像形态和观察到的连接组成，允许尽可能准确地表示视网膜神经网络和由此产生的网络行为，减少对互连假设的需求。通过“退化”计算性视网膜，降低单个突触或缝隙连接的强度和细胞数量，这可以作为进一步考虑内网状层细胞死亡的工具。

在更大的空间尺度上，利用导纳法构建了大块组织和假体电子的模型，该方法用于计算细胞退变早期解剖变化引起的细胞外电场。将细胞外空间导纳法模型与基于连接体的神经元模型结合起来，可以改变视网膜的解剖结构，整合植入电子设备，并改变细胞的生物物理性质和互联性，从而使视网膜几乎退化。

这就产生了迄今为止最详细的视网膜电刺激研究模型框架，有效地结合了几十年来对视网膜刺激的研究，包括细胞行为的电生理学研究、连接组学的连通性图、假体电极阵列的几何和电气特征，视网膜变性的临床和实验数据，以及计算电磁学到一个单一的模拟平台。本文计算了不同程度的退化和神经网络复杂性的刺激阈值和范围，并提出了一种减少退化视网膜内自发活动的刺激波形，并对神经节细胞刺激提供了更有效的控制。

方法

A. 大网膜组织和电子学模型的构建

为了模拟施加电流刺激引起的细胞外电场，我们使用内部软件构建了视网膜组织离散体-组织水平模型和假体电极阵列。根据健康哺乳动物视网膜的解剖，视网膜组织的尺寸为 $6.25 \text{ mm} \times 4.25 \text{ mm}$ ，描述为均匀介质层。以 10 m 的分辨率对其进行体素化，并基于体组织电阻率进行离散化。对于内带，包括神经节细胞层、内网状层和内核层，利用细胞形态知识赋予其电阻率和层厚的属性，应用于[43]报告的值。在这种方法中，从连接体数据集转化为本研究中的 NEURON 模型的形态学数据，如下一节所讨论的，被体素化并分割到这三个视网膜层。电极被放置在组织的两侧。然后使用导纳法[41]，[44]通过组织施加电流源，计算电极间的电压并用于计算电阻率。这是使用了本研究中使用的准确的连接体数据集的形态学，为了考虑对细胞网络的刺激，使这些大块组织的有效电阻率值尽可能精确。中间的条带，包括光感受器和外丛状层被归为一层，应用于视网膜组织[46]的特性，色素上皮、脉络膜和巩膜的特性由 Gabriel et al.[46]报道。电阻率和层厚见表 1。在视网膜表面放置一个 6×10 阵列的 200 m 电极。电极的电阻率为铂($10.6 \times 10^{-8} \text{ m}$)，与绝缘材料齐平，电阻率为 107 m 。模型的渲染图如图 2 所示。为了在整个模型中模拟一个或多个电极注入电流的结果电压，使用了多分辨率导纳方法[41]，后面是[28]。

然后，根据大鼠视网膜[47]光感受器退化前后的测量结果，该模型被修改，以考虑到发生在退化疾病早期阶段的解剖变化，视网膜中间带大幅收缩，内带轻度收缩。生成的层厚如表 1 所示。

Layer	Resistivity ($\Omega \text{ m}$)	Layer Thickness Healthy (μm)	Layer Thickness Degenerated (μm)
Vitreous	0.667	-	-
GCL	0.912	50	40
IPL	2.43	30	30
INL	0.97	50	30
OPL and ONL	1.98	150	30
PE	3200	10	10
Choroid/Sclera	1.98	-	-

表 1 视网膜层离散化

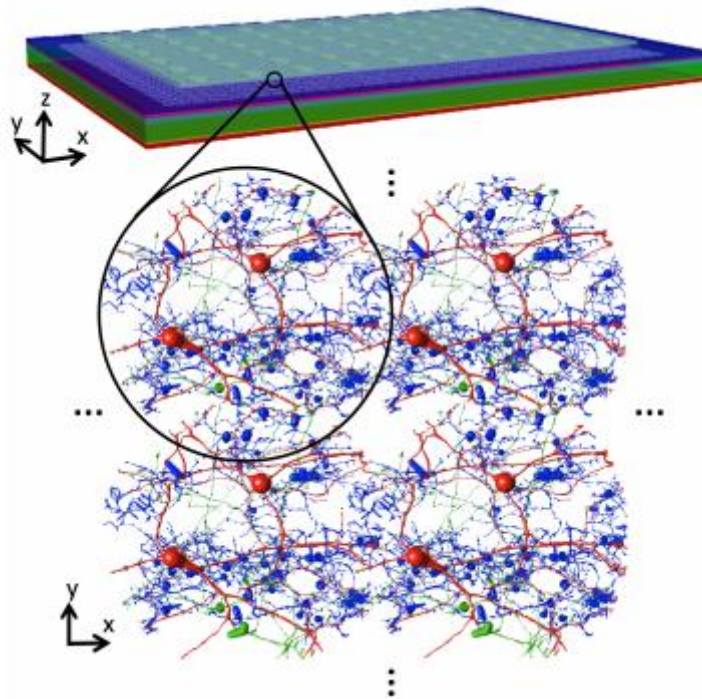


图 2: 图的多尺度模型的电刺激视网膜组织,包括(上)一个离散导纳方法模型组成的分层结构描述视网膜和 6×10 电极阵列放置 0.05 毫米离视网膜表面,和(底部)的神经元模型的渲染上神经节细胞网络,然后平铺在整个神经节细胞,内网状细胞和电极阵列下方的双极细胞层上。这产生了 888 个蜂窝网络, 每个都独立模拟。

B. 将视网膜连接体转化为神经元模型

根据作者之前的工作[28], [43], 从兔视网膜的连接体数据集中提取的神经网络形态学数据被转换成 SWC 格式, 作为一个分区模型导入到 NEURON 软件[42]。这个连接体基本上是一个源自透射电子显微镜(TEM)兔视网膜图像的连接图, 已经人工注释, 以填充一个包含形态、细胞类型、受体分布和类型的数据集, 本研究提取的网络由一个 ON 瞬态神经节细胞和与之直接通信的每个细胞组成, 其中神经节细胞、锥体双极细胞和抑制性无分泌细胞共 117 个。该蜂窝网络的形态绘制如图 2 所示, 该网络的连通性图如图 3 所示。然后将这个网络模型平铺在上一节描述的导纳方法模型中, 填充整个视网膜内带, 填充电极阵列下方的整个区域, 以模拟给定输入的刺激范围和阈值。相邻蜂窝网络之间的中心到中心的距离设置为 150 微米。这产生了 888 个蜂窝网络, 共有超过 100k 个细胞和 1075 万个间隔, 如图 2 中的图表所示。

文献中的生物物理特性被添加到 NEURON 模型中的每个细胞中, 以包括细胞反应。这包括神经节细胞的 Fohlmeister 和 Miller 的[49]和[50]的五离子通道模型, 锥形双极细胞[51]和[52]的五离子通道模型, 以及无分泌细胞[52]的霍奇金-赫胥黎模型, [43]提供了更多细节。我们为[53]模型中的所有带状突触建立了一个复杂的带状突触模型, 与 Publio 等人的[52]模型相比, 该模型在刺激阈值或范围模拟上没有提供任何可识别的差异。突触电导基于突触末端的面积加权, 如在

构建连接体数据集时所观察到的,取突触前和突触后末端的最小面积。这导致在模型中包含了超过 500 个预测,包括带状突触、常规突触和间隙连接。图 3 提供了考虑的所有连接的图表,提供了连接程度的定性说明。

脚本的位置是写给提取每个隔间内的神经元模型的中心,插值产生的电压从导纳方法模拟在这些位置,并应用它们作为细胞外电压源使用的细胞外机制是建立在神经元,增加他们与膜系列。这允许模拟电刺激在真实的电极在异质组织对神经网络行为的影响。

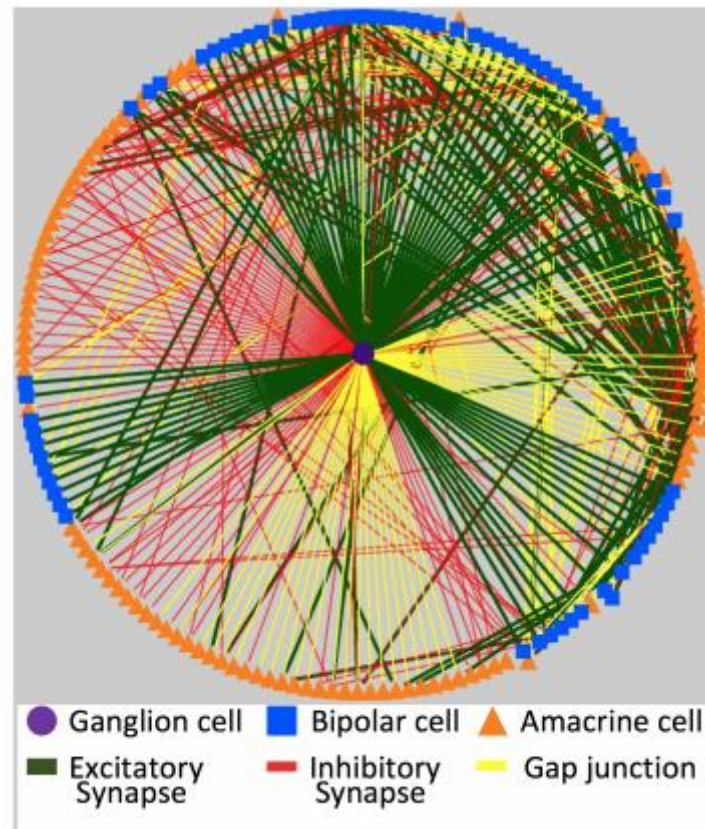


图 3: 神经网络模型的连接性图,显示本研究中考虑的 ON 神经节细胞和每个突触前细胞(形态学如图 2 所示),提取自连接组学数据集。中间的节点是 ON 神经节细胞,圆形图外面的节点是双极细胞(蓝色)和无核细胞(橙色)。边缘代表连接,包括带状突触(绿色),常规突触(红色)和间隙连接(黄色)。

C.解剖变化对计算结果的影响

1)刺激阈值:计算四种情况下单个神经节细胞网络的当前刺激阈值:考虑单电极放电和所有电极放电,观察对第二节描述的两种视网膜组织解剖模型进行联合电极刺激对阈值的影响。之前和之后,考虑视网膜变性萎缩的早期层厚度如表所示。这是进行刺激波形,目前用于设备如阿尔戈斯二号发表在文献[2]、[54]:1 女士宽 cathode-first 两相的用 1 毫秒脉冲间期延迟。导纳法用于计算 10 a 量级的这个波形的整个模型的电压,应用于中心电极之一或所有 60 个电极同时。将插值结

果应用于以单电极为中心的神经网络。

在 NEURON 中编写了一个脚本，然后线性缩放输入，以找到刺激阈值。它对将刺激阈值作为输入的缩放因子的范围进行猜测。应用最大值，缩放模型中所有细胞外施加的电压，并运行 NEURON 仿真。如果没有动作电位(由网络中神经节细胞的膜电位超过 20mV 定义)，则该值翻倍，直到观察到动作电位，将之前的值设为起始范围的最小值。然后重复这个过程得到最小值，将比例因子切成一半，直到没有动作电位被观察到。然后尝试两个缩放因子的平均值，并设置为新的最大值(如果产生动作电位)或新的最小值(如果没有动作电位)。重复这个过程，直到最大值和最小值之间的差小于预定义的残留值(这里用 1 nA)。

实验观察到退化视网膜的刺激阈值高于健康视网膜。Weiland 和 Humayun 在他们的综述[1]中提到，根据 Sekirnjak 等人[24]的结果，如果不考虑间接刺激，从健康到退化的视网膜阈值可能没有变化。为了模拟神经节细胞的直接和/或间接刺激，我们在这里探讨了假设，考虑了有和没有突触连接的刺激阈值。

2) 刺激范围:通过运行导纳法模拟，模拟阵列中央单个电极的刺激范围，数值以上节得出的刺激阈值为指导。这项研究以类似的方式进行，但考虑恒定的输入，无论是 75、100、125 或 150 a，并将产生的电压应用于图 2 所示的平铺视网膜模型中的所有 888 个蜂窝网络。

D.视网膜变性-自发活动

1)诱导自发放电:在缺乏光感受器兴奋输入的情况下，AII 无分泌细胞和锥双极细胞之间耦合产生的振荡神经活动被加入到细胞网络模型[33]，[35]中。到目前为止的模型还没有包括所有 i 细胞，因为从连接体中提取的网络只包括一个 O N 神经节细胞和与它直接通信的细胞。因此，连接体再次被引用，注意到这个网络中的每个锥形双极细胞与一个 AII 无头细胞相连接，发现了 47 个细胞[55]。在 NEURON 中建立了一个 AII 模型，其形态和本征性质与 Choi et al.[37]完全一致，包括快 Na 和慢 m 型 K 电导，以产生在 Choi et al.[37]实验研究中看到的膜振荡电位。他们的模型是在 MATLAB 中构建的，因此在 NEURON 中重新实现，并在神经网络模型中耦合适当的双极细胞。

首先对他们论文中的结果进行了重构，确保在 AII 和 bc 之间的间隙结电导相同的情况下，实现了相同的振荡膜电压(匹配的频率、幅值和偏移电压)。在本研究中，将双极细胞模型简化为仅包括 Choi 论文中使用的无源元件。细胞网络中的兴奋性突触被添加到模型中，以观察神经节细胞中任何由耦合的 AII-BC 网络中的振荡活动引起的阶段性放电。这是对单个 AII 和所有 47 个 AII 细胞做的。抑制突触和缝隙连接存在于网络中，然后研究神经连接可能对这种行为的影响。

2)刺激波形设计解决自发活动:如[37]所示，应用于双极细胞的恒定电流源具有消除振荡活动的的能力。为了确保一个足够高的电流源确实会消除自发活动，我们在这里重复了这一点，并将膜电位的大小与不同间隙结电导下[37]的大小进行了比较。然后，在双极细胞中加入 1 型钙离子通道，因为这可能是双极细胞对宽

脉冲有反应而神经节细胞没有反应的原因(如 Freeman 等人使用低频正弦刺激[10], [11]所示)。重复上一节的模拟, 以确保这不会干扰耦合的 AII 和锥双极细胞的振荡膜电位, 并导致神经节细胞由于来自这些双极细胞的兴奋性突触输入的相位破裂。

尝试正弦模拟, 动机是有选择地用低频正弦刺激(5- 25hz)刺激双极细胞, 造成间接刺激[10], [11]。研究发现, 这仅能诱导鼻窦峰值的尖峰, 有效地诱导了据信已经在退化视网膜中发生的活性, 这种活性来自于双极细胞中从 AII 到 BC 的耦合所表现出的这些膜振荡电位。

因此, 我们重新审视了双相脉冲。一个又高又窄的阴极脉冲(类似于目前使用的)被用来刺激神经节细胞, 接着是一个宽的阳极脉冲, 其长度足够长, 神经节细胞没有反应, 但双极细胞可以被充分刺激, 以消除它们的振荡行为。使用 2. c 节中的刺激阈值, 适当地修改波形的幅度, 以确保电荷平衡的刺激。1 作为阴极脉冲的指导方针, 阳极脉冲的最小脉冲宽度为 10ms, 保持足够宽的脉冲不刺激神经节细胞, 同时仍消除振荡行为。这是基于 Freeman 等人的研究, 表明刺激频率小于 100 Hz 不会引起神经节细胞[10]的直接刺激。

这种提出的波形可以控制神经节细胞的放电, 消除神经节细胞中动作电位的自发爆发, 只有在需要时才允许动作电位。此外, 根据[5]的一系列实验研究, 这种非对称双相脉冲也被认为是一种更有效的视网膜刺激波形, 在保持刺激的同时减少总电荷注入。

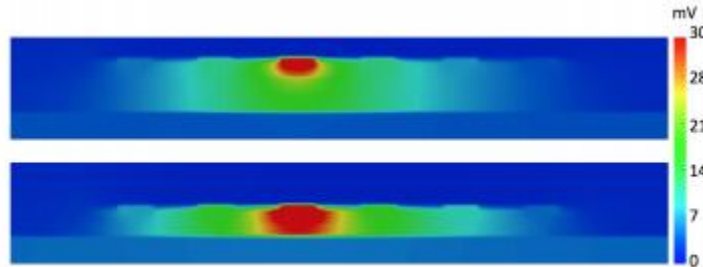


图 4: 对健康视网膜(上)和退化视网膜(下)单电极刺激产生的电压切片。

结果

A. 刺激阈值

由此得出的神经节细胞在该网络中的刺激阈值显示, 最低的阈值出现在具有突触连接的变性体积组织模型中。这在直觉上是有道理的:通过减少视网膜厚度, 电流密度在视网膜内层变得更高, 在更大范围的组织中扩散, 从而降低刺激阈值。图 4 中包含了两个组织模型通过点火电极的电压剖面切片。为了说明这一点。包括突触活动也允许刺激突触前回路, 可以间接促进刺激神经节细胞。当突触活动被移除, 只考虑直接刺激神经节细胞, 阈值增加。这导致包括突触活性的健康解剖模型和突触活性丧失的退化解剖模型具有相似的刺激阈值。这一初步结果支持了 Weiland 在[1]中提出的主张, 即通过包括间接刺激, 一旦考虑到变性引起的突触丧失, 神经节细胞的刺激阈值在健康和退化视网膜之间不会有显著变化。此外,

如预期的那样，通过考虑在所有电极上同时注入电流，刺激阈值显著降低。图 5 给出了这些结果的图表。

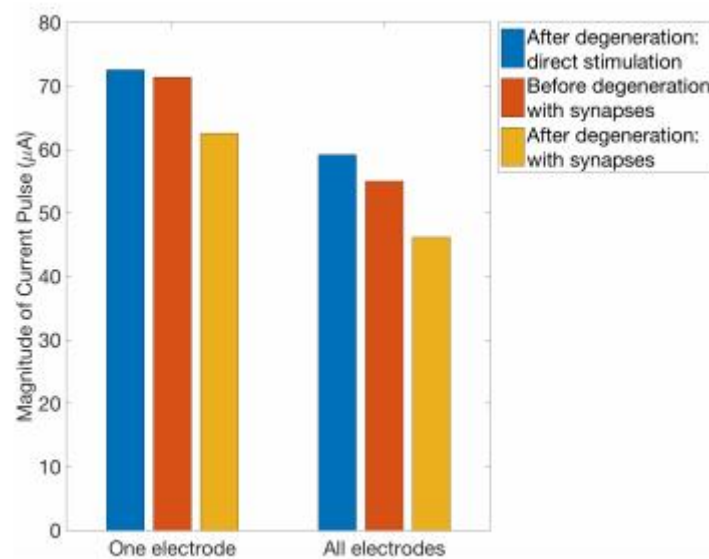


图 5: 计算单电极或 60 电极同时刺激 1ms 双相脉冲的刺激阈值，考虑早期变性前后视网膜的直接和/或间接刺激，并考虑改良视网膜层厚度，如表 1 所示。

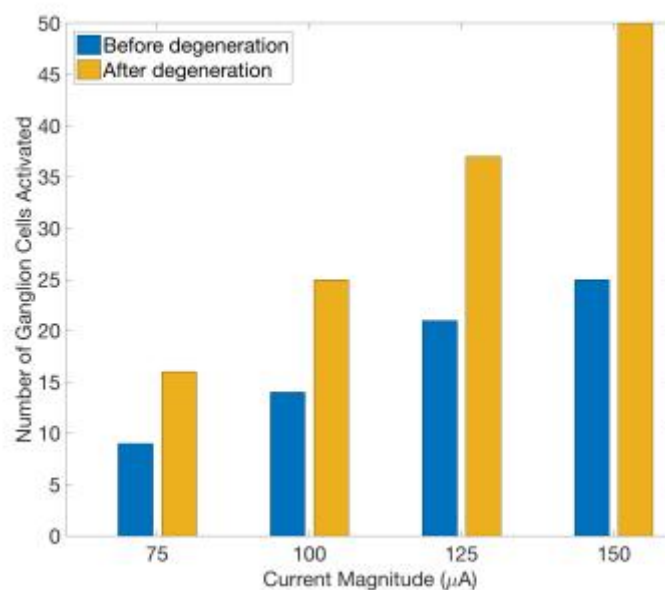


图 6: 计算神经节细胞的刺激范围，提供不同电流大小和 1ms 宽的双相脉冲刺激神经节细胞的数量。

B. 刺激范围

在上一节为直接刺激神经节细胞计算的刺激阈值附近，考虑单个电极施加 75 A 的强度，在视网膜变性之前，共有 9 个细胞被激活，在视网膜层厚度缩小以代表变性开始阶段后，有 16 个细胞被激活。随着电流的增大，刺激范围也随之

增大。图 6 显示了增加电流大小刺激神经节细胞的数量，在 150 A 的电流大小下，变性视网膜刺激神经节细胞达到 50 个，这在目前植入患者[2]的电流大小范围内。

C. 自发神经活动

AII 细胞和被动锥双极细胞(CBC)诱导的膜振荡电压与[37]相匹配。单个耦合的 ai - cbc 的响应如图 7A 所示。通过在模型中添加兴奋性突触，这种振荡行为导致神经节细胞的相位放电，动作电位在正弦波峰期间诱导，正如预期的那样。当所有 47 个 AII 细胞，适当的间隙连接与电导率为 500 pS，在神经节细胞活动的爆发期间，有一个高得多的放电率，仍然在双极细胞的窦状波峰期间。在这个模型中，这种活性可以通过简单地调整间隙结电导或表现出振荡行为的细胞数量来定制。通过在网络中包含抑制和缝隙连接，反应就更有趣了，创造了一个更自发的神经节细胞刺激模式，允许间接刺激发生在连接体中的一些抑制网络中。这些病例的神经节细胞膜电位如图 7 所示。正如 Abramian 等人所讨论的，抑制在理解视网膜前电刺激的反应中很重要，因为它可以显著影响空间放电模式，并且应该被纳入计算工作[29]中。此外，为了考虑动态范围[52]，[56]，间隙连接、活性树突和电突触耦合也很重要。使用这个多尺度建模平台，这些特征可以被考虑和改变，允许这样的观察退化和电刺激视网膜中可能的神经行为。

D. 刺激波形

为了设计更有效的刺激，减少或消除退化视网膜神经节细胞的自发放电，我们考虑了前一节中考虑单个 AII 细胞振荡膜电位的模型。如上所述，应用恒流刺激可以充分减少耦合的 AII/CBC 网络中的振荡行为。我们对其进行了测试，在振荡膜电压的 CBC 上应用了一个大小不同的电流箝位器，发现高于 20 pA 的电流箝位器消除了低频振荡行为，与[37]的结果相匹配。此外，当应用 10 pA 以上时，膜电位偏移和振荡行为的减少足以完全消除自发神经节细胞活性。

本文提出的波形是利用非对称双相脉冲来刺激神经节细胞。宽的、低阈值的阳极脉冲可以用来消除脉冲持续期间不需要的神经节细胞刺激，窄的、高的、超阈值的阴极脉冲可以用来引起单个神经节细胞动作电位。这允许增加控制神经节细胞的时间尖峰行为，考虑到可能的振荡行为存在于退化的视网膜受试者。

为了研究这一脉冲形状，导纳方法模拟运行的各种脉冲宽度和幅度。图 8B 中显示了一个示例波形，其中 75 a 幅值的阴极脉冲宽度为 1 ms，这足以引起本文前面结果中的刺激。阳极脉冲宽度为 15 ms，幅值为 5 a，足够长来刺激 cbc 并降低膜振荡电位。考虑了 1 ms 的期间间隙，这已被证明可以提高目前使用的双期刺激[4]的效率，并与之前的临床试验[54]相关。将产生的电压应用于神经网络模型，如前面章节所做的，产生的神经节细胞膜电位如图 8D 所示。实验结果如预期的那样，在阴极脉冲直接刺激神经节细胞时产生单一动作电位，而自发活动被宽的阳极脉冲所抑制。然后将其与对称双相波形进行比较，类似于[54]临床

试验中报道的波形。在这种情况下，使用了与建议波形相同的阴极脉冲和相间间隙，然后是 1ms 宽的 75 A 阳极脉冲。波形图如图 8A 所示，得到的神经节细胞膜电位如图 8C 所示。与使用非对称波形的结果相反，在 5 个脉冲中，两个脉冲后模拟了多个尖峰。

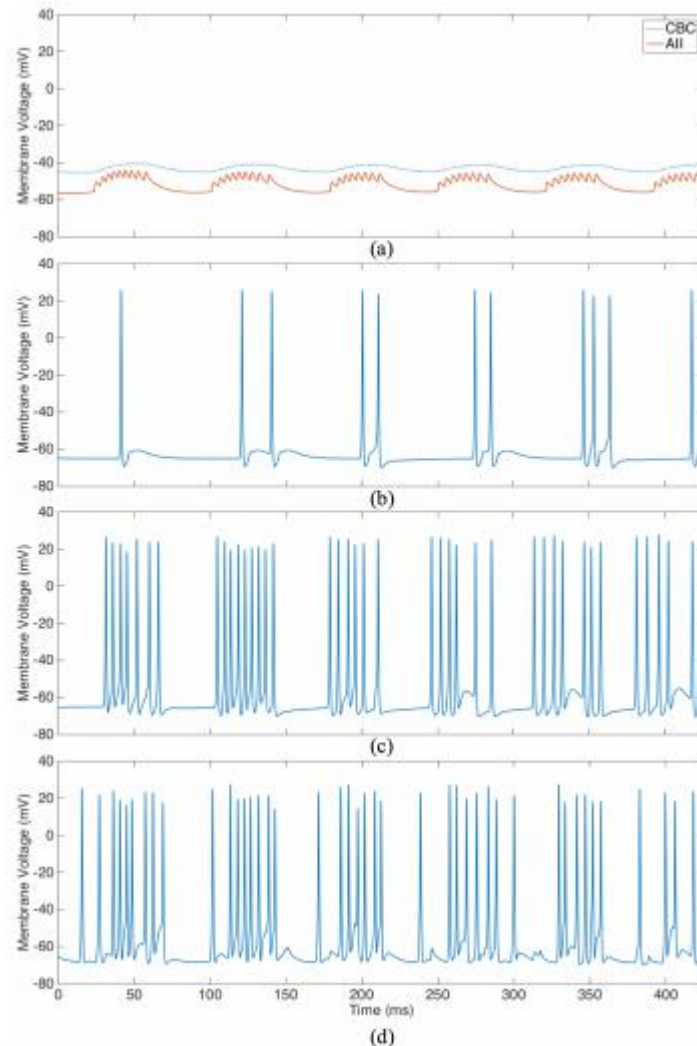


图 7：在没有电刺激干预的情况下视网膜神经网络模型中诱导的自发活动，显示(a)单个锥双极细胞与 AII 细胞耦合的膜电位(在间隙电导为 500 pS 的[37]中结果的复制);(b)与(a)中的双极细胞突触后的神经节细胞，表现出诱导的自发放电;(c)与(b)中所示的相同的神经节细胞，但将所有 47 个 AII 无分泌细胞集成到模型中，通过间隙连接适当地与 CBC 结合，所有兴奋性突触包括在神经网络模型中显示增强的放电;(d)与(c)相同，但所有兴奋性和抑制性突触和间隙连接都包括在神经网络模型中，显示额外的自发活动。

这种波形形态能有效抑制电刺激时的自发活动，有利于安全考虑。请注意，图 8 中两个波形中的阳极相位导致相同的电荷注入，保持电荷平衡的波形，以减少电极-组织界面上的不可逆电化学反应。通过适当选择阴极和阳极脉冲的幅度和持续时间，保持电荷平衡的波形，总电荷密度和每相电荷保持在安全范围内，符合[57]，[58]中的标准。然而，阳极逆转期越长，[59]发生组织损伤的可能性越

大。类似的风险也来自于过度的相间间隙，这是由于阴极相导致的电化学反应方向逆转的延迟造成的。在设计脉冲宽度和相间间隙时需要谨慎，以使不可恢复的电荷不累积[59]。

讨论

A.神经网络建模

虽然这种建模工作为控制神经连接的程度以及它如何影响视网膜对电刺激的反应提供了大量的参数，但它限制了水平交流。在计算刺激范围的模拟中，神经网络被平铺到一个单一的模型中，如图 2 所示，每个网络都独立运行。事实上，这个神经网络中的一些细胞，包括神经节细胞和无核细胞，延伸的直径超过了连接体所限定的 0.25mm。事实上，神经节细胞树突的直径大约为 0.5-0.7mm。此外，特定类型的双极细胞、水平或无分泌细胞、间隙连接耦合神经节细胞等细胞之间存在水平通信，这些都可能影响本计算研究中报道的刺激范围。在这项研究中，这是有限的，因为它试图只包括实际观察到的连通性。这种建模工作的未来扩展可以用于构建一个更准确的视网膜神经组织的表示。

B.视网膜变性

除了神经网络建模的局限性，用于模拟电刺激引起的细胞外电压的大组织水平模型维持了视网膜的层状结构。这与文献对退化早期阶段的研究一致，但不适用于后期阶段，在此期间实施电刺激修复干预。在神经重塑和持续的神经退化阶段，视网膜解剖结构会发生实质性的改变，包括细胞迁移和细胞死亡，这一过程持续到将近 90%的细胞消失。这实际上消除了如图 9 所示的具有均匀电阻率的层状组织的结构，并要求对组织进行更复杂的非均匀表征。

除了本文所考虑的增加的自发神经节细胞活性外，在重塑过程中还有进一步的分子重编程事件，包括全新的连接、谷氨酸受体的修改和 Müller 细胞功能的改变[61]。到目前为止，这些特征都没有被纳入到建模结构中，尝试电刺激的后果是未知的。这里提出的建模框架有能力包括所有提到的特征，改变组织和网络连接的同质性。

C.电极设计

与临床数据相比，这一计算研究报告的刺激阈值是在已观察到的低端。一个原因可能是这个模型中电极的位置。正如[2]，[54]中所讨论的，视网膜表面和电极阵列之间的距离会因患者而异，并会随着时间的推移而增加。这导致电极阻抗和刺激阈值增加。这当然可以在本文提供的建模框架中考虑，以研究电极距离如何影响刺激阈值和范围。

D.临床应用的意义

目前植入的时机是在疾病晚期，患者经历了多年的疾病和失明之后。因此，

在尝试电刺激康复技术时，广泛的视网膜重塑和神经变性已经发生。这使得本文提出的波形具有很高的临床相关性，考虑到在波形设计过程中重构时发生的一些自发行为。正如 Weiland 和 Humayun 在[1]中所讨论的，目前患者中只有 55% 的电极独立有效。应用这里提出的波形，这个数字有希望增加。在这篇论文的模拟结果显示了这个波形的潜力，以抑制自发活动的视网膜神经节细胞，这是由神经重塑和神经退行性变使用相同的能量作为一个类似的对称双相波形。这样一来，对神经节细胞放电率的控制就增加了。在之前的实验研究[5]中已经考虑到了非对称双相脉冲，[62]。然而，将其扩大到临床应用的能力仍然需要进行研究，以验证额外的有效性。

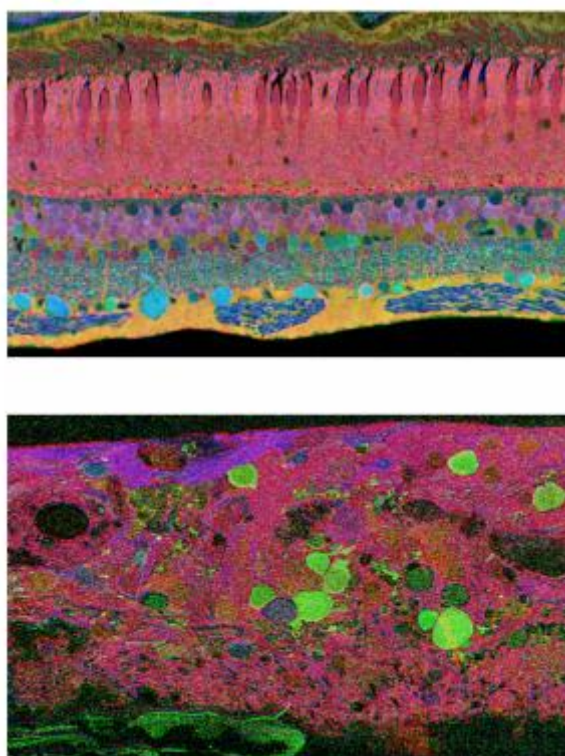


图 9：人类视网膜的图像，包括变性前(上)和因色素性视网膜炎引起的广泛变性后(下)。

结论

本文提出了一种多尺度多物理计算框架来模拟退化视网膜电刺激。使用这个框架，细胞网络连接，解剖变化，和自发活动观察退化视网膜电刺激尝试的影响被研究。计算不同程度变性时神经节细胞的刺激阈值和刺激范围。通过对这些研究的观察，提出了一种对退化视网膜更有效的波形形状，应用非对称双相脉冲来减少自发神经活动，并允许增加对神经节细胞动作电位的时间控制。作者希望这样的结果能够提高目前植入设备的有效性，并希望提出的模型框架能够继续提供对视网膜神经行为的理解，以及退行性疾病期间视网膜神经行为的变化，并为进一步提高假体设备恢复视力的刺激效率和功效提供了额外的建议。

参考文献

- 1.J. D. Weiland, "Retinal prosthesis", *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 61, no. 5, pp. 24-1412, 2014.
Show in Context View Article Full Text: PDF (687KB) Google Scholar
- 2.A. K. Ahuja et al., "Factors affecting perceptual threshold in Argus II retinal prosthesis subjects", *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 2, pp. 1, Apr. 2013, [online] Available: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3763895&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 3.A. C. Ho et al., "Long-term results from an epiretinal prosthesis to restore sight to the blind", *Ophthalmology*, vol. 122, no. 8, pp. 1547-1554, 2015, [online] Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.04.032>.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 4.A. C. Weitz et al., "Interphase gap as a means to reduce electrical stimulation thresholds for epiretinal prostheses", *J. Neural Eng.*, vol. 11, no. 1, pp. 1-9, 2014.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 5.A. E. Hadjinicolaou et al., "Optimizing the electrical stimulation of retinal ganglion cells", *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 23, no. 2, pp. 169-178, Mar. 2015.
Show in Context View Article Full Text: PDF (1173KB) Google Scholar
- 6.S. I. Fried, H. A. Hsueh and F. S. Werblin, "A method for generating precise temporal patterns of retinal spiking using prosthetic stimulation", *J. Neurophysiol.*, vol. 95, no. 2, pp. 970-978, 2005, [online] Available: <http://jn.physiology.org/content/95/2/970.full>.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 7.K. Loizos, G. Lazzi, R. Marc and C. Cela, "Virtual electrode design for increasing spatial resolution in retinal prosthesis", *Healthcare Technol. Lett.*, vol. 3, no. 2, pp. 93-97, 2016, [online] Available: <http://digital-library.theiet.org/content/journals/10.1049/htl.2015.0043>.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 8.L. H. Jepson et al., "Spatially patterned electrical stimulation to enhance resolution of retinal prostheses", *J. Neurosci.*, vol. 34, no. 14, pp. 4871-4881, 2014.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 9.G. K. Moghaddam, N. H. Lovell, R. G. Wilke, G. J. Suaning and S. Dokos, "Performance optimization of current focusing and virtual electrode strategies in retinal implants", *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 117, no. 2, pp. 334-342, 2014.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 10.D. K. Freeman, J. S. Jeng, S. K. Kelly, E. Hartveit and S. I. Fried, "Calcium channel dynamics limit synaptic release in response to prosthetic stimulation with sinusoidal waveforms", *J. Neural Eng.*, vol. 8, no. 4, pp. 046005, 2011.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 11.D. K. Freeman, D. K. Eddington, J. F. Rizzo, S. I. Fried and J. F. Rizzo, "Selective activation of neuronal targets with sinusoidal electric stimulation", *J. Neurophysiol.*, vol. 104, no. 5, pp. 2778-2791, 2010.

Show in Context CrossRef Google Scholar

12.P. Twyford, C. Cai and S. Fried, "Differential responses to high-frequency electrical stimulation in ON and OFF retinal ganglion cells", *J. Neural Eng.*, vol. 11, no. 2, pp. 025001, 2014, [online] Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556536>.

Show in Context CrossRef Google Scholar

13.T. Guo et al., "Selective activation of ON and OFF retinal ganglion cells to high-frequency electrical stimulation: A computational modeling study", *Proc. 36th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pp. 6108-6111, Aug. 2014, [online] Available: http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=6945023.

Show in Context Google Scholar

14.L. H. Jepson et al., "Focal electrical stimulation of major ganglion cell types in the primate retina for the design of visual prostheses", *J. Neurosci.*, vol. 33, no. 17, pp. 7194-7205, 2013, [online] Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23616529>.

Show in Context CrossRef Google Scholar

15.M. R. Behrend, A. K. Ahuja, M. S. Humayun, R. H. Chow and J. D. Weiland, "Resolution of the epiretinal prosthesis is not limited by electrode size", *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 19, no. 4, pp. 436-442, Aug. 2011.

Show in Context View Article Full Text: PDF (903KB) Google Scholar

16.H. Kasi, W. Hasenkamp, G. Cosendai, A. Bertsch and P. Renaud, "Simulation of epiretinal prostheses—Evaluation of geometrical factors affecting stimulation thresholds", *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 8, no. 1, pp. 44, 2011, [online] Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21854602>.

Show in Context CrossRef Google Scholar

17.M. A. Schiefer and W. M. Grill, "Sites of neuronal excitation by epiretinal electrical stimulation", *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 14, no. 1, pp. 5-13, Mar. 2006.

Show in Context View Article Full Text: PDF (410KB) Google Scholar

18.D. Tsai, S. Chen, D. A. Protti, J. W. Morley, G. J. Suaning and N. H. Lovell, "Responses of retinal ganglion cells to extracellular electrical stimulation from single cell to population: model-based analysis", *PLoS ONE*, vol. 7, no. 12, pp. e53357, 2012.

Show in Context CrossRef Google Scholar

19.T. M. O'Hearn, S. R. Sadda, J. D. Weiland, M. Maia, E. Margalit and M. S. Humayun, "Electrical stimulation in normal and retinal degeneration (rd1) isolated mouse retina", *Vis. Res.*, vol. 46, no. 19, pp. 3198-3204, 2006.

Show in Context CrossRef Google Scholar

20.S. Suzuki et al., "Comparison of electrical stimulation thresholds in normal and retinal degenerated mouse retina", *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 48, no. 4, pp. 345-349, 2004.

Show in Context CrossRef Google Scholar

21.R. J. Jensen and J. F. Rizzo, "Activation of retinal ganglion cells in wild-type and rd1 mice through electrical stimulation of the retinal neural network", *Vis. Res.*, vol. 48, no. 14, pp. 1562-1568, 2008.

Show in Context CrossRef Google Scholar

- 22.R. J. Jensen and J. F. Rizzo, "Activation of ganglion cells in wild-type and rd1 mouse retinas with monophasic and biphasic current pulses", *J. Neural Eng.*, vol. 6, no. 3, pp. 035004, 2009.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 23.R. J. Jensen, "Activation of ganglion cells in wild-type and P23H rat retinas with a small subretinal electrode", *Experim. Eye Res.*, vol. 99, pp. 71-77, Jun. 2012.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 24.C. Sekirnjak et al., "Loss of responses to visual but not electrical stimulation in ganglion cells of rats with severe photoreceptor degeneration", *J. Neurophysiol.*, vol. 102, no. 6, pp. 3260-3269, 2009.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 25.C. Sekirnjak et al., "Changes in physiological properties of rat ganglion cells during retinal degeneration", *J. Neurophysiol.*, vol. 105, no. 5, pp. 2560-2571, 2011.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 26.A. C. Weitz et al., "Improving the spatial resolution of epiretinal implants by increasing stimulus pulse duration", *Sci. Transl. Med.*, vol. 7, no. 318, pp. 318ra203, Dec. 2015.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 27.B. W. Jones et al., "Retinal remodeling in the Tg P3471 rabbit a large-eye model of retinal degeneration", *J. Comparative Neurol.*, vol. 519, no. 14, pp. 2713-2733, Oct. 2011.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 28.K. Loizos, G. Lazzi, J. Lauritzen, J. Anderson, B. Jones and R. Marc, "A multi-scale computational model for the study of retinal prosthetic stimulation", *Proc. 36th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pp. 6100-6103, Aug. 2014.
Show in Context View Article Full Text: PDF (989KB) Google Scholar
- 29.M. Abramian, N. H. Lovell, J. W. Morley, G. J. Suaning and S. Dokos, "Activation and inhibition of retinal ganglion cells in response to epiretinal electrical stimulation: A computational modelling study", *J. Neural Eng.*, vol. 12, no. 1, pp. 1-17, 2015, [online] Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426958>.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 30.B. W. Jones et al., "Retinal remodeling triggered by photoreceptor degenerations", *J. Comparative Neurol.*, vol. 464, no. 1, pp. 1-16, 2003.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 31.B. W. Jones, R. L. Pfeiffer, W. D. Ferrell, C. B. Watt, J. Tucker and R. E. Marc, "Retinal remodeling and metabolic alterations in human AMD", *Frontiers Cellular Neurosci.*, vol. 10, pp. 103, Apr. 2016.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 32.R. Marc, B. Jones, C. B. Watt and E. Strettoi, "Neural remodeling in retinal degeneration", *Prog. Retinal Eye Res.*, vol. 22, no. 5, pp. 607-655, Sep. 2003.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 33.A. H. Toychiev, E. Ivanova, C. W. Yee and B. T. Sagdullaev, "Block of gap junctions eliminates aberrant activity and restores light responses during retinal degeneration", *J. Neurosci.*, vol. 33, no. 35, pp. 13972-13977, 2013.

Show in Context CrossRef Google Scholar

34.D. J. Margolis and P. B. Detwiler, "Cellular origin of spontaneous ganglion cell spike activity in animal models of retinitis pigmentosa", *J. Ophthalmol.*, vol. 2011, pp. 1-6, 2011.

Show in Context CrossRef Google Scholar

35.S. Trenholm and G. B. Awatramani, "Origins of spontaneous activity in the degenerating retina", *Frontiers Cellular Neurosci.*, vol. 9, no. 277, pp. 1-7, 2015, [online] Available: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2015.00277/abstract>.

Show in Context CrossRef Google Scholar

36.J. Borowska, S. Trenholm and G. B. Awatramani, "An intrinsic neural oscillator in the degenerating mouse retina", *The J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 31, no. 13, pp. 5000-5012, 2011.

Show in Context CrossRef Google Scholar

37.H. Choi et al., "Intrinsic bursting of AII amacrine cells underlies oscillations in the rd1 mouse retina", *J. Neurophysiol.*, vol. 112, no. 6, pp. 1491-1504, 2014, [online] Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25008417>.

Show in Context CrossRef Google Scholar

38.A. Cho, C. Ratliff, A. Sampath and J. Weiland, "Changes in ganglion cell physiology during retinal degeneration influence excitability by prosthetic electrodes", *J. Neural Eng.*, vol. 13, no. 2, pp. 025001, 2016.

Show in Context CrossRef Google Scholar

39.Y. S. Goo, D. J. Park, J. R. Ahn and S. S. Senok, "Spontaneous oscillatory rhythms in the degenerating mouse retina modulate retinal ganglion cell responses to electrical stimulation", *Frontiers Cellular Neurosci.*, vol. 9, pp. 512, Jan. 2016.

Show in Context CrossRef Google Scholar

40.D. Park, S. Senok and Y. Goo, "Degeneration stage-specific response pattern of retinal ganglion cell spikes in rd10 mouse retina", *Proc. 37th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. (EMBC)*, pp. 3351-3354, Aug. 2015.

Show in Context CrossRef Google Scholar

41.C. J. Cela, "A multiresolution admittance method for large-scale bioelectromagnetic interactions", 2010.

Show in Context Google Scholar

42.N. T. Carnevale and M. L. Hines, *The Neuron Book*, Cambridge, UK:Cambridge Univ. Press, 2006.

Show in Context CrossRef Google Scholar

43.K. Loizos, A. K. RamRakhyani, J. Anderson, R. Marc and G. Lazzi, "On the computation of a retina resistivity profile for applications in multi-scale modeling of electrical stimulation and absorption", *Phys. Med. Biol.*, vol. 61, no. 12, pp. 4491-4505, 2016.

Show in Context CrossRef Google Scholar

44.C. J. Cela, R. C. Lee and G. Lazzi, "Modeling cellular lysis in skeletal muscle due to electric shock", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 58, no. 5, pp. 1286-1293, May 2011.

Show in Context View Article Full Text: PDF (828KB) Google Scholar

- 45.R. E. Marc, B. W. Jones, C. B. Watt, J. R. Anderson and C. Sigulinsky, "Retinal connectomics: Towards complete accurate networks", *Prog. Retinal Eye Res.*, vol. 37, pp. 141-162, Nov. 2013.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 46.C. Gabriel, "Compilation of the dielectric properties of body tissues at RF and microwave frequencies", 1996.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 47.H. Cheng et al., "Structural and functional MRI reveals multiple retinal layers", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, vol. 103, no. 46, pp. 17525-17530, 2006.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 48.J. R. Anderson et al., "Exploring the retinal connectome", *Mol. Vis.*, vol. 17, pp. 355-379, Feb. 2011, [online] Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21311605>.
Show in Context Google Scholar
- 49.J. F. Fohlmeister and R. F. Miller, "Impulse encoding mechanisms of ganglion cells in the tiger salamander retina", *J. Neurophysiol.*, vol. 78, no. 4, pp. 1935-1947, 1997.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 50.J. F. Fohlmeister, E. D. Cohen and E. A. Newman, "Mechanisms and distribution of ion channels in retinal ganglion cells: Using temperature as an independent variable", *J. Neurophysiol.*, vol. 103, no. 3, pp. 1357-1374, 2010, [online] Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053849>.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 51.S. Usui, A. Ishihaiza, Y. Kamiyama and H. Ishii, "Ionic current model of bipolar cells in the lower vertebrate retina", *Vis. Res.*, vol. 36, no. 24, pp. 4069-4076, Dec. 1996.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 52.R. Publio, R. F. Oliveira and A. C. Roque, "A computational study on the role of gap junctions and rod Ih conductance in the enhancement of the dynamic range of the retina", *PLoS ONE*, vol. 4, no. 9, pp. e6970, 2009.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 53.M. A. Sikora, J. Gottesman and R. F. Miller, "A computational model of the ribbon synapse", *J. Neurosci. Methods*, vol. 145, no. 1, pp. 47-61, Jun. 2005.
Show in Context CrossRef Google Scholar
- 54.M. Mahadevappa, J. D. Weiland, D. Yanai, I. Fine, R. J. Greenberg and M. S. Humayun, "Perceptual thresholds and electrode impedance in three retinal prosthesis subjects", *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 13, no. 2, pp. 201-206, Jun. 2005.
Show in Context View Article Full Text: PDF (810KB) Google Scholar
- 55.R. E. Marc, J. R. Anderson, B. W. Jones, C. L. Sigulinsky and J. S. Lauritzen, "The aii amacrine cell connectome: A dense network hub", *Frontiers Neural Circuits*, vol. 8, pp. 104, Sep. 2015.
Show in Context Google Scholar
- 56.R. Publio, C. C. Ceballos and A. C. Roque, "Dynamic range of vertebrate retina ganglion cells: Importance of active dendrites and coupling by electrical synapses", *PLoS ONE*, vol. 7, no. 10, pp. e48517, 2012.

[Show in Context](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)

57.R. V. Shannon, "A model of safe levels for electrical stimulation", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 39, no. 4, pp. 424-426, Apr. 1992.

[Show in Context](#) [View Article Full Text: PDF \(301KB\)](#) [Google Scholar](#)

58.D. B. McCreery, W. F. Agnew, T. G. H. Yuen and L. Bullara, "Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 37, no. 10, pp. 996-1001, Oct. 1990.

[Show in Context](#) [View Article Full Text: PDF \(756KB\)](#) [Google Scholar](#)

59.D. R. Merrill, M. Bikson and J. G. R. Jefferys, "Electrical stimulation of excitable tissue: Design of efficacious and safe protocols", *J. Neurosci. Methods*, vol. 141, no. 2, pp. 171-198, 2005.

[Show in Context](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)

60.H. Hoshi, L.-M. Tian, S. C. Massey and S. L. Mills, "Two distinct types of on directionally selective ganglion cells in the rabbit retina", *J. Comparative Neurol.*, vol. 519, no. 13, pp. 2509-2521, 2011.

[Show in Context](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)

61.R. L. Pfeiffer, R. E. Marc, M. Kondo, H. Terasaki and B. W. Jones, "Müller cell metabolic chaos during retinal degeneration", *Experim. Eye Res.*, vol. 150, pp. 62-70, Sep. 2016.

[Show in Context](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)

62.K. N. Ahn et al., "Effect of stimulus waveform of biphasic current pulse on retinal ganglion cell responses in retinal degeneration (rd1) mice", *The Korean J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 19, no. 2, pp. 167-175, 2015.

[Show in Context](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)