

## شبیه‌سازی تحریک الکتریکی سلولهای گانگلیون در پروتزهای بینایی

**هدف:** به منظور به‌کارگیری مناسب و موثر تحریک الکتریکی در ساخت پروتزهای عصبی، لازم است نحوه تأثیر تحریک الکتریکی بر روی عملکرد سیستم عصبی به خوبی شناخته شود. به عنوان گام اول در تحقیق بر روی عوامل موثر در ایجاد تحریک مناسب می‌توان از مدل‌های ریاضی و شبیه‌سازی کامپیوتری استفاده کرد. هدف از پژوهش در این مقاله، شبیه‌سازی پاسخ سلول‌های گانگلیون که هدف تحریک در پروتز روشبکیه‌ای هستند، به تحریک اعمال شده توسط میکروالکترودها می‌باشد. روش: روش مورد استفاده به این صورت می‌باشد که فرآیند شبیه‌سازی تحریک الکتریکی سلول‌های گانگلیون در دو مرحله انجام شده است. در مرحله اول یک سلول گانگلیون با در نظر گرفتن تمام بخش‌های تشکیل دهنده آن شبیه‌سازی شده و در مرحله دوم پتانسیل الکتریکی توزیع شده در اطراف سلول، در طول بخش‌های تشکیل دهنده سلول محاسبه شده است. در نهایت پاسخ ولتاژ غشاء سلول به تحریک‌های اعمال شده بررسی شده است. منبع تحریک بصورت یک الکتروده نقطه‌ای در محیط نامحدود و همگن در نظر گرفته شده و برای اعمال جریان تحریک از پالسهای تک فاز و دوفاز استفاده شده است. یافته‌ها: مدل ارائه شده توانست رفتارهای مورد انتظار در تحریک سلول‌های گانگلیون شبکیه را به خوبی تولید نماید. نتایج شبیه‌سازی در پژوهش حاضر نشان می‌دهد که استفاده از پالس‌های تحریک دوفازه در حالتی که فاز اول، کاتدی و دارای عرض کم و دامنه بزرگ، و فاز دوم، آندی و دارای عرض زیاد و دامنه کوچک باشد جهت تحریک مناسب می‌باشد. نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که پاسخ‌های بدست آمده مطابقت بیشتری با مقادیر و نمودارهای حاصل از آزمایشات تجربی نسبت به مدل‌سازی‌های پیشین دارد و در صورت توسعه مدل می‌توان از نتایج حاصل برای پیش‌بینی اثر تحریک اعمال شده بر روی سلول‌ها و نیز بهبود روش‌های تحریک استفاده کرد.

**واژه‌های کلیدی:** پروتز روشبکیه‌ای، مدل‌سازی، سلول گانگلیون، تحریک خارج سلولی، نرم افزار نورون

شبنم نوین  
کارشناس ارشد مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، دانشکده مهندسی برق  
حمید ابریشمی مقدم\*  
استاد گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، دانشکده مهندسی برق  
امیرمسعود سوداگر  
استادیار گروه مهندسی الکترونیک و مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، دانشکده مهندسی برق  
امین مهنام  
استادیار گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه اصفهان، دانشکده فنی و مهندسی  
\*نشانی تماس: خیابان شریعتی، پایین تر از پل سید خندان، دانشکده برق، دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی  
رایانامه: moghadam@eetd.kntu.ac.ir

## Modeling of Electrical Stimulation of Ganglion Cells in Visual Prostheses

**Objective:** In order to properly and effectively perform electrical stimulation in neural prostheses one should understand the effects of stimulation on the operation of the neural system. **Method:** To come up with proper physical and electrical stimulation parameters, the first step is to perform mathematical modeling and computer simulations. This paper studies the response of ganglion cells to electrical stimulations in an epiretinal visual prosthesis received from a microelectrode array. The excitation process of the electrically stimulated retinal cells is simulated in a two step procedure. In the first step, the target ganglion cell is represented with all its compartments. In the next step, the resulting extracellular potential is calculated along the neural structure, and finally, the voltage response of the cell membrane to the applied stimulation is analyzed. Unlike the models that have previously appeared in the literature, here the morphology of all compartments of the model cell are considered. Moreover, the electrical potential along all of the three-dimensional compartments is calculated for the duration of the stimulation process. The stimulation source is considered as a point electrode in an infinite and homogenous environment. In the simulations both monophasic and biphasic current pulses are used. **Results:** The results show that the responses are in accordance with the values and diagrams of experimental results of previous literature. **Conclusion:** The results predicted by the model that is proposed in this work exhibit higher accuracy than the results of other models.

**Keywords:** ganglion cells, modeling, extracellular stimulation, NEURON software, epiretinal visual prosthesis

Shabnam Novin

Master of Science, Biomedical Engineering Department, Faculty of Electrical & Computer Engineering, K.N.Toosi University of Technology

Hamid Abrishami-Moghaddam\*

Professor, Biomedical Engineering Department, Faculty of Electrical & Computer Engineering, K.N.Toosi University of Technology

Amir M. Sodagar

Assistant Professor, Electronic & Biomedical Engineering Department, Faculty of Electrical & Computer Engineering, K.N.Toosi University of Technology

Amin Mahnam

Assistant Professor, Biomedical Engineering Department, School of Engineering, University of Isfahan

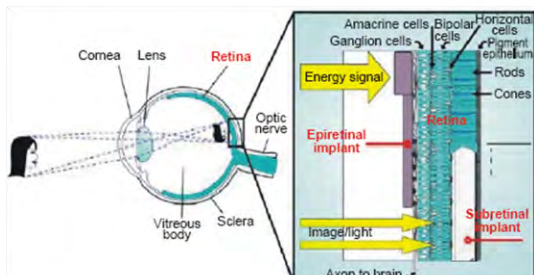
\*Corresponding Author:

Email: moghadam@eetd.kntu.ac.ir

## مقدمه

یافته‌اند. هدف از طراحی پروتزهای شبکیه، تأمین سیگنال ورودی سیستم بینایی در بیمارانی است که گیرنده‌های نوری شبکیه آن‌ها به دلیل ابتلا به بیماری‌های شبکیه‌ای (نظیر RP<sup>۵</sup> یا AMD<sup>۶</sup>) کارکرد خود را از دست داده‌اند (وو<sup>۷</sup>، ۲۰۰۶). در این بیماری‌ها سلول‌های شبکیه داخلی سالم می‌ماند و با استفاده از پروتزهای شبکیه بینایی تا حدودی قابل بازیابی است. یک پروتز شبکیه از دو واحد تعبیه شده در خارج و داخل چشم تشکیل شده است. واحد خارجی به وسیله ارتباط بی سیم با واحد کاشته شده در چشم ارتباط دارد (داولینگ<sup>۸</sup>، ۲۰۰۵). در واحد خارجی یک دوربین تصاویر را گرفته و تبدیل به اطلاعات دیجیتال می‌کند. سپس یک پردازش‌گر تصویر قابل برنامه‌ریزی اطلاعات را به سیگنال‌های فرمان تبدیل می‌کند تا به قسمت تحریک کننده کاشته شده در چشم ارسال شود. واحد کاشته شده با دریافت سیگنال‌ها، اطلاعات و انرژی لازم برای قسمت‌های کاشته شده را بازیابی و سپس خروجی تحریک کننده را تنظیم می‌کند. الگوهای تحریک از طریق آرایه الکترودی به شبکیه اعمال شده و با تحریک مناسب آن، نقاط نورانی مورد نظر به وسیله بیمار ادراک می‌شود. با توجه به مکان‌های در نظر گرفته شده شبکیه برای الکترودهای تحریک کننده، دو نوع پروتز شبکیه وجود دارد: روشبکیه‌ای<sup>۹</sup> و زیرشبکیه‌ای<sup>۱۰</sup>. شکل ۱ محل کاشت این دو نوع پروتز را به صورت شماتیک نشان می‌دهد (وب سایت دانشگاه استنفورد<sup>۱۱</sup>، ۲۰۱۱).

شکل ۱- محل کاشت پروتز روشبکیه‌ای و زیرشبکیه‌ای



- |                                     |                |
|-------------------------------------|----------------|
| 1- Brindley                         | 7- Wu          |
| 2- Lewin                            | 8- Dowling     |
| 3- Weiland                          | 9- Epiretinal  |
| 4- Humayun                          | 10- Subretinal |
| 5- Retinitis Pigmentosa             | 11- Stanford   |
| 6- Age-related macular degeneration |                |

بیش از چندین میلیون بیمار در سراسر جهان به دلیل وجود مشکلات سیستم عصبی نمی‌توانند از پس ساده‌ترین امور زندگی خود برآیند. مطالعات مربوط به تحریک سلول‌های عصبی برای بازیابی بعضی توانایی‌ها در این بیماران به قرن ۱۹ برمیگردد (بریندلی<sup>۱</sup> و لوین<sup>۲</sup>، ۱۹۶۸). برای به‌کارگیری بالینی تحریک الکتریکی انواع مختلف پروتزهای عصبی ساخته و از آنها استفاده می‌شود. تحریک الکتریکی لایه‌های نورونی شبکیه، فیبرهای عصب بینایی یا نورون‌های کورتکس بینایی در پروتزهای بینایی باعث می‌شود تصویر ثبت شده با دوربین در ذهن بیمار نابینا نقش بندند (ویلند<sup>۳</sup> و همایون<sup>۴</sup>، ۲۰۰۸). در حال حاضر، بخش قابل ملاحظه‌ای از تحقیقات در این زمینه بر تحریک شبکیه متمرکز شده است. بدین منظور، در کنار ساخت و توسعه بخش‌های سخت افزاری و پردازشی پروتزهای بینایی، پژوهش برای یافتن مدل مناسب به منظور بررسی تأثیرات تحریک سلول‌های هدف اهمیت ویژه‌ای یافته است. با استفاده از این مدل‌ها میتوان پاسخ سلول‌های هدف تحریک را شبیه‌سازی کرد تا بدین وسیله پارامترهای تحریک مناسب و مؤثر جهت استفاده در بخش تحریک کننده پروتزها به دست آید.

در این بخش ابتدا مفهوم پروتزهای بینایی ارائه و سپس فیزیولوژی و عملکرد سلول‌های گانگلیون به عنوان سلول‌های هدف تحریک الکتریکی توضیح داده می‌شود. پس از توضیح مفاهیم تحریک خارج سلولی و مرور تحقیقات مربوط به مدل‌سازی تحریک الکتریکی شبکیه، در بخش دوم شبیه‌سازی انجام شده توضیح داده می‌شود. در بخش سوم نتایج شبیه‌سازی و مقایسه آن با آزمایش‌های عملی محققان و در بخش چهارم نتیجه‌گیری نهایی ارائه می‌شود.

## ۱-۱- پروتزهای بینایی

یک پروتز بینایی با تحریک الکتریکی سلول‌های عصبی سیستم بینایی باعث ایجاد حس بینایی می‌شود. در حال حاضر، تحقیقات زیادی به پروتزهای شبکیه اختصاص

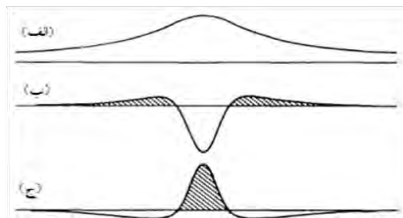
گانگلیون، دست کم پنج جریان غشایی داخلی شناسایی شده است که به نظر می‌رسد در تولید ایمپالس‌های عصبی نقش دارند. این جریان‌های غشایی شامل جریان سدیمی، کلسیمی و سه نوع جریان پتاسیمی، جریان یک سوکننده با تأخیر پتاسیمی، پتاسیمی وابسته به کلسیم و پتاسیمی ناپایدار A است. جریان سدیمی، کلسیمی و پتاسیمی یک سوکننده با تأخیر در تنظیم فرکانس ایمپالس و جریان پتاسیم وابسته به کلسیم در پایدار کردن سلول و تنظیم دامنه موج‌ها نقش مهمی دارند (فلمیستر<sup>۴</sup> و میلر<sup>۵</sup>، ۱۹۹۷).

### ۱-۳- تحریک خارج سلولی

اعمال جریان از طریق الکتروود یا الکترودهایی که خارج از سلول قرار دارند، سبب توزیع پتانسیل در محیط اطراف سلول می‌شود. توزیع پتانسیل باعث ایجاد جریان‌هایی در غشا می‌شود. این جریان‌ها با فروق پتانسیل<sup>۶</sup> (افزایش پتانسیل استراحت غشا) یا فراقطبی<sup>۷</sup> (کاهش پتانسیل استراحت غشا) باعث ایجاد پتانسیل عمل و یا برعکس مانع از تشکیل یا عبور آن می‌شوند. مثلاً در تحریک کاتدی، غشای بخش نزدیک الکتروود فروق پتانسیل و غشای بخش دور از الکتروود فراقطبی می‌شود (رس<sup>۸</sup>، ۱۹۹۴). اثر تحریک خارج سلولی بر پتانسیل غشا در طول فیبر عصبی به صورت مشتق دوم پتانسیل ظاهر می‌شود. مشتق دوم پتانسیل در طول فیبر «تابع فعالساز» نامگذاری شده است (رتی<sup>۱</sup> و آبرهام<sup>۱۱</sup>، ۱۹۹۳؛ رتی، ۱۹۸۹). شکل ۳ توزیع پتانسیل و تابع فعالساز در تحریک آندی و کاتدی را نشان می‌دهد.

### شکل ۳- تابع فعالساز در تحریک خارج سلولی

الف) توزیع پتانسیل در مجاورت فیبر عصبی در حالت تحریک آندی؛ ب) تابع فعالساز در تحریک آندی؛ ج) تابع فعالساز در تحریک کاتدی (رتی، ۱۹۸۹)



- |                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| 1- Hornig         | 7- Hyperpolarization   |
| 2- Eckmiller      | 8- Roth                |
| 3- Voltage-clamp  | 9- Activating Function |
| 4- Fohlmeister    | 10- Rattay             |
| 5- Miller         | 11- Aberham            |
| 6- Depolarization |                        |

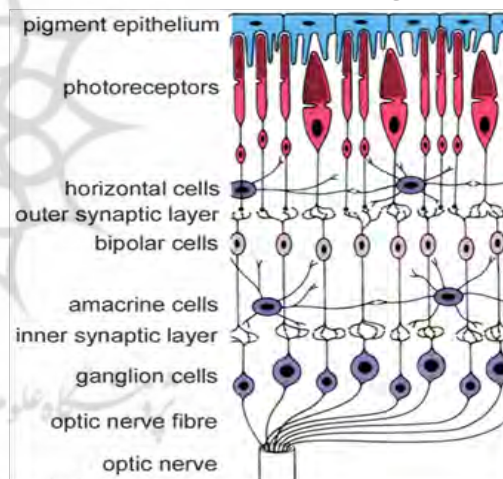
عیب پروتزهای زیرشبکیه‌ای فاصله زیاد الکتروودها و سلول‌های عصبی سالم تحت تحریک است. در پروتزهای روشبکیه‌ای خروجی شبکه یعنی سلول‌های گانگلیون مستقیماً تحریک می‌شود (هرنیگ<sup>۱</sup> و اکمیلر<sup>۲</sup>، ۲۰۰۱). در این تحقیق پروتزهای روشبکیه‌ای مورد توجه قرار گرفته و روند تحریک سلول گانگلیون شبیه‌سازی شده است.

### ۱-۲- سلول گانگلیون

لایه داخلی کره چشم (شبکیه) که بدنه سلول‌های عصبی در آنها قرار گرفته است و با دو لایه سیناپسی از هم جدا شده‌اند، از سه لایه تشکیل شده است (وب سایت دانشگاه استنفورد، ۲۰۱۱). شکل ۲ لایه‌های شبکیه و اجزای عملکردی آن را به ترتیب از بیرون به درون نشان می‌دهد.

بدنه سلول‌های گانگلیون، داخلی‌ترین لایه شبکیه را

### شکل ۲- نمایی از لایه‌های شبکیه و اجزای عملکردی آن



می‌سازند. دندریته‌های این سلول‌ها به داخل لایه مشبک داخلی نفوذ کرده و سیناپس محرک را از سلول‌های دوقطبی و سیناپس مهارتی و محرک را از آماکرین‌ها دریافت می‌کنند. فیبرهای عصب بینایی که به سمت مغز می‌روند از سلول‌های گانگلیون نشأت می‌گیرند. ارسال پیام در سلول‌های گانگلیون از طریق پتانسیل عمل صورت می‌گیرد، زیرا هدایت الکتروتونیک به علت دوری مسیر مناسب نیست (وب سایت دانشگاه استنفورد، ۲۰۱۱).

پاسخ‌های نوری سلول‌های گانگلیون در غشای سلول وبه وسیله کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ و زمان شکل می‌گیرند. با مطالعات ولتاژ-برش<sup>۳</sup> در سلول‌های

مدل دیگر که گرینبرگ<sup>۲</sup> و همکارانش برای تحریک روشبکیه‌ای سلول گانگلیون ارائه کردند (گرینبرگ، ولت<sup>۳</sup>، همایون، اسکارلاتیس<sup>۴</sup> و ژوان<sup>۵</sup>، ۱۹۹۹)، تحریک سلول‌های گانگلیون را به وسیله میدان‌های خارج سلولی با کانال‌های یونی فعال و مورفولوژی واقعی سلول بررسی و مدل غشای سلول را در سه حالت (مدل خطی غیرفعال، مدل هاجکین-هاکسلی<sup>۶</sup> با دندریت‌های غیرفعال و یک مدل متشکل از تمام بخش‌های فعال با پنج کانال یونی غیرخطی) مطالعه می‌کند. در این مقاله به بهبود مدل‌های پیشین پرداخته‌ایم. در مدل‌سازی گرینبرگ و همکارانش فقط آستانه تحریک بخش‌های مختلف سلول بررسی شده و به شکل موج‌های تحریک و پارامترهای مربوط به آن پرداخته نشده است که در مقاله پیش رو این بخش‌ها نیز مطالعه شده است. در مدل آنها (برخلاف مدل حاضر) قسمت‌های مختلف آکسون سلول هم در نظر گرفته نشده است. در مدل رتی و رساتز<sup>۱</sup> تحریک پالسی دوفاز بررسی نشده است. از آنجا که امروزه در اغلب تحقیقات مربوط به پروتز بینایی تحریک دوفاز رایج است، در مقاله حاضر این نوع تحریک نیز بررسی شده است. همچنین در سلول مدل شده آنها وسعت دندریت‌ها زیاد نیست، ولی در این مدل، سلول انتخاب شده برای مدل‌سازی، سلولی با مورفولوژی پیچیده است که با استفاده از پاسخ‌های آن می‌توان پاسخ‌های دسته وسیعی از سلول‌های گانگلیون را پیش‌بینی کرد.

## ۲- روش شبیه‌سازی

فرآیند تحریک الکتریکی سلول‌های گانگلیون در دو مرحله شبیه‌سازی شده است: مرحله اول، شبیه‌سازی یک سلول گانگلیون با در نظر گرفتن تمام بخش‌های تشکیل دهنده آن در محیط نرم‌افزار نورون<sup>۷</sup> و مرحله دوم، محاسبه پتانسیل الکتریکی توزیع شده در اطراف و در طول بخش‌های تشکیل دهنده سلول و در نهایت

نقاطی از فیبر عصبی که در آنها تابع فعال‌ساز مثبت است دچار فروق‌قطبیت و نقاطی که تابع فعال‌ساز منفی است دچار فراقطبیت می‌شوند. همان‌طور که شکل نشان می‌دهد، در تحریک کاتدی، غشای زیر الکتروود دچار فروق‌قطبیت و غشای دو طرف در مجاورت تحریک دچار فراقطبیت می‌شوند. در صورتی که در قسمتی از سلول عصبی تابع فعال‌ساز به حد کافی مثبت باشد، عبور جریان‌های ناشی از اختلاف پتانسیل در طول سلول عصبی باعث ایجاد پتانسیل عمل در آن قسمت می‌شوند. مقدار تابع فعال‌ساز برای تشکیل پتانسیل عمل بستگی به مشخصات غشا، مشخصات سلول عصبی و شرایط اولیه کانال‌های یونی در قسمت‌های مختلف غشا دارد (رتی، ۱۹۹۸).

## ۱-۴- تحقیقات مربوط به مدل‌سازی تحریک الکتریکی شبکه

برای بهبود پروتزهای شبکه، بهبود مدل‌های تحریک الکتریکی شبکه ضروری است. مدل‌سازی با پیشنهاد یک روش بیش از آزمایش‌های مستقیم امکان ارزیابی شرایط آزمایش را فراهم می‌کند. برای شبکه مدل‌های بیوفیزیکی و مدار الکتریکی بسیاری وجود دارد، اما در مورد تحریک الکتریکی شبکه فقط دو مطالعه مدل‌سازی انجام شده است. رتی و رساتز<sup>۱</sup> از مدلی استفاده کردند که آستانه‌های تحریک را برای پالس‌های الکتریکی اعمال شده بین دو نوار الکتروود، که به موازات آکسون‌های سلول‌های گانگلیون قرار دارند، پیش‌بینی می‌کرد (رساتز، ۲۰۰۵). آنها برای تحریک انتخابی سلول‌های گانگلیون در ریزتحریک شبکه چشم و ممانعت از فعال شدن آکسون‌های سلولی، که از مقابل سلول‌های گانگلیون عبور می‌کنند، یک ساختار میله‌ای از الکتروودها پیشنهاد کردند. این الکتروودها در راستای آکسون‌ها قرار می‌گیرند و در نتیجه توزیع پتانسیل اعمال شده به وسیله آنها برای مقداری از طول آکسون ثابت و تابع فعال‌کننده برای آنها نزدیک به صفر است. به این ترتیب در آکسون‌ها پتانسیل عمل به وجود نمی‌آید و سلول‌های گانگلیون به صورت انتخابی فعال می‌شوند.

1- Resatz

2- Greenberg

3- Velte

4- Scarlatis

5- Juan

6- Hodgkin-Huxley

7- Neuron

را مورد توجه قرار دادیم و سلول نوع متوسط را از میان انواع سلول‌های ارائه شده به وسیله این مدل انتخاب کردیم. این مدل چندبخشی و بخش‌های تشکیل دهنده سلول گانگلیون آن شامل بدنه سلول، آکسون (که خود شامل قسمت اولیه آکسون، قسمت نازک آکسون و ادامه آن است) و دندریتهاست. مقدار خازن غشای سلول یک میکروفاراد بر سانتی مترمربع، مقاومت غشا ۵۰ کیلو اهم بر سانتی مترمربع و مقاومت سیتوپلاسم ۱۱۰ اهم سانتی متر است. این مقادیر در تمام سلول یکسان در نظر گرفته شده است.

### ۲-۱-۱- مدل غشای سلول

هر بخش با مقاومت داخل سلولی  $R_a$  و مکانیزم غشای موازی با خازن غشا در نظر گرفته شده است. مدل مورد استفاده برای غشای سلول، که به طور خاص برای سلول گانگلیون توسعه یافته، مدل غشای فعال FCM است (رساتز و رتی، ۲۰۰۳). اساس این مدل، مطالعات ولتاژ-برش روی شبکه موش و مارمولک است. کانال‌های یونی شامل چهار کانال وابسته به ولتاژ سدیم، کلسیم، پتاسیم، و پتاسیم نوع  $A (K_A, K, C_a, Na)$ ، یک کانال پتاسیم وابسته به کلسیم ( $K_{Ca}$ ) و یک کانال نشستی ( $L$ ) بوده، بنابراین جریان لحظه‌ای غشای هر بخش مجموع جریان خازنی با شش جریان یونی (هفت مسیر جریان موازی) است:

member currnet= (۱)

$$C_m \left( \frac{dV}{dt} \right) + \overline{g_{Na}} m^3 h (V - V_{Na}) + \overline{g_{Ca}} C^3 [V - V_{Ca}(t)] + (\overline{g_K} n^4 + \overline{g_A} a^3 h_A + \overline{g_{K,Ca}}) (V - V_K) + \overline{g_L} (V - V_L)$$

مشخصات کانال‌ها در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- توزیع کانال‌های یونی در سلول گانگلیون

کانال	پتانسیل معکوس (mV)	هدایت دندریته‌ها (mS/cm <sup>2</sup> )	هدایت بدنه سلول (mS/cm <sup>2</sup> )	هدایت بخش اولیه آکسون (mS/cm <sup>2</sup> )	هدایت بخش نازک آکسون (mS/cm <sup>2</sup> )	هدایت بخش ادامه آکسون (mS/cm <sup>2</sup> )
Na	+۳۵	۲۵	۸۰	۱۵۰	۱۰-۴۰۰	۷۰
Ca	متغیر	۲	۱/۵	۱/۵	۰	۰
K	-۷۵	۱۲	۱۸	۱۸	۰-۱۸	۱۸
A	-۷۵	۳۶	۵۴	۵۴	۰-۵۴	۰
K <sub>Ca</sub>	-۷۵	۰/۰۰۱	۰/۰۶۵	۰/۰۶۵	۰/۰۶۵	۰/۰۶۵
Leak	-۶۲/۵	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸

- 1- Genesis                      3- Carnevale                      5- Sheasby  
2- Matlab                      4- Hines

تحلیل پاسخ ولتاژ غشای سلول به تحریک‌های اعمال شده. نرم‌افزار نورون یکی از نرم‌افزارهای قدرتمند برای شبیه‌سازی عملکرد سلول‌های عصبی است که در آن انواع شبیه‌سازی‌ها قابل اجراست. این نرم‌افزار نسبت به سایر نرم‌افزارهای موجود (نظیر جنسیس<sup>۱</sup> و متلب<sup>۲</sup>) انعطاف‌پذیری زیادی دارد. در سطح سلولی، برای موضوعاتی از جمله مکانیزم‌های پس و پیش سیناپسی درگیر در هدایت سیناپسی، نقش ساختار دندریتی و خواص فعال غشایی در ترکیب سیناپسی، راه‌اندازی و انتشار اسپایک در دندریته‌ها و آکسون‌ها، اثر توسعه تغییرات آناتومی و بیوفیزیک و ثبت‌ها و شبیه‌سازی‌های خارج سلولی از نورون استفاده می‌شود (کارنوال<sup>۳</sup> و هینس<sup>۴</sup>، ۲۰۰۶).

### ۲-۱- مدل سازی سلول گانگلیون

برای مدل‌سازی سلول هدف (در اینجا سلول گانگلیون)، از مدل فلمیستر و میلر استفاده شد (فلمیستر و میلر، ۱۹۹۷). ما این مدل را تغییر دادیم تا بتوانیم آن را برای مدل‌سازی تحریک خارج سلولی به کار ببریم. این مدل شامل مورفولوژی کامل سلول و مشخصات دقیق هندسی و فیزیولوژیکی آن بوده و در فضای سه بعدی در نظر گرفته شده است. مدل فلمیستر و شیزی<sup>۵</sup> شامل چند نوع سلول گانگلیون است که ما برای بررسی تأثیر بخش‌های آکسون و دندریته سلول بر آستانه تحریک سلول، سلولی با میدان دندریتی بزرگ و آکسون طویل

۲-۱-۲- مشخصات هندسی سلول شبیه سازی شده  
 بخش های تشکیل دهنده سلول که به چندین قطعه تقسیم شده، شامل بدنه سلول، آکسون (متشکل از قسمت اولیه آکسون، قسمت نازک آکسون و ادامه آن) و دندریت ها است. کوچکی قطعات به اندازه ای است که قطعه مورد نظر بتواند به صورت یک نقطه منفرد که بیان گر خواص بیوفیزیکی آن قطعه است در نظر گرفته شود. چنین فرض شده است که هر قطعه از لحاظ مکانی خواص بیوفیزیکی یک نواخت و توزیع پتانسیل یکسان دارد. جدول ۲ مشخصات هندسی بخش های مختلف سلول را نشان می دهد. مورفولوژی سلول شبیه سازی شده (بدون انشعابات دندریت ها) در شکل ۴ آمده است. بدنه سلول به صورت کره و بقیه بخش ها به صورت استوانه مدل شده است.

هدایت کانال ها در طول بخش های مختلف نسبت به زمان متغیر و مقادیر ذکر شده در جدول، مقادیر ماکزیمم است. از بین پتانسیل های معکوس کانال های یونی، فقط  $V_{Ca}$  به صورت متغیر و بر اساس معادله نرنست<sup>۱</sup> مدل سازی شد (فلمیستر، کلمن<sup>۲</sup> و میلر، ۱۹۹۰).

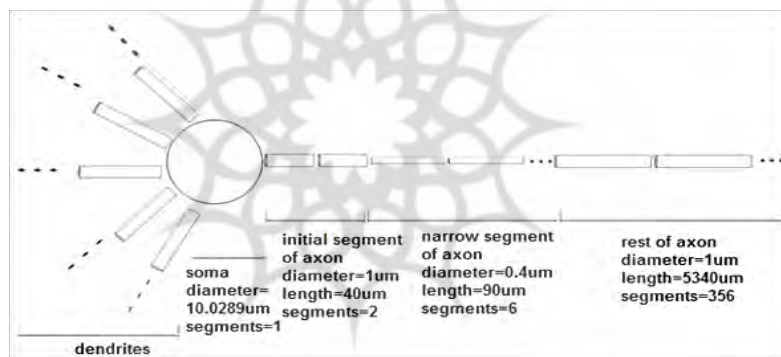
$$V_{Ca} = \frac{RT}{2F} \ln\{[Ca^{2+}]_e/[Ca^{2+}]_i(t)\} \quad (2)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = \frac{-3I_{Ca}}{2Fr} - \frac{([Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_{res})}{t_{Ca}} \quad (3)$$

$g_{K,Ca}$  از رابطه ۴ پیروی می کند:

$$g_{K,Ca} = \frac{g_{K,Ca}}{1 + ([Ca^{2+}]_i/[Ca^{2+}]_{diss})^2} \quad (4)$$

شکل ۴- مورفولوژی سلول شبیه سازی شده



جدول ۲- مشخصات هندسی بخش های مختلف سلول شبیه سازی شده

بخش	قطر (μm)	طول (μm)	تعداد قطعات	گستره فضایی در مختصات سه بعدی
بدنه سلول	۱۰	۲۲	۱	(-۱ و -۰/۵ و -۹) تا (۰ و ۴/۵ و ۸)
قسمت اولیه آکسون	۱	۴۰	۲	(۰ و -۴/۵ و ۸) تا (۰ و -۴/۵ و ۴۸)
قسمت نازک آکسون	۰/۴	۹۰	۶	(۰ و -۴/۵ و ۴۸) تا (۰ و -۴/۵ و ۱۳۸)
ادامه آکسون	۱	۵۳۴۰	۳۵۶	(۰ و -۴/۵ و ۱۳۸) تا (۰ و -۴/۵ و ۵۴۷۸)
دندریت اول : ۷ شاخه	۰/۱	-	مجموعا ۱۸	(۱۱/۵ و ۴۰/۵ و -۳۹/۵) تا (۸ و ۱۴/۵ و ۳/۵)
دندریت دوم : ۱۱ شاخه	۰/۱-۱/۳	-	مجموعا ۲۴	(۱۶ و ۳۹/۵ و -۷۱) تا (-۰/۵ و ۱/۵ و -۷/۵)
دندریت سوم : ۱ شاخه	۰/۱-۱/۲	-	مجموعا ۴	(-۷ و -۳۱/۵ و -۱۷) تا (۱/۵ و -۸/۵ و -۳)
دندریت چهارم : ۳۲ شاخه	۰/۱-۱/۷	-	مجموعا ۶۲	(۱/۵ و -۳۴ و -۶۱/۵) تا (۱ و -۹ و ۱)
دندریت پنجم : ۷۴ شاخه	۰/۱-۲/۳	-	مجموعا ۱۰۶	(-۱/۵ و -۸۹ و -۴۸) تا (۲ و ۲۴ و ۷۹/۵)

1- Nernst  
 2- Coleman

## ۲-۲- محاسبه توزیع پتانسیل الکتریکی در اطراف سلول

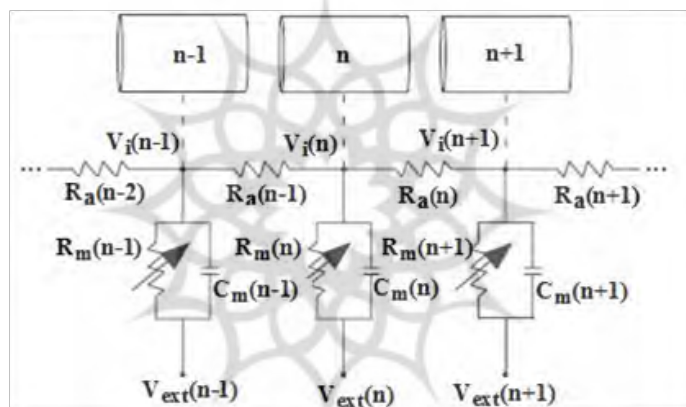
سه بعدی آن‌ها در نظر گرفته شد برابر است با:  $n+1$  تعداد قطعات  $\times 2 =$  تعداد نقاط، زیرا این بخش‌ها ساختار استوانه‌ای دارند و باید نقطه ابتدا و انتها و وسط هر قطعه معلوم باشد. سلول به صورت یک مدار الکتریکی معادل شبیه‌سازی شده (شکل ۵) و نقطه وسط هر قطعه بیان‌گر گره الکتریکی است. پتانسیل داخلی هر گره الکتریکی  $V_i(n)$  و مقاومت محوری  $n$  امین گره الکتریکی  $R_a(n)$  معادل است با:

$$R_a(n) = \frac{(4P_a)}{\pi} \left( \frac{l(n)}{\text{diam}(n)^2} \right) \quad (5)$$

که  $l(n)$  طول  $n$  امین قطعه،  $\text{diam}(n)$  قطر  $n$  امین قطعه و  $\rho_a$  مقاومت مایع داخل سلولی است.

از آنجا که پایه مکانیزم تأثیر تحریک خارج سلولی بر سلول، ایجاد جریان‌های غشایی ناشی از اختلاف پتانسیل نقاط مختلف بخش‌های داخل سلولی است، برای بررسی این تأثیر باید نقاط درونی بخش‌های سلول به تعداد کافی در نظر گرفته شده و در هر بخش از سلول، به تعداد نقاط سه بعدی تعریف شده برای آن بخش، مقادیر توزیع پتانسیل الکتریکی محاسبه شود. به جز بدنه سلول که مختصات سه بعدی آن طوری تعریف شد که ساختار آن کروی باشد، در مورد سایر بخش‌ها، تعداد نقاط سه بعدی که برای تعریف مختصات

شکل ۵- مدار الکتریکی معادل بخش‌های مختلف سلول



می‌شود (رتی، ۱۹۸۹):

$$V_{\text{ext}} = \frac{\rho_e I}{4\pi r} \quad (6)$$

که  $I$  جریان خارج سلولی اعمال شده،  $\rho_e$  مقاومت محیط خارج سلولی و  $r$  فاصله منبع جریان نقطه‌ای تا  $n$  امین گره الکتریکی در بخش مورد نظر سلول است و داریم:

$$r = \sqrt{(x_{\text{elec}} - x(n))^2 + (y_{\text{elec}} - y(n))^2 + (z_{\text{elec}} - z(n))^2} \quad (7)$$

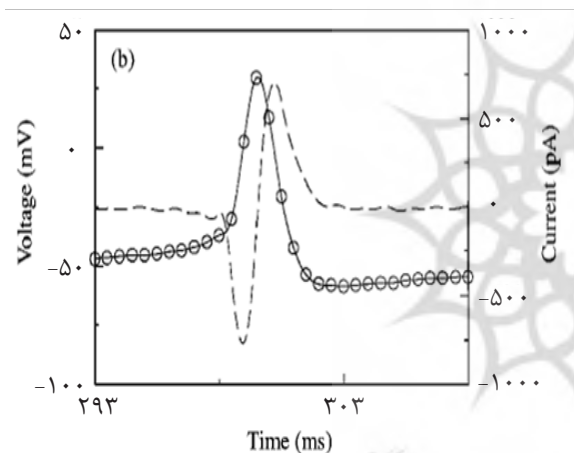
الکتروود مرجع در فاصله بینهایت در نظر گرفته شد، بنابراین بر اساس معادله ۸، ولتاژهای خارج سلولی  $V_{\text{ext}}(n)$  هر گره الکتریکی می‌تواند به جریان‌های تزریق شده داخل سلولی معادل تبدیل شود:

تحریک خارج سلولی به وسیله یک منبع جریان نقطه‌ای که در یک محیط نامحدود همگن و همسان گرد قرار دارد شبیه‌سازی شد. محور  $X$  در راستای آکسون و محور  $Y$  و  $Z$  عمود بر راستای آن در نظر گرفته شد. الکتروود محرک نسبت به مبدأ مختصات در مکان‌های  $Z_{\text{elec}}$  و  $Y_{\text{elec}}$  قرار دارد. چنین فرض شد که حضور سلول بر میدان خارج سلولی به وجود آمده به وسیله این منبع جریان نقطه‌ای اثر ندارد و پتانسیل‌های خارج سلولی تولید شده توسط جریان‌های غشایی سلول قابل چشم‌پوشی است. محیط خارج سلولی همگن فرض شد و مقاومت آن (مقاومت محیط شبکه) بر اساس اندازه‌گیری‌ها ۶۰ اهم سانتی‌متر به دست آمد. توزیع پتانسیل الکتریکی اطراف سلول به وسیله معادله ۶ تعیین

$$I_{int}(n) = \frac{2(V_{ext}(n-1) - V_{ext}(n))}{(R_a(n-1) + R_a(n))} - \frac{(V_{ext}(n) - V_{ext}(n+1))}{(R_a(n) + R_a(n+1))} \quad (8)$$

۷ نشان داده شده که با توجه به نتایج عملی، نتایج شبیه سازی پذیرفتنی است. در شکل ۶، موج حاصل از نتایج عملی، شیب قسمت صعودی نمودار  $mV/ms$  ۶۹، شیب قسمت نزولی  $mV/ms$  ۶۳ و عرض اسپایک در نصف ارتفاع شکل موج  $1/2$  میلی ثانیه است. در شکل موج حاصل از شبیه سازی، شیب قسمت صعودی نمودار  $mV/ms$  ۸۰، شیب قسمت نزولی  $mV/ms$  ۷۰ و عرض اسپایک در نصف ارتفاع شکل موج  $1/5$  میلی

شکل ۷- پتانسیل عمل حاصل از تحریک سلول های گانگلیون گربه در آزمایش های عملی (بنیسون و همکاران، ۲۰۰۱)



ثانیه است.

شبیه سازی ها نشان می دهد که طبق فرمول محاسبه توزیع پتانسیل الکتریکی ناشی از تحریک (که توضیح داده شد)، پتانسیل عمل در نقاطی با فاصله یک سان از الکترود یکسان بوده است (شکل ۸).

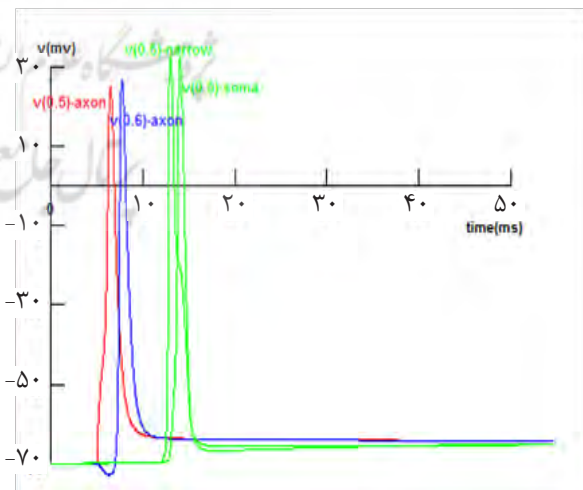
این جریان ها به شکل پالس های تک فازه و دوفازه به سلول اعمال شدند تا پتانسیل های عمل ایجاد شده نسبت به زمان مشاهده شود. مدت وارد آمدن تحریک ها پنج میلی ثانیه و مدت شبیه سازی ها ۱۰۰ میلی ثانیه بود. معادلات به روش اویلر در نرم افزار نورون حل و طول گام های زمانی  $0.01$  میلی ثانیه در نظر گرفته شد.

### ۳- نتایج شبیه سازی

#### ۳-۱- نتایج شبیه سازی به وسیله پالس تک فاز کاتدی و آندی

الکتروود نقطه ای روبه روی آکسون و در فاصله ۱۰۰ میکرومتر از وسط بخش آکسون سلول قرار داده شد و پالسی کاتدی با دامنه متغیر ۱۰ تا ۲۰۰ میکروآمپر و عرض پالس یک میلی ثانیه اعمال شد. شکل ۶ پتانسیل عمل ایجاد شده در بخش های مختلف سلول را نشان می دهد. همان طور که مشاهده می شود، پتانسیل عمل ابتدا وسط آکسون (که روبه روی الکترود قرار دارد) ایجاد و سپس با تأخیر زمانی در دو جهت در بخش های

شکل ۶- انتشار پتانسیل عمل ناشی از تحریک خارج سلولی کاتدی

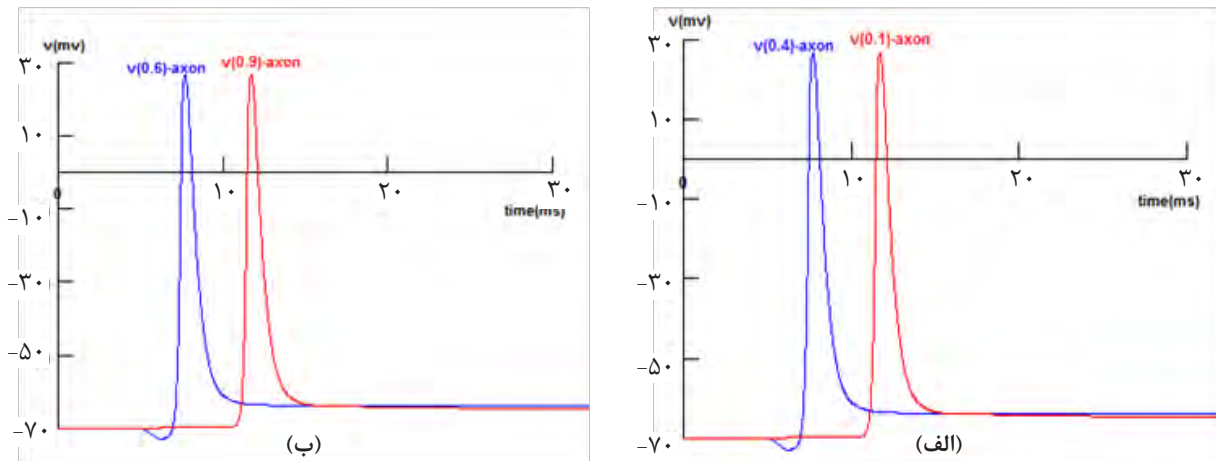


دیگر منتشر شد.

برای مقایسه نتایج شبیه سازی با داده های آزمایش های عملی، ولتاژ ثبت شده حاصل از تحریک سلول های گانگلیون گربه (بنیسون<sup>۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۱) در شکل



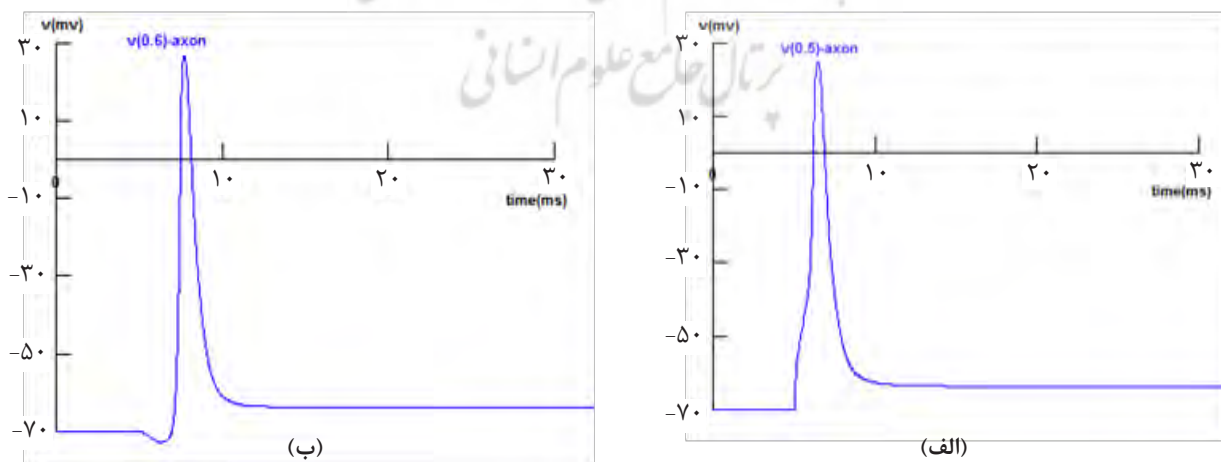
شکل ۸- پتانسیل عمل یک‌سان در نقاطی با فاصله یک‌سان از الکتروود پتانسیل عمل در نقاطی از آکسون :  
 الف) در فاصله ۰/۱ و ۰/۴ طول آکسون از ابتدای آکسون ؛ ب) در فاصله ۰/۹ و ۰/۶ طول آکسون از ابتدای آکسون



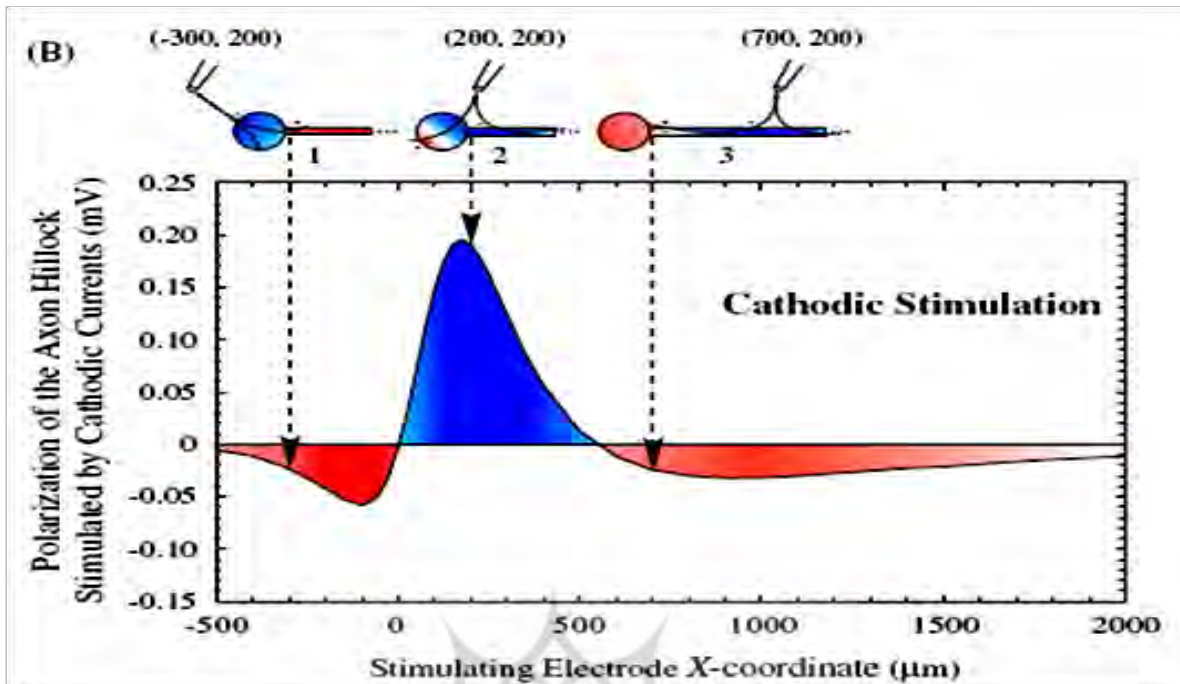
عمل به وجود آمده در وسط آکسون که به این نقاط فروق‌قطبیت روی داده است. دلیل صحت نمودارها انطباق مفهوم تابع فعال‌ساز بر نمودارهای به دست آمده است. با مشاهده شکل ۱۰ که فروق‌قطبیت و فرافق‌بیت حاصل در مکان‌های مختلف آکسون بر اثر تحریک کاتدی انجام گرفته به وسیله لو<sup>۱</sup> و همکارانش را نشان می‌دهد (که در واقع همان مفهوم تابع فعال‌ساز است) پی به این انطباق می‌بریم (لو و همکاران، ۲۰۰۸). در این شکل، پتانسیل غشای مثبت نشان‌گر فروق‌قطبیت و پتانسیل غشای منفی نشانگر فرافق‌بیت است.

اثر تابع فعال‌ساز نیز به خوبی دیده می‌شود. همان‌طور که اشاره شد، در تحریک کاتدی، نقاط غشای زیر الکتروود که در آن‌ها تابع فعال‌ساز مثبت است، دچار فروق‌قطبیت و نقاط غشای دو طرف در مجاورت تحریک که تابع فعال‌ساز منفی است دچار فرافق‌بیت می‌شوند (شکل ۹). همان‌طور که می‌بینیم، در وسط آکسون ( $V(0/5)$ )، که روبه‌روی الکتروود قرار دارد، فروق‌قطبیت روی داده و در نقاط با فاصله ۰/۹ و ۰/۶ طول آکسون از ابتدای آکسون ( $V(0/6)$  و  $V(0/9)$ )، که دو طرف الکتروود قرار دارند، ابتدا یک فرافق‌بیت و سپس بر اثر انتشار پتانسیل

شکل ۹- مفهوم تابع فعال‌ساز در تحریک کاتدی،  
 الف) نقاط روبه‌روی الکتروود دچار فروق‌قطبیت و ب) نقاط دو طرف الکتروود دچار فرافق‌بیت شدند.



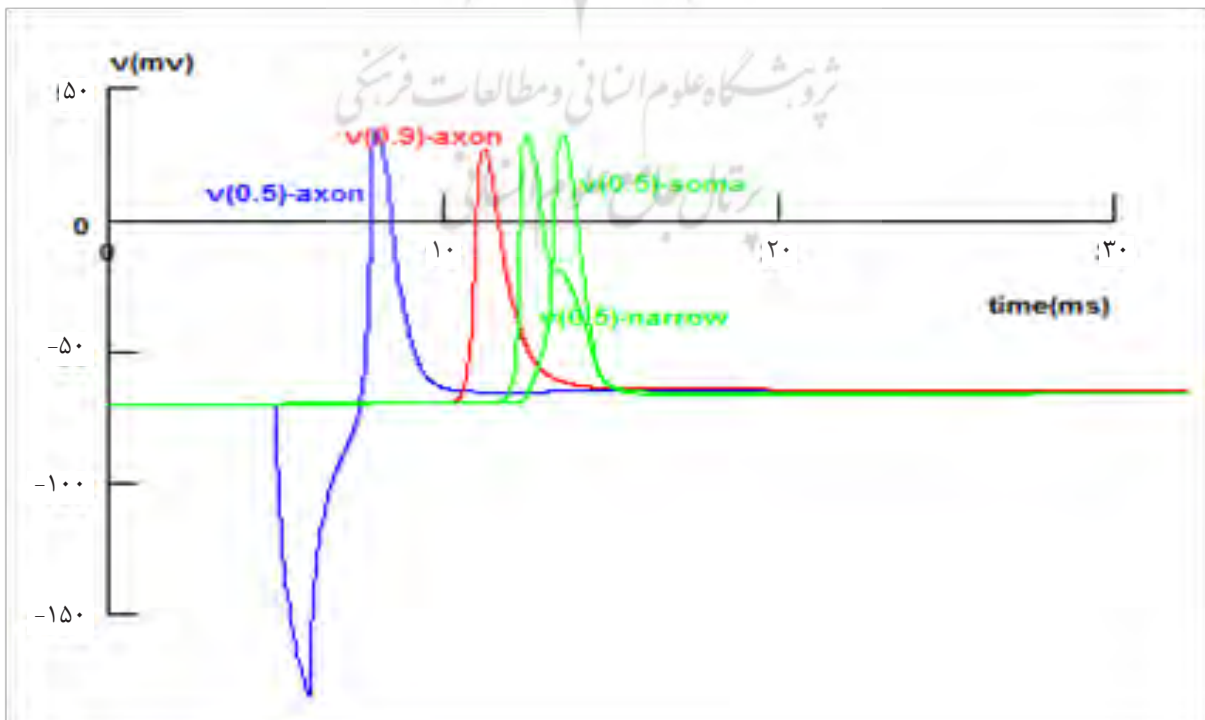
شکل ۱۰- تغییر قطبیت آکسون نسبت به تغییر مکان الکترود در تحریک کاتدی (مفهوم تابع فعال‌ساز) (لو و همکاران، ۲۰۰۸)



که این بار در وسط آکسون (که روبه روی الکترود قرار دارد) فراقطبیت و در نقاط دو طرف الکترود فروقطبیت روی داده است.

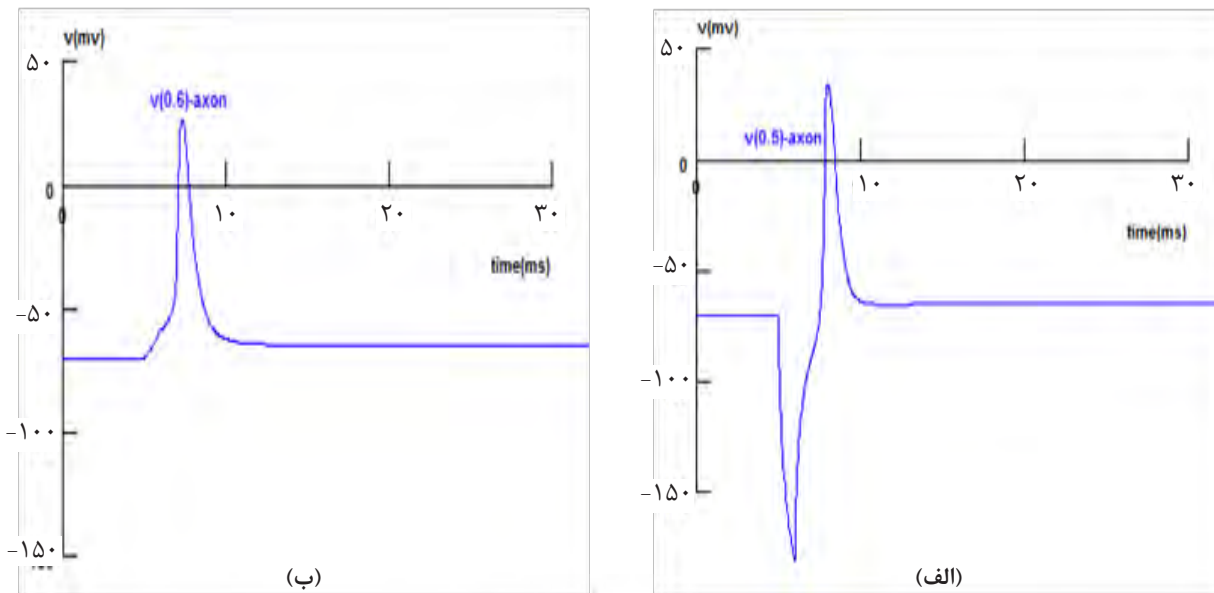
یک بار دیگر پالس تک‌فاز با مشخصات ذکر شده به صورت تحریک آندی اعمال شد. شکل ۱۱ انتشار پتانسیل عمل به ازای تحریک آندی را نشان می‌دهد. اثر تابع فعال‌ساز مجدداً مشاهده شد. در شکل ۱۲ می‌بینیم

شکل ۱۱- انتشار پتانسیل عمل ناشی از تحریک خارج سلولی آندی



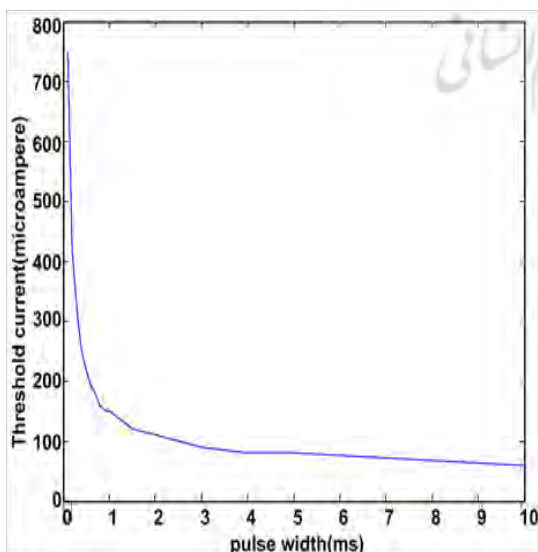
شکل ۱۲- مفهوم تابع فعال‌ساز در تحریک آندی

(الف) نقاط روبه‌روی الکتروود دچار فرارقطبیت و (ب) نقاط دو طرف الکتروود دچار فروقطبیت شدند.



که هر دوی آن‌ها در پایانه آکسون سلول گانگلیون میزان یک‌سانی از فروقطبیت را ایجاد کنند. نتایج نشان می‌دهند که با استفاده از دامنه بزرگ و عرض پالس کم می‌توان نه فقط کم‌ترین بار را به بافت تزریق کرد، بلکه همان میزان از فروقطبیت را در پایانه آکسون به وجود آورد (جدول ۳). در این آزمایش، الکتروود روبه‌رو و در فاصله ۱۰۰ میکرومتر از وسط بخش آکسون سلول قرار داده شد و تحریک وارده پالس کاتدی بود. شکل ۱۳ نمودار آستانه جریان بر حسب عرض پالس را نشان می‌دهد.

شکل ۱۳- نمودار آستانه جریان بر حسب عرض پالس



در دو تحریک فوق، آستانه تحریک نیز بررسی شد. آستانه تحریک، مینیمم جریانی است که به ازای آن فروقطبیت روی می‌دهد. همان‌طور که از نمودار تابع فعال‌ساز انتظار می‌رفت، آستانه تحریک آندی بسیار بیشتر از تحریک کاتدی بود، زیرا طبق نمودار تابع فعال‌ساز، فروقطبیت به ازای تحریک آندی در مناطق دورتر از الکتروود و با دامنه کم‌تر نسبت به تحریک کاتدی روی می‌دهد. بنابراین، برای ایجاد پاسخ در سلول، در تحریک آندی تحریک باید با دامنه بیش‌تری اعمال شود. آستانه تحریک در حالت کاتدی ۱۵۰ میکروآمپر و در حالت آندی ۵۹۰ میکروآمپر بود. برای به دست آوردن آستانه تحریک، از الگوریتم جست‌وجو به ازای دامنه جریان متغیر بین ۱۰۰ تا ۸۰۰ میکروآمپر با گام‌های ۱۰ میکروآمپر استفاده شد.

### ۳-۲- نمودار آستانه جریان بر حسب عرض پالس

در این قسمت شکل موج‌هایی بررسی می‌شود که کم‌ترین بار را به بافت تزریق و در عین حال همان میزان فروقطبیت را در پایانه آکسون سلول گانگلیون ایجاد می‌کنند. بنابراین در این قسمت شکل موج‌های با دامنه بزرگ و عرض پالس کم با شکل موج‌های با دامنه کوچک و عرض پالس زیاد مقایسه می‌شود، به طوری

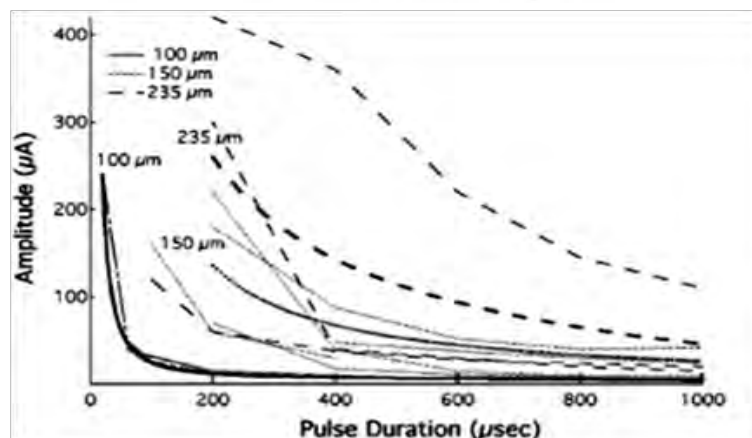
جدول ۳- مقایسه پالس‌های با دامنه بزرگ و عرض کم با پالس‌های با دامنه کوچک و عرض زیاد

عرض پالس (ms)	دامنه پالس (آستانه جریان تحریک) ( $\mu A$ )	سطح پالس ( $\mu A \times ms$ )
۰/۱	۷۵۰	۷۵
۰/۲	۴۲۰	۸۴
۰/۳	۳۱۰	۹۱
۰/۴	۲۵۰	۱۰۰
۰/۵	۲۲۰	۱۱۰
۰/۶	۱۹۰	۱۱۴
۰/۷	۱۸۰	۱۲۶
۰/۸	۱۶۰	۱۲۸
۰/۹	۱۵۰	۱۳۵
۱	۱۵۰	۱۵۰
۱/۵	۱۲۰	۱۸۰
۲	۱۱۰	۲۲۰
۳	۹۰	۲۷۰
۴	۸۰	۳۲۰
۵	۸۰	۴۰۰
۱۰	۶۰	۶۰۰

فاصله ۱۰۰ میکرومتر (که در شبیه سازی ما در نظر گرفته شد) با الگوی نمودار حاصل از آزمایش‌های عملی این گروه یکسان است. نمودار حاصل از این شبیه سازی با نتایج مدل سازی (رساتز و رتی، ۲۰۰۵) تشابه بیشتری دارد.

همایون و همکارانش در سال ۲۰۰۸ آزمایش‌هایی عملی روی سلول‌های گانگلیون مارمولک کردند و پس از اعمال تحریک کاتدی، نمودار آستانه جریان بر حسب عرض پالس برای فواصل مختلف الکتروود از سلول را به دست آوردند (شکل ۱۴) (آهوجا و همکاران، ۲۰۰۸). همان‌طور که دیده می‌شود، الگوی نمودار مربوط به

شکل ۱۴- نمودار آستانه جریان بر حسب عرض پالس برای فواصل مختلف الکتروود از سلول حاصل از آزمایش‌های عملی (آهوجا و همکاران، ۲۰۰۸).



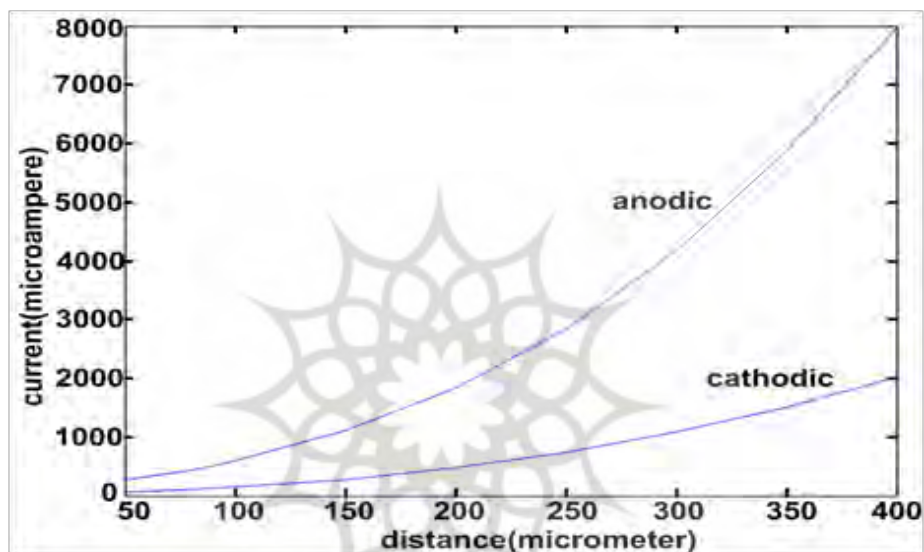
1- Ahuja

### ۳-۳- نمودار آستانه جریان بر حسب فاصله الکتروود از سلول

این بار الکتروود را در فواصل مختلف از سلول و روبه‌روی وسط بخش آکسون سلول قرار دادیم و پالس کاتدی با دامنه ۱۰۰ میکرومتر و عرض پالس یک میلی‌ثانیه اعمال کردیم. نتایج نشان می‌دهد که با افزایش فاصله الکتروود، آستانه جریان لازم برای ایجاد پتانسیل عمل افزایش می‌یابد (شکل ۱۵). برای پالس آندی نیز

آزمایش با مشخصات فوق تکرار شد و همان طور که انتظار می‌رفت آستانه‌های جریان آندی بسیار بیش‌تر بود (جدول ۴). در آزمایش‌های همایون و همکارانش که در بخش قبل اشاره شد، نمودار آستانه جریان بر حسب فاصله الکتروود از سلول نیز بررسی شد (شکل ۱۶). همان‌طور که مشاهده می‌شود، مجدداً الگوی نمودار حاصل از شبیه‌سازی با نمودار به دست آمده از آزمایش‌های عملی یکسان بود.

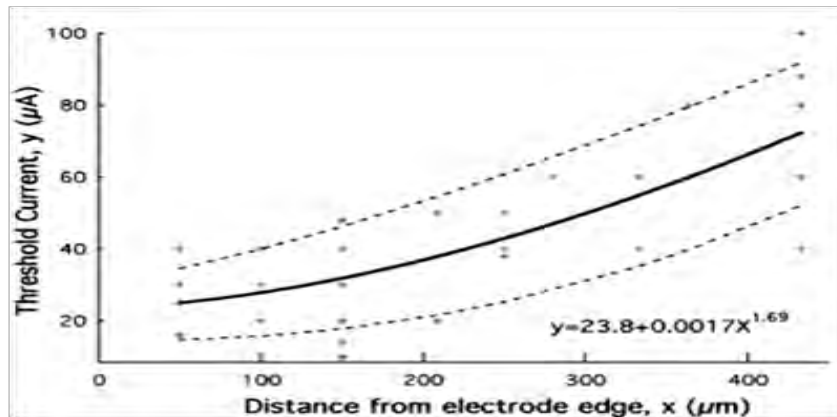
شکل ۱۵- نمودار آستانه جریان بر حسب فاصله الکتروود از سلول



جدول ۴- آستانه جریان کاتدی و آندی برای فواصل مختلف الکتروود از سلول

فاصله الکتروود ( $\mu\text{m}$ )	آستانه جریان کاتدی ( $\mu\text{A}$ )	آستانه جریان آندی ( $\mu\text{A}$ )
۵۰	۶۰	۲۶۰
۸۰	۱۱۰	۴۴۰
۹۰	۱۲۰	۵۱۰
۱۰۰	۱۵۰	۵۹۰
۱۵۰	۲۸۰	۱۱۱۰
۲۰۰	۴۸۰	۱۸۴۰
۲۵۰	۷۴۰	۲۸۵۰
۳۰۰	۱۰۸۰	۴۱۸۰
۳۵۰	۱۵۱۰	۵۸۸۰
۴۰۰	۲۰۳۰	۷۹۸۰

شکل ۱۶- نمودار آستانه جریان بر حسب فاصله الکتروود از سلول به دست آمده از آزمایش‌های عملی (تحریک کاتدی) (آهوچا و همکاران، ۲۰۰۸).

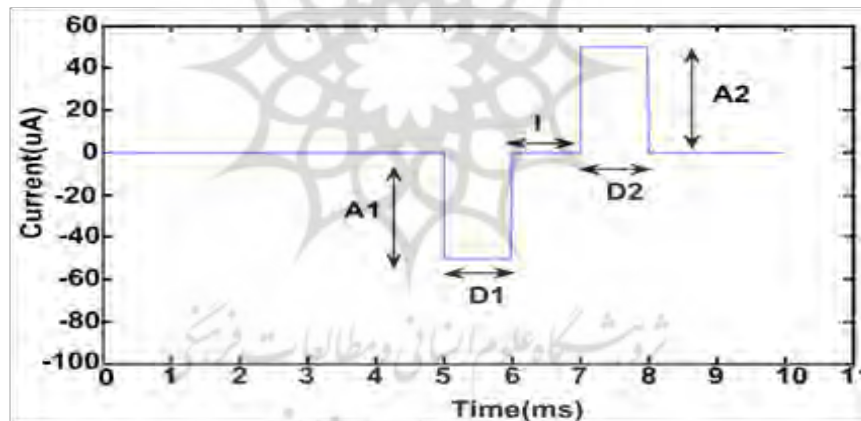


تحریک پالس دوفازه با فاز اول کاتدی انجام شد. پارامترهای این تحریک شامل عرض پالس (D)، تأخیر بین دوفاز (I) و دامنه فازها (A) در شکل ۱۷ نشان داده شده است. الکتروود در فاصله ۱۰۰ میکرومتر روبه روی وسط آکسون قرار داشت.

### ۳-۴- تحریک با پالس دوفازه

در کاربردهای کلینیکی پروتزهای عصبی، محققان بیشتر تر مایل اند از پالس مستطیلی دوفازه به عنوان تحریک استفاده کنند، زیرا در این نوع تحریک از تجمع بار دریافت جلوگیری می‌شود. بنابراین در این قسمت شبیه‌سازی‌ها با اعمال

شکل ۱۷- پالس دوفازه مورد استفاده برای تحریک



خستگی کردن اثر تجمع بار ناشی از فاز اول اجرا می‌شود. در این حالت هایپرپلاریزاسیون کوچکی در پاسخ روی می‌دهد ولی در حالت عکس (شکل ۱۸)، پاسخ مناسب ایجاد نمی‌شود. باید توجه کرد که مقادیر طوری انتخاب شده که سطح زیر پالس در هر دو فاز یکسان باشد تا خاصیت تعادل بار تزریقی حفظ شود. دامنه فاز اول کاتدی نیز با توجه به عرض پالس فاز اول و با در نظر گرفتن مقادیر به دست آمده برای آستانه جریان در جدول ۳ اعمال می‌شود. در این بررسی، تأخیر بین فاز یک میلی ثانیه در نظر گرفته شده است. نتایج این آزمایش با نتایج آزمایش‌های عملی (سکیمچک<sup>۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۶) مطابقت دارد.

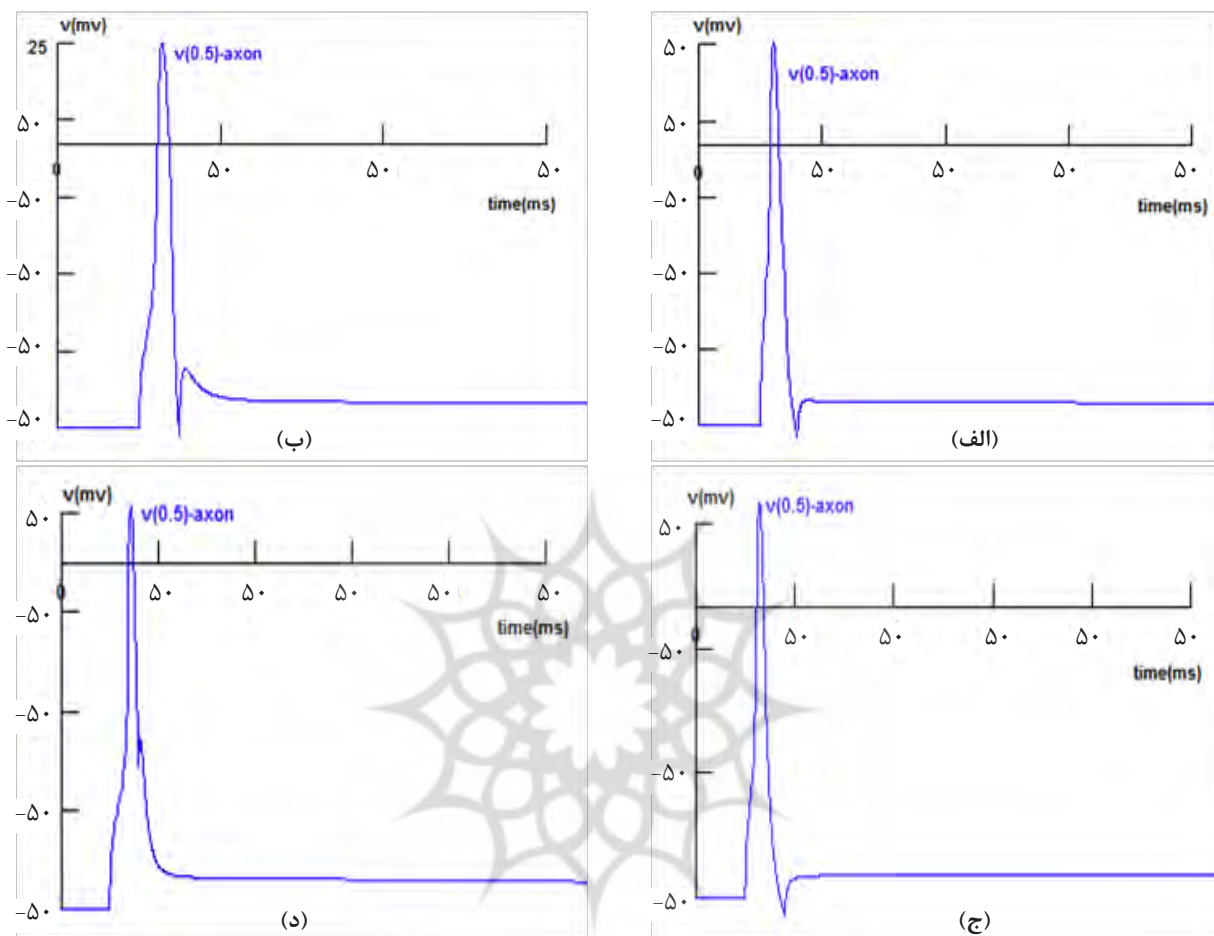
1- Sekirnjak

### ۳-۴-۱- بررسی پالس‌های نامتقارن

در این قسمت با اعمال فازهای کاتدی و آندی نامتقارن، پالس‌های دارای فاز اول با عرض کم و دامنه زیاد و پالس‌های دارای فاز دوم با عرض زیاد و دامنه کم (و برعکس) مقایسه می‌شود. این موضوع در مدل‌سازی‌های پیشین بررسی نشده است. نتایج نشان می‌دهد (شکل ۱۸) که حالت اول یعنی فاز اول با عرض کم و دامنه زیاد و فاز دوم با عرض زیاد و دامنه کم برای تحریک مناسب‌اند. همان‌طور که در شکل ۱۸ مشاهده می‌شود، در این حالت ابتدا در مدت زمان کم در ولتاژ غشای آکسون دپلاریزاسیون لازم ایجاد و سپس فاز دوم با دامنه کم و مدت زمان کافی برای

شکل ۱۸- مقایسه پالس‌های دارای فاز اول با عرض کم و دامنه زیاد و فاز دوم با عرض زیاد و دامنه کم (الف و ج) و به عکس (ب و د)

الف)  $A1=220\mu A$ ,  $D1=0.5ms$  و  $A2=110\mu A$ ,  $D2=1ms$  ; ب)  $A1=150\mu A$ ,  $D1=1ms$  و  $A2=300\mu A$ ,  $D2=1ms$  ; ج)  $A1=150\mu A$ ,  $D1=1ms$  و  $A2=57\mu A$ ,  $D2=0.5ms$  ; د)  $A1=110\mu A$ ,  $D1=2ms$  و  $A2=220\mu A$ ,  $D2=1ms$



## بحث و نتیجه گیری

در این مقاله، با استفاده از مدل‌سازی تحریک خارج سلولی سلول‌های گانگلیون شبکیه، که هدف تحریک پروتزیهای بینایی روش‌شبکیه‌ای هستند، الگوهای مؤثر شکل موج تحریک برای این سلول‌ها بررسی شد. برای دستیابی به اطلاعاتی در مورد اینکه چه پارامترهای تحریکی برای استفاده در بخش تحریک‌کننده پروتزیهای روش‌شبکیه‌ای مناسب‌اند، پاسخ سلول‌های گانگلیون به تحریک اعمال شده به وسیله میکروالکترودها شبیه‌سازی شد. مدل مورد استفاده برای سلول گانگلیون شامل مورفولوژی کامل سلول و مشخصات دقیق هندسی و فیزیولوژیکی آن است که در فضای سه بعدی در نظر گرفته شد. پارامترهای مختلف تحریک خارج سلولی مربوط به الکتروود و شکل موج تحریک (که بر پاسخ دینامیکی

سلول مؤثر هستند) نیز مورد بررسی قرار گرفت. در مقاله پیش‌رو به بهبود مدل‌های پیشین که گرینبرگ و همکاران و نیز رتی و رساتز ارائه کردند پرداخته شد. در مدل‌سازی گرینبرگ و همکارانش فقط موضوعات مربوط به آستانه تحریک بخش‌های مختلف سلول و آن هم فقط برای پالس‌های تک‌فازه بررسی شد. مدل ارائه شده و شبیه‌سازی‌های گزارش شده در پژوهش حاضر، علاوه بر مطالعه آستانه تحریک، شکل موج‌های تحریک و پارامترهای مربوط به آن نیز در خصوص پالس‌های تحریک دوفازه بررسی شد. شایان ذکر است که در این بررسی‌ها، رفتار قسمت‌های مختلف آکسون سلول در نظر گرفته شده است. همچنین، مورفولوژی سلول انتخاب شده برای مدل‌سازی در این پژوهش پیچیده بوده و از این رو استفاده از پاسخ‌های آن می‌تواند پاسخ‌های

تک قطبی نقطه‌ای در نظر گرفته شده بود که برای ادامه کار می‌توان شبیه‌سازی را برای حالت‌های دیگر مورد استفاده در پروتزهای شبکه‌ای (نظیر الکترودهای دوقطبی) یا انواع الکترودها (نظیر الکترودهای دیسک شکل که در تحقیقات استفاده می‌شود) انجام داد.

همچنین در این شبیه‌سازی، محیط اطراف سلول همگن و همسان‌گرد در نظر گرفته شده بود، اما در واقعیت به دلیل وجود سلول‌های مختلف در بافت شبکه‌ای، این محیط همگن و همسان‌گرد نیست که برای ادامه کار می‌توان شبیه‌سازی را برای محیطی که به واقعیت نزدیک‌تر باشد انجام داد. و در پایان، می‌توان تعداد بسیاری از سلول‌های گانگلیون را در تعامل با یکدیگر در نظر گرفت و تحریک را اعمال کرد تا برای استفاده در پروتزهای روشبکیه‌ای نتایج دقیق‌تری به دست آید.

دسته وسیعی از سلول‌های گانگلیون را پیش‌بینی کند. مطابقت نتایج شبیه‌سازی با نتایج آزمایش‌های عملی دیگر محققان می‌تواند در پیش‌بینی اثر تحریک اعمال شده بر سلول و نیز با در نظر گرفتن پارامترهای لازم در طراحی پروتزهای بینایی برای بهبود روش‌های تحریک به کار رود. نتایج شبیه‌سازی در پژوهش حاضر نشان داد که در حالتی که فاز اول کاتدی و دارای عرض کم و دامنه بزرگ باشد و فاز دوم آندی و دارای عرض زیاد و دامنه کوچک باشد استفاده از پالس‌های تحریک دوفازه برای تحریک مناسب است. البته محدوده مقادیر مربوط به پارامترهای پالس‌ها باید با توجه به نتایج به دست آمده برای شبیه‌سازی در نظر گرفته شود. همچنین با توجه به نتایج، پیشنهادهایی برای ادامه کار ارائه می‌شود. در شبیه‌سازی انجام شده، منبع تحریک الکترو

دریافت مقاله: ۹۰/۷/۲۸؛ پذیرش مقاله: ۹۱/۷/۶

## منابع

- Ahuja, A.K., et al. (2008). An In Vitro Model of a Retinal Prosthesis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 55, 1744-1753.
- Benison, G., et al. (2001). Modeling Temporal Behavior of Postnatal Cat Retinal Ganglion Cells. *J. Theor. Biol.*, 210, 187-199.
- Brindley, G. S., & Lewin, W. S. (1968). The Sensations Produced by Electrical Stimulation of the Visual Cortex. *J. Physiology*, 196, 479-493.
- Carnevale, T., & Hines, M. (2006). *The NEURON Book*. Cambridge University Press, first edition.
- Dowling, J. (2005). Artificial Human Vision. *J. Expert Review of Medical Devices*, 2, 73-85.
- Fohlmeister, J.F., Coleman, P.A., & Miller, R.F. (1990). Modeling the Repetitive Firing of Retinal Ganglion Cells. *J. Brain Res*, 510, 343-345.
- Fohlmeister, J.F., & Miller, R.F. (1997). Impulse Encoding Mechanisms of Ganglion Cells in the Tiger Salamander Retina. *J. Neurophysiology*, 78, 1935-1947.
- Greenberg, R.J., Velte, T. J., Humayun, M. S., Scarlatis, G. N., & Juan, E.de. (1999). A Computational Model of Electrical Stimulation of the Retinal Ganglion Cell. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46, 505-514.
- Hornig, R., & Eckmiller, R. (2001). *Optimizing Stimulus Parameters by Modeling Multi-Electrode Electrical Stimulation for Retina Implants*. Proc. of International Joint Conference on Neural Networks, 2, 860-865.
- <http://www.scien.stanford.edu> (Accessed Sept. 25, 2011)
- Lu, H., et al. (2008). Selective Extracellular Stimulation of Individual Neurons in Ganglia. *J. Neural Eng.*, 5, 287-309.
- Rattay, F. (1989). Analysis of Models for Extracellular Fiber Stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 36, 676-682.
- Rattay, F. (1998). Analysis of the Electrical Excitation of CNS Neurons. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45, 766-772.
- Rattay, F., & Aberham, M. (1993). Modeling Axon Membranes for Functional Electrical Stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng*, 40, 1201-1209.
- Resatz, S. (2005). *Analysis of Retinal Cell Excitation with Visual Neuroprostheses*. Ph.D. Dissertation, Vienna University of Technology.
- Resatz, S., & Rattay, F. (2003). *Excitability of Bipolar and Ganglion Cells with Retinal Prosthesis: A Modeling Study*. Proceedings of the 25<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS Cancun, Mexico, 3, 2039-2042.
- Roth, B.J. (1994). Mechanisms for Electrical Stimulation of Excitable Tissue. *Critical Reviews in Biomed. Eng*, 22, 253-305.
- Sekirnjak, C., et al. (2006). Electrical Stimulation of Mammalian Retinal Ganglion Cells with Multielectrode Arrays. *J. Neurophysiology*, 95, 3311-3327.
- Weiland, J.D., & Humayun, M.S. (2008). Visual Prosthesis. *Proc. of the IEEE*, 96, 1076-1084.
- Wu, B. T. (2006). *2d and 3d Modeling of Retinal Prosthesis Stimulation of Bipolar Cells*. Ph.D. Dissertation, University of Illinois at Chicago.