



Title	Study on effects of electrical stimulation to visual cortex as a model of cortical prosthesis
Author(s)	Fehervari, Tamas David
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/55926">https://hdl.handle.net/11094/55926</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

Name ( Fehérvári Tamás Dávid )

Title

Study on effects of electrical stimulation to visual cortex as a model of cortical prosthesis

( 脳機能補綴法を想定した視覚野への電気刺激効果に関する研究 )

## Abstract of Thesis

This dissertation details the author's research findings in the field of visual neuroprosthetics. In recent years, advances in engineering and surgical techniques have greatly improved the viability of neurobionic devices that can assist individuals with sensory loss or motor impairment by replacing the function of damaged neural elements. Worldwide research efforts to create a commercially viable cortical visual prosthesis have greatly increased. The aim of the author's work was to help improve the design of cortical visual prostheses by combining simulation of the visual experience of recipients of cortical visual implants with in vivo neurophysiology experiments. This dissertation comprises seven chapters.

## Chapter 1

Chapter 1 introduces the motivational background and defines the scope of this dissertation. This chapter describes intracortical visual prostheses and offers a brief overview of the history and current status of ongoing research projects in this field to place the author's work in context.

## Chapter 2

Chapter 2 describes a system that simulates cortical visual prosthetic vision. The author developed the simulator's software. While prosthetic vision simulation studies almost exclusively focus on retinal implants, this simulator's model was based specifically on the physiological properties of the human visual cortex (retinotopic map, cortical magnification). To improve the level of realism offered by the simulator, characteristics of phosphene vision reported in clinical studies were incorporated into the model, including irregularities (location, shape), temporal dynamics (fading out, persistence, flicker fusion), phosphene fusion, electrode failures. This simulator can be used to assess the efficacy of various prosthesis designs (e.g. image processing, electrode placement).

## Chapter 3

Chapter 3 describes the methodology involved in intracortical electrical stimulation and relevant literature. Voltage-sensitive dye imaging, surgery, intracortical stimulation and data processing methods used in the experiments are explained.

## Chapter 4

Spatiotemporal characteristics of the local primary visual cortex (V1) response evoked by intracortical electrical stimulation are detailed in Chapter 4. V1 stimulation was found to evoke local activity in V1 that spread anisotropically, elongated in the anteroposterior direction. High-intensity stimulation induced lateral

spreading that typically engaged the whole of the visual cortex, while response to low intensity stimulation was localised. Propagation speed analysis data suggested possible mixed direct long-range and slow multisynaptic horizontal propagation. A widespread inhibition that affected a large area of V1 at the same time was also found, which was eliminated by a GABAA-antagonist. These results are relevant for prosthetic implant design as they describe the essential cortical response to electrical pulses, and the reported local activity patterns are likely to play a role in interactions between multiple electrodes. The author's work is the first presentation of the effects of electrical stimulation in the mouse visual cortex using in vivo voltage-sensitive dye imaging.

## Chapter 5

Chapter 5 details the author's novel findings concerning the spatiotemporal characteristics of interareal transmission between V1 and extrastriate visual areas. The electrical stimulus evoked multiple responses in the extrastriate region surrounding V1, with a spatial pattern similar to known visual area maps of the mouse visual cortex, and it was shown that electrical stimulation respected the visuotopic mapping of visual areas. Analysis of area latency differences and cortical activity suppressed by tetrodotoxin in extrastriate visual area LM indicated mixed direct and indirect transmission between V1 and extrastriate areas. These findings are important for visual prostheses as they show that the electrically evoked response was in several ways similar to those evoked by visual stimulation, i.e. they propagated to higher visual areas and respected the retinotopic map of visual areas.

## Chapter 6

Chapter 6 presents experimental results with repetitive stimulation. Effects of repetitive stimulation applied to V1 and LM at various frequencies and intensities were analysed. Results yielded interesting similarities between measured cortical responses and prosthetic vision, such as fusion of individual pulses into a continuous signal in area LM at high-frequency V1 stimulation, rapid decline of LM response amplitude despite ongoing V1 stimulation, and response continuing beyond the end of the stimulus train. These resemble phosphene behaviour reported by patients in clinical trials. Some suggestions regarding optimal stimulation parameters (e.g. current intensity, frequency, train length) can also be inferred, with caution, from the available data.

## Chapter 7

Chapter 7 concludes the thesis with a summary of simulation and physiology results, and discuss their relevance and potential applications in cortical prosthetic implant design. Possible future research directions are also explored.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( Tamas David Fehervari )			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	教授	八木 哲也
	副 査	教授	尾崎 雅則
	副 査	教授	大澤 五住 (生命機能研究科)
	副 査	准教授	林田 祐樹
	副 査	教授	伊藤 利道
	副 査	教授	森 勇介
	副 査	教授	片山 光浩
	副 査	教授	栖原 敏明
	副 査	教授	近藤 正彦
	副 査	教授	森 伸也
論文審査の結果の要旨			
<p>視覚は、人間が生活する上で極めて重要な感覚機能である。事故や病気により視覚機能を司る神経組織が損傷、変性し視覚機能が失われた場合、これを回復する治療法は現在のところ無い。近年、この失われた視覚機能を電子デバイス・システムによって部分的に再建するという、いわゆる人工視覚再建の研究が盛んになってきた。人工視覚再建では、外界像を視覚センサーによって受容・処理し、視覚神経系に埋植された電極アレイを介して神経組織を電氣的に興奮させることによって、全盲者の視覚を部分的に再建することを試みる。これは、脳視覚野を電気刺激することによって、光覚と呼ばれる限局した広がりをもった光感覚が誘発されるという過去の臨床実験結果に基づいている。しかしながら、電気刺激パラメータと惹起される光覚の特徴との関係は、臨床実験が技術的、倫理的にも困難なため、ほとんど理解されていない。本論文は、脳視覚野刺激型の人工視覚再建の実現のための基盤となる、電気刺激によって惹起される脳神経系の興奮様式に関する基礎的な知見を、シミュレーションによる解析と動物実験によって示している。以下に本論文の内容を記す。</p> <p>第1章では、人工視覚再建の基本的な方法論について説明し、電気刺激を行う神経組織部位の候補と、それぞれの部位の特徴について失明原因との関連で説明した後、脳視覚野刺激型のシステム構成について述べている。また過去に実施された臨床試験にも触れ、その問題点などを提起しながら、本論文の人工視覚再建研究の中の意義付けを記述している。</p> <p>第2章では、現時点で現実的とされている1次視覚野刺激型の人工視覚再建のシステム構成に基づいて、仮想的に視覚野へ埋植された多点電極によって惹起され得る光覚パターンを、実時間でコンピュータディスプレイ上に再現するシミュレーション実験について記述している。このシミュレーション実験では、視野上に惹起される光覚パターンを、過去の解剖学、生理学および計算論的モデルから推定し、仮想的電極アレイが惹起する光覚パターンをコンピュータ画面上にディスプレイに再現している。それぞれの光覚の大きさや輝度などは、この過去の極めて限られた臨床実験によって報告された光覚の特性も加味され、過去のシミュレーションに比べ現実に近いものと考えられる。得られた再現画像は、人工視覚再建によってどのようなレベルの視覚が再建されうるのかを議論する上で、極めて有用なものである。</p> <p>第3章では、視覚再建に用いられるべき電気刺激のパラメータを最適化するためには、電気刺激が1次視覚野神経回路にどのような興奮パターンを惹起するかを、動物実験によって明らかにする重要性を論じた上で、本論文で実施された生理学実験の方法について説明されている。動物実験は、脳神経回路の活動が光覚の特性と直接関連するという前提のもとに、麻酔下のマウスにおいて電気刺激に対する1次視覚野の興奮の時空間パターンを、電位感受性色素</p>			

を用いたイメージング手法によって解析し、電気刺激様式と惹起される光覚の関係を明らかにするものである。実験について説明している。過去において、電気刺激による脳神経回路の活動は、微小電極を用いた電気計測が主流であり、電位感受性色素を用いたイメージング実験は、*in vivo* 動物に対してはほとんどない。また膜電位感受性色素によるイメージングは、非常の信号対雑音比が低く、*in vivo* 実験は極めて困難である。ここで実施された計測法は、雑音、心拍などに起因するアーティファクトを軽減するための様々な工夫がなされており、過去に類を見ない高い時空間精度を実現している。

4章では、1次視覚野に対して電気刺激を行った際に惹起される視覚野応答を、上記3章で説明されたイメージング法により計測した結果を特に1次視覚野内に注目して記述している。マウス視覚野の領野構造に関しては、過去に解剖学・形態学の知見は多々あるものの電気生理学的な研究は数少ない。ここでは電気刺激部位およびマウスの応答領野を、形態学実験を併用して同定し、応答がどのような時間経過で1次視覚野を伝播するかを刺激電流強度との関連において高い時空間精度で捉えている。ここではまず、電位感受性色素で観測した応答の時間波形が、過去において微小電極によって計測された局所電位変化と合致していることを確認している。次に電気刺激部位で惹起された興奮応答が、電気刺激強度が低い場合は刺激付近に限局するが、刺激強度を上げるに従って1次視覚野全体に非減衰的に伝播することを定量的に明らかにした。前者は、人工視覚における適切な電流刺激パラメータを同定し、後者は1次視覚野神経回路の新しい特性を見出したものである。

5章では、4章の1次視覚野内での信号伝播の解析に続き、1次視覚野で惹起された応答が、2次視覚野またさらに高次の視覚野へ伝播する様子を、定量的に解析している。人工視覚において、電気刺激に誘発される光覚は、1次視覚野の応答が高次視覚野へ伝播することを反映したものと考えられる。ここでは、1次視覚野で惹起された興奮性応答が、1次視覚野を囲む複数の2次視覚領野へと並列に伝播する様子を、電気刺激強度との関連において定量的に示した。この実験結果は、マウス視覚野において1次視覚野を囲む複数の2次視覚野が存在することを実証したものである。さらに実験では、1次視覚野内において電気刺激位置を移動させながら興奮部位を変化させると、対応して2次視覚野の応答位置が変化し、その位置の対応関係が解剖学的に見た神経投射マップとほぼ一致していることを示した。以上の結果は、人工視覚再建において適用すべき電気刺激強度の範囲と、電気刺激に応じて惹起される視覚野神経回路の応答の時空間特性、すなわち惹起される光覚の特性の理解に関して重要な示唆を与えると同時に、近年の遺伝子改変技術を背景にして盛んに研究に用いられているマウスの視覚神経系に関する生理学的な新知見を与えるものである。

第6章では、パルス状の電気刺激を連続的に与えたときの興奮応答の時空間特性について検討を加えている。人工視覚では、通常単一の短パルス刺激ではなく、ある一定の時間間隔において連続した繰り返しパルス刺激を行う。この手法は、神経組織の損傷や神経の変性などを軽減するためのみでなく、少ない電気エネルギーで効率よく神経回路の興奮させるために有効であると考えられている。過去の神経生理学の知見から、神経回路は繰り返し短パルス刺激に対して、加算的あるいは増幅的な興奮を示す場合（シナプス増強）と刺激パルスに対して徐々に興奮が減弱する（シナプス減弱）があることが知られている。すなわち、連続パルス刺激に対する視覚野の応答を解析することは、人工視覚再建において刺激効率を最適化するために極めて重要である。ここでの実験では、パルス状電気刺激の強度、周波数と、これにより惹起される興奮応答の時空間特性との関係を精査し、最適な刺激パターンに関する知見をまとめた。さらに1次視覚野から2次視覚野へのフィードフォワード方向の信号伝播が、2次視覚野から1次視覚野へのフィードバック信号伝播に比べて、一過性が強いことを見出した。これらは人工視覚再建のみならず視覚野神経生理学の新しい知見を含む重要な観測結果である。

最後の7章では、以上の研究成果を総括するとともに、得られた結果にもとづいて、人工視覚における電気刺激パラメータの選択について論じている。

以上のように、本論文は、人工視覚再建のためのシステム設計に関する貴重な基礎データを示めすとともに、視覚神経科学の資する重要な知見を含み、生体電子工学、医用電子工学の発展に大きく寄与する。

よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。