

利用廣義激活函數預測神經反應

本文翻譯自 IT'IS 基金會文章: [Predicting Neural Responses with the Generalized Activating Function](#)

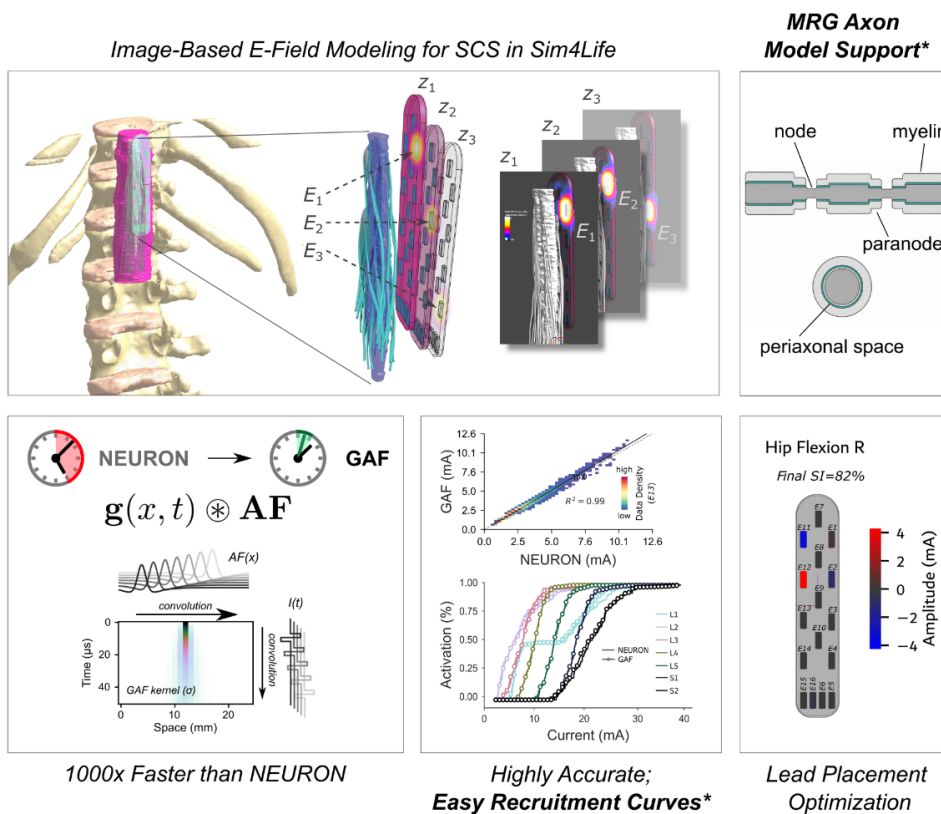
一、計算瓶頸

在典型的脊髓刺激(Spinal Cord Stimulation, SCS)計算工作流程中，通常會利用有限元素法(Finite Element Method, FEM)計算病患專屬體積導體模型(Volume Conductor Model)中的電磁場分布。接著，將所得的細胞外電位(Extracellular Potential)與動態神經模型耦合，主要用於模擬大直徑、有髓鞘的脊髓後索(Dorsal Column)及背根傳入神經纖維(Dorsal Root Afferents)。

像 MRG (McIntyre–Richardson–Grill)模型這類複雜的多區室電纜模型(Multi-Compartment Cable Model)，能夠以高度擬真的方式描述相關神經生理機制，但其計算成本相當高昂。即使使用效能良好的工作站，透過 NEURON 軟體對單一病患進行完整神經募集圖(Recruitment Map)模擬，通常仍需耗費數小時甚至數天的計算時間。

由 Rattay 提出的經典活化函數(Activating Function, AF)方法則提供了一種快速替代方案。然而，該方法忽略了许多重要因素，包括刺激脈衝波形(Pulse Shape)、膜電位暫態動力學(Transient Membrane Dynamics)、軸向擴散(Axial Diffusion)、漏電流(Leakage Current)，以及神經纖維末端的活化效應等。

在臨床相關的應用情境中，這些限制具有顯著影響。研究顯示，基於 AF 方法所預測的神經活化閾值與 NEURON 模擬結果之間的相關性較低($R^2 = 0.14$)，因此可能導致電極導線放置位置的評估不夠準確，進而影響最佳化治療方案的制定。



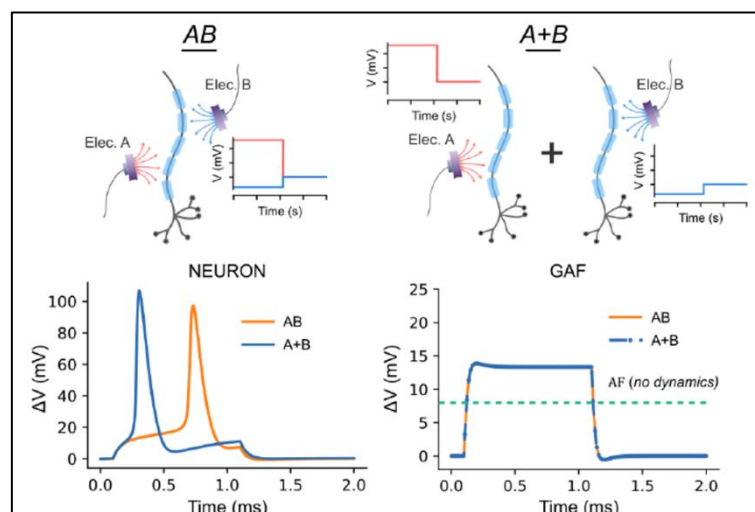
Sim4Life V9.6 將快速 GAF (Generalized Activating Function)預測器擴展至臨床上更具代表性的 MRG 軸突模型，並新增自動化募集曲線(Recruitment Curve)分析功能，使病患專屬的脊髓刺激(SCS)模型得以轉化為可直接用於最佳化設計的完整工作流程。此流程涵蓋從醫學影像建立模型與電場模擬、快速且精確的神經纖維募集預測，到多極電極(Multipolar)刺激配置最佳化等步驟，協助研究人員與臨床工程師更有效率地實現選擇性神經刺激(Selective Stimulation)設計，同時大幅縮短傳統神經模擬所需的計算時間。

二、廣義活化函數

廣義活化函數(GAF)是在經典活化函數(AF)的基礎上進一步擴展而來，其方法是將細胞外電位與一個由線性化電纜方程推導出的格林函數核(Green's function kernel)進行卷積。此核函數可捕捉亞閾值膜極化(subthreshold membrane polarization)的時空動態特性 — 包括軸向電流擴散(axial current spread)、膜漏電(membrane leakage)以及脈衝波形效應(pulse-shape effects) — 一直延伸至動作電位觸發(spike initiation)之前的階段。該卷積運算可在頻域中透過快速傅立葉轉換(FFT)高效計算；對於許多實務上常見的脈衝波形，甚至可進一步解析求解。

最初的 GAF 形式僅適用於無髓鞘神經纖維及較簡化的有髓鞘模型。V9.6 將 GAF 擴展至雙電纜(double-cable)有髓鞘模型，例如 MRG 模型及其感覺神經變體，也就是臨床治療規劃所需的高生物物理精度模型。同時，系統內建對邊界條件的處理機制，涵蓋神經纖維實際終端(physical fiber termination)以及計算域截斷(computational domain truncation)，以解決低頻暴露安全評估中已知的數值偽影問題。

GAF 保持對細胞外電場的線性疊加特性：在任何多極刺激配置下，膜電位極化皆可表示為各電極接觸點響應的加權總和，而無需對每一種新配置重新進行完整模擬。更重要的是，GAF 完全建立於生物物理機制之上，並不依賴機器學習方法，因此具備良好的可解釋性與外推能力，可應用於新的治療範式與創新刺激技術的開發。

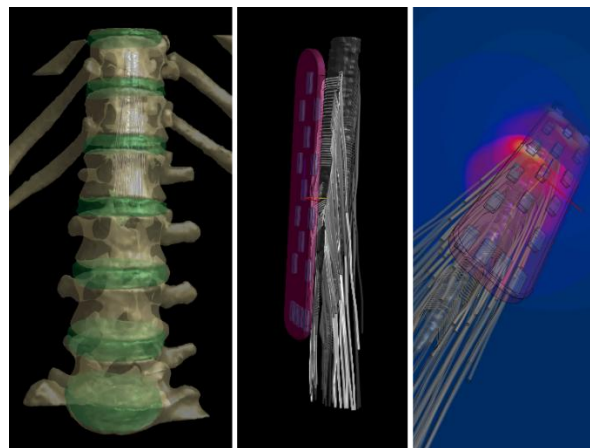


GAF 在亞閾值(subthreshold)階段對外加電場的響應具有線性特性，因此電極 A 與 B 同時作用時的組合響應(AB)，等同於兩者各自獨立響應的疊加(A + B)。相較之下，在 NEURON 模擬中，一旦產生動作電位放電(spike firing)，AB 與 A + B 的結果便會開始出現偏差。

因此，在 GAF 框架下，任何多極(multipolar)刺激配置都可以表示為各電極接觸點預先計算響應的加權總和，無需針對每一種新配置重新進行完整數值模擬。

三、驗證(Verification): 解剖學細節脊椎模型

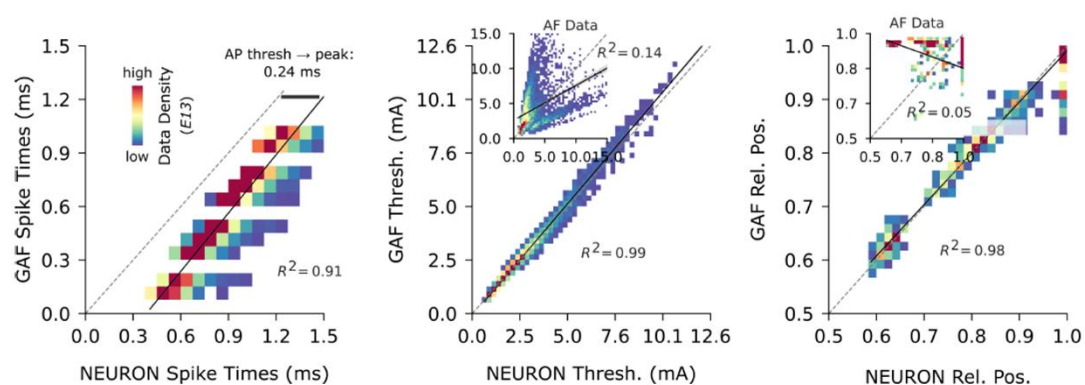
GAF 的準確性在一個病患專屬的腰薦椎(lumbosacral)模型中進行驗證。該模型包含 700 條有髓鞘的雙電纜(double-cable)軸突，涵蓋具生理合理性的纖維直徑範圍與走向變化(模型由 [Rowald et al., 2022](#) 提供)。



用於驗證的病患專屬腰薦椎模型包含：椎骨解剖結構(左圖)、脊髓與背根根絲(dorsal rootlets)及 16 接點板狀電極(paddle lead)(中圖)，以及對應的刺激電場分布(右圖)。這些根絲被賦予異質性的詳細雙電纜纖維群，涵蓋多種符合生物學真實性的纖維直徑與走向。該模型源自 [Rowald et al.\(2022\)](#)，並曾用於規劃刺激方案，使重度運動完全癱瘓患者恢復行走能力。

在涵蓋所有 16 個板狀電極接點、8 種脈衝寬度以及完整纖維族群的條件下：

- GAF 所預測的閾值與 NEURON 模擬結果高度一致，達到 $R^2 = 0.99$ ，相較之下傳統活化函數(AF)僅為 $R^2 = 0.14$
- 神經動作電位的起始位置預測達到 $R^2 = 0.98$ ，包含傳統 AF 系統性無法捕捉的末端 (terminal) 激活情況
- 動作電位起始時間的預測亦高度一致，達到 $R^2 = 0.91$



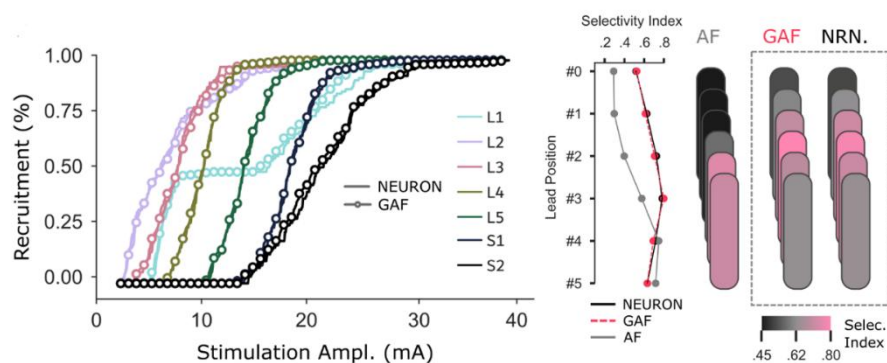
GAF 與 NEURON 在所有纖維、電極接點與脈衝寬度條件下的比較結果包括: 動作電位起始時間(左)、活化閾值(中)以及起始位置(右)。同時也展示了傳統 AF 的預測結果(以插圖形式呈現), 突顯 GAF 在精度上的顯著提升。

這些結果證實, 在臨床相關條件下, 只要能準確解析亞閾值膜動力學, 即足以預測神經活化閾值, 以及動作電位起始的位置與時間。

四、確認(Validation): 重現臨床 SCS 規劃流程

GAF 被應用於重現 Rowald et al., 2022 的術前脊髓刺激(SCS)規劃流程。在原始研究中, 基於病患特異性的 NEURON 模擬(並以術中肌電圖驗證), 用於篩選六個候選電極放置位置, 以實現下肢運動功能的恢復。

GAF 成功重現了神經募集曲線(recruitment curves)、根節層級的活化模式(root-level activation patterns), 以及板狀電極在頭尾向(craniocaudal)位置變化與功能性運動選擇性之間的關係。完整的 16 電極募集圖在 NEURON 中需耗時超過 24 小時才能完成, 而使用 GAF 則可在 10 分鐘內完成, 同時仍保留原始工作流程在治療規劃層級所需的關鍵精度。



基於 Rowald et al. (2022) 規劃流程的驗證結果顯示: 腰薦椎各神經根的募集曲線(左圖), 以及六個候選電極位置下的功能選擇性(右圖)。GAF 在募集行為與選擇性預測上與 NEURON 高度一致, 並建議相同的電極放置位置; 相較之下, 傳統活化函數(AF)則出現明顯偏差。

五、延伸: 多極與脈衝波形最佳化

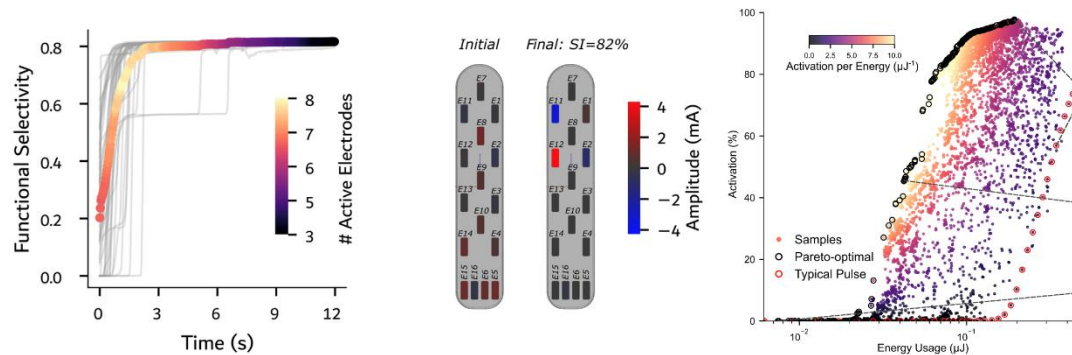
GAF 結合高速計算能力、高精度與線性特性, 使其能夠系統性地探索傳統多區室模型無法有效涵蓋的參數空間。

研究中採用帶有稀疏性與電流平衡正則化(regularization)的 PyTorch 梯度式最佳化方法, 在所有 16 個板狀電極接點中尋找最佳多極配置。整個流程可在消費級 GPU 上於 10 至 30 秒內完成, 並成功得到一組配置, 使右髖屈曲(right hip flexion)的功能選擇性指數由單電極最佳基準的 52% 提升至 82%, 接近理論最優值。

此外, 亦使用多目標遺傳演算法(multi-objective genetic algorithm)探索脈衝波形設計空間。該波

形以 20 段連續的 20 微秒(μ s)幅度區段參數化，形成總長 400 微秒的脈衝窗口，用於尋找在「神經募集效能」與「能量效率」之間的帕累托最優解(Pareto-optimal trade-offs)。

所得帕累托前緣(Pareto front)包含多種波形，其在「活化效果—能量消耗」之間的權衡明顯優於傳統臨床雙相脈衝(biphasic pulse)，對植入式裝置的電池壽命與組織暴露安全性具有潛在重要意義。



GAF 所提供的大規模參數空間搜尋能力使上述最佳化得以實現。結果顯示，多極最佳化可在僅啟用少數電極接點的情況下，將右腕屈曲的功能選擇性指數提升至 82% (左圖; 中圖為最佳化電流分佈); 同時，脈衝波形搜尋則得到一組在活化效能與能量消耗之間優於標準臨床脈衝的帕累托最優解(右圖)。

六、研究結論

本研究證實，「快速且精確的生物物理基礎閾值預測」不再是彼此矛盾的目標。研究透過與多區室模型(multi-compartment model)這一黃金標準進行對照驗證，並在已發表的臨床流程中加以確認，同時將其擴展至過去難以計算的最佳化問題。

透過移除病患專屬神經調控建模中的主要計算瓶頸，GAF 使得以模型驅動的最佳化方法，得以從研究性工具逐步轉變為可實際應用於臨床治療規劃的工作流程。