

迷走神經刺激器之電腦模擬設計、最佳化和安全性證據建立

本文翻譯自 IT'IS 基金會文章: [In Silico Vagus Nerve Stimulator: Design, Optimization, and Safety Evidence Generation](#)

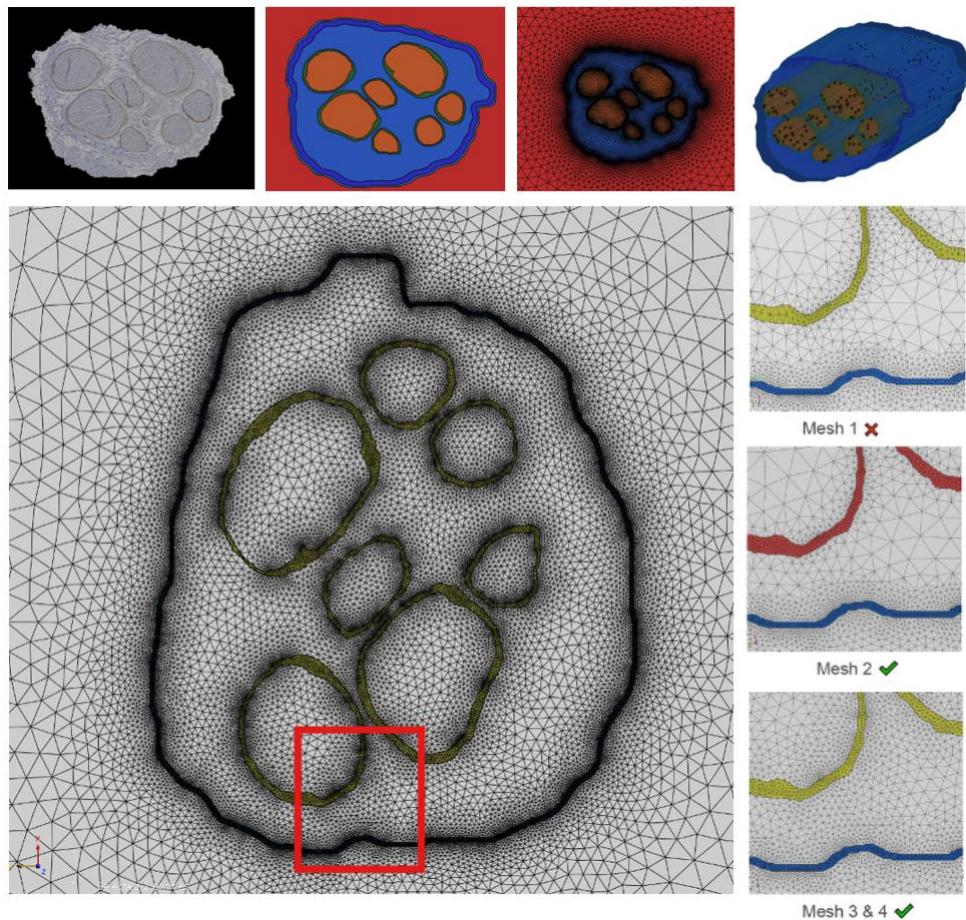
一、多尺度幾何建模

迷走神經模型是根據分割後的組織學橫截面資料建立而成，並包含：

- 多個神經束
- 神經外膜、神經束膜及神經內膜等組織層
- 位於數微米厚聚醯亞胺基板上的導電微結構電極接點
- 周圍環境(體外與體內配置有所不同)

其幾何結構涵蓋毫米尺度的神經束結構，以及微米尺度的電極接觸點與絕緣層，因此需要進行謹慎的多尺度離散化處理。

在建模過程中，先將二維分割結果透過受控擠出(controlled extrusion)延伸建立三維模型，再利用 Sim4Life 的非結構化多域網格(unstructured multi-domain meshing)進行網格生成，並針對薄層結構及電極接點周圍區域進行明確的網格細化，以確保模型能夠準確解析不同尺度下的幾何與電場特徵。



神經橫截面的離散化處理，以及用於收斂分析的 2D 網格細化。

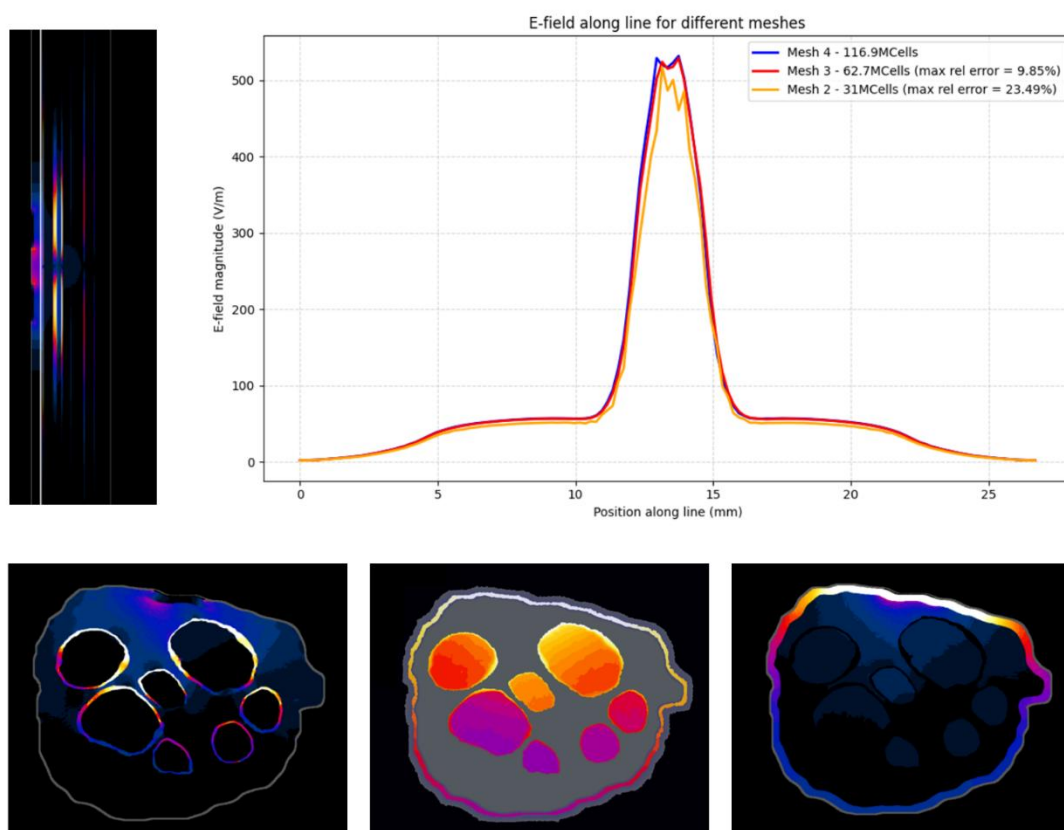
二、電磁模擬與收斂

本研究利用經整理且通過品質保證的 [IT'IS 組織性質資料庫](#) 中所提供的低頻導電率，進行電準靜態模擬。評估了約 3,000 萬至 1.2 億個單元的網格密度範圍

收斂性分析主要聚焦於：

- 電場強度
- 沿代表性軸突軌跡方向的電場梯度
- 在網格細化的情況下，預測的活化閾值穩定性

透過上述分析，確保神經募集的預測結果並非由網格離散化所產生的數值假象。



電磁模擬結果與網格收斂分析

右上: 沿神經內部的一條線，對三種具有不同細化程度的網格進行電場插值，以比較各網格的模擬結果並評估網格收斂性。

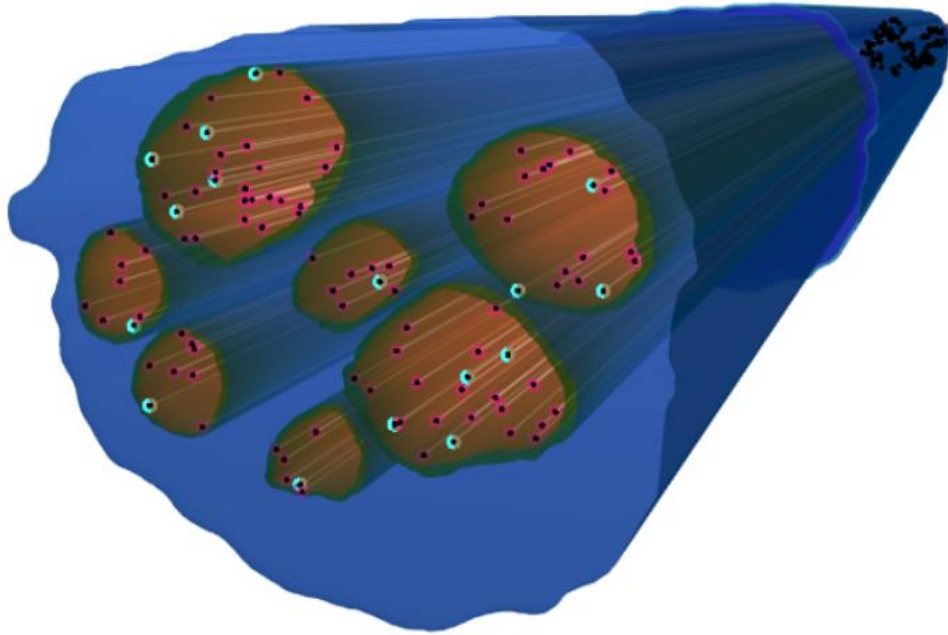
左側: 神經縱向剖面的電場分布，可觀察到越靠近電極的區域具有較高的電場強度。

下方: 神經橫截面影像顯示

- 電場分布: 越靠近電極的區域(上方神經束)，神經束膜(perineurium)中的電場值越高
- 電場梯度: 此為與軸突活化最為相關的物理量; 在越靠近電極的區域(上方神經束)，電場梯度也越強
- 電流密度分布: 顯示電流仍侷限於神經內部，並未向外流出

三、神經功能化和募集分析

神經束中配置了預先定義且具參數化的 Sim4Life **有髓鞘與無髓鞘軸突模型**，其軸突直徑分布則依據人體活體組織切片資料建立。研究計算了**神經募集曲線(recruitment curves)**，以決定達到特定神經募集程度及**傳導阻斷(conduction block)**程度時所需的刺激電流。結果顯示，施加電流與神經纖維活化之間呈現**非線性關係**，反映出神經內部電場梯度在空間分布上的異質性。

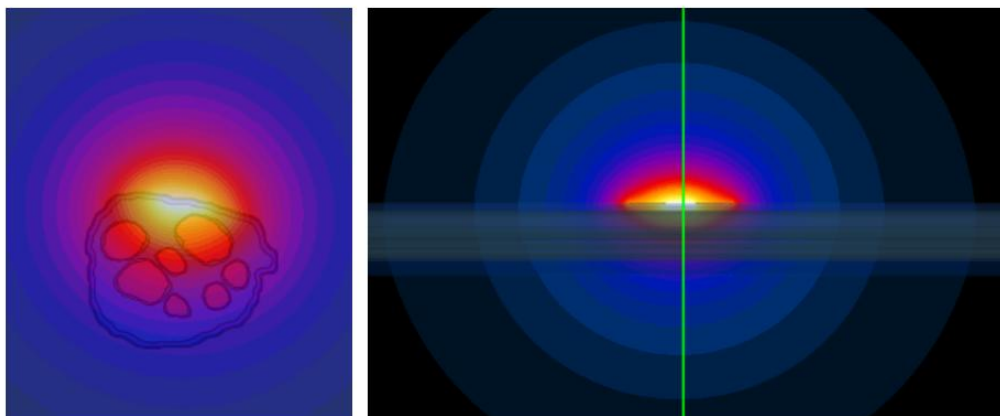


藍色體積代表神經的 **2.5D 模型**，其中包含多個以棕色顯示的神經束。每個神經束內的彩色點代表模擬軸突的空間分布：**粉紅色點表示無髓鞘軸突**，而**青色點表示有髓鞘軸突**。此圖展示了一個包含 **100 條軸突**的範例族群，這些軸突分布於各神經束內，其中 **20% 為無髓鞘纖維**，**80% 為有髓鞘纖維**。

四、熱建模與安全評估

透過 Sim4Life 的**生物熱方程式模擬器**，評估電功率沉積所造成的溫度升高。與電磁模擬相同，研究進行了仔細的**收斂性分析**，並探討**計算域截斷效應**。

接著，利用 Sim4Life 的**熱劑量建模功能**，將暫態溫度變化轉換為可與組織損傷閾值相比較的指標，以確保具有足夠的安全邊際。



基於電磁場分布的熱模擬結果: 此為將電磁場作為熱源進行熱模擬所獲得的溫度上升分布。左側圖板顯示神經的橫截面，右側圖板則顯示縱截面。結果顯示，溫度上升最劇烈的區域位於電極周圍，並逐漸向神經及周圍組織(本模型中為肌肉)擴散。隨著距離刺激部位越遠，溫度分布呈現徑向遞減的趨勢。

五、參數化建模、設計最佳化和不確定性量化

整個建模流程被轉化為參數化研究，使其能夠應用 Sim4Life 的[模型智慧超工具\(Model Intelligence Hypertools\)](#)。研究採用基於代理模型(surrogate modeling)的多目標最佳化方法，綜合考慮 11 個安全性和有效性指標，以找出更優異的電極設計 - 在最大限度提高有效性和效率的同時，將組織升溫及用於評估電化學損傷的香農準則(Shannon criterion)等風險指標降至最低。

接著，研究採用自適應替代模型(adaptive surrogate modeling)進行全面的不確定性量化，將組織特性與數值計算的不確定性傳遞至非線性模型中，以評估其對模型結果的影響。

六、研究結果

本研究量化了電極的神經募集與阻斷行為、相關的溫升與熱劑量累積，以及這些結果中的不確定性。實驗驗證了研究中的關鍵預測結果，而模擬結果則進一步引導了電極設計的開發與選擇。研究結果亦支持從動物試驗向人體試驗的轉譯，以及植入式電極安全性相關監管證據的準備。