



Elektrot etkileşimi ve uyartım eşiğinin azaltılmasına yönelik sonlu elemanlar yöntemi tabanlı yeni bir retina uyartım stratejisi

Mahmut Emin Çelik*, İrfan Karagöz

Gazi Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, Maltepe, Ankara

Ö N E Ç İ K A N L A R

- Retina dokusunun farklı elektriksel uyartımlara verdiği tepkinin incelenmesi
- Lokalize uyartım sağlayarak elektrot etkileşimini azaltan uyartım elektrot tasarımı ve yerleşimi
- Doku üzerindeki sıcaklık etkisini azaltan uyartım stratejisi

Makale Bilgileri

Geliş: 06.05.2016

Kabul: 01.09.2016

DOI:

10.17341/gazimmfd.322183

Anahtar Kelimeler:

İşlemsel modelleme,
elektriksel uyartım,
sıcaklık,
sonlu elemanlar yöntemi,
epiretinal görsel protez

ÖZET

Dejeneratif göz hastalıkları retinanın dış katmanına zarar vererek fonksiyonelliğini yitirmesine ve görsel algı kaybına neden olmaktadır. Görsel protezler, işlevselliğini kaybetmiş bölgelerin bypass edilerek zarar görmemiş bölgelerin yerleştirilen elektrot dizisi vasıtasıyla elektriksel olarak uyartılarak görsel algının yeniden kazanılmasını sağlayan cihazlardır. Görsel protezler hedeflenen yüksek uzaysal çözünürlükten oldukça uzaktır. Temel problem elektrot etkileşimi nedeniyle elektrot sayısının artırılmamasıdır. Bu çalışmada, elde edilen görsel algının çözünürlüğünü artırılması, uyartım için gerekli güç tüketiminin ve uyartım sonucu dokuda oluşan sıcaklığın azaltılması amacıyla Sonlu Elemanlar Yöntemi kullanılarak geliştirilen retinanın elektriksel uyartımında Merkez-Ağırlıklı Zaman Kaymalı Uyartım Stratejisi önerilmiştir. Bu strateji, yarı-koni biçimli elektrot tasarımı ve konfigürasyonu ile zamanda kaydırılmış ve konuma göre ağırlıklandırılmış elektriksel uyartım yaklaşımını kullanmaktadır. Önerilen stratejinin üstünlüğü konvansiyonel elektrot dizilimi ve uyartım yöntemiyle karşılaştırılmış, daha lokalize uyartım sağlanarak ayırt edilebilir elektrik alan ve akım yoğunluğu dağılımları elde edilmiştir. Konvansiyonel yöntemle uyartım akım eşiği 10 μA seviyesinde iken önerilen stratejide bu değer 0,5-2 μA aralığında elde edilmiştir. Ayrıca, konvansiyonel yöntemle uyartım için harcanan güç 4,19 mW/mm³ ve dokudaki sıcaklık artışı 1,38°C iken sunulan yöntemle bu değerler sırayla 0,239 mW/mm³, 0,4°C olarak bulunmuştur. Önerilen stratejinin yüksek çözünürlüklü retina implant sisteminin geliştirilmesine, çözünürlük, güç tüketimi ve dokudaki sıcaklık artışının sınırlanması çalışmalarına katkı sağlayacağı sonucuna varılmıştır.

A novel finite element method based retinal stimulation strategy to decrease stimulation threshold and electrode crosstalk

H I G H L I G H T S

- Investigation of the retinal responses to different electrical stimulation types
- Stimulation electrode design and its placement that reduce electrode interaction by providing localized stimulation
- Stimulation strategy that reduces the temperature rise over the tissue

Article Info

Received: 06.05.2016

Accepted: 01.09.2016

DOI:

10.17341/gazimmfd.322183

Keywords:

Computational modeling,
electrical stimulation,
temperature,
finite element method,
epiretinal visual prosthesis

ABSTRACT

Degenerative eye diseases damage outer layer of the retina and cause to lost the vision. Visual prostheses are the systems which enable to elicit visual perception through electrical stimulation of the regions that remain intact using electrode arrays at these regions bypassing damaged parts. Spatial resolution of the visual prostheses is far away from the desired value. The main problem is that the number of electrodes couldn't be increased because of electrode interaction. In this study, Central-Weighted Time Shifted Stimulation Strategy which is developed using Finite Element Method is presented which aims both to increase spatial resolution and to decrease power dissipation needed for stimulation and temperature rise on the tissue. This strategy uses semi-cone shaped electrode design and configuration, stimulation approach which is time shifted, weighted depending on the position. Results are compared to the results with conventional electrode layout and stimulation. It is seen that proposed strategy provides discriminable electric field and current density distributions. While stimulation current threshold is 10 μA for conventional method, it ranges 0.5-2 μA for proposed strategy. Furthermore, power dissipation and temperature rise on the tissue are 4.19 mW/mm³ and 1.38°C respectively for conventional method, they are 0.239 mW/mm³ and 0.4°C for proposed strategy. It is concluded that proposed strategy makes a significant contribution to the studies on developing high resolution retinal implant systems in terms of resolution, power dissipation and limitation of temperature rise on the tissue.

* Sorumlu Yazar/Corresponding author: mahmutemincelik@gazi.edu.tr / Tel: +90 312 582 3307

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Görsel algı, retinanın en dış katmanında ışığın elektriksel sinyale dönüştürülmesi ve bu sinyallerin görsel yolun ilerleyen noktalarında çeşitli uzaysal zamansal sinyal işleme süreçlerinden geçirilmesi ile beyindeki görsel kortekste oluşmaktadır. Tavuk Karası (Retinitis Pigmentosa) ve Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (Age Related Macular Degeneration) gibi göz hastalıkları bu görsel süreci kötü yönde etkileyerek total görme kaybına neden olan ciddi hastalıklardandır. Gelişmiş ülkelerdeki 80 yaş ve üzeri kişilerde görülme oranı %25 olarak raporlanan bu iki retina hastalığı dünyada 1,5 milyardan fazla kişiyi etkilemiş bunların 40 milyondan fazlası görme algısını kaybetmiş görme algısını kaybedenlerin %82'sinin 50 yaş ve üzerinde olduğu belirtilmiştir [1, 2]. Bu hastalıkların yavaşlatıcı tedavi yöntemleri olmasına karşın bilinen ve uygulanan herhangi bir tedavisi bulunmamaktadır [3]. Bu hastalıklar retinanın en dış katmanındaki fotoreseptörlere zarar vermekte, ışığı elektriksel sinyale dönüştürmekten sorumlu olan fotoreseptörlerin bozulması ile elektriksel sinyallerin görsel yolda ilerlemesi kesintiye uğramakta ve zamanla görsel algı tamamen kaybolmaktadır. Bu hastalıkların ciddi safhalarındaki deneklerle gerçekleştirilen detaylı çalışmalarda fotoreseptörler önemli ölçüde zarar görse de, uzun süredir göremeyen hastalarda bile iç retina katmanlarındaki sinir hücreleri, retinal gangliyon hücrelerinin ve optik yoldaki diğer iletim bölgelerinin büyük ölçüde zarar görmediği, sağlam kaldığı, morfolojik olarak uygun olduğu rapor edilmiştir [4]. Görsel protez sistemleri, görsel yolda zarar görmüş bölgelerin bypass edilerek fonksiyonel olarak uygun bozulmadan kalan bölgelerdeki sinir hücrelerini o bölgeye yerleştirilen bir elektrot dizisi ile elektriksel olarak uyartarak görsel restorasyonun yeniden kazanımını sağlamayı hedefleyen sistemlerdir. Son yıllarda, elektronik, minyatürizasyon, malzeme, mikroelektronik paketleme gibi farklı alanlardaki ilerlemeler retina protezlerinin geliştirilmesini mümkün kılmıştır [5, 6]. Retina protezleri elektriksel uyarımın gerçekleştirileceği mikroelektrot dizisinin implante edileceği hedef retina bölgesine bağlı olarak 3 ana kategoride sınıflandırılabilir. Epiretinal protezlerde elektrot dizisi retinanın üst yüzeyine yerleştirilir. Çıkışlarındaki sinir telleri optik diski oluşturan retina gangliyon hücrelerinin uyarımı hedeflenmektedir. Hayvan deneyleri ile akut ve kronik insan denemelerinden edinilen bulgular açısından en uzun izleme süresine sahiptir. İnsan denekler ile yapılan klinik çalışmalarla nesnelere tanındığı, çevrelerinin ayırt edilebildiği ve yüksek doğrulukla harflerin okunabildiği rapor edilmiştir [7]. Subretinal protezler implantasyon için retinanın alt kısmındaki retina pigment epitel katmanı ile foto-reseptör katmanı arasındaki bölgeyi kullanmaktadır. Bu yaklaşımda silikon disk üzerindeki foto-diyotları aktive etmek için yansıyan ışık kullanılır [8, 9]. Akut ve kronik denemeler geniş harflerin okunmasını ve nesne takibinin başarıyla gerçekleştirildiğini göstermiştir [9, 10]. Suprakoroidal protezler ise sklera ile koroid arasındaki bölgenin elektriksel olarak uyarımını esas almaktadır. Klinik denemelerde

fosfen algısının elde edildiği raporlanmıştır [11]. Retina implantları vasıtasıyla elde edilen fosfen algısının, görüntünün, çözünürlüğü kullanılan elektrot sayısına bağlıdır. Hedeflenen çözünürlüğün çok uzağında olan mevcut durumda karşılaşılan en büyük problem elektrot etkileşimidir. Elektrot etkileşimi, uyarımın dokuda indüklediği elektrik alanların uzaysal süper pozisyonudur. Üst üste binen elektrik alanlar ayırt edilebilir fosfen algısını, tekil uyarım bölge oluşumunu bozarak uzaysal çözünürlüğün artmasını engeller. Uzaysal seçiciliği olan yüksek çözünürlüklü sistemlerin geliştirilmesi ve retina protezlerinin potansiyelinin tam anlamıyla kullanılmasında, uyarım nedeniyle retina dokusunda ortaya çıkan alan dağılımlarının belirli bölgelerde kısıtlanarak lokalize uyarım sağlanarak birbirini etkilemesi engellenmelidir.

Bu çalışmada, görsel protez sistemlerinde çözünürlüğü artırmak için gereken düşük elektrot etkileşimi, uyarım eşiği, sistemin güvenli sınırlarda uzun süre çalışmasını sağlayacak düşük güç tüketimi ve dokuda indüklenecek en düşük sıcaklık için retina dokusunun elektriksel uyarımında yeni bir yaklaşım olarak Merkez-Ağırlıklı Zaman Kaymalı Uyarım Stratejisi sunulmuştur. Problemin tanımında geliştirilen işlemsel model Sonlu Elemanlar Yöntemi kullanılarak çözülmüştür. Sunulan strateji üç temel bileşene sahiptir. Birinci olarak, elektrot etkileşimini en aza indirmek için gereken lokal uyarımın sağlanması adına en uygun elektrot tasarımı yapılmıştır. Elektrot tasarımına yönelik elektrot boyutu, aralığı, yüksekliği ve dönüş elektrot boyutu ile uyarım akım genliği optimize edilmiştir. İkinci olarak, geniş toprak elektrotuna sahip elektrot dizilerinin aksine retina anatomisine en uygun merkezde dar ama yoğun, kenarlara doğru genişleyen ancak daha az yoğun altıgen elektrot dizilimi kullanılmıştır. Altıgen dizilim retina dokusunun yapısıyla uyumludur, zira çok yoğun sinir hücresine sahip fovea bölgesi retinanın alan olarak yaklaşık %1'ini oluştururken beyindeki görme merkezinin %50'sinden fazlasını etkiler [12]. Üçüncü ve son olarak, güç tüketimini en aza indirmek, doku üzerinde indüklenen sıcaklığı azaltmak, uyarım eşiğinin düşürülüp elektrot boyutunun azaltılmasına imkan sağlanmasıyla çözünürlüğün artırılmasını sağlamak ve elektrot etkileşimini en aza indirerek hem fosfen distorsiyonunu azaltmak hem de çözünürlüğü artırmak için aynı sıradaki elektrotların uyarımında merkezden kenara doğru uyarım genliği ağırlıklandırılmış, aynı zamanda sıralı ateşleme sağlayacak faz kaydırılmış bifazik uyarım vurularına sahip gelişmiş bir uyarım yöntemi sunulmuştur. Yöntemin etkinliği standart dizilim ve uyarım yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Burada elektrot çapı, elektrotlar arası mesafe, uyarım akım genliği gibi uyarım, elektrot şekli ve dizilimi gibi tasarım parametreleri incelenerek önerilen model elektrik alan, akım yoğunluğu, sıcaklık açısından irdelenmiştir. Diğer yandan, tavşan retinası kullanılarak gerçekleştirilen in vitro deneysel çalışmalar ile bifazik uyarım vurularının altıgen dizilime sahip bir elektrot dizisindeki aksiyon potansiyeli tespitinde eşik akımı ve elektrot çapının etkisi incelenmiştir.

2. MATERYAL VE METOD (MATERIALS AND METHOD)

2.1. İşlemsel Retina Modeli ve Tanımlayan Eşitlikler (Computational Retina Modeling and Governing Equations)

Sonlu elemanlar yöntemi ile modelleme diferansiyel denklemler ile ifade edilen ve daha önceden tanımlanmış sınır koşullarına sahip bir problemi çözen nümerik bir yöntemdir. Problem domainleri, düğümler içeren sınırlı büyüklükteki elementlere ayrılır. Diferansiyel denklemler, sınır koşullarını kullanarak düğüm düğüm hesaplanarak çözülür. Retinanın elektriksel uyartımını modelleme problemine retina dokusunun modellenmesi ile başlanmıştır. Uyarım modeli retina dokusu ve üzerine yerleştirilen elektrotlardan oluşan gerçeğine uygun 3 boyutlu sunulmuştur. Retina ve elektrotlardan oluşan iki domain belirlenmiştir. Retina dokusunun homojen ve isotropik olduğu varsayılmıştır. Retina dokusu ve elektrotlar ile ilgili parametreler öncü deneysel çalışmalarda belirlenmiştir [13, 14]. Bu çalışmada diferansiyel denklemlerin çözümünde kullanılan parametreler Tablo 1’de sunulmuştur [15, 16].

Tablo 1. İşlemsel modelde kullanılan parametreler
(Parameters used for computational model)

Parametre	Değer	Birim
Elektriksel İletkenlik	0,0226	S/m
Bağıl Yalıtkanlık	1	1
Termal İletkenlik	0,528	W/(m.K)
Yoğunluk	1040	Kg/m ³
Sıcaklık Kapasitesi	3650	J/(kg.K)
Kalınlık	300	µm
Genişlik	4000	µm
Vuru Periyodu	200	µs
Sıcaklık	36	°C
Elektrot Çapı (Sunulan, Standart)	40-125, 400	µm
Elektrot Aralığı (Sunulan, Standart)	90-190, 300	µm

Elektrot tasarımında düzlemsel ve büyük boyutlu toprak elektrotu kullanımının elektrot etkileşimine neden olarak çözünürlüğün artırılmasını engelleyen bu dezavantajı ortadan kaldırmak ve uyarım elektrotu ile toprak arasında

oluşturulan hedef uyarım bölgesini lokalize etmek amacıyla yarı-koni biçimli düzlemsel olmayan dokuya nüfuz eden elektrot yapısı önerilmiştir, Şekil 1 Yarı-koni biçimli yapının taban yüzeyi uyarım alanı, Şekil 1 sağ üst gösterimin merkezindeki dairesel yüzey, olarak kullanılırken üst silindirik yüzey, Şekil 1 sol üst gösterimin mavi ile taranmış olan üst silindirik çember bölge, toprak elektrotu olarak kullanılmıştır. Elektrot etkileşimini azaltmak, uyarım eşliğini düşürerek harcanan güç ve sıcaklık gibi parametreler açısından daha düşük sınırlarda uyarımı mümkün kılıp çözünürlüğü artırmak için kullanılan uyarım stratejisinde uyarım vuru genlikleri elektrotların yerine göre ağırlıklandırılmış ve bu uyarım vuruları arasına zaman farkı uygulanarak elektrotların sırayla ateşlenmesi sağlanmıştır. 4 elektrotun olduğu bir hat boyunca her bir elektrotta farklı uyarım sinyalleri uygulanmış olup bunların her biri 200 µs periyoda sahiptir. Pozitif ve negatif alternansların ardından uyarımsız bir zaman aralığı bırakılmıştır. Tavşan retinası ile gerçekleştirilen in vitro deneylerde hangi uyarım tipinin daha uygun olduğu ve hangi elektrot boyutunun daha çok aksiyon potansiyeli algılayacağı irdelenmiştir. Problemin çözüm modeli 2 boyutlu eksen simetrik olarak yapılmıştır. Modelin boyutları 4 mm x 4 mm x 0,3 mm’dir. 3-boyutlu temsili gösterimdeki elektrot yerleşimi, elektrot boyut ve aralık değerleri kullanılarak belirlenmiş bir hat üzerinde çözüm gerçekleştirilmiştir. Modelin tanımını yapan ve çözümünü içeren diferansiyel denklemler aşağıda sunulmuştur. Elektriksel uyarım tarafından üretilen elektrik ve manyetik alan davranışı Maxwell denklemleri ve ilişik eşitlikler ile ifade edilir [17, 18].

$$\nabla \cdot D = \rho \quad (1)$$

$$\nabla \cdot B = 0 \quad (2)$$

$$\nabla \times E = \frac{\partial B}{\partial t} \quad (3)$$

$$\nabla \times H = J_{tot} \quad (4)$$

Eş. 1-4’te D ($D = \epsilon E$) elektrik akı yoğunluğu, ϵ ortamın dielektrik sabiti, E elektrik alan şiddeti, B manyetik akı yoğunluğu ($B = \mu H$), μ manyetik geçirgenlik, H manyetik alan, ρ yük yoğunluğu ve J_{tot} toplam akım yoğunluğudur. Eğer hücre dışı elektriksel uyarım uygulanırsa, J_{tot} , uyarım akımı J_p indüklenen iletim akımı σE , ki burada σ elektriksel iletkenliktir, ve indüklenen yer değiştirme akımının $\partial D / \partial t$ toplamına eşit olan Eş. 5 ile ifade edilir [19].



Şekil 1. Tasarlanan elektrot geometrisinin şematik gösterimi. Üç boyutlu görünüm (sol), yandan görünüm (orta), yukarıdan görünüm (sağ)

(Schematic presentation of designed electrode geometry. 3-d view (top left), aerial viewpoint (top right), side view (bottom))

$$J_{tot} = J_p + \sigma E + \frac{\partial D}{\partial t} \quad (5)$$

Elektrik alan E skaler V elektrik potansiyeli ve A vektör potansiyeline bağlıdır ve Eş. 6 ile hesaplanır:

$$E = -\nabla V - \frac{\partial A}{\partial t} \quad (6)$$

Lorentz ölçüsü vektör ve skaler potansiyelleri A ve V'nin tanımlanması için kullanılır:

$$\nabla \cdot A = -\mu\epsilon \frac{\partial V}{\partial t} \quad (7)$$

Çözümlerde kolaylık sağlamak için Eş. 1-7'deki zamana bağımlı değişkenlik ihmal edilebilir. Biyo-elektrik kaynaklar için geçerli olduğu gösterilen yarı-statik yaklaşım düşük frekanslarda yayılım, kapasitif ve endüktif etkilerin ihmal edilebilmesini sağlar [20]. Eş. 8-11 yardımıyla, elektrik alan yarı-statik yaklaşımlarla Maxwell denklemlerini çözerek hesaplanmaktadır [21, 22].

$$\nabla \cdot J = 0 \quad (8)$$

$$\nabla \cdot E = \frac{\rho}{\epsilon} \quad (9)$$

$$J = \sigma E \quad (10)$$

$$E = -\nabla V \quad (11)$$

Yarı-statik yaklaşım altında V elektriksel potansiyeli Eş. 4'ün diverjansı alınarak Eş. 5-6'da yerine yazılması ile Eş. 12 bulunur, ki bu Poisson eşitliğidir.

$$\nabla^2 V = \frac{\rho}{\epsilon} \quad (12)$$

Poisson eşitliği izotropik homojen olmayan bir ortamda en az bir kaynak olduğu anlamına gelir. Eğer ortamda kaynak yoksa ve doku homojen ve elektriksel iletkenliğe sahipse Poisson denklemi Eş. 13'teki Laplace denklemi halini alır:

$$\nabla^2 V = 0 \quad (13)$$

Dokuların elektriksel olarak uyarımında Joule ve metabolik tepkiler dolayısıyla sıcaklık artar [23, 24]. Joule etkisi elektrik alan varlığında oluşur. Modelin çözümünde sıcaklık etkisinin hesaplanmasında Pennes biyo-sıcaklık eşitliği esas alınmıştır:

$$\nabla \cdot (-k\nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} Q_{ext} \quad (14)$$

Eş. 14'te k, ρ_b , C_b , ω_b , Q_{met} , Q_{ext} sırasıyla termal iletkenlik (W/mK), yoğunluk (kg/m^3), bir birim sıcaklık değişimi üretebilecek enerji miktarı olan özgül sıcaklık kapasitesi (J/kg.K), bir birim doku boyunca her saniye akan kan hacmi (1/s), metabolizmanın sıcaklık kaynağı ve dış sıcaklık kaynağını (W/m^3) ifade eder. Hacim denklemlerinin belirlenmesinin ardından modelin sınır koşullarının belirlenmesi gerekmektedir. Bunlar lokal kısıtlar olarak

ortaya çıkar. Eş. 15, model dışında herhangi bir akımın akmadığı, özellikle yalıtım elemanları, yalıtkan sınırlar aşağıdaki homojen Neumann sınır koşulları ile ifade edilmektedir:

$$\sigma \nabla V \cdot n = 0 \quad (15)$$

burada soldaki ilk ifade lokal yüzey akım yoğunluğu, n ise sınıra dik normal birim vektördür. Benzer şekilde Eş. 16 dış sınırların izole edildiği sınırdan herhangi bir akım olmadığı belirtilmektedir.

$$n \cdot J = 0 \quad (16)$$

Akım yoğunluğunun korunumu sınır koşulu sınırdaki her noktada sağlanmalıdır. Bir ortamın sınırındaki akım yoğunluğunun normal bileşeni diğer ortamın dışına akan akım yoğunluğunun normal bileşeni ile eşit olmalıdır (Eş. 17).

$$n_2(J_1 - J_2) = 0 \quad (17)$$

Uyarım ve toprak elektrotları için en sık kullanılan Dirichlet sınır koşuluna göre uyarım elektrotuna uygulanacak uyarım sinyali verilirken, toprak elektrotu 0 olarak belirlenmiştir. Metal elektrottaki sinyal dokuya direk olarak iletilir. Toprak olarak seçilen noktalar sıfır elektriksel potansiyel göstermektedir.

2.2. In Vitro Deneyle İçin Retinanın Hazırlanması (Retinal Preparation for In Vitro Experiments)

Hayvanların bakım ve kullanımında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Hayvan Deneyle Etik Kurallarına uyulmuştur. Karanlık adaptasyonu yapılmış 2-3 kg ağırlığındaki dişi Yeni Zelanda tipi tavşanlar kullanılmıştır. Denek ilk olarak kas arasına ketamine (40 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) karışımı uygulanarak sakinleştirilmiştir. Ardından, yüksek doz sodyum pentobarbital uygulaması ile sakrifiye edilmiştir. Göz küresinin enüklasyonunu müteakip gözün ön bölümü ve vitroz atılmıştır. Yaklaşık 4 mm'lik bölütlere ayrılan göz küresi Ames (Sigma Chemical Co.) solüsyonuna alınmıştır. Sakrifiye işleminden solüsyona alınma aşamasına kadar geçen süre 4-9 dakika arasındadır. Ames solüsyonu sodyum bikarbonat ile tamponlanmış ve 95% oksijen ve 5% karbondioksitten oluşan gaz karışımı ile havalandırılmıştır. Daha sonra, sklera, retina pigment epiteli ve iç zarlar kaldırılarak retina dokusu izole edilmiştir. Bir retina bölütü ile az miktar solüsyon mikro-elektrot dizisi çemberine retina gangliyon hücre tabakası elektrotlara gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Retina dokusunun elektrotlara daha iyi yapışması için solüsyon geri çekilmiştir. Retinanın daha uzun süre canlı kalması ve sinyalde bozulma olmadan daha iyi kayıt yapabilmek için ortam sıcaklığı 37°C olarak ayarlanmış ve besleyici solüsyon elektrot çemberine perfüze edilmiştir. Bu aşamalar loş kırmızı ışık altında gerçekleştirilmiştir. Standart çözelti (çözünen mM: 100 NaCl, 30 NaHCO₃, 50 glikoz, 6 KCl, 2 MgSO₄, 1 CaCl₂, 1 NaHPO₄) 37 ± 1°C'de 7.5 ± 0.2 pH değerine sahip 95% O₂, 5%CO₂ ile havalandırılmıştır.



Şekil 2. Aksiyon potansiyeli izolasyonunda izlenen sinyal işleme adımları (Signal processing steps for spike isolation)

2.3. In Vitro Elektriksel Uyarım ve Aksiyon Potansiyeli Analizi (In Vitro Electrical Stimulation and Spike Analysis)

Elektriksel uyarım ve kayıt işlemi için kullanılan sistem bir takım temel bileşenlere sahiptir. Bunlar mikroelektrot dizisi (60HexaMEA-Ti, Multi Channel Systems GmbH, Germany), yükselteç (MEA1060-Amplifier, Multi Channel Systems GmbH, Germany), veri toplama ve yazılım, uyarım jeneratörü (STG4002, Multi Channel Systems GmbH, Germany), perfüzyon sistemi (PPS2, Multi Channel Systems GmbH, Germany) ve sıcaklık kontrolörüdür. In vitro deneylerde kullanılan hegzagonal dizilime sahip mikroelektrot dizisi 60 elektrota sahiptir. Elektrot boyutları 10, 20, 30 μm arasında değişirken elektrotlar arası mesafeler 30, 60, 90 μm 'dir. 60 elektrottan gelen bilgiler yükseltece iletilir. Yükselteç 1-5000 Hz bant genişliğine sahiptir ve kazancı 1000'dir. Çalışmalar esnasında yükselteç Faraday kafesi benzeri bir düzenekle izole edilmiştir. Örneklem frekansı 25 kHz'dir. 10-120 μA arasında değişen genlik ve 100-200 μs pals genişliklerine sahip monofazik, bifazik uyarım trenleri hazırlanmış olup uyarım jeneratörü vasıtasıyla retina dokusuna uygulanmak üzere daha önceden seçilmiş elektrotlara iletilmiştir.

Elektriksel uyarımı müteakip elektriksel uyarıma bağlı nöral aktivitenin oluşumu gözlemlenmiştir. Ham nöral dalga formları MATLAB ortamına aktarılmış ve geliştirilen algoritma ile analiz edilerek yorumlanmak üzere sayısal sonuçlar elde edilmiştir. Geliştirilen algoritma ile aksiyon potansiyeli izolasyonuna dair işlem adımları Şekil 2'de sunulmuştur.

Bu kapsamda gerçekleştirilen çalışmalar, (i) in vitro deneyler ile tavşan retinasındaki elektriksel aktivitenin algılanarak kaydedilmesi ile başlamış, ardından (ii) kaydedilen sinyaller MATLAB ortamına alınmış, (iii) düşük frekans lokal alan potansiyelleri ile yüksek frekans termal ve elektriksel gürültüyü elemine etmek için filtreleme adımı gerçekleştirilmiş, (iv) literatür ile uyumlu olarak sinyal ortalamasının yaklaşık 2-4 katı arasında bir genlik, 40 μV , seçilerek sinyal eşiklenmiş, (v) eşiklenmiş sinyal üzerindeki yanlış alarmları azaltmak üzere uygun yazılımsal modifikasyonları içeren etiketleme aşaması ile aksiyon potansiyelleri izole edilmiş ve (vi) ileri işleme süreci için yeniden görüntülenmiştir. Kayıta arka plana gömülü rastgele aktivitenin yanıltıcı etkisini bertaraf etmek için elektriksel aktiviteye bağlı aksiyon potansiyeli oluşumunun gözlemlenmeye başlamasından itibaren 10 saniyelik örnek bölümleri kaydedilmiştir. Bu örneklerdeki izole edilmiş ortalama aksiyon potansiyeli sayısı hesaplanarak hedeflenen aralıktaki sayıdan çıkarılmıştır.

3. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR (RESULTS AND DISCUSSIONS)

Klinik denemelerde elde edilen fosfen algısı yuvarlak, oval olarak tanımlandığı gibi düzensiz şekillerde de raporlanmıştır [25, 26]. Düzenli fosfen oluşumu için lokalize uyarım ile yalnızca uyarım yapılan elektrot etrafında alan oluşturmak gerekir [27]. Bu sayede, hedeflenen noktanın çok uzağında olan, 16 piksel, uzaysal çözünürlüğün de artırılması mümkün olur. Elektriksel sinir uyarımının işlemsel modellenmesi farklı uyarım ve tasarım parametrelerinin daha hızlı ve verimli olarak incelenebilmesi sağlar. Sonlu Elemanlar Yöntemi elektrotların uyarımı ile dokuda görülen elektrik alan hesabında kullanılan yöntemlerden birisidir [28, 29]. Görsel protezlerin geliştirilmesinde potansiyel dağılımı hesabında, düzlemsel elektrotların üç boyutlu elektrik alan dağılımında ve farklı konfigürasyonların incelenmesinde daha önce kullanılmıştır [30, 31]. Greenberg ve arkadaşları farklı nöron modelleri kullanarak en düşük uyarım eşik değerini tespit etmek için çalışırken retina gangliyon hücrelerinin yapısal özellikleri göz önünde bulundurulmuştur [32, 33]. Uyarım elektrotu olarak noktasal kaynaklar, tekil düzlemsel disk elektrotlar, düzlemsel olmayan elektrotlar ve son zamanlarda çoklu-elektrot yapısı kullanılmıştır [34]. Elektrot yüzey alanının artırılmasının uyarım verimini artıracığı ve daha düşük akımlarla uyarım yapılabileceği rapor edilmiştir [35]. Diğer bir grup uyarım eşikini azaltmak için geometrik etkenleri incelenmiş, elektrot çapının azaltılması gerekliliği vurgulayarak bunun hem uyarım eşikini azaltacağı hem de çözünürlüğü artıracığını ifade etmiştir [36]. Görsel bilginin daha iyi haritalanması ve fonksiyonel performansın artırılması için farklı elektrot konfigürasyonları, uyarım yöntemleri denenerek sanal kanal yöntemi önerilmiştir [37]. Retina dokusu üzerine yerleştirilen uyarım elektrotları ile retina dokusunda ortaya çıkan alanlar incelenmiştir. Ardından, uyarım sonucu ortaya çıkan güç ve bundan dolayı retina dokusunda indüklenen sıcaklık artışı ortaya konmuştur. Çözümler uyarım vuruları boyunca 1 μs çözünürlükle gerçekleştirilmiştir. Doku üzerinde ortaya çıkan 1000-3000 V/m aralığındaki elektrik alanın sinir hücrelerinin uyarımında etkin aralık olduğu literatürde raporlanmıştır [38]. Bu göz önünde bulundurularak bu aralıkta elektrik alan üreten uyarım kısıtları optimize edilerek uyarım akımı belirlenmiştir. Problemlerin çözümünde 2 boyutlu eksen simetrik yapı kullanılmıştır.

3.1. Konvansiyonel Elektrot Dizisi ve Uyarım Yöntemi (Conventional Electrode Array and Stimulation Method)

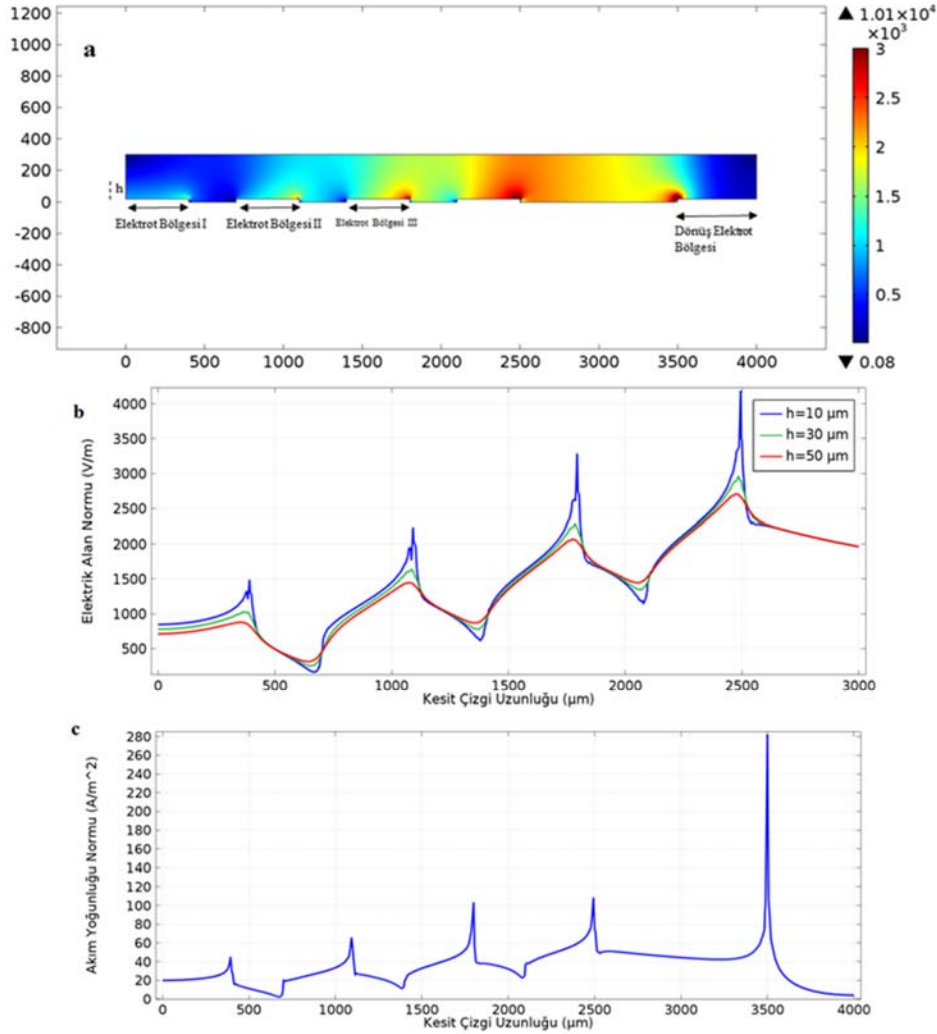
Standart elektrot dizisinin sıradan bir uyarım yaklaşımı ile uyarımı sonucu ortaya çıkan alanlar incelenmiştir. Üzerinde

en çok çalışılan insan denekler üzerinde uzun süren kronik testleri devam eden 4'e 4 dizimli 16 elektrotlu sistemler en sık karşılaşılan dizilim olduğundan tercih edilmiştir. Uyarım sinyalleri 100'er μ s pozitif ve negatif alternanslara sahip 200 μ s periyotlu bifazik dalga formlarıdır. Uyarım genliği 10 μ A uygulanarak etkin elektrik alan aralığı elde edilmiştir. Elektrot bölgesinin yüzeyinden retina dokusunun içerisine doğru h aralığında bir kesim hattı tanımlanarak doku boyunca elektrik alan ve akım yoğunluğu incelenmiştir. Uyarım elektrotları ile toprak elektrotu arasında aktif bir uyarım alanı oluştuğu görülmektedir. Bu alan boyunca toprak elektrotuna yaklaşıldıkça elektrik alan normu ile akım yoğunluğunun artan bir eğilim gösterdiği gözlemlenmiştir. Şekil 3-b'de retina dokusuna 10, 30, 50 μ m nüfuz edildiğinde görülen elektrik alan normu 200-4100 V/m aralığındadır. Şekil 3-c'de elektrot yüzeyindeki akım yoğunluğu normu en yüksek 280 A/m²'dir. Geniş bir toprak elektrotunun kullanıldığı tasarımlarda oluşacak elektrik alan uyarım-toprak elektrotu arasında olacağından elektrot etkileşimi ile karşılaşılacaktır. Hedeflenen elektrik alan dağılımı için 10

μ A gerekmektedir. Şekil 3-a'da her elektrottan uygulanan akım toprak vasıtasıyla tamamlandığından elektrot etkileşimi söz konusudur. Şekil 3-b'de elektrotların toprak elektrotuna yakın sınırlarında elektrik alan en yüksek değerlerde sahip iken elektrot yüzeyinden dokunun derinliklerine ilerlendiğinde daha yumuşak geçişler gözlemlenmiştir. Şekil 3-c'de akım yoğunluğunun en yüksek değerinin dönüş elektrotunun köşesi olduğu görülmektedir. Tek bir dönüş elektrotunun olduğu elektrot dizilerinde, toprak elektrotuna uzak elektrottan yakın olanına doğru yaklaşırken oluşan elektrik alanın arttığı görülmüştür.

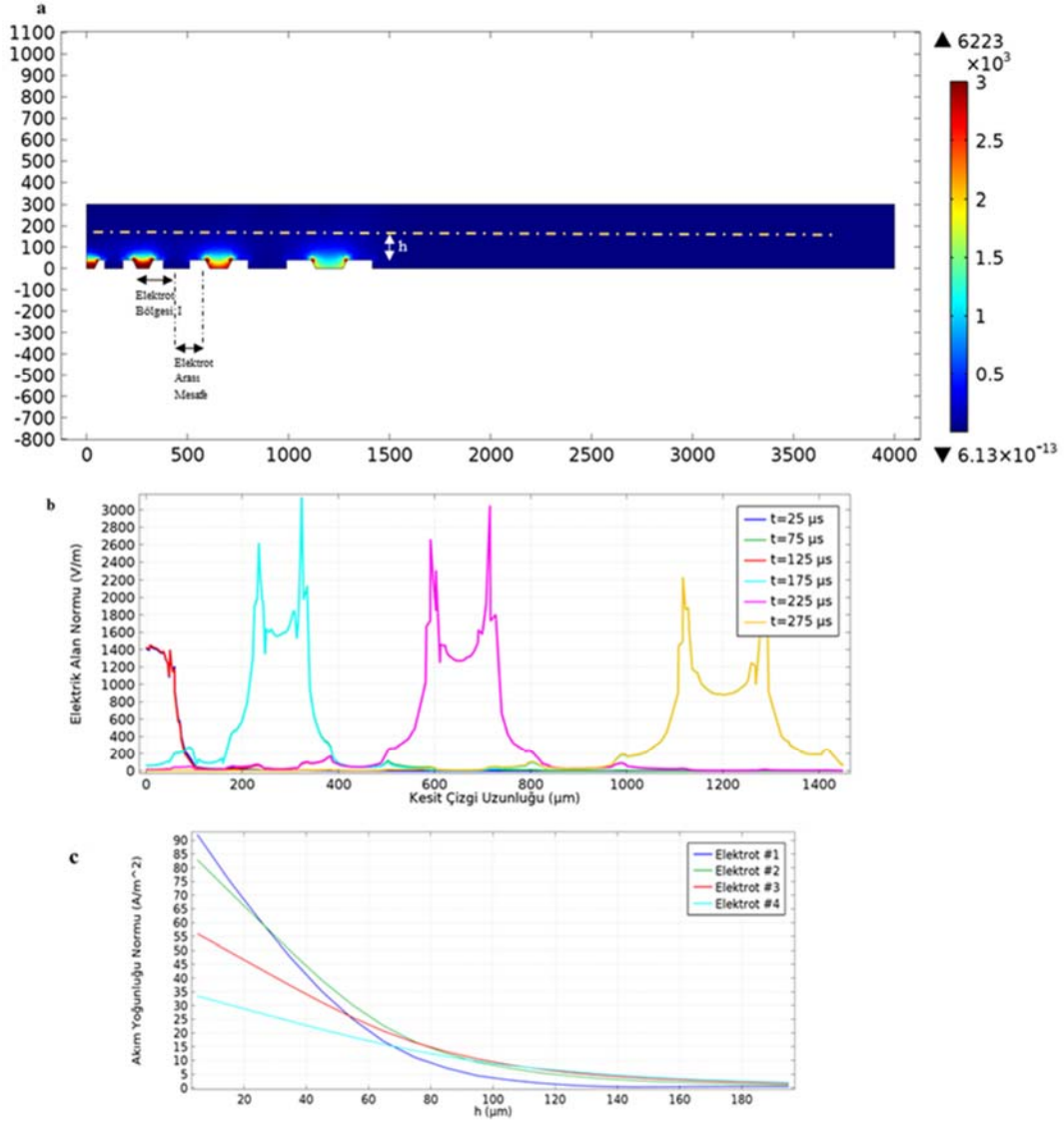
3.2. Merkez-Ağırlıklı Zaman Kaymalı Uyarım Stratejisi (Central-Weighted Time Shifted Stimulation Strategy)

Yarı-koni biçimli elektrot ve elektrot dizisi tasarımı ile ağırlıklandırılmış zaman kaymalı uyarım yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen uyarım sonucu retina dokusundaki dağılımlar incelenmiştir. Aynı hattaki dört elektrota farklı uyarım sinyalleri uygulanmıştır. Genlik



Şekil 3. Standart elektrot dizisinin 10 μ A genlikli bifazik uyarım vurusu ile uyarılması sonucu retina üzerindeki elektrik alan dağılımı ve akım yoğunluğu

(Electric field and current density distributions on retina as a result of 10 μ A-biphasic electrical stimulation using standart electrode array)



Şekil 4. Sunulan elektrot geometrisi ve uyartım stratejisi kullanılarak doku üzerinde ortaya çıkan dağılımlar (Field distributions using proposed electrode geometry and stimulation strategy)

Tablo 2. İşlemsel modellerin harcanan güç, yük yoğunluğu ve sıcaklık açısından karşılaştırılması (Comparison of computational models in terms of power dissipated, charge density and temperature)

	Harcanan Güç (mW/mm ³)	Yük Yoğunluğu (nC/m ³)	Sıcaklık Artışı (°C)
Standart Model	4,19	626,15	1,38
Sunulan Model	0,237	945,53	0,4

olarak farklı olan uyartım sinyalleri 200 µs periyota sahiptir. Retina gangliyon hücrelerinin uyartılabilmesi için gereken elektrik alan dağılımını sağlayan uyartım akım genliği 0,5-2 µA kullanılarak elde edilmiştir (Şekil 4). Yarı koni biçimli elektrot geometrisi ve farklı elektrot aralıklarına sahip elektrot dizisinin uyartımında kullanılan uyartım yöntemi ile 0,5-2 µA ile hedeflenen elektrik alan aralığı elde edilmiştir. Zaman kaymalı ağırlıklandırılmış uyartım sinyali sayesinde her bir elektrot sadece bir alternans aktiftir (Şekil 4-b). Akım yoğunluğu normu 100 A/m²'den aşağıdadır. Sunulan modelde kullanılan yarı-koni biçimindeki elektrotun üst

yüzeyindeki toprak elektrotu sayesinde elektrik alan sadece hedef bölgede oluşur. Oluşturulan bu lokalize uyartım sayesinde sinir hücresi boyutunda uyartım sağlanabileceğinden nöronların büyük kümeler halinde uyartımı dolayısıyla ortaya çıkan fosfen bozulumu ve sadece bir genel toprak elektrotu yerine bunu birleştirerek kullanmak sayesinde elektrot etkileşimi problemlerinin önüne geçilmiş olur. Akım yoğunluğu dağılımında da standart modelin aksine tehlikeli aralığa yükselerek elektrot korozyonuna neden olmaz. Bunun nedeni hem düşük genlikli uyartım sinyallerinin yeterli olması hem de her

elektrotun toprağa benzer uzaklıklarda olmasıdır. Aynı anda tüm elektrotların ateşlenmesi yerine belirli elektrot gruplarının ateşlenmesi ortaya çıkabilecek elektrot etkileşimini en aza indirmiş, her bir elektrot etrafında izole lokal uyarım bölgeleri oluşturmuştur. Şekil 4-b’de her elektrot sıralı olarak ateşlendiğinden oluşan elektrik alan arasında da bir zaman farkı vardır.

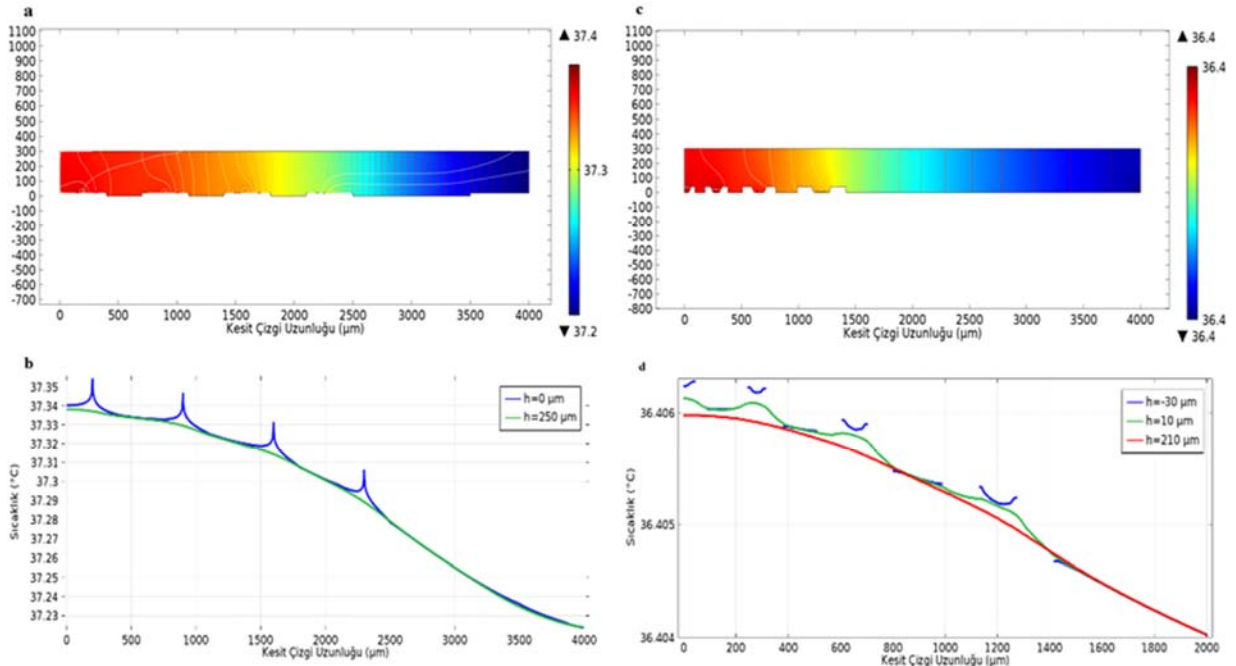
3.3. Uyarım Sonucu Oluşan Sıcaklık Etkisinin İncelenmesi (Investigation of Temperature Effect As a Result of Stimulation)

Göz içi bölgeye yerleştirilerek uzun dönem vücutta kalması planlanan cihazların neden olacağı sıcaklık yan etkilerini tasarım aşamasında modelleme çalışmalarıyla incelemek kritik önem taşımaktadır. Sıcaklığa duyarlı olan retina dokusundaki sinir hücrelerinde meydana gelebilecek yüksek sıcaklık değişimleri sıcaklığa bağlı olan, gerilim kontrollü kanallar gibi, hücre zarı özelliklerini ve sinirsel ağı etkileyerek hücre ölümlerine neden olabilir [39, 40]. Normal vücut sıcaklığından 3 derece yüksek sıcaklık artışlarının çeşitli fizyolojik anormalliklere neden olacağı rapor edilmiştir [40, 41]. Ayrıca, guinea domuzu ve fare üzerinde yapılan çalışmalarda 2 ve 3 derecelik artışlardan sonra birtakım bozuklukların oluştuğu görülmüştür [42, 45]. Her iki elektrot dizisinin daha önceden belirtilen uyarım sinyalleri ile uyarımında yük yoğunlukları ile harcanan güç değerleri incelenmiştir (Tablo 2). Standart modelde harcanan güç $4,19 \text{ mW/mm}^3$ iken sunulan yöntemde $0,237 \text{ mW/mm}^3$ ’tür. Aynı anda tüm elektrotlar aktif olmadığından hem elektrot etkileşiminin önüne geçilmiş hem de güç tüketimi azaltılmıştır. Harcanan güce bağlı olarak doku üzerinde ortaya çıkan sıcaklık artışı belirlenmiştir. Şekil 5’de sıcaklık dağılımının etkisi sunulmuştur. Şekil 5-a,b standart modelin sıcaklık dağılımı ile dokudaki sıcaklık artışını

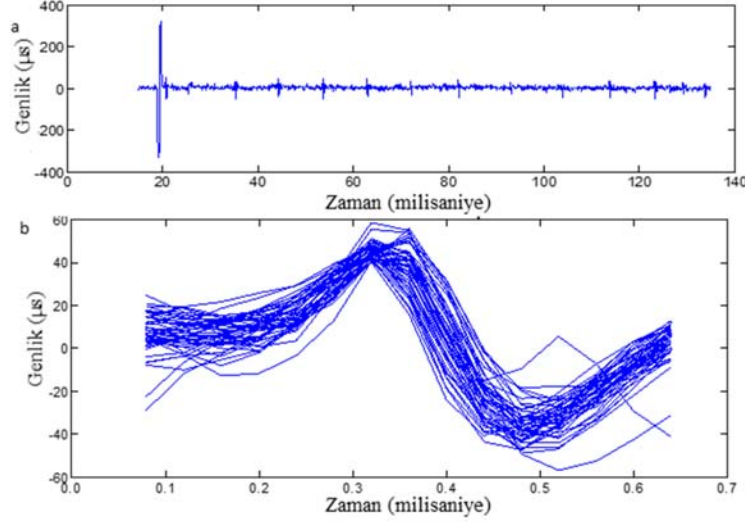
gösterirken c-d sunulan modele dair dağılım ile farklı h değerleri için sıcaklık artışını göstermektedir. Standart modelde gözlemlenen sıcaklık artışı $1,38^\circ\text{C}$ iken sunulan modelde artış $0,4^\circ\text{C}$ ’dir. Şekil 5-b’de elektrot yüzeyindeki sıcaklık artışı ile dokunun derinliklerinde $h=250 \mu\text{m}$ için sıcaklık artışı sunulmuştur. Elektrot yüzeyinden uzaklaştıkça daha homojen bir sıcaklık artışı gözlemlenmiştir. Diğer yandan, sunulan modelin elektrot yüzeyi yakınında, $h=-30 \mu\text{m}$, en yüksek sıcaklık artışı oluşmuş toprak elektrotunun üzerinden alınan, $h=10 \mu\text{m}$ için, sıcaklık değerlerinde ise uyarım bölgesinin hizasında sıcaklığın daha yüksek olduğu görülmüştür, Şekil 5-d. Göz içi bölgesine yerleştirilerek kronik olarak kullanılacak görsel protezler için harcanan güç ve sıcaklıktaki bu düşüş kritik önem taşımaktadır.

3.4. Tavşan Retinası ile Gerçekleştirilen In Vitro Deneyler (In Vitro Experiments Using Rabbit Retina)

Farklı genlik ve pals genişliğine sahip her bir uyarım vurusu ard arda 20 kez $30 \mu\text{m}$ çapında bir elektrot vasıtasıyla uygulanmıştır. Her bir genlik için ardışık iki uyarım arasında gözlemlenen aksiyon potansiyeli sayısı rastgele oluşan aksiyon potansiyeli sayısından daha fazla ise o uyarımın aksiyon potansiyeli oluşturduğu kabul edilerek uygulanan genlik için başarı oranı tanımlanmış ve eşik belirlenmesinde kullanılmıştır. Elektriksel aktivitenin analizi ve aksiyon potansiyeli izolasyonunda Şekil 2’de verilen algoritma takip edilmiştir. Buna göre kaydedilen sinyal parçasının bir bölümü ile buradan izole edilerek üst üste bindirilmiş aksiyon potansiyelleri Şekil 6’da sunulmuştur. 9 elektrottan sağlıklı kayıtlar alınarak analiz aşamasında etkinlik oranı tanımı yapılmıştır. Etkinlik oranı elde edilen aksiyon potansiyellerinin pozitif sonuç veren elektriksel



Şekil 5. Retina dokusu üzerinde uyartıma bağlı ortaya çıkan sıcaklık artışı
(Temperature rise over the retina tissue depending on the stimulation)



Şekil 6. Elektriksel aktivitenin analizinde aksiyon potansiyeli izolasyonu a) uyarım vurusunun ardından oluşan aksiyon potansiyelleri b) izole edilen aksiyon potansiyellerinin üst üste bindirilişi
(Spike isolation for analysis of electrical activity a) spikes that form after stimulation pulse b) overlaid spikes that isolated)

Tablo 3. In vitro deneylerde uyarım dalga formuna bağlı olarak elde edilen eşik akımı ve elektrotlarda görülen etkinlik
(Activity ratios and threshold currents that are provided depending on the stimulation waveform during in vitro experiments)

Uyarım Tipi	Bifazik Uyarım				Monofazik Uyarım		
Çap (µm)	20	20	20	30	10	20	30
Etkinlik Oranı (%)	23	30	28	20	15	49	23
Uyarım Eşik Akımı (µA)	10 µA				50 µA		

uyarım sayısına oranıyla hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 3'te sunulmuştur. Bifazik uyarım için 4 uyarım kanalından alınan veriler kullanılmış olup bunların üçü 20 µm biri 30 µm çapındadır. 20 µm çaplı elektrotların ortalama aktivasyon oranı %27 iken 30 µm çaplı elektrotun aktivasyon oranı %20'dir. Monofazik uyarım için 10, 20 ve 30 µm çaplı elektrotların etkinlik oranları hesaplanmıştır. 10 µm çaplı elektrotun etkinlik oranı %15, 20 µm çaplı elektrot için %49 ve 30 µm çaplı elektrotların ortalama %23 olarak görülmüştür. Diğer yandan, bifazik ve monofazik uyarım sinyallerinin aksiyon potansiyeli oluşturmada etkinliği incelendiğinde bifazik uyarım sinyalleri ile uyarım akım genliği 10 µA iken monofazik uyarım için bu 50 µA olarak tespit edilmiştir. Burada, retina gangliyon hücre uyarımında bifazik dalga formlarının daha uygun ve özellikle küçük elektrot yapısının aksiyon potansiyeli algılamada etkili olduğu belirlenmiştir.

4. SONUÇLAR (CONCLUSIONS)

Görsel algının restorasyonunda en önemli amaç çeşitli biyolojik ve fiziksel kısıtlamalar altında kronik uyarım için güvenli sınırlarda uyarım ortamının sağlanması ve mümkün olan en yüksek çözünürlüğe ulaşmaktır. Hücre dışı nöral elektriksel uyarım mekanizmasının modellenmesi ve daha iyi anlaşılması için gerçekleştirilen çalışmalar, doku hasarını en aza indirerek hedef nöral yapıların uyarım başarısını en yüksek oranda sağlayacak nöral protezlerin geliştirilmesi

hedefiyle devam etmektedir. Ayrıca, uyarım nedenli hücre dışı alanların nöral hücreler üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasını ve nöral protezlerin geliştirilmesinde güvenli uyarım sınırlarında uzaysal çözünürlüğün artırılmasına dönük optimal yaklaşımların elde edilmesini sağlar. Bu çalışmada sunulan Merkez-Ağırlıklı Zaman Kaymalı Uyarım Stratejisi dahilindeki elektrot tasarımı, konfigürasyonu ve uyarım yöntemi ile gerek lokalize uyarım ile her bir elektrotun bağımsız bir piksel olarak çalışabilmesi gerekse de elektrot etkileşimi ortadan kaldırılarak lokalize uyarım ile daha düşük genliklerle çözünürlüğün artırılabilmesinin mümkün olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca, daha düşük güç tüketimi ve buna bağlı olarak dokuda ortaya çıkan sıcaklık artışı uygulanan uyarım yöntemiyle önemli ölçüde azaltılmıştır. In vitro deneyler ile retina gangliyon hücre uyarımında bifazik sinyallerin daha uygun ve küçük çaplı elektrotların aksiyon potansiyeli algılamada etkin olduğu görülmüştür. Önerilen yöntem görsel protez sistemlerinin çözünürlüğünün artırılmasında ve düşük güç gereksinimi ve sıcaklık etkisi nedeniyle kronik olarak kullanılacak cihazlarda performansı artıracığı sonucuna varılmıştır.

TEŞEKKÜR (ACKNOWLEDGEMENT)

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 113E181 nolu proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. Jonas J.B., George R., Asokan R., Flaxman S.R., Keeffe J., Leasher J., Prevalence and causes of vision loss in Central and South Asia: 1990–2010, *Brit. J. Ophthalmol.*, bjpophthalmol-2013, 2014.
2. Stronks H.C., Dagnelie G., The functional performance of the Argus II retinal prosthesis, *Expert Rev. Med. Devices*, 11 (1), 23-30, 2014.
3. Bourne R.R., Stevens G.A., White R.A., Smith J.L., Flaxman S.R., Price H., Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis, *Lancet Glob Health*, 1 (6), e339-e349, 2013.
4. Humayun M.S., Prince M., de Juan E Jr, Barron Y., Moskowitz M., Klock I.B., Milam A.H., Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa, *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 40 (1), 143-8, 1999.
5. Sekirnjak C., Hottoway P., Sher A., Dabrowski W., Litke A.M., Chichilnisky E.J., Electrical stimulation of mammalian retinal ganglion cells with multielectrode arrays, *J. Neurophysiol.*, 95 (6), 3311–3327, 2006.
6. Ferrari A.C., Bonaccorso F., Fal'Ko V., Novoselov K.S., Roche S., Bøggild P., Science and technology roadmap for graphene, related two-dimensional crystals, and hybrid systems, *Nanoscale*, 7 (11), 4598-4810, 2015.
7. Humayun M.S., Cruz L., Dagnelie G. ve ark., Argus II Study Group. Interim performance results from the second sight (R) Argus™ II Retinal Prosthesis Study, *The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2010*, Florida-Amerika Birleşik Devletleri, 2022, 2-6 Mayıs, 2010.
8. Luo Y.H.L., da Cruz L., The Argus® II retinal prosthesis system, *Prog. Retin. Eye Res.*, 89-107, 2016.
9. Edwards T.L., Cottrill C.L., Simunovic M.P., Ramsden J.D., Zrenner E., MacLaren R.E., Preliminary Findings from the Oxford Retinal Implant Alpha AMS Trial, *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 57 (12), 2016.
10. Chow A.Y., Chow V.Y., Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina, *Neurosci. Lett.*, 225, 13-16, 1997.
11. Allen PJ, Yeoh J, McCombe M, Heriot M, Heriot W, Luu C.D., Bionic Vision Australia – implantation of suprachoroidal retinal prosthesis- results for the first participants, *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 54, 1031, 2013.
12. Krantz J.H., *Experiencing Sensation and Perception*, Pearson Education, Amerika Birleşik Devletleri, 2012.
13. Collins C.M., Smith M.B., Turner R., Model of local temperature changes in brain upon functional activation, *J Appl Physiol*, 97, 2051–2055, 2004.
14. Connor C.W., Hynynen K., Patterns of thermal deposition in the skull during transcranial focused ultrasound surgery, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 51 (10), 1693–1706, 2004.
15. Gosalia K., Weiland J., Humayun M., Lazzi G., Thermal elevation in the human eye and head due to the operation of a retinal prosthesis, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 51 (8), 1469-1477, 2004.
16. Talukder M.I., *Implantable Neural Stimulation and Neural Response Reading Microsystems Design for Wireless Retinal and Auditory Prostheses*, PhD Thesis, Electrical Engineering, Graduate School of Wayne State University, A.B.D., 2007.
17. Rao S.S., *The Finite Element Method in Engineering*, Elsevier Science and Technology Books, Amerika Birleşik Devletleri, 2010.
18. Alonso Orozco F., *Finite Element Method Modelling and Simulations for Comparison between Deep Brain Stimulation Electrodes*, Master Thesis, Linköping University, The Institute of Technology, 2012.
19. Malmivuo J., Plonsey R., *Bioelectromagnetism*, Oxford University Press, New York, 1995.
20. Tandon N., *Electrical stimulation for cardiac tissue engineering*, PhD Thesis, Biomedical Engineering, Columbia University, 2009.
21. Durand D., Bronzino J.D., *Electric Stimulation of Excitable Tissue*, *The Biomedical Engineering Handbook*, 229-251, 1995.
22. Cannizzaro C., Tandon N., Figallo E., Practical aspects of cardiac tissue engineering with electrical stimulation, *Methods Mol. Med.*, 140, 291-307, 2007.
23. Kim S., Tathireddy P., Normann R.A., Solzbacher F., Thermal impact of an active 3-D microelectrode array implanted in the brain, *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, 15 (4), 493-501, 2007.
24. Chang I., Finite element analysis of hepatic radiofrequency ablation probes using temperature-dependent electrical conductivity, *Biomed. Eng. Online*, 2-12, 2003.
25. Greenwald S.H., Horsager A., Humayun M.S., Greenberg R.J., McMahon M.J., Fine I., Brightness as a function of current amplitude in human retinal electrical stimulation, *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 50 (11), 5017–25, 2009.
26. Yanai D., Weiland J.D., Mahadevappa M., Greenberg R.J., Fine I., Humayun M.S., Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa, *Am. J. Ophthalmol.*, 43 (5), 820–827, 2007.
27. Fujikado T., Kamei M., Sakaguchi H., Kanda H., Morimoto T., Ikuno Y., Testing of semichronically implanted retinal prosthesis by suprachoroidaltransretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa, *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 52 (7), 4726–33, 2011.
28. Ahuja A.K., Behrend M.R., Kuroda M., Humayun M.S., Weiland J.D., An in vitro model of a retinal prosthesis, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 55 (6), 1744–53, 2008.
29. Joucla S., Yvert B., Modeling of extracellular neural stimulation: from basic understanding to MEA-based applications, *J Physiol Paris*, 106, 146–58, 2012.
30. Abramian M., Lovell N.H., Morley J.W., Suaning G.J., Dokos S., Activation of retinal ganglion cells following epiretinal electrical stimulation with hexagonally arranged bipolar electrodes, *J. Neural Eng.*, 8 (3), 2011.
31. Ghazavi A., Westwick D., Xu F., Wijdenes P., Syed N., Dalton C., Effect of planar microelectrode geometry on neuron, stimulation: finite element modeling and

- experimental validation of the electrode shape, *J. Neurosci. Methods*, 248, 51–8, 2015.
32. Mueller J.K., Grill W.M., Model-based analysis of multiple electrode array stimulation for epiretinal visual prostheses, *J. Neural Eng.*, 10 (3), 036002, 2013.
 33. Schiefer M.A., Grill W.M., Sites of neuronal excitation by epiretinal electrical stimulation, *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.*, 14 (1), 5–13, 2006.
 34. Kasi H., Bertsch A., Guyomard J.L., Kolomiets B., Picaud S., Pelizzone M., Renaud P., Simulations to study spatial extent of stimulation and effect of electrode–tissue gap in subretinal implants, *Med. Eng. Phys.*, 33 (6), 755–763, 2011.
 35. Kasi H., Hasenkamp W., Cosendai G., Bertsch A., Renaud P., Simulation of epiretinal prostheses–Evaluation of geometrical factors affecting stimulation thresholds, *J. NeuroEng. Rehabil.*, 8 (1), 2011.
 36. Wilke R.G.H., Moghaddam G.K., Lovell, N.H., Suaning G.J., Dokos S., Electric crosstalk impairs spatial resolution of multi-electrode arrays in retinal, *J. Neural Eng.*, 8 (4), 046016, 2011.
 37. Moghaddam G.K., Lovell N.H., Wilke R.G., Suaning G.J., Dokos S., Performance optimization of current focusing and virtual electrode strategies in retinal implants, *Comput. Methods Programs Biomed.*, 117 (2), 334–342, 2014.
 38. Palanker D., Vankov A., Huie P., Baccus S. Design of a high-resolution optoelectronic retinal prosthesis, *J. Neural Eng.*, 2 (1), 105, 2005.
 39. Elwassif M.M., Kong Q., Vazquez M., Bikson M., Bio-heat transfer model of deep brain stimulation-induced temperature changes, *J. Neural Eng.*, 3, 306–315, 2006.
 40. Seese T.M., Harasaki H., Saidel G.M., Davies C.R., Characterization of tissue morphology, angiogenesis, and temperature in the adaptive response of muscle tissue in chronic heating, *Lab Invest.*, 78, 1553–1562, 1998.
 41. Celik M.E., Karagoz I., Modelling of Stimulation Environment Using Monophasic Rectangle Pulse for Various Stimulation Parameters, *Acta Phys. Pol. A*, 128, 2015.
 42. Ueda M., Bures J., Fischer J., Spreading depression elicited by thermal effects of ultrasonic irradiation of cerebral cortex in rats, *J. Neurobiol.*, 8, 381–393, 1977.
 43. Fujii T., Ibata Y., Effects of heating on electrical activities of guinea pig olfactory cortical slices, *Eur. J. Physiol.*, 392, 257–260, 1982.
 44. Wang H., Wang B., Normoyle K.P., Jackson K., Spittler K., Sharrock M.F., Brain temperature and its fundamental properties: a review for clinical neuroscientists, *Front. Neurosci.*, 8, No 307, 2014.
 45. Gulcan O., Uslan I., Usta Y., Cogun C., Effect of use of cu-cr p/m electrodes on machining performance of electric discharge machining, *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*, 30 (3), 381–394, 2015.

