

电刺激在视网膜退行性疾病治疗中的研究进展

于莎莎¹, 汤欣¹, 赵云¹, 李永康², 赵健²

引用: 于莎莎, 汤欣, 赵云, 等. 电刺激在视网膜退行性疾病治疗中的研究进展. 国际眼科杂志 2019; 19(5): 783-786

作者单位:¹(300020) 中国天津市眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 天津市眼科研究所 天津医科大学眼科临床学院;²(999077) 中国香港, 香港大学眼科学系

作者简介: 于莎莎, 毕业于天津医科大学, 医学博士, 住院医师, 研究方向: 白内障、视神经损伤的基础研究和临床治疗。

通讯作者: 赵健, 毕业于香港大学解剖学系, 哲学博士, 副教授, 研究方向: 视网膜、脑中枢神经退行性疾病的分子机制与治疗研究方法研究. ckirischiu@gmail.com

收稿日期: 2018-10-01 修回日期: 2019-03-28

摘要

视网膜病变和视神经损伤导致视觉信息无法正常传递到视觉中枢, 对患者的视觉功能以及生活质量产生严重影响。临床工作中常见的眼部疾病如青光眼、外伤性视神经病变、视网膜色素变性等均伴有视网膜神经元和/或视神经的退行性病变, 而目前临床上常用的神经保护疗法疗效非常有限。近年研究表明, 电刺激对视网膜和视神经具有神经保护和促进再生的作用。本文通过对电刺激在眼科应用的进展进行综述, 总结电刺激治疗的相关机制, 推动电刺激在眼科疾病研究和应用中的发展。

关键词: 视网膜; 视神经; 电刺激; 神经保护; 神经再生

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.17

Development of electrical stimulation treatment in retina degeneration diseases

Sha-Sha Yu¹, Xin Tang¹, Yun Zhao¹, Wing-Hong Lee², Kin Chiu²

¹Tianjin Eye Hospital; Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Vision Science; Tianjin Eye Institute; Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China; ²Department of Ophthalmology, the University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China

Correspondence to: Kin Chiu. Department of Ophthalmology, the University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China. ckirischiu@gmail.com

Received: 2018-10-01 Accepted: 2019-03-28

Abstract

• Retinal diseases and optic nerve injury blocked visual signal transduction from retinal neurons to visual cortex, which would cause significant influence on patients' visual function and life quality. In clinic, glaucoma, traumatic optic neuropathy, and retinitis pigmentosa and so on are

accompanied with degeneration of retinal neurons or optic nerve. However, efficient neuro-protective treatment is limited. Currently, studies suggested neuro-protective and regenerative effect of electrical stimulation treatment on retinal neurons and optic nerves. In this study, we reviewed the application of electrical stimulation in ophthalmology and summarized the possible mechanism, aiming to promote the development of electrical stimulation in the study and treatment of eye diseases.

• KEYWORDS: retina; optic nerve; electrical stimulation; neuro-protection; neuro-regeneration

Citation: Yu SS, Tang X, Zhao Y, et al. Development of electrical stimulation treatment in retina degeneration diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(5): 783-786

0 引言

2014 年世界卫生组织报告全球范围内有 2.45 亿人处于低视力水平, 其中 0.39 亿为盲人。青光眼、年龄相关性黄斑病变 (age related macular degeneration, ARMD)、视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 等被列为主要的不可逆性致盲性眼病, 临床上现有的治疗方式多为对症治疗, 但其对于视网膜神经元的有效保护作用及患者视觉功能的改善或者重建效果则非常有限, 因此探索有效的神经保护方式非常必要。近年研究表明, 一定电流强度的眼表电刺激能够改善 RP、外伤性视神经病变 (traumatic optic neuropathy, TON)、前部缺血性视神经病变、视网膜动脉阻塞和 Stargardt 病等多种视网膜和视神经疾病患者的视觉功能^[1]。这种电刺激对视网膜和视神经的作用基础可能与 1929 年 Oufrod 证明的眼部电刺激能够激发患者视皮层的神经反应即电诱发视觉反应相关^[2]。2004 年, Chow 等^[3]在 RP 患者视网膜下植入芯片, 证明阈上强度的电流刺激能够激活视网膜更高级神经元, 进而改善视觉功能。此外, 动物实验研究也发现电刺激对视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 和感光细胞具有神经保护作用^[4-5]。本文旨在总结电刺激治疗在视网膜和视神经退行性疾病治疗中的应用进展, 阐明其可能的作用机制。

1 电刺激的方式

眼科研究中常用的电刺激方式有 3 种: (1) 经角膜电刺激 (trans-cornea electrical stimulation, TcES), 多见于基础和临床研究中, 主要是使用 DTL 和 ERG-jet 两种不同的角膜电极进行, 基础研究中也有使用金或银质的角膜环状电极; (2) 经眼眶重复性交流电刺激 (repetitive trans-orbital alternating current stimulation, rtACS), 可用于角膜功能不良或有眼表外伤等情况的患者; (3) 经视神经断端电刺激, 主要用于视神经损伤和再生的动物研究中。

2 电刺激在眼科研究中的应用

2.1 基础研究 动物和细胞研究表明, 电刺激的神经保护

作用效果与电流强度、刺激频率、时间、波长、波形、治疗次数等相关^[6]。所采用的电流强度范围因刺激方式不同而变化较大,经视神经断端的有效电刺激强度为 100 μ A,而 TcES 为 50~300 μ A。

2.1.1 感光细胞退行性病变 在遗传性感光细胞退行性变大鼠的治疗中, Morimoto 等^[7]采用 20Hz、100 μ A 的 TcES,每周 1 次、持续 2~6wk,结果发现 TcES 能够延缓感光细胞死亡,改善视网膜功能,外核层厚度增厚,视网膜电图 (electroretinogram, ERG) b 波和暗视阈值反映 (scotopic threshold response, STR) 负向反应幅值均明显提高。TcES (20Hz, 700 μ A) 也能够提高视紫红质 P347L 转基因兔的 ERG 暗视反应 b 波、明视反应 a 波和 b 波反应幅值,而且能增加视条纹上外核层的厚度^[8]。此外,预防性的 TcES (20Hz, 200 μ A, 1h, 损伤前 2h) 能够减少实验性光损伤导致的大鼠视网膜感光细胞退行性病变中感光细胞凋亡数量,保持外段长度及外核层厚度无明显变化^[9]。为进一步研究电刺激的作用机制,研究者将电刺激应用于细胞培养中。在强光诱导的体外培养感光细胞凋亡模型中,电刺激能够显著减少活化小胶质细胞数量,抑制小胶质细胞白介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的分泌,同时能够增加 Müller 细胞的数量及其所分泌的脑源性神经营养因子 (brain-derived growth factor, BDNF) 和睫状营养因子,为感光细胞创造营养环境进而减少光损伤造成的细胞死亡^[10]。感光细胞的损伤或死亡使视觉信号无法转变为电信号进一步传递,而电刺激的作用不仅可以较少损伤,改善视功能,同时可以通过调节胶质细胞的活性对其起到保护作用,因此电刺激的作用机制是多因素共同作用的。

2.1.2 视神经损伤 在成年 Wistar 大鼠视神经离断/钳夹 (optic nerve cut/crush, ONC) 模型中, Takeshi 等经视神经断端直接给予电刺激,结果在视神经离断 1wk 时 RGCs 的存活率明显提高 (83% vs 54%)^[5]。进一步研究发现,电刺激治疗效果与电流强度相关^[11],当电流强度增加到 100 μ A 时,视神经离断 1wk 时, RGCs 不仅存活率可到达 85%,其形态与正常视网膜中的相似^[12-13]。视神经损伤或中断, RGCs 来自轴浆运输的营养因子和上级中枢的信号传导均中断,在缺少营养因子和失去中枢调控的情况下,氧化应激损伤增加、胶质细胞活化、炎性因子释放等均促进 RGCs 凋亡。Tagami 等^[14]发现连续性重复 TcES (20Hz, 100 μ A, 持续 12d) 能够增加在距离损伤 250 μ m 处的视神经再生轴突数量,同时发现视神经损伤大鼠视网膜胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 的表达增加。Schatz 等的研究亦认为电刺激对视网膜的神经保护作用可能与上调 BDNF、IGF-1 等多种神经营养因子相关^[15]。此外,研究表明电刺激能够上调体外培养的 Müller 细胞的 245 种基因表达,其中包括通过 L 型电压依赖性钙离子通道上调 BDNF^[16] 和 IGF-1^[17] 的表达。电刺激运动神经元胞体能上调 BDNF 及受体 TrkB mRNA 的表达^[18]。因此电刺激对 RGCs 的神经保护作用可能与神经营养因子以及受体的表达相关。

2.1.3 视网膜血管病变 关于急性视网膜缺血动物模型的研究发现, TcES (20Hz, 300 μ A, 60min, 每 2d 一次, 持续 14d) 能够提高损伤后 1wk (75% vs 62%) 和损伤后 2wk (60% vs 45%) RGCs 的存活率;同时 TcES 能上调视网膜谷氨酰氨合成酶的表达水平^[19]。视网膜谷氨酰氨合成酶

主要由 Müller 细胞分泌,参与视网膜兴奋性谷氨酸解毒作用。电刺激对视网膜缺血损伤的作用可能与调节 Müller 细胞谷氨酰氨合成酶的表达水平有关。

2.2 临床研究 目前,电刺激的临床研究主要局限于改善患者视觉功能的病例报告,缺少大样本、系统性的随机对照试验。随着研究的深入,电刺激的神经保护效果逐渐被证实,其中电刺激多采用阈上强度的电流,刺激频率为 20Hz,强度范围 150 μ A~1.5mA。

2.2.1 视网膜色素变性 Schatz 等^[20]在对 24 例 RP 患者的前瞻性随机分组的临床研究中发现,每周 30min,持续 6wk 的阈上强度 TcES 是安全的,且能够提高或者维持患者大部分的视觉功能,其中视野和 ERG 暗视反应 b 波幅值的改善具有统计学差异,分析这种保护作用的机制是多因素共同作用的结果。

2.2.2 视神经病变 Gall 等^[21]对 1 例 27 岁单侧视神经损伤 11a 的患者采用 rtACS (强度 <600 μ A, 30~40min/d, 持续 10d) 治疗,结果发现视觉诱发电位 (visual evoked potential, VEP) 可以检测到 N75-P100 波且 P100 潜时延长,相比电刺激之前 VEP 检测不到任何反应波;静态视野的平均阈值增加 2.21dB;动态视野边界增加 4°;电脑视野计检测出患者阈上刺激辨别能力平均值增加 14.31%,且在治疗结束后仍有增加,治疗后 1.5a 时这种提高仍保持在 15.78%;患者的视功能评价问卷分值也明显升高,且保持稳定 1.5a。rtACS 电刺激对患者视功能的改善可能与增强视觉传导通路神经元间的突触传递有关。Fujikado 等^[22]对非动脉缺血性视神经病变 (non-arteritic ischaemic optic neuropathy, NAION) 和 TON 患者的研究 (20Hz, 600~800 μ A, 30min) 趋势与 Gall 等^[21]的结果一致,但样本量较小,指导意义有限。Fedorov 等^[23]对 446 例视神经损伤患者进行持续 10d 的 rtACS (强度 <1 000 μ A) 治疗并观察随访,同样发现电刺激能够改善患者的视觉功能。2016 年一项多中心的随机对照临床研究发现,视神经损伤患者在接受每天 50min,持续 10wk 的 rtACS 治疗后视野范围扩大 24%,静态视野平均阈值增加 9.3%^[24]。上述研究表明,电刺激对视神经病变患者的视觉功能具有改善作用。

Sergeeva 等^[25]研究认为, TcES 的治疗电流是经视网膜和视神经特异性处理后传导至大脑皮层的,这种传导方式使电流能够增强突触传递,强化残存视觉系统和高级皮层神经元之间的同步性反应,诱导神经元可塑性发生变化。Sabel 等^[26]研究结果亦支持神经元同步性反应增强的观点,其发现电刺激在改善患者视觉功能的同时改变了患者脑电图波谱,电刺激组 α 波增加,而对对照组下降,伴随 δ 波升高,分析其可能与电刺激激活并增强了神经网络中神经元的同步性反应有关。Miyake 等^[27]在大鼠视神经损伤后立即给予 TcES (20Hz, 500 μ A, 持续 6h),发现电刺激能够使视神经损伤后早期降低的视觉诱发电位迅速回升。另有研究发现,电刺激能够促进神经传导功能的恢复及神经再生作用^[28],进一步表明电刺激对视神经损伤后患者的视觉功能具有改善作用,这与激活神经元,增加神经元间的同步性反应相关。但由于电刺激的方式不同,患者的病程、病情均不同以及视功能评估方法的差异,限制了电刺激的广泛应用。此外,电刺激能够调节大脑血流量,当 TcES 作用于三叉神经末端时能调节血管神经反射,增加大脑血流量^[29]。

2.2.3 视网膜血管病变 Koichi 等对 2 例视网膜中央动脉

阻塞 (central retinal artery occlusion, CRAO) (病程分别为 15、33mo) 和 1 例视网膜分支动脉阻塞 (branch retinal artery occlusion, BRAO) (病程为 26mo) 患者给予 TcES (20Hz, 1 100 μ A, 每月 1 次, 持续 3mo), 结果发现 3 例患者视野均改善, 其中 2 例患者视力升高 0.2LogMAR, 2 例患者 ERG 反应增强^[30]。这与 Robles-Camarillo 等^[31]对视力为光感的 CRAO 患者和 Oono 等^[32]对 BRAO 患者进行的 TcES 治疗结果趋势相同。分析其可能的机制与电刺激改善缺血视网膜的血供相关。Kurimoto 等^[33]对 10 例正常受试者进行 TcES 治疗后, 分别于 3、24h 检测到黄斑区和黄斑视盘间血流信号增强。但 Naycheva 等^[15]对 12 例 CRAO 患者和 1 例 BRAO 患者经 DTL (Dawson-Trick-Litzkow, DTL) 电极 TcES 治疗 (电流强度为能产生光幻视阈值电流强度的 150%, 20Hz, 30min, 1 次/wk, 持续 6wk), 结果未发现患者视野、电生理潜时和幅值的明显变化。分析造成不同结果的原因可能与视网膜缺血损伤的程度和病程有关, 但电刺激治疗的参数和时程等不同, 缺少统一的应用标准以及评估参数, 可能是引起研究结果不同的主要原因。

2.2.4 黄斑病变 Shinoda 等^[34]研究发现, 经眼睑电刺激治疗后 ARMD 患者的 ETDRS 视力表视力分值增加, 且电刺激对干性 ARMD 患者的疗效优于湿性 ARMD 患者^[35], 电刺激可以提高大部分干性 ARMD 患者的视觉对比敏感度和视力^[36]。此外, 电刺激对遗传性黄斑相关病变也有一定作用^[37]。Ozeki 等^[38]对 1 例贝斯特氏卵黄状黄斑营养不良且视功能明显降低的患者采用 TcES (20Hz, 30min, 阈上电流) 治疗, 1mo 后光学相干断层扫描 (OCT) 检查显示黄斑区结构无明显变化, 但是患者视力从治疗前的 20/200 恢复至 20/30。2a 后随访, 患者视力降至 20/70。再次 TcES 治疗 1mo 后, 视力又回升到 20/30 且保持稳定。

3 电刺激的作用机制

电刺激的神经保护作用可能是通过多重机制协同作用的结果。(1) 电刺激对视网膜神经元的激活去极化作用。Jeffre 等研究发现, 体外胚胎视网膜移植或多电极阵列模拟产生的生理水平的神经电活动可以促进突触生长, 证明神经元激活和生理性电活动对其存活非常重要^[39]。另有研究发现神经元去极化能够激活 L 型钙离子通道, 增加钙离子内流, 进一步激活细胞内钙离子相关蛋白酶, 升高细胞内环磷腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平; 同时钙离子内流还可以激活细胞内的抗凋亡信号通路, 这些作用均能够促进神经元的存活。然而, 在视神经损伤中断后, 神经元不能维持正常的生理活性, 光或电信号不能向下一级神经元传递。外源性阈上强度的电流刺激能够激活残存神经元产生神经电活动, 增强残存神经元的同步性反应, 并诱导神经元可塑性变化。这种电刺激被动性地增强残存神经元以及中枢的电活动, 改善局部微环境, 对促进神经元存活以及视功能的改善具有重要意义。(2) 电刺激对视网膜胶质细胞的作用。神经损伤后小胶质细胞活化, IL-1 β 和 TNF- α 等炎性介质释放会加速病变发展。电刺激可以抑制小胶质细胞, 同时增加 Müller 细胞活性, 上调神经营养因子及受体表达。(3) 电刺激能够调节大脑和视网膜的血流量。研究证明, 电刺激能增加正常受试者黄斑区和黄斑视盘间的血流量。当 TcES 作用于三叉神经末端时能调节血管神经反射, 增加大脑血流量。(4) 电刺激对视网膜基因及蛋白表达的影响。

在 TcES 治疗 1h 后, 对正常大鼠全基因组分析显示, 电刺激能够影响 490 种基因的表达, 包括多种与神经保护作用相关的基因^[40]。蛋白组学分析显示, TcES 能够上调 25 种细胞功能蛋白的表达, 包括细胞信号蛋白、神经传导相关蛋白、代谢蛋白、免疫蛋白和结构蛋白^[41]。因此电刺激对于视网膜的神经保护作用是通过激活损伤的视网膜神经元内在存活机制, 上调视网膜神经营养因子及其受体的表达, 调节视网膜胶质细胞活性, 增加视网膜血流, 激活并增强由视网膜到视觉中枢神经回路中神经元的同步性反应等多方面作用而实现的。

4 总结和展望

电刺激的神经保护作用与电刺激治疗参数、疾病种类和病程等密切相关。随着对电刺激神经保护作用机制的深入探讨以及治疗参数的不断优化, 电刺激将应用于不同类型视网膜疾病的大样本随机对照临床研究中, 这对于进一步研究电刺激治疗的临床应用价值意义重大。眼部电刺激由于费用低、侵入性低, 其可作为一种新型的神经保护和重建视觉功能的治疗方式, 有望为临床治疗视网膜退行性病变提供新的选择。

参考文献

- 1 Sehic A, Guo S, Cho KS, *et al.* Electrical Stimulation as a Means for Improving Vision. *Am J Pathol* 2016; 186(11): 2783-2797
- 2 Fu L, Lo AC, Lai JS, *et al.* The role of electrical stimulation therapy in ophthalmic diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(2): 171-176
- 3 Chow AY, Chow VY, Packo KH, *et al.* The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 460-469
- 4 Lorach H, Marre O, Sahel JA, *et al.* Neural stimulation for visual rehabilitation: advances and challenges. *J Physiol Paris* 2013; 107(5): 421-431
- 5 Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T, *et al.* Electrical stimulation enhances the survival of axotomized retinal ganglion cells *in vivo*. *Neuroreport* 2002; 13(2): 227-230
- 6 Morimoto T, Miyoshi T, Sawai H, *et al.* Optimal parameters of transcorneal electrical stimulation (TES) to be neuroprotective of axotomized RGCs in adult rats. *Exp Eye Res* 2010; 90(2): 285-291
- 7 Morimoto T, Fujikado T, Choi JS, *et al.* Transcorneal electrical stimulation promotes the survival of photoreceptors and preserves retinal function in royal college of surgeons rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(10): 4725-4732
- 8 Morimoto T, Kanda H, Kondo M, *et al.* Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(7): 4254-4261
- 9 Schatz A, Arango-Gonzalez B, Fischer D, *et al.* Transcorneal electrical stimulation shows neuroprotective effects in retinas of light-exposed rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(9): 5552-5561
- 10 Zhou WT, Ni YQ, Jin ZB, *et al.* Electrical stimulation ameliorates light-induced photoreceptor degeneration *in vitro* via suppressing the proinflammatory effect of microglia and enhancing the neurotrophic potential of Müller cells. *Exp Neurol* 2012; 238(2): 192-208
- 11 Okazaki Y, Morimoto T, Sawai H. Parameters of optic nerve electrical stimulation affecting neuroprotection of axotomized retinal ganglion cells in adult rats. *Neurosci Res* 2008; 61(2): 129-135
- 12 Henrich-Noack P, Voigt N, Prilloff S, *et al.* Transcorneal electrical stimulation alters morphology and survival of retinal ganglion cells after optic nerve damage. *Neurosci Lett* 2013; 543: 1-6

- 13 Morimoto T, Miyoshi T, Matsuda S, *et al.* Transcorneal electrical stimulation rescues axotomized retinal ganglion cells by activating endogenous retinal IGF-1 system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):2147-2155
- 14 Tagami Y, Kurimoto T, Miyoshi T, *et al.* Axonal regeneration induced by repetitive electrical stimulation of crushed optic nerve in adult rats. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53(3):257-266
- 15 Naycheva L, Schatz A, Willmann G, *et al.* Transcorneal electrical stimulation in patients with retinal artery occlusion; a prospective, randomized, sham-controlled pilot study. *Ophthalmol Ther* 2013;2(1):25-39
- 16 Sato T, Fujikado T, Lee TS, *et al.* Direct effect of electrical stimulation on induction of brain-derived neurotrophic factor from cultured retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(10):4641-4646
- 17 Sato T, Fujikado T, Morimoto T, *et al.* Effect of electrical stimulation on IGF-1 transcription by L-type calcium channels in cultured retinal Müller cells. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52(3):217-223
- 18 Al-Majed AA, Brushart TM, Gordon T. Electrical stimulation accelerates and increases expression of BDNF and trkB mRNA in regenerating rat femoral motoneurons. *Eur J Neurosci* 2000;12(12):4381-4390
- 19 Wang X, Mo X, Li D, *et al.* Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on ischemic damage in the rat retina. *Exp Eye Res* 2011;93(5):753-760
- 20 Schatz A, Rock T, Naycheva L, *et al.* Transcorneal electrical stimulation for patients with retinitis pigmentosa: a prospective, randomized, sham-controlled exploratory study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4485-4496
- 21 Gall C, Fedorov AB, Ernst L, *et al.* Repetitive transorbital alternating current stimulation in optic neuropathy. *Neurorehabilitation* 2010;27(4):335-341
- 22 Fujikado T, Morimoto T, Matsushita K, *et al.* Effect of transcorneal electrical stimulation in patients with nonarteritic ischemic optic neuropathy or traumatic optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50(3):266-273
- 23 Fedorov A, Jobke S, Bersnev V, *et al.* Restoration of vision after optic nerve lesions with noninvasive transorbital alternating current stimulation; a clinical observational study. *Brain Stimul* 2011;4(4):189-201
- 24 Gall C, Schmidt S, Schittkowski MP, *et al.* Alternating Current Stimulation for Vision Restoration after Optic Nerve Damage: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One* 2016;11(6):e156134
- 25 Sergeeva EG, Fedorov AB, Henrich-Noack P, *et al.* Transcorneal alternating current stimulation induces EEG "aftereffects" only in rats with an intact visual system but not after severe optic nerve damage. *J Neurophysiol* 2012;108(9):2494-2500
- 26 Sabel BA, Fedorov AB, Naue N, *et al.* Non-invasive alternating current stimulation improves vision in optic neuropathy. *Restor Neurol Neurosci* 2011;29(6):493-505
- 27 Miyake K, Yoshida M, Inoue Y, *et al.* Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on the acute phase of optic nerve injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2356-2361
- 28 Xu C, Kou Y, Zhang P, *et al.* Electrical stimulation promotes regeneration of defective peripheral nerves after delayed repair intervals lasting under one month. *PLoS One* 2014;9(9):e105045
- 29 Atalay B, Bolay H, Dalkara T, *et al.* Transcorneal stimulation of trigeminal nerve afferents to increase cerebral blood flow in rats with cerebral vasospasm: a noninvasive method to activate the trigeminovascular reflex. *J Neurosurg* 2002;97(5):1179-1183
- 30 Inomata K, Shinoda K, Ohde H, *et al.* Transcorneal electrical stimulation of retina to treat longstanding retinal artery occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;45(12):1773-1780
- 31 Robles-Camarillo D, Nino-De-Rivera L, Arriaga WC, *et al.* Effects of Wavelets Transcorneal-Stimulation on Low Vision Patients with Central Retinal Artery Occlusion CRAO. *Telecom Rad Eng* 2010;69(9):727-732
- 32 Oono S, Kurimoto T, Kashimoto R, *et al.* Transcorneal electrical stimulation improves visual function in eyes with branch retinal artery occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011;5:397-402
- 33 Kurimoto T, Oono S, Oku H, *et al.* Transcorneal electrical stimulation increases chorioretinal blood flow in normal human subjects. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1441-1446
- 34 Shinoda K, Imamura Y, Matsuda S, *et al.* Transcutaneous electrical retinal stimulation therapy for age-related macular degeneration. *Open Ophthalmol J* 2008;2:132-136
- 35 Chaikin L, Kashiwa K, Bennet M, *et al.* Microcurrent stimulation in the treatment of dry and wet macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2345-2353
- 36 Anastassiou G, Schneegans AL, Selbach M, *et al.* Transpalpebral electrotherapy for dry age-related macular degeneration (AMD): an exploratory trial. *Restor Neurol Neurosci* 2013;31(5):571-578
- 37 Rock T, Schatz A, Naycheva L, *et al.* Effects of transcorneal electrical stimulation in patients with Stargardt's disease. *Ophthalmologie* 2013;110(1):68-73
- 38 Ozeki N, Shinoda K, Ohde H, *et al.* Improvement of visual acuity after transcorneal electrical stimulation in case of Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;51(7):1867-1870
- 39 Goldberg JL, Espinosa JS, Xu Y, *et al.* Retinal ganglion cells do not extend axons by default; promotion by neurotrophic signaling and electrical activity. *Neuron* 2002;33(5):689-702
- 40 Willmann G, Schaferhoff K, Fischer MD, *et al.* Gene expression profiling of the retina after transcorneal electrical stimulation in wild-type Brown Norway rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(10):7529-7537
- 41 Kanamoto T, Souchelnyskiy N, Kurimoto T, *et al.* Proteomic study of retinal proteins associated with transcorneal electric stimulation in rats. *J Ophthalmol* 2015;2015:492050