

## 脑机接口技术在神经修复中的应用

郑宇新<sup>1</sup>, 朱君明<sup>1,2</sup> 综述 郑筱祥<sup>2</sup>, 张建民<sup>1\*</sup> 审校

1. 浙江大学附属第二医院神经外科, 浙江 杭州 310009

2. 浙江大学求是高等研究院, 浙江 杭州 310027

**摘要:** 脑机接口技术在生物体的神经系统与外部环境之间建立一种新型神经信息交流与控制通道, 为神经的功能修复提供了一种新方法。脑机接口技术旨在开发用于神经疾病治疗的新技术和残障人士康复的新设备, 并对理解大脑工作的机理和神经系统疾病的产生机制都有重要的科学意义, 是神经科学、临床医学和信息工程交叉研究领域的前沿热点问题。文章综述了脑机接口技术的现状和前景及其在感觉功能修复、运动功能修复、神经精神疾病和脑积水治疗领域的临床应用。

**关键词:** 脑机接口; 神经修复; 感觉功能; 运动功能; 神经精神疾病

本世纪以来, 神经科学、计算机科学、工程学和医学等多学科的深度交叉和快速发展, 推动了一系列脑机接口技术的革命性发展, 使我们能对各类神经系统疾病进行评估和治疗, 重建已损伤的神经功能<sup>[1]</sup>。本文综述了脑机接口技术的现状和前景及其在感觉、运动功能修复及神经精神疾病和脑积水治疗领域的临床应用。

### 1 脑机接口的定义

脑机接口 (Brain-machine interfaces, BMI) 是在大脑与外部环境之间建立的神经信息交流与控制通道, 实现中枢神经系统与体内或体外设备之间的直接交互, 其中直接电刺激和神经活动的记录是实现脑机接口的两个基本工具, 在各种脑机接口的实现中具有重要作用<sup>[1]</sup>。已有相关研究展示了直接电刺激的输入型脑机接口在深部脑刺激、反应性电刺激和感觉功能修复等应用中的重大作用, 而用于记录神经活动的输出型神经接口则在神经解码、智能假肢控制等运动功能修复领域展示了极好的应用前景。此外, 如果将脑机接口的概念延伸开来, 凡是连接大脑与外部环境的设备均属于脑机接口领域。从这个角度讲, 用于治疗脑积水的可调压脑室-腹腔分流管也可被称为脑机接口。

### 2 感觉功能修复

人工耳蜗是迄今为止最成功、临床应用最普及的脑机接口设备, 目前全世界已有 20 万患者接受

了人工耳蜗植入。与助听器将声音放大来辅助听力的原理不同, 人工耳蜗是通过对功能完整的听神经施加电脉冲刺激, 使重度失聪的患者产生一定的声音知觉。现有的人工耳蜗技术能够帮助大部分的患者在安静环境下获得有意义的听觉和言语感知。随着相关的硬件、软件和语音处理策略的进展 (如双侧植入), 人工耳蜗在嘈杂环境下对言语和音乐的感知能力也得到提高<sup>[2]</sup>。目前, 针对完全植入式耳蜗的研究仍在进行中<sup>[3-4]</sup>, 产品尚未市场化。

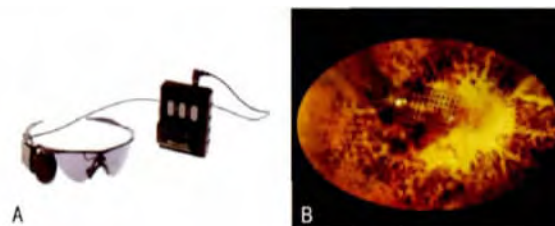


图1 人工视网膜装置 (A) 及其植入视网膜的位置 (B)

与人工耳蜗的工作原理相似, 人工视网膜 (见图1) 通过对受损视觉通路中的完好部位施加电刺激, 实现由光信号转化为电信号、电信号转化为视觉的过程<sup>[5]</sup>。常见的植入部位包括视网膜和视皮层, 而最近的研究表明利用深部电极对丘脑施加电刺激同样有希望修复视觉<sup>[6]</sup>。现有的技术不仅能

基金资助: 国家高技术研究发展计划: 脑机接口技术在神经系统疾病及损伤相关疾病的开发应用 (No. 2012AA020408)

收稿日期: 2013-12-10; 修回日期: 2014-02-08

作者简介: 郑宇新 (1988-), 男, 博士研究生, 主要研究方向: 脑机接口技术在癫痫病诊断治疗方面的应用。

通讯作者: 张建民 (1959-), 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师。浙江大学医学院附属第二医院神经外科主任, 主要研究方向: 脑血管病和脑肿瘤的基础及临床研究。

令失明者产生光感,还可以提高其对颜色和物体轮廓的敏感度<sup>[7]</sup>,甚至能够识别出高对比度物体的运动方向<sup>[8]</sup>,但依然不能满足他们的日常需求。目前,人工视网膜技术仍处于研究开发的初级阶段,研究人员正从微电极阵列的规格数量、电极的生物相容性、硬件的图形处理性能等多方面对装置进行改进。

### 3 运动功能修复

用于运动功能修复的脑机接口主要由 3 部分组成:①传感器,即记录神经信号的电极;②可分析研究对象运动意图的信号处理器;③物理的外部设备,如鼠标、机械手、轮椅等。传感器记录记录到的神经信号经由处理器解码分析,生成准确的控制命令,用于控制外部设备,同时传感器还将外部环境的信息反馈给神经中枢,实现脑机接口的闭环控制。脑机接口可在大脑和外部设备之间建立一条不依赖于外周神经和肌肉的信息通路,因此该技术的发展对帮助残障人士修复或重建丧失的运动能力意义尤为显著。借助于脑机接口技术,肢体瘫痪或者残缺者往往可以通过电子机械设备(如机械臂、轮椅等)替代缺失的肢体,实现运动功能的重建<sup>[9,10]</sup>。

1999 年 Chapin 等人用人工神经网络算法将大鼠运动皮层神经集群电信号转换为水泵控制指令,首次实现了大脑对外部设备的直接控制<sup>[11]</sup>。该研究表明植入式脑机接口在脑神经信息加工处理机制探索、神经功能修复与疾病治疗等方面具有重大的科学研究和应用价值。此后的十多年来,啮齿类(大鼠)和非人灵长类动物(猕猴)的植入式脑机接口技术同步快速发展,并取得重大突破,初步实现了运动皮层神经集群信号对外部设备(如计算机、假肢等)的直接控制。相关的研究成果和进展不断被 Nature 等国际顶级期刊所报道<sup>[12]</sup>。最近,美国布朗大学的 Donoghue 研究小组先后在多名高位瘫痪患者身上开展脑机接口临床试验,通过基于运动皮层神经放电的 BMI 系统,患者几乎无需训练就可以控制光标移动<sup>[13]</sup>,甚至可以控制机械手臂<sup>[14]</sup>,目前该系统已经获得了 FDA 的认证(见图 2)。此外,Donoghue 教授正试图将脑机接口技术与功能性电刺激技术结合,用于瘫痪患者手臂的控制<sup>[15]</sup>。

目前,该领域有以下几个主要研究内容<sup>[16]</sup>:①神经信号的记录与解码,主要包括高通量神经信息

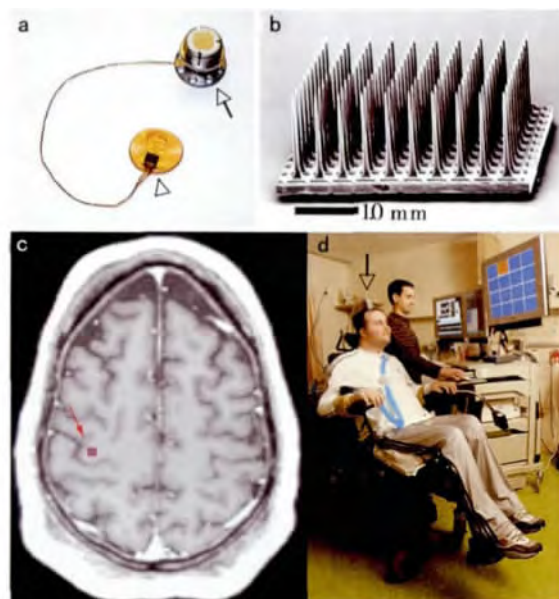


图 2 BMI 系统:a. 传感器;b. 100 通道皮层阵列电极;c. MRI 扫描显示电极植入位置;d. 被试正在参与 BMI 系统实验。

的实时精确解码,植入式器件的设计和制造,材料的生物相容性问题;②感觉运动神经环路的神经信息处理机制,主要包括多层次神经信号(细胞动作电位、局部场电位、皮层脑电图)的相关性分析;③基于颅内刺激的神经信息反馈,主要包括颅内电刺激的效用机制研究;④双向闭环脑机接口,通过有效的反馈机制实现大脑与外部设备的智能交互。总的来说,面向运动功能修复的脑机接口技术发展极为迅速,正在逐步进入临床应用阶段。我国植入式脑机接口研究发展迅猛,特别是在神经信号处理方面基本实现了与国际水平的接轨,在系统及硬件实现方面,通过技术引进和国际同行的合作与交流,预计在未来十年内可以自主研发面向运动功能重建的脑机接口系统,并形成一定规模的临床应用。

### 4 神经精神疾病的治疗

用于治疗神经精神疾病的脑机接口适用于那些因为耐药或不适合手术等原因成为难治性神经精神疾病患者。研究表明,神经精神疾病的发生多伴随脑内神经元的兴奋性异常,通过对病灶施加电刺激可有效调节该处神经元兴奋性,从而缓解病情。基于此原理开发的深部脑刺激、反应性电刺激分别对晚期帕金森病和难治性癫痫有着很好的疗效。

深部脑刺激最早被用于治疗帕金森病,将深部

电极埋置于患者丘脑下核,给予高频电刺激,其震颤、僵直和行动迟缓的症状得到缓解,服用左旋多巴的剂量明显减少<sup>[17]</sup>。后续的临床试验证实,同样有效的植入位置还包括内苍白球、脑桥核和丘脑腹内侧核等<sup>[18]</sup>。目前,深部脑刺激已经成为治疗帕金森病的一种有效手段,进入临床应用<sup>[19-20]</sup>。除此之外,深部脑刺激还可用于缓解疼痛<sup>[21]</sup>、治疗抑郁症<sup>[22]</sup>等疾病。

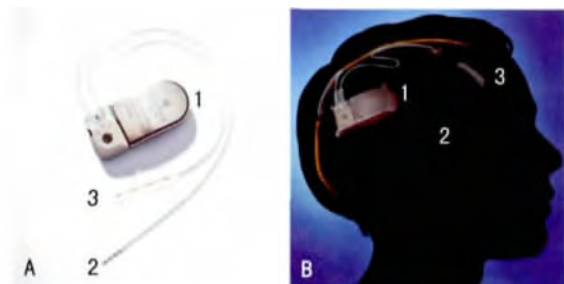


图3 Neuropace设备(A)及其植入示意图(B),处理器(1),深部电极(2)和皮层电极(3)

在治疗癫痫方面,基于双向脑机接口技术,探测癫痫的发作起始,给予一个反应性电刺激,将发作初始阶段的同步化放电有效地去除,从而达到抑制癫痫发作和消除神经功能异常的作用。基于该方法开发的癫痫发作探测器可以在癫痫发作的起始阶段即预警并发出反馈刺激电流,阻止癫痫发作的形成<sup>[23]</sup>。该技术包含的两个重要环节,一是脑电活动的监测,起到癫痫预警的作用;二是电刺激的实施,能够抑制发作。基于各种数学模型(人工神经网络,近似熵,动态夹带等)建立起来的癫痫预测算法可以有效地识别癫痫发作的早期特征,提前预测癫痫发作,起到了预警作用。而随着硬件技术的发展,以该技术为基础的植入式电刺激治疗系统已经获得了多项美国专利并命名为Neuropace(见图3),目前正在美多个研究所开展临床实验来验证其用于癫痫治疗的安全性和有效性。从2005年12月至2009年5月,共有191位病人接受了Neuropace的植入,结果显示该装置能够显著减轻癫痫发作强度、降低癫痫发作频率,同时展现出了良好的安全性<sup>[24-25]</sup>。

在临床应用方面,尽管深部脑刺激比反应性电刺激更为成熟,但两者均面临同样的问题。其具体的机制仍未完全清楚,电刺激的参数还需要进一步

优化。由于电池寿命相对较短,患者必须定期接受手术更换电池,因此有必要开发出使用寿命更长的电池。另一方面,需要设计更有效的癫痫预测算法,使得捕捉到癫痫发作的时间尽量提前,为施加电刺激赢得宝贵时间<sup>[26]</sup>。

## 5 脑积水的治疗

脑积水是指由各种原因引起的脑脊液分泌过多、循环受阻或吸收障碍而导致脑脊液在颅内过多蓄积,是神经外科最常见的病症之一,分流不足或过度是脑室分流术常出现的并发症。传统的固定压力脑室-腹腔分流管,因压力不可调,造成并发症较多。1994年Black等<sup>[27]</sup>首次报道采用可调压脑室-腹腔分流管治疗脑积水,这种分流管可在体外无创性调整阀门压力,有效防止分流过度和不足,减少再次手术率并延长患者生存期。后经多项研究<sup>[28-29]</sup>证实,可调压分流管提高了分流成功率,但未能减少感染、堵管、断管等分流管置入造成的并发症。因此,该项技术能否作为分流手术的首选,仍需进一步的临床试验验证。

## 6 总结

过去10年,脑机接口技术的迅速崛起以及临床前期实验的成功,使得脑机接口技术已经成为神经科学和神经工程研究的重要分支。当前的脑机接口系统可用于感觉、运动功能的重建和神经精神疾病的治疗,一旦相关技术成熟之后,在可预见的未来,该领域的研究将会扩展到日常生活的各个方面,甚至可以增强和扩展正常人的生理机能。目前,脑机接口技术仍处于起步阶段,各项技术环节都有待改进之处,需要各学科研究人员的交叉合作,继续推动脑机接口技术的发展,促进其在临床上的普及应用。

## 参考文献

- [1] Lee B, Liu CY, Apuzzo ML. A primer on brain-machine interfaces, concepts, and technology: a key element in the future of functional neurorestoration. *World Neurosurg*, 2013, 79(3-4):457-471.
- [2] Cosetti MK, Waltzman SB. Cochlear implants: current status and future potential. *Expert Rev Med Devices*, 2011, 8(3):389-401.
- [3] Briggs RJ, Eder HC, Seligman PM, et al. Initial clinical experience with a totally implantable cochlear implant research device. *Otol Neurotol*, 2008, 29(2):114-119.
- [4] Zenner HP, Rodriguez Jorge J. Totally implantable active middle ear implants: ten years' experience at the University

- of Tübingen. *Adv Otorhinolaryngol* ,2010 ,69:72-84.
- [5] Shi P , Qiu Y , Zhu Y , et al. Review of visual prosthesis (1)—retinal prosthesis. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* ,2008 ,25 (3) :734-737.
- [6] John S , Pezaris and Emad N E. Getting signals into the brain: visual prosthetics through thalamic microstimulation. *Neurosurgical Focus* ,2009 ,27 (1) :E6.
- [7] Chow AY , Bittner AK , Pardue MT. The artificial silicon retina in retinitis pigmentosa patients ( an American Ophthalmological Association thesis ). *Trans Am Ophthalmol Soc* , 2010 ,108:120-154.
- [8] Dorn JD , Ahuja AK , Caspi A , et al. The detection of motion by blind subjects with the Epiretinal 60-electrode ( Argus II ) retinal prosthesis. *JAMA Ophthalmol* ,2013 ,131 (2) : 183-189.
- [9] Joseph NM , Wolpaw JR. Clinical Applications of Brain - Computer Interfaces: Current State and Future Prospects. *IEEE Rev Biomed Eng* ,2009 ,2:187-199.
- [10] Daly JJ , Wolpaw JR. Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation. *Lancet Neurology* ,2008 ,7 (11) :1032-1043.
- [11] Chapin JK , Moxon KA , Markowitz RS , et al. Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nature neuroscience* ,1999 ,2 (7) :664-670.
- [12] Spalding MC , Whitford AS , Schwartz AB , et al. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* ,2008 , 453 (7198) :1098-1101.
- [13] Simeral JD , Kim SP , Black MJ , et al. Neural control of cursor trajectory and click by a human with tetraplegia 1000 days after implant of an intracortical microelectrode array. *J Neural Eng* ,2011 ,8 (2) :025027.
- [14] Donoghue JP , Penn RD , Chen D , et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* ,2006 ,442 (7099) :164-171.
- [15] Chadwick EK , Blana D , Simeral JD , et al. Continuous neuronal ensemble control of simulated arm reaching by a human with tetraplegia. *J Neural Eng* ,2011 ,8 (3) :034003.
- [16] Nicolas-Alonso LF , Gomez-Gil J. Brain computer interfaces , a review. *Sensors ( Basel )* ,2012 ,12 (2) :1211-79.
- [17] Rosa M , Giannicola G , Marceglia S , et al. Neurophysiology of deep brain stimulation. *Int Rev Neurobiol* ,2012 ,107: 23-55.
- [18] Miocinovic S , Somayajula S , Chitnis S , et al. History , applications , and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol* ,2013 ,70 (2) :163-171.
- [19] Odekerken VJ , van Laar T , Staal MJ , et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson ' s disease ( NSTAPS study ) : a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* ,2013 ,12 (1) :37-44.
- [20] Weaver FM , Follett KA , Stern M , et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* ,2012 ,79 (1) :55-65.
- [21] Marques A , Chassin O , Morand D , et al. Central pain modulation after subthalamic nucleus stimulation: A crossover randomized trial. *Neurology* ,2013 ,81 (7) :633-640.
- [22] Lozano AM , Mayberg HS , Giacobbe P , et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* ,2008 ,64 (6) :461-467.
- [23] Morrell MJ , Sun FT , Wharen RE. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* ,2008 , 5 (1) :68-74.
- [24] Smith JR , Fountas KN , Murro AM , et al. Closed-Loop Stimulation in the Control of Focal Epilepsy of Insular Origin. *Stereotact Funct Neurosurg* ,2010 ,88:281-287.
- [25] Anderson WS , Kossoff EH , Bergey GK , et al. Implantation of a responsive neurostimulator device in patients with refractory epilepsy. *Neurosurgical Focus* ,2008 ,25 (3) :E12.
- [26] Spencer D , Gwinn R , Salinsky M , et al. Laterality and temporal distribution of seizures in patients with bitemporal independent seizures during a trial of responsive neurostimulation. *Epilepsy Res* ,2011 ,93:221-225.
- [27] Black PM , Hakim R , Bailey NO. The use of the Codman-Medos Programmable Hakim valve in the management of patients with hydrocephalus: illustrative cases. *Neurosurgery* , 1994 ,34 (6) :1110-1113.
- [28] Ringel F , Schramm J , Meyer B. Comparison of programmable shunt valves vs standard valves for communicating hydrocephalus of adults: a retrospective analysis of 407 patients. *Surg Neurol* ,2005 ,63 (1) :36-41.
- [29] Mpakopoulou M , Brotis AG , Gatos H , et al. Ten years of clinical experience in the use of fixed-pressure versus programmable valves: a retrospective study of 159 patients. *Acta Neurochir Suppl* ,2012 ,113 (65) :25-28.