

视网膜假体的研究进展^①

王淑静^② 裴为华^③ 张旭 郭凯 朱琳 归强 王宇 陈弘达

(中国科学院半导体研究所集成光电子学国家重点实验室 北京 100083)

摘 要 根据视觉假体(visual prosthesis)在视觉通路上刺激部位的不同,概括地介绍了以植入微电子芯片为主要手段的视皮层假体、视神经假体和视网膜假体的视觉修复方法,分析比较了这三种视觉假体的利弊和技术难点。重点论述了研究的热点——视网膜假体研究,介绍了从事该热点研究的两大子方向——视网膜下假体(subretinal prosthesis)和视网膜表层假体(epiretinal prosthesis)研究的主要团队的系统研制和植入实验的进展。最后讨论了视觉假体研究所面临的一些如能量供给、神经网络的模拟、器件集成、电极修饰及生物相容性封装等共性问题,充分肯定了视觉假体研究已取得的成绩并展望了其光明的研究前景。

关键词 视觉假体, 视网膜, 微电子, 植入, 电刺激

0 引 言

一些眼病,特别是视网膜神经系统病变,因缺乏有效的治疗手段而困扰着患者和眼科医生。色素性视网膜炎(retinitis pigmentosa, RP)和老年性黄斑变性病(age-related macular degeneration, AMD)就是典型的两种。它们以视网膜感光细胞进行性退化为主要特征,是全球发病率和致盲率很高的眼病。据统计,RP 发病率约为 1/3500,多为青年患者。AMD 是发达国家 65 岁以上老年人致盲的第一杀手。美国平均每年都有 70 万人被诊断患有 AMD,其中 10% 会完全失明^[1,2]。在我国,RP 和 AMD 也在危害着很多人。目前对这两种疾病的传统药物治疗、激光治疗和器官移植等仅能暂时延缓病程,更为有效的医治手段正在探寻中。

早在 18 世纪就有人发现,直接对眼球施加电刺激,受试者会产生光感。20 世纪 20 年代,德国神经外科医生 Otfrid Foerster 也发现,刺激人的视皮层会引起受试者的视觉^[3]。自此以后,一直持续着沿视觉通路给予不同部位电刺激的实验研究^[2,4-6],人们在努力寻找一种可以完成视觉通路的光电转换以及随后准确传递和翻译电信号的视觉假体,以便模拟和替代受损的视觉神经细胞,从而使失明者重见光

明。因受原理类似的人工电子耳蜗研制成功的巨大鼓舞,视网膜假体(视觉假体的一种)的研究自 20 世纪 90 年代以来成为视觉修复领域的一个热点。它综合了神经科学、眼科学、电子学、计算科学、电化学、材料科学等多个学科,每一个小进步都汇集了众多科学家的智慧。本文以其发展历程及面临的挑战为重点进行综述。

1 视觉通路

视觉成像系统如图 1^[6]所示,其中的视网膜尽管只有 0.1 ~ 0.5mm 厚,结构和功能却十分复杂。简单概括从眶外向眶内主要由视网膜感光细胞、双极细胞和神经节细胞三级神经元构成,分别负责将光信号转换成电信号,电信号的初步处理,以及将处理后的电信号编码成一系列的动作电位向视神经传导。这三级神经元构成了视觉信号在视网膜内的纵向传导。前面讲的 RP 和 AMD 就是由视网膜感光细胞退化所致,患者失去了把光信号转化为电信号这一过程,后面的视觉信号处理和传递也就中断了。此外,视网膜内电信号还存在横向传导机制,这一机制由分布在感光细胞和双极细胞之间的水平细胞,以及在双极细胞和神经节细胞之间的无长突细胞完成。除了神经节细胞和少数的无长突细胞之外,其

① 973 计划(2005CB724302),863 计划(2007AA04Z329,2007AA03Z427)和国家自然科学基金(60776024,60877035)资助项目。

② 女,1982 年生,硕士;研究方向:微型硅基生物传感器器件;E-mail: shujingwang@semi.ac.cn

③ 通讯作者,E-mail: peiwh@semi.ac.cn
(收稿日期:2008-10-27)

余的视网膜神经细胞都没有发放动作电位的功能,而只能产生超极化或去极化型慢电位,通过突触结

构以电紧张的形式扩布,影响距离较近的其他神经元的电活动。

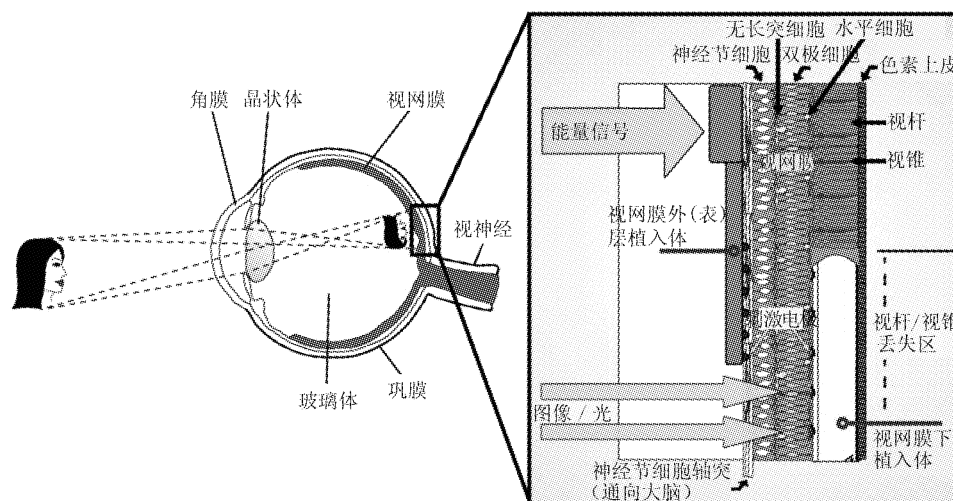


图1 人体视觉成像系统以及视网膜修复示意

电信号到达神经节细胞之前,视网膜神经网络首先对电信号初步处理,即进行时间和空间上的总和叠加,这一过程类似于模拟电路信号调理。而后当某一神经节细胞上突触后电位叠加总和达到该神经节细胞的阈值电位时,神经节细胞就会发放“全或无”的动作电位。动作电位由视神经传导至视皮层,发放频率受光强调制。这个过程相当于数字电路编码。

2 视觉假体的分类

在视觉通路上,视觉神经系统将光信号转化为电信号,并将电信号向高级神经中枢传递。此过程是以神经元的跨膜电位变化以及神经元之间的突触结构为基础的。因此对视觉的修复基本也沿两条思路:通过电刺激释放电荷或者通过化学刺激释放神经递质^[7-10]来完成神经元之间的信息联系,这是按照刺激机制的不同来划分的两类。相对来说,后者还处于基础研究阶段,而前者,很多科研小组都已经先后进行了多次人体植入实验。

人工视觉修复按照假体的刺激部位不同又可分为3类:视皮层假体、视神经假体和视网膜假体。

视皮层假体。其最显著的优点就是刺激部位位处视觉通路的顶层,只要视皮层结构和功能完好,就能旁路掉视觉通路前端所有病变组织,使患者产生视觉,因此适用群体最广泛^[11]。但同时视皮层假体

比起视神经和视网膜假体,也有它的难度:首先,电子器件直接与高级视觉中枢对话而使生物体视网膜神经网络的信号处理机制完全被屏蔽,视觉信息的初步处理必须由人为算法代替,计算复杂度大大增加,况且到目前为止,人类对于视网膜、视神经以及视皮层的信息处理、编码、传递机制的认识非常有限,越是高级的神经中枢,信息处理越是复杂,人工视觉修复器件的可靠性也就越发受到质疑。另外,开颅手术风险大,对于手术安全性的要求也更为严格。

视神经假体。视神经的解剖结构呈致密的束状,其神经元分布并不像视网膜和视皮层那样分散:约120万条神经所携带的视觉信息全都集中包含在直径约2mm的神经束中。只需对这样一窄束视神经进行电刺激,即能够涵盖所有潜在刺激对象,传递的信息更全面而集中,然而现有的电极加工工艺却难以达到对神经如此高的分辨率。另外如何将电极恰到好处地固定在轴型的视神经上,使之既贴近神经而有利于刺激,又不至于对神经产生过大的束缚而产生损伤也是个问题^[12,13]。

视网膜假体。根据电极植入位置的不同又分为视网膜下假体^[14],电极植入至视网膜外层和视网膜色素细胞层之间,和视网膜表层假体^[15],电极植入至神经节细胞与玻璃体腔之间,见图1^[6]。由于位处视觉通路的远端,视网膜假体的手术危险程度和电子器件的系统复杂度比视皮层假体和视神经假体

要低,有关细节将在后面具体介绍。

除了视网膜下植入^[16,17]无源的光电二极管阵列(microphotodiode array, MPDA)外,几乎所有的视觉修复方案,不管是视皮层假体、视神经假体还是视网膜假体,都由统一的几大模块组成:感光模块、能量

(数据)传递模块、图像处理模块、刺激控制模块以及刺激电极,如图 2。应该指出的是,图示只概括了一般情况,各功能模块是各个分立的还是有所集成,以及安置位置是在体内还是在体外,并无统一的标准,可以根据具体的设计调整。

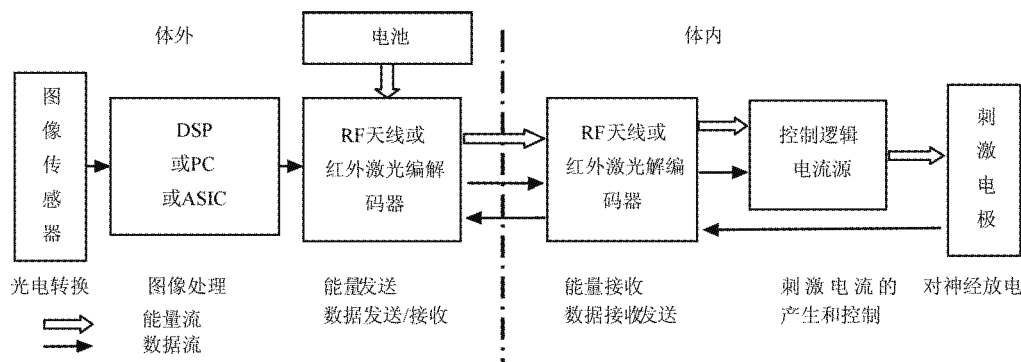


图 2 人工视觉修复系统的一般结构

简要概括一下各个模块的特点。(1)感光模块负责将光信号转化为电信号。通常采用互补金属氧化物半导体(complementary metal oxide semiconductor, CMOS)或电荷耦合器件(charge coupled device, CCD)制成图像传感器,装在眼镜上或固定在头上,对于视网膜假体还可以植入眼内。(2)图像处理模块负责将图像信号转化为刺激信号。图像传感器输出的图像信号经由数字信号处理器(digital signal processor, DSP)或专用集成电路(application-specific integrated circuits, ASIC)或个人电脑(personal computer, PC)模拟人的神经网络对信号处理^[18],计算出每个刺激对象(神经元)对应的感受野(receptive field),进而得到刺激信号在时间和空间上的分布^[2]。(3)能量(数据)传递模块负责能量(数据)的发送和接收。此模块由体内部分和体外部分构成,按采用手段不同又分为无线电频率(radio frequency, RF)耦合法和红外激光耦合法。一般红外激光只能传输很有限的能量;RF线圈虽然传递能量相对较大,但耦合效率却很低,只有8%~24%。针对这一问题,如果设法将体内刺激电流的状态通过RF系统逆向反馈给体外的能量发射端,系统便可以及时调整发射功率,为植入模块提供阈上刺激所需的能量并减小不必要的功耗^[19]。RF线圈的副作用之一是电磁感应可能在体内产生附加的热耗散和干扰性刺激电流,设计线圈时应注意优化^[20]。(4)刺激控制模块负责把刺激信息按照特定的时序和组合转化成电极阵列上的刺激电流。(5)刺激电极模块以二维阵列的形式排列于

硅或聚酰亚胺等材料的衬底上,作为视觉假体与生物组织的接口,直接向组织释放电荷,联通视觉通路。

3 视网膜假体研究

视网膜假体除了具有上述视觉修复的一般特点外还具有其特殊之处,其中的视网膜下植入的无源器件也并不完全包括上述的5个模块。20世纪80到90年代,Chow A Y和Chow V Y首先对视网膜下修复做了研究^[16]。他们制作了一种硅基MPDA芯片,它在厚25 μm 的2mm $\times$ 2mm的硅片上集成了5000个光电二极管,并在每个光电二极管上用氧化铱(iridium oxide, IrO_x)做引出电极,背面整体淀积IrO_x作为一个公共电极。将此MPDA植入到视网膜下双极细胞和视网膜色素细胞层之间,MPDA便可吸收入射光并将光信号转化为微电流,刺激功能尚存的水平细胞或双极细胞。2000年,他们经美国食品和药物管理局(FDA)批准,将MPDA芯片植入到6位RP患者的视网膜下并做6~18个月的跟踪随访。随访发现受试者的植入眼视力及主观视觉感受都有了一定的改善,对照眼则没有。这说明MPDA对视力改善发挥了一定的作用,但是由于硅基光电二极管的光吸收率低,单靠进入眼内的自然光线所产生的微弱电流(纳安级)只能对视细胞起到一定的营养和保护作用,不能引发动作电位^[2]。

为了增大MPDA产生的刺激电流,德国Zrenner

E 研究小组用红外激光器作体外附加光源为 MPDA 提供额外能量。他们对传统的 MPDA 也做了改进,提出在单晶硅光电探测器顶部淀积一层非晶硅薄膜,从而形成一种受可见光控制的层叠式光电探测器阵列。非晶硅是直接带隙材料,对光的吸收率比单晶硅高 20~30 倍。它的带隙为 1.7eV,高于单晶硅带隙 1.12eV。这样顶层非晶硅吸收大部分可见光而允许近红外光穿过,并随可见光明暗的变化改变自身电阻的大小,由此起到局部光开关(local light-induced switch)的作用,控制着由单晶硅吸收近红外光所产生的光电流输出。这一方法利用体外附加的近红外光源,可使辐照在硅基 MPDA 芯片上的光功率密度达 $200\text{mW}/\text{cm}^2$,是太阳光直射功率密度的 2 倍^[21-24],从而为刺激提供了足够的能量;同时,视网膜色素细胞、视杆细胞和视锥细胞只对可见光产生光化学反应,对于近红外光吸收很少,因此附加光源只会引起视网膜微量的热效应而不会使它产生光化学损伤^[25]。但医学研究表明,较大强度的近红外激光容易损伤晶状体和玻璃体。在我们的研究小组利用自制的 MPDA 进行视觉修复的动物实验中,发现如果使用较强的白光透过瞳孔激发植入在网膜下的光探测器时,很容易对晶状体造成损伤,引发急性白内障。因此我们认为对于附加光源的激光强度还应该严格控制,并进行进一步动物实验探索。

能量并不是 MPDA 面临的唯一问题。首先,它植入视网膜下,直接代替感光细胞修复视觉,这是在下一级视网膜神经网络以及随后的视觉通路都完好的条件下才能实现的。然而 RP 和 AMD 是进行性疾病,外层感光细胞受损后,内层的双极细胞和神经节细胞也可能产生生理功能的变化。因此完全依靠残存的视网膜细胞对电信号调理有它自己的局限性。其次,这种 MPDA 植入眼内后,只能单方向地对组织注入电流,这样长期植入一方面会在生物体内产生过量的电荷积累,破坏体内酸碱平衡,对组织造成伤害;另一方面也会使电极电解液发生不可逆电化学反应,降低电极寿命;第三,无源的 MPDA 虽然可以通过光电流的强弱灵敏地反映入射光强度的变化,它却不能根据不同的电流阈值来调节电荷量的释放。理论和实验都表明,刺激阈值的大小与细胞受损程度有很强的相关性。有实验数据如下:人功能正常的视网膜电刺激阈值只有 $0.08\text{mC}/\text{cm}^2$,而视细胞被严重破坏的病人阈值为 $1.54\text{mC}/\text{cm}^2$ ^[2],相差将近 20 倍。另有小组对两位病人进行植入实验,得到阈值用流过电极的电流强度表示,分布在 $28\mu\text{A}$

到 $1417\mu\text{A}$ 之间^[26]。如此悬殊的差异使 MPDA 不能灵活调节刺激幅度的缺点尤为突出。但从另一方面看,尽管存在不足,视网膜下无源型植入器件还是以结构简单,接近生物自然等其他方案不具备的优点吸引着众多科学家不倦探索。

另一项很具代表性的视网膜假体就是视网膜表层假体了。Humayun 领导的美国南加州大学 Doheny 眼科中心, Rizzo 和 Wyatt 领导哈佛医学院和麻省理工学院(MIT)医疗研究所,以及德国波恩 Eckmiller 领导的研究小组都采用了这一方案。

Humayun 研究小组将人工视觉系统的各个部件分开,把对功耗、体积要求苛刻的部件放置眼眶外甚至体外:感光部件用 CMOS 照相机或摄像头固定在眼镜上,信号处理部件或与摄像头集成,或做成便携式装置戴在腰间。植入器件根据具体位置的不同又可分为眶内植入和眶外植入。眶内植入将刺激器和射频接收天线都植入到眼眶内,通过眶内的柔性线缆与刺激电极相连;眶外植入将刺激器和射频接收天线都植入到眼眶外的皮下,通过穿过眶壁的柔性线缆,与眶内的刺激电极连接。刺激器在体内通过无线方式接收数据处理模块输出的数据,并以此为控制信号,在对应的电极上产生适当的刺激电流。2003 年,他们经 FDA 批准将 16 电极的刺激系统植入一名 74 岁男性 RP 患者眼中,经过训练,他可以分辨一些大写字母和杯子等物体,并能判断物体的运动方向^[27]。

德国 Eckmiller 领导的研究小组同样采用射频电磁耦合的方式联系体内外模块和信息,进行视网膜表层刺激研究。体外模块以视网膜编码器(retinal encoder, RE)为核心,编码器接收 100 000 像素的智能摄像头的输出信号,并对信号编码,而后由 100~1000 个通道输出,形成刺激信号。RE 内部包含 100~1000 个可调的感受野过滤器(receptive filed filter, RF-filter),每个 RF-filter 可以读取其附近任意多个摄像头像素单元(典型值为 100~1000 个),并由此进行一系列时域、空域滤波,计算出相应的神经节细胞对应的动作电位发放频率。体内模块则以视网膜刺激器(retinal stimulator, RS)为核心,控制电极上的电流发放^[28]。

Rizzo 领导的哈佛医学院和麻省理工学院医疗研究所,也进行了视网膜表层刺激的研究。其系统结构同样分成图 2 所示的 5 部分。所不同的是他们采用近红外激光器和光电二极管阵列做体内外能量和数据的传输工具。不过后来 Rizzo 发现他们的很

多实验结果不够理想,随后进行了类似 Zrenner 的视网膜下修复研究^[13]。

总结前人的研究,视网膜假体的两种方案各有优劣:在网膜下的修复方法中,视觉图像位置与刺激电极位置具有良好的对应关系,而且电极固定比较容易,但散热条件不好,视网膜容易受热损伤;视网膜表层修复刚好相反,视网膜神经节细胞轴突的广泛和不规则分布使电刺激与神经元的反应产生了位置扭曲,必须通过人为的数据处理加以纠正。而玻璃体腔较大的液态环境为电子器件提供了良好的散热环境以及相对宽松的安放空间,但电极却不易可靠地固定在视网膜与玻璃体之间^[26]。在这两种方式中,电极都直接与视网膜接触,因而很容易使视网膜损伤。于是,有学者提出了一种经脉络膜上腔的视网膜刺激(suprachoroidal transretinal stimulation, STS)新方法,把刺激电极植入在脉络膜与巩膜之间,有效降低了手术创伤和电流的热效应对视网膜的损害。但由于电极远离视网膜,这种方案牺牲了刺激的分辨率和电流阈值^[1,29]。

除了上述将各个功能部件分开设计的方案外,将包括感光、数据处理、刺激控制和电极在内的多个功能模块单片集成也是近年的研究热点。日本大阪大学一研究小组就沿着这个思路设计了一种基于脉冲频率调制(pulse frequency modulation, PFM)^[29]电路的植入系统,用于有源方式的视网膜下刺激或经脉络膜上腔的视网膜刺激,它工作所需的能量由隔着皮肤的 RF 线圈耦合。感光部件和刺激器集成在一起,通过 PFM 电路将入射光强度信号转化成频率与其成正比的电脉冲信号,对视网膜实施刺激。PFM 的主要优点在于 PFM 光电二极管对光足够敏感且动态范围大,整个电路可以在近乎 1V 的低电压下工作而不降低信噪比,同时 PFM 电路与数字电路兼容。器件封装时,每 9 个电极单元被集成在 500 μm 见方的硅片上组成微刺激器,然后将多个微刺激器固定于同一聚酰亚胺柔性衬底上作为一个整体。这样就增大了刺激器的柔性,便于更好地适应眼睛的球面结构。此外,日本东北大学还尝试用三层芯片层叠的方式,将感光部件、信号处理部件和刺激电极分别制作在 3 层硅片上,然后将它们键合成一体,实现了除能量传递部分以外的所有刺激系统的植入^[30]。

以上分析的主要是视网膜修复系统的硬件。事实上,器件植入位置不同,刺激对象不同,它所代表的神经网络模型也有很大差别,相应的数据处理方

法也就不同。无源的 MPDA 器件植入视网膜下直接代替光感受器细胞,并依靠视网膜尚存的水平细胞、双极细胞和无长突细胞等对电信号处理,不需要加入算法,结构最简单。另外有些有源的视网膜下植入的刺激器,片上集成了简单的图像处理电路,用于提炼和简化图像信息^[28,31,32]。视网膜表层假体直接刺激神经节细胞而旁路掉了视网膜神经网络对图像的初步处理过程,因此需要人工构建较复杂的图像处理程序,进而确定被刺激的神经节细胞的感受野和动作电位发放频率。每个节细胞都有自己的感受野,此处指对应的使其兴奋的一组光感受细胞。感受野的计算通常被模拟成一系列的时域和空域滤波运算。时域滤波表现为不同阶次的低通、高通和不同的时间延迟;在空间域,双极细胞表现为同心圆拮抗式感受野,神经节细胞的感受野也是拮抗式的,并且有相互间的重叠,形状更复杂^[18]。整个数据处理过程既可以用全定制芯片设计^[33],也可以选择合适 DSP 芯片甚至是 PC 机实现。

4 讨论

4.1 视网膜假体的集成与分立

对视网膜的修复可以只把电极植入眼眶内,各模块之间通过柔性线缆、RF 线圈或激光耦合等方式进行眶内外、体内外的联系。当然也可以把所有功能模块单片集成植入眼内^[34]。然而制作这样的系统在电路设计上面临着很大的挑战:首先,植入位置的狭小空间严格限制了植入器件的厚度和面积,而感光单元的片上集成要占用芯片相对较大的面积;其次,要使看到的图像更清晰就必须设法把刺激的分辨率提高上去,即芯片总面积一定的条件下增大像素和电极数量,这样平均每个电极的面积就势必相对缩小,对于电极电解液的容性阻抗来说界面面积的减少意味着阻抗的增加,从而导致神经周围的有效电流密度的相应降低,于是不得不靠提高芯片工作电压和增大输出电流加以补偿。另外,电极阵列规模的增大也使控制它的逻辑电路的复杂度大大提升,从另一方面增大了芯片功耗和体积。而事实上,生物体对于热是很敏感的,若植入器件的热耗散引起的周围组织温度上升超过 2 摄氏度,视网膜将被烧毁^[20,35]。总之,面积、分辨率、阻抗、阈值、功耗等总是相互制约的,设计时必须根据需要做恰当折衷。

目前,我们面对的情况是:(1)视网膜信息处理

机制还不是很清楚;(2)病人的病情会一天天地发生着变化;(3)器件在生物体内长期植入的稳定性还有待验证;(4)提高分辨率,增大植入电极的阵列规模是刺激系统发展的一大趋势。在这种情况下,很多结构、参数和算法都需要不断优化,而对于全部植入的视网膜修复器件,修改参数优化算法都很不方便。因此,现阶段,把更多的精力放在系统功能的稳定可靠性研究上不失为一种更好的策略。

4.2 刺激电极设计与修饰

刺激电极有很多不同的设计,在引导电流注入与回流的正负电极的布局上主要有2种方案。其一,对于每一个刺激位点均采用一对电极来引导电荷的注入和回流,其优点是正、负电极距离近,电流更加局域化,不仅使特定区域内的电流密度增大,细胞更容易被电刺激兴奋,而且每个电极也因为刺激到的神经元数目更少而提高了分辨率。Rizzo设计的一种同心圆电极就具备这样的优点,实验证明产生了很好的刺激效果^[36]。还有一种设计让所有放电电极共用一个回流电极,该方案比第一种几乎成倍地减少了引线数,在大规模的刺激电极阵列(如1024通道)设计中更有优势,但其产生的刺激电流的局域化程度和分辨率不及第一种。成对电极可以只用单电源供电,交换两次刺激电流流过的顺序即可实现双相刺激(bi-phasic stimulation);而后者必须用双电源供电才能实现正负双相的平衡刺激^[34]。

为保证组织能尽量高效率地获得刺激系统的电流,降低电极与生物组织界面的阻抗,是电极设计的客观要求和重要研究方向。电极的材料、面积以及所刺激组织的特性对阻抗都有很大影响^[37]。电极-组织界面要选择合适的金属材料,既无生物毒性又要有足够大的电荷注入能力和安全电荷密度。目前常用的材料有钛、金、铂、氧化铱等。氮化钛虽然具有很好的电荷注入能力和很高的安全电荷密度,但细胞培养实验却发现神经细胞在其上的存活率很低,因此不适合用来做电极材料^[38]。对于符合上述要求的金属材料还可以通过进一步加工提高电极性能。正如上文所言,增大接触面积有利于界面阻抗的降低,因此可以使用电镀等方法增加金属表面粗糙度,从而增加了界面的有效面积。有文献报道电镀过与未电镀过的铂电极在1kHz交流频率下阻抗分别为1.2k Ω 和4.4k Ω ,而植入29天后电镀过的电极阻抗只有微小变化,没有电镀的电极阻抗骤增0.87M Ω ^[39],可见电镀对于维持电极的长期低阻状态有积极作用。不同刺激部位,不同的电极-组织界

面也影响着电极的阻抗。有实验表明电极在玻璃体腔内比在视网膜下空间的阻抗低^[37]。另外如果要将电极与电子器件片上集成,还应该采取与CMOS工艺兼容的后工艺并将暴露在外的金属铝电极用上述生物相容性好的金属修饰,避免铝对神经系统造成损害^[31]。

4.3 封装

器件的工作环境是生物体内,如果做长期植入,器件就要被长期浸润在体液中,化学腐蚀以及生物免疫排斥反应都很容易使器件被破坏。因此视网膜植入器件对封装具有非常苛刻的要求。常用的生物相容性钝化、封装材料有二氧化硅、氮化硅、聚酰亚胺(polyimide, PI)、环氧树脂、聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)、聚对二甲苯(parylene)等,有些用来淀积或旋涂在器件表面,也有的直接用来做衬底。选用有机聚合物等柔性材料作衬底不仅可以减小植入电极对组织造成的伤害,还能利用柔性材料受热变形的工艺特点使电极塑造成适于眼球轮廓的形状^[38]。总之器件的封装对于植入式系统具有至关重要的意义,它帮助维持生物体内环境的稳定,同时保证电子器件的结构完好和功能实现。

4.4 刺激条件参数配置

在刺激的细节问题上,世界各个研究团队有共识也有分歧。共识之处是刺激宜采用先负后正的双相电流刺激(多为等幅方波)^[40],以减少净电荷在体内的积累效应从而保持组织内环境的酸碱平衡。尽管如此,由于电路和生物体组织的不完全对称性,体内仍然可能有少量电荷积累。为了更彻底地释放可能积累在组织中的净电荷,可以设计专门的电荷消减电路^[41],定期泄放电荷。至于方波、正弦波等不同的刺激波形引起的细胞放电,实验没有观察到显著的差别。为避免视觉暂留现象引起频闪,刺激频率至少为50~60Hz,对应周期约为20ms。刺激脉宽约为每项0.1~1.0ms。对于每一个电极这是比较稀疏的刺激序列,从而为大规模刺激阵列的时分复用提供了条件^[42]。

对于刺激阈值一般用流过每个电极的电流强度和每项电荷密度(电流强度与脉宽的乘积再除以电极的面积)度量。有实验发现,电流强度的阈值与电荷的阈值随刺激脉宽的延长而产生不同的变化。例如实验记录到电流强度阈值随脉宽增加而缓慢下降,但电荷阈值却以6.3倍的速度上升。而且阈值的大小还与刺激对象的具体部位有关,例如刺激神经节细胞的胞体、树突和轴突都可能对应着不同的

阈值^[28]。

一般地讲,由于利用了部分生物放大功能,因此在同等条件下,视网膜下刺激比视网膜表层刺激的阈值可能低一些。相对于视网膜功能正常的人来说,视网膜病患者由于部分视细胞受损,需要更大的刺激电流才能使神经节细胞产生动作电位(例如视细胞受损严重的病人,其刺激电流密度的阈值往往比视力正常的人高出十几倍)。急性实验比长期植入阈值高,出现这一现象可能是由于在急性实验中,人手持电极可能使电极并未与神经良好接触,而长期植入实验电极与神经接触较好。因而在同样的电流强度下,植入实验中神经元所处环境电流密度更高,因此阈值较低^[43](细胞兴奋阈值与其周围电流密度有关,而电流密度与神经、电极距离的平方成反比)。这也提示我们要改进急性手术中的电极固定条件,从而使实验结果更稳定、更一致、更有可比较性。

5 结 语

自 1977 年眼内植入电极刺激视网膜诱发视觉开始,基于视网膜的视觉假体研究已有 30 余年,从简单的定性尝试到各个功能模块的分化和生理、实验参数的细化正在使这一工作不断地深入下去。2000 年以后,我国也有多家科研机构、大学和医院先后步入这一领域的研究^[44-48],并在动物身上验证了视网膜修复和视神经修复方法的可行性。2004 年受国家重大基础项目研究 973 项目支持,集上海交通大学等多家科研单位之力的“中国视觉假体研究项目组”(Chinese project for sight, C-sight)正式成立。几年来,小组在视神经假体研究方面做了很多工作。他们采用一种刺入式针状电极穿入兔子视神经内部对其实施电刺激的方式,成功证明了不同的图形化电刺激(patterned electrical stimulation)可产生不同的电诱发电位(electric-evoke potential, EEP)^[48]。

尽管让盲人重见光明这一目标的实现还有很长的路要走,人体视觉神经系统工作机制的探索、人工神经网络的模拟、电路设计的折衷、器件封装及生物相容性实验等大量的工作尚需突破,已获初步成功的视觉假体植入人体的实验还是给了我们很大的鼓舞,相信经过科学家们的不懈努力,视觉假体也能像人工耳蜗一样终将造福人类。

参考文献

- [1] Yasuyuki Y, Luisa M F, Douglas J J, et al. Comparison of electrically evoked cortical potential thresholds generated with subretinal or suprachoroidal placement of a microelectrode array in the rabbit. *J Neural Eng*, 2005, 2: S48-S56
- [2] Weiland J D, Liu W, Humayun M S. Retinal prosthesis. *Annu Rev Biomed Eng*, 2005, 7: 361-401
- [3] Hossain P, Seetho I W, Browning A C, et al. Artificial means for restoring vision. *BMJ*, 2005, 330(1): 30-33
- [4] Ferrandez, Alfaro J M, Bonomini A. Brain plasticity: feasibility of a cortical visual prosthesis for the blind. In: Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Cancun, Mexico, 2003. 2027-2030
- [5] Delbeke J, Oozeer M, Veraart C. Position, size and luminosity of phosphenes generated by direct optic nerve stimulation. *Vision Research*, 2003, 43:1091-1102
- [6] Zrenner E. Will retinal implants restore vision? *Science*, 2002, 295(8): 1021-1025
- [7] Peterman M C, Bloom D M, Lee C, et al. Localized neurotransmitter release for use in a prototype retinal interface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44: 3144-3149
- [8] Peterman M C, Noolandi J, Blumenkranz M S, et al. Localized chemical release from an artificial synapse chip. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 9951-9954
- [9] Deshpande M, Saggere L. Modeling and design of an optically powered microactuator for a microfluidic dispenser. *Journal of Mechanical Design*, 2005, 127: 825-836
- [10] 惠延年. 人工视网膜的研究进展. 眼科新进展, 2003, 23(2): 73-75
- [11] Dowling J. Artificial human vision. *Expert Rev Med Devices*, 2005, 2(1): 73-85
- [12] Javaheri M, Hahn D S, Lakhanpal R R, et al. Retinal prostheses for the blind. *Annals Academy of Medicine*, 2006, 35(3): 137-144
- [13] Rizzo J F, Wyatt J. Prospects for a visual prosthesis. *The Neuroscientist*, 1997, 3(4): 251-262
- [14] Gekeler F, Kobuch K, Schwahn H N, et al. Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina with acutely implanted electrode arrays. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 242: 587-596
- [15] Weiland J D, Humayun M S. Artificial vision by electrical stimulation of the retina. In: Proceedings of International Joint Conference on Neural Networks, Montreal, Canada, 2005. 3100-3102
- [16] Chow A Y, Chow V Y. Subretinal Artificial Silicon Retina Microchip Implantation in Retinitis Pigmentosa, Ophthalmology Research: Visual Prosthesis and Ophthalmic Devices: New Hope in Sight. Totowa, NJ: Humana Press Inc, 2007. 37-54

- [17] Chow A Y. Implantation of silicon chip microphotodiode arrays into the cat subretinal space. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 2001, 9(1): 86-95
- [18] Schmid A. Retinomorph information processing for electrical epi-retinal vision implant stimulation. In: Proceedings of the 4th IEEE Symposium on Bioinformatics and Bioengineering, Taichung, Taiwan, China, 2004. 9-16
- [19] Wang G, Liu W, Sivaprakasam M, et al. Design and analysis of an adaptive transcutaneous power telemetry for biomedical implants. *IEEE Transactions on Circuits and Systems T-I: Regular Papers*, 2005, 52(10): 2109-2117
- [20] Singh V, Cela C J, Lazzi G, et al. Bioelectromagnetics for a retinal prosthesis to restore partial vision to the blind. In: Proceedings of the International Conference on Electromagnetics in Advanced Applications, Torino, Italy, 2007. 1030-1033
- [21] Schubert M B, Stelzle M, Graf M, et al. Subretinal implants for the recovery of vision. In: Proceedings of the 1999 IEEE International Conference on Systems, Man Cybernetics, Tokyo, Japan, 1999. 376-381
- [22] Sachs H G, Gabel V P. Retinal replacement-the development of microelectronic retinal prostheses-experience with subretinal implants and new aspects. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 242: 717-723
- [23] Vlker M, Shinoda K, Sachs H, et al. In vivo assessment of subretinally implanted microphotodiode arrays in cats by optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 242: 792-799
- [24] Schwahn H N, Gekeler F, Kohler K. Studies on the feasibility of a subretinal visual prosthesis: data from Yucatan micropig and rabbit. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001, 239: 961-967
- [25] Schubert M B, Hierzenberger A, Lehner H J, et al. Optimizing photodiode arrays for the use as retinal implants. *Sensors and Actuators*, 1999, 74: 193-197
- [26] Weiland J D, Yanai D, Mahadevappa M, et al. Electrical stimulation of retina in blind humans. In: Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Cancun, Mexico, 2003. 2047-2050
- [27] Humayun M S, Weiland J D, Fujii G Y, et al. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Research*, 2003, 43: 2573-2581
- [28] Eckmiller R, Becker M, Hunermann R. Towards a learning retina implant with epiretinal contacts. In: Proceedings of the 1999 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics, Tokyo, Japan, 1999. 396-399
- [29] Ohta J, Tokuda T, Kagawa K, et al. Si-LSI based stimulators for retinal prosthesis. In: Proceedings of International Joint Conference on Neural Networks, Orlando, Florida, USA, 2007. 1-6
- [30] Watanabe T, Kikuchi H, Fukushima T, et al. Novel retinal prosthesis system with three dimensionally stacked LSI chip. In: Proceedings of the 36th European Solid State Device Research Conference, Montreux, Switzerland, 2006. 327-330
- [31] Ohta J, Tokuda T, et al. Silicon LSI-based smart stimulators for retinal prosthesis. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 2006, 25(5): 47-59
- [32] Ohta J, Kagawa K, Tokuda T, et al. Retinal prosthesis device based on pulse-frequency-modulation vision chip. In: Proceedings of the IEEE International Symposium on Circuits and Systems, Kobe, Japan, 2005. 2923-2926
- [33] Kameda S, Yagi T. An analog silicon retina with multichip configuration. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 2006, 17(1): 197-210
- [34] Sivaprakasam M, Liu W, Wang G, et al. Architecture trade-offs in high-density microstimulators for retinal prosthesis. *IEEE Transactions on Circuits and Systems T-I: Regular Papers*, 2005, 52(12): 2629-2641
- [35] Gosalia K, Weiland J, Humayun M, et al. Thermal elevation in the human eye and head due to the operation of a retinal prosthesis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2004, 51(8): 1469-1477
- [36] Rizzo J F, Wyatt J, Loewenstein J. Methods and perceptual thresholds for short-term electrical stimulation of human retina with microelectrode arrays. *IOVS*, 2003, 44(12): 5355-5361
- [37] Shah S, Chu A, Zhou D, et al. Intraocular impedance as a function of the position in the eye, electrode material and electrode size. In: Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Francisco, CA, USA, 2004. 4169-4171
- [38] Guenther E, Tröger B, Schlosshauer B. Long-term survival of retinal cell cultures on retinal implant materials. *Vision Research*, 1999, 39: 3988-3994
- [39] Rodger D C, Fong A J, Li W, et al. Flexible parylene-based multielectrode array technology for high-density neural stimulation and recording. *Sensors and actuators B*, 2007, 132: 449-460
- [40] Clements M, Vichienchom K, Liu W, et al. An implantable neuro-stimulator device for a retinal prosthesis. In: Proceedings of the 1999 IEEE International Solid-State Circuits Conference, San Francisco, CA, USA, 1999. 216-217
- [41] Sivaprakasam M, Liu W, Wang G, et al. A programmable dischargeable discharge circuitry with current limiting capability for a retinal prosthesis. In: Proceedings of the 27th Annual

- al Conference on IEEE Engineering in Medicine and Biology, Shanghai, China, 2005. 5234-5237
- [42] Sivaprakasam M, Liu W, Humayun M S, et al. A variable range bi-phasic current stimulus driver circuitry for an implantable retinal prosthetic device. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, 2005, 40(3): 763-771
- [43] Weiland J D, Humayun M S. A biomimetic retinal stimulating array. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 2005, 24(5): 14-21
- [44] 裴为华, 陈弘达, 唐君等. 用于视觉修复的视网膜下植入微芯片. 高技术通讯, 2005, 15(8): 39-43
- [45] Rao C, Yuan X, Zhang S, et al. CMOS artificial subretinal chip for natural light illumination. *Electronic Letters*. 2006, 42(15): 849-850
- [46] Peng C, Zhang Y, Wang X, et al. Design of additional power supply for subretinal implants device. In: Proceedings of the IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering, Beijing, China, 2007. 1225-1228
- [47] Zhang B, Liu S, Gan Z. Development of flexible stimulation devices for vision prosthesis. In: Proceedings of the International Conference on Electronics Packaging Technology, Shanghai, China, 2006. 1-5
- [48] Niu J, Liu Y, Ren Q, et al. Vision implants: an electrical device will bring light to the blind. *Sci China Ser F-Inf Sci*, 2008, 51(1): 101-110

Recent advances in research of retinal prostheses

Wang Shujing, Pei Weihua, Zhang Xu, Guo Kai, Zhu Lin, Gui Qiang, Wang Yu, Chen Hongda
(State Key Laboratory on Integrated Optoelectronics, Institute of Semiconductors,
Chinese Academy of Sciences, Beijing 100083)

Abstract

This paper summarizes the general strategies for visual restoration of visual prostheses by microelectronic implants in afferent positions along the optical pathway, typically the retinal prosthesis, the optic nerve prosthesis and the visual cortical prosthesis. The comparison of the three prostheses was made to clarify their relative advantages as well as technical difficulties respectively. In particular, the retinal prosthesis is detailed as an international research focus. Recent advances of the main research groups that may study in any of the two main subareas, subretinal prosthesis and epiretinal prosthesis, are presented, both in the field of systematic research and development and in the implantation experiments. Some common issues such as implant power, neural networks emulation, device integration, microelectrode decoration and biocompatible packaging are discussed. Achievements that have been made and the promising future that is ahead are related in the end.

Key words: visual prosthesis, retina, microelectronics, implant, electrical stimulation