

文章编号: 1004-0374 (2009) 02-0234-07

# 视觉假体的研究进展与面临的挑战

任秋实

(上海交通大学激光与光子生物医学研究所, 上海 200240)

**摘要:** 人工视觉假体是当今国际上对视网膜色素变性和老年性黄斑病变患者进行视觉修复的研究热点, 该人工装置采集外界图像信息, 并进行编码处理, 通过微电流刺激器将刺激微电流信号加载到微电极阵列, 对视觉神经系统进行作用, 从而在视觉中枢产生光幻视, 实现视觉功能修复。根据目前的国际研究现状, 视觉假体可以对视觉通路的任意位置进行电刺激, 以期产生视光感。按照植入位置的不同, 视觉假体基本上可以分为视皮层假体、视网膜上假体、视网膜下假体和视神经假体。本文着重介绍了中国的 C-Sight 小组在视神经假体方面的工作进展和面临的挑战。

**关键词:** 视觉假体; 视神经; 皮层诱发响应; 刺激器

**中图分类号:** R339.14; R770.5 **文献标识码:** A

## Bionic vision: current research and future challenge

REN Qiu-shi

(Institute for Laser Medicine & Bio-photonics, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China)

**Abstract:** As the research hotspot of restoring vision for retinitis pigmentosa and age-related macular degeneration, visual prosthesis can form the visual perception and restore vision by capturing image with a microcamera, processing and encoding, transmitting the signal to the neural stimulator and delivering the current pulse to the neural system. Generally, three major types of visual prostheses are currently being developed: stimulation of the visual cortex using cortical implants, retinal devices implanted in the subretina or epiretina, and stimulation of the optic nerve. This paper will introduce the current progress and future challenge of visual prosthesis by C-sight group.

**Key words:** visual prosthesis; optic nerve; EEP; stimulator

视觉是人类认识客观世界的重要途径。人类认识世界所需信息 70% 以上来自视觉。由于各种原因而导致的视觉残疾, 甚至丧失, 给患者的生活、学习和工作带来极大的不便和痛苦。致盲的原因有多种, 在视通路上任何一段: 视网膜、视神经、视皮层等的损伤都会导致失明, 但是多数致盲的原因是视网膜疾患。视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 和老年黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是两种最主要的视网膜病变, 在美国, 每年新增 75 万老年黄斑变性的病例, 而全世界每年有 12 亿的视网膜色素变性患者。视觉假体有望为盲人开辟一条复明的途径。

视觉系统是人类感官中结构和功能最复杂的器官。视觉的形成需要有完整的视觉通路, 包括眼球的屈光系统、视网膜、视神经和视皮层。当人们注视外界物体时, 物体的影像经过屈光系统聚焦在视网膜上, 视网膜的光感受器 (包括视锥细胞及视杆细胞) 在受到光刺激后, 将投射图像的局部亮度和色彩模式信号转变成生物电信号和化学信号, 激活由视网膜神经元细胞 (水平细胞、双极细胞、无长突细胞、神经节细胞) 组成的复杂网络, 经视网

收稿日期: 2008-12-15

通讯作者: renqsh@sjtu.edu.cn

膜神经网络的预处理在视神经节细胞形成动作电位，然后由视神经节轴突形成的视神经传至大脑。这些信号在大脑中形成视觉感觉，再根据人的经验、记忆、分析、判断、识别等极为复杂的过程，构成视觉，在大脑中形成物体的形状、颜色等概念。视觉通路上任何一段：视网膜、视神经、视皮层等损伤都可能影响视觉信号的传输，导致视觉功能受损或失明，但是盲人中大多数都是因视网膜疾患而致盲。老年黄斑变性和视网膜色素变性是主要致盲疾病。近年来，科学家致力于开展手术或是生物学等治疗研究，但尚无有效的临床治疗措施，特别是视网膜色素变性、老年黄斑变性等各种眼底疾病和外伤等原因所导致的失明目前都缺乏有效治疗措施。

电刺激人体组织，在生物组织诱发响应有很长的历史，但是使用电刺激恢复丧失的身体功能是近50年的事情。先后出现辅助或替代一些组织缺陷功能的许多电刺激应用，如听力障碍者的耳蜗假体、心脏病患者的起搏器。电刺激成功地用于恢复听力，促使人们将它用于恢复人类的视力。视觉系统是兴奋组织，原理上利用电可以恢复和重建视觉。随着集成电路和计算机的出现，材料科学的发展，电刺激技术得到迅猛发展，这为视觉假体的研究创造了必备的理论和技术支持。

### 1 视觉假体的分类

根据目前的国际研究现状，视觉假体可以对视觉通路的任意位置进行电刺激，以期产生视光感。按照植入位置的不同，视觉假体基本上可以分为视皮层假体、视神经假体和视网膜假体；视网膜假体按其在视网膜的位置又可以分为视网膜上植入体和视网膜下植入体。

皮层内植入法(intracortical implant)：视觉假体早期是用表面电极刺激皮层，为了减少刺激电流和提高刺激分辨率，皮层刺激法出现皮层下植入法。这是将摄像机采集的图像经过外置计算机的处理、编码，通过植入大脑的微电极阵列直接刺激视皮层，产生视觉。由Dobelle<sup>[1]</sup>领导的研究组报道，全盲患者能达到可以辨认轮廓的恢复程度，但对颜色、运动和线条缺乏辨识能力。Normann<sup>[2]</sup>在神经接口方面开发了Utah电极阵列，并做了移植安全性和生物相容性方面的研究工作。尽管大脑皮层内植入法的刺激电流阈值小，由于直接刺激皮层，有可能诱发局部中风或癫痫，对患者的安全也构成威

胁；另外，由于刺激点远离光感受器，一些初级的视觉处理丧失；再者，可能引起的颅内感染和排斥还有待进一步研究。

视网膜下植入法(subretinal implant)：它是将微光电二极管阵列和刺激电极直接植入到脉络膜和视网膜之间的视网膜下空间，入射光转换成分级的电位刺激视网膜相对正常的双极神经元。视网膜下植入法主要由美国芝加哥的Chow研究小组<sup>[3]</sup>和德国Tubingen的Zrenner小组等<sup>[4]</sup>研究。Chow研究小组已植入到10名患者并进行短期观察<sup>[3]</sup>。他们研制的植入体由微光电二极管(micro-photodiode array, MPDA)和由直径2—3mm金或硝酸钛微电极阵列组成，上有数以百千计的光敏二极管。视网膜下移植有许多优点：微光电二极管直接替代损伤的光感受器细胞；视网膜余下的无损神经网络还能处理电信号；定位和固定微光电二极管在视网膜下空间相对容易；不需要外摄像机和外图像处理；仍可使用眼睛移动定位物体；但是视网膜下植入法也有许多问题：它要求光感受器植入后结构完整，限制了应用范围；假体植入后阻止了从脉络膜向剩余视网膜组织营养的输送通路，会造成剩余结构的萎缩；手术过程复杂；目前的光电二极管阵列分辨率和灵敏度低，产生的电流很小不足以激活剩余视网膜细胞。

视网膜上植入法(epiretinal implant)：它是将微电极阵列植入玻璃体和视网膜之间的内层视网膜刺激视神经节细胞以恢复视觉。视网膜上植入法加在微电极上的电信号由外部CCD相机采集图像，经信号处理、编码产生模式化的电刺激脉冲。相关的研究组有哈佛大学与麻省理工大学共建的研究中心<sup>[5]</sup>、美国南加州大学、北卡罗纳州立大学和美国橡树岭国家实验室(ORNL)、阿尔贡国家实验室(ANL)、劳伦斯利弗莫尔国家实验室(LLNL)、洛斯阿拉莫斯国家实验室(LANL)、SANDIA国家实验室(SNL)等5个国家重点实验室联合，这是由Humayun领导的小组<sup>[6]</sup>。他们最近获得美国能源部生物与环境研究计划3年期900万美元的资助，目标就在于将微电极数提高到1000个和视觉假体临床应用研究；临床上，在2002年成功地将视觉假体长期植入一位色素性视网膜炎盲人<sup>[6]</sup>。此外，还有德国的北部德国联合研究体(Northern German Consortium)<sup>[7]</sup>、日本Nagoya大学的Yagi<sup>[8]</sup>。视网膜上植入法缺点有：因为视神经节细胞分布的广泛性，刺激器微电极阵列

难以微型化，而目前使用的大电极需要高电流才能诱发光幻视；另外，电极浸于玻璃体中，易于被周围电介质环境短路；再者，使用上，固定较为困难，可能导致视网膜裂孔的形成和视网膜脱落。

视神经植入法(epiretinal implant): 视神经视觉假体是上海交通大学C-Sight研究小组三年前提出的一种不同于世界其他小组的创新方案(图1)。由于视网膜神经节细胞的轴突都汇聚在视神经处，是视觉信息传入大脑的必经之处。在这里引入微电极阵列，刺激神经节细胞的轴突，可有效地将视觉信息进行耦合、传递、修复视觉。其中，环形电极由视神经外部植入，微刺激电极插入导轨的分布如图1所示。微电极是通过微电子制作工艺来取得，是典型的 BIO-MEMES。C-Sight 研究小组首次在实验动物模型验证了可刺入式微电极阵列刺激视神经诱发视觉电位的可行性。该方法具有降低手术风险、刺激电流阈值及对病变组织的损伤等优点。

尽管存在方法上的差异，但所有视觉修复方法都具有一系列相同的组成；这些方法之间最显著的区别是与神经系统的接口不同。视觉假体主要包括：体外信息收集部分和信号处理部分；体内神经刺激器与电极部分，其间通过射频无线传输进行信号与能量传递。首先，信号收集部分采集图像信息，将该信息传递至信号处理部分，进行处理、编码成电信号，通过无线传输方式传送到体内植入部件，产生电脉冲刺激视觉神经系统以产生视觉。

## 2 C-sight小组研究工作的主要进展

### 2.1 视神经电刺激诱发视皮层响应的在体电生理研究

围绕视觉功能修复的中心任务，在动物模型上进行的视觉电生理试验，一方面验证基于刺入式电极刺激眶内视神经的人工视觉修复方案的可行性；另一方面针对这种人工视觉修复方案，探索改变刺激参数及空间刺激模式对视皮层电诱发响应(electrically evoked potentials EEPs)的影响<sup>[9]</sup>。该研究为视神经假体刺激方案以及刺激电极阵列的空间排列方式提供实验依据。

#### 2.1.1 视神经电刺激诱发视皮层响应

本研究采用刺入式钨丝及铂铱合金丝电极，对动物模型兔和猫的视神经进行电刺激，在对侧视皮层植入硬脑膜外及硬脑膜内的记录电极阵列，研究视神经电刺激在视皮层区域诱发场电位(EEPs)。

实验结果表明，当视神经受到电流刺激时，在动物视皮层能够记录到诱发的 EEPs 信号。EEPs 的波形与视觉诱发响应(VEPs)的波形相似，但P1波的潜伏期要比VEPs短。该研究结果表明，用刺入式的微电极对视神经进行电刺激，可以在视皮层诱发与VEPs类似的皮层响应。

#### 2.1.2 视神经电刺激诱发视皮层响应的阈值研究

采用单个电荷平衡的双相电脉冲刺激动物的视神经，诱发可重复 EEPs 的电荷阈值为  $16.04 \pm 4.22$  nC，相应的电荷密度阈值为  $20.99 \pm 5.52$   $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ 。

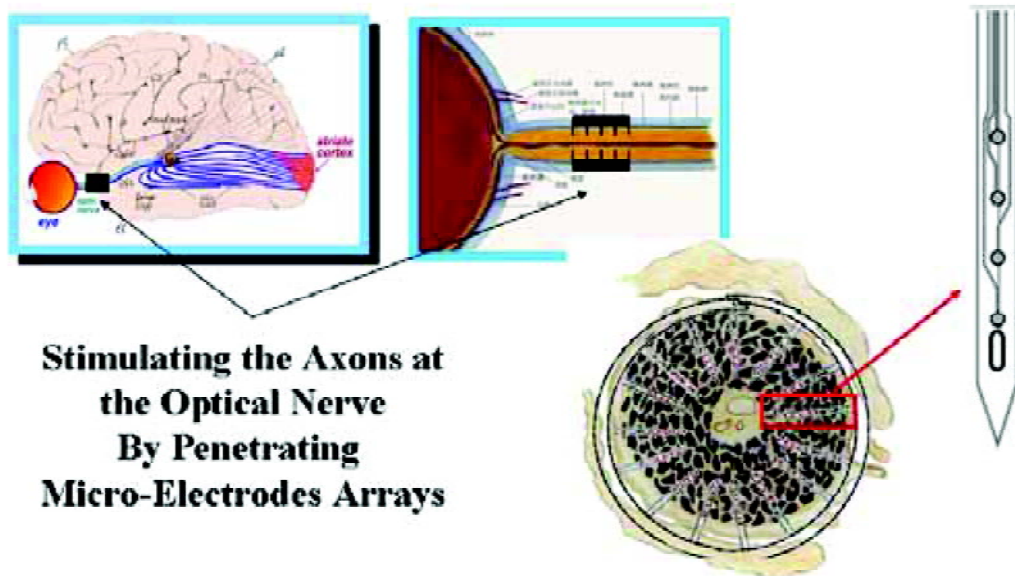


图1 视神经假体示意图

该阈值范围远远低于用表面电极刺激视神经的阈值，说明采用刺入式电极刺激视神经，可以用较低阈值提高对视神经的选择性刺激。

研究结果发现，改变刺激脉冲的脉宽，阈值电流随着脉宽的增加而减小，但阈值电荷随着脉宽的变大而增大。而且，当刺激电荷固定不变时，窄脉宽的电刺激能够诱发更大幅值的皮层诱发响应。该结果表明，窄脉宽的电刺激可以提高电刺激的有效性及其刺激效率。

### 2.1.3 不同参数电流刺激视神经诱发视皮层响应的空间特性研究

实验结果表明，改变刺激电流脉冲的参数(刺激电流强度、脉冲持续时间、刺激脉冲的起始相位、刺激频率以及刺激的波形)，皮层诱发响应的特性也随之改变。刺激脉冲的幅度或脉宽增加时，均可引起EEPs的P1波幅近似线性增加，但当刺激的总体电荷超过60nC时，响应进入饱和区。该结果提示，在一定的刺激范围内对视神经进行电刺激，可在皮层诱发具有不同特性的光幻视。另外，负相在前的电刺激，以及低频的电刺激能够诱发更大幅值的皮层响应。而且，在维持电荷不变但刺激波形不同对视神经进行电刺激时，对称的负相在前的电荷平衡脉冲可以引起最大的P1波，而其他非对称的电荷平衡脉冲所激发的响应比前者要小。

综合上述实验结果表明，用不同参数电流刺激视神经可以诱发不同特性的皮层响应。低频、对称、负相在前的电荷平衡窄脉冲刺激，能够诱发较

大的皮层响应，因而能够提高视神经电刺激的有效性和刺激效率。

### 2.1.4 不同空间模式电流刺激视神经诱发皮层响应的空间特性研究

在本研究中，用多根刺激电极的不同组合刺激视神经，研究皮层诱发响应的空间分布特性。结果显示，当刺激位点固定但刺激强度增加时，皮层响应的区域也随之扩大。综合上述2.1.3中的结果，当刺激强度增加时，皮层响应强度增加的同时，其响应的区域也随之增加，暗示视神经电刺激诱发的光幻视可能会变亮以及变大。实验结果还显示，当用不同的刺激电极组合刺激视神经时，诱发皮层响应的空间分布模式也随之改变(图2)。刺激电极对沿视神经轴的方向不同，其诱发响应的强弱、最大响应的空间位置以及响应的空间分布范围均有不同。顺行于视神经轴方向植入的刺激电极对比垂直于视神经轴方向植入的刺激电极对诱发了更强而且范围更大的皮层响应，而且阈值低得多。该结果表明，通过改变刺激电极的空间相对位置，可以用较低电流提高对视神经的选择性刺激。

## 2.2 视神经假体中硬件系统研究

硬件系统研究作为视觉假体课题的核心，其主要目标是实现视觉功能修复的可植入性生物微光机电系统，建立光电耦合器件、视觉信号处理单元、刺激器；根据视觉假体控制与供能的需要，采用先进的微机电射频频器件，研究具有较高信号处理及传输速度、低功耗、高集成的信息传输方式与高性能

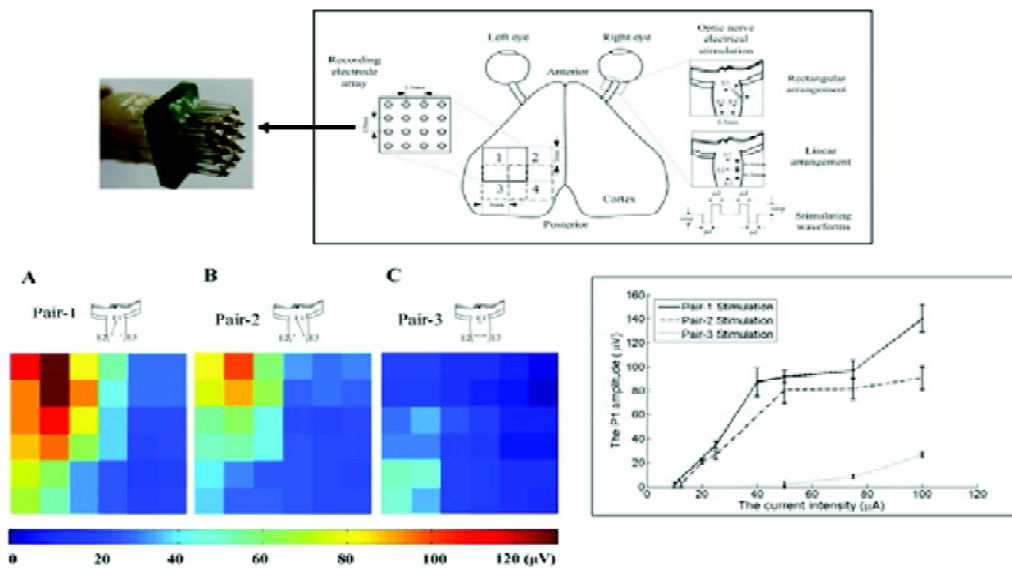


图2 多电极刺激实验装置与记录结果



量传输方式。

### 2.2.1 图像获取与处理的硬件实现

基于视觉假体图像获取与处理要求，研制低分辨率、低功耗、小体积、可植入眼内的 CMOS 摄像头。研制基于 DSP 技术的便携式、高性能、低功耗图像处理系统，编写图像采集与处理的嵌入式软件系统，制定简洁高效的适用于无线传输的图像压缩编解码方案。

**2.2.1.1 可植入式摄像头在体评估** 对 CMOS 摄像头进行了设计与选型，采用医用硅胶模拟晶状体外形对摄像头进行封装，植入白兔晶体囊内，验证其生物相容性。封装后的微摄像系统最大横向尺寸为 8mm，最大厚度 5mm，适于在兔眼晶体囊内植入。手术后，每日进行眼部消炎处理，连续观察一周动

物眼部愈合情况(图 3)。通过图像质量分析及眼部组织切片结果表明，该方案是可行的<sup>[10,11]</sup>。

**2.2.1.2 基于 DSP 技术的图像处理系统研制** 研制了基于 DSP 芯片和微型 CMOS 摄像头的图像采集接口电路。完成了图像采集驱动程序的编写、图像特征快速提取算法从计算机到嵌入式 DSP 系统的移植。为满足视频图像处理实时性需要，进行了基于 TMS320DM642 的算法代码优化工作。实现了一系列适合于视觉假体图像处理的算法对策：先通过图像传感器来获取外界场景的图像信息，所得到的原始图像经过图像预处理过程来去除噪声，增强对比度。经过图像预处理以后，进行复杂度判断，根据突现的复杂度将图像分成三类：简单图像、中等复杂图像、复杂图像。对三类不同的图像采取三种不同的图像处理策略。在此基础上，我们进行相应的视觉心理物理学实验，得到了一些对图像处理方案有指导意义的重要结论。

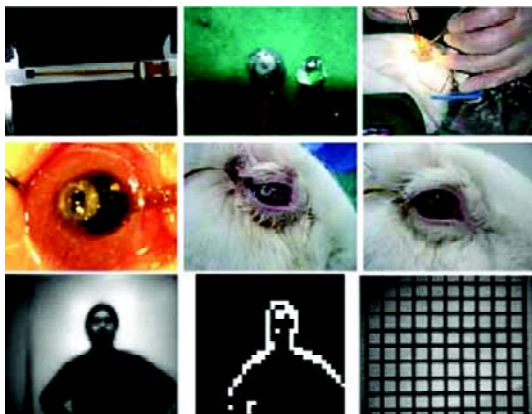


图 3 兔眼晶体囊内植入 CMOS 微摄像系统并进行成像质量评估

**2.2.2 植入式多通道微电流刺激器的研究** 植入式低功耗微电流刺激器的系统结构如图 4 所示。在正常工作模式下，体内天线收到来自体外的调制信号后，首先送到电源产生单元提取出体内电路工作所需的电源电压，与此同时解调器对调制信号进行解调得到的时钟和数据信号均送给刺激信号解码器，解码器恢复出刺激信号并按照一定的时序输出刺激码流，数模转换器将刺激码流转换成模拟电压，然后通过压控电流源组转换成电流，开关矩阵在数字信号处理器的控制下把电流接到相应的电极上刺激视神经。在测量模式下，刺激信号解码器将体内信

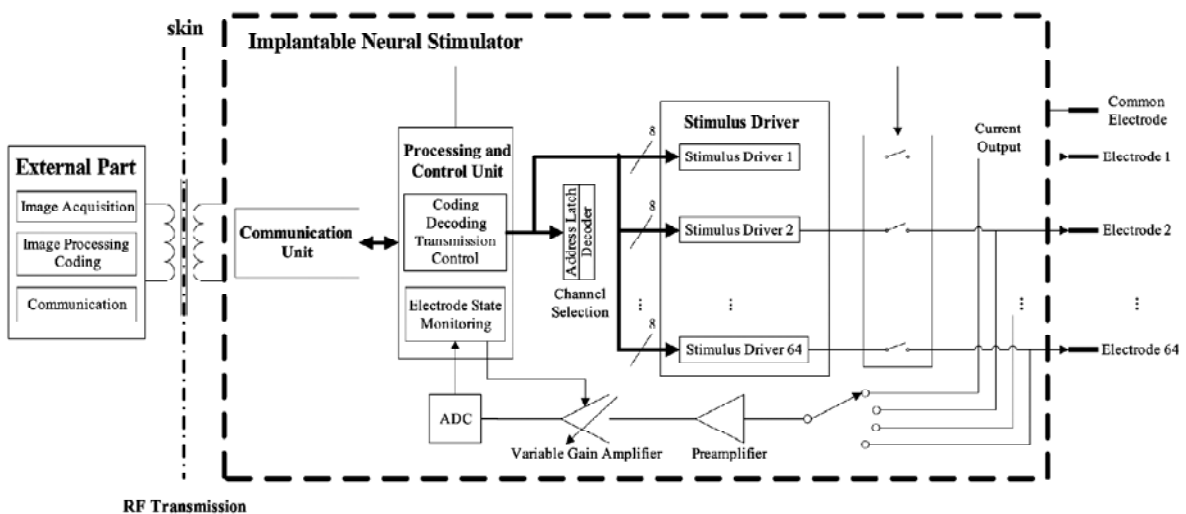


图 4 植入式多通道微电流刺激器组成总体框图

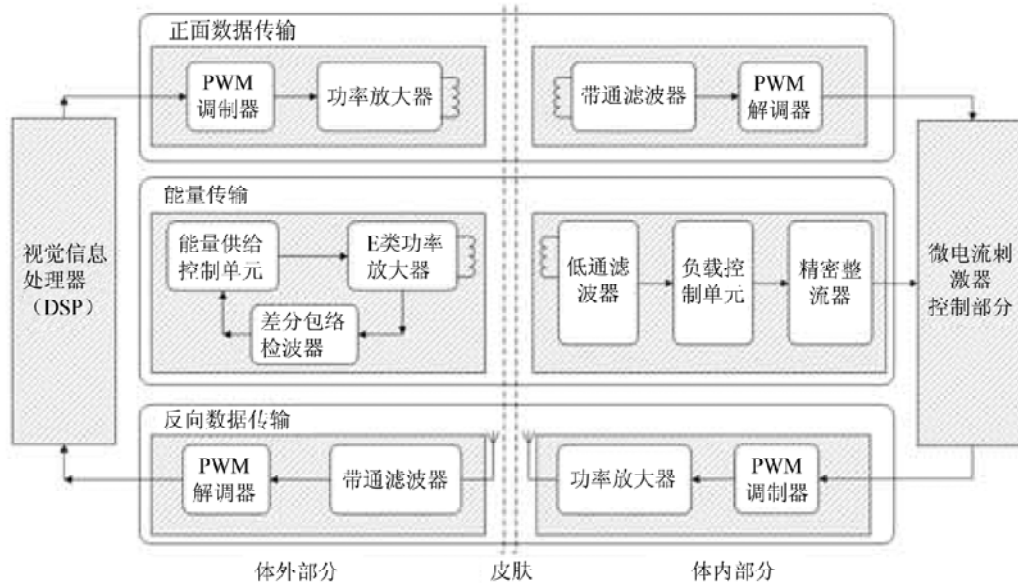


图5 射频传输系统总体框图

息送至反向数据输出单元，通过该单元改变天线负载将测量数据传给体外电路。

其中，射频传输系统包括能量传输和正反向数据传输两大部分，如图5所示。能量传输部分产生整个系统的能量，经线圈耦合将能量传输至体内，在体内滤除高频干扰信号，最终向刺激器及体内有源电路提供直流偏置电压；正向数据传输部分将数字图像信息由体外传输至体内；反向数据传输部分将体内信息反馈传输至体外监视器以供监测。

### 3 展望与挑战

在视神经上的视网膜拓扑映射。我们采用视神经假体植入的方法，但我们还不清楚从视网膜到视神经的拓扑映射关系，不清楚我们到底刺激的是视神经的哪一功能部位。这给我们的工作带来了极大的挑战。对此，我们尝试用更加精细的电极进行电刺激和记录，并把研究对象从EPPs扩展到动作电位；将fMRI或者脑光学成像与皮层的多通道记录联合起来，充分发挥它们互补的时间和空间优势，更好地探测视神经假体植入后，动物的皮层响应。设计合理的光及电刺激模式，寻找两者之间的对应关系。

视觉假体植入后的动物功能性评估。通过动物实验验证视觉假体功能的有效性是进入临床应用之前的一个关键过程。在电刺激作用下，动物究竟看到了什么？这个问题将是我们未来工作的一大挑战。脑部成像技术，例如脑光学成像技术、PET-CT成像技术、fMRI等的运用将帮助我们获得动物

视皮层的完整的视觉功能柱信息，评估视觉假体辨认物体的有效性。

视觉假体中最小信息需求研究。由于技术的限制，我们不可能植入足够多的电极。那么最少需要多少电极才能满足基本的识别要求？为解决这个问题，我们进行了一系列的研究。例如，基于复杂度，研究了像素化汉字的识别问题<sup>[12]</sup>。结果表明12×12的像素化汉字可以提供汉字识别的足够信息，对于复杂度较低的汉字，8×8甚至6×6的像素就可识别，这对于视觉假体中图像处理方案、刺激电极数目的确定、微光机电系统的植入功耗和视神经损伤的研究具有重要意义。另外，我们进行了视觉假体植入后的大脑认知和可塑性研究，建立了一套基于触觉的视幻觉定位评估系统。该项研究有利于将来把人工视觉假体植入到盲人眼内后，对其进行术后的功能性评估。

高密度微电极阵列的制作。多通道植入式神经微电极阵列直接与视神经相接触，是实现视神经视觉修复的关键器件。作为视神经系统与视觉假体的唯一物理通道，植入式神经刺激微电极的性能优劣直接决定了对生物组织进行作用的选择性及有效性，其设计与制作主要从生物相容性、制作工艺复杂性、植入损伤大小、位点形状与尺寸及通道一致性等角度来考虑。

### 4 总结

人工视觉假体是当今国际上对RP和AMD患者进行视觉修复的研究热点。由于视觉假体的科学意

义及潜在的社会和经济价值, 各国都投入了大量的科研经费, 集合多学科的力量, 对这一问题开展综合、交叉研究, 因而成为科学与技术的重大前沿热点问题。目前, 各国研究小组对这一问题在不同程度上取得了一定的进展, 但仍有许多重大科学问题和关键技术问题有待解决。我们相信随着研究的深入和技术的完善, 视觉假体终将帮助盲人重建光明。

### [参 考 文 献]

- [1] Dobelle WH. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAT0 J*, 2000, 46: 3-9
- [2] Normann RA, Maynard EM, Rousche PJ, et al. A neural interface for a cortical vision prosthesis. *Vision Res*, 1999, 39: 2577-87
- [3] Chow AY, Chow VY. Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina. *Neurosci Lett*, 1997, 225: 13
- [4] Zrenner E, Stett A, Weiss S, et al. Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision Res*, 1999, 39: 2555-67
- [5] Rizzo JF III, Wgatt J, Loewenstein J, et al. Perceptual efficacy of electrical stimulation of human retina with a micro-electrode array during short-term surgical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(12): 5362
- [6] Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY, et al. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res*, 2003, 43: 2573-81
- [7] Eckmiller R. Learning retina implants with the retinal contacts. *Ophthalmic Res*, 1997, 29: 281-9
- [8] Li L, Hayashida Y, Yagi T. Temporal properties of retinal ganglion cell responses to local transretinal current stimuli in the frog retina. *Vision Res*, 2005, 45: 263-73
- [9] Li L, Sun M, Cao P, et al. A visual prosthesis based on optic nerve stimulation: *in vivo* electrophysiological study in rabbits [C]. 7th Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, 2008, 19: 54-7
- [10] Tian Y, Yu W, Chai X, et al. Image reduction and feature extraction based on DSP for visual prosthesis [C]. 2007 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits and Signal Processing, Mar. 3-6, in Shanghai, China.
- [11] Zhou CQ, Chai XY, Wu KJ, et al. *In vivo* evaluation of implantable micro-camera for visual prosthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48: E-Abstract 668
- [12] Chai XY, Yu W, Wang J, et al. Recognition of pixelized Chinese characters using simulated prosthetic vision. *Artif Organs*, 2007, 31(3): 175-82

Â½ÑáÕúÁí