



植入式脑机接口系统实现、临床进展 与技术挑战*

邱文灿^{1,2)} 马良³⁾ 郭浩月^{1,2)} 杨俊杰^{1,2)} 李骁健^{1,2)**}

¹⁾ 中国科学院深圳先进技术研究院, 深港脑科学创新研究院, 深圳 518055;

²⁾ 中国科学院大学深圳先进技术学院, 深圳 518055; ³⁾ 深圳微灵医疗科技有限公司, 深圳 518055)

摘要 近年来, 脑机接口的临床实验进展使得该技术受到了越来越多的关注。本文综述了植入式脑机接口 (implantable brain-computer interfaces, iBCIs) 的系统实现及最新临床进展, 随后对制约 iBCIs 规模化的关键技术及挑战展开了讨论。在系统实现部分, 本文将前端电极分为刺入式和贴附式两种类型展开介绍, 并将实验范式视作解码器的学习基准放置于信号处理与解码器部分进行讨论, 同时将效应器视作 iBCIs 系统的关键部分进行了单独的讨论分析。在临床进展部分, 本文从患者的角度出发, 将 iBCIs 系统的最新临床进展分为功能康复和功能替代两种类型并对两者的功能界限作了深入探讨。最后, 文章提出, 目前 iBCIs 关键技术挑战来源于多个方面, 包括高通量且高生物相容性神经界面、准确且鲁棒的解码算法和涉及患者与制造商之间可能存在的伦理隐私安全问题。因此, iBCIs 技术发展需要相关各方共同努力助力推进更为广泛且深入的临床应用。

关键词 植入式脑机接口, 实验范式, 解码器, 效应器, 临床进展, 技术挑战

中图分类号 R318, R496, TP391

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0276

随着认知神经科学、信息科学以及工程技术的突飞猛进, 脑机接口^[1-3]正成为科学研究的前沿热点。经过数十年的发展, 这一概念开始从最初的理论探索走向实际应用, 逐步由实验室走向临床及产业应用^[4-6]。据 Data Bridge Market Research 数据显示, 2022 年脑机接口市场规模为 17.40 亿美元, 预计到 2030 年将达到 56.92 亿美元, 期内年复合增长率为 15.61%。脑机接口作为新质生产力的代表性领域之一, 是生命科学和信息技术深度融合的前沿新兴技术, 也是未来产业发展的重要方向。在政策支持下, 脑机接口行业得到了快速发展, 中国在“十三五”规划纲要中提出将“脑科学与类脑科学研究”列为“科技创新 2030 重大项目”, 并在“十四五”规划中继续强调其战略性地位。

脑机接口的核心在于通过神经界面技术构建的脑与计算机之间的直接信息交互方式^[7]。这一概念由加州大学洛杉矶分校 Vidal^[8] 在 1973 年首次提出, 并设想了第一个脑机接口系统, 他在 1977 年的研究中发现, 视觉诱发信号可有效进行脑机交互

完成相应任务^[9]。这一实验验证了脑机接口实现交互任务的可行性和科学性。1987 年埃默里大学 Kennedy^[10] 首次将神经营养锥形电极植入猴子大脑皮层并采集到了皮层内信号。随后 2000 年 Wessberg 等^[11] 通过实现猴子脑控制机械臂确立并发展了植入式脑机接口 (implantable brain-computer interfaces, iBCIs) 技术。近几年, 脑机接口在临床与产业化方面取得了显著的进展。2021 年, Neuralink 公司在动物实验中成功将无线全植入式脑机接口装置植入了猪和猴子的大脑。在该公司发布的一段视频中, 一只名叫 Pager 的猴子展示了如何仅通过大脑活动控制屏幕上的光标移动, 无需使用任何物理手柄, 就能够直接通过大脑操作游戏 (<https://neuralink.com/blog/pager-plays-mindpong/>)。2023 年 12 月, 清华大学团队同宣武医

* 国家重点研发计划 (2023YFE0101400) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 17688831670, E-mail: xj.li@siat.ac.cn

收稿日期: 2024-06-28, 接受日期: 2024-08-19

院合作进行了无线微创植入式脑机接口临床试验。通过将微型脑机接口处理器植入患者的颅骨内,成功地采集到了硬膜外的感觉运动脑区的神经信号,并借助气动手套帮助病人实现抓握功能 (<https://www.tsinghua.edu.cn/info/1175/109595.htm>)。

虽然临床试验的 iBCIs 技术取得了突破性进展,如何构建长期稳定的神经界面、实现高质量的信号采集和神经调控仍面临诸多挑战,其中信号的采集与解码最为关键。一方面,植入式脑机接口主要依赖电极来记录神经元信号,高质量的信号记录对于准确评估神经元活动至关重要。然而在电极记录过程中会由于头部运动^[12]和电极机械失配^[13]而对组织造成损伤,导致炎症反应和神经疤痕、电极周围细胞积聚等,影响信号记录质量。长期稳定的记录不仅需要电极本身具有良好的生物相容性,还需满足在液体环境中不会降解、开裂、分层^[14-15],这对电极的材质、界面修饰和封装技术提出了极高的要求。针对以上问题,一些研究者致力于开发新型材料如结构材料^[16-18]、导电聚合物^[19-21]等复合材料,并设计更为精细的电极,以提高设备的生物相容性、机械柔顺性和电化学稳定性。另一方面,由于神经信号的变异性^[21]与复杂性^[22]等固有特质,使得构建鲁棒的解码器成为一项极具挑战性的任务。其中变异性是指,即使是重复相同的动作也难以采集到模式完全相同的信号,且这一变异程度随时间的推进而增加^[23],研究中发现 1 d 内所记录的神经信号也表现出显著的差异^[24]。复杂性体现在庞大的神经元数量、高维的网络连接和多脑区协同^[25]。一个功能的实现通常涉及多个脑区和大量神经元的协同,神经元间数以亿计的突触连接^[26],包括局部的神经回路和长距离的神经纤维,这种高维的连接使得神经信号可以在脑区内和脑区间进行传递和整合^[27]。此外,由于电极记录位点的局限性,同一时间往往只能收集到部分信息,且神经元的连接和活动模式会随着学习、记忆和经验的积累而变化^[28],这种变异性 and 信息的局限性进一步增加了神经信号处理的难度。

为了给相关人员提供较为全面的认识和相对深入的思考,本文对 iBCIs 系统从系统实现、临床进展和关键技术挑战三个方面分别展开综述。为避免歧义,我们在此澄清,本文将围绕电极置于脑内并采集神经电生理信号的 iBCIs 系统,而非多数文章中广义描述下的脑机接口,如从大脑获取信息的功能磁共振成像 (functional magnetic resonance

imaging, fMRI) /磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)^[29]、功能性近红外脑成像系统 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)^[30]、脑磁图 (magnetoencephalography, MEG)^[31]和钙成像^[32]等技术,以及深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS)^[33]、光遗传^[34-35]等神经调控技术。后文安排如下:上文简述了脑机接口技术的最新发展与政策、介绍 iBCIs 系统的部分关键历史节点和该技术目前面临的主要挑战并阐明本文写作所围绕的中心点。第一部分根据功能实现详细说明 iBCIs 系统各部分常用技术和近期发展;第二部分从功能康复和功能替代的角度对目前学术与产业界的最新临床进展作讨论分析;第三部分提出了在实现过程中 iBCIs 系统的关键技术与所面临的挑战,为相关工作者提供参考;最后,对文章内容作了简要总结并对 iBCIs 系统规模化发展所需解决的问题进行展望。

1 系统实现

iBCIs 系统的整体实现涉及到多学科交叉,根据功能的不同总体可以分为三个部分 (图 1): 前端信号采集与传输模块 (后文简称前端模块)、信号处理与解码模块,以及效应器与神经反馈。本节针对上述三个部分分别介绍现有且常用的技术实现手段。

1.1 前端模块

iBCIs 的前端模块作为系统中与用户直接交互的组成部分,承担着记录大脑活动产生的电信号并将其转换为上位机能够识别的数字信号的重要任务。它的结构主要包含采集脑内信号的电极与信号传输电路。信号传输电路负责将大脑产生的神经信号转换并传输至外部设备,信号的采集则主要通过电极完成。根据电极植入或放置在颅内的位置,iBCIs 电极可以分为刺入式和贴附式。

1.1.1 刺入式电极

刺入式电极通常需要具有一定刚度以便能够植入大脑的特定部位以在空间上更加接近神经元,从而获得更高质量的信号。最早出现的微线电极^[36],其核心是一根导电金属线,外层包裹着能够抵御电解质溶液的绝缘材料如聚合物、陶瓷或玻璃,仅在尖端露出微小的金属部分作为电极触点,因而只有尖端部分具有采集信号的功能 (图 2a)^[37]。基于微线电极的神经信号记录技术对神经科学领域的研究做出了重大贡献,利用这种电极,科学家们首次成

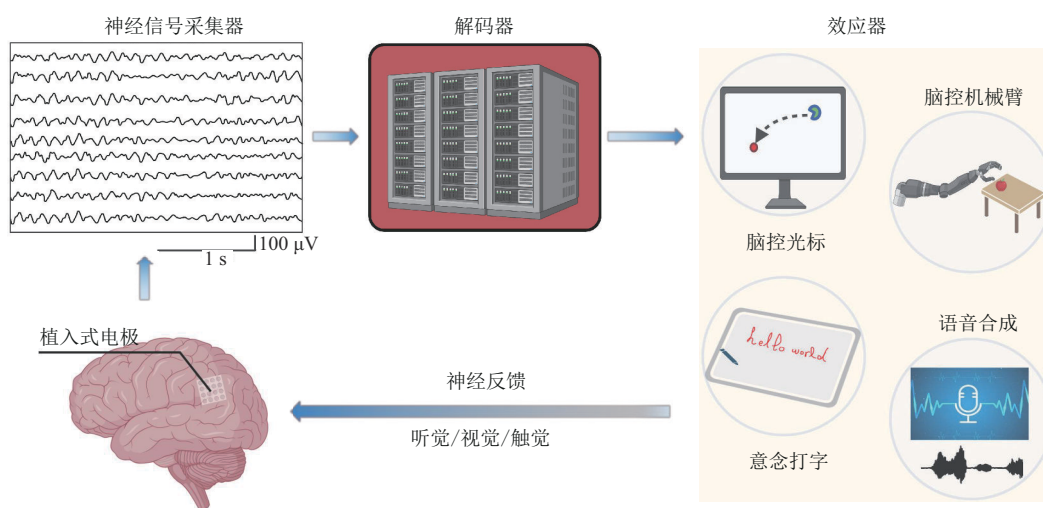


Fig. 1 Block diagram of the implantable brain-computer interfaces system implementation

图1 植入式脑机接口系统 (implantable brain-computer interfaces, iBCIs) 实现框图

首先, 电极被植入在大脑中以采集神经信号。这些神经信号通过神经信号采集器记录并传输至解码器。解码器将神经信号转换为效应器的执行指令, 以实现大脑意图, 如脑控机械臂、脑控光标、语音合成和意念打字等。最后, 听觉、视觉或触觉等神经反馈实现脑机系统的闭环控制。蓝色箭头指示信号或数据流向。

功记录了接近放电神经元胞体的细胞外神经活动信号。根据目前的技术发展水平, 电极的类型可以根据其触点分布的规模和信号采集的覆盖范围, 划分为一维 (1D)、二维 (2D) 和三维 (3D) 三种。1D 电极提供了线性的信号采集, 适用于对特定神经路径的监测; 2D 电极则扩展了信号采集的范围, 对神经元活动进行更大范围的监测; 而 3D 电极则进一步增大了空间分辨率, 能够在立体空间中捕捉神经元的活动。这三种电极类型各有其独特的应用场景和优势, 为神经科学研究和 iBCIs 系统的发展提供了多样化的工具和方法。

a. 1D 电极: 1D 电极通常指的是沿着一个方向排列的电极。1970 年, 第一个应用精密半导体制造工艺的多电极阵列被制造出来, 称为密歇根型电极阵列 (Michigan electrodes)^[38], 单根的密歇根电极阵列为扁平的杆状结构 (图 2b)^[39], 可以对不同深度的脑区信号进行采集, 沿着杆的宽面排布着多个记录位点, 每个位点都可以独立地记录或刺激脑内的电活动, 且位点的数量和间距可以根据研究或应用的需要进行定制。早期的 1D 电极神经科学提供了重要的研究工具, 然而电极尺寸、时空分辨率等方面无法满足包括脑机接口在内多个领域的应用需求, 因此科研人员开始研发尺寸更小和更高密度的电极。

b. 2D 电极阵列: 随着半导体技术的发展, 人们可以对材料进行微米甚至纳米级的形貌控制, 将 1D 的微丝电极阵列进行横向或纵向的排列, 便形成了 2D 电极阵列。1997 年, 一种硅基多电极阵列问世, 称为犹他电极阵列^[40]。这类电极通过微电子机械系统 (micro-electro-mechanical systems, MEMS) 技术, 结合化学微加工、金属层沉积以及聚合物封装工艺而制成。犹他电极阵列 (图 2c)^[41] 是商业化的植入式电极, 由近 100 根硅质电极针组成, 每根针的间距为 400 μm , 而导电尖端的暴露直径则在 10~30 μm 之间。

近些年微型、高通量、高生物相容性的神经界面研发得到科研机构与产业界越来越多的关注。高通量的神经记录可以包含更多的独立神经元活动从而利于整体解码体内神经网络的功能产生机制, 为解析大脑神经环路机制、行为映射提供了有力的研究工具^[42-43]。更为重要的是, 大量的神经元活动同时也可以为 iBCIs 系统的解码工作提供数据支撑。为了在尽可能小的神经界面上集成更多的触点, 在传统的基于微纳刻蚀技术的密歇根电极方案基础上, 可以通过直接增大电极密度, 减小尺寸从而增加通道数, 这类新型电极阵列的代表是 Neuropixels^[44] 和由比利时鲁汶大学的 Bogdan 团队研制的 NeuroSeeker 电极 (图 2d)^[45]。Neuropixels

电极, 有 966 个记录通道, 每个通道面积大小为 $12\ \mu\text{m} \times 12\ \mu\text{m}$, 间距 $25\ \mu\text{m}$, 采用 $130\ \text{nm}$ 的 CMOS 技术加工, 整个电极阵列长 $10\ \text{mm}$, 宽 $70\ \mu\text{m}$, 这种电极阵列有 384 个记录通道, 而记录通道与电极位点的对应关系可以由硬件编程控制 (图 2e) [46]。Neuropixels 电极能够提供高分辨率的大脑活动映射, 并且支持多探针同时使用, 但其高密度可能带来一定的组织损伤风险, 特别是材质较脆, 容易折断 [47], 且在水平尺度的大范围记录上存在局限性。Neuroseeker 探针使用 $130\ \text{nm}$ CMOS 技术制造, 能够实现 1 344 个通道的同时记录。NeuroSeeker 探针的多路复用性允许在多个大脑区域同时记录超过 2 000 个神经元, 为研究大脑活动模式的潜在机制提供了新的机会, 例如估计神经群体活动的维度 [48]。尽管 NeuroSeeker 探针在深度维度上拥有大量的独立记录位点, 但基于 Michigan 电极的设计方案, 意味着在探索更大空间尺度的群体神经活动与认知和行为功能之间的映射存在困难 [49]。

c. 3D 电极阵列: 与 2D 电极阵列不同, 3D 电极阵列的触点分布在三个空间维度上, 形成一个立体结构。3D 电极阵列提供了更高的空间分辨率, 意味着可以在更精细的尺度上捕捉到更多的神经群体活动。NeuroLink 实验中即采用 3D 电极阵列。3D 硅探针也是一种 3D 电极阵列, 这种技术能够实现高密度的电极排列, 使得科学家能够在较小的体积内监测更多的神经元 [50]。许多 3D 电极的制造灵感 and 设计思路也来源于 2D 电极。2016 年, Rios 等 [51] 开发了一种纳米级别的密集 3D 神经阵列系统, 能够在 $0.6\ \text{mm}^3$ 的体积内集成 1 024 个电极。该系统由高密度的纳米制造神经探针组成, 这些探针是目前最小植入性的 2D 阵列, 具有纳米尺度的互连, 可以堆叠成具有精确几何形状的 3D 阵列。2023 年, 美国俄勒冈大学研究员设计了一种集成在柔性薄膜上的 3D 微电极阵列, 首次提出了一种产生高深宽比结构的方法 [52]。通过结合传统的硅薄膜处理技术和双光子光刻技术, 实现了微米级分辨率的 3D 结构直接激光写入, 并利用该电极成功地从鸟类和小鼠大脑捕获了电生理信号。

1.1.2 贴附式电极

刺入式电极由于其刚性的特性, 容易对脑组织造成不同程度的损伤, 因而许多科研人员着手研究对脑组织损伤程度更低的柔性电极。与刺入式电极不同, 柔性电极需要将电极贴附在脑组织表面 (硬膜上和硬膜下), 采集的信号来自于神经元群活动

反映在大脑皮层的电场波动。这种技术的核心原理利用了大脑活动产生的电场变化, 电极能够灵敏地捕捉这些微小的电场波动, 即皮层脑电图 (electrocorticography, ECoG) 信号。根据触点大小, 这种类型的电极通常又可以被划分为宏电极 (macro-electrodes, 也常被直接称为 ECoG 电极) 和微电极 (micro-electrodes) 或 μECoG 电极, 前者触点通常在毫米级别 [53], 而后者触点直径则在几微米到几百微米之间 [54]。由于此类电极阵列能够以高密度集成在微小的空间内, 同时能够更好地适应大脑的不规则表面, 从而实现更精确的区域定位和高分辨率信号采集。特别是电极触点直径和厚度在微米尺度的皮层微电极 (μECoG) 正逐渐成为神经科学研究和临床应用的重要发展方向。 μECoG 的高密度微电极阵列能够精确捕捉大脑的精确活动, 其出色的机械柔顺性和电化学稳定性保证了长期可靠运行, 而良好的生物相容性降低了免疫反应和炎症的风险 [19]。 μECoG 的多用途性使其不仅在基础科学研究中发挥作用 [55], 也在以 iBCIs 技术为代表的临床医疗中展现出巨大潜力 [56]。

随着新材料的研发和加工工艺的改进, 诸如 Neurogrid、NeuE 和 NeuroWeb 等新型神经界面应运而生。NeuroGrid 是一种新型的神经界面阵列, 通过使用基于有机材料的超整合、生物相容和可扩展设计, 能够在不穿透大脑表面的情况下记录局部场电位和浅层皮层神经元的动作电位。这种技术利用了聚 (3,4-乙二氧噻吩) (poly (3,4-ethylenedioxythiophene), PEDOT) 掺杂聚 (苯乙烯磺酸) (poly (styrenesulfonate), PSS) 作为界面材料, 显著降低了电极与脑组织之间的电化学阻抗不匹配, 并通过其薄而超整合的结构, 紧密贴合大脑的复杂曲线表面 (图 2f) [19], 适合于脑区功能定位。在实验中, NeuroGrid 成功地在鼠和人类患者中记录了尖峰活动, 并且这些活动在与大脑振荡保持一致的相位调制方面维持超过一周的稳定 [57]。类神经元器件 (neuron-like electronics, NeuE) 的设计灵感来源于大脑神经网络, 该网状神经电极模仿神经元的亚细胞结构特征和机械属性, 以减少与神经元目标之间的结构和机械差异。通过时间依赖的组织学和电生理学研究发现, NeuE 在植入后不久就显示出结构和功能的稳定性。这种网状神经电极通过类似密歇根电极的微纳加工方式产生 2D 结构后, 可通过注射的方式植入脑中并扩散形成 3D 空间的覆盖, 与以往的神经探针相比, NeuE 在减

少免疫反应、实现无缝接口以及提供长期稳定的单单元记录方面展现出显著优势^[58]。NeuroWeb是首尔国立大学研究团队2023年开发的神经探针，其在灵活性、附着力和透明性方面表现出独特的特点。总厚度为100 nm且开放晶格结构的NeuroWeb

具有高柔韧性和强附着力，使得它能够非常紧密地贴合在大脑表面（图2g）^[59]。在活体小鼠的实验中，NeuroWeb成功地记录了来自大脑多个区域的神经信号，包括单个神经元的活动，并且保持了长达一周时间的稳定记录^[59]。

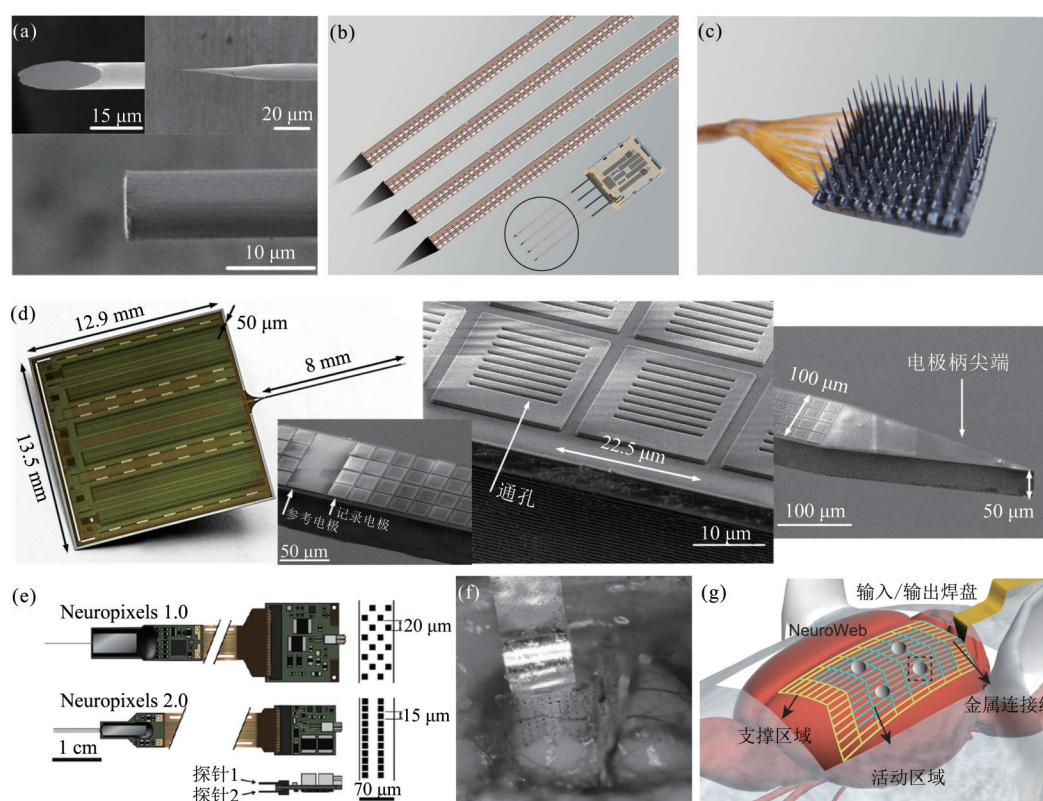


Fig. 2 Commonly used electrodes for iBCIs

图2 iBCIs常用电极

(a) 微线电极及其可能的几种尖端样本^[37]，包括角抛光（左上）、电化学抛光（右上）和平抛光（下）；(b) Neuronexus公司商用密歇根电极^[39]，触点在单根的探针上呈线性排列；(c) BlackRock Neurotech公司商用Utah电极阵列^[41]；(d) Neuroseeker探针及其显微结构^[45]；(e) Neuropixels高通量神经信号采集器^[46]；(f) 放置在小鼠脑表面的64通道μECoG设备，实验室实拍图^[19]；(g) 微创神经探针NeuroWeb^[59]。

1.2 信号处理与解码器

在构建iBCIs系统的过程中，脑电信号和行为信号的精确采集至关重要，这些信号构成了系统解码用户意图的基础，且质量和特征直接决定了iBCIs能否准确执行用户的指令。因此如何采集、选择哪些脑区进行信号采集、采集的信号需具备怎样的特征对于设计整个iBCIs系统极为重要。针对以上问题，实验范式决定了前两个问题的答案。只有确定合适的实验范式，才能收集到用于分析的信号以及开发合适的解码模型。此外，对数据的处理

和解析直接决定了iBCIs系统的性能。因此，这一节将从信号的获取方式即实验范式、信号的基本特性和处理方式，及常用解码器模型三个方面展开阐述。

1.2.1 实验范式

iBCIs的最终目标是建立从大脑到外部设备的直接信息交互通路。首先需要采集非人灵长类动物在实验范式约束下执行特定动作时所产生的脑信号，以此作为后期解码器的学习基准，同时，这些有助于进行临床试验前的解码器有效性评估。并且

在解码性能达到一定程度时, 相似的实验范式才被允许在患者身上进行临床测试。因此, 合适的实验范式设置是 iBCIs 领域中重要的环节, 它与 iBCIs 的各个环节息息相关, 如实现怎样的控制、采集哪些脑区的信号以及如何根据采集到的信号构造合适的解码器。常用的实验范式可根据任务类型及难度被归为以下几类:

a. 中心向外 (center-out)。中心向外任务要求受试者移动或控制光标从一个中心位置向外等间距四方向、八方向到特定位置 (图 3a) [60]。成功的条件需满足从中心出发, 保持在目标位置一段时间, 随后返回中心, 此为一个试次 (trial)。光标返回中心后, 根据实验人员设置时间间隔衔接下一个 trial 或结束实验。中心向外范式通常用于研究运动规划和控制。在 Georgopoulos 等 [61] 研究猴子运动皮层神经元的定向调谐特性后, 中心向外任务变得流行起来。可以使用操纵杆 [62]、电脑鼠标 [63]、手写笔 [64] 或食指在触摸屏表面上移动 [65] 来执行中心向外移动。Wang 等 [66] 将光标移动的自由度扩展到 3D。Bundy 等 [67] 将中心向外任务扩展到 3D 空

间中, 受试者进行手臂伸展运动, 起始位置位于立方体的中心, 立方体顶点作为目标。

b. 随机目标 (random target)。随机目标要求参与者需要根据随机出现的提示, 将光标或机械臂移动到屏幕上或空间中的随机目标位置 (图 3b) [68-69]。与中心向外任务不同的是, 在一个 trial 结束时, 光标并不会返回固定的中心位置。随机目标任务的成功条件需满足连续两次或多次的触达, 更符合现实运动的情况, 整体任务难度大于中心向外范式, 因此对参与者的连续移动控制能力和精确定位能力提出了更高的要求。利用该实验范式训练的解码器能够通过解码记录的神经活动来控制效应器的连续移动。

c. 迷宫任务。相较于前两种任务范式, 迷宫任务是一种更复杂的运动控制任务, 要求参与者引导光标通过一个虚拟的迷宫 (图 3c) [70]。这种任务需要参与者规划路径, 避开障碍, 实现在复杂环境中的运动控制及避障规划。猴子需要在有指导延迟的情况下, 通过视觉呈现的目标和障碍物进行导航, 在虚拟迷宫中进行避障操作以到达特定的目标

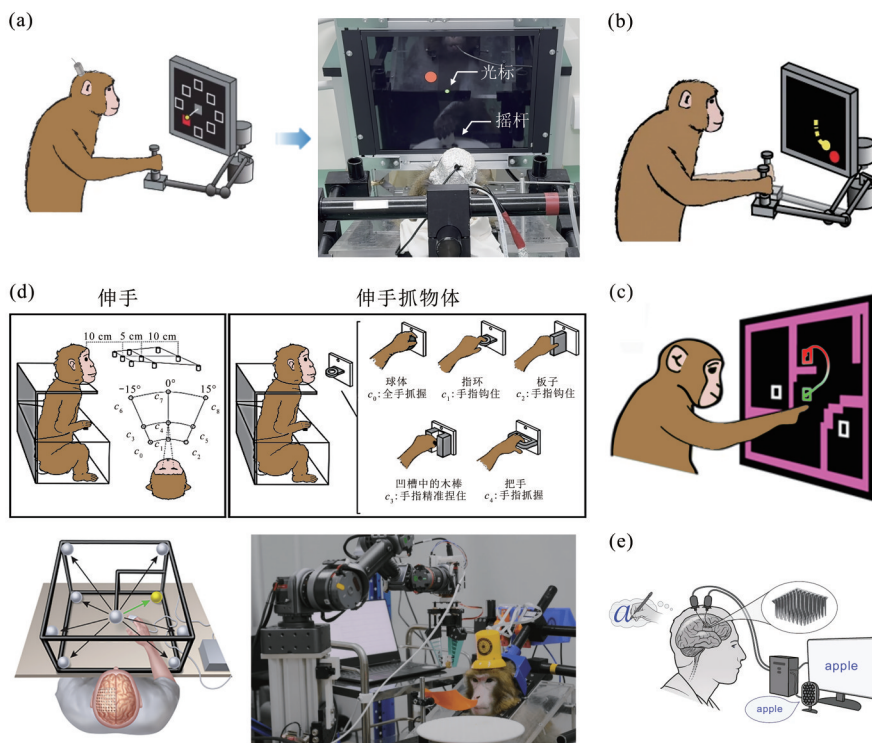


Fig. 3 Common experimental paradigms for iBCIs

图3 iBCIs 常见实验范式

(a) 中心向外任务, 如图所示, 猴子可移动或控制光标从一个中心位置向外等间距四方向、八方向到特定位置 [60], 右图为本实验室实验照片; (b) 随机目标任务, 要求受试根据随机出现的提示, 将光标或机械臂移动到屏幕上或空间中的随机目标位置 [69]; (c) 迷宫任务, 要求受试引导光标通过一个虚拟的迷宫 [70]; (d) 触达任务及外控机械臂, 要求参与者移动手或机械臂去触碰或抓取目标物体 [71-72], 右下为本实验室实验照片; (e) 手写任务, 要求参与者在没有实际手部动作的情况下, 通过意念模拟写字的动作使屏幕上显示出文字 [73]。

位置^[70]。

d. 触达任务 (reach and grasp)。触达任务通常要求参与者移动手或机械臂去触碰或抓取目标物体 (图3d)^[71-72]。这涉及到在3D空间中的精确移动, 相较于中心向外和随机目标等范式, 触达任务往往需要采集手臂3D运动的行为轨迹作为信号来源, 因此对于受试的3D感知及空间位置把控能力要求更高。外控机械臂可看做触达任务的一个重要应用领域, 受试者使用iBCIs直接控制一个外部机械臂来执行任务, 如抓取物体、移动到特定位置等 (图3d右下)。这种任务展示了脑机接口技术在辅助残疾人士或在复杂操作中的应用潜力。

e. 手写字任务。手写字任务是一种独特的实验范式, 它要求参与者在没有实际手部动作的情况下, 仅仅通过意念模拟写字的动作, 便可在屏幕上显示出文字, 以实现交流的目的 (图3e)^[73]。相较于通过想象移动光标来从屏幕上的虚拟键盘选取字母, 组成单词的脑控打字范式, 这种范式巧妙地利用了大脑在进行想象动作时所产生的神经信号, 训练过程更符合传统的书写习惯, 用户不需要学习新的输入方式。该范式通常应用于探索大脑在运动想象期间的活动模式, 并验证脑机接口技术是否能够准确地解码这些想象中的动作。此外, 不同语言背景下的想象手写字任务, 如中文与英文, 其解码难度也存在差异。这种差异性可能受到语言结构、书写习惯等多种因素的影响。这一点将在临床进展部分进行更深入的讨论, 并探讨这些差异对植入式脑机接口技术发展的意义。通过这些研究, 不仅能够更好地理解大脑如何控制运动, 还能够推动脑机接口技术在跨文化背景下的应用和发展。

1.2.2 信号处理

由1.1介绍可知, 因植入位置的不同, 两种类型电极采集到的信号通常区分为ECoG信号和皮层内 (intracortical) 电信号。皮层内记录到的电信号包括低频的局部场电位 (local field potential, LFP) 和含有动作电位 (action potential, AP) 的高频信号。表1总结了各种信号的特征与常见时频特点。针对ECoG和皮层内电信号各自的信号特点, 现已发展出了不同的预处理方法。

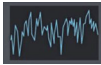
a. ECoG。由于ECoG信号不受头骨影响, 因此比常见的头皮脑电图 (electroencephalography, EEG) 具有更高的信噪比。ECoG信号通常被分为多个频带, 用于不同的神经科学研究和临床应用。尽管这些频带的划分并没有达成很好的共识, 但可

以大致分类如下^[74-75]: 0.1~4 Hz, 通常归类为 δ 波, 可能与深度睡眠或某些病理状态有关; 4~8 Hz, 通常归类为 θ 波, 与放松、冥想或某些认知过程有关; 8~13 Hz, 通常归类为 α 波, 与闭眼放松状态相关; 13~25 Hz, 通常归类为 β 波, 与觉醒、注意力集中或某些运动活动有关; 25~80 Hz, 通常归类为 γ 波, 这个频带可能包含多种不同的神经活动模式, 与认知过程有关; 80~200 Hz, 通常归类为高 γ (high γ) 波, 可能与精细的运动控制或感觉处理有关。每个频段的脑电信号都承载着特定的功能信息, 这为解码器提供了捕捉行为任务多维度特征的能力, 如识别对特定刺激的响应, 分析肢体运动的动力学特性^[76]。在ECoG频谱的较低端已被证明具有运动方向调谐特性^[66, 77-79]。Schalk等^[80]将ECoG频谱较低端命名为局部运动电位 (local motion potential, LMP), 并指出LMP可能与低频运动方向有调制关系。Pistohl等^[81]受到Mehring等^[77]和Rickert等^[78]启发, 提出低频分量 (low-frequency component, LFC) 概念, 并在解码工作中发现LFC对于运动方向的解码贡献要显著低于高频成分。此外, Bleichner等^[82]基于ECoG信号的手势分类实验中发现LMP信号并不能提高解码性能。然而, 更多的实验研究^[82-87]表明, γ 带 (包括high γ) 的ECoG信号携带了更多关于运动规划和运动执行的信息, 对于运动解码起到了重要的作用, 甚至对于语音的高性能解码也有着重要的作用^[88]。

b. 皮层内信号。对皮层内电信号进行低通滤波 (可设置截止频率为300 Hz) 可以得到LFP, 而带通滤波 (可以设置为300~7 000 Hz) 则会保留包含AP的高频信号。LFP反映了多个神经元同步活动的总和, 提供了神经元群体活动水平上的整合信息。在信号特点方面, LFP的频谱范围和ECoG信号类似, 往往可以从频带分解的角度理解不同频率成分的神经调制作用从而提高解码的准确性^[89-92]。而AP通常表现为尖峰 (spike)。高密度电极阵列可以同时采集到能够准确地反应认知、行为功能的大量单个神经元的spike发放, 故而在iBCIs的研究中, 研究人员总是希望能从这些spike的发放序列中解析出与行为或认知有关的标志物^[93-98]。因此, spike检测是得到高频信号后的首要处理步骤, 目前主要采用阈值法检测。随后, 对检测到的spike序列做分箱和平滑处理, 从而得到连续的spike的发放率。多数情况下, spike的发放率可以直接作

为解码器的输入。然而, 为了减轻解码器在特征提取过程中的压力或加快解码模型提取特征的速度, 实验人员有时会对发放率做进一步作特征提取或降维处理。这些方法包括传统的主成分分析和典型相关分析法, 也包括近些年流行深度学习网络如自编码器、循环神经网络等方法。总而言之, 信号及其处理后的质量对于后续解码器的诸多性能有至关重要的影响。

Table 1 Neuroelectrophysiological signals and characteristics
表1 几种植入式脑机接口领域常见的神经电生理信号及其特征

波形	信号源	探测范围	信号振幅	信号频带
	皮层微电图 (μECoG)		1~500 μV	<200 Hz
	局部场电位 (LFP)		<1 mV	<300 Hz
	动作电位 (AP)		达500 μV	300~7 000 Hz

这些信号反映了大脑在不同状态下的电活动。皮层微电图 (μECoG) 和局部场电位 (LFP) 通常用于监测大脑的慢波活动, 而动作电位 (AP) 则与单个神经元的快速放电活动有关。这些信号的测量对于理解大脑功能和开发脑机接口技术至关重要。

1.2.3 解码器

解码器是iBCIs系统中的重要组成部分, 它负责将经过预处理的神活动转换成可以控制外部设备的命令, 实现由大脑到外部设备的直接控制。近些年来, 人工智能算法吸取了大脑智能的许多工作机制如分层计算及注意力机制从而使其有了突飞猛进的发展, 这又反过来促进了脑科学及iBCIs技术的发展。一些经典的神经网络模型及其变体已被应用在了iBCIs解码器的构建工作中, 如自编码器 (autoencoder, AE)^[99-102], 卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN)^[103-104], 循环神经网络 (recurrent neural network, RNN)^[105], 及生成式对抗神经网络 (generative adversarial network, GAN)^[106-107]等。尽管这些网络在各自被提出的领域表现出了卓越的性能, 然而在解码器的构建过程中, 这些网络模型通常是作为更为强大的特征提取器或域自适应器被使用, 从而可以为维纳滤波器^[101]或卡尔曼滤波器^[108]提供更为稳定的神经表示。由于电极在大脑中的位移、失能等现象和大脑活动的自身复杂性, 神经活动产生的复杂时变特性对解码工作提出了巨大的挑战。科研人员提出流形学习^[109-111]对采集到的高维神经活动进行分析处理, 以期揭示有助于提高解码性能的数据内在稳定结构和活动模式; 并提出领域自适应尝试将采集到且发生累积时变的神经活动与最初相对稳定的神经活动在特征空间中进行对齐^[106, 112-113], 以期维持

解码器的鲁棒性。随着人工智能通用大模型的快速迭代, 其为iBCIs领域的解码工作提供了一种新的选择。此外, 受大脑神经元活动机制启发的类脑智能算法脉冲神经网络 (spike neural network, SNN)^[114]成为领域研究的热点, 相较于传统的CNN和RNN等网络, 该网络中的神经元通常以稀疏的方式激活, 这为其在硬件上部署提供了高效低耗的计算竞争力。同时其具有丰富的动态行为, 包括频率编码、时滞编码、相位编码和排序编码等在内的多种方式对信息进行编码^[115], 体现出了特有的高生物可信度的类脑智能。SNN的这些特点使其在生物可信度和计算效率方面保持独特的优势, 然而, SNN的研究和应用仍面临一些挑战, 特别是平衡性能与效率和能耗三者关系的学习算法的开发、网络结构的优化和仿真工具的改进等^[116-117]。目前SNN技术已经在计算机视觉、自然语言处理和推理决策等任务上表现出了强大的应用潜力^[115], 随着研究的深入, SNN将有望在iBCIs解码领域发挥巨大作用。

1.3 效应器与神经反馈

效应器是iBCIs系统交互效果的具象表现, 根据实验范式的难易和应用场景的不同呈现出由简单到复杂的模式。同时, 效应器的行为表现影响神经反馈的模式, 其中神经反馈包括视觉、听觉或触觉信号, 用以提示用户他们的意图是否成功转化为了控制命令。因此, 效应器需要同时满足通用和可程

控的特性,从而能够以最小代价最大程度地实现大脑意图。这一部分主要介绍 iBCIs 系统中常用的效应器,包括光标和机械臂。

1.3.1 光标

在 iBCIs 系统的实际应用中,用户可借助电脑本身的强大功能完成许多任务,包括搜索网页、写邮件、玩游戏等,该过程的一个重要媒介便是光标。作为常用的效应器之一,用户并非通过物理移动鼠标来控制光标,而是通过思考特定的任务或想象特定的动作来实现对光标的控制。光标控制是交互的基础,其运动通常涉及水平和垂直方向的移动,允许用户导航到屏幕上的任意位置,其 2D 运动反映了用户意图,常见的实验范式如中心向外和随机目标均是以光标作为效应器。此类效应器还可以具备选择功能包括单击和双击,用户可以通过特定的想象动作来激活这些操作,进一步扩展了用户与计算机界面的交互方式。尽管光标的运动可能相对简单,但它提供了一种有效的交互方式,允许用户在 iBCIs 系统中实现基本的计算机操作。

1.3.2 机械臂

机械臂是该领域的另一个常用效应器,是一种可以将大脑信号转换为物理动作的设备,可以为失去运动能力的人提供辅助或替代功能。2006 年首次展示了人类通过脑皮层内信号控制机械臂^[118]。随后多项研究^[96, 119-121]表明,瘫痪患者能够使用脑机接口控制计算机光标和更灵巧的机械臂,包括能够支持自我进食的假肢和机械臂系统。

与控制光标的 2D 运动不同,机械臂的设计通常具有多个自由度,以模拟人类手臂的复杂性,包括肩部、肘部、手腕和手指的移动。每个自由度都允许机械臂在特定方向上移动,增加了其灵活性和执行复杂任务的能力,其复杂性要求精确的同步和协调,以实现流畅和自然的运动。近年来,由脑机接口系统控制的上肢机器人设备已用于中风患者的康复^[122-128]。在此过程中,患者学会调节他们的神经活动,以控制机器人系统引导瘫痪的手臂进行所需的运动,改善神经可塑性和促进肢体自然运动的康复。

2 临床进展

近年来, iBCIs 取得了更为广泛的基础和临床进展,研究方向逐步由单一的肢体运动控制扩展到更为广阔的功能康复、功能替代等前沿应用领域,

如帮助患者恢复上肢抓握功能及使用意念打字。本节将从功能康复和功能替代两个角度对最新临床进展进行介绍。

2.1 功能康复

功能康复的核心在于通过直接读取大脑信号,并将其转换为控制外部设备或刺激身体的指令,从而帮助运动失能患者进行神经功能修复,以减少对外部设备的依赖,最终达到完全恢复的目的。

2016 年,瑞士洛桑联邦理工学院 Grégoire Courtine 团队通过使用 iBCI 技术与脊髓内皮层电刺激相结合的闭环神经调控系统,成功地使两只因脊髓损伤而失去行走能力的猴子恢复了自主行走的能力^[129]。在这项研究中,猴子的大脑被植入了电极,用以记录和解码其下肢运动意图的信号,经过精确控制的脊髓电刺激,原本下肢瘫痪的猴子能够逐步恢复行走能力。他们将这项技术进一步应用于三名感觉运动完全瘫痪的患者,通过精确分析行走过程中脊髓的激活情况,针对性地施加电刺激。此外,研究还发现,这种精确的电刺激能够加强大脑与脊髓神经元之间的连接,患者在经过五个月的训练后,即使没有施加电刺激,也能在一定程度上恢复对瘫痪肌肉的控制(图 4a)。

功能康复的应用并不局限于行走能力的恢复。2019 年 10 月,法国格勒诺布尔大学的研究团队在《柳叶刀》(*Lancet*)杂志上发表了他们的研究成果。该团队利用植入在瘫痪志愿者大脑硬膜上的 ECoG 电极和无线神经信号采集器,结合全身外骨骼系统,使志愿者能够利用运动感觉皮层的电位信号,在外骨骼的辅助下的模拟行走,以及完成八自由度的上肢伸抓任务和手腕转动^[130]。2020 年 5 月,美国巴特纪念研究所和俄亥俄州立大学的研究团队在《细胞》(*Cell*)杂志上发表了他们的研究成果。该团队利用 iBCIs 技术与上肢皮肤表面的多通道阵列电刺激技术,同时实现了对运动意念的解码和对瘫痪上肢抓握动作的控制(图 4b)^[131]。

2.2 功能替代

在医学和康复领域,有些功能损伤由于其复杂性或损伤的严重程度,难以通过传统治疗和康复训练完全恢复,包括运动能力、感觉知觉、认知功能等。面对这些挑战, iBCIs 可提供创新的解决方案。通过直接解读大脑的神经信号,开辟了一种绕过传统生理途径的交流方式,如语音解码和意念打字,可通过捕捉语言皮层的脑电信号,将其转化为语音

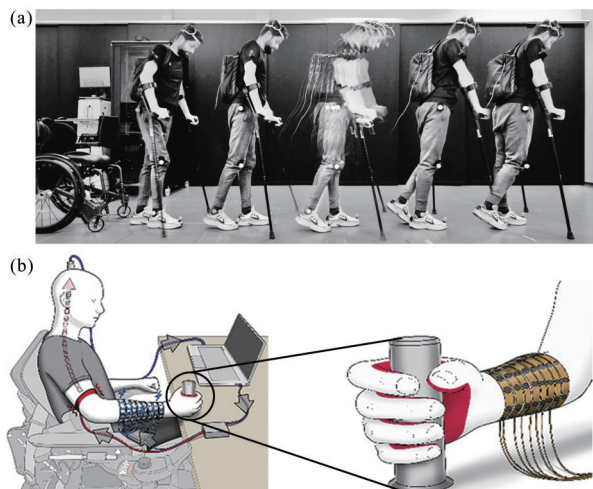


Fig. 4 Clinical progress in functional rehabilitation

图4 功能康复临床进展

(a) 脊髓内皮层电刺激相结合的闭环神经调控系统, 可通过精确分析行走过程中脊髓的激活情况, 针对性地施加电刺激^[129]; (b) 多通道阵列闭环电刺激系统, 同时实现了对运动意念的解码和对瘫痪上肢抓握动作的控制^[131]。

或文字输出, 为失去语言能力的个体提供了一种替代的沟通手段。

加州大学旧金山分校的 Edward Chang 团队于 2019 年 4 月实现了基于高密度 ECoG 采集得到的神经电活动进行的语音合成, 利用颅内脑电活动翻译生成语音, 合成后的语音达到了普通听众能够有效识别的水平 (图 5a, b)^[132]。2019 年 7 月, Edward Chang 团队再次展示了使用高密度的 ECoG 阵列电极获取的脑皮层神经信号在语言解码方面的潜力。研究小组通过分析志愿者在对话过程中的神经信号, 能够准确地判断志愿者是在听还是说, 并预测他们听到或说出的内容^[133]。这一成果表明, iBCI 技术可以应用于交互式对话环境中的语音内容解码。2022 年, 该团队继续开发了一种可进行泛化拼写的语音神经假体^[134], 为因中风或肌萎缩侧索硬化症等神经疾病导致失语症的患者提供了一种可能的交流恢复手段。

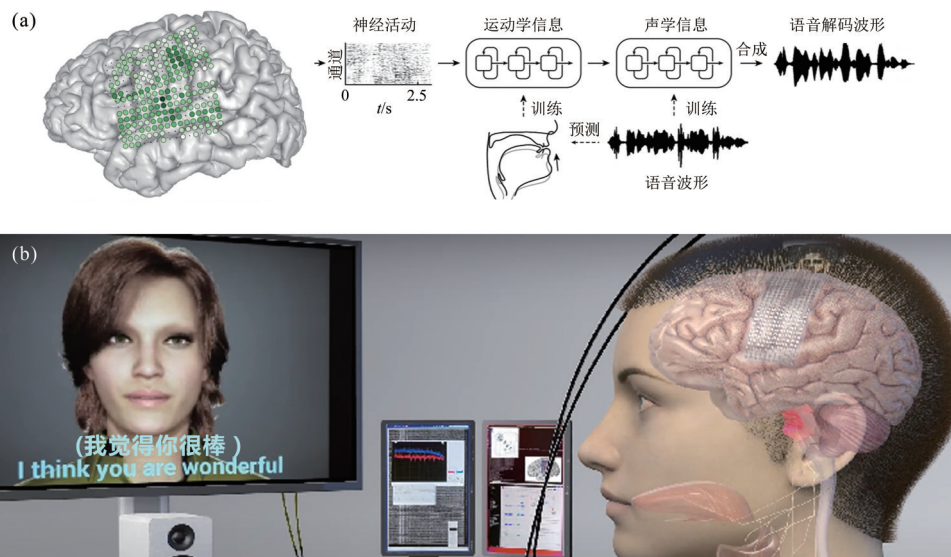


Fig. 5 Clinical progress in functional substitution

图5 功能替代临床进展

(a) ECoG 放置位点及解码流程。首先从预处理后的信号中提取与语音产生相关的特征, 如神经活动模式。随后利用机器学习算法对神经活动特征进行运动学信息和声学信息的提取, 将以上信息合成语音解码波形, 尝试重建说话者的语音意图。最后将解码得到的语音意图与声学模型相结合生成语音信号^[132-133]。(b) 语音解码效果示例图, 该技术可以应用于交互式对话环境中的语音内容解码^[132]。

意念打字技术, 则允许用户通过想象手部动作来控制屏幕上的光标或虚拟键盘, 实现文字的输入。斯坦福大学的 Shenoy 团队^[73]开发了一种意念写字脑机接口技术, 使一位瘫痪患者达到 90 字符/min 的文字输出速度。这项研究采用的是皮层内信号,

即采用 Utah 电极阵列从大脑运动皮层获取神经信号并解码出患者的“写字意图-手写动作”。该方法利用循环神经网络进行实时解码, 将患者的意图转换为电脑屏幕上的文字。据新闻报道, 浙江大学团队利用类似的方法开发出了实现汉字书写的脑机接

口技术。

功能康复和功能替代之间的界限并不绝对，因个体差异、损伤类型和程度，以及治疗目标的不同而变得模糊，它们在实践中往往可以相互交织和转化。功能康复利用 iBCIs 技术促进受损神经功能的恢复。通常涉及到训练大脑重新组织其神经网络，以绕过损伤区域并恢复或增强某些功能。例如，在中风或脊髓损伤后，iBCI 可以辅助患者通过重复的神经反馈训练，刺激脑神经的塑性生长，逐步恢复运动或感觉能力。功能替代则是为那些无法通过康复恢复的功能提供替代方案，包括使用外部设备补偿失去的能力。在某些情况下，iBCI 的应用可能同时具有康复和替代的特征。在治疗初期，iBCI 可能主要用于功能替代，以迅速补偿患者的功能损失，提高其日常生活质量。随着治疗的进行，iBCI 可以逐渐转向促进功能康复，通过适当的刺激和训练大脑神经可塑性来恢复部分失去的能力。随着技术的进步，一些原本只能作为功能替代的技术可能会发展为具有康复潜力的方法。例如，通过更精确的神经信号解码和反馈机制，iBCIs 系统可能能够更有效地促进受损神经通路的重建和功能恢复。虽然功能替代可以立即改善患者的生活质量，但长期治疗目标可能更侧重于功能康复，以减少对技术的依赖并提高患者的自主性。

3 关键技术与挑战

尽管 iBCIs 的发展在许多方面取得了快速进展，仍然有许多关键挑战制约其规模化应用。首先，iBCIs 植入体需要满足在体内工作数年的寿命要求，因此其在电气性能、生物相容性和生物活性等方面均需要达到更好的性能。其次，大脑活动受到多种因素如情绪、疲劳、注意力等影响导致信号的变异，使得稳定解码解码器的实现更为困难。再次，iBCIs 系统需要实现信息的闭环交互，即大脑信号能够实时准确地被读取并转换为相应指令的同时系统也能向大脑提供反馈，这进一步提高了 iBCIs 的挑战难度。最后，规模化应用需要 iBCIs 系统符合在用户使用过程中更为便捷舒适。本节基于上述问题主要围绕神经电极设计、解码算法和通信方式深入介绍制约 iBCIs 发展的关键因素及其可能解决方案。

3.1 神经电极设计

在 iBCIs 系统中，神经电极作为脑植入物用于提供稳定的神经信号。然而，长期植入体内的设备

会面临生物相容性挑战，导致免疫排斥反应和星形胶质细胞聚积形成神经瘢痕，这些情况对信号的稳定性会产生不利影响。为了获得高信噪比且长期稳定的神经信号，可以从神经电极的电学特性、生物相容性和生物活性三个方面同时考虑优化方案。据此，本节将从以下两个方面展开介绍：一是选择合适的电极材料，在减少与脑组织间机械失配的同时保持良好的电学性能；二是通过涂层技术修饰电极表面，降低免疫排斥和炎症反应并改善电极周围的微环境，以维持电极的长期记录能力。

3.1.1 电极材料选择

传统的神经电极材料如金属和无机半导体，具有良好的化学惰性和电学性能，但金属和半导体材料往往难以适应脑组织对弹性模量和生物相容性的需求。金属电极通常使用贵金属，如金 (Au)、铂 (Pt)、铱 (Ir) 等，半导体电极则通常由硅等无机材料制成。这些材料来源广泛，易于加工，因此制造工艺相对简单且便于植入。虽然由这些材料制成的神经电极往往具有良好的导电性和化学稳定性，但过高的弹性模量使其与生物组织的亲和力差。尤其是刚性探针和神经组织之间的机械失配易导致其在脑脉动和身体运动期间产生相对位移（即电极组织微运动），不可避免地带来机械损伤并诱发慢性炎症。解决该问题的一个思路是通过减小电极尺寸来提高与组织间的生物相容性，如 Argo 系统中的微线电极阵列^[135]，然而这种尺寸减小的方法会受到电子平均自由程的限制，导致电极阻抗增加。此外，降低金属电极的弹性模量的一种方法是使金属部分变薄^[136]。

近年来，研究人员通过设计金属和半导体神经电极的组成和结构，尝试改善由这些无机材料制成的神经电极的性能，如基于纳米技术且具有 Pt-nanograss 结构的柔性微电极阵列^[137]，可以提高电极有效表面积并改善其电化学性能，碳纳米材料如碳纳米管和碳纤维具有良好的柔性和机械强度，常常被选作柔性微电极阵列的改性材料^[138]。然而，基于纳米技术的金属微电极在电化学沉积过程中产生的分层是一种不安全因素，且此类电极在机械附着力和电化学稳定性方面仍然需要改进，以减少对神经细胞的损伤和提高其长期稳定性^[139]。现有的解决方案包括利用不同金属材料的优势构造复合材料作为涂层以克服上述问题^[140-142]；而碳纳米管则存在一定程度的生物毒性使其生物相容性受到挑战，可以通过电化学修饰缓解这一问题^[143]。

此外, 导电聚合物 (conducting polymers)^[144]、水凝胶^[145]等柔性有机材料提供了更柔软的界面和优异的生物相容性, 减少了植入后引发免疫反应的风险, 同时能够保证神经电极所需的电学性能。导电聚合物旨在通过增大表面积以附着更多的导电材料来提高皮质内微电极记录的长期性能^[146]。水凝胶富含水且弹性模量低, 可以模拟神经组织的化学-机械性质, 因此被广泛用作神经电极材料, 但其固有的导电性通常较差, 需要其他方法来增强其电学性能, 如掺杂纳米金属材料 (纳米线、纳米片或纳米颗粒) 和无机碳材料 (纳米管或石墨烯), 同时这种黏弹性材料在水合状态下会膨胀, 使电极与组织之间产生空隙从而失效。解决该问题的一种思路是使用化学或物理方法增加材料的交联度^[147], 提高其机械稳定性, 减少膨胀。另一思路是采用合适的聚合物封装, 例如通过化学气相沉积的方式将二氯对二甲苯二聚体 (parylene C) 均匀覆盖在电极表面^[148-149], 以防止水分子和生物分子的渗透, 但是这种封装方式决定了其防水能力有限。具有良好热稳定性和电绝缘性的聚酰亚胺 (polyimide, PI)^[150] 成为该领域应用较早且广泛的一种高性能聚合物, 通过将液相的PI旋涂于电极表面, 可实现更强的疏水性。

3.1.2 修饰电极体表面

通过涂层修饰可以缓解因电极对大脑损伤导致蛋白质泄露而引起的炎症反应^[151]。常用的修饰涂层多使用聚乙二醇和聚乙二醇聚合物, 但缓解效果有限。使用两性离子聚合物修饰电极表面, 会形成水合层来抵抗蛋白质的吸附, 这种修饰后的电极在实验中大大减少了小鼠的神经元死亡^[152]。有趣的是, 受猪笼草的启发, 通过创建光滑的多孔表面可实现超疏水性, 也有效减少了植入损伤^[153]。研究表明, 将抗炎药物和神经生长因子储存在涂层中可以有效提高电极的生物活性, 在植入时缓慢释放, 能在抑制炎症反应的同时促进神经组织的内生长^[153-154], 是延长电极记录寿命和稳定性的一个潜在方向。

3.2 解码算法

尽管目前普遍采用的机器学习与深度学习技术已经在解码方面取得了巨大的进展, 仍然存在一些需要持续克服的挑战。这些挑战主要来源于两个方面, 分别是神经电生理信号的时变特性和解码器自身的自适应能力。

神经电生理信号的时变特性部分原因在于电

极界面的不稳定性, 由于电极的微运动引起的特征空间的变化, 这种移位可能会导致解码性能的下降。另一个原因与大脑活动本身的复杂特性有关, 受外界环境、个体状态等因素影响而使得神经界面采集到的信号难以提取到稳定的神经表征。无论植入的硬件条件如何, 神经数据层面总会存在不稳定的情况, 导致解码器需要频繁再训练而产生模型泛化性降低等问题。因此, 在构建模型的过程中, 应选用更稳定的特征进行训练, 并在日常环境中进行测试。此外, 开环训练和闭环控制过程中特征的差异对解码器的自适应能力同样提出了挑战。训练数据集通常以开环方式获得, 然而在实际使用中, 系统将根据解码器输出向受试者提供反馈。当解码器输出错误时, 受试者可能会故意试图纠正, 这可能导致离线和在线性能的差异。应对该问题的一种解决方案是在测试开始时引入一个带有反馈的校准过程。带有反馈的在线校准可以对解码器在实际生活中的表现有所帮助。如首先用开环范式对原始模型进行训练, 然后在标定过程中利用反馈对模型进行微调, 这可以让解码器快速适应特征空间的变化^[98]。

3.3 通信方式

目前的信号通信传输方式主要分为有线和无线两种类型, 各有其优势和应用场景。常见的有线植入式系统, 只有携带记录或刺激部位的电极末端被植入大脑, 电子设备 (如放大器和滤波器) 和电缆都在体外, 这种方式通常能够提供更稳定的信号传输和更高的数据传输速率。然而, 这种通信方式的缺点在于电缆可能限制用户的活动范围, 同时设备的便携性和用户舒适度较低, 并且由于电极与导线需要经皮连接, 会不可避免地增加感染风险, 进而造成系统性能下降。因此, 无线的通信系统更符合理想状态下iBCIs系统的临床转化。与有线系统相比, 使用无线通信技术传输大脑信号, 提供了更大的灵活性和用户自由度, 并且在临床应用和家用场景中具有很大的潜力。近年来, 这种方案已经在临床试验中得到了验证, 如2021年BrainGate团队实现了带有外部无线发射器的皮层内信号的无线iBCI系统的临床实验^[155], 以及2024年清华大学团队研发的无线微创皮层外信号脑机接口NEO (<https://www.tsinghua.edu.cn/info/1175/109595.htm>)。尽管无线通信在临床应用上已经取得了部分突破, 仍需关注高通量信号采集与传输稳定性、设备尺寸、寿命及植入风险问题。

3.4 伦理与隐私安全问题

iBCIs 技术为医疗康复、认知能力提升以及人机交互开辟了前所未有的可能性。然而, 这项前沿技术同样不可避免地触发了一系列关于伦理隐私和数据安全的深刻思考。首先, 该技术具备深入解码大脑信号的能力, 进而触及到个人思维的隐私权及数据保护的核心议题。因此研究者与相关企业有责任采取严密措施, 确保这些敏感数据的安全性, 防止任何未经授权的访问和不当利用。此外, 这项技术在医疗应用与人类能力增强之间的边界引发了伦理层面的探讨。它不仅有望恢复脑损伤患者的正常功能, 更有可能增强健康人的认知水平, 这可能会进一步激发了关于人类自然能力与技术干预平衡之间的伦理探讨, 以及其对社会公平性可能产生的深远影响。

随着该技术的迅猛进展, 现有的监管和法律框架亟需更新, 以适应由新兴技术带来的新挑战。这不仅需要政策制定者、技术开发者、伦理学家以及公众的广泛参与, 更需要共同制定出既合理又具有前瞻性的指导原则和法规。此外, 该技术的全球性应用必须考虑到不同文化背景下的伦理观念和价值取向, 以保障技术的发展不会与特定文化群体的伦理标准发生冲突。综上所述, 虽然这项技术带来了巨大的潜力和希望, 但也必须在伦理和隐私保护方面进行深思熟虑和审慎行事, 以保障技术的发展能够惠及全人类, 而不是成为新的挑战 and 威胁。

4 总结与展望

本文从 iBCIs 系统实现角度探讨了制约该技术推广发展的关键挑战, 并深入讨论了最新的临床应用进展。根据从大脑中获取到的信号分辨率的区别, 我们将前端信号采集器分为刺入式和贴附式两种类型, 前者用于提取分辨率较高的动作电位信号, 后者则无法或很难提取到动作电位, 通常为信噪比较高的皮层脑电图信号。随着 MEMS 技术和 CMOS 工艺的发展以及新材料的发明, 上述两种类型的电极在生物相容性、机械柔顺性、电化学稳定性和分辨率等方面有了极大的提升, 如具有 2D 结构的 Neuropixel 高通量阵列和具有纳米尺度的贴附式柔性电极 Neuroweb。信号采集技术的改进, 只是 iBCIs 系统实现过程中的首要环节, 仍然需要设计合适的实验范式和解码模型以满足临床所需的性能要求。本文对现有常用的实验范式进行归类总结并将其认定为解码器学习受试者行为的基准, 通过

该基准训练初始解码器从而为在线解码过程中快速适应大脑新的变化而准备。值得注意的是, 解码过程中虽然刺入式电极所采集到的包含动作电位的信号是分辨率更高的神经活动, 但由于其对细胞的损伤大于贴附式电极, 越来越多的研究倾向于使用 ECoG (或 μ ECoG) 电极。解码模型的使用出现两种趋势, 一种是结合预训练人工智能大模型进行解码, 另一种则通过动力学建模的方式尝试构造生物可信度更高的模型。无论哪种方式都将有助于速提升 iBCIs 的临床性能。

近年来 iBCIs 的临床性能已经取得了巨大的进步, 但与真正的商业应用还有较长距离。阻碍的原因之一是 iBCIs 系统稳定性问题, 这主要取决于电极和解码器两个方面。尽管目前部分电极可以保持数月的无故障运行, 但大多数无法满足长达数年的稳定记录, 这不符合永久植入体的寿命需求。同时解码模型的性能通常会随时间推移而下降, 除了受到植入式电极的影响外, 不稳定因素还来自于多个方面, 包括受试者的学习和认知影响大脑的神经活动变化, 因此需要解码器具备自适应的能力。自动地进行校准是一种可接受的方案, 但必须保证这一过程是在短时间内完成。更为重要的是, 为了满足商业化和规模化所需的 iBCIs 系统有效性、实时性和便捷性要求, 还应考虑到解码模型的部署问题。通过在边缘侧部署解码模型, 可以减少数据传输所带来的时间延迟和功耗损失, 提高信号解码系统的快速响应能力, 这涉及到解码模型部署时的优化策略, 包括剪枝、参数量化、资源分配和并行计算等。未来, iBCIs 的产业化还依赖于更小尺寸的系统集成和更高效的电源管理。无线通信技术的发展将减少植入时设备对用户活动的限制, 提高使用的便捷和舒适性, 这需要解决数据传输的稳定性和安全性问题。随着 iBCIs 的临床应用范围从运动功能恢复扩展到感知、认知功能提升, 甚至情绪和意识层面的交互, 这也会衍生出一系列伦理问题。因此, 为满足临床各方面性能需求且保护个人隐私和数据安全, 需要跨学科和跨部门的合作才能加快推进这一技术的应用与发展。

目前, iBCIs 技术正处在一个关键的转型期, 即从实验室内的研发阶段过渡到实验室外的应用实施阶段。为了有效推进这一进程, 必须加强跨学科的合作, 促进不同学科知识的交流和整合。在脑与神经科学基础研究方面, 需要不断深化对大脑认知功能、神经编码和信息传递机制的理解, 为技术革

新提供持续的推动力;在工程技术开发方面,需要解决信号处理与传输、信息编码与解码等技术难题,为此,相关研究机构还应该积极吸收计算机科学和人工智能领域的最新理论和技术进展,加速该技术的产业发展步伐;最后政策制定者同样需要研究该技术产业化可能带来的伦理纠纷问题,以提前布局助力iBCIs技术的商业化应用落地。

参 考 文 献

- [1] Wolpaw J R, Birbaumer N, Heetderks W J, *et al.* Brain-computer interface technology: a review of the first international meeting. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 2000, **8**(2): 164-173
- [2] Nicolas-Alonso L F, Gomez-Gil J. Brain computer interfaces, a review. *Sensors (Basel)*, 2012, **12**(2): 1211-1279
- [3] Lebedev M A, Nicolelis M A L. Brain-machine interfaces: from basic science to neuroprostheses and neurorehabilitation. *Physiol Rev*, 2017, **97**(2): 767-837
- [4] Birbaumer N, Ramos Murguialday A, Weber C, *et al.* Neurofeedback and brain-computer interface clinical applications. *Int Rev Neurobiol*, 2009, **86**: 107-117
- [5] Mak J N, Wolpaw J R. Clinical applications of brain-computer interfaces: current state and future prospects. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2009, **2**: 187-199
- [6] Frolov A A, Bobrov P D. Brain-computer interfaces: neurophysiological bases and clinical applications. *Neurosci Behav Physiol*, 2018, **48**(9): 1033-1040
- [7] Bulárka S, Gontean A. Brain-computer interface review//*IEEE. Proceedings of the 2016 12th IEEE International Symposium on Electronics and Telecommunications (ISETC)*. Timisoara, Romania: IEEE, 2016: 219-222
- [8] Vidal J J. Toward direct brain-computer communication. *Annu Rev Biophys Bioeng*, 1973, **2**: 157-180
- [9] Vidal J J. Real-time detection of brain events in EEG. *Proc IEEE*, 1977, **65**(5): 633-641
- [10] Kennedy P R. The cone electrode: a long-term electrode that records from neurites grown onto its recording surface. *J Neurosci Methods*, 1989, **29**(3): 181-193
- [11] Wessberg J, Stambaugh C R, Kralik J D, *et al.* Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature*, 2000, **408**(6810): 361-365
- [12] Sharafkhani N, Kouzani A Z, Adams S D, *et al.* Neural tissue-microelectrode interaction: brain micromotion, electrical impedance, and flexible microelectrode insertion. *J Neurosci Methods*, 2022, **365**: 109388
- [13] Subbaroyan J, Martin D C, Kipke D R. A finite-element model of the mechanical effects of implantable microelectrodes in the cerebral cortex. *J Neural Eng*, 2005, **2**(4): 103-113
- [14] Stieglitz T. Implantable device fabrication and packaging//*Thakor N V. Handbook of Neuroengineering*. Singapore: Springer Singapore, 2021: 1-49
- [15] Wellman S M, Eles J R, Ludwig K A, *et al.* A materials roadmap to functional neural interface design. *Adv Funct Mater*, 2018, **28**(12): 1701269
- [16] Ryu M, Yang J H, Ahn Y, *et al.* Enhancement of interface characteristics of neural probe based on graphene, ZnO nanowires, and conducting polymer PEDOT. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(12): 10577-10586
- [17] Bourrier A, Shkorbatova P, Bonizzato M, *et al.* Monolayer graphene coating of intracortical probes for long-lasting neural activity monitoring. *Adv Healthc Mater*, 2019, **8**(18): e1801331
- [18] Chen N, Luo B, Patil A C, *et al.* Nanotunnels within poly(3, 4-ethylenedioxythiophene)-carbon nanotube composite for highly sensitive neural interfacing. *ACS Nano*, 2020, **14**(7): 8059-8073
- [19] Yang M, Yang T, Deng H, *et al.* Poly(5-nitroindole) thin film as conductive and adhesive interfacial layer for robust neural interface. *Adv Funct Materials*, 2021, **31**(49): 2105857
- [20] Parashar K, Prajapati D, McIntyre R, *et al.* Advancements in biological neural interfaces using conducting polymers: a review. *Ind Eng Chem Res*, 2020, **59**(21): 9707-9718
- [21] Stein R B, Gossen E R, Jones K E. Neuronal variability: noise or part of the signal?. *Nat Rev Neurosci*, 2005, **6**(5): 389-397
- [22] Laughlin S B. Efficiency and complexity in neural coding//*Bock G R, Goode J A. Proceedings of the Complexity in Biological Information Processing: Novartis Foundation Symposium 239*, Berlin: Wiley & Sons Ltd 2000, **2001**: 177-192
- [23] Sussillo D, Stavisky S D, Kao J C, *et al.* Making brain-machine interfaces robust to future neural variability. *Nat Commun*, 2016, **7**: 13749
- [24] Perge J A, Homer M L, Malik W Q, *et al.* Intra-day signal instabilities affect decoding performance in an intracortical neural interface system. *J Neural Eng*, 2013, **10**(3): 036004
- [25] Genon S, Reid A, Langner R, *et al.* How to characterize the function of a brain region. *Trends Cogn Sci*, 2018, **22**(4): 350-364
- [26] Fusi S, Miller E K, Rigotti M. Why neurons mix: high dimensionality for higher cognition. *Curr Opin Neurobiol*, 2016, **37**: 66-74
- [27] Perich M G, Rajan K. Rethinking brain-wide interactions through multi-region 'network of networks' models. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, **65**: 146-151
- [28] Ibarz B, Casado J M, Sanjuán M A F. Map-based models in neuronal dynamics. *Phys Rep*, 2011, **501**(1/2): 1-74
- [29] Belliveau J W, Kennedy D N, McKinstry R C, *et al.* Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 1991, **254**(5032): 716-719
- [30] Zimeo Morais G A, Balardin J B, Sato J R. fNIRS Optodes' Location Decider (fOLD): a toolbox for probe arrangement guided by brain regions-of-interest. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 3341
- [31] Baillet S. Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nat Neurosci*, 2017, **20**(3): 327-339
- [32] Fosque B F, Sun Y, Dana H, *et al.* Neural circuits. Labeling of active neural circuits *in vivo* with designed calcium integrators. *Science*, 2015, **347**(6223): 755-760

- [33] Montgomery E B, Gale J T. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, **32**(3): 388-407
- [34] Jiang Y, Li X, Liu B, *et al.* Rational design of silicon structures for optically controlled multiscale biointerfaces. *Nat Biomed Eng*, 2018, **2**(7): 508-521
- [35] Huang Y, Cui Y, Deng H, *et al.* Bioresorbable thin-film silicon diodes for the optoelectronic excitation and inhibition of neural activities. *Nat Biomed Eng*, 2023, **7**(4): 486-498
- [36] Schwartz A B. Cortical neural prosthetics. *Annu Rev Neurosci*, 2004, **27**: 487-507
- [37] Obaid A, Hanna M E, Wu Y W, *et al.* Massively parallel microwire arrays integrated with CMOS chips for neural recording. *Sci Adv*, 2020, **6**(12): eaay2789
- [38] Wise K D, Angell J B, Starr A. An integrated-circuit approach to extracellular microelectrodes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1970, **17**(3): 238-247
- [39] Aversa A, Guggenmos D, Pasquale V, *et al.* Neuroengineering tools for studying the effect of intracortical microstimulation in rodent models. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018, **2018**: 3076-3079
- [40] Campbell P K, Jones K E, Normann R A. A 100 electrode intracortical array: structural variability. *Biomed Sci Instrum*, 1990, **26**: 161-165
- [41] Rapeaux A B, Constantinou T G. Implantable brain machine interfaces: first-in-human studies, technology challenges and trends. *Curr Opin Biotechnol*, 2021, **72**: 102-111
- [42] Zhang B, Deng C, Cai C, *et al.* *In vivo* neural interfaces—from small- to large-scale recording. *Front Nanotechnol*, 2022, **4**: 885411
- [43] Fu X, Hu Z, Li W, *et al.* A silicon diode-based optoelectronic interface for bidirectional neural modulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, **121**(30): e2404164121
- [44] Jun J J, Steinmetz N A, Siegle J H, *et al.* Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature*, 2017, **551**(7679): 232-236
- [45] Raducanu B C, Yazicioglu R F, Lopez C M, *et al.* Time multiplexed active neural probe with 1356 parallel recording sites. *Sensors*, 2017, **17**(10): 2388
- [46] Wang Y, Yang X, Zhang X, *et al.* Implantable intracortical microelectrodes: reviewing the present with a focus on the future. *Microsyst Nanoeng*, 2023, **9**: 7
- [47] Liu Y, Jia H, Sun H, *et al.* A high-density 1, 024-channel probe for brain-wide recordings in non-human primates. *Nat Neurosci*, 2024, **27**(8): 1620-1631
- [48] Hong G, Lieber C M. Novel electrode technologies for neural recordings. *Nat Rev Neurosci*, 2019, **20**(6): 330-345
- [49] Fiáth R, Meszéna D, Somogyvári Z, *et al.* Recording site placement on planar silicon-based probes affects signal quality in acute neuronal recordings. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 2028
- [50] Kim E G, Tu H, Luo H, *et al.* 3D silicon neural probe with integrated optical fibers for optogenetic modulation. *Lab Chip*, 2015, **15**(14): 2939-2949
- [51] Rios G, Lubenov E V, Chi D, *et al.* Nanofabricated neural probes for dense 3-D recordings of brain activity. *Nano Lett*, 2016, **16**(11): 6857-6862
- [52] Brown M A, Zappitelli K M, Singh L, *et al.* Direct laser writing of 3D electrodes on flexible substrates. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 3610
- [53] Daniele S, Bragato C. From macroelectrodes to microelectrodes: theory and electrode properties//Moretto L M, Kalcher K. *Nanostructure Science and Technology*. New York: Springer New York, 2014: 373-401
- [54] De Beer D. Micro-electrodes. Wijffels R H. *Immobilized cells*. Berlin: Springer, 2001: 85-100
- [55] Shoaran M, Shin U, Shaeri M. *Intelligent Neural Interfaces: an Emerging Era in Neurotechnology//IEEE. Proceedings of the 2024 IEEE Custom Integrated Circuits Conference (CICC)*. Denver, CO, USA: IEEE, 2024: 1-7
- [56] Shen K, Chen O, Edmunds J L, *et al.* Translational opportunities and challenges of invasive electrodes for neural interfaces. *Nat Biomed Eng*, 2023, **7**(4): 424-442
- [57] Khodagholy D, Gelinas J N, Thesen T, *et al.* NeuroGrid: recording action potentials from the surface of the brain. *Nat Neurosci*, 2015, **18**(2): 310-315
- [58] Yang X, Zhou T, Zwang T J, *et al.* Bioinspired neuron-like electronics. *Nat Mater*, 2019, **18**(5): 510-517
- [59] Lee J M, Pyo Y W, Kim Y J, *et al.* The ultra-thin, minimally invasive surface electrode array NeuroWeb for probing neural activity. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 7088
- [60] Nuyujukian P, Fan J M, Kao J C, *et al.* A high-performance keyboard neural prosthesis enabled by task optimization. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, **62**(1): 21-29
- [61] Georgopoulos A P, Kalaska J F, Caminiti R, *et al.* On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci*, 1982, **2**(11): 1527-1537
- [62] Wang Z, Gunduz A, Brunner P, *et al.* Decoding onset and direction of movements using electrocorticographic (ECoG) signals in humans. *Front Neuroeng*, 2012, **5**: 15
- [63] Kellis S, Hanrahan S, Davis T, *et al.* Decoding hand trajectories from micro-electrocorticography in human patients//IEEE. *Proceedings of the 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. San Diego, California, USA: IEEE, 2012: 4091-4094
- [64] Nurse E S, Freestone D R, Oxley T J, *et al.* Movement related directional tuning from broadband electrocorticography in humans//IEEE. *Proceedings of the 2015 7th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, Montpellier, France: IEEE, 2015: 33-36
- [65] Sanchez J C, Gunduz A, Carney P R, *et al.* Extraction and localization of mesoscopic motor control signals for human ECoG neuroprosthetics. *J Neurosci Methods*, 2008, **167**(1): 63-81
- [66] Wang W, Collinger J L, Degenhart A D, *et al.* An electrocorticographic brain interface in an individual with

- tetraplegia. PLoS One, 2013, **8**(2): e55344
- [67] Bundy D T, Pahwa M, Szrama N, *et al.* Decoding three-dimensional reaching movements using electrocorticographic signals in humans. J Neural Eng, 2016, **13**(2): 026021
- [68] Wen S, Yin A, Furlanello T, *et al.* Rapid adaptation of brain-computer interfaces to new neuronal ensembles or participants via generative modelling. Nat Biomed Eng, 2023, **7**(4): 546-558
- [69] Safaie M, Chang J C, Park J, *et al.* Preserved neural dynamics across animals performing similar behaviour. Nature, 2023, **623**(7988): 765-771
- [70] Pei F, Ye J, Zoltowski D, *et al.* Neural Latents Benchmark '21: evaluating latent variable models of neural population activity. arXiv, 2022. DOI: 10.48550/arXiv.2109.04463
- [71] Abbaspourazad H, Choudhury M, Wong Y T, *et al.* Multiscale low-dimensional motor cortical state dynamics predict naturalistic reach-and-grasp behavior. Nat Commun, 2021, **12**(1): 607
- [72] Bundy D T, Szrama N, Pahwa M, *et al.* Unilateral, 3D arm movement kinematics are encoded in ipsilateral human cortex. J Neurosci, 2018, **38**(47): 10042-10056
- [73] Willett F R, Avansino D T, Hochberg L R, *et al.* High-performance brain-to-text communication via handwriting. Nature, 2021, **593**(7858): 249-254
- [74] Volkova K, Lebedev M A, Kaplan A, *et al.* Decoding movement from electrocorticographic activity: a review. Front Neuroinform, 2019, **13**: 74
- [75] Wu L, Liu A, Ward R K, *et al.* Signal processing for brain-computer interfaces: a review and current perspectives. IEEE Signal Processing Magazine, 2023, **40**(5): 80-91
- [76] Miller K J, Leuthardt E C, Schalk G, *et al.* Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement. J Neurosci, 2007, **27**(9): 2424-2432
- [77] Mehring C, Rickert J, Vaadia E, *et al.* Inference of hand movements from local field potentials in monkey motor cortex. Nat Neurosci, 2003, **6**(12): 1253-1254
- [78] Rickert J, de Oliveira S C, Vaadia E, *et al.* Encoding of movement direction in different frequency ranges of motor cortical local field potentials. J Neurosci, 2005, **25**(39): 8815-8824
- [79] Ball T, Schulze-Bonhage A, Aertsen A, *et al.* Differential representation of arm movement direction in relation to cortical anatomy and function. J Neural Eng, 2009, **6**(1): 016006
- [80] Schalk G, Kubánek J, Miller K J, *et al.* Decoding two-dimensional movement trajectories using electrocorticographic signals in humans. J Neural Eng, 2007, **4**(3): 264-275
- [81] Pistohl T, Ball T, Schulze-Bonhage A, *et al.* Prediction of arm movement trajectories from ECoG-recordings in humans. J Neurosci Methods, 2008, **167**(1): 105-114
- [82] Bleichner M G, Freudenburg Z V, Jansma J M, *et al.* Give me a sign: decoding four complex hand gestures based on high-density ECoG. Brain Struct Funct, 2016, **221**(1): 203-216
- [83] Chestek C A, Gilja V, Blabe C H, *et al.* Hand posture classification using electrocorticography signals in the gamma band over human sensorimotor brain areas. J Neural Eng, 2013, **10**(2): 026002
- [84] Gunduz A, Brunner P, Sharma M, *et al.* Differential roles of high gamma and local motor potentials for movement preparation and execution. Brain Comput Interfaces, 2016, **3**(2): 88-102
- [85] Li Y, Zhang S, Jin Y, *et al.* Gesture decoding using ECoG signals from human sensorimotor cortex: a pilot study. Behav Neurol, 2017, **2017**: 3435686
- [86] Branco M P, Freudenburg Z V, Aarnoutse E J, *et al.* Decoding hand gestures from primary somatosensory cortex using high-density ECoG. Neuroimage, 2017, **147**: 130-142
- [87] Jiang T, Pellizzer G, Asman P, *et al.* Power modulations of ECoG alpha/beta and gamma bands correlate with time-derivative of force during hand grasp. Front Neurosci, 2020, **14**: 100
- [88] Duraivel S, Rahimpour S, Chiang C H, *et al.* High-resolution neural recordings improve the accuracy of speech decoding. Nat Commun, 2023, **14**(1): 6938
- [89] Milekovic T, Sarma A A, Bacher D, *et al.* Stable long-term BCI-enabled communication in ALS and locked-in syndrome using LFP signals. J Neurophysiol, 2018, **120**(1): 343-360
- [90] Dong Y, Wang S, Huang Q, *et al.* Neural decoding for intracortical brain-computer interfaces. Cyborg Bionic Syst, 2023, **4**: 0044
- [91] Heldman D A, Moran D W. Local field potentials for BCI control. Handb Clin Neurol, 2020, **168**: 279-288
- [92] Han C, Li X, Ren C, *et al.* Comparison of the decoding effects of different LFP signals in continuous reconstruction of unidimensional limb trajectory//Zhang K. Proceedings of the 2023 10th International Conference on Bioinformatics Research and Applications, Barcelona, Spain, 2023. New York: Association for Computing Machinery, 2023: 120-128
- [93] Sharma G, Friedenberg D A, Annetta N, *et al.* Using an artificial neural bypass to restore cortical control of rhythmic movements in a human with quadriplegia. Sci Rep, 2016, **6**: 33807
- [94] Bouton C E, Shaikhouni A, Annetta N V, *et al.* Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia. Nature, 2016, **533**(7602): 247-250
- [95] Friedenberg D A, Schwemmer M A, Landgraf A J, *et al.* Neuroprosthetic-enabled control of graded arm muscle contraction in a paralyzed human. Sci Rep, 2017, **7**(1): 8386
- [96] Pandarinath C, Nuyujukian P, Blabe C H, *et al.* High performance communication by people with paralysis using an intracortical brain-computer interface. eLife, 2017, **6**: e18554
- [97] Ajiboye A B, Willett F R, Young D R, *et al.* Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration. Lancet, 2017, **389**(10081): 1821-1830
- [98] Brandman D M, Hosman T, Saab J, *et al.* Rapid calibration of an intracortical brain-computer interface for people with tetraplegia. J Neural Eng, 2018, **15**(2): 026007
- [99] Pandarinath C, O'Shea D J, Collins J, *et al.* Inferring single-trial neural population dynamics using sequential auto-encoders. Nat Methods, 2018, **15**(10): 805-815
- [100] Ran X, Chen W, Yvert B, *et al.* A hybrid autoencoder framework of dimensionality reduction for brain-computer interface decoding.

- Comput Biol Med, 2022, **148**: 105871
- [101] Karpowicz B M, Ali Y H, Wimalasena L N, *et al.* Stabilizing brain-computer interfaces through alignment of latent dynamics. bioRxiv, 2022. DOI: 10.1101/2022.04.06.487388
- [102] Li W, Zheng S, Liao Y, *et al.* The brain-inspired decoder for natural visual image reconstruction. Front Neurosci, 2023, **17**: 1130606
- [103] Liu X, Shen Y, Liu J, *et al.* Parallel spatial-temporal self-attention CNN-based motor imagery classification for BCI. Front Neurosci, 2020, **14**: 587520
- [104] Sadiq M T, Aziz M Z, Almogren A, *et al.* Exploiting pretrained CNN models for the development of an EEG-based robust BCI framework. Comput Biol Med, 2022, **143**: 105242
- [105] Fan C, Hahn N, Kamdar F, *et al.* Plug-and-play stability for intracortical brain-computer interfaces: a one-year demonstration of seamless brain-to-text communication. Adv Neural Inf Process Syst, 2023, **36**: 42258-42270
- [106] Farshchian A, Gallego J A, Cohen J P, *et al.* Adversarial domain adaptation for stable brain-machine interfaces. arXiv, 2019. DOI: 10.48550/arXiv.1810.00045
- [107] Ma X, Rizzoglio F, Bodkin K L, *et al.* Using adversarial networks to extend brain computer interface decoding accuracy over time. Elife, 2023, **12**: e84296
- [108] Stavisky S D, Kao J C, Nuyujukian P, *et al.* A high performing brain-machine interface driven by low-frequency local field potentials alone and together with spikes. J Neural Eng, 2015, **12**(3): 036009
- [109] Zhang W, Wu D. Manifold embedded knowledge transfer for brain-computer interfaces. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2020, **28**(5): 1117-1127
- [110] Fang T, Zheng Q, Qi Y, *et al.* Extracting semantic-dynamic features for long-term stable brain computer interface. Proc AAAI Conf Artif Intell, 2023, **37**(5): 5965-5973
- [111] Payeur A, Orsborn A L, Lajoie G. Neural manifolds and learning regimes in neural-interface tasks. bioRxiv, 2023. DOI: 10.1101/2023.03.11.532146
- [112] Degenhart A D, Bishop W E, Oby E R, *et al.* Stabilization of a brain-computer interface *via* the alignment of low-dimensional spaces of neural activity. Nat Biomed Eng, 2020, **4**(7): 672-685
- [113] Farahani A, Voghoei S, Rasheed K, *et al.* A brief review of domain adaptation//Stahlbock R, Weiss G M, Abou-Nasr M, *et al.* Advances in data science and information engineering: proceedings from ICDATA 2020 and IKE 2020. Cham: Springer, 2021: 877-894
- [114] Kumarasinghe K V D C K. Deep Learning and Knowledge Representation in Brain-Inspired Spiking Neural Networks for Brain-Computer Interfaces[D]. Auckland: Auckland University of Technology, 2021
- [115] 刘浩, 柴洪峰, 孙权, 等. 脉冲神经网络研究现状与应用进展. 中国工程科学, 2023, **25**(6): 61-79
Liu H, Chai H F, Sun Q, *et al.* Strateg Study CAE, 2023, **25**(6): 61-79
- [116] 张铁林, 徐波. 脉冲神经网络研究现状及展望. 计算机学报, 2021, **44**(9): 1767-1785
Zhang T L, Xu B. Chin J Comput, 2021, **44**(9): 1767-1785
- [117] 张铁林, 李澄宇, 王刚, 等. 适合类脑脉冲神经网络的应用任务范式分析与展望. 电子与信息学报, 2023, **45**(8): 2675-2688
Zhang T L, Li C Y, Wang G, *et al.* J Electron Inf Technol, 2023, **45**(8): 2675-2688
- [118] Hochberg L R, Serruya M D, Friehs G M, *et al.* Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. Nature, 2006, **442**(7099): 164-171
- [119] Hochberg L R, Bacher D, Jarosiewicz B, *et al.* Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. Nature, 2012, **485**(7398): 372-375
- [120] Collinger J L, Wodlinger B, Downey J E, *et al.* High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. Lancet, 2013, **381**(9866): 557-564
- [121] Nuyujukian P, Albites Sanabria J, Saab J, *et al.* Cortical control of a tablet computer by people with paralysis. PLoS One, 2018, **13**(11): e0204566
- [122] Várkuti B, Guan C, Pan Y, *et al.* Resting state changes in functional connectivity correlate with movement recovery for BCI and robot-assisted upper-extremity training after stroke. Neurorehabil Neural Repair, 2013, **27**(1): 53-62
- [123] Venkatakrishnan A, Francisco G E, Contreras-Vidal J L. Applications of brain-machine interface systems in stroke recovery and rehabilitation. Curr Phys Med Rehabil Rep, 2014, **2**(2): 93-105
- [124] Soekadar S R, Birbaumer N, Slutzky M W, *et al.* Brain-machine interfaces in neurorehabilitation of stroke. Neurobiol Dis, 2015, **83**: 172-179
- [125] van Dokkum L E H, Ward T, Laffont I. Brain computer interfaces for neurorehabilitation-its current status as a rehabilitation strategy post-stroke. Ann Phys Rehabil Med, 2015, **58**(1): 3-8
- [126] Hotson G, McMullen D P, Fifer M S, *et al.* Individual finger control of a modular prosthetic limb using high-density electrocorticography in a human subject. J Neural Eng, 2016, **13**(2): 026017-026017
- [127] Vahdat A, Kautz J. NVAE: a deep hierarchical variational autoencoder. arXiv, 2021. DOI: 10.48550/arXiv.2007.03898
- [128] Offert F. Latent deep space: generative adversarial networks (GANs) in the sciences. Media+ Environment, 2021, **3**(2). <https://doi.org/10.1525/001c.29905>
- [129] Lorach H, Galvez A, Spagnolo V, *et al.* Walking naturally after spinal cord injury using a brain-spine interface. Nature, 2023, **618**(7963): 126-133
- [130] Benabid A L, Costecalde T, Elisayev A, *et al.* An exoskeleton controlled by an epidural wireless brain-machine interface in a tetraplegic patient: a proof-of-concept demonstration. Lancet Neurol, 2019, **18**(12): 1112-1122
- [131] Ganzer P D, Colachis S C 4th, Schwemmer M A, *et al.* Restoring the sense of touch using a sensorimotor demultiplexing neural interface. Cell, 2020, **181**(4): 763-773.e12
- [132] Anumanchipalli G K, Chartier J, Chang E F. Speech synthesis

- from neural decoding of spoken sentences. *Nature*, 2019, **568**(7753): 493-498
- [133] Moses D A, Leonard M K, Makin J G, *et al.* Real-time decoding of question-and-answer speech dialogue using human cortical activity. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 3096
- [134] Metzger S L, Liu J R, Moses D A, *et al.* Generalizable spelling using a speech neuroprosthesis in an individual with severe limb and vocal paralysis. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 6510
- [135] Sahasrabuddhe K, Khan A A, Singh A P, *et al.* The Argo: a high channel count recording system for neural recording *in vivo*. *J Neural Eng*, 2021, **18**(1): 015002
- [136] Jiao Y, Lei M, Zhu J, *et al.* Advances in electrode interface materials and modification technologies for brain-computer interfaces. *Biomater Transl*, 2023, **4**(4): 213-233
- [137] Boehler C, Stieglitz T, Asplund M. Nanostructured platinum grass enables superior impedance reduction for neural microelectrodes. *Biomaterials*, 2015, **67**: 346-353
- [138] Lu L, Fu X, Liew Y, *et al.* Soft and MRI compatible neural electrodes from carbon nanotube fibers. *Nano Lett*, 2019, **19**(3): 1577-1586
- [139] Lu Y, Wang T, Cai Z, *et al.* Anodically electrodeposited iridium oxide films microelectrodes for neural microstimulation and recording. *Sens Actuat B Chem*, 2009, **137**(1): 334-339
- [140] Zeng Q, Xia K, Sun B, *et al.* Electrodeposited iridium oxide on platinum nanocones for improving neural stimulation microelectrodes. *Electrochim Acta*, 2017, **237**: 152-159
- [141] Zeng Q, Sun B, Xia K, *et al.* 3D Nano-Crystal Iridium Oxide/IEEE. Platinum as a Highperformance Coating for Neural Electrodes//Proceedings of the 2018 IEEE 13th Annual International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (NEMS). Singapore: IEEE, 2018:562-565
- [142] Zeng Q, Xia K, Zhang Y, *et al.* Well controlled 3D iridium oxide/platinum nanocomposites with greatly enhanced electrochemical performances. *Adv Materials Inter*, 2019, **6**(18): 1900356
- [143] Voge C M, Stegemann J P. Carbon nanotubes in neural interfacing applications. *J Neural Eng*, 2011, **8**(1): 011001
- [144] Stiller A M, Usoro J O, Lawson J, *et al.* Mechanically robust, softening shape memory polymer probes for intracortical recording. *Micromachines*, 2020, **11**(6): 619
- [145] Park S, Yuk H, Zhao R, *et al.* Adaptive and multifunctional hydrogel hybrid probes for long-term sensing and modulation of neural activity. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 3435
- [146] Ravichandran R, Sundarajan S, Venugopal J R, *et al.* Applications of conducting polymers and their issues in biomedical engineering. *J R Soc Interface*, 2010, **7**(Suppl 5): S559-S579
- [147] Luan L, Yin R, Zhu H, *et al.* Emerging penetrating neural electrodes: in pursuit of large scale and longevity. *Annu Rev Biomed Eng*, 2023, **25**: 185-205
- [148] Wei L, Parhi P, Vogler E A, *et al.* Thickness-controlled hydrophobicity of fibrous Parylene-C films. *Mater Lett*, 2010, **64**(9): 1063-1065
- [149] Kuo J T, Kim B J, Hara S A, *et al.* Novel flexible parylene neural probe with 3D sheath structure for enhancing tissue integration. *Lab Chip*, 2013, **13**(4): 554-561
- [150] Ji D, Li T, Hu W, *et al.* Recent progress in aromatic polyimide dielectrics for organic electronic devices and circuits. *Adv Mater*, 2019, **31**(15): e1806070
- [151] Carnicer-Lombarte A, Chen S T, Malliaras G G, *et al.* Foreign body reaction to implanted biomaterials and its impact in nerve neuroprosthetics. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, **9**: 622524
- [152] Zou Y, Wang J, Guan S, *et al.* Anti-fouling peptide functionalization of ultraflexible neural probes for long-term neural activity recordings in the brain. *Biosens Bioelectron*, 2021, **192**: 113477
- [153] Boehler C, Kleber C, Martini N, *et al.* Actively controlled release of dexamethasone from neural microelectrodes in a chronic *in vivo* study. *Biomaterials*, 2017, **129**: 176-187
- [154] Limongi T, Rocchi A, Cesca F, *et al.* Delivery of brain-derived neurotrophic factor by 3D biocompatible polymeric scaffolds for neural tissue engineering and neuronal regeneration. *Mol Neurobiol*, 2018, **55**(12): 8788-8798
- [155] Simeral J D, Hosman T, Saab J, *et al.* Home use of a percutaneous wireless intracortical brain-computer interface by individuals with tetraplegia. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021, **68**(7): 2313-2325

The Implementation, Clinical Progress and Technical Challenges of Implantable Brain–Computer Interface Systems*

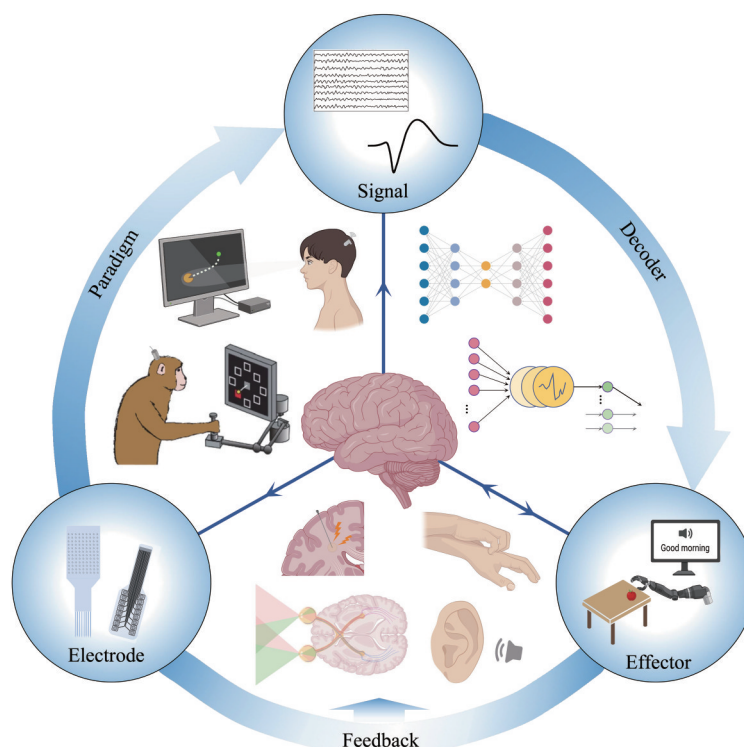
QIU Wen-Can^{1,2)}, MA Liang³⁾, GUO Hao-Yue^{1,2)}, YANG Jun-Jie^{1,2)}, LI Xiao-Jian^{1,2)**}

⁽¹⁾Shenzhen Institute of Advanced Technology, Shenzhen–Hong Kong Institute of Brain Science, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China;

⁽²⁾Shenzhen Institute of Advanced Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China;

⁽³⁾Shenzhen We-Linking Medical Technology Co., Ltd., Shenzhen 518055, China)

Graphical abstract



Abstract The breakthrough progress of implantable brain-computer interfaces (iBCIs) technology in the field of clinical trials has attracted widespread attention from both academia and industry. The development and advancement of this technology have provided new solutions for the rehabilitation of patients with movement disorders. However, challenges from many aspects make it difficult for iBCIs to further implement and transform technologies. This paper illustrates the key challenges restricting the large-scale development of iBCIs from the perspective of system implementation, then discusses the latest clinical application progress in depth, aiming to provide new ideas for researchers. For the system implementation part, we have elaborated the front-end signal

* This work was supported by a grant from National Key R&D Program of China (2023YFE0101400).

** Corresponding author.

Tel: 86-17688831670, E-mail: xj.li@siat.ac.cn

Received: June 28, 2024 Accepted: August 19, 2024

collector, signal processing and decoder, then the effector. The most important part of the front-end module is the neural electrode, which can be divided into two types: piercing and attached. These two types of electrodes are newly classified and described. In the signal processing and decoder section, we have discussed the experimental paradigm together with signal processing and decoder for the first time and believed that the experimental paradigm acts as a learning benchmark for decoders that play a pivotal role in iBCIs systems. In addition, the characteristics and roles of the effectors commonly used in iBCIs systems, including cursors and robotic arms, are analyzed in detail. In the clinical progress section, we have divided the latest clinical progress into two categories: functional rehabilitation and functional replacement from the perspective of the application scenarios of iBCIs. Functional rehabilitation and functional replacement are two different types of application, though the boundary between the two is not absolute. To this end, we have first introduced the corresponding clinical trial progress from the three levels: application field, research team, and clinical timeline, and then conducted an in-depth discussion and analysis of their functional boundaries, in order to provide guidance for future research. Finally, this paper mentions that the key technical challenges in the development of iBCIs technology come from multiple aspects. First of all, from the signal acquisition level, high-throughput and highly bio-compatible neural interface designing is essential to ensure long-term stable signal acquisition. The electrode surface modification method and electrode packaging were discussed. Secondly, in terms of decoding performance, real-time, accurate, and robust algorithms have a decisive impact on improving the reliability of iBCIs systems. The third key technology is from the perspective of practicality, we believe that the signal transmission mode of wireless communication is the trend of the future, but it still needs to overcome challenges such as data transmission rate and battery life. Finally, we believe that issues such as ethics, privacy, and security need to be addressed through legal, policy, and technological innovation. In summary, the development of iBCIs technology requires not only the unremitting efforts of scientific researchers, but also the participation and support of policymakers, medical professionals, technology developers, and all sectors of society. Through interdisciplinary collaboration and innovation, iBCIs technology will achieve wider clinical applications in the future and make important contributions to improving the quality of life of patients.

Key words implantable brain-computer interfaces, experimental paradigms, decoder, effectors, clinical progress, technical challenges

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0276