

Применение кортикальных электродов для решения задач зрительного протезирования

Б.Х. Базиян¹, М.Е. Иванова¹, С.А. Гордеев¹, В.В. Ортманн²

¹Научный центр неврологии РАМН, Москва;

²Компания «НейроКоннекс», Мекенхайм, Германия

Существует два основных подхода к протезированию зрительных функций у слепых людей с помощью «мозг-компьютерных» интерфейсов – на основе ретикулярной либо кортикальной стимуляции посредством имплантируемых электродов. Наиболее сложным в зрительном протезировании является создание той части интерфейса, которая непосредственно контактирует с тканями организма. В статье рассматриваются вопросы биосовместимости микроэлектродных матриц и поведенческие эксперименты на животных (кошках) для оценки функциональности биопротеза и его способности вызывать фосфены – зрительные ощущения без светового воздействия. Приведены новая методика экспериментов и полученные результаты, позволившие установить параметры электрического раздражения коры головного мозга кошки, при которых возникают фосфены. Особое внимание уделено описанию свойств микроэлектродных матриц, необходимых для безопасного применения у человека в течение длительного времени, что подразумевается при создании кортикального зрительного протеза.

Ключевые слова: зрительный кортикальный протез, фосфены, искусственная система зрения, биосовместимость.

По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 161 млн человек с ослабленным зрением и 37 млн слепых. В России (согласно сведениям Всероссийского общества слепых) число лиц, являющихся инвалидами по зрению, превышает 274 тыс. Одним из наиболее перспективных подходов к решению этой социально значимой проблемы медицины является развивающаяся в настоящее время технология зрительного протезирования [1, 3, 6].

Данный подход основан на использовании интерфейсов между мозгом и ЭВМ, так называемых «мозг-компьютерных» интерфейсов (brain-computer interface – BCI). В случае протезирования зрительного анализатора необходимы два важных условия: достаточно подробные сведения о структурно-функциональной организации зрительного анализатора и высокий уровень микро- и нанотехнологий. Суть зрительного протеза в общем случае заключается в следующем. Зрительный сигнал с поля зрения пациента передается в мозг с помощью внешнего технического устройства (обычно это миниатюрная видеокамера). С его выхода изображение передается на компьютер для последующей обработки и передачи в электронные блоки, которые обеспечивают в соответствии с внешним зрительным сигналом электрическое раздражение мозга через соответствующие электроды, имплантированные в мозг. При определенных параметрах раздражающего тока (амплитуда, частота, скважность и т.д.) в мозге возникают так называемые фосфены – зрительные ощущения, которые вызываются у животных и человека сигналами незрительной природы и, в частности, электрическим током [10, 12, 15]. Такая непростая система искусственного зрения осуществляется благодаря сотрудничеству различных специалистов: математиков, программистов, электронщиков, нейрохирургов, психологов, нейрофизиологов и др. На наш взгляд, определяющую роль при этом играют именно нейрофизиологи, поскольку все этапы создания зрительного протеза должны быть координированы ими, как специалистами по зрительной системе.

Электроды имплантируются в те структуры зрительной системы, после которых (по ходу зрительного импульса) остальные структуры вплоть до зрительной коры интактны. Таким образом, возможна имплантация микроэлектродов во все структуры зрительного анализатора от сетчатки до зрительной коры. Имплантация микроэлектродов в промежуточные отделы (между сетчаткой и корой) является малоперспективной в силу следующих соображений. Во-первых, при локальном электрическом раздражении этих структур ответы в коре являются не локальными, а диффузными, и регистрируются во многих пунктах. Во-вторых, эти структуры имеют малую площадь поверхности и расположены в глубине вещества мозга, что при вживлении большого количества электродов чревато серьезными травмами мозга и его сосудов. В-третьих, при большой продолжительности слепоты, как показали морфологические исследования, происходит дегенерация волокон зрительного нерва, тракта и гибель клеток наружного колленчатого тела, тогда как клетки зрительной коры в своей основной массе сохраняют зрительные свойства [2].

Именно поэтому в настоящее время при экспериментальном протезировании зрения применяются два подхода: ретикулярная (эпи- и суб-) имплантация электродов и имплантация электродов в зрительную кору (эпи- и субдурально, а также интракортикально). Достоинства ретикулярной имплантации: стимуляция тесно связана с фоторецепторами; происходит обработка сигналов в таламусе и коре; есть возможность обеспечить ретинопигментную организацию при стимуляции биполярных клеток; хирургические осложнения обычно менее значительны, чем при имплантации электродов в кору. Недостатками являются: требование сохранности функций зрительных нервов; вероятность стимуляции оптических нервных волокон, а не тел отдельных нейронов, что может значительно исказить ретинопигментную передачу сигнала; трудный хирургический доступ и большой риск при прикреплении электродной матрицы разорвать тонкую ткань сетчатки.

Достоинства имплантации электродов в зрительную кору состоят в следующем [1, 6, 14]: такой подход является един-

ственным возможным при нефункционирующей сетчатке и зрительных нервах; имплантируемая часть протеза защищена черепной костью; достаточно легкий хирургический доступ; возможность имплантации электродов с большой плотностью; возможность уменьшения фосфенных порогов до 1–10 мкА; электродная матрица может быть использована для имплантации и в другие сенсорные и моторные области коры. К недостаткам относятся следующие факторы: область стимуляции далека от фоторецепторов; при кортикальной стимуляции нет ретиальной и таламической обработки сигналов; слабая ретинопигментная организация, проблемы с представлениями зрительных особенностей в зрительной коре VI (цвет, движение, линии, окулодоминантность); социальная боязнь «мозгового имплантата».

Из вышеперечисленных компонентов всего процесса кортикального зрительного протезирования (программ для обработки изображения, электронных блоков, нейрохирургических операций по имплантации, психотерапии и обучении после имплантации и т.д.) наиболее уязвимым является создание той части интерфейса, которая непосредственно контактирует с живой тканью организма – кожей, мышцей, костью и веществом мозга. Материал матрицы должен быть долговечным в достаточно агрессивной среде мозга и биосовместимым с ней. Важен и адекватный выбор объекта для экспериментальных исследований: требованиями к животным являются их обучаемость и сходство структурно-функциональной организации зрительного анализатора с таковой у человека.

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное определение параметров фосфен-индуцирующего электрического раздражения мозга животных с помощью отдельных электродов и электродных матриц.

Материалы и методы

Шести кошкам под наркозом в стриарную кору одного полушария были хронически имплантированы электроды (нихром, диаметр 0,2–0,3 мм, 7–8 шт.) в слои 3–4 и 5–6, а в стриарную кору другого – поверхностные электроды (позолоченные, диаметр 1 мм, также 7–8 шт.). Точность введения электродов контролировали как по стереотаксическому атласу [13], так и с помощью вызванных потенциалов на свет. Другой группе из 6 животных были имплантированы 16-



рис. 1: Карта имплантации электродов в поле 17 кошки (по атласу Rejnos-Suarez, 1961)



рис. 2: 64-канальная микроэлектродная матрица фирмы «НейроКоннекс»

канальные электродные матрицы (4x4) в глубокие слои зрительной коры одного из полушарий. Диаметр каждого электрода вместе с платиновым покрытием составлял 50 мкм, длина 1,5 мм. Расстояние между рядом и колонкой было примерно 500–700 мкм. Эти же электроды служили для стимуляции коры. Тем же животным подобный имплантат, но с поверхностными электродами, был вживлен в зрительную кору другого полушария (рис. 1). Электродные матрицы были созданы компанией «НейроКоннекс», которая затем усовершенствовала матрицы до 64-канальных (рис. 2).

Через 5–10 дней после вживления электродов кошек брали на обучение условному пищедобывательному рефлексу [11]. Условным стимулом служил фонарик, зашторенный черной светонепроницаемой бумагой с несколькими отверстиями диаметром примерно в 1 угловой градус (модель фосфенного поля) (рис. 3). Вначале животное обучали класть лапу на фонарик в тот момент, когда он зажегся; подкреплением служил кусочек мяса. Затем фонарик отодвигался от животного на некоторое расстояние. Для быстрого и эффективного обучения кошке надевали жилет, который прикрепляли недлинными веревками к штанге, тем самым ограничивая степень ее подвижности, и заставляли протягивать лапу (не важно, какую) в направлении отдаленного фонарика в момент зажигания. В процессе обучения, которое, в зависимости от способностей животного, длилось 9–14 дней (уровень правильных ответов – 70–100%), латентный период поднятия лапы изменялся от 2 до 10 с, и стабилизировался до уровня 3–5 с, что свидетельствовало об устойчивости рефлекса (рис. 4 и 5).

На следующем этапе на глаза животного накладывали повязку из плотного материала (зрительная депривация),



рис. 3: Модель «фосфенного поля»

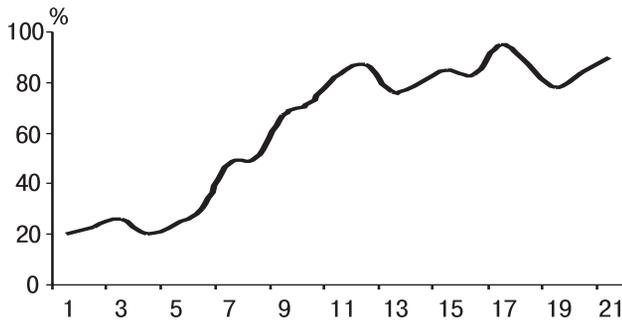


рис. 4: Выработка условного пищевого рефлекса поднятия лапы (кошка № 2)

По оси абсцисс – дни, по оси ординат – процент выработки правильных ответов

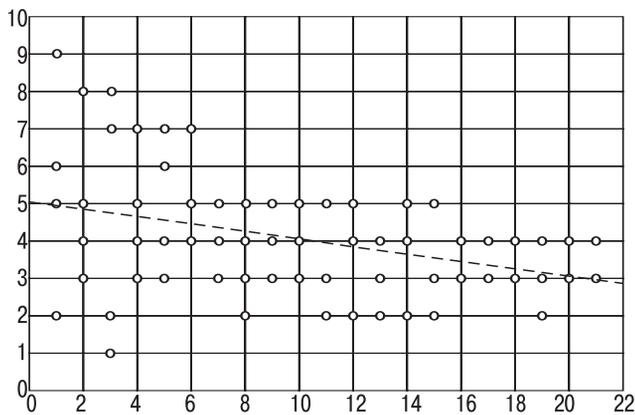


рис. 5: Установление латентного периода пищевого рефлекса

По оси абсцисс – дни, по оси ординат – время реакции (с)

подводили электрическое раздражение коры от электростимулятора («Nichon Kohden») одновременно к нескольким электродам. Параметры раздражения (силу тока, полярность и длительность импульса, частоту и длительность) изменяли при выбранной конфигурации электродов до тех пор, пока кошка не поднимала лапу [1, 2].

Результаты и обсуждение

В результате проведенной серии экспериментов нами была обеспечена выработка рефлекса у экспериментальных животных на фоне зрительной депривации и различных режимов кортикальной электростимуляции аналогично выработанному рефлексу на световой сигнал при открытых глазах (рис. 6). По нашему мнению, это было связано с подбором параметров раздражения до уровня пороговых, при которых у животного возникали фосфены. При повторных раздражениях с теми же пороговыми величинами параметров рефлекс выполнялся при первых же попытках. Аналогичный рефлекс был и тогда, когда электрораздражение подводили при незашторенных глазах. Можно предполагать, что в обоих случаях раздражения коры происходило «ассоциирование» фосфенных ощущений животного со зрительными ощущениями при открытых глазах, когда оно поднимало лапу для получения пищи. Выработанные условные рефлексы на поднятие лапы при электрическом раздражении стриарной коры являются, таким образом, переносом периферического специфического рефлекса на подкорковый уровень [12].

Нами была проведена сравнительная оценка параметров раздражения при использовании различных электродов.

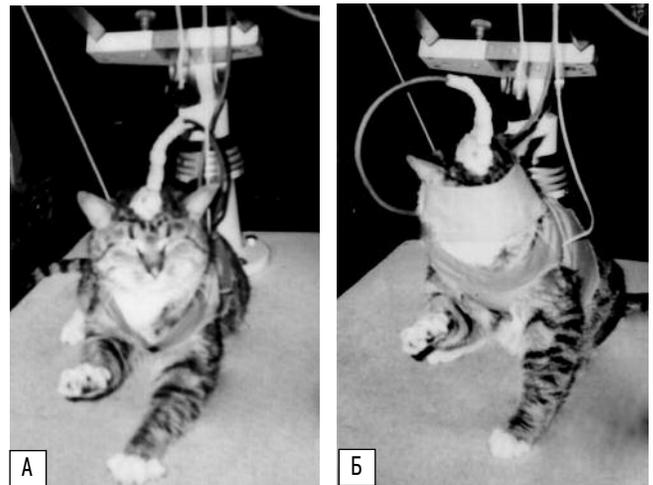


рис. 6: Реакция кошки на световой паттерн (А) и на электрическое раздражение имплантированных в поле 17 коры электродов (Б) одинакова – поднятие лапы

Импеданс каждого электрода в процессе всего экспериментального цикла с животным эпизодически измеряли. Каждое животное использовали в течение 8–10 месяцев; за это время некоторые электроды выходили из строя. Учитывая эти результаты, компания «НейроКоннекс» для улучшения биостабильности электродов создала новый тип электродной матрицы, в которой создан резервуар для ввода нейротрофических веществ (рис. 7).

Зрительная система кошки, при определенных и существенных отличиях, тем не менее достаточно близка по своей структурно-функциональной организации к таковой у человека. После имплантации электродов в зрительную кору (поле 17) мы попытались с помощью нейрофизиологических и поведенческих экспериментов определить оптимальные значения параметров раздражения. Выявленные параметры стимуляции представлены в табл. 1. По нашему мнению, они могут быть использованы для создания зрительных протезов, базирующихся на принципе прямой электрической стимуляции стриарной коры. Интересно, что первые протезы с поверхностными электродами диаметром 1 мм, созданные группами Бриндли [6, 7] и Добелля [9, 10] на человеке, имели в целом такие же параметры раздражения.

Лишь небольшая составляющая тока поверхностного раздражения приходится на индукцию фосфена, так как возбуждение из раздражаемого пункта поверхности коры проходит по нескольким путям. Это непосредственно раздражаемые элементы 1-го слоя (дендриты, аксоны), пролегающие параллельно поверхности коры и связывающие достаточно обширные области, и система каллозальных волокон. Токи, проходящие по этим путям, неэффективны и в то же время не безвредны. Третий путь проходит антрально радиально от поверхности к слоям 3–4 через промежуточные и ассоциативные нейроны коры. Лишь эти токи являются эффективными, так как они раздражают афферентные пути коры, приходящие от наружного коленчатого тела. Иначе говоря, при прямой стимуляции поверхности коры большая часть тока проходит по поверхности, и для «раскачки» глубинных афферентов от наружного коленчатого тела к коре, а также тел нейронов самой коры с вызыванием фосфенных ощущений, нужны большие токи. Большая величина тока является главным недостатком таких протезов. Из предшествующих работ было известно, что изменение амплитуды тока раздражения приводит к изменению яркости фосфенов, а ток ниже

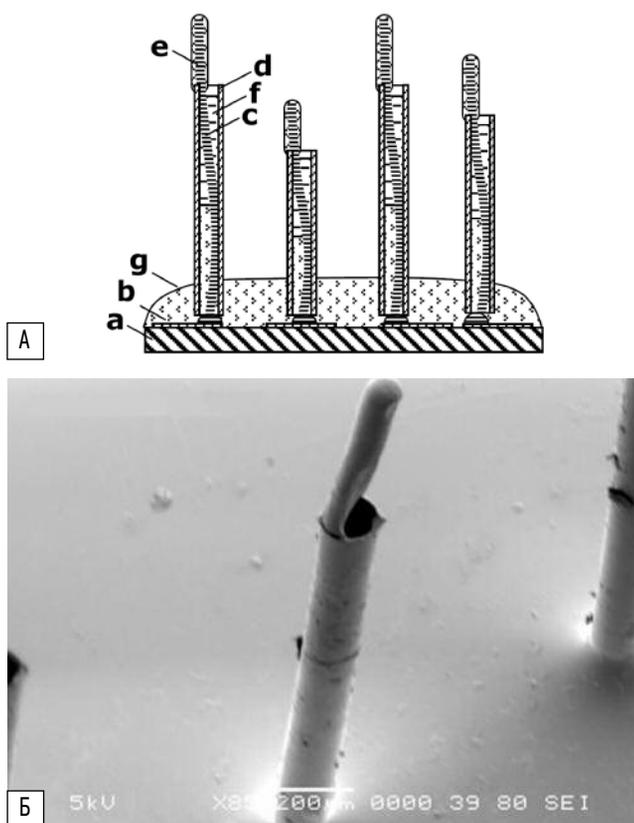


рис. 7: Схематическое изображение микроэлектродной матрицы (А) и ее реальное изображение в крупном плане (Б):

а – подложка; б – золотые контактные полоски; с – микропровод; d – полиамидная микро-трубочка; е – иридиевый кончик электрода; f – резервуар для лекарства; г – полимерная герметизация. На рис. Б виден стимулирующий электрод, выступающий из резервуара нейротрофических веществ и служащий для улучшения биостабильности электродов

100 мкА ощущений почти не вызывает. Однако наши исследования показали, что при внутрикортикальном раздражении глубинными (диаметром 0,05 мм) электродами фосфены возникают уже при силе тока в 0,02–0,1 мА.

Показано, что макаки могут отвечать на стимуляцию проходящих через стриарную кору электродов током менее чем 2 мкА [4], а возникновение фосфенов у обезьян значительно облегчается при глубокой стимуляции по сравнению с поверхностной [5, 15], что было сопоставимо с результатами исследований на зрячих и слепых добровольцах [3, 14]. Установлена динамика изменения порогов стимуляции, при которых обезьяна отвечала на фосфены при прохождении импульса по зрительной коре [8]. Наименьшие пороги были в области подслоя 4 а, б – 4,5 мкА, 2,7 мкА и 1,0 мкА, в слоях 2 и 3 – 10 мкА, далее в слоях 4 с и ниже – 10 и более мкА. Это представляется естественным, поскольку раздражение погружными электродами более приближено к реальной ситуации, а импульсация сходна с той, которая идет по афферентным путям от наружного коленного тела к слоям 3–4. Полярность и форма импульсов электрораздражения (+, –, +/- или -/+) практически не вызывают значительных изменений в ощущениях. Однако, как показали некоторые авторы [14], лучше использовать двухполярное катодно-анодное раздражение для уменьшения разрушения мозга. Изменения длительности раздражающего импульса от 0,25 мс до 2 мс дают маленький эффект в изменениях ощущений. При изменениях частоты раздражений от 30 до 200 в с ощущения изменяются незначительно. При

таблица 1: Наиболее оптимальные параметры раздражения различных электродов, имплантированных в поле 17 коры кошки (по результатам проведенных серий экспериментов)

Электроды, диаметр	Параметры раздражения					
	Сила тока, мА	Длительность импульса, мс	Полярность импульсов	Частота, Гц	Длительность раздражения, с	Импеданс, кОм
Глубинные 0,2–0,3 мм	0,1–0,4	0,1–0,5	Одно-двухполярн.	25–100	1–2	8–14
Поверхностные, 1 мм	1–4	0,3–1,0	Одно-двухполярн.	25–100	1–2	1–5
Глубинные, 0,05 мм	0,02–0,1	0,1–0,5	Одно-двухполярн.	25–100	1–2	7–12
Поверхностные, 0,05 мм	0,8–1,5	0,3–1,0	Одно-двухполярн.	25–100	1–2	11–15

частоте менее 30 Гц возникает мерцание. При каждом раздражении имеет место повторяемость фосфенов. Показано, что при движениях глаз фосфены также движутся.

Возвращаясь к рефлексу поднятия лапы при зашторенных глазах, хотелось бы отметить, что этот рефлекс не был вызван раздражением нервных путей от коры к двигательным центрам, в частности, к переднему двуххолмию. Давно известно, что электрическое раздражение стриоколликкулярных связей определенной силы приводит к подергиванию усов и ушей, поворотам головы, движениям глаз и конечностей и другим нервным реакциям. Рефлекс поднятия лапы при раздражении током был аналогичен рефлексу на свет. Его с полным основанием можно отнести к переносу периферического специфического светового рефлекса на центральный. В противном случае трудно предположить, что раздражение различных групп электродов в разных попытках может вызвать одну и ту же стереотипную реакцию поднятия лапы без движений других частей тела. В пользу нашей трактовки сущности рефлекса говорят еще два факта: а) животное иногда поднимало другую (не доминирующую) лапу; б) при прекращении на некоторое время экспериментов происходило одновременное затухание как светового рефлекса, так и рефлекса на раздражение коры.

Таким образом, разработка зрительных нейроимплантатов – это в первую очередь технологический скачок в реализации миниатюрных электронных систем, способных длительное время находиться внутри человеческого организма. Существующие кардиостимуляторы или даже слуховые имплантаты базируются на достижениях технологий 1970–80-х гг. и функционируют в достаточной степени надежно и без больших проблем. При реализации же ретинальных и кортикальных имплантатов находят применение микро- и нанотехнологические методы последних лет. Дальнейшая микроминиатюризация нейроимплантатов с использованием новейших полупроводниковых технологий, микросистемных и нанотехнологических методов сборки и обработки приведет к открытию новых областей их применения как в медицине, так и в других областях. Особое место при этом могут занять различные виды нанопокровтий микроэлектродных матриц, с помощью которых можно будет решить столь важные и необходимые проблемы биосовместимости и долговечности электродных матриц. При этом используемые нами поведенческие эксперименты на животных могут явиться последним этапом на пути к использованию этих матриц у незрячих людей.

Работа поддержана грантом РГНФ № 08-06-00401а

Список литературы

1. Базиян Б.Х., Гордеев С.А., Иванова М.Е., Ортманн В.В. Параметры индуцирующего фосфены электрического раздражения зрительной коры кошки с помощью имплантированных поверхностных и глубинных электродов. Бюлл. эксп. биол. и мед. 2008; 1: 8–11.
2. Полянский В.Б. Морфо-функциональная характеристика структуры зрительного анализатора человека и животных после световой депривации. В кн.: А.Б. Коган (ред.) Проблемы протезирования сенсорных функций. Ростов-на-Дону: РГУ, 1981: 16–44.
3. Bak M., Girvin J.P., Hambrecht F.T. et al. Visual sensations produced by intracortical microstimulation of the human occipital cortex. Med. Biol. Eng. Comput. 1990; 28: 257–259.
4. Bartlett J.R., Doty R.W. An exploration of the ability of macaques to detect microstimulation of striate cortex. Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.) 1980; 40: 713–728.
5. Bradley D.C., Troyk P.R., Berg J.A. et al. Visuotopic mapping through a multichannel stimulating implant in primate V1. J. Neurophysiol. 2005; 93: 1659–1670.
6. Brindley G.S. Report to the conference on visual prosthesis. In: Sterling T.D. (ed.) Visual Prosthesis, The Interdisciplinary Dialogue. New York: Academic Press, 1971: 41–48.
7. Brindley G.S., Lewin W.S. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. J. Physiol. 1968; 196: 479–493.
8. DeYoe E.A., Lewine J.D., Doty R.W. Laminar variation in threshold for detection of electrical excitation of striate cortex by macaques. J. Neurophysiol. 2005; 94: 3443–3450.
9. Dobbelle W.H. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. ASAIO J. 2000; 46: 3–9.
10. Dobbelle W.H., Mladejovsky M.G. Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. J. Physiol. 1974; 243: 553–576.
11. Ivanova M.E., Gordeev S.A., Ortman V.V. et al. Evaluation of cortical visual prostheses microelectrode array function. Description of behavioral feline model. In: 30th Annual International IEEE EMBS Conference. Vancouver, 2008: 3371–3374.
12. Kelly P.J., Dikmen F.N., Tarkington J.A. Photically oriented conditioned reflexes elicited by electrical stimulation of the visual system in the cat. Brain Res. 1973; 51: 293–305.
13. Rejnoso-Suarez F. Topografischer Hirnatlas der Katze für experimentell-physiologische Untersuchungen. Darmstadt, 1961.
14. Schmidt E.M., Bak M.J., Hambrecht F.T. et al. Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex. Brain 1996; 119: 507–522.
15. Tehovnik E.J., Slocum W.M., Carvey C.E. et al. Phosphene induction and the generation of saccadic eye movements by striate cortex. J. Neurophysiol. 2005; 93: 1–19.

Use of cortical electrodes in solving visual prosthesis problems

B.Kh. Baziyan¹, M.E. Ivanova¹, S.A. Gordeev¹, V.V. Ortman²

¹Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²NeuroConnex, Meckenheim, Germany

Key words: visual cortical prosthesis, phosphenes, artificial visual system, biocompatibility.

There are two main approaches to visual function prosthesis in blind patients with the use of «brain-computer» interfaces – on the basis of either retinal or cortical stimulation by implanted electrodes. The most complex in visual prosthesis is creation of the specific part of the interface that directly contacts with the tissues. In the paper discussed are questions of biocompatibility of microelectrode arrays and behavioral effects on animals (cats) for evaluating functionality

of the bioprosthetic device and its ability to induce phosphenes (visual sensations without light). Presented are new experimental methods and obtained results that allowed to determine phosphene-inducing parameters of brain cortex electric stimulation in cats. Special attention is focused on description of the microelectrode array properties necessary for safe application in humans during the long time span, which is essential in cortical visual prosthesis.

Контактный адрес: Базиян Борис Хоренович, д.б.н., зав. лабораторией нейрокибернетики Отдела исследований мозга НЦН РАМН. Москва 103064, пер. Обуха, д. 5. Тел.: (495) 917 18 86; e-mail: baz123@yandex.ru

М.Е. Иванова – науч. сотр. лаборатории нейрокибернетики Отдела исследований мозга НЦН РАМН;
С.А. Гордеев – вед. науч. сотр. лаборатории нейрокибернетики Отдела исследований мозга НЦН РАМН;
В.В. Ортманн – президент Компании «НейроКоннекс».