

# 系统神经工程综述：神经成像、接口及调控技术研究进展

Bradley J. Edelman<sup>1#</sup>, Nessa Johnson<sup>1#</sup>, Abbas Sohrabpour<sup>1#</sup>, 童善保<sup>2</sup>, Nitish Thakor<sup>3,4</sup>, Bin He<sup>1,5\*</sup>

**摘要：**本文综述了在系统层面研究大脑内部活动最先进的技术。负责我们日常生活的神经活动是由大脑不同区域复杂的协调过程共同完成的。表面上，不同功能由具体的解剖结构所控制，然而事实上是通过内部大量相互连接的神经元和突触通路的动态网络来实现的。因此，从系统层面能更好地理解大脑的正常生理或病理状态。目前已有许多神经工程技术，但本文将重点关注三个领域：神经成像、神经接口和神经调控技术。神经成像能够帮助我们描绘大脑的结构和功能，这对理解正常和疾病状态下的神经系统功能至关重要。基于神经影像的知识，可以开发神经接口与神经系统进行交流，或者调控大脑的活动。这三个领域的研究对开发相关的仪器、设备及其应用很关键。在神经反馈的基础上，通过神经接口（侵入式或非侵入式）监测神经活动（通过神经影像模式），以一定的刺激参数，调控和改变神经功能。总之，系统神经工程是指利用工程工具和技术来成像、解码和调控大脑，进一步理解大脑的正常功能及障碍修复。这些领域之间的相互交叉将引领系统神经工程的发展方向——发展神经技术，来增强对大脑整体功能和功能障碍的理解，以及对神经和精神障碍的干预。

**关键词：**系统神经工程，神经成像，神经接口，神经调节，神经技术，脑-计算机接口，脑-机器接口，神经刺激

## 1 引言

大脑是人体最复杂的部分，犹如一台精密的机器，各部分相互连接并和谐运转来控制大量有意识和无意识的功能。管理我们日常生活的神经活动是由大脑各个不同区域复杂的协调过程共同参与完成的。表面上，许多功能是由对应的脑结构控制的；然而事实上这些功能是通过脑内大量相互连接的神经元和突触通路形成的动态网络来实现的。因此，最好用系统层面的方法来研究和理解脑的正常生理和病理状态。系统神经工程是指利用工程工具和技术来成像、解码和调控大脑，进一步理解大脑的正常功能及障碍修复。

目前已经研发出一些技术方法来对大脑的组织 and 神经活动进行成像。许多成像技术，如磁共振成像 (MRI)，能够形成毫米级的全脑图像，提供高分辨率的、与特定任务或外部刺激相关的脑网络信息。这些网络的动态活动通常能够说明不同脑区的连接或者因果联系，提供解读大脑健康或病理状态过程的模型，如癫痫。现有的成像方法已能够测量许多类型的大脑活动，从直接的大脑神经元输出到大脑功能的代谢要求。结合多模态成像技术能够显示脑内发生的神经血管关系，进而丰富我们对其神经机制的理解。成像不是识别大脑功能的唯一技术，

<sup>1</sup> Department of Biomedical Engineering, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455, USA; <sup>2</sup> School of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; <sup>3</sup> Department of Biomedical Engineering, Johns Hopkins University, Baltimore, MD 21205, USA; <sup>4</sup> SINAPSE Institute, National University of Singapore, Singapore City 119077, Singapore; <sup>5</sup> Institute for Engineering in Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455, USA

<sup>#</sup> These authors contributed equally

\* Correspondence author. E-mail: binhe@umn.edu

Received 2 August 2015; received in revised form 25 August 2015; accepted 6 September 2015

© The Author(s) 2015. Published by Engineering Sciences Press. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

英文原文：Engineering 2015, 1(3): 292–308

引用本文：Bradley J. Edelman, Nessa Johnson, Abbas Sohrabpour, Shanbao Tong, Nitish Thakor, Bin He. Systems Neuroengineering: Understanding and Interacting with the Brain. *Engineering*, DOI 10.15302/J-ENG-2015078

而是其他理解大脑复杂系统的工程技术的补充。

神经接口技术通常用于解码与日常身体功能有关的神经活动。这些方法以侵入或非侵入的方式从不同空间尺度上高时间分辨率地记录神经活动。长久以来，大脑被认为是按神经编码的原理进行工作的，即每一个功能都可以诱发稳定的可重复的神经活动。神经接口技术使我们能够检测到大脑输出的这些（稳定的神经）模式，进而执行对应的行为或感知操作。这些技术的优点之一就是能够从细胞层面（单个神经元活动）到系统层面（脑电图）检测到电生理响应。多尺度的方案能揭示详细的大脑功能性，并解码大脑的层级结构。运动控制就是一个例子，人们已经在不同尺度上对其神经信号进行了广泛的研究，揭示了大脑灵巧运动控制的生理机理，并利用不同尺度下的神经电生理信号（从神经元活动到脑波节律）特征来控制假肢。

神经调控是神经工程中一个快速发展的领域，在理解脑功能和治疗脑疾病方面有广泛的应用。异常的脑电活动，如癫痫发作和帕金森病的震颤，通常是由于神经病变引起的，并且在很多情况下可定位到大脑的特定区域。无论是否能找到这些病变位置，脑内大量的（异常）连接都导致了许多非正常行为，通过神经网络传导，影响整个系统。神经调控技术使用各种电子的、光学的、声波的技术刺激大脑，改变异常的（神经）活动，以达到把（神经）系统稳定在健康状态的目标。刺激还能够通过临时改变健康大脑的正常功能来帮助发现各种大脑活动的机制。与神经接口相似，神经调控可以采用侵入式和非侵入式干预手段，获取和整合多尺度神经信息，来揭示大脑内在的功能。

需要着重指出的是，仅凭单项技

术是无法全面理解大脑的。要全面揭示大脑功能，需要协同结合上面提到的各项技术。在许多情况下，解码神经信号能够帮助我们寻找大脑特定状态下的生物标记，进而获得改变或纠正神经活动所需的刺激参数。除此之外，图像结果还能够提供神经调控所需要的目标区域信息，以确保受刺激区域符合预期。目前众多的（系统神经工程）技术方法为进一步满足病人或研究需求的神经调控优化提供了较多的选择。在本综述中，笔者概括了系统神经工程领域中神经成像、神经接口和神经调控的相关内容，讨论这些技术在各自及交叉学科发展过程中的趋势和挑战。

## 2 神经成像

神经成像是现代科学最伟大的成就之一。成像大体上分为两个类别：结构成像与功能成像。结构成像揭示形态、构成和大脑解剖结构；而功能成像用来测量灌注速率、血流量、神经兴奋产生的电磁信号和其他类似过程，目的在于描述研究对象的功能。结构成像的例子包括磁共振成像（MRI）、弥散张量成像（DTI）、计算机断层成像（CT）、超声波（US）、荧光分子成像（FMI）和光学相干断层成像（OCT）。功能成像的例子包括功能性磁共振成像（fMRI）、正电子发射断层成像（PET）、单光子发射计算机断层成像（SPECT）、脑电图（EEG）、脑磁图（MEG）、脑皮层电图（ECoG）、功能近红外光学技术（fNIRS）、激光散斑成像（LSI）和光声断层成像（PAT）。人们已经将各种结构成像与功能成像模式结合到一起研究脑网络，如图1所示。

### 2.1 成像模式简介与研究

#### 2.1.1 结构成像

MRI以较好的对比度提供了高分辨率的脑图像，使其成为一个非常适用

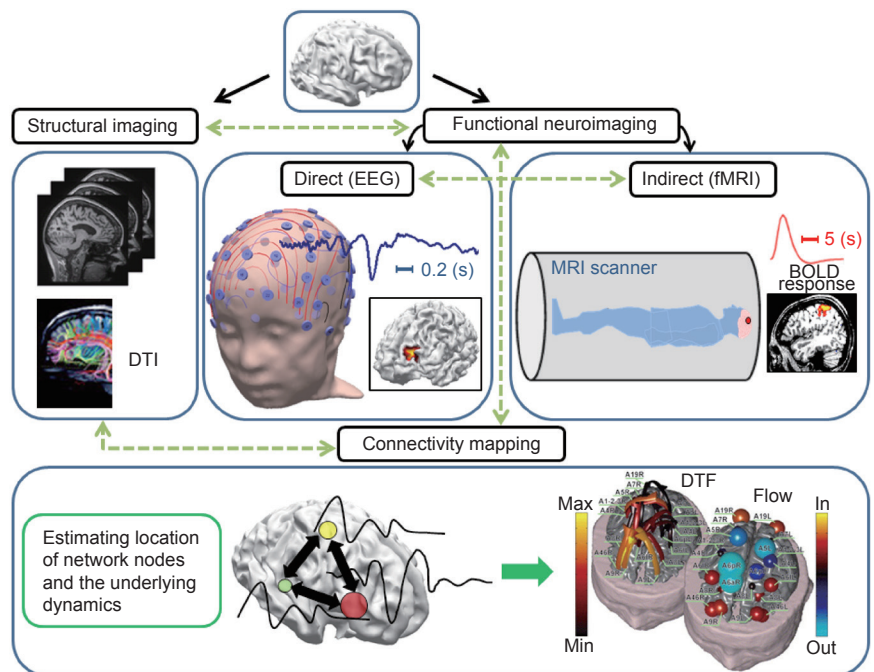


图 1. 神经成像一览：不同的神经成像模式相互作用以描述基本的脑网络（这里未包含所有模式）。改编自文献 [1, 2]，已获许可。

于研究精细大脑结构的选择。另一方面,CT扫描非常快速并能提供高分辨率的图像,但是需要警惕的是,X射线辐射是这种图像采集模式的基础[3]。此外,与MRI相比,CT对大脑软组织的空间分辨率是有限的。US在20世纪90年代首次被引入大脑成像[4],但是当其穿过头盖骨时信号可能会减弱。虽然US是最安全的成像模式之一,但其较低的信噪比(SNR)使得深层大脑结构的成像较为困难。DTI是改进的MRI技术,基于白质中纤维束的方向信息实现对神经连接的可视化[5]。这项技术对高分辨率大脑成像极有好处,因为大脑不同区域的神经连接组成了大脑通路和网络。在这方面,人脑连接组计划(HCP)已经取得重大进展,通过确定神经的结构和功能连接实现对大脑的连接进行成像[6,7]。利用DTI和白质纤维的示踪成像,有学者基于基因和行为的大样本数据研究了不同脑区的连接特性和脑网络参数[7]。光学成像的优点在于超高空间分辨率(微米级)和时间分辨率(亚毫秒级),虽然光学成像也有穿透深度低(毫米级)的缺点。通过与疾病特异性的荧光造影剂一同使用,FMI提高了神经疾病在分子层面检测的特异性[8]。OCT可以非接触地实时获得微米级的组织截面图像,可提供深度达2 mm的三维组织的显微结构[9]。作为一项非扫描光学技术,LSI也能描绘出神经血管结构和血管生长信息,具有极好的时空分辨率[10-12]。

### 2.1.2 功能成像

神经活动的功能成像分为直接和间接两种成像模式[13]。例如,fMRI、PET和SPECT是通过检测血流量、血液含氧量或葡萄糖代谢率的变化来间接测量神经活动的;而电生理学模式如EEG和MEG则是通过直接测量由神经活动产生的电磁场得到神经活动信息的[14]。由于间接方法测量的是受神经活动调节的缓慢的生物过程(如血流量的改变),所以时空分辨率较低(秒级);而电生理学方法更适合记录对应的快速变化的神经动态活动[15]。

在SPECT和PET中,神经元的代谢或受神经活动调节的血流量是通过在血液中注射放射性同位素来进行测量的[16,17]。但是SPECT和PET注射放射性同位素药剂的微创过程会增加额外风险,与fMRI相比这是一个劣势。

fMRI被广泛用于研究大脑功能与网络,具有较高的空间分辨率。然而,由于缓慢的血液动力反应(血管网络因大脑神经活动的增强而扩张),fMRI的时间分辨率有限。fMRI能够同步检测到大脑不同区域对外界刺激(如一个任务提示)、内在状态(如癫痫发作)和静息态期间

作出的反应,从而构建不同大脑区域在刺激状态下的网络[18]。这种网络可以被认为响应、传递或放大外部刺激的神经回路,或是产生和传播内部刺激的神经回路。自从20世纪90年代早期发明该成像模式以来,fMRI的研究呈指数增长[19-22]。fMRI如今被用于各类基础、临床神经科学和精神病学研究[23,24]。在定位神经网络参与的脑区,特别是其他成像模式无法到达的大脑深层区域,fMRI的高空间分辨率(在3 T的临床磁共振(MR)机器中达到毫米级)使之成为理想的选择。然而,fMRI的时间分辨率较低,无法捕捉放电频率在kHz级的快速的神经元活动。

另一方面,EEG和MEG能够用更高的采样频率记录到更快的神经活动。但因为脑电/磁图(E/MEG)的记录被限制在头皮上,测量(通道)有限,与fMRI相比,它的空间分辨率十分有限[25]。为了由头皮测量的电磁信号确定大脑内神经元的活动,需要解决电生理检测中的逆问题。从头皮表层电磁记录估测脑内神经元核团活动的过程叫做电子源成像(ESI)。过去的30年,ESI的发展在偶极子源定位[26]和分布源成像上都取得了重大的进展[27-29]。ESI已经被广泛应用于研究基本神经回路和病理网络。在一项癫痫应用中,ESI技术能够定位癫痫病灶,并描绘对应的致病网络[30]。在另一项脑机器接口应用中,ESI技术能够破译受试者的运动意图,进而控制计算机光标或其他外部设备[31,32]。

fNIRS能测量血液含氧量,其原理是脑血氧变化会影响到脑组织的光学(吸收)特性,因此通过测量光从脑皮层传递至大脑和反射前后的变化可以计算血氧量[33]。fNIRS通常测量的是血液动力学信号,这些信号属于间接的神经活动表达,时间分辨率较低。与EEG相比,fNIRS的设备还具有便携性和抗运动伪迹等优点。fNIRS的缺点在于其穿透深度最多只有3 cm(由于光在生物组织的散射)。

LSI能进行高时空全局血流成像,且不需要外加造影剂[34]。被观测的大脑区域由激光照射,由反射光得到的图片可以计算出一幅二维的血流分布图。

由于各个功能成像模式都有其自身的局限性,即低空间或时间分辨率,所以出现了结合不同模式进行多模态成像的方法[14]。多模成像技术最成功的例子之一就是EEG/MEG-fMRI,同时获得E/MEG信号和fMRI图像,可以得到比单独使用EEG(MEG)或fMRI更高的时空分辨率[1,35]。图2描述了EEG-fMRI技术的原理,EEG-fMRI研究已经有了很多的应用,如整合双目视觉信息[36]和理解与癫痫相关的脑网络[37]。



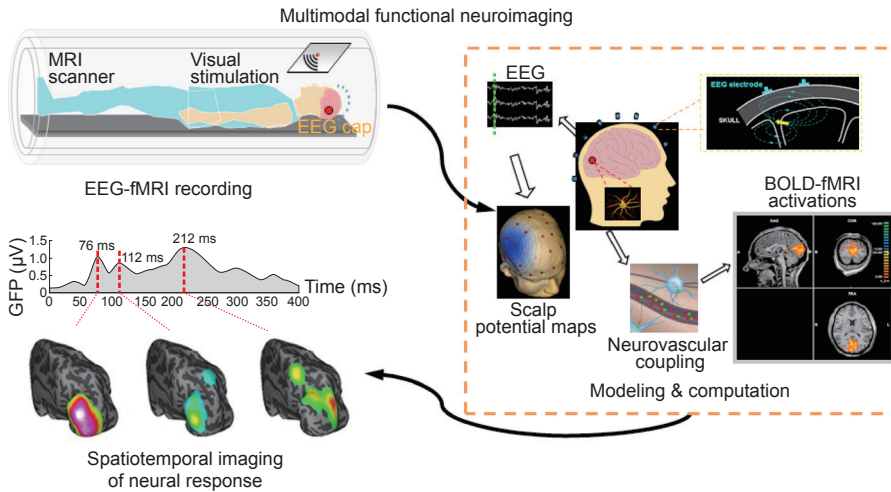


图 2. 脑电图 - 功能磁共振成像 (EEG-fMRI) 原理。间接的功能神经成像模式 (如功能磁共振成像 (fMRI)) 与直接的电生理活动通过某种耦合产生联系 (如 fMRI 中的神经血管耦合)。GFP: global field power。改编自文献 [1], 已获许可。

### 2.1.3 网络、回路与连通性

大脑的不同区域都涉及专门的功能, 但并不是按照一组独立功能节点的方式来组织的。尽管存在功能分工, 不同脑区之间肯定还是存在一些 (功能) 重叠和冗余。这些重叠和冗余意味着执行一个特定任务可能会涉及许多这样的大脑节点或区域, 于是就有了功能整合这个概念[38]。因此, 即使最简单的功能和任务也会涉及相互连接的回路与网络。为了理解和研究这些网络, 人们需要利用数学工具去研究大脑各区域间的连接与关系。

相干性是检查这些联系最简单的数学工具, 它能检测不同信号在整个频谱的相似度。这个工具的特别之处是认为大脑不同区域之间的交流是通过频域的神经震荡实现的, 而不是在时域中进行的[39]。虽然相干性告诉我们存在关系或者联系, 但并没有描述这些联系的方向和因果关系[40]。为了在格兰杰因果框架 (Granger causality framework) 内系统地研究这些因果关系, 研究人员引入了定向传递函数 (DTF) [41]。DTF能够同步分析并确定感兴趣的的不同大脑区域之间的定向关系[2, 41]。DTF使用时间序列的多元自回归模型确定数据间的因果关系。此外, 人们还利用一些其他数据处理方法如部分定向相干性 (PDC) [42]以及非线性方法如交互信息[43]和广义同步[44]来研究连通性。线性方法直接且运行速度快, 并已被证明在大多数情况下可以很好地确定连通性。而非线性方法更适合建立对应的连接模型, 通常比较复杂且耗时[45, 46]。

DTF在研究网络连通性时不假设模型, 与之相反, 结构方程模型 (SEM) [47]与动态因果模型 (DCM) [48]需预先假设存在一个连通模型, 然后通过尝试拟合数据来找出模型的参数。虽然SEM与DCM对已有模型的常见问题的建模很成功, 但这些模型的引入可能也会把模型偏差带入模型参数的估计中[49]。据称, 通过 (验证) 备择假设 (连通性模式) 并选择最能描述这些数据的假设, DCM已经解决了这个问题。尽管这种方法可能在一定程度上缓解了这个问题, 但多个模型的验证很耗时, 而且仍然需要存在一组可能的模型来解释对应的连通性。DCM起初是为了研究fMRI提出的, 但也被改进用于E/MEG的数据研究。

## 2.2 神经影像学研究进展、成果和应用

fMRI已经被广泛应用于研究大脑网络和对应的连通性, 它的高空间分辨率和大范围 (即整个大脑) 的成像使之在确定大脑网络和回路的空间分布方面非常理想。fMRI的研究通常基于任务或者刺激的范式。然而近些年来, 静息态的fMRI (rsfMRI) 很流行。rsfMRI在扫描过程中要求受试者处于放松状态[50]。rsfMRI已经被用于识别不同脑障碍患者 (如孤独症、精神分裂症和癫痫) 的生物标志物。

由于EEG和MEG具有较高的时间分辨率, 因此适合用来研究大脑动态过程。Ding等使用ESI技术分析局灶性癫痫病人的数据, 确定了癫痫病灶, 随后用DTF分析描述了对应的因果网络[51]。因此, 这样的分析可以反映出引起癫痫发作或者传递癫痫活动的大脑区域[52]。此外, 借助于独立元分析 (ICA) 的动态癫痫源成像技术是另一个非常有趣的发展领域[53]; 这些技术展现了对脑的节律活动 (如癫痫) 成像的可能性。

几乎没有一种单独的成像技术能够同时具备高的空间分辨率和时间分辨率[15], 因此多模式成像被建议作为折衷办法以实现比其中单个成像模式更高的时间和空间分辨率[14]。在研究快速和动态的高空间分辨率网络时 (如在癫痫或认知过程中), 多模式成像技术被证明非常有用。例如在癫痫研究中, fMRI和EEG记录可同步进行, 这项技术被称为EEG指引下的fMRI[37, 54]。fMRI分析能够用于约束ESI的逆问题求解, 通常称为fMRI约束下的E/MEG源成像[1, 35], 其中, fMRI活动的空间范围和位置信息被用于约束ESI的求解。当然, 联合fMRI和E/MEG也具有挑战性。由于fMRI和E/MEG具有不同的

时间尺度，fMRI提供的相对静态的空间映射关系也许会给EEG源成像结果带来偏差，从而导致E/MEG源的变化可能会和对应的E/MEG信号一样快。

还有一种组合模式也非常流行，就是PET-MRI联合成像。PET-MRI联合成像能够非常好地匹配MRI结构形态数据和PET功能图像。PET可以提供下至细胞水平的特异性，这对研究神经系统化学物质的代谢与功能活动非常重要[55]。集成MRI和PET既能提供MRI的高空间分辨率，又能提供PET的高特异性。但是这种组合模式的时间分辨率仍有缺陷，对于研究大脑回路来说，理想的时间分辨率很重要。

另一种成功组合了不同模式并避免了每种模式的缺点的成像技术是PAT，它组合了光学和US技术。生物组织吸收由激光束释放的热量，被吸收的热量转化为高频率的机械振动，振动能够被US接收器检测（光激发和US检测）。PAT既是一种功能成像模式，又是一种结构成像技术[56]。例如，当脑血管血液动力学参数对神经元活动做出反应而改变时，血液含氧量和血红蛋白浓度就会改变，这样产生的不同的吸收率能够被PAT检测到。还有一项多模式成像技术是感应式磁声成像（MAT-MI）[57]。该技术使用外部磁场激励诱导涡电流，反过来产生洛伦兹力，带动机械振动，机械振动能够被US传感器接收。虽然MAT-MI在毫米级分辨率上对组织电学特性的成像具有前景，但它在活体大脑成像上的应用还有待观察。还有一项磁共振电性质断层扫描（MR EPT）技术有望用于大脑组织功能信息成像，它通过发送和接收射频磁场来测量脑组织的电特性[58]。

近些年来，由于光学成像具有安全、时间分辨率较高和设备简单的特点，它已经成为神经成像技术中一种常用的工具。光学相干断层成像（OCT）和双光子成像具有超高的空间分辨率，已达到微米水平；然而其他的光学模式如功能近红外光学技术（fNIRS）与激光散斑成像（LSI）却更为流行。fNIRS已经显示出作为生物标记物来测量卒中、癫痫或情感障碍的病理变化的潜能[59]。不久的将来，fNIRS的临床转化将有助于评估和诊断大脑的认知状态。LSI在近些年发展迅速。原理上，LSI不同于激光多普勒流量测定，它测量的是二维的血流速度分布[60]，因此可用于获得神经血管结构模式和血液动力学变化。LSI已经成功地应用于监测卒中和神经血管手术中脑血流量的变化[61]。最近，为了同步获取不同的神经、血管及血液动力学信息，在大脑光学成像方面有组合不同光学模式进行成像的趋势，如激光散斑成像—光学相干断层成像（LSI-OCT）。但光学成像的方式在穿

透深度上有局限，而这对于非侵入式大脑成像来说非常重要。

## 2.3 挑战、需求和未来趋势

脑网络在空间上呈分布式且互相连接，并且会动态变化。为了研究和描述这些网络，我们需要高时空分辨率的成像模式和技术。各种成像模式一直在空间和时间分辨率上需要折衷，单个模式很难二者兼备。同时具备高的空间和时间分辨率是未来神经成像模式和技术的一大挑战[15]。

为了提高fMRI的时间分辨率，多频段fMRI作为一项新技术正发展起来。在这种方法中，多个脑层面被激活，随后利用同步的多个射频进行成像[62]。这项技术主要减少了fMRI的采集时间，提高了整体的时间分辨率。然而，fMRI本身记录的血液动力变化信号变化很缓慢，时间分辨率的提高必然导致要对缓慢变化的信号进行快速取样。

对于ESI技术来说，基于稀疏信号处理方法的新的逆（问题）求解在提高空间分辨率上被证明是有效的[63]。得益于E/MEG的高时间分辨率，新ESI技术能够运用时域上的冗余来提高对神经活动估计的准确度和聚焦度，从而提高空间分辨率[64, 65]。

虽然光学的方法和技术享有高的空间和时间分辨率，但它们主要的局限是光在生物组织中的散射性和低穿透性，这些性质反过来会减弱成像模式的视野范围。为了进一步克服光学技术的低穿透深度，需要结合三维成像技术发展多模式的成像方法，如CT、MRI和PET，以弥补光学技术在穿透深度上的局限[66]。

另一个关于分布式脑网络问题的研究是脑回路的特异性。许多脑回路能被同时激活，从而会干扰成像模式对信号的测量。特征提取和成分分析是功能成像的重要组成部分，有助于解决干扰问题。还可以运用完全不同的方法来刺激和/或干扰神经回路，使其在所需网络或者甚至在所需细胞类型内引起活动，如光遗传学方法[67, 68]。最近，有学者提出了一项基于这种方法的新技术，称为光遗传学功能磁共振成像（ofMRI）。该成像方法结合了fMRI与光遗传学方法来研究特定的全脑尺度的网络，如图3所示[69]。要想将这些技术转化应用于临床还需要一些时间，这是由于给神经元细胞注射病毒基因存在一些安全性问题（这是光遗传学方法必要的步骤）。

显然神经成像领域非常需要适用的技术和方法以实现用一种特定方式研究快速变化的空间分布网络。这种



需求要求成像模式较好地权衡并解决空间分辨率、时间分辨率和特异性的矛盾。由于每种成像模式和神经成像技术本身的局限性，单一成像模式难以达到上述所有标准。多模式成像系统集成是该领域的发展趋势，这对神经成像面临的大挑战非常重要[15]。

### 3 神经接口和解码

神经接口的概念跨越了系统工程各个研究领域，从神经系统与外部设备之间的物理交互，到利用尖端技术解读和调节神经活动。在本节中，笔者将聚焦综述与大脑直接通信和控制相关的技术。从这个意义上来说，与大脑的接口将涉及创建双向人工通路，类似于身体内部的生理控制系统。从这种理念发展而来的技术被称为脑-机器接口 (BMI)，或脑-计算机接口 (BCI)。本文中，笔者将BMI和BCI当成同一个意思使用。一般情况下，大脑产生用于完成特定任务的复杂信号，BMI解码这些信号并提供反馈，帮助用户调制或控制这些信号。这些BMI的提出源于大量严重衰弱的神经肌肉病状和损伤的病例，如肌萎缩侧索硬化 (ALS) 和脊髓损伤。在这种情况下，人们的认知功能不受影响；然而，其下行运动通路将脱离大脑的控制。不论是侵入式还是非侵入式的BMI都能够提供一种人工合成的方式，通过使用者的神经活动将其意念传递至外部设备，从而帮助用户与他 (她) 周围的环境进行互动 (图4)。

#### 3.1 脑-机器接口 (BMI) 技术简介与调查

##### 3.1.1 非侵入式 BMI

非侵入式BMI方法通常利用EEG，这是一种在大脑皮层放置传感器以测量大神经元簇团电生理活动的技术。从这些神经数据中可以解读出多种信号用于描述使用者的精神状态[70, 71]。

在非侵入式BMI控制中，初级感觉和运动皮层产生的感觉运动节律 (SMR) 无疑是应用最广泛的信号[72, 73]。目前，通过运动任务状态下的成像，人们对BMI应用中SMR行为的认识主要建立在事件相关同步 (ERS) 现象和事件相关去同步 (ERD) 现象的基础上。20世纪90年代初[74]，通过对左手和右手的运动任务成像或进行

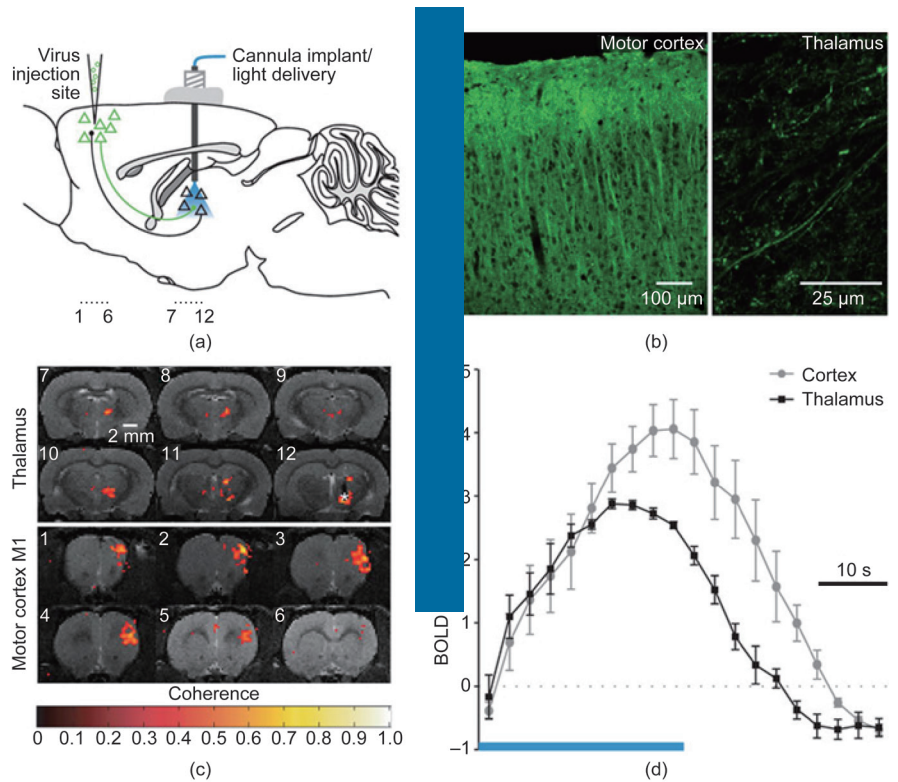


图3. 光遗传学功能磁共振成像 (ofMRI) [69]。这项技术继承了fMRI的高空间分辨率和广阔视野，以及光遗传学技术的特异性，使之成为全脑大尺度网络选择性成像的理想工具。(a) 注射病毒来标记对光敏感的特定细胞；(b) 确认感应所需模式；对于光学刺激引起的血氧水平依赖 (BOLD) 信号，(c) MRI数据的BOLD和 (d) MRI-组胺释放因子 (HRF) 的BOLD。改编自文献[69]，已获许可。

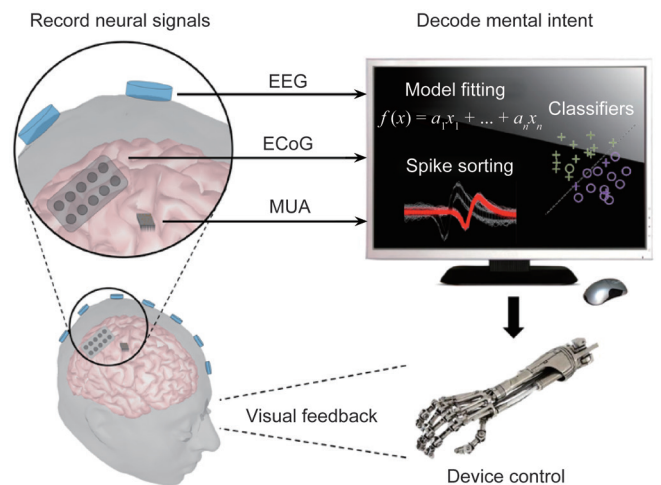


图4. 脑-计算机/机器接口示意图。通过内部或外部刺激从大脑获取信号。计算机对信号进行解码，解读使用者的意图，并将结果输出到外部设备。使用者可以观察到类似的效果，通过调节大脑的信号完成所需的任务。

运动想象 (MI)，研究人员首次展示了电脑鼠标的一维控制。随后，这些系统通过虚拟环境中的多种MI任务，逐步实现了三维控制[75, 76]，而且已经被应用于实时遥控直升机模型 (图5) [75, 77, 78]和轮椅[79]。虽然以EEG为基础的BMI取得了显著的进步，但由于空间分辨率有限和EEG信号的信噪比 (SNR) 较低，目前仍面临诸多挑战。尽管如此，研究人员仍在尝试不同的空间滤波技术，

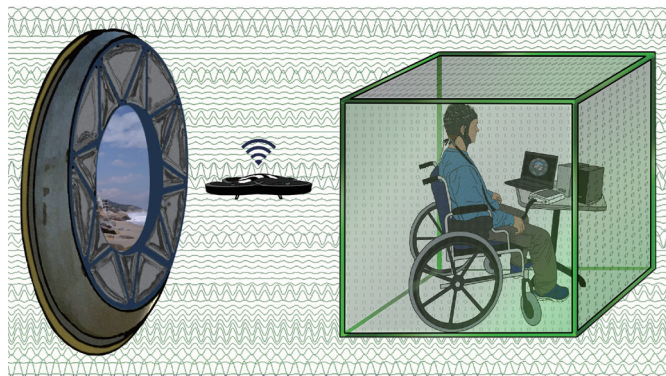


图 5. 在三维空间内利用非侵入式 BMI 控制无线直升机模型的示意图 [77]。安置于直升机模型上面的摄像机允许使用者观察周围的环境。使用者可以利用运动想象任务连续控制四轴飞行器。改编自文献 [77]，已获许可。请参阅文献 [78] 中的视频，了解人脑控制的直升机如何工作。

如共同空间模式算法[80]和EEG源成像[31, 32]，试图克服信号质量这个问题。为了提高SMR BMI的性能或探索新的应用，虚拟现实平台成为另一种常用手段[81]。值得注意的是，要成功控制SMR BMI，通常需要冗长的训练过程；但健康的受试者一般能够实现独立控制两到三个自由度。对BMI训练而言，虚拟现实范式极具吸引力，这是因为虚拟现实能够提供一种互动式的环境，并以此激励BMI使用者。

采用事件相关电位(ERP)进行BMI的构想首先出现在20世纪80年代末，并于2000年实现应用。这一范式利用ERP的P300成分在计算机拼写应用中获得了成功。P300成分是指在出现“小概率”的外部(或内部)刺激后，在300 ms附近出现的正向头皮电位。在经典的视觉oddball范式中，当以不同的规律性(概率)向受试者呈现两类事件时，通常会诱发此类信号；较少呈现的事件会引发内源性P300电位。在这些系统中，使用者能够借助包含多余字符的字母网格，通过注意某个特定字符，一次一个单词地表达一个完整的句子；“拼写”会逐行、逐列扫描(即高亮显示)字母网格，当想选择的字符出现时，就会出现P300应答[82]。这种经典的刺激呈现网格已经被广泛改进，以此提高通信速率并增加系统功能。稳态视觉诱发电位(SSVEP)是另一种脑信号，自20世纪90年代起被应用于BMI[83]。采用这种系统的受试者通过注意外部闪烁刺激调节频率特异性脑波的幅度。与ERP BMI相似，这种BMI的控制信号是内源性的，受试者几乎不需要接受培训；但是，呈现这种刺激需要按照一套约定好的范式进行，因而SSVEP BMI适用于预先设置好的情景中。稳健的信号检测技术能使SSVEP BMI实现高达 $100 \text{ bits} \cdot \text{min}^{-1}$ 的信息传输速率，与其他EEG BMI信号相比，在通信速率方面有了显著的提升。鉴于这个优点，SSVEP BMI获得了广泛的应用，包括基于虚拟现实的

文字拼写和诸如手矫形器等外部设备[85]。SSVEP信号通常是通过检测不同频率标记的刺激诱发的脑信号功率获得的，虽然同样通过枕叶皮层的电极进行记录，但与SMR或P300 BMI并无相互干扰。

上述三种信号拥有明显不同的特性，因此非常适合组合在一个系统中，称为混合BMI。混合BMI可以发挥每种信号类型的优势，增强单一BMI的功能，克服每种模式的缺点(更多有关混合BMI的信息见参考文献[86])。当某位受试者对使用一种信号控制BMI有困难时，这些系统是非常有帮助的。虽然每个信号的基本局限性依然存在，但混合系统可通过利用更容易被控制的信号提高较弱信号的应用，最终扩大非侵入式BMI的总体效用。

### 3.1.2 侵入式 BMI

与基于EEG的BMI相比，侵入式BMI需要向大脑皮层植入一个或多个阵列微电极，记录单个或小的神经元集合的活动。早在20世纪80年代，研究人员就已经提出初级运动皮层中的单个神经元载有运动信息编码。没过多久，研究证明小神经元集合能更敏锐地响应这些运动信号，由此产生了预测运动方向的“神经元群落向量”理论[87]。利用这种方法，研究人员可以精确检测单个身体肢体部位的多个自由度的预期运动。利用该原理，侵入式系统已于21世纪初实现了仅用神经信号来连续控制电脑鼠标的的能力[88, 89]。这种系统迅速被应用于机器人手臂，以实现灵长类动物模型中的伸手-抓取范式[90, 91]。

探测神经回路为不同身体部位的具体运动提供了具体的神经传出模式，这样就可以通过仿生的方式控制输出设备。最初，研究人员通过重复不同的任务采集任务过程中产生的信号，并以此为基础在灵长类动物体内完成了这类解码器的研制。在这些研究案例中，研究人员在执行任务和不同细胞的放电速率之间建立了稳定的映射关系，而且能够解码连续的大脑活动。然而在开环模式下，被用于初步构建解码器的神经元模式可能会随着阶段而变化，从而导致性能下降，甚至需要再次训练[89, 90]。但结果还不确定，因为具有适应性的解码器或许能够在闭环模式中应对这些变化，从而能在更长的时间范围内控制BMI的性能。除了解码器的适应性，一些研究者声称也可以从被记录的细胞的适应性上考虑[91]，通过改变固定参数来降低性能，随后即可观察到BMI性能的恢复。这些案例非常有趣，它们可能为研究神经可塑性或运动皮层细胞内的其他编码机制提供了新的机遇。

正如许多案例中发生的一样，当脑-电极接口的性能随着时间的推移而下降，导致神经动作电位无法检测时，局部场电位(LFP)将可被用作信息的替代来源。虽然运



动动作对单个神经单元和LFP有不同的编码特性，但即使不需要神经动作电位记录，从LFP中也可以成功解码伸手和抓取动作。使用LFP信号的BMI已在灵长类动物中表现出稳定的仿生控制能力[94]。已有研究称，混合动作电位和LFP可以延长侵入式BMI的使用时间，这是由于动作电位信号会随着时间的推移逐渐减弱，而LFP信号能够逐步取代不断减弱的信号，从而维持性能的平稳过渡[95]。即使信号质量有所下降，LFP仍能够保持信号空间的特异性，从而提供仿生BMI控制所需的有效信息。

虽然不如基于皮层内信号的侵入式BMI常见，但基于脑皮层电图 (ECoG) 信号的侵入式BMI也值得一提。基于ECoG的BMI利用的是放置于硬脑膜下皮层(表面)电极阵列记录的LFP信号。与皮层内电极阵列相比，硬脑膜下电极阵列记录到的空间信息范围更大，但牺牲了空间特异性。在21世纪头十年中期，ECoG首次被用于BMI技术中并成功实现了一维鼠标控制，受试者是接受临时观察的癫痫病人[96]。ECoG电极阵列绕过头骨，避免了EEG电极遇到的许多容积传导问题，而且可以从较大的感觉区域采集信号。因此，基于ECoG的BMI系统既可以检测单个手指的活动，也可以检测整个手臂的运动信息，并可以成功控制假肢装置[97]。不仅如此，通过建造混合系统，增加感知和视频功能，基于ECoG的BMI能够具备更强大的功能和更友好的用户体验[98]。虽然目前ECoG电极阵列仅暂时植入受试患者的体内，但研究人员一直在尝试各种方法以延长其使用时间。

## 3.2 BMI 研究现状和未来发展趋势

### 3.2.1 临床应用

在非侵入应用领域，P300 BMI范式已在患者人群中表现出广阔的应用前景。P300拼写应用专注于ALS患者，但也有资料显示该应用对其他患者和健康人群具有类似的性能[100]。然而，疾病的发展会对P300的性能产生显著的影响，整个系统需要针对每位患者单独定制。以ALS患者为例，其病程发展会造成视力功能的下降，在这种情况下，基于听觉[101]或触觉[102]刺激的可替代系统将被采用，以保持正常的信号通信。近年来，在皮层卒中康复患者中，采用基于SMR的BMI也逐渐流行起来。其中许多研究在康复过程中采用机器末端感受器[103, 104]，以引入感觉反馈。此类设备通常在运动想象任务中被动操控患者的双手，借以增强想象运动和实际运动的关联。其他策略则采用类似的过程，即把手的想象运动通过虚拟现实投影到屏幕上，以实现逼真的神经反馈[105]。与对照组相比，此类BMI训练可以显著改善运动功能的恢复，在临床应用方面有广阔的前景。

多项研究已证实侵入式BMI可成功地用于各类脊髓损伤患者中[106, 107]。尽管研究案例的数量有限，但些研究在抓取范式中为瘫痪患者提供了仿生控制机械手臂的能力[107, 108]。具体而言，在Hochberg等[107]的研究中，一位四肢瘫痪的女性能够拿起水杯，喝水，然后将水杯放回桌子。这类例子是BMI向临床应用转化的关键步骤，BMI的成功应用能够增加衰弱患者的自主能力。其他涉及功能性电刺激 (FES) 技术的灵长类动物的研究利用了运动想象信号，通过刺激与任务相对应的肌肉使瘫痪的肢体重新焕发活力[109, 110]。当最终转移至人类群体时，这些系统将具备完全代替受损脊髓的可能，为患者提供能够获得更加独立自主的生活方式的技术[111]。

### 3.2.2 体感反馈

在非侵入式BMI中，通过振动触觉刺激手段实现感官反馈是目前替代视觉反馈最主要的方式。这种方法背后的理念是通过解放视觉通路来兼顾有助于BMI控制的其他任务，如空间导航与障碍物避让。这种占用体感通道的触觉方案已被证实是视觉反馈的合适的替代手段，它允许使用者完成更逼真的基于(视觉)导航的任务。其他通过本体感受反馈的实验也取得了颇具前景的结果；但在非侵入式环境中，将一种体感与其他体感隔离开还面临着巨大的挑战。

20世纪90年代，灵长类动物初级感觉皮层的微刺激能够引起触觉刺激的认知感官知觉，这与施加于末梢区域的机械刺激类似[114]；然而，这项技术直至最近才被

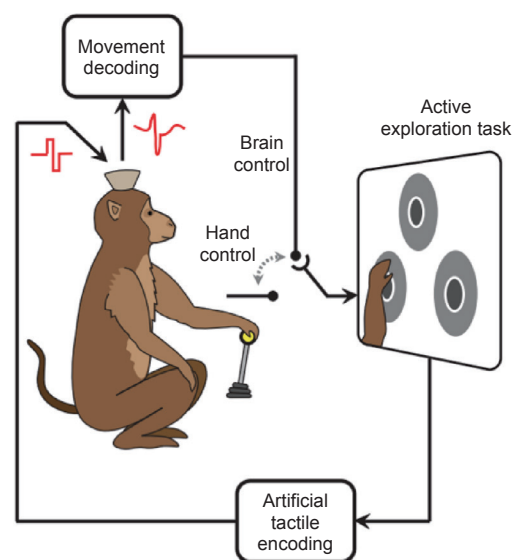


图6. 双向BMI示意图 [116]。从初级运动皮层采集的信号解码运动意图。由于受控设备与环境之间的互动，感官信息被转化成脉冲串，并刺激初级感觉皮层。在这种方式中，传出和传入信号均用于BMI控制。改编自文献[116]，已获许可。



应用于BMI [115]。如图6中的描述，当灵长类动物控制BMI时，灵长类动物初级躯体感觉皮层的微刺激能够提供触觉感知反馈[115, 116]。利用躯体脑区对应的图谱刺激初级躯体感觉皮层，能够产生基本的触摸感知，但这仅是真实环境下模拟神经活动所需全部信息的一小部分。总体而言，人工诱导感官认知需要刺激，以便引起神经系统内部自然发生的不同感觉。

### 3.3 挑战与未来趋势

侵入式和非侵入式BMI之间显著的差异使这些系统在向独立和日常使用发展的过程中遇到了独特的挑战。非侵入式BMI的优点包括从头皮获取信号的安全性，以及此类技术在患者甚至是一般人群中广泛的适应性。与此同时，非侵入式BMI在实现高维度控制方面也遇到了信号质量和稳定性的挑战。但是，信号采集设备的进步和机器学习算法的发展能够进一步提高非侵入式系统的可用性。例如，近年来电极设计方面取得的进步使研究人员可以利用平面电极测量信号[117]。ESI问题的解决也同样预示着在脱机环境下非侵入式系统执行自然运动想象任务分类的性能得到显著提升[31, 32]。不仅如此，非侵入式BMI技术的商业化也促使一批新设备的涌现，如实现干式和无线记录。这些设备可以得到更低的皮肤阻抗，从而允许使用者在移动中进行信号采集。

非侵入式BMI的另一大挑战是如何缩短用户使用BMI技术的训练时间，尽管研究人员已经尝试利用多种方法预测BMI性能的生物特征。创新训练模式，如冥想和以瑜伽为基础的训练，可以帮助使用者更好地控制BMI；但是，为了获得最佳的策略，理解此类训练的作用机制是非常必要的。另一种以SMR和触觉刺激为特征的混合BMI模式在尝试解决BMI盲问题方面取得了可喜的成果[120]。总而言之，非侵入式BMI的进步必须朝着提高这些系统在一般人群中的易用性这个目标发展。

侵入式BMI在发展过程中也面临诸多挑战，最令人担忧的就是安全性问题。为了引导连接内部电极阵列和外部处理设备之间的布线，头部接线端子通常伴随着植入的电极阵列。这个装置使大脑暴露在外部环境中，显著增加了大脑感染的风险，如众所周知的BrainGate实验[107, 121]，由于安全因素，研究者不得不将头部接线端子从受试者头部移除。基于无线遥测技术的设备可以增加侵入式系统的使用寿命和安全性，但需要侵入式植入电极仍然是限制其广泛应用于普通大众的因素。

虽然研究人员针对解码运动输出信号已经进行了广泛的探讨，但许多日常事件相关的精细运动控制仍需要

进一步调整此类系统以适应不断增加的自由度。目前，研究人员在离线条件下已成功分离出多达20个有关手指的灵巧操控[122, 123]，但未来还需要向成功的在线控制方向发展[108]。不仅如此，最近的研究已成功从人类后顶叶皮层中提取出运动想象信号[124]，这预示着更多的运动控制的神经机制有待探索。同样，人们对体感恢复的探索还是非常有限，实现大脑的完全仿生BMI控制仍需要更多的大脑解码信息。

## 4 神经调控

神经调控领域(通过刺激与神经系统相互作用并调节神经系统)的研究已经取得了进展，从通过电刺激来定位脑区已发展到植入式的刺激技术和非侵入式方法。近些年来，神经调控已经成为神经工程领域的一个主要研究方面，它利用一系列技术使得与神经系统的交互成为可能。神经刺激技术可以通过一种可控的方式激励、抑制或中断大脑网络动态变化，这取决于刺激参数和应用。该技术的针对性通常比药物治疗更高，与手术方案相比还具有可逆性。尽管大多数神经调控技术都利用电流来引起刺激，但也出现了一些使用磁感应或光子刺激的方法。神经调控系统跨越多种尺度，按与神经系统作用的层面大概能分为两类，即侵入式神经调控系统和非侵入式神经调控系统。

### 4.1 神经调控技术简介与概述

#### 4.1.1 侵入式神经调控

虽然神经调控领域最初源于在外科手术过程中直接对皮层进行刺激，但侵入式神经调控领域已扩大到包括多种辅助治疗方案，如深部脑刺激(DBS)和颅内脑皮层刺激，如图7所示。侵入式神经调控的主要优势在于能直接与神经组织作用，针对性更强；然而，这种直接的接触会带来

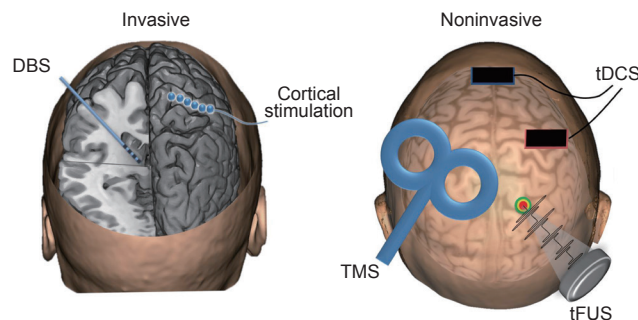


图7. 侵入式和非侵入式神经调控技术概述。侵入式的技术包括深部脑刺激(DBS)和颅内脑皮层刺激,前者是将一根电极植入深层的大脑结构中,后者是将电极置于大脑表面。非侵入式技术包括经颅磁刺激(TMS,通常使用一个“8”字形线圈)、经颅直流电刺激(tDCS,通过头皮海绵电极)或经颅聚焦超声刺激(tFUS,使用头皮上的脉冲超声换能器)。

一些风险,如发炎、胶质增生和细胞死亡[125]。

DBS最早是在20世纪50年代由Hassler等引入的[126]。目前的DBS系统需要将电极引线通过手术植入大脑,通常是在深层的大脑结构中或丘脑附近,同时在胸腔内植入一个植入式脉冲发生器(IPG)。典型的高频率刺激范围为60~185 Hz,幅度范围为0~10 V [127]。DBS的效果取决于组织的生理特性、刺激参数和电极组织的接口。DBS最早的临床应用是运动障碍治疗,通过刺激丘脑[128]、下丘脑核或苍白球来减少震颤,如图8所示[129]。DBS也被应用于癫痫的治疗,通过刺激丘脑的前核或海马体来减少癫痫的发作。DBS的应用还扩展至包括慢性疼痛、肌张力障碍和强迫症治疗,以及目前正在探索的其他应用环境[130]。

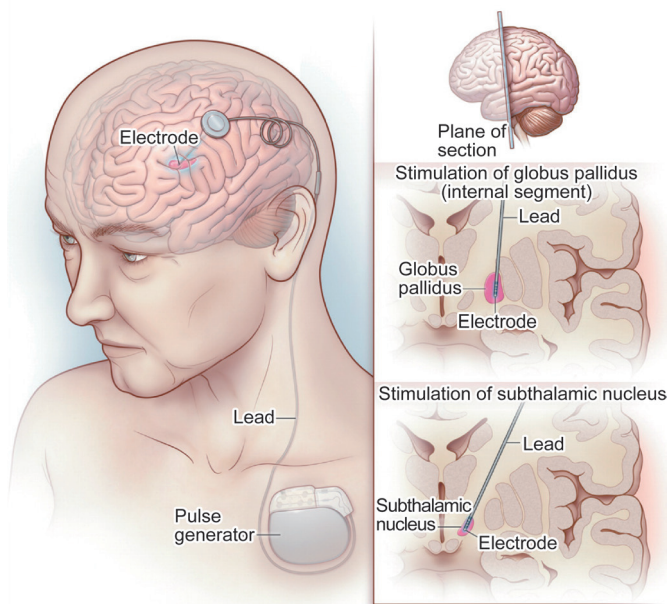


图8. 帕金森病的深部脑刺激 [129]。将刺激电极植入深层大脑结构,通过颈部的引线管道连接到胸腔的脉冲发生器(左图)。对于帕金森病来说,刺激电极目标对准苍白球的内侧段(右中图)或下丘脑核(右下图)。改编自文献[129],已获许可。

颅内脑皮层电刺激在1954年被引入用来调控大脑活动[131]。侵入式的皮层刺激通常需要在颅骨与皮层表面之间植入一个电极阵列,通过IPG来刺激植入的电极,与DBS类似[132]。皮层刺激设备通常包括调控较大块皮层的电极阵列。皮层刺激的效果取决于电极极性、刺激参数和与受刺激神经对象尤其是神经的突出结构的距离。而置于硬脑膜外的电极是最常见的,将电极直接置于硬脑膜下也是可行的,并且可以得到更高的精确度。除了平面电极,穿透皮层的电极也发展起来,这种电极可以到达更深的皮层,并可以实现针对特定病人的皮层电极设计[133]。皮层刺激最主要的临床应用是癫痫的治疗,它作为一种工具可以通过颅内皮层电极和闭环控制来终止检测到的癫痫活动[134]。

#### 4.1.2 非侵入式神经调控

许多非侵入式的神经调控方法已经被研发出来,它们无需进行侵入式手术治疗即可实现神经组织的调控,包括经颅磁刺激(TMS)、经颅电流刺激(TCS)和经颅聚焦超声刺激(tFUS),如图7所示。与侵入式方法相比,虽然非侵入式方法的空间分辨率较低,但是由于非侵入的本身特性,其风险也更低。

TMS利用电磁感应原理,在大脑内产生感应电流[135, 136]。自从1985年被首次引入以来,TMS已经成为许多神经疾病的神经调控疗法[137]。TMS期间,脉冲电流通过一个线圈产生一个随时间变化的磁场,当该磁场通过附近的一个导体传播时,磁场在大脑内会感应产生涡电流。所得到的涡电流可以大到足以产生同步活动和动作电位。TMS线圈通常是“8”字形结构[138],以确保电流总量,并保证在两个线圈邻接边缘得到最大的响应。标准的TMS线圈是50 mm或70 mm的环,皮层活跃区域小至 $1 \text{ cm}^2$ ,这取决于刺激参数[135]。其他线圈的设计,如Hesed线圈(H-coil),与传统线圈相比可以刺激到更深的大脑结构[139]。Hesed线圈(H-coil)可以在深度方向上衰减较慢的感应磁场,从而可以刺激更深的大脑结构,虽然其聚焦度比传统线圈差一些[140, 141]。TMS的调控效果由刺激的强度、持续时间,尤其是刺激频率决定,高频率的刺激( $> 5 \text{ Hz}$ )被认为是兴奋性的,低频率的刺激( $< 1 \text{ Hz}$ )被认为是抑制性的。调控范围也取决于对应的神经元数量、电流的流动方向(相对于神经元群)、刺激脉冲的波形和组织导电性。TMS的应用包括抑郁症治疗[142](已获得FDA认可)、卒中康复和帕金森病治疗等[143]。

TCS技术自古就有,而最近作为一项用于调节皮层兴奋性的非侵入式脑刺激形式被重新提出[144]。这项技术将低电流作用于大脑皮层来调节皮层活动。经颅直流电刺激(tDCS)使用微弱的直流电引起皮层兴奋性的变化和自发的神经活动,而经颅交流电刺激(tACS)使用极性变化的电流以类似的方法去改变自发的活动并引起神经振荡。TCS总体上被认为是一项阈值下的刺激技术,因为它只调节兴奋性而不直接产生动作电位。通常将两个大的( $5 \text{ cm} \times 7 \text{ cm}$ )浸有生理盐水的海绵电极置于头皮,从负极向正极注入 $0.5 \sim 2 \text{ mA}$ 的电流并持续 $10 \sim 20 \text{ min}$ 。通常阳极刺激被认为是兴奋性的,而阴极刺激被认为是抑制性的[145],激活的皮层面积通常在几平方厘米范围内[135]。与标准tDCS相比,最近提出的高密度的经颅直流电刺激(HD-tDCS)的电极(直径为 $1 \text{ cm}$ )具有更高的聚焦度和强度[146]。tDCS已经被用来探索治疗许多疾病,包括抑郁症、精神分裂症和帕金森病。



tFUS是最近出现的另一项神经调控技术。多年来,超声波被广泛应用于诊断成像技术,用超声来刺激神经组织的概念最早是在1929年被提出的[147]。然而采用脉冲超声波在体调控大脑活动而不破坏基础组织的理念直到最近才引起神经科学领域的注意。超声波神经调控使用低强度、低频率的脉冲式超声波,对声压场内的细胞群体进行无选择性的刺激[148]。热力学研究已显示,短时间的超声刺激不会在组织中引起热效应,但机械波可以通过神经元膜传播来影响离子通道和细胞膜的流动性和兴奋性。尽管研究人员已经广泛探索了超声波在动物模型中的应用,但tFUS在最近才被证明可以调控人脑回路中的神经元活动[149, 150]。最近的一项实验研究显示了tFUS作为一种脑损伤治疗方法的潜力[151]。虽然tFUS尚处在临床应用的早期阶段,但是理论上,与其他非侵入式技术相比,采用聚焦能量的tFUS具有更高的空间分辨率和精准度。

## 4.2 神经调控的研究现状和趋势

### 4.2.1 高时空特异性

提升所有模式的时空分辨率是神经调节研究的重要方面。刺激的针对性随着空间分辨率的提高而提高,从而能够确保需要的神经元组织被激活而避开附近区域的刺激,因为后者会导致不必要的副作用。例如,研究人员已在DBS领域引入先进的分段式高密度阵列技术,通过增加刺激选择性并有效地向周围释放刺激电荷[152]来避免不期望的副作用,从而最大限度地激活目标区域。类似的,在皮层刺激领域,使用微电极和较小表面的电极来增强针对性和选择性已成为一个发展趋势。在非侵入式领域,人们已经开始关注如何获得更加聚焦的皮层激活区域。对TMS来说,在皮层中产生的刺激电流在很大程度上取决于线圈的设计。人们正在设计先进的线圈和刺激电路,包括多通道刺激和替代线圈设计[153, 154],以便增加皮层激活的精准度,同时避免线圈过热。至于tDCS,高密度的电极已经发展起来,从而可以更加精准地定位目标皮层区域[146, 155]。

集成高分辨率的神经成像和神经调控也能够提高时空特异性。高场MRI能提供丘脑核的高分辨率图像,已经被应用到DBS电极植入的术前规划中,以协助DBS电极的布置。神经导航使用了先前获得的结构或fMRI的数据,已越来越多地被用来指导非侵入式神经调控技术的定位和定向。MR兼容的神经调控设备的发展,特别是DBS的发展,是当前研究的重要领域,目的是为了实现在电极植入后成像,以验证电极位置和刺激的功能性影响[156]。神经调控系统的MR兼容性不仅要求先进的硬

件设计和材料,而且要精心选择MR,以确保受试者暴露在MRI射频脉冲中的安全。大多数可商购的设备适合低场( $\leq 1.5$  T) MRI,而其在高场下的兼容性需要进一步的研究。如果能克服此技术挑战,就可以在高场MR图像下实时引导DBS电极的植入,从而提高治疗效果。

### 4.2.2 闭环神经调控

闭环刺激是很有前途的研究领域,可根据响应调整刺激并实现实时症状管理。目前大部分神经调控设备是开环的,它需要医生根据行为结果手动调整刺激参数,才能形成闭环治疗过程。尤其是在侵入式神经调控领域,以开环方式识别理想的刺激参数过程比较耗时,并且也可能无法选出最佳参数。随着植入阵列电极数量的增加,刺激参数的空间迅速扩大,使得最佳参数的识别更加繁琐。如果将神经传感加入神经调控技术中,就可根据感知信号的响应变化并依据一定的控制策略来自动调整刺激参数。例如在帕金森病中,研究人员建议将 $\beta$ 频段的功率作为闭环DBS疗法的可行控制信号,因为该信号在药物治疗和DBS治疗期间会减弱[157]。临床上的癫痫治疗已经开始采用在需要的条件下才启动的DBS刺激,该技术采用一种闭环系统通过颅内皮层电极感知和中止癫痫活动[134]。然而,实施这种闭环的刺激需要一种对不同病人都很稳健的生物标记物和先进的植入式IPG硬件,以满足额外的计算需求。在非侵入式领域,闭环tDCS和EEG已开始用于探索个性化的认知训练和康复技术,以及癫痫症的管理。无论何种应用,每个神经调控模式和应用都需要发展先进的控制策略以优化输入刺激和输出效果。

### 4.2.3 神经调控在神经调控成像中的应用

虽然大多数神经调控被用于治疗,但它也能以受控方式用于调控神经系统。这种调控-记录的方法已经被广泛地应用于临床,如描出外科手术的功能区。但这种调控成像也可以获得不同脑区的高时空分辨率的功能信息[15]。这种情况下,神经调控可以暂时性改变脑网络,而神经成像技术则用于评估这些改变对脑功能的影响。通过追踪诱发的神经活动在脑网络中传播的空间和时间关系,调控也可以帮助区别脑网络的相关性和因果性。脑的调控成像可以作为对传统解剖和功能成像的补充,也可以在其他方法无能为力情况下直接测试对脑区功能的推测。

### 4.2.4 刺激中的细胞类型特异性

光遗传学是一项新兴技术,它能够激活选择的和特

定的细胞类型，给神经调控带来巨大潜力，从而实现神经调控对特定的细胞类型的针对性[68]。光遗传学的原理为：视紫红质基因的病毒转染导致细胞表达形成视紫红质蛋白，该蛋白会对特定波长的光产生反应，进而实现细胞的去极化或超极化[158]。与其他技术相比，这种细胞特异性的方法提供了卓越的空间特异性选择[159]。而典型的侵入式和非侵入式光遗传学方法最近已在动物中被证实[160]。研究人员也正在开发先进的光纤探针以实现同时进行光遗传刺激和荧光检测[161]。光遗传学与神经调控模式的组合将给当前的刺激方法增加细胞类型特异性，实现了前所未有的空间分辨率和选择性。然而，光遗传学与神经调控技术的集成也面临一些挑战，而且功能性（刺激）的分辨率也受限于刺激位置和蛋白质表达的密度。此外，在可预见的将来，基因操作过程会在相当长的一段时期内将光遗传学的应用限制在动物模型上，其在人体组织上的应用还存在巨大的科学和伦理挑战。

### 4.3 挑战与未来趋势

虽然神经调控领域在提高我们对大脑的认识和治疗神经疾病方面展示了广阔的前景，但要推动这个领域突破现状还存在诸多挑战。神经调控技术的疗效需要进行优化以解决病情和个体的差异。为了更好地认识治疗性刺激背后的机制，需要在疾病和治疗状态下识别稳定的生物标记物。神经调控在一些应用中取得的长期疗效，如帕金森病，突显出该技术应用于其他未知领域如精神障碍[162]的潜力。为了将其应用于其他未知的新情况并进一步探索刺激的机制，我们需要更加稳健的临床和理论模型来指导和设计治疗方案。其他技术的引入，如光遗传学，也能帮助人们更好地理解治疗性神经调控相关的细胞机制，帮助改善目前刺激参数和行为效应之间的脱节情况。个体和病情的治疗差异性同样值得更多的研究。就个体差异而言，脑内的神经营养因子等遗传因子已被证明与神经调控的有效性和无效性密切相关，这在非侵入式治疗领域更是如此[163]。就不同病情而言，即使用同样的神经调控技术，不同疾病的有效疗程的差异也会非常大。例如，DBS治疗可立刻减轻帕金森病的颤抖，但对于肌张力障碍来说，DBS就要持续刺激数周或数月才能达到治疗的效果[162]。虽然人们对这种疗程差异的根本原因仍然知之甚少，但这对发展和优化未来的神经调控技术至关重要。未来的神经调控方法很可能需要具有最佳空间和时间精准度的先进的刺激技术。设备需要提高刺激自由度以增强选择性，从而确保最理想的组织被激活。未来的研究将需要为各种技术和疾病提供

最佳刺激频率、时间和刺激强度。此外，神经调控与其他治疗方法的融合，如行为疗法或药物治疗，需要进一步的探索，因为组合法会比单独治疗收效更佳。通过计算模型和图像导航，进一步发展个性化的靶向治疗，这对确定最佳刺激目标和提高治疗效果也非常重要。最后，组织-电极接口需要改进，以确保神经调控技术能够长久地提供安全有效的治疗。

## 5 结论

本文综述了系统神经工程领域的基本概念、发展趋势和挑战，包括神经成像、神经接口和神经调控，希望展现这些领域在神经设备的设计和发展过程中起的重要作用。这些神经技术在解决工程、物理与生命、医学学科交叉面临的巨大挑战方面起着重要的作用[15]。正如前文提到的，为了理解神经系统的组织，神经成像是必需的。脑活动的机理和各脑区的信息流对理解大脑至关重要。在脑功能失调的情况下，这些有关脑机理的知识可以指导我们发展神经接口和BMI技术，改善脑神经与外部的通讯，或者利用神经调控技术治疗病理性活动。

由于脑内的神经过程是通过非常特定的、分布式的和动态的网络实现的，所以神经设备也需要具备很高的时空分辨率[15]。这些设备需要解码各种大脑状态以确定期望活动与无需活动的神经信号特征。理想的设备能够与目标大脑回路交互作用并达到期望的效果，同时对其他无关的脑网络产生的副作用最小。因此，未来的神经设备需要提高针对性，这或许可以通过多模式集成的方法来实现。

神经设备作为典型的神经调控的效应器（感知和刺激），通过抗控成像方法，它们也可被用来研究对应的脑网络。通过这种方式，高时空分辨率的神经设备能够针对性地抗控脑网络，然后记录大脑的响应。这些技术可以验证不同脑区的功能作用和脑网络的结构。这方面的知识可能有助于区分疾病和健康的脑状态，同时对制定靶向治疗的方案会有所帮助。未来神经设备的设计与发展，无论是脑的调控或机理研究，都将会是神经成像、神经接口和神经调控方面先进研究的交叉。系统神经工程对我们进一步理解大脑的正常和病理状态非常重要。

## 致谢

本研究获得了美国国家健康研究院 (NIH) (EB006433, EY023101, EB008389, HL117664) 和美国国家科学基金



会 (NSF) (CBET-1450956 , CBET-1264782 , DGE-1069104) 的部分支持。

## Compliance with ethics guidelines

Bradley J. Edelman, Nessa Johnson, Abbas Sohrabpour, Shanbao Tong, Nitish Thakor, and Bin He declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

- Z. Liu, B. He. fMRI-EEG integrated cortical source imaging by use of time-variant spatial constraints. *Neuroimage*, 2008, 39(3): 1198–1214
- F. Babiloni, et al. Estimation of the cortical functional connectivity with the multimodal integration of high-resolution EEG and fMRI data by directed transfer function. *Neuroimage*, 2005, 24(1): 118–131
- G. T. Herman. *Fundamentals of Computerized Tomography: Image Reconstruction from Projections*. London: Springer Science & Business Media, 2009
- U. Bogdahn, G. Becker, J. Winkler, K. Greiner, J. Perez, B. Meurers. Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke*, 1990, 21(12): 1680–1688
- P. J. Basser, J. Mattiello, D. LeBihan. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys. J.*, 1994, 66(1): 259–267
- K. Ugurbil, et al.; WU-Minn HCP Consortium. Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage*, 2013, 80: 80–104
- K. Setsompop, et al. Pushing the limits of *in vivo* diffusion MRI for the Human Connectome Project. *Neuroimage*, 2013, 80: 220–233
- E. M. Sevick-Muraca. Translation of near-infrared fluorescence imaging technologies: Emerging clinical applications. *Annu. Rev. Med.*, 2012, 63: 217–231
- G. J. Tearney, et al. *In vivo* endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science*, 1997, 276(5321): 2037–2039
- W. Lau, S. Tong, N. V. Thakor. Spatiotemporal characteristics of low-frequency functional activation measured by laser speckle imaging. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, 2005, 13(2): 179–185
- A. Rege, J. Senarathna, N. Li, N. V. Thakor. Anisotropic processing of laser speckle images improves spatiotemporal resolution. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2012, 59(5): 1272–1280
- J. Senarathna, A. Rege, N. Li, N. V. Thakor. Laser Speckle Contrast Imaging: Theory, instrumentation and applications. *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, 2013, 6: 99–110
- B. Horwitz, K. J. Friston, J. G. Taylor. Neural modeling and functional brain imaging: An overview. *Neural Netw.*, 2000, 13(8–9): 829–846
- B. He, L. Yang, C. Wilke, H. Yuan. Electrophysiological imaging of brain activity and connectivity—challenges and opportunities. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2011, 58(7): 1918–1931
- B. He, et al. Grand challenges in mapping the human brain: NSF workshop report. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2013, 60(11): 2983–2992
- M. M. Ter-Pogossian, M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology*, 1975, 114(1): 89–98
- P. H. Murphy, J. A. Burdine, M. Moore, R. J. Jaszczak, W. Thompson, G. DuPuey. Single photon emission computed tomography (SPECT) of the body. *J. Nucl. Med.*, 1978, 19: 683
- N. K. Logothetis. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 2008, 453(7197): 869–878
- K. J. Friston. Modalities, modes, and models in functional neuroimaging. *Science*, 2009, 326(5951): 399–403
- P. A. Bandettini, E. C. Wong, R. S. Hinks, R. S. Tikofsky, J. S. Hyde. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn. Reson. Med.*, 1992, 25(2): 390–397
- K. K. Kwong, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89(12): 5675–5679
- S. Ogawa, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89(13): 5951–5955
- H. Blumenfeld, et al. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Brain*, 2009, 132(4): 999–1012
- E. Yacoub, N. Harel, K. Ugurbil. High-field fMRI unveils orientation columns in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, 105(30): 10607–10612
- C. M. Michel, M. M. Murray, G. Lantz, S. Gonzalez, L. Spinelli, R. Grave de Peralta. EEG source imaging. *Clin. Neurophysiol.*, 2004, 115(10): 2195–2222
- B. He, T. Musha, Y. Okamoto, S. Homma, Y. Nakajima, T. Sato. Electric dipole tracing in the brain by means of the boundary element method and its accuracy. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1987, 34(6): 406–414
- A. M. Dale, M. I. Sereno. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: A linear approach. *J. Cogn. Neurosci.*, 1993, 5(2): 162–176
- R. D. Pascual-Marqui, C. M. Michel, D. Lehmann. Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol.*, 1994, 18(1): 49–65
- C. M. Michel, B. He. EEG mapping and source imaging. In: D. L. Schomer, F. H. Lopes da Silva, eds. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 6th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 1179–1202
- B. L. P. Cheung, B. A. Riedner, G. Tononi, B. D. Van Veen. Estimation of cortical connectivity from EEG using state-space models. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2010, 57(9): 2122–2134
- L. Qin, L. Ding, B. He. Motor imagery classification by means of source analysis for brain-computer interface applications. *J. Neural Eng.*, 2004, 1(3): 135–141
- B. Edelman, B. Baxter, B. He. EEG source imaging enhances the decoding of complex right hand motor imagery tasks. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2015 (in press)
- M. Ferrari, V. Quaresima. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage*, 2012, 63(2): 921–935
- J. D. Briers. Laser speckle contrast imaging for measuring blood flow. *Opt. Appl.*, 2007, 37(1–2): 139–152
- A. M. Dale, et al. Dynamic statistical parametric mapping: Combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron*, 2000, 26(1): 55–67
- Z. Liu, N. Zhang, W. Chen, B. He. Mapping the bilateral visual integration by EEG and fMRI. *Neuroimage*, 2009, 46(4): 989–997
- J. Gotman, C. Grova, A. Bagshaw, E. Kobayashi, Y. Aghakhani, F. Dubeau. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2005, 102(42): 15236–15240
- B. Horwitz. The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage*, 2003, 19(2): 466–470
- G. Pfurtscheller, F. H. Lopes da Silva. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clin. Neurophysiol.*, 1999, 110(11): 1842–1857
- C. W. J. Granger. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica*, 1969, 37(3): 424–438
- M. J. Kamiński, K. J. Blinowska. A new method of the description of the information flow in the brain structures. *Biol. Cybern.*, 1991, 65(3): 203–210

42. L. A. Baccalá, K. Sameshima. Partial directed coherence: A new concept in neural structure determination. *Biol. Cybern.*, 2001, 84(6): 463–474
43. M. S. Roulston. Estimating the errors on measured entropy and mutual information. *Physica D*, 1999, 125(3–4): 285–294
44. C. J. Stam, B. W. van Dijk. Synchronization likelihood: An unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Physica D*, 2002, 163(3–4): 236–251
45. L. Astolfi, et al. Comparison of different cortical connectivity estimators for high-resolution EEG recordings. *Hum. Brain Mapp.*, 2007, 28(2): 143–157
46. O. David, D. Cosmelli, K. J. Friston. Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model. *Neuroimage*, 2004, 21(2): 659–673
47. A. R. McIntosh, F. Gonzalez-Lima. Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum. Brain Mapp.*, 1994, 2(1–2): 2–22
48. K. J. Friston, L. Harrison, W. Penny. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 2003, 19(4): 1273–1302
49. J. Daunizeau, O. David, K. E. Stephan. Dynamic causal modelling: A critical review of the biophysical and statistical foundations. *Neuroimage*, 2011, 58(2): 312–322
50. M. H. Lee, C. D. Smyser, J. S. Shimony. Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2013, 34(10): 1866–1872
51. L. Ding, G. A. Worrell, T. D. Lagerlund, B. He. Ictal source analysis: Localization and imaging of causal interactions in humans. *Neuroimage*, 2007, 34(2): 575–586
52. C. Wilke, G. Worrell, B. He. Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 84–93
53. L. Yang, C. Wilke, B. Brinkmann, G. A. Worrell, B. He. Dynamic imaging of ictal oscillations using non-invasive high-resolution EEG. *Neuroimage*, 2011, 56(4): 1908–1917
54. L. Lemieux, et al. Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: Description of the method and initial case report. *Neuroimage*, 2001, 14(3): 780–787
55. M. S. Judenhofer, et al. Simultaneous PET-MRI: A new approach for functional and morphological imaging. *Nat. Med.*, 2008, 14(4): 459–465
56. L. V. Wang, S. Hu. Photoacoustic tomography: *In vivo* imaging from organelles to organs. *Science*, 2012, 335(6075): 1458–1462
57. Y. Xu, B. He. Magnetoacoustic tomography with magnetic induction (MAT-MI). *Phys. Med. Biol.*, 2005, 50(21): 5175–5187
58. J. Liu, X. Zhang, S. Schmitter, P. F. van de Moortele, B. He. Gradient-based electrical properties tomography (gEPT): A robust method for mapping electrical properties of biological tissues *in vivo* using magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.*, 2015, 74(3): 634–646
59. D. A. Boas, C. E. Elwell, M. Ferrari, G. Taga. Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: Introduction for the special issue. *Neuroimage*, 2014, 85(1): 1–5
60. A. K. Dunn. Laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow. *Ann. Biomed. Eng.*, 2012, 40(2): 367–377
61. Q. Liu, Y. Li, H. Lu, S. Tong. Real-time high resolution laser speckle imaging of cerebral vascular changes in a rodent photothrombosis model. *Biomed. Opt. Express*, 2014, 5(5): 1483–1493
62. S. Moeller, et al. Multiband multislice GE-EPI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. *Magn. Reson. Med.*, 2010, 63(5): 1144–1153
63. S. Haufe, V. V. Nikulin, A. Ziehe, K. R. Müller, G. Nolte. Combining sparsity and rotational invariance in EEG/MEG source reconstruction. *Neuroimage*, 2008, 42(2): 726–738
64. A. Gramfort, D. Strohmeier, J. Hauelsen, M. S. Hämäläinen, M. Kowalski. Time-frequency mixed-norm estimates: Sparse M/EEG imaging with non-stationary source activations. *Neuroimage*, 2013, 70: 410–422
65. L. Ding, B. He. Sparse source imaging in electroencephalography with accurate field modeling. *Hum. Brain Mapp.*, 2008, 29(9): 1053–1067
66. A. Ale, V. Ermolayev, E. Herzog, C. Cohrs, M. H. de Angelis, V. Ntziachristos. FMT-XCT: *In vivo* animal studies with hybrid fluorescence molecular tomography-X-ray computed tomography. *Nat. Methods*, 2012, 9(6): 615–620
67. K. Deisseroth, G. Feng, A. K. Majewska, G. Miesenböck, A. Ting, M. J. Schnitzer. Next-generation optical technologies for illuminating genetically targeted brain circuits. *J. Neurosci.*, 2006, 26(41): 10380–10386
68. E. S. Boyden, F. Zhang, E. Bamberg, G. Nagel, K. Deisseroth. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat. Neurosci.*, 2005, 8(9): 1263–1268
69. J. H. Lee, et al. Global and local fMRI signals driven by neurons defined optogenetically by type and wiring. *Nature*, 2010, 465(7299): 788–792
70. J. R. Wolpaw, N. Birbaumer, D. J. McFarland, G. Pfurtscheller, T. M. Vaughan. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin. Neurophysiol.*, 2002, 113(6): 767–791
71. B. He, S. Gao, H. Yuan, J. R. Wolpaw. Brain-computer interface. In: B. He, ed. *Neural Engineering*. 2nd ed. Boston, MA: Springer US, 2013: 87–151
72. B. He, B. Baxter, B. J. Edelman, C. C. Cline, W. W. Ye. Noninvasive brain-computer interfaces based on sensorimotor rhythms. *P. IEEE*, 2015, 103(6): 907–925
73. H. Yuan, B. He. Brain-computer interfaces using sensorimotor rhythms: Current state and future perspectives. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2014, 61(5): 1425–1435
74. J. R. Wolpaw, D. J. McFarland, G. W. Neat, C. A. Forneris. An EEG-based brain-computer interface for cursor control. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1991, 78(3): 252–259
75. A. J. Doud, J. P. Lucas, M. T. Pisansky, B. He. Continuous three-dimensional control of a virtual helicopter using a motor imagery based brain-computer interface. *PLoS ONE*, 2011, 6(10): e26322
76. D. J. McFarland, W. A. Sarnacki, J. R. Wolpaw. Electroencephalographic (EEG) control of three-dimensional movement. *J. Neural Eng.*, 2010, 7(3): 036007
77. K. LaFleur, K. Cassady, A. Doud, K. Shades, E. Rogin, B. He. Quadcopter control in three-dimensional space using a noninvasive motor imagery-based brain-computer interface. *J. Neural Eng.*, 2013, 10(4): 046003
78. D. Morrison. Mind over mechanics. Minneapolis, MN: University of Minnesota. 2013-06-04. <http://discover.umn.edu/news/science-technology/brain-computer-interface-allows-mind-control-robots>
79. T. Carlson, J. del R. Millan. Brain-controlled wheelchairs: A robotic architecture. *IEEE Robot. Autom. Mag.*, 2013, 20(1): 65–73
80. H. Ramoser, J. Müller-Gerking, G. Pfurtscheller. Optimal spatial filtering of single trial EEG during imagined hand movement. *IEEE Trans. Rehabil. Eng.*, 2000, 8(4): 441–446
81. R. Leeb, L. Tonin, M. Rohm, L. Desideri, T. Carlson, J. D. R. Millan. Towards independence: A BCI telepresence robot for people with severe motor disabilities. *P. IEEE*, 2015, 103(6): 969–982
82. L. A. Farwell, E. Donchin. Talking off the top of your head: Toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1988, 70(6): 510–523
83. M. Middendorf, G. McMillan, G. Calhoun, K. S. Jones. Brain-computer interfaces based on the steady-state visual-evoked response. *IEEE Trans. Rehabil. Eng.*, 2000, 8(2): 211–214
84. I. Volosyak. SSVEP-based Bremen-BCI interface—Boosting information transfer rates. *J. Neural Eng.*, 2011, 8(3): 036020
85. G. Pfurtscheller, T. Solis-Escalante, R. Ortner, P. Linortner, G. R. Müller-Putz. Self-paced operation of an SSVEP-based orthosis with and without an imagery-based “brain switch.” A feasibility study towards a hybrid BCI. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, 2010, 18(4): 409–414
86. G. Pfurtscheller, et al. The hybrid BCI. *Front. Neurosci.*, 2010, 4: 30
87. A. P. Georgopoulos, A. B. Schwartz, R. E. Kettner. Neuronal population coding of movement direction. *Science*, 1986, 233(4771): 1416–1419



88. M. D. Serruya, N. G. Hatsopoulos, L. Paninski, M. R. Fellows, J. P. Donoghue. Brain-machine interface: Instant neural control of a movement signal. *Nature*, 2002, 416(6877): 141–142
89. D. M. Taylor, S. I. H. Tillery, A. B. Schwartz. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science*, 2002, 296(5574): 1829–1832
90. J. M. Carmena, et al. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol.*, 2003, 1(2): e42
91. M. Velliste, S. Perel, M. C. Spalding, A. S. Whitford, A. B. Schwartz. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature*, 2008, 453(7198): 1098–1101
92. K. V. Shenoy, J. M. Carmena. Combining decoder design and neural adaptation in brain-machine interfaces. *Neuron*, 2014, 84(4): 665–680
93. A. L. Orsborn, H. G. Moorman, S. A. Overduin, M. M. Shanechi, D. F. Dimitrov, J. M. Carmena. Closed-loop decoder adaptation shapes neural plasticity for skillful neuroprosthetic control. *Neuron*, 2014, 82(6): 1380–1393
94. R. D. Flint, Z. A. Wright, M. R. Scheid, M. W. Slutzky. Long term, stable brain machine interface performance using local field potentials and multiunit spikes. *J. Neural Eng.*, 2013, 10(5): 056005
95. S. D. Stavisky, J. C. Kao, P. Nuyujukian, S. I. Ryu, K. V. Shenoy. 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
96. E. C. Leuthardt, G. Schalk, J. R. Wolpaw, J. G. Ojemann, D. W. Moran. A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans. *J. Neural Eng.*, 2004, 1(2): 63–71
97. M. S. Fifer, et al. Simultaneous neural control of simple reaching and grasping with the modular prosthetic limb using intracranial EEG. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, 2014, 22(3): 695–705
98. D. P. McMullen, et al. Demonstration of a semi-autonomous hybrid brain-machine interface using human intracranial EEG, eye tracking, and computer vision to control a robotic upper limb prosthetic. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, 2014, 22(4): 784–796
99. J. L. Collinger, et al. Collaborative approach in the development of high-performance brain-computer interfaces for a neuroprosthetic arm: Translation from animal models to human control. *Clin. Transl. Sci.*, 2014, 7(1): 52–59
100. L. M. McCane, et al. P300-based brain-computer interface (BCI) event-related potentials (ERPs): People with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) vs. age-matched controls. *Clin. Neurophysiol.*, 2015 (in press)
101. N. J. Hill, et al. A practical, intuitive brain-computer interface for communicating ‘yes’ or ‘no’ by listening. *J. Neural Eng.*, 2014, 11(3): 035003
102. M. Severens, M. van der Waal, J. Farquhar, P. Desain. Comparing tactile and visual gaze-independent brain-computer interfaces in patients with amyotrophic lateral sclerosis and healthy users. *Clin. Neurophysiol.*, 2014, 125(11): 2297–2304
103. A. Ramos-Murguialday, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: A controlled study. *Ann. Neurol.*, 2013, 74(1): 100–108
104. K. K. Ang, C. Guan. Brain-computer interface for neurorehabilitation of upper limb after stroke. *P. IEEE*, 2015, 103(6): 944–953
105. F. Pichiorri, et al. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. *Ann. Neurol.*, 2015, 77(5): 851–865
106. J. L. Collinger, et al. High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet*, 2013, 381(9866): 557–564
107. L. R. Hochberg, et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature*, 2012, 485(7398): 372–375
108. B. Wodlinger, J. E. Downey, E. C. Tyler-Kabara, A. B. Schwartz, M. L. Boninger, J. L. Collinger. Ten-dimensional anthropomorphic arm control in a human brain-machine interface: Difficulties, solutions, and limitations. *J. Neural Eng.*, 2015, 12(1): 016011
109. C. Ethier, E. R. Oby, M. J. Bauman, L. E. Miller. Restoration of grasp following paralysis through brain-controlled stimulation of muscles. *Nature*, 2012, 485(7398): 368–371
110. C. T. Moritz, S. I. Perlmuter, E. E. Fetz. Direct control of paralysed muscles by cortical neurons. *Nature*, 2008, 456(7222): 639–642
111. N. V. Thakor. Translating the brain-machine interface. *Sci. Transl. Med.*, 2013, 5(210): 210ps17
112. M. Gomez-Rodriguez, J. Peters, J. Hill, B. Schölkopf, A. Gharabaghi, M. Grosse-Wentrup. Closing the sensorimotor loop: Haptic feedback facilitates decoding of motor imagery. *J. Neural Eng.*, 2011, 8(3): 036005
113. A. Ramos-Murguialday, et al. Proprioceptive feedback and brain computer interface (BCI) based neuroprostheses. *PLoS ONE*, 2012, 7(10): e47048
114. R. Romo, A. Hernández, A. Zainos, E. Salinas. Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature*, 1998, 392(6674): 387–390
115. J. E. O’Doherty, M. A. Lebedev, T. L. Hanson, N. A. Fitzsimmons, M. A. L. Nicolelis. A brain-machine interface instructed by direct intracortical microstimulation. *Front. Integr. Neurosci.*, 2009, 3: 20
116. J. E. O’Doherty, et al. Active tactile exploration using a brain-machine-brain interface. *Nature*, 2011, 479(7372): 228–231
117. D. H. Kim, et al. Epidermal electronics. *Science*, 2011, 333(6044): 838–843
118. B. Blankertz, et al. Neurophysiological predictor of SMR-based BCI performance. *Neuroimage*, 2010, 51(4): 1303–1309
119. K. Cassady, A. You, A. Doud, B. He. The impact of mind-body awareness training on the early learning of a brain-computer interface. *Technology (Singap. World Sci.)*, 2014, 2(3): 254–260
120. L. Yao, J. Meng, D. Zhang, X. Sheng, X. Zhu. Combining motor imagery with selective sensation toward a hybrid-modality BCI. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2014, 61(8): 2304–2312
121. L. R. Hochberg, et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature*, 2006, 442(7099): 164–171
122. V. Aggarwal, M. Mollazadeh, A. G. Davidson, M. H. Schieber, N. V. Thakor. State-based decoding of hand and finger kinematics using neuronal ensemble and LFP activity during dexterous reach-to-grasp movements. *J. Neurophysiol.*, 2013, 109(12): 3067–3081
123. S. Schaffelhofer, A. Agudelo-Toro, H. Scherberger. Decoding a wide range of hand configurations from macaque motor, premotor, and parietal cortices. *J. Neurosci.*, 2015, 35(3): 1068–1081
124. T. Aflalo, et al. Decoding motor imagery from the posterior parietal cortex of a tetraplegic human. *Science*, 2015, 348(6237): 906–910
125. W. M. Grill, S. E. Norman, R. V. Bellamkonda. Implanted neural interfaces: Biochallenges and engineered solutions. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2009, 11: 1–24
126. R. Hassler, T. Riechert, F. Munding, W. Umbach, J. A. Ganglberger. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain*, 1960, 83(2): 337–350
127. M. D. Johnson, et al. Neuromodulation for brain disorders: Challenges and opportunities. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2013, 60(3): 610–624
128. A. L. Benabid, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 1991, 337(8738): 403–406
129. M. S. Okun. Deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367(16): 1529–1538
130. J. A. Hyam, M. L. Kringelbach, P. A. Silburn, T. Z. Aziz, A. L. Green. The autonomic effects of deep brain stimulation—A therapeutic opportunity. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012, 8(7): 391–400
131. W. Penfield, H. Jasper. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little, Brown and Company, 1954
132. J. P. Lefaucheur. Neurophysiology of cortical stimulation. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2012, 107: 57–85
133. S. Morris, et al. Patient-specific cortical electrodes for sulcal and gyral implantation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2015, 62(4): 1034–1041
134. M. J. Morrell; RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*, 2011,

- 77(13): 1295–1304
135. T. Wagner, A. Valero-Cabre, A. Pascual-Leone. Noninvasive human brain stimulation. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2007, 9(1): 527–565
  136. T. Krieg, D. J. Mogul. Transcranial magnetic stimulation. In: B. He, ed. *Neural Engineering*. 2nd ed. Boston, MA: Springer US, 2013: 405–453
  137. A. T. Barker, R. Jalinous, I. L. Freeston. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1985, 325(8437): 1106–1107
  138. S. Ueno, T. Tashiro, K. Harada. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J. Appl. Phys.*, 1988, 64(10): 5862–5864
  139. Y. Roth, A. Zangen, M. Hallett. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2002, 19(4): 361–370
  140. T. Fadini, et al. H-coil: Induced electric field properties and input/output curves on healthy volunteers, comparison with a standard figure-of-eight coil. *Clin. Neurophysiol.*, 2009, 120(6): 1174–1182
  141. Y. Roth, G. S. Pell, A. V. Chistyakov, A. Sinai, A. Zangen, M. Zaaroor. Motor cortex activation by H-coil and figure-8 coil at different depths. Combined motor threshold and electric field distribution study. *Clin. Neurophysiol.*, 2014, 125(2): 336–343
  142. J. P. O'Reardon, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biol. Psychiatry*, 2007, 62(11): 1208–1216
  143. F. Fregni, A. Pascual-Leone. Technology insight: Noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 2007, 3(7): 383–393
  144. A. Priori, A. Berardelli, S. Rona, N. Accornero, M. Manfredi. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 1998, 9(10): 2257–2260
  145. M. A. Nitsche, W. Paulus. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.*, 2000, 527(3): 633–639
  146. A. Datta, V. Bansal, J. Diaz, J. Patel, D. Reato, M. Bikson. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul.*, 2009, 2(4): 201–207
  147. E. N. Harvey. The effect of high frequency sound waves on heart muscle and other irritable tissues. *Am. J. Physiol.*, 1929, 91: 284–290
  148. Y. Tufail, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits. *Neuron*, 2010, 66(5): 681–694
  149. W. Legon, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans. *Nat. Neurosci.*, 2014, 17(2): 322–329
  150. S. S. Yoo, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1267–1275
  151. T. Guo, et al. Neuroprotective pulsed transcranial ultrasound stimulation in ischemic brain injury after distal middle cerebral artery occlusion. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2015 (in press)
  152. H. C. F. Martens, et al. Spatial steering of deep brain stimulation volumes using a novel lead design. *Clin. Neurophysiol.*, 2011, 122(3): 558–566
  153. Z. D. Deng, S. H. Lisanby, A. V. Peterchev. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul.*, 2013, 6(1): 1–13
  154. L. I. Navarro de Lara, et al. A novel coil array for combined TMS/fMRI experiments at 3 T. *Magn. Reson. Med.*, 2015 (in press)
  155. A. Roy, B. Baxter, B. He. High-definition transcranial direct current stimulation induces both acute and persistent changes in broadband cortical synchronization: A simultaneous tDCS-EEG study. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2014, 61(7): 1967–1978
  156. D. W. Carmichael, et al. Functional MRI with active, fully implanted, deep brain stimulation systems: Safety and experimental confounds. *Neuroimage*, 2007, 37(2): 508–517
  157. A. A. Kühn, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J. Neurosci.*, 2008, 28(24): 6165–6173
  158. K. Deisseroth. Optogenetics. *Nat. Methods*, 2011, 8(1): 26–29
  159. K. M. Tye, K. Deisseroth. Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2012, 13(4): 251–266
  160. A. S. Chuong, et al. Noninvasive optical inhibition with a red-shifted microbial rhodopsin. *Nat. Neurosci.*, 2014, 17(8): 1123–1129
  161. R. Pashaie, R. Falk. Single optical fiber probe for fluorescence detection and optogenetic stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2013, 60(2): 268–280
  162. M. L. Kringsbach, N. Jenkinson, S. L. F. Owen, T. Z. Aziz. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2007, 8(8): 623–635
  163. B. Cheeran, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J. Physiol.*, 2008, 586(23): 5717–5725