

视觉假体: 带给盲人光明的电子设备

牛金海 刘易非 任秋实* 周 阳 周 业 牛 帅

(上海交通大学生物医学工程系, 激光与生物光子医学研究所, 上海 200240)

摘要 人工耳蜗在临床上已得到成功应用. 最近研究表明, 人工视觉有可能帮助眼病患者恢复视觉. 文中介绍了视觉假体的基本原理与系统架构, 综述了视网膜、视神经以及视皮层假体的最新进展. 动物实验表明, 用生物电极刺激实验兔子的视神经, 记录到视皮层的电位响应; 同时视神经视觉假体也在研究开发中. 尽管人工视觉还有不少关键技术需要解决, 但最近的动物与人体实验表明, 人工视觉假体帮助盲人重见光明将越来越接近现实.

关键词 视觉假体 电子设备 视网膜 视神经 视皮层修复

1 引言

人工耳蜗以及心脏起搏器证明: 电子设备能够支持或替代那些有缺陷的组织的功能^[1]. 这也给了科学家信心, 去研制恢复视觉的植入电子设备. 尽管视觉假体远比人工耳蜗和起搏器等要复杂、困难得多^[2]. 视网膜将来自 1.3 亿感光器的视觉信号压缩编码成电信号, 经过 120 万神经节细胞传入视神经纤维, 然后经过外膝状体传入大脑中枢视神经, 产生视觉. 只要视觉传导通路: 眼睛、视网膜、视神经、视皮层, 或者是有关处理视觉信息的大脑皮质区域, 以上任何一部分出错都可能导致失明. 视网膜色素变性(RP)和老年性黄斑变性(AMD)则是两种主要的致盲疾病; 药物治疗或是外科手术很难将视力恢复到“能用”的水平. 通过植入微电子器件来恢复病人的视力是一种潜在的解决办法.

2 视觉假体的基本原理和结构

视觉假体系统包括以下几个部分: 图像采集与处理子系统、无线数据传输及无线供能子系统、微电子刺激器、封装和刺激微电极等^[3]. 图 1 给出人工视觉假体的功能示意图. 体外的适配器捕获视觉信息, 压缩编码之后通过无线传入体内的视觉假体, 视觉假体产生刺激电流脉冲, 并通过微电极刺激视觉神经细胞, 产生视幻觉.

收稿日期: 2006-12-13; 接受日期: 2007-04-09
国家重点基础研究发展规划资助项目(批准号: 2005CB724302)
*联系人, E-mail: renqsh@sjtu.edu.cn

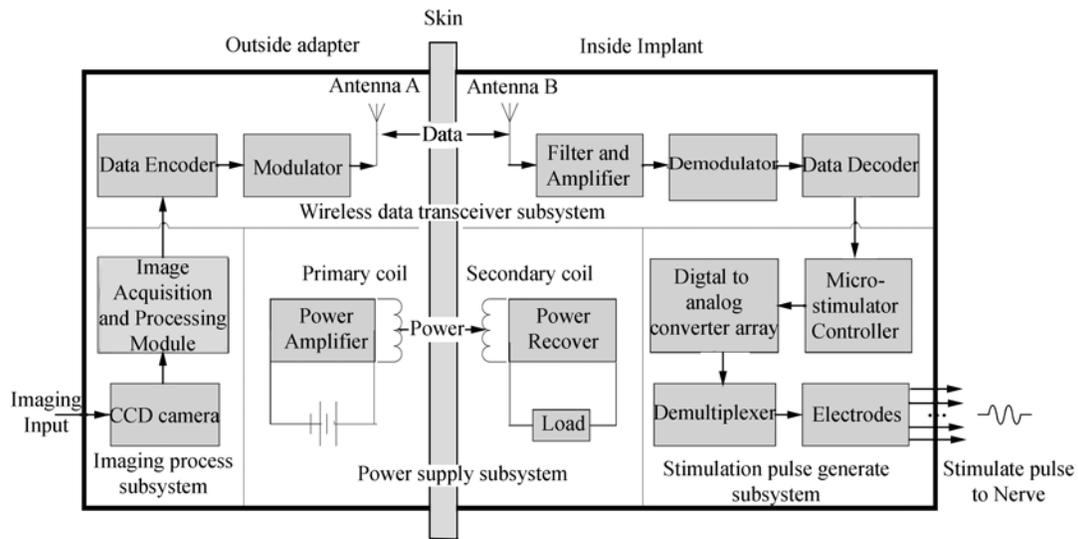


图 1 人工视觉系统的功能性描述

2.1 图像获取和处理子系统

图像处理子系统的功能是将摄像头捕捉的图像转化为刺激图案。由于图像和刺激图案之间的关系非常复杂，目前尚不十分清楚，所以这项功能极具挑战性。此外，图像处理子系统还要根据用户需求，具备变焦、亮度调整、增益控制、边缘增强、运动检测、对比度调整等功能。初期的图像处理子系统需要具备灵活性、实时性、轻便性、高性能等特性以便进一步升级。图像处理的主要算法包括像素的量化和一定的图像增强^[4]。

2.2 无线供能和数据传输系统

植入体与外界通过有线方式连接通信缺乏安全性，在临床上不可行。能量和数据必须以无线的形式从外部适配器无线传入视觉假体。无线供能是刺激视网膜、视神经、视皮层，以及运转视觉假体所有的电子装置和组件所必须的^[5]。体外适配器和植入视觉假体的数据通讯主要有两个目的：(a) 输入刺激参数给假体；(b) 输出来自假体的诊断信息。由于视觉假体需要连续不断的电源能量，在人体内植入电池供电也是不可行的。研究指出，低频的射频(RF)能够有效地为假体提供电源能量，而高速的数据通信则通过高频的RF载波进行传输。无线传输的设计必须综合考虑假体的安全标准和允许的传输频带，在两者之间做一个平衡，对于这两者都有严格的行业规范。

2.3 神经刺激脉冲发生子系统

视觉假体的核心是一个微电子集成电路芯片，这个芯片提供给视网膜、视神经和视皮层的电刺激信号^[6]。因为假体必须要足够小，所以超大规模集成电路(VLSI)和片上系统(SOC)技术被应用研制人工视觉刺激器。刺激器芯片设计具有挑战性的因素包括：尺寸大小、耗电量、输出负载能力等，其中输出负载能力最重要，芯片必须能够提供足够的刺激电流输出，用以产生光幻视。数据和同步信号将从无线接收，然后通过微控制器输入D/A转换器阵列，在微控制器的控制下，产生双极性的刺激电流脉冲，经多路分解后送入刺激微电极，从而刺激视觉神经，产生视幻觉。

2.4 微电子封装

可植入式生物医学元器件的封装已经成为设计者的一个重大挑战, 因为元器件在保证其功能的同时, 不仅要防止体液的侵蚀、保证与外设正常通讯, 还要防止元器件的材料可能对人体造成的感染等损伤^[7]. 现在主要提出并发展了两种封装方式, 第 1 种是有着硬性外壳或胶囊的, 能够联结到元器件基底, 或是集成在系统内部的封装, 这个方案在制作上有很大的灵活性, 但却增加了整个装置的大小; 第 2 种是使用一层薄膜作为涂层材料, 这种方法在工艺上要求很高, 但是封装后的元器件和原芯片大小一样.

2.5 视觉刺激的双极性电流脉冲波形

视觉假体系统产生的刺激电流是一个双极性电流脉冲^[8], 用以下特性参数表征: 脉冲振幅 A 、脉冲持续时间 B 、脉冲周期 C , 如图 2. 对于视网膜视觉假体刺激参考值为: 双极性电流脉冲振幅 A 为 $100\sim 600\ \mu\text{A}$, 电流脉冲持续时间 B 为 $0.1\sim 2\ \text{ms}$, 脉冲周期 C 为 $8\sim 100\ \text{ms}$, 对应的刺激频率为 $10\sim 125\ \text{Hz}$.

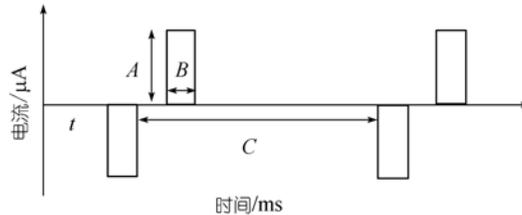


图 2 视觉刺激的双极性电流脉冲波形

2.6 刺激微电极

根据应用领域的不同, 微电极一般分为记录电极以及刺激电极^[9]. 刺激电极必须足够的细, 有一定的柔韧性以及生物相容性. 对于插入式视神经假体, 刺激电极必须具有一定的硬度. 通常, 采用硅基片做刺激电极, 这种电极可以做得很细, 也有一定的柔韧性, 但是需要专用的衬底, 而这个衬底在手术过程中比较难处理. 与硅电极不同, 聚合物电极本身具有一定的柔韧性, 可以做成弯曲或者其他形状, 同时不易折断. 两层聚合物, 夹一层金属做的电极, 具有更好的柔韧性. 聚合物微电极更适用于视网膜视觉假体, 因为视网膜是一个球面. 铂金也是做生物电极的很好材料. 考虑到铂金电极很细, 电流脉冲或者电荷平衡等因素可能会分解铂金电极, 亚微米的铂金电极需要能经受常年电流的冲击.

3 视网膜、视神经、视皮层视觉假体实现方法

视觉假体修复视觉需要执行多项基本功能. 首先, 它必须能检测到光源或是环境中的物体表面反射的光线, 并将其输入被植入的病人, 即光信号必须被转换成视觉刺激电信号. 其次, 人工刺激信号要送到目标视觉神经细胞, 并激起大脑皮层视觉响应. 除此之外, 作为一个系统, 视觉假体必须要安全、高效, 并能够被病人所接受, 并且它在人体内的功能至少要能维持数十年. 根据刺激微电极的植入位置不同, 现有的人工视觉方案主要有视网膜、视神经、视皮层假体^[10]. 附图 1 给出不同视觉假体的示意图.

3.1 视网膜假体方案

视网膜假体相对于视神经和视皮层假体, 在外科移植、接近目标视觉细胞方面有其独特的优势。视网膜位于眼球后部, 目前对图像空间物理位置与视网膜之间的映射已经了解得十分清楚。根据电极-神经元界面, 视网膜假体分为视网膜下视觉假体以及视网膜上视觉假体。对于视网膜下视觉假体, 首先通过视网膜或是巩膜、脉络膜血管层做一个切口通入眼内, 然后将一个光电二极管阵列植入到视网膜下腔, 用来解决病人因 RP 或是 AMD 引起的视觉问题, 因为太阳能电池通过光产生感应电流, 所以能够取代人眼中的光感受器。视网膜上视觉假体方案包括: 捕获和数字化由照相机的设备输入的外界图像, 再把这些图像转换成电刺激图案, 后者将用于激发、维持那些有生命力的内部视网膜神经细胞, 产生视觉效果。

3.1.1 视网膜上/下视觉假体方案的进展

在视网膜下视觉假体领域, Chow等^[11]将人工硅视网膜微芯片植入到 6 个病人体中, 接着进行了 6 到 8 个月的随访。Chow等人的报告称, 所有病人的视觉功能都得到了意想不到的改善, 其主要来源于视网膜区末梢, 靠近植入的地方。稍后, 他们论证了这种方法并不能应用到实际中去, 原因是这种方案缺少一个可行的能量供给^[12]。Zrenner^[13]以及Sachs^[14,15]也在独立研究视网膜下视觉假体。他们通过动物实验研究视网膜下的植入体的生物相容性以及长时间存在的稳定性。

Humayun博士及合作者在视网膜上视觉假体领域取得世人瞩目的进展^[16-20], 他们的视网膜上视觉假体包括一组眼外设备: 一个嵌入眼镜的小型轻型的照相机, 一个外形上包裹着电池盒和一个寻呼机的视觉处理设备。电刺激通过一根穿过巩膜(跨过眼壁)的电缆, 被传送到眼内视觉假体的一部分上。这个视觉假体是由 16 根间隔距离修正为 250~500 μm 的白金电极组成的阵列, 阵列上的微电极利用脉冲去刺激那些尚能活动的内视网膜视觉细胞。这个阵列暂时安置在视网膜的中央凹, 并通过一根穿过电极阵列插入巩膜的大头钉与内视网膜表面相连。在数次不同的动物模型上使用后, 初步的短暂(<3 小时)视网膜上膜刺激被应用在人类身上。实验的病人能够对加在视网膜上的电刺激感知到光幻视, 甚至能够探测到物体的运动, 识别物体的形状, 即可以得到粗糙的视觉感觉。下一代模型 2 正在发展中, 其在几个关键的地方比前一代有所改进^[21]。哈佛医学院的Rizzo等^[22]以及Eckmiller等^[23]在视网膜上假体领域也取得喜人的进展。

3.1.2 优点和不足

视网膜下视觉假体方法的优点有: 第 1, 微光电二极管直接代替了受损的光感受器细胞的功能; 第 2, 把视网膜下假体放置在仍有活性的内视网膜神经细胞附近, 这能够减少进行有效刺激所需的电流; 第 3, 无需机械固定装置能够减少外科手术在植入过程中产生的损伤。但是, 包含微电子设备的视网膜下假体, 由于区域限制, 将会有受到热耗散影响而造成热损伤的倾向。视网膜下假体中电极阵列, 可能会导致其在植入后发生移动。脉络膜切口越大, 就越会造成大范围的视网膜下出血。而到目前为止, 现有的视网膜下假体最大的不足是: 缺少对其光电二极管供能的外部电源。周围环境中光线的强度不足以产生驱动光电二极管的电流, 因此也不能产生超过阈值的刺激电流。

视网膜上视觉假体有以下优点: (a)设备的植入部分可以只放入最少数量的微电子元件, 而外部的佩戴部分则可以在不需要后续手术的情形下进行升级; (b)视网膜上的放置方式可以

使玻璃体像一个水槽那样为微电子元件散热; (c)使用者和医生可以通过电子装置全权控制图像处理, 因此可以为每位患者定制专用的设备. 视网膜前膜方案的缺点: (a)技术条件的限制, 使设备与内部视网膜间的连接增长; (b) 视网膜(神经节细胞) 输出的刺激图案, 要根据视网膜的编码模型, 从非常复杂的图像处理得到.

3.2 视神经假体方案

视神经是一个非常有趣和吸引人的假体切入点, 因为它作为视神经纤维, 将整个视场都包含在一个很小的区域中. 虽然视神经可以通过外科手术的方法达到, 但是这种方案仍有很多困难需要克服. 首先, 视神经是一个高密度的神经结构, 它在 2 mm 直径的圆柱体中, 包含了大概 120 万根轴突, 视神经的分布与走向相当复杂. 目前, 要找到神经细胞的刺激焦点位置, 以及了解视神经中视网膜区域的对应分布状态仍非常困难.

3.2.1 视神经方案的进展

最近, Veraart等人 [24] 公布了有关视神经的研究成果, 他们给一位视网膜色素变性失明的志愿者长期地植入了一个视神经电极, 然后将这个电极连在一个植入的神经刺激器和天线上, 一个带遥测的外部控制器用来使神经产生电活动, 并产生光幻视的感觉. 开环刺激不仅能采集光幻视的特性, 还能引起志愿者对简单的几何图案的感觉, 低的感觉阈值将最高电流强度限制在安全范围内. 在闭环情形下, 志愿者使用了一个戴在头上的视频照相机来探测投影屏. 志愿者进行一个有 45 种简单模式的训练, 在这个过程中对他的表现作评估. 通过学习, 志愿者在 60 s 内的识别分数达到了 63%. 在 8 s 内的方位识别上, 平均成绩达到了 100%. 不过, 要仅仅通过一个袖口电极得到视神经中的视网膜拓扑关系, 是非常困难的.

3.2.2 优点和不足

视神经是很容易通过外科手术接近的, 因此这种方法不仅能够避免对视网膜所需要的精细操作, 而且比视皮层方案的危险性要小得多, 所以, 这种方案对于患者来说是微创、操作简单、更加安全、更易接受的一种方案. 此外, 视神经更加紧凑, 而且有足够的长度给高密度的电极进行访问, 这是一个潜在的、能够提高视觉分辨率的优势. 另一个优点是, 所有来自视网膜的视觉信息都必须通过视神经传到大脑, 这一点让我们得以扩大视场恢复的范围. 尽管有上述的优点, 但是仍然还有许多困难需要克服. 第 1, 视觉和视神经的关系仍然不清楚. 第 2, 视神经非常细, 它的大小限制了更多的电极进行访问, 即限制了分辨率. 第 3, 袖口电极会压迫和损伤视神经. 此外, 这种方法还要求视神经是健康的, 而且能够对刺激做出应答. 对视神经的操作仍然是一种眼外方案, 但这种方案却比视网膜方案危险得多. 另外, 视神经刺激的方式、位置、大小、视觉感知的形式仍然不清楚. 大脑如何通过视神经刺激来重建视觉仍然需要进一步揭密.

3.3 视皮层方案

早在 20 世纪 60 年代 [25], 科学家已经开始视皮层假体的相关研究. 视皮层刺激的提出, 是希望能够通过一个低电流、高精度系统, 解决表面皮层刺激所带来的不足. 刺激设备使用的是靠近视觉细胞的较小的电极, 因此, 只需要较少的电流, 并产生一个更加局部化的刺激. Brindley 和 Dobbelle 是这一方法的先驱, 他们的研究最早证明, 通过长期植入的电极, 对枕部皮层的电刺激能够引起光幻视、形成感觉图像 [26-28].

3.3.1 视皮层方案的进展

伊利诺斯州视皮层视觉假体项目组和犹他州电极阵列小组都在从事视皮层视觉假体模型相关的研究^[29]。早先的视皮层视觉假体装置, 由 152 根皮层微电极组成, 被长期地植入到动物模型中。动物被训练使之能够使用电感应的点闪光或是光幻视, 执行记忆扫描任务。Fernández¹ 在视皮层方案上也做了大量工作^[30]。他们在失明的实验对象身上, 利用头盔式电磁刺激装置(TMS: transcranial magnetic stimulation), 发展了一种可靠的、无创的方法, 来研究交叉模型的可塑性程度以及保持视皮层功能的方法。有 25 个视力正常和 21 个失明的志愿者使用了他们的技术, 仅有 33% 的实验者对单 TMS 脉冲有光幻视。这些结论意味着, 视皮层假体修复视觉还需要进一步研究, 然而 TMS 可以用于给失明患者绘制他们残余视皮层的功能图, 即能帮助用于判断病人是否适合植入视觉细胞修复装置。

3.3.2 优点与不足

视皮层方案能够帮助因各种不同的疾病导致失明的病人, 因为这种方案可以不考虑视觉通路上其他组织的病变, 而通过直接刺激视皮层恢复视觉, 就这一点而言, 这种方案具有恢复最大数量失明病人视力的潜力。如青光眼和糖尿病性视网膜变性等疾病会破坏人的内部视网膜和视神经, 所以就只能使用皮层方案进行治疗。相对于视网膜假体和视神经假体, 皮层假体需要更高的安全系数。因为相对于眼部的手术, 脑部的手术通常会导致高发病率和死亡率。另外, 皮层视觉假体还必须能够处理视网膜和外侧膝状体核产生的大量的、重要的信号。所以, 如何适当地布置初级视皮层上的电极仍然是一项巨大的挑战。

4 本课题组的进展

2004 年, 中国成立了跨学科的“视觉假体研究项目组”, 上海交通大学的任秋实被任命为该项目的首席科学家。这项工作已经列入了“九七三”计划(中国国家重点基础研究发展计划)。下面是本课题组的研究进展。

猫经常用于动物实验, 但是因为兔子的视神经比较容易暴露, 这里选择兔子作为动物模型。此外, 兔子的视神经直径更大, 所以通过电极访问视神经会更方便。动物实验对兔子的活体视神经进行二维显微镜解剖研究, 其位于眼球后 5 mm 的视神经截面图也已制做出来。这可以帮助我们在实验中确定适当的放置位置, 以及如何放置电极到视神经纤维束中。通过穿刺在视神经上的微电极阵列刺激轴突, 这点与 Veraart^[24]设计的视神经假体不同, 后者的特点是在视神经的表面安放 1 个袖口表面电极和 4 个接触电极, 而前者则是在视神经上穿刺一个微电极阵列。穿刺电极阵列将用来激发可变的神经信号, 并直接以视觉恢复为目的给视神经提供电刺激。当电刺激作用在视神经纤维上时, 动物视皮层的 EEP(电诱发电位)响应将被记录下来, 这样就能够测试插入的微电极阵列的功能, 同时也能确定其原理。更进一步研究将会帮助我们确定更详细的参数, 包括神经刺激电流的阈值以及动态范围等。附图 2 说明了视神经假体中电极的 3 种不同的放置位置, 即位于表面、视神经鞘内部、穿刺。在实验中, 输入的是单个双相脉冲刺激, 研究刺激脉冲的不同参数: 相位幅度、脉冲宽度、相位模式对视皮层响应的影响。在视神经插入的电极进行电刺激会相应的在视皮层激起电响应, 也就能感应到光幻视, 从而产生视觉感觉。研究表明, 不同的刺激模式会导致相应不同的 EEP 响应, 这样便为研究视神经纤维束内的电刺激编码提供了一定的电生理实验基础。

4.1 视神经视觉假体以及视神经刺激芯片(ONSC: optic nerve stimulator chip)

在我们的设计中, 视神经视觉假体主要由 ONSC 和 RF chip 两种芯片构成, 如图 3. ONSC 由我们自主设计, 主要包括电源恢复、微控制、多通路刺激脉冲产生器等功能模块. 在无线数据通讯子系统中, 采用德州仪器的 CC1100 系列射频芯片. CC1100 是一款为无线低功率应用设计的低耗、高精度的单芯片超高频收发器, 其电路设计满足 ISM(工业、科学、医疗)和 SRD(短程元件)要求的 315, 433, 868 和 915 MHz 等频带. 射频收发器与一个高度可设置基带调制解调器集成在一起. 这种调制解调器支持多种调制模式, 而且其可设数据传输率能够达到 500 kb/s, 数据传输速率能满足视神经假体早期的研究与临床需求. 此外, 这块芯片以下特性促使我们选择它: 体积小, QLP 4 mm×4 mm 的封装, 20 个引脚, 图 4 给出该芯片与 1 角人民币硬币的比较示意图, 这点对于植入体来说非常重要; 高效的 SPI 接口容易与 MCU/DSP/FPGA/ASIC 连接; 无线电唤醒功能, 自动低功耗的 RX 轮询, 支持睡眠模式; 高度集成化, 下一代 CC1110 片上系统产品不但集成 C1100 的所有功能, 而且集成一个工业标准增强的 8051 MCU 内核, 以及 32 KB 的系统内可编程闪存, 4 KB 的 RAM 等外设, 是功能强大的片上系统(system on chip: SOC)解决方案. 该芯片的应用将进一步提高整个系统的集成度.

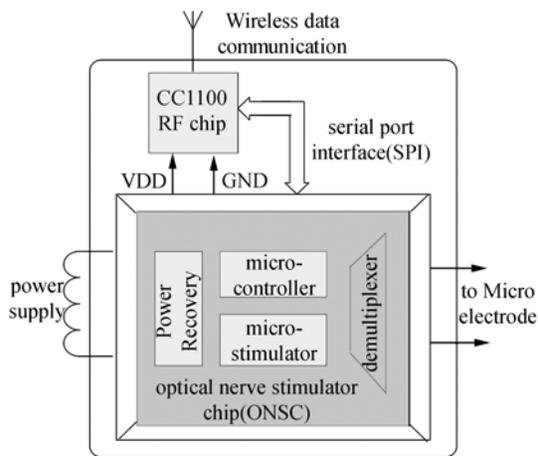


图 3 视神经视觉假体结构图

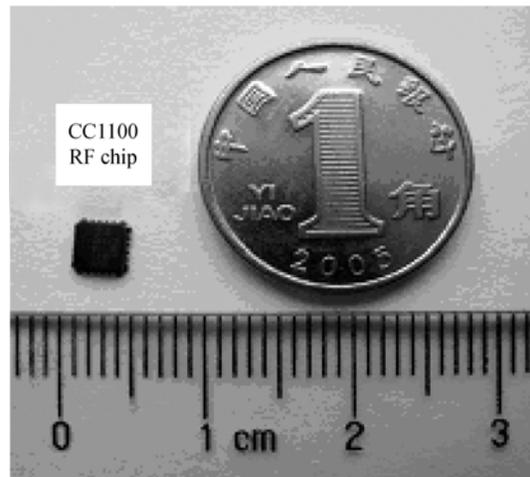


图 4 CC1100 与硬币的尺寸比较

5 未来展望

通过视觉假体产生的电脉冲刺激, 确实能够在视皮层引发相应的活动电位, 从而恢复视觉, 但是其实现过程中仍要克服许多障碍. 生物视觉信息的编码、传输、以及大脑视觉重建等机理如何? 如何让视觉假体长期和稳定地保存在体内? 神经细胞在不改变其形态和功能的情形下, 能否忍受长期的电刺激? 通过视觉假体, 失明的病人能感知到哪种形式的图像? 这些问题都需要进一步探索. 人工视觉发展的每一个主要阶段——假体原型产品、外科手术、植入材料的长期稳定性和生物适应性, 在体外或是在动物模型上的电测试, 在动物大脑的电活动记录等的成功实验——都给我们信心. 人工视觉为失明患者恢复视力将在不久的将来成为现实. 附图 3 给出未来视觉假体的原型机.

致谢 感谢上海交通大学生命科学技术学院激光与光子生物医学研究所的同事以及同学的合作与交流, 同时也感谢加利福尼亚大学的刘文泰教授所给予的建议。

参 考 文 献

- 1 House W F. Cochlear implants. *Ann Oto Rhinol Laryn*, 1976, 85(Suppl 27, Pt 2): 1—93
- 2 Zrenner E. Will retinal implants restore vision? *Science*, 2002, 295(5557): 1022—1025 [\[DOI\]](#)
- 3 Weiland J D, Liu W T, Humayun M S. Retinal prosthesis. *Annu Rev Biomed Eng*, 2005, 7: 361—401 [\[DOI\]](#)
- 4 Becker M, Eckmiller R, Hunerman R. Psychophysical test of a tunable retina encoder for retinal implants. *IEEE Neural Netw*, 1999, 1: 92—95
- 5 Troyk P, Schwan M. Closed-loop class E transcutaneous power and data link for microimplants. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1992, 39(6): 589—599 [\[DOI\]](#)
- 6 Liu W, Vichienchom K, Clements M, et al. A neurostimulus chip with telemetry unit for retinal prosthesis device. *IEEE Solid-St Circ*, 2000, 35(10): 1487—1497 [\[DOI\]](#)
- 7 Nichols M. The challenges for hermetic encapsulation of implanted devices-A review. *Crit Rev Biomed Eng*, 1994, 22(1): 39—67
- 8 Singh P R, Liu W, Sivaprakasam M, et al. A matched biphasic microstimulator for an implantable retinal prosthetic device. In: *Proc Int Symp Circ Syst*. Hiroshima, Japan, 2004, 4:1—4
- 9 Sui X H, Zhang R X, Pei W H, et al. Fabrication of a silicon-based microprobe for neural interface applications. *Chinese J Semiconduct*, 2006, 27(10): 1703—1706
- 10 Merabet L B, Rizzo J F, Somers D C, et al. What blindness can tell us about seeing again: Merging neuroplasticity and neuroprostheses. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6: 71—77 [\[DOI\]](#)
- 11 Chow A Y, Chow V Y, Packo K H, et al. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122: 460—469 [\[DOI\]](#)
- 12 Pardue M T, Phillips M J, Yin H, et al. Possible sources of neuroprotection following subretinal silicon chip implantation in RCS rats. *J Neural Eng*, 2005, 2: S39—S47 [\[DOI\]](#)
- 13 Zrenner E. The subretinal implant: Can microphotodiode arrays replace degenerated retinal photoreceptors to restore vision? *Ophthalmologica*, 2002, 216(Suppl 1): 8—20 [\[DOI\]](#)
- 14 Sachs H G, Schanze T, Wilms M, et al. Subretinal implantation and testing of polyimide film electrode in cats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 243: 464—468 [\[DOI\]](#)
- 15 Sachs H G, Schanze T, Brunner U, et al. Transscleral implantation and neurophysiological testing of subretinal polyimide film electrodes in the domestic pig in visual prosthesis development. *J Neural Eng*, 2005, 2: S57—S64 [\[DOI\]](#)
- 16 Humayun M S, Weiland J D, Fujii G Y, et al. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic crude operations and even see faces they have not seen in many years. *Retinal prosthesis. Vision Res*, 2003, 43: 2573—2581 [\[DOI\]](#)
- 17 Lakhnpal R, Yanai D, Weiland J D, et al. Advances in the development of visual prostheses. *Curr Opin Ophthalmol*, 2003, 14: 122—127 [\[DOI\]](#)
- 18 Yanai D, Lakhnpal R R, Weiland J D, et al. The value of preoperative tests in the selection of blind patients for a permanent microelectronic implant. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2003, 101: 223—228
- 19 Guven D, Weiland J D, Fujii G Y, et al. Long-term stimulation by active epiretinal implants in normal and RCD1 dogs. *J Neural Eng*, 2005, 2: S65—S73 [\[DOI\]](#)
- 20 Michael J M, David S H, Rohit R L, et al. Retinal prostheses for the blind. *Ann Acad Med Singap*, 2006, 35: 137—144
- 21 Humayun M S, de Juan E Jr, Weiland J D, et al. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res*, 1999, 39: 2569—2576 [\[DOI\]](#)
- 22 Rizzo J F, Wyatt J, Loewenstein J, et al. Perceptual efficacy of electrical stimulation of human retina with a microelectrode

- array during short-term surgical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44: 5362—5369 [\[DOI\]](#)
- 23 Eckmiller R E, Neumann D, Baruth O. Tunable retina encoders for retina implants: Why and how. *J Neural Eng*, 2005, 2: S91—S104 [\[DOI\]](#)
- 24 Veraart C, Wanet-Defalque M C, Gerard B, et al. Pattern recognition with the optic nerve visual prosthesis. *Artif Organs*, 2003, 11: 996—1004 [\[DOI\]](#)
- 25 Brindley G. The number of information channels needed for efficient reading. *J Physiol*, 1965, 177: 44—47
- 26 Brindley G, Rushton D. Implanted stimulators of the visual cortex as visual prosthetic devices. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1974, 78: OP741—745
- 27 Dobelle W H, Mladejovsky M G, Girvin J P. Artificial vision for the blind: Electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis. *Science*, 1974, 183(123): 440—444
- 28 Pollen D A. Responses of single neurons to electrical stimulation of the surface of the visual cortex. *Brain Behav Evol*, 1977, 14(1-2): 67—86
- 29 Troyk P, Bak M, Berg J, et al. A model for intracortical visual prosthesis research. *Artif Organs*, 2003, 27: 1005—1015 [\[DOI\]](#)
- 30 Fernandez E, Alfaro A, Tormos J M, et al. Mapping of the human visual cortex using imageguided transcranial magnetic stimulation. *Brain Res Protoc*, 2002, 10: 115—124 [\[DOI\]](#)