

微电极阵列大脑电信号检测技术的进展

封洲燕, 王 静

(浙江大学生物医学工程与仪器科学学院生物医学工程教育部重点实验室, 浙江杭州 310027)

摘 要: 微电极阵列记录技术提供了一种理想的神经电生理检测手段, 可以同时获得大量神经细胞的电活动信息, 对于深入研究大脑神经细胞及其网络的工作机制, 开发新的神经修复技术具有重要的意义. 近年来迅速发展的用于在体神经信号检测的微电极阵列主要有两种类型: Utah 电极和 Michigan 电极. 本文将介绍它们的制造工艺、结构、特点、应用进展, 及其用于检测和分析神经细胞场电位和胞外动作电位的方法和原理; 并且, 分析和探讨微电极阵列在电极制造、信号记录和信号分析等方面亟待解决的一些问题和今后的发展方向, 以促进我国在微电极阵列开发和应用领域的快速发展.

关键词: 微电极阵列; 神经电生理; 结构; 应用; 场电位; 动作电位脉冲

中图分类号: TN4, R338 **文献标识码:** A **文章编号:** 0372-2112 (2009) 01-0153-07

Progress of Microelectrode Arrays for Brain Signal Recordings

FENG Zhouryan, WANG Jing

(College of Biomedical Engineering and Instrument Science, Key Laboratory of Biomedical Engineering of Ministry of Education, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310027, China)

Abstract: The recording technique of microelectrode arrays provides an ideal means for obtaining the large amount of neuronal electric activity, simultaneously. The technique has significant impacts on the intensive investigations for the mechanisms of neurons and their networks, as well as on the development of novel neural prosthetic and therapeutic devices. Utah microelectrode and Michigan microelectrode are two major types of rapidly developed electrode arrays that have been used in neural signal detections *in vivo*. In this paper, the manufacture, the structure, the feature and the application of both types of electrode are compared. The principles and methods for the detection and analysis of neural field potentials and unit activity by using the electrode arrays are described. In addition, the challenges and further development in electrode fabrication, in neural signal recording and in signal processing are discussed.

Key words: microelectrode array; neuro electrophysiology; structure; application; field potential; spike

1 引言

大脑是生物体内结构和功能最复杂的组织, 人的大脑内有上千亿个神经细胞, 每个神经细胞可以有成千上万个突触与其它神经细胞形成连接, 组成极其复杂的神经网络, 快速传导和处理神经脉冲信号. 大脑对于外界事件的响应以及信息处理的每一个过程, 都需要涉及许多神经细胞的共同作用^[1,2], 显然, 要获取每一个神经细胞工作过程中的电信号变化是不可能的, 但是, 要揭示大脑完成信息处理的复杂机制, 必须获得活体大脑环境中足够数目的神经细胞的电活动信息.

微电极检测技术的发展和應用一直是神经电生理研究的关键, 上世纪中期毛细玻璃管拉制的玻璃微电极的发明, 使人们可以将电极尖端插入神经细胞内, 考察

细胞体或轴突、树突内的电位变化, 用玻璃微电极实现的膜片钳技术甚至可以记录到细胞膜上单个离子通道的电流信号, 极大地推动了神经电生理学在细胞水平和分子水平的研究. 但是, 在活体大脑中使用玻璃微电极进行细胞内记录或进行膜片钳记录是一项难度相当大的实验操作技术, 每次只能记录到少数 1~2 个神经细胞的电信号^[3], 也无法长时间或长期记录细胞电信号. 除了毛细玻璃管电极以外, 人们还使用绝缘的细金属丝制作电极, 由数根金属丝制作的电极植入大脑组织, 每根金属丝暴露的尖端可以记录到多个细胞外动作电位, 一束金属丝就可以同时记录到大量单细胞动作电位 (multiple single unit, 以下将细胞外记录的单细胞动作电位简称为 Unit 电位)^[1,4]. 金属丝电极是至今为止动物行为和认知研究中 Unit 电位检测的主要方法之一^[5,6].

但是,金属丝微电极一般都由实验室人员自己制作,方法复杂,不易操作,电极质量也难以保证。

近年来,采用先进的微电子集成电路制造技术,以半导体硅为材料的多记录点微电极阵列技术迅速发展,产品的成功率和重复性问题得到了较好的解决。这种电极具有体积小、记录点多、结构形式多样化、性能稳定可靠等特点。电极植入大脑组织后,对神经细胞的损伤小,可以在二维、甚至三维脑区中同时检测多达上百个记录点的场电位和神经细胞的 Unit 电位。这种微电极阵列不仅在神经电生理学实验研究中获得了成功的应用^[2,7],近几年还被成功地用于临床残疾病人的康复治疗^[8,9],成为实现“思维控制机器”的脑机接口的主要手段之一。另外,高密度微电极阵列记录技术的应用,还将揭示神经细胞之间相互连接形成神经网络的信息,极大地推动神经编码、神经网络信号处理和信息存储机制的研究^[2,10],以及智能计算机系统的开发。

为了促进我国在微电极阵列开发和应用领域的快速发展,本文介绍用于在体大脑神经细胞电信号记录的半导体集成微电极阵列的制造工艺、结构、使用特点及其应用进展,并且,介绍微电极阵列检测神经细胞电信号的方法和原理,最后,分析了微电极阵列今后的发展方向,探讨了在电极制造、信号记录和信号分析方面亟待解决的一些问题。

2 微电极阵列的结构和分类

如今,已经商品化、并被广泛应用的半导体集成硅微电极阵列(Silicon electrode array, SEA)主要有两大类,一类是美国犹他大学开发的针形微电极阵列(Needle electrode array)^[11,12],被称为 Utah 电极或平面电极;另一类是美国密歇根大学开发的线性微电极阵列(Linear silicon electrode array, LSEA)^[13],被称为 Michigan 电极或线性电极。这两类电极都可以用于急性或慢性记录大脑组织中细胞外场电位和大量单细胞动作电位,但是,在制造工艺、结构和成本上有比较大的区别,下面将详细介绍。还有另一类半导体多电极阵列(Multi electrode array, MEA)是在一个小池的底部制作高密度分布的测量点,用于离体脑片或体外培养的神经细胞电信号检测,这类电极阵列不能用于在体检测^[14],本文将不做介绍。

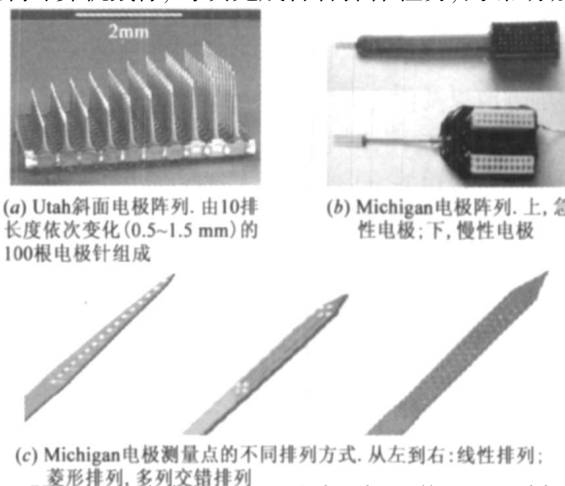
2.1 Utah 电极(平面电极阵列)

这类电极采用整块硅片制作^[11,15],用 N 型硅作基底,在其中用热迁移法形成多个 P 型硅通道,从基底的一面穿透到另一面,这些 P 型硅通道彼此绝缘;去除多余的 N 型硅,只留一薄层包裹在 P 型硅周围后,形成多个细针,产生正方形电极针阵列。电极针尖端的信号采集部位为铂金镀层,其长度约为 35~75 μm ,尖端暴露面积约 0.005 mm^2 ,电极其余部分和底托均用聚酰亚胺涂

层绝缘。电极针底部直径约 80 μm ,尖端直径约 2~6 μm 。一般为 10×10 电极针阵列,4 mm×4 mm 面积中共 100 个电极,电极之间间隔 400 μm ,电极电阻约 100~600 k Ω 。同一电极上,所有电极针长度可以一致,有 0.5 mm、1.0 mm 和 1.5 mm 等不同规格,也可以从 0.5 mm 到 1.5 mm 逐排变化,每排电极针比前一排电极针长 0.1 mm,形成斜面电极阵列(图 1(a))。由于使用整块单晶硅为材料,电极的成本高,售价一般在 2~3 千美元一个。

这种电极的特点是记录点在电极针尖端绝缘层暴露处,位于同一个平面或斜面上,电极可记录的深度比较浅,多用于记录大脑中枢神经系统浅表部位的神经电信号,也用于外周神经电刺激。由于电极针密度很高,为了减小植入过程中对于组织的损伤,一般使用气动冲击器将电极快速打入脑组织。另外,电极针的强度较高,不易折断,手术过程中即使不小心触碰到颅骨等硬质物体,电极仍然可以完好无损。

用 Utah 斜面电极阵列刺激外周神经,进行残疾肢体的康复治疗时,不仅可以克服传统卡式电极(Cuff electrode)会减少神经束供血的缺点,还可以分别刺激不同的神经束,对神经束控制的肌肉群进行选择性的刺激^[12]。利用 Utah 电极阵列记录大脑中枢神经元的胞外动作电位的研究也很多,Lehmkuhle 等人用 0.5 mm 长的平面电极阵列植入大鼠嗅球,检测了不同浓度气味刺激时嗅球神经细胞发放的时空特性,发现电极上 59% 的电极针可以记录到神经发放的 Unit 电位,其中,分别有 39%、36%、19%、5% 和 1% 电极针记录到 1 个、2 个、3 个、4 个和 5 个神经细胞的 unit 电位^[16],表明这种电极可以有效地记录神经元动作电位。美国食品与药物管理局(FDA)已经批准这种电极作为神经交互界面用于临床试验,最近已报道了成功的应用案例^[8],在高位截瘫病人的大脑皮层运动区植入 Utah 电极阵列,记录病人想象肢体运动时神经元的发放,并解码这些信号,用于控制计算机鼠标,可以完成各种操作任务,为帮助残疾



(a) Utah 斜面电极阵列,由 10 排长度依次变化(0.5~1.5 mm)的 100 根电极针组成

(b) Michigan 电极阵列,上,急性电极;下,慢性电极

(c) Michigan 电极测量点的不同排列方式,从左到右:线性排列;菱形排列,多列交错排列

病人恢复独立生活能力创造了条件。

2.2 Michigan 电极(线性电极阵列)

这类电极属于薄膜电极(thin-film microelectrode) (图 1(b)), 与集成电路制造相似, 采用微电子制造技术, 在硅或陶瓷材料为基底的薄片上, 按照设计好的电极线路, 喷镀上导电金属; 或者在整个覆盖有导电金属层的印制板上, 蚀刻去除不需要的部分, 留下需要的电极线路, 导电金属可以是镍、不锈钢、钨、金或铂。然后, 除了记录点以外, 在其余连接记录点和输出端的导电线路上覆盖绝缘层, 常用的绝缘材料是氮化硅^[4, 17-19]。为了增强导电性能和生物相容性, 记录点表面镀上铱或金。

Michigan 电极记录点的排列方式有很多种^[2, 13, 20], 最基本的排列结构是在一个记录杆上等间距线性排列一系列记录点, 因此被称为线性电极阵列。只有单列记录点的电极也称为一维电极阵列, 包含数根记录杆的电极称为二维电极阵列, 数个二维电极组合使用还可以形成三维电极阵列。其实, 记录点在电极杆上的排列方式并不只是线性的, 如图 1(c) 所示, 为了模仿传统金属丝制作的四极(tetrode)电极, 记录点被排列成菱形; 还有的在单根记录杆上多列交错排列记录点, 使得在单根记录杆上就可以实现二维记录。

Michigan 电极阵列的规格很多, 记录点接触面积有上百至上千平方微米的规格, 同一根记录杆上记录点数目有 4~16 个(单列)、甚至 64 个(多列), 记录点之间的间距有 25~200 μm ; 同一个电极上记录杆数目有 1~8 根, 记录杆之间的间距有 125~500 μm 。根据用户的要求, 还可以定制特定规格的电极。Michigan 电极有急性和慢性电极之分(图 1(b)), 分别用于急性麻醉状态的短时间记录和慢性埋植的长期记录, 急性电极可以重复使用, 慢性电极是一次性的。这种电极价格比 Utah 电极便宜, 数百美元一个, 记录点多的电极价格较高。

Michigan 电极非常薄, 厚度只有 15 μm , 很容易进入大脑组织, 无需专用的工具, 但是, 强度不如 Utah 电极, 比较脆, 容易被折断, 大鼠这类小动物的硬脑膜也不能穿透, 电极植入手术时, 需要先挑破硬脑膜, 再将电极插入脑组织。虽然这种电极也可以作为刺激电极, 但是, 由于导电路径比较细, 通常只作为记录电极使用。

由于记录点不是在电极尖端, 而是排列在电极杆表面, 电极在脑组织中进行时会损伤一些神经细胞, 而且早期的电极基底和镀层比较厚, 邻近记录点的神经细胞成活率低。因此, 早期这类电极多用于场电位记录。随着制造工艺水平的提高, 现在这类电极也可以很好地用于细胞 unit 电位的检测, 记录点面积较小时, unit 电位的分辨率较高^[7, 13]。国内也已开始研制这种电极^[21]。

3 微电极阵列在体记录和检测神经元电信号

集成微电极阵列具有记录点多、密度高、体积小、电

极对神经细胞损伤小等特点, 植入大脑组织后, 使用宽频带放大器(如: 0.1 Hz~5 kHz), 可以同时检测到细胞外场电位和邻近电极区域的单细胞 unit 电位。场电位是细胞群体突触电位和动作电位的整合, 频率较低, 幅值较大, 为毫伏级水平; Unit 电位的持续时间只有 1~2 ms, 频率较高, 幅值只有数十至数百微伏, 通常被淹没在场电位信号中。用模拟或数字滤波器进行高通滤波, 截止频率取 300~800 Hz^[22, 23], 除去低频场电位信号, 可以提取 unit 信号^[24]。下面举例介绍集成微电极阵列在场电位电流源密度分析(Current source density, CSD)和 unit 信号检测中的应用。

3.1 场电位和电流源密度分析

集成微电极阵列上的记录点位置分布精确, 使用多维电极记录场电位时, 可以直观地显示大脑局部组织中确定距离上的场电位信号, 便于研究神经信号的传播和扩散过程, 计算信号的传导速度和方向^[25, 26]。当线性电极阵列记录点的排列方向与被记录的神经细胞生长方向一致时, 各个记录点可以依次测量到神经细胞树突、胞体和轴突不同层次上的电压信号。

神经细胞的电活动是由流经细胞膜的跨膜电流产生, 电流形成回路, 电流流出细胞的部位, 在细胞外形成电流源(source), 电流流进细胞的部位, 在细胞外形成电流穴(sink)。场电位记录不能准确反映细胞的这种电流活动, 使用 CSD 法可以显示电流源和电流穴在时间和空间上的分布^[27-29]。CSD 由一定距离间隔上记录的多路场电位信号计算得到, 常用的是一维 CSD, 其计算公式是:

$$\begin{aligned} \text{CSD}(z, t) = & \{ \sigma(z) [\phi(z, t) - \phi(z - N\Delta z, t)] \\ & - \sigma(z + N\Delta z) [\phi(z + N\Delta z, t) \\ & - \phi(z, t)] \} / (N\Delta z)^2 \end{aligned}$$

其中, z 是记录点位置坐标(如记录深度), t 是时间, $\phi(z, t)$ 是 t 时刻在 z 位置记录的场电位, Δz 是相邻记录点之间的距离间隔, $\sigma(z)$ 是神经组织电导率。因此, $\text{CSD}(z, t)$ 实际是场电位的二阶差分, 正值表示电流源, 负值表示电流穴, 其单位是 mV/mm^2 。设电导率为常数, $N=1$, 则上述计算公式可以简化为:

$$\text{CSD}(z, t) = \frac{\sigma/2 [\phi(z, t) - \phi(z + \Delta z, t) - \phi(z - \Delta z, t)]}{(\Delta z)^2}$$

实际计算时, 常常只需要得到不同位置上 CSD 的相对值, 因此, σ 可以省略。

由此可见, 获得细胞外电流密度分布的关键是要在神经组织中高密度记录多点场电位, 相邻记录点之间的距离间隔一般要求小于 100 μm 。在集成微电极阵列出现以前, 经常使用单个玻璃电极或金属丝电极以一定的位移量多次移动微电极, 测量得到不同深度的场电位信号, 用于计算 CSD, 在记录时要尽可能使电极每次移动

的距离大小一致,而且,这种方法只能用于具有重复性的诱发电位的 CSD 分析^[30-31],对于随机的自发电位,无法在移动电极后得到重复的信号,因此,不能作 CSD 分析。

现在,记录点高密度线性排列的微电极阵列给 CSD 分析提供了理想的工具,例如,使用记录点间距为 25~50 μm 的 Michigan 电极,进行 CSD 分析以后,Kloosterman 等人发现,当正向刺激施加在 CA1 区锥体细胞的顶树突或基树突这两个不同部位时,动作电位产生的起始点不同。刺激基树突时,动作电位最先出现在轴突起始段或胞体,然后向顶树突方向传播;刺激顶树突时,动作电位则最先出现在接近顶树突,距离胞体 50~100 μm 处,然后向胞体和基树突传播^[28]。这种不同树突群之间电位相互传播现象的发现,对于研究突触可塑性的机制具有重要意义。

3.2 细胞外动作电位—Unit 信号的检测和分析

细胞内记录方法可以检测到包括阈下膜电位变化和阈上动作电位的详细信息,但是在体内记录的操作很困难。采用细胞内和细胞外同时记录的方法已经证明^[2,23],细胞外记录方法虽然不能反映阈下膜电位变化,但是可以正确反映阈上动作电位的时程和幅值变化,还能体现锥体细胞和中间神经元等不同细胞产生的动作电位的波形特征,重要的是细胞外记录技术可以同时检测到大量细胞的动作电位。

大脑中各种神经细胞和细胞间液形成了一个容积导体,单个细胞动作电位引起的跨膜电位的变化在这个容积导体中传播,随着距离的增加,电位衰减。理论分析表明,一个电极测量点可以记录到其周围大约 50 μm 区域内的 60~100 个神经元的 unit 信号,但是,实际实验记录中,由于电极对细胞的损伤以及检测仪器的噪声等因素的影响,每个测量点通常只记录到数个神经细胞的 unit 电位^[2,22]。集成微电极阵列有高密度分布的多个测量点,可以同时检测到多达上百个神经细胞的电活动。其中,Utah 电极阵列由于记录点在电极针尖端,其周围的细胞受电极植入损伤的影响较小,因此记录 Unit 电位的效果比 Michigan 电极好,已被用于临床截瘫病人实现脑机接口的神经交互界面^[8]。但是,由于这种电极的结构特点和电极针长度的限制,不适于深部脑组织的记录。另外,Utah 电极每个记录针相当于单根金属丝电极,各记录点之间间隔又较大(400 μm),同一个细胞的 Unit 电位只能被其中一个记录点检测,无法区分来自不同细胞的具有相同幅值的 Unit 电位。

Michigan 线性电极的记录点排列形式多,间隔尺寸、记录点的面积也有多种选择,其产品中较大面积的记录点(1250 μm^2)也可以记录到 Unit 电位^[32],测量点面积越小,Unit 电位分辨率越高,但是,测量面积小时,电

极阻抗大,记录时容易产生较大的噪声。模仿传统四极(tetrode)金属丝电极的 4 个测量点高密度菱形分布的 Michigan 电极(图 1(c)),其中多个测量点可以在垂直和水平方向上同时检测到来自同一个神经细胞的 Unit 电位,来自不同细胞的电位即使在其中一个记录点有相同幅值,也可根据其它记录点上电位幅值的差别被区分出来^[2,13,33],并且,还可确定神经细胞的空间位置信息^[1]。电极上垂直分布的记录点在大鼠海马 CA1 区,顺着细胞生长的方向,距离胞体上下各 100 μm 范围内都可以检测到同一个细胞的 Unit 信号,Herze 等人用 25 μm 间隔垂直分布的 6 个记录点研究了单细胞动作电位发生的起始位置^[22]。由此可见,Michigan 电极阵列在 Unit 电位检测中可提供多维空间区域中的更多的神经元信息。

4 在体微电极阵列记录技术今后的发展

4.1 电极制造技术和信号记录技术的发展

利用先进的微电子制造技术(Micro-electro mechanical system, MEMS),微电极阵列的进一步发展要继续提高记录点密度,增加记录范围,以便同时检测到更多神经元的信号;还要减小植入部分的电极体积,从而减小对脑组织的损伤。为了减小长期慢性植入微电极对于脑组织产生的伤害和影响,增强电极的生物相容性也是重要的研究课题之一^[34],例如,在电极表面覆盖生物活性物质,可以抑制损伤部位的扩大,形成一种能促使神经向电极针生长的神经界面^[35]。

随着通道数目的增加以及电极尺寸的减小,电极的阻抗会增加,对信号放大电路的要求也有所提高。目前,提供 Utah 和 Michigan 集成微电极阵列配套放大器的厂家已有不少,如 Cyberkinetics, Tucker-Davis Technologies (TDT) 和 Neuralynx 等公司,这些仪器都配有用于场电位和 Unit 电位记录和分析的软件,其中 TDT 公司的软件具有较大的灵活性,可以由用户根据自己的需要,编程设计记录界面和存储数据的方式,但是,有时这种灵活性也会给不太熟悉编程的用户造成不便。

另一方面,虽然还没有商品化,但是在微电极阵列上直接制作集成放大器等电路的电极已有研究^[7,36],这类电极被称为有源电极(Active probe),不带有信号处理电路的电极则称为无源电极(Passive probe)。有源电极上的电路可以包括放大器、滤波器和模数转换器^[29,37,38]。因为在体携带、直接贴近大脑组织,这些集成电路必须体积小,功耗低,以免引起周围组织温度过高,对脑组织造成损伤;同时,应具有较高的信噪比和稳定性。有源电极的信号放大邻近信号采集部位,有利于减小记录噪声,便于提取更多细胞的 Unit 信号,而且,为发展无线检测技术打下了基础。

实际上,用于自由活动动物或截瘫病人神经假体的

记录系统比较理想的是无线检测方式,但是,神经细胞发放的 Unit 信号幅值较小、频带较宽,由于受到放大电路和无线传输等器件的体积、传输速率和距离的限制,目前已经实现的可以传输高频神经细胞发放信号的无线系统都存在着这样或那样的不足:或者是只有单通道信号的传输^[39,40];或者是多通道的体积和重量过大^[41](200 多克);或者是功耗太大或电源不足,只能工作几十分钟^[42];或者是传输距离比较短^[43](0.5m)。最近, Harrison 等人设计了可以完全包埋于皮肤下面的植入式有源电极^[44],由 Utah 电极、放大器、脉冲检测器、低功耗模数转换器和数据发射器等部分组成,采用感应线圈经过皮肤给植入式芯片供电,并使用数据压缩技术,不直接传输神经细胞 Unit 发放的原始波形数据,只传输发放产生的时间,这样,有希望将具有 100 个记录点的 Utah 电极采集的信号以无线的方式传出。这种方式可以避免皮肤上连接接口处的感染和连接线耦合的噪声。但是,由于数字电路对于模拟电路的干扰问题尚未解决,整个装置没能达到预期的结果。另外,这种装置运行时,外部控制器和接收器仍需要接近植入式电路(2cm 距离范围内),通过连线或第二次无线传输才能将数据送到外部主设备,其它研究小组也提出了类似的设计思路^[45,46]。由此可见,要实现植入式有源微电极器件及其信号发射器的微型化、低功耗、高速大量数据的无线传输,还需要解决许多技术问题。

4.2 信号分析技术的发展

除了微电极阵列制造技术和配套硬件设施的发展以外,记录信号的分析处理也面临着挑战,特别是对于大量单细胞发放信号的分析。急需研究的问题主要有:神经细胞发放脉冲的分类,多细胞之间连接关系的确定,细胞发放序列信息的分析和提取,神经编码和解码机制的研究,神经发放动态过程的研究等等^[2,10,47]。

目前普遍采用的 Unit 信号数据分析技术还是传统绝缘金属丝或玻璃微电极记录信号的分析方法。首先,常用的分类方法是从每一个记录点的连续采样信号的高频滤波信号中,利用幅值等信息辨别来自不同神经细胞的 Unit 信号,这是后续分析的基础。微电极阵列体积小,植入大脑组织后,对于电极邻近区域的神经细胞损伤较小,每个记录点可以同时记录到邻近区域多个并且多种神经细胞的 Unit 脉冲^[13],而每个神经细胞的电位也可以同时被高密度排列的多个记录点检测到,如何从如此大量的数据中正确有效地区分出不同细胞的脉冲序列,同时判别神经细胞的种类,并且实现算法的实时化,还是一个亟待解决的问题。

其次,微电极阵列记录在空间形成多维的测量点网络,可以提供局部神经网络多个连接环节中神经细胞的信息^[1]。现有的互相关等脉冲序列分析方法只能研究两

两神经细胞之间的联系^[4],急需开发和建立可以分析多个神经细胞脉冲序列之间关系的数学模型和算法,研究神经元组中高维的相互作用信息,对于揭示局部神经网络的工作机制,研究神经信号的编码和解码等过程都具有重要的意义。

另外,现有的脉冲序列分析方法都假设神经细胞的发放是一个不随时间变化的稳态过程,使用统计学方法分析各种神经细胞的发放信号与各种行为相关的发放规律^[6,8]。但是,由于神经细胞的动态可塑性特性,脉冲发放序列的时变性普遍存在,建立新的方法研究神经细胞的发放的动态变化过程,也是一个重要的研究课题。

5 结语

集成微电极阵列记录技术具有高时空分辨率的特性,给神经电生理检测提供了一种较为理想的手段,可以同时获得大量神经细胞的活动信息,其发展和应用对于深入研究大脑神经细胞的工作机制,揭示神经网络信息传导、处理和存储的机理,将产生巨大的推动作用。同时,对于开发控制和治疗神经系统疾病和损伤的新方法具有重要意义。另外,微电极阵列进一步发展面临的一些重要问题,例如:电极界面的生物相容性、有源电极的开发、无线数据传输技术、神经细胞发放脉冲序列的分析、编码和解码研究等,涉及到微电子学、材料科学、无线电技术、神经科学、生物医学工程、计算机科学和信息科学等许多领域,需要多学科的交叉合作,因此,微电极阵列记录技术的发展及其应用的成果也将推动这些相关领域研究工作的进展。

参考文献:

- [1] Bartho P, Hirase H, Monconduit L, et al. Characterization of neocortical principal cells and interneurons by network interactions and extracellular features[J]. J Neurophysiol, 2004, 92(1): 600–608.
- [2] Buzsaki G. Large scale recording of neuronal ensembles[J]. Nat Neurosci, 2004, 7(5): 446–451.
- [3] Lee A K, Manns I D, Sakmann B, et al. Whole cell recordings in freely moving rats[J]. Neuron, 2006, 51(4): 399–407.
- [4] Nicolelis M A. Methods for neural ensemble recordings[M]. Washington DC: CRC Press, 1998.
- [5] Lin L, Chen G, Xie K, et al. Large scale neural ensemble recording in the brains of freely behaving mice[J]. J Neurosci Methods, 2006, 155(1): 28–38.
- [6] Lin L, Osan R, Shoham S, et al. Identification of network level coding units for real-time representation of episodic experiences in the hippocampus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(17): 6125–6130.
- [7] Csicsvari J, Henze D A, Jamieson B, et al. Massively parallel

- recording of unit and local field potentials with silicon based electrodes[J]. *J Neurophysiol*, 2003, 90(2): 1314– 1323.
- [8] Hochberg L R, Serruya M D, Friehs G M, et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia [J]. *Nature*, 2006, 442(7099): 164– 171.
- [9] 杨立才, 李佰敏, 李光林, 贾磊. 脑-机接口技术综述[J]. *电子学报*, 2005, 33(7): 1234– 1241.
- Yang Li cai, Li Bai min, Li Guang lin, Jia Lei. A review of brain computer interface technology[J]. *Acta Electronica Sinica*, 2005, 33(7): 1234– 1241. (in Chinese)
- [10] Brown E N, Kass R E, Mitra P P. Multiple neural spike train data analysis: state of the art and future challenges[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(5): 456– 461.
- [11] Campbell P K, Jones K E, Huber R J, et al. A silicon based, three dimensional neural interface: manufacturing processes for an intracortical electrode array[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1991, 38(8): 758– 768.
- [12] Branner A, Stein R B, Nomann R A. Selective stimulation of cat sciatic nerve using an array of varying length microelectrodes[J]. *J Neurophysiol*, 2001, 85(4): 1585– 1594.
- [13] Blanche T J, Spacek M A, Hetke J F, et al. Polytrodes: high density silicon electrode arrays for large scale multiunit recording[J]. *J Neurophysiol*, 2005, 93(5): 2987– 3000.
- [14] Heuschkel M O, Féjtó M, Raggenbass M, et al. A three dimensional multi electrode array for multi site stimulation and recording in acute brain slices[J]. *J Neurosci Methods*, 2002, 114(2): 135– 148.
- [15] Rousche P J, Normann R A. Chronic recording capability of the Utah Intracortical Electrode Array in cat sensory cortex [J]. *J Neurosci Methods*, 1998, 82(1): 1– 15.
- [16] Lehmkuhle M J, Normann R A, Maynard E M. High resolution analysis of the spatiotemporal activity patterns in rat olfactory bulb evoked by enantiomer odors[J]. *Chem Senses*, 2003, 28(6): 499– 508.
- [17] Drake K L, Wise K D, Farraye J, et al. Performance of planar multisite microprobes in recording extracellular single unit intracortical activity[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1988, 35(9): 719– 732.
- [18] Blum N A, Cankhuff B G, Charles H K Jr, et al. Multisite microprobes for neural recordings[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1991, 38(1): 68– 74.
- [19] 王 , 张国雄, 李醒飞. 无源多通道神经硅微电极的设计方法[J]. *纳米技术与精密工程*, 2005, 3(2): 101– 105.
- Wang D, Zhang G X, Li X F. Design method of passive multichannel silicon neural microelectrode[J]. *Nanotechnology and Precision Engineering*, 2005, 3(2): 101– 105. (in Chinese)
- [20] Brozowski T J, Caspary D M, Bauer C A. Marking multi channel silicon substrate electrode recording sites using radiofrequency lesions[J]. *J Neurosci Methods*, 2006, 150(2): 185– 191.
- [21] Sui Xiaohong, Zhang Ruoxin, Pei Weihua, Lu Lin, Chen Hongda. Fabrication of a silicon based microprobe for neural interface applications[J]. *Chinese Journal of Semiconductors*, 2006, 27(10): 1703– 1706.
- [22] Henze D A, Borhegyi Z, Csicsvari J, et al. Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus in vivo[J]. *J Neurophysiol*, 2000, 84(1): 390– 400.
- [23] Csicsvari J, Hirase H, Czuzko A, et al. Reliability and state dependence of pyramidal cell interneuron synapses in the hippocampus: an ensemble approach in the behaving rat[J]. *Neuron*, 1998, 21(1): 179– 189.
- [24] 封洲燕, 光磊, 郑晓静, 王静, 李淑辉. 应用线性硅电极阵列检测海马场电位和单细胞动作电位[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2007, 34(4): 401– 407.
- Feng Zhouyan, Guang Lei, Zheng Xiaojing, et al. Recordings of the Hippocampal Field Potentials and Unit Activity by Using Linear Silicon Electrode Array[J]. *Progress in biochemistry and biophysics*, 2007, 34(4): 401– 407. (in Chinese)
- [25] Bragin A, Penttonen M, Buzsaki G. Termination of epileptic afterdischarge in the hippocampus[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(7): 2567– 2579.
- [26] Feng Z, Durand DM. Decrease in synaptic transmission can reverse the propagation direction of epileptiform activity in hippocampus in vivo[J]. *J Neurophysiol*, 2005, 93(3): 1158– 1164.
- [27] Nicholson C, Freeman J A. Theory of current source density analysis and determination of conductivity tensor for anuran cerebellum[J]. *J Neurophysiol*, 1975, 38(2): 356– 368.
- [28] Kloosterman F, Peloquin P, Leung L S. Apical and basal orthodromic population spikes in hippocampal CA1 in vivo show different origins and patterns of propagation[J]. *J Neurophysiol*, 2001, 86(5): 2435– 2444.
- [29] Townsend G, Peloquin P, Kloosterman F, et al. Recording and marking with silicon multichannel electrodes[J]. *Brain Res Protoc*, 2002, 9(2): 122– 129.
- [30] Lopez Aguado L, Ibarz J M, Herreras O. Modulation of dendritic action currents decreases the reliability of population spikes[J]. *J Neurophysiol*, 2000, 83(2): 1108– 1114.
- [31] Heynen A J, Bear M F. Long-term potentiation of thalamocortical transmission in the adult visual cortex in vivo[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(24): 9801– 9813.
- [32] Feng Z, Durand DM. Effects of potassium concentration on firing patterns of low-calcium epileptiform activity in anesthetized rat hippocampus: inducing of persistent spike activity [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(4): 727– 736.
- [33] Harris K D, Henze D A, Csicsvari J, et al. Accuracy of tetrode spike separation as determined by simultaneous intracellular and extracellular measurements[J]. *J Neurophysiol*, 2000, 84

- (1): 401– 414.
- [34] 罗鹏, 谢国明. 直接脑-机接口生物相容性研究进展 [J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24(6): 1416– 1418.
Luo Peng, Xie Guo ming, Jiang Zheng. The progress in researches on biocompatibility for direct brain machine interface [J]. J Biomed Eng, 2007, 24(6): 1416– 1418. (in Chinese)
- [35] Rousche P J, Pellinen D S, Pivin D P Jr, et al. Flexible polyimide based intracortical electrode arrays with bioactive capability [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2001, 48(3): 361– 371.
- [36] Olsson R H 3rd, Buhl D L, Sirota A M, et al. Band tunable and multiplexed integrated circuits for simultaneous recording and stimulation with microelectrode arrays [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2005, 52(7): 1303– 1311.
- [37] Bai Q, Wise K D. Single unit neural recordings using active microelectrodes [A]. Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society [C]. 1998, 20(4): 1826– 1829.
- [38] 凌朝东, 黄群峰, 张艳红, 李国刚. 脑电信号提取专用电极芯片的设计 [J]. 华侨大学学报 (自然科学版), 2007, 28(3): 260– 263.
Ling Chao dong, Huang Qun feng, Zhang Yan hong, Li Guo gang. Design of special electrode chip for the extraction of electroencephalogram signal [J]. Journal of Huaqiao University (Natural Science), 2007, 28(3): 260– 263. (in Chinese)
- [39] Chien C N, Jaw F S. Miniature telemetry system for the recording of action and field potentials [J]. J Neurosci Methods, 2005, 147(1): 68– 73.
- [40] Hawley E S, Hargreaves E L, Kubie J L, et al. Telemetry system for reliable recording of action potentials from freely moving rats [J]. Hippocampus, 2002, 12(4): 505– 513.
- [41] Obeid I, Nicolelis M A, Wolf P D. A multichannel telemetry system for single unit neural recordings [J]. J Neurosci Methods, 2004, 133(1– 2): 33– 38.
- [42] Takeuchi S, Shimoyama I. A radio telemetry system with a shape memory alloy microelectrode for neural recording of freely moving insects [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2004, 51(1): 133– 137.
- [43] Mohseni P, Najafi K, Eliades S J, et al. Wireless multichannel biopotential recording using an integrated FM telemetry circuit [J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2005, 13(3): 263– 271.
- [44] Harrison R R, Watkins P T, Kier R J, et al. A Low Power Integrated Circuit for a Wireless 100 Electrode Neural Recording System [J]. IEEE Journal of Solid State Circuits, 2007, 42(1): 123– 133.
- [45] Liu W, Sivaprakasam M, Wang G, et al. Implantable biomimetic microelectronic systems design [J]. IEEE Eng Med Biol Mag, 2005, 24(5): 66– 74.
- [46] Kim T, Troyk P R, Bak M. Active floating micro electrode arrays (AFMA) [A]. Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference [C], 2006, 2807– 2810.
- [47] Nicolelis M A, Ribeiro S. Multi-electrode recordings: the next steps [J]. Curr Opin Neurobiol, 2002, 12(5): 602– 606.

作者简介:



封洲燕 女, 1963 年出生于浙江杭州. 工学博士, 浙江大学生物医学工程及仪器学院教授、博士生导师. 主要从事生物医学信号处理、神经电生理、生物医学仪器等领域的工作.
Email: xufeng@hncnc.com



王 静 女, 1984 年出生于江苏镇江. 2006 年于南京市东南大学获学士学位, 现为浙江大学生物医学工程与仪器科学学院博士研究生. 主要研究方向为生物医学信号处理、神经电生理.