

出國報告(出國類別：進修)

生物混成神經介面結合人工智能應用於神經系統損傷病患

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：余奕霖、主治醫師

派赴國家/地區：英國劍橋

出國期間：108 年 10 月 1 日至 113 年 3 月 31 日

報告日期：113 年 5 月 20 日

摘要

植入式神經介面（NIs）是一種革命性的工具，屬於神經假體領域，能與神經系統直接互動，顯示出治療多種神經障礙的顯著潛力，如帕金森症、聽力損失和脊髓損傷。這些裝置在推動對大腦理解方面發揮了關鍵作用，特別是腦機介面（BCIs），展示了解碼神經信號、促進感官增強和輔助運動控制的能力。然而，NIs 的發展面臨生物相容性問題，傳統 NIs 使用的無機材料可能引發免疫反應，導致設備排斥和神經元死亡。此外，電極的位移和纖維組織包裹會增加阻抗，降低信號質量。NIs 還需克服電極與目標神經元的不精確定位問題。目前，我們正在研究生物混成神經介面以解決這些挑戰，並結合蓬勃發展的人工智能技術，進行神經訊號大數據的解碼，同時從硬體與軟體層面提升介面的效能與穩定性。生物混成神經介面利用活細胞與電子元件結合，創造出更具生物相容性和靈活性的系統，減少免疫反應和纖維化的風險。人工智能技術，特別是機器學習和深度學習，能夠精確解碼神經信號，提供即時反饋和調整，實現精確控制和優化治療方案，實現精準醫學的目標。總之，儘管 NIs 具備巨大的潛力，但其有效和安全的實施需要對其能力和挑戰有深入了解，後續部分將進一步探討這些基本考慮。隨著技術的不斷進步和臨床研究的推進，NIs 與人工智能的結合有望在神經疾病治療中發揮更大作用，顯著提升病患的生活質量。

目次

導言.....	4
目的.....	4
過程.....	5
心得及建議.....	11
附錄.....	12
參考文獻.....	13

導言

簡介腦機介面的發展背景及其重要性。探討傳統神經介面的挑戰與局限性。

目的

本研究旨在探討生物混成腦機介面（BNIs）如何解決傳統神經介面面臨的生物相容性問題，並與人工智能數據分析技術結合，改善神經系統損傷患者的生活品質

過程

職自 108 年 10 月 1 日起至 113 年 3 月 31 日至英國劍橋大學神經科學研究所進修博士班，進修之過程及內容總結於下章節。

第一章 植入式神經介面概覽

植入式神經介面 (NIs)，常被歸類於更廣泛的“神經假體”領域，已在神經學和神經科學領域成為變革性的工具。這些直接與神經系統互動的裝置，在多種應用中顯示了顯著的前景。例如，它們被用作改變生活的輔助工具，幫助患有各種神經障礙的個體，包括帕金森病、聽力損失和脊髓損傷等狀況【1】。

除了治療應用外，NIs 在推動我們對大腦的理解方面也發揮了關鍵作用。腦機介面，作為 NIs 的一個子集，在這方面尤其值得注意。它們展示了解碼神經信號的潛力，從而解釋了大腦皮層的活動，促進感官增強，甚至輔助運動控制【2, 3】。這些能力對臨床干預和更廣泛的神經科學領域都具有深遠的影響。

然而，NIs 的發展之路並非沒有挑戰。傳統的 NIs 主要由鉑等無機材料製成，常面臨生物相容性問題。這些材料可能引發免疫反應，導致設備排斥、結構不穩定，甚至神經元死亡等潛在併發症【4】。慢性炎症是對這些植入物的常見反應，可能導致電極周圍形成纖維組織。這種包裹增加了阻抗，降低了信號質量，需要更強的電流注入來達到治療效果【5】。

此外，挑戰還包括生物反應之外的因素。電極從目標神經元位移可能導致意外的偏離目標效應，潛在地為患者帶來不良副作用【6】。為了解決這些和其他挑戰，研究人員已探索各種修改，例如減小電極尺寸，使用更具生物相容性的材料，並利用光遺傳學技術增強空間選擇性【7-9】。

總之，儘管植入式 NIs 具有巨大的潛力，但它們的有效和安全實施需要對其能力和相關挑戰有細緻的了解。後續部分將深入探討這些基本考慮。

第二章 常見的植入式神經假體介紹

視覺假體

通過假體恢復視力的旅程始於 18 世紀，當時的先驅者如 1755 年的 LeRoy 和 1800 年的 Volta 進行了實驗【10】。這些早期的努力引發了由電刺激引起的光閃現象，即磷光現象。先進的神經影像學、電生理學和手術技術的結合為視覺假體的開發鋪平了道路，為視力受損者提供了希望的曙光【11, 12】。

視力障礙代表了一個重大的全球挑戰。根據 2015 年的數據，全球 3.43% 的人口，即 2.53 億人，盲或嚴重視力受損【13】。預計到 2050 年，這一數字將增加到 7.03 億，占全球人口的 7.19%。

從社會經濟和情感角度來看，如此廣泛的視力障礙帶來的影響是深遠的，突顯了創新干預的必要性。

在這種背景下，基於電極的視覺假體已成為一個有前途的解決方案。這些裝置通過使用視頻相機將光轉換為電信號，然後將處理過的信號無線傳輸到直接與神經組織接口的電極陣列，並且必須精確計算這些假體的放置位置。根據它們的位置，有四種主要設計類型：視網膜【14】，視神經【15】，外側膝狀體（LGN）【16, 17】和大腦皮層【18】。每種類型都有其獨特的優點，適用於治療不同的病理和條件。

與此同時，尖端技術正在擴展視覺恢復的可能性。例如，光遺傳學利用光敏蛋白來調節細胞活動，以視網膜為主要的干預目標【19】。非侵入性神經刺激的經顱磁刺激（TMS）【12】已從 19 世紀初的磁刺激技術演變而來。此外，基於納米粒子的刺激，尤其是基於鐵氧體的磁性納米粒子，正在被研究其誘發細胞活動的能力【20】。最後，感官替代設備將視覺信息轉換為觸覺或聽覺感官輸入，為視力受損者提供了感知周圍環境的替代方式【21】。重要的是要注意，儘管這些技術具有巨大的前景，但許多技術仍處於實驗階段，尚未在臨床設置中廣泛採用。

視覺假體領域是人類創造力和持續克服障礙能力的見證。隨著技術和醫學科學的進步，將視力恢復給全球數百萬人的目標逐漸變為現實。不同介面及其相應位置在圖 1-1 中展示。

聽力假體

聽力假體已成為聽力恢復領域的革命性工具。聽覺神經假體的三個主要類別是耳蝸植入物（CIs）、聽腦幹植入物（ABIs）和聽中腦植入物（AMIs）【22-24】。耳蝸植入物的電極植入在耳蝸中，ABIs 的目標是位於腦幹下部的耳蝸核復合體，而 AMIs 則針對位於下丘腦的聽覺神經元。在這些中，耳蝸植入物取得了最顯著的成功，已成為世界上最廣泛接受的植入式 NI。

耳蝸植入物與傳統助聽器有根本的不同。它們不治療聽力損失或恢復聽力，但它們確實為重度聽力損失或聾的人提供了感知聲音的機會，通過繞過損壞的內耳聽力處理結構【25】。

耳蝸植入系統的麥克風捕捉外部聲音，並將其傳遞給處理器，然後將聲音數位化並過濾成不同的頻率帶。然後提取這些帶的包絡，並在耳蝸相應的聲頻區域內以矩形脈衝刺激的形式再現【26】。

耳蝸植入的歷程可以追溯到 1957 年，當時法國研究人員 A. Djurno, C. Eyries 和 D. Kayser 首次描述了在人類中直接刺激聽神經【23】。他們的受試者在刺激期間報告感知到鳴叫聲。快進到 1972 年，House Ear Clinic 在一名成年人身上植入了首個便攜式耳蝸植入系統。1984 年，美國食品和藥物管理局（FDA）正式批准了 House-3M 耳蝸植入【27】。這些已從單通道電極發展到當前技術中的多通道電極（多達 22 通道）。

CIs 的功效與大腦適應設備信號的能力密切相關，並通過植入的位置和電路的優化來提升聲音質量【23, 28】。實現聽力假體的最佳性能需要工程學、信號處理、生物物理學和認知神經科

學的苛刻結合【29】。第 4 章將更詳細地概述聽力損失和耳蝸植入。

腦機介面 (BCI)

腦-機介面 (BCIs)，也稱為腦-機接口 (BMIs)，是將硬件和軟件融合在一起的系統，允許人類使用源自大腦的控制信號與周圍環境通信。這避免了外周神經或肌肉動作的需要。這些系統對於患有嚴重運動障礙的人尤其有益，為他們提供了操作計算機或輔助工具的替代方法，從而提高了他們的生活質量【30】。

BCI 的功能結構圍繞五個階段：捕捉大腦信號、預處理這些信號、提取相關特徵、對信號進行分類，以及與外部設備的接口【31】。初始階段涉及收集和精煉大腦信號。挑戰出現在特徵提取階段，此時需要識別記錄信號中的相關數據。然後對這些數據進行分類以推斷用戶的意圖，最後一階段將這些信號轉換為與鏈接設備的實際指令【32】。

歷史上，BCIs 曾被懷疑看待，許多人認為從大腦活動中解碼「思想」的想法不切實際。這導致了有限的研究，主要關注臨床神經疾病分析或實驗室基礎的大腦功能研究。然而，在過去幾十年中，隨著成功的大腦訊號研究、可負擔的運算資源和對殘疾社區潛在的好處，BCI 研究已從少數幾組擴展到全球超過 100 個活躍研究團隊【33】。

BCI 研究的跨學科性質，涵蓋從神經科學到工程學，已經取得了重大進展。然而，缺乏標準化語言和技術的多樣性阻礙了直接比較，減緩了研究進展。BCI 研究社群強調了統一 BCI 設計架構的需要【34】。此外，該領域內也出現了倫理問題，特別是關於這項技術可能侵犯隱私、影響大腦功能和消費者行為的潛在性【35】。

總之，BCIs 擁有革命化溝通、輔助科技甚至重新塑造我們與數位世界互動的巨大潛力。然而，解決標準化和倫理考量的挑戰仍然是該領域持續進步的關鍵。

深部腦部刺激 (DBS)

深部腦部刺激 (DBS) 已成為主要用於治療帕金森氏症、震顫和其他運動障礙的革命性治療方法【36, 37】。其有效性已擴展到治療疼痛症候群、癲癇，特別是精神障礙如強迫症【38-40】。DBS 的微創性質結合其安全性檔案，已促使人們調查其對更廣泛條件的潛在應用，包括憂鬱症、阿茲海默症和睡眠障礙【41-43】。有趣的是，長期 DBS 不僅影響大腦迴路，也會在神經系統中造成細胞和分子層面的變化【44】。

追溯其起源，DBS 的旅程始於 20 世紀中期，最初針對精神疾病和疼痛【45】。1948 年，Lawrence Pool 的開創性工作標誌著植入電極的第一次治療性使用【46】。到了 1970 年代，DBS 的應用已擴展到運動障礙，提供了除腦室切開術之外的有前途的替代方案【47】。現代 DBS 的重要時刻出現在 1987 年，當時重新聚焦於震顫【48】。這個時代以快速的技術進步為標誌，包括引入多功能植入式脈衝產生器 (IPGs)【49】。該領域的演化在最近的創新中表現明顯，例如分段導線和 MRI 相容性，與其他植入設備共同擁有【50】。

DBS 的成功核心在於電極設計。這些電極主要由鉑-銥線構成，選用它們是因為它們的毒性最小、能支持高電流密度以及出色的電導性能。這些線條使用鍍合金連接器連接，並被保護性聚氨酯外套包裹。然而，植入後，電極與大腦組織之間的關係會經歷動態變化，受到如膠質封閉和蛋白質吸附等因素的影響【51】。雖然長期植入可能導致發炎反應，可能影響 DBS 電極的治療效果【52】，但值得注意的是，觀察到一致的多核鉅細胞型反應，可能與電極的塗層有關【51】。此外，一些案例報告了導線周圍的特發性延遲起始水腫，原因仍是活躍研究領域【53】。儘管有這些挑戰，全球共識傾向於 DBS 的長期安全性是可以接受的。

展望未來，隨著我們對大腦功能障礙的理解加深，DBS 硬體和技術的前景看起來很有希望。可以合理預見，神經調節將變得更安全、更少侵入性、更精確和有效，將其好處擴展到其他治療未見效的更廣泛患者群體。然而，隨著這種變革性技術的發展，我們必須同時解決倫理、隱私和安全問題，確保最小化潛在的不良後果【54-56】。

脊髓刺激器

脊髓刺激器（SCS），也稱為背柱刺激器（DCS），是被普遍稱為「疼痛起搏器」的植入式神經調節裝置。它們的主要功能是向脊髓的特定區域，尤其是背柱，發送電信號，以緩解特定的疼痛狀況。在美國，SCS 主要用於治療如失敗的背部手術症候群（FBSS）等狀況，而在歐洲，主要用於治療週邊缺血性疼痛【57, 58】。FDA 已擴大了 SCS 的適應症，核准用於慢性疼痛、複雜區域疼痛症候群、難治性心絞痛和與神經損傷相關的肢體疼痛【59】。除這些應用外，越來越多的證據表明，透過硬脊膜外電刺激（EES），SCS 設備有潛力幫助脊髓損傷患者恢復移動能力【60, 61】。

Melzack 和 Wall 在 1965 年提出的門控理論標誌著電療作為一種止痛技術的開始【62】。這個革命性理論假設透過操縱脊髓背角的感覺輸入可以「門控」或阻止疼痛訊號【63】。1967 年，像 Shealy 等人一樣的先驅在背柱上直接植入了第一個脊髓刺激器，標誌著治療慢性痛的重要進展【64】。由於像 Shimogi 等研究人員的貢獻，該領域在 1970 年代初開始認識到硬脊膜外脊髓刺激的鎮痛潛力【65】。這段時期為該領域的技術和臨床進步鋪平了道路。

最近的進展，如高頻刺激（HF SCS）和突發刺激，豐富了 SCS 領域。不可否認，HF SCS 為疼痛管理帶來了新的視角【66】，儘管關於 HF SCS 與傳統方法的優越性的爭論仍在進行中。另一方面，突發 SCS 針對疼痛的感覺和情緒組成部分【67】。刺激背根神經節（DRG），已顯示出調節神經活動的前景【68】。閉環和無線 SCS 系統旨在推動效率和安全性的極限【69, 70】。就像任何發展中的醫療技術一樣，挑戰仍然存在。SCS 與安慰劑相比的效果仍有爭議，社區正努力解決和最小化相關併發症，如神經損傷、出血和感染【71-75】。

SCS 目前處於一個令人興奮的關鍵時刻。整合尖端技術如奈米技術和無線系統的前景十分廣闊，我們展望未來。同時，潛在的發展包括全面演算法，協調常規、HF、突發和 DRG 刺激的模式，這些發展暗示未來治療將更加個人化和有效。SCS 研究的下一個前沿無疑將涉及改進電極設計、深入探索新的刺激範式，並提高植入物的生物相容性，從而確保這項技術繼續革新疼痛管理【76】。

傳統植入式 NIs 的問題與挑戰

搭建大腦或神經系統橋樑一直是發展植入式神經介面 (NIs) 的根本目標。這些介面在治療或協助患有感覺、運動或其他神經功能障礙的個體方面表現出巨大的前景，包括癲癇、憂鬱症、帕金森氏症和聾【77, 78】。此外，腦-電腦介面 (BCIs) 透過捕捉大腦活動並提取有關使用者意圖、情境解釋和情緒狀態的寶貴訊息，革新了認知監控的潛力【79】。然而，植入式 NIs 面臨著由於其有限的生物相容性而引起的外來體反應、排斥、機械不穩定性甚至局部神經元損失的挑戰【80-82】。

另一個問題是對宿主神經元的不精確定位。在初始發炎反應之後，常常會發展並包覆電極的纖維組織，從而增加阻抗並降低訊號品質。由於纖維組織包裹導致的增加阻抗通常需要較大的電流注入，以達到所需的治療效果。然而，當注入的電流超過電化學充電注入限制時，可能會在神經介面發生氧化還原反應。這些反應不僅危及電極的結構完整性，還可能對宿主組織構成危險。除了組織包裹外，植入物不穩定和設備退化也可能導致電極從其目標神經元位移。這種位移可能導致對相鄰神經組織的意外偏離目標效應，對治療中的患者帶來不良副作用【83-85】。為了應對這些挑戰，研究人員已嘗試一種創新方法：生物混合神經介面 (BNIs)，也稱為「活電極」【86, 87】。透過將神經介面和細胞移植的概念結合起來，BNIs 使用活細胞作為電子設備和神經系統之間的中介，提供了一種更俱生物相容性和自然主義的方法【88】。

第三章生物混合神經介面 (BNIs)

BNIs 的概念與演變

將活細胞作為人造設備與目標組織之間的介面納入是生物醫學和工程領域中一個新興且具挑戰性的議題。2002 年，Stieglitz 等人提出了他們的「生物混合」設備，用於在周邊神經損傷模型中橋接移植細胞與遠端神經殘端，如圖 1-2 所示【87】。2011 年，Richter 等人在其深部腦部刺激 (DBS) 設備中使用聚酰亞胺固定幹細胞作為具有保護性纖維蛋白塗層的腦細胞模擬層【89】。Green 等人於 2013 年展示了一種層狀結構的鉑電極，塗有導電聚合物 (PEDOT:PSS) 層和外層嵌入細胞的水凝膠層。

分層生物混合系統的概念是，神經元細胞在水凝膠層內得到支撐，神經突生長被觸發並導向宿主組織，在電子驅動器和神經驅動系統之間形成一層功能性神經突觸。與傳統的神經刺激電極相比，生物混合系統具有多種優勢。首先，它為移植細胞播種、生長並與宿主細胞形成功能性突觸層提供了平台。如果提供足夠的分子線索 (生長因子或引導分子)，甚至可以引導細胞的生長【91】。其次，它減少了在宿主呼吸或運動期間觸發的設備微運動 (某些身體部位的問題)，這會導致所需細胞亞群的刺激/記錄不充分，甚至由於持續損傷而導致神經細胞凋亡【92】。所有這些因素都可能導致植入物及其宿主組織的最終功能惡化。第三，柔軟的含細胞水凝膠層可以減少手術過程中的插入創傷；因此，促進目標組織的存活【93】。第四，由於插入過程中的損傷被最小化，因此在長期植入過程中預期發炎反應和疤痕組織形成會減少。因此，電極被功能層而不是纖維化組織包圍，這最終可能會為電性刺激並損害宿主器官的任何殘餘功能【94】。如今，隨著再生醫學、工程和材料科學的進步，生物混合神經介面已經在不同的神經系統 (如大腦、脊髓和神經肌肉接頭) 中使用各種材料和細胞種類進行了研

究和測試。它為科學家帶來了治療嚴重神經系統疾病的希望，這些疾病在過去被認為對治療有抵抗力，並通過結合神經再生和電子學為新療法提供了巨大的潛力 [95, 96]。

第四章：人工智能在 BNIs 中的應用

前言

人工智能技術，特別是機器學習（Machine Learning）和深度學習（Deep Learning），能夠顯著提升 BNIs 的性能和應用範圍。AI 可用於解碼複雜的神經信號，從而精確控制神經介面的操作。這些技術還能自動適應和優化神經信號處理，提供即時反饋和調整，提升治療效果。機器學習算法能夠分析大量的神經信號數據，從中提取有用的特徵，這些特徵可以用來預測病患的運動意圖或情感狀態。例如，在運動控制恢復中，AI 能夠學習並預測病患的運動意圖，並通過 BNIs 傳遞適當的電刺激，幫助病患重獲運動能力。深度學習技術，尤其是神經網絡，則可以處理更加複雜的信號模式，從而提升神經介面的靈敏度和準確性。

機器學習的應用

機器學習算法能夠分析大量的神經信號數據，從中提取有用的特徵，這些特徵可以用來預測病患的運動意圖或情感狀態。例如，在運動控制恢復中，AI 能夠學習並預測病患的運動意圖，並通過 BNIs 傳遞適當的電刺激，幫助病患重獲運動能力。這些算法能夠從數據中自動學習模式，並不斷改進其預測能力，從而提高治療的精確度和效果。此外，機器學習還能夠幫助識別不同病患之間的個體差異，提供個性化的治療方案，進一步實現精準醫學。

深度學習的優勢

深度學習技術，尤其是神經網絡，則可以處理更加複雜的信號模式，從而提升神經介面的靈敏度和準確性。深度學習模型能夠從海量數據中自動提取多層次的特徵表示，這使得它們特別適合於處理高維度和非線性的神經信號。這些模型能夠捕捉到神經信號中的細微變化，並將其轉換為具體的控制命令。例如，卷積神經網絡（CNNs）在圖像處理方面的成功經驗，可以轉移到神經信號的空間特徵提取上，從而提高信號解碼的準確性和效率。

AI 在 BNIs 中的具體應用案例

運動控制恢復：在脊髓損傷病患的康復治療中，AI 輔助的 BNIs 可以根據病患的運動意圖提供精確的電刺激，幫助他們恢復部分運動功能。機器學習算法能夠從病患的神經信號中識別出運動意圖，並實時調整刺激參數，提供最適合的治療。

帕金森病治療：AI 技術能夠實時分析帕金森病患者的神經活動，並調整 BNIs 的刺激模式，從而緩解症狀。這些系統能夠學習病患的個體特徵，提供個性化的治療方案，顯著提高治療效果和生活質量。

聽力恢復：在聽力假體中，AI 技術可以改進耳蝸植入物的信號處理能力，提供更清晰的聽覺體驗。通過深度學習模型，系統能夠識別並過濾背景噪音，強化語音信號，幫助聽力受損者更好地理解周圍環境的聲音。

心得及建議

心得

在英國劍橋大學臨床神經科學研究所度過的這四年，對我個人和專業成長都具有深遠的影響。在這段求學旅程中，我不僅深入研究了植入式神經介面（NIs）和生物混合神經介面（BNIs），這些高科技的神經介面不僅拓寬了我的科研視野，也讓我對神經科學的理解更加深入。

此外，我的研究讓我有機會接觸到前沿的技術和創新方法，如利用活細胞作為神經介面的媒介，這些經驗極大地豐富了我的實驗技能並提升了解決複雜科學問題的能力。這些年來，無論是在學術還是在實際操作層面，我都獲得了寶貴的知識和經驗。

劍橋大學擁有世界一流的師資和研究設施，使我得以與許多頂尖科學家和同行深入交流，這些交流經常激發新的靈感和想法。這種學術氛圍不僅提升了我的研究能力，也加深了我對科學研究道德和責任的認識。

建議

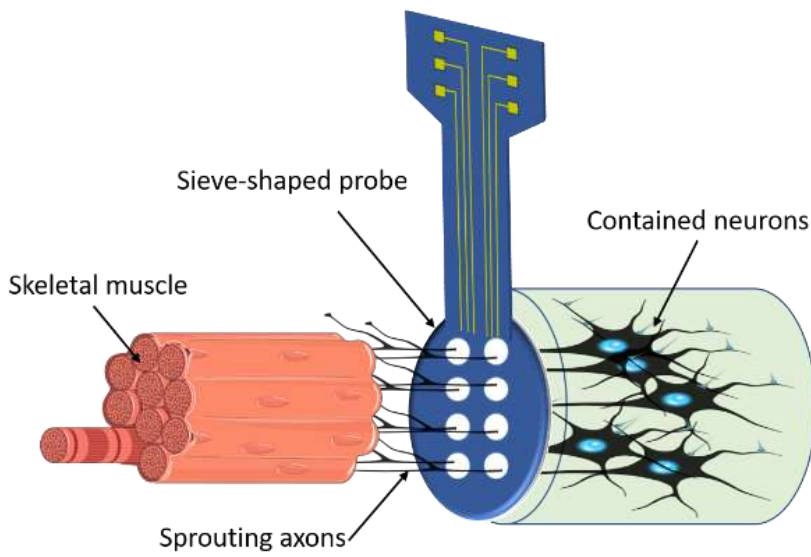
歷經此次出國進修，職有如下建議：

1. 進修初回國醫師希望能將研究所學應用於相關病患身上，除了以新科技造福病患另一方面也可將學術與臨床結合，但礙於目前門診護理師人力短缺，職自本年度二月起已多次向門診護理站洽詢，但得到的答案都是沒有人力可提供開診只能預排，而進修醫師也因無法於回國報到之前辦理執登，故難以於回國前預先進行作業，因開診單上已註明“執登未完成者，請退回原科部”，特別若是外科醫師，更常需臨開刀房資源短缺之問題，為利臨床任務與完成國家託付之教學任務，提高日後年輕醫師出國進修意願，懇請長官能考量優先撥給日後進修回國醫師於總院開診（及外科醫師開刀房或時段），以利結合所學與臨床工作與之遂行，不負國家之栽培。

2. 相較於國內就讀研究所之同仁多已有國內老師之支持，國外進修學者回國往往須面對資源短缺，研究難以為繼之窘境，懇請長官如有空餘實驗室能優先撥給，以利後續研究工作之遂行。

總之，感謝國家與長官的支持，讓我有機會能夠能夠在神經科學領域進行創新和深入的研究。我希望未來的學者們能夠充分利用這個平台，實現自己的學術和職業目標。

附錄



世界首例生物混成神經介面之示意圖

參考文獻

1. Kozai, T.D., The history and horizons of microscale neural interfaces. *Micromachines*, 2018. 9(9): p. 445.
2. Cho, Y.U., et al., Transparent neural implantable devices: A comprehensive review of challenges and progress. *npj Flexible Electronics*, 2022. 6(1): p. 53.
3. Bettinger, C.J., et al., Recent advances in neural interfaces—Materials chemistry to clinical translation. *MRS bulletin*, 2020. 45(8): p. 655-668.
4. Redolfi Riva, E. and S. Micera, Progress and challenges of implantable neural interfaces based on nature-derived materials. *Bioelectronic Medicine*, 2021. 7(1): p. 1-10.
5. Rapeaux, A.B. and T.G. Constandinou, Implantable brain machine interfaces: first-in-human studies, technology challenges and trends. *Current opinion in biotechnology*, 2021. 72: p. 102-111.
6. Vassinelli, S., Implantable neural interfaces. *Living Machines: A Handbook of Research in Biomimetic and Biohybrid Systems*, 2018: p. 471-484.
7. Szostak, K.M., L. Grand, and T.G. Constandinou, Neural interfaces for intracortical recording: Requirements, fabrication methods, and characteristics. *Frontiers in Neuroscience*, 2017. 11: p. 665.
8. Aravanis, A.M., et al., An optical neural interface: in vivo control of rodent motor cortex with integrated fiberoptic and optogenetic technology. *Journal of neural engineering*, 2007. 4(3): p. S143.
9. Merrill, D.R., M. Bikson, and J.G. Jefferys, Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *Journal of neuroscience methods*, 2005. 141(2): p. 171-198.
10. Hossain, P., et al., Artificial means for restoring vision. *Bmj*, 2004. 330(7481): p. 30-33.
11. Humayun, M.S., et al., Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*, 2012. 119(4): p. 779-788.
12. Stingl, K., et al., Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2013. 280(1757): p. 20130077.
13. Bourne, R.R., et al., Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 2017. 5(9): p. e888-e897.
14. Margalit, E., et al., Retinal prosthesis for the blind. *Survey of ophthalmology*, 2002. 47(4): p. 335-356.
15. Veraart, C., et al., Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain research*, 1998. 813(1): p. 181-186.
16. Murphy, P.C., S.G. Duckett, and A.M. Sillito, Feedback connections to the lateral geniculate nucleus and cortical response properties. *Science*, 1999. 286(5444): p. 1552-1554.
17. Sherman, S. and C. Koch, The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Experimental Brain Research*, 1986. 63: p. 1-20.
18. Normann, R.A., et al., Toward the development of a cortically based visual neuroprosthesis. *Journal of neural engineering*, 2009. 6(3): p. 035001.

19. Sakai, D., H. Tomita, and A. Maeda, Optogenetic therapy for visual restoration. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022. 23(23): p. 15041.
20. Tay, A., et al., Induction of calcium influx in cortical neural networks by nanomagnetic forces. *ACS Nano*, 2016. 10(2): p. 2331-2341.
21. Bliss, J.C., et al., Optical-to-tactile image conversion for the blind. *IEEE Transactions on Man-Machine Systems*, 1970. 11(1): p. 58-65.
22. Schwartz, M.S., et al., Auditory brainstem implants. *Neurotherapeutics*, 2008. 5: p. 128-136.
23. Zeng, F.-G., et al., Cochlear implants: system design, integration, and evaluation. *IEEE reviews in biomedical engineering*, 2008. 1: p. 115-142.
24. Shannon, R.V., Advances in auditory prostheses. *Current opinion in neurology*, 2012. 25(1): p. 61.
25. Niparko, J.K. and R. Blankenhorn, Cochlear implants in young children. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 2003. 9(4): p. 267-275.
26. House, W.F., *Cochlear Implants; My Perspective*. 1995: Newport Beach, Ca.,: AllHear.
27. Fayad, J.N., et al., Cochlear and Brainstem Auditory Prostheses “Neural Interface for Hearing Restoration: Cochlear and Brain Stem Implants” . *Proceedings of the IEEE*, 2008. 96(7): p. 1085-1095.
28. Wilson, B.S., et al., Cochlear implants: matching the prosthesis to the brain and facilitating desired plastic changes in brain function. *Progress in brain research*, 2011. 194: p. 117-129.
29. Kral, A. and G.M. O'Donoghue, Profound deafness in childhood. *New England Journal of Medicine*, 2010. 363(15): p. 1438-1450.
30. Nicolas-Alonso, L.F. and J. Gomez-Gil, Brain computer interfaces, a review. *sensors*, 2012. 12(2): p. 1211-1279.
31. Khalid, M.B., et al. Towards a brain computer interface using wavelet transform with averaged and time segmented adapted wavelets. in *2009 2nd international conference on computer, control and communication*. 2009. IEEE.
32. Aggarwal, S. and N. Chugh, Signal processing techniques for motor imagery brain computer interface: A review. *Array*, 2019. 1: p. 100003.
33. Wolpaw, J.R., Brain – computer interfaces as new brain output pathways. *The Journal of physiology*, 2007. 579(3): p. 613-619.
34. Wolpaw, J.R., et al., Brain-computer interface technology: a review of the first international meeting. *IEEE transactions on rehabilitation engineering*, 2000. 8(2): p. 164-173.
35. Fisher, C.E., L. Chin, and R. Klitzman, Defining neuromarketing: Practices and professional challenges. *Harvard review of psychiatry*, 2010. 18(4): p. 230-237.
36. Fasano, A., et al., Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 2015. 11(2): p. 98-110.
37. Moro, E., et al., Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology*, 2017. 24(4): p. 552-560.
38. Fontaine, D., et al., Neuromodulation in cluster headache. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery: Volume 42*, 2015: p. 3-21.
39. Mallet, L., et al., Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive – compulsive disorder. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(20): p. 2121-2134.

40. Loddenkemper, T., et al., Deep brain stimulation in epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2001. 18(6): p. 514-532.
41. Mayberg, H.S., et al., Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005. 45(5): p. 651-660.
42. Laxton, A.W. and A.M. Lozano, Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease and dementias. *World neurosurgery*, 2013. 80(3-4): p. S28. e1-S28. e8.
43. Kovac, S., et al., The effect of posterior hypothalamus region deep brain stimulation on sleep. *Cephalalgia*, 2014. 34(3): p. 219-223.
44. Lozano, A.M., et al., Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*, 2019. 15(3): p. 148-160.
45. Coffey, R.J., Deep brain stimulation devices: a brief technical history and review. *Artificial organs*, 2009. 33(3): p. 208-220.
46. Pool, J.L., Psychosurgery in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1954. 2(7): p. 456-466.
47. Hariz, M.I., P. Blomstedt, and L. Zrinzo, Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurgical focus*, 2010. 29(2): p. E1.
48. Benabid, A.-L., et al., Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 1987. 50(1-6): p. 344-346.
49. Volkmann, J., E. Moro, and R. Pahwa, Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2006. 21(S14): p. S284-S289.
50. Rahimpour, S., et al., Deep brain stimulation and electromagnetic interference. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2021. 203: p. 106577.
51. Kronenbuerger, M., et al., Brain alterations with deep brain stimulation: new insight from a neuropathological case series. *Movement Disorders*, 2015. 30(8): p. 1125-1130.
52. Moss, J., et al., Electron microscopy of tissue adherent to explanted electrodes in dystonia and Parkinson's disease. *Brain*, 2004. 127(12): p. 2755-2763.
53. Fenoy, A.J., S.J. Villarreal, and M.C. Schiess, Acute and subacute presentations of cerebral edema following deep brain stimulation lead implantation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2017. 95(2): p. 86-92.
54. Krauss, J.K., et al., Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nature Reviews Neurology*, 2021. 17(2): p. 75-87.
55. Schermer, M., Ethical issues in deep brain stimulation. *Frontiers in integrative neuroscience*, 2011. 5: p. 17.
56. Pugh, J., et al., Brainjacking in deep brain stimulation and autonomy. *Ethics and Information Technology*, 2018. 20: p. 219-232.
57. Eldabe, S., et al., An analysis of the components of pain, function, and health-related quality of life in patients with failed back surgery syndrome treated with spinal cord stimulation or conventional medical management. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2010. 13(3): p. 201-209.

58. Broseta, J., et al., Spinal cord stimulation in peripheral ischemic pain. *Pain*, 1984. 18: p. S76.
59. Edinoff, A.N., et al., Burst spinal cord stimulation in the management of chronic pain: Current perspectives. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 2022. 12(2).
60. Tator, C.H., K. Minassian, and V.K. Mushahwar, Spinal cord stimulation: therapeutic benefits and movement generation after spinal cord injury. *Handbook of clinical neurology*, 2012. 109: p. 283-296.
61. Choi, E.H., et al., Epidural electrical stimulation for spinal cord injury. *Neural Regeneration Research*, 2021. 16(12): p. 2367.
62. Melzack, R. and P.D. Wall, Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science*, 1965. 150(3699): p. 971-979.
63. Kirkpatrick, D.R., et al., Therapeutic basis of clinical pain modulation. *Clinical and translational science*, 2015. 8(6): p. 848-856.
64. Shealy, C.N., J.T. Mortimer, and J.B. Reswick, Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesthesia & Analgesia*, 1967. 46(4): p. 489-491.
65. Kunnumpurath, S., R. Srinivasagopalan, and N. Vadivelu, Spinal cord stimulation: principles of past, present and future practice: a review. *Journal of clinical monitoring and computing*, 2009. 23: p. 333-339.
66. Russo, M., et al., High frequency spinal cord stimulation at 10 kHz for the treatment of chronic pain: 6-month Australian clinical experience. *Pain physician*, 2016. 19(4): p. 267.
67. Kirketeig, T., et al., Burst spinal cord stimulation: a clinical review. *Pain Medicine*, 2019. 20(Supplement_1): p. S31-S40.
68. Deer, T.R., et al., Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain*, 2017. 158(4): p. 669-681.
69. Montenegro, T.S., R. Ali, and J.E. Arle, Closed-loop systems in neuromodulation: Electrophysiology and wearables. *Neurosurgery Clinics*, 2022. 33(3): p. 297-303.
70. Lee, H.-M., H. Park, and M. Ghovanloo, A power-efficient wireless system with adaptive supply control for deep brain stimulation. *IEEE journal of solid-state circuits*, 2013. 48(9): p. 2203-2216.
71. Duarte, R.V., et al., Systematic review and meta-analysis of placebo/sham controlled randomised trials of spinal cord stimulation for neuropathic pain. *Pain*, 2020. 161(1): p. 24-35.
72. Deer, T.R., et al., The neurostimulation appropriateness consensus committee (NACC) safety guidelines for the reduction of severe neurological injury. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2017. 20(1): p. 15-30.
73. Yusuf, E., et al., A multidisciplinary infection control bundle to reduce the number of spinal cord stimulator infections. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2017. 20(6): p. 563-566.
74. Deer, T.R., et al., The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NACC) recommendations for infection prevention and management. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2017. 20(1): p. 31-50.
75. Deer, T.R., et al., The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NACC): recommendations on bleeding and coagulation management in neurostimulation devices. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2017. 20(1): p. 51-62.

76. Isagulyan, E., et al., Spinal cord stimulation in chronic pain: technical advances. *The Korean Journal of Pain*, 2020. 33(2): p. 99-107.
77. Thompson, C.H., et al., Regenerative Electrode Interfaces for Neural Prostheses. *Tissue Eng Part B Rev*, 2016. 22(2): p. 125-35.
78. Wellman, S.M., et al., A materials roadmap to functional neural interface design. *Advanced functional materials*, 2018. 28(12): p. 1701269.
79. Zander, T.O. and C. Kothe, Towards passive brain – computer interfaces: applying brain – computer interface technology to human – machine systems in general. *Journal of neural engineering*, 2011. 8(2): p. 025005.
80. Kolaya, E. and B.L. Firestein, Deep brain stimulation: Challenges at the tissue-electrode interface and current solutions. *Biotechnology progress*, 2021. 37(5): p. e3179.
81. Biran, R., D.C. Martin, and P.A. Tresco, Neuronal cell loss accompanies the brain tissue response to chronically implanted silicon microelectrode arrays. *Experimental neurology*, 2005. 195(1): p. 115-126.
82. Lecomte, A., E. Descamps, and C. Bergaud, A review on mechanical considerations for chronically-implanted neural probes. *Journal of neural engineering*, 2018. 15(3): p. 031001.
83. Bas, E., et al., Spiral ganglion cells and macrophages initiate neuro-inflammation and scarring following cochlear implantation. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2015. 9: p. 303.
84. de la Oliva, N., X. Navarro, and J. Del Valle, Time course study of long-term biocompatibility and foreign body reaction to intraneural polyimide-based implants. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2018. 106(3): p. 746-757.
85. Senn, P., et al., NANOCI—nanotechnology based cochlear implant with gapless interface to auditory neurons. *Otology & neurotology*, 2017. 38(8): p. e224.
86. Stieglitz, T., Restoration of neurological functions by neuroprosthetic technologies: future prospects and trends towards micro-, nano-, and biohybrid systems, in *Operative Neuromodulation: Volume 1: Functional Neuroprosthetic Surgery. An Introduction*, D.E. Sakas, B.A. Simpson, and E.S. Krames, Editors. 2007, Springer Vienna: Vienna. p. 435-442.
87. Stieglitz, T., et al., A biohybrid system to interface peripheral nerves after traumatic lesions: design of a high channel sieve electrode. *Biosensors and Bioelectronics*, 2002. 17(8): p. 685-696.
88. Rochford, A.E., et al., When bio meets technology: biohybrid neural interfaces. *Advanced Materials*, 2020. 32(15): p. 1903182.
89. Richter, A., et al., Cellular modulation of polymeric device surfaces: promise of adult stem cells for neuro-prosthetics. *Frontiers in neuroscience*, 2011. 5: p. 114.
90. Green, R.A., et al. Living electrodes: tissue engineering the neural interface. in *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. 2013. IEEE.
91. Rochford, A.E., et al., When Bio Meets Technology: Biohybrid Neural Interfaces. *Advanced Materials*, 2019: p. 1903182.
92. Woepfel, K., Q. Yang, and X.T. Cui, Recent advances in neural electrode – tissue interfaces. *Current opinion in biomedical engineering*, 2017. 4: p. 21-31.
93. Hügl, S., et al., Coating stability and insertion forces of an alginate-cell-based drug delivery implant

- system for the inner ear. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 2019. 97: p. 90-98.
94. Jia, H., et al., Prevention of trauma-induced cochlear fibrosis using intracochlear application of anti-inflammatory and antiproliferative drugs. *Neuroscience*, 2016. 316: p. 261-278.
95. Stieglitz, T., Restoration of neurological functions by neuroprosthetic technologies: future prospects and trends towards micro-, nano-, and biohybrid systems, in *Operative neuromodulation*. 2007, Springer. p. 435-442.
96. Aregueta-Robles, U.A., et al., Organic electrode coatings for next-generation neural interfaces. *Frontiers in neuroengineering*, 2014. 7: p. 15.
97. Purcell, E.K., et al., In vivo evaluation of a neural stem cell-seeded prosthesis. *Journal of neural engineering*, 2009. 6(2): p. 026005.
98. Azemi, E., G.T. Gobbel, and X.T. Cui, Seeding neural progenitor cells on silicon-based neural probes. *Journal of neurosurgery*, 2010. 113(3): p. 673-681.
99. Wise, A.K., et al., Combining cell-based therapies and neural prostheses to promote neural survival. *Neurotherapeutics*, 2011. 8(4): p. 774-787.
100. Cullen, D.K., et al., Microtissue engineered constructs with living axons for targeted nervous system reconstruction. *Tissue Engineering Part A*, 2012. 18(21-22): p. 2280-2289.