



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103211589 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 18

- (21) 申请号 201310075259.8 0072-0112 段, 附图 1-5.  
(22) 申请日 2007.07.05 US 2004/0015204 A1,2004.01.22, 全文.  
(30) 优先权数据 EP 1237621 B1,2006.04.19, 全文.  
0613698.0 2006.07.10 GB WO 2005/067792 A1,2005.07.28, 全文.  
(62) 分案原申请数据 审查员 彭燕  
200780027178.3 2007.07.05  
(73) 专利权人 瓦高希有限公司  
地址 英属维尔京群岛托托拉岛  
(72) 发明人 伊阿索纳斯·特里安迪斯  
克里斯托夫·托马州  
(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283  
代理人 王凤桐 周建秋  
(51) Int. Cl.  
A61B 5/04(2006.01)  
A61N 1/36(2006.01)  
(56) 对比文件  
CN 1395094 A,2003.02.05, 全文.  
US 2003/0236558 A1,2003.12.25, 说明书第

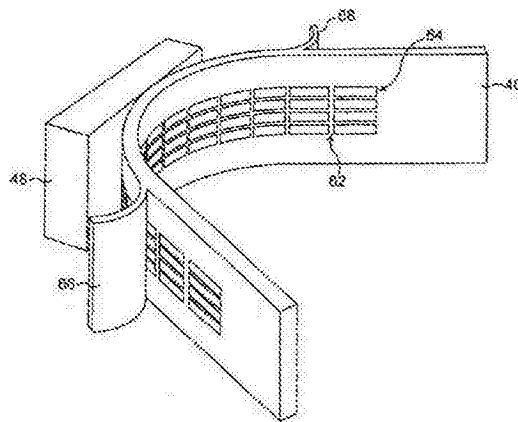
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

用于测量周围神经系统内的活动的的方法和装置

(57) 摘要

用于测量周围神经系统内的活动的的方法和装置, 其包括具有例如化学FET或ISFET的化学探测器的阵列(62)的神经套管(40)。神经内的活动引起能可检测的化学反应。使用化学检测而不是电检测将干扰问题减到最小并允许套管制造的更小。



1. 一种神经套管,其具有用于监测所述套管内的神经的活动的多个化学传感器;  
其中,所述传感器中的至少一些是对  $K^+$  离子的变化敏感的;  
其中,所述传感器中的一些是对  $Na^+$  离子的浓度变化敏感的;  
其中,测量的  $K^+$  离子和  $Na^+$  离子的变化允许区分神经信号和肌肉干扰。
2. 如权利要求 1 所述的神经套管,其中,所述化学传感器是化学 FET 或 ISFET。
3. 如前述的权利要求的任一权利要求所述的神经套管,其中,所述传感器形成传感器阵列。
4. 如权利要求 3 所述的神经套管,其中,包括铂参考阵列。
5. 如权利要求 3 所述的神经套管,其中,包括中心环以及第一末端环和第二末端环。
6. 如权利要求 3 所述的神经套管,其中,所述传感器阵列界定环。
7. 如权利要求 1 所述的神经套管,其中,所述传感器是三种类型的,分别对  $K^+$  离子、 $Cl^-$  离子和  $Na^+$  离子敏感。
8. 根据权利要求 1 所述的神经套管,其中,包括电路板,所述电路板用于根据当与  $Na^+$  离子的变化比较时所测量的  $K^+$  离子的变化来区分神经信号和肌肉干扰。
9. 如权利要求 1 所述的神经套管,其中,包括电刺激电极、用于监测在所述套管内的神经的电活动的电极、用于抗旋转的径向延伸的凸缘以及用于记录或处理来所述传感器的输出的在套管上的电子设备中的至少一种。

## 用于测量周围神经系统内的活动的方法和装置

[0001] 本申请为申请日为 2007 年 7 月 5 日、申请号为 200780027178.3、名称为“用于测量周围神经系统内的活动的方法和装置”的中国发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及用于测量周围神经系统内的活动的方法和装置。优选的连接体(interface)可能完全可植入、不侵入神经,并能最终发展为用于长期的神经监测。一种特定的应用涉及“套管电极”(cuff electrode)类型连接体的使用,其放置在迷走神经周围,以在癫痫发作之前以及期间,检测该神经内的活动。在这种应用中,目的是识别预示癫痫的发作的特定的模式,以及在该模式发生时,刺激迷走神经以防止癫痫发作的发生。在此康复范围以外,这个平台可在能够走动的患者中用于诊断的目的。

### 背景技术

[0003] 迷走神经的电刺激(迷走神经刺激或 VNS)被报导为用于治疗癫痫症的方法,并且近来被报导为用于治疗抑郁症的方法,并被研究用于老年痴呆症,焦虑症及贪食症的治疗。已显示结合抗癫痫药物的常规使用的 VNS 减少了癫痫发作的频率,并改善了约 50% 的患者(几乎不论年龄的大小)的状况。尽管如此,上述方法的应用是基于经验性研究,并且不精确地确定 VNS 以什么方式影响癫痫发作以及该什么时候应用 VNS。

[0004] 典型地,使用可商业上可获得的“螺旋套管”(helix-cuff)电极实现迷走神经的电刺激,所述螺旋套管电极被耦合到植入的电刺激器,该电刺激器周期性地运转,具有手动操作的选项,以防患者感到未被抑制住的癫痫发作。现有 VNS 方案确实有许多严重的缺陷。特别地,周期性的刺激与癫痫发作的可能发生不相关,并且因为刺激器持续运转,耗用功率高。因此,每隔几年装置需要更换电池,并因而需要手术。而且,使用的连接体是简易的,因其特点是没有将允许监测与癫痫发作相关的神经活动的记录、及没有先进的刺激技术可以使用,就如常规的三级套管的情形。

[0005] 除了被用来刺激神经,套管电极也被用来测量和记录在周围神经系统内的活动。在 Struijk J. J., Thomsen, M., Larsen, J. O. 和 Sinkjaer, T. 的“Cuff electrodes for long-term recording of natural sensory information”(IEEE Eng. Med. Biol, vol. 18, 91-98, 1999)中描述了一个实例。因为大的刺激电流将干扰较小的神经电信号的检测,所以同一套管虽然不是同时地用于记录和刺激,但理论上,其能既用于记录,又用于刺激。

### 发明内容

[0006] 根据本发明,提供了一种神经套管,其具有用于监测套管内的神经的活动的多个化学传感器。

[0007] 根据另一方面,提供了测量在周围神经系统内的神经的活动的活动的方法,所述方法包括用具有多个化学传感器的套管包围所述神经,以及记录各传感器的输出。传感器可以是

化学 FET 或 ISFET。

[0008] 本发明进一步扩展到体内治疗的方法,所述方法包括用具有多个化学传感器的套管包围周围神经系统的神经,以及基于传感器的输出刺激所述神经。

[0009] 使用化学 FET 或 ISFET 的一个特别的优点是,它们可显示不同的电极-电解质界面特性,其导致与金属电极不同的频率响应和噪声水平。当使用化学 FET 或 ISFET 时,易于降低常规(电)记录的电极噪声很可能变成较小的障碍。化学 FET 经常遭受温度漂移之害;然而,这在温度变化很小的身体内不太可能成为问题。

[0010] 优选地,套管的化学传感器被调整为检测多种不同的离子,例如虽然未必是  $K^+$ 、 $Cl^-$  和  $Na^+$ 。能够测量  $K^+$  和  $Na^+$  的化学 FET 已被公认,如在 Sibbald A., Covington A. K. 和 Carter R. F 的“Simultaneous on-line measurement of blood  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ , and pH with a four-function ChemFET integrated-circuit sensor” (Clinical Chem., vol. 30, 135-137, 1984) 中所描述的,以及用于  $Cl^-$  测量的类似的化学 FET 已在 Wygladacz K., Malinowska E., Jazwinski J. 和 Brzozka Z. 的“Design of miniaturized nitrite sensors based on silicon structure with back-side contacts” (Sensors and Actuators B:Chem., vol. 83, 109-114, 2002) 中进行了描述。

[0011] 使用  $K^+$  和  $Na^+$  传感器紧密接近活性神经的主要优点是提供了一种神经活动和肌肉干扰的辨别方式,所述的肌肉干扰降低常规神经记录。仅仅当神经膜(neural membrane)“产生(fire)”动作电位时,这两种离子的浓度将几乎同时发生变化。当肌肉触发的离子电流流经套管时,不会发生这种组合的浓度变化。

[0012] 除了用作记录的目的,本发明的实施方式也可提供电刺激。通过在化学地记录的同时进行电刺激,可在很大程度上避免所谓的“刺激伪迹”。

[0013] 本方法和装置被用作康复/治疗目的的情况下,可便利地将实时记录的结果与之前为同一患者收集的数据进行比较。当检测到的活动的模式对应于过去指示了(例如)癫痫的发作的模式时,系统可编程为自动刺激神经。

## 附图说明

[0014] 可用许多方式实施本发明,且现在将以举例的方式,参考附图,描述一种特定的实施方式,其中:

[0015] 图 1 显示了用于依照本发明实施方式的神经套管的多种闭合配置;

[0016] 图 2 显示了阐明神经纤维被分组成神经纤维束(fascicle)的方式的典型神经束(nerve bundle)的截面图;

[0017] 图 3 给出了在神经纤维束间流动的离子电流的可能路径的指示;

[0018] 图 4 显示了使用探测器的三个环的第一建议的拓扑结构;

[0019] 图 5 显示了使用单环的第二拓扑结构;以及

[0020] 图 6 更详细地显示了建议的套管结构。

## 具体实施方式

[0021] 在优选实施方式中,使用在简短的手术后被定位在待被研究的神经束周围的、通常圆柱形的套管来实现对神经内的活动的检测。套管一旦定位,可以任何便利的方式闭合,

例如在图 1 (a)、2 (c) 的任何一个中所示。图 1 (a) 显示了沿着管子的裂缝, 其用硅树脂片 (flap) 覆盖; 以及图 1 (b) 显示了所谓的“螺旋套管”闭合。

[0022] 图 2 显示了典型的神经束, 套管将在位于该神经束周围。神经束 20 由几个神经纤维束 22 组成, 每个神经纤维束包含许多单个神经纤维 24。当单个纤维或神经元产生动作电位时, 其通过称为离子泵的机构与周围的细胞外空间交换离子。在一个或更多个神经纤维束 22 中的一组神经的产生动作电位生成离子电流 32, 如图 3 所示, 所述离子流在神经纤维束间流动到细胞外空间。随着动作电位沿神经纤维传播, 离子电流流经神经束和周围的套管之间的介质, 这随后能被检测到。在神经束和套管之间的空间限制增加了细胞外检测到的信号的振幅。因此, 在动作电位发生期间出现的局部离子流被集中在套管之内。

[0023] 代替如在现有技术中的检测信号的电方面, 本发明实施方式使用内装到套管自身内的化学探测器或离子探测器。一种合适的探测器是 ISFET (离子敏感场效应晶体管), 如在 Bergveld, P. 的 “Thirty years of ISFETOLOGY—what happened in the past 30 years and what may happen in the next 30 years” (Sens. Actuator B Chem. Vol. 88, pp. 1–20, 2003) 中所描述的。这种探测器能被用来测量在溶液内的离子浓度; 当离子浓度变化时, 流经晶体管的电流相应地变化。更一般地, 探测器可使用化学 FET (化学场效应晶体管) 的形式。这是一类能被用来检测流体中的原子、分子和离子的场效应晶体管。它被认为与 MOSFET 晶体管的结构相似, 其中栅电极上的电荷与感兴趣的化学物类的离子浓度成比例。

[0024] 典型地, 沿着神经轴 (nerve axis) 的传感器的大小将使得至少一个郎飞氏 (Ranvier) 活性结在传感器膜 (sensor membrane) 之下。

[0025] 装置可包括三种不同种类的化学 FET 或 ISFET, 分别检测  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  的离子浓度变化。已知不是所有涉及神经传导的离子都具有相同的神经内浓度和神经外浓度。

[0026] 因此, 通过套管由 EMG 电位产生的离子流可主要包括某种类型的离子 (例如,  $\text{Cl}^-$ ), 同时动作电位的发生与紧随  $\text{Na}^+$  浓度降低的  $\text{K}^+$  的快速的局部浓度增加相关。因此, 某些化学 FET 类型的组合能被用来检测神经活动, 不用受到肌肉干扰太大的影响。

[0027] 在图 4 示意性地显示了典型的套管拓扑结构。在套管的主体 40 内, 有形成三个环 42、44 和 46 的化学电极的阵列, 类似于电三极套管电极的对应部分。电极被耦合到连接的电路板 48, 电路板 48 用于接收并分析信号, 以及用于将数据传输到外部装置, 此外部装置还将无线地提供能量。

[0028] 为了记录的目的, 图 4 的装置的操作和控制可与用在常规的三极记录套管的类似, 例如 Struijk J. J., Haugland M. K., 和 Thomsen M. 在 “Fascicle Selective Recording with a Nerve Cuff Electrode” (18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Amsterdam, 1996) 中或 Rozman J., Zorko, B., Bunc, M., Mikac, U., 和 Tegou, E. 在 “Recording of ENGs from the nerves innervating the pancreas of a dog during the intravenous glucose tolerance test” (Physiological Measurement, vol. 23, 695–705, 2002) 中所描述的。

[0029] 末端电极 40 和 44 的中的至少一个的存在可帮助检测信号的方向, 使得感觉信号和运动信号 (motor signal) 均在神经束内发生时, 可辨别两者。

[0030] 使用化学 FET 或 ISFET 而不是标准电极的一个特别的优点是, 套管尺寸不受与信

号振幅和干扰减少相关的理论所限定的相同规则限制。因此,如图 5 所示,可能制造更小尺寸的套管(例如 5 毫米长),只覆盖几个郎飞氏结。这使套管非常适合于在感兴趣的更多位置植入,例如可用空间有限的硬膜内靠近脊髓处。

[0031] 图 6 中显示了图 5 的装置的实际实现方式的更多细节。此例中,套管的主体 40 由柔性的具有生物相容性的塑性材料,例如硅橡胶或聚酰胺制成,探测器包括化学 FET 阵列 62。在阵列 62 的一边缘是铂参考电极阵列 64。图 6 中化学 FET 阵列的单元能是安放在套管的内壁上的独立的 IC,有适当的间隔,以便当套管呈现它的圆柱形状时,形成多段“环”。

[0032] 为了使化学 FET 连接体具有生物相容性,在栅极和组织之间应避免 DC 信号。因此可使用结合微分结构的伪参考电极,而不使用如在 ISFET 中常规使用的参考电极。详细资料可在 Bergvelt P., Van Der Berg, A., Van Der Wal, P. D., Skowronska-Ptasinska, M., Sudholter, E. J. R., 和 Reinhoudy, D. N. 的“*How Electrical and Chemical Requirements for REFETs May Coincide*”(Sensors and Actuators, vol. 18, 309-327, 1989) 中找到。

[0033] 作为伪参考电极的替换,  $K^+$  和  $Na^+$  化学 FET 能被用作参考化学 FET 被安放在套管的外壁。这些参考化学 FET 没有必要形成阵列,因为每个种类中的一个将足以起到位于套管内部的相应的阵列的参考的作用。由于因神经活动而产生的离子流在套管外壁的中部是不可检测的,因此参考化学 FET 将提供本底(background)离子测量。通过使用多路技术,每个内部化学 FET 单元将依次与它的外部对应部分结合,以形成后续放大级的输入微分对,这将形成神经感测平台的前端电路。

[0034] 为了在急性实验期间,抑制装置的角度位移,提供向外延伸的凸缘 66 和 68。

[0035] 电路 48 安装到套管,并被包含在封装的模块内。电子设备可在片上进行所有必要的处理,或可选择地,简单地收集数据并将数据向前传输用于离线分析。能量的供应和数据到外部处理器的传输可借助于穿过皮肤的(在急性实验中)电线(未显示),或借助于无线链路。

[0036] 适当时,可根据需要,使套管与标准电刺激套管结合使用,用于向神经束提供刺激。可选择地,套管可包括它自身的刺激电极(未显示)。类似地,除了化学 FET 和 / 或 ISFET,套管也可包括常规的(电)记录电极。

[0037] 在装置既包括用于刺激的部件又包括用于记录的部件的情况下,系统可配置为在测量到特定模式的化学活动时,自动刺激神经。对于迷走神经,刺激可在被检测到的活动模式指示癫痫发作即将发生时被提供。在这种情形下,刺激不用于肌群或器官的激活,而是用于神经调节。这是一种当测量结果指示与癫痫发作相关的运动信号即将发生时,本质上阻止神经活动,从而闭塞这些信号的方法。

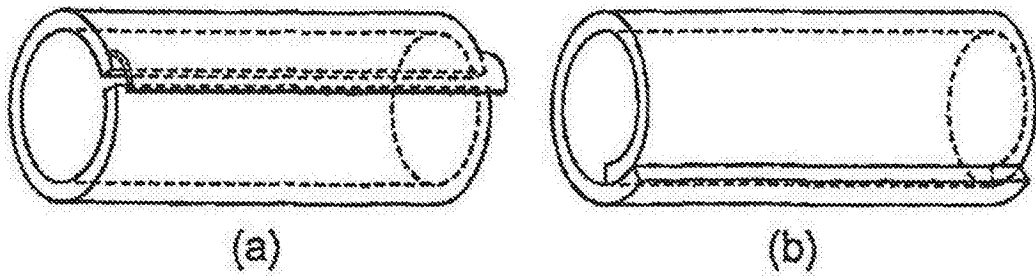


图 1

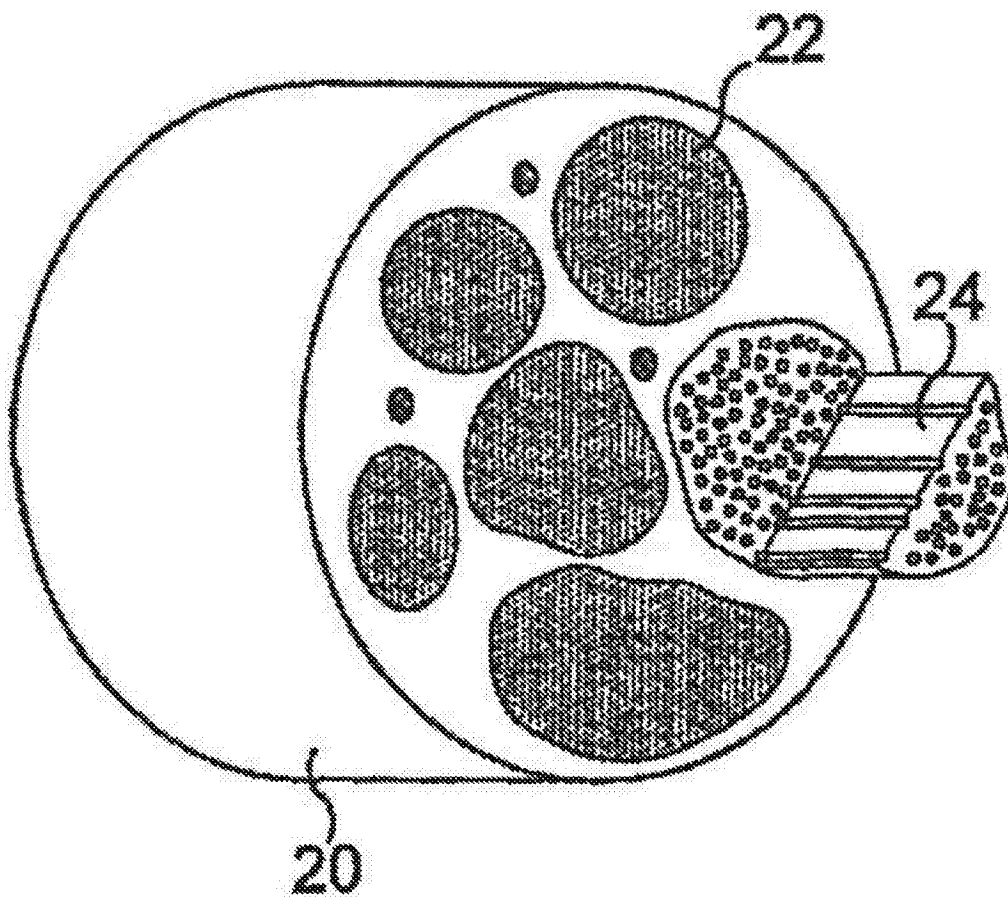


图 2

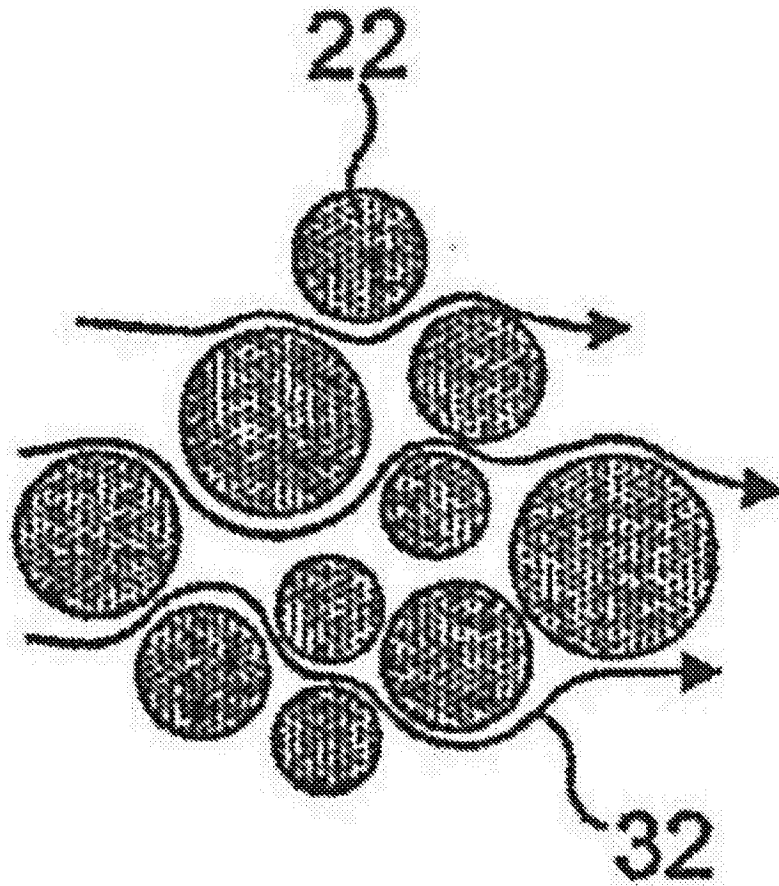


图 3

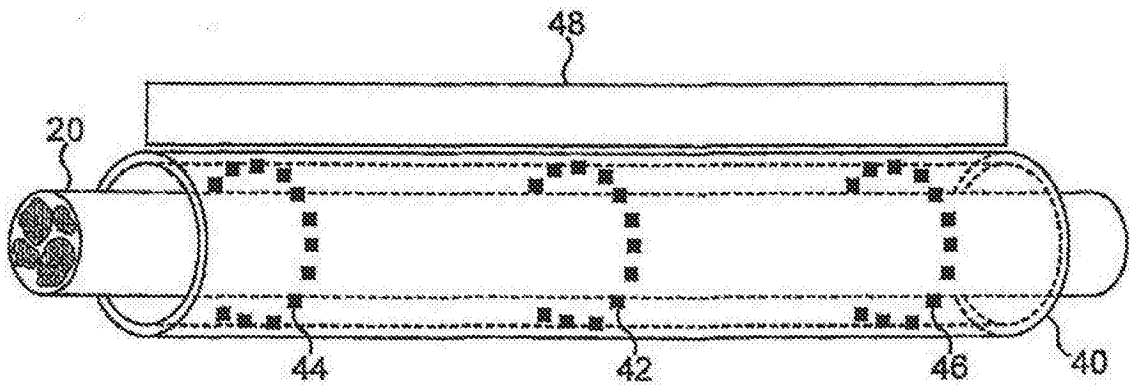


图 4



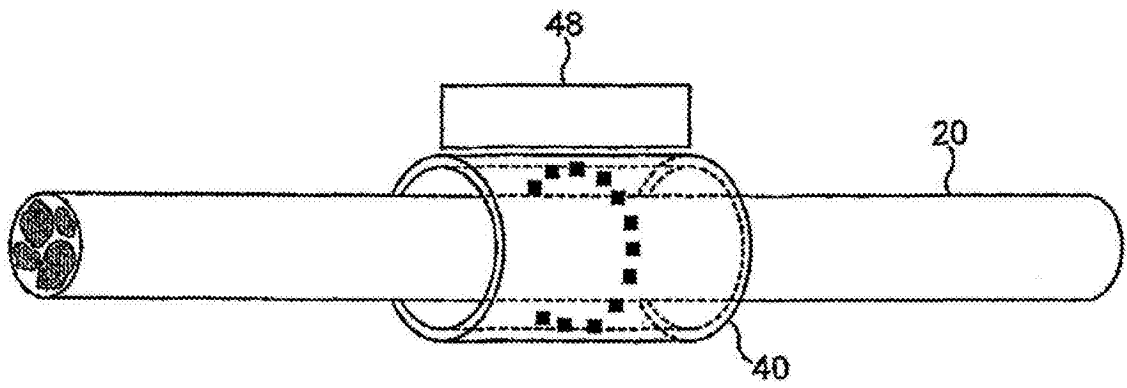


图 5

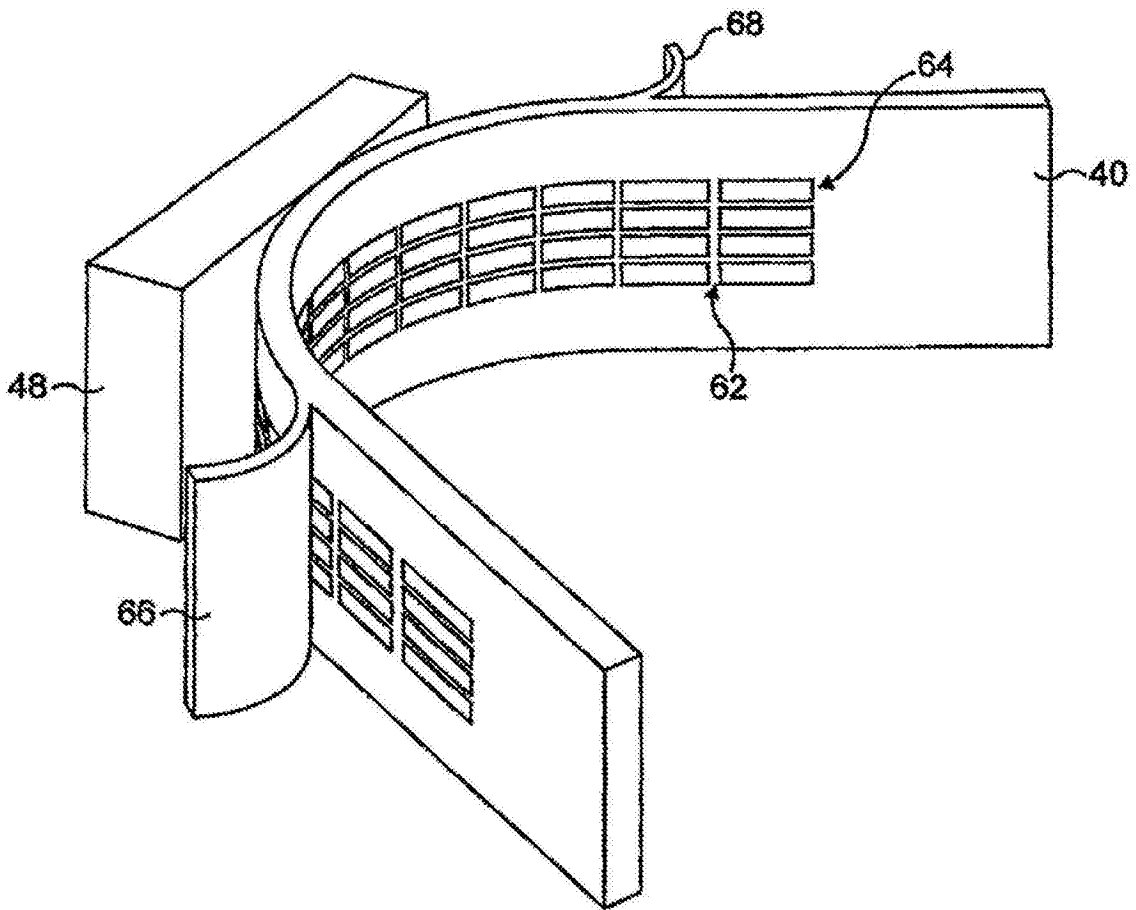


图 6