



(21) 申请号 202310718855.7

(22) 申请日 2017.07.07

(30) 优先权数据

62/359,672 2016.07.07 US

(62) 分案原申请数据

201780054777.8 2017.07.07

(71) 申请人 加州大学评议会

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·M·马哈贝兹 徐东珍 沈功林

J·M·卡梅纳 R·尼利 E·阿龙

J·拉比

(74) 专利代理机构 余姚德盛专利代理事务所

(普通合伙) 33239

专利代理师 周积德

(51) Int.Cl.

A61N 7/02 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/378 (2006.01)

A61N 1/372 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61B 5/279 (2021.01)

A61B 5/389 (2021.01)

A61B 5/296 (2021.01)

A61B 8/08 (2006.01)

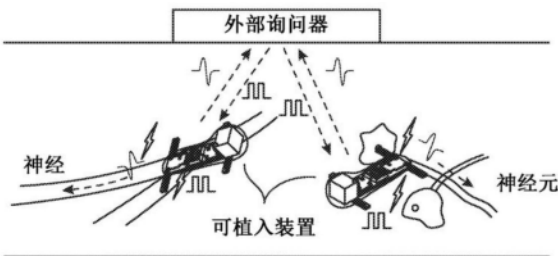
权利要求书4页 说明书57页 附图32页

(54) 发明名称

使用超声波刺激组织的植入物

(57) 摘要

本文描述了配置成发射电脉冲的可植入装置。示例性可植入装置包括超声换能器,其配置成接收超声波,该超声波为可植入装置供电并编码触发信号;第一电极和第二电极,其配置成与组织电连通并且响应于触发信号而向组织发射电脉冲;以及包括能量储存电路的集成电路。还描述了包括一个或多个可植入装置和被配置为操作一个或多个可植入装置的询问器的系统。进一步描述了闭环系统,其包括被配置成检测信号的第一装置,被配置成响应于检测到的信号而发射触发信号的询问器,以及被配置成响应于接收到触发信号而发射电脉冲的可植入装置。进一步描述了可用于操作一个或多个可植入装置的计算机系统,以及电刺激组织的方法。



1. 可植入装置, 包括:
超声换能器, 被配置为接收为可植入装置供电并对触发信号进行编码的超声波;
第一电极和第二电极, 被配置为与组织电连通并且响应于所述触发信号而向所述组织发射电脉冲; 以及
集成电路, 包括能量储存电路。
2. 根据权利要求1所述的可植入装置, 其中所述电脉冲是电流脉冲。
3. 根据权利要求1所述的可植入装置, 其中所述电脉冲是电压脉冲。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的可植入装置, 其中所述第一电极和所述第二电极在所述组织内或与所述组织接触。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的可植入装置, 其中所述集成电路包括数字电路。
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的可植入装置, 其中所述集成电路包括混合信号集成电路, 所述混合信号集成电路配置成操作所述第一电极和所述第二电极。
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的可植入装置, 其中所述集成电路包括电源电路, 所述电源电路包括所述能量储存电路。
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的可植入装置, 包括主体, 所述主体包括所述超声换能器和所述集成电路, 其中所述主体在最长维度上的长度为约5mm或更短。
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的可植入装置, 包括非响应性反射器。
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的可植入装置, 其中所述组织是肌肉组织、器官或神经组织。
11. 根据权利要求1至10中任一项所述的可植入装置, 其中所述组织是外周神经系统或中枢神经系统的部分。
12. 根据权利要求1至10中任一项所述的可植入装置, 其中所述组织是骨骼肌、平滑肌或心肌。
13. 根据权利要求1-12中任一项所述的可植入装置, 包括三个或更多个电极。
14. 根据权利要求1-13中任一项所述的可植入装置, 其中所述集成电路包括模数转换器(ADC)。
15. 根据权利要求1-14中任一项所述的可植入装置, 其中所述可植入装置包括调制电路, 所述调制电路配置成调制流过所述超声换能器的电流。
16. 根据权利要求15所述的可植入装置, 其中所述经调制的电流对信息进行编码, 且所述超声换能器经配置以发射编码所述信息的超声波。
17. 根据权利要求16所述的可植入装置, 其中所述信息包括验证所述可植入装置发射了电脉冲的信号、指示储存在所述能量储存电路中的能量的量的信号或检测到的阻抗。
18. 根据权利要求15-17中任一项所述的可植入装置, 其中所述可植入装置包括经配置以操作所述调制电路的数字电路。
19. 根据权利要求18所述的可植入装置, 其中所述数字电路经配置以将数字化信号发送到所述调制电路。
20. 根据权利要求19所述的可植入装置, 其中所述数字化信号包括唯一的可植入装置标识符。
21. 根据权利要求1-20中任一项所述的可植入装置, 包括主体, 所述主体包括所述超声

换能器和所述集成电路,其中所述主体具有约 5mm^3 或更小的体积。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的可植入装置,其中所述超声换能器配置成从包括一个或多个超声换能器的询问器接收超声波。

23.根据权利要求1-22中任一项所述的可植入装置,其中所述超声换能器是体压电换能器、压电微机械超声换能器(PMUT)或电容微机械超声换能器(CMUT)。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的可植入装置,其中所述可植入装置植入受试者体内。

25.根据权利要求25所述的可植入装置,其中所述受试者是人。

26.根据权利要求1-25中任一项所述的可植入装置,其中所述可植入装置至少部分地被生物相容性材料封装。

27.根据权利要求26所述的可植入装置,其中所述第一电极和所述第二电极的至少一部分未被所述生物相容性材料封装。

28.系统,包括根据权利要求1-27中任一项所述的一个或多个可植入装置和询问器,所述询问器包括一个或多个超声换能器,所述超声换能器配置成将超声波发送到所述一个或多个可植入装置,其中所述超声波为所述一个或多个可植入装置供电。

29.根据权利要求28所述的系统,其中所述超声波编码触发信号。

30.根据权利要求28或29所述的系统,其中所述系统包括多个可植入装置。

31.根据权利要求30所述的系统,其中,所述询问器被配置为对所发送的超声波进行波束控制,以将所发送的超声波交替地聚焦在所述多个可植入装置的第一部分上,或者将所发送的超声波聚焦在所述多个可植入装置的第二部分上。

32.根据权利要求30所述的系统,其中所述询问器被配置为同时从至少两个可植入装置接收超声反向散射。

33.根据权利要求30所述的系统,其中所述询问器被配置为使用时分多路复用、空间多路复用或频率多路复用将超声波传输到所述多个可植入装置或从所述多个可植入装置接收超声反向散射。

34.根据权利要求28-33中任一项所述的系统,其中,所述询问器被配置为能由受试者佩戴。

35.闭环系统,包括:

(a)配置为检测信号的第一装置;

(b)询问器,包括一个或多个超声换能器,所述超声换能器配置成接收编码所述信号的超声反向散射并发射编码触发信号的超声波;以及

(c)第二装置,被配置为响应于所述触发信号而发射电脉冲,其中所述第二装置是可植入的,包括:

超声换能器,被配置为接收超声波,该超声波为第二装置供电并对触发信号进行编码;

第一电极和第二电极,被配置为与组织电连通并且响应于所述触发信号而向组织发射电脉冲;以及

集成电路,包括能量储存电路。

36.根据权利要求35所述的系统,其中所述信号是电生理学脉冲、温度、分子、离子、pH、压力、应变或生物阻抗。

37. 根据权利要求35或36所述的系统,其中所述第一装置是可植入的。
38. 根据权利要求35-37中任一项所述的系统,其中,所述第一装置包括:
传感器,配置成用于检测所述信号;
集成电路,包括调制电路,该调制电路被配置成基于检测到的信号来调制电流,以及
第一超声换能器,被配置成基于调制的电流来发射编码有来自组织的检测信号的超声反向散射。
39. 根据权利要求38所述的系统,其中所述传感器包括第一电极和第二电极,所述第一电极和第二电极配置成与第二组织电连通。
40. 根据权利要求39所述的系统,其中所述第一组织和所述第二组织是相同的组织。
41. 根据权利要求39所述的系统,其中所述第一组织和所述第二组织是不同的组织。
42. 根据权利要求38-41中任一项所述的系统,其中所述第二装置的所述第一电极和所述第二电极在所述组织内或接触所述组织。
43. 根据权利要求38-42中任一项所述的系统,其中,所述第二装置的集成电路包括数字电路。
44. 根据权利要求38-43中任一项所述的系统,其中,所述第二装置的集成电路包括混合信号集成电路,所述混合信号集成电路被配置成操作所述第一电极和所述第二电极。
45. 根据权利要求38-44中任一项所述的系统,其中,所述集成电路包括电源电路,所述电源电路包括所述能量储存电路。
46. 根据权利要求38-45中任一项所述的系统,其中所述组织是肌肉组织、器官或神经组织。
47. 根据权利要求38-46中任一项所述的系统,其中所述第一装置和所述第二装置植入受试者体内。
48. 根据权利要求48所述的系统,其中所述受试者是人。
49. 计算机系统,包括:
询问器,包括一个或多个超声换能器;
一个或多个处理器;
存储被配置为由一个或多个处理器执行的一个或多个程序的非暂时性计算机可读存储介质,所述一个或多个程序包括用于操作询问器以发射编码触发信号的超声波的指令,所述触发信号用信号通知可植入装置向组织发射电脉冲。
50. 根据权利要求49所述的计算机系统,其中,所述询问器被操作以响应于检测到的生理信号而发射编码有所述触发信号的超声波。
51. 根据权利要求50所述的计算机系统,其中所述生理信号包括电生理学脉冲、温度、分子、离子、pH、压力、应变或生物阻抗。
52. 根据权利要求50或51所述的计算机系统,其中,所述一个或多个程序包括用于基于对从第二可植入装置发射的生理信号进行编码的超声反向散射来检测所述生理信号的指令。
53. 根据权利要求50-52中任一项所述的计算机系统,其中,所述一个或多个程序包括用于确定所述第一可植入装置或所述第二可植入装置相对于所述询问器的所述一个或多个超声换能器的位置或移动的指令。

54.电刺激组织的方法,包括:

在一个或多个可植入装置处接收超声波;

将来自所述超声波的能量转换为能量储存电路充电的电流;

接收在一个或多个可植入装置处在超声波中编码的触发信号;以及

响应于所述触发信号而发射刺激组织的电脉冲。

55.电刺激组织的方法,包括将编码有来自包括一个或多个超声换能器的询问器的触发信号的超声波发射到一个或多个可植入装置,所述可植入装置被配置为响应于接收到所述触发信号而向所述组织发射电脉冲。

56.根据权利要求54或55所述的方法,其中响应于检测到的生理信号而发送所述触发信号。

57.刺激组织的方法,包括:

在配置成检测生理信号的一个或多个可植入装置处接收超声波;

将来自所述超声波的能量转换成流过调制电路的电流;

检测生理信号;

基于检测到的生理信号来调制电流;

将调制后的电流变换成超声反向散射,该超声反向散射编码有与检测到的生理信号有关的信息;以及

将所述超声反向散射发射到询问器,该询问器包括一个或多个被配置为接收所述超声反向散射的换能器;

从所述询问器向一个或多个可植入装置发射超声波,所述可植入装置被配置成向组织发射电脉冲;

将来自从所述询问器发射到被配置成发射电脉冲的所述一个或多个可植入装置的超声波的能量转换为能量储存电路充电的电流;

发射编码有来自所述询问器的触发信号的超声波;

在一个或多个可植入装置处接收所述触发信号,所述可植入装置被配置为发射电脉冲;以及

响应于所述触发信号而发射刺激组织的电脉冲。

58.根据权利要求56或57所述的方法,其中所述生理信号包括电生理学脉冲、温度、分子、离子、pH、压力、应变或生物阻抗。

59.根据权利要求54-58中任一项所述的方法,其中所述组织是肌肉组织、器官或神经组织。

60.根据权利要求54-59中任一项所述的方法,包括将所述一个或多个可植入装置植入受试者体内。

61.根据权利要求60所述的方法,其中所述受试者是人。

62.根据权利要求54-61中任一项所述的方法,包括确定所述一个或多个可植入装置的位置或移动。

使用超声波刺激组织的植入物

[0001] 本申请是申请号为2017800547778、申请日为2017年07月07日、发明名称为“使用超声波刺激组织的植入物”的发明专利的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2016年7月7日提交的名称为“NEURAL DUST AND ULTRASONIC BACKSCATTER IMPLANTS AND SYSTEMS, AND APPLICATIONS FOR SUCH SYSTEMS (神经尘埃和超声反向散射植入物和系统以及用于该系统的应用)”的美国临时申请第62/359,672号的优先权,其通过引用并入本文用于所有目的。

[0004] 关于联邦政府资助研究的声明

[0005] 本发明是在国防高级研究计划局 (DARPA) 授予的批准号HR0011-15-2-0006和国立卫生研究院 (NIH) 授予的R21-E027570下通过政府支持完成的。政府对本发明享有一定权利。

技术领域

[0006] 本发明涉及使用用于发射电脉冲或刺激组织的超声波来操作的可植入装置。

背景技术

[0007] 新兴的生物电子医学领域寻求破解和调节体内电生理活动以达到靶器官的治疗效果的方法。目前与周围神经、中枢神经系统和/或肌肉接口的方法严重依赖导线,造成长期使用的问题,而新兴的无线方法缺乏询问小直径神经所需的尺寸可扩展性。此外,传统的基于电极的技术缺乏以高空间分辨率从神经记录或从神经束内的许多离散位点独立记录的能力。

[0008] 最近的技术进步和基础发现再次引起了对与周围神经系统接口的可植入系统的兴趣。周围神经刺激装置的早期临床成功,例如那些用于治疗截瘫患者的睡眠呼吸暂停或控制膀胱功能的装置,已经促使临床医生和研究人员提出从糖尿病到类风湿性关节炎的新疾病靶点。然而,目前已知的神经刺激装置通常是完全外部装置并且不能刺激深层组织,不能完全植入,或者不能准确地刺激神经而不会有脱靶刺激风险。

[0009] 发明概述

[0010] 本文提供了被配置为向组织发射电脉冲的可植入装置,包括可植入装置和用于操作可植入装置的询问器的系统,以及包括被配置为检测生理系统的第一装置和配置为响应于询问器接收到生理信号而向组织发射电脉冲的可植入装置的闭环系统。还提供了配置成操作一个或多个可植入装置的计算机系统。还提供了刺激组织的方法。

[0011] 在一些实施方案中,提供了一种可植入装置,包括超声换能器,该超声换能器被配置为接收超声波,该超声波为可植入装置供电并编码触发信号;第一电极和第二电极,被配置为与组织电连通并且响应于触发信号而向组织发射电脉冲;以及包括能量储存电路的集成电路。在一些实施方案中,电脉冲是电流脉冲。在一些实施方案中,电脉冲是电压脉冲。

[0012] 在一些实施方案中,第一电极和第二电极在组织内或与组织接触。在一些实施方

案中,组织是肌肉组织、器官或神经组织。在一些实施方案中,组织是外周神经系统或中枢神经系统的部分。在一些实施方案中,组织是骨骼肌、平滑肌或心肌。

[0013] 在一些实施方案中,集成电路包括数字电路。在一些实施方案中,集成电路包括混合信号集成电路,其被配置为操作第一电极和第二电极。在一些实施方案中,集成电路包括电源电路,电源电路包括能量储存电路。

[0014] 在一些实施方案中,可植入装置包括主体,该主体包括超声换能器和集成电路,其中主体在最长尺寸上的长度约为5mm或更短。在一些实施方案中,所述主体具有约5mm³或更小的体积。在一些实施方案中,可植入装置包括非响应性反射器。

[0015] 在一些实施方案中,可植入装置包含三个或更多个电极。

[0016] 在一些实施方案中,集成电路包括模数转换器(ADC)。

[0017] 在一些实施方案中,可植入装置包括调制电路,该调制电路被配置为调制流过超声换能器的电流。在一些实施方案中,调制电流对信息进行编码,并且超声换能器被配置为发射编码有信息的超声波。在一些实施方案中,信息包括验证可植入装置发射了电脉冲的信号、指示储存在能量储存电路中的能量的量的信号或检测到的阻抗。在一些实施方案中,可植入装置包括配置成操作调制电路的数字电路。在一些实施方案中,数字电路被配置为将数字化信号发送到调制电路。在一些实施方案中,数字化信号包括唯一的可植入装置标识符。

[0018] 在一些实施方案中,超声换能器被配置为接收为可植入装置供电的超声波。在一些实施方案中,超声换能器配置成从包括一个或多个超声换能器的询问器接收超声波。在一些实施方案中,超声换能器是体压电换能器、压电微机械超声换能器(PMUT)或电容微机械超声换能器(CMUT)。

[0019] 在一些实施方案中,将可植入装置植入受试者体内。在一些实施方案中,受试者是人。

[0020] 在一些实施方案中,可植入装置至少部分地被生物相容性材料包封。在一些实施方案中,第一电极和第二电极的至少一部分未被生物相容性材料包封。

[0021] 本文还提供了一种系统,其包括一个或多个可植入装置和询问器,所述询问器包括一个或多个超声换能器,所述超声换能器配置成将超声波发送到所述一个或多个可植入装置,其中所述超声波为所述一个或多个可植入装置供电。在一些实施方案中,超声波对触发信号进行编码。在一些实施方案中,该系统包括多个可植入装置。在一些实施方案中,询问器被配置为对发射的超声波进行波束控制,以将发送的超声波交替地聚焦在多个可植入装置的第一部分上,或者将发送的超声波聚焦在多个可植入装置的第二部分上。在一些实施方案中,询问器被配置为同时从至少两个可植入装置接收超声反向散射。在一些实施方案中,询问器被配置为使用时分复用、空间复用或频率复用将超声波发送到多个可植入装置或从多个可植入装置接收超声反向散射。在一些实施方案中,询问器被配置为能由受试者佩戴。

[0022] 本文还提供了一种闭环系统,包括(a)配置成检测信号的第一装置;(b)询问器,包括一个或多个超声换能器,超声换能器配置成接收编码有电生理信号的超声反向散射并发射编码有触发信号的超声波;(c)第二装置,被配置为响应于触发信号而发射电脉冲,其中第二装置是可植入的,包括超声换能器,超声换能器配置成接收为第二装置供电并编码有

触发信号的超声波；第一电极和第二电极，被配置成与组织电连通并且响应于触发信号而向组织发射电脉冲；以及包括能量储存电路的集成电路。在一些实施方案中，信号是电生理学脉冲、温度、分子、离子、pH、压力、应变或生物阻抗。

[0023] 在闭环系统的一些实施方案中，第一装置是可植入的。在一些实施方案中，第一装置包括配置成检测信号的传感器；集成电路，包括调制电路，调制电路配置成基于检测到的信号调制电流；以及第一超声换能器，被配置为基于调制的电流来发射编码来自组织的检测信号的超声反向散射。在一些实施方案中，传感器包括第一电极和第二电极，第一电极和第二电极配置成与第二组织电连通。在一些实施方案中，第一组织和第二组织是相同的组织。在一些实施方案中，第一组织和第二组织是不同的组织。

[0024] 在闭环系统的一些实施方案中，第二装置的第一电极和第二电极在组织内或接触组织。在一些实施方案中，第二装置的集成电路包括数字电路。在一些实施方案中，第二装置的集成电路包括混合信号集成电路，其被配置为操作第一电极和第二电极。在一些实施方案中，集成电路包括电源电路，电源电路包括能量储存电路。

[0025] 在闭环系统的一些实施方案中，组织是肌肉组织、器官或神经组织。在一些实施方案中，将第一装置和第二装置植入受试者体内。在一些实施方案中，受试者是人。

[0026] 本文还提供了一种计算机系统，包括询问器，所述询问器包括一个或多个超声换能器；一个或多个处理器；存储被配置为由一个或多个处理器执行的一个或多个程序的非暂时性计算机可读存储介质，所述一个或多个程序包括用于操作询问器以发射编码有触发信号的超声波的指令，所述触发信号用信号通知可植入装置向组织发射电脉冲。在一些实施方案中，操作询问器以响应于检测到的生理信号而发射编码有触发信号的超声波。在一些实施方案中，生理信号包括电生理学脉冲、温度、分子、离子、pH、压力、应变或生物阻抗。在一些实施方案中，一个或多个程序包括用于基于对从第二可植入装置发射的生理信号进行编码的超声反向散射来检测生理信号的指令。在一些实施方案中，一个或多个程序包括用于确定第一可植入装置或第二可植入装置相对于询问器的一个或多个超声换能器的位置或移动的指令。

[0027] 本文还提供了电刺激组织的方法，包括在一个或多个可植入装置处接收超声波；将来自超声波的能量转换成为能量储存电路充电的电流；在一个或多个可植入装置处接收在超声波中编码的触发信号；并且响应于触发信号而发射刺激组织的电脉冲。在一些实施方案中，响应于检测到的生理信号而发送触发信号。

[0028] 进一步提供了电刺激组织的方法，包括将编码来自包括一个或多个超声换能器的询问器的触发信号的超声波发射到一个或多个可植入装置，所述可植入装置被配置为响应于接收到触发信号而向组织发射电脉冲。在一些实施方案中，响应于检测到的生理信号而发送触发信号。

[0029] 本文还提供了刺激组织的方法，包括：在一个或多个可植入装置处接收超声波，所述可植入装置被配置为检测生理信号；将来自超声波的能量转换成流过调制电路的电流；检测生理信号；基于检测到的生理信号来调制电流；将调制的电流转换成超声反向散射，该超声反向散射编码与检测到的生理信号有关的信息；并且将超声反向散射发射到询问器，所述询问器包括被配置为接收超声反向散射的一个或多个换能器；从询问器向一个或多个可植入装置发射超声波，所述可植入装置被配置成向组织发射电脉冲；将来自从询问器发

射到配置成发射电脉冲的一个或多个可植入装置的超声波的能量转换成对能量储存电路充电的电流;发射超声波,超声波编码有来自询问器的触发信号;在一个或多个可植入装置处接收触发信号,所述可植入装置被配置为发射电脉冲;并且响应于触发信号而发射刺激组织的电脉冲。

[0030] 在刺激组织的方法的一些实施方案中,生理信号包括电生理学脉冲、温度、分子、离子、pH、压力、应变或生物阻抗。

[0031] 在刺激组织的方法的一些实施方案中,组织是肌肉组织、器官或神经组织。

[0032] 在刺激组织的方法的一些实施方案中,该方法包括将一个或多个可植入装置植入受试者体内。在一些实施方案中,受试者是人。

[0033] 在刺激组织的方法的一些实施方案中,该方法包括确定一个或多个可植入装置的位置或移动。

附图说明

[0034] 图1是神经尘埃系统的示意图,包括外部收发器、亚硬脑膜询问器和神经尘埃微粒,如Seo等人,Neural dust:a ultrasonic,low power solution for chronic brain-machine interfaces,arXiv:1307.2196v1(2013年7月8日)中所述。

[0035] 图2A是用于本文描述的系统的示例性询问器的框图。所示的询问器包括超声换能器阵列,该超声换能器阵列包括多个超声换能器。阵列中的每个超声换能器由通道操作,该通道包括开关以交替地配置换能器以接收或发送超声波。图2B是用于本文描述的系统的另一示例性询问器的示意图。所示的询问器包括两个超声换能器阵列,每个超声换能器阵列包括多个超声换能器。询问器还包括集成电路(其可包括数字电路,其可包括处理器)。集成电路连接到用户界面(可包括显示器、键盘、按钮等)、存储介质(即,非暂时性存储器)、输入/输出(可以是无线的,例如蓝牙)和电源(如电池)。

[0036] 图3A示出了可由受试者佩戴的示例性询问器的框图。询问器包括无线通信系统(图中的蓝牙无线电),其可用于与计算机系统通信。图3B示出了可穿戴询问器的分解图。询问器包括电池、无线通信系统和换能器阵列。图3C示出了图3B中所示的可穿戴询问器,与用于附接到受试者的线束完全装配。图3D示出了附着受试者的可穿戴询问器,受试者即为啮齿动物(尽管可以是任何其他动物,例如人、狗、猫、马、牛、猪、绵羊、山羊、鸡、猴、大鼠或小鼠)。询问器包括换能器阵列,换能器阵列通过粘合剂固定到受试者的身体。图3E示出了图3A-D中所示的询问器的换能器阵列的横截面。

[0037] 图4提供了示意图,示出了询问器的换能器与具有微型化超声换能器的可植入装置之间的通信。询问器将超声波发射到可植入装置,并且微型化超声换能器发射由传感器调制的超声反向散射。然后由询问器接收反向散射。

[0038] 图5A示出了由询问器发射的一系列超声波脉冲循环。在从询问器(例如,FPGA)接收到触发时,询问器的收发器板产生一系列发射脉冲。在发送循环结束时,ASIC上的开关断开发送模块并连接接收模块。循环具有每100微秒的频率。图5B示出了图5A中所示的发送脉冲序列(即,一个循环)的放大视图,循环具有六个1.85MHz的超声波脉冲,脉冲每540纳秒重复一次。图5C示出了由可植入装置发射的超声反向散射。超声波反向散射到达询问器的换能器约 $2t_{\text{Rayleigh}}$ 。图5D示出了可以分析的超声反向散射的放大视图。对超声反向散射的分析

可以包括对超声反向散射波进行滤波、整流和积分。图5E示出了滤波的超声反向散射波的放大视图。反向散射波包括响应于微型化超声换能器的阻抗变化的响应区域,以及不响应微型化超声换能器的阻抗变化的非响应区域。

[0039] 图6示出了可植入装置的一个实施方案,其具有连接到ASIC的微型化超声换能器(标识为“压电器”)。ASIC包括电源电路、刺激电路(其操作可植入装置以发射刺激电脉冲)以及调制电路(或“反向散射电路”)。电源电路包括储能电容器(“cap”)。电极可以植入组织中。

[0040] 图7示出了配置成发射电脉冲的可植入装置的实施例。可植入装置包括微型化超声换能器、包括能量储存电路的电源电路(其可包括一个或多个电容器(“cap”))、数字电路和一对电极。

[0041] 图8A示出了示例性可植入装置的示意图,该装置包括微型化超声换能器和印刷电路板(PCB)上的ASIC。图8B示出了另一示例性可植入装置的示意图,其包括微型化超声换能器和印刷电路板(PCB)上的ASIC。

[0042] 图9示出了制造本文所述的可植入装置的方法。

[0043] 图10是用非晶碳化硅封装可植入装置的方法的流程图。

[0044] 图11示出了用于神经记录和刺激的闭环系统。被配置为检测电生理脉冲的一个或多个可植入装置将超声反向散射发送到外部装置(其包括询问器)。超声波反向散射编码电生理脉冲。然后,外部装置将编码触发信号的超声波发送到被配置为发射电脉冲的一个或多个可植入装置。在接收到触发信号时,可植入装置发射刺激组织的电脉冲。

[0045] 图12示出了配置为检测电生理脉冲的可植入装置,具有微型化超声换能器,调制电路,该调制电路被配置为基于由电极对检测的电生理信号来调制流过微型化超声换能器的电流。

[0046] 图13A示出了可植入装置,其被配置为利用微型化超声换能器、集成电路和一对电极来检测电生理信号。该集成电路包括调制电路、AC耦合放大器链和电源电路,其包括全波整流器和倍频器、基准和调节器。图13B示出了可以用在图13A中所示的集成电路中的示例性整流器。图13C示出了可以在图13A中所示的集成电路中使用的示例性放大器链。

[0047] 图14A示出了用于连接可植入装置的部件的过孔的不同几何形状。图14B示出了用于可变形互连的蛇形迹线配置。

[0048] 图15显示了固化银环氧树脂的时间与温度之间的关系,银环氧树脂是用于在可植入装置的制造期间附接引线键合的示例性材料。

[0049] 图16显示了使用可植入装置记录的神经电图(ENG)。虚线迹线表示基本事实电极记录的信号。从获得的数据重建包括复合动作电位的一般概况,其与基本事实的概况相匹配。

[0050] 图17示出了用于将可植入装置封装在碳化硅中的示意图。

[0051] 图18示出了组装原型示意图和PCB。

[0052] 图19A-E示出了确保在PCB上组装所需的微型化超声换能器(PZT)尺寸的处理步骤。在图19A中,将环氧焊膏分配到板上。在图19B中,压电材料附着到PCB。在图19C中,切割压电材料以形成所需尺寸的体压电超声换能器。在图19D中,超声换能器被引线键合到PCB。在图19E中,PCB和超声换能器封装在PDMS中。

[0053] 图20示出了使用矢量网络分析仪(VNA)测量电阻抗的示意图,

[0054] 图21A示出了在各种体压电超声换能器尺寸下测量的功率传递效率与模拟行为匹配。图21B显示测量的PZT晶体的阻抗谱与模拟匹配。图21C示出了微型化超声换能器的收获功率的频率响应约为6.1MHz。

[0055] 图22是可作为询问器的部分的示例性超声换能器的示意图。

[0056] 图23是用于声学表征的设置示意图,其具有用于功率输送验证的校准超声换能器。超声波接收器与超声波发送器分开。

[0057] 图24A示出了当水听器远离换能器表面移动时5MHz换能器的输出功率。图24B示出了降额峰值相对于水峰向左移动。

[0058] 图25A示出了换能器输出的XZ横截面,示出了瑞利距离和从近场到远场传播的清晰过渡。图25B示出了XY波束横截面,示出了2.2mm处的波束的6dB带宽。

[0059] 图26A示出了来自XY平面中的换能器阵列的聚焦2D波束图案。测量的波束在X和Y维度上近似模拟波束。图26B示出了应用于超声换能器阵列中的每个换能器元件的延迟时间。图26C示出了模拟的2D XZ横截面波束图案。

[0060] 图27A示出了从换能器阵列发送的超声波束的波束控制。在每个波束图案下面是阵列中每个换能器的延迟,以获得测量的波束图案,如图27B所示。图27C示出了对于图27A中所示的每个波束图案在X轴上的1D波束图案。测量的波束图案非常接近模拟的波束图案。

[0061] 图28示出了微型化超声换能器链路效率和组织中5mm处的接收功率的模拟缩放。

[0062] 图29A-D提供了包括可植入装置的示例性系统的概述。图29A示出了外部换能器,其为远离身体放置的可植入装置供电并且与其进行通信。在定制收发器板的驱动下,换能器在发送为装置供电的一系列脉冲与监听由电生理信号调制的反射脉冲之间交替。图29B显示了在麻醉的大鼠中锚定到坐骨神经的可植入装置。图29B中的插入物显示具有可选测试引线的可植入装置。图29C显示了示例性可植入装置的部件。可植入装置组装在柔性PCB上,包括压电晶体、单个定制晶体管和一对记录电极。图29D示出了在柔性PCB上的可植入装置的特写,其具有校准引线以用于测量电生理信号(基本事实)和在压电晶体上收获的电压。在体内实验期间,移除校准引线。

[0063] 图30示出了示例性询问器与可植入装置之间的通信。图30的顶部是信息流的示意图。图30的底部表示在图的顶部所示的图中参考的每个步骤的信号的时间轨迹。在图27A中,来自询问器的FPGA产生触发信号以启动记录。图30B显示了呈递给可植入装置上的记录电极的细胞外电生理学电位。图30C示出了在从FPGA接收到触发时,收发器板产生一系列发送脉冲。在发送周期结束时,询问器的ASIC上的开关断开发送模块并连接接收模块。图30D示出了放大的发送脉冲序列,示出了1.85MHz的6个脉冲。图30E示出了来自可植入装置的反向散射,其在约 $2t_{\text{Rayleigh}}$ 处到达换能器。图30F示出了放大的反向散射波形。反向散射波形包括大的饱和信号,饱和信号与发射的脉冲重叠是电馈通并被忽略。返回时,可以在传输窗口之后看到反向散射脉冲。图30G示出了经过滤波,整流的反向散射波形,并且计算曲线下面积以产生重建波形。图30H示出了以10kHz采样的重建波形。通过计算每100 μs 接收的适当反射脉冲的曲线下面积来计算重建波形的每个点。

[0064] 图31A示出了作为距离询问器换能器的表面的距离的函数的降额归一化的标准化峰值压力,其显示在1.85MHz处的 $\sim 8.9\text{mm}$ 的降额焦点。图31B示出了在近场、瑞利距离和远

场的 $y=0$ 处的XY横截面波束图案和相应的1-D电压图,显示波束聚焦在瑞利距离处。图31C示出了换能器的输出压力是输入电压的线性函数(高达32V的峰值-峰值)。图31D(图5E的再现)示出了示例性反向散射波形,示出了反向散射的不同区域。发现反向散射波形的侧面(在时间上)是对应于由非响应区域产生的反射的区域;这些对应于来自其他装置部件的反射脉冲。来自无响应区域的测量结果(其不编码生物数据)可以用作参考。作为进行这种差分测量的结果,可以减去实验期间整个结构相对于外部换能器的任何运动。图31E示出了在定制水箱设置中获得的校准曲线,其显示噪声基底为0.18mVrms。图31F示出了作为横向未对准的函数的噪声基底对于波束图功率下降的影响。图31G示出了在瑞利距离处 $y=0$ 时换能器的轴外电压和功率下降的1-D图。图31H示出了作为角度未对准的函数的有效噪声基底的下降的曲线图。角度不对准导致偏斜的波束图案:椭圆形而不是圆形。这增加了焦斑的半径(在更大的区域上扩散能量);焦斑的失真松弛了对不对准的约束。

[0065] 图32A显示了用于从大鼠的腓肠肌记录EMG的体内实验设置。将可植入装置置于暴露的肌肉表面上,并用手术缝合线闭合伤口。外部传感器将超声耦合到可植入装置,并且无线数据被记录并显示在计算机系统(例如,膝上型计算机)上。图32B示出了在多次试验中基本事实测量结果与重建的EMG信号之间的比较。记录20毫秒样品,刺激间隔为6秒。图32C示出了记录的EMG信号的功率谱密度(PSD),其分别在107Hz处显示 $4.29\text{e}4\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ 和 $3.11\text{e}4\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ 的基本事实和重建的尘埃数据,以及由于波形中的边缘引起的几个谐波。图32D示出了在 $t=0$ 分钟和 $t=30$ 分钟时记录的无线反向散射数据,其与 $R=0.901$ 匹配。

[0066] 图33A显示了利用具有不同刺激强度的PCB上的电极在体内记录不同强度的EMG信号。图33B示出了利用可植入装置无线记录类似梯度EMG响应。图33C示出了在响应饱和和刺激幅度(100%)来自无线反向散射数据的EMG信号的基本事实和重建与 $R=0.795$ ($R=0.60, 0.64, 0.67, 0.92$, 分别针对54%, 69%, 77%, 89%)匹配。在图33D中,定量比较显示出显著特征的 $<0.4\text{mV}$ 匹配。在图33E中,EMG峰-峰值电压显示出与刺激强度的预期S形关系。

[0067] 图34A显示了不同强度的ENG信号,其利用具有不同的刺激强度的PCB上的电极在体内记录。图34B示出了与微尘无线记录类似梯度ENG响应。图34C示出了在响应饱和和刺激幅度(100%)来自无线反向散射数据的ENG信号的基本事实和重建与 $R=0.886$ ($R=0.822, 0.821, 0.69, 0.918, 0.87$, 分别对于44%, 61%, 72%, 83%, 89%)匹配。在图34D中,定量比较显示出显著特征的 $<0.2\text{mV}$ 匹配。在图34E中,ENG峰-峰电压显示出与刺激强度的预期的S形关系。

[0068] 图35A示出了针对不同电极间距记录的时域ENG响应。图35B示出了具有变化的电极间距的峰-峰ENG。

[0069] 图36A显示来自可植入装置的超声反向散射,其中可植入装置植入用于模拟组织超声耦合凝胶中。反向散射包括以26微秒为中心的发射馈通和振铃,并且小型化的超声换能器反向散射以47微秒为中心。图36B示出了来自微型化超声换能器(响应区域)的反向散射区域的特写,其示出了作为输入到可植入装置的信号的结果的幅度调制。

[0070] 图37示出了对应于ASCII字符“hello world”的数字数据,该数字数据通过具有单极编码的脉冲幅度反向散射调制从可植入装置无线就绪。

[0071] 发明详述

[0072] 本文描述的可植入装置包括:微型化超声换能器(诸如微型压电换能器),其被配

置为接收为可植入装置供电的超声波,包括能量储存电路的电源电路,以及被配置为发射电脉冲的两个或更多个电极。可植入装置还可包括配置成操作电极的数字电路或混合信号集成电路。可植入装置能够植入受试者体内,使得电极接合组织,例如神经组织、肌肉组织或器官,并能够发射电脉冲以刺激组织。微型化超声换能器从询问器(可以是外部的或植入的)接收超声能量,其为可植入装置供电。询问器包括配置成将超声波发射到可植入装置的发送器。在一些实施方案中,询问器包括接收器,其可以与发送器集成到组合的收发器中,并且接收器和发送器可以设置在同一装置上或不同的装置上。来自询问器发射的超声波的机械能使可植入装置上的微型化超声换能器振动,从而产生电流。来自电流的能量可以储存在能量储存电路中,该能量储存电路可以包括一个或多个电容器。询问器可以对发送到可植入装置的超声波中的触发信号进行编码,并且在接收到触发信号时,可植入装置发射电脉冲(例如,通过释放储存在能量储存电路中的全部或部分能量)。触发信号可以例如以预定信号或响应于某些其他信号(例如闭环系统中检测到的电生理信号)进行编码。可植入装置可以包括数字电路,其被配置为解密编码的触发信号,并且操作能量储存电路和电极以释发电脉冲。

[0073] 可植入装置或可植入装置的电极接合组织以发射刺激电脉冲。在一些实施方案中,组织是神经组织(例如中枢神经系统或周围神经系统中的组织)、肌肉组织(例如平滑肌、骨骼肌或心肌)或器官(例如大肠或小肠、胃、肾、分泌腺(如唾液腺或乳腺)或膀胱)。在一些实施方案中,组织的接合使得可植入装置不完全包围组织。在一些实施方案中,可植入装置在组织上,植入组织中或邻近组织。在一些实施方案中,可植入装置的电极接合组织。例如,电极可以在神经组织上(例如,通过穿透神经外膜)、在肌肉组织或器官上或植入神经组织(例如,通过穿透神经外膜)、肌肉组织或器官中。在一些实施方案中,一个或多个电极包括袖带电极,其可以部分地围绕组织。在一些实施方案中,可植入装置位于组织附近,并且电极可从可植入装置延伸以到达组织。

[0074] 神经组织可以是中枢神经系统的部分(例如大脑(例如,大脑皮层、基底神经节、中脑、髓质、脑桥、下丘脑、丘脑、小脑、大脑皮质或海马)或脊髓),或周围神经系统的一部分(如神经,可能是躯体神经或自体神经系统中的神经)。示例性神经包括坐骨神经、迷走神经、迷走神经分支、胫神经、脾脏神经、内脏神经、阴部神经、骶神经、眶上神经和枕神经。肌肉组织可以是例如骨骼肌、平滑肌或心肌。示例性肌肉包括腓肠肌、骨盆底肌肉、胃平滑肌和心肌。

[0075] 本文所述的可植入装置可植入或用于受试者(即动物)中。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。示例性受试者包括啮齿动物(例如小鼠、大鼠或豚鼠)、猫、狗、鸡、猪、牛、马、绵羊、兔、鸟、蝙蝠、猴等。在一些实施方案中,受试者是人。

[0076] 电脉冲可用于例如控制肢体(即,功能性电刺激),控制膀胱功能,或用于治疗睡眠呼吸暂停或类风湿性关节炎。参见例如,Tracey, The inflammatory reflex, Nature vol. 420, pp. 853-859 (2002)。

[0077] 通常,近年来,人们越来越关注使用神经记录和刺激技术来开发用于中枢和外周神经系统疾病的新的闭环神经调节治疗范例。由于神经将传出和传入信号传递给各种靶器官,因此有效技术需要高时空分辨率来记录和刺激多个位点。另外,为了使这些技术在临床上可行,它们将需要无绳以避免由于外部引线或组织内植入物的微动引起的潜在感染和不

利的生物反应。为了解决这些问题,本文描述了一种超声反向散射系统,用于无线供电并与可植入装置通信。该技术的优势之一是,与传统的射频技术不同,基于超声波的系统看起来可以缩小到毫米级甚至更小,并且可以在大于几厘米的植入物深度下可靠地运行,从而打开了一扇通往可植入电子技术的技术路径的新大门。

[0078] 在一些实施方案中,其可用于记录,刺激和/或阻断中枢或外周神经系统中的信号(例如,电生理信号)。检测到的电生理信号可用于通过在神经刺激目标的背景下实时提供关于神经动态的详细反馈来触发和塑造治疗刺激的参数,例如治疗睡眠呼吸暂停或控制膀胱功能以适应从糖尿病到类风湿关节炎的新疾病靶点。

[0079] 本文进一步提供了与可植入传感器无线供电和通信的方法,其可达到毫米尺寸或更小尺寸,在组织中嵌入多达几厘米,以能够连续监测身体的重要生命体征。

[0080] 本文描述的可植入装置可以被供电并且可以在早期可植入系统不可能的深度处进行通信。在一些实施方案中,配置成检测电生理学单个的可植入装置包括压电换能器、专用集成电路(ASIC)和一对记录电极。植入物的一个实施方案利用单个体压电换能器、记录或刺激ASIC和金电极。可替代地,可以用聚(3,4-乙烯基环氧噻吩)(PEDOT)、Pt或Pt-黑电镀或电化学沉积电极,以改善记录质量。通过在所需位置部署多个这些微尘或在微尘上放置多对电极并在芯片上使用多路复用器,可以实现同时多位点记录或刺激。来自不同电极对的数据可以以幅度、频率或相位调制波形编码。

[0081] 在一些实施方案中,外部单元可以通过采用单个换能器来发送超声能量来询问单个微尘或通过采用波束成形阵列询问多个微尘。阵列可以基于体压电换能器阵列或电容或压电微机械超声换能器(CMUT, PMUT)。PMUT和CMUT都是使用半导体批量制造法制造的微机电系统(MEMS)器件,每个MUT能够发送和接收声波。

[0082] 在一些实施方案中,在使用期间,将可植入装置放置在目标神经上,周围或内部,其中电极侧与目标神经接触。重要连接可以采用直线或蛇形方式走线到10密耳过孔作为测试点。引线的长度可根据应用进行调整。可替代地,可以将部件分成两半并在电路板的顶侧或底侧与电极一起组装,以便最小化整体尺寸。由于在引线键合或倒装芯片键合期间ASIC和压电换能器之间必要的电气和机械隔离,双面平台的组装可能更复杂

[0083] 在一些实施方案中,该系统实施为闭环治疗医学系统。这样的系统可以包括配置成产生和接收超声传输的超声收发器,以及定尺寸和配置成接合但不完全包围神经结构体的身体可植入装置。可植入装置包括压电换能器和能量储存元件,以获得操作刺激ASIC所需的功率。可植入装置包括刺激脉冲产生电路和耦合到脉冲产生电路以产生刺激脉冲以电刺激或阻断神经结构体的引线。可植入装置还包括超声反向散射通信系统,以经由超声收发器与外部设备进行通信。在一些实施方案中,该系统可包括以下中的一个或多个。超声收发器可以另外配置用于身体植入。该系统还可以包括与超声波收发器通信耦合的外部设备。外部设备可以与超声波收发器无线通信。身体可植入装置可进一步配置成感测生物状况,并将指示所感测的生物状况的数据传送到外部设备。在这种情况下,外部设备被配置为分析所感测的生物状况数据,并且在通过对所感测的生物状况数据的分析所指示的情况下启动到植入装置的超声通信以产生刺激脉冲来电刺激或阻断神经结构体。在一些实施方案中,外部设备直接检测生物状况。

[0084] 在一些实施方案中,神经刺激系统可包括多个身体可植入装置,其尺寸和构造设

计成接合但不完全包围神经结构体。身体可植入装置还可以被配置为将指示装置状态的数据传送到外部设备。身体可植入装置可以被配置为将指示装置操作的数据传送到外部设备。另外,身体可植入装置还可以被配置为记录和报告所感测的生物状况以提供反馈来调整刺激参数。

[0085] 本文描述的可植入装置的显着优点是能够在无线供电的同时向受试者深处的神经组织或肌肉组织发射刺激性电脉冲。在一些实施方案中,可植入装置在闭环系统中起作用,并且可响应于检测到的电生理脉冲而发射刺激电脉冲。此外,可植入装置可以长时间保留在受试者体内而无需对电池充电或检索存储在装置上的信息。

[0086] 由于通过组织的功率衰减和捕获这种能量所需的相对大的孔(例如,天线或线圈),电磁(EM)功率传输对于为小型可植入装置供电是不实际的。参见,例如,Seo等,Neural dust:a ultrasonic,low power solution for chronic brain-machine interfaces,arXiv:1307.2196v1(2013年7月8日)。使用EM向植入装置提供足够的功率将需要植入物的浅深度或者需要过度加热组织以使EM波穿过组织以到达可植入装置。与EM相比,超声功率传递在组织中提供低功率衰减,这是由于组织对超声能量的相对低吸收和超声波的较短波长(与电磁波相比)。此外,与无线电波相比,由超声波提供的较短波长在较低频率下提供高空间分辨率。

[0087] 超声换能器已经应用于各种学科,包括成像,高强度聚焦超声(HIFU),材料的无损测试,通信,以及通过钢墙的电力输送,水下通信,经皮电力输送和能量收集。参见,例如,Ishida等,Insole Pedometer with Piezoelectric Energy Harvester and 2V Organic Circuits,IEEE J.Solid-State Circuits,vol.48,no.1,pp.255-264(2013);Wong等人,Advantages of Capacitive Micromachined Ultrasonics Transducers(CMUTs)for High Intensity Focused Ultrasound(HIFU),IEEE Ultrasonics Symposium,pp.1313-1316(2007);Ozeri等人,Ultrasonic Transcutaneous Energy Transfer for Powering Implanted Devices,Ultrasonics,vol.50,no.6,pp.556-566(2010);以及Richards等人,Efficiency of Energy Conversion for Devices Containing aPiezoelectric Component,J.Micromech.Microeng.,vol.14,pp.717-721(2004)。与电磁学不同,使用超声作为能量传输模式从未进入广泛的消费者应用,并且经常被忽视,因为短距离和大孔径的电磁效率更高。然而,在本文讨论的可植入装置的尺度和组织中,低声速允许在显着更低的频率下操作,并且组织中的声学损失通常显着小于组织中的电磁衰减。

[0088] 与EM相比,超声波的相对低的声速导致波长显着减小。因此,对于相同的传输距离,超声系统更可能在远场中操作,因此获得比EM发送器更大的空间覆盖。此外,组织中的声学损失基本上小于组织中电磁学的衰减,因为声学传输依赖于组织的压缩和稀疏,而不是在组织表面上产生位移电流的时变电场/磁场。

[0089] 除了为可植入装置供电之外,在一些实施方案中,由可植入装置接收的超声波可包括触发信号。触发信号由可植入装置上的微型化超声换能器接收,然后在换能器产生的电流中编码。然后通过数字信号接收该信号,该数字信号可以操作能量储存电路以释放由电极发送到组织的电脉冲。触发信号可以响应于输入信号(例如用户操作的输入信号)而通过超声波发送,或者可以响应于检测到的电生理信号。例如,在一些实施方案中,响应于由可植入装置检测到的发送到询问器的电生理信号而发送触发信号。

[0090] 在一些实施方案中,“神经尘埃”系统包括被称为神经尘埃或“微尘”的微小的体可植入装置,可植入的超声波收发器,其使用超声波传输与从每个微粒反射的反向散射传输与每个微粒通信,以及与超声波收发器无线通信的外部收发器。参见Seo等人,Neural dust:an ultrasonic,low power solution for chronic brain-machine interfaces,arXiv:1307.2196v1(July 8,2013) (“Seo等,2013”);Seo等,Model validation of untethered,ultrasonic neural dust motes for cortical recording,J.Neuroscience Methods,vol.244,pp.114-122(2014) (“Seo等,2014”);以及Bertrand等人,Beamforming approaches for untethered,ultrasonic neural dust motes for cortical recording:a simulation study,IEE EMBC,vol.2014,pp.2625-2628(2014)。这些论文中描述的神经尘埃系统用于皮质记录(即脑电信号的记录)。在该论文中所示的应用中,将微尘植入脑组织(皮层)中,将超声波收发器植入硬脑膜下方,皮质上,并将外部收发器放置在靠近植入硬膜下超声波收发器的位置,抵靠患者头部,如Seo等,2013的图1所示。

[0091] Seo等,2013和Seo等,2014年表明,理论上,神经尘埃系统可用于开发用于无线神经记录的小规模植入物(低于mm级)。通过准确确定可植入装置的位置或移动来增强对电生理信号的准确检测或使用电脉冲刺激组织。这确保了将检测到的信号准确地归属到产生信号的组织,或准确刺激目标组织,以及过滤可能由移动引起的信号。如本文所述,可通过分析无响应的超声反向散射来精确地确定可植入装置的位置和移动。此外,已经发现可植入装置可以发送在超声反向散射中编码的数字化信号。数字化信号可以允许增加电生理信号检测的可靠性(例如,通过过滤假阳性信号),数据压缩(例如,当可植入装置包括多个电极时,这可以是特别有益的),并且可以允许当使用多个可植入装置时或当可植入装置包括多个电极时,在超声反向散射中包括唯一标识符信号。

[0092] 存在的微型可植入系统要么是有线的,这会产生长期日常使用的问题,要么基于电磁学的新兴无线方法难以在保持在既定安全限度内的功率水平的同时通过以低于毫米尺寸的尺寸或嵌入组织超过厘米的植入装置进行供电和通信。与现有技术相比,所提出的植入物具有易于制造,集成以及尺寸和植入物深度的可扩展性的优点,这在过去是不可实现的。

[0093] 在一些实施方案中,可用于闭环系统的可植入装置响应于检测到的状况(例如由其或不同的可植入装置检测到的分析物(例如,离子,葡萄糖,氧等)或其他分子(例如神经递质,细胞因子,激素或其他信号分子或蛋白质)的电生理信号、温度、浓度,pH,压力,应变或生物阻抗)而刺激组织(例如肌肉组织、神经组织或器官)。检测到的状况可以是局部的或全身的。在一些实施方案中,配置成检测电生理信号的可植入装置接合神经组织或肌肉组织,并且可用于报告神经电图或肌电图。在一些实施方案中,可植入装置可以配置成检测和报告(通过超声反向散射)与生理条件(例如温度、压力、pH或分析物浓度)有关的信息;参见2017年7月7日提交的题为“IMPLANTS USING ULTRASONIC BACKSCATTER FOR SENSING PHYSIOLOGICAL CONDITIONS”的国际专利申请,代理人案卷号416272012040,放射性或放射性标记的细胞和分子(参见2017年7月7日提交的题为“IMPLANTS USING ULTRASONIC BACKSCATTER FOR RADIATION DETECTION AND ONCOLOGY”,代理人案卷号416272012140,组织的电阻抗(参见2017年7月7日提交的题为“IMPLANTS USING ULTRASONIC BACKSCATTER FOR SENSING ELECTRICAL IMPEDANCE OF TISSUE”,代理人案卷号416272012440),以及电

生理学脉冲(参见2017年7月7日提交题为“IMPLANTS USING ULTRASONIC BACKSCATTER FOR DETECTING ELECTROPHYSIOLOGICAL SIGNALS”的国际专利申请,代理人案卷号416272012640);出于所有目的,这些申请中的每一个都通过引用整体并入本文。

[0094] 定义

[0095] 如本文所用,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代,除非上下文另有明确说明。

[0096] 本文对“约”值或参数的引用包括(并描述)针对该值或参数本身的变化。例如,涉及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0097] 术语“小型化”是指最长尺寸的长度为约5毫米或更小(例如约4mm或更小,约3mm或更小,约2mm或更小,约1mm或更小,或约0.5mm或更小)的任何材料或部件。在某些实施方案中,“微型化”材料或部件的长度的最长尺寸为约0.1mm至约5mm(例如约0.2mm至约5mm,约0.5mm至约5mm,约1mm至约5mm,为约2mm至约5mm,约3mm至约5mm,或约4mm至约5mm)。“小型化”还可以指体积为约5mm³或更小(例如约4mm³或更小,3mm³或更小,2mm³或更小,或1mm³或更小)的任何材料或部件。在某些实施方案中,“微型化”材料或部件的体积为约0.5mm³至约5mm³,约1mm³至约5mm³,约2mm³至约5mm³,约3mm³至约5mm³,或约4mm³至约5mm³。

[0098] “压电换能器”是一种包括压电材料的超声波收发器。压电材料可以是晶体、陶瓷、聚合物或任何其他天然或合成压电材料。

[0099] “非响应”超声波是具有与检测信号无关的反射率的超声波。“非响应性反射器”是可植入装置的部件,其反射超声波,使得反射波形独立于检测到的信号。

[0100] 术语“受试者”是指动物。

[0101] 应理解,本文描述的本发明的方面和变化包括“由……组成”和/或“基本上由……组成”的方面和变化。

[0102] 在提供一系列值的情况下,应理解,该范围的上限和下限之间的每个中间值,以及在所述范围内的任何其他所述或中间值,都包含在本公开的范围。在所述范围包括上限或下限的情况下,排除那些包括的限制之一的范围也包括在本公开中。

[0103] 应理解,本文所述的各种实施方案的一个、一些或所有性质可以组合以形成本发明的其他实施方案。这里使用的章节标题仅用于组织目的,不应解释为限制所描述的主题。

[0104] 以上关于“实施方案”描述的特征和偏好是不同的偏好,并且不仅限于该特定实施方案;在技术上可行的情况下,它们可以与来自其他实施方案的特征自由组合,并且可以形成特征的优选组合。

[0105] 提供描述是为了使本领域普通技术人员能够制造和使用本发明,并且在专利申请及其要求的背景下提供。对所述实施方案的各种修改对于本领域技术人员来说是显而易见的,并且这里的一般原理可以应用于其他实施方案。因此,本发明不限于所示的实施方案,而是与符合本文所述的原理和特征的最宽范围相一致。此外,分段标题是出于组织目的而提供的,不应视为限制性的。最后,出于所有目的,本申请中提及的专利和出版物的全部公开内容通过引用结合在本文中。

[0106] 询问器

[0107] 询问器可以使用超声波与一个或多个可植入装置无线通信,超声波用于为可植入装置供电和/或操作可植入装置。由询问器发射的超声波可以对触发信号进行编码,触发信

号用信号通知可植入装置发射电脉冲。询问器包括一个或多个超声换能器,其可以作为超声发送器和/或超声接收器(或作为收发器,其可以配置成交替地发送或接收超声波)进行操作。一个或多个换能器可以布置为换能器阵列,并且询问器可以任选地包括一个或多个换能器阵列。在一些实施方案中,阵列中的换能器可以具有规则的间距、不规则的间距或稀疏地放置。在一些实施方案中,阵列是柔性的。在一些实施方案中,阵列是平面的,在一些实施方案中,阵列是非平面的。在一些实施方案中,超声发送功能在单独的装置上与超声接收功能分离。也就是说,任选地,询问器包括将超声波发送到可植入装置的第一装置,以及从可植入装置接收超声反向散射的第二装置。

[0108] 在一些实施方案中,询问器可以从可植入装置接收超声反向散射,这种可植入装置被配置为检测电生理学电压并发射超声反向散射,超声反向散射对指示检测到的电生理学电压信号的信息进行编码。在一些实施方案中,响应于接收的关于检测到的电生理信号的超声反向散射编码信息,发送由从询问器发射并由被配置为发射电脉冲的可植入装置接收的超声波编码的触发信号。

[0109] 图2A中示出了示例性询问器。所示的询问器示出了具有多个超声换能器的换能器阵列。在一些实施方案中,换能器阵列包括1或更多,2或更多,3或更多,5或更多,7或更多,10或更多,15或更多,20或更多,25或更多,50或更多,100或更多,250或更多,500或更多,1000或更多,2500或更多,5000或更多,或10,000或更多或更多个换能器。在一些实施方案中,换能器阵列包括100,000或更少,50,000或更少,25,000或更少,10,000或更少,5000或更少,2500或更少,1000或更少,500或更少,200或更少,150或更少,100或更少,90或更少,80或更少,70或更少,60或更少,50或更少,40或更少,30或更少,25或更少,20或更少,15或更少,10或更少,7或更少或5个或更少的换能器。换能器阵列可以是例如包括50个或更多个超声换能器像素的芯片。图2A中所示的询问器示出了单个换能器阵列;然而,询问器可包括1个或更多,2个或更多,或3个或更多个单独的阵列。在一些实施方案中,询问器包括10个或更少的换能器阵列(例如9,8,7,6,5,4,3,2或1个换能器阵列)。例如,单独的阵列可以放置在受试者的不同点处,并且可以与相同或不同的可植入装置进行通信。在一些实施方案中,阵列位于可植入装置的相对侧。询问器可以包括ASIC,其包括用于换能器阵列中的每个换能器的通道。在一些实施方案中,通道包括开关(在图2A中由“T/Rx”表示)。开关可以替代地配置连接到通道的换能器以发送超声波或接收超声波。开关可以将超声波接收电路与高压超声波发送电路隔离。在一些实施方案中,连接到通道的换能器仅被配置为接收或仅发送超声波,并且任选地从通道中省略开关。通道可以包括延迟控件,其用于控制发送的超声波。延迟控制可以控制例如相移、时间延迟、脉冲频率和/或波形(包括幅度和波长)。延迟控件可以连接到电平移位器,电平移位器将来自延迟控件的输入脉冲移位到由换能器使用来发送超声波的较高电压。在一些实施方案中,表示每个通道的波形和频率的数据可以存储在“波表”中。这允许每个通道上的发送波形不同。然后,延迟控制和电平移位器可用于将该数据“流出”到传感器阵列的实际发送信号。在一些实施方案中,每个通道的发送波形可以直接由微控制器或其他数字系统的高速串行输出产生,并通过电平移位器或高压放大器发送到换能器元件。在一些实施方案中,ASIC包括电荷泵(图2A中所示),以将供应给ASIC的第一电压转换为施加到通道的较高的第二电压。通道可以由控制器控制,例如数字控制器,其操作延迟控件。在超声波接收电路中,通过换能器(设置在接收模式中)将接收的超声波转

换成电流,将电流发送到数据捕获电路。在一些实施方案中,放大器、模数转换器(ADC)、可变增益放大器或时间增益控制的可变增益放大器(其可以补偿组织损失)和/或带通滤波器包含在接收电路中。ASIC可以从电源汲取电力,例如电池(对于询问器的可穿戴实施方案而言是优选的)。在图2A所示的实施方案中,向ASIC提供1.8V电源,通过电荷泵将其增加到32V,但可以使用任何合适的电压。在一些实施方案中,询问器包括处理器和/或非暂时性计算机可读存储器。在一些实施方案中,上述通道不包括T/Rx开关,而是包含具有良好饱和度和恢复率的低噪声放大器的形式的高噪声Rx(接收器电路)的独立Tx(发送)和Rx(接收)。在一些实施方案中,T/Rx电路包括循环器。在一些实施方案中,换能器阵列包含比询问器发送/接收电路中的处理通道更多的换能器元件,其中多路复用器为每个脉冲选择不同组的发送元件。例如,64个发送接收通道通过3:1多路复用器连接到192个物理换能器元件-在给定脉冲上只有64个换能器元件有效。

[0110] 图2B示出了询问器的另一个实施方案。如图2B所示,询问器包括一个或多个换能器202。每个换能器202连接到发送器/接收器开关204,其可替代地配置换能器以发送或接收超声波。发送器/接收器开关204连接到处理器206(例如中央处理单元(CPU)、定制专用处理器ASIC、现场可编程门阵列(FPGA)、微控制器单元(MCU)或图形处理单元(GPU))。在一些实施方案中,询问器还包括模数转换器(ADC)或数模转换器(DAC)。询问器还可以包括用户界面(诸如显示器,用于控制询问器的一个或多个按钮等)、存储器、电源(诸如电池)和/或输入/输出端口(其可以是有线的或无线的)。

[0111] 在一些实施方案中,询问器是可植入的。当可植入装置植入被不容易传输超声波的屏障阻挡的区域中时,植入的询问器可能是优选的。例如,询问器可以颅下植入,硬膜下或硬膜上植入。颅下询问器可以与植入大脑的可植入装置进行通信。由于超声波受到颅骨的阻碍,植入的颅下询问器允许与植入脑中的可植入装置进行通信。在另一个实施方案中,可植入的询问器可以作为另一个植入装置或假体的一部分植入,植入到其后面或内部。在一些实施方案中,植入的询问器可以与外部装置通信和/或由外部装置供电,例如通过EM或RF信号。

[0112] 在一些实施方案中,询问器是外部的(即,未植入)。举例来说,外部询问器可以是可穿戴的,其可以通过带子或粘合剂固定到身体上。在另一实施方案中,外部询问器可以是棒,其可以由用户(诸如医疗保健专业人员)持有。在一些实施方案中,询问器可通过缝合线、简单的表面张力、基于衣物的固定装置(例如布包裹物、套管、弹性带)或通过皮下固定而保持在身体上。询问器的换能器或换能器阵列可以与换能器的其余部分分开放置。例如,换能器阵列可以在第一位置(例如,一个或多个植入装置的近侧)固定到受试者的皮肤,并且询问器的其余部分可以位于第二位置,其中线缆将换能器或换能器阵列束缚到询问器的其余部分。图3A-E示出了可穿戴外部询问器的实施例。图3A示出了询问器的框图,其包括包括多个换能器的换能器阵列,包括用于换能器阵列中的每个换能器的通道的ASIC,电池(锂聚合物(LiPo)电池,在所示实施例中),以及无线通信系统(例如蓝牙系统)。图3B示出了可穿戴询问器的分解图,该可穿戴询问器包括印刷电路板(PCB)302,其包括ASIC、无线通信系统304、电池306、超声换能器阵列308和将超声换能器阵列308束缚到ASIC的导线310。图3C示出了图3B中所示的可穿戴询问器312,带有线束314,其可用于将询问器附接到受试者。图3D示出了附接到受试者的组装的询问器316,其中换能器阵列308附接在第一位置,并且询

问器的其余部分附接到第二位置。图3E示出了示例性超声换能器阵列308的横截面示意图,其包括电路板318、将每个换能器322附接到电路板318的过孔320、金属化聚酯膜324和吸收性背衬层326。金属化聚酯薄膜324可以为换能器提供共同的接地和声学匹配,而吸收性背衬层326(例如填充有钨粉末的聚氨酯)可以减少各个换能器的振铃。

[0113] 换能器阵列的具体设计取决于所需的穿透深度、孔径大小和阵列中换能器的尺寸。换能器阵列的瑞利距离R计算如下:

$$[0114] \quad R = \frac{D^2 - \lambda^2}{4\lambda} \approx \frac{D^2}{4\lambda}, D^2 \gg \lambda^2$$

[0115] 其中D是孔径的大小, λ 是传播介质(即组织)中的超声波长。如本领域所理解的,瑞利距离是阵列辐射的波束完全形成的距离。也就是说,压力场会聚到瑞利距离处的自然焦点,以便最大化接收功率。因此,在一些实施方案中,可植入装置与换能器阵列的距离与瑞利距离大致相同。

[0116] 可以调制换能器阵列中的各个换能器,以通过波束形成或波束控制的过程来控制由换能器阵列发射的超声波束的Raleigh距离和位置。诸如线性约束最小方差(LCMV)波束形成的技术可用于将多个可植入装置与外部超声收发器进行通信。参见,例如,Bertrand等人,Beamforming Approaches for Untethered, Ultrasonic Neural Dust Motes for Cortical Recording: a Simulation Study, IEEE EMBC (Aug. 2014)。在一些实施方案中,通过调整由阵列中的换能器发射的超声波的功率或相位来执行波束控制。

[0117] 在一些实施方案中,询问器包括用于使用一个或多个换能器的波束控制超声波的指令、用于确定一个或多个可植入装置的相对位置的指令、用于监视一个或多个可植入装置的相对移动的指令、用于记录一个或多个可植入装置的相对运动的指令以及用于从多个可植入装置去卷积反向散射的指令中的一个或多个。

[0118] 可植入装置与询问器之间的通信

[0119] 可植入装置和询问器使用超声波彼此无线通信。可植入装置通过可植入装置上的微型化超声换能器从询问器接收超声波。可植入装置上的微型化超声换能器的振动在换能器的电端子上产生电压,并且电流流过装置,包括集成电路(如果存在的话)。电流可以对能量储存电路充电,该能量储存电路可储存用于发射电脉冲的能量,例如在接收到触发信号之后。触发信号可以从询问器传输到可植入装置,发信号通知应该发射电脉冲。在一些实施方案中,触发信号包括关于要发射的电脉冲的信息,例如频率、幅度、脉冲长度或脉冲形状(例如,交流电、直流电或脉冲模式)。数字电路可以解密触发信号并操作电极和电储存电路以发射脉冲。

[0120] 在一些实施方案中,从可植入装置发射超声反向散射,其可编码与可植入装置或由可植入装置发射的电脉冲有关的信息。例如,超声反向散射可以编码验证信号,该验证信号验证发射了电脉冲。在一些实施方案中,可植入装置被配置为检测电生理信号,并且关于检测到的电生理信号的信息可以通过超声反向散射发送到询问器。为了在超声反向散射中对信号进行编码,流过微型化超声换能器的电流根据编码信息(例如检测到的电生理信号)被调制。在一些实施方案中,电流的调制可以是模拟信号,其可以例如由检测到的电生理信号直接调制。在一些实施方案中,电流的调制对数字化信号进行编码,该数字化信号可以由集成电路中的数字电路控制。反向散射由外部超声波收发器(其可以与发射初始超声波的

外部超声波收发器相同或不同)接收。因此,来自电生理信号的信息可以通过反向散射的超声波的幅度、频率或相位的变化来编码。

[0121] 图4示出了与可植入装置通信的询问器。外部超声波收发器发射超声波(“载波”),其可以穿过组织。载波在微型化超声换能器(例如,小型化的体压电换能器、PUMT或CMUT)上引起机械振动。产生微型化超声换能器两端的电压,其给予流过可植入装置上的集成电路的电流。流经到达微型化超声换能器的电流使可植入装置上的换能器发射反向散射超声波。在一些实施方案中,检测到的电生理信号直接或间接(例如通过集成电路)调制流过微型化超声换能器的电流,因此反向散射波编码与检测到的电生理信号有关的信息。反向散射波可以由询问器检测,并且可以被分析以识别由可植入装置检测到的电生理信号。

[0122] 询问器和可植入装置之间的通信可以使用发送和接收超声波的脉冲回波方法。在脉冲回波方法中,询问器以预定频率发送一系列询问脉冲,然后从植入的装置接收反向散射回波。在一些实施方案中,脉冲的长度为约200纳秒(ns)至约1000ns(例如,长度为约300ns至约800ns,长度为约400ns至约600ns,或者长度为约540ns)。在一些实施方案中,脉冲的长度为约100ns或更长(例如约150ns或更长,200ns或更长,300ns或更长,400ns或更多,500ns或更多,540ns或更多,600ns或更多,700ns或更多,800ns或更多,900ns或更多,1000ns或更多,1200ns或更多,或1500ns或更长的长度)。在一些实施方案中,脉冲的长度为约2000ns或更短(例如约1500ns或更短,1200ns或更短,1000ns或更短,900ns或更短,800ns或更短,700ns或更短,600ns或更短,500ns或更短,400ns或更短,300ns或更短,200ns或更短,或150ns或更短的长度)。在一些实施方案中,脉冲间隔一段停留时间。在一些实施方案中,停留时间的长度为约100ns或更长(例如约150ns或更长,200ns或更多,300ns或更多,400ns或更多,500ns或更多,540ns或更多,600ns或更大,700ns或更大,800ns或更大,900ns或更大,1000ns或更大,1200ns或更大,或1500ns或更长的长度)。在一些实施方案中,停留时间的长度为约2000ns或更短(例如约1500ns或更小,1200ns或更小,1000ns或更小,900ns或更小,800ns或更小,700ns或更小,600ns或更小,500ns或更短,400ns或更短,300ns或更短,200ns或更短,或150ns或更短的长度)。在一些实施方案中,脉冲是正方形、矩形、三角形、锯齿形或正弦形。在一些实施方案中,脉冲输出可以是两级(GND和POS)、三级(GND,NEG,POS)、5级或任何其他多级(例如,如果使用24位DAC)。在一些实施方案中,脉冲在操作期间由询问器连续发送。在一些实施方案中,当脉冲由询问器连续发送时,询问器上的部分换能器被配置为接收超声波,并且询问器上的部分换能器被配置为发送超声波。配置成接收超声波的换能器和配置成发送超声波的换能器可以在同一换能器阵列上或在询问器的不同换能器阵列上。在一些实施方案中,询问器上的换能器可以被配置为交替地发送或接收超声波。例如,换能器可以在发送一个或多个脉冲和暂停周期之间循环。换能器被配置为在发送一个或多个脉冲时发送超声波,然后可以在暂停时段期间切换到接收模式。在一些实施方案中,循环中的一个或多个脉冲包括在任何给定循环中的超声波脉冲的约1至约10个脉冲(例如约2至约8,或约4至约7,或约6个)脉冲。在一些实施方案中,循环中的一个或多个脉冲包括在任何给定循环中的约1个或更多,2个或更多,4个或更多,6个或更多,8个或更多,或10个或更多个超声波脉冲。在一些实施方案中,循环中的一个或多个脉冲包括循环中的约20或更少,约15或更少,约10或更少,约8或更少,或约6或更少的脉冲。可以规律地重复脉冲循环,例如在操作期间每约50微秒(μ s)至约300 μ s(例如约每75 μ s至约200 μ s,或每约100 μ s)

s)。在一些实施方案中,循环每50 μ s或更长,每100 μ s或更长,每150 μ s或更长,每200 μ s或更长,每250 μ s或更长,或每300 μ s或更长时间进行重复。在一些实施方案中,循环每300 μ s或更早,每250 μ s或更早,每200 μ s或更早,每150 μ s或更早,或每100 μ s或更早重复。例如,循环频率可以基于询问器与可植入装置之间的距离和/或换能器可以在发送和接收模式之间切换的速度来设置。

[0123] 图5示出了询问器和可植入装置之间的循环脉冲回波超声通信。图5A示出了频率为每100微秒的一系列脉冲循环。在脉冲传输期间,阵列中的换能器配置成发送超声波。在脉冲传输之后,换能器被配置为接收反向散射的超声波。图5B示出了循环的放大视图,其示出了六个超声波脉冲,频率为每540纳秒。由询问器检测的反向散射超声波如图5C所示,示出了图5D中所示的单个脉冲的放大视图。如图5D所示,可以分析从可植入装置接收的超声反向散射,其可以包括对反向散射波进行滤波(例如,去除波衰减),对反向散射波进行整流,以及对波进行积分以确定由波编码的数据。在一些实施方案中,使用机器学习算法分析反向散射波。图5E示出了滤波后向散射波的放大版本。图5E中示出的反向散射波包括对应于机械边界产生的反射的四个不同区域:(1)来自包封可植入装置的生物相容性材料的反射;(2)从微型化超声换能器的顶面反射;(3)印刷电路板与小型超声换能器之间的边界反射;以及(4)从印刷电路板背面反射。从小型化换能器表面反射的反向散射波的幅度随流过微型化超声换能器的电流的阻抗变化而变化,并且可以被称为“响应性反向散射”,因为反向散射的该区域能够对从超声装置发送到询问器的信息进行编码。超声反向散射的其他区域可称为“非响应反向散射”,并且可用于确定可植入装置的位置、可植入装置的移动和/或可植入装置近侧的温度变化,如下面所解释的。在一些实施方案中,该装置还包括非响应性反射器。在一些实施方案中,非响应性反射器是立方体。在一些实施方案中,非响应性反射器包括硅。在一些实施方案中,非响应性反射器是刚性材料的表面。非响应性反射器附接到可植入装置但是电隔离,并且可以反射不响应于电流阻抗变化的超声波。

[0124] 可以根据可植入装置上的微型化超声换能器的驱动频率或谐振频率来设置由换能器发送的超声波的频率。在一些实施方案中,微型化超声换能器是宽带装置。在一些实施方案中,微型化超声换能器是窄带的。例如,在一些实施方案中,脉冲的频率在微型化超声换能器的谐振频率的约20%或更小,约15%或更小,约10%或更小,约5%或更小的范围内。在一些实施方案中,脉冲被设置为关于微型化超声换能器的谐振频率的频率。在一些实施方案中,超声波的频率在约100kHz与约100MHz之间(例如在约100kHz与约200kHz之间,在约200kHz与约500kHz之间,在约500kHz与约1MHz之间,在约1MHz与约5MHz,约5MHz与约10MHz之间,约10MHz与约25MHz之间,约25MHz与约50MHz之间,或约50MHz与约100MHz之间)。在一些实施方案中,超声波的频率为约100kHz或更高,约200kHz或更高,约500kHz或更高,约1MHz或更高,约5MHz或更高,约10MHz或更高,约25MHz或更高,或约50MHz或更高。在一些实施方案中,超声波的频率为约100MHz或更低,约50MHz或更低,约25MHz或更低,约10MHz或更低,约5MHz或更低,约1MHz或更低,约500kHz或更低,或约200kHz或更低。较高的频率允许可植入装置上的较小的微型化超声换能器。然而,更高的频率也限制了超声换能器和可植入装置之间的通信深度。在一些实施方案中,可植入装置和超声换能器分开约0.1cm至约15cm(例如约0.5cm至约10cm,或约1cm至约5cm)。在一些实施方案中,可植入装置和超声换能器分开约0.1cm或更多,约0.2cm或更多,约0.5cm或更多,约1cm或更多,约2.5cm或更多,约5cm

或更多,约10cm或更多,或约15cm或更多。在一些实施方案中,可植入装置和超声换能器分开约20cm或更小,约15cm或更小,约10cm或更小,约5cm或更小,约2.5cm或更小,约1cm或更小,或约0.5cm或更小。

[0125] 在一些实施方案中,反向散射的超声由可植入装置数字化。例如,可植入装置可以包括示波器或模数转换器(ADC)和/或存储器,其可以对电流(阻抗)波动的信息进行数字编码。能够对信息进行编码的数字化电流波动由超声换能器接收,然后超声换能器发送数字化声波。数字化数据可以压缩模拟数据,例如通过使用奇异值分解(SVD)和基于最小二乘的压缩。在一些实施方案中,压缩由相关器或模式检测算法执行。反向散射信号可以经过一系列非线性变换,例如反向散射区域的四阶巴特沃斯带通滤波器整流积分,以在单个时刻产生重建数据点。这种变换可以用硬件(即硬编码)或软件完成。

[0126] 在一些实施方案中,数字化数据可包括唯一标识符。例如,在包括多个可植入装置的系统 and/或包括多个电极对的可植入装置中,唯一标识符可以是有用的。例如,唯一标识符可以在来自多个可植入装置时识别源的可植入装置,例如当从可植入装置发送信息(诸如验证信号)时。在一些实施方案中,可植入装置包含多个电极对,多个电极对可同时或替代地由单个可植入装置检测发射电脉冲。例如,不同的电极对可以配置成在不同组织(例如,不同神经或不同肌肉)或同一组织的不同区域中发射电脉冲。数字化电路可以编码唯一标识符以识别和/或验证哪些电极发射了电脉冲。

[0127] 在一些实施方案中,数字化信号压缩模拟信号的大小。数字化信号的尺寸减小可以允许更高效地报告在超声反向散射中编码的信息。通过数字化压缩所发送信息的大小,可以准确地发送可能重叠的信号。

[0128] 在一些实施方案中,询问器与多个可植入装置进行通信。例如,这可以使用多输入多输出(MIMO)系统理论来执行。例如,使用时分复用、空间复用或频率复用在询问器与多个可植入装置之间进行通信。在一些实施方案中,两个或更多个(例如3,4,5,6,7,8,9,10或更多个,12个或更多个,约15个或更多个,约20个或更多个,约25个或更多个,约50个或更多个,或约100个或更多个)可植入装置与询问器通信。在一些实施方案中,约200或更少的可植入装置(例如约150个或更少,约100个或更少,约50个或更少,约25个或更少,约20个或更少,约15个或更少,约12个或更少,或约10个或更少的可植入装置)与询问器进行通信。询问器可以从多个可植入装置接收组合的反向散射,其可以被解卷积,从而从每个可植入装置提取信息。在一些实施方案中,询问器通过波束控制将从换能器阵列发射的超声波聚焦到特定的可植入装置。询问器将发射的超声波聚焦到第一可植入装置,从第一可植入装置接收反向散射,将发射的超声波聚焦到第二可植入装置,并从第二可植入装置接收反向散射。在一些实施方案中,询问器将超声波发射到多个可植入装置,然后从多个可植入装置接收超声波。

[0129] 在一些实施方案中,询问器用于确定可植入装置的位置或速度。例如,可以通过确定装置在一段时间内的位置或移动来确定速度。可植入装置的位置可以是相对位置,例如相对于询问器上的换能器的位置。对可植入装置的位置或移动的了解允许了解在组织中检测到的电生理信号的精确位置。通过确定可植入装置的位置并将位置与检测到的电生理信号相关联,可以在更局部化的点处表征或监测组织。询问器上的多个换能器可以设置在相同的换能器阵列或两个或更多个不同的换能器阵列上,可以从可植入装置收集反向散射超

声波。基于由相同可植入装置产生的反向散射波形与每个换能器的已知位置之间的差异，可以确定可植入装置的位置。这可以通过例如三角测量或通过聚类和最大似然来完成。反向散射的差异可以基于响应性反向散射波，非响应性反向散射波或其组合。

[0130] 在一些实施方案中，询问器用于跟踪可植入装置的运动。可由询问器跟踪的可植入装置的运动包括横向运动和角运动。例如，由于一个或多个器官（例如肝、胃、小肠或大肠、肾、胰腺、胆囊、膀胱、卵巢、子宫或脾脏、骨骼或软骨（可能由于受试者的呼吸或运动引起）或血流的变化（例如由于脉搏）的移位，可能出现这种运动。可以例如通过监测非响应性超声波的变化来跟踪可植入装置的运动。在一些实施方案中，通过比较可植入装置在第一时间点的相对位置与可植入装置在第二时间点的相对位置来确定可植入装置的运动。例如，如上所述，可以使用询问器上的多个换能器（其可以在单个阵列上或在两个或更多个阵列上）来确定可植入装置的位置。可以在第一时间点确定可植入装置的第一位置，并且可以在第二时间点确定可植入装置的第二位置，并且可以基于第一时间点的第一位置和第二时间点的第二位置来确定运动矢量。

[0131] 可植入装置

[0132] 配置成发射电脉冲的可植入装置包括配置成接收为可植入装置供电的超声波的微型化超声换能器（例如小型化压电换能器、电容式微机械超声换能器（CMUT）或压电微机械超声换能器（PMUT）），包括能量储存电路的电源电路，以及配置成接合组织并发射电脉冲的两个或更多个电极。在一些实施方案中，超声波编码有触发信号。可植入装置配置成在接收到触发信号时发射电脉冲。在一些实施方案中，可植入装置包括集成电路。集成电路可以包括例如电源电路和数字电路。数字电路或混合信号集成电路可以操作电源电路和电极以发信号通知电脉冲的发射。在一些实施方案中，例如当可植入装置被配置为发射超声反向散射编码信息时，集成电路可以包括调制电路，其可以由数字电路操作。

[0133] 可植入装置可接合组织以向组织施加电脉冲。在一些实施方案中，将电极放置在待刺激的组织内，放置在其上，放置在其附近或与待刺激的组织电连通。在一些实施方案中，电极定位成与组织接触。组织可以是例如神经组织、肌肉组织或器官。例如，神经组织可以是中枢神经系统神经组织（例如脑或脊髓）或外周神经系统神经组织（例如神经）。肌肉组织可以是例如骨骼肌、心肌或平滑肌。在一些实施方案中，电脉冲刺激组织中的动作电位。在一些实施方案中，电脉冲阻挡组织中的动作电位。

[0134] 在一些实施方案中，可植入装置发射的电脉冲是直流脉冲或交流脉冲。在一些实施方案中，电脉冲包括多个脉冲，其可以通过停留时间分开。在一些实施方案中，电脉冲为约1微秒（ μs ）或更长（例如约5 μs 或更长，约10 μs 或更长，约20 μs 或更长，约50 μs 或更长，约100 μs 或更长，约250 μs 或更长，约500 μs 或更长，约1毫秒（ms）或更长，约5ms或更长，约10ms或更长，约25ms或更长，约50ms或更长，约100ms或更长，约200毫秒或更长，或约500毫秒或更长）。在一些实施方案中，电脉冲为约1000ms或更短（例如约500ms或更短，约200ms或更短，约100ms或更短，或约50ms或更短，约25ms或更短，约10ms或更短，约5ms或更短，约1ms或更短，约500 μs 或更短，约250 μs 或更短，约100 μs 或更短，约50 μs 或更短，约20 μs 或更短，约10 μs 或更短，或约5 μs 或更短）。在一些实施方案中，停留时间为约1微秒（ μs ）或更长（例如约5 μs 或更长，约10 μs 或更长，约20 μs 或更长，约50 μs 或更长，约100 μs 或更长，约250 μs 或更长，约500 μs 或更长，约1毫秒（ms）或更长，约5ms或更长，约10ms或更长，约25ms或更长，或约50ms

或更长)。在一些实施方案中,停留时间为约100ms或更短(例如约50ms或更短,约25ms或更短,约10ms或更短,约5ms或更短,约1ms或更短,约500 μ s或更短,约250 μ s或更短,约100 μ s或更短,约50 μ s或更短,约20 μ s或更短,约10 μ s或更短,或约5 μ s或更短)。

[0135] 在一些实施方案中,电脉冲为约1微安(μ A)或更高(例如约5 μ A或更高,约10 μ A或更高,约25 μ A或更高,约50 μ A或更高,约100 μ A或更高,约250 μ A或更高,约500 μ A或更高,约1毫安(mA)或更高,约5mA或更高,约10mA或更高,或约25mA或更高)。在一些实施方案中,电脉冲为约50mA或更低(例如约25mA或更低,约10mA或更低,约5mA或更低,约1mA或更低,约500 μ A或更低,约250 μ A或更低,约100 μ A或更低,约50 μ A或更低,约25 μ A或更低,约10 μ A或更低,约5 μ A或更低,或约1 μ A或更低)。

[0136] 在一些实施方案中,电脉冲具有约0.1Hz或更高的电流频率(例如约0.5Hz或更高,约1Hz或更高,约5Hz或更高,约10Hz或更高,约25Hz或更高,约50Hz或更高,约100Hz或更高,约200Hz或更高,约300Hz或更高,约400Hz或更高,约500Hz或更高,约600Hz或更高,约700Hz或更高,约800Hz或更高,约1kHz或更高,约2kHz或更高,或约5kHz或更高)。在一些实施方案中,电脉冲具有约10kHz或更低的电流频率(例如约5kHz或更低,约2kHz或更低,约1kHz或更低,约800Hz或更低,约700Hz或更低,约600Hz或更低,约500Hz或更低,约400Hz或更低,约300Hz或更低,约200Hz或更低,约100Hz或更低,约50Hz或更低,约25Hz或更低,约10Hz或更低,约5Hz或更低,约1Hz或更低,或约0.5Hz或更低)。

[0137] 在一些实施方案中,可植入装置在组织中产生电压脉冲。在一些实施方案中,电压为约50mV或更高(例如约100mV或更高,约250mV或更高,约500mV或更高,约1V或更高,约2.5V或更高,约5V或更高,或约10V或更高)。在一些实施方案中,电压为约20V或更低(例如约15V或更低,约10V或更低,约5V或更低,约2.5V或更低,约1V或更低,约500mV或更低,约250mV或更低,或约100mV或更低)。

[0138] 在一些实施方案中,可植入装置包括多个电极。在一些实施方案中,电极配对。电极对可以由两个电极形成;因此,具有三个电极的可植入装置可具有三个电极对。可以在电极对中的电极之间检测电生理信号。在一些实施方案中,可植入装置包含1,2,3,4,5,6,7,8,9,10或更多个,或15个或更多个电极对。在一些实施方案中,可植入装置包含2,3,5,6,7,8,9,10或更多个电极。在一些实施方案中,可植入装置包括偶数个电极,并且在一些实施方案中,可植入装置包括奇数个电极。在一些实施方案中,可植入装置包括多路复用器,其可选择电极对中的电极以发射电脉冲。

[0139] 两个或更多个电极与组织(例如,神经组织或肌肉组织)接口(或接合)。电极不需要沿组织线性设置。例如,电极可以沿着相对于神经的横轴接合神经,其可以用于在横向方向上发射电脉冲。两个或多个电极可沿任意角度沿横轴接合神经,例如直接相对(即180°)或小于180°(例如约170°或更小,约160°或更小,约150°或更小,约140°或更小,约130°或更小,约120°或更小,约110°或更小,约100°或更小,约90°或更小,约80°或更小,约70°或更小,约60°或更小,约50°或更小,约40°或更小,或约30°或更小)。

[0140] 在一些实施方案中,电极对中的电极间隔约5mm或更小(例如约4mm或更小,约3mm或更小,约2mm或更小,约1.5mm或更小,约1mm或更小,或约0.5mm或更小)。在一些实施方案中,电极对中的电极间隔约0.5mm或更多(例如约1mm或更多,约1.5mm或更多,约2mm或更多,约3mm或更多,或约4或更多)在一些实施方案中,电极分开约0.5mm至约1mm,约1mm至约

1.5mm,约1.5mm至约2mm,约2mm至约3mm,约3mm至约4mm,或约4mm至约5mm。

[0141] 在一些实施方案中,可植入装置包括电源电路,其包括能量储存电路。能量储存电路可包括一个或多个电容器。来自超声波的能量通过微型化超声换能器转换成电流,并且可以储存在能量储存电路中。能量可用于操作可植入装置,例如向数字电路或一个或多个放大器提供电力,或者可用于产生用于刺激组织的电脉冲。在一些实施方案中,电源电路还包括例如整流器和/或电荷泵。

[0142] 在一些实施方案中,集成电路包括一个或多个数字电路或混合信号集成电路,其可包括存储器和用于操作可植入装置的一个或多个电路块或系统。这些系统可以包括,例如,板载微控制器或处理器、有限状态机实现或能够执行存储在植入物上或通过询问器与可植入装置之间的超声通信提供的一个或多个程序的数字电路。在一些实施方案中,数字电路包括模数转换器(ADC),其可以转换在从询问器发射的超声波中编码的模拟信号,使得信号可以由数字电路处理。数字电路还可以操作电源电路,例如以产生电脉冲来刺激组织。在一些实施方案中,数字电路接收由询问器发送的超声波中编码的触发信号,并操作电源电路以响应于触发信号而释放电脉冲。

[0143] 在一些实施方案中,可植入装置发射编码有信息的超声反向散射。例如,可以由询问器接收超声反向散射,并对其进行解密以确定编码的信息。可以使用调制电路(或“反向散射电路”)对信息进行编码。调制电路可以调制流过微型化超声换能器的电流,该微型化超声换能器调制超声反向散射。在一些实施方案中,调制电路由数字电路操作,该数字电路可以对发送到调制电路的数字化信号进行编码,该数字化信号将数字化信号发送到超声换能器,从而将数字化信息编码在超声反向散射中。调制电路(或“反向散射电路”)包括开关,例如通/断开关或场效应晶体管(FET)。可与可植入装置的一些实施方案一起使用的示例性FET是金属氧化物半导体场效应晶体管(MOSFET)。调制电路可以改变流过微型化超声换能器的电流的阻抗,并且流过换能器的电流的变化对电生理信号进行编码。在一些实施方案中,在超声反向散射中编码的信息包括可植入装置的唯一标识符。例如,当将多个可植入装置植入受试者体内时,这可用于确保询问器与正确的可植入装置通信。在一些实施方案中,在超声反向散射中编码的信息包括验证信号,该验证信号验证可植入装置发射的电脉冲。在一些实施方案中,在超声反向散射中编码的信息包括储存的能量的量或能量储存电路(或能量储存电路中的一个或多个电容器)中的电压。在一些实施方案中,在超声反向散射中编码的信息包括检测到的阻抗。阻抗测量值的变化可以识别瘢痕组织或电极随时间的退化。

[0144] 图6示出了连接到ASIC的微型化超声换能器(标识为“压电器”)的一个实施方案。ASIC包括电源电路和任选的调制电路(或“反向散射电路”)。电源电路包括储能电容器(“cap”)。另外,可植入装置包括刺激电路(例如,数字电路),其可以操作电源电路和电极,电极被植入或定位在待刺激的组织上。

[0145] 图7示出了被配置为发射电脉冲的可植入装置的实施方案。可植入装置包括微型化超声换能器,包括能量储存电路的电源电路(其可包括一个或多个电容器(“cap”),数字电路或多信号集成电路,以及一对电极。超声换能器连接到电源电路,其允许来自超声波的能量储存在能量储存电路中。电源电路连接到数字电路或多信号集成电路,使得数字电路或多信号集成电路可以操作电源电路。数字电路或多信号集成电路也与超声换能器连接。

当超声换能器接收到的超声波中编码有触发信号时,数字电路或多信号集成电路可以检测到触发信号。然后,数字电路或多信号集成电路可以操作电源电路以释放储存在能量电路中的能量,从而使用电极发射电脉冲。

[0146] 可植入装置是小型化的,其允许舒适和长期植入,同时限制通常与可植入装置相关的组织炎症。主体形成小型化可植入装置(例如,超声换能器和集成电路)的核心,并且电极从主体分支并接合组织以递送电脉冲来刺激组织。在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的主体的最长尺寸的长度为约5mm或更小,约4mm或更小,约3mm或更小,约2mm或更小,约1mm或更小,约为0.5mm或更小,或约0.3mm或更小。在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的主体的最长尺寸为约0.2mm或更长,约0.5mm或更长,约1mm或更长,约2mm或更长,或约3mm或更长的装置的最长尺寸。在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的主体的最长尺寸为约0.2mm至约5mm长,约0.3mm至约4mm长,约0.5mm至约3mm长,约1mm至约3mm长,或长度约为2mm。

[0147] 在一些实施方案中,一个或多个电极位于装置的主体上,例如位于装置主体上的焊盘上。在一些实施方案中,一个或多个电极以任何所需长度从可植入装置的主体延伸,并且可植入组织内的任何深度。在一些实施方案中,电极长度为约0.1mm或更长,例如约0.2mm或更长,约0.5mm或更长,约1mm长或更长,约5mm长或更长,或约10mm或更长的长度。在一些实施方案中,电极的长度为约15mm或更短,例如约10mm或更短,约5mm或更短,约1mm或更短,或约0.5mm或更短。在一些实施方案中,第一电极设置在可植入装置的主体上,第二电极从可植入装置的主体延伸。

[0148] 在一些实施方案中,可植入装置具有约5mm³或更小的体积(例如约4mm³或更小,3mm³或更小,2mm³或更小,或1mm³或更小)。在某些实施方案中,可植入装置的体积为约0.5mm³至约5mm³,约1mm³至约5mm³,约2mm³至约5mm³,约3mm³至约5mm³,或约4mm³至约5mm³。可植入装置的小尺寸允许使用活检针植入装置。

[0149] 在一些实施方案中,将可植入装置植入受试者体内。受试者可以是例如脊椎动物,例如哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是人、狗、猫、马、牛、猪、绵羊、山羊、鸡、猴、大鼠或小鼠。

[0150] 在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的部分(例如微型化超声换能器和集成电路)由生物相容性材料(例如生物相容性聚合物)包封,例如N-乙基-2-吡咯烷酮(NVP)和甲基丙烯酸正丁酯(BMA)的共聚物,聚二甲基硅氧烷(PDMS),聚对二甲苯,聚酰亚胺,氮化硅,二氧化硅,碳化硅,氧化铝,铌或羟基磷灰石。碳化硅可以是非晶碳化硅或结晶碳化硅。生物相容性材料优选地是不透水的,以避免损坏或干扰装置内的电子电路。在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的部分由陶瓷(例如,氧化铝或二氧化钛)或金属(例如,钢或钛)包封。在一些实施方案中,电极或电极的部分未被生物相容性材料包封。

[0151] 在一些实施方案中,微型化超声换能器和ASIC设置在印刷电路板(PCB)上。电极可以任选地设置在PCB上,或者可以以其他方式连接到集成电路。图8A和8B示出了包括PCB的可植入装置的示例性配置。图8A示出了压电换能器802和设置在PCB 808的第一侧806上的ASIC 804。第一电极810和第二电极812设置在PCB 808的第二侧814上。图8B中的压电换能器814在PCB 818的第一侧816上,ASIC 820在PCB 818的第二侧822上。第一电极824在PCB的第一侧816上开始,第二电极826在PCB 818的第二侧822上开始。第一电极824和第二电极

826可以从PCB 818延伸,以配置成通过组织彼此电连接。

[0152] 可植入装置的微型化超声换能器可以是微机械超声换能器,例如电容式微机械超声换能器(CMUT)或压电微机械超声换能器(PMUT),或者可以是体压电换能器。体压电换能器可以是任何天然或合成材料,例如晶体、陶瓷或聚合物。示例性体压电换能器材料包括钛酸钡(BaTiO_3)、锆钛酸铅(PZT)、氧化锌(ZO)、氮化铝(AlN)、石英、磷酸铝(AlPO_4)、托帕石、硅酸镧($\text{La}_3\text{Ga}_5\text{SiO}_{14}$)、正磷酸镓(GaPO_4)、铌酸锂(LiNbO_3)、钽酸锂(LiTaO_3)、铌酸钾(KNbO_3)、钨酸钠(Na_2WO_3)、铋铁氧体(BiFeO_3)、聚偏(二)氟乙烯(PVDF)和铌酸铅镁-钛酸铅(PMN-PT)。

[0153] 在一些实施方案中,小型化的体压电换能器是近似立方的(即,长宽比约为1:1:1(长度:宽度:高度)。在一些实施方案中,压电换能器是板状的,具有长度或宽度方面的长宽比为约5:5:1或更大,例如约7:5:1或更大,或约10:10:1或更大。在一些实施方案中,小型化的体压电换能器是长度和窄度,纵横比约为3:1:1或更大,并且最长尺寸与载波超声波的传播方向对齐。在一些实施方案中,体压电换能器的一个维度等于波长的一半(λ),对应于换能器的驱动频率或谐振频率。在谐振频率下,照射在换能器表面上的超声波将经历 180° 相移以达到相反相位,从而导致两个面之间的最大的位移。在一些实施方案中,压电换能器的高度为约 $10\mu\text{m}$ 至约 $1000\mu\text{m}$ (例如约 $40\mu\text{m}$ 至约 $400\mu\text{m}$,约 $100\mu\text{m}$ 至约 $250\mu\text{m}$,约 $250\mu\text{m}$ 至约 $500\mu\text{m}$,或约 $500\mu\text{m}$ 至约 $500\mu\text{m}$)。约 $1000\mu\text{m}$)。在一些实施方案中,压电换能器的高度为约5mm或更小(例如约4mm或更小,约3mm或更小,约2mm或更小,约1mm或更小,约 $500\mu\text{m}$ 或更小,约 $400\mu\text{m}$ 以下,250 μm 以下,约 $100\mu\text{m}$ 以下,或约 $40\mu\text{m}$ 以下)。在一些实施方案中,压电换能器的高度长为约 $20\mu\text{m}$ 或更大(例如约 $40\mu\text{m}$ 或更大,约 $100\mu\text{m}$ 或更大,约 $250\mu\text{m}$ 或更大,约 $400\mu\text{m}$ 或更大,约 $500\mu\text{m}$ 或更大,约1mm或更大,约2mm或更大,约3mm或更大,或约4mm或更大)。

[0154] 在一些实施方案中,超声换能器在最长维度上的长度为约5mm或更小,例如约4mm或更小,约3mm或更小,约2mm或更小,约1mm或更小,约 $500\mu\text{m}$ 或更小,约 $400\mu\text{m}$ 或更小,250 μm 或更小,约 $100\mu\text{m}$ 或更小,或约 $40\mu\text{m}$ 或更小。在一些实施方案中,超声换能器在最长维度上的长度为约 $20\mu\text{m}$ 或更大(例如约 $40\mu\text{m}$ 或更大,约 $100\mu\text{m}$ 或更大,约 $250\mu\text{m}$ 或更大,约 $400\mu\text{m}$ 或更大,约 $500\mu\text{m}$ 或更大,约为1mm或更大,约2mm或更大,约3mm或更大,或约4mm或更大)。

[0155] 小型超声换能器连接两个电极;第一电极连接到换能器的第一面,第二电极连接到换能器的第二面,其中第一面和第二面是沿一个维度的换能器的相对侧。在一些实施方案中,电极包括银、金、铂、铂黑,聚(3,4-亚乙二氧基噻吩(PEDOT)、导电聚合物(例如导电PDMS或聚酰亚胺)或镍。在一些实施方案中,换能器是在剪切模式下操作,其中换能器的金属化面(即电极)之间的轴与换能器的运动正交。

[0156] 在一些实施方案中,可植入装置配置成与神经组织接合。在一些实施方案中,神经组织的接合不完全包围神经组织。在一些实施方案中,神经组织是中枢神经系统的部分,例如脑(例如,大脑皮质、基底神经节、中脑、髓质、脑桥、下丘脑、丘脑、小脑、大脑皮层或海马)或脊髓。在一些实施方案中,与脑组织的接合包括植入组织中的电极,而可植入装置的主体位于组织外部。在一些实施方案中,神经组织是外周神经系统的部分,例如外周神经。在一些实施方案中,可植入装置与肌肉接合,例如骨骼肌、心肌或平滑肌。在一些实施方案中,来自可植入装置的电极与肌肉接合,诸如骨骼肌、平滑肌或心肌。

[0157] 可植入装置的制造

[0158] 可植入装置可通过将微型化超声换能器(例如体压电换能器、CMUT或PMUT)附接到

压电换能器的第一面上的第一电极,并将第二电极附接到换能器的第二面来制造,其中第一面和第二面位于换能器的相对侧。第一电极和第二电极可以连接到集成电路,集成电路可以设置在印刷电路板(PCB)上。集成电路包括电源电路,电源电路包括能量储存电路。在一些实施方案中,集成电路包括数字电路(或多信号集成电路)和/或调制电路。两个或更多个电极也附接到集成电路,并且被配置为通过组织彼此电连接。将部件附接到PCB可以包括例如引线键合、焊接、倒装芯片接合或金凸块接合。

[0159] 某些压电材料可以在商业上获得,例如不同厚度的金属化PZT片(例如,PSI-5A4E, Piezo Systems, Woburn, MA, 或PZT 841, APC International, Mackeyville, PA)。在一些实施方案中,将压电材料片切割成所需尺寸,并将切割后的压电材料附着到电极上。在一些实施方案中,电极附接到压电材料片,并且压电材料片被切割成期望的尺寸,其中电极附接到压电材料。可以使用具有陶瓷刀片的切割锯切割压电材料,以将压电材料片切割成个性化的压电换能器。在一些实施方案中,激光切割机用于切割压电材料或将压电材料单个化。在一些实施方案中,图案化蚀刻用于切割压电材料或将压电材料单个化。

[0160] 电极可以附着到压电换能器的面的顶部和底部,电极之间的距离被定义为压电换能器的高度。示例性电极可包括银、金、铂、铂-黑、聚(3,4-亚乙二氧基噻吩(PEDOT)、导电聚合物(例如导电PDMS或聚酰亚胺)或镍中的一种或多种。在一些实施方案中,通过将电极材料电镀或真空沉积到压电换能器的面上,来将电极附接到压电换能器上。在一些实施方案中,使用适当的焊料和焊剂将电极焊接到压电换能器上。在一些实施方案中,电极使用环氧树脂(如银环氧树脂)或低温焊接(如使用焊膏)附接到压电换能器上。

[0161] 在示例性实施方案中,在集成电路附接到PCB之前或之后,将焊膏施加到印刷电路板(PCB)上的焊盘。电路板上焊盘的尺寸可取决于压电换能器的所需尺寸。仅作为示例,如果压电换能器的所需尺寸是约 $100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$,则焊盘可以是约 $100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$ 。焊盘用作可植入装置的第一电极。压电材料(可以比焊盘大)放置在焊盘上,并通过施加的焊膏保持在焊盘上,从而形成压电PCB组件。加热压电PCB组件以固化焊膏,从而将压电换能器粘合到PCB上。如果压电材料大于焊盘,则将压电材料切割成所需的尺寸,例如使用晶片切割锯或激光切割机。压电材料的非接合部分(例如,压电材料的未覆盖焊盘的部分)被移除。第二电极附接到压电换能器和PCB,例如通过在压电换能器的顶部与PCB之间形成引线键合,这完成了电路。引线键合使用由任何导电材料制成的导线制成,例如铝、铜、银或金。

[0162] 集成电路和微型换能器可以附接在PCB的同一侧或PCB的相对侧。在一些实施方案中,PCB是柔性PCB,集成电路和微型换能器附接到PCB的同一侧,并且PCB被折叠,从而产生可植入装置,其中集成电路和微型换能器位于PCB的两侧。

[0163] 任选地,将装置或装置的部分包封在装置中或装置的部分中,包封在生物相容性材料(例如生物相容性聚合物)中,例如N-乙烯基-2-吡咯烷酮(NVP)和甲基丙烯酸正丁酯(BMA)的共聚物,聚二甲基硅氧烷(PDMS,例如Sylgard 184, Dow Corning, Midland, MI),聚对二甲苯,聚酰亚胺,氮化硅,二氧化硅,氧化铝,铌,羟基磷灰石或碳化硅。碳化硅可以是非晶碳化硅或结晶碳化硅。在一些实施方案中,通过等离子体增强化学气相沉积(PECVD)或溅射将生物相容性材料(诸如非晶碳化硅)施加到装置。PECVD可以使用诸如 SiH_4 和 CH_4 的前体来产生碳化硅。在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的部分被包裹在适于医学植入的陶瓷(例如,氧化铝或二氧化钛)或金属(例如,钢或钛)中。

[0164] 图9示出了制造本文所述的可植入装置的示例性方法。在步骤902,将专用集成电路(ASIC)附接到PCB。PCB可包括两个或更多个电极,用于发射电脉冲以用于刺激组织。可以将焊料(例如银环氧树脂)施加到PCB(例如,设置在PCB上的第一焊盘处),并且可以将ASIC放置在焊料上。焊料可以固化,例如通过用ASIC加热PCB。在一些实施方案中,具有ASIC的PCB被加热到约50℃到约200℃,例如约80℃到约170℃,或约150℃。在一些实施方案中,将具有ASIC的PCB加热约5分钟至约600分钟,例如约10分钟至约300分钟,约10分钟至约100分钟,约10分钟至约60分钟,约10分钟至约30分钟,或约15分钟。任选地,ASIC涂有额外的焊料。在步骤904,将压电换能器(图9中的“压电”)附接到PCB。可以将焊料(例如银环氧树脂)施加到PCB(例如,设置在PCB上的第二焊盘处),并且可以将压电材料放置在焊料上。压电材料可以是完全形成的(即“切割的”)压电换能器,或者可以是压电材料片,一旦附接到PCB上就被切割以形成压电换能器。焊料可以固化,例如通过用压电材料加热PCB。在一些实施方案中,带有压电材料的PCB被加热到约50℃到约200℃,例如约80℃到约170℃,或约150℃。在一些实施方案中,将带有压电材料的PCB加热约5分钟至约600分钟,例如约10分钟至约300分钟,约10分钟至约100分钟,约10分钟至约60分钟,约10分钟至约30分钟,或约15分钟。可以使用锯或激光切割机将压电材料切割成所需尺寸。在一些实施方案中,压电材料是溶胶(例如PZT溶胶),并且换能器材料可以用深反应离子蚀刻(DRIE)成形。虽然图9示出了在步骤904处将压电材料附接到PCB之前在步骤902处将ASIC附接到PCB,本领域技术人员将理解,ASIC和压电材料可以以任何顺序附接。在步骤906,ASIC和压电换能器被引线键合到PCB。尽管图9中示出的该方法示出了在ASIC和压电换能器附接到PCB之后PCB上的ASIC和压电换能器,本领域技术人员将理解,ASIC可以在ASIC附接到PCB之后被引线键合到PCB,并且可以在附接压电换能器之前或之后进行引线键合。类似地,压电换能器可以在将ASIC连接或引线键合到PCB之前或之后引线键合到PCB。在步骤908,装置的至少一部分涂有生物相容性材料。优选地,至少压电换能器和ASIC涂覆有生物相容性材料。在一些实施方案中,传感器未涂覆有生物相容性材料或者传感器的至少一部分未涂覆有生物相容性材料。例如,在一些实施方案中,可植入装置包括一对未涂覆生物相容性材料的电极,其允许电极利用电脉冲刺激组织。在一些实施方案中,生物相容性材料被固化,例如通过暴露于UV光或通过加热。

[0165] 在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的部分包封在非晶碳化硅(a-SiC)膜中。图10示出了制造封装在a-SiC膜中的可植入装置的方法。在步骤1002,将聚酰亚胺层施加到光滑表面上。在步骤1004,将a-SiC层施加到聚酰亚胺层。这可以使用 SiH_4 和 CH_4 作为前体使用例如等离子体增强化学气相沉积(PECVD)来完成。在步骤1006,将一个或多个端口蚀刻到a-SiC层中。在一些实施方案中,端口也被蚀刻到聚酰亚胺层中。端口为可植入装置的未被a-SiC包封的部分提供通路,例如在植入后将接触组织的电极或传感器的部分。在一些实施方案中,蚀刻包括反应离子蚀刻。在步骤1008,将可植入装置附接到a-SiC层。可植入装置可以在附接到a-SiC层之前预先组装,或者可以构建在a-SiC上。在一些实施方案中,印刷电路板(PCB)、微型化超声换能器和传感器附接到SiC层。微型化超声换能器和传感器不需要与a-SiC层直接接触,因为它们可以附接到PCB。可以在将PCB附接到a-SiC层之前或之后将微型化超声换能器或传感器附接到PCB。在一些实施方案中,将微型化超声换能器或传感器附接到PCB包括将微型化超声换能器或传感器引线键合到PCB。在一些实施方案中,传

感器包括与蚀刻到a-SiC层中的端口交界的部分。在一些实施方案中,ASIC附接到PCB,这可以在将PCB附接到a-SiC层之前或之后发生。在步骤1010,可植入装置的暴露部分涂覆有a-SiC层。在一些实施方案中,使用PECVD在可植入装置的暴露部分上涂覆a-SiC层。在步骤1012,压印包封的可植入装置,从而从SiC层释放可植入装置。

[0166] 闭环记录和刺激系统

[0167] 仍然需要新的基于电极的记录技术,其可以检测生理信号中的异常并且用于实时更新刺激参数。这些技术的特征优选地包括在单神经中的大量通道的高密度,稳定的记录,无线和可植入模块来实现功能特定的神经和肌电信号的表征,以及可与100mm直径或更小的小神经以及特定的肌肉纤维接口的可扩展装置平台。目前记录周围神经活动的方法达不到这个目标;例如,袖带电极的已知用途限于记录来自整个神经的化合物活性。单引线束内电极可以记录单个分支内的多个位点,但不能从多个束中的离散位点进行高密度记录。类似地,表面EMG阵列允许非常高密度的记录,但不能捕获深或小肌肉的细节。最近,已开发出能够在啮齿动物和非人灵长类动物中实现无绳记录的无线装置,以及用于神经传感应用的毫米级集成电路。参见,例如,Biederman等,A 4.78mm^2 fully-integrated neuromodulation SoC combining 64acquisition channels with digital compression and simultaneous dual stimulation,IEEE J.Solid State Circuits,vol.5,pp.1038-1047 (2015);Denison等,A $2\mu\text{W}$ 100nV/rHz chopper-stabilized instrumentation amplifier for chronic measurement of neural field potentials,IEEE J.Solid State Circuits,vol.42,pp.2934-2945 (2007);以及Muller等人,A minimally invasive 64-channel wireless uECOG implant,IEEE J.Solid State Circuits,vol.50,pp.344-359 (2015)。然而,大多数无线系统使用电磁(EM)能量耦合和通信,这在小于 $\sim 5\text{mm}$ 的系统中变得非常低效,这是由于在组织内的这些尺度上耦合无线电波的效率低。可以有效地与小直径神经接口的无线电子平台的进一步小型化将需要新的方法。

[0168] 在一些实施方案中,无线供电的可扩展的反向散射超声可植入系统,其用于记录,刺激和/或阻断中枢和/或外周神经系统中的信号。如图11所示,植入物是无电池的并且嵌入单个或一组神经元附近或植入神经或肌肉中。单个或一组外部单元(即询问器)放置在外电源之外并与单个或一组植入物通信。在一个实施方案中,植入物通过反向散射调制来测量并无线地将记录的电生理学特征报告回源。可替代地,植入物收获声波并将其转换为电能以为专用集成电路(ASIC)供电。ASIC用于产生一系列脉冲,从而以电或声学方式刺激目标神经。用于神经记录和刺激的现有临床解决方案仅限于从整个神经或大量神经元记录和刺激,并且不能从多个离散位点进行高密度记录。其他已知的临床解决方案对于长期使用而言是庞大且麻烦的。

[0169] 在一些实施方案中,闭环系统包括询问器和可植入装置,可植入装置被配置成响应于检测到的电生理信号而刺激组织。在一些实施方案中,可植入装置配置成检测电生理信号。在一些实施方案中,第二可植入装置配置成检测电生理信号。可植入装置可以部署在大型闭环网络中。例如,在一些实施方案中,闭环系统包括:多个可植入装置,被配置成检测电生理信号;以及多个可植入装置,被配置成发射电脉冲以刺激组织。

[0170] 用于检测电生理信号的可植入装置

[0171] 配置用于检测电生理信号的可植入装置包括:微型化超声换能器(例如微型压电

换能器、电容式微机械超声换能器 (CMUT) 或压电微机械超声换能器 (PMUT)), 配置成发射超声反向散射, 超声反向散射编码有检测到的电生理信号; 反向散射电路 (即, 调制电路), 被配置为基于检测到的电生理信号来调制流过微型化超声换能器的电流; 以及第一电极和第二电极, 被配置为检测组织中的电生理信号。在一些实施方案中, 可植入装置包括集成电路, 其可包括调制电路、数字电路 (或多信号集成电路) 和/或电源电路。从微型化超声换能器发射的超声反向散射可以编码与检测到的电生理信号有关的信息, 并由询问器接收。询问器可以是用于操作被配置为发射刺激组织的电脉冲的可植入装置的相同询问器, 或者是不同的询问器。

[0172] 调制电路 (或“反向散射电路”) 包括开关, 例如通/断开关或场效应晶体管 (FET)。可与可植入装置的一些实施方案一起使用的示例性 FET 是金属氧化物半导体场效应晶体管 (MOSFET)。调制电路可以改变流过微型化超声换能器的电流的阻抗, 并且流过换能器的电流的变化编码电生理信号。

[0173] 图 12 示出了用于记录电生理信号的示例性可植入装置。可植入装置包括微型化超声换能器 1202、调制电路 1204、第一电极 1206 和第二电极 1208。第一电极 1206 和第二电极 1208 被配置为接合组织 (例如, 神经或肌肉组织) 以检测电生理信号。调制电路包括晶体管 1210, 晶体管 1210 包括漏极 1212、源极 1214 和栅极 1216。栅极 1216 连接到第一电极 1206。电阻器桥 1218 包括第一电阻器 1220 和第二电阻器 1222, 桥接漏极 1212 和源极 1214。第二电极 1208 连接到第一电阻器 1220 与第二电阻器 1222 之间的电阻器桥 1218。超声换能器 1202 包括第一换能器电极 1224 和第二换能器电极 1226。超声换能器 1202 可以从询问器接收超声波载波, 该超声波载波通过电路产生电流。流过调制电路的电流的阻抗是栅极-源极电压的函数, 其由电生理脉冲移位。调制的电流导致从换能器 1202 发射超声反向散射, 超声反向散射对电生理脉冲进行编码。

[0174] 在一些实施方案中, 集成电路包括一个或多个数字电路或多信号集成电路, 其可包括存储器和用于操作可植入装置的一个或多个电路块或系统。这些系统可以包括例如板载微控制器或处理器、有限状态机实现或能够执行存储在植入物上或通过询问器与植入物之间的超声通信提供的一个或多个程序的数字电路。在一些实施方案中, 数字电路包括模数转换器 (ADC), 其可以将来自被配置为检测电生理脉冲的电极的模拟信号转换为数字信号。在一些实施方案中, 数字电路包括数模转换器 (DAC), 其在将信号引导到调制器之前将数字信号转换为模拟信号。在一些实施方案中, 数字电路或多信号集成电路操作调制电路 (其也可以称为“反向散射电路”)。在一些实施方案中, 数字电路或多信号集成电路将信号发送到编码检测到的相敏电流和电压的调制电路。在一些实施方案中, 数字电路或多信号集成电路可以操作调制电路 (其也可以称为“反向散射电路”), 其连接到微型化超声换能器。数字电路或多信号集成电路还可以操作一个或多个放大器, 放大器放大指向开关的电流。

[0175] 在一些实施方案中, 数字电路对包括电生理信号的数字化信号的唯一标识符进行编码。唯一标识符可以识别超声反向散射的原点的可植入装置 (例如, 在具有多个可植入装置的系统), 或者可以识别可植入装置上的哪些电极检测到电生理信号。

[0176] 在一些实施方案中, 数字化电路压缩模拟信号的大小。数字化信号的尺寸减小可以允许更高效地报告在超声反向散射中编码的检测到的电生理信号。例如, 当可植入装置

包括同时或近似同时检测电生理信号的多个电极对时,这可能是有用的。通过数字化压缩电生理信号的大小,可以准确地发送可能重叠的信号。

[0177] 在一些实施方案中,集成电路过滤假的电生理信号。在一些实施方案中,滤波由数字电路执行。未经滤波的电压波动可引起调制电流的变化,该变化在超声反向散射中被编码,其可被记录为误报。为了限制误报,可以对电流调制进行滤波,例如通过要求电生理信号高于预定阈值以引起流过超声换能器的电流的调制。在一些实施方案中,尖峰检测器用于过滤假阳性电生理信号。

[0178] 在一些实施方案中,可植入装置包含一个或多个放大器。放大器可以例如放大电生理信号。例如,这可以在信号被发送到数字电路之前发生。

[0179] 在一些实施方案中,集成电路包括电源电路,电源电路被配置成为可植入装置的部件供电。电源电路可包括例如整流器、电荷泵和/或储能电容器。在一些实施方案中,包括储能电容器作为单独的部件。在微型化超声换能器中引起电压差的超声波为可植入装置提供电力,这可由电源电路管理。

[0180] 在一些实施方案中,可植入装置包含多个电极对。电极对可以由两个电极形成;因此,具有三个电极的可植入装置可具有三个电极对。可以在电极对中的电极之间检测电生理信号。在一些实施方案中,可植入装置包含1,2,3,4,5,6,7,8,9,10或更多个,或15个或更多个电极对。在一些实施方案中,可植入装置包含2,3,5,6,7,8,9,10或更多个电极。在一些实施方案中,可植入装置包括多路复用器,其可选择电极对中的电极以检测电生理信号。

[0181] 在一些实施方案中,电极对中的电极间隔约5mm或更小(例如约4mm或更小,约3mm或更小,约2mm或更小,约1.5mm或更小,约1mm或更小,或约0.5mm或更小)。在一些实施方案中,电极对中的电极间隔约0.5mm或更多(例如约1mm或更多,约1.5mm或更多,约2mm或更多,约3mm或更多,或约4或更多)。在一些实施方案中,电极分开约0.5mm至约1mm,约1mm至约1.5mm,约1.5mm至约2mm,约2mm至约3mm,约3mm至约4mm,或约4mm至约5mm。

[0182] 图13A示出了具有微型化超声换能器、集成电路以及第一电极和第二电极的可植入装置。集成电路包括调制电路,其被配置为基于检测到的电生理信号接收信号,并基于接收的信号调制流过超声换能器的电流。集成电路还包括AC-DC电源电路,其包括全波整流器和倍频器,以及用于参考或调节所供的电力的部件。图13B示出了可与可植入装置一起使用的示例性整流器。图13C示出了AC耦合放大器链的示例性架构。使用电极检测电生理信号($V_{\text{神经}}$),并在信号传输到调制电路之前由放大器链放大。

[0183] 可植入装置是小型化的,其允许舒适和长期植入,同时限制通常与可植入装置相关的组织炎症。主体形成小型化可植入装置(例如,超声换能器和集成电路)的核心,并且电极从主体分支并接合组织。在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的主体的最长尺寸的长度为约5mm或更小,约4mm或更小,约3mm或更小,约2mm或更小,约1mm或更小,约长度为0.5mm或更小,或约0.3mm或更小。在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的主体的最长维度为约0.2mm或更长,约0.5mm或更长,约1mm或更长,约2mm或更长,或约3mm或更长,这是装置的最长维度。在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的主体的最长尺寸为约0.2mm至约5mm长,约0.3mm至约4mm长,约0.5mm至约3mm长,约1mm至约3mm长,或约2mm长。电极可以以任何期望的长度从装置延伸,并且可以植入组织内的任何深度。在一些实施方案中,电极长度为约0.1mm或更长,例如约0.2mm或更长,约0.5mm或更长,约1mm长或更长,约

5mm长或更长,或约10mm长或更长。在一些实施方案中,电极的长度为约15mm或更短,例如约10mm或更短,约5mm或更短,约1mm或更短,或约0.5mm或更短。

[0184] 在一些实施方案中,可植入装置具有约 5mm^3 或更小(例如约 4mm^3 或更小, 3mm^3 或更小, 2mm^3 或更小,或 1mm^3 或更小)的体积。在某些实施方案中,可植入装置的体积为约 0.5mm^3 至约 5mm^3 ,约 1mm^3 至约 5mm^3 ,约 2mm^3 至约 5mm^3 ,约 3mm^3 至约 5mm^3 ,或约 4mm^3 至约 5mm^3 。

[0185] 在一些实施方案中,将可植入装置植入受试者体内。受试者可以是例如脊椎动物,例如哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是人、狗、猫、马、牛、猪、绵羊、山羊、鸡、猴、大鼠或小鼠。

[0186] 在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的部分(例如微型化超声换能器和集成电路)由生物相容性材料(例如生物相容性聚合物)包封,例如N-乙基-2-吡咯烷酮(NVP)和甲基丙烯酸正丁酯(BMA)的共聚物,聚二甲基硅氧烷(PDMS),聚对二甲苯,聚酰亚胺,氮化硅,二氧化硅,碳化硅,氧化铝,铌或羟基磷灰石。碳化硅可以是非晶碳化硅或结晶碳化硅。生物相容性材料优选地是不透水的,以避免损坏或干扰装置内的电子电路。在一些实施方案中,可植入装置或可植入装置的部分由陶瓷(例如,氧化铝或二氧化钛)或金属(例如,钢或钛)包封。在一些实施方案中,电极或电极的部分未被生物相容性材料包封。

[0187] 可植入装置的微型化超声换能器可以是微机械超声换能器,例如电容式微机械超声换能器(CMUT)或压电微机械超声换能器(PMUT),或者可以是体压电换能器。体压电换能器可以是任何天然或合成材料,例如晶体、陶瓷或聚合物。示例性体压电换能器材料包括钛酸钡(BaTiO_3)、锆钛酸铅(PZT)、氧化锌(ZO)、氮化铝(AlN)、石英、磷酸铝(AlPO_4)、托帕石、硅酸镧($\text{La}_3\text{Ga}_5\text{SiO}_{14}$)、正磷酸镓(GaPO_4)、铌酸锂(LiNbO_3)、钽酸锂(LiTaO_3)、铌酸钾(KNbO_3)、钨酸钠(Na_2WO_3)、铋铁氧体(BiFeO_3)、聚偏(二)氟乙烯(PVDF)和铌酸铅镁-钛酸铅(PMN-PT)。

[0188] 在一些实施方案中,小型化体压电换能器近似为立方体(即,长宽比为约1:1:1(长度:宽度:高度)。在一些实施方案中,压电换能器为板状,具有长度或宽度方面的长宽比为约5:5:1或更大,例如约7:5:1或更大,或约10:10:1或更大。小型化压电传感器的高度h定义为沿最短长宽比的距离。体压电换能器的高度等于换能器谐振频率(λ)的一半。在谐振频率下,照射在换能器表面上的超声波将经历 180° 相移以达到相反相位,从而导致两个面之间的最大的位移。在一些实施方案中,压电换能器的高度为约 $10\mu\text{m}$ 至约 $500\mu\text{m}$ (例如约 $40\mu\text{m}$ 至约 $400\mu\text{m}$,或约 $100\mu\text{m}$ 至约 $250\mu\text{m}$)。在一些实施方案中,压电换能器的高度约为3mm或更小(例如约2mm或更小,约1mm或更小,约 $500\mu\text{m}$ 或更小,约 $400\mu\text{m}$ 或更小,约 $250\mu\text{m}$ 或更小,约 $100\mu\text{m}$ 或更小,或约 $40\mu\text{m}$ 或更小)。在一些实施方案中,压电换能器的高度的长度为约 $20\mu\text{m}$ 或更大(例如约 $40\mu\text{m}$ 或更大,约 $100\mu\text{m}$ 或更大,约 $250\mu\text{m}$ 或更大,约 $400\mu\text{m}$ 或更大,约 $500\mu\text{m}$ 或更长,或约1mm或更长)。

[0189] 微型化超声换能器连接两个电极;第一电极连接到换能器的第一面,第二电极连接到换能器的第二面,其中第一面和第二面是沿着高度尺寸的换能器的相对侧。在一些实施方案中,电极包含银、金、铂、铂-黑、聚(3,4-亚乙二氧基噻吩(PEDOT)、导电聚合物(例如导电PDMS或聚酰亚胺)、碳纤维或镍。

[0190] 在一些实施方案中,可植入装置配置成与神经组织接合。在一些实施方案中,神经组织的接合不完全包围神经组织。在一些实施方案中,神经组织是中枢神经系统的一部分,例如脑(例如,大脑皮质、基底神经节、中脑、髓质、脑桥、下丘脑、丘脑、小脑、大脑皮层或海

马)或脊髓。在一些实施方案中,与脑组织的接合包括植入组织中的电极,而可植入装置的主体位于组织外部。在一些实施方案中,神经组织是外周神经系统的一部分,例如外周神经。

[0191] 在一些实施方案中,可植入装置用于检测癫痫活动。参见,例如,Mohseni等人, Guest editorial:Closing the loop via advanced neurotechnologies,IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering,vol.20,no.4, pp.407-409 (2012)。在一些实施方案中,可植入装置用于优化耳蜗植入物。参见,例如, Krook-Magnuson等,Neuroelectronics and biooptics:Closed-loop technologies in neurological disorders,JAMA Neurology,vol.72,no.7,pp.823-829 (2015)。

[0192] 在一些实施方案中,可植入装置与肌肉接合,例如骨骼肌、平滑肌或心肌。在一些实施方案中,来自可植入装置的电极与肌肉接合,例如骨骼肌、心肌或平滑肌。

[0193] 示例性实施方案

[0194] 实施方案1.可植入装置,包括:

[0195] 超声换能器,被配置为接收为可植入装置供电并对触发信号进行编码的超声波;

[0196] 第一电极和第二电极,被配置为与组织电连通并且响应于所述触发信号而向所述组织发射电脉冲;以及

[0197] 集成电路,包括能量储存电路。

[0198] 实施方案2.如实施方案1所述的可植入装置,其中所述电脉冲是电流脉冲。

[0199] 实施方案3.如实施方案1所述的可植入装置,其中所述电脉冲是电压脉冲。

[0200] 实施方案4.如实施方案1-3中任一个所述的可植入装置,其中所述第一电极和所述第二电极在所述组织内或与所述组织接触。

[0201] 实施方案5.如实施方案1-4中任一个所述的可植入装置,其中所述集成电路包括数字电路。

[0202] 实施方案6.如实施方案1-5中任一个所述的可植入装置,其中所述集成电路包括混合信号集成电路,所述混合信号集成电路配置成操作所述第一电极和所述第二电极。

[0203] 实施方案7.如实施方案1-6中任一个所述的可植入装置,其中所述集成电路包括电源电路,所述电源电路包括所述能量储存电路。

[0204] 实施方案8.如实施方案1-7中任一个所述的可植入装置,包括主体,所述主体包括所述超声换能器和所述集成电路,其中所述主体在最长维度上的长度为约5mm或更短。

[0205] 实施方案9.如实施方案1-8中任一个所述的可植入装置,其包含非响应性反射器。

[0206] 实施方案10.如实施方案1-9中任一个所述的可植入装置,其中组织是肌肉组织、器官或神经组织。

[0207] 实施方案11.如实施方案1-10中任一个所述的可植入装置,其中所述组织是外周神经系统或中枢神经系统的部分。

[0208] 实施方案12.如实施方案1-10中任一个所述的可植入装置,其中所述组织是骨骼肌、平滑肌或心肌。

[0209] 实施方案13.如实施方案1-12中任一个所述的可植入装置,其包含三个或更多个电极。

[0210] 实施方案14.如实施方案1-13中任一个所述的可植入装置,其中所述集成电路包

含模数转换器(ADC)。

[0211] 实施方案15.如实施方案1-14中任一个所述的可植入装置,其中所述可植入装置包括调制电路,所述调制电路配置成调制流过所述超声换能器的电流。

[0212] 实施方案16.如实施方案15所述的可植入装置,其中所述经调制的电流对信息进行编码,且所述超声换能器经配置以发射编码所述信息的超声波。

[0213] 实施方案17.如实施方案16所述的可植入装置,其中所述信息包括验证所述可植入装置发射了电脉冲的信号、指示储存在所述能量储存电路中的能量的量的信号或检测到的阻抗。

[0214] 实施方案18.如实施方案15-17中任一个所述的可植入装置,其中所述可植入装置包括经配置以操作所述调制电路的数字电路。

[0215] 实施方案19.如实施方案18所述的可植入装置,其中所述数字电路经配置以将数字化信号发送到所述调制电路。

[0216] 实施方案20.如实施方案19所述的可植入装置,其中所述数字化信号包括唯一的可植入装置标识符。

[0217] 实施方案21.如实施方案15-20中任一个所述的可植入装置,其中调节电路包括开关。

[0218] 实施方案22.如实施方案21所述的可植入装置,其中开关包括场效应晶体管(FET)。

[0219] 实施方案23.如实施方案1-22中任一个所述的可植入装置,其中超声换能器在最长维度上具有约5mm或更小的长度。

[0220] 实施方案24.如实施方案1-23中任一个所述的可植入装置,其中所述主体具有约 5mm^3 或更小的体积。

[0221] 实施方案25.如实施方案1-24中任一个所述的可植入装置,其中所述主体具有约 1mm^3 或更小的体积。

[0222] 实施方案26.如实施方案1-25中任一个所述的可植入装置,其中所述超声换能器配置成从包括一个或多个超声换能器的询问器接收超声波。

[0223] 实施方案27.如实施方案1-26中任一个所述的可植入装置,其中超声换能器是体压电换能器。

[0224] 实施方案28.如实施方案27的可植入装置,其中体超声换能器近似为立方体。

[0225] 实施方案29.如实施方案1-26中任一个所述的可植入装置,其中超声换能器是压电微机械超声换能器(PMUT)或电容微机械超声换能器(CMUT)。

[0226] 实施方案30.如实施方案1-29中任一个所述的可植入装置,其中将可植入装置植入受试者体内。

[0227] 实施方案31.如实施方案30所述的可植入装置,其中所述受试者是人。

[0228] 实施方案32.如实施方案1-31中任一个所述的可植入装置,其中所述可植入装置至少部分地被生物相容性材料包封。

[0229] 实施方案33.如实施方案32所述的可植入装置,其中第一电极和第二电极的至少一部分未被生物相容性材料包封。

[0230] 实施方案34.如实施方案32或33所述的可植入装置,其中所述生物相容性材料是

N-乙烯基-2-吡咯烷酮 (NVP) 和甲基丙烯酸正丁酯 (BMA) 的共聚物, 聚二甲基硅氧烷 (PDMS), 聚对二甲苯, 聚酰亚胺, 氮化硅, 二氧化硅, 氧化铝, 铌, 羟基磷灰石, 碳化硅, 二氧化钛, 钢或钛。

[0231] 实施方案35. 如实施方案32-34中任一个所述的可植入装置, 其中生物相容性材料是陶瓷或金属。

[0232] 实施方案36. 系统, 包括根据权利要求1-35中任一项所述的一个或多个可植入装置和询问器, 所述询问器包括一个或多个超声换能器, 所述超声换能器配置成将超声波发送到所述一个或多个可植入装置, 其中所述超声波为所述一个或多个可植入装置供电。

[0233] 实施方案37. 如实施方案36所述的系统, 其中超声波编码有触发信号。

[0234] 实施方案38. 如实施方案36或37所述的系统, 其中所述系统包含多个可植入装置。

[0235] 实施方案39. 如实施方案38所述的系统, 其中所述询问器被配置为对所发送的超声波进行波束控制, 以将所发送的超声波交替地聚焦在所述多个可植入装置的第一部分上, 或者将所发送的超声波聚焦在所述多个可植入装置的第二部分上。

[0236] 实施方案40. 如实施方案38所述的系统, 其中所述询问器被配置为同时从至少两个可植入装置接收超声反向散射。

[0237] 实施方案41. 如实施方案38所述的系统, 其中所述询问器被配置为使用时分多路复用、空间多路复用或频率多路复用将超声波传输到所述多个可植入装置或从所述多个可植入装置接收超声反向散射。

[0238] 实施方案42. 如实施方案38-41中任一个所述的系统, 其中所述询问器被配置为能由受试者佩戴。

[0239] 实施方案4闭环系统, 包括:

[0240] (a) 配置为检测信号的第一装置;

[0241] (b) 询问器, 包括一个或多个超声换能器, 所述超声换能器配置成接收编码所述信号的超声反向散射并发射编码触发信号的超声波; 以及

[0242] (c) 第二装置, 被配置为响应于所述触发信号而发射电脉冲, 其中所述第二装置是可植入的, 包括:

[0243] 超声换能器, 被配置为接收超声波, 该超声波为第二装置供电并对触发信号进行编码;

[0244] 第一电极和第二电极, 被配置为与组织电连通并且响应于所述触发信号而向组织发射电脉冲; 以及

[0245] 集成电路, 包括能量储存电路。

[0246] 实施方案44. 如实施方案43所述的系统, 其中所述信号是电生理学脉冲、温度、分子、离子、pH、压力、应变或生物阻抗。

[0247] 实施方案45. 如实施方案43或44所述的系统, 其中第一装置是可植入的。

[0248] 实施方案46. 如实施方案43-45中任一个所述的系统, 其中第一装置包括:

[0249] 传感器, 用于检测信号;

[0250] 传感器, 配置成用于检测所述信号;

[0251] 集成电路, 包括调制电路, 该调制电路被配置成基于检测到的信号来调制电流, 以及

[0252] 第一超声换能器,被配置成基于调制的电流来发射编码有来自组织的检测信号的超声反向散射。

[0253] 实施方案47.如实施方案46所述的系统,其中所述传感器包括第一电极和第二电极,所述第一电极和第二电极配置成与第二组织电连通并检测电生理信号。

[0254] 实施方案48.如实施方案47所述的系统,其中第一组织和第二组织是相同的组织。

[0255] 实施方案49.如实施方案47所述的系统,其中第一组织和第二组织是不同的组织。

[0256] 实施方案50.如实施方案43-49中任一个所述的系统,其中第二装置的第一电极和第二电极在第一组织内或接触组织。

[0257] 实施方案51.如实施方案43-50中任一个所述的系统,其中第二装置的集成电路包括数字电路。

[0258] 实施方案52.如实施方案43-51中任一个所述的系统,其中所述第二装置的集成电路包括混合信号集成电路,所述混合信号集成电路被配置成操作所述第一电极和所述第二电极。

[0259] 实施方案53.如实施方案43-52中任一个所述的系统,其中所述集成电路包括电源电路,所述电源电路包括所述能量储存电路。

[0260] 实施方案54.如实施方案43-53中任一项所述的系统,其中第一可植入装置或第二可植入装置包括主体,所述主体包括超声换能器和集成电路,其中所述主体在最长维度上的长度为约5mm或更小。

[0261] 实施方案55.如实施方案43-54中任一项所述的系统,其中组织是肌肉组织、器官或神经组织。

[0262] 实施方案56.如实施方案43-55中任一项所述的系统,其中将第一装置和第二装置植入受试者体内。

[0263] 实施方案57.如实施方案56所述的系统,其中所述受试者是人。

[0264] 实施方案58.计算机系统,包括:

[0265] 询问器,包括一个或多个超声换能器;

[0266] 一个或多个处理器;

[0267] 存储被配置为由一个或多个处理器执行的一个或多个程序的非暂时性计算机可读存储介质,所述一个或多个程序包括用于操作询问器以发射编码触发信号的超声波的指令,所述触发信号用信号通知可植入装置向组织发射电脉冲。

[0268] 实施方案59.如实施方案58所述的计算机系统,其中所述询问器被操作以响应于检测到的生理信号而发射编码有所述触发信号的超声波。

[0269] 实施方案60.如实施方案58所述的计算机系统,其中所述生理信号包括电生理学脉冲、温度、分子、离子、pH、压力、应变或生物阻抗。

[0270] 实施方案61.如实施方案59或60所述的计算机系统,其中所述一个或多个程序包括用于基于对从第二可植入装置发射的生理信号进行编码的超声反向散射来检测所述生理信号的指令。

[0271] 实施方案62.如实施方案59-61中任一个所述的计算机系统,其中所述一个或多个程序包括用于确定所述第一可植入装置或所述第二可植入装置相对于所述询问器的所述一个或多个超声换能器的位置的指令。

- [0272] 实施方案63.如实施方案59-62中任一项所述的计算机系统,其中所述一个或多个程序包括用于检测第一可植入装置或第二可植入装置的运动的指令。
- [0273] 实施方案64.如实施方案63所述的计算机系统,其中所述运动包括横向运动。
- [0274] 实施方案65.如实施方案63或64所述的计算机系统,其中,所述运动包括角运动。
- [0275] 实施方案66.电刺激组织的方法,包括:
- [0276] 在一个或多个可植入装置处接收超声波;
- [0277] 将来自所述超声波的能量转换成能量储存电路充电的电流;
- [0278] 接收在一个或多个可植入装置处在超声波中编码的触发信号;以及
- [0279] 响应于所述触发信号而发射刺激组织的电脉冲。
- [0280] 实施方案67.电刺激组织的方法,包括将编码有来自包括一个或多个超声换能器的询问器的触发信号的超声波发射到一个或多个可植入装置,所述可植入装置被配置为响应于接收到所述触发信号而向所述组织发射电脉冲。
- [0281] 实施方案68.如实施方案66或67所述的方法,其中,响应于检测到的生理信号而发送所述触发信号。
- [0282] 实施方案69.如实施方案69所述的方法,其中所述生理信号包括电生理学脉冲、温度、分子、离子、pH、压力、应变或生物阻抗。
- [0283] 实施方案70.如实施方案66-69中任一项所述的方法,其中所述组织是肌肉组织、器官或神经组织。
- [0284] 实施方案71.如实施方案66-70中任一个所述的方法,包括将一种或多种可植入装置植入受试者体内。
- [0285] 实施方案72.如实施方案71所述的方法,其中所述受试者是人。
- [0286] 实施方案73.如实施方案66-72中任一个所述的方法,包括确定一个或多个可植入装置的位置。
- [0287] 实施方案74.如实施方案66-73中任一个所述的方法,包括检测一个或多个可植入装置的角度或横向运动。
- [0288] 实施方案75.刺激组织的方法,包括:
- [0289] 在配置成检测生理信号的一个或多个可植入装置处接收超声波;
- [0290] 将来自所述超声波的能量转换成流过调制电路的电流;
- [0291] 检测生理信号;
- [0292] 基于检测到的生理信号来调制电流;
- [0293] 将调制后的电流变换成超声反向散射,该超声反向散射编码有与检测到的生理信号有关的信息;以及
- [0294] 将所述超声反向散射发射到询问器,该询问器包括一个或多个被配置为接收所述超声反向散射的换能器;
- [0295] 从所述询问器向一个或多个可植入装置发射超声波,所述可植入装置被配置成向组织发射电脉冲;
- [0296] 将来自从所述询问器发射到被配置成发射电脉冲的所述一个或多个可植入装置的超声波的能量转换成能量储存电路充电的电流;
- [0297] 发射编码有来自所述询问器的触发信号的超声波;

[0298] 在一个或多个可植入装置处接收所述触发信号,所述可植入装置被配置为发射电脉冲;以及

[0299] 响应于触所述发信号而发射刺激组织的电脉冲。

[0300] 实施方案76.如实施方案75所述的方法,其中所述生理信号包括电生理学脉冲、温度、分子、离子、pH、压力、应变或生物阻抗。

实施例

[0301] 实施例1-可植入装置的制造

[0302] 简而言之,可植入装置的组装步骤如下:

[0303] 1.将ASIC附接到PCB。

[0304] 2.将ASIC端口引线键合到PCB

[0305] 3.将压电元件附接到PCB。

[0306] 4.将压电元件端口引线键合到PCB。

[0307] 5.包封整个装置,但记录电极除外。

[0308] ASIC测量为 $450\mu\text{m} \times 500\mu\text{m} \times 500\text{pm}$,由台湾半导体制造公司的65nm工艺制造。每个芯片包含两个晶体管,每个晶体管有5个端口:源极,漏极,栅极,中心和体硅。每个FET使用相同的体硅,因此任何体硅焊盘可以接合到体硅,但晶体管的不同之处在于填充到顶行的晶体管不包含电阻器偏置网络,而在底部行填充的晶体管包含电阻器偏置网络。芯片还包含较小的电镀用焊盘。相同的工艺可以应用于ASIC,具有更复杂的电路,因此有更多的焊盘。在这个实施例中并没有使用这些焊盘。FET的三个版本被列出:

[0309] 管芯1:长沟道FET,阈值电压:500mV

[0310] 管芯2:短沟道FET,阈值电压为500mV

[0311] 管芯3:具有0mV阈值电压的本征FET

[0312] 使用专门设计的CMOS表征板测量这些FET的电特性的确认,所述CMOS表征板包含作为引线键合目标的一组焊盘和焊接有引线的第二组焊盘。使用源表(2400 Sourcemeter, Keithley Instruments, Cleveland, OH)向FET提供 V_{DS} 并测量 I_{DS} 。使用可调电源(E3631A, Agilent, Santa Clara, CA)调制 V_{GS} ,并获得FET的I-V特性。一致地测量类型2管芯的非特征IV曲线,并且在测量阻抗时,发现管芯2s的短沟道会使FET短路。

[0313] 压电元件是铅-锆钛酸盐(PZT)。它是从APC International以圆盘形式购买的,并使用带有陶瓷刀片(PN CX-010-'270-080)-H的圆片锯(DAD3240, Disco, Santa Clara, CA)切割成 $750\mu\text{m} \times 750\mu\text{m} \times 750\mu\text{m}$ 立方体。选择该微尘尺寸是因为其最大化功率传递效率。有关更多细节,参见Seo等人,Neural dust: a ultrasonic, low power solution for chronic brain-machine interfaces, arXiv:1307.2196v1 (2013年7月8日)。

[0314] 将可植入装置植入Long-Evans大鼠的坐骨神经中。神经是支配后肢的大直径神经束。神经的直径在1毫米到1.4毫米之间,其大小和可达性使其成为装置植入的理想候选者。虽然可植入装置进行了几次迭代,但以下实施例讨论了植入大鼠模型中的两个版本的开发。

[0315] 可植入装置基板将ASIC与压电元件和记录电极集成在一起。可植入装置的第一个版本使用从Boardworks (Oakland, CA)购买的定制设计的PCB作为基板。PCB由FR-4制成,厚

度为30密耳(约0.762mm)。板的尺寸为3mm×1mm。这种设计是第一次尝试集成通信和传感平台,因此选择焊盘尺寸和间距以便以更大尺寸的成本进行组装。为了节省PCB空间,PCB的每个面都包括压电元件或ASIC的焊盘及其与PCB的相应连接。另外,两个记录焊盘放置在板的ASIC面上。所有暴露的电极均由Boardworks镀上ENIG。用于ASIC的焊盘为500μm×500μm,选择该尺寸以适合管芯的尺寸。引线键合目标焊盘尺寸选择为200μm×200μm并且与管芯边缘间隔约200μm,以便为引线键合提供足够的间隙(下面讨论)。电极尺寸和间距变化,并且使用彼此间隔2mm,1.5mm,1mm和0.5mm的四对电极凭经验优化。发现电极间距大于1.5mm对于记录是最佳的。注意到在2mm和1.5mm之间的最小信号衰减,并且信号强度在1.5mm与1mm之间减小了约33%。

[0316] 在可植入装置的第二次迭代中,解决了三个主要问题:1) 尺寸,2) 引线键合的容易性,3) 植入/通信。首先,为了减小电路板厚度,用2密耳(约50.8μm)厚的聚酰亚胺柔性PCB (AltaFlex, Santa Clara, CA) 代替FR-4基板,以及减薄ASIC (Grinding and Dicing Services Inc., San Jose, CA) 至100μm。为了便于键合,ASIC和PZT试样被移动到同一侧,只有记录电极位于基板的背面。虽然将ASIC和PZT试样放在电路板的同一侧确实限制了基板尺寸可以减少多少,但电极之间的间距限制了电路板长度至少为2mm。为了最大限度地减少工作量,ASIC键合焊盘减小到100μm×100μm,但必须保持键合焊盘和ASIC本身之间的200μm间距,以便为引线键合提供空间。PZT试样的附着焊盘也缩小并靠近板边缘放置,理由是PZT试样不必完全位于板上,而是可以将它挂在板上。另外,还修改了焊盘相对于ASIC的位置以便于键合。在原始设计中,ASIC周围的焊盘布局需要两个引线键合才能穿过。这不是不可能的,但很难避免焊盘短路。因此,焊盘布局被移位,使得键合是相对直的路径。最后,在动物实验期间,发现可植入装置的对准非常困难。为了解决这个问题,增加了四个1英寸的测试引线,这些引线延伸到电路板外,可以测量直接连接到装置的源极和漏极其中两个以获取功率,并且可以将其用作对准度量。另外两个引线连接到栅极和中心端口,以获得基本事实信号。为了防止铅属于哪个端口的混淆,过孔被赋予了独特的几何形状。见图14A。

[0317] 有人担心如果对测试引线施加力,测试引线可能很容易被破坏或者很容易移动微尘。因此,设计了具有蛇形迹线的版本。蛇形迹线(图14B)经常用于实现可变形互连,因为它们的结构允许它们“折叠”出来。从概念上讲,蛇形迹线设计可以通过连接梁串联一系列悬臂。

[0318] 除了所提出的设计之外,还设计和组装了使用基板两侧的可植入装置的小型化版本。在这种设计中,电路板尺寸约为1.5mm×0.6mm×1mm。由于电路板的小型化,将5密耳的银线“尾部”连接到装置上以进行记录。此版本未在体内进行测试。

[0319] 使用粘合剂将ASIC和PZT试样附着到PCB基板上。选择粘合剂有三个主要考虑:1) 粘合剂需要足够紧密地固定ASIC和PZT,使得来自引线键合的超声波功率不会震动部件,2) 由于亚毫米级别和部件/基板焊盘的间距,以相对精确的方式施加粘合剂,以及3) 粘合剂必须是导电的。

[0320] ASIC和切块的PZT最初使用低温固化焊膏附着到PCB基板。焊膏由悬浮为焊剂中的球体的粉末金属焊料组成。当加热时,焊球开始熔化并融合在一起。然而,发现焊膏的固化通常会导致在回流期间平移或旋转PZT试样或微尘。这给PZT对准和功率收集带来了问题,并且由于键合焊盘不再适当地从芯片定位而引起的引线键合问题。然而,发现仅由悬浮在

环氧树脂中的银颗粒组成的两部分银环氧树脂能够在不重新定位芯片或PZT试样的情况下固化。因此,使用两部分导电银环氧树脂(H20E,Epotek,Billerica,MA)将ASIC和切块的PZT粘贴到PCB上。然后使用Kapton胶带(Polyimide Film Tape 5413,3M,St.Paul,MN)将PCB固定到载玻片上,并放入150℃的对流烘箱中15分钟以固化环氧树脂。虽然较高的温度可以产生更快的固化(图15),但是要注意避免将PZT加热到超过160℃,PZT的居里温度的一半。加热PZT到任意更高温度可能会有使PZT去极化的风险。发现150℃固化对CMOS性能没有影响。

[0321] PZT的顶部与PCB以及ASIC与PCB之间的连接是通过使用超声楔形键合器(740DB,West Bond,Scotts Valley,CA)将1密耳Al线进行引线键合而制成的;在这种键合方法中,铝线穿过接合头的楔形物并且超声能量将Al线抵靠基板“擦洗”,通过摩擦产生热量。这种热量导致将两种材料焊接在一起。

[0322] 由于CMOS焊盘的尺寸和引线键合的脚的尺寸,对ASIC的引线键合是避免短路的挑战。由于在第一版本的可植入装置板中定位引线键合目标,这个问题更加突出,这迫使两个键的脚跨越ASIC焊盘的较小宽度而不是长度放置。虽然较薄的金线可用于键合,但是使用楔形粘合剂将金超声热键合的困难使得使用金线与该设备键合是不切实际的。此外,为了有效地引线键合,重要的是具有平坦且固定的基板;因此,我们在板不同侧面设置ASIC和PZT的原始设计经常在我们的第一版可植入板的引线键合过程中造成麻烦。因此,在可植入装置的第二次迭代中进行的基板设计选择(将ASIC和PZT移动到同一侧,重新定位焊盘以提供到引线键合目标的直线路径)极大地改善了引线键合产量。

[0323] 最后,因为使用超声波结合器,所以发现一旦PZT完全结合到基板上,与PZT的结合导致电荷积聚将损坏芯片。为避免这种情况,装置的源极和漏极测试引线在引线键合PZT之前直接放电到大地的地面。

[0324] 可植入装置组件的最后步骤是包封。该步骤实现了两个目标:1) PZT,键合焊盘和ASIC与水性环境的绝缘,以及2) 保护ASIC/PZT试样与PCB之间的引线键合。同时,必须有一些方法来去除或防止密封剂覆盖记录电极。另外,密封剂必须不妨碍装置植入。最后,尽管不是至关重要的,但是选择光学透明的密封剂是有意义的,以便在封装期间发生一些损坏时可以检查装置的物理缺陷。

[0325] 使用的第一种密封剂是Crystalbond(509',SPI Supplies,West Chester,PA)。Crystalbond是一种在室温下为固体但在71℃时开始软化并在121℃时熔化成粘性液体的粘合剂。从Crystalbond中移除热量后,它会在几分钟内再固化,从而实现良好的控制。为了封装可植入装置,用剃刀将一小片Crystalbond剃掉并直接放在装置上。然后使用热板加热板,首先使温度达到约70℃,此时薄片开始变形,然后缓慢升高温度直至Crystalbond变为完全液体。一旦液态Crystalbond液滴的边缘扩展超过最远的焊线但没有超过记录焊盘,则关闭热板并将板快速从板上移到冷却卡盘上,然后Crystalbond将再固化。

[0326] 虽然晶体键是有效的,但发现紫外线固化环氧化物可以提供更好的选择性和生物相容性,以及快速固化。首先,测试了光固化丙烯酸(3526,Loctite,Dusseldorf;德国),其在暴露于紫外光下固化。使用缝纫针作为涂布器以获得高精度,并且用405nm激光点将环氧树脂固化2分钟。这种环氧树脂效果很好,但不是医用级的,因此不适合生物植入物。因此,尝试了医用级UV可固化环氧树脂(OG116-31,EPO-TEK,Billerica,MA)。将环氧树脂在UV室(Flash,Asiga,Anaheim Hills,CA)中在365nm下以92mW/cm²固化5分钟。虽然这种环氧树脂

的粘度略低于Loctite环氧树脂,但再次使用缝纫针作为涂敷器可以选择性地封装。作为焊线的绝缘体和保护机构;环氧树脂非常有效,但发现在水中长时间浸泡(约1小时)时会发生泄漏。考虑到稳定性长达一年的第二种医用级环氧树脂(301-2,EP0-TEK,Billerica,MA),但发现其不够粘稠并且需要烘箱烘烤用于固化。尽管UV环氧树脂不稳定,但使用的持续时间适合于急性体内实验。

[0327] 为了改善密封剂稳定性,聚对二甲苯-C也被认为是包封材料。Parylene-C是FDA批准的生物相容性聚合物,具有化学和生物惰性,良好的屏障和电绝缘体,并且在气相沉积时极其保形。通过在高于150℃的温度下蒸发粉末Parylene-C二聚体来实现Parylene-C的气相沉积。然后将蒸汽Parylene-C二聚体在690℃下加热以进行热解,将Parylene-C二聚体裂解成单体。然后将单体填充室,室保持在室温下。一旦与任何表面接触,单体几乎立即聚合。对于所有装置,使用聚对二甲苯沉积系统(SCS Labcoter 2Parylene Deposition System, Specialty Coating Systems, Indianapolis, IN)沉积Paraylene-C,其参数如表1所示。注意,该表显示腔室温度为135℃。这与实际的腔室温度不同;而腔室量规只是处理腔室的真空计。重要的是要将温度保持在至少135℃,以防止聚对二甲苯沉积在量规上。对于第一批FR-4板,通过使用Kapton胶带掩蔽电极,通过选择性解决了聚对二甲苯。然而,发现由于记录电极和ASIC引线键合目标之间的间距小,所以没有足够的表面区域使得带很好地固定到板上并且它经常滑落,导致涂覆的电极焊盘。在可植入装置的第二次迭代中,使用其中涂覆整个板的策略尝试聚对二甲苯涂层,然后用探针尖端从电极上除去聚对二甲苯。为了确保将聚对二甲苯涂覆到整个装置上,通过在两叠玻璃载玻片之间将它们阻尼,将可植入装置悬浮在空气中。

[0328] 表1:聚对二甲苯-C沉积参数

[0329]	炉温	690 度 C
	室量规温度	135 摄氏 度
	蒸发器温度	175 摄氏 度
	基础压力	14 毫托
	工作压力	35 毫托
	聚对二甲苯-C 质量	5 g

[0330] 以下提供了用于制造可植入装置的额外细节。

[0331] 在开始使用PCB、ASIC或PZT试样工作之前,请为防尘板准备两个样品架。为此,只需取两个玻璃载玻片(3mm x 1mm x 1mm载玻片工作正常)并在长度方向上将一条双面胶带

放在载玻片上。胶带将用于将尘埃微粒固定到位,以便可以执行其余步骤。在其中一个载玻片上,还要在双面胶带的顶部添加一块Kapton胶带(3M)粘贴侧。该载玻片将是用于固化的载玻片,因为固化的高温会导致双面胶带上的粘合剂出现问题。

[0332] 接下来,通过称量称重船中A部分和B部分的1:1比例来混合少量银浆。组装过程不需要大量的银环氧树脂。下面显示的是约10克环氧树脂(每个部分5克),这对于三块板来说已经足够了。请注意,如果放置在4℃,混合的银环氧树脂具有可以两周的保存期限。因此,剩余的环氧树脂可以并且应该在不使用时进行冷藏。此外,较旧的环氧树脂(几天到一周)往往比新鲜的环氧树脂稍微粘稠,这可以使涂覆更容易。

[0333] 基板被镶板并且需要被移除。每块板在测试引线 and 过孔上的几个连接点处连接到面板-这些连接点可以使用微型手术刀(Feather Safety Razor Co., Osaka, Japan)切割。一旦PCB被单个化,使用碳纤维尖头镊子或ESD塑料镊子,将单个化的PCB放置高温样品架上。

[0334] 切割/变薄的管芯在切割胶带上运输,这使得移除管芯变得棘手。为了降低管芯和胶带之间的粘附力,使胶带变形可能是有帮助的。使用碳尖或ESD塑料镊子,轻轻按压胶带,并在管芯周围以圆周方式操作镊子。要检查管芯是否已被释放,请用镊子尖轻轻推动芯片。如果管芯不易脱落,请继续按压芯片周围的胶带。芯片脱落后,小心地将芯片放在电路板旁边的高温样品架上。建议将样品架放在芯片上,而不是相反,以便芯片不在运输中。在此步骤中必须小心,以避免丢失或损坏管芯。切勿强行将管芯从胶带脱离,因为过大的力会导致芯片从胶带上飞出。

[0335] 接下来,使用银环氧树脂附接管芯。在显微镜下,使用针或类似的东西将少量银环氧树脂均等地涂在PCB上的CMOS焊盘上。在这个步骤中,最好在太少环氧树脂而不是太多环氧树脂的情况下犯错,因为可以总是涂覆用更多的银浆,但去除银浆绝非易事。使用用于涂覆的相同的工具可以刮去少量未固化的环氧树脂,只需确保从工具上擦掉环氧树脂。

[0336] 一旦将环氧树脂放置在焊盘上,就可以将ASIC放置在环氧树脂上。由于CAD错误,一些芯片已被反映出来。重要的是要注意反射的芯片在电路板上的取向正确,以确保在引线键合期间不需要穿过导线。

[0337] 一旦ASIC正确地放置在板上,可以通过将银环氧树脂置于150℃的烘箱中15分钟来固化银环氧树脂。注意,如果需要,可以使用不同的温度-详情参见图15。银环氧树脂固化后,轻轻推动每个管芯,仔细检查粘合力,如果管芯移动;将需要第二层银环氧树脂。

[0338] 要准备引线键合,请将装置从高温样品架移至常规样品架。这种变化是必要的,因为双面胶带的附着力比Kapton胶带的附着力更强,因此可以更容易地进行引线键合。一块双面胶带应足够好,以便将样品架固定在焊线机的工件夹上。最好确保工件夹之前没有用双面胶带覆盖,这样测试导线就不会意外地卡在任何东西上。如有必要,可以使用洁净室胶带来提供样品架的额外夹紧。

[0339] 通过使用默认设置在所提供的测试基板上进行粘合,确保焊线机处于良好状态。确保焊线机处于良好状态非常重要,因为损坏的楔块不能很好地粘接并且仅有效地损坏ASIC焊盘。正向键(管芯上的第一键,基板上的第二键)应按以下顺序进行:1.栅极,2.体硅,3.中心,4.漏极,5.源极。虽然按此顺序制作键是不重要的,但这种顺序可以最大限度地减少基板重新取向的数量,并防止由于接合头造成的对键的意外损坏。可以对工件夹具进行

小角度调节以便于键合;这种键合必须尽可能地直。在第二键的底脚从基板上抬起的情况下,将键的数量改变为一并且再次结合底脚可能有所帮助。如果不能进行适当的粘合,可能的解决方案是使用银环氧树脂连接键的底脚和基板。此外,通过使用微型小管非常小心地切除桥接金属,可以解决由两个接触脚接触引起的短路。

[0340] 已知的工作键合参数可以在下面的表2中找到。这些参数只是指导原则,应根据需要进行修改。需要过多的功率(大于490)通常表明存在问题:应检查基板固定(PCB到玻璃载玻片和CMOS到PCB)、楔形状况和焊盘状况。在焊盘状况下,由于先前的引线键合尝试而损坏的焊盘通常需要更高的功率-在某些情况下,装置是可抢救的,但是失败的尝试与高于600的功率结合通常会导致对焊盘的损坏太大而不能进行良好结合。

[0341] 表2:用于ASIC的Westbond 7400B A1参数

[0342]

键合#	功率	时间
1 (ASIC)	420	40ms
2 (基板)	420	40ms

[0343] 引线键合后,装置应进行电气测试以确保正确键合。如果使用类型1管芯,I-V特性应大致如表3所示。

[0344] 表3: $V_{ds}=0.1V$ 下类型1管芯的典型I-V特性

[0345]

V_{gs}	I_{ds}
0 V	0.5 μA
0.1 V	0.74 μA
0.2 V	10.6 μA
0.3 V	51.4 μA
0.4 V	0.192 mA
0.5 V	0.39 mA
0.6 V	1.14 mA
0.7 V	1.55 mA
0.8 V	1.85 mA

[0346] 如果I-V特性似乎不正确,那么有价值的故障排除方法是检查漏极与中心、源极与

中心以及漏极与源极之间的电阻。如果管芯工作正常,则应该预期漏极与中心以及源极与中心之间的电阻约为 $90\text{k}\Omega$,漏极与源极之间的电阻约为 $180\text{k}\Omega$ 。

[0347] 确认FET正确连接后,应连接PZT试样。这与连接ASIC的方式类似:使用缝纫针在适当的焊盘上放置少量银环氧树脂。最好将环氧树脂涂抹在焊盘的后边缘(朝向板的末端),因为PZT试样不会在焊盘上居中,而是被向后推,以使试样悬挂在板上。请记住,PZT试样的极性对其效率影响很小。要确定试样是否位于正确位置,请检查底面是否大于顶面。由于切割锯的路径,试样的底部略大于试样的顶部。因此,可以从俯视图中看到底面的边缘,然后将试样放置在与盘切割时相同的取向上。

[0348] PZT的引线键合以与ASIC类似的方式完成(正向键合,PZT到PCB)。但是,一个关键的变化是漏极和源极过孔应该接地。Westbond旁边有一个接地端口,可以通过香蕉接头进入。作为指导原则,已知表4中所示的参数可行。

[0349] 表4:PZT的Westbond 7400B A1参数

[0350]	键合#	功率	时间
	1 (PZT)	390	40ms
	2 (基板)	490	40ms

[0351] 成功的粘合可能需要多次尝试,这取决于PZT试样附着到基板的程度。进行的尝试越多,PZT的机械结构变得越差(银涂层将被损坏),因此最好尝试非常快速地优化该过程。因底脚脱落而失效的键合通常意味着没有足够的电力。由于底脚断线而失效的键合通常意味着过多的电力。

[0352] 在成功完成键合后,最好再进行一次电气测试,以确保PZT的键合不会损坏ASIC。

[0353] 作为最后一步,将测试线焊接到过孔并封装装置。测试线是3密耳的银线。注意,这些导线是绝缘的:通过将导线靠近火焰(不在火焰中)并观察塑料熔化物并使其退去,可以去除绝缘层。

[0354] 在焊接导线之后,现在可以封装该装置。密封剂是0G116 31医用级UV固化环氧树脂,应使用缝纫针进行分配。一种有效的方法是在PZT试样上放一大滴环氧树脂,并在ASIC上放一大滴环氧树脂。使用干净的针头,将液滴推到电路板上,使板的整个顶部都涂上涂层。环氧树脂应润湿电路板,但不会因其表面张力而溢出。一旦板的主体被涂覆,过孔也应该被涂覆,以及压电的侧面也应该被涂覆。然后可以在UV室中将板固化约5分钟。已经发现,测试线偶尔可以接触UV室中的某些东西并使ASIC短路。因此,在将板放入腔室之前,最好将线包裹或将其放在某些带上,以便将它们与任何腔室表面隔离。

[0355] 固化后,应涂覆背面。特别是悬挂在板上的暴露的PZT试样以及测试过孔的背面和板背面的将电极连接到电路板的顶部的两个过孔。由于背面过孔和电极之间的空间很小,这部分可能有点棘手,因此最好先从极少量的环氧树脂开始,然后将其放在板的边缘附近,然后将环氧树脂向上拉向过孔。板的背面应以与顶部相同的方式固化。一旦板完全封装,就应该进行最后的电气测试,一旦通过,可植入装置现在就完成了。

[0356] 实施例2-用于测试可植入装置的设置

[0357] 由于从板延伸出来的测试引线的薄度,植入物的测试一直是棘手的。用于I-V测量的这些过孔的上下切断通常导致将引线从装置的主体上拉下来。此外,由于测试引线,很难进行水箱测试测量;因为水中暴露的电子装置会导致短路。为了解决这个问题,PCB设计用

作可植入装置测量的测试平台。PCB(Bay Area Circuits,Fremont,CA)由FR-4和60密耳厚制成;它包括四个过孔,分布在电路板上,以匹配版本二植入式装置板的布局。

[0358] 金插头引脚(Pin Strip Header,3M,Austin,TX)被焊接到过孔中,使得它们在电路板两侧从电路板延伸。这使我们能够将我们的装置放置在测试台上,并通过访问插头引脚插入植入物。接下来,为了使过孔绝缘,用聚对苯二甲酸乙二醇酯(PETG)制成的塑料盖被3D打印(Flashforge Creator X,FlashForge,Jinhua,China)。这些盖子印有凹槽,因此可以将O形环放置在凹槽内,并在插头引脚周围形成防水密封。将盖子连接到板上,通过使用微磨机(47158,Harbor Freight,Camarillo,CA)在PCB和盖子上钻2mm孔并将盖子和板拧在一起产生压缩。从测试台延伸的导线焊接到插头引脚,然后封装引脚。为了测量密封的有效性,将板浸没在6M NaCl水溶液中,并使用Keithley 2400测量引脚之间的电阻。编写MATLAB脚本以自动记录并绘制电阻随时间的变化。电阻下降表明密封被破坏。作为一项额外的测试,还将一块石蕊试纸放在塑料盖下面,意图是如果盖子泄漏,石蕊试纸会改变颜色。使用用于封装可植入装置板的相同医用级环氧树脂封装引脚,并且在测试板背面的环氧树脂上沉积聚对二甲苯,以获得完全防水的屏障。测量作为时间的函数的浸没在盐水溶液中的测试台的两个相邻引脚之间的电阻,仅用于环氧树脂绝缘和环氧树脂加聚对二甲苯绝缘。没有聚对二甲苯屏障,环氧树脂开始泄漏,允许盐水使测试台的针脚短路。

[0359] 可植入装置的一种形式是1mm×3mm×1mm PCB,其由FR4制成,具有PZT压电、硅AS,并且使用晶体封装进行封装。将它们植入用氯胺酮和甲苯噻嗪IP混合物麻醉的成年雄性Long-Evans大鼠的坐骨神经中。使用钨微丝获得基本事实测量,其中28G不锈钢针电极放置在动物的脚中作为参考。使用电刺激诱发神经活动,并且通过使用换能器(V323-SU-F10lympus,Waltham,MA)发送和接收压力波来获取反向散射数据。

[0360] 后来使用MATLAB从反向散射数据计算了尘埃微粒上的原始信号。重构信号与基本事实的代表性迹线示于图16中。

[0361] 重建的可植入装置数据遵循基础事实的一般概况,捕获神经的复合动作电位,但无法解释重建数据中存在的若干特征(例如从第一到第三秒发现的“下降”)。

[0362] 可植入装置的第二版本为约0.8mm×3mm×1mm,并使用聚酰亚胺基板和医用级UV可固化环氧树脂作为包封物。一个关键的变化是增加1英寸长的测试引线,允许测量压电元件两端的电压,并通过敲击记录电极进行基本事实测量。在第二版本中使用如在版本1中使用的相同的装置植入方案,但是使用定制的收发器板在运行中重建反向散射信号。

[0363] 实施例3-包封在碳化硅中的可植入装置

[0364] 碳化硅(SiC)可以是用于绝缘和保护可植入装置的更有效的材料,而不是使用环氧树脂密封剂。SiC通过Si和C的共价键合形成,形成具有短键长的四面体取向的分子,因此具有高的键合强度,赋予高的化学和机械稳定性。非晶SiC(a-SiC)作为涂层材料受到生物医学界的欢迎,因为它可以在比结晶SiC通常所需的温度低得多的温度下沉积,并且是电绝缘体。通常通过等离子体增强化学气相沉积(PECVD)或溅射来执行a-SiC的沉积。使用溅射SiC的正在进行的研究表明,难以实现无针孔的SiC层。相反,使用SiH₄和CH₄作为前体的PECVD能够产生令人印象深刻的无针孔SiC膜。

[0365] 此外,植入的a-SiC已显示出令人印象深刻的生物相容性。以前的研究表明,涂有a-SiC的50μm铌轴在兔皮质中植入约20天,并未显示出招募到插入部位的巨噬细胞、淋巴细

胞、单核细胞的常见慢性炎症反应。参见Hess等人,PECVD silicon carbide as a thin film packaging material for microfabricated neural electrodes,Materials Research Society Symposium Proceedings,vol.1009,doi:10.1557/PROC-1009-U04-03 (2007)。

[0366] 有趣的是考虑可植入装置的方法,其涉及在硅上利用碳化硅密封剂构造装置以用于真正的慢性植入。可能的过程如图17所示。这里最大的挑战之一是确保SiC的PECVD不会使压电材料失去极性。为了获得无污染的薄膜,重要的是在最低温度200 °C下沉积,但低于压电换能器的居里温度。

[0367] 实施例4-微型化超声换能器的功率传递和反向散射

[0368] 由于相对容易获得具有不同几何形状的PZT晶体,用PZT进行了一组实验。获得几种厚度的金属化PZT片材 (PSI-5A4E, Piezo Systems, Woburn, MA和PZT 84, APC Internationals, Mackeyville, PA), 最小PZT厚度为127 μm 。PZT完全封装在PDMS硅中以获得生物相容性。

[0369] 最常用的切割PZT陶瓷的方法是使用具有适当陶瓷刀片的晶片切割锯将PZT片切割成单独的PZT晶体。切割的最小分辨率由刀片的切口确定,并且可以小至30 μm 。

[0370] 另一种可能的选择是使用激光切割机。与切割锯不同,激光切割通过将高功率激光束聚焦到材料上来实现切割,这将工件熔化,蒸发,去除和划线。激光切割的精度可低至10 μm ,并受激光波长的限制。然而,为了处理诸如PZT陶瓷的敏感样品,切割位置处的温度可能损害材料的压电性能。准分子激光切割陶瓷使用紫外激光利用稀有气体的准分子进行切割,但这种激光切割机非常昂贵,目前还没有合适的服务。结果,使用切割锯来执行所有切割。

[0371] 为了从PZT驱动或提取电能,对顶板和底板都进行电连接。通常用作PZT电极的材料是银或镍。银通常用于各种非磁性和AC应用,并且悬浮在玻璃料中的薄片形式的银通常被筛分到陶瓷上并烧制。对于高电场DC应用,银可能迁移并桥接两个板。结果,可以将电镀或真空沉积中具有良好耐腐蚀性并且不易电迁移的镍作为替代物。

[0372] 可以使用适当的焊料和焊剂将两种材料焊接在一起。例如,银可溶于锡,但是可以使用载银的焊料来防止银在电极中的清除。镀镍中的磷含量会使焊接变得棘手,但正确的焊剂可以消除表面氧化。但是,在焊接时,为了避免超过居里点并使PZT样品失去极性,焊接温度必须在240到300°C之间。即使在这些温度下,由于PZT也是热电的,因此必须注意不要超过2-4秒的焊接时间。

[0373] 可替代地,可以使用银环氧树脂或使用焊膏的低温焊接来进行电连接。标准的两部分银环氧树脂可以提供足够的导电性,甚至可以在室温下固化过夜。然而,接头往往易碎并且在测试期间容易破裂。可以通过使用非导电环氧树脂作为包封物来增强键合,但是该附加层对PZT施加机械负荷并且会显着抑制其品质因数。另一方面,低温焊膏在150和180°C的温度之间经历相变,并且可以提供良好的电连接和与闪光焊接相当的键合强度。因此,使用低温焊接方法。

[0374] 晶圆切割能够将PZT切割成10 μm 的小晶体。然而,尺寸小于1毫米的样品极难用镊子处理并且难以结合。此外,由于用于与PZT晶体的顶板和底板接口的导线长度的变化(因此导线引入的寄生电感和电容的变化)以及分布在多个样品上的焊膏量的变化,阻抗分光

镜测量结果不一致。

[0375] 因此,制造了31密耳厚的双层FR-4PCB,其中所有电互连短路并且从导线和板中去嵌入寄生效应。制造的板包括许多测试结构和用于单独表征 $127\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 和 $250\mu\text{m}$ 厚的PZT晶体的模块,在图18中以尺寸示出。测试模块中的每个单位单元在PCB的一侧包含两个具有指定尺寸的焊盘,以与PZT晶体和焊盘接口,用于在相对侧进行反向散射通信的分立元件。单位单元之间的间距受分立部件尺寸的限制,约为 $2.3\text{mm} \times 2\text{mm}$ 。

[0376] 为了避免直接处理微小的PZT晶体,图19A-E概述了将PZT结合到PCB上的可扩展工艺流程。如图19A所示,使用泵以恒定压力分配焊膏,并在顶侧的一个焊盘上控制一段时间。基于所使用的PZT的厚度,焊盘为 $250\mu\text{m}^2$ 、 $200\mu\text{m}^2$ 或 $127\mu\text{m}^2$ 。图19B示出了比焊盘更大的PZT片(可以容易地处理)放置在顶部以覆盖焊盘。将板和压电组件在烘箱中烘烤以固化焊膏。因此,PZT晶体现在结合到预焊接的凸起电极上。图19C示出了晶片切割锯沿着焊盘的边缘使用焊膏使用板上的对准标记进行总共四次切割,其中非键合区域脱落并且留下结合到PCB的小PZT晶体阵列。图19D示出单个引线键合在PZT的顶板与PCB上的电极之间形成电接触,从而完成电路。最后,图19E显示整个组件封装在PDMS(Sylgard 184,Dow Corning, Midland,MI)中以保护引线键合并提供绝缘。

[0377] 由于压电材料是机电结构,因此其特征在于其电学和机械特性。以下详细介绍了执行此类测量的测试设置和技术。

[0378] 可以使用称为双端口网络参数的数学构造将任何电气装置建模为黑盒子。电路的属性由数字矩阵指定,并且可以容易地计算装置对施加到其输入的信号的响应,而无需求解网络中的所有内部电压和电流。存在几种不同类型的双端口网络参数,例如Z参数、Y参数、S参数和ABCD参数等,并且可以容易地导出不同参数之间的转换。使我们能够提取这些参数的设备称为矢量网络分析仪(VNA)。VNA包含定向耦合器,用于将每个端口中的电压分解为入射波和反射波(基于阻抗不匹配),并计算这些波之间的比率以计算散射或S参数。

[0379] 在使用VNA进行测量之前,必须校准仪器,因为内部定向耦合是非理想的。校准还允许我们将测量的参考平面移动到电缆的尖端,即校准来自电缆的寄生效应。有几种校准标准,但最常用的是开路、短路和负载校准程序。测量示意图如图20所示。焊接在同轴电缆末端的鳄鱼夹用于与顶板/底板接口。来自夹子的寄生效应在100MHz以下并不显着。

[0380] 作为实例,使用VNA(E5071C ENA,Agilent Technologies,Santa Clara,CA)测量 $(250\mu\text{m})^3$ PZT晶体的电学性质。注意到,由于来自PCB和夹具(夹子和连接器)的显着寄生电容,所测量的PZT晶体的电容与简单的平行板电容模型所预期的电容大不相同。由于先前概述的校准步骤的VNA系数仅将测量平面移动到电缆的尖端,因此在同一电路板上制造的开路/短路/负载校准结构用于包括板和夹具寄生效应。测量的PZT响应与校准后的预期响应相匹配。

[0381] 使用这种校准技术,可以将PZT的阻抗绘制为频率的函数,如图21B所示。然而,从该图中,确定是否存在任何机电谐振是极其困难的。当覆盖空气背衬(无机械夹持)的模拟结果时,注意到阻抗光谱与低频和高频下的测量结果匹配良好,除了在约6MHz的谐振频率及其谐波处的显着峰值。在PCB上夹紧并装载PZT的一侧(FR-4)后,可以看出谐振峰显着抑制了空气背衬。尽管在测量结果中缺乏可观察到的谐振,但观察到约6MHz的小飞艇(blimp),并且可以使用以下等式计算机械品质因数 Q_m ,

$$[0382] \quad Q_m = \frac{f_a^2}{2Z_r C_p (f_a^2 - f_r^2)}$$

[0383] 其中 f_a 和 f_r 表示反谐振(其中阻抗最大化)和谐振频率(其中阻抗最小化), Z_r 表示谐振时的阻抗, C_p 是低频电容。与模拟中的5.1相比,根据测量结果计算的品质因数大致为4.2。根据数据表,PZT的空载 Q 约为500,表明FR-4背衬和引线键合导致品质因数显著下降。尽管PZT晶体的机械 Q 急剧下降,但实验表明,反向散射信号电平仅下降约19。

[0384] 在电气特性设置中,VNA具有内置信号发生器,可提供表征所需的输入。为了执行PZT的声学表征,产生声波并将其发射到样品上以用作输入。这可以通过商业上可获得的宽带超声换能器来实现。

[0385] 图22示出了代表性换能器的组成,其由压电有源元件、背衬和耐磨板组成。背衬通常由具有高衰减和高密度的材料制成,以通过吸收从有源元件的背面辐射的能量来控制换能器的振动,同时使用耐磨板来保护换能器元件免受测试环境的影响并且用作为匹配层。

[0386] 使用图23所示的自制装置进行超声波功率传递测试。5MHz或10MHz单元换能器(分别为6.3mm和6.3mm有效区域,约30mm焦距,Olympus,Waltham,MA)安装在计算机控制的双轴平移台上(VelMex,Bloomfield,NY)。使用混合胶囊水听器(HGL-0400,Onda,Sunnyvale,CA)校准换能器输出。将组装原型放置在水容器中,使得换能器可以在原型正上方约3cm的距离处浸入水中。使用可编程脉冲发生器(33522B,Agilent Technologies Santa Clara,CA)和射频放大器(A150,ENI,Rochester,NY)以特定频率驱动换能器,正弦脉冲序列为10个周期,脉冲重复频率(PRF)为1kHz。接收信号用射频放大器(BT00500-AlphaS-CW,Tomco,Stepney,Australia)放大,连接到示波器(TDS3014B,Tektronix,Beaverton OR)以收集超声信号并使用MATLAB记录它们。

[0387] 图24A和图24B示出了作为换能器表面与水听器(z轴)之间的距离的函数的5MHz换能器的输出功率的代表性测量结果。在距换能器表面约33mm处获得水中的峰值压力(图24A),而降额峰值(0.3dB/cm/MHz)在约29mm处(图24B)。图25A示出了换能器输出的降额XZ扫描,其示出了近场和远场波束图案以及~29mm处的瑞利距离或焦点,与图24B中的降额峰值匹配。图25B示出了在~29mm的焦点处的波束的XY横截面扫描,其中6dB波束宽度测量为约2.2mm。

[0388] 在波束的6dB带宽上,各种频率下换能器的总集成声输出功率名义上保持在空间峰值时间平均 I_{SPTA} 为 $29.2\mu\text{W}/\text{cm}^2$,导致焦点处的总输出功率为~ $1\mu\text{W}$,峰值稀薄压力为25kPa,机械指数(MI)为0.005。降额的 I_{SPTA} 和MI均远低于FDA监管限值 $720\text{mW}/\text{cm}^2$ 和1.9(FDA 2008)。

[0389] 图21A示出了与针对该相同设置进行的分析预测相比,针对各种可植入装置换能器尺寸校准电缆损耗的完全组装的原型的测量的功率输送效率。测量结果与所有换能器尺寸的模拟模型行为非常接近,除了一些较小的换能器尺寸,可能是由于对换能器位置和超声波束宽度的敏感性。对于最小的PZT晶体($127\mu\text{m}$)³,测量的链路效率为 2.064×10^{-5} ,这导致在换能器处名义上接收20.64pW。如果发射输出功率密度保持在 $720\text{mW}/\text{cm}^2$,则在换能器上可以恢复最大 $0.51\mu\text{W}$ 。由PZT收集的这种低功率水平主要是由于用于实验的宽带换能器的极低效率;在每个换能器尺寸上具有最佳电输入阻抗的专用定制换能器可以使收集功率水平提高超过2个数量级,如仿真模型所预测的。

[0390] 在 $(250\mu\text{m})^3$ PZT晶体上收获的电压的频率响应示于图21C中。测量的谐振频率为6.1MHz,这与由于泊松比引起的立方体预测的谐振频率的变化以及沿立方体的三个轴中的每个轴的谐振模式之间的相关模式耦合相匹配。此外,计算出的Q值4与PZT的电测量Q匹配。

[0391] 实验结果表明,使用超声功率耦合到非常小的PZT节点的分析模型精确到至少约 $100\mu\text{m}$ 的尺度并且可能更低。在失去功能之前,可以如何制造换能器,还有待观察。注意,甚至更小节点($<127\mu\text{m}$)的测量结果不受原型组装过程的限制,而是受PZT基板的商业可用性的限制。展望未来,使用了大量研究和技术进入微机电和纳机电RF谐振器(参见Sadek等, Wiring nanoscale biosensors with piezoelectric nanomechanical resonators, Nano Lett., vol.10, pp.1769-1773 (2010); Lin等人, Low phase noise array-composite micromechanical wine-glass disk oscillator, IEEE Elec.Dev.Meeting, pp.1-4 (2005))以及薄膜压电换能器(见Trolrier-McKinstry)等人, Thin film piezoelectrics for MEMS, J.Electroceram., vol.12, pp.7-17 (2004)),以促进极小($10\mu\text{m}$)的换能器并真正评估缩放理论。

[0392] 实施例5-使用询问器超声换能器阵列进行波束成形

[0393] 在该实施例中,提出了一种超声波束形成系统,其能够通过分布式超声波记录平台中的反向散射来询问各个可植入传感器。定制ASIC驱动 7×2 PZT换能器阵列,具有3个32V方波周期,具有特定的可编程时间延迟,可将波束聚焦在距离50mm处的 $800\mu\text{m}$ 神经尘埃微粒上。测得的水中接收微尘的声电转换效率为0.12%,整个系统从1.8V电源向换能器驱动输出提供26.3%的功率,在每个传输阶段消耗 $0.75\mu\text{J}$,并有每伏特反向散射0.5%的变化施加到反向散射电路的输入端。发射阵列和接收微尘的进一步小型化可以为可穿戴的慢性传感和神经调节系统铺平道路。

[0394] 在这种高度分布和非对称的系统中,植入装置的数量超过询问收发器一个数量级,波束成形可用于高效地询问多个可植入装置。对可植入装置平台中的波束形成算法、权衡和性能的研究已经证明,不同询问器之间的协作对于实现来自附近可植入装置的充分干扰抑制是有用的。参见Bertrand等, Beamforming approaches for untethered ultrasonic neural dust motes for cortical recording: a simulation study, IEEE EMBC, 2014, pp.2625-2628 (Aug.2014)。该实施例演示了用于图2A中所示的询问器和可植入装置系统的超声波束形成系统的硬件实现。ASIC(参见,例如, Tang等人, Integrated ultrasonic system for measuring body-fat composition, 2015 IEEE International Solid-State Circuits Conference- (ISSCC) Digest of Technical Papers, San Francisco, CA, 2015, pp.1-3 (Feb.2015); Tang等人, Miniaturizing Ultrasonic System for Portable Health Care and Fitness, IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, vol.9, no.6, pp.767-776 (Dec.2015)),具有7个相同的通道,每个通道具有6位延迟控制,5ns分辨率用于发射波束成形,并集成了高压电平转换器和可隔离任何电气馈通的接收/发送开关。

[0395] ASIC采用1.8V单电源供电,并使用集成电荷泵和电平转换器产生32V方波,以驱动压电换能器。该系统从1.8V电源向32V输出电压提供约32.5%的功率,从32V向输出负载提供约81%的功率(每个换能器元件为 4.6pF)。ASIC框图如图2A所示;在Tang等人的 Integrated ultrasonic system for measuring body-fat composition, 2015 IEEE

International Solid-State Circuits Conference- (ISSCC) Digest of Technical Papers, San Francisco, CA, 2015, pp.1-3 (Feb. 2015), 可以找到每次测量能够实现这种低能耗的电路细节。ASIC采用 $0.18\mu\text{m}$ CMOS和高压晶体管制造。芯片面积为 $2.02.0\text{mm}^2$,除了数字控制器、ADC和两个片外隔直电容外,还包括完整的系统。

[0396] 换能器阵列的设计是所需穿透深度、孔径尺寸和元件尺寸的强函数。定量地,阵列的瑞利距离 R 可以如下计算:

$$[0397] \quad R = \frac{D^2}{4\lambda}$$

[0398] 其中 D 是孔径的大小, λ 是传播介质中超声波的波长。根据定义,瑞利距离是阵列辐射的波束完全形成的距离;换句话说,压力场会聚到瑞利距离处的自然焦点,并且为了使接收功率最大化,优选的是将接收器放置在其中波束扩展是最小值的一个瑞利距离处。

[0399] 操作频率根据元件的大小进行优化。在水箱中的初步研究表明,使用 $(800\mu\text{m})^3$ PZT晶体实现最大能量效率,其在封装后具有 1.6MHz 的谐振频率,导致 $\lambda \sim 950\mu\text{m}$ 。每个元件之间的间距选择为半波长的奇数倍,以便有效地进行波束形成。因此,对于波束形成能力的这种演示,整体孔径为 $\sim 14\text{mm}$,导致瑞利距离为 50mm 。在 50mm 处,给定元件尺寸为 $800\mu\text{m}$,每个元件距离场足够远($R=0.17\text{mm}$);因此,单个元件的波束图案应该是全向的,以足以允许波束成形。

[0400] 有几种可以实现的发送和接收波束成形技术。在本文中,选择时间延迟和求和发射波束形成算法,使得信号相长干涉目标方向。该算法能够向各种可植入装置展示波束控制和最大功率传输。为了同时适应多个可植入装置的反向散射通信,可能需要更复杂的算法。这些可以包括延迟和求和波束形成、线性约束最小方差波束形成、单波束的凸优化波束形成、具有凸优化的“多播”波束形成、最大峰度波束形成、最小方差无失真响应鲁棒自适应波束形成、多元张量分解以及来自多Rx通道时域数据的微尘脉冲响应的反卷积。Bertrand等人, Beamforming approaches for untethered ultrasonic neural dust motes for cortical recording: a simulation study, IEEE EMBC, 2014, pp.2625-2628 (Aug. 2014) 描述了该问题的一个方面的详细处理。

[0401] 7个通道中的每一个由32个方波的3个周期驱动,具有特定的可编程时间延迟,使得能量聚焦在 50mm 的观察距离处。基于从阵列中心到焦点的传播距离与介质中超声波的传播速度的差异来计算应用于每个通道的时间延迟。

[0402] 使用Ultrasm来表征具有上述1D阵列的超声波在水中的传播行为。尽管未对PDMS封装进行建模,但模拟XY (图26A) 和XZ (图26B) 横截面波束图案与所示的测量结果紧密匹配。

[0403] 水被用作用于测量波束形成系统的介质,因为它表现出与组织类似的声学特性。预金属化锆钛酸铅(PZT)片材(APC International, Mackeyville, PA) 用晶圆锯切割成 $800\mu\text{m} \times 800\mu\text{m} \times 800\mu\text{m}$ 晶体(每个平行电容 4.6pF),这是每个发送元件的大小。每个PZT元件通过使用导电铜箔和底部端子的环氧树脂以及顶部端子的引线键合电连接到ASIC中的相应通道。该阵列封装在PDMS(Sylgard 184, Dow Corning, Midland, MI) 中以保护引线键合并提供绝缘。PZT晶体封装后的品质因数为约7。该阵列由7组 2×1 个元件组成,间距为 $\sim 5/2\lambda \sim 2.3\text{mm}$ 。阵列尺寸约为 $14\text{mm} \times 3\text{mm}$ 。最后,整个组件装在一个直径为 25mm ,高度为 60mm 的圆柱

形管中,管子充满水。

[0404] 使用胶囊水听器 (HGL-0400, Onda, Sunnyvale, CA) 校准换能器阵列的2D波束图案和输出。水听器安装在计算机控制的2D平移台 (VelMex, Bloomfield, NY) 上。水听器的接受角 (5MHz时为-6dB) 为 30° , 足以捕获50mm传输距离和扫描范围 ($\pm 4\text{mm}$) 的波束。

[0405] 具有阵列覆盖层的测量的XY横截面波束图案示于图26A中。阵列 (元件) 中每个换能器的施加延迟如图26B中所示。焦点处的-6dB波束宽度为 $3.2\text{mm} \sim 3\lambda$ 。ASIC的灵活性允许对延迟进行广泛和精细的编程。在波束形成之前和之后, 阵列在50mm处的峰值压力水平分别为 $\sim 6\text{kPa}$ 和 $\sim 20\text{kPa}$ 。波束形成后传输的输出压力波中的3X与模拟匹配。该模拟还验证了阵列的瑞利距离为50mm, 如图26C所示。

[0406] 另外, 为了验证询问多个可植入装置的能力, 验证了如图27A中所示的阵列的波束控制能力 (示出了在XY平面中的三个不同位置处的波束控制), 具有图27B下面所示的每个波束位置的时间延迟。1D波束控制与模拟非常接近地匹配, 如图27C所示。请注意, 由于阵列的机械结构而不是电子功能, 波束控制范围限制在 $\pm 4\text{mm}$ 。

[0407] 用可植入装置 (具有 $800\mu\text{m} \times 800\mu\text{m} \times 800\mu\text{m}$ 体压电换能器) 替换水听器并且以50mm的传输距离放置以验证电力链路。在微尘处测得的开路峰-峰电压为65mV, 发射脉冲持续时间为 $2.56\mu\text{s}$ 。在焦点处的6dB波束宽度上积分的空间峰值平均声功率为 $750\mu\text{W}$, 这是FDA安全限值的0.005%。微尘的最大可收获功率为 $0.9\mu\text{W}$, 导致测得的声电转换效率为0.12%。测量结果与链接模型一致 (参见Seo等人, Model validation of untethered ultrasonic neural dust motes for cortical recording, J.Neurosci.Methods, vol.244, pp.114-122 (2015))。该系统将1.8V电源的26.3%的功率传输到传感器驱动输出 (定义为驱动效率), 并在每个传输阶段消耗 $0.75\mu\text{J}$ 。

[0408] 通过测量作为反向散射电路的输入的反向散射电压电平的差异来验证系统的超声反向散射通信能力 (参见Seo等人, Model validation of untethered ultrasonic neural dust motes for cortical recording, J.Neurosci.Methods, vol.244, pp.114-122 (2015)), 并用直流电源调节。系统的发送时间和周期为 $3\mu\text{s}$ 和 $80\mu\text{s}$, 接收窗口约为 $77\mu\text{s}$ 。阵列中心的 2×1 元素用于接收反向散射。接收晶体的输出被放大并数字化以进行处理。测量的反向散射灵敏度为每伏施加到反向散射电路输入的约0.5%, 这与模拟一致。表5总结了系统的整体性能。

[0409] 表5: 系统性能总结

[0410]

供电电压	1.8 V
输出电压	32 V
通道数	7
工作频率	1.6 MHz

[0411]	电荷泵+电平转换器效率	26.3%
	声电效率	0.12%
	反向散射变化	0.5 %/V
	每发射相位的能量	0.75 μ J

[0412] 我们使用超声波束形成系统进行的测量表明,单独的发射波束成形可以提供足够的信噪比(SNR),从而能够在神经尘埃平台中进行多个传感器询问。通过实现接收波束形成,可以在很大程度上减轻随着尘埃微型化而降低的SNR。此外,为了提高询问速率,可以探索多路复用的替代方法,例如空间多路复用,其中多个节点与相同的发射波束同时被询问。但是,重要的是要考虑系统设计在处理/通信负担与功耗之间的权衡。另外,为了达到所需的SNR,必须充分抑制来自附近尘埃微粒的干扰。

[0413] 0.12%的声电效率目前在整个系统的效率($\frac{P_{\text{收获}}}{P_{1.8V \text{ 电源}}}$)中占主导地位。尽管功率链路的效率如此低,但如果能够输出约1%的FDA安全规定(空间峰值平均值为 $1.9\text{W}/\text{cm}^2$),则可能会收获800 μm 的超声换能器的高达0.92V的峰-峰电压和180 μW ,距水面50mm。

[0414] 此外,该演示中的功率链路的低效率归因于由阵列孔径和元件尺寸确定的如此大的传输距离。例如,对于周围神经干预,期望的传输距离约为5mm,其包括皮肤、组织等的厚度。为了处于阵列的远场,孔径应为 $\sim 4.4\text{mm}$ 。每个元件的进一步缩放可以减小阵列孔的整体尺寸和传输距离,直到所需的5mm。模拟表明,使用100 μm 接收超声换能器可以在水中实现高达1%的声电效率。

[0415] 对于组织中的透射,假设组织中3dB/cm/MHz损失,图28示出了在FDA安全限制的1%下给定操作的链路效率和接收功率水平的缩放。尽管存在相当保守的损耗,但在100 μm 处,模拟表明可以获得高达0.6V的峰-峰电压和75 μW 。因此,使用该平台在组织中的无线功率传输是可行的。此外,该功率水平足以操作高效、低功率的能量收集电路和电荷泵,类似于此处提供的ASIC,输出适合于电刺激附近神经元并使用传感器检测生理状况的电压。

[0416] 实施例6-具有超声神经尘埃的周围神经系统中的无线记录

[0417] 以下实施例演示了用于记录神经信号的可植入装置系统。该实施例表明,超声波有效地为组织中的mm尺度装置提供动力;同样,使用反向散射的被动无电池通信能够实现来自麻醉大鼠的肌电图(EMG)和神经电图(ENG)信号的高保真传输。这些结果突出了基于超声的神经接口系统用于推进未来基于生物电子学的疗法的潜力。该实施例还提供了用于确定可植入装置的位置和移动的方法。

[0418] 可植入装置系统用于体内以报告来自外周神经系统中的坐骨神经的电神经图(ENG)记录,以及来自受试大鼠的腓肠肌的肌电图(EMG)记录。该系统包括外部超声波收发器板,它可以为不是神经或肌肉植入的毫米级传感器供电并与其通信。见图29A。可植入装置包括压电晶体、单个定制晶体管 and 一对记录电极。见图29B、29C和29D。

[0419] 在操作期间,外部换能器在a) 每100 μs 发射一系列六个540ns脉冲和b) 监听任何反

射脉冲之间交替。发送、接收和重建事件的整个序列在图30A-H中进行了详述；在操作期间每100μs重复该序列。简而言之，由外部换能器发射的超声能量脉冲撞击在压电晶体上，并且部分地被反射回外部换能器。另外，一些超声波能量使压电晶体振动；当这发生时，压电晶体将超声波的机械功率转换成电能，该电能被提供给晶体管。两个记录电极上的任何细胞外电压变化都会调制晶体管的栅极，从而改变晶体端子之间流动的电流。反过来，这些电流的变化改变了晶体的振动和反射的超声能量的强度。因此，反射的超声脉冲的形状编码由植入的电极看到的电生理电压信号，并且该电生理信号可以在外部重建。表6总结了神经尘埃与其他最先进系统相比的性能规格。

[0420] 表6

	参考 1	参考 2	参考 3	参考 4	参考 5	本实施 例
[0421]	无线	无线	无线	无线	无线	无线

	(RF)	(RF)	(RF)	(RF)	(US)	(US)
增益	46 dB	30 d	-	-	-	N/A
带宽	10 kHz	0.5 kHz	3 kHz	5 kHz	-	>30 kHz
发送频率	1.5 GHz	300 MHz	2.2-2.45 GHz	2.4 MHz	1 MHz	1.85 MHz
分辨率	10 位	15 位	-	-	-	8 位(数字化器)
噪声基底	6.5 μV_{rms}	1.2 μV_{rms}	500 μV_{rms}	63 μV_{rms}	-	180 $\mu\text{V}_{\text{rms}}^*$
# 通道	4	64	1	1	1	1
总发送功率	50 mW	12 mW	47 mW	40 mW	0.36 mW	0.12 mW
平均功率(每 ch)	2.63 μW	3.52 μW	0 μW	0 μW	85 μW	0 μW
无线数据速率	1 Mbps	1 Mbps	-	-	-	0.5 Mbps
组织中的范围	0.6 mm	10 mm	15 mm	13 mm	30 mm	8.8 mm
体积 (每 ch)	-	-	24 mm ³	360	45 mm ³	2.4 mm ³
[0422]				mm ³		

[0424] *在固定的水箱设置中

[0425] 在50 μm 厚的聚酰亚胺柔性印刷电路板 (PCB) 上制造可植入装置,其具有超声换能器压电晶体 (0.75mm \times 0.75mm \times 0.75mm) 和附接到带有导电银浆的电路板的顶侧的定制晶

体管(0.5mm×0.45mm)。部件之间的电连接使用铝引线键合和导电金迹线制成。在板底部(0.2mm×0.2mm)上暴露的金记录焊盘相隔1.8mm并与神经或肌肉接触以记录电生理信号。记录的信号通过微过孔发送到晶体管的输入端。此外,一些植入物配备0.35毫米宽,25毫米长,柔性,顺从导线,带有测试点,用于同时测量压电晶体两端的电压以及超声换能器使用的电极对上的细胞外电位的直接连线测量(这种直接的有线的细胞外电位记录作为基本事实测量如下所述,用作超声重建数据的控制)。整个植入物封装在医用级UV固化环氧树脂中,以保护引线键合并提供绝缘。单个可植入装置的尺寸约为0.8mm x 3mm x 1mm。植入物的大小仅限于我们使用商业聚酰亚胺背板技术,任何人都可以在商业上获得;依靠更积极的组装技术与内部聚合物图案化将产生不大于压电晶体尺寸的植入物(产生~1mm³植入物)。

[0426] 关于可植入装置组件的进一步细节。使用具有陶瓷刀片(PN CX-010-270-080-H)的切割锯(DAD3240,Disco,Santa Clara,CA)将具有约12μm的银烧制的锆钛酸铅(PZT)片(841,APC Int.,Mackeyville,PA)切成所需尺寸。将切割后的PZT试样以及定制晶体管附接到50μm厚的聚酰亚胺柔性PCB(浸金(Altaflex,Santa Clara,CA)),使用薄的双组分银环氧树脂,混合比为1:1(H20E,Epotek,Billerica,MA)。该板在150℃下固化10分钟,该温度远低于聚酰亚胺的熔化温度和PZT的居里温度。使用铝超声波焊线机(7400B,West Bond,Scotts Valley,CA)将定制晶体管引线焊接到预先图案化的目标。为了防止PZT上的电荷从楔形触点堆积,在将PZT的顶部触点引线键合以闭合电路之前,将PZT的顶部和底部触点放电到薄金属片。医用级UV固化环氧树脂(OG116-31,Epotek)用于保护焊线并提供绝缘。然后将平台在UV室(Flash,Asiga,Anaheim Hills,CA)中以92mW/cm²@365nm固化3分钟。

[0427] 定制集成电路操作外部收发器板并实现低噪声询问。外部超声波收发器板通过提供电力(发射(TX)模式)和接收反射信号(接收(RX)模式)来与可植入装置接口。该系统是低功耗,可编程和便携式收发器板,可驱动市售的外部超声换能器(V323-SU,Olympus,Waltham,MA)。收发器板表现出约8.9mm的降额压力焦点(图31A)。XY横截面波束图清楚地展示了从波束的近场到远场传播的过渡,其中最窄的波束在瑞利距离处(图31B)。换能器采用1.85MHz的5V峰-峰电压信号驱动。测量的降额峰值稀释压力为14kPa,导致机械指数(MI)为0.01。在10kHz脉冲重复时,降额的空间脉冲峰值平均值(I_{SPPA})和空间峰值时间平均值(I_{SPTA})为6.37mW/cm²和0.21mW/cm²分别为FDA监管限值的0.0034%和0.03%。收发器板能够输出高达32V的峰值-峰值,输出压力随输入电压线性增加(图31C)。

[0428] 来自非压电晶体界面的反射提供了用于运动伪影和温度漂移的内置参考。整个系统浸入水中并在定制水箱中进行表征,该水箱具有手动6自由度(DOF)线性平移和旋转级(Thorlabs Inc.,Newton,NJ)。蒸馏水用作传播介质,其表现出与组织相似的声阻抗,为1.5MRayls。对于系统的初始校准,使用电流源(2400LV,Keithley,Cleveland,OH)通过迫使浸入水箱中的0.127mm厚的铂丝(773000,AM Systems,Sequim,WA)在不同电流密度下的电流来模拟细胞外信号。可植入装置浸没在电极之间的电流路径中。当在导线之间施加电流时,在植入电极之间产生电位差。这种电位差用于模拟水箱测试期间的细胞外电生理信号。

[0429] 关于组件在水中的电和超声表征的进一步细节。定制晶体管使用精密电流计(2400-LV,Keithley)和DC电源(3631A,Agilent,Santa Clara,CA)进行电气测试。为了在组装之前表征压电晶体,使用阻抗分析仪(4285A,Agilent)使用具有开路/短路/负载校准方案的双端测量获得阻抗图。使用电化学阻抗分光镜(nanoZ,White Matter LLC,Mercer

Island, WA) 在磷酸盐缓冲溶液 (PBS 1X) 中测量在 PCB 底部相隔 1.8mm 的暴露的金记录焊盘 (0.2mm x 0.2mm) 的阻抗。该装置形成有源电极, 银线形成参考电极。换能器的超声波表征在定制的水箱中进行。将具有 20dB 预扩增 (AH-2020, Onda 公司) 的胶囊水听器 (HGL-0400, Onda Corp., Sunnyvale, CA) 安装在计算机控制的 2D 平移台 (XSlide, VelMex Inc., Bloomfield, NY) 上, 并用于校准输出压力和表征 2.25MHz 单元件换能器 (V323-SU, Olympus) 的波束模式。在较小的水箱中进行超声功率传递和通信灵敏度的验证, 其中换能器安装在手动平移和旋转台上 (Thorlabs Inc.)。可植入装置的轮廓在具有 UV 激光的挤出丙烯酸片上形成图案, 并且可植入装置用尼龙螺钉夹在丙烯酸台上。手动调节换能器相对于微尘的位置和角度, 直到在压电晶体上测得最大电压。通过调节高阻抗探头 (N2863B, Agilent) 中的串联电容, 仔细校准了电缆电容和寄生电阻。利用电流源 (2400-LV, Keithley) 产生水箱中的电场, 通过浸入水箱中的两根 0.127mm 粗的铂丝 (773000, A-M 系统) 以变化的电流密度迫动电流。收发器板采用 QFN-64 封装的定制集成电路 (IC), 实现了片上 1.8V 至 32V 电荷泵效率达到 33%, 系统延迟为 20ns, 每个发送周期消耗 16.5 μ J (Tang 等人, 2015)。在接收模式期间, 高压开关闭合, 信号放大 28dB; 这两项操作都是在片上进行的。来自芯片的输出信号由片外 10 位, 100MHz 模数转换器 (ADC) (LTC2261-12, Linear Technology, Milpitas, CA) 数字化。ADC 的输出反馈到现场可编程门阵列 (FPGA) 和 USB 3.0 集成模块 (XEM6310-LX45, Opal Kelly, Portland, OR) 并传输到笔记本电脑。FPGA-USB 模块也用于对 IC 进行串行编程。

[0430] 为了询问可植入装置, 外部换能器每 100 μ s 发射六个 540ns 脉冲。见图 30。这些发射的脉冲反射出神经尘埃微粒并产生反向散射脉冲回到外部换能器。反射的反向散射脉冲由相同的收发器板记录。接收的反向散射波形显示出四个感兴趣的区域; 这些是从四个不同界面反射的脉冲 (图 31D): 1) 水聚合物封装边界, 2) 压电晶体的顶表面, 3) 压电 PCB 边界, 以及 4) PCB 的背面。正如预期的那样, 从压电晶体 (第二区域) 反射的信号的反向散射幅度随记录电极的电位变化而变化。来自其他界面的反射脉冲不响应记录电极的电位变化。重要的是, 来自其他非响应区域的脉冲被用作信号电平参考, 使得系统对运动或热诱导的伪像具有鲁棒性 (因为从所有界面反射的脉冲随着神经尘埃微粒的物理或热干扰而变化, 但仅来自第二区域的脉冲作为电生理信号的函数而变换)。在水箱中, 系统显示出对记录电极电位变化的线性响应和 $\sim 0.18\text{mV}_{\text{rms}}$ 的噪声基底 (图 31E)。系统的整体动态范围受到晶体管输入范围的限制, 并且大于 $>500\text{mV}$ (即, 一旦晶体管完全导通 (输入超过其阈值电压) 或完全关断, 电流只会有增量变化)。噪声基底随着测得的波束功率下降而增加; 0.7mm 的未对准使其降低了两倍 ($N=5$ 个装置, 图 31F)。这种横向不对准引起的噪声基底增加构成了对没有波束控制系统的神经记录的最重大挑战 (即, 不使用可以使超声波束聚焦在植入的尘埃微粒上的外部换能器阵列, 并且因此, 在轴上)。在轴上, 可植入装置将入射声功率转换为跨越压电器的负载电阻的电功率, 效率为 $\sim 25\%$ 。图 31G 描绘了在该实施例中使用的换能器在一个瑞利距离处的电压和功率的轴外下降。同样, 图 31H 描绘了作为角度不对准的函数的有效噪声基底的变化。

[0431] EMG 和 ENG 可以在啮齿动物体内无绳地记录。使用可植入装置系统记录麻醉下成年 Long-Evans 大鼠的腓肠肌的 EMG 反应。将可植入装置 (“尘埃”) 置于暴露的肌肉表面上, 然后更换皮肤和周围结缔组织, 并用手术缝合线闭合伤口 (图 32A)。将超声换能器定位在离植入物 8.9mm 处 (外部换能器的一个瑞利距离), 并使用商业超声凝胶 (Aquasonic 100, Parker

Labs, Fairfield, NJ) 来增强耦合。通过最大化从柔性引线测量的压电晶体上的收获电压, 使用手动操纵器对系统进行对准。将Ag/AgCl线钩电极放置在坐骨神经的躯干远侧约2cm处, 用于肌肉纤维反应的大量刺激。每6秒施加200 μ s持续时间的刺激脉冲, 并在刺激窗口周围记录数据20ms (图32B)。由于波形中的边缘而具有若干谐波的重建数据的功率谱密度 (PSD) 在图32C中示出。在麻醉方案的限度内, 这个过程可以无限期地持续下去; 连续记录30分钟后获得的数据的比较显示记录质量没有明显降低 (图32D)。

[0432] 通过改变刺激幅度, 利用基本事实和无线尘埃反向散射获得EMG补充曲线 (图33A和33B)。从无线反向散射数据重建EMG信号以10kHz采样, 而有线基本事实测量以100kHz采样, 噪声基底为0.02mV。响应饱和刺激幅度 (100%) 的两个信号与 $R=0.795$ 匹配 (图33C)。无线和有线数据之间的差异在 ± 0.4 mV之内 (图33D)。可植入装置EMG响应的显着特征比基本事实窄约1ms, 这导致差异图中的最大误差 (图33C和33D)。骨骼肌纤维的反应在刺激后5ms发生并持续5ms。EMG的峰-峰电压显示出作为刺激强度的函数的S形响应 (图33E)。误差条表示来自两只大鼠的测量不确定性和每个刺激幅度各10个样品。可植入装置检测到的最小信号约为0.25mV, 这与水箱中的噪声基底测量结果非常一致。

[0433] 制备类似的装置以测量来自麻醉大鼠的坐骨神经主支的电神经图 (ENG) 反应。通过分离腿筋肌肉暴露坐骨神经, 放置神经尘埃微粒并缝合到神经, 记录电极与神经外膜接触。通过改变传递到放置在脚中的双极不锈钢电极的刺激电流幅度, 对来自可植入装置的基本事实和无线反向散射测量类似的分级响应 (图34A和34B)。响应饱和刺激幅度 (100%) 的两个信号与 $R=0.886$ 相匹配 (图34C); 平均误差在 ± 0.2 mV之内 (图34D)。峰-峰ENG电压显示出S形响应, 误差条表示两只大鼠的不确定性, 每个刺激幅度各10个样品。可植入装置检测到的最小信号再次为0.25mV (图34E)。

[0434] 关于实验设置和外科手术的更多细节。所有动物手术均根据加州大学伯克利分校动物护理和使用委员会规定进行。成年雄性Long-Evans大鼠用于所有实验。在手术开始之前, 用氯胺酮 (50mg/kg) 和甲苯噻嗪 (5mg/kg) IP的混合物麻醉动物。手术部位周围的毛皮被剃毛并清洁。对于EMG记录, 通过去除覆盖的皮肤和筋膜暴露约10mm \times 5mm大小的腓肠肌块。然后将可植入装置置于暴露的肌肉上, 更换皮肤和筋膜, 并用5/0手术缝合线闭合伤口。对于ENG记录, 通过从坐骨切口到膝盖切开并分离绳肌群来暴露坐骨神经。然后将可植入装置与坐骨神经束的主要分支的神经外膜接触, 并使用10/0显微外科缝合线缝合到神经。在实验结束时对动物实施安乐死。使用隔离脉冲刺激器 (2100, A-M Systems) 递送恒定电流刺激。具有2ms脉冲宽度的单个双相脉冲用于在各种电流幅度下递送刺激。对于每个实验, 记录来自10次刺激 (即样品) 的电生理学反应。FPGA-USB模块每6秒为刺激器生成一次触发。对于EMG实验, 将放置在坐骨神经躯干周围的双极Ag-AgCl钩状电极用于刺激。为了唤起ENG活动, 将28G不锈钢针电极放置在脚中, 电极间距离约为5mm。有线信号由电池供电的差分放大器放大 (100倍), 内置带通滤波器 (DAM50, WPI, Sarasota, FL), 设置为10Hz-1kHz。放大器的接地参考是28G不锈钢针电极, 放置在相对于记录设置的对侧脚中。放大器的输出连接到多通道数字化器, 以100kHz采样, 并记录在计算机上。假设在水中的声速为 ~ 1500 m/s, 可植入装置与换能器相距一个瑞利距离 (8.9mm), 相当于5.9 μ s的传播时间。每100 μ s (10kHz的脉冲重复频率 (PRF)) 发射6个周期的1.85MHz的方波, 峰值电压为5V。总发射脉冲宽度约为3.3 μ s, 足够小以防止与5.9 μ s的第一次采集电压测量结果的任何重叠。假设返回到换能器的第

一反射(例如,反向散射)发生在约 $11.8\mu\text{s}$ (传输时间的两倍)并且持续到 $3.3\mu\text{s}$,则最大PRF(例如,在这种情况下,采样速率)是 $\sim 66\text{kHz}$ 。鉴于体周围神经反应发生在 1kHz 以下,选择 10kHz 的PRF以充分捕获动力学。为了在不降低信号保真度的情况下对 1.85MHz 的反向散射波形进行采样,收发器板上的片外ADC在 50MHz 时进行了大量过采样。这在 10ms 神经记录中产生 $\sim 8\text{Mbits}$ 的数据,其存储在 128MBy 、 16 位宽的同步DDR2DRAM(MT47H64M16HR-3, Micron Technology, Boise, ID)中。原始波形在记录后通过USB接口传输到笔记本电脑。使用 8 位数字化器(USB-5133, National Instruments, Santa Clara, CA)同时记录原始波形以进行比较。将来自每个实验的以 50MHz 采样的原始反向散射波形切片并时间对准以在样品上取平均值。平均信号用对称的 4 阶巴特沃兹滤波器进行带通滤波,频率范围为 10Hz 至 1kHz 。反向散射波形的不同特征(图31D)用作模板以定位感兴趣的区域。然后对信号进行整流,并计算该区域的积分以估计输入电压信号,其表现出线性响应(图31E)。从基本事实测量结果中提取信号的倍增因子。

[0435] 体内超声波传输。使用 2.25MHz 单元件换能器(V323-SU, Olympus NDT, Waltham, MA)在 1.85MHz 下产生 6 个脉冲。换能器的测量半功率带宽(HPBW)大于 2.5MHz 。为了测量通过组织的传播损失,在雄性Long-Evans大鼠的腓肠肌附近发现的各种厚度的皮肤被放置在换能器与可植入装置之间。获得具有和不具有组织的压电晶体上的采集电压,并且 8.9mm 的组织导致 10dB 的组织衰减。

[0436] 不同的电极间距下的ENG记录。在 $50\mu\text{m}$ 厚的聚酰亚胺柔性印刷电路板(PCB)上制造具有各种间隔的记录电极。总共有 5 个电极,每个电极的尺寸为 $0.2\text{mm} \times 0.2\text{mm}$,其中一个用作参比电极。除参考电极外,其他电极分别间隔 0.3mm , 0.8mm , 1.3mm 和 1.8mm 。将间隔板放置成与坐骨神经束(远端)的主要分支的神经外膜接触并缝合到神经。将围绕坐骨神经(近端)的躯干放置的双极Ag-AgCl钩状电极用于刺激。使用隔离脉冲刺激器(2100, A-M Systems, Sequim, WA)递送每 1 秒持续 0.5ms 的单个双相脉冲的恒定电流模拟。通过电池供电的差分放大器(具有设置在 10Hz - 1kHz 的内置带通滤波器(DAM50, WPI, Sarasota, FL))将电极之间各种间隔下的记录信号放大(100 倍)(图35A)。正如预期的那样,记录在电极上的峰-峰电压随着间距至少是二次方地增加。在 1.3mm 的间隔之后幅度饱和,证实记录传感器上的 1.8mm 的电极间距足以捕获最大的饱和ENG响应(图35B)。

[0437] 声强的计算。美国超声医学研究所和国家电子制造商管理局(NEMA)建立了几个参数来评估超声系统的安全性。诊断超声系统的声功率输出受空间峰值脉冲平均强度(ISPPA)、空间峰值时间平均强度(ISPTA)和机械指数(MI)的降额值的限制。通过将水中的测量值乘以 0.3dB/cm/MHz 的衰减因子来计算这些降额值,以模拟对组织的影响。将具有 20dB 预扩增(AH-2020, Onda Corp., Sunnyvale, CA)的胶囊水听器(HGL-0400, Onda Corp)安装在计算机控制的 2D 平移台(XSlide, VelMex Inc., Newton, NJ)上,并且浸入定制的水箱中,以校准 2.25MHz 单元件换能器(V323-SU, Olympus NDT)的输出压力。每 1ms (10kHz 的脉冲重复频率(PRF))向换能器发射 6 个周期的 1.85MHz 方波,峰值输入电压为 5V 。将水听器放置在离换能器一个瑞利距离处(8.9mm)。脉冲强度积分(PII)定义为: $PII = \int \frac{p^2(t)}{z_0} dt$, 其中 p 是瞬时峰值压力, z_0 是介质的特征声阻抗。在水的情况下, z_0 估计为 1.5MRayl 。 I_{SPPA} 定义为: $I_{SPPA} = \frac{PII}{PD}$, 其中 PD 是脉冲持续时间, 定义为 $(t) (0.9 \times PII - 0.1 \times PII) \times 1.25$, 如NEMA制定

的标准所概述。 I_{SPPA} 定义为: $I_{SPPA} = P_{II} \times PRF$, 其中 PRF 是脉冲重复频率。 MI 定义为: $MI = \frac{p_r}{\sqrt{f}}$, 其中 p_r 是峰值稀疏压力, f 是声频。

[0438] 或在体内, 在静止的, 麻醉的大鼠模型中的急性记录用于收集来自坐骨神经的主要分支的复合动作电位以及来自腓肠肌的诱发的EMG。该系统的性能相当于采用微电极和有丝电子装置的传统电生理记录。该技术的主要优势之一是, 与传统的射频技术不同, 基于超声波的系统可扩展至 $<100\mu m$ 的尺寸, 为植入式电子装置的新技术发展打开了大门。物理学限制了良好的射频接收器可以由于射频能量的长波长(毫米到厘米)以及射频能量高度吸收到组织中的程度(加热组织并限制被发送到植入物的总功率)而引起。超声波系统在这两个方面都要好得多, 可以设计极小的接收器装置。此外, 低功率电子装置的极端小型化允许将有用的记录电子装置结合到这种小型封装中。具有适当阻抗匹配的扁平、薄型压电换能器将使可穿戴收发器板足够小, 以便清醒, 表现啮齿动物神经生理学。此外, 可穿戴的电池供电的多元件阵列将允许超声波束的波束控制, 具有以下几个优点: 1) 即使面对可植入装置与外部换能器之间的相对运动, 可植入装置也可保持在轴上; 2) 通过电子扫描聚焦波束可以询问多个可植入装置; 以及3) 可植入装置位置的手术后调整将变得更容易。收发器驱动电子装置的额外降噪也有助于降低噪声基底。此外, 计算的缩放预测表明 $<500\mu m$ 规模的可植入装置是可行的。为此, 存在许多材料和微制造挑战, 包括使用微制造背板、部件的焊料微型泵组件(代替这里使用的传统引线键合方法)和诸如聚对二甲苯的薄膜密封剂(代替医用级环氧树脂)的使用。还考虑了从PZT压电晶体转变为生物相容的BaTiO₃单晶换能器; 总之, 这些发展将为神经和肌肉组织记录的慢性研究开辟道路。

[0439] 实施例7-可植入装置和询问器之间的数字通信链路

[0440] 包括可植入装置和具有换能器阵列的询问器的系统通过模拟体内环境的台式设置进行验证。由于其声阻抗类似于目标生物组织(约 $1.5MRayl$), 超声耦合凝胶用作组织体模。具有体压电换能器的可植入装置放置在组织体模中, 所述体压电换能器与接触换能器的两个电极直接连接, 并且询问器换能器阵列耦合到凝胶。两个元件都附接到精确控制的平台上, 以便精确定位。换能器阵列放置成距离尘埃微粒 $14mm$, 这相当于 $18.6\mu s$ 的往返飞行时间, 假设超声耦合凝胶的声速为 $1,540m/s$ 。换能器阵列由六个 $1.8MHz$, $0-32V$ 矩形脉冲激励, 反向散射信号通过2000个采样以 $17Msps$ 和12位分辨率进行数字化。对于时域反向散射检测, 完整的反向散射波形在装置上实时过滤, 并通过有线串行连接发送到客户端。在正常操作中, 完整的调制提取算法实时应用于装置上的反向散射数据, 将反向散射信号压缩为四个字节。处理后的数据通过蓝牙的SSP协议传输到远程客户端, 并通过GUI实时流式传输。

[0441] 图36A示出了利用所描述的实验设置收集的滤波反向散射信号。收集信号, 同时尘埃微粒压电晶体电极处于短路和打开配置。由于开关活动引起的阻抗变化导致反向散射峰值幅度在开路开关配置中大 $11.5mV$, 调制深度为 6.45% (图36B)。尽管存在阻尼背衬层, 但是来自微尘的回声的持续时间表示换能器振铃。虽然欠阻尼传感器系统响应确实在时域中扩散了反向散射信号, 但只要在ROI内捕获来自植入装置的反向散射, 解调就是成功的。

[0442] 使用脉冲幅度调制的非归零级编码, 反向散射传感器微尘被调制以发送预定的11个字符的ASCII消息("hello world")。通过将压电换能器分流到数字控制开关来实现装置声阻抗的调制, 其中高电平对应于打开配置, 低电平对应于闭合配置。图37示出了换能器上

的调制值和询问器的相应提取调制值。提取信号值的绝对值和噪声容限取决于各种因素,例如微尘距离、取向和大小;然而,提取的波形仍然代表尘埃微粒上的调制信号,随线性比例因子而变化。

[0443] 无线传输由“hello world”调制的可植入装置的提取的反向散射值证明了装置与植入装置的实时通信链路。对两状态反向散射系统的询问提供了系统与可植入传感器和远程客户端的无线通信链路的可靠演示。该无线通信链路邀请朝向闭环神经调节系统的发展,以将大脑与外部装置连接起来。

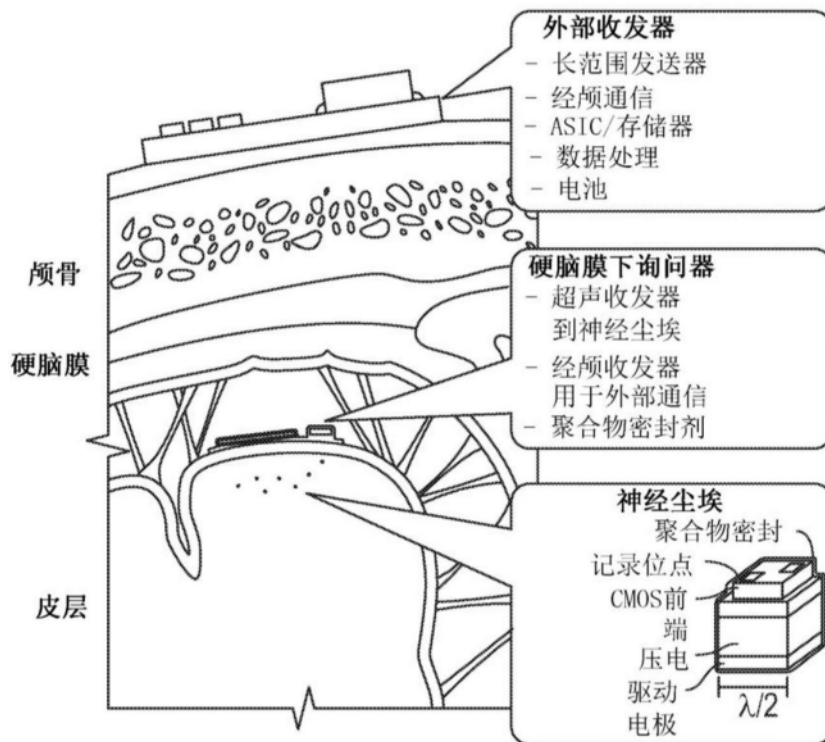


图1

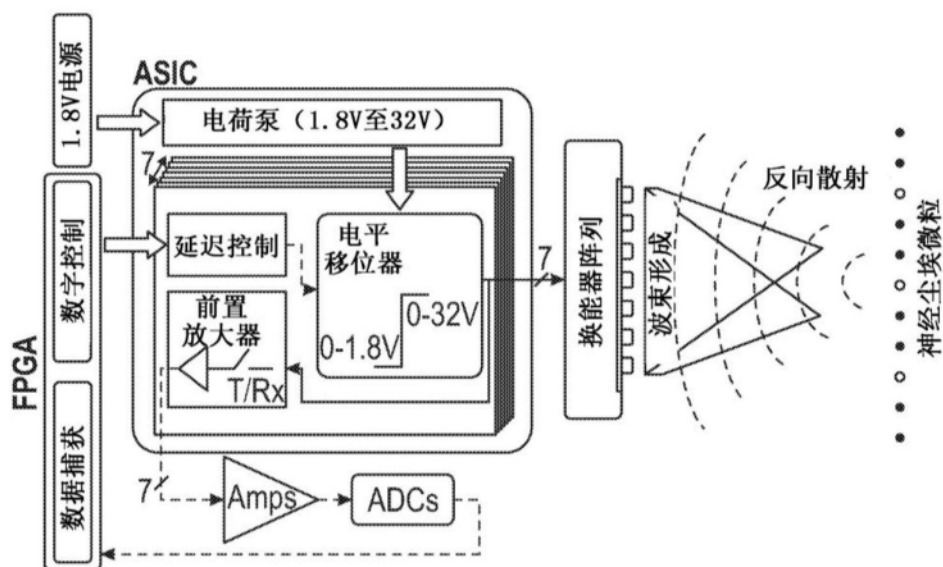


图2A



图2B

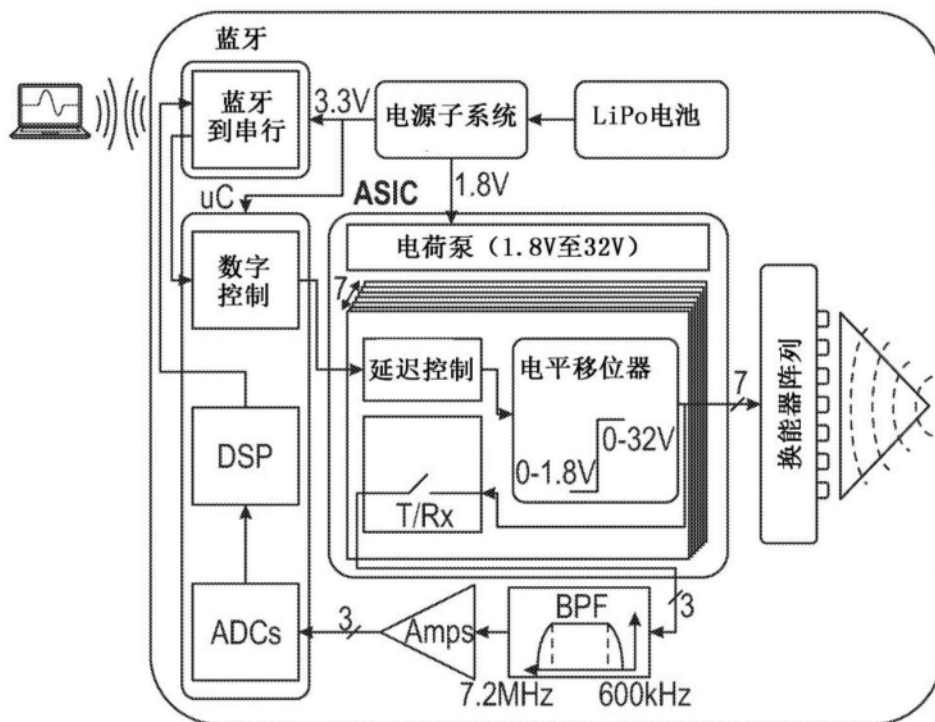


图3A

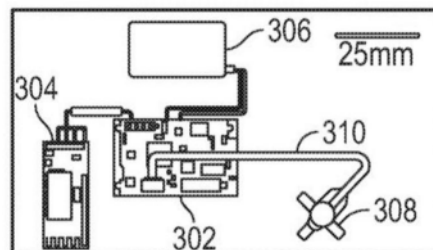


图3B

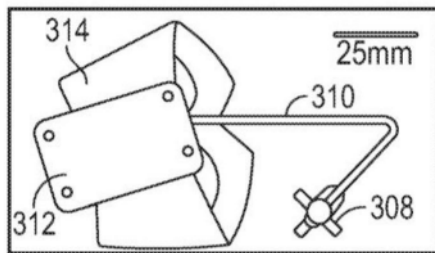


图3C

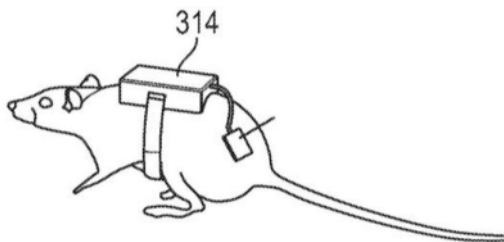


图3D

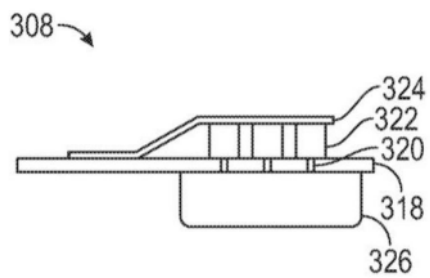


图3E

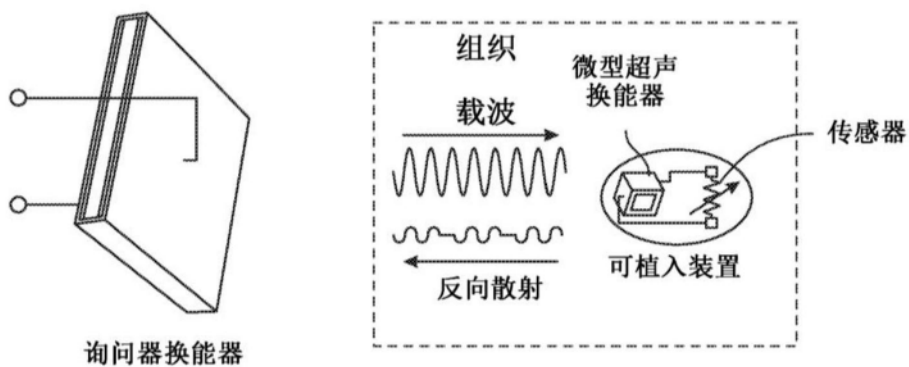


图4

图5A

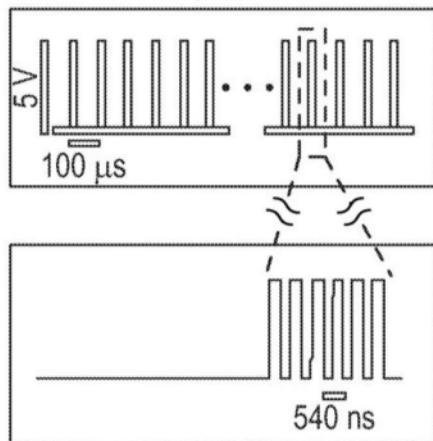


图5B

图5C

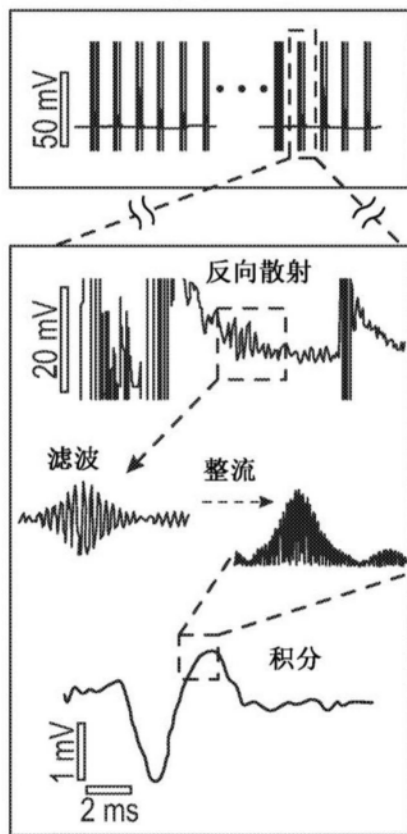


图5D

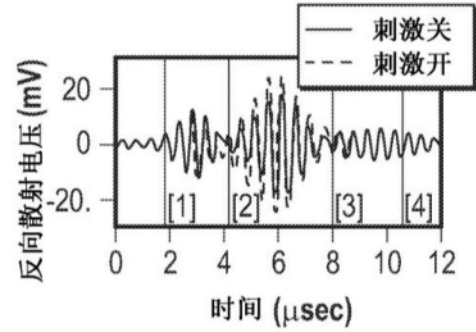


图5E

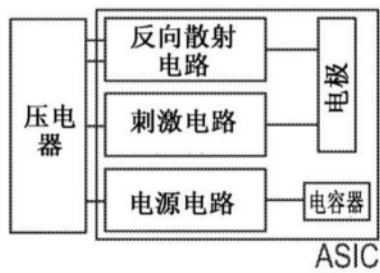


图6

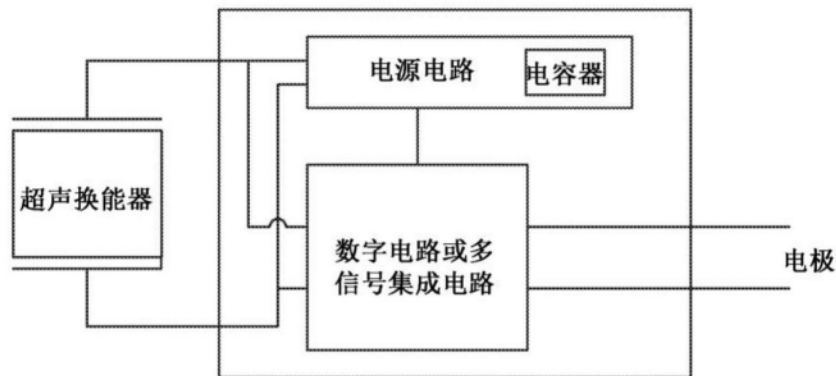


图7

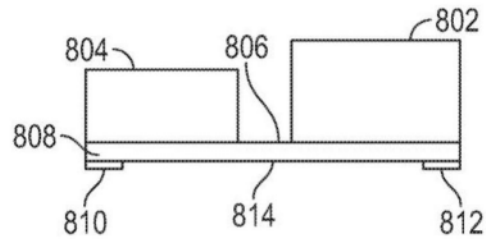


图8A

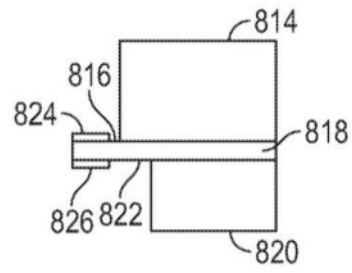


图8B

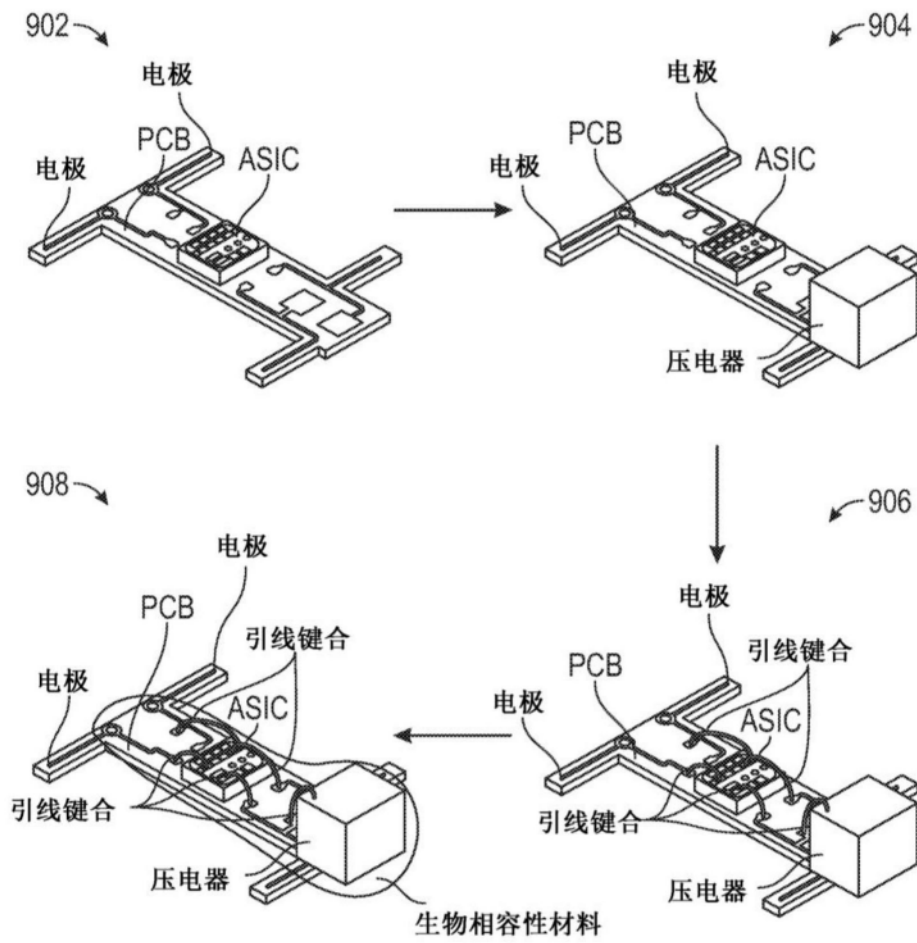


图9

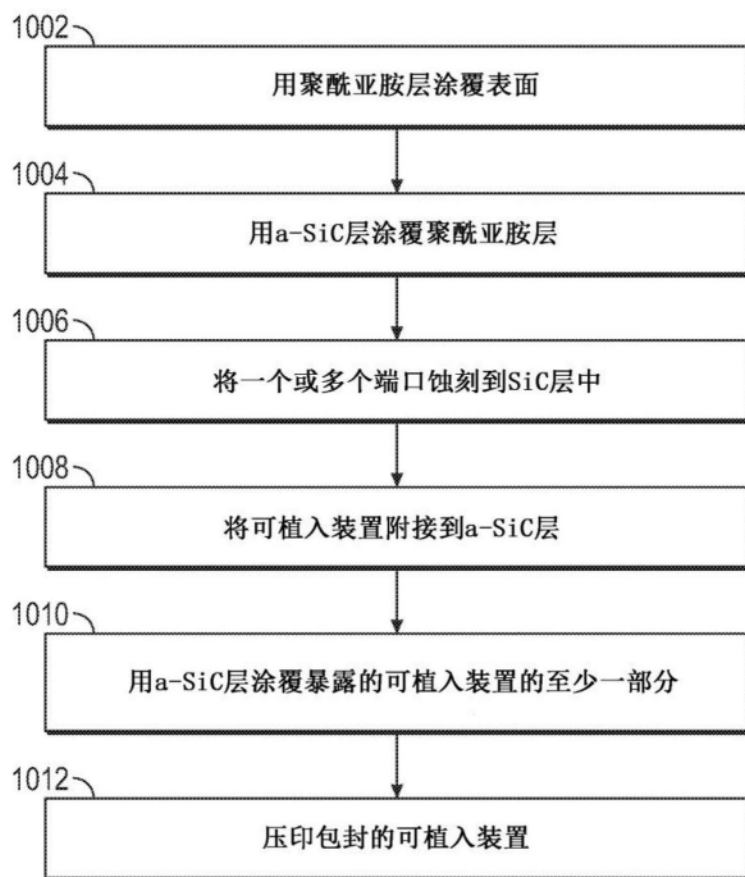


图10

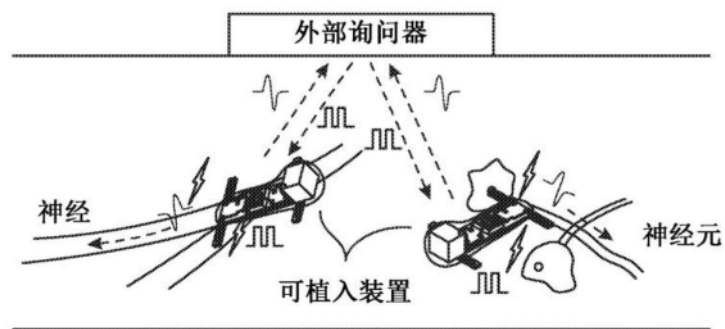


图11

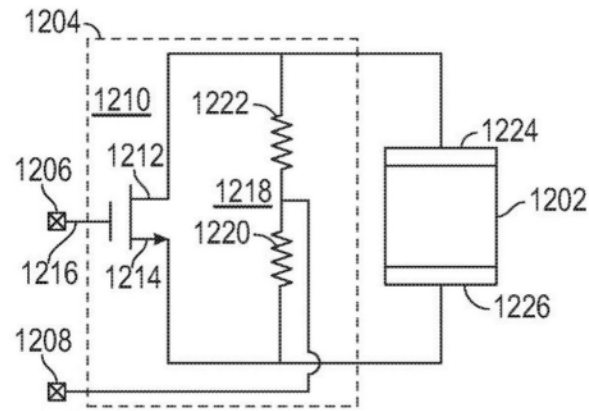


图12

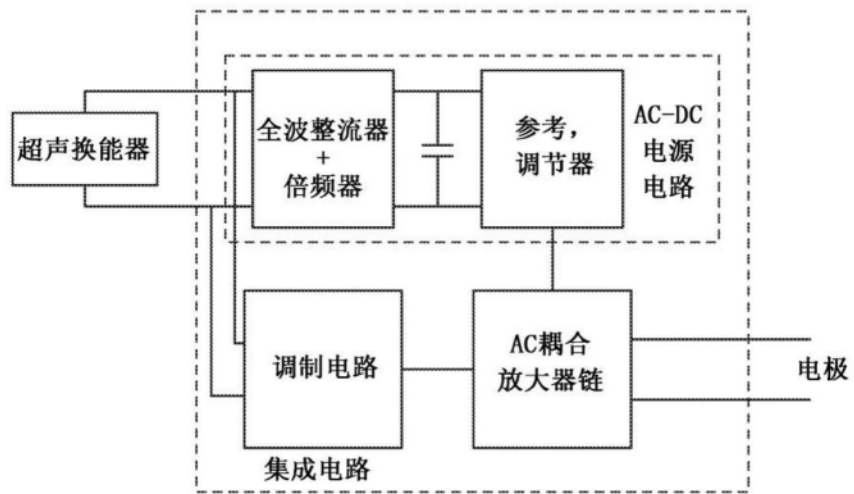


图13A

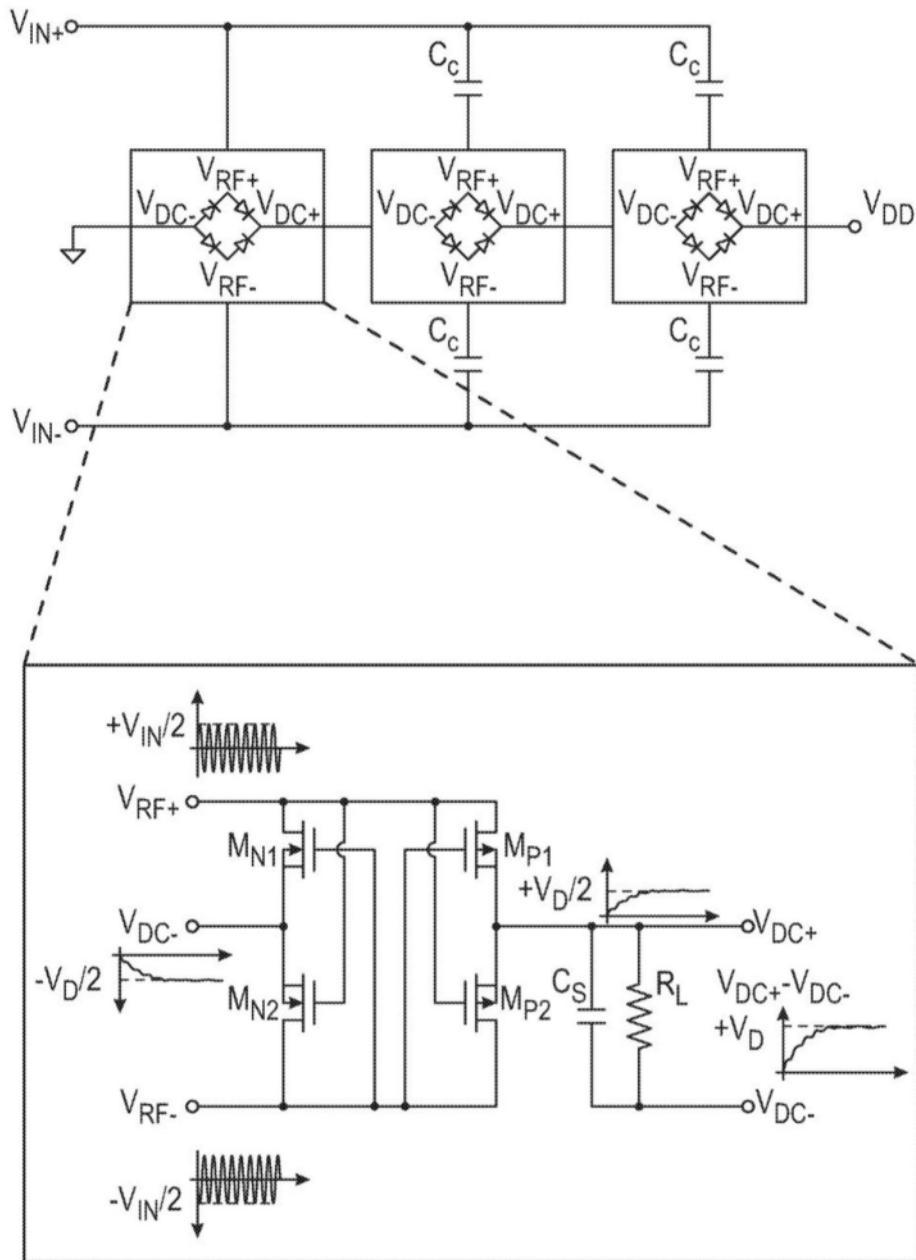


图13B

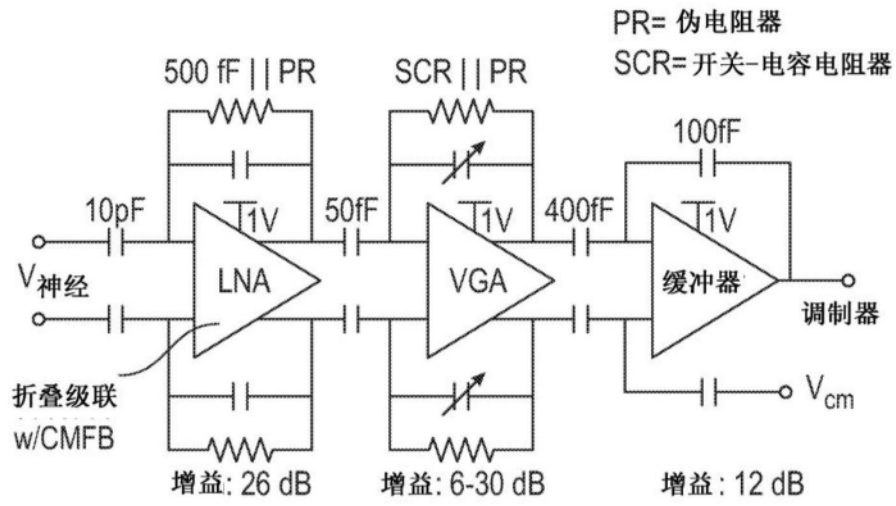


图13C

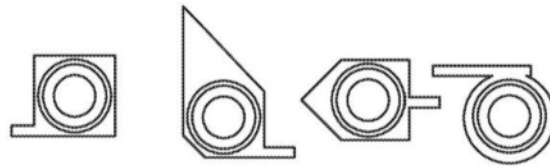


图14A

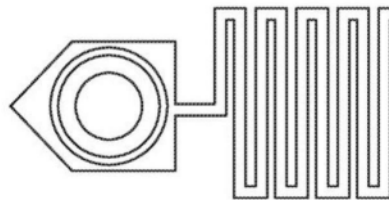


图14B

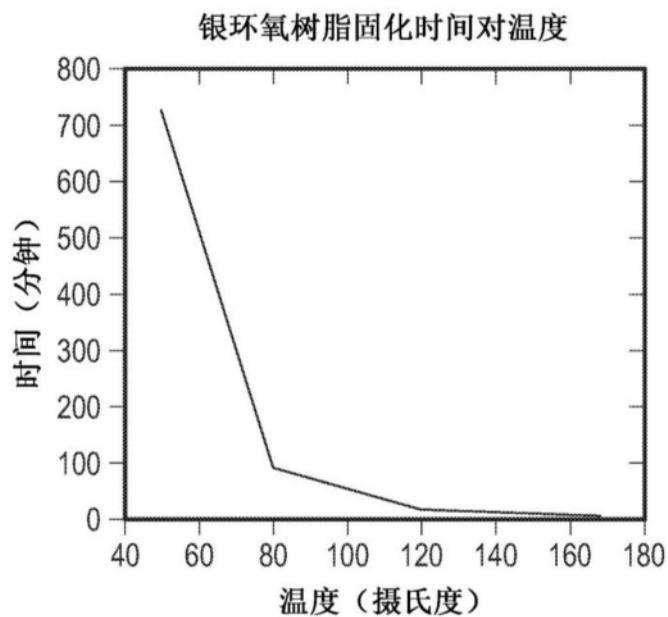


图15

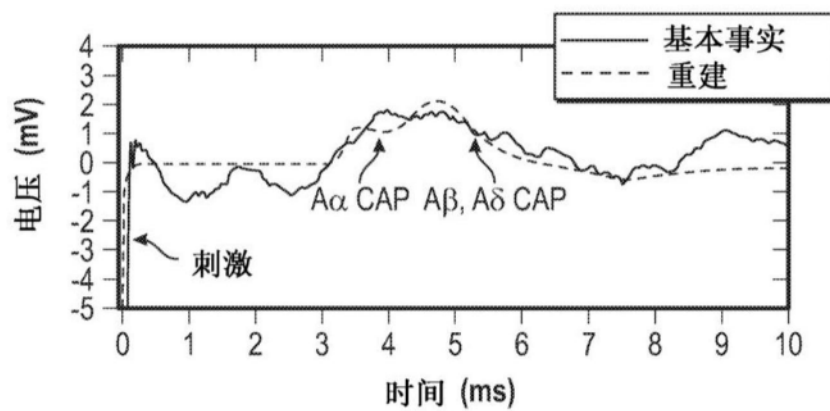
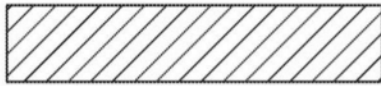
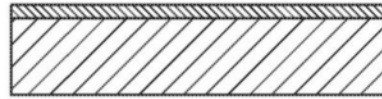


图16

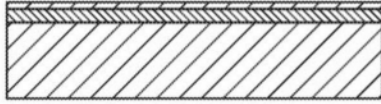
1. 开始 w/SCS



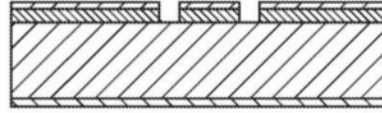
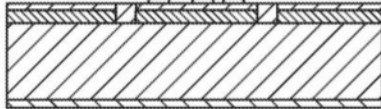
2. 旋转PI层



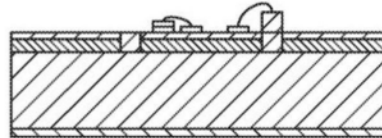
3. PECVD a-SiC



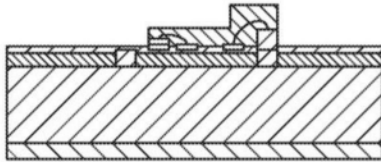
4. 用于电极的RIE开口

5. 蒸发钉并且将金镀到
电极位点上

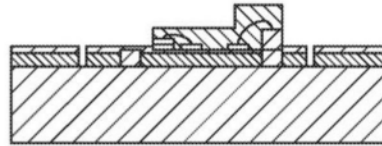
6. 管芯/压电附着和引线键合



7. PECVD a-SiC 包封



8. RIE压印顶侧，从背面去除膜



9. 溶解于水 (TMAH)

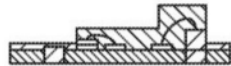


图17

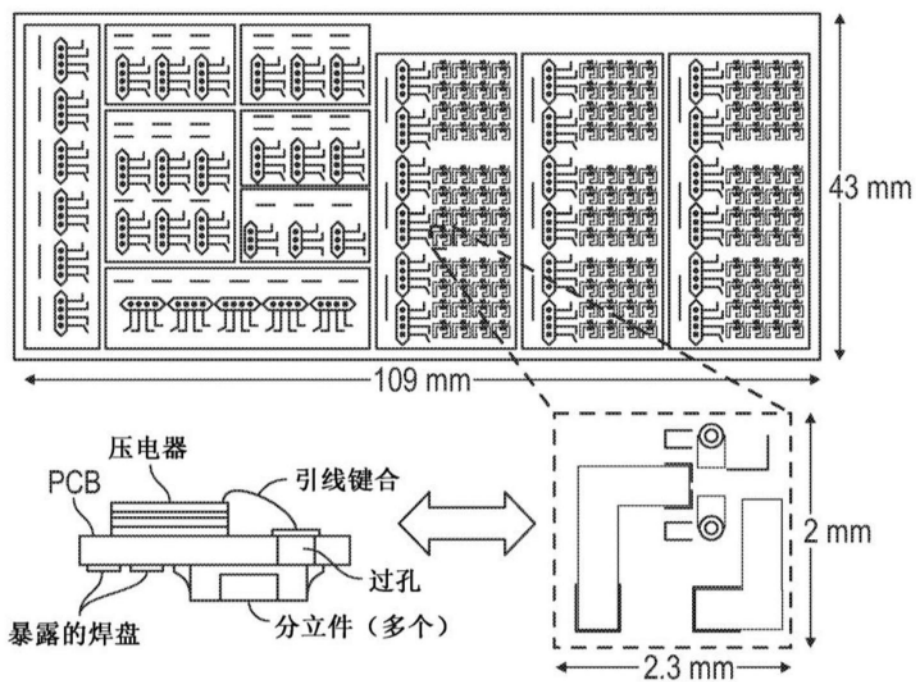


图18



图19A

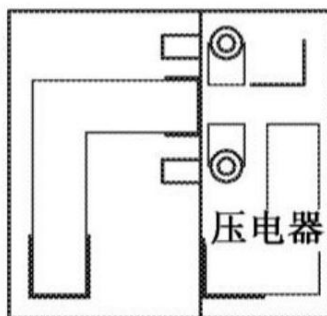


图19B

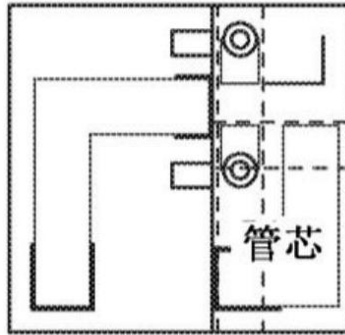


图19C

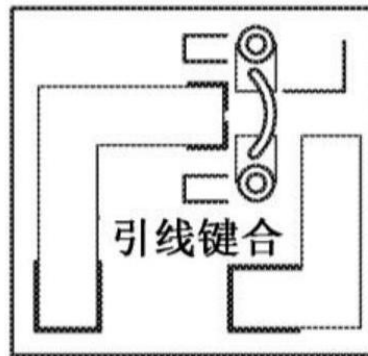


图19D

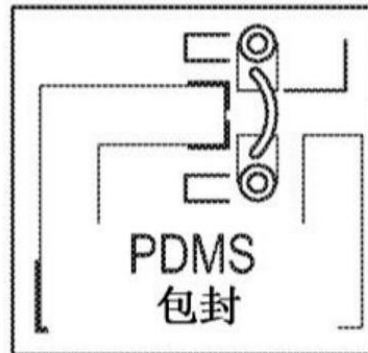


图19E

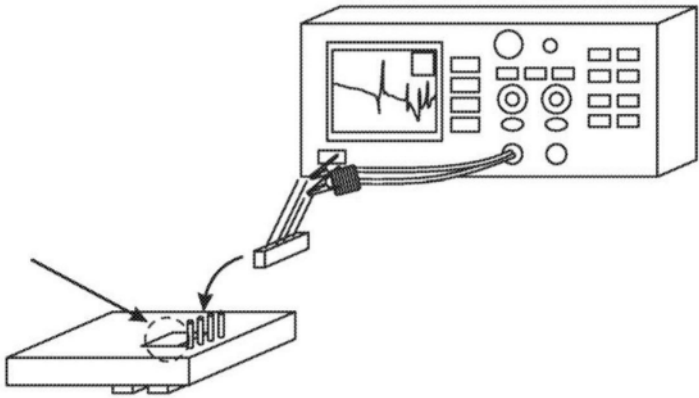


图20

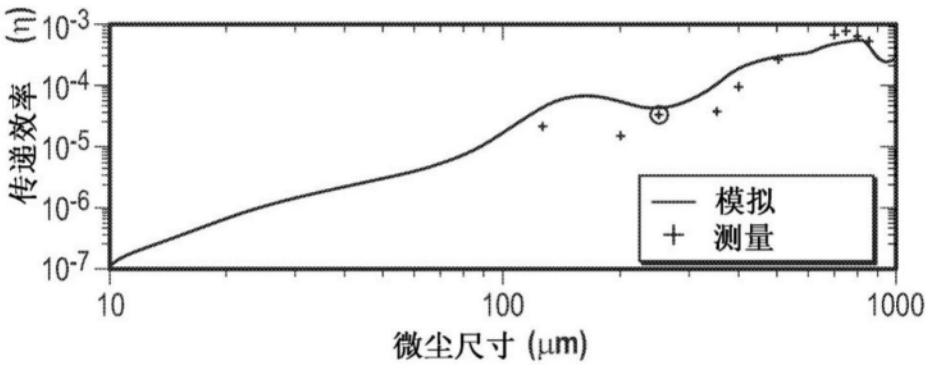


图21A

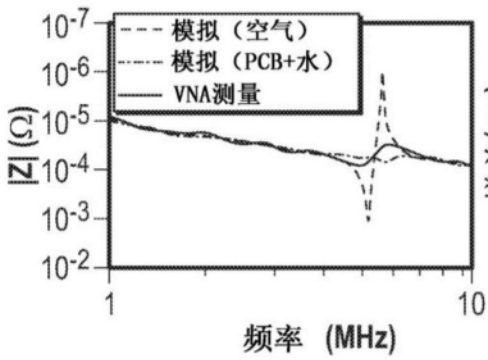


图21B

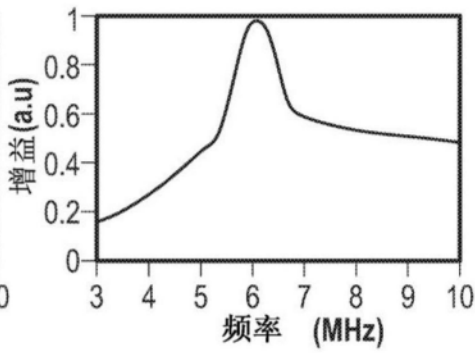


图21C

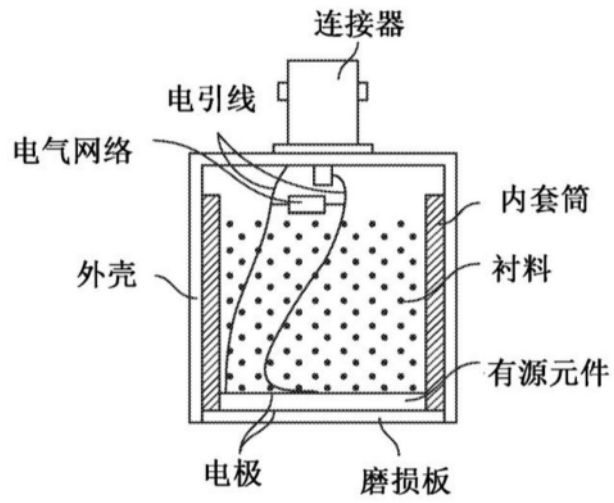


图22

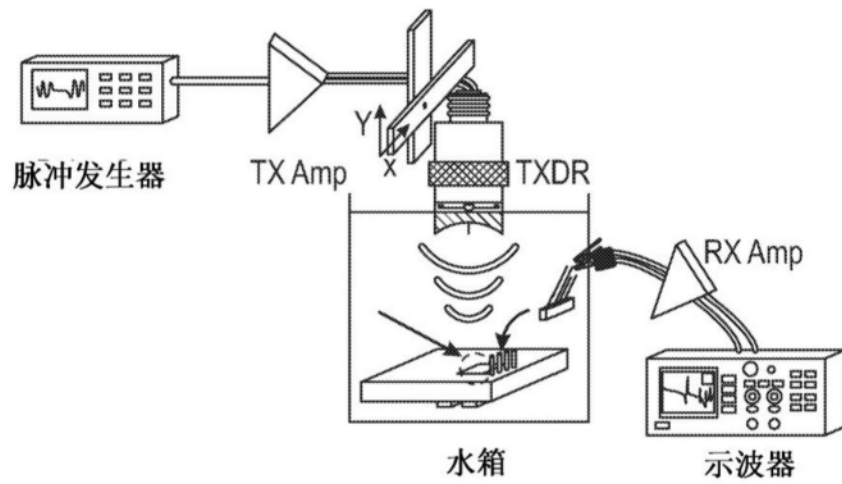


图23

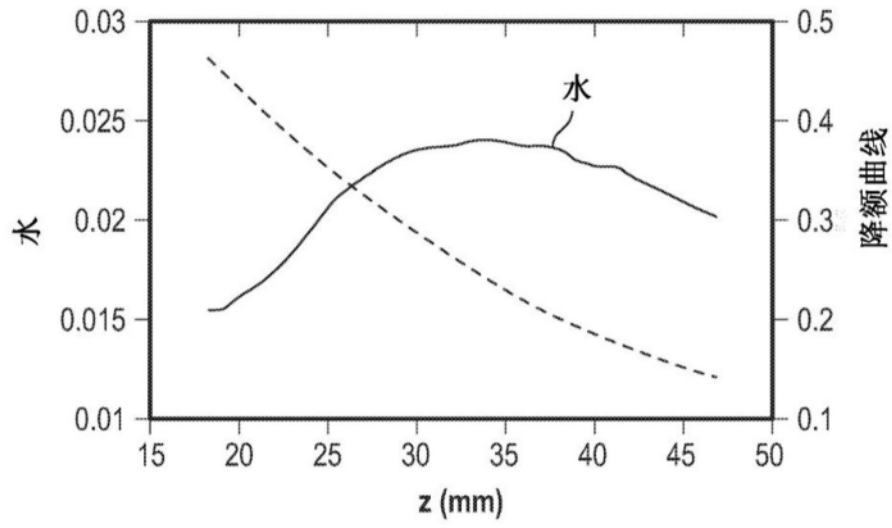


图24A

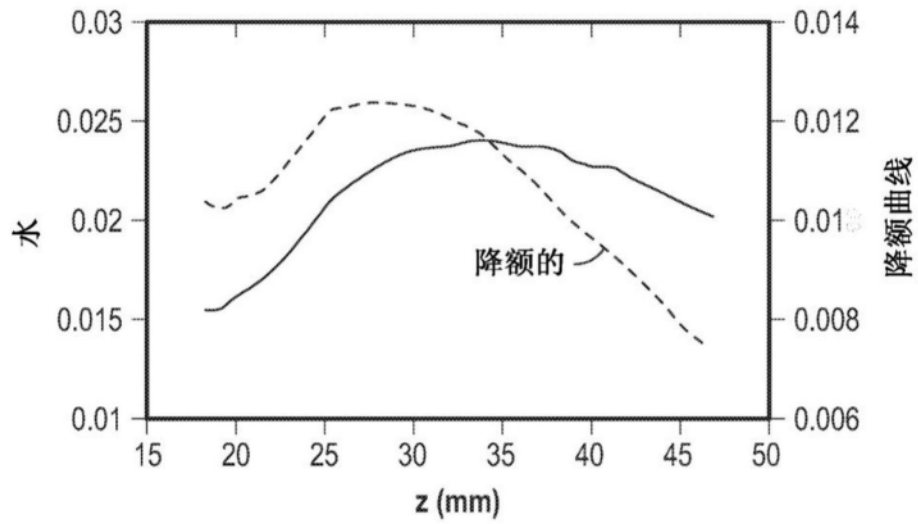


图24B

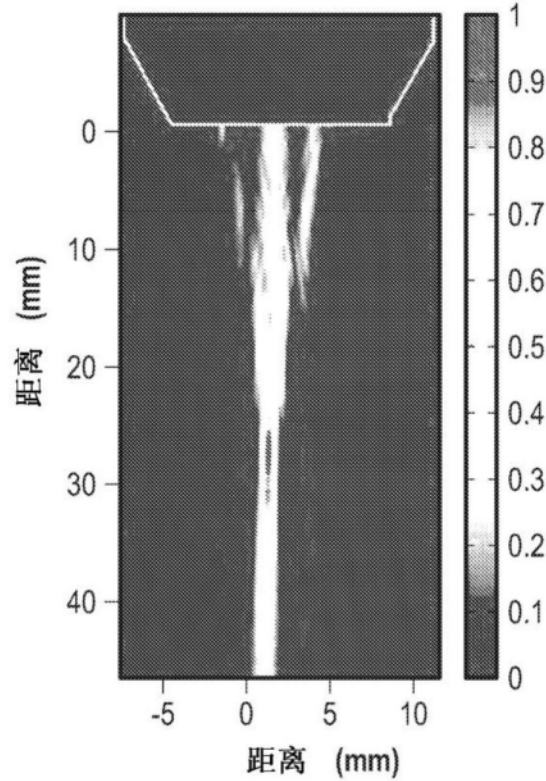


图25A

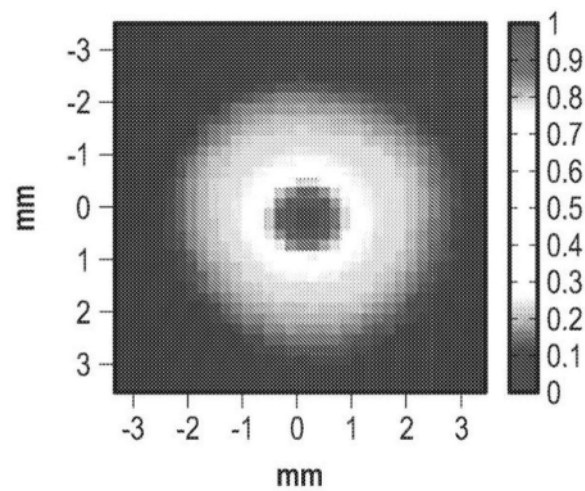


图25B

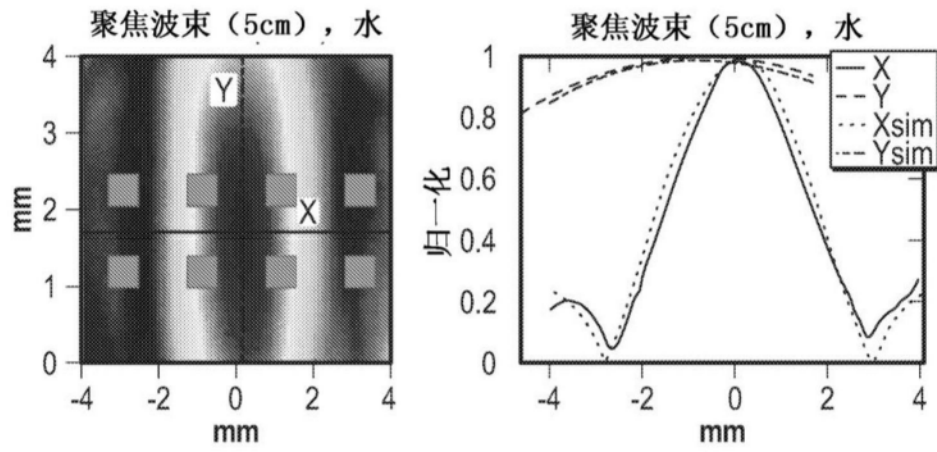


图26A

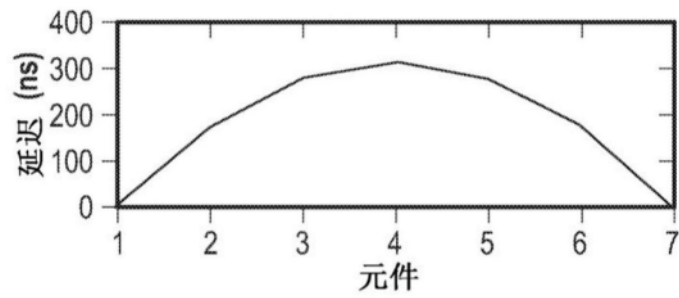


图26B

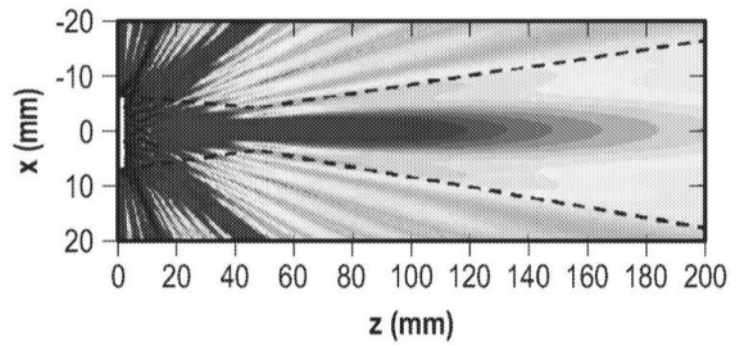


图26C

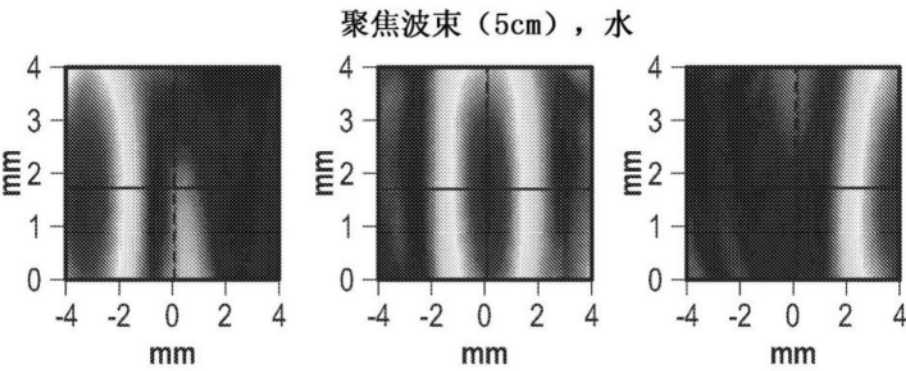


图27A

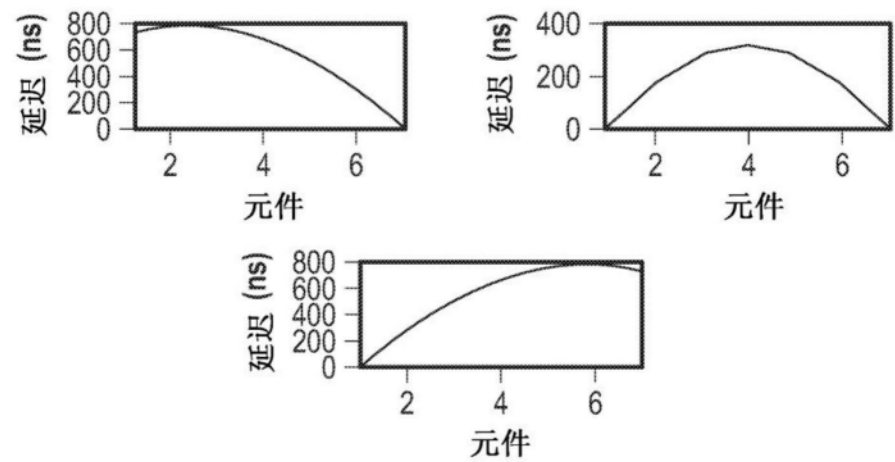


图27B

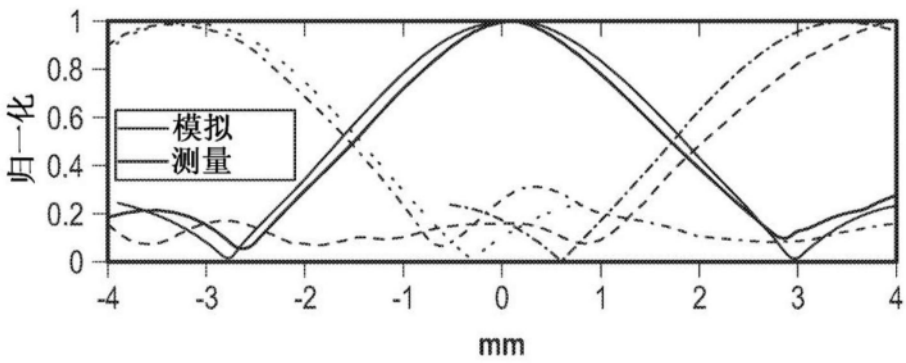


图27C

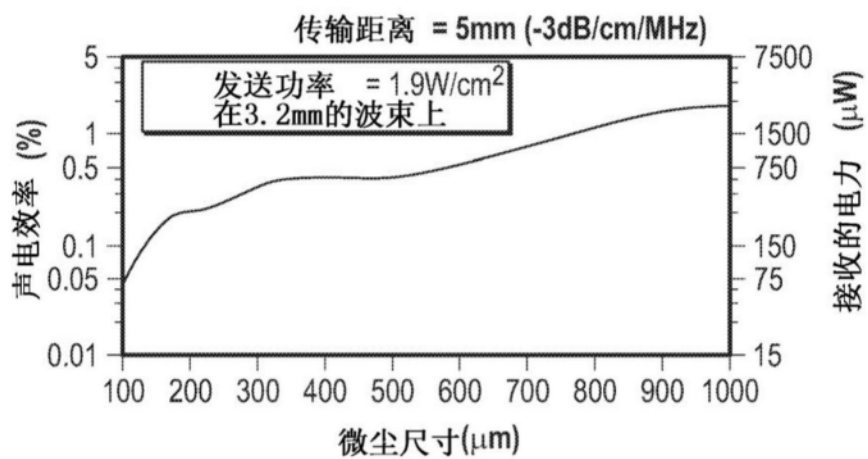


图28

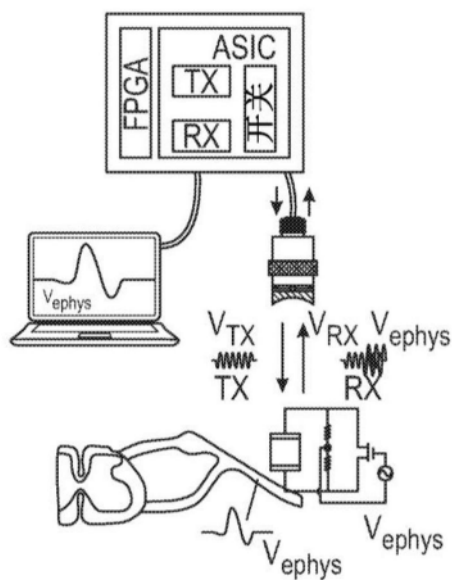


图29A

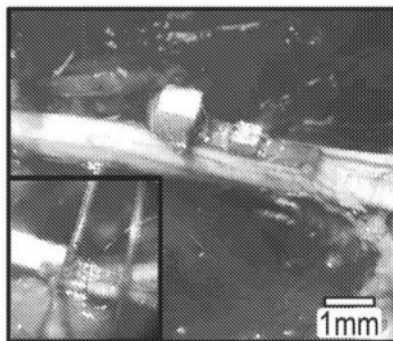


图29B

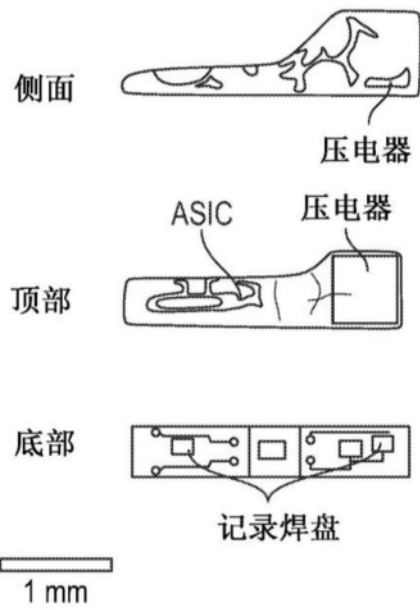


图29C

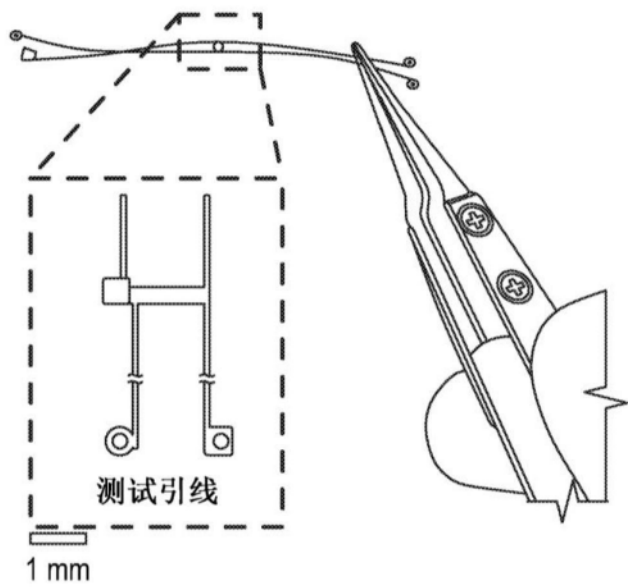


图29D

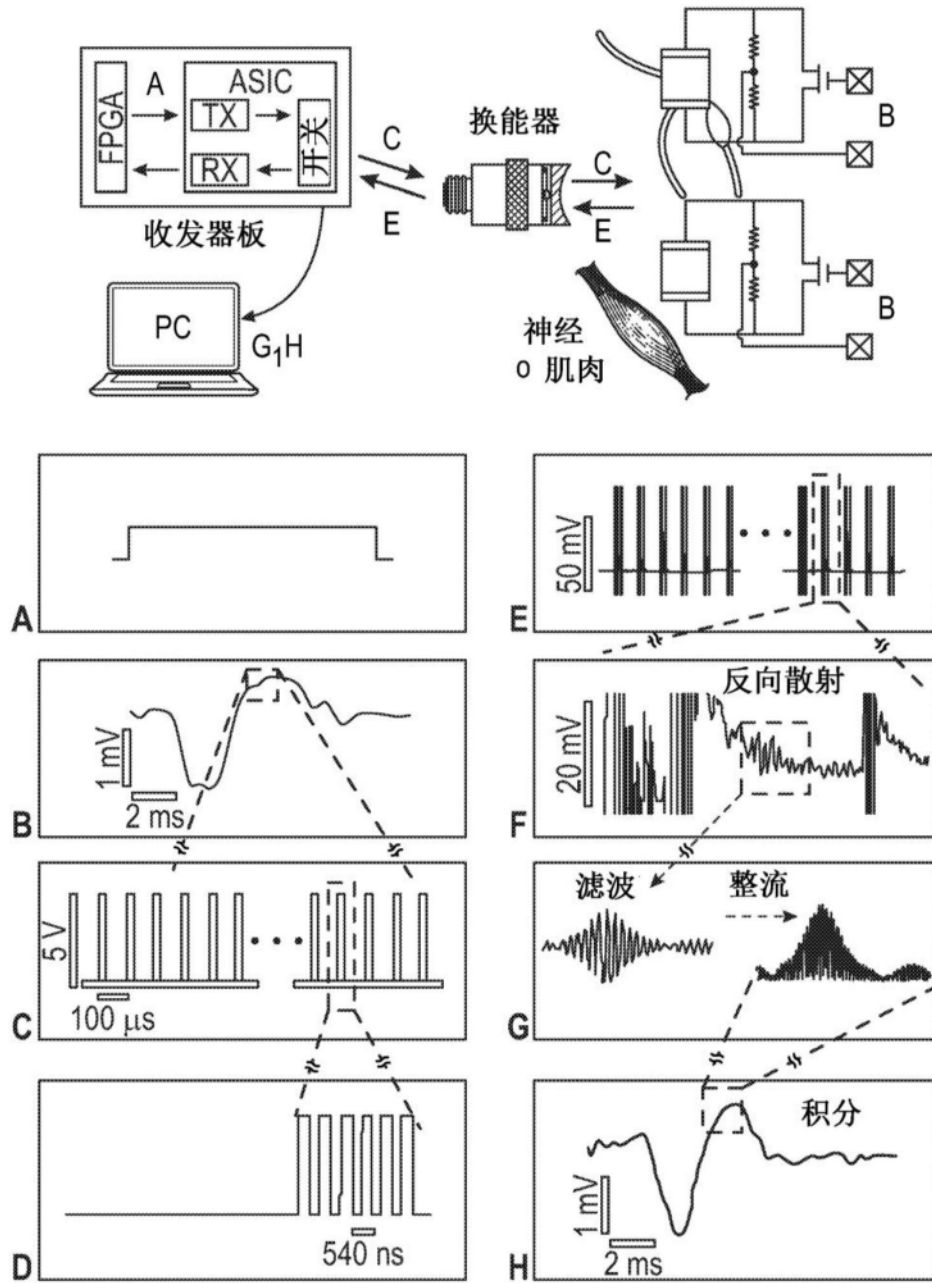


图30

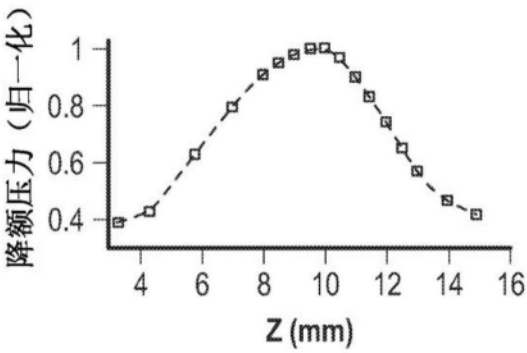


图31A

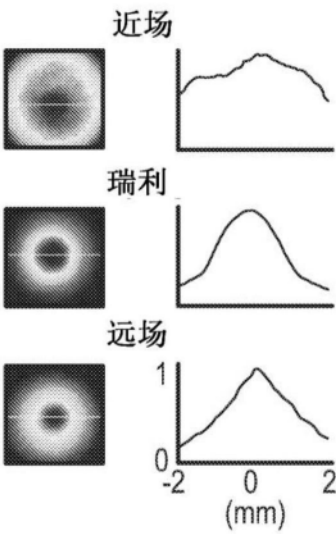


图31B

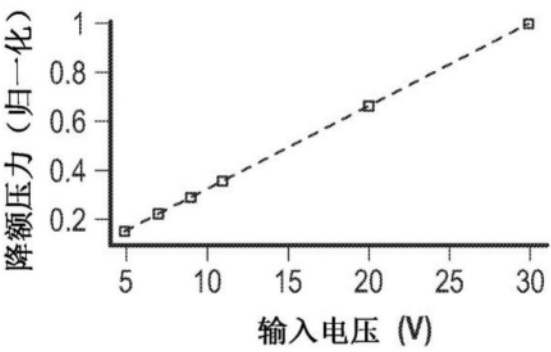


图31C

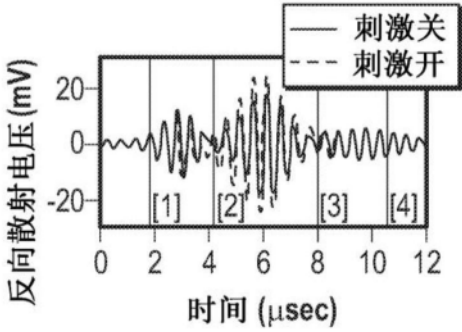


图31D

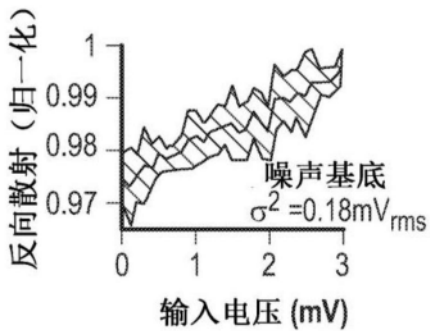


图31E

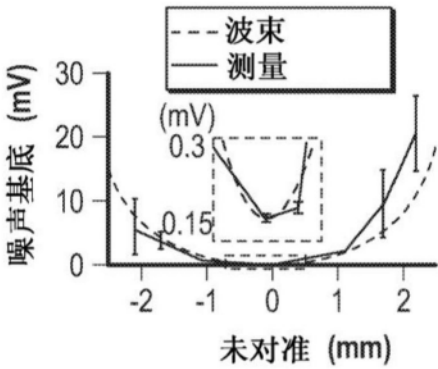


图31F

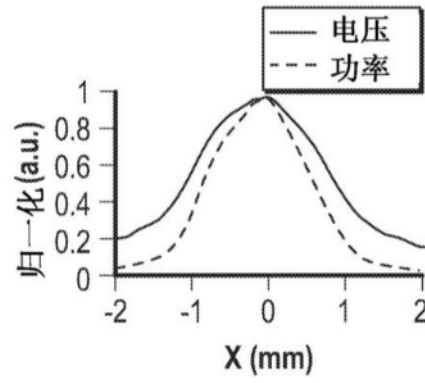


图31G

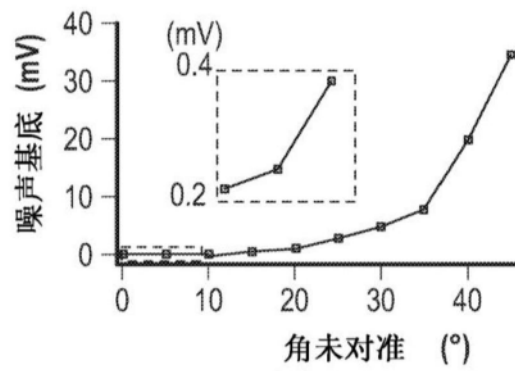


图31H

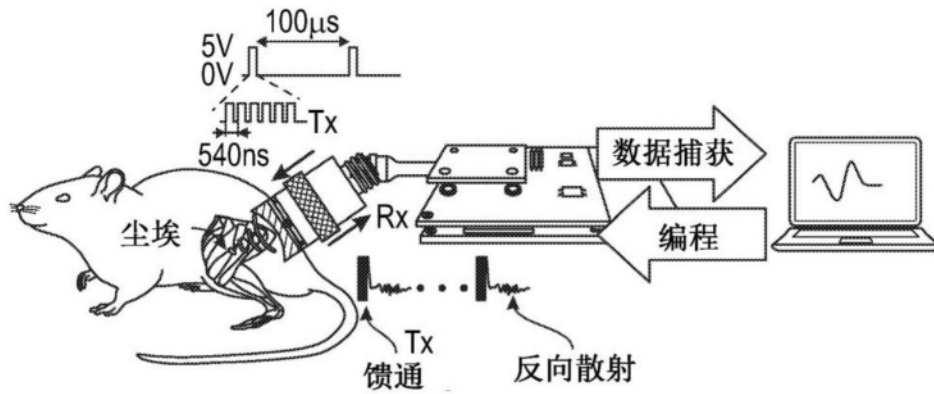


图32A

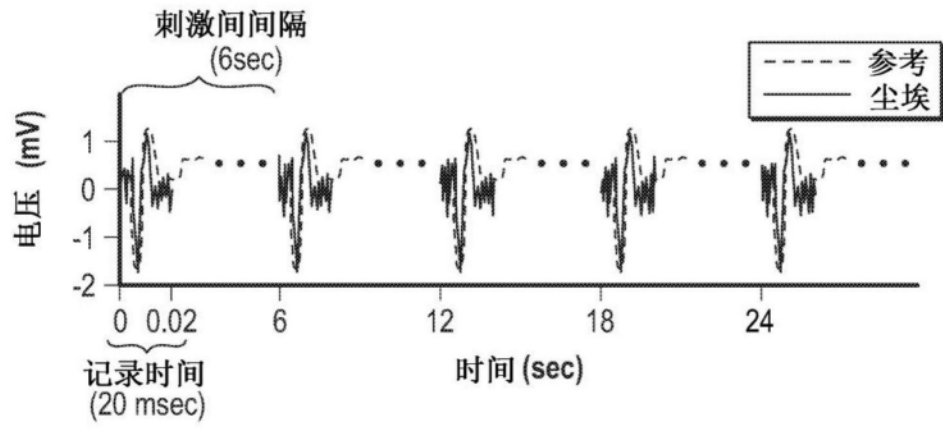


图32B

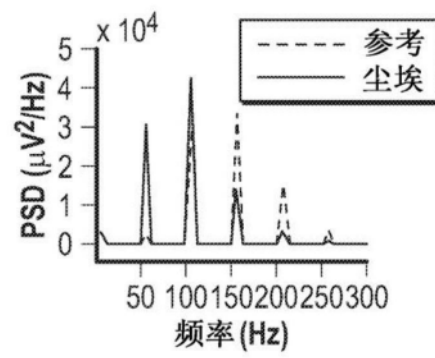


图32C

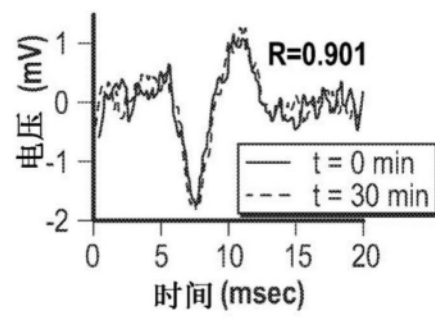


图32D

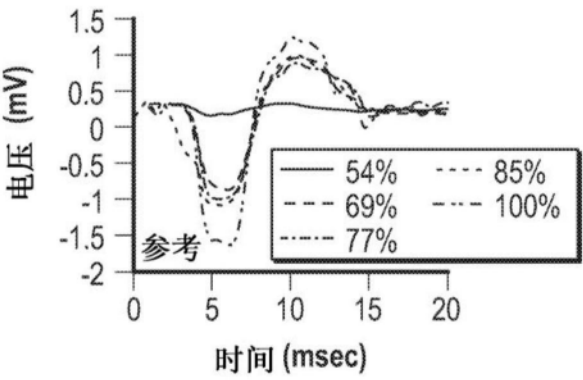


图33A

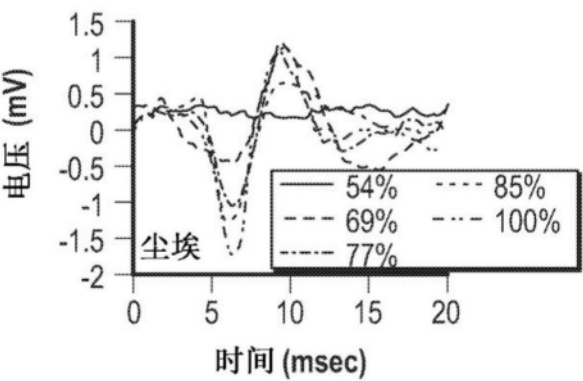


图33B

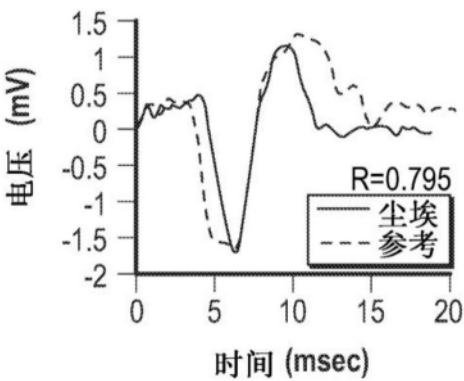


图33C

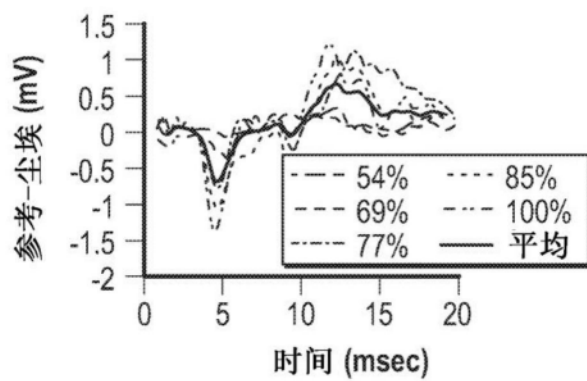


图33D

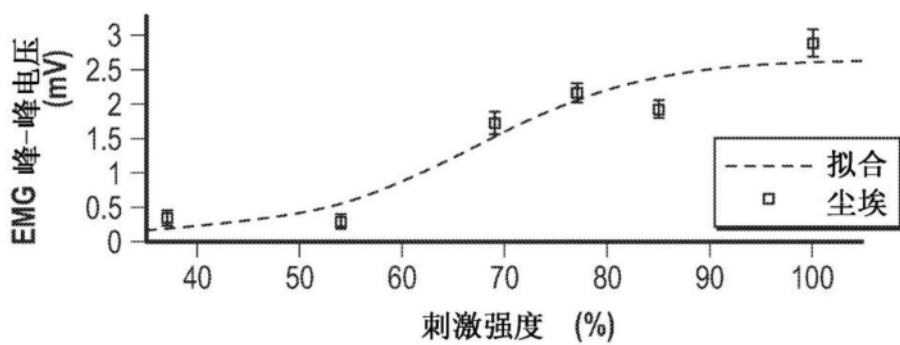


图33E

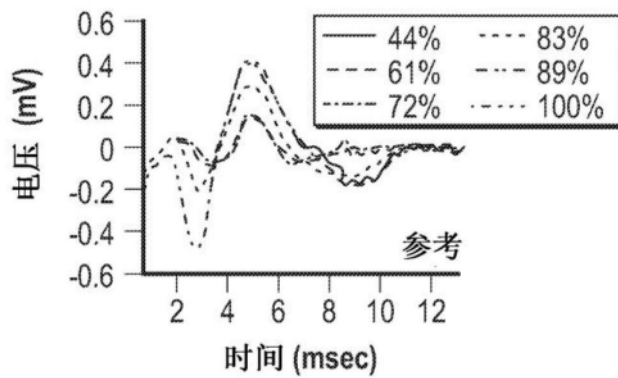


图34A

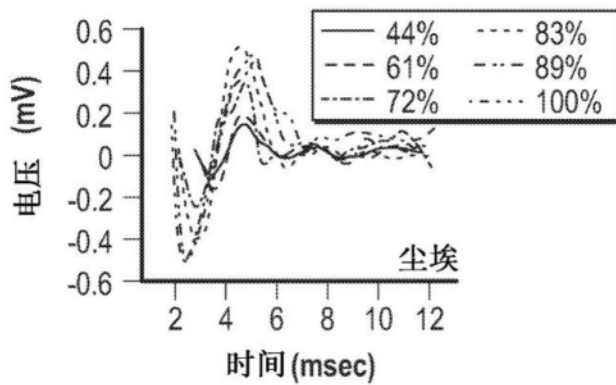


图34B

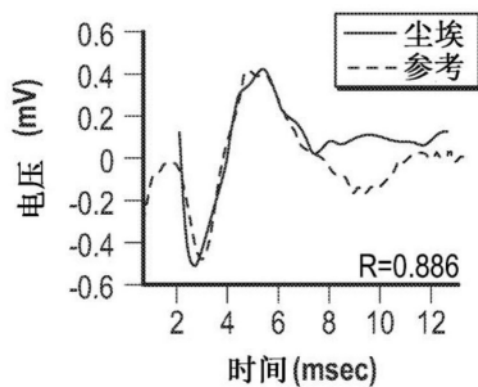


图34C

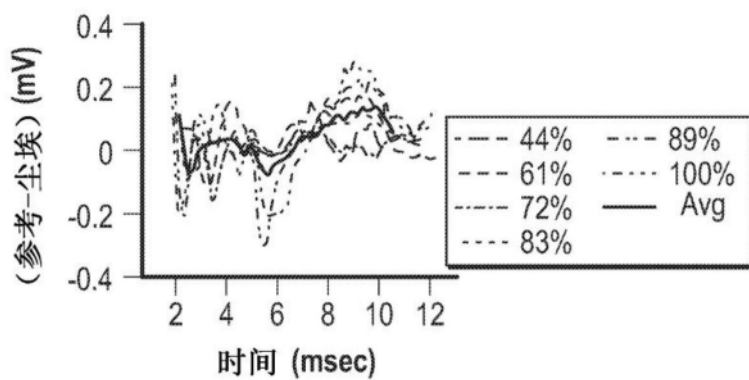


图34D

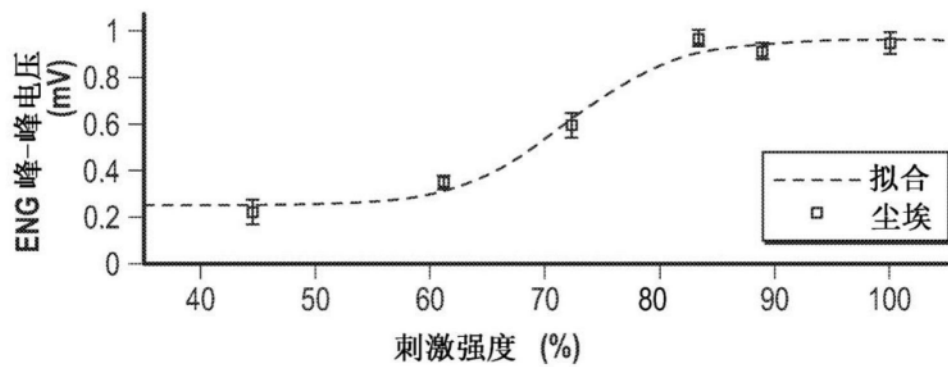


图34E

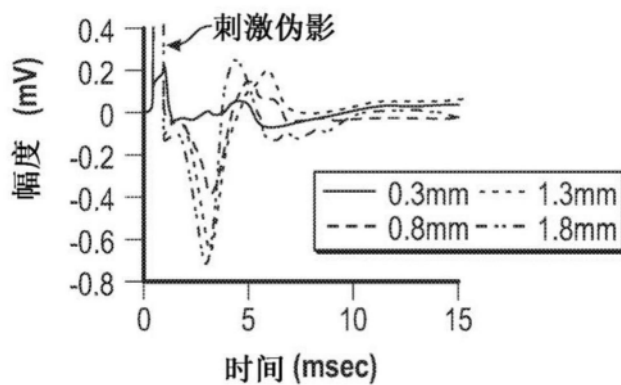


图35A

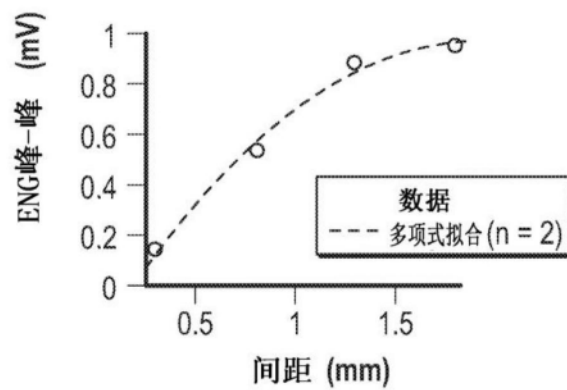


图35B

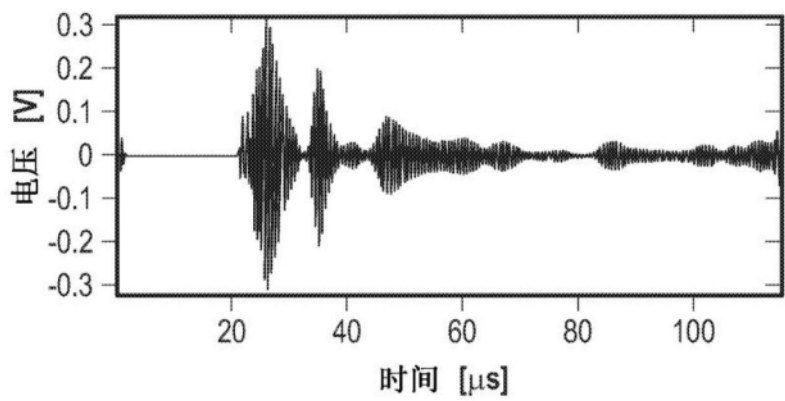


图36A

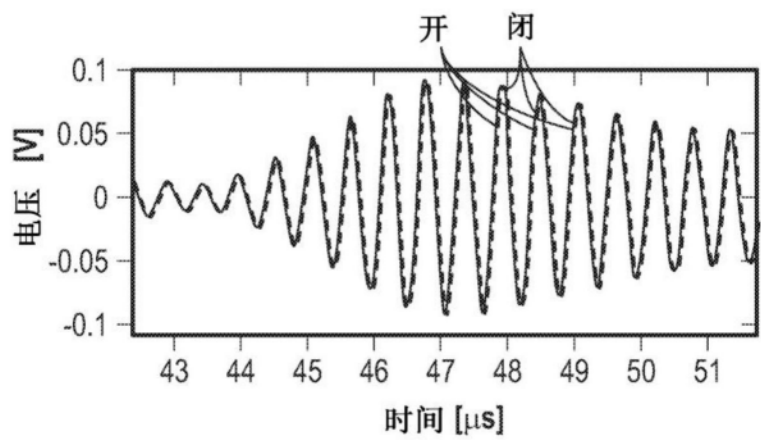


图36B

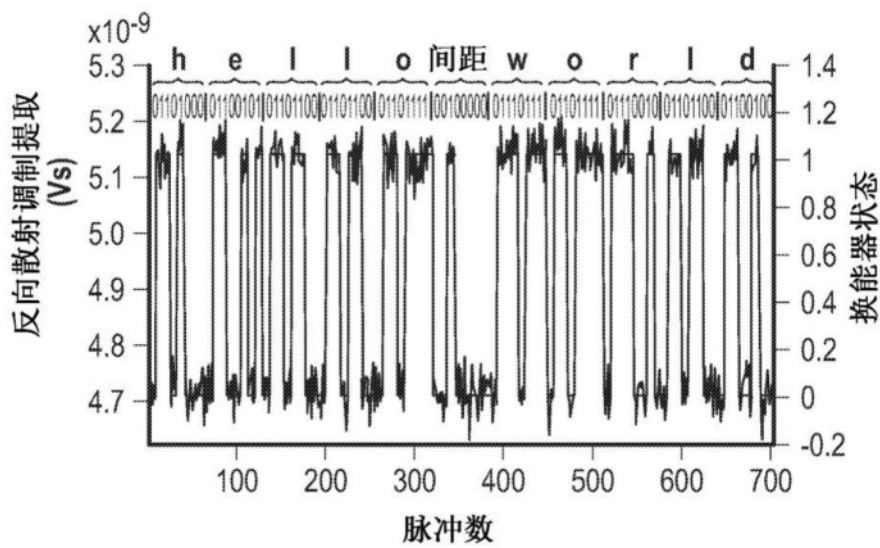


图37