



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월25일

(11) 등록번호 10-2491751

(24) 등록일자 2023년01월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61N 1/36 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)

A61B 5/24 (2021.01) A61N 1/05 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61N 1/36053 (2013.01)

A61B 5/24 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2019-7020646

(22) 출원일자(국제) 2017년12월22일

심사청구일자 2020년12월15일

(85) 번역문제출일자 2019년07월15일

(65) 공개번호 10-2019-0099241

(43) 공개일자 2019년08월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/068333

(87) 국제공개번호 WO 2018/119454

국제공개일자 2018년06월28일

(30) 우선권주장

62/552,755 2017년08월31일 미국(US)

62/438,862 2016년12월23일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US05024228 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 30 항

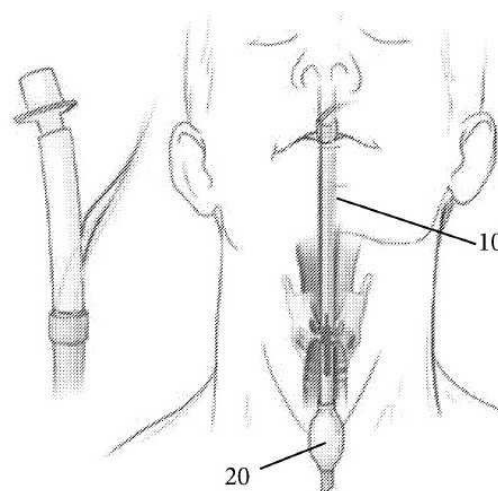
심사관 : 정원기

(54) 발명의 명칭 전신 마취 하에서 환자의 후두 신경 및 미주 신경 무결성을 평가하기 위한 방법 및 시스템

(57) 요약

본 발명의 시스템 및 방법은 미주 신경 상에 전극의 배치 없이 CIONM을 위해, 이전에 전신 마취 동안 억제되는 것으로 여겨지는, 후두 내전 반응(LAR)을 이용한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61B 5/4041 (2013.01)

A61B 5/4836 (2021.08)

A61N 1/0519 (2013.01)

A61N 1/36132 (2013.01)

A61B 2505/05 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

US20110245647 A1

US20130172714 A1

US20100317956 A1

JP2016512150 A

JP03182230 A

명세서

청구범위

청구항 1

후두 내전 반응(laryngeal adductor response, LAR)을 보존하는 타입인, 전신 마취 하의 환자에서 LAR을 유도함으로써 그리고 전기 자극의 적용 후에 검출되는 상기 LAR의 반응을 모니터링함으로써 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템으로서,

제1 팽창 가능한 부재, 및 복수의 표면 기반 전극을 포함하는 전극 구역을 갖는 기관내 튜브로서, 상기 표면 기반 전극은 상기 기관내 튜브의 제1 측면을 따라 위치된 제1 표면 기반 전극, 및 상기 기관내 튜브의 제2 측면을 따라 위치된 제2 표면 기반 전극을 포함하며, 상기 제1 표면 기반 전극 및 상기 제2 표면 기반 전극 각각은 전기 자극을 방출하고 상기 LAR의 반응을 기록하도록 구성된, 상기 기관내 튜브; 및

상기 표면 기반 전극에 전기적으로 결합되고 상기 제1 표면 기반 전극 및 상기 제2 표면 기반 전극 중 선택된 하나에 전기 자극을 전달하고 상기 제1 표면 기반 전극 및 상기 제2 표면 기반 전극 중 다른 하나로부터의 상기 LAR의 반응을 기록하도록 구성된 신호 발생 및 수신기를 포함하는, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 표면 기반 전극이 우측 성대 주름 및 좌측 성대 주름과 직접 접촉하게 위치결정되도록 구성된, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 LAR의 반응이 상기 LAR의 초기(R1) 반응 및 후기(R2) 반응을 포함하는, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 제1 표면 기반 전극이 제1 전극 어레이를 포함하고, 상기 제2 표면 기반 전극이 제2 전극 어레이를 포함하는, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 제1 전극 어레이가 전기적으로 상호 연결된 복수의 평행하게 이격된 전극을 포함하고, 상기 제2 전극 어레이가 전기적으로 상호 연결된 복수의 평행하게 이격된 전극을 포함하는, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 기관내 튜브의 전극 구역이 상기 환자의 후두 해부학과 일치하도록 구성된 단면을 갖는, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 단면이 제1 측벽 및 대향하는 제2 측벽에 의해 규정되고, 상기 제1 측벽이 제1 표면 기반 전극 어레이를 포함하는 상기 제1 표면 기반 전극을 포함하며, 상기 제2 측벽이 제2 표면 기반 전극 어레이를 포함하는 상기 제2 표면 기반 전극을 포함하는, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 환자의 후두에 대해 원위에 배치하기 위한 제2 팽창 가능한 부재를 더 포함하되, 상기 기관내 튜브 표면 기반 전극이 상기 제1 팽창 가능한 부재와 상기 제2 팽창 가능한 부재 사이에 배치된, 수술 중

에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 제1 팽창 가능한 부재 및 상기 제2 팽창 가능한 부재 각각이 팽창 가능한 커프 또는 벌룬을 포함하는, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 제1 팽창 가능한 부재와 상기 제2 팽창 가능한 부재 사이에 배치된 표면 기반 전극이 양측 전극 어레이를 포함하는, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 제2 팽창 가능한 부재가 상기 전기 자극을 제공하기 위한 적어도 하나의 자극 전극을 포함하고, 상기 제1 팽창 가능한 부재와 상기 제2 팽창 가능한 부재 사이에 배치된 상기 표면 기반 전극이 상기 LAR의 반응만을 기록하는 전극을 포함하는, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 적어도 하나의 자극 전극이 미주 신경에 배치되는 전극을 사용하지 않으면서 연속 수술 중 신경모니터링(continuous intra-operative neuromonitoring; CIONM)을 가능하게 하는, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 표면 기반 전극이 와이어에 의해 상기 신호 발생 및 수신기에 전기적으로 연결된, 수술 중에 후두 신경 및 미주 신경을 모니터링하기 위한 시스템.

청구항 14

LAR을 보존하는 타입인 전신 마취 하의 환자에서 후두 내전 반응(LAR)을 유도함으로써 그리고 전기 자극의 적용 후에 검출되는 상기 LAR의 대측 반응을 모니터링함으로써 후두 신경 및 미주 신경을 수술 중에 모니터링하기 위한 기관내 튜브로서,

상기 환자의 후두 해부학과 일치하도록 구성된 단면을 갖는 전극 구역 및 제1 팽창 가능한 부재를 갖는 기관내 튜브 바디를 포함하되,

상기 전극 구역은 복수의 표면 기반 전극을 포함하며, 상기 표면 기반 전극은 상기 기관내 튜브의 제1 측면을 따라 위치한 제1 표면 기반 전극, 및 상기 기관내 튜브의 제2 측면을 따라 위치한 제2 표면 기반 전극을 포함하며, 상기 제1 표면 기반 전극 및 상기 제2 표면 기반 전극 각각은 전기 자극을 방출시키고 상기 LAR의 상기 대측 반응을 기록하도록 구성된, 기관내 튜브.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 환자의 후두에 대해 원위에 배치하기 위한 제2 팽창 가능한 부재를 더 포함하며, 상기 기관내 튜브 표면 기반 전극은 상기 제1 팽창 가능한 부재와 상기 제2 팽창 가능한 부재 사이에 배치된, 기관내 튜브.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 제1 팽창 가능한 부재 및 상기 제2 팽창 가능한 부재 각각이 팽창 가능한 커프 또는 벌룬을 포함하는, 기관내 튜브.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 제1 팽창 가능한 부재와 상기 제2 팽창 가능한 부재 사이에 배치된 표면 기반 전극이 양측 전극 어레이를 포함하는, 기관내 튜브.

청구항 18

LAR을 보존하는 타입인 전신 마취 하의 환자에서 후두 내전 반응(LAR)을 유도함으로써 그리고 전기 자극의 적용 후에 검출되는 상기 LAR의 대측 반응을 모니터링함으로써 후두 신경 및 미주 신경을 수술 중에 모니터링하기 위한 기관내 튜브로서,

상기 환자의 후두 해부학과 일치하도록 구성된 단면을 갖는 전극 구역 및 제1 팽창 가능한 부재를 갖는 기관내 튜브 바디로서, 상기 전극 구역은 복수의 표면 기반 전극을 포함하며, 상기 표면 기반 전극은 상기 기관내 튜브의 제1 측면을 따라 위치된 제1 표면 기반 전극, 및 상기 기관내 튜브의 제2 측면을 따라 위치된 제2 표면 기반 전극을 포함하며, 상기 제1 표면 기반 전극 및 상기 제2 표면 기반 전극 각각은 상기 LAR의 상기 대측 반응을 기록하도록 구성된, 상기 기관내 튜브 바디; 및

상기 환자의 후두에 대해 원위에 배치시키기 위한 제2 팽창 가능한 부재를 포함하되,

상기 기관내 튜브 표면 기반 전극은 상기 제1 팽창 가능한 부재와 상기 제2 팽창 가능한 부재 사이에 배치되며;

상기 제2 팽창 가능한 부재는 상기 전기 자극을 제공하기 위한 적어도 하나의 자극 전극을 포함하며, 상기 제1 팽창 가능한 부재와 상기 제2 팽창 가능한 부재 사이에 배치된 상기 표면 기반 전극은 상기 LAR의 대측 반응을 기록하는 전극을 포함하는, 기관내 튜브.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 적어도 하나의 자극 전극이 미주 신경 전극을 사용하지 않으면서 연속 수술중 신경모니터링(continuous intra-operative neuromonitoring; CIONM)을 가능하게 하는, 기관내 튜브.

청구항 20

LAR을 보존하는 타입인 전신 마취 하의 환자에서 후두 내전 반응(LAR)을 유도함으로써 그리고 전기 자극의 적용 후에 검출되는 상기 LAR의 반응을 모니터링함으로써 후두 신경 및 미주 신경을 수술 중에 모니터링하기 위한 기관내 튜브로서,

상기 환자의 후두 해부학과 일치하도록 구성된 단면을 갖는 전극 구역 및 제1 팽창 가능한 부재를 갖는 기관내 튜브 바디를 포함하되,

상기 전극 구역은 복수의 표면 기반 기록 전극 및 적어도 하나의 자극 전극을 포함하고, 상기 복수의 표면 기반 전극은 상기 기관내 튜브의 제1 측면을 따라 위치된 적어도 하나의 제1 표면 기반 기록 전극, 및 상기 기관내 튜브의 제2 측면을 따라 위치된 적어도 하나의 제2 표면 기반 기록 전극을 포함하며, 상기 제1 표면 기반 기록 전극 및 상기 제2 표면 기반 기록 전극 각각은 상기 LAR의 반응을 기록하도록 구성되고, 상기 적어도 하나의 자극 전극은 전기 자극을 방출하도록 구성된, 기관내 튜브.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 전극 구역이 후방 부분 및 전방 부분에 의해 규정되며, 상기 후방 부분은 원형을 가지며, 상기 전방 부분은 상기 전극 구역의 상기 단면을 규정하기 위해 상기 후방 부분으로부터 외측으로 방사상으로 연장하는 돌출부를 포함하는, 기관내 튜브.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 적어도 하나의 제1 표면 기반 기록 전극이 상기 기관내 튜브의 제1 측면을 따라 위치된 한 쌍의 전극을 포함하고, 상기 적어도 하나의 제2 표면 기반 기록 전극이 상기 기관내 튜브의 제2 측면을 따라 위치된 한 쌍의 전극을 포함하되, 상기 적어도 하나의 자극 전극은 상기 한 쌍의 제1 표면 기반 기록 전극과 상기 한 쌍의 제2 표면 기반 기록 전극 사이에 위치된, 기관내 튜브.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 제1 표면 기반 기록 전극, 상기 제2 표면 기반 기록 전극, 및 상기 적어도 하나의 자극 전극이 상기 기관내 튜브의 외부 표면을 따라 종방향으로 연장하는, 기관내 튜브.

청구항 24

제20항에 있어서, 한 쌍의 자극 전극이 존재하는, 기관내 튜브.

청구항 25

제20항에 있어서, 상기 적어도 하나의 자극 전극은 상기 제1 측면과 상기 제2 측면 사이의 상기 전극 구역의 후 측면을 따라 위치되되, 상기 제1 측면을 따라 상기 적어도 하나의 제1 표면 기반 기록 전극이 위치되고, 상기 제2 측면을 따라 상기 적어도 하나의 제2 표면 기반 기록 전극이 위치되는, 기관내 튜브.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 적어도 하나의 자극 전극이 서로 이격되고 평행한 한 쌍의 자극 전극을 포함하며, 상기 적어도 하나의 제1 표면 기반 기록 전극이 서로 이격되고 평행한 한 쌍의 전극을 포함하며, 상기 적어도 하나의 제2 표면 기반 기록 전극이 서로 이격되고 평행한 한 쌍의 전극을 포함하는, 기관내 튜브.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 제1 표면 기반 기록 전극들 중 하나가 전방 부분에 가까우며, 상기 제2 표면 기반 기록 전극들 중 하나가 상기 전방 부분에 가까운, 기관내 튜브.

청구항 28

제20항에 있어서, 상기 적어도 하나의 자극 전극이 미주 신경 전극을 사용하지 않으면서 연속 수술중 신경모니터링(CIONM)을 가능하게 하는, 기관내 튜브.

청구항 29

제20항에 있어서, 제1 팽창 가능한 부재 및 제2 팽창 가능한 부재를 더 포함하며, 상기 제1 팽창 가능한 부재와 상기 제2 팽창 가능한 부재 사이에 전극 구역이 존재하며, 상기 제2 팽창 가능한 부재가 상기 환자의 후두에 대해 원위에 배치시키도록 위치된, 기관내 튜브.

청구항 30

LAR을 보존하는 타입인 전신 마취 하에 있는 환자에서 후두 내전 반응(LAR)을 유도함으로써 그리고 전기 자극의 적용 후에 검출되는 상기 LAR의 동측 반응을 모니터링함으로써 후두 신경 및 미주 신경을 수술 중에 모니터링하기 위한 기관내 튜브로서,

상기 환자의 후두 해부학과 일치하도록 구성된 단면을 갖는 전극 구역 및 제1 팽창 가능한 부재를 갖는 기관내 튜브를 포함하되,

상기 전극 구역은 복수의 표면 기반 전극을 포함하며, 상기 표면 기반 전극은 상기 기관내 튜브의 제1 측면을 따라 위치된 제1 표면 기반 전극, 및 상기 기관내 튜브의 제2 측면을 따라 위치된 제2 표면 기반 전극을 포함하고, 제1 자극 전극은 상기 제1 측면을 따라 상기 제1 표면 기반 전극에 대해 후방에 위치되고, 제2 자극 전극은 상기 제2 측면을 따라 상기 제2 표면 기반 전극에 대해 후방에 위치되며, 상기 제1 표면 기반 전극은 상기 제1 자극 전극의 활성화에 대한 반응으로 상기 LAR의 동측 반응을 기록하고, 상기 제2 표면 기반 전극은 상기 제2 자극 전극의 활성화에 반응으로 상기 LAR의 동측 반응을 기록하는, 기관내 튜브.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 특허 출원에 대한 상호 참조문헌

[0002] 본 출원은 2016년 12월 23일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/438,862호, 및 2017년 8월 31일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/552,755호를 기초로 하고, 이들을 우선권으로 주장하되, 이러한 기초 출원은 각각 그들의

전문이 본 명세서에서 명시적으로 기술된 것처럼 참고로 인용된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 후두 신경 및 미주 신경의 수술중 신경-모니터링을 위한 시스템 및 방법에 관한 것으로서, 보다 특히, 후두 내전 반응(반사)(laryngeal adductor response; LAR)을 이용함으로써 후두 신경 및 미주 신경의 수술중 신경-모니터링에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 인간 후두는 신체에서 가장 복잡한 장기들 중 하나이다. 이는 호흡 및 발성을 허용하고, 흡입된 이물질로부터 기관기관지수(tracheobronchial tree)를 보호한다.

[0006] 후두는 미주 신경의 두 가지 상이한 분기, 즉, 상후두신경(superior laryngeal nerve: SLN) 및 반회 후두 신경(recurrent laryngeal nerve: RLN)으로부터 복잡한 신경 공급을 갖는다. 성문상 및 성문 후두로부터의 구심성 감각 입력은 상후두신경의 내부 분기(iSLN)에서 수행되며, 일부는 성문에서 반회 후두 신경(RLN)과 중첩한다. RLN은 성문하 영역에 대한 주요 감각 신경 공급이다. RLN은 후두 근육조직에 주 운동 신경분포를 제공하며, SLN의 외부 분기(eSLN)에 의해 공급된 윤상갑상선 근육은 제외된다. RLN, SLN 및 미주 신경 기능의 모니터링은 수술 절차 동안 중요한데, 여기서, 이러한 신경은 손상의 위험을 가질 수 있다. 갑상선 및 부갑상선 수술을 위하여, RLN 및 eSLN은 수술 부위(operative field) 내에 있으며, 수술후 신경 합병증을 최소화하기 위해 수술중 신경모니터링 기술의 사용을 지지하는 여러 최근 가이드라인이 존재한다. RLN에 대한 가장 널리 사용되는 모니터링 기술은 복합 근육 활동 전위(compound muscle action potential: CMAP)를 측정하기 위해 기관내 튜브-기관 표면 전극에 의존적이며, 이는 성대 주름 내전(vocal fold adduction)과 함께 갑상피열연골 근육 수축으로부터 형성된다. CMAP는 휴대용 신경자극기 프로브로 직접 RLN 자극을 통해 또는 신경이 스트레치, 압축, 등에 의해 자극을 받을 때 간접적으로 유도된다.

[0007] 더욱 최근에, 간헐적으로 또는 연속적으로, 반회 후두 신경의 출구 포인트에 대해 근위의 미주 신경의 수술중 자극은 지지되었다. 특히, 반회 후두 신경(RLN)에 대한 여러 수술중 신경모니터링(IONM) 전략은 갑상선절제술과 같은 목 수술 동안 신경 손상을 완화하기 위해 존재한다. 이러한 수술은 이의 외부 표면 상에 배치된 전극을 갖는 기관내 튜브를 사용한다. IONM 전략은 본질적으로 간헐적이거나(IIONM) 연속적일 수 있다(CIONM). IIONM에 대하여, 신경 기능부전의 동정은 손상이 일어난 후에 일어나며, 이에 따라, 이러한 전략은 덜 이상적이다. CIONM은 미주 신경 상에 시뮬레이션 전극을 배치시키기 위해 경동맥鞘(carotid sheath)의 개방 및 내부 경동맥과 내부 경동맥 사이의 절개를 필요로 한다는 점에서 매우 어렵고 위험한 수술 절차를 필요로 한다. 또한, 전극은 용이하게 추출할 수 있다.

[0008] 후두 내전 반사(laryngeal adductor reflex: LAR)는 성문상(및 성문) 점막에서 감각 수용체 자극에 의해 촉발되는 비자발적 보호 반응이다. 용어 후두 내전 반사 및 용어 후두 내전 반응이 동의어인 것으로 이해될 것이다. 구심성 신경 활성화는 상후두신경(iSLN)의 내부 분기를 통해 뇌간으로 이동한다. 원심성 경로는 미주 신경 및 반회 후두 신경을 통해 발생하여, 성대 주름 내전 및 이에 따라, 기관기관지 기도 보호를 야기시킨다.

[0009] 이에 따라, 목 수술과 같은, 수술 절차 동안 신경 손상을 방지하기 위한 CIONM을 위한 대안적인 시스템 및 방법, 및 보편적인 IONM 시스템 및 방법과 관련된 상기에 주지된 결함을 극복하는 시스템 및 방법이 요구된다.

발명의 내용

[0010] 본 발명의 시스템 및 방법은 미주 신경 상에 전극을 배치하지 않고, CIONM에 대하여, 종래에 전신 마취 동안 억제되는 것으로 여겨지는, 후두 내전 반사(LAR)를 이용한다.

[0011] 특히, 본 개시내용에 따르면, 후두 내전 반사(LAR)는 후두 신경 및 미주 신경에 대한 신규한 모니터링 방법으로서 실현된다. 본 방법은 후두 반응을 자극시키고 기록하기 위한 기관내 튜브 전극에 의존하며, 본 방법은 감각, 운동, 및 뇌간 경로를 포함하는, 전체 미주 신경 반사궁(vagal reflex arc)을 모니터링한다.

[0012] LAR은 후두 신경 및 미주 신경을 수술 중에 모니터링하기 위한 신규한 방법을 나타낸다. 현 모니터링 기술에 비해 장점은 단순성, 추가적인 신경 프로브의 배치 없이 신경 기능을 연속적으로 모니터링하는 능력, 및 감각 및 운동 경로 둘 모두의 무결성을 평가하는 능력을 포함한다. LAR은 전체 미주 신경 반사궁을 모니터링하고, 이에 따라, 미주 신경 무결성이 손상될 수 있는 모든 수술에 적용 가능하다.

[0013] 일 실시형태에 따르면, LAR을 보존하는 타입의, 전신 마취 하에서의 환자에서 후두 내전 반응(LAR)을 유도함으

로써 그리고 전기 자극의 적용 후 검출되는 LAR의 대측 반응(contralateral response)을 모니터링함으로써 후두 신경 및 미주 신경을 수술 중에 모니터링하기 위한 기관내 튜브. 기관내 튜브는 제1 팽창 가능한 부재를 갖는 기관내 튜브 바디, 및 환자의 후두 해부학과 일치하도록 구성된 일반적으로 삼각형 단면을 갖는 전극 구역을 포함한다. 전극 구역은 복수의 표면 기반 기록 전극 및 적어도 하나의 자극 전극을 포함한다. 복수의 표면 기반 전극은 기관내 튜브의 제1 측면을 따라 위치된 적어도 하나의 제1 표면 기반 기록 전극, 및 기관내 튜브의 제2 측면을 따라 위치된 적어도 하나의 제2 표면 기반 기록 전극을 포함한다. 제1 표면 기반 기록 전극 및 제2 표면 기반 기록 전극 각각은 LAR의 대측 반응을 기록하도록 구성되며, 적어도 하나의 자극 전극은 전기 자극을 방출하도록 구성된다.

[0014] 적어도 하나의 자극 전극은 적어도 하나의 제1 표면 기반 기록 전극이 이를 따라 위치된 제1 측면과, 적어도 하나의 제2 표면 기반 기록 전극이 이를 따라 위치된 제2 측면 사이에 전극 구역의 후측면(posterior side)을 따라 위치된다. 일 실시형태에서, 적어도 하나의 자극 전극은 서로 이격되고 평행한 한 쌍의 자극 전극을 포함한다. 적어도 하나의 제1 표면 기반 기록 전극은 서로 이격되고 평행한 한 쌍의 전극을 포함하며, 적어도 하나의 제2 표면 기반 기록 전극은 서로 이격되고 평행한 한 쌍의 전극을 포함한다. 한 쌍의 자극 전극은 기관내 튜브의 후방을 따라 위치되며, 삼각형은 기관내 튜브의 전측면(anterior side)을 따라 두드러진다(즉, 삼각형은 전방을 향한다). 튜브의 후방 양상을 따라 전극 구역 내의 자극 전극의 배치는 양측 CIONM을 가능하게 한다. 본 발명의 또 다른 양상에서, LAR은 전신 마취 하에서 전기적 점막 자극화를 이용하여 후두 내전 반사의 유도와 관련이 있기 때문에, 후두의 토포그래피를 규정하기 위해 사용된다.

[0015] 본 발명의 또 다른 양상에서, LAR은 대안적으로, 자극 및 기록 목적 둘 모두를 위해 반사의 동측(iR1) 구성요소를 이용함으로써 모니터링될 수 있다. 이러한 모니터링은 본 명세서에 기술된 바와 같이 전극을 갖는 기관내 튜브를 사용하여 달성된다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1a는 자극화 및 기록을 위해 양측으로 매립된 표면 전극을 함유한 기관내 튜브를 이용함으로써 후두 내전 반사를 유도하기 위한 방법의 개략적 예시도;

도 1b는 우측 성대 주름 및 좌측 성대 주름과 각각 직접 접촉하는 우측의 한 쌍의 전극 및 좌측의 한 쌍의 전극을 도시한 개략적 예시도;

도 1c는 LAR이 수술 부위에 대해 대측의 측면 상의 후두 점막 상의 전기 자극에 의해 유도되며, 수술 부위에 대해 동측(및 자극 측면에 대해 대측)의 전극이 대측 R1 및 R2 반응을 기록하기 위해 사용됨을 도시한 개략적 예시도;

도 2본 발명의 예시적인 일 실시형태에 다른 표면 전극을 갖는 삼관 튜브의 측정면도;

도 3a는 도 2의 삼관 튜브를 관통하는 제1 단면도;

도 3b는 도 2의 삼관 튜브를 관통하는 제2 단면도;

도 3c는 도 2의 삼관 튜브를 관통하는 제3 단면도;

도 3d는 또 다른 실시형태에 따른 삼관 튜브의 전극 구역을 관통하는 다른 단면도;

도 4는 기록 전극 섹션을 도시한 도 2의 삼관 튜브의 일부분의 확대된 도면;

도 5는 자극 전극 섹션을 도시한 도 2의 삼관 튜브의 일부분의 확대된 도면;

도 6은 전기적 자극 및 기록 반응(전기적 신호)을 발생시키도록 구성된 기계에 전기적으로 연결된 도 2의 삼관 튜브를 도시한 도면;

도 7은 TIVA로의 전신 마취 하에서 모두 15명의 환자에서 후두 내전 반사의 흔적을 도시한 하나의 예시적인 시험 그룹의 결과를 도시한 개략적 예시이다. 4mA 이하의 강도에서 단일-자극 또는 한 쌍의 자극(환자는 *로 표시됨)이 적용되었다. cR1 반응은 모든 환자에서 수술 전반에 걸쳐 신뢰성 있게 유도되었다. cR2 반응은 수술 개시 시에 10명의 환자에서 유도되었다. 가능하게 기관내 튜브의 위치결정으로 기인한 그룹 전체의 반응의 진폭의 변동성이 매우 중요하다는 것을 주목한다;

도 8은 도 7의 시험 그룹으로부터 환자 #8에서 후두 내전 반사의 흔적을 도시한 개략적 예시이다. 적응을 피하기 위해 0.7Hz에서 유도된, 5회의 연속 시험은 반사의 재현성을 나타내기 위해 표시된다. 처음 5개의 흔적은 도

면의 하단에 증첩되어 있다. 이러한 경우에, 대측 R1(검정색 삼각형) 및 R2(백색 삼각형) 반응은 LAR이 TIVA로 전신 마취 하에서 환자에서 성공적으로 기록될 수 있는 양측 및 강력한 반사임을 예시하는 지속적으로 유도되었다;

도 9는 베이스라인으로부터 cr1의 가역적 변화를 나타낸 우측 후두 내전 반사의 15개의 연속적 흔적을 나타낸 개략적 예시이다. 이러한 변화의 타이밍은 RLN 상에 스트레치 또는 압축을 직접적으로 가하는 외과적 조작(surgical maneuver)과 시간적으로 상관관계가 있다. 반사는 조직을 단순하게 이완시킴으로써 베이스라인으로 회복된다;

도 10은 이의 전극 섹션을 도시한 다른 실시형태에 따른 삽관 튜브의 측정면도이며, 단순화를 위하여, 제1 커프 및 선택적 제2 커프는 도시되어 있지 않다;

도 11은 도 10의 삽관 튜브의 전극 섹션의 초점을 나타내는 확대된 측정면도;

도 12는 도 10의 삽관 튜브의 전극 섹션의 후방 사시도;

도 13은 도 10의 삽관 튜브의 전극 섹션의 단면도;

도 14는 표적 치료 부위에 배치된 도 10의 삽관 튜브를 도시한 부분 단면도;

도 15는 본 발명에 따른 삽관 튜브의 예시적인 전극 섹션의 단면도;

도 16은 갑상선 엽절제 동안 LAR-CIONM 흔적에서 시간 경과 변화를 예시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본 명세서에서 사용되는 용어 "근위"는 조작자에게 가까움(덜 신체쪽임)을 의미하며, "원위"는 조작자에서 멀어짐(더욱 신체쪽으로)을 의미한다. 환자 내측에 의료 장치를 위치결정시킬 시에, "원위"는 삽입 위치로부터 멀어지는 방향을 지칭하며, "근위"는 삽입 위치에 가까운 방향을 지칭한다.
- [0018] 달리 기술하지 않는 한, 본 명세서 및 청구항에서 사용되는 양, 측정, 및 다른 성질 또는 파라미터를 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해될 것이다. 이에 따라, 달리 명시하지 않는 한, 하기 명세서 및 첨부된 청구항에 기술된 수치 파라미터가 근사치인 것으로 이해되어야 한다. 적어도 첨부된 청구범위의 균등물의 원칙의 적용을 제한하고자 시도하지 않는 한, 수치 파라미터는 보고된 유효 자릿수 및 일반적인 반올림 기술의 적용을 고려하여 읽어야 한다.
- [0019] 본 명세서에서 사용되는 기술은 단지 특정 실시형태를 기술할 목적을 위한 것이고, 본 개시내용을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 단수 형태는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 또한, 복수 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 사용될 때 용어 "포함하다(comprise)" 및/또는 "포함하는(comprising)"이 기술되는 특징, 정수, 단계, 작업, 요소, 및/또는 구성요소의 존재를 명시하지만, 하나 이상의 다른 특징, 정수, 단계, 작업, 요소, 구성요소, 및/또는 이의 그룹의 존재 또는 첨가를 배제하지 않는 것으로 추가로 이해될 것이다.
- [0020] 또한, 본 명세서에서 사용되는 어구 및 용어는 설명의 목적을 위한 것으로서, 제한적으로 간주되어서는 안 된다. 본 명세서에서 "포함하는(including, comprising)" 또는 "갖는(having)," "함유하는(containing)," "수반하는(involving)" 및 이들의 변형예의 사용은 그 앞에 나열되는 항목들, 및 이의 균등물뿐만 아니라 추가적인 항목들을 포함함을 의미한다.
- [0021] 적어도 하나의 예시적인 실시형태에 따르면, 후두 내전 반사(LAR)를 이용함으로써 후두 신경 및 미주 신경의 무결성을 평가하기 위한 수술중 시스템 및 모니터링 방법이 제공된다.
- [0022] 상기에서 언급된 바와 같이, 후두 내전 반사(LAR)는 성문상(및 성문) 점막에서 감각 수용체 자극에 의해 촉발된 비자발적 보호 반응이다. 구심성 신경활성은 상후두신경의 내부 분기(iSLN)를 통해 뇌간으로 이동한다. 원심성 경로는 미주 신경 및 반회 후두 신경을 통하며, 이는 성대 주름 내전 및 이에 따라 기관기관지 기도 보호를 야기시킨다. LAR의 성대 주름 수축성 구성요소는 2가지 부분, 즉, 16 내지 18ms의 대기를 갖는 초기 유발된 R1 반응, 및 후기의 더욱 가변성 R2 구성요소로 이루어진다. 이전 연구는 단지 동측 R1 반응이 깊은 전신 마취 하에서 인간에서 존재한다고 결론지었으며, 대측 R1 및 양측 R2 반응은 존재하지 않는다. 그러나, 하기에 기술되는 바와 같이, 본 출원인은 최근에, 대측 R1 반응이 전정맥 마취 하에서 강력하게 존재한다는 것을 본 명세서에 기술된 장치를 이용하여 나타내었으며, R2 반응은 또한 하위세트의 환자에서 나타난다. 본 명세서에 또한 기술된

바와 같이, LAR은 대안적으로, 자극 및 기록 목적 둘 모두를 위해 반사의 동측(iR1) 구성요소에 의해 모니터링 될 수 있다. 이러한 모니터링은 본 명세서에 기술된 바와 같이 전극을 갖는 기관내 튜브를 이용하여 달성된다.

[0023] LAR의 상세한 지식은 전신 마취 하에서의 반사의 모든 구성요소를 성공적으로 유도할 없다는 인식으로 인해 얻기 어려웠다. 깨어있는 인간에서의 연구는 후두 접근성 문제, 환자 불편함 및 반사의 자극의 부정확성에 의해 제한되었다. 양측 LAR 반응의 유도를 위한 문턱값이 상이한 후두 하부부위들 간에 상이한 지의 여부는 명확하지 않다. 고양이에서, 반사를 발생시키는 대부분의 감각 수용체가 피열 연골(기준)에 비해 후방 후두 점막에 위치되는 것으로 보인다. 그러나, 본 발명자는 인간에서 매우 드문 데이터를 가지며, 본 발명자가 가지는 것은 주로 감각 신경 수용체 밀도의 조직학적 연구를 기초로 한다. LAR 유도를 위한 토포그래피 차이가 존재하는 경우에, 이러한 정보는 노인의 무음 흡입 및 가능하게, 갑작스런 유아 사망 증후군을 포함하는, 손상된 LAR 기능화와 관련된 조건을 이해하고 잠재적으로 더 잘 관리하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 성대문연축 및 흡입과 같은 전신 마취의 합병증을 예방하는 것은 후두 구역이 LAR을 유도하는 데 원인이 되는 지의 이해에 따른다. 예를 들어, 인간에서 후방 후두가 실제로 가장 높은 밀도의 감각 수용체를 함유한 경우에, 이는 국소 후두 마취가 성대문연축을 예방하기 위해 적용될 때 표적화되어야 하는 구역이다. 본 발명의 일 양상에 따르면, LAR은, 전신 마취 하에서 전기적 점막 자극을 이용하여 후두 내전 반사의 유도과 관련이 있기 때문에 후두의 토포그래피를 규정하기 위해 사용된다.

[0024] 본 명세서에 기술되고 적어도 하나의 실시형태에 따른 일반적인 시스템 및 방법은 LAR을 억제하지 않는 타입의 전신 마취 하의 환자를 위해 사용된다. 다시 말해서, 본 발명은 LAR을 보존하는 전신 마취 요법에서 실행되고, LAR을 억제하는 타입의 전신 마취와 함께 사용하도록 의도되지 않는다. 하나의 예시적인 실시형태에서, 본 시스템 및 방법은 전정맥 마취(TIVA) 하에 있는 환자에게 사용된다.

[0025] 본 명세서에서 논의된 바와 같이, LAR은 갑상피열연골 근육 수축을 야기시키고 이에 따라 성대 주름 폐색을 야기시킴으로써 호흡을 막는 보호 반사이다. 이는 iSLN의 전기 자극을 통해 또는 공기 퍼프(air puff)로 후두 점막에서의 기계수용체(또는 다른 수용체)의 자극에 의해 유도될 수 있다. 최근에, LAR은 점막에 도달할 때까지 후두경을 통해 진행된 와이어 전극에 의해 후두 점막에 직접적으로 간단한 전극 자극을 인가함으로써 유도되었다. 깨어있는 인간에서, LAR은 초기(R1) 및 후기(R2) 양측 반응으로 이루어지며, R1 반응은 의사 음성(volitional vocal) 및 호흡 작업 동안에도 존재하는 것으로 나타났으며, 이는 기도 반사의 기본적인고 강력한 성질을 나타낸다.

[0026] 전신 마취 하에서, 동측 및 대측 R1 반응(각각 iR1 및 cR1)은 인간에서 관찰되었다. 그러나, cR1 반응은 할로젠화된 제제의 더 높은 마취제 수준에서 사라지는 경향이 있다. 본 발명은 오로지 기관내 튜브-기반 표면 전극에 의존하는 전신 마취 하에서 LAR을 유도하기 위해 비-침습성, 단순 및 재현 가능한 방법을 제공한다. 본 기술은 성대 주름 내전뿐만 아니라, 전체 미주 신경 반사궁을 모니터링하여, 감각, 운동 및 뇌간 경로를 통합한다.

[0027] 본 명세서에서 논의된 바와 같이, LAR은 기록하고 자극시키는 표면 기반 기관내 튜브 전극을 이용하여 전정맥 마취(TIVA) 하에서 성공적으로 유도되었다. 이는 기관내 튜브 전극을 기록하고 자극시키기 위해 사용된 이전 방법과는 상반된다. 본 발명은 신호 특이성을 개선시키고, 전극과의 조직 접촉을 증가시키고, 기관내 튜브의 회전 및 근위/원위 운동을 방지함으로써 IIONM 및 CIONM을 개선시키는 기관내 튜브 구조를 포함한다. 개선된 기관내 튜브 구조의 세부사항은 바로 아래에서 논의된다.

[0028] 도 2 내지 도 5는 본 발명의 하나의 예시적인 실시형태에 따른 삽관 튜브(100)를 예시한 것이다. 알려진 바와 같이, 기관 삽관(삽관)은 일반적으로, 열린 기도를 유지하거나 특정 약물을 투여하는 도관으로서 역할을 하기 위해 기관(숨통) 내에 가요성 플라스틱 튜브를 배치한다. 삽관은 폐의 통기를 촉진시키고 질식 또는 기도 폐색의 가능성을 방지하기 위해 위태롭게 손상되거나, 병에 걸리거나, 마취된 환자에서 자주 수행된다. 가장 일반적인 기술(경구기관으로서 지칭됨)은 입을 기관내 튜브를 입, 발성 기관을 통해 기관 내로 진행시키는 것이다. 삽관이 침습적이고 불편한 의료 절차이기 때문에, 삽관은 대개 전신 마취 및 신경근 차단 약물의 투여 후 수행된다. 삽관은 대개, 성대를 확인하고 식도 대신에 기관 내로 성대 사이로 튜브를 진행시키기 위해 보편적인 후두경, 가요성 섬유 광 기관지경, 또는 비디오 후두경을 이용함으로써 촉진된다. 기관이 삽관된 후에, 별론 커프는 통상적으로 이를 적소에 고정시키는데 도움을 주기 위해 기관내 튜브의 원위 단부 위에서만 팽창된다.

[0029] 예시된 삽관 튜브(100)는 환자의 외측 및 환자 내에 삽입하기 위한 원위 단부(102)에 위치되고 위치결정된 근위 단부(미도시됨)를 포함하는 긴 구조(튜브형 바디(101))이다. 삽관 튜브(100)는 임의의 수의 상이한 크기로 형성될 수 있고, 임의의 수의 상이한 형상으로 형성될 수 있다. 그러나, 원형이 가장 일반적이다. 본 명세서에 기술되고 도 3a 내지 도 3c에 예시된 바와 같이, 삽관 튜브(100)는 튜브의 하나 이상의 섹션이 하나의 형상(예를 들

어, 원형)을 가질 수 있으며, 하나 이상의 다른 섹션이 다른 상이한 형상(예를 들어, 삼각형)을 갖는다는 점에서 가변 단면 형상을 가질 수 있다.

[0030] 하나 이상의 팽창 가능한 부재

[0031] 삽관 튜브(100)는 제1 팽창 가능한 부재(110)를 포함하고, 선택적으로, 제1 팽창 가능한 부재(110)에 대해 근위에 이격된 제2 팽창 가능한 부재(120)를 포함한다. 삽관 튜브(100)의 길이에 따른 이의 상대적 위치로 인하여, 제1 팽창 가능한 부재(110)는 하부 벌룬으로서 지칭될 수 있으며, 선택적 제2 팽창 가능한 부재(120)는 상부 벌룬으로서 지칭될 수 있다. 선택적 제2 팽창 가능한 부재(120)는 후두에 대해 원위의 위치에 배치하도록 의도되고, 삽관 튜브(100)의 근위/원위 이동을 방지하도록 구성된다.

[0032] 제1 팽창 가능한 부재(110) 및 제2 팽창 가능한 부재(120) 각각은 목적하는 팽창 수준까지 조절 가능하게 및 선택적으로 팽창될 수 있는 벌룬 커프 형태를 가질 수 있다. 제1 팽창 가능한 부재(110)가 제2 팽창 가능한 부재(120)와 비교하여 상이한 형상 및/또는 크기를 가질 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0033] 일반적으로 삼각형 전극 섹션

[0034] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 삽관 튜브(100)의 제1 팽창 가능한 부재(110)와 제2 팽창 가능한 부재(120) 사이의 구역(200)은 전극 섹션의 형태를 가질 수 있다. 보다 상세하게, 구역(200)은 적어도 하나의 제1 전극(210) 및 적어도 하나의 제2 전극(220)을 포함하는 적어도 기록 전극 구역이다. 적어도 하나의 전극(210)은 활성 기록 전극의 형태를 가지며, 적어도 하나의 제2 전극(220)은 기준 기록 전극의 형태를 갖는다. 전극(210, 220)은 하기에서 더욱 상세히 기술된다. 대안적으로, 및 적어도 하나의 다른 실시형태에 따르면, 구역(200)은 하나 이상의 자극 전극을 포함할 수 있고, 이에 따라, 단지 기록 기능을 수행하는 것으로 제한되지 않는다.

[0035] 하기에 기술되는 바와 같이, 구역(200)은 바람직하게는, 정밀한 적용(예를 들어, 수술 부위의 위치)에 따라 자극을 제공하고 조직 반응을 기록하도록 구성된 양측 활성 전극을 포함하며, 이에 따라, 적어도 2개의 제1 전극(210)이 존재하며, 적어도 하나의 전극(210)은 구역(200) 내에서 삽관 튜브(100)의 일 측면 상에 존재하며, 다른 전극(220)은 구역(200) 내에서 삽관 튜브(100)의 다른 측면 상에 존재한다.

[0036] 도 3a 내지 도 3d는 삽관 튜브(100)에 대한 예시적인 구조를 예시한 것이다. 도 3a는 구역(200) 위(및 제1 팽창 가능한 부재(110) 위)의 위치에서 삽관 튜브(100)의 단면의 형상이 원형임을 도시한 것이다. 도 3b는 구역(200) 내의 위치에서 삽관 튜브(100)의 단면의 형상이 일반적으로 삼각형임을 도시한 것이다. 도 3c는 구역(200) 아래(및 제2 팽창 가능한 부재(120) 아래) 위치에서 삽관 튜브(100)의 단면의 형상이 원형임을 도시한 것이다. 구역(200) 내에 삽관 튜브(100)의 외부 표면의 일반적으로 삼각형은 후두 조직과 접촉하는 삽관 튜브(100)의 표면적을 증가시키면서, 또한, 후두 해부학과 일치하고 삽관 튜브(100)의 회전을 방지하도록 구성된다. 삽관 튜브(100)의 일반적으로 삼각형이 삼각형을 가지고 원형 형상의 튜브 부분으로부터 외측으로 방사상으로 연장하는 내부 돌출부(연장부)에 의해 규정된다는 점에서 도 3d에 도시된 바와 같은 삽관 튜브의 정면 부분으로 제한될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 삽관 튜브에 대한 후방 양상은 도시된 바와 같은 보편적인 삽관 튜브와 유사하게 원형의 형상을 갖는다. (튜브의 별개의 국소 영역에서 삼각형의 돌출부의 포함에 의한) 정면 부분의 변형은 좌측/우측 회전을 감소시키면서, 후방 튜브 부분의 직경을 증가시키지 않는다. 하기에 기술되는 바와 같이, 이러한 증가된 표면적은 증가된 전극-조직 접촉을 허용한다.

[0037] 도 2, 도 3b, 도 3d 및 도 4는 전극 섹션(200)에 대한 세부사항을 도시한 것이다. 도 3b에 도시되고 전술한 바와 같이, 삽관 튜브(100)는 제1 측면 표면(면)(230), 마주하는 제2 측면 표면(면)(232), 제3 측면 표면(면)(234), 및 마주하는 제4 측면 표면(면)(236)으로 규정된 구역(200)(전극 섹션)에 일반적으로 삼각형 단면을 갖는다. 중심 원형 형상의 구멍(bore)이 또한, 구역(200)에 형성된다. 도시된 바와 같이, 제1 측면 표면(230), 및 제2 측면 표면(232)은 서로에 대해 각을 이루는 평면 표면일 수 있으며, 제3 측면 표면(234) 및 제4 측면 표면(236)은 아치형 형상을 가질 수 있다. 제3 측면 표면(234)은 제4 측면 표면(236) 미만인 아치형 길이를 갖는다.

[0038] 기준 기록 전극(220)은 제3 측면 표면(234)을 따라 위치된 단일 전극일 수 있고, 보다 특히, 구역(200) 내에 삽관 튜브(100)의 길이를 따라 종방향으로 연장하도록 수직으로 배향될 수 있다. 기준 기록 전극(220)은 제3 측면 표면(234) 내에 종상으로 배향될 수 있다.

[0039] 예시된 실시형태에서, 복수의 활성 기록 전극(210)이 존재한다. 복수의 활성 기록 전극(210)은 서로 평행하게 그리고 도시된 구역(200) 내의 삽관 튜브(100)의 종방향 길이를 따라 직렬로 배향될 수 있다. 그러나, 수직 배향 또는 열 및 컬럼을 포함하는 매트릭스를 포함하는 활성 기록 전극(210)의 다른 배열이 동일하게 가능하고,

이에 따라, 본 명세서에 예시되고 기술된 전극(210)이 단지 본질적으로 예시적이고, 본 발명의 범위를 제한하지 않는 것으로 이해될 것이다. 더욱 상세하게 그리고 일 실시형태에 따르면, 활성 기록 전극(210)은 도 3b에서 최상으로 도시된 바와 같이, 활성 기록 전극(210)이 제1 측면 표면(230)을 따라 형성된 제1 어레이(211) 및 마주하는 제2 측면 표면(232)을 따라 형성된 제2 어레이(213)로 형성될 수 있다는 점에서 양측 전극 어레이 형태를 갖는다. 제1 어레이(211) 및 제2 어레이(213) 각각은 도 4에 도시된 바와 같이, 삽관 튜브(100)의 외부 표면을 따라 배치되고 서로 전기적으로 연결된 평행하게 이격된 전극 밴드에 의해 규정된다. 도시된 바와 같이, 각 전극 밴드는 전극 밴드를 전기적으로 연결시키기 위해 전기 리드에 적동 가능하게 커플링되고, LAR 반응을 표시하는 신호를, 하기에 기술되는 바와 같이 신호를 기록하고/거나 분석할 수 있는 신호 수신기(신호 프로세서/기록기)로 전달될 수 있게 한다. 다시 말해서, 전극 밴드는 신호 수신기에 전기적으로 연결된다.

[0040] 적어도 하나의 실시형태에서, 제1 전극 어레이(211) 및 제2 전극 어레이(213) 각각은 전기적 자극을 제공하고 (그리고, 이에 따라, 활성 자극 전극으로서 작용하고) 또한 신호, 이러한 경우에, LAR의 대측 R1(cR1) 및 R2(cR2) 반응을 기록(그리고, 이에 따라 활성 기록 전극으로서 작용함)하도록 구성된다. 이에 따라, 전극 어레이(211, 213)는 하기에 기술된, 기록하는 것과 동일한 기계일 수 있는, 신호 발생기로부터 전기적 신호를 수신함으로써 인접한 조직에 전기적 자극을 제공하도록 구성된다. 본 명세서에 기술된 바와 같이 그리고 본 시스템 및 방법의 하나의 예시적인 실행예에 따르면, LAR은 구역(200) 내에 기관내 튜브(100)에 부착된 우측 표면 전극 및 좌측 표면 전극(즉, 제1 전극 어레이(211) 및 제2 전극 어레이(213))을 이용하여 수술 부위에 대해 대측의 측면 상에 후두 점막의 전기 자극에 의해 유도되었다.

[0041] 또한, 도 3d에 도시된 바와 같이, 제1 전극 어레이(211) 및 제2 전극 어레이(213)가 삽관 튜브의 원형 후방 부분으로부터 외측으로 방사상으로 연장하는 삼각형 돌출부를 규정하는 면(230, 232)을 따라 전체적으로 배치될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 기준 전극(220)은 또한, 이러한 삼각형 부분 내에 전체적으로 위치결정될 수 있다.

[0042] 제2 팽창 가능한 부재(120)가 사용될 때, 제1 팽창 가능한 부재(110)(커프)와 제2 팽창 가능한 부재(120)(커프) 사이의 양측 전극 어레이(211, 213)의 배치는 또한, 신호 대 잡음비를 개선시킨다.

[0043] 자극 전극

[0044] 일 실시형태에서, 제2 팽창 가능한 부재(120)는 제2 팽창 가능한 부재(120)의 외부 표면을 따라 배치된 하나 이상의 자극 전극(300)을 포함한다(도 5 및 도 6 참조). 도시된 바와 같이, 각 자극 전극(300)은 제2 팽창 가능한 부재(120)의 외부 표면(원주)에 대해 연장한다. 하나 이상의 자극 전극(300)은 제2 팽창 가능한 부재(120)에 따라 위도 방향으로 배열될 수 있다.

[0045] 일 실시형태에서, 제2 팽창 가능한 부재(120)에 따라 단일 자극 전극(300)이 배치되어 있다. 단일 자극 전극(300)이 이용될 때, 이는 수술 부위에 대해 대측 측면 상에 후두 점막의 전기 자극을 제공할 수 있고 이에 따라 좌측 성대 주름 및 우측 성대 주름 둘 모두에 대한 커버리지를 갖도록 구성된다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 적어도 하나의 자극 전극(300)과 함께, 선택적 제2 팽창 가능한 부재(120)가 사용될 때, 적어도 하나의 자극 전극(300)은 이후에, 시스템의 자극 전극이 되며, 제1 전극 어레이(211) 및 제2 전극 어레이(213)는 기록 전극이 된다. 이러한 타입의 배열의 하나의 장점은 좌측 및 우측을 동시에 기록할 수 있다는 것이며, 이는 연속적으로 기록할 수 있기 전에 미주 신경 전극을 수술 부위에 대해 동측 측면 상에서 배치시키는 것을 필요로 하는 단지 현재 이용 가능한 연속 모니터링 기술로 가능하지 않다. 다시 말해서, 구역(200)으로부터 활성 자극 전극을 이동시킴으로써, 구역(200)에서의 활성 전극, 즉, 제1 전극 어레이(211) 및 제2 전극 어레이(213)는 단지 기록 전극으로서 역할을 하고, 이에 의해, 양측 기록 커버리지를 제공한다.

[0046] 예시적인 일 실시형태에서, 제2 팽창 가능한 부재(120)는 하나의 자극 전극(300)이 제2 팽창 가능한 부재(120)의 하나의 측면을 따라 배치되며 다른 자극 전극(300)이 제2 팽창 가능한 부재(120)의 다른 측면을 따라 배치된 양측 전극 구성을 갖는다. 각 자극 전극(300)은 제2 팽창 가능한 부재(120)를 따라 위도 방향으로 배향될 수 있다. 그러나, 다른 배향이 동일하게 가능하다. 자극 전극(300)의 위치는 하나의 자극 전극(300)이 좌측 성대 주름과 직접 접촉되게 배치시키기 위한 것이고, 다른 자극 전극(300)이 우측 성대 주름과 직접 접촉되게 배치시키기 위한 것이다.

[0047] 또 다른 실시형태에서, 제2 팽창 가능한 부재(120)가 제1 팽창 가능한 부재(110)와 함께 존재하는 것으로 이해될 것이다. 그러나, 제2 팽창 가능한 부재(120)에는 어떠한 자극 전극도 존재하지 않고, 이에 따라, 삽관 튜브(100)의 근위 및 원위 이동을 방지하기 위해 단지 고정 벌룬으로서 역할을 한다. 이러한 실시형태에서, 자극 전

극은 이에 따라, 삽관 튜브(100)의 구역(200) 내에 위치한 활성 전극(210)(예를 들어, 제1 전극 어레이(211) 및 제2 전극 어레이(213)) 중 하나이며, 기록 전극은 활성 전극(210) 중 다른 하나이다.

[0048] 자극 발생기/기록 장치(기계 또는 시스템)

[0049] 도 6에서 최상으로 도시된 바와 같이, 삽관 튜브(100)와 관련된 전극들 각각은 자극을 발생시키고 가해진 자극(예를 들어, 전기적 신호)에 대한 반응을 기록하도록 구성된 기계(400)에 전기적으로 연결된다. 개개 전극과 기계(400) 간의 전기적 연결은 보편적인 수단, 예를 들어, 와이어 또는 다른 타입의 커넥터(410)에 의한 것이다. 이에 따라, 기계(400)는 본 출원을 위해 적합한 신호 발생기/수신기일 수 있으며, 이는 전기적 자극(전기적 신호)을 발생시키고 전기적 신호를 기록하도록 구성된다.

[0050] 하나의 예시적인 기계(400)는 전기적 신호를 모니터링하고 검출하고(예를 들어, 유발된 전위 모니터링) 전기적 신호(자극 신호)를 방출하도록 추가로 구성된 다중-채널 장치를 포함하는 Axon Sentinel 4 EP Analyzer 기계(Axon Systems Inc.; 미국 뉴욕 하포그 소재)이다. 기계(400)에 의해 수신된 신호는 컴퓨터 장치, 예를 들어, 데스크탑 또는 랩톱 상에서 증폭되고, 필터링되고, 이후에 저장될 수 있거나, 클라우드(네트워크)에 저장될 수 있다. 하기에 기술되는 바와 같이, 기계(400)는 전기적 자극이 하나 이상의 전극으로 지향될 수 있으며 전기적 자극의 특성이 사용자에게 의해 제어될 수 있도록, 예를 들어, 전기적 자극의 주파수, 기간, 등이 선택되고 제어될 수 있도록 구성된다.

[0051] 실시예 1 - 환자 연구

[0052] 목을 수술한 15명의 환자를 연구하였다. 표 1(하기에 기술됨)은 각 환자에 대한 인구 통계, 진단, 및 수술 타입을 나타낸다. 마취 요법은 표준 체중 기반 용량으로 프로포폴 및 레미펜타닐을 사용한 전정맥 마취(TIVA)로 이루어졌다.

[0053] 전신 마취 유도 후에, 환자에 양측으로 매립된 전도성 은 잉크 표면 전극을 포함한 Nerve Integrity Monitor TriVantage 기관내 튜브(NIM TriVantage™, Medtronic Xomed Inc.; 미국 플로리다 주 잭슨빌 소재)를 삽관하였다. (도 1a 내지 도 1c 참조). 이러한 전극은 좌측 성대 주름 및 우측 성대 주름과 직접 접촉한다(도 1a 및 도 1b). 도 1a 및 도 1b의 삽관 튜브 구조 및 전극 구조 및 배치 모두가 도 2 내지 도 6에 도시된 실시형태와는 상이하다는 것이 인식될 것이다. 보다 상세하게, 도 1a 및 도 1b는 제1 팽창 가능한 부재(벌룬 컵)(20), 튜브(10)의 일측면(예를 들어, 좌측) 상의 제1 전극 쌍(30), 및 튜브(10)의 다른 측면(예를 들어, 우측) 상의 제2 전극 쌍(40)을 갖는 삽관 튜브(10)를 도시한 것이다.

[0054] 초기 삽관 이후에, 환자가 목 수술을 위해 적절히 위치결정된 후에, 튜브 위치를 다시 체크하였다. 자극 및 기록을 위하여, Axon Sentinel 4 EP Analyzer 기계를 이용하였다(Axon Systems Inc.; 미국 뉴욕주 하포그 소재). 이러한 타입의 장치는 전기적 신호를 모니터링하고 검출하는 다중-채널 장치(유발된 전위 모니터링)이다. 다른 적합한 기계가 동일하게 사용될 수 있다. LAR을 기관내 튜브에 결합된 우측 또는 좌측 표면 전극을 이용하여 수술 부위에 대해 대측의 측면 상에 후두 점막의 전기 자극에 의해 유도되었다.

[0055] 이에 따라, 보편적인 사용에서와는 달리, 도 1a 및 도 1b에 도시된 삽관 튜브(10)가 특정 선택 전극에 자극을 기록하고 생성시키고 전달하도록 구성된 기계(예를 들어, Axon Sentinel 4 EP Analyzer 기계)에 작동 가능하게 연결되었다는 것이 인식될 것이다. 예를 들어, 튜브의 일 측면 상의 전극(들)은 자극 전극(들)인 것으로 선택될 수 있으며, 전극(들)이 전기적으로 연결된 장치는 이에 따라, 이러한 전극에 전기적 자극을 공급한다. 튜브의 다른 측면 상의 전극(들)은 이에 따라, 선택되고 기록 전극(들)으로서 역할을 할 것이다. 이는 좌측 전극 및 우측 전극 둘 모두가 단지 기록 전극으로서 작용한다는 점에서 예시된 삽관 튜브의 보편적인 사용과 직접적인 대조를 이룬다.

[0056] 4mA 이하의 강도에서의 단일 자극(0.1 내지 1ms 시간) 또는 한 쌍의 자극(ISI 2 내지 4ms)이 적용되었다. 자극 인공물을 최소화하기 위해, 반대 극성의 자극에 의해 유도된 2개의 반응이 평균처리되었다. 기관내 튜브에 결합된 수술 부위에 대해 동측(및 자극 측면에 대해 대측의) 표면 전극은 LAR의 대측 R1(cR1) 및 R2(cR2) 반응을 기록하기 위해 사용되었다. cR1 반응 및 cR2 반응은 자극 측면에 대한 대측 성대 주름 근육에서 유도된, 짧은 및 긴-잠복 반응 각각으로서 규정되었다(도 1c). 신호는 증폭되고(4000), 필터링되고(1.5 내지 1000Hz의 밴드폭), 오프-라인 분석을 위해 컴퓨터에 저장되었다.

[0057] 전술한 연구의 결과는 하기와 같다. 28 내지 84세(55 ± 20 , 평균 \pm SD)의 3명의 남성 및 12명의 여성이 존재하였다. 모든 환자에서, LAR은 양측으로 성공적으로 유도되었다. cR1 반응은 모든 경우에 수술 전반에 걸쳐 신뢰성 있게 유도되었다(도 1a 내지 도 1c). cR2 반응은 또한 10명의 환자에서 나타났다. 우측 성대 주름 및 좌측 성대

주름에 대한 cR1 반응의 평균 개시 잠복 및 진폭(측정된 피크 대 피크)은 표 2(하기에 기술됨)에 제시된다. 유도된 cR2 반응의 평균 개시 잠복이 또한 나타난다.

[0058] LAR을 유도하기 위해 요구되는 전류의 강도는 2mA(0.1ms 시간) 내지 4mA(1ms 시간)에서 다양하였으며, 각 환자에 대해 반사를 유도하기 위해 요구되는 강도는 신뢰성 있는 cR1 반응을 얻기 위해 수술 전반에 걸쳐 조정되었다. 베이스라인으로부터의 반응의 증가된 잠복기 및 감소된 진폭으로서 나타나는 LAR의 가역적 변화는 모든 수술 동안 일어나는 것으로 나타났다. 모든 수술에서, 이러한 변화의 타이밍은 RLN 상에 직접적으로 스트레치 또는 압축되는 외과적 조작과 시간적으로 관련이 있다. RLN이 수술 부위를 벗어난 시간 동안, LAR은 진폭 및 잠복기에서 일정하게 유지되었다. 어떠한 환자도 수술중 전체 반사 손실을 가지지 않았으며, 수술후에, 어떠한 환자도 객관적인 성대 마비를 나타내지 않았다. LAR의 자극 또는 기록과 관련된 수술중 또는 수술후 합병증이 어떠한 환자에게도 나타나지 않았다.

[0059] 전술한 연구는, 전체 정맥내 전신 마취 하의 환자에서 LAR을 유도함으로써 목 수술 동안 후두 신경의 감각 및 운동 경로 모두를 모니터링의 타당성을 나타낸다. 이러한 신규한 방법은 한 측면 상에 후두 점막을 자극시키고 마주하는 측면 상에 대측 성대 주름 반응을 기록하기 위해 상업적으로 입수 가능한 기관내 튜브를 사용하기 때문에(cR1 및 cR2), 단순하고, 비침습적이고, 널리 적용 가능하다.

[0060] 이러한 방법을 이용하여, 본 출원인은 모든 포함된 목 수술 전반에 걸쳐 LAR 경로의 기능적 무결성을 성공적으로 평가할 수 있었다. 이에 따라, 이러한 후두 반사는 미주 신경 및 반회 후두 신경 기능의 연속적인 모니터링을 위한 신규한 방법을 나타낸다. LAR은 흡입으로부터 후두를 보호하는 뇌간 반사이다. LAR의 구심성 분지 및 원심성 분지는 미주 신경, SLN 및 RLN의 2개의 별개의 분지에 의해 매개된다. 구심성 분지는 iSLN을 통해 성문상 및 성문 점막에서의 감각 수용체(유사하게, 기계수용체 및 화학수용체)로부터의 정보를 지닌다. 후두의 하부 성문 및 서브성문 영역은 표면 기반 기관내 튜브 전극으로의 점막 자극 동안 또한 반사에 기여할 수 있는 RLN으로부터 감각 섬유를 수용한다. LAR의 원심성 분지는 RLN의 운동 섬유에 의해 매개된다.

[0061] 종래 연구에서는, iSLN의 전기 자극이 후두의 폐각근(adductor muscle)에서 여러 기록 가능한 반응을 유도한다는 것이 나타났다. 동측 R1(iR1)으로 불리는 초기 동측 반응(자극에 대한)은 마취된 고양이, 개, 돼지 및 인간에서 광범위하게 기록되었다. 성대 주름 근육의 대측 내전을 수반하는 짧은 잠복기 대측 R1 반응(cR1)은 마취된 고양이, 깨어있는 인간, 및 저용량의 전신 마취 하의 인간에서 일정하게 기록되었다. 양측 성대 내전을 형성시키는 더 긴 잠복기 R2 반응은 깨어있는 인간에서 기록되었다. 깨어있고 마취된 인간에서의 iR1의 잠복기는 통상적으로 13 내지 18ms(밀리초)이다. 또한, 인간 cR1 반응의 잠복기가 iR1 반응의 잠복기보다 대략 4ms 더 길다는 것이 주지되어야 하며, iR1 및 cR1 반응에 대한 뇌간 회로의 상이한 모델을 제안하였다. iR1은 iSLN으로부터 고립로(tractus solitarius)의 동측 핵을 통해 동측 의핵의 운동 핵까지 투영하는 것이 제안되었다. 반대로, cR1은 고립로의 동측 핵으로부터 망상체 내의 2 내지 3개의 추가적인 개재뉴런 시냅스를 통해 대측성 의핵까지 투영하여, 반사의 대측 내전을 제공할 것이다. cR1 반응의 존재는 중추 촉진에 의해 지지될 것이고, 결과적으로 용량-의존 방식으로 마취에 의해 억제될 것이다. 후속하여, 깊은 전신 마취 하의 동물(고양이는 제외) 및 인간에서 대측 반응을 유도함에 있어서 이러한 인지된 어려움으로 인하여, 다른 연구는 양측 반사인 LAR에도 불구하고 cR1 반응을 다루지 않는다. 본 연구에서, 본 출원인은 문헌[Sasaki et al (2003)]에서 0.5 MAC의 아이소플루란 10(높은 폐포 농도에서는 아님)에서 유도될 수 있는 cR1 반응과 유사하게, TIVA로의 전신 마취 하의 환자에서 cR1 반응을 유도하는 실행 능력의 증거를 제공한다. TIVA 하의 100% 환자에서 cR1을 유도하는 능력은 기도 보호 메커니즘으로서 이러한 반사의 견고한 특성을 증명한다.

[0062] RLN의 연속적 수술중 모니터링을 위한 현재 이용 가능한 방법은 모니터링 프로브의 배치를 위한 RLN 및/또는 미주 신경의 수술적 노출에 의존한다. 이에 따라, 목 내에 추가적인 모니터링 장치의 배치를 필요로 하지 않으면서 자극 및 기록 목적을 위한 기관내 튜브의 표면 전극을 사용하는 능력은 다른 현재 이용 가능한 기술에 비해 상당한 장점이다. 실제 신경 노출 없이 연속 신경 무결성 피드백을 얻는 방법은 또한, 수술 절차에 대한 이러한 기술의 잠재적인 사용을 확대하며, 여기서, RLN(또는 iSLN)은 위험하고, 수술 부위에서 반드시 직접적으로 시각화되는 것은 아니다. 또한, 이러한 방법은 수술중 구심성 후두 신경 기능을 평가하는 능력을 가지며, 이는 이전 방법에서 결여된 것이다. 뇌간 및 기본 두개골 수술은 종종 미주 신경의 무결성에 대한 상당한 위험을 지닌다. 수술중 모니터링을 위한 현 방법은 미주 신경의 뇌신경 맵핑 및 피질연수 운동 유발 전위(MEP)를 포함한다. 뇌신경 맵핑은 가장 잘 사용되는 방법들 중 하나이지만, 외과 의사 참여에 의존적이고, 연속적으로 사용될 수 없다. 피질연수 MEP는 종종 사용되는 경우에, 신경, 핵, 및 중심 경로의 무결성을 연속적으로 평가할 수 있지만, 이러한 것은 수술을 방해하는 경두개 전기 자극으로 인해 운동을 유발하고, 이에 따라, 적용 빈도가 제한된다. 상반되게, LAR은 수행하기 쉽고 운동을 유발하거나 수술 절차에 대한 어떠한 방해도 야기시키지 않는다.

그러나, 이러한 것이 미주 신경의 무결성 및 모호한 핵을 평가하지만, 핵상 경로의 무결성은 평가할 수 없다는 것이 주지되어야 한다. 기관내 튜브 상의 전극의 위치결정은 이러한 반사의 성공에 결정적으로 중요하다. 전극은, 이러한 것이 자극 및 기록 목적 둘 모두를 위해 성문 점막을 마주하도록 위치결정되어야 한다. 감상선 수술 동안에 튜브가 어떻게 위치결정되어야 하는 지를 기술하는 종래 문헌이 존재하며, 이러한 가이드라인은 정확한 튜브 배치를 확보하는 데 도움을 준다. 반사의 수술중 변화가 후두 신경이 위험에 있는 수술 동안에 일어나는 경우에(베이스라인 기록과 비교하여 진폭의 감소 또는 잠복기의 증가), 여러 인자가 다루어져야 한다. 첫째로, 자극 강도는 반사 추적이 베이스라인 수준까지 되돌아갈 때까지 증가되어야 하는데, 왜냐하면, LAR을 유도하기 위한 임계값이 수술 조작으로 인해 변경될 수 있기 때문이다. 강도의 증가가 반사를 베이스라인 기록까지 회복하지 못하는 경우에, 외과 의사에게 경고되어야 하고, 그 순간에 신경이 스트레칭되는 경우를 요청한다. 그러한 경우에, 조직의 단순한 이완은 반사를 회복시킬 수 있다. 조직 풀어짐이 완전 회복을 야기시키지 못하거나 외과 의사가 그 시간에 신경 부근에서 작동하지 않는 경우에, 튜브 위치는 체크되어야 한다. 튜브 위치는 후두경을 이용함으로써 최적으로 체크되지만, 이는 또한, 튜브를 회전 또는 근위-원위방향으로 이동시키고 각 신규한 튜브 위치에서 반사를 시험함으로써 후두경을 사용하지 않고 체크될 수 있다. 마지막으로, 상기 조작이 반사를 베이스라인 수준까지 회복시키지 않는 경우에, 신경 손상의 압박으로 인한 실제 반사 변화가 의심될 수 있다. LAR의 손실은 외과 의사가 수술을 중단하고 신경 손상을 확인하기 위해 수술 부위에서 분석하기 위한 경고 기준이다.

표 1

| 환자 | 성별 | 연령 | 진단 | 수술 |
|----|----|----|--------------------|----------------|
| 1 | F | 35 | 좌측 감상선종 | 좌측 감상선 절제술 |
| 2 | M | 50 | 전이성 감상선 암종 | 전체 감상선 절제술 |
| 3 | F | 78 | 척추전방전위증 C4 및 C5 | 전방 경부 절제술 및 융합 |
| 4 | F | 80 | 부감상선 기능 저하증 | 부감상선 절제술 |
| 5 | F | 28 | 감상선종을 갖는 감상선 염증 질병 | 전체 감상선 절제술 |
| 6 | F | 63 | 감상선 결절 | 전체 감상선 절제술 |
| 7 | F | 79 | 우측 감상선 암종 | 전체 감상선 절제술 |
| 8 | F | 70 | 우측 감상선종 | 우측 감상선 절제술 |
| 9 | F | 31 | 감상선종 | 전체 감상선 절제술 |
| 10 | F | 49 | 감상선종 | 전체 감상선 절제술 |
| 11 | M | 55 | 좌측 감상선 결절 | 좌측 감상선 절제술 |
| 12 | F | 35 | 우측 감상선 결절 | 우측 감상선 절제술 |
| 13 | M | 35 | 감상선관낭종 | 좌측 감상선관낭종의 절제 |
| 14 | F | 57 | 우측 감상선 결절 | 우측 감상선 절제술 |
| 15 | F | 84 | 부감상선 기능 저하증 | 부감상선 절제술 |

M: 남성; F: 여성; 연령으로 표현된 나이

표 2

| | 대측 R1 | | | | 대측 R2 | |
|----|----------|---------|----------|---------|----------|----------|
| | 우측 VF 기록 | | 좌측 VF 기록 | | 우측 VF 기록 | 좌측 VF 기록 |
| | 잠복기 (ms) | 진폭 (uV) | 잠복기 (ms) | 진폭 (uV) | 잠복기 (ms) | 진폭 (uV) |
| 평균 | 22.4 | 243.4 | 22.2 | 222.7 | 61.1 | 59.9 |
| SD | 2.5 | 122.6 | 2.4 | 136.3 | 7.0 | 6.2 |
| 최대 | 25.9 | 528.6 | 27.1 | 495.4 | 70.6 | 71.8 |
| 최소 | 17.6 | 95.2 | 18.4 | 81.0 | 53.3 | 53.3 |

VF: 성대 주름

적어도 상기 연구를 기초로 하여, 기관내 튜브 표면 기반 전극 및 대측 R1 반응을 이용한 LAR의 수술중 적용은 수술 동안 반회 후두 신경 및 미주 신경 무결성을 모니터링하는 실행 가능한 방법이다. 상기 연구로부터의 결과

는, LAR이 각 수술 절차 시간 동안 100%의 환자에서 신뢰성 있게 유도되었음을 나타낸다. cR1 반응의 평균 개시 잠복은 $22.4 \pm 2.5\text{ms}$ (우측) 및 $22.2 \pm 2.4\text{ms}$ (좌측)이었다. cR2 반응은 10명의 환자에서 나타났다(66.7%). 수술전후 합병증 또는 부작용이 관찰되지 않았다.

[0066] 결과적으로, LAR은 미주 신경에 대한 신규한 신경-모니터링 기술이고, 특히, 후두 신경 및 미주 신경을 수술 중에 모니터링하기 위한 신규한 방법을 나타낸다. LAR은 전체 미주 신경 반사궁을 모니터링하고, 이에 따라, 미주 신경 무결성이 손상될 수 있는 모든 수술에 적용 가능하다. 현 모니터링 기술에 비한 장점은 단순성, 추가적인 신경 프로브의 배치 없이 신경 기능을 연속적으로 모니터링하는 능력, 및 감각 및 운동 경로 둘 모두의 무결성을 평가하는 능력을 포함한다.

[0067] 도 10 내지 도 14는 다른 실시형태에 따른 대안적인 삽관 튜브(500)를 예시한 것이다. 삽관 튜브(500)는 삽관 튜브(100)와 유사하고, 환자 내에 삽입하기 위한 원위 단부 및 환자의 외측에 위치되고 위치결정된 근위 단부(미도시됨)를 포함하는 긴 구조(튜브형 바디) 형태를 갖는다. 삽관 튜브(500)는 임의의 수의 상이한 크기로 형성될 수 있고, 임의의 수의 상이한 형상을 갖도록 형성될 수 있다. 그러나, 원형이 가장 일반적이다. 삽관 튜브(100)와 같이, 삽관 튜브(500)는 튜브의 하나 이상의 섹션이 하나의 형상(예를 들어, 원형)을 가질 수 있으며 하나 이상의 다른 섹션이 다른 상이한 형상(하기에 기술되는 바와 같이 삼각형)을 가질 수 있다는 점에서 가변 단면 형상을 가질 수 있다.

[0068] 하나 이상의 팽창 가능한 부재

[0069] 또한, 삽관 튜브(100)와 같이, 삽관 튜브(500)는 제1 팽창 가능한 부재(110)를 포함하고(도 2 참조), 선택적으로, 제1 팽창 가능한 부재(110)에 대해 근위에 이격된 제2 팽창 가능한 부재(120)를 포함한다(도 2 참조). 단순화를 위하여, 제1 팽창 가능한 부재(110) 및 제2 팽창 가능한 부재(120)는 도 10에 도시되어 있지 않다. 도 10 내지 도 12에 도시된 전극 섹션(전극 구역)(510)이 삽관 튜브(500)의 긴 바디를 따라 제1 팽창 가능한 부재와 제2 팽창 가능한 부재 사이에 위치결정된다는 것이 인식될 것이다.

[0070] 일반적으로 삼각형 전극 섹션

[0071] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 삽관 튜브(500)의 제1 팽창 가능한 부재(110)와 제2 팽창 가능한 부재(120) 사이에 위치될 수 있는(도 2), 전극 섹션 또는 구역(510)은 전극 섹션 형태를 가질 수 있다. 더욱 상세하게, 전극 구역(510)은 다기능성 전극 섹션으로서 구성된다. 특히, 자극 전극이 제2 커프(제2 팽창 가능한 부재(120)) 상에 배치된 이전 실시형태와는 달리, 전극 구역(510)은 하기에 상세히 기술되는 바와 같은 기록 전극 및 자극 전극 둘 모두를 포함한다.

[0072] 도시된 바와 같이, 전극 구역(510)은 이전 실시형태의 전극 섹션(200)과 같이 일반적으로 삼각형이다. 도 12 및 도 13에 도시된 바와 같이, 삽관 튜브(500)의 전극 구역(510) 내에서, 삽관 튜브는 삼각형인 제1 부분(520) 및 제1 부분(520)으로부터 외측으로 방사상으로 돌출하는 인접한 제2 부분(530)을 갖는다.

[0073] 도 10 내지 도 12는 삽관 튜브(100)에 대한 예시적인 구조를 예시한다. 이전 실시형태와 같이, 구역(510) 위(및 제1 팽창 가능한 부재(110)(도 1) 위)의 위치에서의 삽관 튜브(500)의 단면의 형상은 원형이라는 것이 인식될 것이다. 도 13은 구역(510) 내의 위치에서의 삽관 튜브(500)의 단면이 일반적으로 삼각형임을 도시한 것이다. 또한, 이전 실시형태와 같이, 구역(510) 아래(및 제2 팽창 가능한 부재(120)(도 1) 아래)의 위치에서의 삽관 튜브(500)의 단면의 형상이 원형이라는 것이 인식될 것이다. 구역(510) 내의 삽관 튜브(500)의 외부 표면의 일반적으로 삼각형은 후두 조직과 접촉하는 삽관 튜브(500)의 표면적을 증가시키면서, 후두 해부학과 일치하고 삽관 튜브(500)의 회전을 방지하도록 구성된다. 일반적으로 삼각형의 삽관 튜브(500)가, 삼각형을 갖는 통합 돌출부(연장부)에 의해 규정되고 원형 튜브 부분으로부터 외측으로 방사상으로 연장한다는 점에서 도 12 및 도 13에 도시된 바와 같은 삽관 튜브의 정면 부분으로 제한될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 삽관 튜브에 대한 후방 양상은 도시된 바와 같은 보편적인 삽관 튜브와 유사한 원형이다. (튜브의 별개의 국소 영역에서 삼각형의 돌출부의 포함에 의한) 정면 부분의 변형은 좌측/우측 회전을 감소시킬 수 있고, 후방 튜브 부분의 직경을 증가시키지 않는다. 하기에 기술되는 바와 같이, 이러한 증가된 표면적은 증가된 전극-조직 접촉을 허용한다.

[0074] 도 10 내지 도 14는 전극 섹션(510)에 관한 세부사항을 도시한 것이다. 도 13에 도시되고 상기에 기술된 바와 같이, 삽관 튜브(500)는 일반적으로 제1 측면 표면(면)(522), 마주하는 제2 측면 표면(면)(524), 전면 부분인 제3 측면 표면(면)(526), 및 후방 부분인 마주하는 제4 측면 표면(면)(528)을 포함하는 것으로 여기질 수 있는 구역(510)(전극 섹션)에서 일반적으로 삼각형 단면을 갖는다. 중심, 원형의 구멍이 또한, 구역(510)에 형성된다. 도시된 바와 같이, 제1 측면 표면(522) 및 제2 측면 표면(524)은 서로에 대해 각도를 이루는 약간 구

부러지거나 평면 표면일 수 있으며, 제3 측면 표면(526) 및 제4 측면 표면(528)은 아치형 형상을 가질 수 있다. 제3 측면 표면(526)은 제4 측면 표면(528) 미만의 아치형 길이를 갖는다.

[0075] 기록 전극

[0076] 전극 구역(510)은 복수의 기록 전극을 포함하고, 특히, 활성 기록 전극 형태의 적어도 하나의 제1 전극(530), 및 기준 기록 전극 형태의 적어도 하나의 제2 전극(540)을 포함한다. 전극(530, 540)은 하기에서 더욱 상세히 기술된다.

[0077] 전극 구역(510)은 바람직하게는, 정밀한 적용(예를 들어, 수술 부위의 위치)에 따라 자극 및 기록 조직 반응 둘 모두를 제공하도록 구성된 양측 활성 전극을 포함하며, 이에 따라, 적어도 2개의 기록 전극이 존재하며, 적어도 하나의 전극은 구역(510) 내의 삼관 튜브(500)의 일 측면 상에 존재하며, 적어도 하나의 전극은 구역(510) 내의 삼관 튜브(500)의 다른 측면 상에 존재한다.

[0078] 예시된 실시형태에서, 하나의 기록 전극(530)은 제1 측면(522) 상에 위치되며, 하나의 기록 전극(540)은 마주하는 측면(524) 상에 위치된다. 도시된 바와 같이, 바람직하게는, 제1 측면(522) 상에 한 쌍의 기록 전극(530) 및 제2 측면(524) 상에 한 쌍의 전극(540)이 존재한다. 전극(530)은 삼관 튜브(500)를 따라 종방향으로 진행할 수 있고, 서로 평행하며, 유사하게, 전극(540)은 삼관 튜브(500)를 따라 종방향으로 진행할 수 있고, 서로 평행하다. 도 12 및 도 13에서 최상으로 도시된 바와 같이, 하나의 전극(530)은 전면(일반적으로 삼각형) 돌출부에 근접하며, 다른 전극(530)은 후측면에 더 가까운 원형 바디를 따라 위치된다. 하나가 전면 돌출부 부근에 위치될 수 있고 다른 하나가 후측면에 더 가깝다는 점에서 전극(540) 쌍에 대해서 동일하다.

[0079] 도 11은 전극 구역(510)의 측면도(lateral view)를 도시한 것이며, 한 쌍의 기록 전극(이러한 경우에, 전극(540))이 볼 수 있다는 것이 측면도로부터 나타날 수 있다(다른 측면도로부터, 다른 쌍의 전극(530)이 볼 수 있음).

[0080] 자극 전극

[0081] 예시된 실시형태에서, 상기 실시형태와는 상반되게, 전극 구역(510)은 도면에 도시된 바와 같이 전극 구역(510) 내에 삼관 튜브(500)의 외부 표면을 따라 배치된 하나 이상의 자극 전극(550)을 포함한다. 예시된 실시형태는 삼관 튜브(500)의 제4 측면(528)(후측면)을 따라 위치된 한 쌍의 자극 전극(550)을 포함한다. 기록 전극(530, 540)과 같이, 자극 전극(550)은 종방향으로 진행될 수 있고 이격된다(평행 방식으로).

[0082] 기록 전극(530, 540) 및 자극 전극(550)의 길이가 일반적으로 동일한 것으로 도시되고 폭이 일반적으로 동일한 것으로 도시되어 있지만, 길이 및/또는 폭이 상이할 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0083] 후방 위치결정 및 한 쌍의 자극 전극(550)의 사용의 결과로서, 자극 전극(550)은 시스템의 자극 전극이 되며, 제1 전극 어레이(230) 및 제2 전극 어레이(240)는 기록 전극이 된다. 이러한 타입의 배열의 하나의 장점은 좌측 및 우측 측면을 동시에 기록하는 것이 가능하다는 것이며, 이는 연속적으로 기록할 수 있기 전에 수술 부위에 대해 동측 측면 상에 미주 신경 전극을 배치시키는 것을 필요로 하는 단지 현재 이용 가능한 연속 모니터링 기술로 가능한 것은 아니다. 제1 전극 어레이(530) 및 제2 전극 어레이(540)는 단지 기록 전극으로서 역할을 하고, 이에 의해 양측 기록 커버리지를 제공한다.

[0084] 예시된 실시형태에서, 전극 구역(510)은 또한, 전극 구역(510)의 일 측면을 따라 하나의 자극 전극(550)이 배치되고 다른 자극 전극(550)이 전극 구역(510)의 다른 측면을 따라 배치된 양측 전극 구성을 갖는다.

[0085] 삼관 튜브(500)의 설계는 신호 특이성을 개선시키고, 전극과의 조직 접촉을 증가시키고, 삼관 튜브(500)의 회전 및 근위/원위 운동을 방지함으로써 IIONM 및 CIONM을 개선시킨다.

[0086] 선택적 제2 팽창 가능한 부재(벌룬 또는 커프)(120)(도 2)는 삼관 튜브(500)를 따라, 근위/원위 운동을 방지하기 위해 후두에 대해 원위인 위치에 위치결정될 수 있다.

[0087] 전술된 바와 같이, 커프들(도 1의 제1 팽창 가능한 부재 및 제2 팽창 가능한 부재) 사이의 삼관 튜브(500)의 삼각형 외부 표면은 후두 해부학과 일치하고, 이에 따라, 회전을 방지하고, 전극-조직 접촉을 증가시킨다.

[0088] 커프들(도 1의 제1 팽창 가능한 부재 및 제2 팽창 가능한 부재) 사이에 양측 전극 어레이(예를 들어, 양측 기록 전극(530, 540) 및 양측 자극 전극(550))의 배치는 신호 대 노이즈 비율을 개선시킨다.

[0089] 도 14에 도시된 바와 같이, 자극 전극(550)은, 예시된 실시형태에서, 후방 피열 막 자극 전극인 것으로 여겨질

수 있다. 예시된 삽관 튜브(500)은 양측 반사 기록을 허용한다. 이에 따라, 예시된 삽관 튜브(500)는 기록 전극인 4개의 전극(2개의 쌍) 및 자극 전극인 2개의 전극(1개의 쌍)을 갖는 총 6개의 전극(3개의 쌍)을 포함한다.

[0090] 실시예 2 - 환자 연구

[0091] 절차

[0092] 10명의 환자가 등록되었다. 모든 환자에 모니터링된 기관내 튜브(NIM Trivantage tube, Medtronic Inc)를 삽관 하였다. 직접 후두경검사를 수행하고, 후두를 가사상태로 만들었다. 양극성 프로브를 사용하여 상이한 후두 하위부위를 자극하였다. 자극 부위로부터 전류 확산을 최소화하기 위하여 양극성 자극을 사용하였다. 하위부위는 전방 및 후방 막 성대 주름, 피골 연골의 내측 표면 위의 후방 성문상, 중간 가성대 주름, 후두개경, 후두개 침단 및 하위성문을 포함하였다. IRB에 의해 승인된 최대 전류는 10mA였으며, 모든 하위부위는 초기에 이러한 수준에서 자극되었으며, 성대 주름 반응은 시각적으로 및 기관내 튜브 전극에 의해 기록되었다. 10mA 자극 시에, 양측 반사 반응을 유도한 하위부위는 3mA에서 시작하여 1mA 증분으로 증가시키면서 자극하여, 반사가 처음으로 양측성이 된 곳을 규정하였다. 사용된 펄스 시간은 500 uS이었다. 본 연구는 아이칸 의과 대학(마운트 시나이 소재)의 기관검토회위원회(Institutional Review Board)에 의해 승인되었다.

[0093] 결과

[0094] 10명의 환자가 등록되었다. 모든 환자에서, 후방 성문상 자극은 모든 환자에서 강력한 양측성 수축성 반응을 유도하였으며, 수축성 강도는 내측 피골 연골 위의 자극 시에 아래에서 위의 방향으로 증가한다. 심실 주름 및 후두개 침단은 가변 반응을 유도하였으며, 이는 거의 통상적으로 동측성이지만 더 높은 전류의 자극에서 하위세트의 환자에서 양측성이 되었다.

[0095] 튜브 설계에 대한 영향

[0096] 100% 환자에서 후방 자극 시에 강력한 양측 LAR 반응의 존재는 바람직한 실시형태에서 LAR 튜브에 대한 자극 전극이 후방에 배치될 것이고, 각 피골 연골의 내측 표면에 인접함을 시사한다. 이러한 바람직한 실시형태에서, 기록 전극은 측면 윤상피열근에서 반응을 기록하기 위하여, 측면 튜브 표면 상에 더욱 앞에서 최상으로 배치된다. 인간 후두와 관련한 이러한 반응의 토포그래피는 이전에 조사되지 않았으며, 본 출원인에 의해 생성된 데이터 이외의 어떠한 데이터도 존재하지 않는다.

[0097] 실시예 3

[0098] 도 15는 본 발명에 따른 삽관 튜브의 예시적인 전극 섹션의 단면도이다. 도 15는 삽관 튜브의 일부인 상이한 타입의 전극에 대한 예시적인 치수 및 예시적인 배치를 나열한다. 이러한 실시예에서, 각 기록 전극은 약 3 mm의 폭 및 약 30 mm의 길이를 가질 수 있다. 또한 도시된 바와 같이, 삽관 튜브의 각 측면 상에, 인접한 기록 전극들 사이의 전극간 갭은 약 7 mm이다. 각 자극 전극은 약 2 mm의 폭 및 약 50 mm의 길이를 가질 수 있다. 도시된 바와 같이, 인접한 기록 전극들 사이에 전극간 갭은 약 4 mm일 수 있다. 도 15에서 기록 전극이 도 13에서 기록 전극(530, 540)에 해당할 수 있으며, 자극 전극이 도 13에서 자극 전극(550)에 해당할 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0099] 도 10, 도 11 및 도 14는 성대에 대한 장치(삽관 튜브)의 위치결정을 보조하는 성대 레벨 마커(십자 기호)를 도시한 것이다. 마커는 시각화를 위해 튜브 상에 형성된 라인(표시)일 수 있다.

[0100] 실시예 4 - 환자 연구

[0101] 절차

[0102] 갑상선절제술(n=91) 또는 부갑상선절제술(n=9)을 받은 100명의 환자가 포함되었다. 모든 환자는 가요성 경비 후두경검사를 통한 수술 전(1달 내에) 및 수술 후(1주 내에) 후두검사를 받았다. 수술후 성대 주름 마비 또는 마비들을 갖는 환자는 정상 성대 주름 기능이 되돌아갈 때까지 매달 관찰되었다. 80명의 환자는 수술전 및 수술하고 1주 후에 성대 주름 Handicap Index-10 설문지를 완성하였다.

[0103] 프로포폴 및 숙시닐콜린으로 마취를 유도하고 프로포폴 및 오피오이드(레미펜타닐)로의 전정맥 마취(TIVA)를 이용하여 유지하였다. 흡입 및 국소 후두 마취제를 사용하지 않았다. 삽관을 Nerve 무결성 Monitor TriVantage 기관내 튜브(NIM TriVantage™, Medtronic Xomed Inc.; 미국 플로리다주 잭슨빌 소재)로 수행하였다. 환자의 목을 확장시키고, ET 위치를 비디오 후두경검사(GlideScope, Verathon Inc. 미국 워싱턴주 시애틀 소재)을 이용하여 다시 체크하고 조정하여 전극을 우측 및 좌측 후두 점막과 직접 접촉시켰다. 튜브를 표준 테이프, 및 환자

중 75%에서, 경구 기관내 튜브 파스너(Anchor-Fast™, 미국 일리노이주 리버티빌 소재)로 고정시켰다.

[0104] 수술중 모니터링 기술

[0105] 미주 신경 및 반회 후두 신경의 IIONM

[0106] 신경 자극을 피하 흉골 참존 니들을 구비한 단일극성 휴대용 자극 프로브(Medtronic Xomed, 미국 플로리다주 잭슨빌 소재)로 수행하였다. 반복률 4Hz에서 최대 강도 2mA에서 0.1ms 시간의 단일 자극을 적용하였다. 반응을 NIM-Response 3.0 기계(Medtronic Xomed, Inc., 미국 플로리다주 잭슨빌 소재) 상에서 자극시키고 기록하였다. 신호의 손실(LOS)은 미주 및 RLN 자극 동안 후두 촉진 시에 부재 후방 윤상연골 근육 경련 반응을 갖는 100 μ V 미만의 EMG 진폭 반응으로서 규정되었다. LOS는 타입 1(분절형) 및 타입 2(확산형) 손상으로 분류되었다.

[0107] LAR-CIONM

[0108] LAR을 ET 전극을 이용하여 수술 부위에 대해 대측 측면 상에 후두 점막의 전기 자극에 의해 유도하였다. 파최고 자극을 위해 필수적인 최소 전류를 이용하여 15mA 이하의 강도에서의 단일 자극(0.1 내지 1ms 기간)을 적용하였다. 성대 주름 내전을 자극 측면에 대해 대측의 ET 전극에 의해 기록하였다. 반응을 Axon Sentinel 4 EP Analyzer 기계(Axon Systems Inc.; 미국 뉴욕주 호포지 소재) 또는 Medtronic Eclipse® 시스템(Medtronic Xomed, Inc., 미국 플로리다주 잭슨빌 소재) 상에서 자극시키고 기록하였다. 신호를 필터링하고(밴드폭 1.5 내지 1,000Hz), 오프라인 분석을 위해 저장하였다.

[0109] 분석

[0110] 수술전 검사와 수술후 검사 간의 성대 주름 기능의 감소를 갖는 모든 환자를 분석하였다. 폐쇄 LAR 값은 개방 값, 수술후 후두 검사 결과, 음성 결과 및 폐쇄 CMAP 값과 상관 관계가 있었다. RLN 마비의 발생 빈도를 결정하기 위해 기술적 분석을 수행하였다. 양측 $P < 0.05$ 는 유의미한 것으로 간주되었다. LAR-CIONM을 이용한 후두 기능성 결과의 예측을 위한 민감성, 특이성, 및 양성 및 음성 예측 값을 계산하였다.

[0111] 결과

[0112] 이러한 연구에서, 100명의 환자(위험성이 있는 134개의 신경)는 IIONM 이외에 LAR-CIONM을 이용하여 연속적으로 모니터링된 1명의 외과 의사(CFS)에 의해 목 내분비 검사를 받았다. 인구 통계, 수술 적응, 수술 타입 및 병리는 표 3에 개략되어 있다. 모든 Bethesda 3/4 결절은 외과적 개재 전에 분자 검사를 받았다. LAR 베이스라인 값은 피부 절개 전에 얻었다. LAR을 유도하지 못한 경우에, ET 위치는 신뢰성 있는 반사가 얻어질 때까지 조정되었다. LAR 유도능력은 100%이었다. 정상 수술후 후두 기능을 갖는 환자에 대한 평균 개방 및 폐쇄 LAR 진폭은 각각 $313.5 \pm 167.4 \mu V$ 및 $270.3 \pm 159.3 \mu V$ 였다. 비교해 보면, 수술중 RLN 손상으로 인한 비정상 수술후 후두 기능을 갖는 환자에 대한 평균 폐쇄 LAR 진폭은 유의미하게 감소되었다(개방 $359.1 \pm 321.0 \mu V$, 폐쇄 $93.1 \pm 47.0 \mu V$, $p=0.04$). 모든 갑상선 수술에서, RLN을 건인하는 외과적 조작 동안에 반사 잠복기에서 수반되는 증가 없이 LAR 진폭의 일시적 감소가 일어났다(도 16). 조직의 풀어짐은 LAR 진폭의 회복을 초래하였다.

표 3

환자, 질병 및 외과적 인구 통계

| 변수 | 값 |
|---------------------------|-------------|
| 평균 연령(StDev) | 50.8 (15.5) |
| 성별 | |
| 남성 | 18 |
| 여성 | 82 |
| 수술전 외과적 증상 | |
| 압착 증상을 갖는 갑상선종 | 38 |
| 그레이브병 | 4 |
| 고위험 분자 마커를 갖는 베테스다 3 또는 4 | 39 |
| 암종 | 10 |
| 부갑상선 기능 저하증 | 9 |
| 수술 타입 | |
| 좌측 갑상선 폐엽 절제술 | 31 |
| 우측 갑상선 폐엽 절제술 | 33 |
| 전체 갑상선절제술 | 27 |
| 부갑상선 절제술 | 9 |
| 병리 | |
| 양성 | 53 |
| 하시모토 갑상선염/그레이브병 | 29 |
| 악성 | 18 |
| 위험이 있는 신경의 수 | 134 |
| 평균 LAR-CIONM 기간(분) | 105 |

[0113]

[0114]

수술중 RLN 손상을 갖는 환자에서의 수술후 후두 기능

[0115]

표 4는 수술전 신경 기능에 의해 그룹핑된 신경 손상 데이터를 나타낸다. 환자 1 및 환자 2는 대측 주름의 50% 까지 동측 성대 주름의 수술후 운동저하를 갖는 정상 수술전 후두 검사를 받았다. 두 환자 모두는 수술중 미주 신경 자극 동안 감지할 수 있는 후방 윤상연골 근육 경련을 갖는다. 환자 1은 갑상선의 연장과 함께 후방에 위치된 우측 2.2 cm 유두 갑상선 암종을 갖는다. LAR 진폭의 감소는 종양에서 신경의 날카로운 절개 동안 일어났다(77.6% 감소). 정상 후두 기능은 수술 후 5주에 되돌아왔다. 환자 2는 주케르칸들선의 두드러진 결절과 함께 갑상선비대를 가졌고, 67.4% LAR 진폭 감소를 나타내었다. 그녀는 3일째에 좌측 성대 주름 운동 저하를 가졌으며, 수술후 10일까지 정상으로 되돌아갔다.

[0116]

환자 3, 4 및 5는 수술후 일시적 성대 주름 마비와 함께 정상 수술전 후두 검사를 받았다(2.2% 인식되지 않는 신경 마비율). 모두는 수술후 6주에 베이스라인 후두 기능을 회복하였다. 환자 3 및 환자 4는 아마도 견인으로 인해 CMAP 신호의 타입 2 손실(LOS)을 나타내었으며, 환자 5는 인접한 소작법(cautery)로부터의 열 손상으로 인해 타입 1 신경 손상을 나타내었다. 모든 환자는 개방 LAR 값과 폐쇄 LAR 값 간에 60% 초과와 진폭 감소를 가졌

고(표 4), 이의 VHI-10 설문지 상에 유의미한 감소를 나타내었고(평균 수술전 0.67, 평균 수술후 1주 10.3), 이는 수술후 6주에 베이스라인으로 되돌아왔다.

[0117] 환자 6 및 환자 7은 수술후 성대 주름 마비와 함께 수술전 성대 주름 마비를 갖는다. 두 환자 모두는 갑상선의 연장(ETE)의 특징과 함께 후방에 위치된 갑상선 암종을 가졌다. 환자 6에 대하여, 신경은 이러한 부위에서 타입 1 LOS로 종양을 절단되었으며, 개방 LAR 값과 폐쇄 LAR 값 간에 60% 초과 진폭 감소를 나타내었다. 최종 병리는 절개 부위에서 미세한 ETE를 나타내었다. 성대 주름이 내측 위치에서 양호한 톤을 유지하지만, 성대 이동성(cord mobility)은 수술후 10개월에 되돌아오지 않았다. 수술전 및 수술후 VHI-10 스코어는 6.0에서 유사하였다. 환자 7은 종양에 의해 RLN의 완전한 수용을 가졌으며, 신경은 희생되었다. 43.1% LAR 진폭 감소는 개방 LAR 값과 폐쇄 LAR 값 간에 일어났으며, 폐쇄 진폭은 59.2 μ V였다. 그러나, 개방 진폭은 단지 104 μ V이었으며, 이에 따라, 본 발명자는 현재 LAR-CIONM 기술(하기 논의 참조)에 의해 이러한 환자를 '모니터링 가능하지 않음'으로서 분류할 것이다. RLN 신경 문합으로 경신경고리(ansa cervicalis)를 수행하였다. 수술후 5개월에, 그녀의 VHI-10 스코어는 15이며, 이는 20의 수술직후 스코어로부터 개선된 것이다.

표 4

| | LAR-CIONM | | | | | IIONM |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------|----------|
| | LatOP (ms) | LatCL (ms) | AmpOP (μV) | AmpCL (μV) | % 감소 AmpOP- AmpCL | |
| 수술후 마비를 갖는 수술전 정상 성대 주름 기능 | | | | | | |
| 환자 1 | 17.6 | 22 | 654.3 | 146.4 | 77.6 | LTP |
| 환자 2 | 22.7 | 25.1 | 112.3 | 36.6 | 67.4 | LTP |
| 수술후 성대 주름 마비를 갖는 수술전 정상 성대 주름 기능 | | | | | | |
| 환자 3 | 28.3 | 29 | 207.5 | 80.5 | 61.2 | 타입 2 LOS |
| 환자 4 | 22.4 | 23.9 | 1005.8 | 168.1 | 83.3 | 타입 2 LOS |
| 환자 5 | 22.3 | 22.1 | 218 | 80 | 63.3 | 타입 1 LOS |
| 수술후 성대 주름 마비를 갖는 수술전 성대 주름 마비 | | | | | | |
| 환자 6 | 19.2 | 24.3 | 419.9 | 81.1 | 80.7 | 타입 1 LOS |
| 환자 7* | 25.7 | 28.3 | 104 | 59.2 | 43.1 | 횡절단 |

[0118]

[0119] [표 4: 수술후 성대 주름 기능이상을 갖는 환자에 대한 개방 및 폐쇄 LAR 값. 위험이 있는 134개의 신경에 대해, 3명의 환자는 예상치 못한 신경 손상을 가져서 수술후 성대 마비를 초래한다(환자 3, 4 및 5). 환자 1 및 2는 수술후 성대 주름 운동저하(마비)를 가지며, 환자 6 및 7은 암종에 의한 직접 신경 침투를 갖는다. AmpOP 개방 LAR 진폭, AmpCL 폐쇄 LAR 진폭, LatOP 개방 LAR 잠복기, LatCL 폐쇄 LAR 잠복기, μ V 마이크로볼트, ms 밀리초, LOS 신호 손실, LTP 후두 경련 존재; * 텍스트 참조]

[0120] LAR-CIONM 모니터링능력 기준 정의

[0121] 위험이 있는 134개의 신경 중에서, 5개(3.7%)는 수술 절차 전반에 걸쳐 연속적으로 모니터링되지 못하였다. 이러한 환자들 중 4명(80.0%)에 대하여, 대측 신경(즉, '위험'이 없는 신경)은 또한, 모니터링될 수 없는데, 이는 ET 직경이 너무 작고/거나 튜브와 점막 사이의 상당한 분리로 인하여 후두 점막과 차선 자극 전극 접촉을 시사하는 것이다. 이러한 환자는 IIONM 단독으로 성공적으로 모니터링되었으며, 이는 기록 전극이 기능적임을 확인하는 것이다. 다른 환자에 대하여, "위험"이 없는 신경은 LAR을 이용하여 모니터링될 수 있는데, 이는 튜브 회전 문제 또는 부적절한 동측성 점막 접촉을 시사한다.

[0122] 신경 절단 케이스 및 완전 수술후 성대 주름 마비의 경우에 대하여, 100 μ V 미만의 폐쇄 LAR 진폭은 케이스의 80%에서 주목되었으며, 0의 폐쇄 값을 갖는 경우는 존재하지 않았다. IIONM 기준에 의한 LOS를 갖는 경우에서의 이러한 잔류 LAR 활성화는 양측 반사 반응 동안 ET 전극에 대한 대측 성대 주름 근육조직의 수축으로부터 원거리 기록을 반영한다. 이에 따라, LAR-CIONM을 이용한 신뢰성 있는 모니터링을 위하여, 150 μ V의 최소 개방 진폭, 최적으로, 200 μ V 초과가 필요하다. 150 μ V 미만의 개방 진폭을 가질 위험이 있는 신경이 분석으로부터 배제되는 경우(n=20), LAR-CIONM 모니터링능력은 85.1%이었다.

[0123] 임박한 또는 실제 신경 손상에 대한 LAR-CIONM 경고 기준 정의

[0124] 60% 초과 LAR 개방-폐쇄 진폭 감소 또는 100 μ V 미만의 폐쇄 진폭을 갖는 상당히 더 큰 위험이 있는 신경은 이러한 발견 없이 위험한 신경과 비교하여 수술후 신경 마비를 가졌다($p < 0.001$). 이러한 기준을 이용한 LAR-CIONM의 양성 예측 값(PPV), 음성 예측 값(NPV), 민감성 및 특이성은 표 5에 제시되어 있다. 중요하게, 150 μ V 미만의 개방 진폭을 갖는 환자가 배제된 경우(n=20), 수술후 성대 주름 기능이상을 갖지 않는 60% 초과 LAR 개방-폐쇄 진폭 감소를 갖는 환자가 존재하지 않으며, 60% 미만의 감소를 갖는 모든 환자는 정상 수술후 성대 주름 기능을 갖는다. 통계학적으로, 이는 100%의 PPV/NPV/민감성/특이성에 해당한다.

표 5

| LAR 경고 기준 | 민감성 | 특이성 | PPV | NPV |
|---------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| >60% 진폭 감소 | | | | |
| 모든 환자 | 85.7 (42.1-99.6) | 99.2 (95.5-100.0) | 99.2 (95.2-99.9) | 99.2 (95.2-99.9) |
| 개방 진폭 <150 μ V 배제됨 | 100.0* | 100.0* | 100.0* | 100.0* |
| 폐쇄 진폭 <100 μ V | | | | |
| 모든 환자 | 66.7 (22.3-95.7) | 98.1 (93.4-99.8) | 66.7 (31.2-89.8) | 98.1 (94.4-99.4) |
| 개방 진폭 <150 μ V 배제됨 | 66.7 (22.3-95.7) | 100.0 (96.6-100.0) | 100.0* | 98.15 (94.5-99.4) |

[0125]

[0126] [표 5. 150 μ V 미만의 개방 진폭을 갖는 위험이 있는 신경(n=114)을 제외하고 위험이 있는 모든 신경(n=134)에 대한 비가역적 LAR-CIONM 진폭 감소 및 절대 폐쇄 값의 예측값. PPV 양의 예측값, NPV 음의 예측값, * 텍스트 참조]

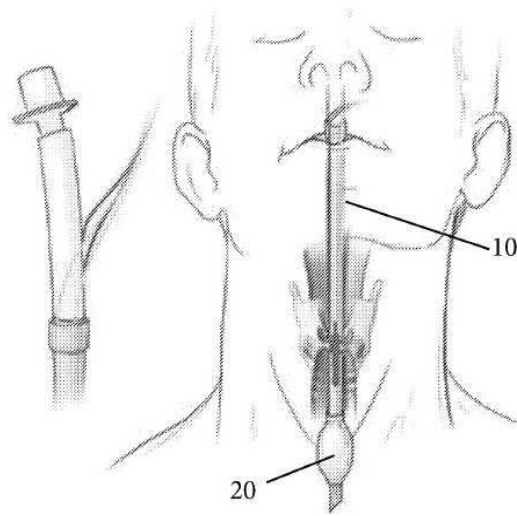
[0127] LAR-CIONM 합병증

[0128] 어떠한 환자도 반사 유도 동안 임의의 시간에 혈액역학적 불안정성을 나타내지 않았다. 1명의 환자는 미주 신경이 LAR-CIONM을 이용하여 수반되는 서맥 없이 1mA에서 간헐적으로 자극을 받을 때 심한 서맥(분당 38 비트)을 나타내었다. 모니터링 기술에 직접적으로 기인한 합병증이 존재하지 않았다. 수술전 기침에 걸린 1명의 환자는 발관후 48시간 동안 기침이 악화되었으며, 수술전에 감기에 걸리지 않은 1명의 환자는 수술 후 4일 동안 기침이 발달하였고, 2일 동안 지속되었다. 1명의 환자는 재위치결정 조작으로 해결되는 수술후 4일에 양성 체위성 현기증의 증상을 나타내었다.

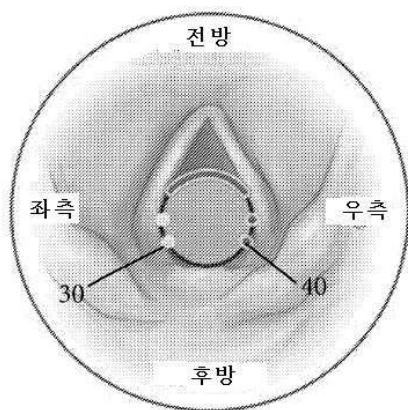
- [0129] 본 방법의 장점
- [0130] 본 명세서에서 논의된 바와 같이, LAR은 수술 절차 동안 미주 신경을 연속적으로 모니터링하기 위한 신규한 방법을 나타낸다. 단지 상업적으로 입수 가능한 미주 신경 CIONM 기술은 전극 배치를 위한 미주 신경의 잠재적으로 해로운 조작을 필요로 한다. 전극 변위는 반복 신경 조작을 수술중에 필요하게 만들고, 유의미한 CMAP 감소를 검출하기 위한 Automatic Periodic Stimulation(APS®) 시스템의 핵심 분석을 방해한다. 상반되게, LAR-CIONM은 미주 신경 반응을 자극하고 기록하기 위해 비-침습적 ET 전극 단독을 사용한다. 이러한 방법적 장점은 LAR-CIONM을 최소 침습적 목 수술 및 신경수술 절차에 특히 매력적이게 만든다.
- [0131] LAR-CIONM 대 CMAP IONM
- [0132] LAR-CIONM은 RLN 스트레치 또는 압축에 의해 유도된 신경 흥분성의 변화에 대해 정교하게 민감한데, 관찰된 LAR-CIONM 진폭 감소의 가역성을 평가하기 위해 수술 절차 동안 조직의 빈번한 이완을 필요로 한다. 이에 따라, LAR-CIONM은 잠재적인 신경 손상의 매우 초기 경보를 제공할 수 있고, 타입 2 LOS 손상을 예방하는 데 CMAP 반응보다 더 효과적임을 입증할 수 있는데, 왜냐하면, 즉각적인 보정 수단이 적용될 때 건인 손상이 가역적일 수 있기 때문이다. LAR의 증가된 잠복기는 이러한 시리즈에서 신경 손상을 예측하지 못하였다. 이는, CMAP 반응에 대한 수술후 신경 마비를 예측하기 위한 '조합된 사건(combined event)'의 개념이 LAR에 적용할 수 없음을 시사하는 것이다. 시도-대-시도(trial-to-trialV), 반사가 LAR-CIONM 동안 잠복기 변동성에 기여할 수 있는 다양한 전도 속도를 갖는 상이한 축색 섬유에 의해 생리학적으로 수행된다는 것이 인식된다. 또한, 외과적 조직 조작 동안 점막에 대한 튜브의 미세한 움직임은 간헐적으로 캐소드 또는 애노드 축삭 탈분극을 선호할 수 있고, 이에 의해 LAR 잠복기 변동성을 증가시킬 수 있다.
- [0133] LAR의 동측 반응을 이용한 LAR의 모니터링
- [0134] 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 명세서에 개시된 장치 및 방법은 자극 및 기록 목적 둘 모두를 위해 반사의 동측성 iR1 성분을 이용하여 LAR을 모니터링하도록 구성될 수 있다.
- [0135] 기관내 튜브에 결합된 수술 부위에 대해 동측(및 또한 자극 측면에 대해 동측)의 표면 전극은 LAR의 동측 R1(iR1) 및 R2(iR2) 반응을 기록하기 위해 사용될 수 있다. iR1 및 iR2 반응은 각각, 자극 측면에 대해 동측성 성대 주름 근육에서 유도되는 짧은 및 긴-잠복기 반응으로서 규정되었다. 예를 들어, 도 13에 도시된 장치는 후방 쌍의 전극(550)이 자극 전극으로서 작용하고, 이의 후방 위치로 인해, 이러한 전극(550)이 동측성 기록 전극, 예를 들어, 전극(들)(530 및/또는 540)에 의해 기록된 동측 반응을 유도하도록 개조되고 구성될 수 있다. 또 다른 전극 배열에서, 도 13의 장치는 자극 전극(550)이 제거되거나 비활성으로 제공될 수 있으며 전극(530, 540) 쌍 각각에 대해, 그러한 쌍의 후방 전극이 자극 전극으로서 작용하고, 쌍의 전방 전극이 기록 전극으로서 작용하도록 변형될 수 있다. 이러한 방식으로, 기록 전극 및 자극 전극은 튜브의 동일 측면 상에 위치된다. 동측성 iR1 기록은 기록 전극(들)로부터 자극 전극(들)의 분리에 의해 달성될 수 있으며, 자극 전극(들)은 기록 전극(들)에 대해 후방에 배치된다. 이러한 교시가 또한 본 명세서에 기술된 다른 구조와 같은 다른 구조를 갖는 튜브에서 실행될 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0136] 목 수술 동안 후두 신경의 감각 및 운동 경로 둘 모두를 모니터링하는 것은 완전 정맥내 전신 마취 하에서의 환자에서 LAR을 유도함으로써 달성될 수 있다. 이러한 신규한 방법은 단순하고, 비침습적이고, 한 측면 상에서 후두 점막을 자극하고 동일한 측면(iR1 및 iR2) 상에서 동측성 성대 주름 반응을 기록하기 위한 상업적으로 입수 가능한 기관내 튜브를 사용하기 때문에 널리 적용 가능하다.
- [0137] 상기 치수가 본질적으로 단지 예시적인 것이고, 이에 따라, 본 발명을 제한하지 않는 것으로 이해될 것이다. 이에 따라, 전극의 크기 및 이의 상대적 배치는 상기 실시예와는 상이할 수 있다.
- [0138] 도면에서 유사한 수치가 여러 도면을 통해 유사한 요소를 나타내고, 도면을 참고로 하여 기술되고 예시된 모든 구성요소 및/또는 단계가 모든 실시형태 또는 배열예에 대해 요구되는 것은 아는 것으로 이해되어야 한다.
- [0139] 전술한 대상은 단지 일 예로서 제공되고, 제한적인 것으로서 해석되어서는 안 된다. 다양한 개질 및 변경은 예시되고 기술되는 하기 예시적인 실시형태 및 적용 없이 그리고 하기 청구범위에 기술되어 있는, 본 개시내용의 실제 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서, 본 명세서에 기술된 대상에 대해 이루어질 수 있다.

도면

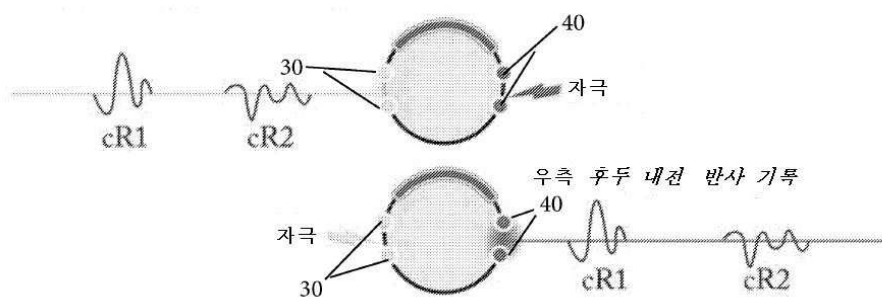
도면1a



도면1b

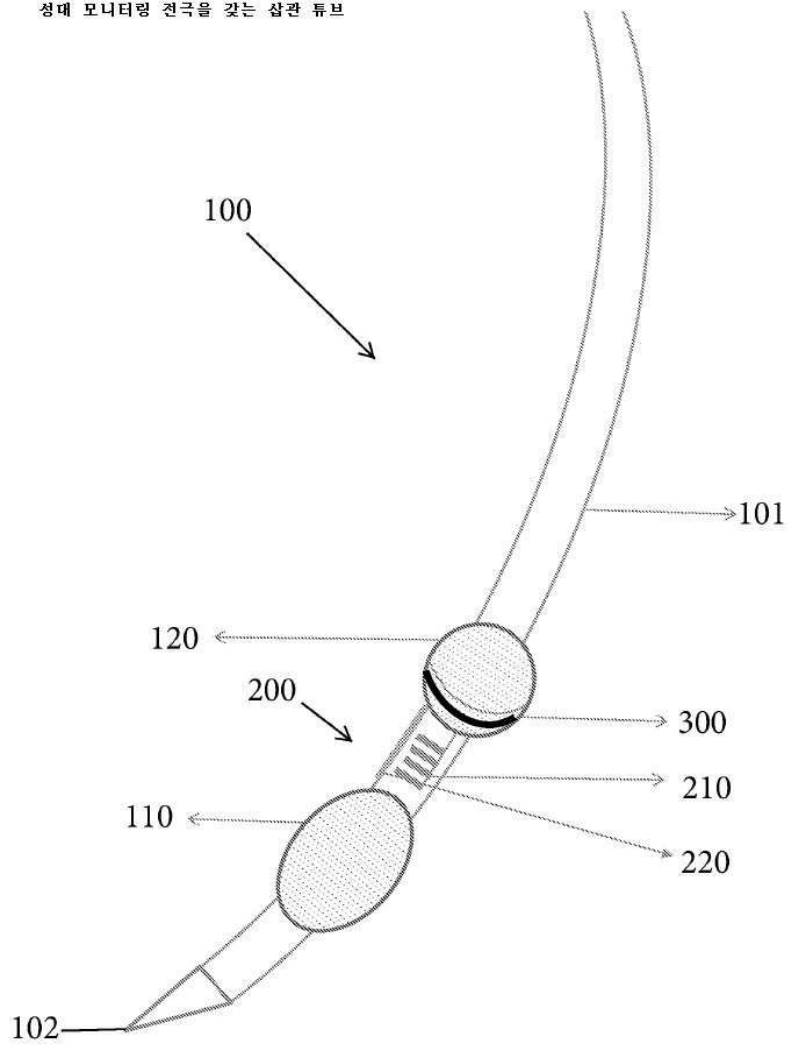


도면1c



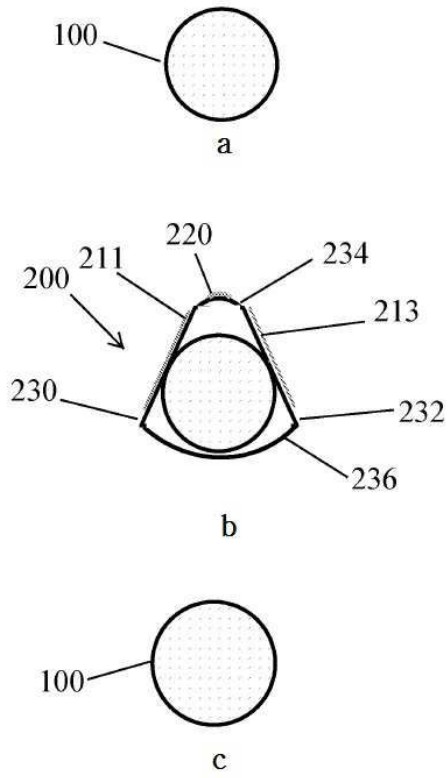
도면2

성대 모니터링 전극을 갖는 삼관 튜브

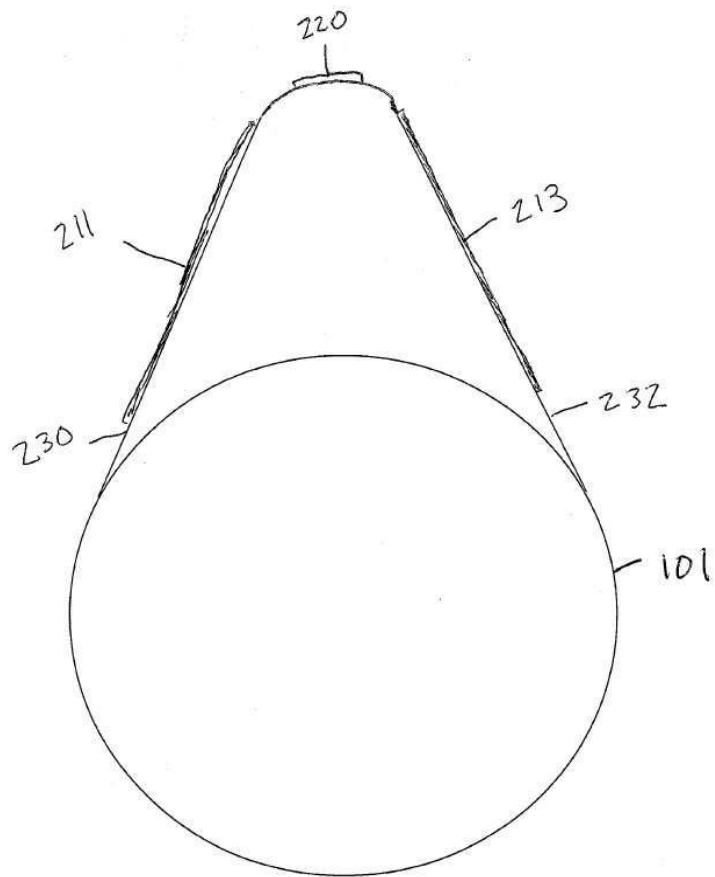


도면3ac

기록 전극의 위 및 아래에서의 삼관 튜브 단면

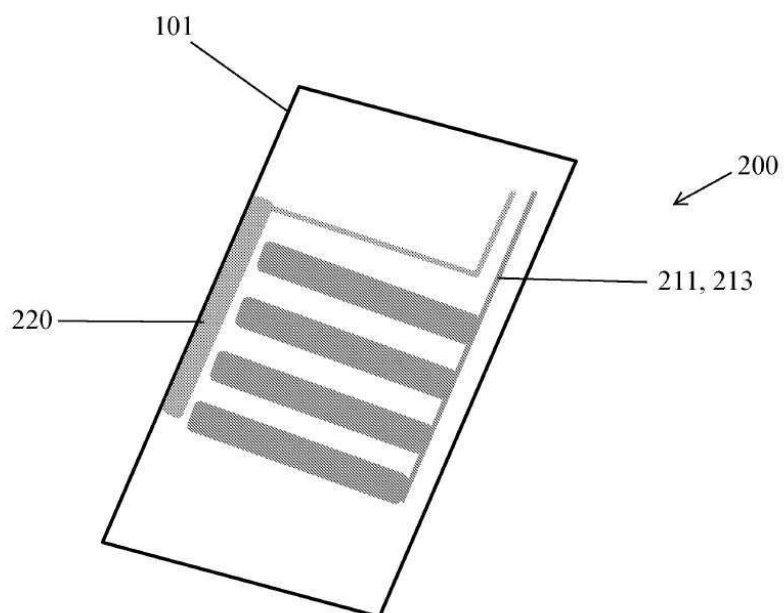


도면3d

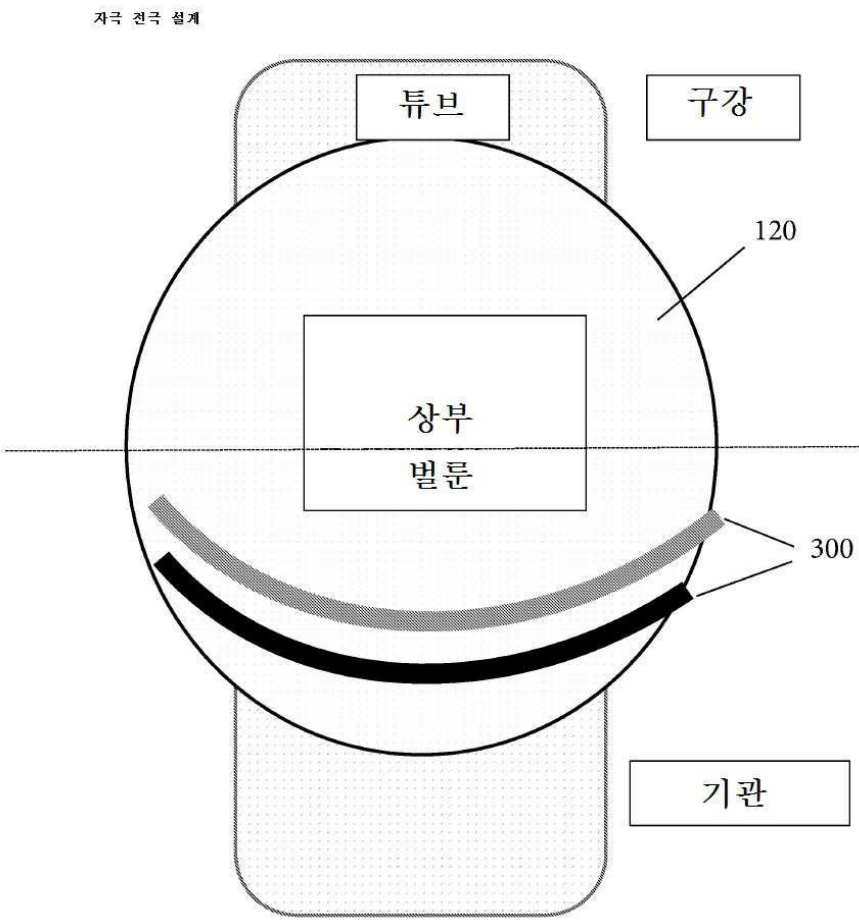


도면4

기록 전극 섹션 설계

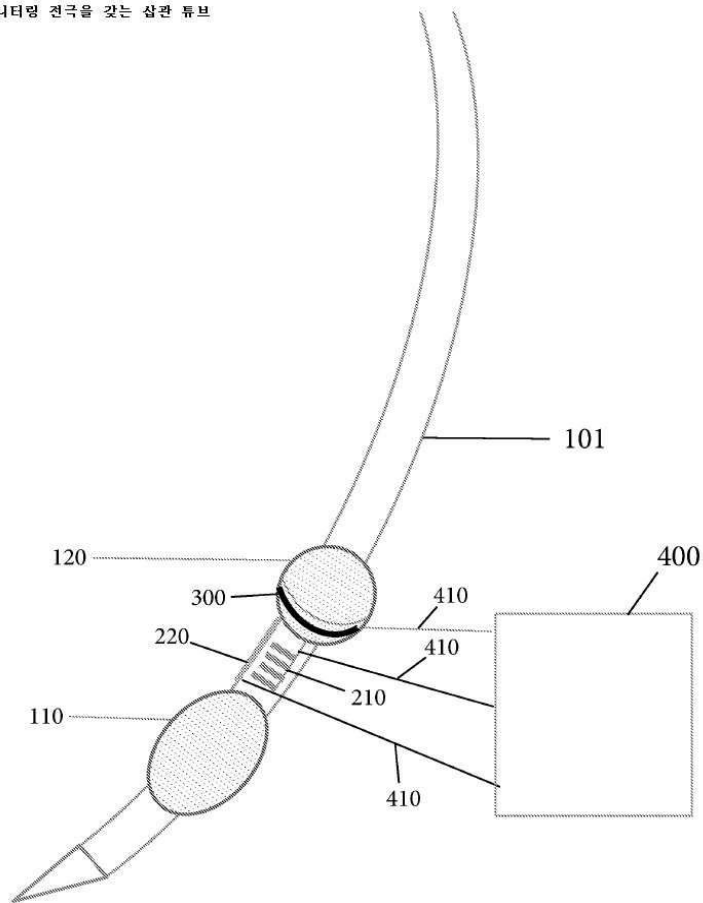


도면5

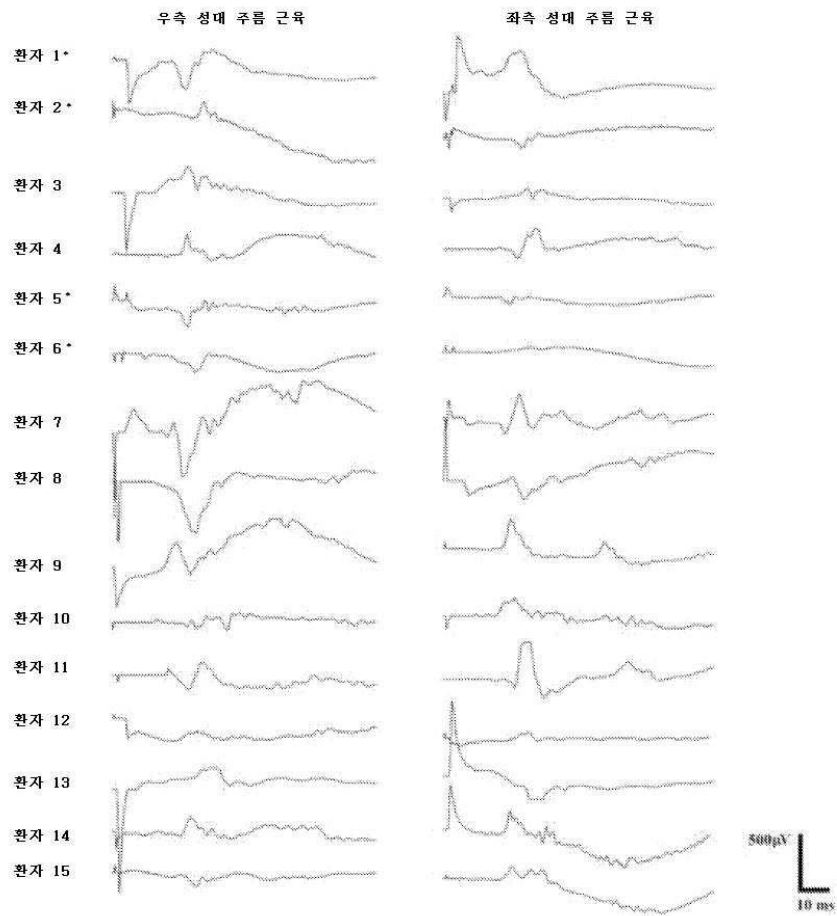


도면6

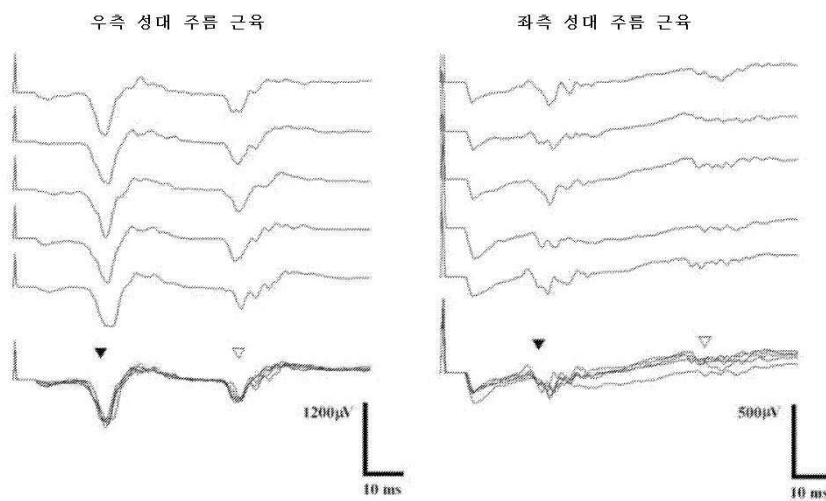
상대 모니터링 전극을 갖는 삼관 튜브



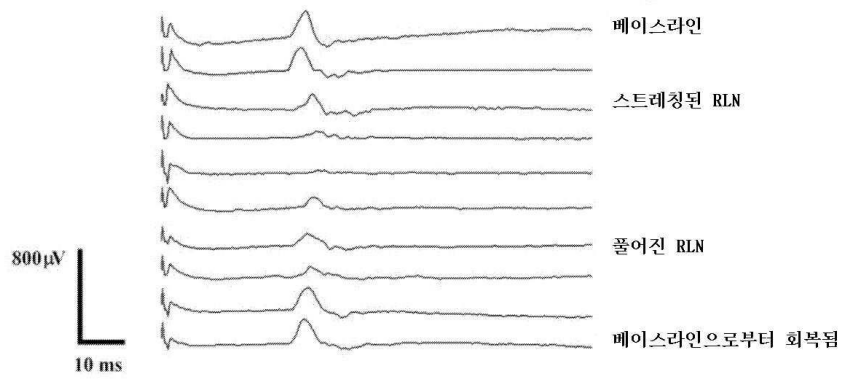
도면7



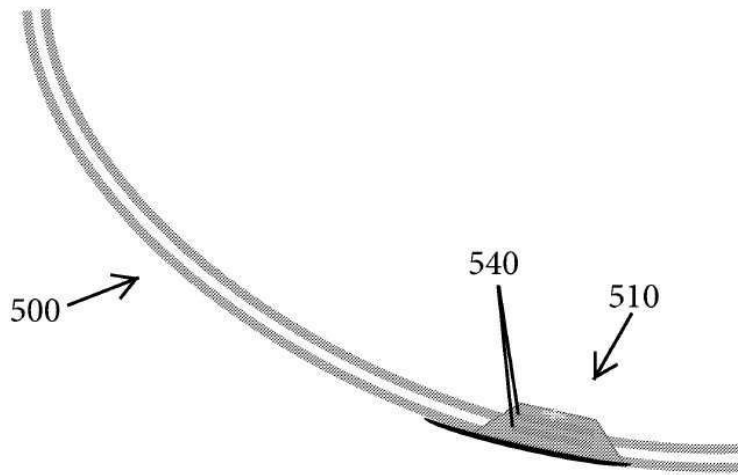
도면8



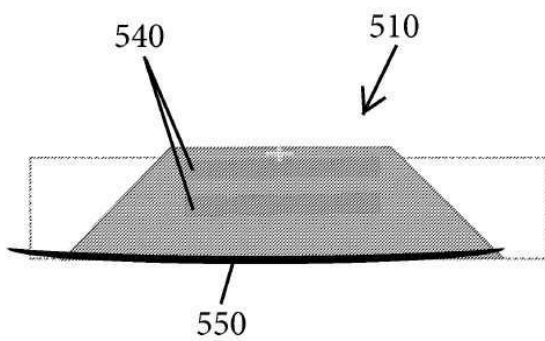
도면9



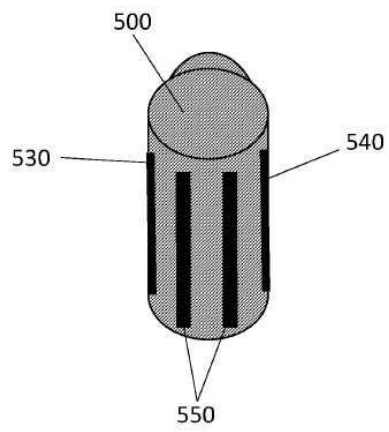
도면10



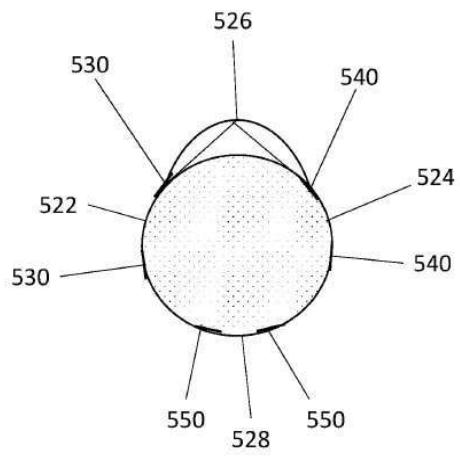
도면11



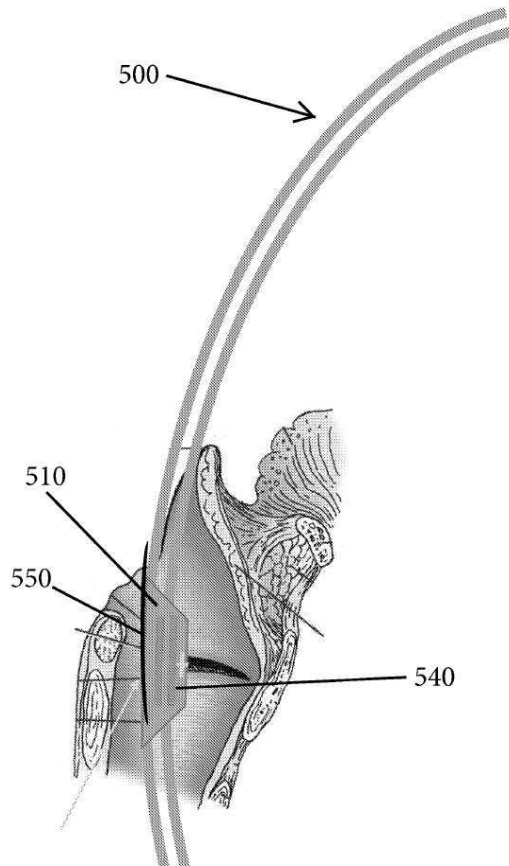
도면12



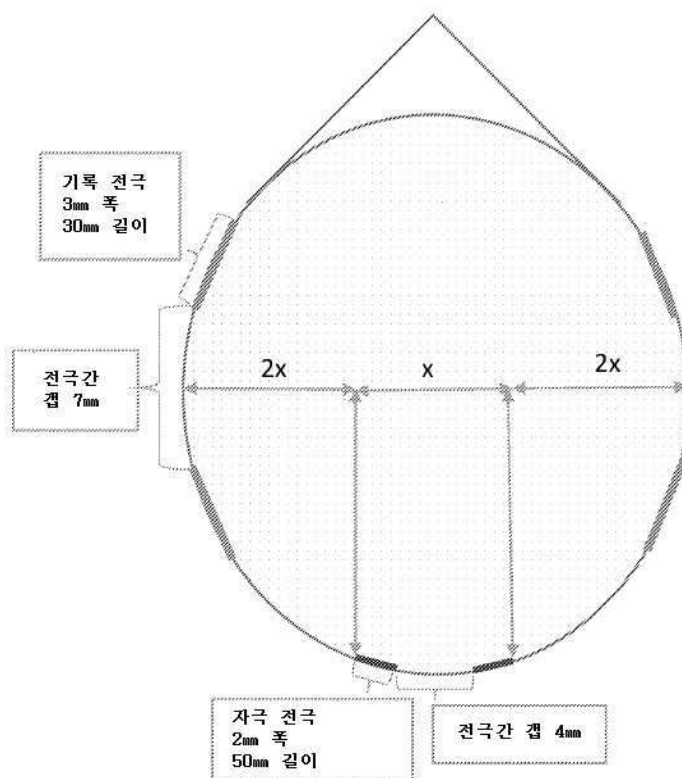
도면13



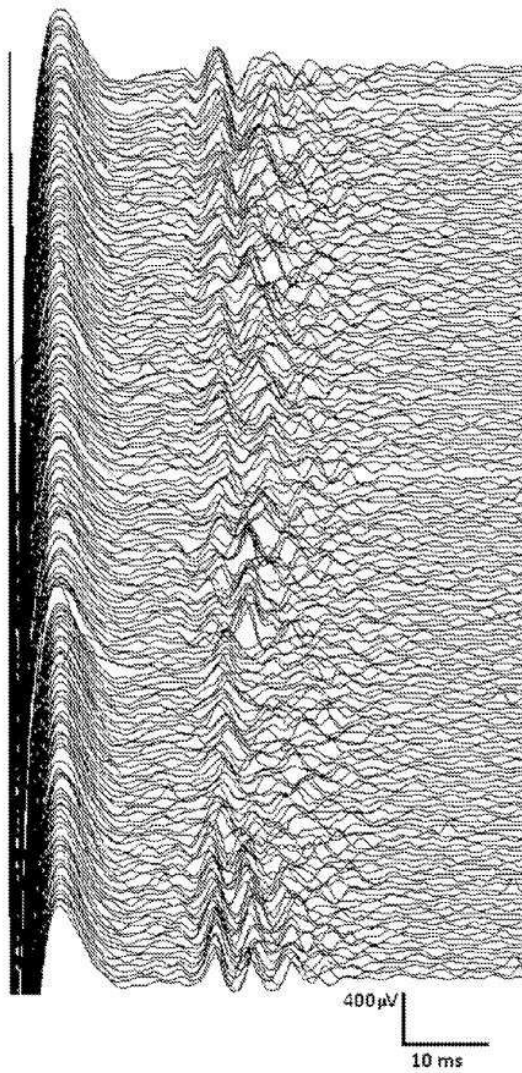
도면14



도면15



도면16



LAR 개방 베이스라인
298 μV

측면 엽 절제

하극 절제

상극 절제

LAR 감소 50% 초과

조직이 풀림

기관식도구 절제

갑상선 도관 인대 절제

LAR 감소 50% 초과

엽이 제거됨
조직이 방출됨

LAR 폐쇄 베이스라인
251 μV