



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111970962 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 11

(21) 申请号 201980024306.1

(22) 申请日 2019.03.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111970962 A

(43) 申请公布日 2020.11.20

(30) 优先权数据
62/650,826 2018.03.30 US
62/791,390 2019.01.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.30

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/025009 2019.03.29

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/191693 EN 2019.10.03

(73) 专利权人 西北大学
地址 美国伊利诺伊州埃文斯顿市克拉克大街633号

(72) 发明人 约翰·A·罗杰斯
悉达思·克里斯南 泰勒·R·雷
阿米特·B·艾耶
菲利普·古特鲁夫
乔纳森·T·里德 李坤赫
苏春菊

(74) 专利代理机构 北京工信联合知识产权代理有限公司 11266
专利代理师 姜丽辉

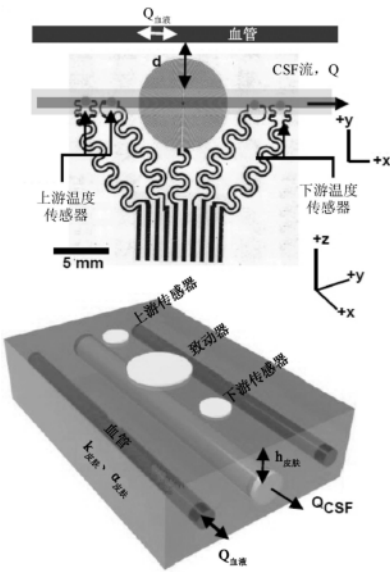
(51) Int.Cl.
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/01 (2006.01)
A61B 5/03 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2018014734 A1,2018.01.18
US 2013109998 A1,2013.05.02

审查员 黄萌萌
权利要求书7页 说明书33页 附图92页

(54) 发明名称
无线无创表皮电子装置

(57) 摘要
提供了用于测量皮下流体流的可适形装置和相关方法。柔软、可拉伸且柔性的衬底支撑热致动器和各种特殊定位的温度传感器。与传感器电子通信的微处理器根据测量的上游温度和下游温度以及各种应用相关参数来计算皮下流体流。本文提供的装置和方法特别适用于测量为了治疗脑积水而放置的脑室分流器中的脑脊液。



1. 一种用于测量皮下流体流的可适形装置,其包括:
衬底,其中所述衬底是柔软、可拉伸且柔性的;
热致动器,所述热致动器由所述衬底支撑;
上游温度传感器,所述上游温度传感器由所述衬底支撑;
下游温度传感器,所述下游温度传感器由所述衬底支撑,其中所述上游温度传感器和所述下游温度传感器相对于所述热致动器可相对地定位,以利用所述上游温度传感器测量所述热致动器的上游温度并利用所述下游温度传感器测量所述热致动器的下游温度;
致动器参考传感器,所述致动器参考传感器由所述衬底支撑,其中所述致动器参考传感器与连接所述上游温度传感器和所述下游温度传感器的概念线相隔参考传感器间隔距离,以在使用期间独立于所述可适形装置下面的导管中的流来测量所述致动器的效果;
环境参考传感器,所述环境参考传感器由所述衬底支撑,其中所述环境参考传感器与连接所述上游温度传感器和所述下游温度传感器的所述概念线相隔足够大的环境参考传感器间隔距离,使得环境参考传感器读数基本上独立于热致动状态;
微处理器,所述微处理器与所述致动器参考传感器、所述环境参考传感器、所述下游温度传感器和所述上游温度传感器电子通信,所述微处理器被配置成根据测量的上游温度和下游温度计算所述导管中的皮下流体流。
2. 根据权利要求1所述的可适形装置,其包括温度传感器高密度阵列,所述温度传感器高密度阵列由柔软且柔性的衬底支撑、包围所述热致动器。
3. 根据权利要求1或2所述的可适形装置,其中所述温度传感器包括一个或多个薄膜温度传感器或热敏电阻器。
4. 根据权利要求1或2所述的可适形装置,其中所述温度传感器是以下中的一种或多种:二极管温度传感器、正电阻温度系数传感器、负电阻温度系数传感器或比色温度传感器。
5. 根据权利要求2所述的可适形装置,其中所述温度传感器高密度阵列包括至少100个传感器,以提供至少几乎500 μm 的热空间分辨率和 $\pm 20\%$ 的流速精度。
6. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其进一步包括用于将所述微处理器无线连接到所述温度传感器的无线通信组件。
7. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其进一步包括用于将所述装置无线连接到微控制器的无线通信组件,其中所述微控制器提供所述热致动器的按需致动。
8. 根据权利要求7所述的可适形装置,其中所述微控制器和所述微处理器定位于便携式装置中,所述便携式装置包含手持装置、膝上型计算机或工作站。
9. 根据权利要求8所述的可适形装置,其进一步包括用于控制和监测所述可适形装置的在所述便携式装置或工作站上的计算机实施的应用。
10. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其中所述微处理器被配置成发信号通知所述导管中的流体流速低于用户指定的流速的超出容差的流动状况。
11. 根据权利要求7所述的可适形装置,其中所述微控制器可操作地连接到流控制组件,以调整所述导管中的流速。
12. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其进一步包括用于无线可再充电电路的电池和NFC组件中的一个或两个,以向所述致动器和所述微处理器供电。

13. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其中所述微处理器被配置成基于选自以下中的一种或多种的多个流计算参数来计算皮下流体流:

皮肤热导率,
皮肤热扩散率;
传热系数,
皮下导管中流体的热导率,
所述导管中含有的所述流体的热扩散率;
所述流体在其中流动的皮下导管的热导率,
所述皮下导管的热扩散率;
所述皮下流体流的深度,
所述皮下导管的内径和外径以及
致动器温度。

14. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其中所述微处理器定位在:
支撑所述致动器传感器和热传感器的衬底的板上;或者
支撑所述致动器传感器和所述热传感器的所述衬底的板外;其中所述微处理器与所述热传感器无线通信。

15. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其总厚度小于 $100\mu\text{m}$ 并且有效装置杨氏模量小于 5MPa ,并且有效衬底杨氏模量小于 100kPa 。

16. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其质量密度小于 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

17. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其柔性的特征在于为下面的皮肤表面提供适形性的弯曲刚度,其中所述弯曲刚度小于或等于 1mN m 。

18. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其具有能够安装到皮肤表面的介于 1cm^2 与 25cm^2 之间的总占用面积。

19. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其中装置拉伸性、柔性和弯曲参数在使用期间与下面的皮肤的相应参数相匹配。

20. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其进一步包括载体衬底,所述载体衬底具有穿过所述载体衬底的中心部分的开放通道,其中所述可适形装置定位于所述开放通道中,以在应用期间提供改进的处理特性并在使用期间提供耐久性。

21. 根据权利要求20所述的可适形装置,其中所述载体衬底的厚度(t_{sub})大于可适形装置厚度(t_{dev})。

22. 根据权利要求19所述的可适形装置,其中所述衬底的有效杨氏模量比支撑所述热致动器以及所述上游温度传感器和所述下游温度传感器的柔软且柔性的衬底的有效杨氏模量更高。

23. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其被配置成连续工作大于或等于72小时的工作寿命或至少与入院住院持续时间的时间长度相对应的工作寿命。

24. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其进一步包括粘合层,所述粘合层与柔软且柔性的衬底的面向皮肤的表面粘合接触。

25. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其进一步包括用于封装由柔软且柔性的衬底支撑的电子有源组件的封装层。

26. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其进一步包括用于向所述传感器、所述致动器和所述微处理器供电的电源,其中所述装置具有与所述电源的定位相对应的最大厚度和与所述温度传感器的定位相对应的最小厚度。

27. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其中所述导管是皮下定位在距皮肤表面介于0.5mm与4mm之间的置管。

28. 根据权利要求26所述的可适形装置,其中所述导管与脑室分流器相对应。

29. 根据权利要求28所述的可适形装置,其中所述脑室分流器是用于治疗脑积水的脑脊分流器的一部分并且含有脑脊液(CSF)流。

30. 根据权利要求1、2或5所述的可适形装置,其被配置成以无创且无线的方式提供实时定量流速。

31. 一种确定皮下导管中的流体流的方法,所述方法包括以下步骤:

将根据权利要求1至30所述的可适形装置中的任何一个可适形装置的所述衬底适形地安装到覆盖所述皮下导管的皮肤上;

致动热致动器以加热下面的皮肤和所述皮下导管;

利用上游温度传感器和下游温度传感器测量在所述热致动器的上游和下游并在空间上与所述导管对准的温度;

利用微处理器处理测量的温度以确定所述皮下导管中的流速;并且

其中将所述测量的温度或所述流速以无线方式提供给手持装置或计算机以用于实时监测,并且任选地,将确定的流速提供给所述手持装置或计算机上的显示器。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述皮下导管与血管相对应。

33. 根据权利要求31所述的方法,其中所述皮下导管与人工放置的分流器相对应。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述分流器是为了治疗脑积水而放置的脑室分流器。

35. 根据权利要求34所述的方法,其进一步包括针对超出范围的流动状况向所述手持装置或计算机生成警报的步骤。

36. 根据权利要求34或35所述的方法,其进一步包括致动流量阀以控制所述分流器中的流体流速的步骤。

37. 根据权利要求31、32、33、34或35所述的方法,其具有介于0.5与5mW/mm²之间的致动功率,以提高温度测量值的信噪比。

38. 根据权利要求31、32、33、34或35所述的方法,其中以无线方式获取来自适形装置的数据。

39. 根据权利要求31、32、33、34或35所述的方法,其进一步包括以下步骤:

针对个体患者个性化所述装置。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中个性化步骤包括:

在外科手术后立即定量评估所述导管中的流速以及随后的初始随访评估,以确立基线流速。

41. 根据权利要求31、32、33、34或35所述的方法,其进一步包括与在距临床环境一定距离处的患者身上的所述可适形装置遥测地交互的步骤。

42. 一种用于测量皮下流体流参数的装置,其包括:

衬底；

至少一个上游温度传感器,所述至少一个上游温度传感器由所述衬底支撑；

至少一个下游温度传感器,所述至少一个下游温度传感器由所述衬底支撑；以及

热致动器,所述热致动器由所述衬底支撑并定位在所述上游温度传感器与所述下游温度传感器之间；其中所述热致动器包括电阻器阵列,所述电阻器阵列的累积电阻率足以提供热致动,使得所述上游温度传感器测量上游温度并且所述下游温度传感器测量下游温度,以允许确定所述皮下流体流参数；并且其中所述热致动器的所述电阻器阵列提供填充因子,所述填充因子选自所述上游温度传感器与所述下游温度传感器之间的面积的10%至60%的范围。

43. 根据权利要求42所述的装置,其进一步包括微处理器,所述微处理器与所述下游温度传感器和所述上游温度传感器电子通信,以根据测量的上游温度和下游温度来计算皮下流体流参数。

44. 根据权利要求42或43所述的装置,其中所述上游温度传感器与所述下游温度传感器之间的所述面积为所述装置的总印刷电路板占用面积的5%-60%。

45. 根据权利要求42或43所述的装置,其中所述热致动器包括可操作地连接到电源的10至30个电阻器。

46. 根据权利要求42或43所述的装置,其中所述电阻器中的每个电阻器独立地具有选自15ohm到40ohm的范围的电阻。

47. 根据权利要求42或43所述的装置,其中所述阵列中的所述电阻器中的每个电阻器独立地与相邻电阻器相隔小于1.5mm。

48. 根据权利要求42或43所述的装置,其中所述阵列中的相邻电阻器的特征在于在0.5mm至3mm的范围内选择的平均间隔距离。

49. 根据权利要求42或43所述的装置,其中所述电阻器阵列的特征在于足以提供在 $0.5\text{mW}/\text{mm}^2$ 至 $3\text{mW}/\text{mm}^2$ 的范围内选择的单位面积热功率的间距和累积电阻。

50. 根据权利要求42或43所述的装置,其中所述电阻器被布置成圆形阵列、同心圆形阵列、正方形阵列、一系列同心正方形阵列、线性阵列或任何组合中的一种或多种。

51. 根据权利要求42或43所述的装置,其中所述皮下流体流参数选自由以下组成的组：流体流速、流体流的体积、流体流的存在或不存在、闭塞的存在或不存在、热导率、热容、时间动态流速变化或这些的任何组合。

52. 根据权利要求42或43所述的装置,其进一步包括2至8个上游温度传感器。

53. 根据权利要求42或43所述的装置,其进一步包括2至8个下游温度传感器。

54. 一种用于测量皮下组织参数的装置,其包括：

衬底；

热致动器,所述热致动器由所述衬底支撑；

至少一个温度传感器,所述至少一个温度传感器由所述衬底支撑；以及

不连续导热层,所述不连续导热层定位于所述衬底与所述至少一个温度传感器、所述热致动器或两者之间,其中所述导热层的特征在于大于或等于 $20\text{W}/\text{m}\cdot\text{K}$ 的热导率。

55. 根据权利要求54所述的装置,其中所述导热层的特征在于选自 $20\text{W}/\text{m}\cdot\text{K}$ 至 $2000\text{W}/\text{m}\cdot\text{K}$ 的范围的热导率。

56. 根据权利要求44或45所述的装置,其中所述导热层包括金属、基于碳的材料、基于硅酮的聚合物复合材料或这些的任何组合。

57. 根据权利要求44或45所述的装置,其中所述导热层包括铜、铝、康铜、镍、金、银或其任何组合。

58. 根据权利要求44或45所述的装置,其中所述导热层是金刚石或石墨。

59. 根据权利要求44或45所述的装置,其中所述导热层是负载有导热颗粒或管的硅酮弹性体基质。

60. 根据权利要求44或45所述的装置,其中所述导热层覆盖所述衬底的面向内部的界面面积的5%至30%。

61. 根据权利要求44或45所述的装置,其中所述导热层覆盖所述装置的总印刷电路板占用面积的15%到30%。

62. 根据权利要求44或45所述的装置,其中所述导热层具有选自5 μm 至100 μm 的范围的厚度。

63. 根据权利要求44或45所述的装置,其进一步包括绝缘层,所述绝缘层由所述衬底支撑,其中所述绝缘层使所述热致动器和所述温度传感器热绝缘。

64. 根据权利要求44或45所述的装置,其中所述至少一个温度传感器包括上游温度传感器和下游温度传感器。

65. 根据权利要求44或45所述的装置,其进一步包括微处理器,所述微处理器与所述温度传感器电子通信,以根据测量的上游温度和下游温度来计算皮下流体流。

66. 根据权利要求44或45所述的装置,其中所述皮下组织参数选自由以下组成的组:流体流速、流体流的体积、流体流的存在或不存在、闭塞的存在或不存在、水合状态、热导率、组织组成、组织密度、疾病病状的发生、疾病病状的易感性、治疗的有效性或这些的任何组合。

67. 根据权利要求42、43、44或45所述的装置,其进一步包括粘合层,所述粘合层连接到所述衬底。

68. 根据权利要求67所述的装置,其中所述粘合层被定位成靠近所述衬底并在使用期间粘附到受试者的皮肤或组织上。

69. 根据权利要求67所述的装置,其中所述粘合层提供选自100N/m至500N/m的范围的粘附能。

70. 根据权利要求67所述的装置,其中所述粘合层包括基于硅酮的聚合物或凝胶、基于丙烯酸酯的聚合物或凝胶、基于氰基丙烯酸酯的聚合物或凝胶、基于丙烯酰胺的聚合物或凝胶或其任何组合。

71. 根据权利要求24所述的装置,其中所述粘合层包括水凝胶。

72. 根据权利要求42、43、44或45所述的装置,其中所述装置是可穿戴装置。

73. 根据权利要求42、43、44或45所述的装置,其中所述装置是组织安装装置。

74. 根据权利要求42、43、44或45所述的装置,其中所述装置是皮肤安装装置。

75. 根据权利要求74所述的装置,其中所述装置与所述皮肤的界面的特征在于选自100N/m至500N/m的范围的粘附能。

76. 根据权利要求42、43、44或45所述的装置,其中所述装置是内部组织安装装置。

77. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述装置是可适形装置。
78. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述装置封装在封装层中。
79. 根据权利要求78所述的装置,其中所述装置完全封装在封装层中。
80. 根据权利要求78所述的装置,其中所述封装层包括衬底、覆盖物或两者。
81. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述装置进一步包括由所述衬底支撑的用于提供电力的可再充电电池。
82. 根据权利要求81所述的装置,其中所述可再充电电池被配置成被以无线方式充电。
83. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其进一步包括能量采集器,所述能量采集器被配置成被以无线方式供电。
84. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述装置具有小于或等于1000MPa的杨氏模量。
85. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述装置具有小于或等于10mN m的净弯曲刚度。
86. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述装置具有小于或等于10cm的厚度。
87. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述衬底具有小于或等于100MPa的杨氏模量。
88. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述衬底的杨氏模量小于或等于表皮组织的杨氏模量。
89. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述衬底具有小于或等于1mN m的净弯曲刚度。
90. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述衬底具有小于或等于100mm的厚度。
91. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述衬底具有小于或等于80的肖氏00硬度。
92. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述装置具有选自1cm²到25cm²的范围的占用面积。
93. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述热致动器提供选自0.5mW/mm²和5mW/mm²的范围的能。
94. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其中所述装置以所述皮下流体流参数的阈值向用户提供反馈信号。
95. 根据权利要求94所述的装置,其中所述阈值针对所述用户个性化。
96. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其进一步包括无线通信系统。
97. 根据权利要求96所述的装置,所述无线通信系统是双向无线通信系统。
98. 根据权利要求96所述的装置,其中所述无线通信系统用于从所述装置向外部装置发送输出信号。
99. 根据权利要求42、43、54或55所述的装置,其持续监测并生成实时度量。
100. 根据权利要求96所述的装置,其中所述无线通信系统向临床医生或护理人员提供实时度量。

101. 根据权利要求99所述的装置, 其中所述述实时度量与通过血管、分流器、置管或支架的流相对应。

102. 根据权利要求99所述的装置, 其中所述述实时度量与通过用于治疗脑积水的脑室分流器的流相对应。

无线无创表皮电子装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年3月30日提交的美国临时专利申请第62/650,826号和于2019年1月11日提交的美国临时专利申请第62/791,390号的权益和优先权,所述美国临时专利申请中的每一个在与本申请一致的范围内通过全文引用的方式明确并入。

[0003] 关于联邦政府资助研究或开发的声明

[0004] 不适用。

背景技术

[0005] 脑积水和分流相关的支出使美国体制每年花费超过20亿美元的经费,其中每年有125,000例分流手术并且未经治疗的死亡率估计为50-60%。现有的诊断价格昂贵、不准确并且通常是有害的或侵入性的并且可能会导致不必要的入院、进一步的测试或不需要的手术。为了解决这些问题,本文提供了一种能够诊断脑室分流器故障的无创热生物传感器。

[0006] 脑积水是由脑中的脑脊液的累积引起的常见且费钱的病状。在美国,每1000例活产中有1-5例出现脑积水,并且每年有超过70,000多患者被收治并确诊。脑脊液(CSF)在脑的脑室内产生并且负责其营养和保护,但其引流或重吸收的功能障碍可能会导致毁灭性的神经系统并发症。症状可以包含头痛、嗜睡、癫痫发作、昏迷或死亡,并且未经治疗的脑积水的死亡率估计为50-60%。儿童脑积水占患者的38%,并且相关手术是在儿童中进行的最常见的神经外科手术。成人脑积水可以被视为许多病状(如肿瘤、创伤和感染)的后遗症或见于正常压力脑积水(NPH)中,NPH是目前影响了美国375,000名患者的确诊量日益增加的病状。通常会诊断不足或误诊为痴呆并且被诊断者中有25%接受分流术,这表示脑积水相关护理环节逐渐增长。脑积水治疗的主要方法涉及使用通过称为脑室分流器的装置实现的CSF分流。这些外科植入装置由从脑室引流到远端部位(如腹膜、胸膜腔或心脏右心房)并由阀调节的置管组成。不幸的是,分流器的失效率极高;大多数儿童在成年前经历2-3次手术翻修,并且预计有30%在第一年经历至少1次翻修手术,其中在一些研究中,到第10年为止的比例接近98%。

[0007] **ShuntCheck®**利用连接到Windows PC DAQ的基于冰袋的热冷却系统来解决对分流器监测的需要。然而,所述技术既繁琐又耗时。装置的繁琐的多步骤方法、不明确的或负面的既往临床研究以及对冰袋冷却的需要限制了其接受度。另外,由于长期的皮肤冷却(对儿科诊断有害)导致的患者不适和缺乏长期监测进一步限制了其诊断相关性。因此,需要可适形于皮肤并具有表皮样机械性质的无线无创分流诊断装置。

发明内容

[0008] 本文呈现的装置提供了用于测量皮下导管中的流的平台并且有利地是无创且快速的,同时保持了高准确度水平。装置可以适形于皮肤并且是无线的,而不需要硬线连接到庞大的外部组件,如控制器、数字监测仪和电源)。以此方式,装置对患者来说是无痛且不显眼的,类似于穿戴粘性绷带。

[0009] 本文所述的任何装置和方法的一个具体应用是检测分流器故障,特别是脑室分流器。长期使用可以捕获隐性故障,类似于用于脑脊液的霍尔特监测仪(holter monitor)。

[0010] 本文提供了用于连续测量皮下导管中的流体流,如基于分流器的CSF流的柔软、无线、无创、非外科皮肤安装装置。表皮装置利用对热传输的精确测量来表征置于下面的分流器中的CSF流。装置平台是超薄($<100\mu\text{m}$)、柔软(70kPa)、柔性的,从而使穿戴者在机械上看不到可持续穿戴的装置。大小类似于Band-Aid®粘性绷带的装置主要由柔软的硅酮橡胶(无硬边)组成并通过蓝牙将记录的数据无线传输到同伴移动应用。患者数据和体外测试证实了装置在产生适用于分流器故障诊断的临床质量数据方面的功效。为了有助于处理耐久性和装置放置,可以在期望有紧密适形接触的有源传感器区域周围提供载体衬底,所述载体衬底具有穿过所述载体衬底的中心部分的开放通道。与支撑传感器的衬底相比,载体衬底可以具有相对较大的机械参数,如不那么柔性、弹性和/或柔软,使得装置可以以类似于粘性绷带的方式进行处理(例如,在应用和使用期间不撕裂),但不牺牲适形性和患者舒适度。

[0011] 本文所述的装置和方法提供了用于测量大范围的人工和天然流导管中的流的基础平台。实例包含但不限于置管、支架和血管。

[0012] 本文所附的权利要求通过引用的方式明确并入本文并形成本申请的一部分。

[0013] 本文提供了能够可靠地、准确地且连续地测量皮下流体流,包含在导管中的皮下流体流的各种可适形装置。各种活性成分由衬底,如以柔软、可拉伸和柔性为特征的衬底支撑。热致动器、上游温度传感器和下游温度传感器由衬底支撑。微处理器与温度传感器和其它相关组件如致动器电子通信,以根据测量的上游温度和下游温度计算皮下流体流。这种配置将使用期间的患者舒适度最大化,从而有利于长期监测流体流。任何装置都可以是无线的,从而进一步有利于低患者影响监测,包含无需硬线连接。以此方式,患者甚至可以回家,而不会对监测产生不利影响。

[0014] 为了进一步提高流体流测量的准确度和可靠度,本文所述的任何装置可以具有另外的温度传感器。可以相对于通过在空间对准的上游传感器、致动器和下游传感器之上画线而形成的概念线(例如,假想线)来描述这些传感器的定位。另外的传感器用作参考传感器并且有助于确定各种皮肤性质和相关对流型性质,例如,可用于确定流体流速和独立于流的致动器效果。优选地,至少一个传感器被定位成使得获得与是否致动热致动器无关的温度读数。

[0015] 还提供了一种通过本文所述的任何装置来确定皮下导管中的流体流的方法。例如,将装置适形地安装到覆盖皮下导管的皮肤上。致动热致动器以加热下面的皮肤和皮下导管。测量热致动器上游和下游的温度,其中测量温度的传感器在空间上与导管对准。微处理器处理测量的温度以确定皮下导管中的流速。将确定的流速传输到手持装置或计算机上的显示器。优选地,所述方法是无线的,并且从可适形装置生成的数据无线地提供给手持装置或计算机用以实时监测。

[0016] 进一步地,本文描述了利用电阻器组件阵列的电阻加热热致动器,所述电阻加热热致动器在施加电流或电势时提供加热。这些热致动器可以利用本领域中已知的各种电阻器,所述电阻器在一些情况下布置成阵列(例如,圆形、方形、线性)以精确地提供热能,从而允许本文提供的各种测量。

[0017] 另外,还提供了用于提高热测量的信噪比的各种方法。例如,部分或完全封装各种组件并使其绝缘的另外的层可以增强隔离由各种致动装置提供的热能的能力并且提高感测的准确度和可靠度。还可以提供传导层,以通过提供用于供热能引导到皮肤或从皮肤接收热能的导管来提高热致动和热感测的功效。各种不连续的导热层可以进一步提高包含热感测在内的各种测量的信噪比。

[0018] 本文还描述了用于热感测的非电子方法。例如,代替电子热传感器,可以利用通过热成像系统或热致变色染料进行的光学测量来确定组织特性或参数,包含皮下流体流。

[0019] 在不希望受任何特定理论束缚的情况下,本文中可以在存在对与本文所公开的装置和方法相关的基本原理的信念或理解的讨论。应当认识到,不管任何机械解释或假设的最终正确性如何,本发明的实施例仍然可以是可操作的并且是有用的。

附图说明

[0020] 图1A-1E.用于无创、连续或间歇测量通过脑脊分流器的流以评估分流器功能的柔软的皮肤安装型可穿戴装置。图1A.100-传感器装置的分解图图示,所述传感器装置并入了利用下面的分流置管(“导管”)放置在皮肤之上的中心热致动器。PI=聚酰亚胺。图1B.装置的光学显微照片,展示了传感器和中心热致动器,所述传感器包含布置成阵列的多个单独的电阻传感器。特写图展示了用于促进适形性和单独的电阻温度传感器的可拉伸蛇形互连。图1C.红外(IR)温度记录器,展示了对单独传感器(左图)的寻址以及来自致动功率为 $1.8\text{mW}/\text{mm}^2$ 的中心加热器的热致动。图1D.在不同变形模式下在颈部上、在分流器位置之上的装置的光学图像。图1E.带有颜色和对比度增强功能的IR温度记录器,示出了在不存在流的情况下的热各向同性(上图)和在存在流的情况下的各向异性(下图),流朝向页面右侧前进。

[0021] 图2A-2E.来自ESA(表皮方形阵列)的流可视化和测量。图2A.100传感器装置的空间精确示意图,其中示出了管定位覆盖以及上游(T_u)和下游(T_d)温度。图2B.如图2A的颜色编码所示的4个传感器对的减去基线的温差。图2C.选定的 T_u 传感器(两个传感器,每个传感器在子图中指出)与每个 T_d 传感器之间的减去基线的差值的主成分(主成分1和2)分析(PCA)双标图。在下列情况下会出现聚类:无流且无致动;在 $1.8\text{mW}/\text{mm}^2$ 下致动时无流;在 $1.8\text{mW}/\text{mm}^2$ 下致动以及在 0.02mL min^{-1} 下的流;在 $1.8\text{mW}/\text{mm}^2$ 下致动以及在 2mL min^{-1} 下的流。矢量对应于与流正相关(红色)和负相关(蓝色)的选定 T_d 传感器。图2D.流程图详细描述了将原始ESA传感器数据转化为空间精确的温度图的过程。图2E.在不存在(左图)流和存在(右图)以 $1.8\text{mW}/\text{mm}^2$ 致动的 0.02mL min^{-1} 流(从右向左的流)的情况下,来自IR成像(上图)和ESA生成的温度图(下图)的温度记录器。

[0022] 图3A-3L.几何形状、热性质、流速的影响的系统表征。图3A.表皮线性阵列(ELA)的光学图像,覆盖有置管和血管的图示(上图)的图示以及展示了关键特征的台式系统的示意性图示,所述关键特征包含皮肤体模、血流($Q_{\text{血液}}$)、CSF流($Q_{\text{流}}$)和皮肤厚度($h_{\text{皮肤}}$)的热性质。图3B.在 $Q_{\text{流}}$ 的4个值 0mL min^{-1} (无阴影区域)、 0.05mL min^{-1} (蓝色阴影区域)、 0.1mL min^{-1} (灰色阴影区域)和 0.5mL min^{-1} (红色阴影区域)下开始对致动器(蓝色曲线)、下游传感器(黑色曲线)和上游传感器(红色曲线)加热后的原始瞬态温度数据。图3C.跨 0.01mL min^{-1} 到 0.1mL min^{-1} 的流速范围的上游(红色)和下游(黑色)传感器的 $T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 。图3D针对 $h_{\text{皮肤}}$ 的三个解剖

相关值1.1mm(黑色曲线)、1.7mm(红色曲线)和2.1mm(蓝色曲线)在 $Q_{\text{流}}$ 的范围为0.01ml/min至0.1ml/min时 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}} = (T_{\text{下游}} - T_{\text{上游}})/T_{\text{致动器}}$ 。图3E. 针对与图3D相同的 $Q_{\text{流}}$ 和 $h_{\text{皮肤}}$ 值, $\bar{T}_{\text{传感器}} = (T_{\text{下游}} + T_{\text{上游}})/2T_{\text{致动器}}$ 。图3F. 在60秒的采样窗口内在5Hz的采样频率下针对 $Q_{\text{流}} = 0.1\text{ml/min}$ 测量的信号($\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$)与噪声(标准偏差 σ)之间的比率,作为 $h_{\text{皮肤}}$ 的三个不同值1.1mm(黑色曲线)、1.7mm(红色曲线)和2.1mm(蓝色曲线)的归一化致动器功率的函数。图3G和3E. 针对 $h_{\text{皮肤}}$ 的两个值1.1mm(黑色曲线)和2.1mm(蓝色曲线)在存在以同向流(+x)和逆向流(-x)配置流动通过相邻管的体模血液的情况下测量的($\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$) (图3G)和 $(T_{\text{下游}} + T_{\text{上游}})/2T_{\text{致动器}}$ (图3E)。图3H是传感器与致动器温度之比作为血流的函数的绘图。图3I. 用于模拟和测量皮肤热性质的针对两种不同的皮肤体模Sylgard 184(黑色曲线)和Syl 170(灰色曲线)在 $Q_{\text{流}} = 0$ 时作为时间的函数的 $T_{\text{致动器}}$ 的实验数据(实线)和分析拟合(虚线)。图3J-3K. 针对两种皮肤体模材料测量的($\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$) (图3J)和 $(T_{\text{下游}} + T_{\text{上游}})/2T_{\text{致动器}}$ (图3K)。图3L $h_{\text{皮肤}}$ (四种流速下分别为1.1、1.7、2.1和6.0mm)和 $Q_{\text{流}}$ (0ml/min(黑色曲线)、0.05ml/min(红色曲线)、0.1ml/min(蓝色曲线)和0.5ml/min(紫色曲线))的 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的体外实验测量。

[0023] 图4A-4H. 包含与便携式装置通信的蓝牙的无线装置。图4B是完全组装的集成无线ELA的图像,示出了柔软的适形感测/致动组件、柔性PCB(Cu/PI/Cu)和表面安装的电子组件,包含电池和无线通信组件。PDMS,聚二甲基硅氧烷。图4C是装置弯曲的图像,示出了柔性。图4D是使用医用级基于丙烯酸酯的压敏粘合剂安装在皮肤上的装置的图像。图4E. 致动和流动期间来自8位ADC的以测量位为单位的原始传感器读数。图4F. 由于体模分流器组合件上的3.6-mW致动而产生的IR测量温度上升。图4G用于通过校准来测量原始8位、3-V ADC值(左)和相关电压(右)相对于温度的校准曲线。图4H. 针对两个不同的流 $Q = 0.05\text{ml/min}$ 和 $Q = 0.13\text{ml/min}$ 作为时间的函数以无线方式获取的 $T_{\text{上游}}$ 和 $T_{\text{下游}}$ 的差值。所有数据均在皮肤体模上采集。

[0024] 图5A-5J. 患者试验。图5A. 医院环境中使用的ELA的分解图图示,所述ELA具有弹性体处理框架和粘合剂。图5B. 患者身上的分流器接通和分流器断开ELA定位的图示(左图)和图像(右图)以及在分流器接通位置处皮肤之下的置管的代表性多普勒超声图像(插图)。图5C. 指示了由于致动器而产生的总局部温度上升的在分流器接通(上图)和分流器断开(下图)时的IR图像以及由流的存在导致的特性泪滴状热分布。图5D. 分流器断开位置上的代表性瞬态 $T_{\text{致动器}}$ 测量以及瞬态平面源(TPS)曲线拟合,以用于产生皮肤热性质。图5E-5F. 每个患者的 $k_{\text{皮肤}}$ (图5E)和 $\alpha_{\text{皮肤}}$ (图5F)的计算值。图5G-5H. 无各向异性的分流器断开位置(图5G)和有显著各向异性的分流器接通位置(图5H)的代表性 $T_{\text{致动器}}$ (蓝色曲线)、 $T_{\text{上游}}$ (黑色曲线)和 $T_{\text{下游}}$ (红色曲线)。图5I. 在分流器断开位置和分流器接通位置针对每个患者测量的 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$,其中误差条表示跨100-样品窗口的SD。图5J是在分流器断开位置和分流器接通位置以临床上或手术上确认的流对 $n = 5$ 名患者的 $\Delta T_{\text{传感器}}/\Delta T_{\text{致动器}}$ 的计算平均值的绘图,其中误差条表示SD。在分流器接通位置和分流器断开位置上针对确认有流的情况使用配对t测试($n = 5$)进行统计分析。个体患者水平数据总结为患者#(分流器接通时的 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 和分流器断开时的 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$:患者1(0.209339和0.00205);患者2(0.0518和0.0084);患者3(0.09503和-0.00597);患者4(0.100991和0.0061);患者5(0.1392和0.000963)。

[0025] 图6A-6D. 具有分流器故障的患者的案例研究。图6A. 示出了置管的扭结和闭塞的X射线和放射性核素示踪。图6B. 紧接在手术后的患者腹膜腔的光学图像,示出了修复的分流

器中的流。图6C. 确认了修复的分流器工作的X射线和放射性核素示踪。图6D. 在分流器之上(接通)和邻近分流器(断开)的位置处在翻修前后由ELA测量的 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$, 在翻修前后确认了来自X射线和放射性核素示踪的结果。

[0026] 图7A-7D. 流速的计算。图7A. 针对 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的不同皮肤厚度的一系列FEA计算曲线, 覆盖了来自每个患者的在体内测量的数据。图7B. 针对不同皮肤厚度的 $\bar{T}_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的计算曲线。图7C. 通过迭代地对 $\Delta T_{\text{传感器}}/\Delta T_{\text{致动器}}$ 和 $\bar{T}_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 进行求解计算出的流速, 其中误差条表示两条曲线所产生的各个值的平均差。图7D. 使用值 $h_{\text{皮肤}} = 1.5\text{mm}$ (从CT成像中获取) 以及如先前所示出的从患者体内获取的 $k_{\text{皮肤}} = 0.29\text{W m}^{-1}\text{K}^{-1}$ 和 $\alpha_{\text{皮肤}} = 0.091\text{mm}^2\text{s}^{-1}$ 得到的 $\Delta T_{\text{传感器}}/\Delta T_{\text{致动器}}$ 和 $\bar{T}_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的FEA计算值, 所述值覆盖于同一患者的实验测量点上, 从而产生了 0.1mL/min 的流速。

[0027] 图8A-8B. 通过电阻阵列的电流通路。图8A. IR图像(上图) 和单个传感器寻址的ESA模拟, 示出了通过同一输入线(行) 和输出线(列) 的电流。图8B. 与图8A相同, 但针对非方形阵列(16x6), 示出了在同一输出线中通过未寻址传感器的较大功耗(轮辐状)。

[0028] 图9. 100传感器阵列的数据采集与控制系统的示意性图示。

[0029] 图10. 热图, 其中每个像素对应于针对通过将 I_{meas} 线性拟合到温度以进行校准得到的 10×10 阵列中的每个元素计算的残差 (R^2) 值。

[0030] 图11. 用于将测量的电流值转换为热图的步骤的图示, 其中步骤对应于图2D的图像。来自ESA的流可视化和测量。上图: 原始(电阻) ESA数据的实例。第二图: 通过每个ESA特定的校准矩阵将原始ESA数据转化为校准的温度。第三图: 通过经由基线减法从热致动器去除各向同性热传递效应而产生的温差。下图: 通过网格双三次插值从之前的图的温差图中获得ESA温度图。

[0031] 图12A-12C. 来自ESA的流可视化和测量。图12A: 示出了管定位覆盖以及上游(U) 和下游(D) 温度的100传感器装置的空间精确示意图。图12B: 选定的U传感器(两个传感器, 每个传感器在子图中指出) 与每个D传感器之间的减去基线的差值的主成分(主成分1和2) 分析(PCA) 双标图。在下列情况下会出现聚类: 无流且无致动; 在 1.8mW/mm^2 下致动时无流; 在 1.8mW/mm^2 下致动以及在 0.02mL min^{-1} 下的流。图12C. 五个(1-5个) 传感器(在图12A中标识出) 的PCA双标图, 展示了对在与所选传感器(红色矢量) 无关的情况下与流向对准的传感器的标识。当PCA模型应用于对准的数据(用于生成温度图) 时, PC1与流的存在/不存在相关, 并且PC2对应于热致动状态(接通/断开)。

[0032] 图13A-13C. 台式流系统。图13A. 具有嵌入式分流器的台式流体模的光学图像。图13B. 示出了置管几何形状和 $h_{\text{皮肤}}$ 的横截面和等距视图的光学显微照片。图13C. 层压到组合件的自由表面上的传感器。

[0033] 图14. 无量纲标度参数的有限元模拟, 展示了通过皮肤的热的时间演变作为穿透深度的量度, 覆盖了系统的实验测量数字。

[0034] 图15. 针对 $Q_{\text{流}} = 0.13\text{mL min}^{-1}$ 时的三个不同的 $h_{\text{皮肤}}$ 值的 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的实验和模拟瞬态响应, 作为对用于量化皮肤厚度的替代性方法的展示, 数据示出了时间常数 (τ = 达到稳态值的63.7%所需的时间) 与 $h_{\text{皮肤}}$ (插图) 之间的关系。

[0035] 图16. 在 $Q_{\text{流}} = 0.13\text{mL min}^{-1}$ 时在 Sylgard 184 皮肤体模上的 $T_{\text{致动器}}/T_{\text{传感器}}$ 随功率水平的变化。

[0036] 图17.覆盖的和未覆盖的(封装的)致动器测量值(左图)的图示,以用于产生用于拟合 H_{conv} 的值的瞬态上升曲线(右图)。

[0037] 图18A-18C.图18A.图示和实验数据,示出了(图18B)旋转和(图18C)平移误定位对 $\Delta T_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$ (黑色曲线)和 $\bar{T}_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$ (红色曲线)的测量值的影响。

[0038] 图19A-19F.DC噪声源。图19A.ELA数据采集系统的简化示意图。图19B.针对通过ELA测量的电阻(黑色)、通过ACF电缆连接的商用传感器测量的电阻(蓝色)和通过焊接引线连接的商用电阻器测量的电阻(红色)的标准偏差随采样窗口的变化。图19C.针对致动器输出功率的标准偏差随采样窗口的变化。图19D.当被外壳覆盖(黑色)和未覆盖(红色)时,在台式系统上在 $Q_{\text{流}}=0.13\text{ mL min}^{-1}$ 时,测量的 $\Delta T_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$ 的标准偏差随采样窗口的变化。图19E.高频噪声。图A.实验系统的示意性图示。图B.在20kHz下测量的电阻的傅里叶变换。图C.计算为5次连续电阻测量的平均值除以其标准偏差的S/N随样品数量(N)和采样窗口(时间,秒)的变化。图D.S/N的实验数据和线性拟合随N的变化。图19F.体内噪声。A.展示了皮肤上传感器无变形(左图)和极端变形(右图)的光学图像。B-D.在静止受试者上随时间(B)、频率(C)而变化并且作为归一化功率谱密度(D)测量的温度波动。E-G在剧烈移动的受试者上,与B-D相同。

[0039] 图20.手腕上带有胶带框架的弹性体粘合剂的光学图像,展示了极端变形期间的适形接触。

[0040] 图21A-21B.在具有低各向异性的分流器接通位置之上(图21A)和在通过按压调节阀刺激流动后(图21B)的体内 $T_{\text{致动器}}$ (蓝色曲线)、 $T_{\text{上游}}$ (黑色曲线)和 $T_{\text{下游}}$ (红色曲线)测量值,作为时间的函数。

[0041] 图22.在流通过增加储物袋(未示出)的高度由此改变压差而发生变化时对外部脑室引流的 $T_{\text{致动器}}$ 测量。

[0042] 图23.锁骨之上的表面置管位置之上的皮肤厚度的代表性CT图像。

[0043] 图24.相关参数的示意性图示。

[0044] 图25.使用本文所述的任何装置进行的流速测定的流程图总结。

[0045] 图26.载体和处理层的图示,其中装置翻转并从刚性玻璃处理层中剥离。

[0046] 图27.皮肤安全型硅酮粘合剂,其中装置的有源感测部分能够维持与皮肤的适形接触,分层限于包围有源感测部分的边缘处理衬底。

[0047] 图28.展示了具有装置的有源感测部分可以定位的开口在处理衬底的另一个图示。

[0048] 图29.提供了感测平台技术的概述,包含硬件和软件。

[0049] 图30.展示了用于商用的表面安装温度传感器的示例传感器设计。

[0050] 图31.提供了基于柔性印刷电路板(PCT)的流传感器的实例,包含通过电阻元件阵列进行的热致动。

[0051] 图32.提供了本文所述的电路的模拟设计。

[0052] 图33.展示了布置成阵列的热致变色染料用于确定皮下流体流的用途。

[0053] 图34.提供了热成像方法和当前可用的价廉热成像装置的实例。

[0054] 图35.提供了在没有泡沫绝缘的情况下对如本文所述的表面安装装置的体外测试的实例。

[0055] 图36.提供了在具有泡沫绝缘层的情况下对如本文所述的表面安装装置的体外测试的实例,展示了通过绝缘提供的信噪比的增加。

[0056] 图37.提供了在跨流速和相关皮肤厚度有泡沫绝缘的情况下对表面安装装置的体外测试,包含靠近热致动器和传感器定位的不连续导热层。

[0057] 图38.提供了集成有用于热绝缘的包装和封装的示例传感器。

[0058] 图39.示出了去除了封装以暴露和展示如本文所述的各种组件的示例装置。

[0059] 图40.提供了示例装置的台式感测结果和身体上感测结果两者。

[0060] 图41.展示了感测装置在定位在分流器之上时测量温度变化的能力作为体内实例。

[0061] 图42.展示了具有多个传感器的装置的用途并提供了示例电路图。

[0062] 图43.展示了有4个传感器的装置的旋转容差的增加。

[0063] 图44.展示了有4个传感器的装置的平移容差的增加。

[0064] 图45.提供了用于无线电感功率耦合以用于再充电和BLE唤醒的示例硬件。

[0065] 图46.提供了示例软件界面。

[0066] 图47.提供了临床结果的总结。

[0067] 图48.提供了可以可用于确保本文所述装置的准确应用的临床方案的实例。

[0068] 图49.提供了可以可用于确保本文所述装置的准确应用的临床清单的实例。

[0069] 图50.提供了利用电阻器阵列来提供热致动的如本文所述的装置的示例示意图。

[0070] 图51提供了并入有绝缘层和不连续导热层的装置的示例横截面示意图。

[0071] 图52A-52C展示了改变的传感器间距离(L)的影响。图52A是示出了致动器以及上游温度传感器和下游温度传感器相对于下面的置管的定位的示意性图示。图52B是在 $h_{\text{皮肤}} = 0.5\text{mm}$ 、 1.0mm 、 1.5mm 、 2.0mm 时 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 作为L的函数的FEA模拟,其中15%应变的影响导致传感器间定位不确定性改变 $\pm 0.375\text{mm}$,如矩形条所示。图52C是在 $h_{\text{皮肤}} = 0.5\text{mm}$ 、 1.0mm 、 1.5mm 、 2.0mm 时 $\bar{T}_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 作为L的函数的FEA模拟,其中15%应变的影响导致传感器间定位不确定性改变 $\pm 0.375\text{mm}$,如矩形条所示。

[0072] 图53A-53D.基于商用组件的小型化柔软无线流传感器。图53A.关键装置层的分解示意图。图53B.包装的封装的装置扭曲和弯曲的光学图像。图53C.安装在患者颈部上的装置的光学图像。图53D.平板计算机上的软件应用的屏幕截图,示出了数据读数、配对和按需热致动选项。

[0073] 图54A-54F.使用平台的台式流表征。图54A.传感器和致动器的分解示意图,其中分流器之上覆盖的泡沫层嵌入硅酮皮肤体模中。图54B.致动器散热功率为 $1.2\text{mW}/\text{mm}^2$ 时的红外(IR)温度记录器。图54C.致动后和流期间后各自的上游(灰色)和下游(红色)温度读数,示出了流开始后的迹线分叉(ΔT)和下降的总体平均温度(T_{avg})。图54D.在流开始之前和之后作为时间的函数的 ΔT 。图54E.在 0.7mm 至 4mm 的生理相关皮肤厚度范围内作为流速的函数的 ΔT 。图54F.在生理相关皮肤厚度范围内作为流速的函数 T_{avg} 。

[0074] 图55A-55B.对成人的患者研究。图55A.代表性患者的分流器之上的无线传感器的光学图像,无智能电话读数。图55B.对于有确认流、无流/不规则流和分流器断开位置的情况下的 ΔT ,其中误差条表示S.D。

[0075] 图56.负温度系数(NTC)温度传感器的空间和时间精度。

- [0076] 图57.温度传感器的稳定性,其中来自两个温度传感器的测量温度作为时间的函数。
- [0077] 图58.未包装的电路的布局,提供了装置的板上的各种电子组件,包含用于电源、无线通信以及用于控制和测量的电路系统。
- [0078] 图59.模拟前端和无线温度感测精度。温度传感器在生物相关皮肤温度范围内示出了高线性度。
- [0079] 图60A-60D.省电开关特征。
- [0080] 图61.可以用于制造本发明的任何装置的模制和包装过程。
- [0081] 图62.被配置成通过有4个传感器的装置而具有旋转容差的装置。绘图涉及对准的装置以及22.5度、45度和90度旋转的各种旋转。
- [0082] 图63.被配置成通过有4个传感器的装置而具有平移容差的装置。绘图涉及对准的装置以及2mm、5mm和完全未对准的各种平移偏移。
- [0083] 图64.泡沫绝缘对温度传感器的影响。
- [0084] 图65.对血管的适用性,其中左图用于不在血管之上的装置,而右图用于在静脉之上的装置。
- [0085] 图66.在分流器接通和断开时定位的装置的代表性临床图像。
- [0086] 图67.装置的示意性图示。

具体实施方式

[0087] 总体而言,本文使用的术语和短语具有其领域认可的含意,这可以通过参考标准文本、期刊参考文献以及本领域的技术人员已知的上下文得到证明。提供以下定义,以阐明其在本发明上下文中的特定用途。

[0088] “柔软”是指这样的材料:其可以舒适地抵靠皮肤定位,而不会由于材料本身变形以符合皮肤而对下面的皮肤产生不适或刺激,而在相应的装置生成的皮肤变形下不会过度地在下面的皮肤上施加力。可以任选地如用硬度计或材料的抗变形性对柔软度/硬度进行量化。例如,可以用肖氏00硬度标度来表征衬底,如小于80的肖氏00。还可以用模量来表征柔软性,如小于或等于100kPa的杨氏模量。

[0089] “可拉伸”是指材料在施加的应变下经历可逆变形的能力。可以通过杨氏模量(应力/应变)来表征此能力。体积或有效杨氏模量是指复合材料由具有不同杨氏模量的材料形成,使得体积或有效杨氏模量受不同材料中的每种材料的影响并提供整体装置级模量。

[0090] “柔性”是指材料在断裂或永久变形的情况下经历弯曲的能力并且可以用弯曲模量来描述。

[0091] 任何装置在本文中可以被描述为与皮肤“机械匹配”,特别是装置搁置在其之上的皮肤。装置与皮肤的此匹配指的是例如可用于建立与组织表面的适形接触的可适形界面。装置和方法可以并入包括例如展现出柔性和/或拉伸性的柔软材料,如聚合物和/或弹性体材料的机械功能性衬底。机械匹配的衬底的模量可以小于或等于100MPa、小于或等于10MPa、小于或等于1MPa。机械匹配的衬底的厚度可以小于或等于0.5mm,并且任选地对于一些实施例,小于或等于1cm,并且任选地对于一些实施例,小于或等于3mm。机械匹配的衬底的弯曲刚度可以小于或等于1nN·m,任选地小于或等于0.5nN·m。

[0092] 机械匹配的装置并且更具体地说衬底的特征在于一种或多种在皮肤的表皮层的相同参数的指定因子如因子10或因子2内的机械性质和/或物理性质。例如,衬底的杨氏模量或厚度可以在与本发明的装置的交界处的组织如皮肤的表皮层的因子20内,或者任选地对于一些应用在因子10内,或者任选地对于一些应用在因子2内。机械匹配的衬底的质量或模量可以等于或低于皮肤的质量或模量。

[0093] “封装”是指一个结构的取向使得其至少部分地并且在一些情况下完全地被一个或多个其它结构如衬底、粘合层或封装层包围。“部分封装”是指一个结构的取向使得其部分地被一个或多个其它结构包围,例如,其中结构的外表面的30%或任选地50%或任选地90%被一个或多个结构包围。“完全封装”是指一个结构的取向使得其完全被一个或多个其它结构包围。

[0094] “聚合物”是指由通过共价化学键连接的重复结构单位或一种或多种单体的聚合产物构成的大分子,其特征通常在于高分子量。术语聚合物包含均聚物或基本上由单个重复单体亚单位组成的聚合物。术语聚合物还包含共聚物或基本上由两个或更多个单体亚单位组成的聚合物,如无规共聚物、嵌段共聚物、交替共聚物、多嵌段共聚物、接枝共聚物、锥形共聚物和其它共聚物。有用的聚合物包含可以处于无定形、半无定形、结晶或部分结晶状态的有机聚合物或无机聚合物。具有连接单体链的交联聚合物对于一些应用特别有用。可在所公开的方法、装置和组件中使用的聚合物包含但不限于塑料、弹性体、热塑性弹性体、弹塑性塑料、热塑性塑料和丙烯酸酯。示例性聚合物包含但不限于缩醛聚合物、可生物降解的聚合物、纤维素类聚合物、含氟聚合物、尼龙、聚丙烯腈聚合物、聚酰胺-酰亚胺聚合物、聚酰亚胺、聚芳酯、聚苯并咪唑、聚丁烯、聚碳酸酯、聚酯、聚醚酰亚胺、聚乙烯、聚乙烯共聚物和改性聚乙烯、聚酮、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚甲基戊烯、聚苯醚和聚苯硫醚、聚邻苯二甲酰胺、聚丙烯、聚氨酯、苯乙烯树脂、基于砜的树脂、基于乙烯基的树脂、橡胶(包含天然橡胶、苯乙烯-丁二烯、聚丁二烯、氯丁橡胶、乙烯-丙烯、丁基、腈、硅酮)、丙烯酸、尼龙、聚碳酸酯、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚烯烃或这些的任何组合。

[0095] “弹性体”是指可以被拉伸或变形并恢复到其原始形状而不会发生实质性的永久变形的聚合物材料。弹性体通常经历实质性的弹性变形。有用的弹性体包含包括聚合物、共聚物、复合材料或聚合物和共聚物的混合物的那些弹性体。弹性体层是指包括至少一种弹性体的层。弹性体层还可以包含掺杂剂和其它非弹性体材料。有用的弹性体包含但不限于热塑性弹性体、苯乙烯材料、烯材料、聚烯烃、聚氨酯热塑性弹性体、聚酰胺、合成橡胶、PDMS、聚丁二烯、聚异丁烯、聚(苯乙烯-丁二烯-苯乙烯)、聚氨酯、聚氯丁二烯和硅酮。示例性弹性体包含但不限于含硅聚合物,如聚硅氧烷,包含聚(二甲基硅氧烷)(即,PDMS和h-PDMS)、聚(甲基硅氧烷)、部分烷基化的聚(甲基硅氧烷)、聚(烷基甲基硅氧烷)和聚(苯基甲基硅氧烷)、硅改性弹性体、热塑性弹性体、苯乙烯类材料、烯材料、聚烯烃、聚氨酯热塑性弹性体、聚酰胺、合成橡胶、聚异丁烯、聚(苯乙烯-丁二烯-苯乙烯)、聚氨酯、聚氯丁二烯和硅酮。在实施例中,聚合物是弹性体。

[0096] “可适形”是指具有足够低的弯曲刚度以使装置、材料或衬底采用任何期望的轮廓外形,例如允许与具有浮雕特征图案的表面适形接触的轮廓外形的装置、材料或衬底。在某些实施例中,期望的轮廓外形是皮肤的轮廓外形。

[0097] “适形接触”是指在装置与接收表面,具体地皮肤之间建立的接触。一方面,适形接

触涉及装置的一个或多个表面例如接触表面对表面整体形状的宏观适应。另一方面,适形接触涉及装置的一个或多个表面例如接触表面对表面的微观适应,从而产生基本上没有空隙的紧密接触。在实施例中,适形接触涉及装置的一个或多个接触表面对一个或多个接收表面的适应,使得紧密接触得以实现,例如,其中装置的接触表面的表面积的小于20%不与接收表面物理接触,或任选地,装置的接触表面的小于10%不与接收表面物理接触,或任选地,装置的接触表面的小于5%不与接收表面物理接触。某些方面的装置能够与内部和外部组织建立适形接触。某些方面的装置能够与以一系列表面形态为特征的组织表面建立适形接触,所述表面形态包含平面表面、弯曲表面、波形表面、宏观特征表面和微观特征表面以及这些的任何组合。某些方面的装置能够与对应于经历移动的组织组织表面建立适形接触。

[0098] “杨氏模量”是材料、装置或层的机械性质,所述机械属性是指给定物质的应力与应变之比。杨氏模量可以通过以下表达式提供:

$$[0099] \quad E = \frac{(\text{应力})}{(\text{应变})} = \left(\frac{L_0}{\Delta L} \right) \left(\frac{F}{A} \right) \quad (\text{I})$$

[0100] 其中E是杨氏模量, L_0 是平衡长度, ΔL 是施加的应力下的长度变化,F是施加的力,并且A是施加力的面积。杨氏模量还可以通过以下等式用拉梅常数表示:

$$[0101] \quad E = \frac{\mu(3\lambda + 2\mu)}{\lambda + \mu} \quad (\text{II})$$

[0102] 其中 λ 和 μ 是拉梅常数。

[0103] “低模量”是指杨氏模量小于或等于10MPa、小于或等于5MPa或小于或等于1MPa的材料。

[0104] “弯曲刚度”是描述材料、装置或层对施加的弯矩的抵抗力的材料、装置或层的机械性质。通常,弯曲刚度被定义为模量与材料、装置或层的面积惯性矩的乘积。具有不均匀弯曲刚度的材料可以任选地用整个材料层的“整体”或“平均”弯曲刚度来描述。

[0105] “热致动状态”是指处于断开状态或接通状态的热致动器。在此上下文中,“基本上独立”是指参考传感器的定位与致动器充分分离,使得参考传感器输出与热致动器是接通还是断开无关。当然,与致动器处于断开状态时相比,当致动器处于接通状态时,本文所呈现的系统和方法与致动器对参考传感器的相对较小的影响兼容,如在参考温度的5%内、1%内或0.1%内。取决于具体的装置和组织特性,此距离可以在约10mm与20mm之间,如约15mm。

[0106] 参考本文提供的附图,用于测量皮下流体流,包含在如分流器或血管等导管75中的皮下流体流的可适形装置10可以包括支撑上游温度传感器30和下游温度传感器40的衬底20。上游和下游是相对于流体导管中的流向描述的。温度传感器可以是包含如图1A-1B所示的高密度阵列300的温度传感器阵列的一部分。用于评估一种或多种基线皮肤性质的任何数量的参考传感器(包含致动器参考传感器60和/或环境参考传感器80)位于所述阵列内。如本文所解释的,可以将参考传感器位置确定为独立于热致动状态的位置(例如,环境参考传感器)或独立于导管中的流状态的位置(例如,致动器参考传感器)。参考传感器位置可以用概念线70到参考传感器(60 80)的间隔距离(65 85)来表征(图67),所述概念线是上

游温度传感器和下游温度传感器与热致动器之间的直线连接。

[0107] 微处理器160 (在图67中展示为在装置10的板上,但是可以远程定位)可以经由一个或多个无线通信组件310无线连接到温度传感器和/或将装置10连接到展示为在手持或计算机330远程装置内的微控制器320。根据需要,电源150 (还在图4B中展示为350) 可以连接在装置10的板上。任选地,电源可以对应于无线充电组件。无线通信组件5810还在图58中展示 (还参见图4B的天线)。

[0108] 根据需要,可以用封装层1700 (图17) 覆盖装置,所述封装层包含被定位成竖直覆盖温度致动器和传感器的在封装层 (在本文中也称为覆盖物-参见例如图53A) 的顶部上的泡沫层或由泡沫形成的另外的部分层。由于泡沫层被证明改善了装置性能,因此本文提供的装置中的任何装置都可以包括定位于封装层之上的泡沫层,其中泡沫层可以覆盖整个封装层或其一部分,所述部分以竖直几何配置与温度传感器和致动器相对应,以最小化热噪声并提高装置性能和灵敏度。

[0109] 本文提供的装置和方法 (包含对健康护理提供者而言) 可方便地实施和管理。例如,图46展示了可操作地集成或连接到计算机实施的程序或应用4600的装置,所述计算机实施的程序或应用在手持设备上具有按需致动4610。以此方式,单独的传感器控制、装置致动和数据监测对于可以远离穿戴装置的患者定位的医疗专业人员而言是容易、方便且可靠地可用的。

[0110] 实例1:用于无创、无线、定量评估脑室分流器功能的表皮电子装置

[0111] 脑室分流器表示脑积水临床治疗的必要组件,脑积水是由大脑的脑室系统产生的脑脊液 (CSF) 的过量产生和/或重吸收受损引起的常见且使人虚弱的神经病症[Rachel]。脑积水由多种原因引起,包含但不限于癌症、出血、创伤和先天性畸形。仅在美国,这种病状就影响到预计750,000名患者并且其产生的费用占有所有小儿急性护理费用的约3.1% [Lam、Patwardhan、Shannon、Stone]。在美国,125,000名小儿脑积水患者每年在医院的天数为400,000天[Simon]。分流器组合件通常涉及两个硅酮置管,所述两个硅酮置管连接在调节阀上游和下游,以将过量的CSF从脑室引流到远端吸收部位,通常是腹膜、胸膜或心脏的右心房。虽然分流器在CSF分流和预防脑积水后遗症 (包含癫痫发作、昏迷、神经损伤和死亡) 方面有效,但由于纤维蛋白置管向内生长、扭结、中断、过度引流、远端吸收不良和感染[Garton、Yuh],分流器非常容易失效[Tervonen]。估计84.5%的分流器接受者需要翻修手术[Cochrane、Shah、Stone、Piatt]。分流器故障的临床症状往往是非特异性的,如头痛、恶心和嗜睡,由此给临床诊断带来挑战[Kirkpatrick、Piatt、Garton]。由于误诊的后果可以包含严重的发病率和死亡率,因此隔离失效的位置和原因对于脑积水患者的适当护理至关重要。

[0112] 评估分流器功能的诊断测试包含计算机断层扫描 (CT)、平片 (X射线)、磁共振成像 (MRI)、放射性核素分流通畅性研究 (RSPS,或“分流-o-克 (shunt-o-gram)”)、分流器抽吸和流监测系统 (ShuntCheck) [Boyle、Wallace、Madsen]。然而,每种方法都存在一些缺点,包含成本过高、可靠性差、速度慢、易受干扰和患者不适,包含可能有危害。CT扫描和X射线使弱势小儿群体暴露于有害辐射 (分别为 $1.57 \pm 0.6\text{mSv}$ 和 $1.87 \pm 0.45\text{mSv}$)。分流患者每年平均经历两次CT扫描,在患者的一生中,所述扫描造成了与神经和血液恶性肿瘤的发作相关的危险水平的辐射暴露[Koral、Krishnamurthy]。MRI方法每次研究费用为3000美元,测量可

能会干扰磁性分流阀,可用性受限,并且等待时间通常较长。侵入性测试(以RSPS或简单抽吸的形式)是痛苦、耗时且往往不准确的[Brendel、Ouellette、Uliel、Vernet]。最近的诊断新成员尝试解决这些缺点,但受限于繁琐的多步骤方案,所述多步骤方案在一些情况下包含冰介导的冷却、以往的临床数据不明确或呈阴性[Madsen、Recinos、Boyle、Frim]。每次入院仅观察就可能会花费超过10,000美元,其中长期住院同样会加重患者、护理人员 and 家人的挫折感[Boyle、Yue]。最终,需要手术干预来评估和翻修许多患者的分流器。在处于术中并发症、麻醉药暴露的风险中的情况下,每位患者的手术总费用接近67,000美元[导水管神经科学水电协会(Aqueduct neurosciences.Hydro association)]。由于此类手术中有很大大一部分揭示了分流设备具有适当的流分布,因此这些不必要的手术给医疗保健系统带来了巨大负担。

[0113] 此实例呈现了简单无创的传感器平台,所述传感器平台提供了用于定量评估通过脑脊液分流器的流的低成本舒适装置。所述平台利用了材料、力学和制造方案方面的进步,所述进步为超薄($<100\mu\text{m}$)、柔软(杨氏模量, E 为约70kPa)、轻质(面积质量密度, $<10\text{mg}/\text{cm}^2$)和皮肤样(其为物理性质)的一类电子装置奠定了基础,其中所得弯曲刚度比传统刚性传感器低九个数量级。此类“表皮”电子系统支持广泛的测量能力类别,所述测量能力在捕获身体运动学[1]、电生理信号[2,3]、软组织机械性质[4]、汗液中的化学标志[5,6]和许多其它方面提供临床级准确度。由于这些平台的异常低热质量($<10\text{mJ cm}^{-2}\text{K}^{-1}$)、快速响应时间(约10毫秒)和温度测量的异常精度(约20mK)以及它们向下面的组织受控传递热功率的能力[7-11],多峰热表征也是可能的。特定实施例允许高分辨率皮肤热像图以及对皮肤的热导率和热扩散率的精确测量。近期研究[12]还展示了基于热传输中空间各向异性的测量来量化大血管血流的可能性。在此,扩展这些概念,以实现可以以无创、定量且无线的方式实时准确地测量通过脑脊分流器的流的柔软的皮肤界面连接传感器。结果表示了对于医师和患者均同样可用的脑积水诊断突破,其中能够以简单、用户友好的方式使流可视化。热传输物理的系统台式评估、热成像和有限元分析(FEA)揭示了皮肤热性质和厚度以及装置和置管几何形状的影响。结果确立了一系列实际操作条件下的设计考虑因素。集成的无线系统允许将数据记录和传输到如智能电话和平板计算机等标准消费者装置。对具有多种病因的五名成人分流器接受者进行的试验以及与CT、MRI和放射性核素示踪的比较验证了装置的体内功能以及用于定量测定流速的先进处理算法。

[0114] 用于流可视化的密集阵列:已经证明了使用表皮温度传感器和热致动器的阵列来量化由大血管血流诱导的通过皮肤的热传输中的各向异性的可行性[10,12]。此处示出的装置架构和制造方案相对于这种以往的研究将传感器的数量增加了几乎十倍,并且使用分布在中心热致动器周围的簇将这些元件的密度增加了四倍,以提供表征通过分流器的流所必需的精度和空间分辨率水平。此平台(表皮感测阵列,ESA)的示意性图示见图1A。关键特征的光学显微照片在图1B中。此处展示的装置包括由100个圆形($R=0.25\text{mm}$)薄膜金属(Cr/Au 10/50nm)温度传感器环绕的圆形($R=2.5\text{mm}$)薄膜金属(Cr/Au 10/50nm)致动元件。以蛇形几何形状图案化的两层金属迹线(Ti/Cu/Ti/Au 20/600/20/25nm)限定了感测元件和致动元件之间的互连,其中聚酰亚胺(PI)作为层间电介质。图案化并与金属特征对准的PI膜(总厚度为 $9\mu\text{m}$)用作封装层。如弹性体衬底(Ecoflex, $100\mu\text{m}$)等柔软(70kPa)衬底用作支撑件。连接行(以供应感测电压 V_{sup})和列(以测量所得电流 I_{meas})的独特组合使得能够对如图

2C中的阵列中的每个元件进行单独寻址。热致动器的操作(如图2C中的IR热像图中看到的)产生可以通过阵列中的传感器的高速、自动询问捕获的温度时间-空间图案。数据采集系统的图示见图9。具有相等数量的输入和输出线的方形几何形状的阵列(对于此处所展示的情况,为 10×10)减轻了寄生电流通路的影响。(方形和非方形阵列中的电流分布的理论和实验比较见图8A-8B。)与半导体装置、复合有机热敏电阻器和其它装置相比,金属电阻传感器元件的制造简单性和操作稳健性使其成为极具吸引力的选择。图2E中的一系列图像展示了这些系统的机械顺应性和物理稳健性。

[0115] 在操作期间,针对给定的施加电势通过传感器的电流 I_{meas} 限定了可以经由线性校准因子转换为温度的电阻,所述线性校准因子的拟合优度展示在图10中。在图2F的IR温度记录器中可以看到通过位于装置下面的小直径管的定向流的影响。此处,如随后所讨论的,热传输沿流方向最有效地发生,由此在温度分布中可以定量地与体积流速相关的量值产生显著的各向异性。对于与通过具有典型尺寸的皮下分流器的流相关的情况,感测元件的布局允许准确测量此各向异性。与先前报道的用于感测血流的平台相比,此处引入的高密度平台(1)消除了对与下面的脑室分流器完美对准的需要、(2)便于使用图像处理技术来可视化流场并且(3)由于信息的密度而因此允许通过统计方法来对流进行解释。

[0116] 图2A中的示意性图示标识了热致动器的一组50个上游($T_{\text{上游}}$)和下游($T_{\text{下游}}$)传感器。对于每个物理匹配的分段传感器对(由图2A中的成对颜色指示),从 $T_{\text{下游}}$ 减去 $T_{\text{上游}}$ 会产生测量由流体流引起的热各向异性程度的温差($\Delta T_{\text{传感器}}$)。如图2B所示,直接覆盖于置管上的传感器对A和B的 $\Delta T_{\text{传感器}}$ 在CSF流的既定范围内的两种不同流动状况(0.02 mL min^{-1} 、 0.2 mL min^{-1})下展现出强热各向异性[13]。由于相对于由流体流引起的各向异性热传输,来自致动器的直接热传导的影响减小,因此传感器位置B显示出比位置A更高的流灵敏度。正交于流方向的远端传感器对的 ΔT 测量示出了弱各向异性(C),而平行于流方向(D)的远端对示出了不存在流诱导的热各向异性。由于ESA传感器密度和基数对称性,此朝向依赖性消除了对传感器与管方向精确对准的要求。

[0117] 主成分分析(PCA)模型(通过R生成)提供了用于评估相对于ESA坐标系的置管定位和用于确认流的存在或不存在(如图2C所示)的简便方法。由时间序列ESA测量构建的PCA模型使用 ΔT_{PCA} 值来计算主成分(PC)。 $\Delta T_{\text{PCA}} = T_{\text{下游}} - T_{\text{上游},i}$,其中 $T_{\text{下游}}$ 是所有下游传感器(1-50)的温度矩阵,并且 $T_{\text{上游},i}$ 是单个(i)上游传感器的温度。前两个成分(PC1、PC2)描述了大约92%的数据总体可变性(70.5%PC1,22.1%PC2),其中其余部分(跨PC3:PC50的8%)与噪声相关。PCA双标图(图2C)示出了在使用前两个主要成分以两个维度在ESA时间序列(与图2B相同)中每次测量时,两个所选 $T_{\text{上游},i}$ 传感器(上图——正交的远端传感器,红色;下图——共线的远端传感器,红色)的每个 ΔT_{PCA} 的投影。图2C揭示了与以下三个实验条件相对应的数据聚类(95%置信椭圆):对于不同的流方案(0.02 mL min^{-1} 、 0.2 mL min^{-1}),不存在无热致动的流体流(流断开/热断开);不存在具有热致动的流(流断开/热接通);并且存在具有带单独的簇的热致动的流体流。如所示,这些簇独立于所选Tui传感器(图12A-12B中所示的另外的双标图)。数据簇与主成分的比较表明,PC1主要与热致动程度有关,而PC2与流的存在或不存在有关。将变量映射到PCA双标图指示传感器与流体流的相关性。在图2C中,与已知在流体流的近端(红色)和远端(蓝色)的Td传感器相对应的四个可变因子的叠加示出了对于正交和共线 $T_{\text{上游},i}$ 传感器,近端传感器与流体流的正相关性和远端传感器与流体流的负相关

性。PCA提供的策略用于通过确定在无流/流数据簇之间(沿PC2轴线)产生最大间隔的 $T_{上游,i}$ 传感器来减轻ESA未对准的影响。如图2C中所观察到的,与正交的 $T_{上游,i}$ 传感器相比,共线 $T_{上游,i}$ 传感器强烈地分离这些簇组。以此方式,对于没有先验朝向的场景,PCA提供了直接的手段用于评估 $T_{上游,i}$ 与流状态之间的相关性并因此评估置管相对于ESA的朝向。

[0118] ESA的密度实现了由流体流产生的温度各向异性的空间映射。这些映射是由ESA原始测量值的处理所引起的,如图2D所概述的。首先,通过将原始ESA测量值(I_{meas})转换为电阻并且然后通过线性校准将其转换为温度(针对ESA的每个传感器先验地建立的曲线,过程在图9中详细描述),可以将温度值映射到比ESA大的模拟方形“像素”阵列(网格: $17\text{mm} \times 17\text{mm}, 10\text{px mm}^{-1}$)上的每个传感器的物理空间坐标,从而产生用于N个帧的时间序列测量的 $170 \times 170 \times N$ 矩阵。从每个帧减去背景温度 $T_{背景}$ 得到到 $T_{归化}$ 的转换。温度图是通过经由网格双三次插值(来自IR温度记录器的边界条件 $T_{归化}=0$)将表面拟合到每个帧的所测量 $T_{归化}$ 值而得到的。从每个帧的 $T_{归化}$ 中减去致动器温度和所得各向同性热传递温度($T_{致动器}$)增强了流诱导的各向异性热传输的可视化。图2D在不存在流(左图)和存在流(0.02mL min^{-1}) (右图)的情况下,将ESA温度图与IR温度记录器(相同比例)进行了比较。从每幅图像中的传感器叠加可以看出,ESA的高密度使得在可视化嵌入式置管之上的热各向异性方面能够具有良好的保真度。尽管患者实验通常不允许流和无流情况的直接测量,但理论推导或先验测量的“校准” $T_{致动器}$ 有助于此处描述的分析类型。

[0119] 流量的定量分析以及与模型的比较:使用高密度ESA获得的完整映射结果表明了用于简化传感器,以在低成本平台中进行快速测量的手段,所述平台在其核心仅包括致动器和一对传感器,所述一对传感器分别定位于致动器上游($T_{上游}$)和下游($T_{下游}$) 1.5mm 处、被称为表皮线性阵列(ELA)。在此系统中,致动器同时充当温度传感器,并且致动器的测量温度 $T_{致动器}$ 产生有助于独立于致动功率进行数据分析的有用归一化因子。将此系统与台式模型一起使用允许对流、热和几何参数的影响进行受控探测。装置和评估设置的示意性图示见图3A,其中代表性系统的光学图像见图13A-13C。在受控的低功率(1.35mW/mm^2)水平下操作致动器会产生热,所述热以由这种材料的热扩散率($\alpha_{皮肤}$)控制的速率扩散通过硅酮皮肤体模(硅酮)。以图形展示此热场穿透到体模中的深度的标度律见图14。此处,体模可以被视为半无限固体[14],其在相对长(约400秒)的时间内接近准稳态平衡,其中对应的穿透深度为约5mm。典型的脑室置管被皮下植入,深度为1-2mm[15],完全处于可检测性范围内。此系统中的原始瞬态传感器以及在致动后和在不同流(Q_{CSF})期间的致动器响应($\Delta T_{传感器} = T_{传感器}(t) - T_{传感器}(t_{致动})$), $\Delta T_{致动器} = T_{致动器}(t) - T_{致动器}(t_{致动})$)见图3B。在不存在流($Q_{CSF}=0$)的情况下,来自致动器的热传输在 $\bar{T}_x$ 、 $\bar{T}_y$ 和 $-z$ 方向上均等地发生,从而使 $\Delta T_{上游}$ 和 $\Delta T_{下游}$ 的值相等。这种方案见图3B的无阴影部分。流的存在会对 $\Delta T_{上游}$ 和 $\Delta T_{下游}$ 产生非单调影响。在低流速($0\text{mL min}^{-1} < Q_{CSF} < 0.05\text{mL min}^{-1}$)下,流体用于将热量从致动器优先传输到下游传感器并远离上游传感器,从而测量到 $\Delta T_{下游}$ 增加并且 $\Delta T_{上游}$ 减少,如在图3B中蓝色阴影区域中所看到的。在较高流速($0.05\text{mL min}^{-1} < Q_{CSF} < 1\text{mL min}^{-1}$)下,流体的对流效应占主导地位,从而引起两个传感器上的净冷却效应,但速率不同,其中 $\Delta T_{上游}$ 以低于 $\Delta T_{下游}$ 的值进行平衡,如在图3B中的红色和黑色阴影区域中所看到的。致动器由流体以由流的量值控制的速率对流冷却,从而使 $\Delta T_{致动器}$ 在存在如图3B中的蓝色曲线所示的流的情况下减小。这些影响用针对图3C中 Q_{CSF} 的生理相关值的完整范围示出的归一化量 $T_{上游}/T_{致动器}$ 和 $T_{下游}/T_{致动器}$ 表示。当分别考虑传感器($\Delta T_{传感器}/$

$T_{\text{致动器}}$) 与其平均值 ($\bar{T}_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$) 之间的差异时, 对于不同皮肤厚度 ($h_{\text{皮肤}}$), 流的非单调影响会增加和减少, 如图3D-3E所示。此处, $\Delta T_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$ 和 $\bar{T}_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$ 分别是热各向异性和流量值的量度。总之, 这些量允许确定流速并且可以用于区分图3D所示峰值的任一侧的退化点。

[0120] 皮肤的厚度 ($h_{\text{皮肤}}$) 表示重要的几何参数。如图3D-3E所示, 仅仅由于热场的有限穿透深度, 增加 $h_{\text{皮肤}}$ 减小了流对传感器响应的影响。如随后所讨论的, 尽管瞬态技术可以用于从热测量中确定 $h_{\text{皮肤}}$, 如图15所示, 但在实践中, $h_{\text{皮肤}}$ 可以使用CT和多普勒超声来直接测量。

[0121] 致动器 ($P_{\text{致动器}}$) 的功率/面积表示重要的设计考虑因素。增加 $P_{\text{致动器}}$ 改善了测量的信噪比 (S/N), 但生物考虑因素为无创使用设定了上限。 $P_{\text{致动器}}$ 对 S/N 的影响见图3F, 其中信号是 $\Delta T_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$ 在 0.13 mL min^{-1} 的流速下在60秒内 (在5Hz下测量) 的平均测量。噪声是计算到三个有效数字的标准偏差 ($\sigma_{60\text{秒}}$)。当 $P_{\text{致动器}}$ 的值足够高 ($P_{\text{致动器}} > 1 \text{ mW/mm}^2$) 时, 增加的致动功率的优势减弱, 并且噪声稳定在所测量信号的2%处。如图16所示, 在PDMS (Sylgard 184) 上, 局部温度的增加以 $6.01 \text{ K (mW mm}^{-2})^{-1}$ 的速率随 $P_{\text{致动器}}$ 线性地变化。

[0122] 如图3G-3H中的台式模型所示, 对于两种皮肤厚度并且在以下两种配置中, 测量的可能混杂影响来自通过浅静脉的血流: 对于在定位于颈部皮肤表面附近的静脉中通常遇到的范围的上端处的速率, 与CSF流的流对准的流 (+x, 同向流) 以及与CSF流的流相反的流 (-x, 逆向流)。在实践中, 同向流表示最现实的情况, 因为静脉血流通常从脑朝心脏行进。动脉流可以忽略不计, 因为其出现的深度 (>1cm) 低于此处报告的传感器的可检测极限。在实验中, 作为极端情况, 通过置管的流为 0.13 mL min^{-1} , 并且体模血管 ($R_{\text{血管}} = 1 \text{ mm}$) 位于 ($d_{\text{血液}}$) 距传感器中心轴线5mm处并且距致动器边缘2.5mm处。在此系统中, 置管和血管两者的 $h_{\text{皮肤}}$ 是相同的。逆向流情况会使 $\Delta T_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$ 和 $\bar{T}_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$ 两者降低20%, 而同向流情况会测量到降低<5%。

[0123] 皮肤的导热率 ($k_{\text{皮肤}}$) 和扩散率 ($\alpha_{\text{皮肤}}$) 也表示未知数, 其中人体皮肤的范围为 $0.2 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1} < k_{\text{皮肤}} < 0.45 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 和 $0.9 \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1} < \alpha_{\text{皮肤}} < 0.17 \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ [11]。可以用两种不同配方 (Sylgard 170和Sylgard 184, 道康宁公司 (Dow Corning)) 的硅酮材料制成具有界定此范围的性质的体模皮肤。这些材料的热性质的测量值 (图3I) 与文献值相匹配: $k_{184} = 0.18 \pm 0.01 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$, $\alpha_{184} = 0.11 \pm 0.03 \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ 并且: $k_{170} = 0.42 \pm 0.01 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$, $\alpha_{170} = 0.18 \pm 0.01 \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ 。对于这两种情况, $\Delta T_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$ 的测量值几乎相同, 如图3J所示。相比之下, 与Sylgard 170相关的增加的热传输速率增加了流体的冷却效果, 从而降低了如图3K中所示的 $\bar{T}_{\text{传感器}/T_{\text{致动器}}}$ 的值。结果增加了传感器的灵敏度。

[0124] 脑室置管由标准医用级硅酮构成, 并且假设其热性质是先验已知的 ($k_{\text{置管}} = 0.22 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$, $\alpha_{\text{置管}} = 0.12 \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$) [16]。

[0125] 另外的实验将对流传热系数 ($H_{\text{conv}} = 20 \text{ W m}^{-2} \text{ K}^{-1}$, 图17)、定位容差 (图18B的30°旋转容差, 图18C的约1mm平移容差) 和数据采集系统引入的噪声量化为采样窗口的函数 (图19A-19D)。

[0126] 本文提供的系统与无线数据采集 (包含通过蓝牙进行的无线数据采集) 兼容。这表示重要的患者护理方面, 因为患者无需硬接线到任何仪器。以此方式, 可以在不限制患者位

置或运动的情况下继续监测。

[0127] 用于脑室分流器功能的评估的人类研究：

[0128] 对五个具有不同病理的分流器接受者进行的实验证明了这些测量平台的实用性。装置设计解决了三个需求：(1) 易于供外科医生处理以确保灵活放置和移除；(2) 在应用、操作和移除期间患者的舒适性；以及 (3) 与皮肤牢固的机械和热耦合。所得实施例的示意性图示见图5A，其示出了由弹性体框架 (2mm, Sylgard 170) 支撑的ELA和超薄弹性体衬底 (100 μ m, Ecoflex+MG7 1010 粘合剂)。如图19A-19D所示，这些平台仅通过范德华相互作用牢固地且无创地粘附到皮肤，而不需要单独的粘合层，其中装置即使在极端变形下也维持与皮肤适形接触。连续测量涉及放置于远端置管 (“分流器接通”) 之上的皮肤上和邻近远端置管 (“分流器断开”) 的位置处。分流器断开测量具有两个关键用途：(1) 其用作与分流器接通测量比较的对照；以及 (2) 其允许在不受流影响的情况下测量皮肤的热性质。图5B示意性地展示了分流器接通和分流器断开的位置。通过触摸将置管定位在皮肤下很容易，并且使用多普勒超声仪 (华盛顿贝尔维尤的索诺声有限公司 (Sonosite Inc., Bellevue WA) 可以实现精确定位。置管的代表性多普勒图像见图5B (插图)。装置上的线性标记 (图5B中可见) 允许致动器和传感器的中心轴线与下面的分流器轻松对准。尽管分流器在皮肤下不可见，但其端部可以通过触摸与装置上的标记轻松对准。如图5C中的IR图像所证实的，低功率致动 (1.3mW/mm²) 确保最大温度升高 <5 $^{\circ}$ C。根据IRB批准的方案，这些值远低于感觉阈值。图5B中的标记标识图5C中的安装位置。结果示出了与流一致的温度的特性泪滴分布。

[0129] $T_{\text{致动器}}$ 的瞬态分流器断开测量值限定了患者皮肤的热传输性质。在致动之前、期间和之后的代表性响应见图5D。从这些数据中提取的 $k_{\text{皮肤}}$ 和 $\alpha_{\text{皮肤}}$ 的值见图5E-5F；量值与皮肤的预期量值相当 [11]。来自流传感器的数据在图5G-5H中，其中红色、黑色和蓝色曲线分别表示从上游传感器、下游传感器和致动器测量的温度。邻近分流器的无近表面血管的位置不存在热各向异性源，并且因此可以用作对照测量。代表性情况的结果在图5G中，其中上游和下游响应几乎相同。由通过分流器的流产生的各向异性见图5H。在简单的二进制意义下，仅通过观察是否存在热各向异性，即可立即确定是否存在与分流器功能或故障相对应的流。所有5位患者的分流器接通和分流器断开位置的 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的所测量值见图5I。对于所有工作的分流器，明显出现各向异性。误差条与100个样品上计算的标准偏差相对应。另外两种情况的原始数据见图20。每位患者的病因和结果的细节见图21A-21B。

[0130] 通过X射线、MRI和CT成像进行的研究验证了测量值。图6A对应于具有分流器故障患者 (F, 36)，所述分流器故障被怀疑是由于远侧置管扭结所致并且随后通过X射线和放射性核素示踪 (RT) 图像进行确认。手术干预缓解了扭结，从而使流动急剧、可见地增加，如图6B中的光学图像所示。如图6C所示，通过术后X线和RT进一步证实了持续存在流动，这揭示了远侧置管伸直和阀另一边的清晰痕迹。分别在分流器接通和分流器断开位置放置ELA揭示了翻修前无流动，这与X射线和RT成像一致。如图6D所示，术后分流器断开测量值显示无明显变化，而分流器接通测量显示明显存在流动。

[0131] 可以通过拟合到FEA模型来实现从此类数据中定量提取流速，所述FEA模型使用 $k_{\text{皮肤}}$ 和 $\alpha_{\text{皮肤}}$ 、 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 和 $\bar{T}_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的测量结果以及置管的内径和外径及其热性质 ($k_{\text{置管}}$ 和 $\alpha_{\text{置管}}$) 的先验知识。将通过触摸确定的最表面的传感器放置在远侧置管位置最大化了测量精度。如图5B和图23所示的CT和多普勒超声图像的分析将这些位置处的 $h_{\text{皮肤}}$ 限定为

1.5 mm $\pm$ 0.1 mm。FEA得出 $0.01 \text{ mL min}^{-1} < Q_{\text{CSF}} < 1 \text{ mL min}^{-1}$ 的 $T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 和 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的计算曲线。以此方式, $T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的测量值限定了流量方案,即高流量($Q > 0.05 \text{ mL min}^{-1}$)或低流量($Q < 0.05 \text{ mL min}^{-1}$)。具体地,如图7B所示,对于所有皮肤厚度, $T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的值 > 0.29 表示低流,并且 $T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}} < 0.29$ 表示高流。然后对 $T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 和 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的测量值进行迭代拟合以得出唯一的流速。在此过程之后,所测量数据将产生定量流量值。

[0132] 关于人受试者的应用说明了此过程。矫正手术前并且在图6A-6D中的对患者1的评估表明分流器故障,这与ELA测量值($0.01 \pm 0.01 \text{ mL min}^{-1}$)一致。手术翻修后的测量值揭示流速为 $0.06 \pm 0.02 \text{ mL min}^{-1}$ 。患者2和3未被怀疑存在分流器故障,并且流速分别为 $0.36 \pm 0.04 \text{ mL min}^{-1}$ 和 $0.13 \pm 0.02 \text{ mL min}^{-1}$,完全处于健康CSF流的既定范围内[13]。最初测量患者4为具有闭塞流量($0.013 \pm 0.002 \text{ mL min}^{-1}$)。此患者在过去一周内经历了严重和长时间的便秘,并由于可能的假性梗阻而发生临床恶化。长期便秘可能由于腹内压力增加和从脑室到腹膜的压力梯度降低而降低腹膜的重吸收能力[17]。在施用严格的肠道方案后,患者的精神状态有所改善,并且随后的测量揭示了流动健康($0.16 \pm 0.02 \text{ mL min}^{-1}$)。患者5被怀疑存在分流器故障,并且热测量揭示了随后经手术证实的流动高度闭塞($0.027 \pm 0.005 \text{ mL min}^{-1}$)。(对于这些研究,未使用传感器进行临床测定)。在患者4(肠前检查)和5(术前)中,测量结果被医生的评估所蒙蔽。这些结果见图7C。

[0133] 误差、噪声和不确定性:数据分析需要将两个传感器和一个致动器的测量电阻首先转换为温度,然后转换为流速。此过程的简化示意图见18A。第一次转换依赖于利用数字万用表在5Hz采样频率下执行的精密、高分辨率(10密耳)电阻测量。电阻测量中的固有噪声在20分钟采样窗口内为4.8ppm,如采用商用 $1 \text{ k}\Omega$ 电阻器测量并且如图18B所示。增加导电各向异性薄膜(ACF)电缆会将噪声提高到12.5ppm。引入软温度感测元件和第二个ACF连接会进一步将噪声提高到93.9ppm。转换为温度依赖于线性校准,其中 $R^2 > 0.999$,与15mK的温度分辨率相对应。致动涉及高性能恒流源,所述高性能恒流源操作非常稳定,其中在20分钟采样窗口内的偏差为1.73ppm,如图18C所示。加上皮肤厚度和平面内散热的影响, $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 的测量值的总噪声为约2%,如图18D所示。在实践中,患者运动诱导的机械失配ACF电缆和软焊盘上的应变是主要噪声源,所述主要噪声源在体内测量的平均值为所有患者(在分流器接通位置上)的测量的 $\Delta T_{\text{传感器}}/T_{\text{致动器}}$ 信号的9-10%。通过无线实施例或通过薄的焊接连接消除ACF电缆表明了减轻这些影响的直接方法。

[0134] 与最新技术的比较:可商购获得的传感器(ShuntCheck)提供了基于成像的诊断工具的替代方案[18-21]。所述系统包括冷却包,所述冷却包抵靠远侧置管之上的皮肤保持,其中常规的大体积温度传感器沿着置管的方向附接到下游的皮肤。包冷却流动的CSF,从而降低下游传感器的温度。虽然此系统具有高特异度(约100%)[20]和灵敏度(80%),但是其受到关键限制。首先,实施例体积大,并且传感器-皮肤交接部耦合差,这需要使用大的包($2.5 \text{ cm} \times 2.5 \text{ cm}$)和显著的冷却。这一要求,加上常规的大规模数据采集(DAQ)系统,降低了系统的可用性并且妨碍了连续、长期的测量。其次,测量是半定量的,无法考虑如皮肤厚度、皮肤热性质和装置布局等关键因素。总之,这些因素会导致患者总体不适,并妨碍对数据的直接解释[20]。现有诊断技术的比较见图16。

[0135] 脑积水治疗的结果:此处引入的皮肤状精密传感器系统具有代表分流器故障的临床诊断的范式转变的潜力。与射线照相成像、侵入式采样和冰包冷却相比,这些平台在集成具有无线传输能力的精密软热传感器方面具有独特优势。通过利用热各向异性测量和皮肤适形表皮电子装置中的先进概念,这些装置可以提供超出此处所研究的实施例所提供的机会的进一步定量使用模式。

[0136] 临床上,分流的个体会遭受长期且昂贵的医院观察、中毒性辐射暴露、痛苦的手术干预和社会经济护理差异。目前的护理标准对这一弱势人群是一种伤害,并且更好的诊断方法在脑积水患者的管理中是无价的。此处引入的技术将把个性化医学的能力引入脑积水领域,所述能力目前在当前治疗中仅通过一般化阀系统的类型和设置来体现。通过定量评估CSF流速,可以为初始手术后和随访时的单个患者建立基线流速,从而为患者的水动力生理学提供新的见解。通过大量描述神经外科探查和见证术中流动的先前的文献,此类结果可以揭示体内产生症状所需的流动水平。进一步地,无线能力允许以遥测方式监测脑室分流器,其中移动应用开发有助于治疗医师进行临床评估。随着基于价值的医疗改革医疗环境,精密测量和无缝无线传输将为临床医生提供经济实用、临床有效的工具。另外,非特异性症状的心理负担给患者、家人和照顾者带来了巨大的焦虑。经过仔细验证,此处引入的类型的传感器平台可以用于家庭诊断,从而降低不确定性。

[0137] 研究应用:许多缺乏足够的了解的病状源于神经水动力功能障碍,包含正常压力脑积水(NPH)、特发性颅内压增高(IIH)和裂隙-脑室综合征。这些病状给受影响的患者造成巨大困扰。以神经精神改变、尿失禁和步态失衡三位一体为特征的NPH每年可能影响多达2000万(通常为老年)个体。相关病理生理学可能与脉络膜绒毛吸收不良有关,并且这些个体中过度引流可能导致静脉破裂和硬膜下血肿,从而通常需要神经外科干预[Kameda、Lesniak]。IIH主要影响年轻女性患者,并与维生素A代谢异常和颅内静脉狭窄有关。这些患者所拥有的相对较小的脑室系统导致源自脑室萎陷的分流器故障的高风险,从而使翻修手术尝试复杂化并且使住院痛苦、住院时间延长[McGirt、Karsy、Liu]。类似地,裂隙-脑室综合征患者经历较差的脑室壁顺应性,其中故障在放射学研究中基本上无法检测到[Drake]。通过了解这些病状中的每种病状下的个体流速,可以为其护理开发新的和改进的治疗方法。最终,具有集成的流量监测系统的个性化、设计更完善的分流器系统将提供适当补偿这些生理流量模式的能力,从而为有重大需求的人群提供希望。

[0138] 传感器系统的制造:对于此处呈现的传感器,制造开始于将聚(甲基丙烯酸甲酯)(700nm)的牺牲层旋铸到4"无掺杂的Si晶圆上。然后在其上旋涂介电层聚酰亚胺(PI, 3 μ m)。对于表皮线性阵列(ELA),根据可拉伸电子装置中的设计规则,通过电子束蒸发沉积到晶圆上并通过光刻和蚀刻图案化的Cr/Au 10/100nm的单个双层膜形成传感器和蛇形互连[22-25]。对于表皮方块阵列(ESA),光刻地限定Cr/Au 10/100nm的双层膜,以形成围绕中心电阻热致动器以10 $\times$ 10阵列布置的100个电阻温度感测元件。蒸发和光刻限定的Ti/Cu/Ti/Au 20/600/20/25nm多层膜产生了用于寻址每一行传感器的蛇形互连的第一层行。光刻和反应离子刻蚀(RIE)限定PI(3 μ m)的第二旋铸层中的通孔。使用与第一多层膜相同的方法形成的Ti/Cu/Ti/Au 20/600/20/25nm的第二多层膜限定用于寻址每个列的柱状蛇形互连。对于ELA和ESA设计两者,旋铸限定了PI层(3 μ m)的最后一层,所述最后一层也以金属迹线的几何形状图案化。最后一个RIE步骤隔离了装置的轮廓,并且打开了与外部数据采集电子装置有

线连接的通孔。浸入丙酮浴中会削弱牺牲PMMA层,从而允许通过水溶性胶带释放和转移。然后将装置转移到薄的双层硅酮膜(Ecoflex, 20 μm , 道康宁, MG 7 1010皮肤粘合剂, 20 μm), 并旋铸到载玻片上。浸入在温水中使胶带溶解, 并且旋铸的硅酮顶层(Ecoflex, 50 μm)完成装置。薄(100 μm)双面片材粘合剂(JMS 1400, 加拿大安大略省的Label Innovations公司(Label Innovations, Ontario, Canada))被激光结构化以在装置周围形成轮廓。此片材粘合到硅酮和处理框架, 所述处理框架可以呈含有无线传输电子装置的印刷电路板或用于便于处理有线电子装置的简单、厚的弹性体框架的形式。各向同性导电膜(ACF)与有线数据采集电子装置建立连接。然后通过IR成像测量的温度校准传感器电阻。

[0139] 柔性印刷电路板的制造: 制造开始于可商购的致密三层Cu/PI/Cu层压件(Pyrallux, 6535, 杜邦公司(DuPont), 18 μm /75 μm /18 μm)。激光结构化(LPKF U4, 德国LPKF系统(LPKF Systems, Germany))图案化导电迹线和接合焊盘, 其中分辨率为50pm。除软电子组件外, 可商购获得的SMD电阻器、电容器以及蓝牙微控制器(NRF 52、北欧半导体公司(Nordic Semiconductor))和电池均通过回流焊接与PCB接合。

[0140] 数据采集系统: 通过数字万用表(DMM)(NI, USB 4065, 美国国家仪器公司(National Instruments))记录来自ELA电阻元件的数据。致动功率用恒定电流源(Keithley 6220, 美国泰克公司(Tektronix))供应。ESA需要以3V按顺序致动十个输入通道中的每个输入通道的电压输出模块(NI 9264, 美国国家仪器公司)并且需要单通道DMM来测量电流。与每个通道串联连接的红色LED用作多路复用以及每个寻址通道的状态的视觉指示器。使用机械式簧片(REED)继电器模块(J-Works 2418, J-沃克斯有限公司(J-Works Inc.))对十个通道中的每个通道进行时分复用测量。所有数据均通过在LabView(美国国家仪器公司)中设计和编程的定制软件进行记录, 并在Matlab(马萨诸塞州纳蒂克的迈斯沃克有限公司(Mathworks Inc., Natick, MA))中使用定制算法进行处理。

[0141] 热机械建模与有限元分析

[0142] 台式实验: 构建用于体外评估的体模皮肤组合件。将远端分流置管(明尼苏达州明尼阿波里斯的美敦力公司(Medtronic, Minneapolis, MN))嵌入由含有支柱的3D印刷模具支撑的PDMS基质(Sylgard 184, 道康宁公司)中, 以防止置管下垂。此组合件的光学图像见图13A-13C。置管在PDMS之下的深度为1.1mm, 如图13B所示, 并且传感器被层压到组合件的自由表面上, 如图13C所示。将置管连接到注射泵, 通过所述注射泵, 流速发生变化以产生图3A-3K所示的实验数据。选择水作为这些实验的测试流体。观察到的流速比泵上显示的值高33%, 所述流速通过简单的线性校准进行了校正, 其中以固定时间间隔在分析天平上用精确的重量测量来测量真实流值。在进行测量之前, 使注射泵在流速下达到稳定状态180秒。每次测量由以下组成: 60秒“断开”期, $Q_{\text{致动器}} < 0.001 \text{mW/mm}^2$; 然后是600秒致动(“接通”)期, $Q_{\text{致动器}} = 1.45 \text{mW/mm}^2$; 然后是180秒断开期, 以使传感器返回其致动前的基线温度值。同时, 用具有高放大倍数透镜的IR相机(FUR系统公司(FUR Systems), a6255sc)记录温度记录器。通过将PDMS浇铸到具有限定高度的负浮雕结构的3D印刷模具上并将所得片材层压到上述流体组合件上, 实现了不同的皮肤厚度。

[0143] 人体研究设计: 从现有ICU人群中招募患者。纳入标准是具有植入脑室分流器的任何患者, 无论所述患者是否被怀疑存在分流器故障。患者1(36, F)表现为假性脑瘤和疑似分流器故障, 所述分流器故障随后通过手术进行了校正。患者2(F, 53)表现为Chiari I型畸形

并且未怀疑有分流器故障。患者3 (M, 32) 表现为多形性胶质母细胞瘤, 无疑似故障; 并且患者4 (F, 58) 表现为多形性胶质母细胞瘤, 因急性和长期便秘而疑似有假性梗阻, 假性梗阻通过严格的肠道检查得以消退。患者5 (F, 30) 表现为因梗阻而疑似有故障, 流严重减少但非零, 这在手术期间得以确认。根据患者的临床病状, 所述患者被要求以45°坐下或完全仰卧。单次测量由以下组成: 将传感器置于皮肤上并等待60秒以使传感器与皮肤达到平衡。然后供应低功率热致动 ($1.6\text{mW}/\text{mm}^2$) 240秒, 并且然后在接下来的120秒内暂停, 同时对传感器和致动器两者进行连续温度测量。所有数据记录均在5Hz下进行, 并且处理使用了相邻平均滤波器以及10点采样窗口。分别在覆盖于分流器正上方的皮肤上和邻近分流器的皮肤位置处进行两次连续测量。分流器易于定位, 并且装置上的对准标志便于对准。装置周围的弹性体外壳便于装置的处理。

[0144] 表1. 总结每名患者的病因和进行的测量的表。

	潜在病状	年龄	性别	存在故障	检测到流 (干预前)	检测到流 (干预后)	成像相关	皮肤刺激
[0145]	1 假性脑瘤	36	F	Y	N	Y	Y ¹	N
	2 Chiari I 型畸形	53	F	N	Y	N/A	N/A	N
	3 多形性胶质母细胞瘤	32	M	N	Y	N/A	N/A	N
	4 多形性胶质母细胞瘤	58	F	Y	N	Y	Y ²	N
	5 出血后	30	F	Y	Y	N/A ³	Y ¹	N

[0146] 表2. 总结现有分流器诊断工具和技术的表。

	模态	成本	时间 (分钟)	灵敏度	特异度	PPV	NPV
[0147]	X 射线[1,2]	440	84	4%-26%	92%-99%	13	93.9
	CT[3-6]	1323	83	54%-80%	80%-90%	71	90.8
	MRI[5-8]	3239	115	40%-62.8%	84%-92%	75	86.5
	RSPS[9-12]	750	45	47%-65%	86%-92%	71	71
	ShuntCheck[13-15]*	未知	360	80%	100%	58	96

[0148] 参考文献

[0149] 1. Xu, S. 等人, 用于皮肤的传感器、电路和无线电的柔软微流体组合件 (Soft microfluidic assemblies of sensors, circuits, and radios for the skin) 《科学 (Science)》, 2014. 344 (6179): 第70到74页。

[0150] 2. Norton, J. J. 等人, 能够集成在耳廓上作为持久的脑-计算机接口的柔软弯曲电极系统 (Soft, curved electrode systems capable of integration on the auricle as a persistent brain-computer interface) 《美国国家科学院院刊 (Proceedings of the National Academy of Sciences)》, 2015. 112 (13): 第3920到3925页。

[0151] 3. Kim, J. 等人, 在近场通信中具有高级功能的表皮电子装置 (Epidermal electronics with advanced capabilities in nearfield communication), 《small》, 2015. 11 (8): 第906到912页。

[0152] 4. Dagdeviren, C., 等人, 用于软组织生物力学的临床和实验表征的适形压电系统 (Conformal piezoelectric systems for clinical and experimental

characterization of soft tissue biomechanics)《自然材料(Nature Materials)》, 2015.14(7):第728到736页。

[0153] 5.Choi,J.等人,具有用于汗液计时采样的毛细管爆裂阀的薄的柔软的皮肤安装微流体网络(Thin,Soft,SkinnMounted Microfluidic Networks with Capillary Bursting Valves for ChrononSampling of Sweat)《先进保健材料(Advanced healthcare materials)》,2017.6(5)。

[0154] 6.Koh,A.等人,用于捕获、储存并比色感测汗液的柔软可佩戴微流体装置(A soft,wearable microfluidic device for the capture,storage,and colorimetric sensing of sweat)《科学转化医学(Science translational medicine)》,2016.8(366):第366ra165到366ra165页。

[0155] 7.Tian,L.等人,用于人体皮肤热表征的柔性且可拉伸3 ω 传感器(Flexible and Stretchable 3 ω Sensors for Thermal Characterization of Human Skin)《先进保健材料》,2017。

[0156] 8.Krishnan,S.等人,用于水合监测的多峰表皮装置(Multimodal epidermal devices for hydration monitoring)《微系统与纳米工程(Microsystems& Nanoengineering)》,2017.3:第17014页。

[0157] 9.Zhang,Y.等人,用于测量核心体温的表皮热通量传感器的理论和实验研究(Theoretical and Experimental Studies of Epidermal Heat Flux Sensors for Measurements of Core Body Temperature)《先进保健材料》,2016.5(1):第119-127页。

[0158] 10.Webb,R.C.,S.Krishnan和J.A.Rogers,用于人体皮肤和软组织的精确连续热性质映射的超薄皮肤样装置(Ultrathin,Skin-Like Devices for Precise,Continuous Thermal Property Mapping of Human Skin and Soft Tissues),《医疗装置和系统用可拉伸生物电子装置(Stretchable Bioelectronics for Medical Devices and Systems)》2016,施普林格出版公司(Springer),第117-132页。

[0159] 11.Webb,R.C.,等人,使用热传感器和致动器的超薄适形阵列在体内测量的人体皮肤的热传输特性(Thermal transport characteristics of human skin measured in vivo using ultrathin conformal arrays of thermal sensors and actuators)《公共科学图书馆·综合(PLoS One)》,2015.10(2):第e0118131页。

[0160] 12.Webb,R.C.等人,用于大血管和微血管流的无创、精确且连续映射的表皮装置(Epidermal devices for noninvasive,precise,and continuous mapping of macrovascular and microvascular blood flow)《先进科学(Sci Adv)》,2015.1(9):第e1500701页。

[0161] 13.Hidaka,M.等人,脑积水患者的脑脊液分流器中的流速的动态测量(Dynamic measurement of the flow rate in cerebrospinal fluid shunts in hydrocephalic patients)《欧洲核医学杂志(European Journal of Nuclear Medicine)》,2001.28(7):第888-893页。

[0162] 14.Carslaw,H.S.和J.C.Jaeger,固体中的热传导(Conduction of heat in solids)牛津:克拉伦敦出版社(Oxford:Clarendon Press),1959,第2版,1959。

[0163] 15.Sandby-Moller,J.,T.Poulsen和H.C.Wuf,不同身体部位的表皮厚度:与年龄、

性别、色素沉着、血液含量、皮肤类型和吸烟习惯的关系 (Epidermal thickness at different body sites:relationship to age,gender,pigmentation,blood content, skin type and smoking habits)《Acta Dermato Venereologica》,2003.83(6):第410-413页。

[0164] 16.Braley,S.,医用级硅酮的化学和性质(The chemistry and properties of the medical-grade silicones)《大分子科学——化学杂志(Journal of Macromolecular Science-Chemistry)》,1970.4(3):第529-544页。

[0165] 17.Martfnez-Lage,J.F.等人,严重便秘:未被充分认识的VP分流器故障原因:基于病例的更新(Severe constipation:an under-appreciated cause of VP shunt malfunction:a case-based update)《儿童的神经系统(Child's Nervous System)》,2008.24(4):第431-435页。

[0166] 18.Ragavan,V.V.,通过脑积水分流器的分流器流的评估:用于使用Shuntcheck评估性能的受控模型(Evaluation of shunt flow through a hydrocephalic shunt:a controlled model for evaluation of the performance using Shuntcheck)2017:第1-4页。

[0167] 19.Boyle,T.M.,J;Neuman,M;Tamber,M;Hickey,RW;Heuer G;Leonard J;Leonard JC;Keating R;Chamberlain J;Frim D;Zakrzewski,P;Klinge,P;Merck,L;Platt,J;Bennett,J;Sandberg,D;Boop,F;Zorc,J,Shuntcheck与神经影像用于诊断急诊科的脑室分流器故障的比较(ShuntCheck versus Neuroimaging for Diagnosing Ventricular Shunt Malfunction in the Emergency Department)《美国儿科协会(American Association of Pediatrics)》,2017:第1-2页。

[0168] 20.Madsen,J.R.等人,对用于脑积水患者的分流器流检测的ShuntCheck无创热技术的评估(Evaluation of the ShuntCheck Noninvasive Thermal Technique for Shunt Flow Detection in Hydrocephalic Patients)《神经外科(Neurosurgery)》,2011.68(1):第198-205页。

[0169] 21.Recinos,V.A.,E;Carson,B;Jallo,G,用于评估脑室分流器流的无创装置Shuntcheck:一个机构的早期经验(Shuntcheck,A Non-invasive Device To Assess Ventricular Shunt Flow:One Institution's Early Experience)《美国神经外科医师协会(American Association of Neurological Surgeons)》,2009.摘要:第1-1页。

[0170] 22.Zhang,Y.,Y.Huang和J.A.Rogers,可拉伸电池和超级电容器的力学(Mechanics of stretchable batteries and supercapacitors)《固态与材料科学新见(Current Opinion in Solid State and Materials Science)》,2015.19(3):第190-199页。

[0171] 23.Zhang,Y.H.等人,可拉伸电子装置的与预应变弹性体键合的蛇形微结构的实验和理论研究(Experimental and Theoretical Studies of Serpentine Microstructures Bonded To Prestrained Elastomers for Stretchable Electronics)《先进保健材料》,2014.24(14):第2028-2037页。

[0172] 24.Zhang,Y.等人,超可拉伸自相似蛇形互连的力学(Mechanics of ultra-stretchable self-similar serpentine interconnects)《材料学报(Acta

Materialia)》,2013.61(20):第7816-7827页。

[0173] 25.Zhang,Y.等人,蛇形微结构中的屈曲以及在具有高面积覆盖率的弹性体支撑型超可拉伸电子装置中的应用(Buckling in serpentine microstructures and applications in elastomer-supported ultra-stretchable electronics with high areal coverage)《软物质(Soft Matter)》,2013.9(33):第8062-8070页。

[0174] 实例2:系统表征和使用。

[0175] 图24-28展示了本文所述的装置和方法的各种特征。图24展示了装置和温度传感器的定位以及用于计算皮下导管(在图24中描述为“置管”)中的温度和流速的各种参数。未知量包含皮肤相关参数,如导管距皮肤表面的深度($h_{\text{皮肤}}$)以及皮肤的热导率(k)和扩散率(α)。已知参数包含导管和导管中流体的热导率(k)和扩散率(α)、导管的外径和内径以及传感器与致动器(标记为“加热器”)之间的上游、下游距离以及传感器测量的和加热器施加的温度。在受控条件下,导管中流体的流速(Q)可以是已知的。根据这些参数,可以确定流速,如图25的流程图中总结的。

[0176] 装置的有源感测部分非常薄并且因此相对难以处理。为了有助于处理,本文所述的任何装置可以具有处理层,包含如图26所示。刚性层如载玻片可以支撑本文所述的任何装置,包含利用粘合层和封装层。装置可以从处理层剥离并准备好与皮肤适形接触。

[0177] 图27-28展示了载体衬底,所述载体衬底具有穿过所述载体衬底的中心部分的开放通道,其中可适形装置定位于开放通道中,以在应用期间提供改进的处理特性并在使用期间提供耐久性。图27中的载体衬底是圆形的,并且图28中的载体衬底是矩形的。可以使用任何数量的形状,包含取决于应用和所关注的位置。

[0178] 本文所述的传感器在包含医疗领域在内的广泛应用范围内具有许多潜在的应用。例如,可以在手术后评估旁路血管移植物和心脏支架流。这涉及将传感器放置在具有适当深度的适用区域之上并量化流参数。类似地,应用在大血管之上的传感器可以用于有助于检测与如颈动脉粥样硬化疾病等疾病的管理相关的微栓子。最后,适当的压力读数对于在手术室或血管造影术套间中提供无创动脉压力测量值会是非常宝贵的,从而消除了对侵入性动脉管路放置的需要。

[0179] 实例3:软组织安装的流传感器。

[0180] 摘要

[0181] 脑积水和分流器相关的支出使美国体制每年花费超过20亿美元的经费,其中每年有125,000例分流手术并且未经治疗的死亡率估计为50-60%。现有的诊断价格昂贵、不准确并且通常是有害的或侵入性的并且可能会导致不必要的入院、进一步的测试或不需要的的手术。以约翰·罗杰斯博士(Dr. John Rogers)为首的西北材料工程师在西北纪念医院(Northwestern Memorial Hospital)和卢瑞儿童医院(Lurie Children's Hospital)的神经外科医生的指导下协同努力,研制并验证了能够诊断脑室分流器故障的无创热生物传感器。

[0182] 应用

[0183] 分流器故障的无创快速准确检测

[0184] 具有无线功能的适形无痛传感器技术

[0185] 长期使用可以捕获隐性故障,类似于用于脑脊液的霍尔特监测仪

[0186] 优点

[0187] 是目前市场上具有类似功能的最小装置

[0188] 目前的类似物(即:Shuntcheck)需要使用冰块、繁琐技术和补充装置

[0189] 提供了对通过硅橡胶管的流的最低限度的灵敏且快速的流检测

[0190] 是与现有可扩展的ISO:13485合规方法兼容的组件和制造流程

[0191] 简要技术总结

[0192] 本文提供了允许感测通过近表面导管(天然的和植入的)的流体流的装置。这些导管的实例包含近表面血管如静脉和动脉和用于引流脑积水患者的多余脑脊液的植入的硅酮分流置管。由于近表面流影响热传输,从而使来自局部热源的热优先沿流的方向流动,因此传感器依赖于对通过皮肤的热传输的测量。较早的公开涵盖了与脑积水诊断有关的概念。本公开描述了同样对于患者和医师具有先进临床部署、可制造性和可用性的技术。下文描述的技术的特征是其与临床部署直接相关。具体地,下文描述的组件和技术与可扩展的ISO:13485合规制造方法兼容,并且所描述的关键特征通过患者试验获知。这些进展对于例如以上市前批准(PMA)或510(k)的形式从联邦食品和药物管理局寻求监管许可的任何相关技术都很重要。

[0193] 技术描述

[0194] 图29提供了新平台技术以及本文所述的系统和方法的各个方面的概述。

[0195] 感测/致动硬件

[0196] 作为实例,感测硬件涉及热致动器(例如,加热元件)和温度传感器的集合,所述热致动器和温度传感器具有允许其映射跨皮肤的热流以揭示近表面流以及其在高达8mm的深度处的量值的布局 and 形状因数。所述热致动器和温度传感器的形状因数还允许其以低热质量和界面阻力与皮肤紧密耦合。描述了实现这一点的三种不同技术:

[0197] 薄膜电子致动器/传感器:这些描述了能够具体地对随其电子性质的变化而产生的温度变化作出响应或能够按需诱导局部温度变化的任何技术,其中总厚度 $<10\mu\text{m}$ 。感测机构的实例包含可以随温度的变化展现出正相关或负相关的由金属或半导体材料制成的压阻传感器和展现出温度依赖性导通电压的二极管。致动元件的实例包含在施加电流时展现出焦耳加热的由金属或其合金构成的金属加热线圈。

[0198] 商用的表面安装技术:这些描述了用于温度感测和热致动的小型化商用组件。温度感测技术的实例包含正温度系数(PTC)和负温度系数(NTC)温度传感器,通常呈表面安装的轻质的形状因数,所述温度传感器实现了低热质量感测并且可以通过回流焊接或商用拾取与放置技术轻松与柔性电路板集成。这些传感器在某些情况下由金属、金属氧化物和聚合物组成并且可商购获得以用于从汽车工业到制造业的一系列感测应用。这些传感器的典型大小为 $1200\mu\text{m} \times 600\mu\text{m} \times 600\mu\text{m}$ 或更小。这些传感器展现出的温度响应时间 <100 毫秒并且精确到50mK的温度变化或更精确。这些结果表征在图30中。同样,当在柔性电路板上串联有线连接在一起时,可商购获得的表面安装电阻器在施加电压时用作热致动器。这些组件的间距和布局决定了进入下面的组织层的局部热传输。图31所示的红外图像和光学图像展示了这些概念。柔性电路材料可以由金属(例如铜、Al、镍、铬或其合金/组合)或聚合物(例如,聚酰亚胺、聚醚醚酮、聚酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯)构成,其中组合厚度 $<1\text{mm}$ 。图35-37中示出了这些装置的示例性性能。

[0199] 对于方法1)和2)两者,使用定制的模拟调理电路将压阻或其它电子性质的变化转换为精确的可测量的电压或电流变化。然后通过模数转换器(ADC)将此电压或电流数字化,从而使信号适合于有线或无线数据传输。此电路可以由惠斯通电桥、分压器、放大器和这些的组合组成。图32中显现了由NTC温度传感器、惠斯通电桥和运算放大器组成的模拟电路以及电路模拟的实例,并且所述模拟电路能够跨2-5V的ADC范围进行<5mK精度的温度测量。

[0200] 光学方法:除了上述方法之外或者独立于上述方法,这涵盖了一组被设计成用于通过热传输测量来光学测量通过近表面导管如分流器的流的技术。广义地说,这些方法可以分为两种技术:

[0201] 比色方法:如Gao等人[1]所述的热致变色染料围绕致动元件的布置允许对通过生物组织的热流进行定量成像。图像可以通过商用相机或通过内置于商用智能电话中的相机来记录并且利用能够将细微颜色变化转换为<100mK温度分辨率的热图的图像处理算法。图33中是此类构造的实例。

[0202] 红外/热成像:低成本、可商购获得的红外成像技术允许直接通过热成像相机对热传输进行成像,所述红外成像技术中的许多技术可以与智能手机摄像头无缝集成。这种可商购获得的成像仪的实例在图34中,具有在台式系统中存在流(上图)和不存在流(下图)时的红外图像的代表性实例。

[0203] 以上两种光学方法都需要热致动,热致动可以通过点1-2中描述的方法或者通过如Gao等人[1]所述的与板上接收器线圈的无线电感功率耦合继续进行。

[0204] 包装与封装

[0205] 研发了具有以下目标的包装和封装策略:

[0206] 与热噪声绝缘:热泡沫或凝胶的引入使环境对流噪声消除。此泡沫的效果示出在图35-37中,其中泡沫的引入将信噪比性能提高了一个数量级。

[0207] 柔软、柔性、用户友好:添加弹性体衬底、覆盖物和外壳使外观便于调节,具有柔软抛光。这些特征可以通过铸造或模制来实现,如图38所示。

[0208] 对人体皮肤的较强的无刺激性粘附:使用粘附能量<1000N/m的定制的基于硅酮或丙烯酸酯的粘合剂实现了这一点。

[0209] 易于与分流器对准,利用对准标志实现。

[0210] 小型化形状因数、对准标志在图39中可见,其中平台进行的测量可以清楚地具有植入分流器的患者身上分别存在和不存在流的情况之间进行区分。图40中示出了关于患者的掌侧腕部静脉和锁骨的另外的实例以及关于温度控制的热板的体外数据以及分别存在(静脉)和不存在(锁骨)流诱导的各向异性的情况下的代表性数据,所述体外数据展示了温度传感器的稳定性。图41示出了IRB批准的研究中具有分流器的患者身上工作的传感器。

[0211] 电子装置

[0212] 本公开涉及以下先进电子装置特征,特别是在可穿戴无线流传感器的背景下,近期有机会监测通过脑积水患者的分流器的流。

[0213] 通过蓝牙芯片的板上的多个ADC进行接口连接和多路复用的多个温度传感器(>2)。这些温度传感器可以直接寻址到ADC引脚或通过小型化多路复用单元快速寻址。添加多个传感器在测量中提供了冗余度并且还确保定位不确定性有较大容差。来自有4个传感器

的实施例的示意图和台式数据示出在图42-44中。

[0214] 包含盘绕的线以将电源无线电感耦合到电路中,以用于供电、无线再充电或用于对蓝牙芯片进行操作,如将其从深度休眠模式唤醒。图45中示出了此类系统的示意图。

[0215] 包含如调节器、DC-DC转换器等电源管理组件以及如二极管和电容器等整流电路元件,以用于形成全波或半波整流器。

[0216] 使用与近场通信协议(例如,13.56MHz)兼容的频率进行功率传输。

[0217] 使用栅极驱动方案将大负载切换到具有来自蓝牙芯片的低电流输出的致动器。

[0218] 以上特征中的每一个特征都有助于系统电平可用性,如多项患者试验所证实的。

[0219] 软件

[0220] 1.创建可以在北欧半导体公司NRF52开发板或片上系统(SoC)上操作的固件嵌入式应用(此后称为“应用”)。

[0221] 2.应用将能够以每秒3个样品或更高的速率从附接到开发板上的四个温度传感器进行读取。

[0222] 3.应用将温度读数传输至蓝牙4.0流,在所述流中,数据然后可以由配对的支持蓝牙4.0的装置接收。

[0223] 4.应用将有用于得到的每个温度样品的时间指示器。这也将将在蓝牙4.0数据流上传输。

[0224] 5.应用将能够通过应用屏幕上的按钮或选项来激活加热元件或加热元件的集合。

[0225] 6.创建可以分别在Windows 10家庭操作系统、安卓或iPhone环境下操作的windows/安卓/iOS应用(此后称为“应用”)。

[0226] 7.应用将要求操作应用在其上操作的装置通过操作系统支持蓝牙4.0。

[0227] 应用。

[0228] 8.应用将能够从应用读取数据流。

[0229] 9.应用将能够在同一绘图上或不同绘图上以曲线图表示4个温度读数以及其它相关量。

[0230] 10.应用将能够在新数据从应用发送时更新曲线图。

[0231] 11.应用将能够进行与将热信号转换为定量流速相关的数学运算。

[0232] 另外的特征包含但不限于:

[0233] 对用户的用于定期检查的文本提醒。

[0234] 使用说明,直接集成到应用中作为带漫画等的分步指南。

[0235] 与医院和/或主治医师的快速链接接口

[0236] 图46中提供了此类应用的实例。

[0237] 临床方案:

[0238] 包含与传感器一起开发的临床方案和清单,以减少操作员之间的可变性并增加患者和医师的使用。实例在图47-48中,其中在图47中,临床数据验证了这些方案。

[0239] 虽然已建立的分流器诊断是此新技术的替代方案,但有一家竞争对手已开发出基于类似的热原理的装置。由已故的塞缪尔奈夫博士(Dr.Samuel Neff)于2005年开发的ShuntCheck利用了连接到Windows PC DAQ的基于冰袋的热冷却系统。尽管ShuntCheck本身已确立12年、有11篇手稿或摘要,有大量正面研究证明其价值并且有超过300万美元的NIH

基金资助,但其是繁琐且耗时的。直到今年,市场营销工作和宣传力度都很少。尽管NeuroDX的III期试验正在进行中并且可能最终证明与临床量度具有等效性,但所述装置的繁琐的多步骤方案、不明确的或阴性的既往临床研究以及对冰袋冷却的需要限制了其接受度。另外,由于长期的皮肤冷却(对儿科诊断有害)和缺乏慢性监测导致的患者不适进一步限制了其诊断相关性。

[0240] 据所知,在研究文献或商业领域中,无论是否具有生物测定功能或表皮性质,都没有其它可比的无线无创分流器诊断。

[0241] 与实例3有关的参考文献

[0242] 1.Gao,L.等人,用于皮肤的温度和热传输特性的定量成像的表皮光子装置(Epidermal photonic devices for quantitative imaging of temperature and thermal transport characteristics of the skin)《自然通讯(Nat Commun)》,2014.5:第4938页。

[0243] 实例4——示例性示意图

[0244] 图50提供了使用电阻器142的阵列作为热致动器140的热感测装置100的实例。热致动器140沿可能的流体流路径例如动脉、静脉或分流器定位在上游温度传感器120与下游温度传感器130之间。温度传感器120、130和热致动器140都由衬底110支撑。上游温度传感器120、下游温度传感器130或两者可以是温度传感器阵列或多个温度传感器。

[0245] 在一些实施例中,装置100可以进一步包括电源150(例如,可再充电电池),所述电源由衬底110支撑并可操作地连接到温度传感器120、130和/或热致动器140。另外,还可以提供微处理器160,所述微处理器与温度传感器120、130和/或热致动器140可操作地通信。

[0246] 图51提供了包含绝缘层200和不连续导热层210的热感测装置100的示例横截面示意图。再次,热致动器140沿可能的流体流路径,例如动脉、静脉或分流器定位在上游温度传感器120与下游温度传感器130之间。温度传感器120、130和热致动器140都由衬底110支撑。

[0247] 温度传感器120、130和热致动器140由绝缘层200封装,所述绝缘层例如减少外部温度干扰并增加由温度传感器120、130捕获的热信噪比的泡沫。在一些实施例中,绝缘层200进一步由覆盖物202封装。不连续导热层210可以靠近温度传感器120、130、热致动器140或两者而被包含在内。另外,可以包含用于建立和维持与受试者或患者的组织的接触的粘合层220。

[0248] 实例5:体内CSF水动力学的长期连续测量。

[0249] 脑积水是常见且使人虚弱的病状,会导致脑脊液在脑室中积聚。这种病状影响美国超过1,000,000人,包含超过350,000名儿童。脑积水的目前护理标准是手术植入脑室分流器组合件,以将多余的流体从脑中排出并且进入远端吸收部位,如腹膜腔。不幸的是,分流器的失效率极高(前两年为50%,并且此后每年为约10%),并且由于如头痛和恶心等不明确的症状,准确诊断分流器故障是一项重大的临床挑战。另外,对实时体内CSF水动力学仍知之甚少,这阻碍了先进分流器技术的发展。例如,分流器间歇性是众所周知的现象,但在每个患者中的频率和幅度各不相同。因此,在用分流器抽头或其它众所周知的诊断技术(如冰袋介导冷却)进行测试时,工作但间歇性的分流器可能会被误认为分流器失效。引进基于热传输的可穿戴传感器,其依赖于各向异性热传输来精确测量分流器流速。在本实例中,在这些平台上构建,以提供完全由可商购获得的组件构建并采用与可大规模制造相一

致的技术的聚焦于临床的装置。所得到的完全无线的小型化实施例在准确度、精度、大小、重量和成本方面具有代表显著改进的一组性质。重要的是,平台的大小和构造允许其在延长的时间段内被持续穿戴,从而首次实现了对体内CSF水动力学的长期持续测量。

[0250] 使用可商购获得的组件的全集成流感测:

[0251] 制造图53A中示出了传感器的分解图。所述平台利用商业上成熟的柔性电路板(柔性PCB)结构化技术并且完全依赖于商用现货(COTS)组件进行操作。商用UV激光器在铜-聚酰亚胺-铜($18\mu\text{m}$ - $75\mu\text{m}$ - $18\mu\text{m}$)的致密三层层压材料上构建导电迹线和键合焊盘。使用低温焊膏的回流焊接允许将小型化表面安装装置(SMD)元件精确、快速地放置在电路板上。单独地,将薄硅酮片(Silbione, 蓝星硅酮 $100\mu\text{m}$)旋铸到光滑的载玻片上,将其表面处理为疏水性的。重要的是,所述硅酮片是半固化的,以增强其粘附力。在 100°C 下快速固化整个组合件持续120秒确保了硅酮与装置之间的稳固粘附。然后,对顶部硅酮层进行滴塑并在 70°C 下固化60分钟,以形成 $300\mu\text{m}$ 的覆盖物。对顶部表面进行UV-臭氧处理使其具有亲水性,并且在感测和致动组件之上原位固化柔软平坦的(3mm)聚氨酯泡沫层(柔性泡沫(FlexFoam), Smooth-On有限公司(Smooth On Inc.))确保了与环境热噪声的稳健隔离。单独地,通过将液体前体浇铸到一对定制的阴阳配件中来形成薄的($<2\text{mm}$)硅酮(Silbione)外壳(图61)、在3轴线CNC铣床中由可商购获得的铝研磨并在 100°C 下固化15分钟。对装置和外壳上的覆盖物层进行UV-臭氧处理形成亲水性界面,并且通过在 70°C 下固化6小时将两个表面键合在一起。激光切割传感器的轮廓并且安装可商购获得的皮肤安全型激光切割粘合剂完成制造。

[0252] 工作原理:感测平台依赖于由热传感器和致动器的组合产生的热传输的测量,所述热传感器和致动器用装置的柔软、柔性构造紧紧热机械联接到下面的皮肤,从而确保紧密热机械联接到下面的皮肤。感测平台包括位于下面的分流置管的上游和下游的热致动器和一组共面温度传感器(图54A)。致动器由一系列固定的表面安装电阻器($230\mu\text{m}\times 300\mu\text{m}\times 600\mu\text{m}$)构成,所述表面安装电阻器串联电连接并且布局成圆形密集堆叠的阵列。电阻器的组装密度表示产率(超过商用和放置技术的能力的高密度)与热传输考虑因素之间的折衷。 $<40\Omega/\text{mm}^2$ 的组装密度会导致不均匀的热传输和显著的面内热耗散。施加固定的受控电压会导致 $1.7\text{mW}/\text{mm}^2$ 的局部热致动,从而使局部温度升高约5K(图54B)。如前述报告所述,致动器下方流的存在导致各向异性热传输(图54C)。由金属氧化物构成的可商购获得的负温度系数(NTC)温度传感器形成高精度(2mK)低滞后温度传感器,所述温度传感器的电阻在生物相关方案中近似线性地变化(图56)。这些元件的低热质量导致与下面组织的平衡时间为约60秒。沿分流器方向将这些元件定位在致动器的上游和下游捕获了流的影响以及下游和上游温度测量($T_{\text{下游}}, T_{\text{上游}}$)分叉(图54D-54C)。所得温差 $T = (T_{\text{下游}} - T_{\text{上游}})$ 与在先前报告中广泛地描述的与通过分流器的CSF流相关的范围内的流速符合非单调但充分理解的关系(图54E)。通过捕获高速率下流的对流效应所带来的净温度下降,可以使用两个传感器的平均温度 $T_{\text{平均值}} = (T_{\text{下游}} + T_{\text{上游}})/2$ 来区分具有相同热各向异性水平的高流值与低流值(图54E)。皮肤厚度在调节向下面的分流器的热传输中起着关键作用,并且增加的皮肤厚度将导致信噪比降低,其中6mm表示可靠测量的外限值。

[0253] 定位的不确定性和环境热噪声表示两个关键的潜在误差源。通过以下步骤降低定位的不确定性:1)添加两个另外的温度传感器(上游和下游各一个)提供增加的定位和旋转容差。图61-62中示出了这些效应,其中传感器可以适应高达5mm的定位不确定性和约 23° 的

旋转不确定性。2) 沿传感器/致动器轴线的中心线添加对准标志(见于图53B) 允许医师/执业医师在触诊分流器后立即将装置对准。3) 如图64所示,在感测/致动元件上方添加绝缘层(如泡沫层) 显著减轻了环境热噪声。因此,可以将本文所提供的装置和方法描述为具有旋转和/或平移定位容差,包含适应高达23度的旋转未对准和/或高达5mm的平移未对准,而不显著影响性能。这是一项重大改进,因为在使用中,实际的挑战是实现与下面的流导管的精确对准。

[0254] 无线电子装置与信号调理:

[0255] 将NTC上的温度诱导的电阻变化转换为可以被数字化的电压依赖于惠斯通电桥(图59)。跨电桥的两个臂(感测臂与非感测臂)的电压差馈入运算放大器的反相和非反相输入端中,所述运算放大器的增益通过反馈电阻器进行调谐。通过内置于低功耗蓝牙(BLE)片上系统(SoC)中的12位模数转换器(ADC)对放大的信号进行数字化,其中整个感测范围为3.3V。所得的传感器在28°C与40°C之间的温度范围内线性地操作,其中精度为3.5mK。受控热致动可以经由金属氧化物半导体场效应晶体管(MOSFET)控制的方式通过直接向电阻器阵列供应受控电压产生,所述MOSFET的栅极由BLE SoC上的通用输入/输出(GPIO)引脚进行切换。可以通过以可编程占空比对MOSFET施加脉冲来调谐致动功率。

[0256] 不使用时,装置平台以消耗约30nA电流的低能耗深度“休眠”模式操作。瞬时开关的操作使装置接通,然后是可编程的广告时间段。如果没有发生配对,装置将恢复到深度休眠模式,而配对引起正常操作。图60A-60D中展示了此方案。

[0257] 数据采集依赖于平板PC上的图形界面,所述图形界面可以记录和显示来自4个ADC的温度值,同时还提供用于控制热致动的装置(图53D)。

[0258] 关于通过引用和变更并入的声明

[0259] 贯穿本申请,所有参考文献,例如专利文件,包含已发布或授权的专利或等同物、专利申请出版物和非专利文献文件或其它来源的资料均通过全文引用的方式并入本文,如同通过引用的方式单独地并入,在一定程度上每个参考文献至少部分地不与本申请中的公开内容不一致(例如,部分不一致的参考文献通过引用的方式并入本文,参考文献的部分不一致的部分除外)。

[0260] 本文已经采用的术语和表达被用作描述性而非限制性术语,并且不旨在使用此类术语和表达将所示出和描述的特征或其部分的任何等同物排除在外,但应认识到,在所要求保护的本发明的范围内,各种修改是可能的。因此,应当理解,尽管已经通过优选实施例、示例性实施例和任选的特征具体地公开了本发明,但是本领域的技术人员可以对本文公开的概念进行修改和变更,并且此类修改和变更被认为是在如由所附权利要求限定的本发明的范围之内。本文提供的具体实施例是本发明的有用实施例的实例,并且对于本领域技术人员来说将显而易见的是可以使用本说明书中阐述的装置、装置组件、方法步骤的大量变化来实施本发明。如对于本领域技术人员来说将显而易见的是,可用于本发明方法的方法和装置可以包含大量任选的组成以及处理元件和步骤。

[0261] 当本文公开一组取代物时,应当理解,所述组中的所有单独成员和所有子组分别被公开。当本文使用马库什组或其他分组时,所述组的所有单独成员以及所述组可能的所有组合和子组合旨在被单独地包含在本公开内。

[0262] 除非另有说明,否则本文描述或举例说明的组分的每种调配方式或组合均可以用

于实践本发明。

[0263] 每当在本说明书中给定范围,例如数值范围、厚度范围、模量范围、温度范围、时间范围或热导率范围时,旨在将所有中间范围和子范围以及包含在给定范围内的所有单个值均包含在本公开中。应理解的是,包含在本文的描述中的范围或子范围中的任何子范围或单个值可以从本文的权利要求中排除。

[0264] 本说明书中提及的所有专利和出版物指示本发明所属领域的技术人员的技术水平。本文引用的参考文献通过全文引用的方式并入本文,以指示截至其公开或提交日期的现有技术水平,并且旨在在需要时可以在本文中采用此信息,以排除现有技术中的具体实施例。例如,当要求保护物质的组成时,应理解的是,在申请人的发明之前本领域中已知和可获得的化合物(包含在本文引用的参考文献中提供了其使能公开的化合物)并不旨在包含在本文的物质权利要求的组成中。

[0265] 如本文所使用的,“包括”与“包含”、“含有”或“特征在于”同义并且是包含性的或开放性的并且不排除另外的、未列举的要素或方法步骤。如本文所使用的,“由……组成”排除未在权利要求要素中指明的任何要素、步骤或成分。如本文所使用的,“基本上由……组成”不排除实质上不影响权利要求的基本和新颖特性的材料或步骤。在本文的每种情况下,术语“包括”、“基本上由……组成”和“由……组成”中的任何一个可以用其它两个术语中的任一个替换。本文适当地说明性地描述的本发明可以在不存在本文未明确公开的任何一个或多个要素、一个或多个限制的情况下实践。

[0266] 本领域普通技术人员应理解,在本发明的实践中可以采用除了具体举例说明的那些之外的起始材料、生物材料、试剂、合成方法、纯化方法、分析方法、测定方法和生物方法,而无需进行过度的实验。任何此类材料和方法的所有本领域已知的功能等同物都旨在包含在本发明中。已经采用的术语和表达被用作说明性而非限制性术语,并且不旨在使用此类术语和表达将所示出和描述的特征或其部分的任何等同物排除在外,但是应认识到,在所要求保护的本发明的范围内,各种修改是可能的。因此,应当理解,尽管已经通过优选实施例和任选的特征具体地公开了本发明,但是本领域的技术人员可以对本文公开的概念进行修改和变更,并且此类修改和变更被认为是在由所附权利要求限定的本发明的范围之内。

[0267] 表

[0268] 表3:定量测量流速所需的热量和几何量。

[0269]

数量	单位	范围/值	测量
$k_{\text{皮肤}}$	Wm^{-1}K	0.30-0.50	体内,利用表皮瞬态平面源
$\alpha_{\text{皮肤}}$	2^{-1}	0.07-0.15	体内,利用表皮瞬态平面源
$H_{\text{太流}}$	Wm^{-2}K	6-25	体外,与模型拟合
k_{CSF}	Wm^{-1}K	0.5-0.6	先验已知
α_{CSF}	2^{-1}	0.13-0.16	先验已知
$k_{\text{置管}}$	Wm^{-1}K	0.22	先验已知
$\alpha_{\text{置管}}$	2^{-1}	0.12	先验已知
$h_{\text{皮肤}}$	mm	1.5	放射学和声学成像,瞬态热测量
$ID_{\text{置管}}$	mm	1.0	先验已知
$OD_{\text{置管}}$	mm	1.5	先验已知

[0270] 表4:每名患者的病因和进行的测量的总结。

	潜在病状	年龄	性别	存在故障	检测到流 (干预前)	检测到流 (干预后)	成像相关	皮肤刺激
[0271]	1 假性脑瘤	36	F	Y	N	Y	Y ¹	N
	2 Chiari I 型畸形	53	F	N	Y	N/A	N/A	N
	3 多形性胶质母细胞瘤	32	M	N	Y	N/A	N/A	N
	4 多形性胶质母细胞瘤	58	F	Y	N	Y	Y ²	N
	5 出血后	30	F	Y	Y	N/A ³	Y ¹	N

[0272] 1. 患者在初次手术后经X射线检查于颈部区域有可视化扭结并在初次分流器放置后的早上临床上病情恶化。放射性核素分流器研究显示远端流异常。

[0273] 2. 患者在手术后病情恶化并且经腹部CT检查发现有严重粪便负担。通过施用肠道养生法后,患者在临床上有所改善,并且传感器读数验证了假性梗阻得到解决。

[0274] 3. 在最终测试期间,装置被意外破坏,并且无法获得术后读数。由于伴随的远端和部分近端梗阻,注意到患者在吸气和呼气时流模式发生变化,对应于以OR看到的低引流率。

[0275] 4. CT扫描证明间隔脑室扩大;放射性核素研究证明流图案异常;X射线和腹部CT证明置管在腹膜外错误定位在肝脏附近,邻近有流体积聚(可能是CSF)。

[0276] 表5:对每个患者测量的原始数据

[0277]

患者	ΔT 传感器/T 致动器	σ	$\bar{T}$ 传感器/T 致动器	σ	试验	备注
1	0.0158243	0.005777	0.365	0.0106	分流器接通	术前， 确认失效
1	0.028321	0.008057	0.222	0.0098	分流器断开	术前， 确认失效
1	0.2093394	0.021081	0.2916	0.0052	分流器接通	术后， 起作用分流器
1	0.0020478	0.042475	0.2612	0.0148	分流器断开	术后， 起作用分流器
2	0.0084	0.0057	0.2676	0.0106	分流器断开	起作用分流器
2	0.0518	0.0072	0.2289	0.011	分流器接通	起作用分流器
3	-0.0059732	0.001808	0.1601	0.003	分流器断开	起作用分流器
3	0.0950298	0.003508	0.1815	0.0141	分流器接通	起作用分流器
4	-0.0061537	0.010499	0.2104	0.0079	分流器断开	起作用分流器
4	0.0603105	0.00492	0.3	0.0058	分流器接通	起作用分流器
4	0.1009913	0.009832	0.2247	0.0086	分流器接通	起作用分流器， 泵送
5	0.000963	0.033035	NA	NA	分流器断开	流故障
5	0.1392	0.0146	0.3297	0.023	分流器接通	流故障

[0278] 表6: 患者实验期间的技术难题和解决方案的总结。

[0279]

问题	发现	解决方案
皮肤粘附	在初始患者试验期间，包含皮肤清洁度、多种装置用途和患者移动在内的因素导致初始装置迭代的分层。	构建装置外壳以与临床级皮肤安全型粘合剂协同工作。使用此类粘合剂防止了轻微分层并且在随后的试验中可用于 10 次尝试使用。外壳增加了装置的重量并防止了因患者好动而引起的不定移动，并且通过将外壳的大小确定为大于经过粘合剂处理的传感器所覆盖的面积，最大限度地减少了分层。
运动伪影	初始研究中的正常和异常的患者移动导致捕获的热数据出现异常。	AFC 电缆呈现了运动相关噪声的可能来源。与减法算法和缩小的可接受数据范围（给定了获得的样品和未来数据）组合的装置的无线迭代已经并将继续细化和消除此伪影。

[0280]

易于处理	最初的试验表明外科医生在装置处理方面存在很大困难。由于涉及粘合剂，因此戴着手套的手指操作起来有困难。置于装置以及其元件上的过度牵引力导致层压和产生的噪声伪影方面均性能不佳。	设想的装置外壳产生了被设计成帮助诊断医生进行处理的 PDMS 装置框架。这不仅减少了与手套相关的装置操作，而且还促进了最大限度地减少患者不适的快速应用。经过超过 10 次试验，这些装置更加坚固并且拥有极佳性能。
对准	当试图接近覆盖通道式远端分流置管的皮肤的中心时，偶尔较难将传感器与皮肤精确对准。	外壳上的带翼附件和中心线在随后的装置迭代中进行设计。这些从多次放置尝试到所有后续试验的初始成功改进了大多数应用。带翼附件对装置处理还有意外的优势。
脉管系统	邻近下面的分流器管有明显锁骨静脉和浅动脉分支的患者被怀疑可能存在污染。	台式实验模拟分流器、静脉系统和动脉系统中的流速，其中不同的流实验是利用进入多口径管中的流体注射器进行的。
皮肤厚度	怀疑在具有不同习惯的患者中，通道式远端分流置管的深度各不相同。	在解决此重要问题时，查阅了台式实验、放射照相数据和学术文献。据传闻称，超过 10 名外科医生表示，仅根据感觉和经验，分流置管可能在皮肤之下 1-8 mm。另外的实验证明了深度为 6 mm 时的传感器性能。还进行了分流置管到患者的可用计算机断层扫描的表面距离的测量，其中覆盖远端置管的皮下组织的平均总厚度为 1.52 mm。最后，进行了全面的文献检索。确立了包含总软组织到骨隆凸距皮肤的距离（小于 2 mm）在内的因素。

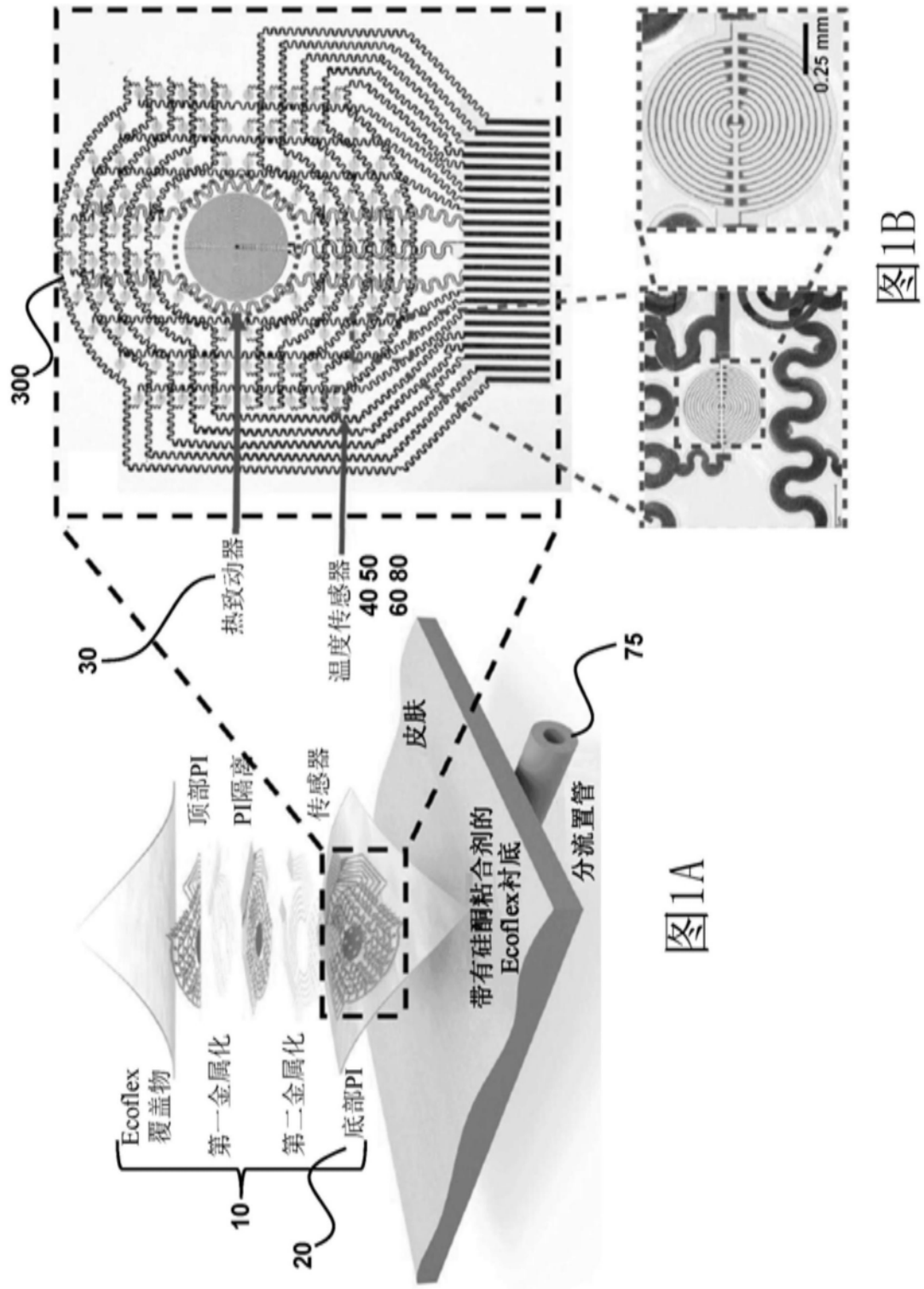


图1A

图1B

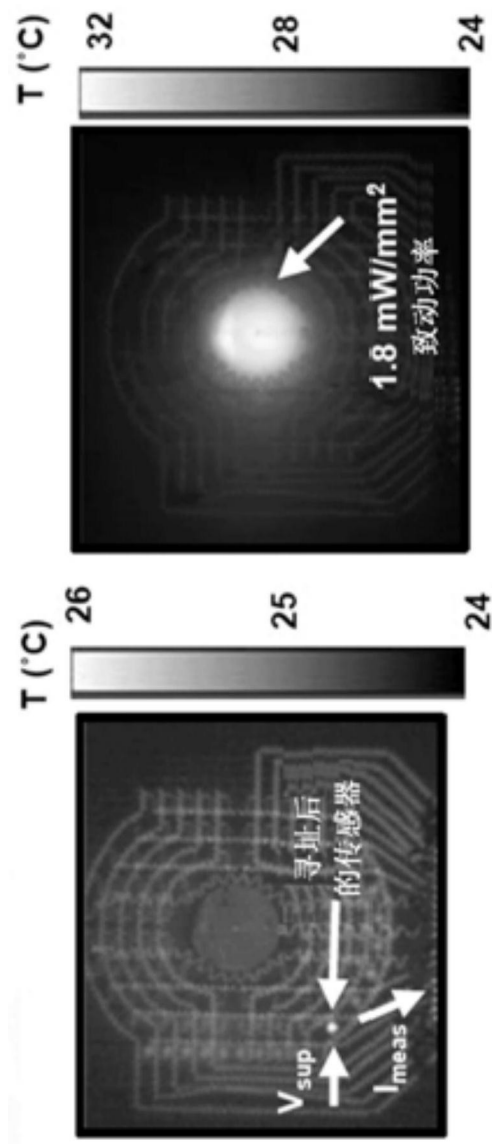


图1C



图1D

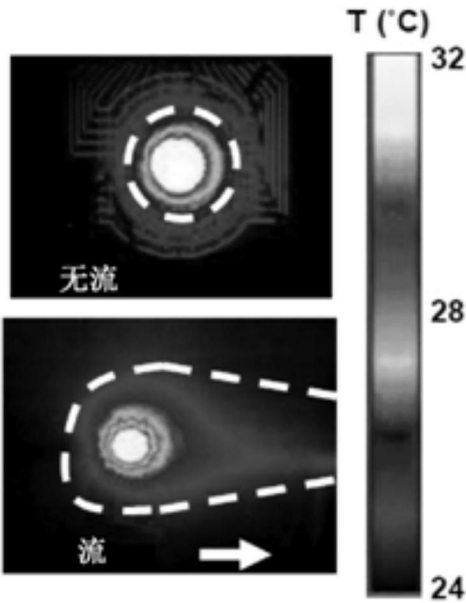


图1E

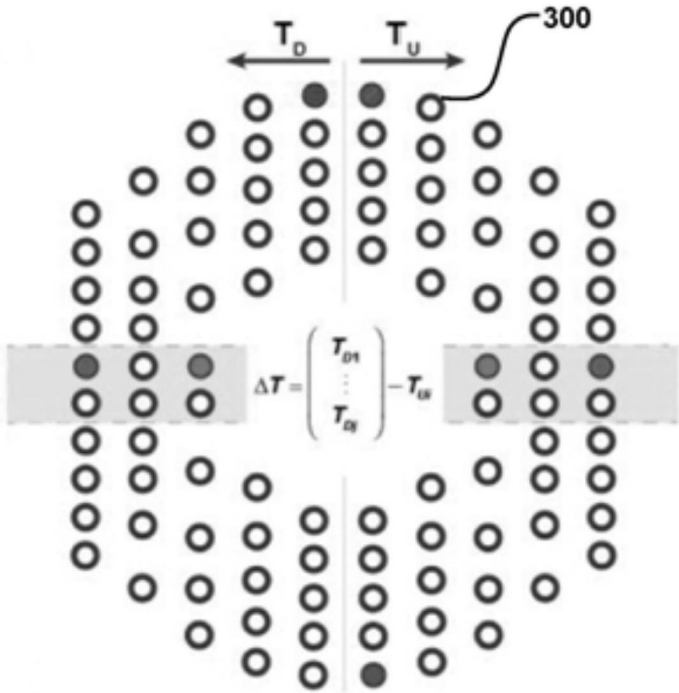


图2A

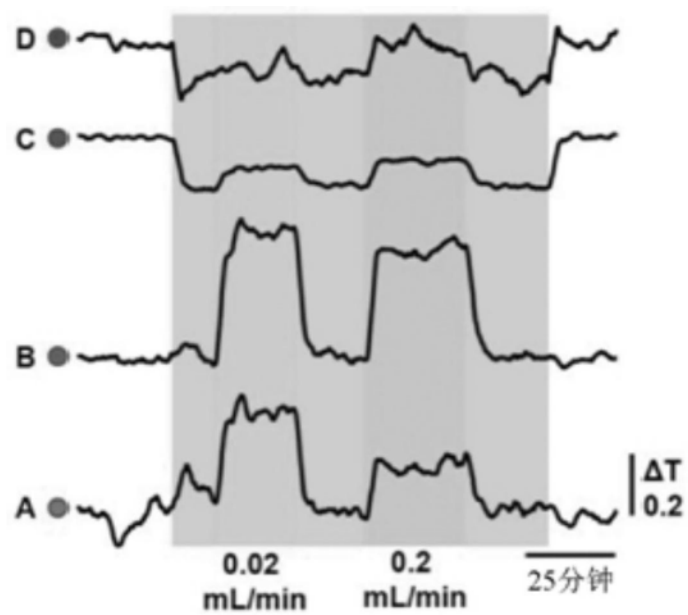


图2B

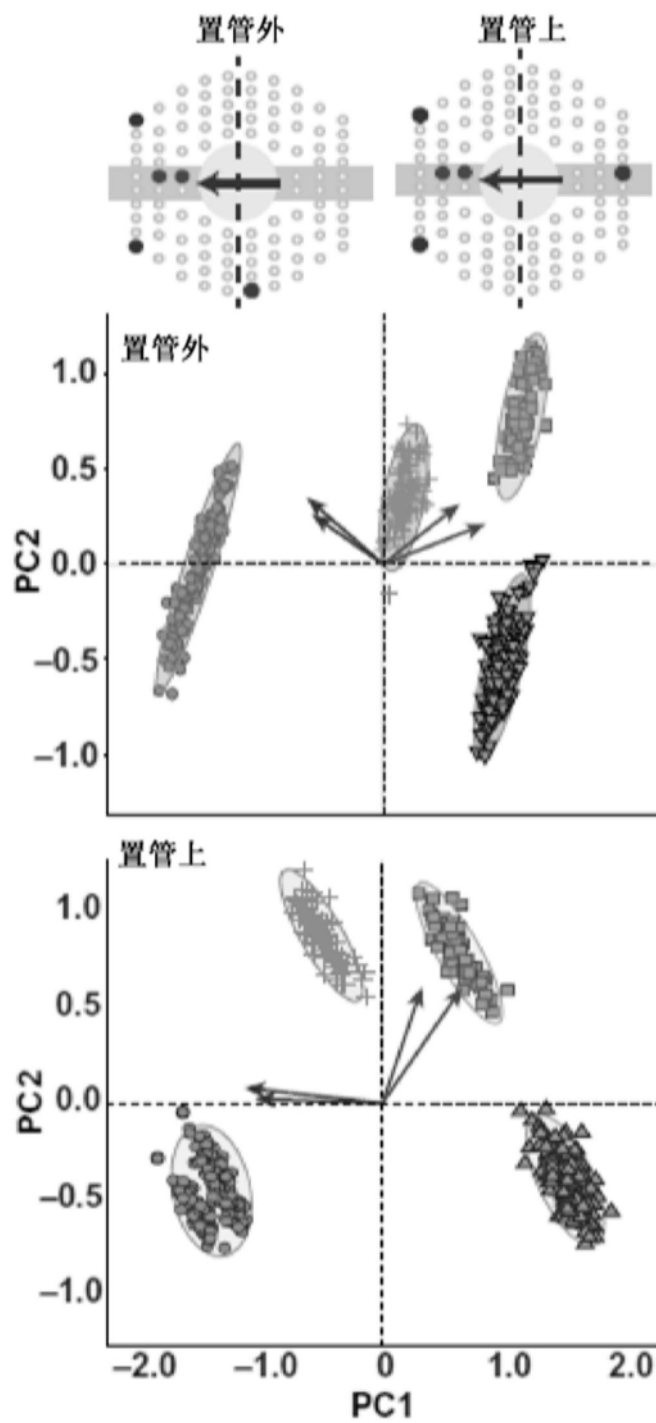


图2C

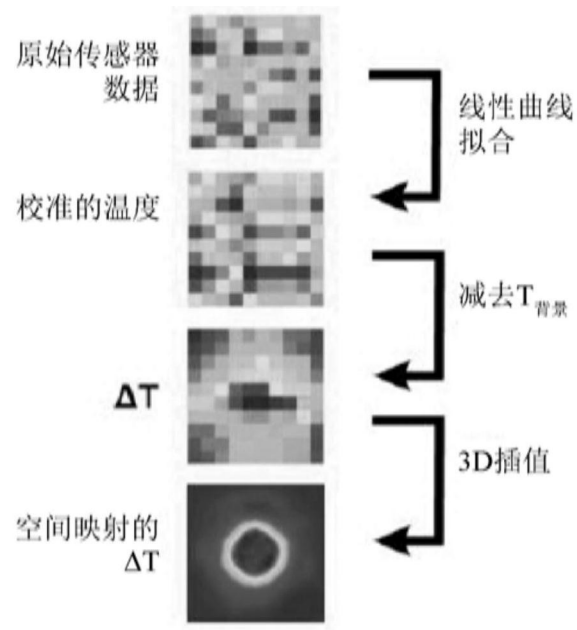


图2D

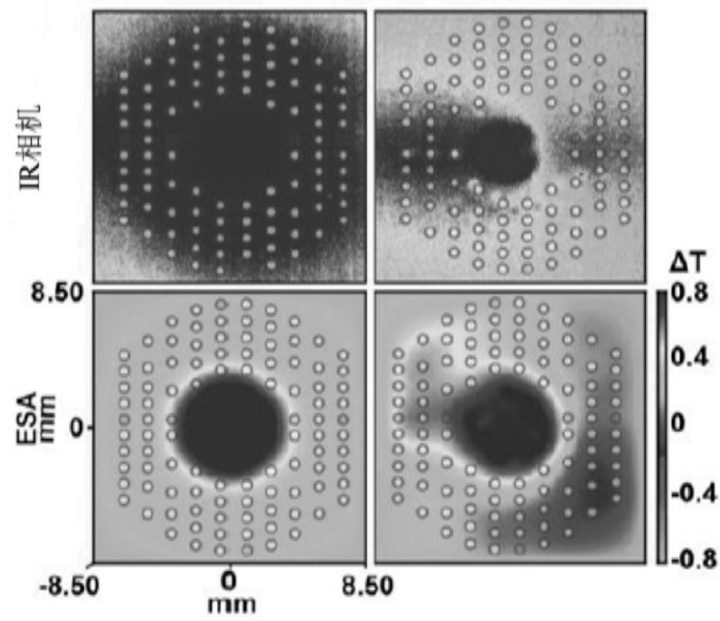


图2E

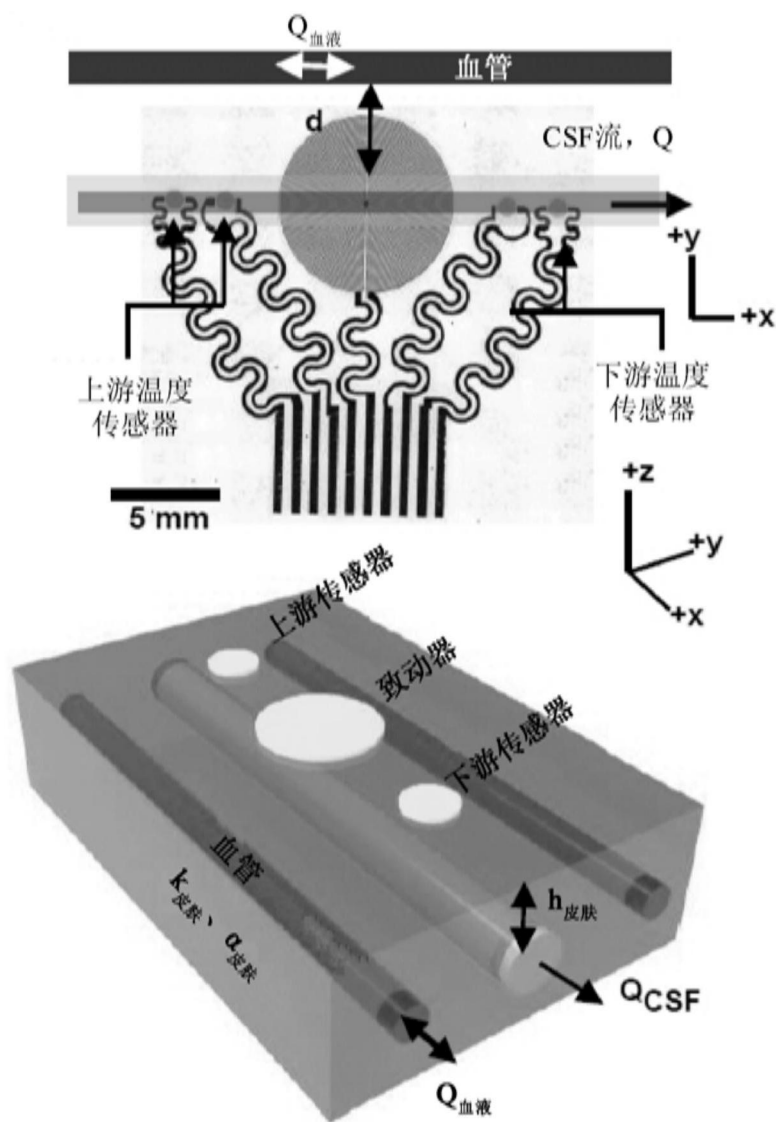


图3A

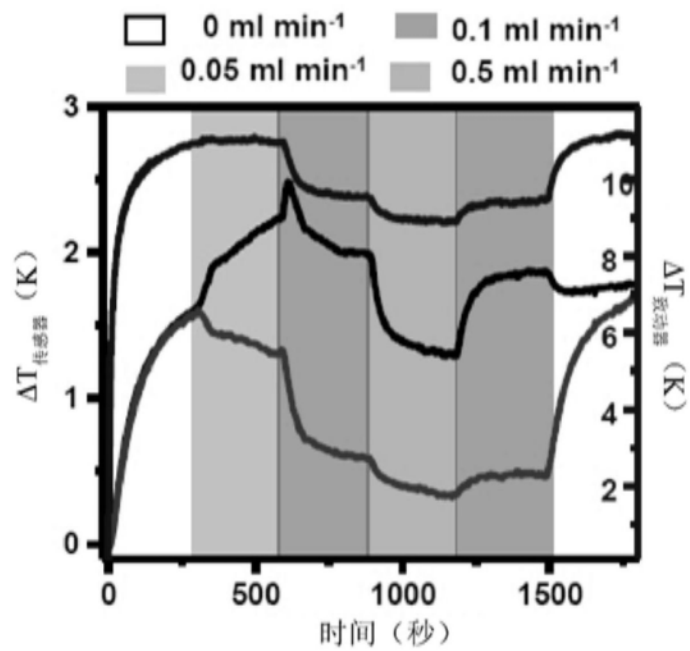


图3B

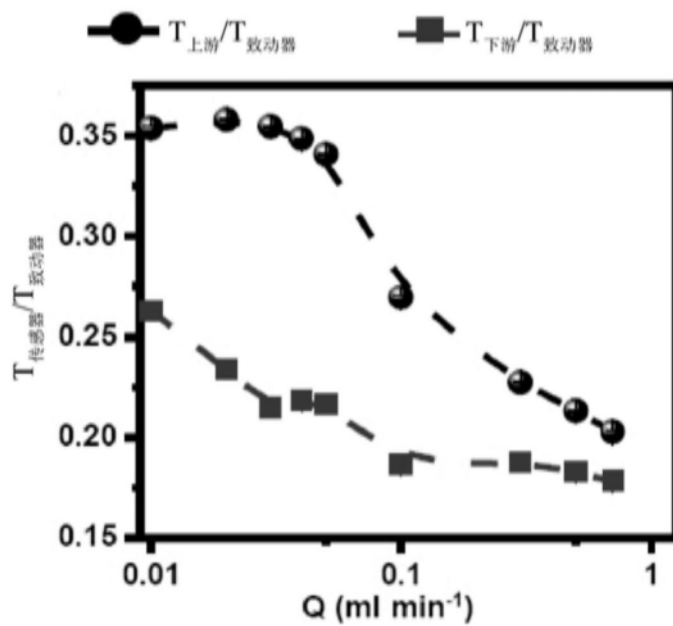


图3C

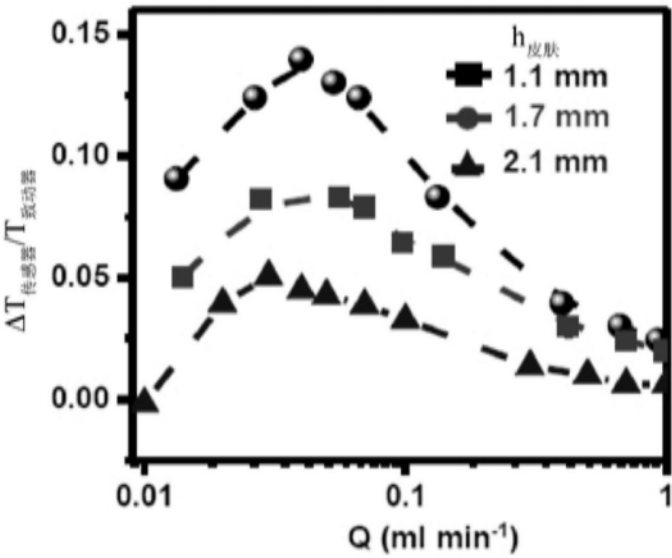


图3D

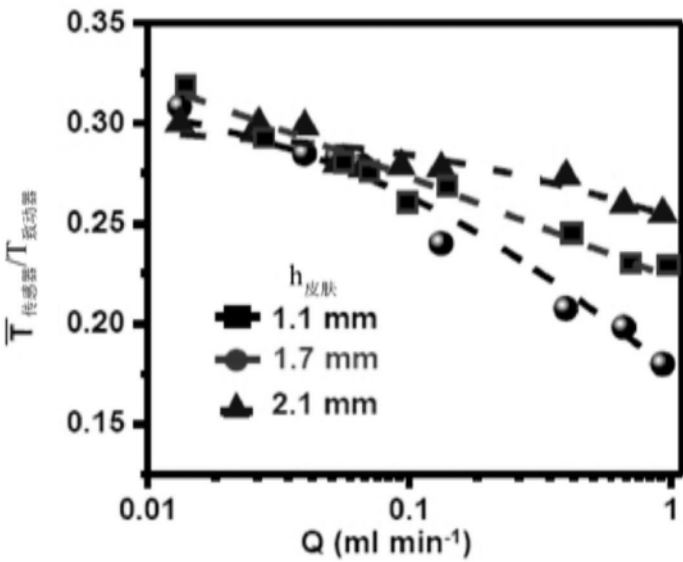


图3E

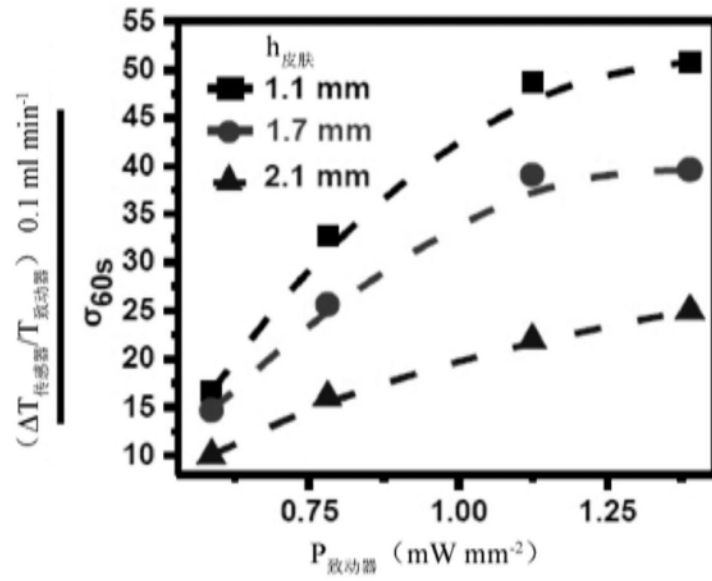


图3F

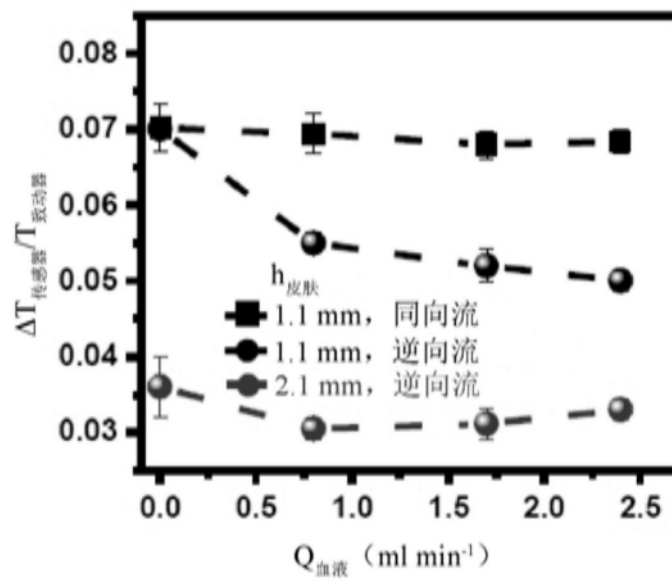


图3G

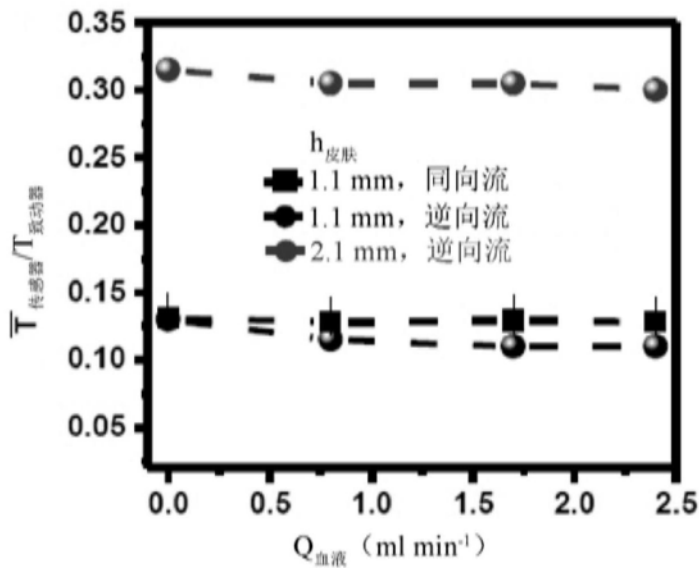


图3H

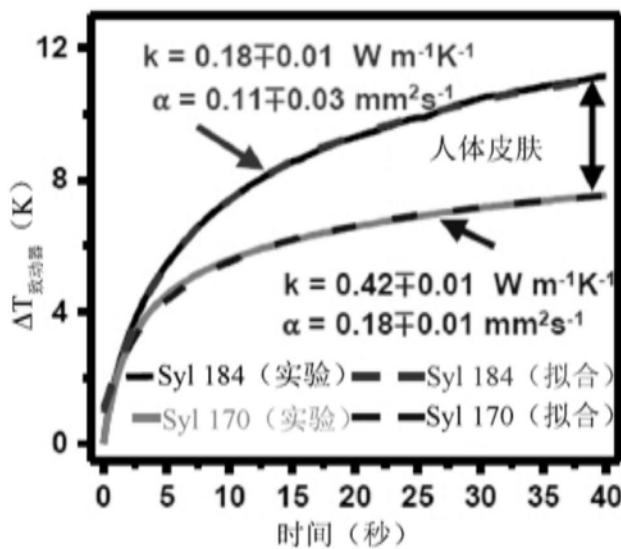


图3I

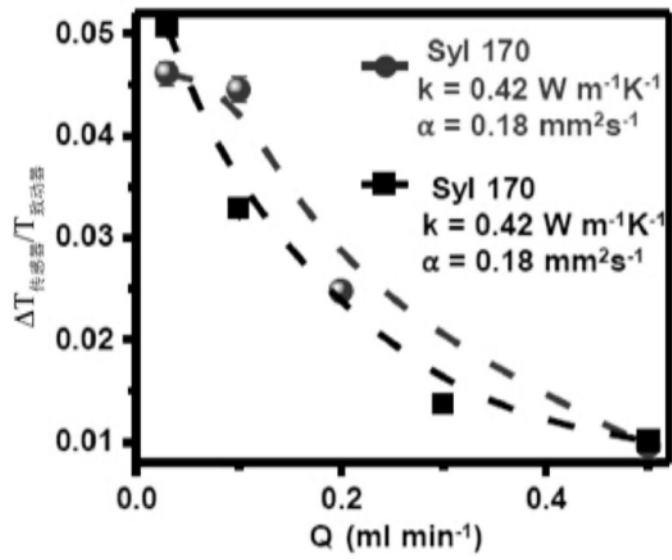


图3J

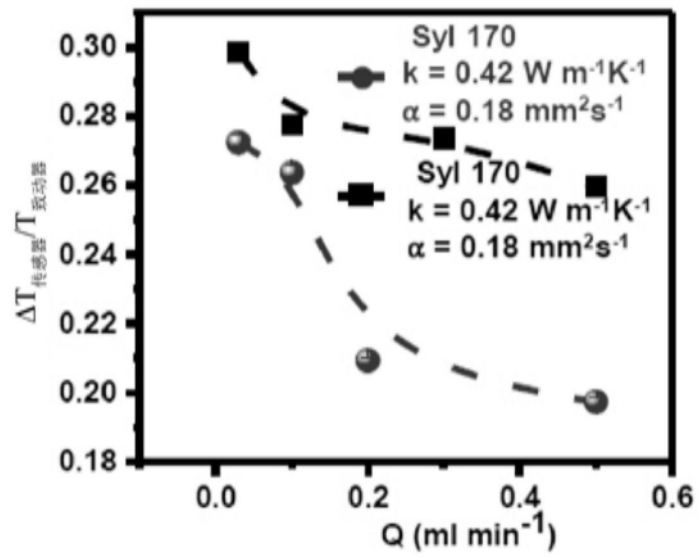
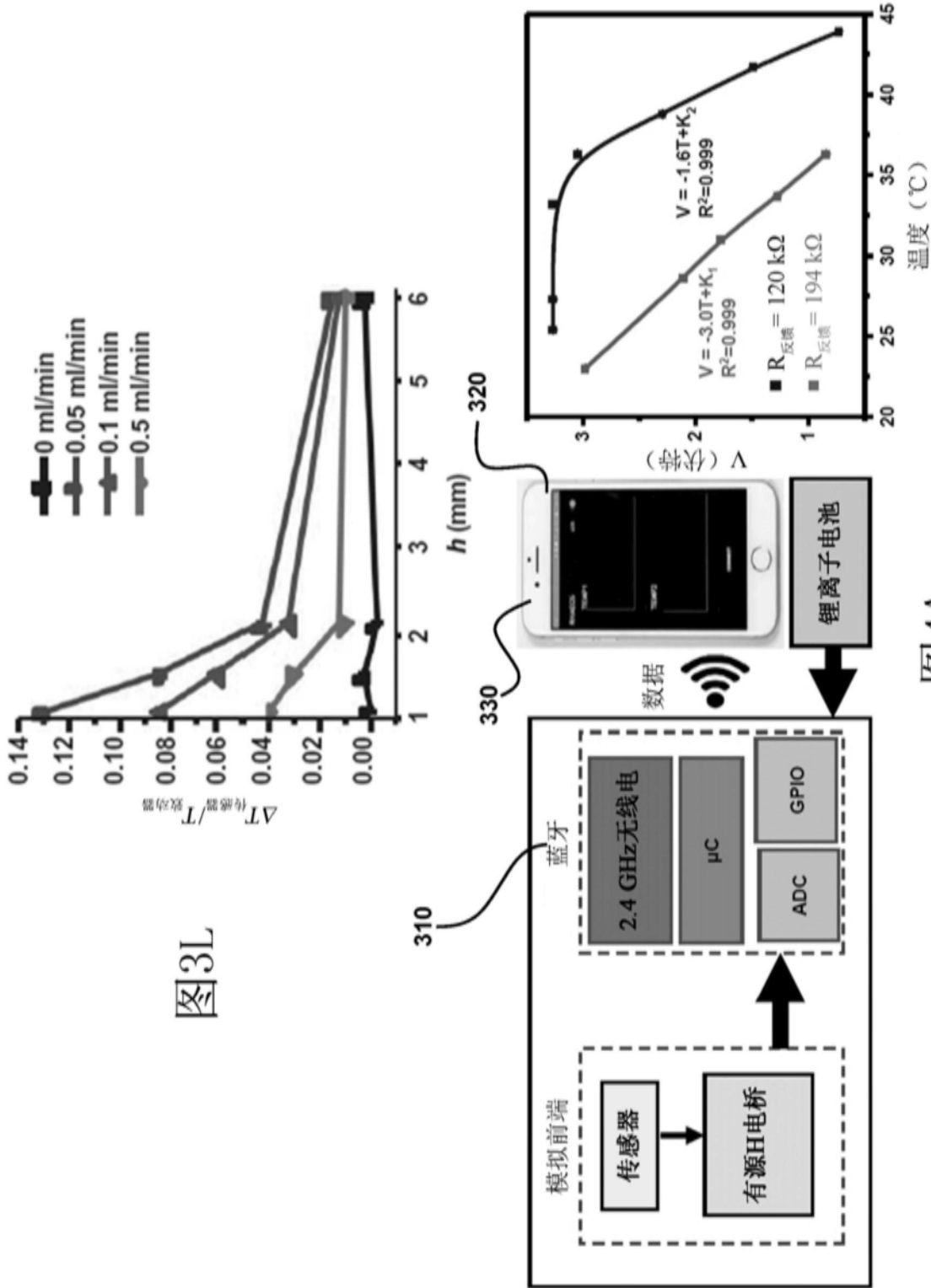


图3K



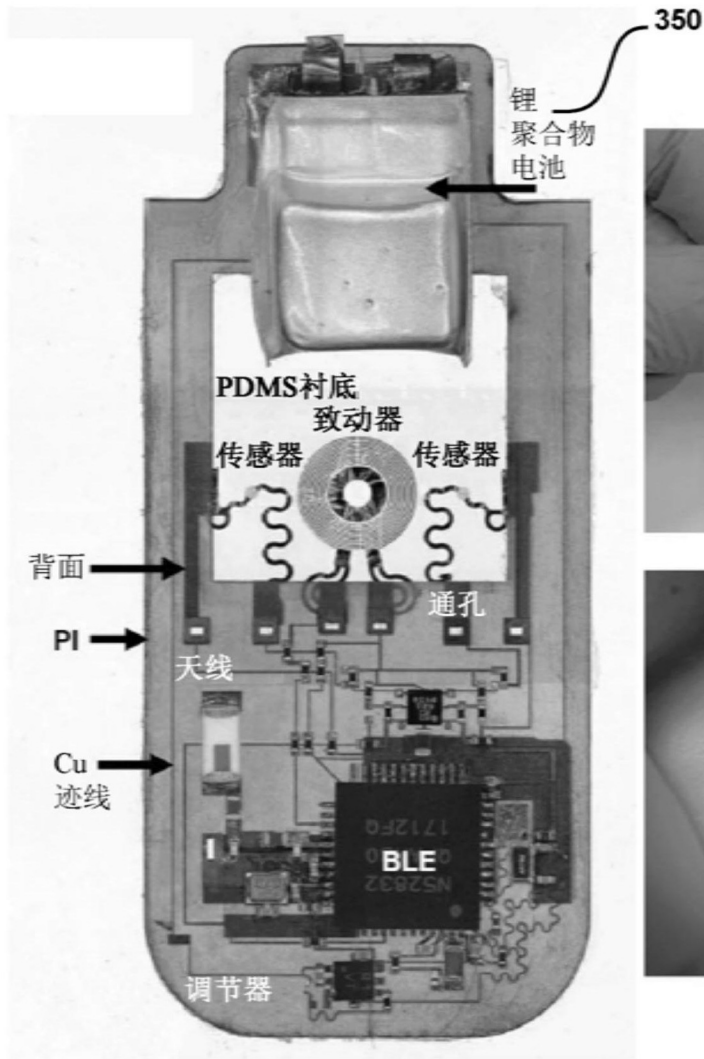


图4B

图4C

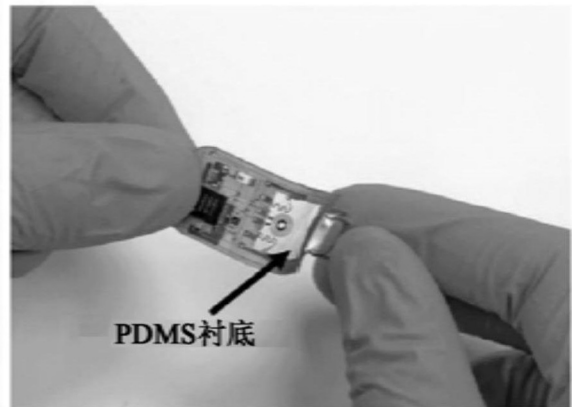


图4D

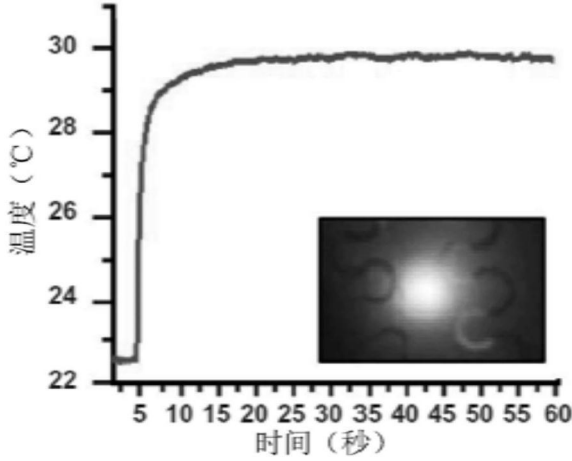


图4E

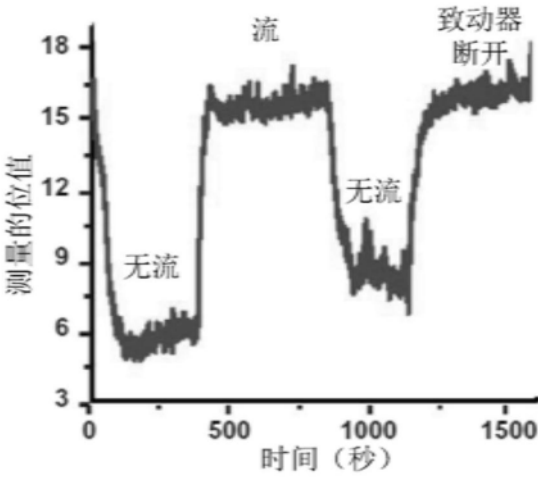


图4F

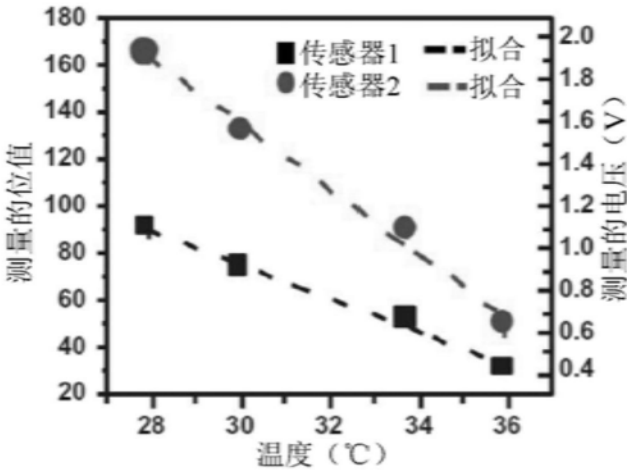


图4G

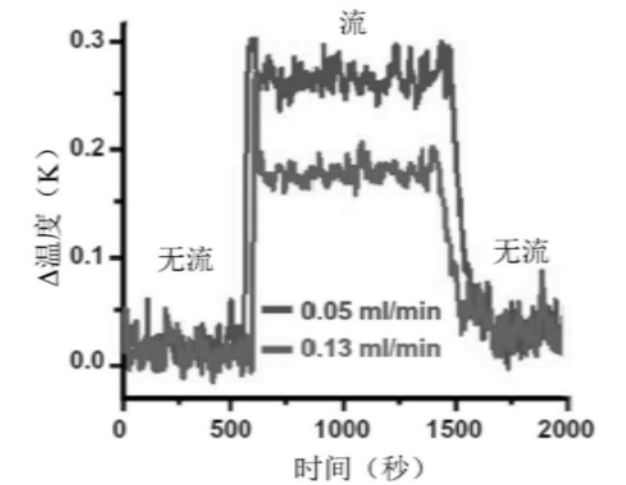


图4H

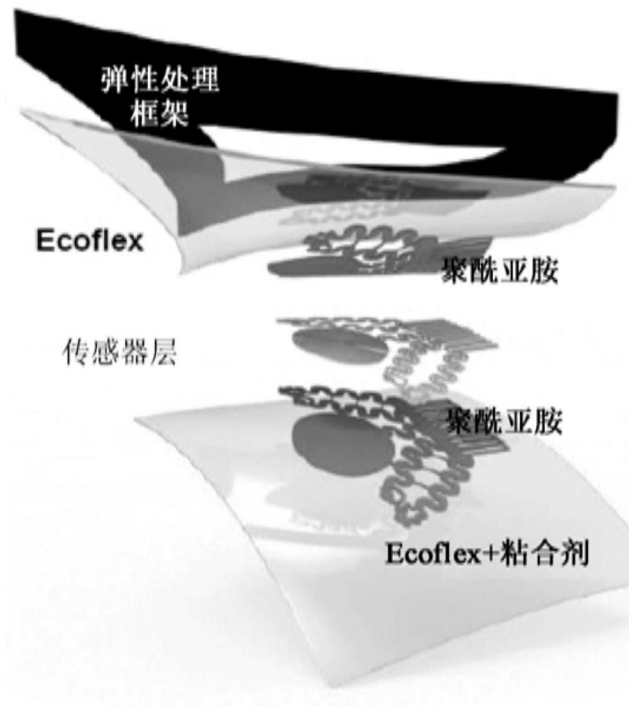


图5A

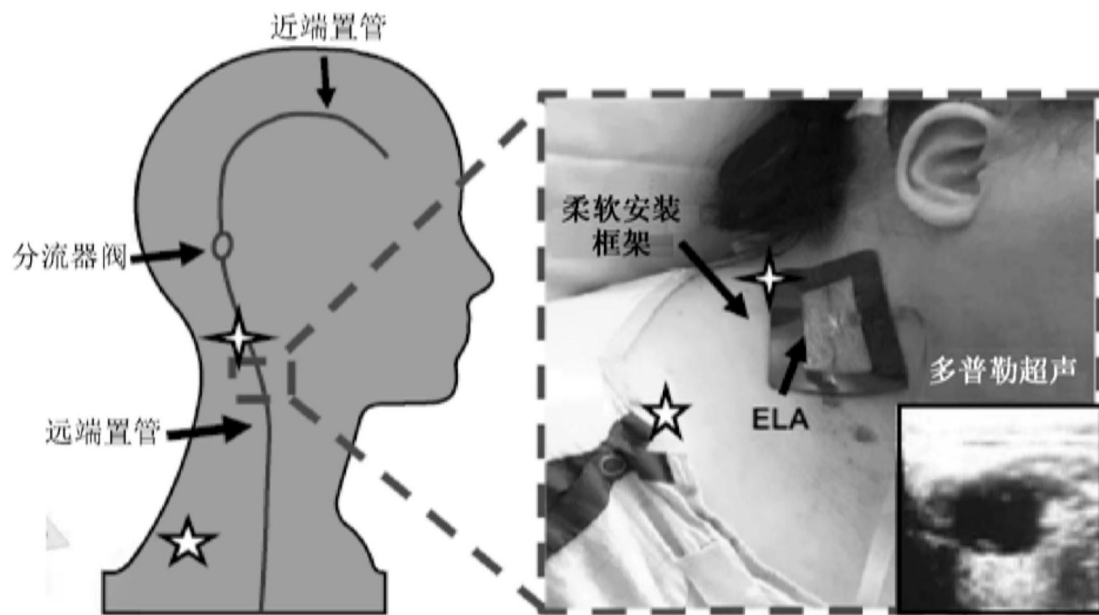


图5B

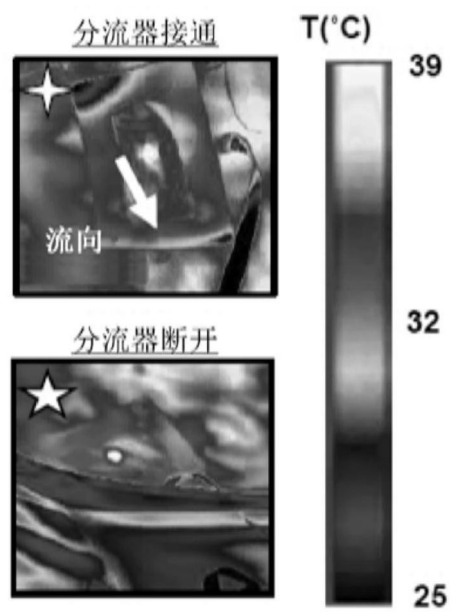


图5C

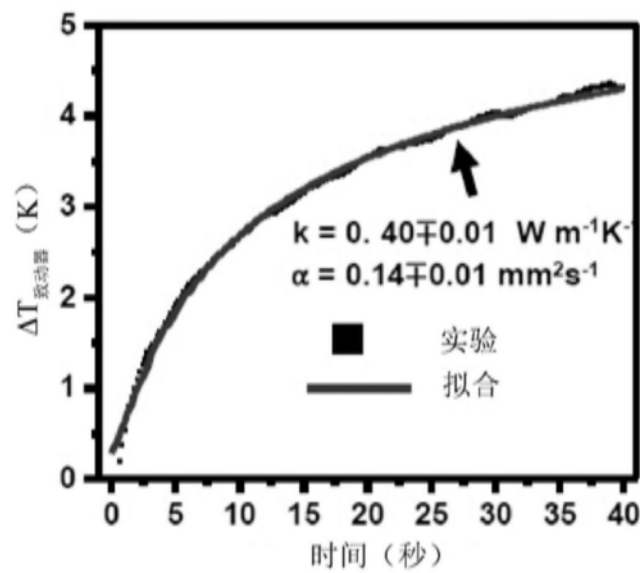


图5D

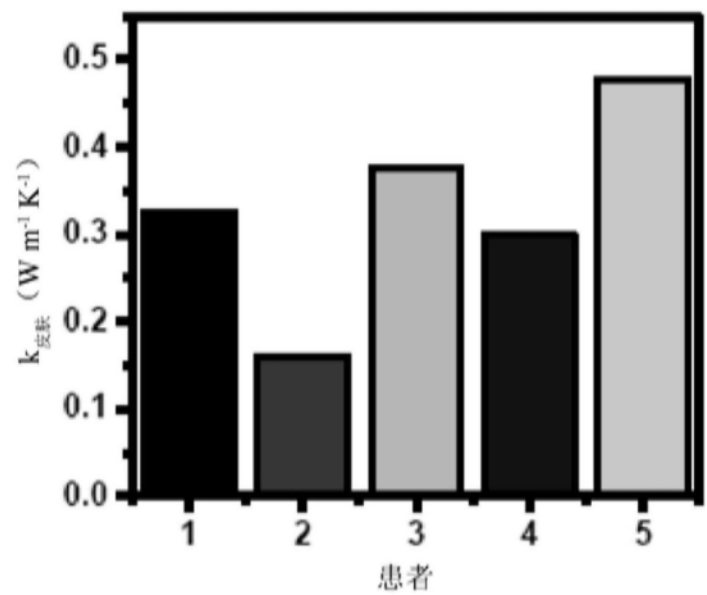


图5E

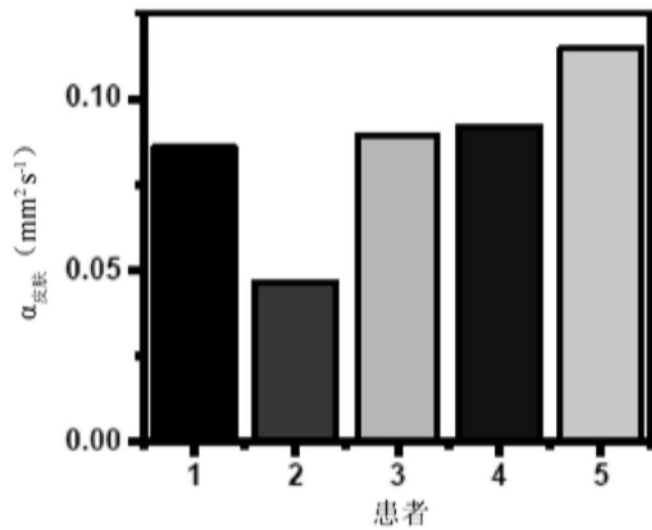


图5F

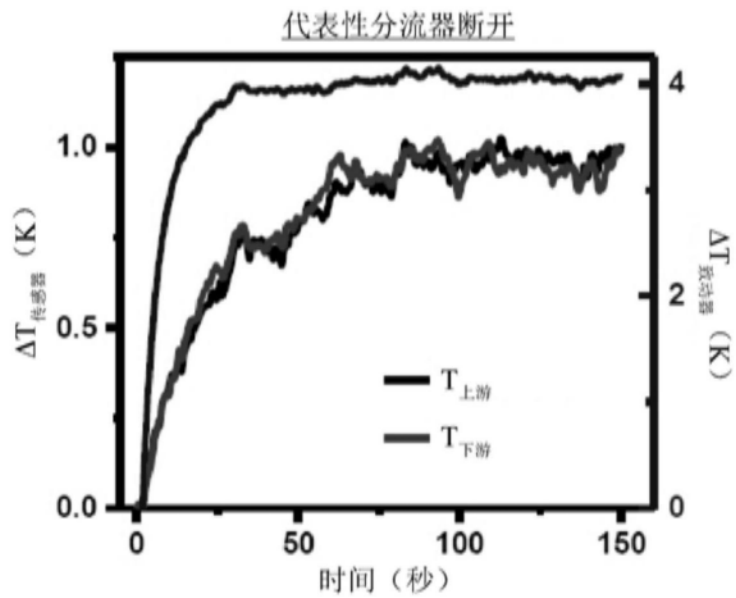


图5G

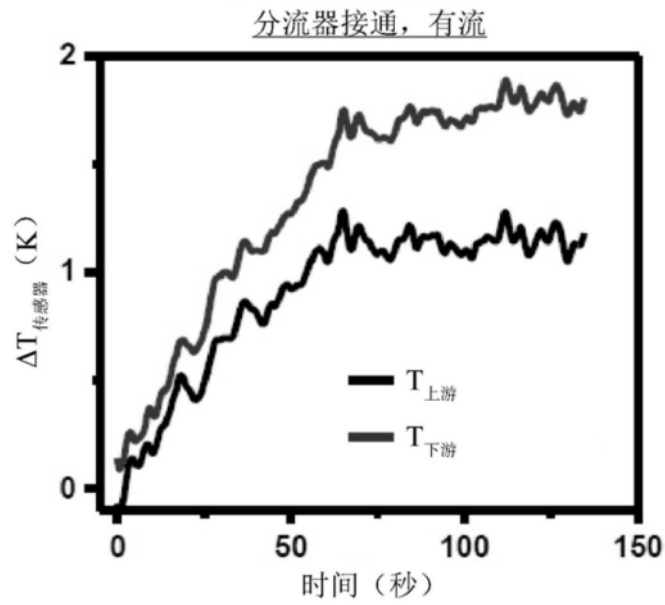


图5H

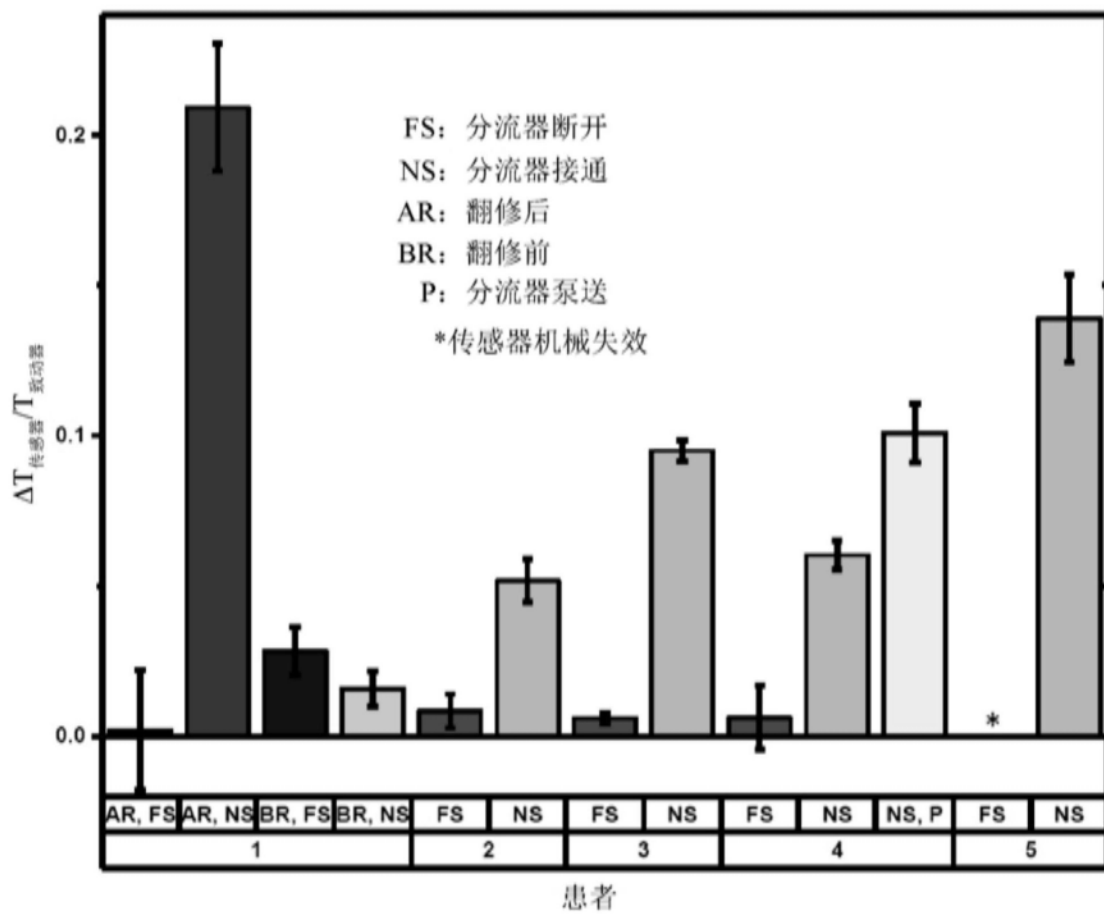


图5I

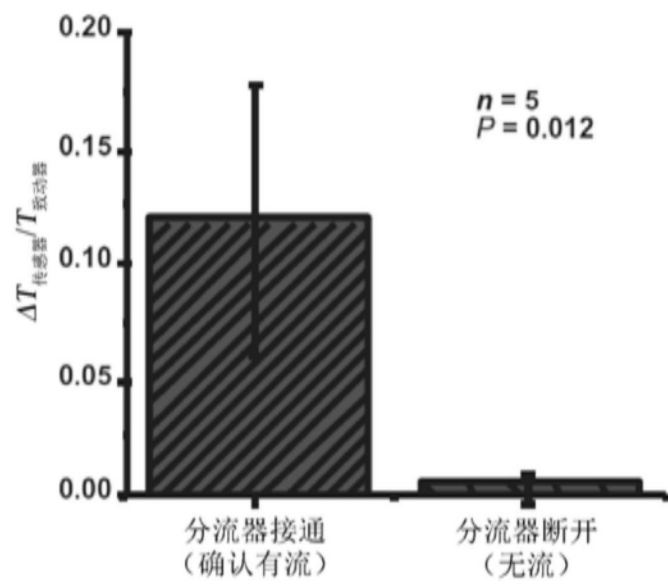


图5J

图6A

疑似分流器故障

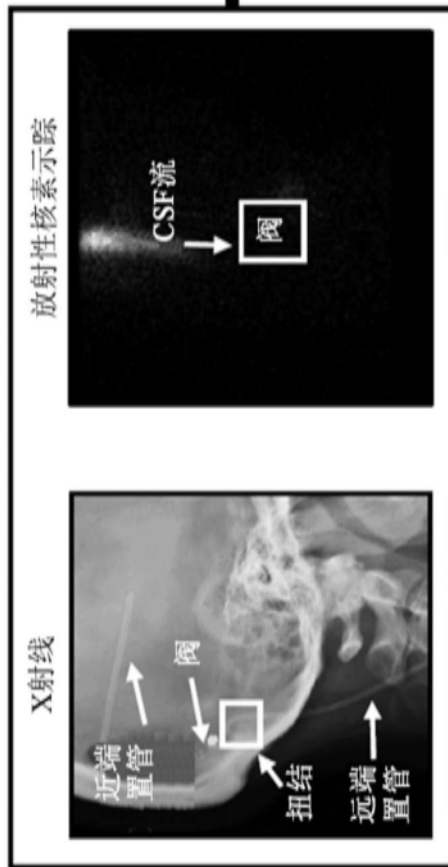
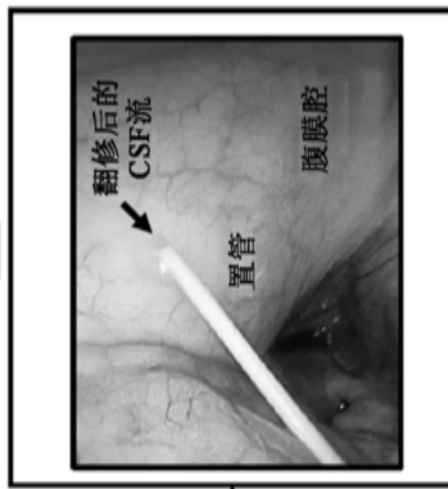


图6B

翻修



流正常的证据

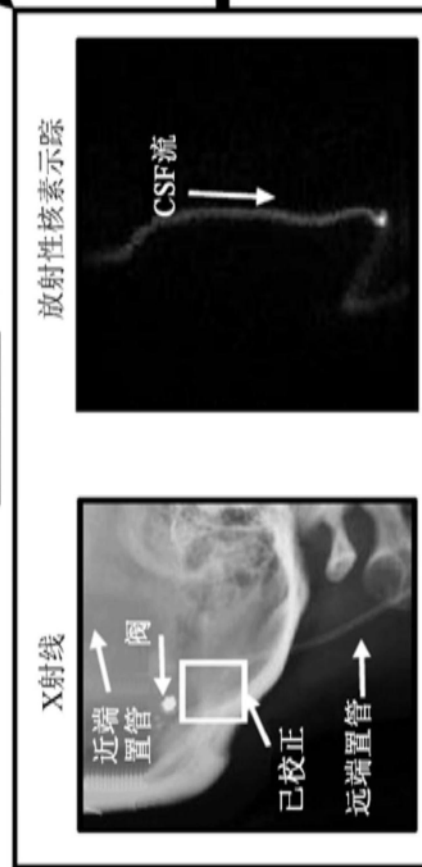


图6C

通过可穿戴传感器确认

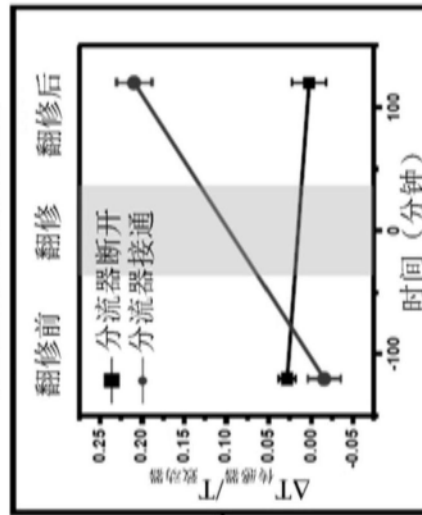
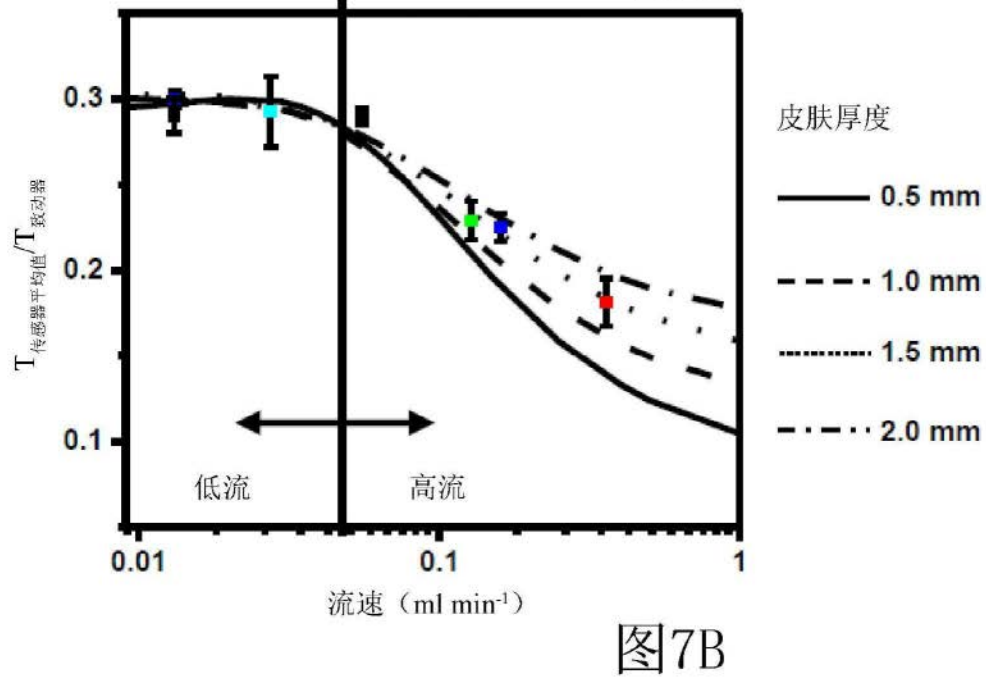
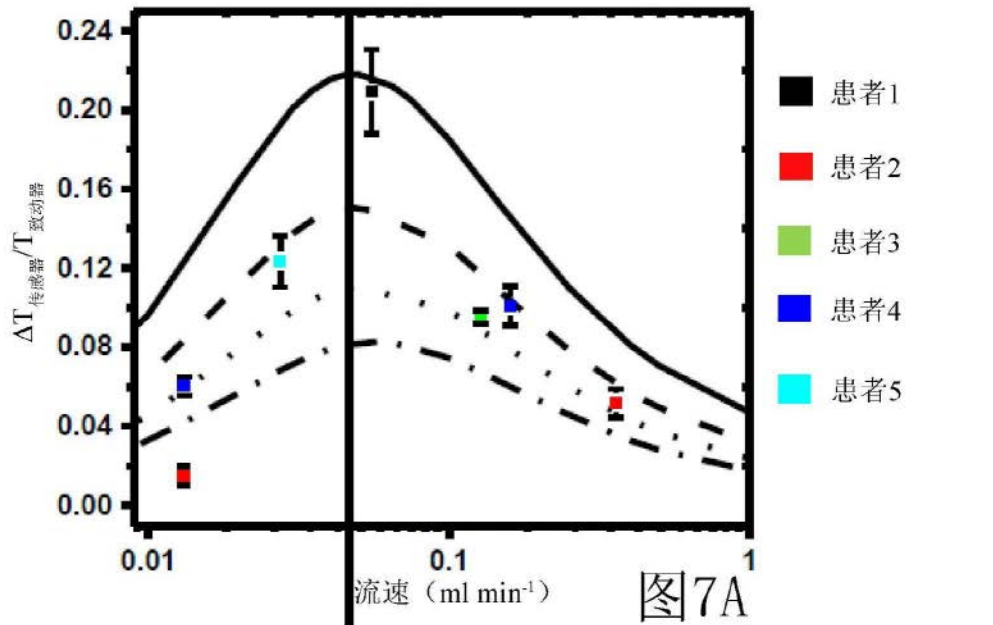


图6D



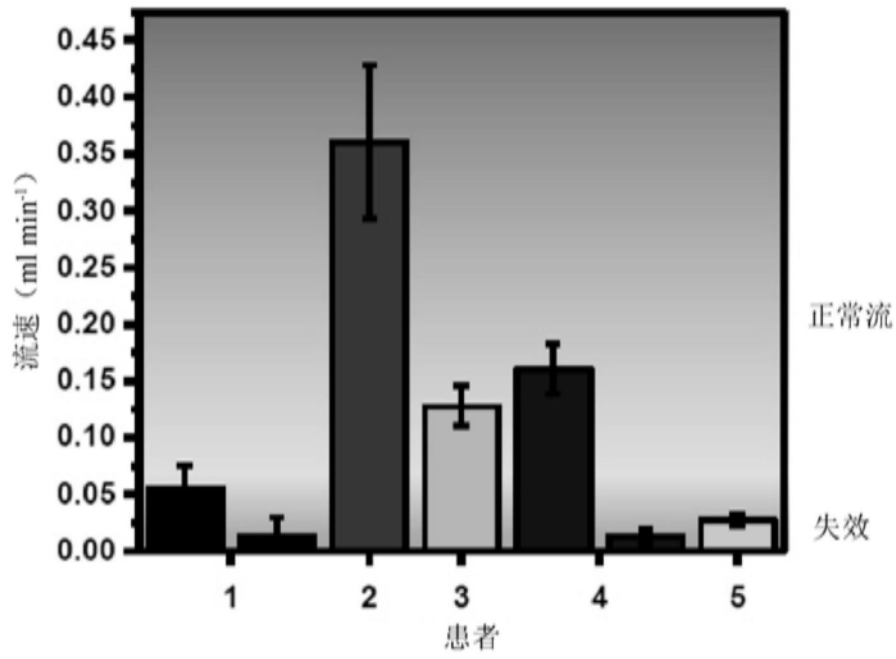


图7C

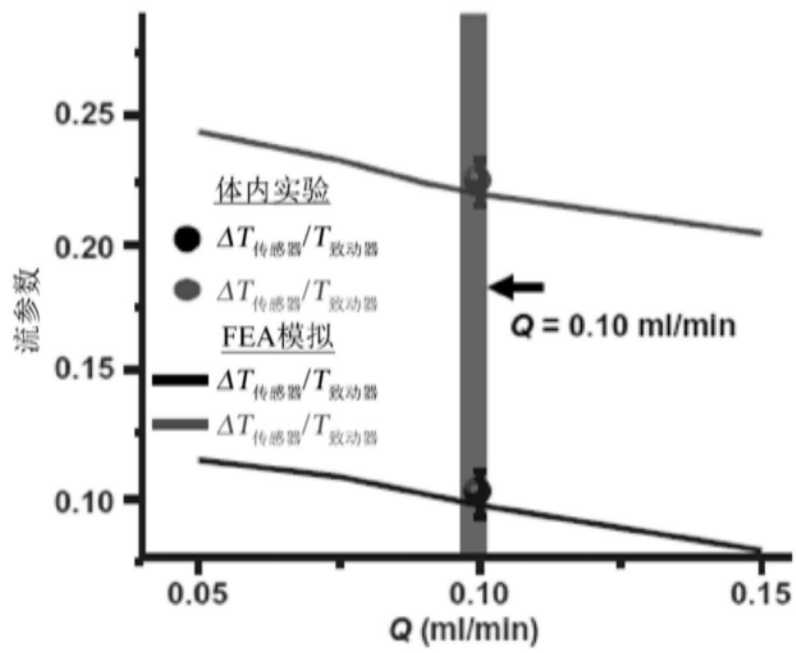


图7D

方形阵列 (10输入 × 10输出)

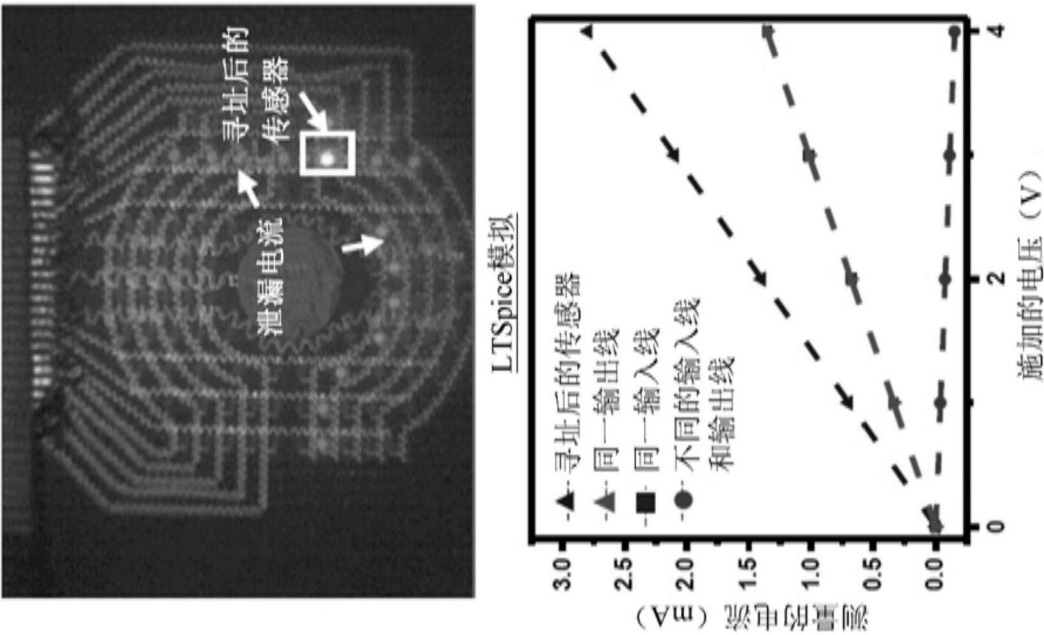


图8A

非方形阵列 (16输入 × 6输出)

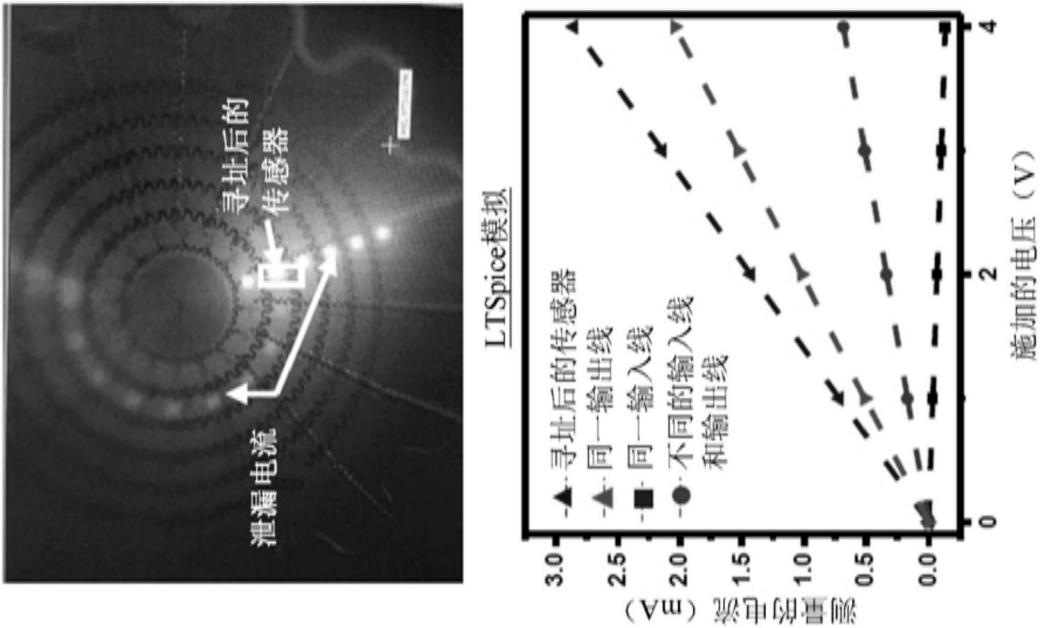


图8B

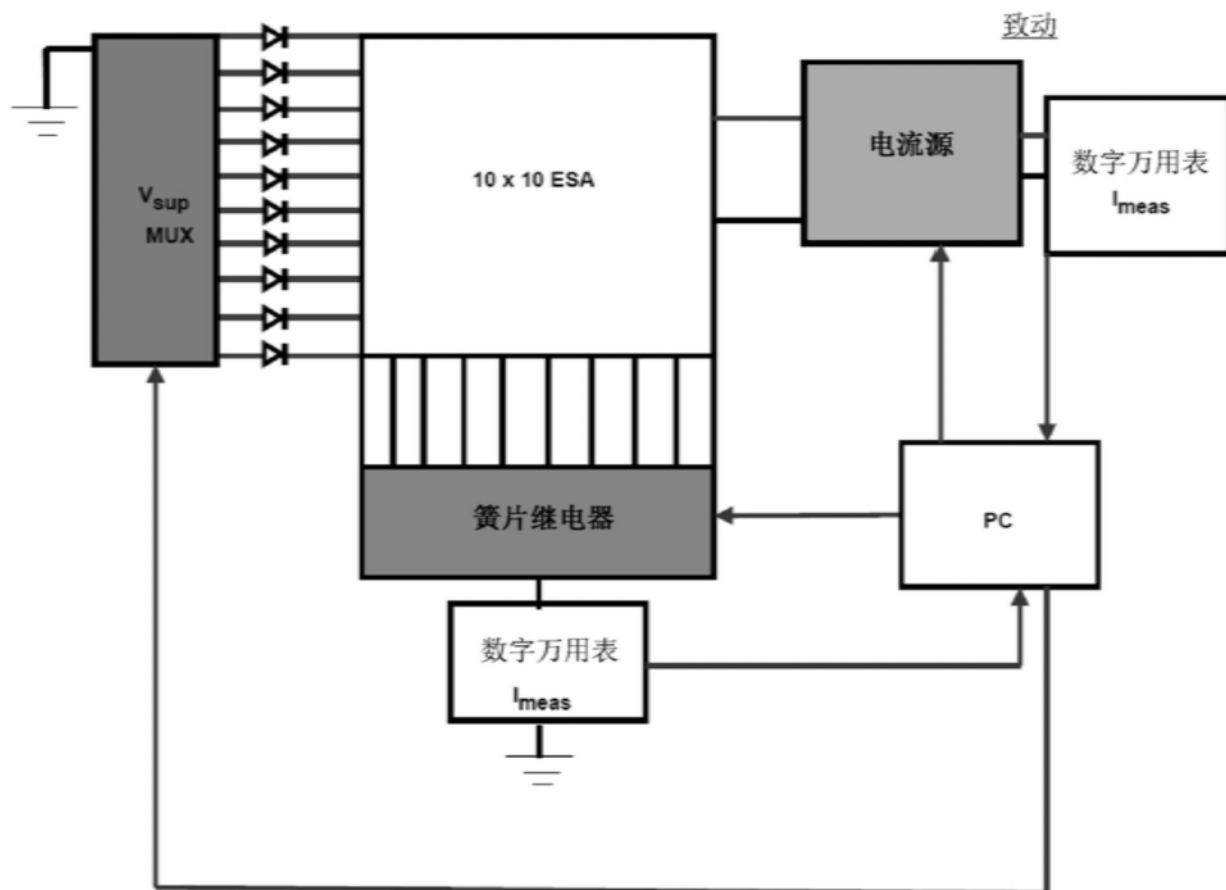


图9

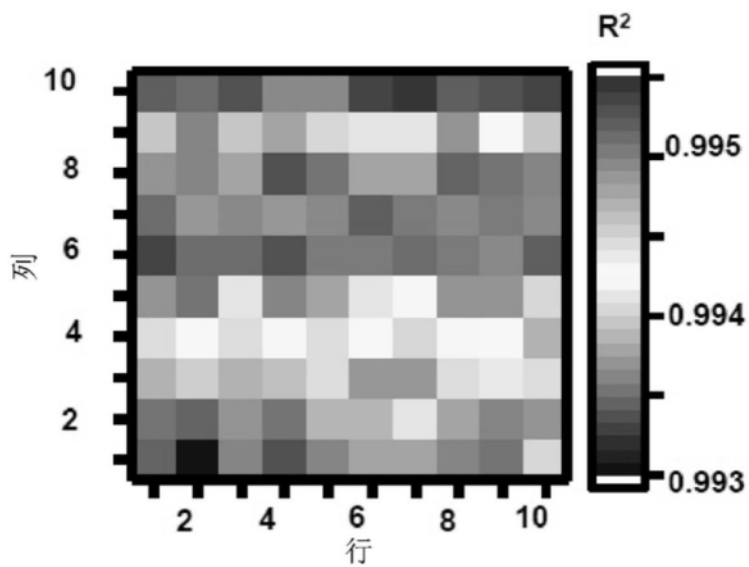


图10

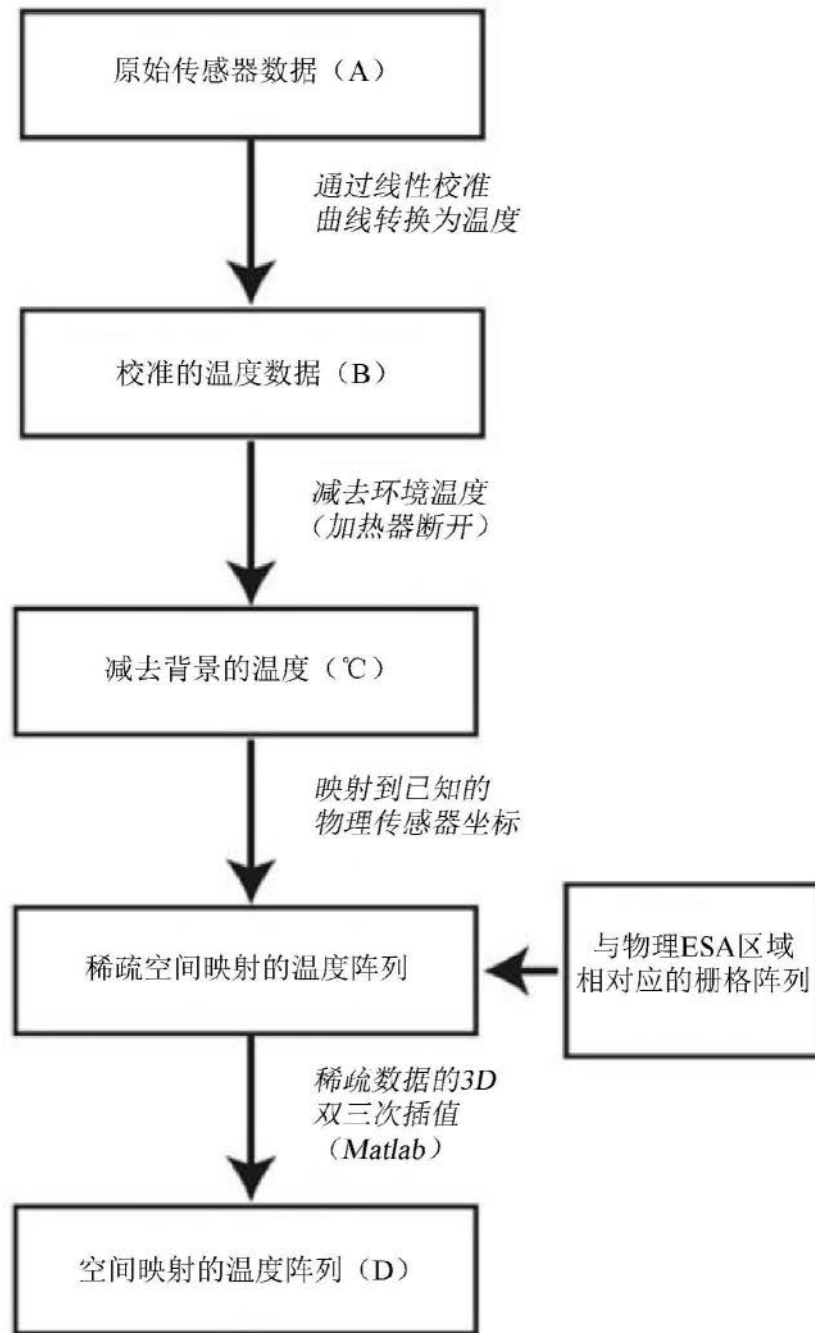


图11

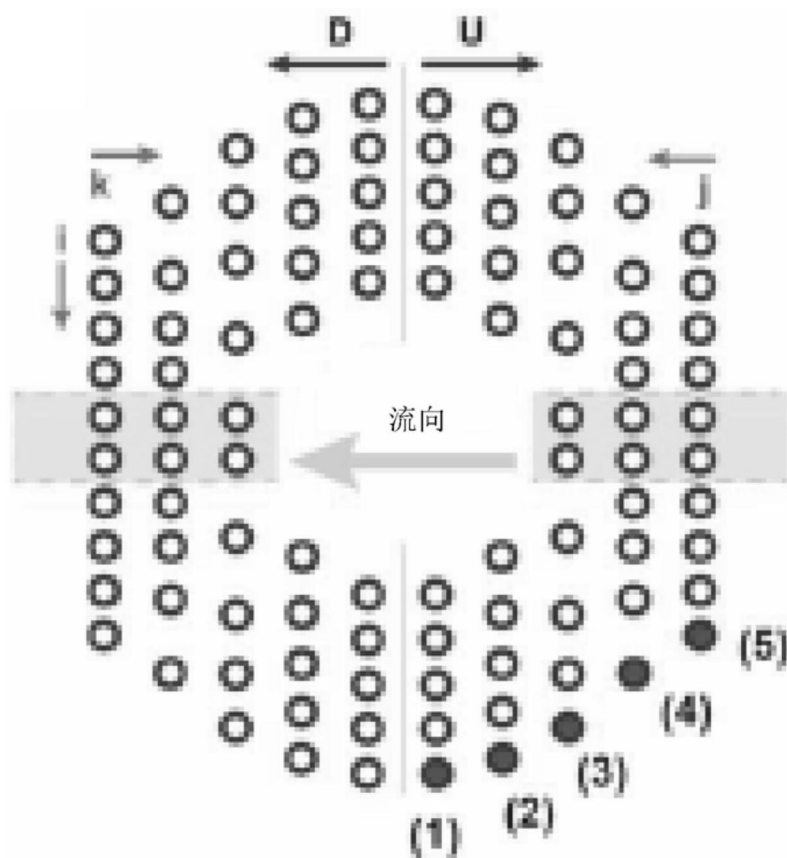


图12A

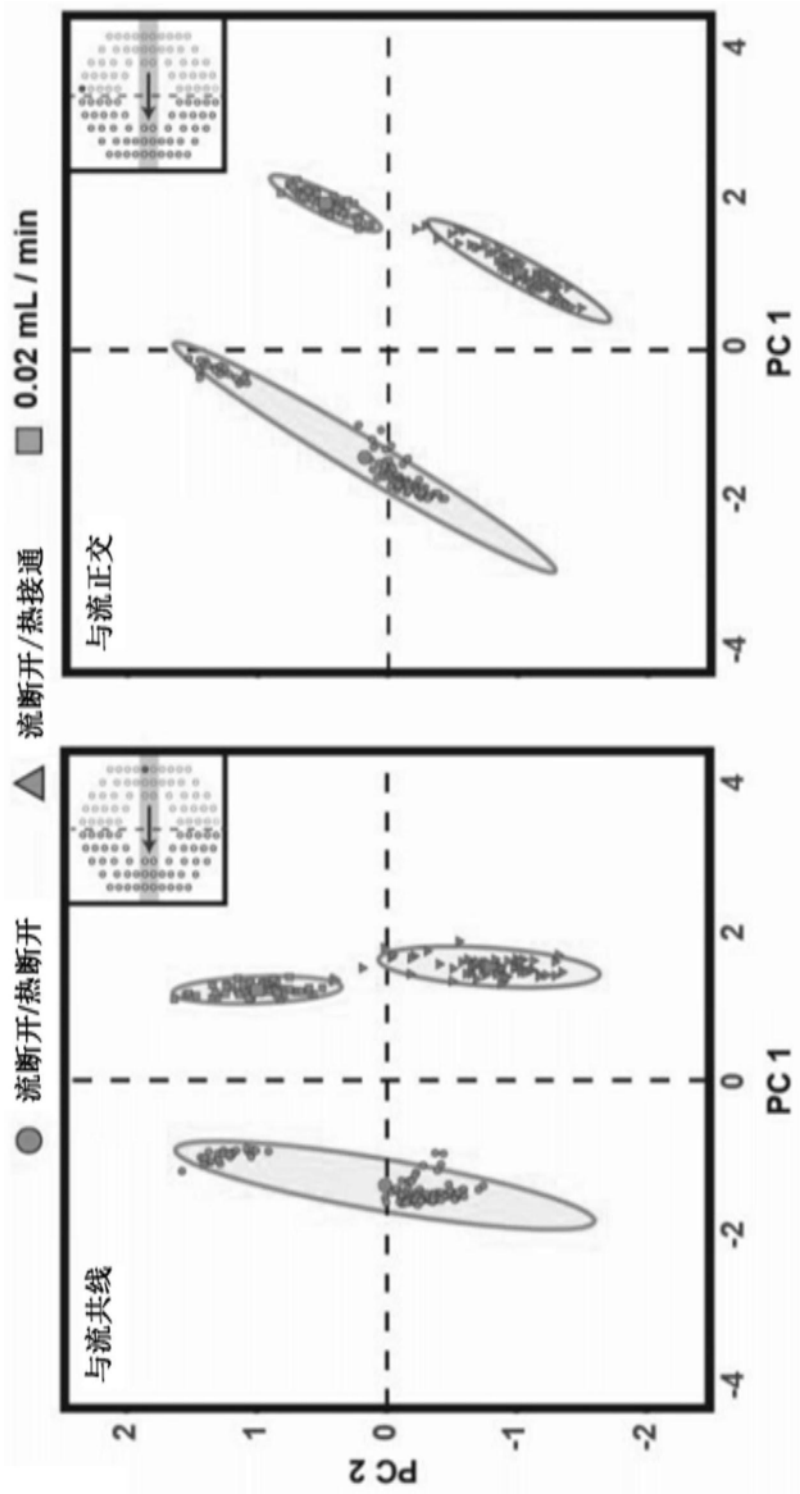


图12B

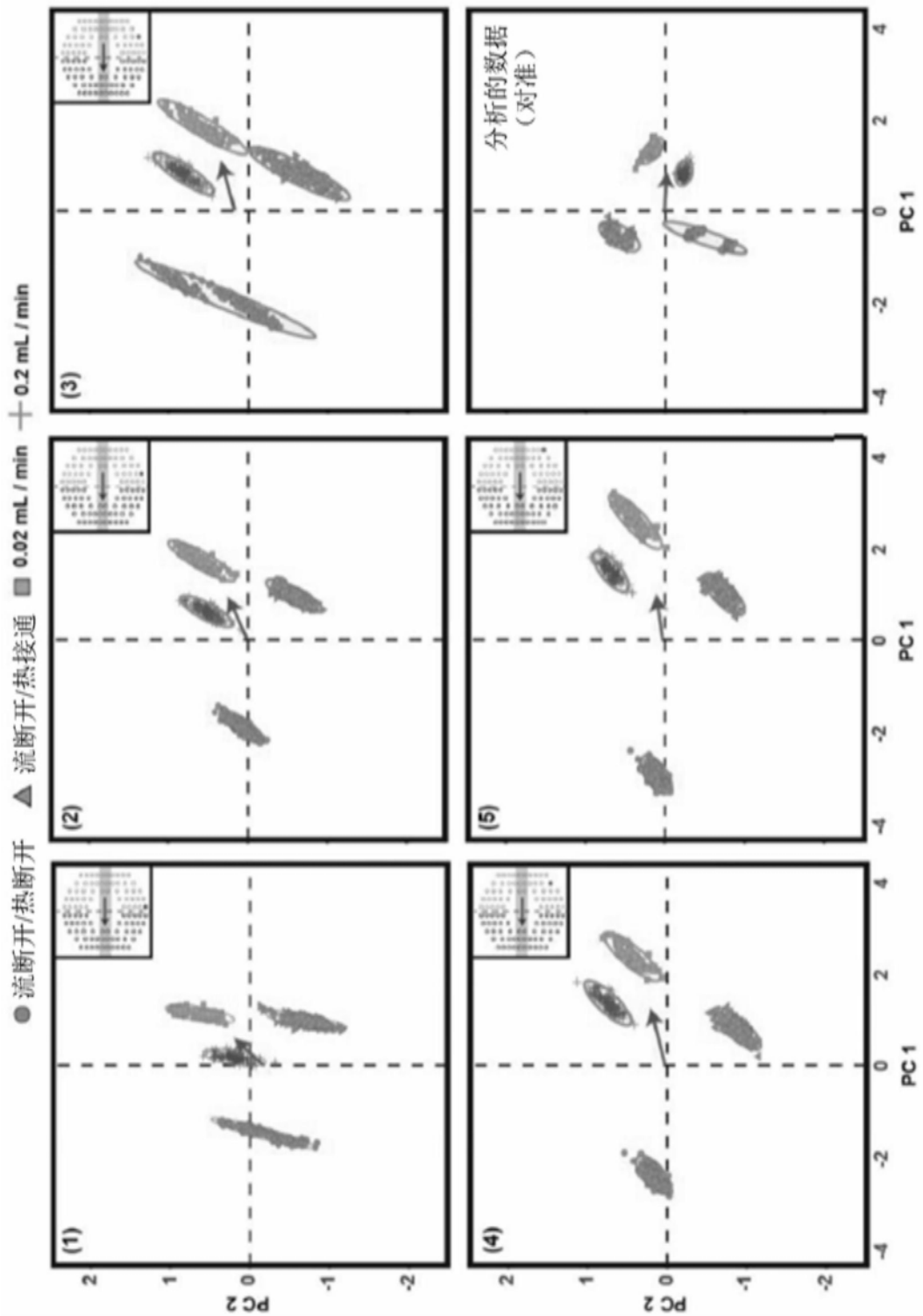


图12C

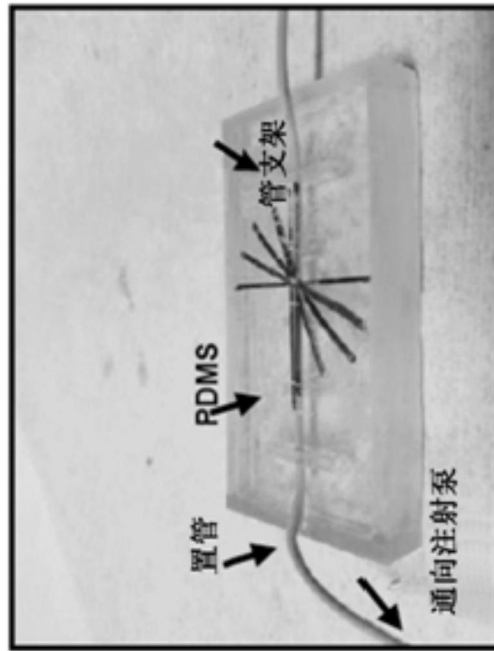


图13A

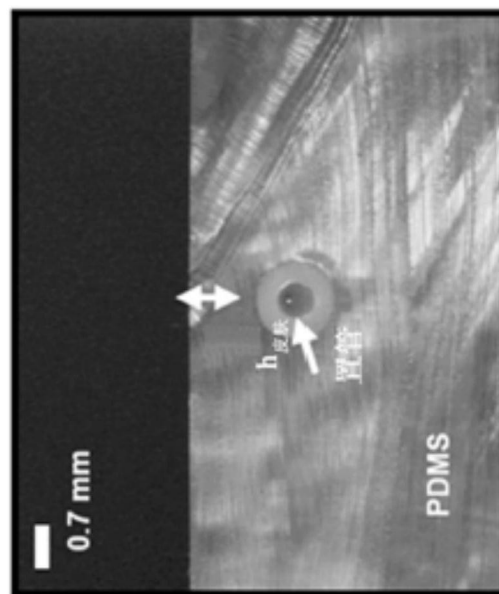


图13B

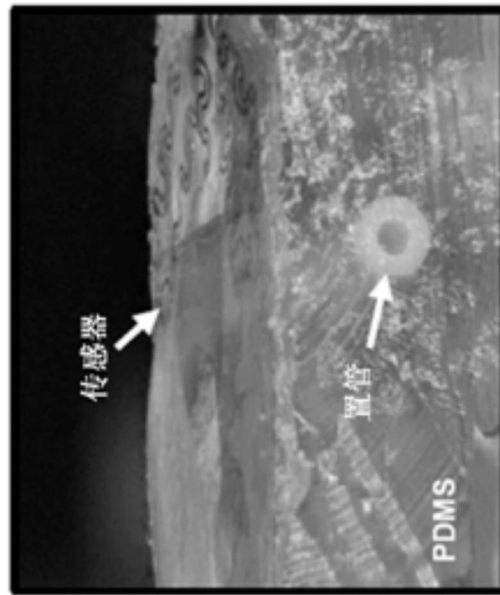


图13C

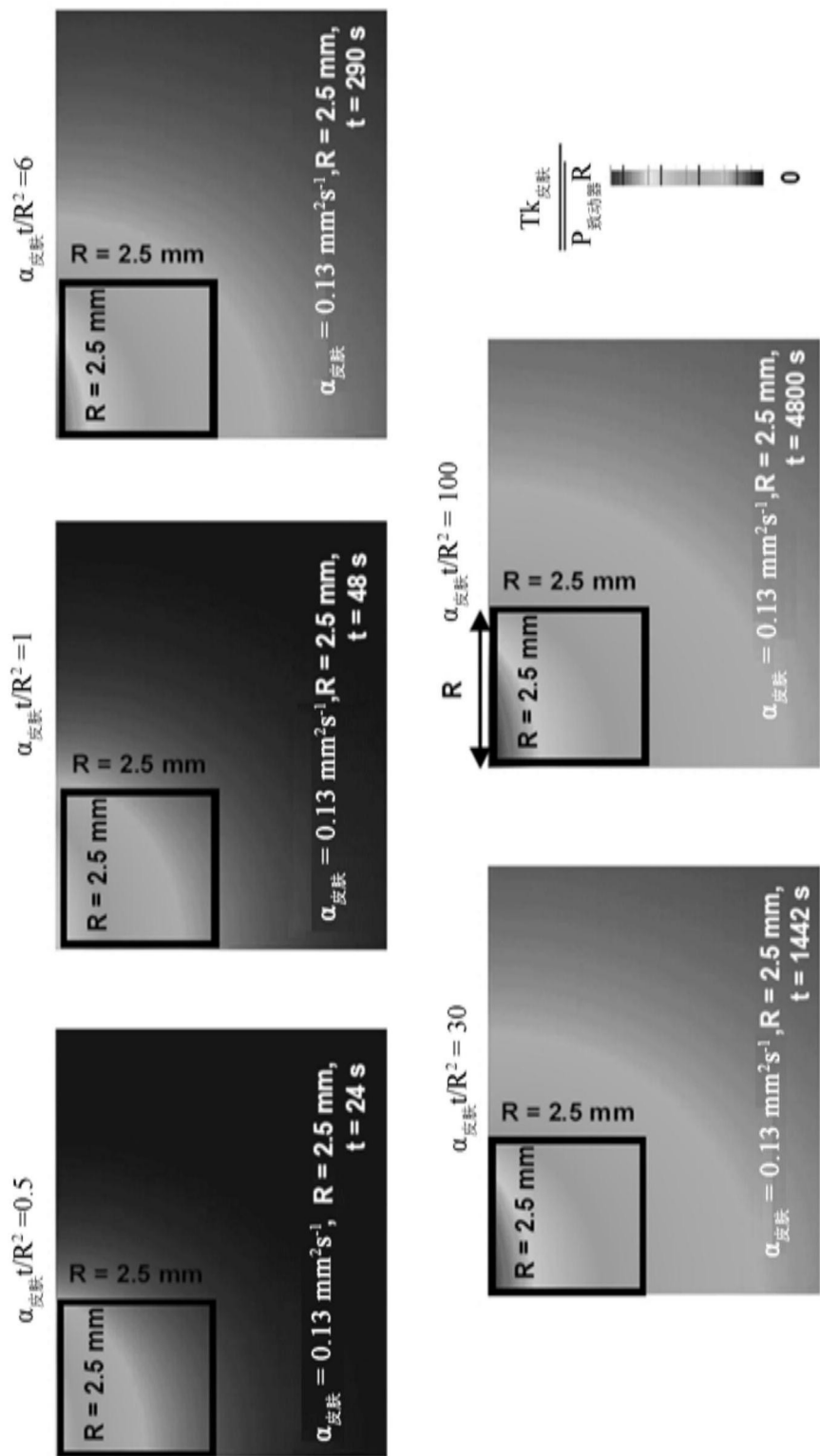


图14

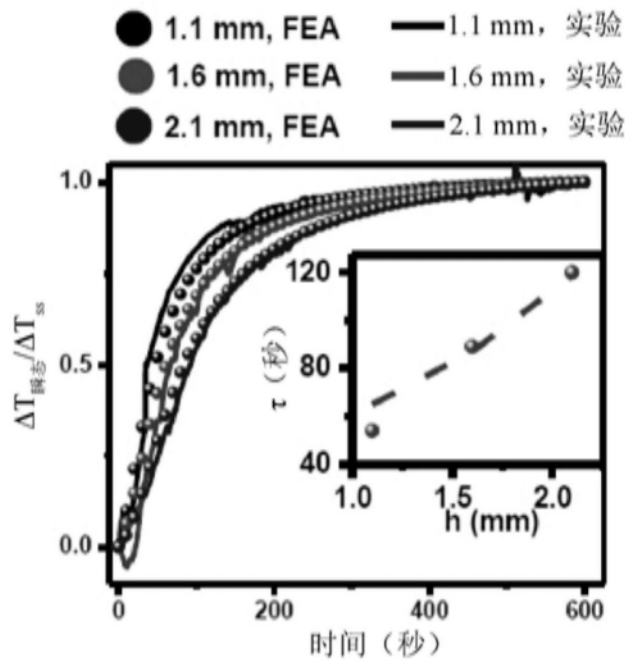


图15

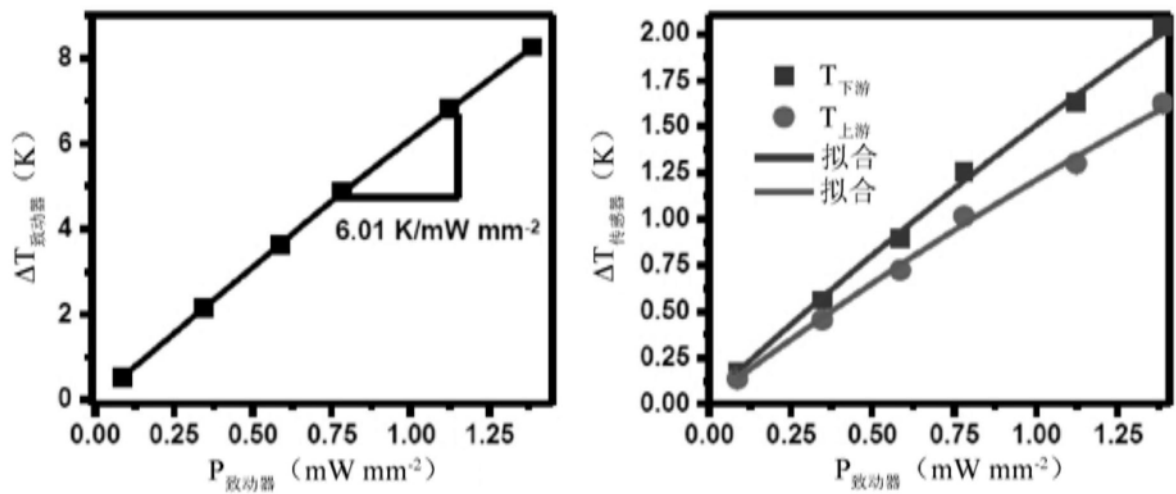


图16

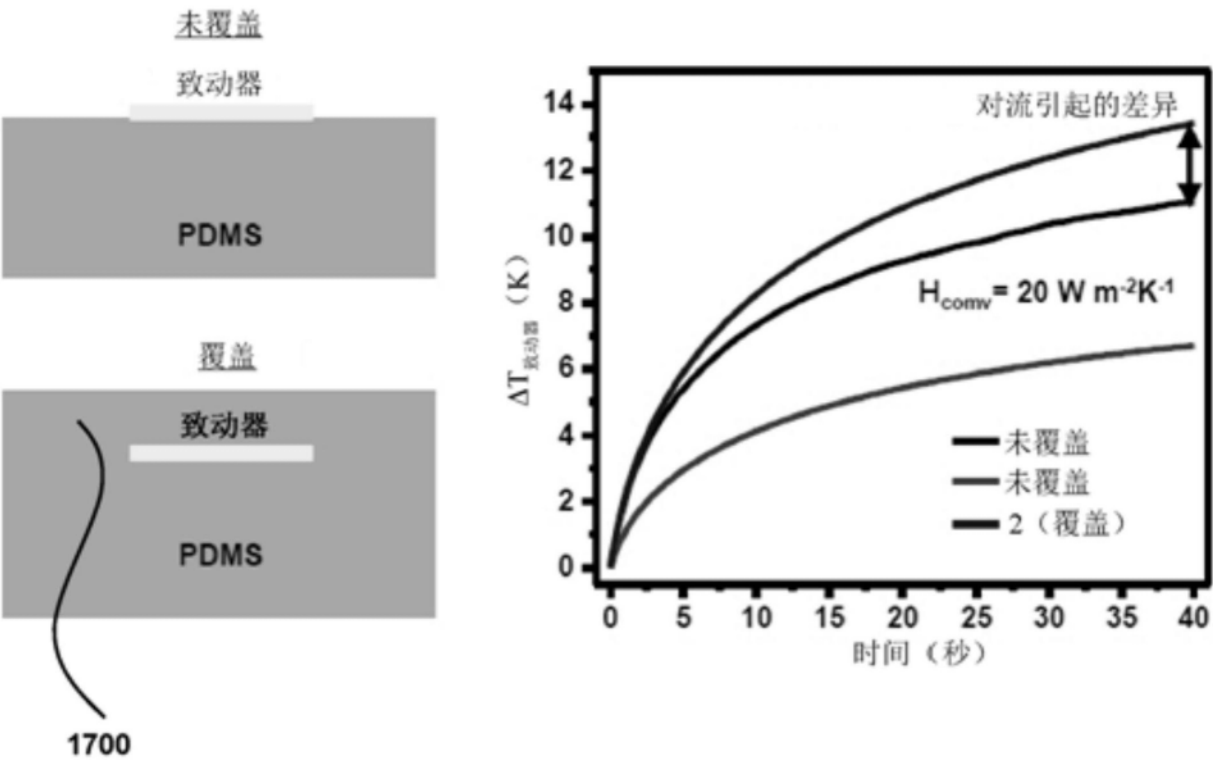


图17

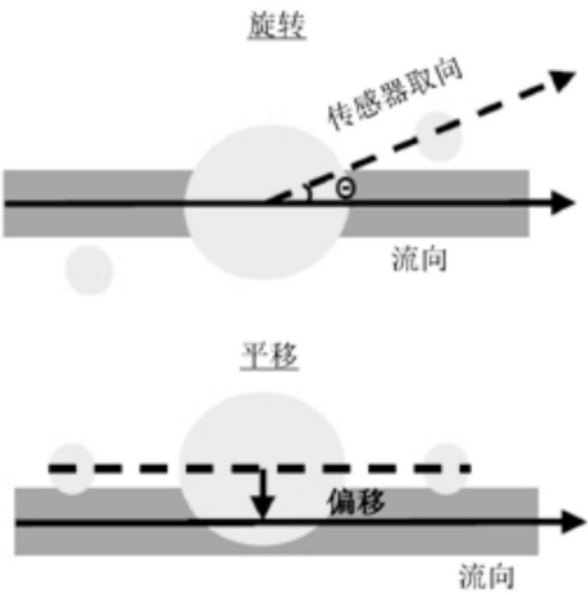


图18A

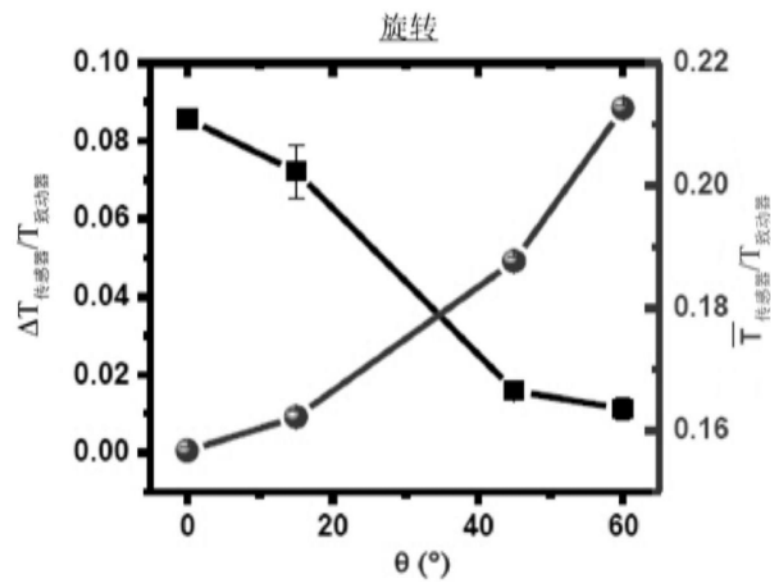


图18B

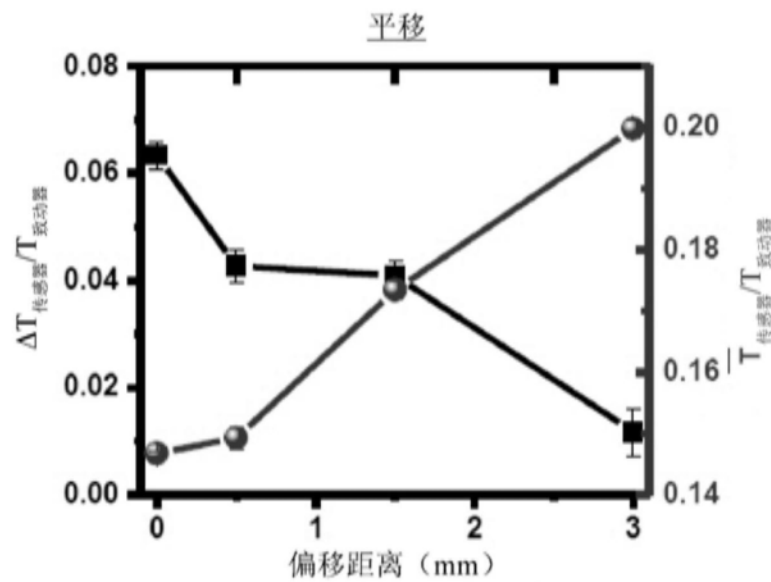


图18C

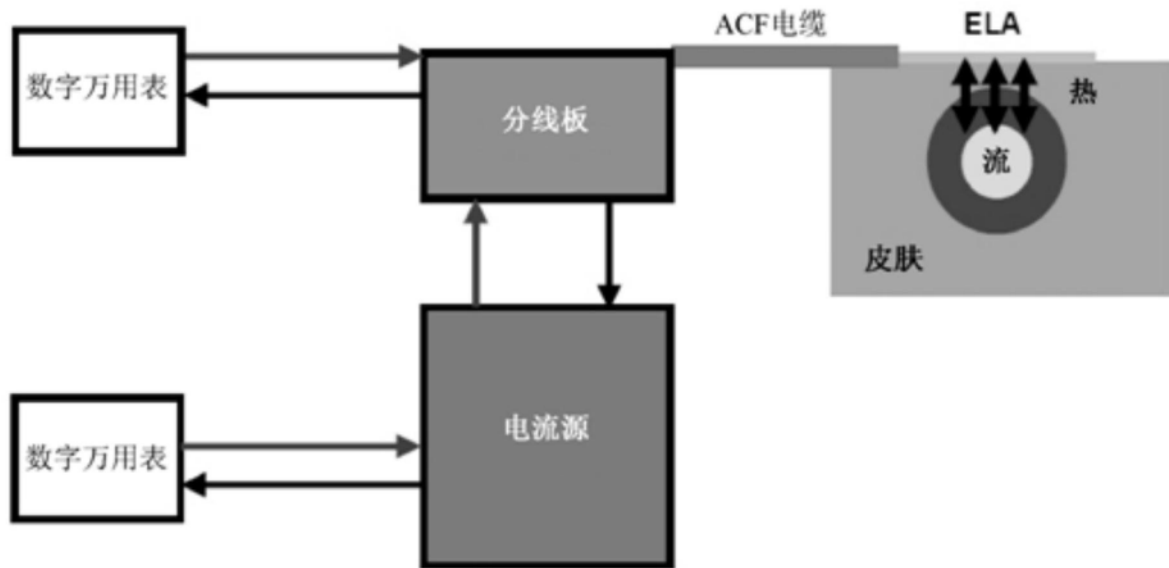


图19A

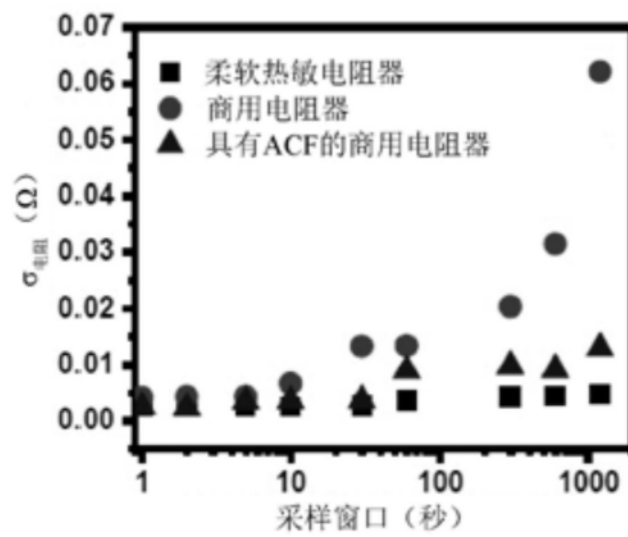


图19B

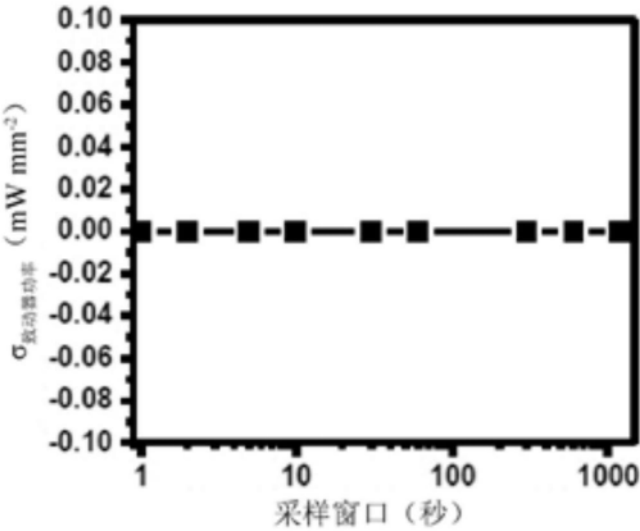


图19C

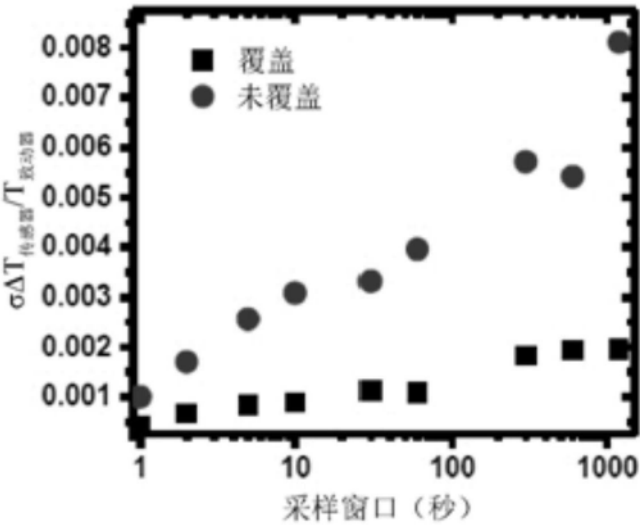


图19D



图20

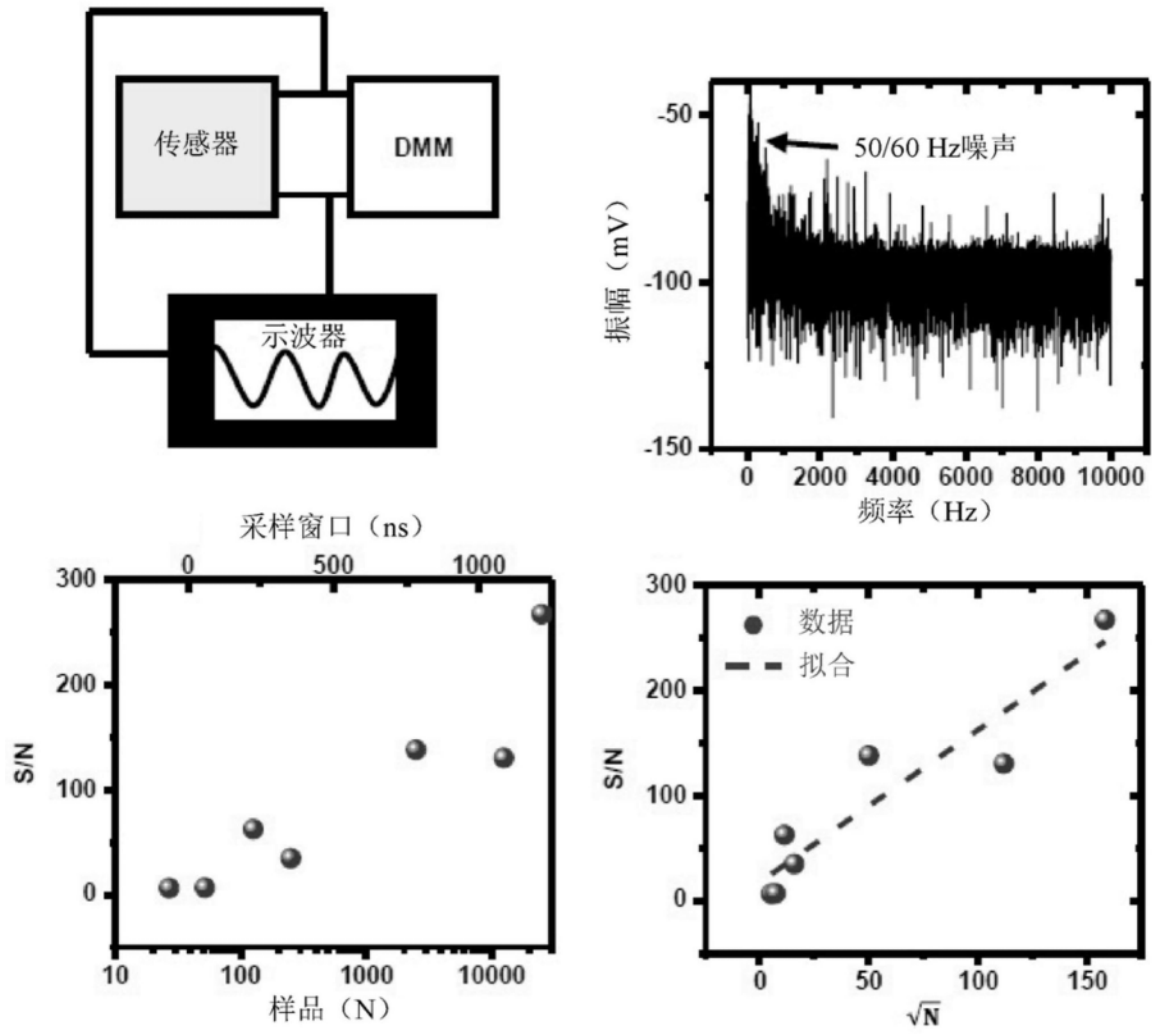


图19E

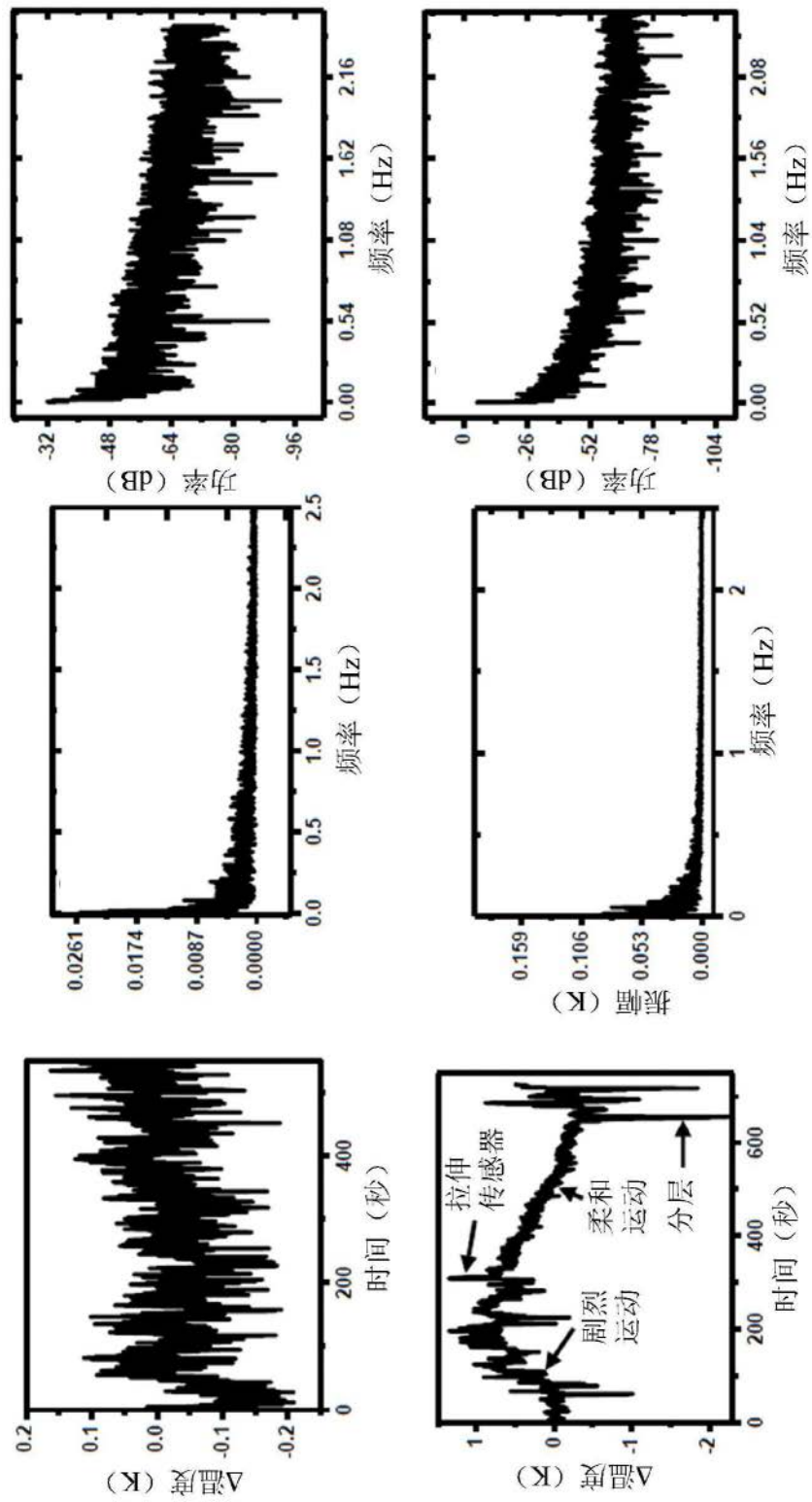


图19F

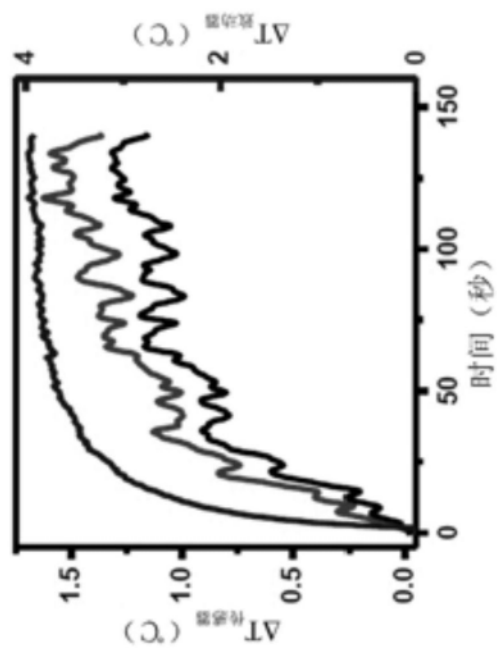


图21A

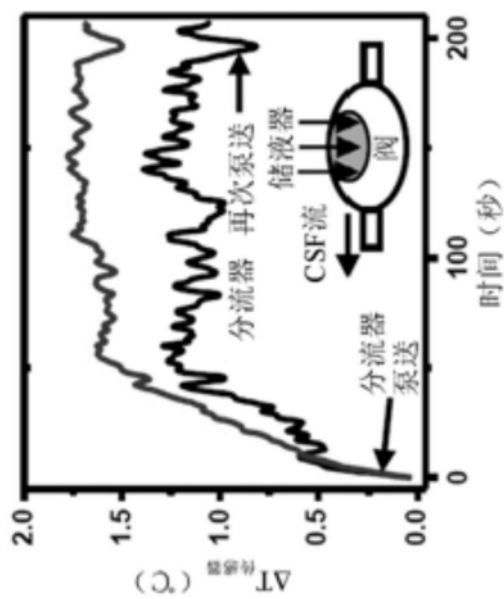


图21B

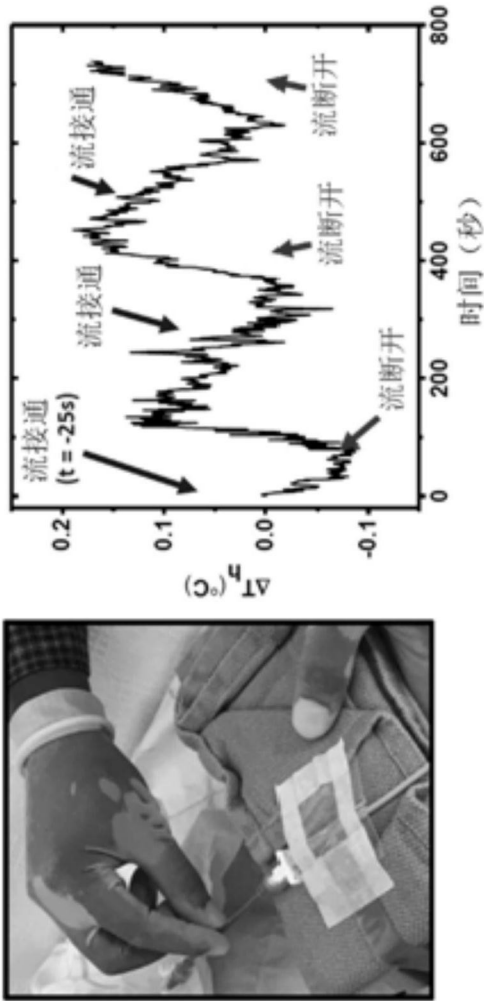


图22

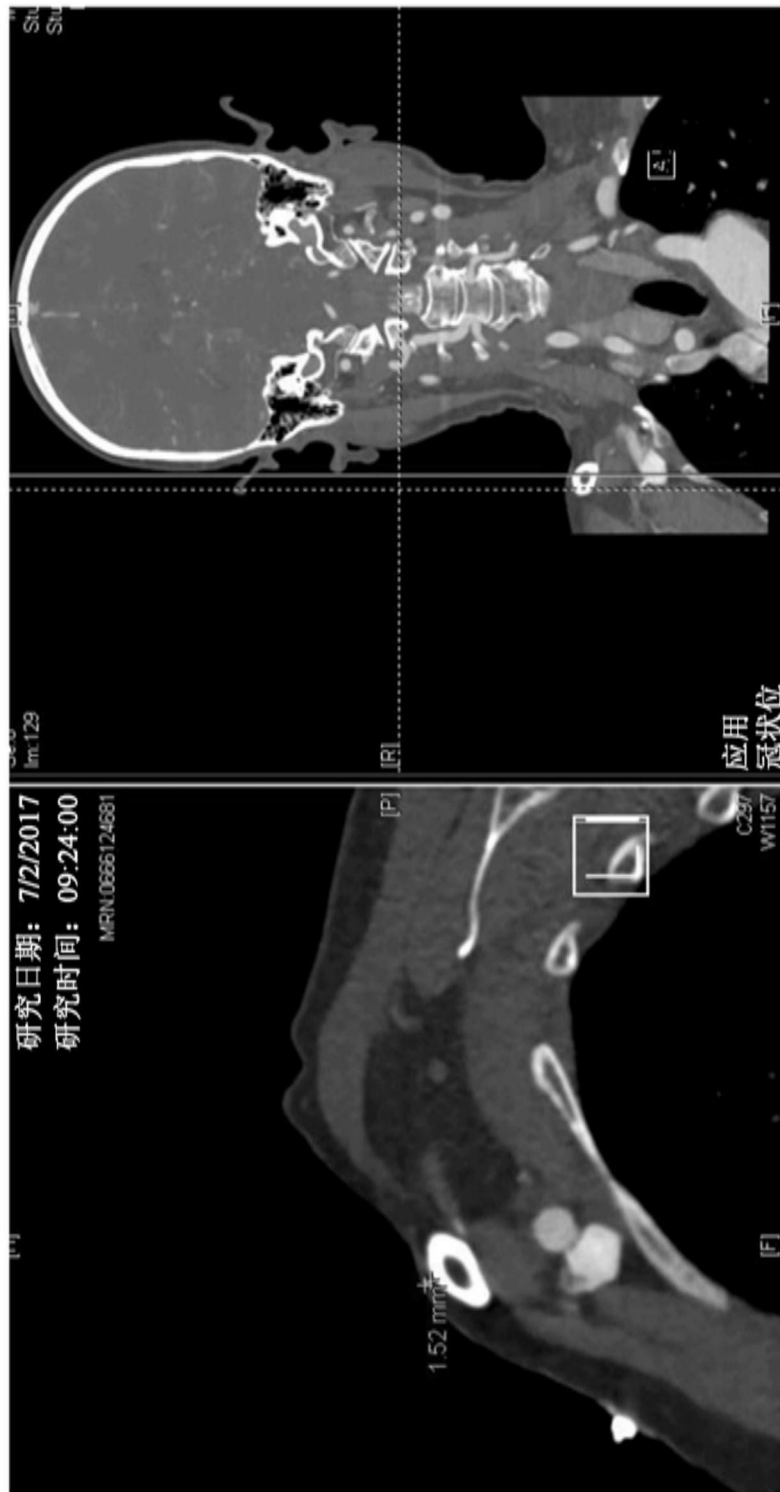


图23

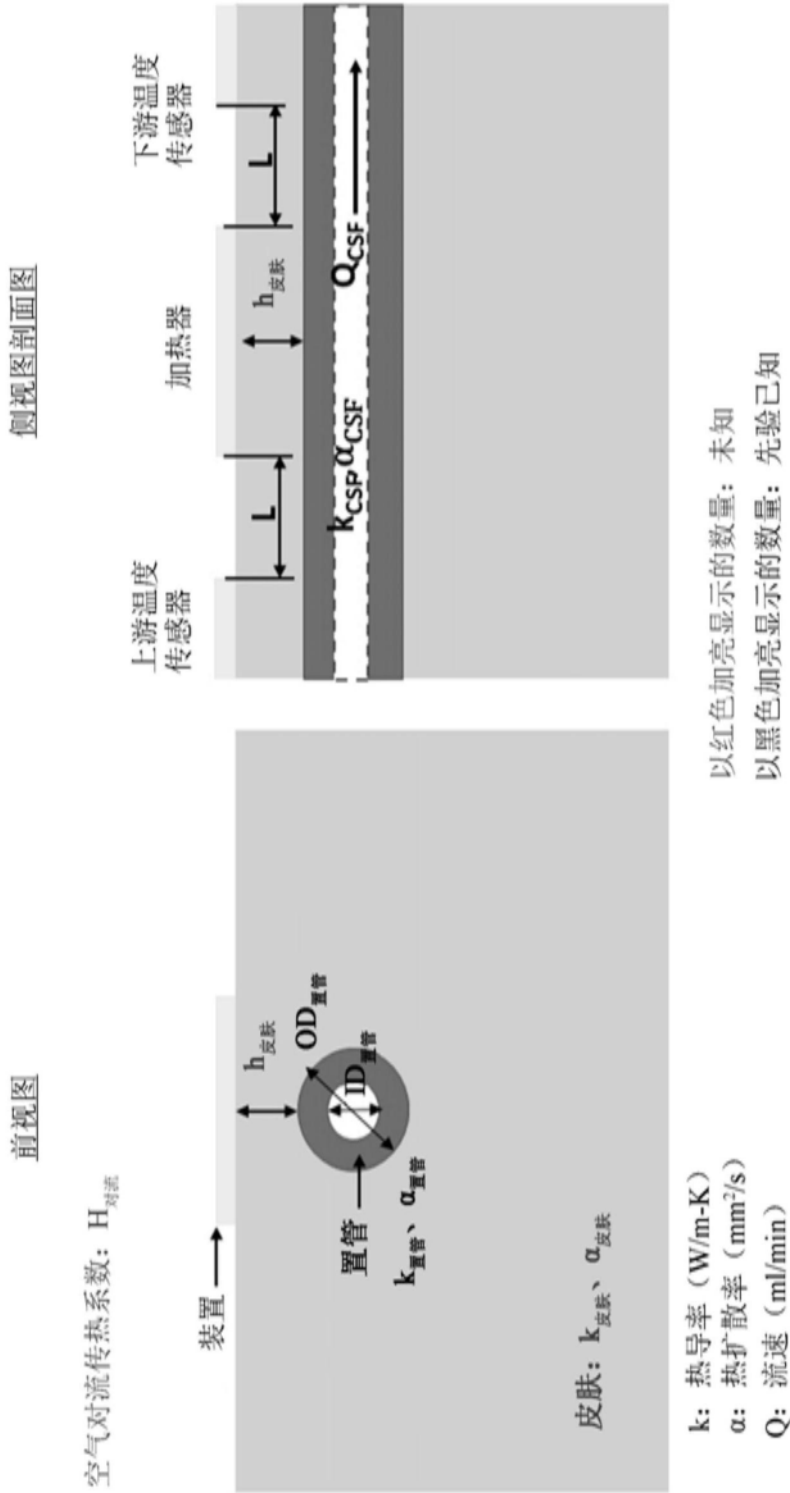


图24

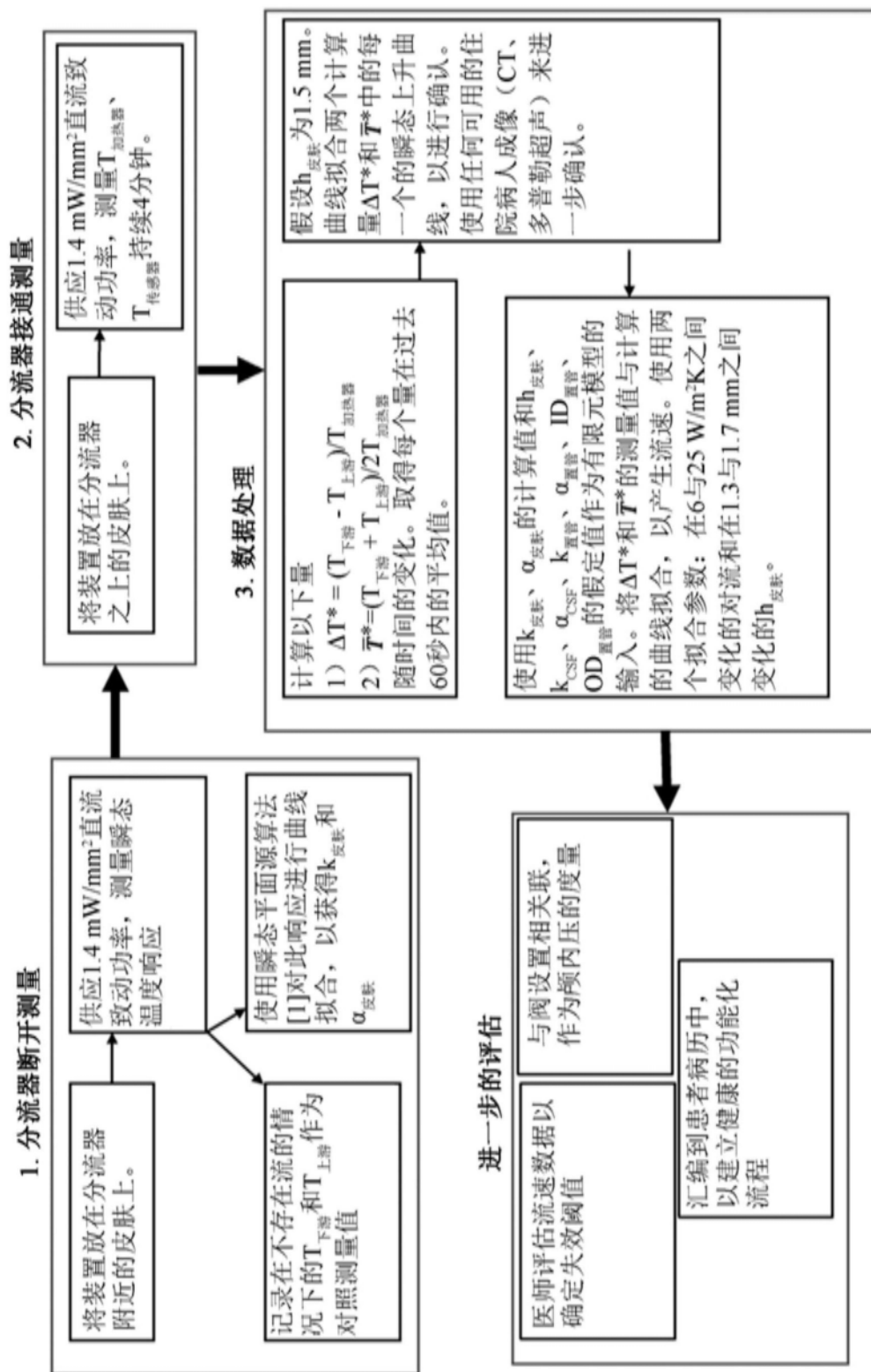


图25

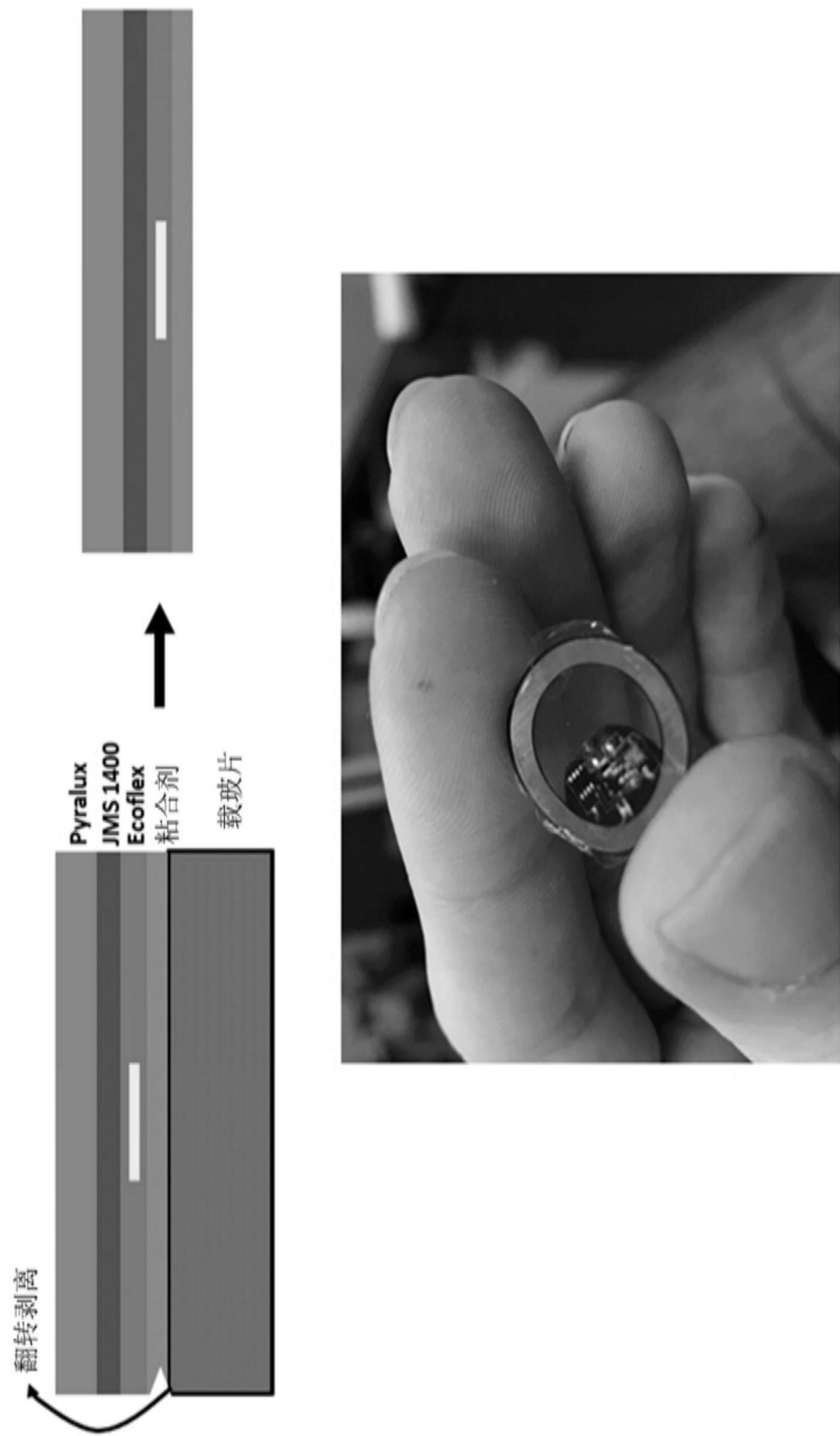


图26

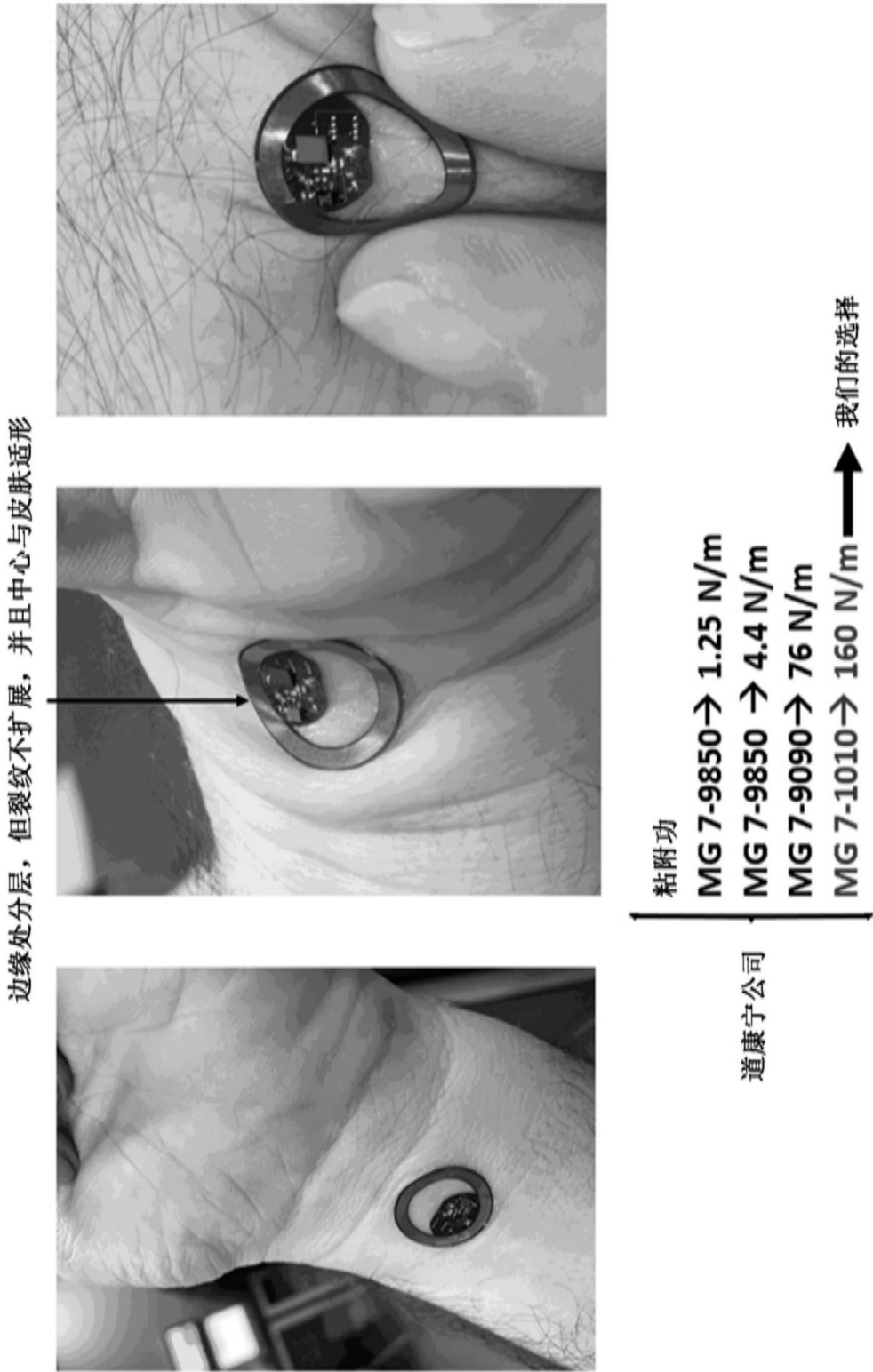


图27

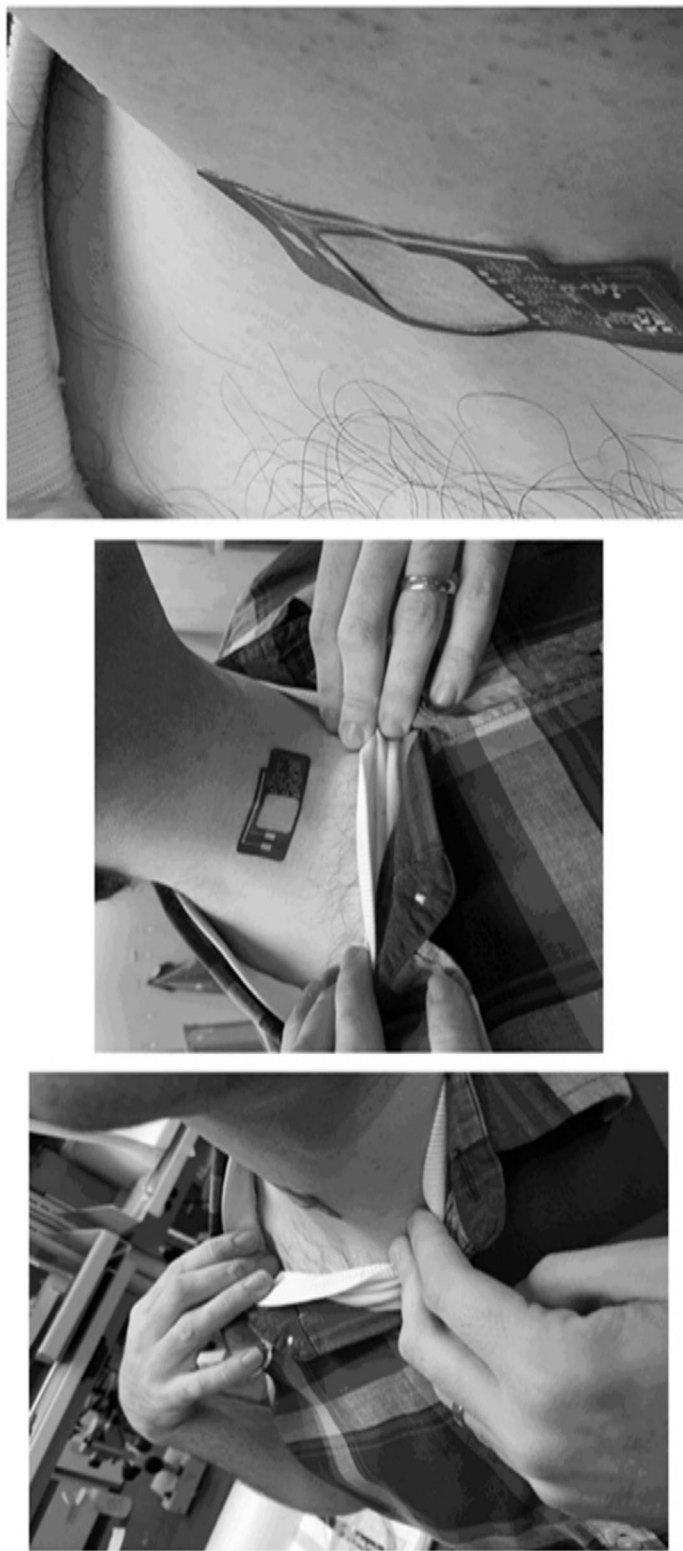


图28

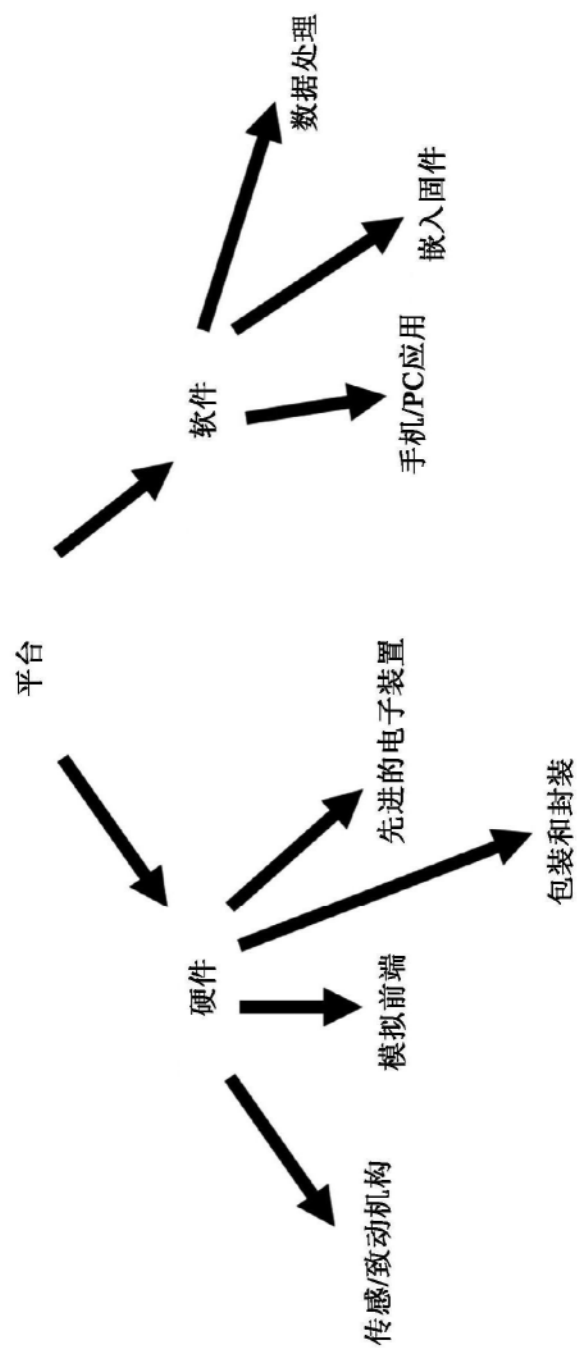


图29

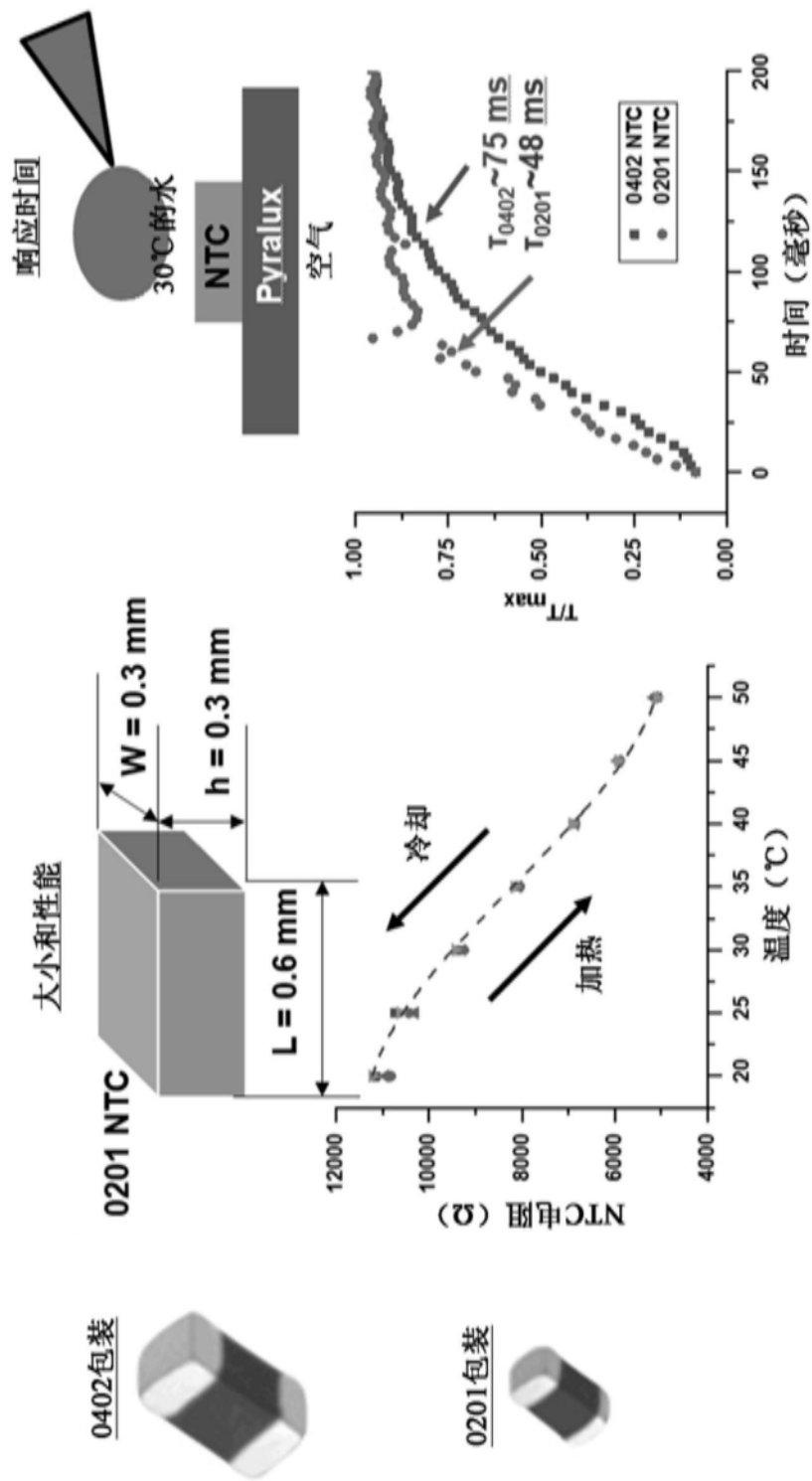


图30

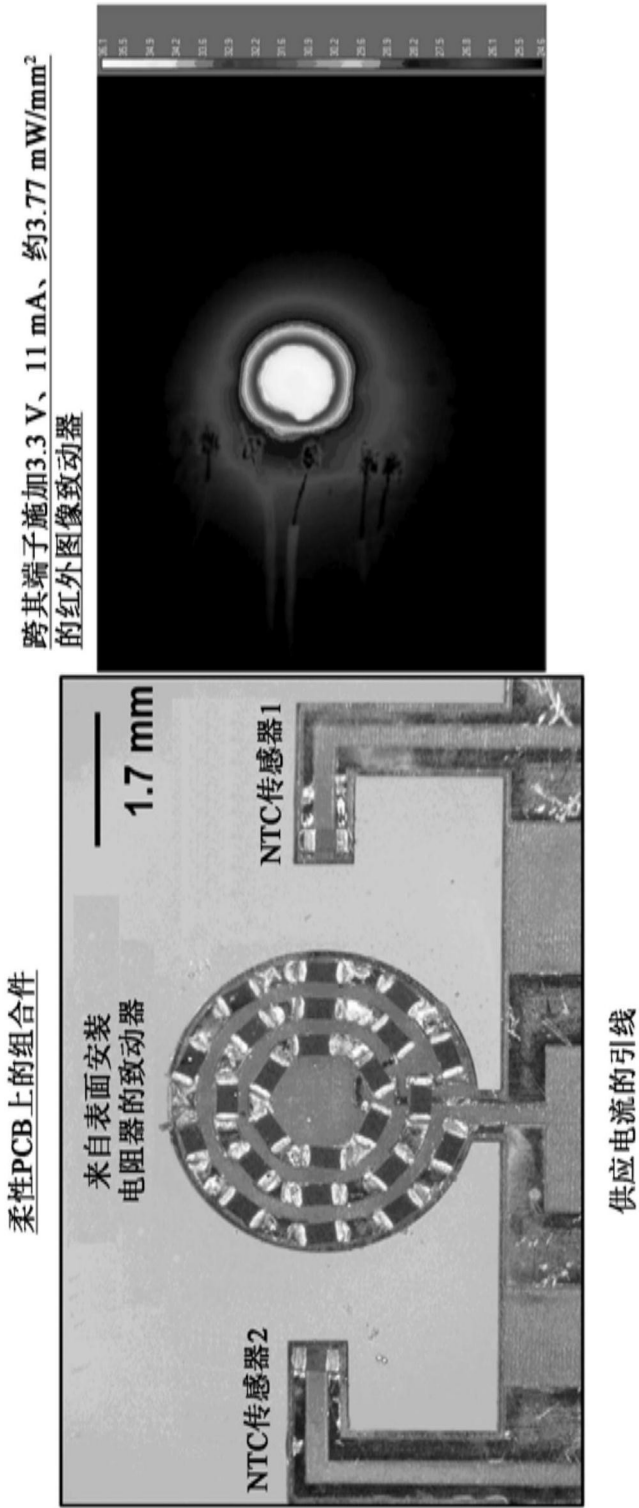


图31

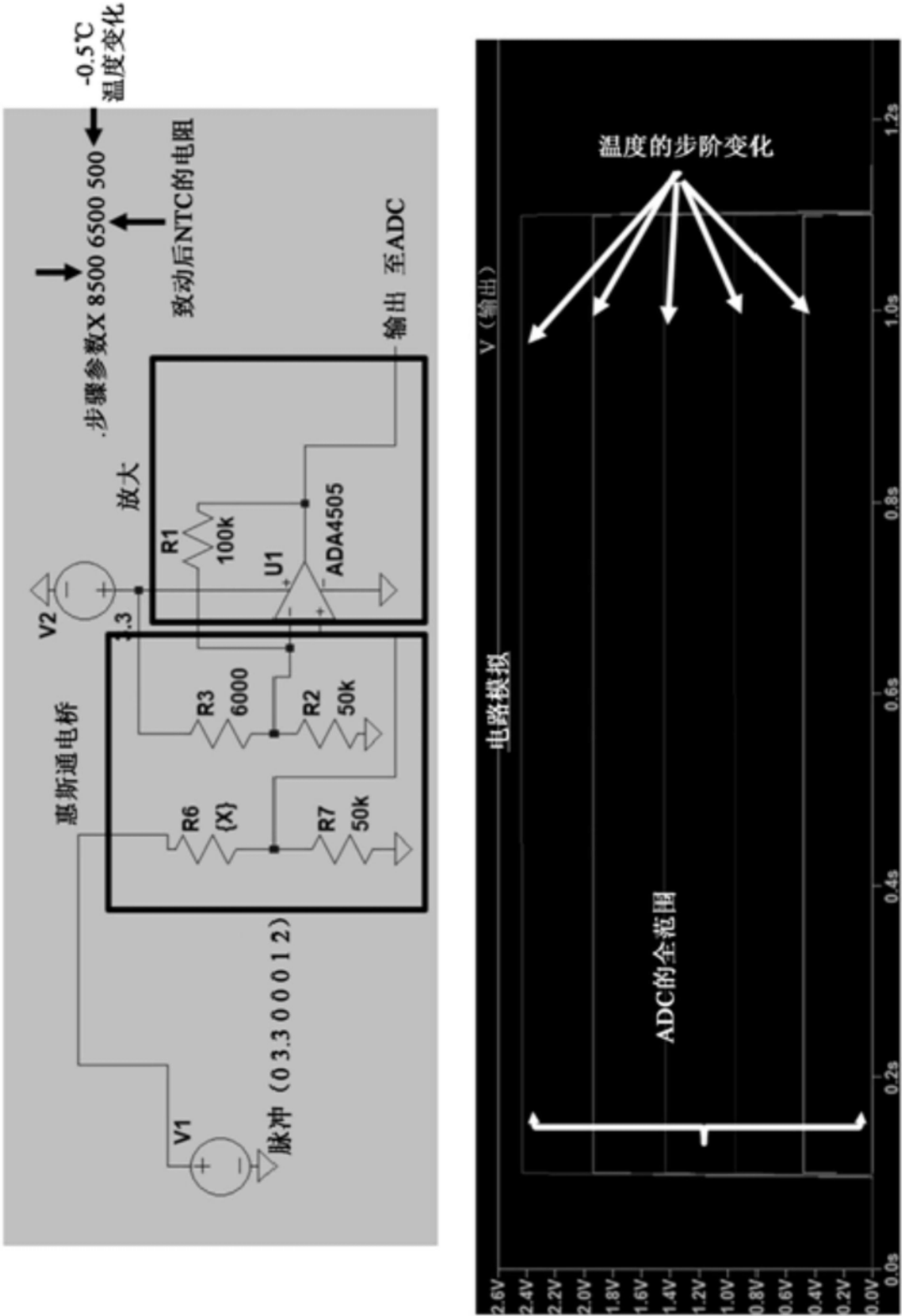
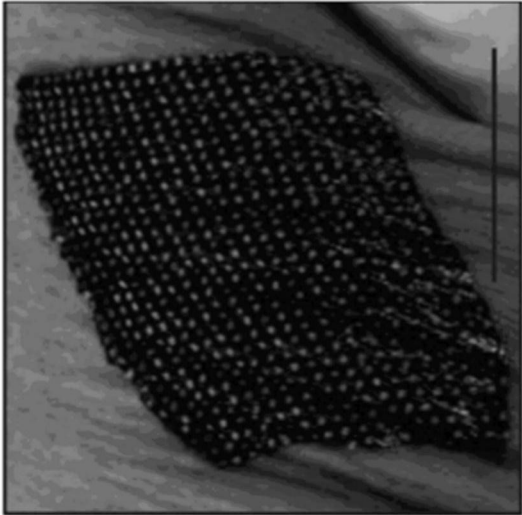
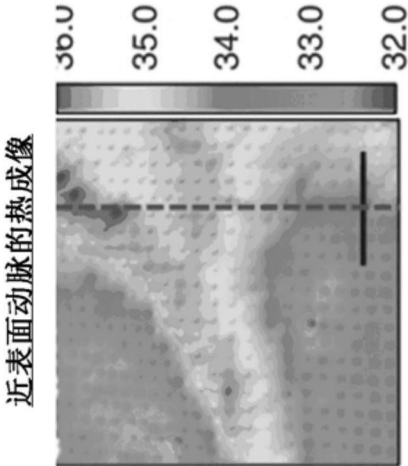
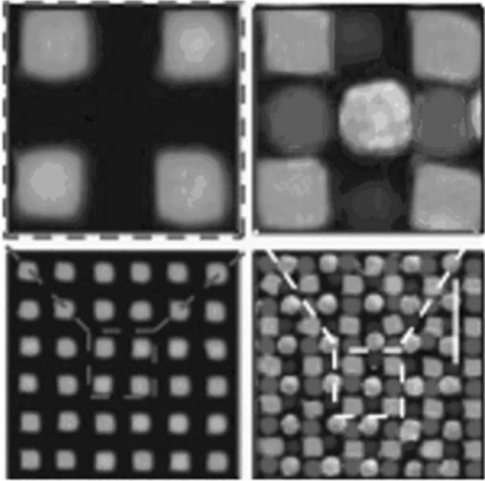


图32

柔软的皮肤安装构造



热致变色染料及其校准



近表面动脉的热成像

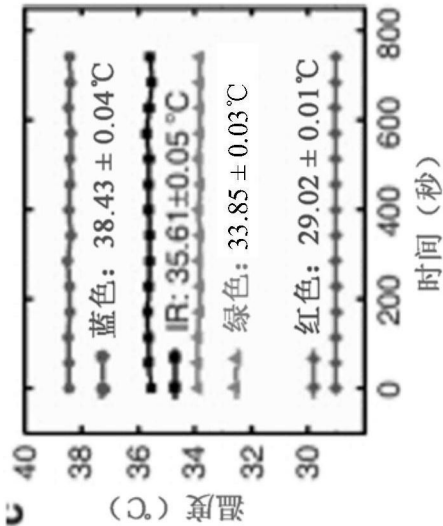
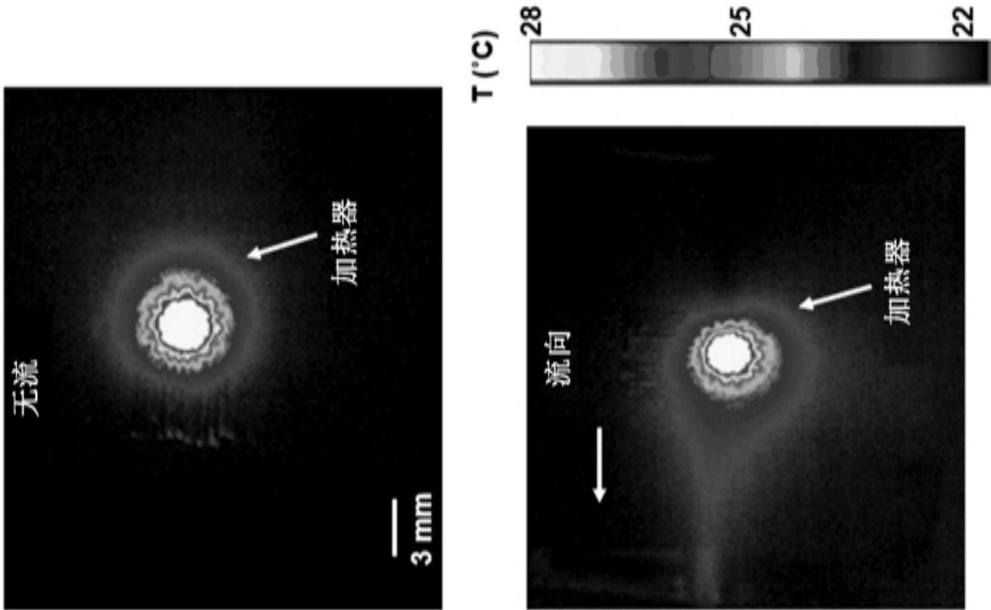


图33

台式分流量系统上的流和无流时的
代表性热图像



智能手机安装的热成像系统的实例



图34

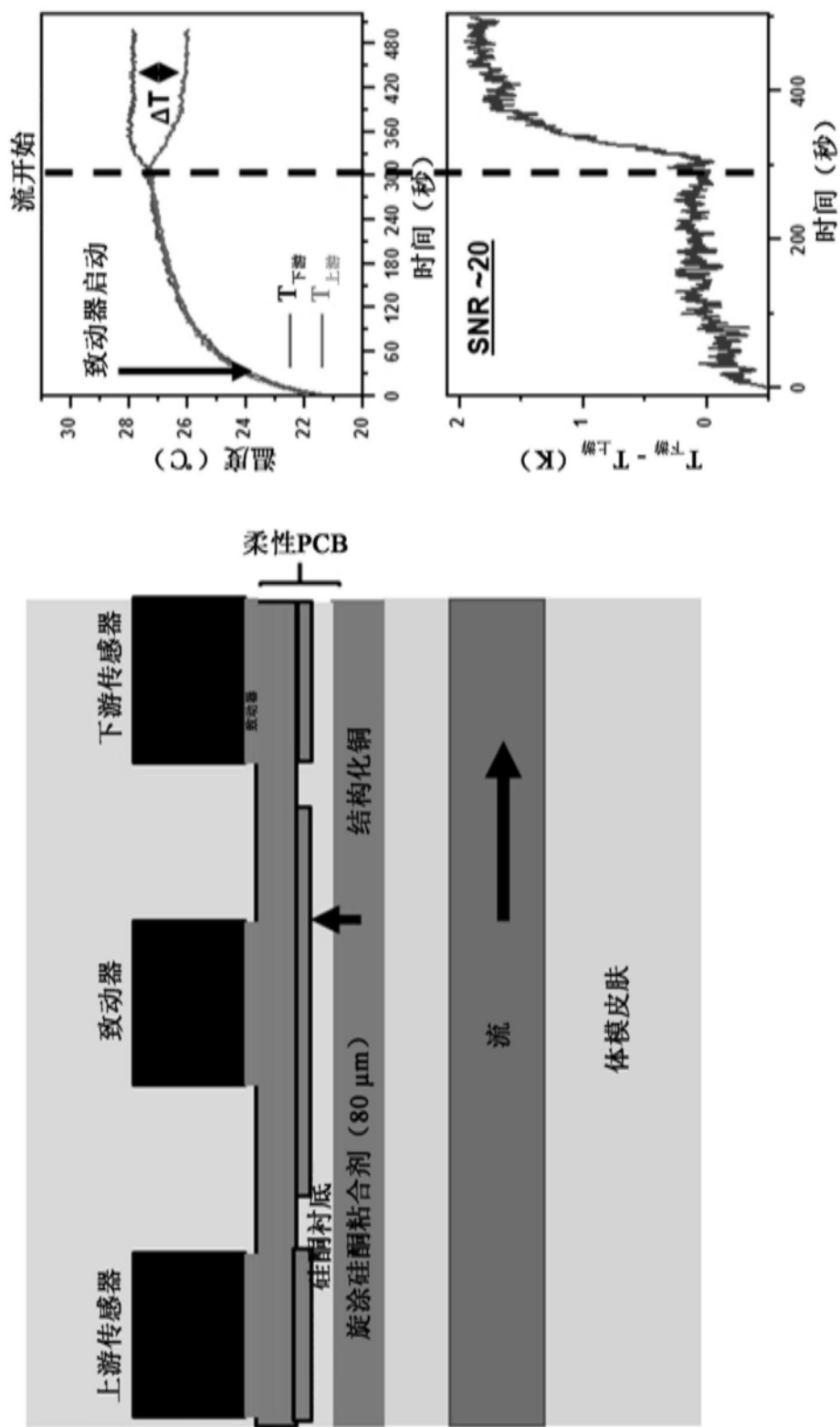


图35

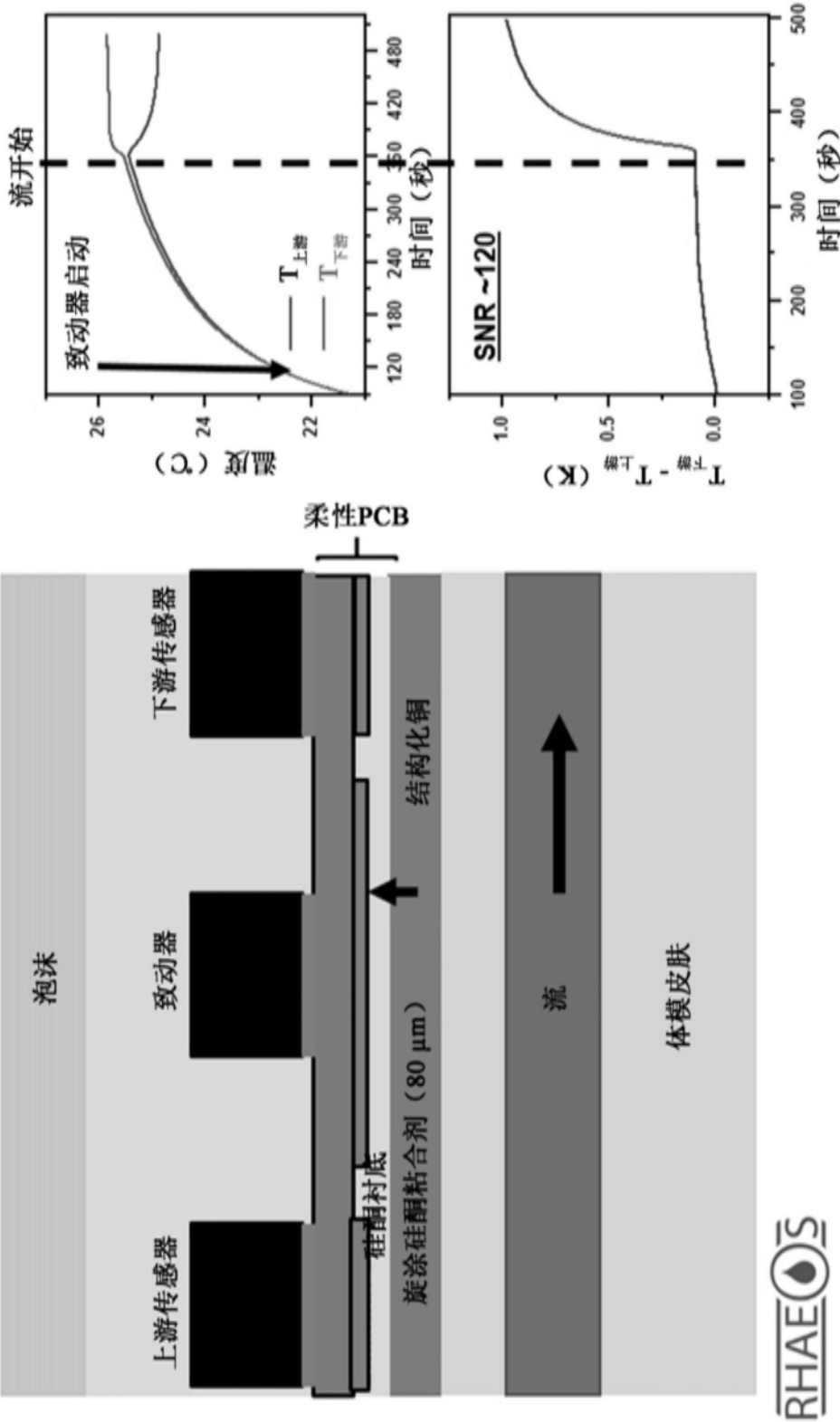


图36

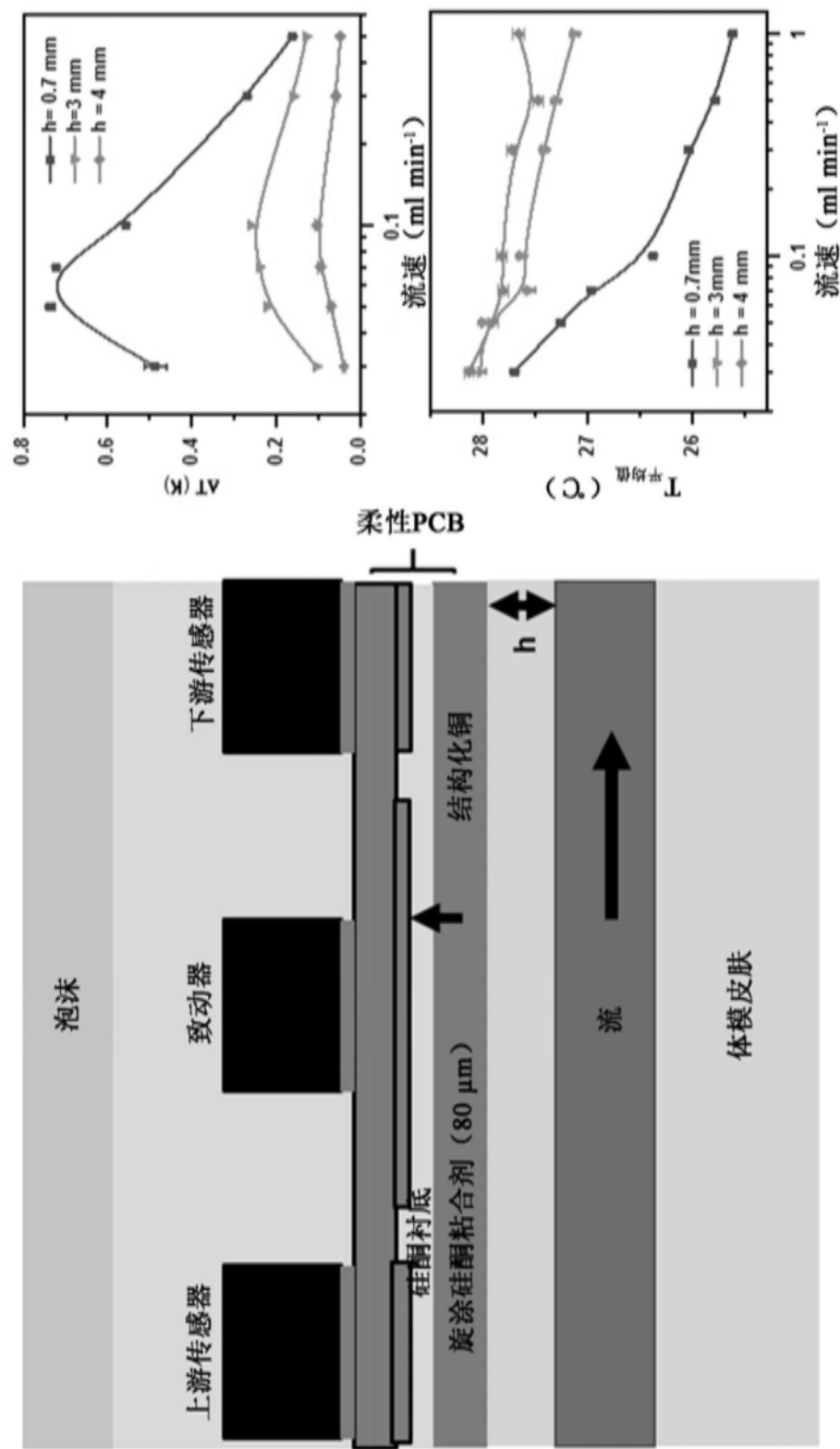


图37

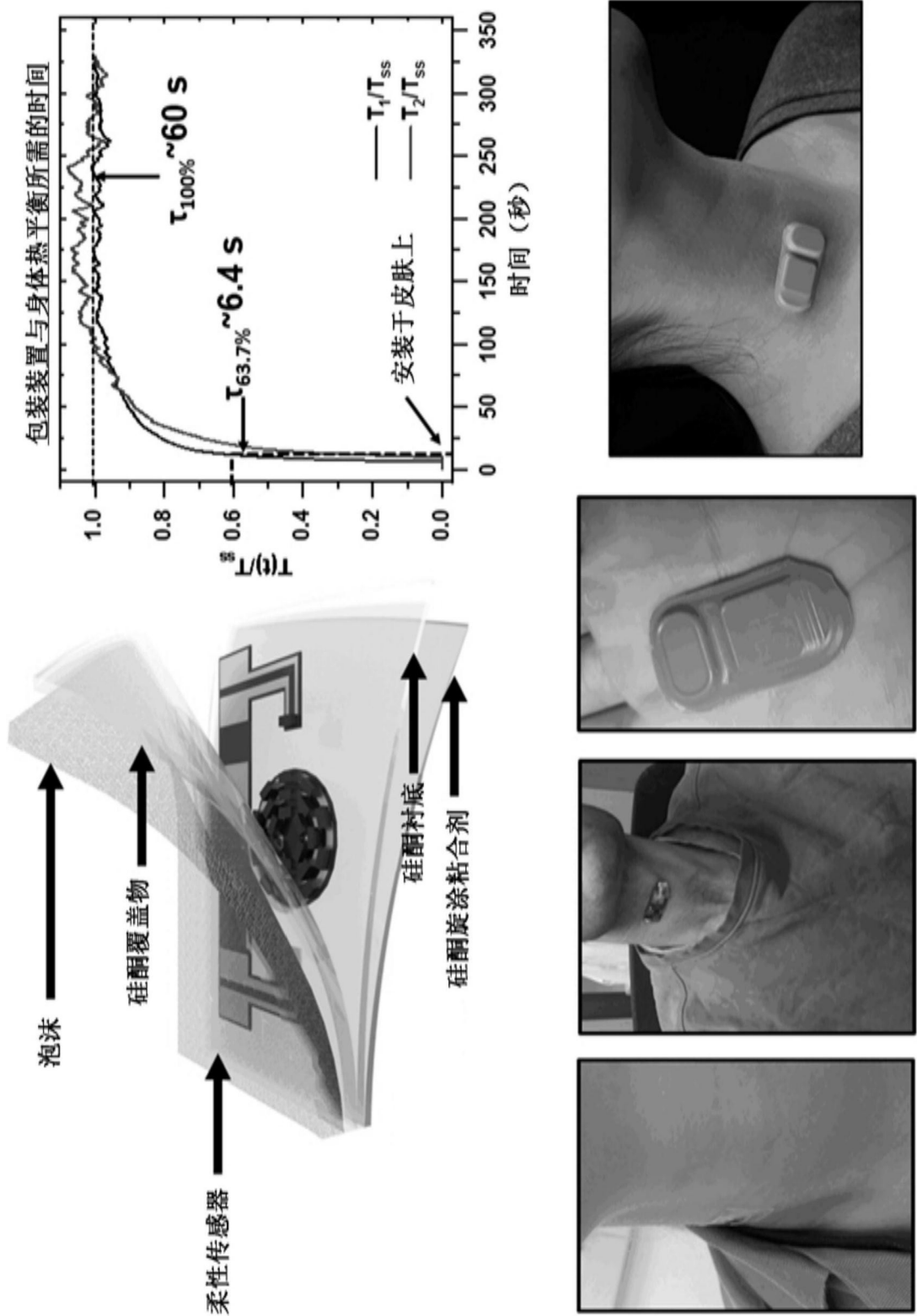


图38

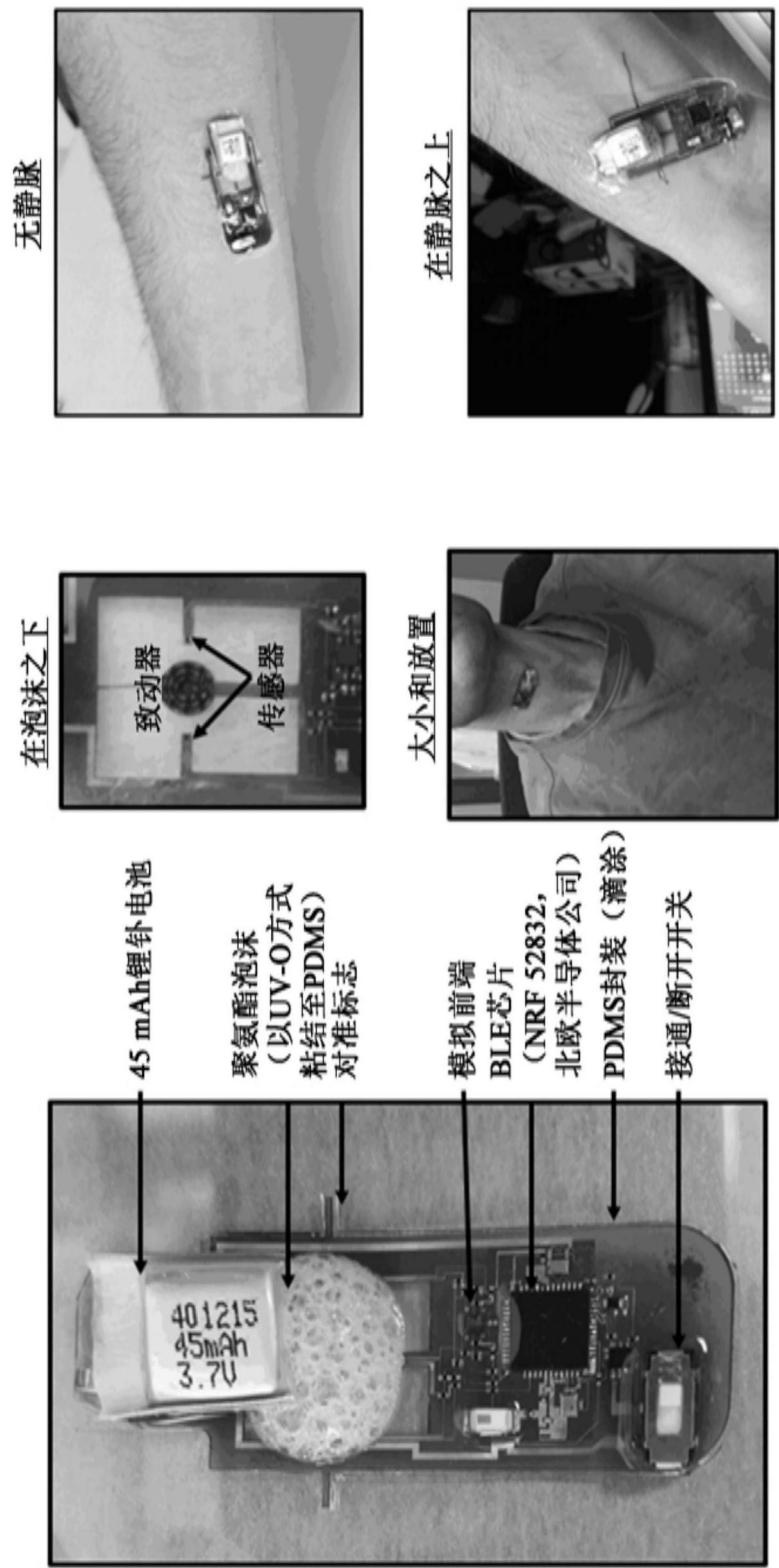


图39

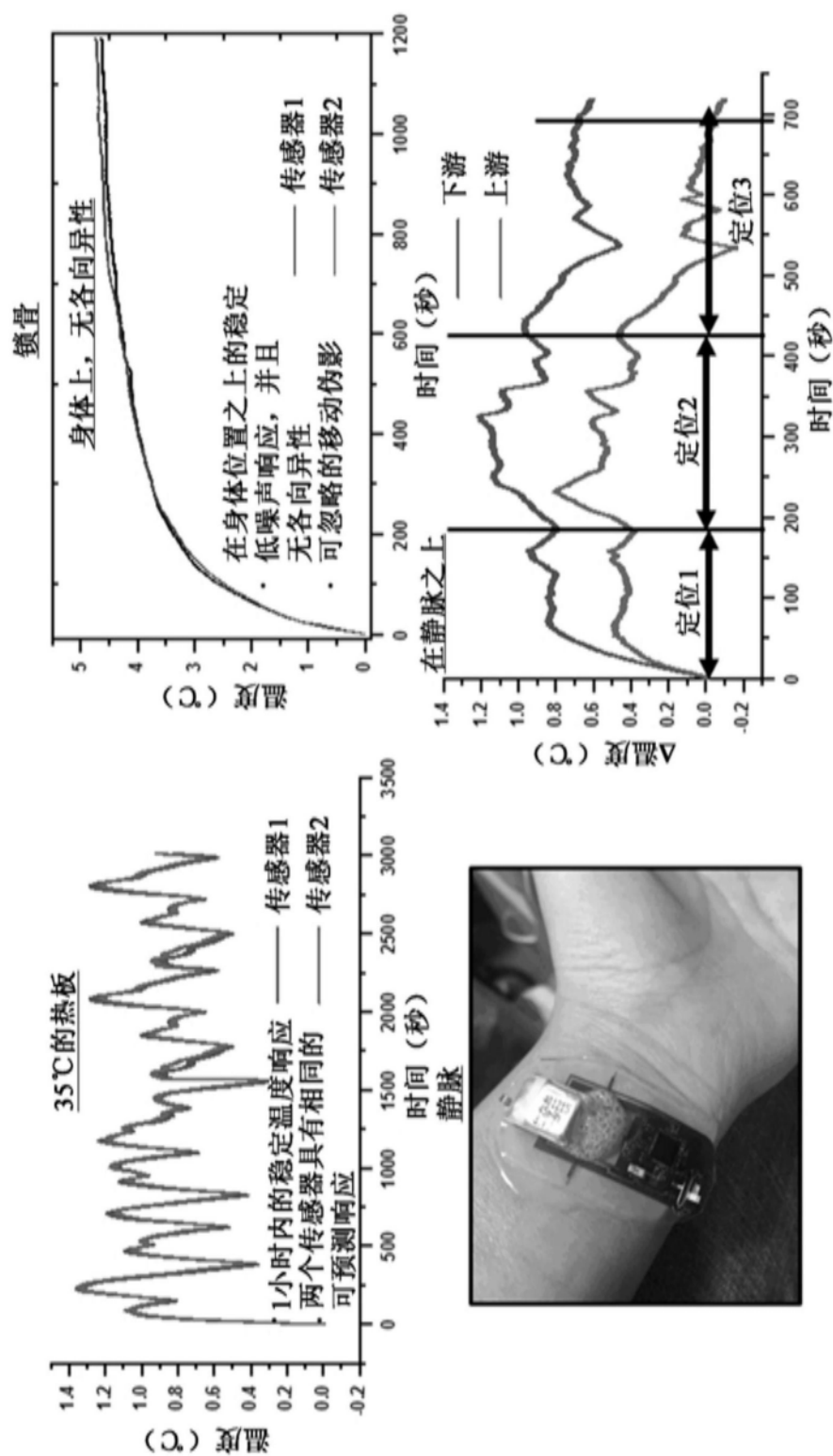


图40

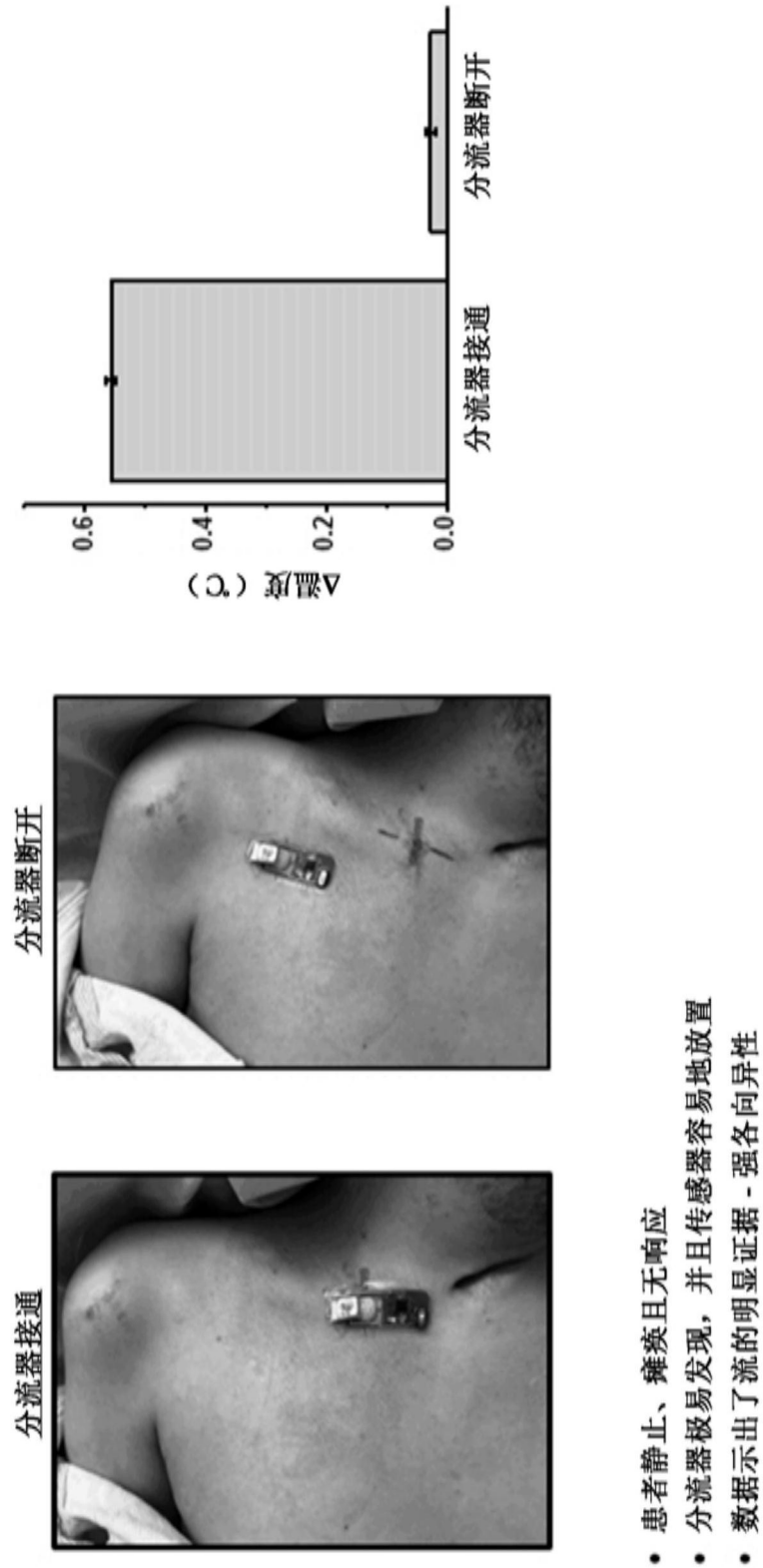


图41

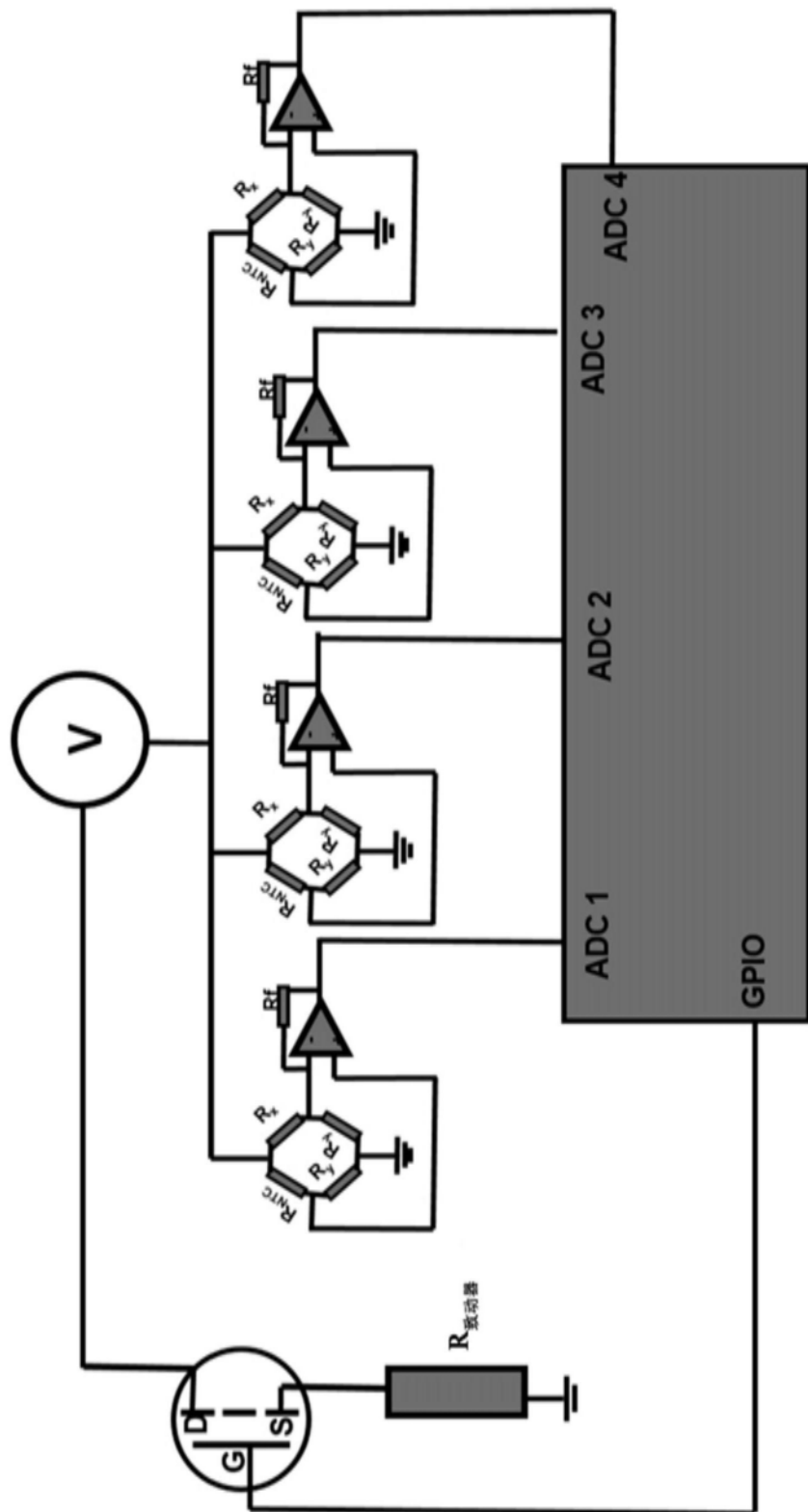


图42

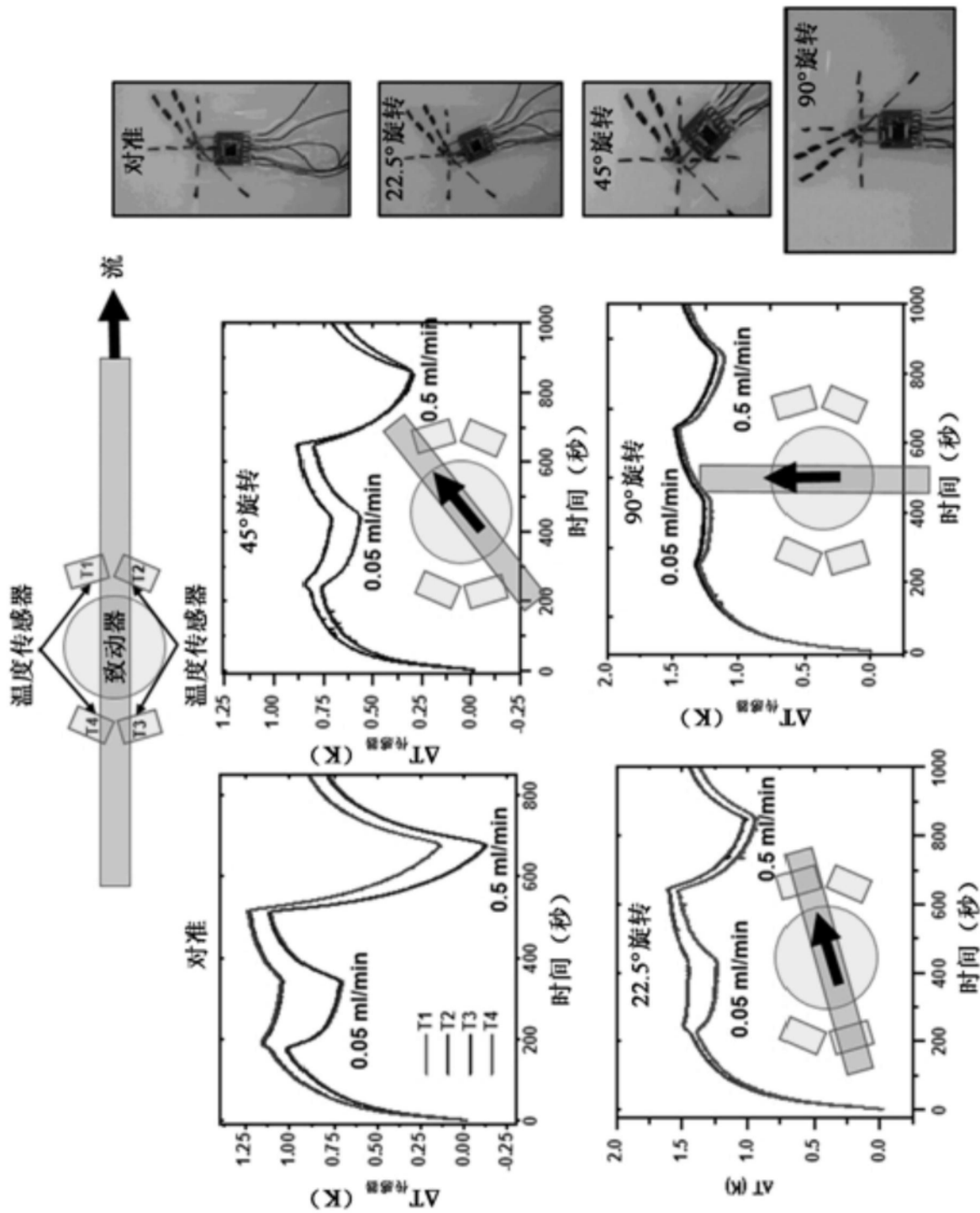


图43

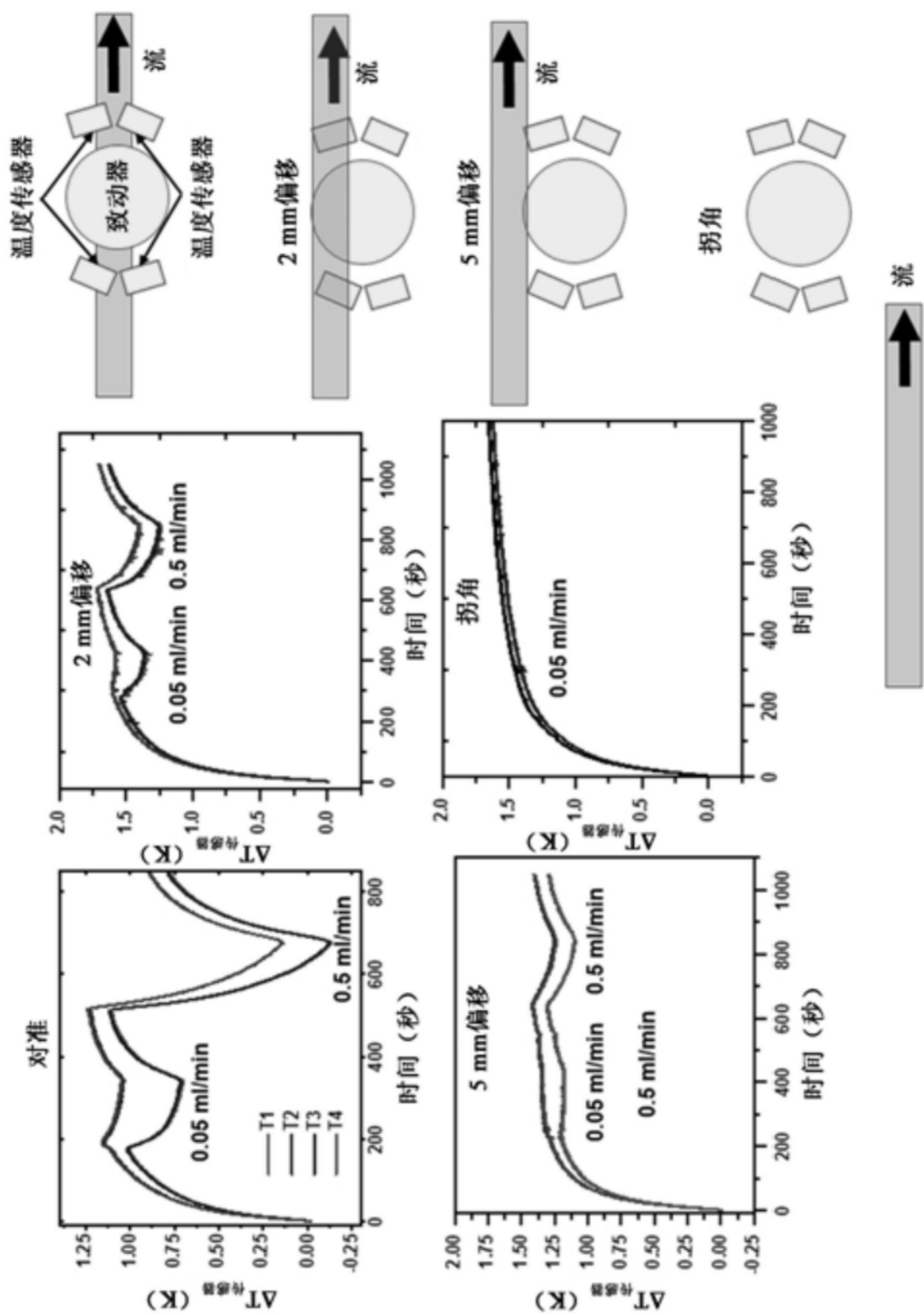


图44

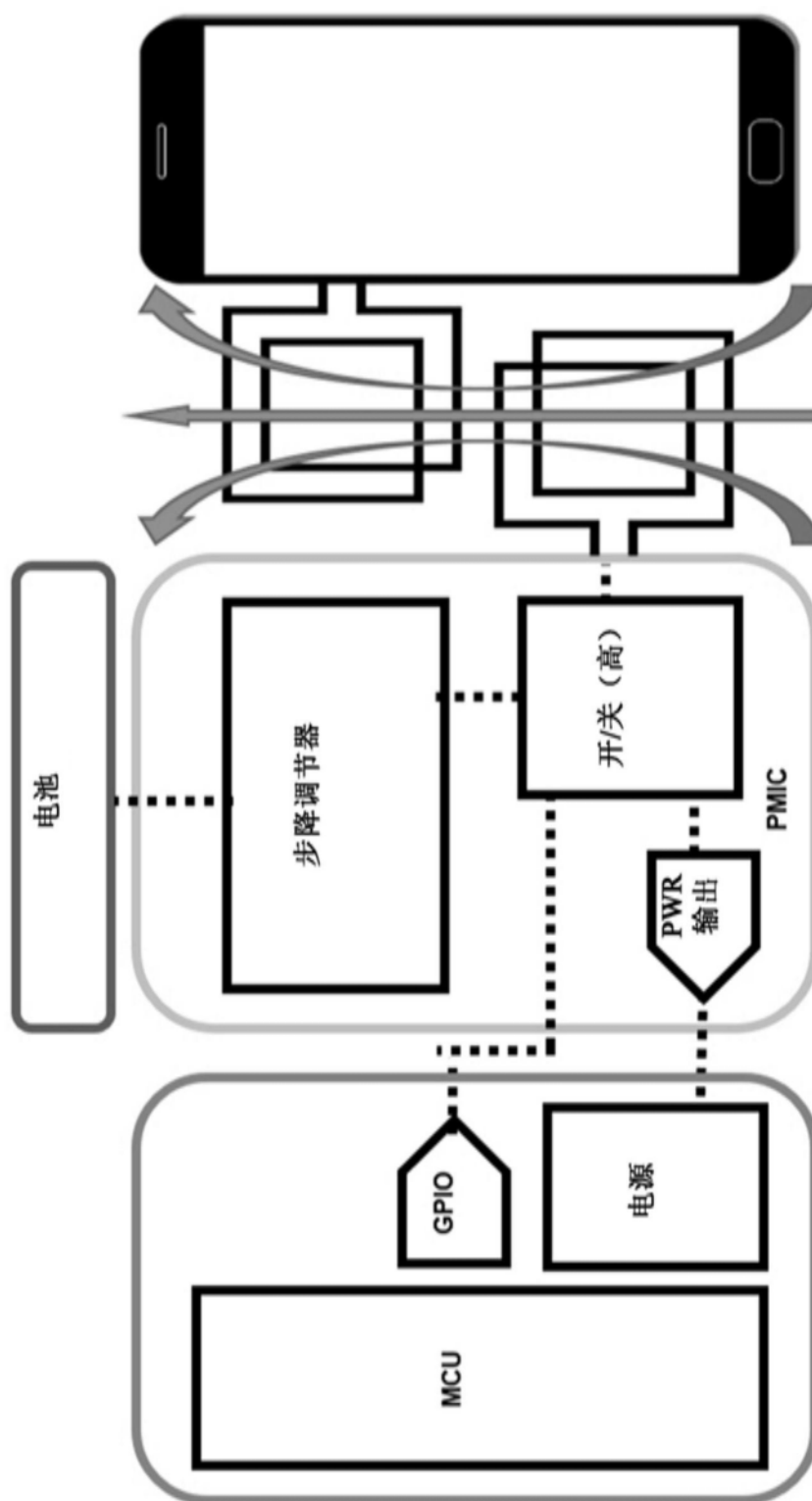


图45

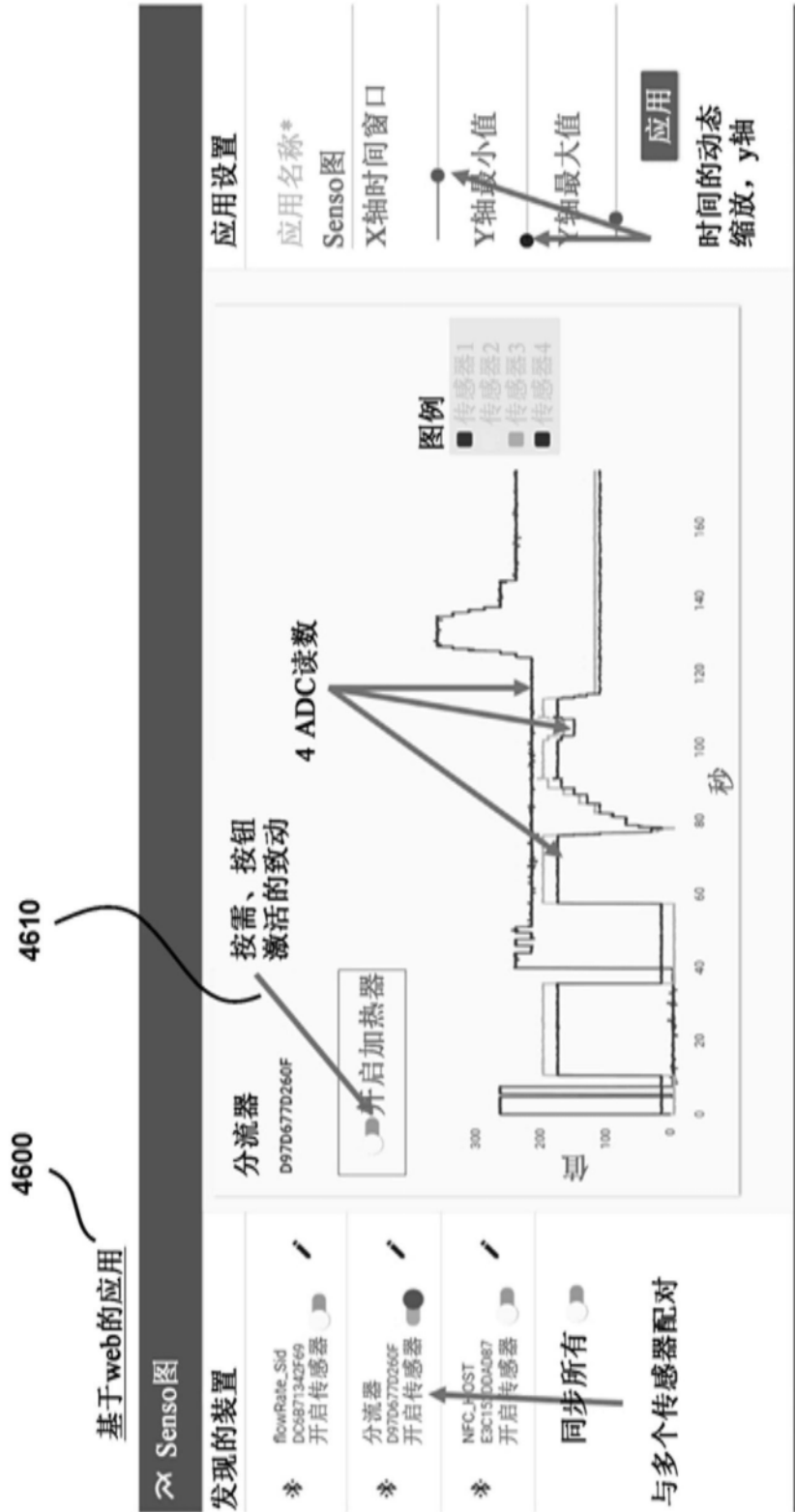


图46

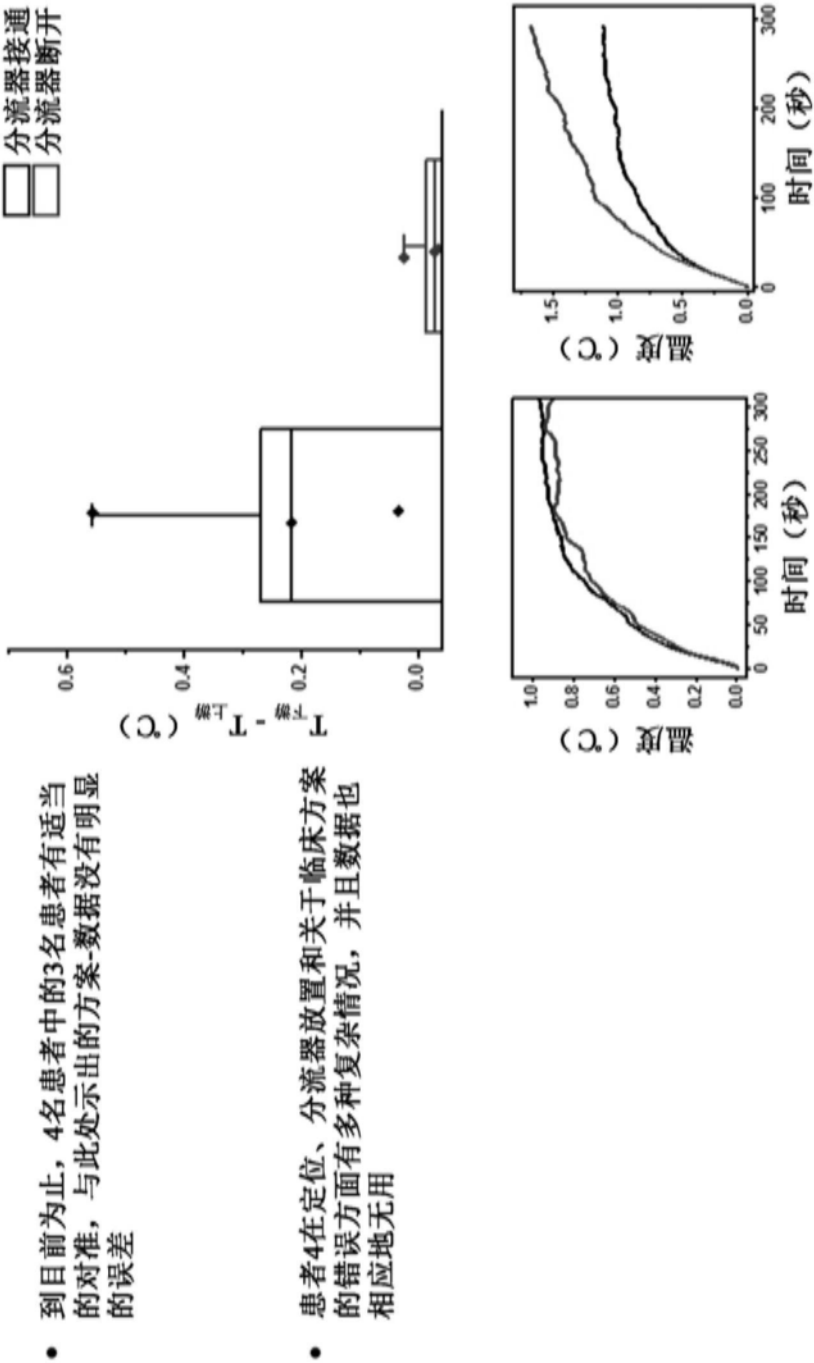


图47

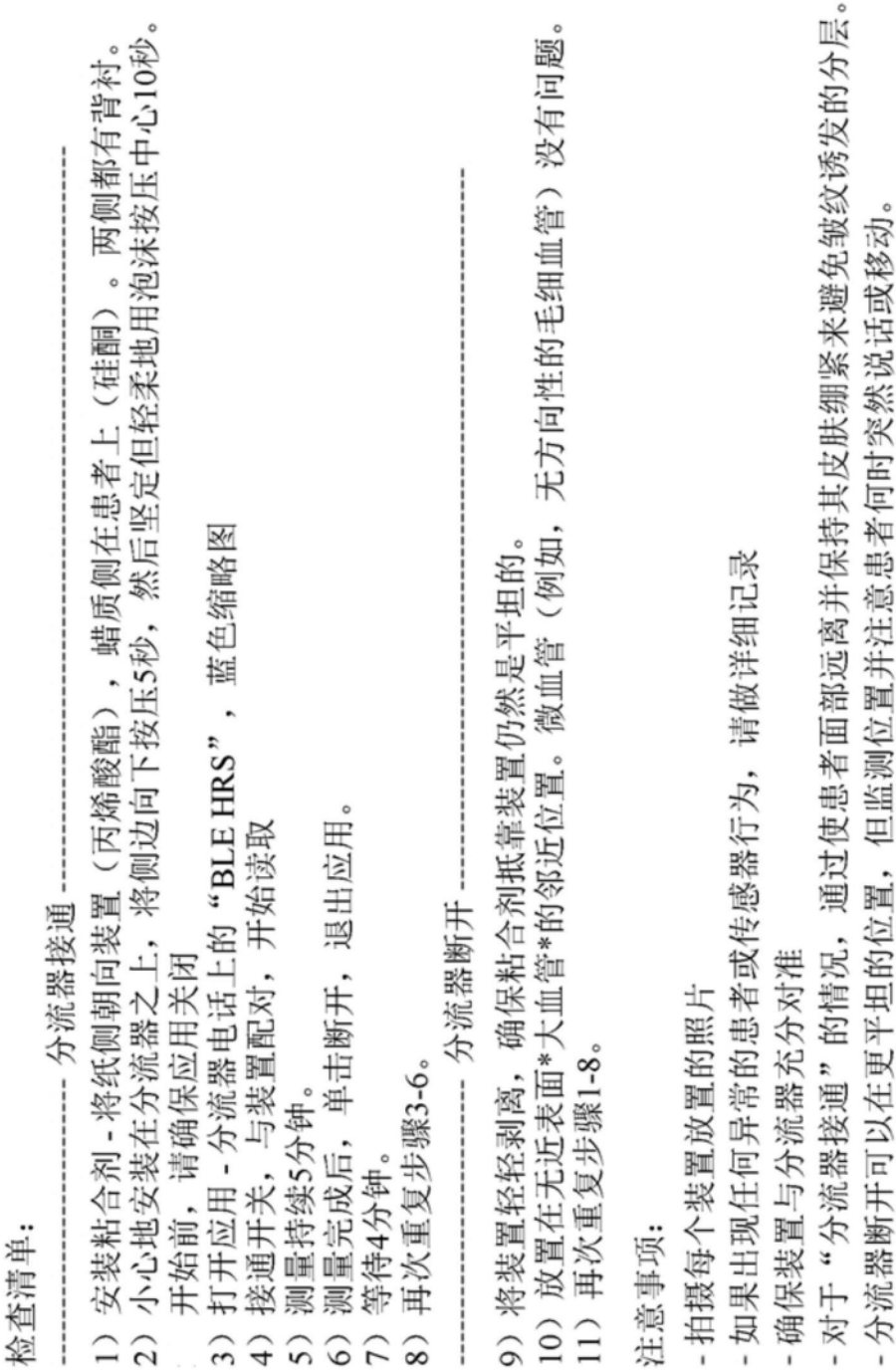


图48

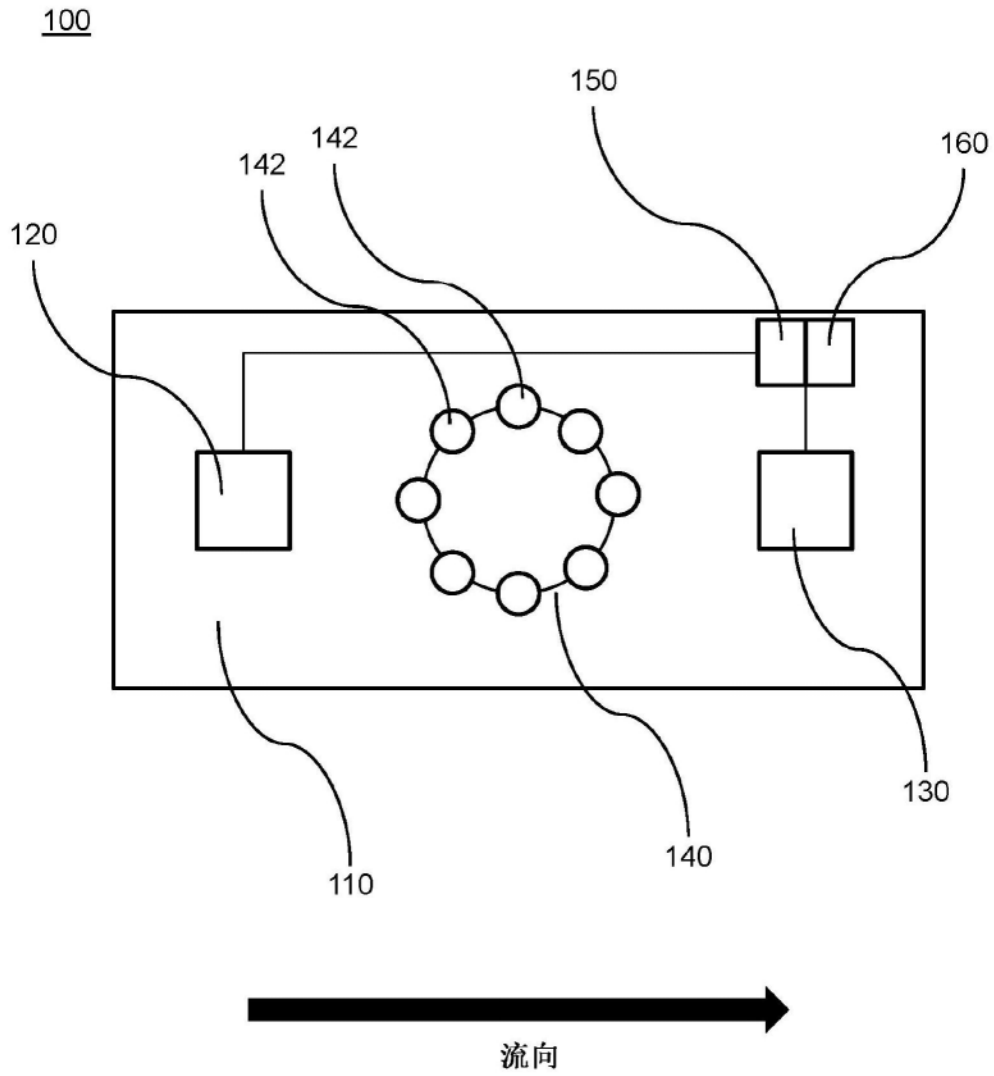


图50

100

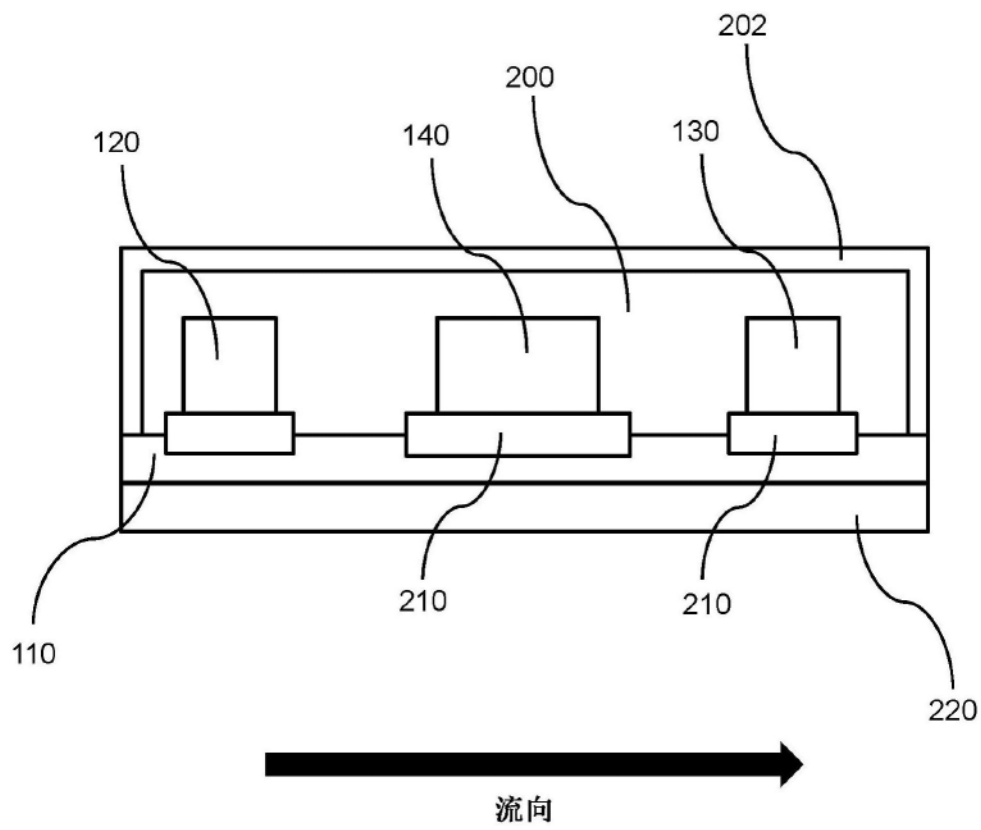


图51

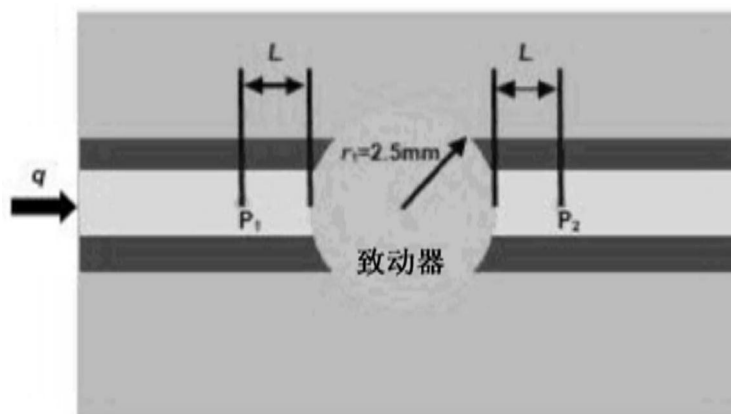


图52A

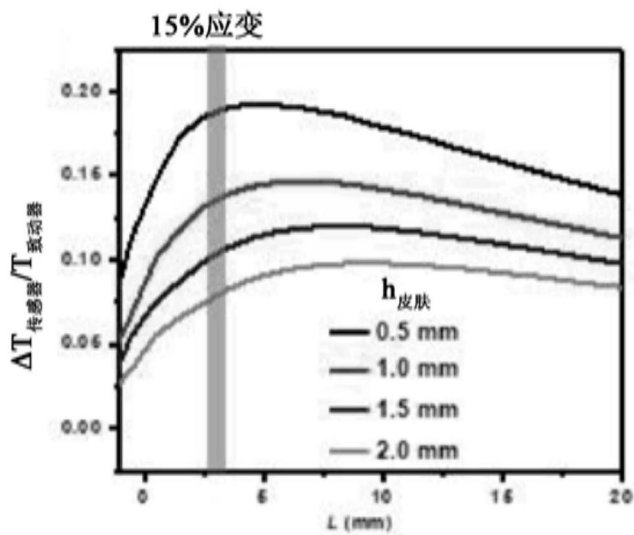


图52B

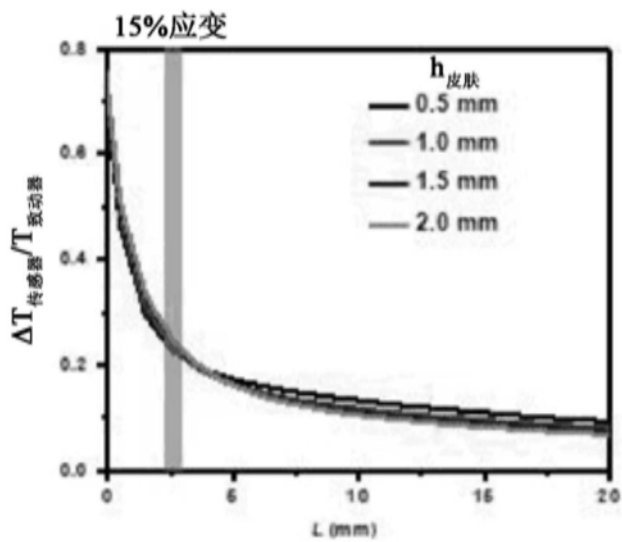


图52C

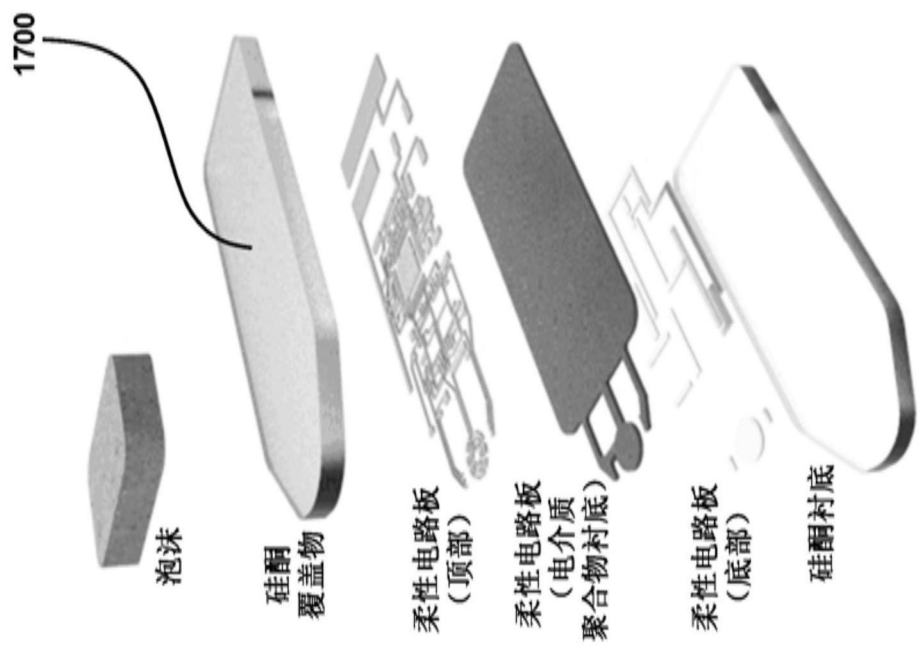


图53A

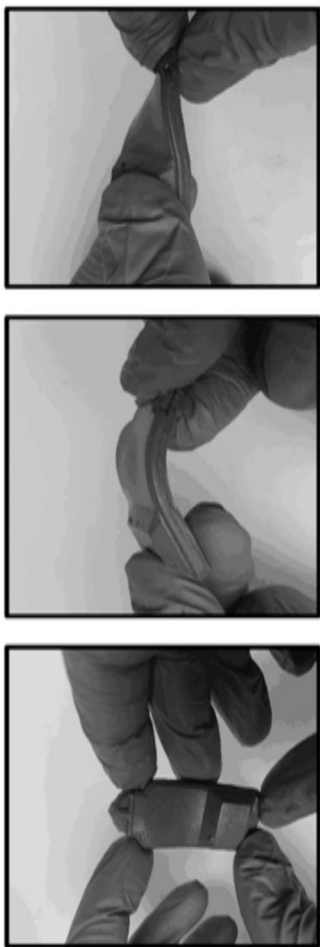


图53B

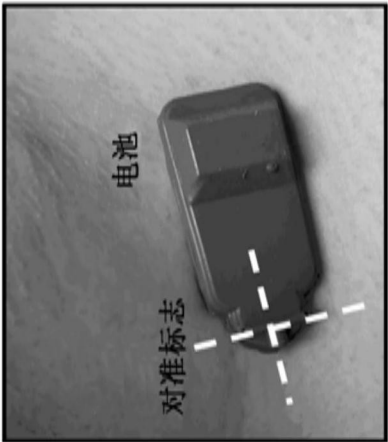


图53C

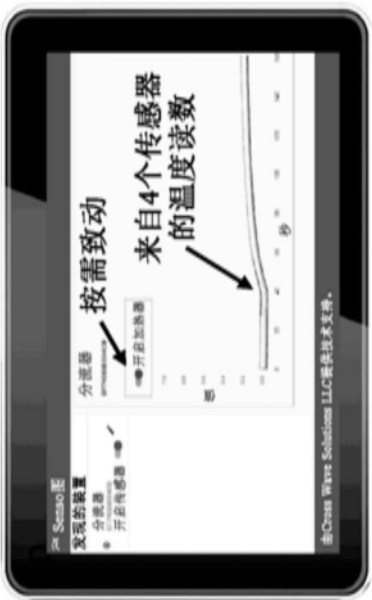


图53D

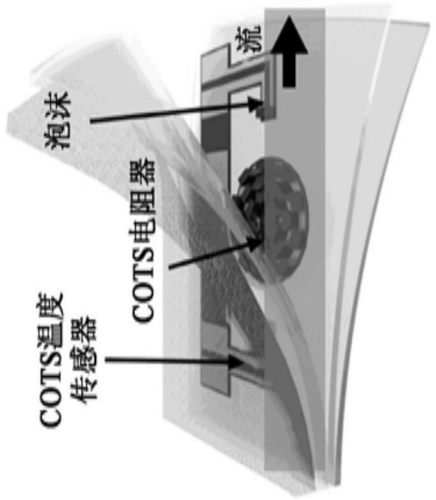


图54A

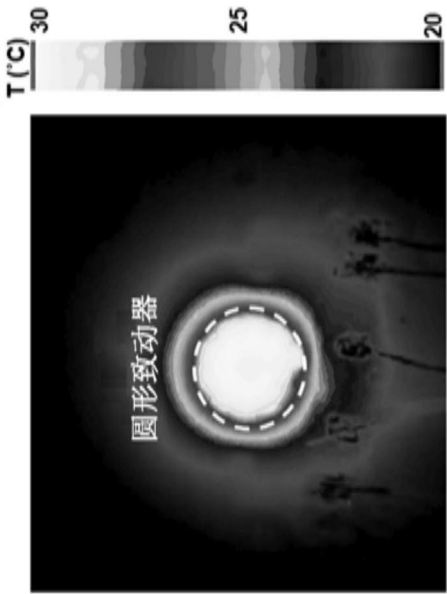


图54B

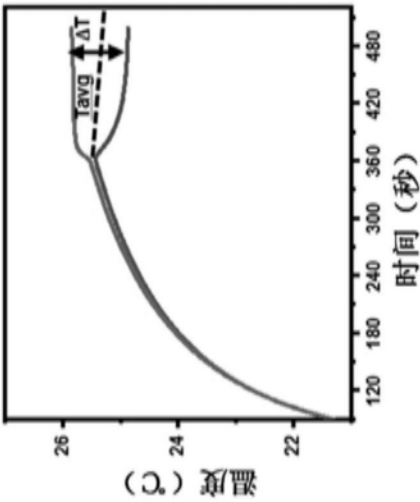


图54C

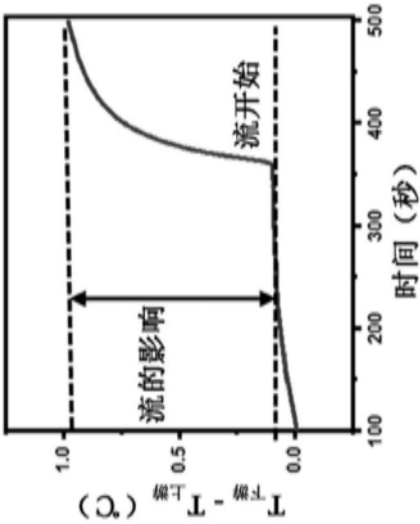


图54D

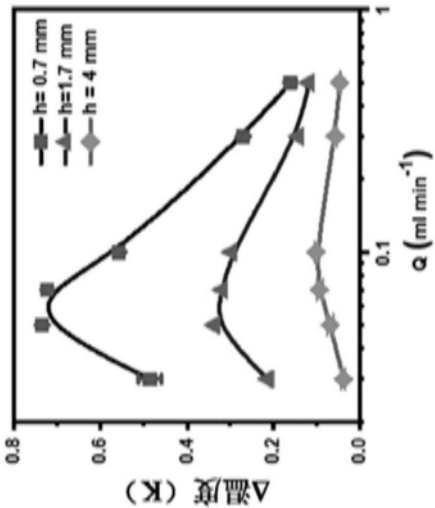


图54E

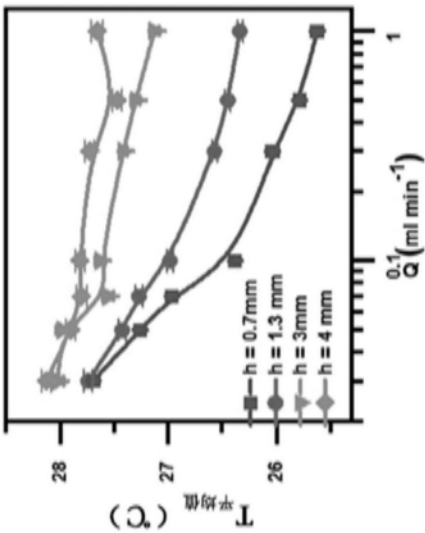


图54F



图55A

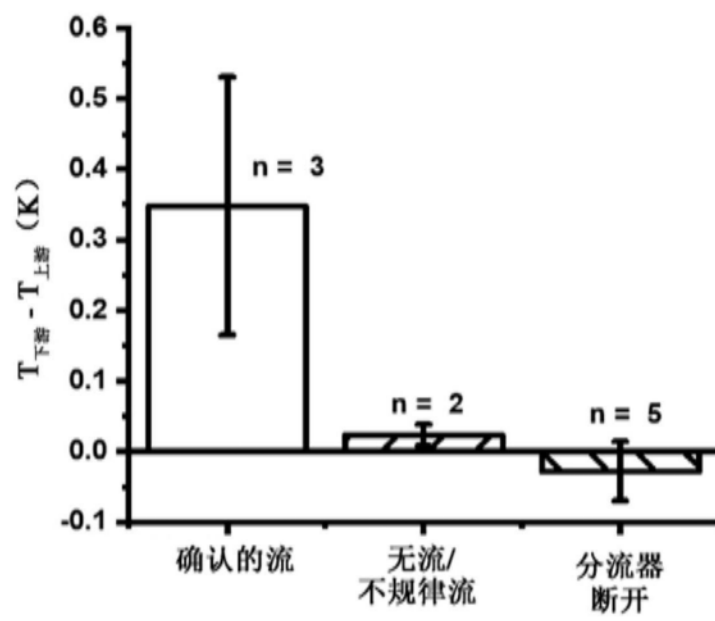


图55B

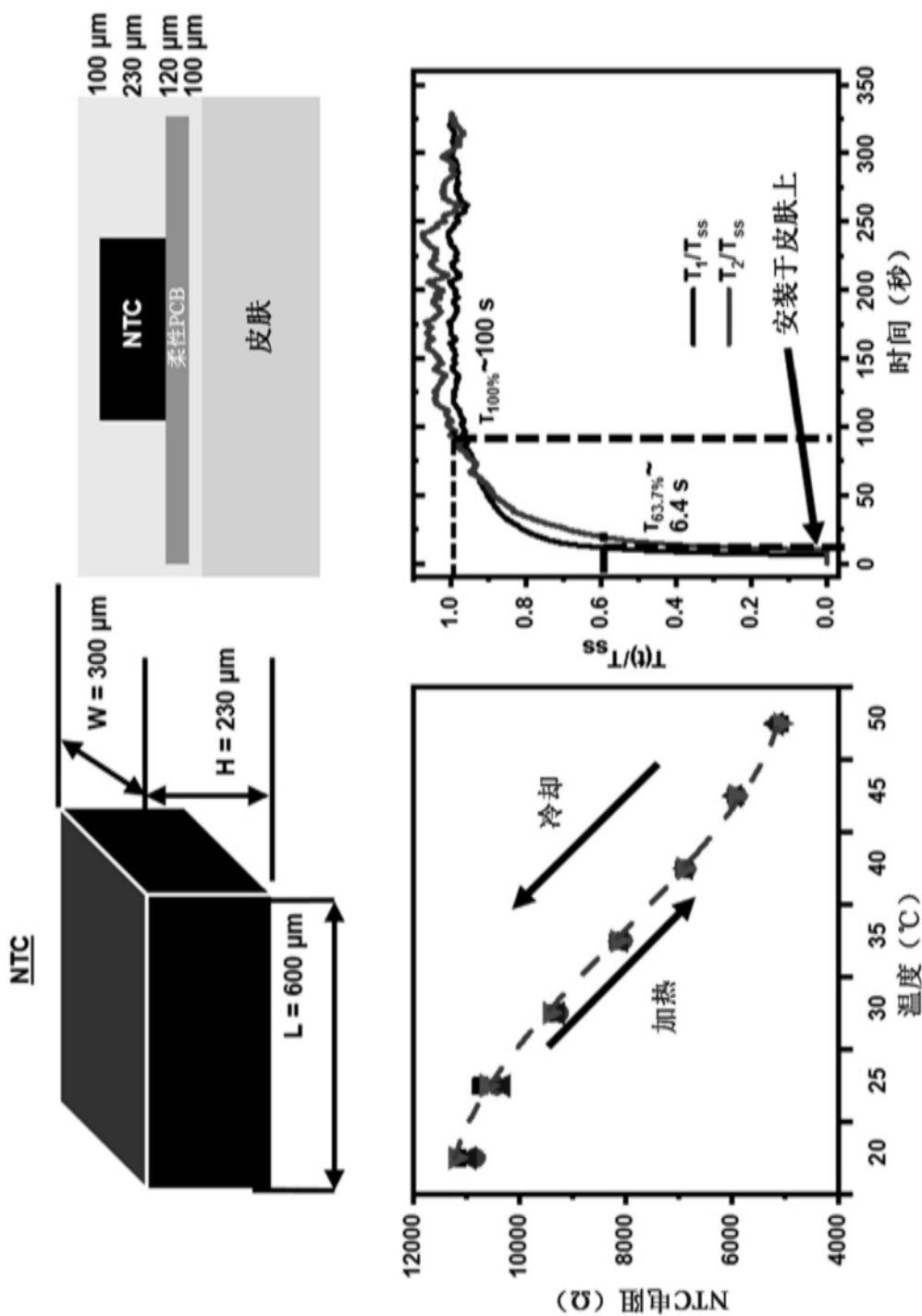


图56

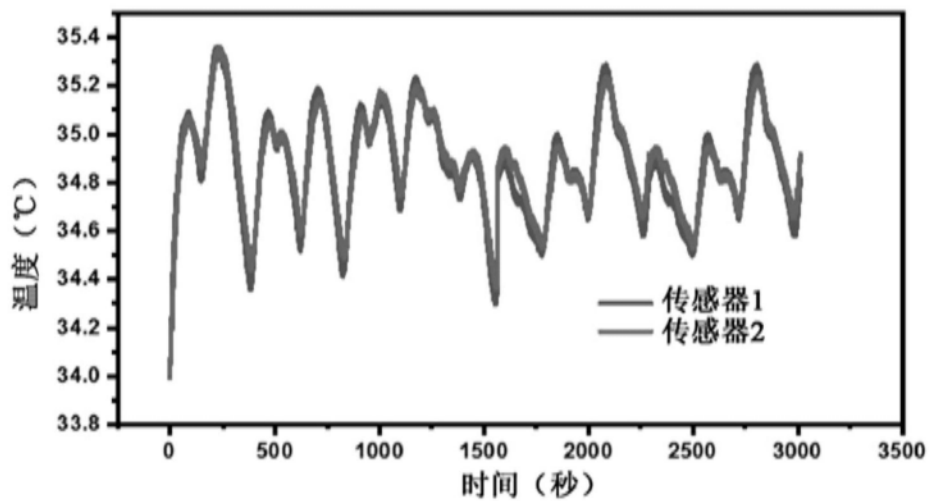


图57

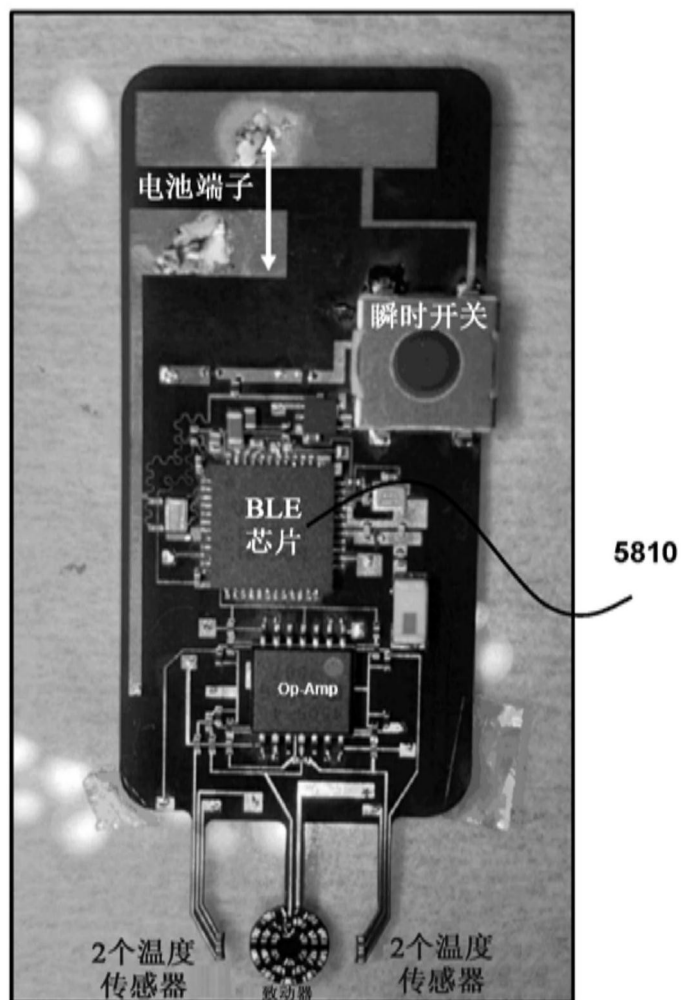


图58

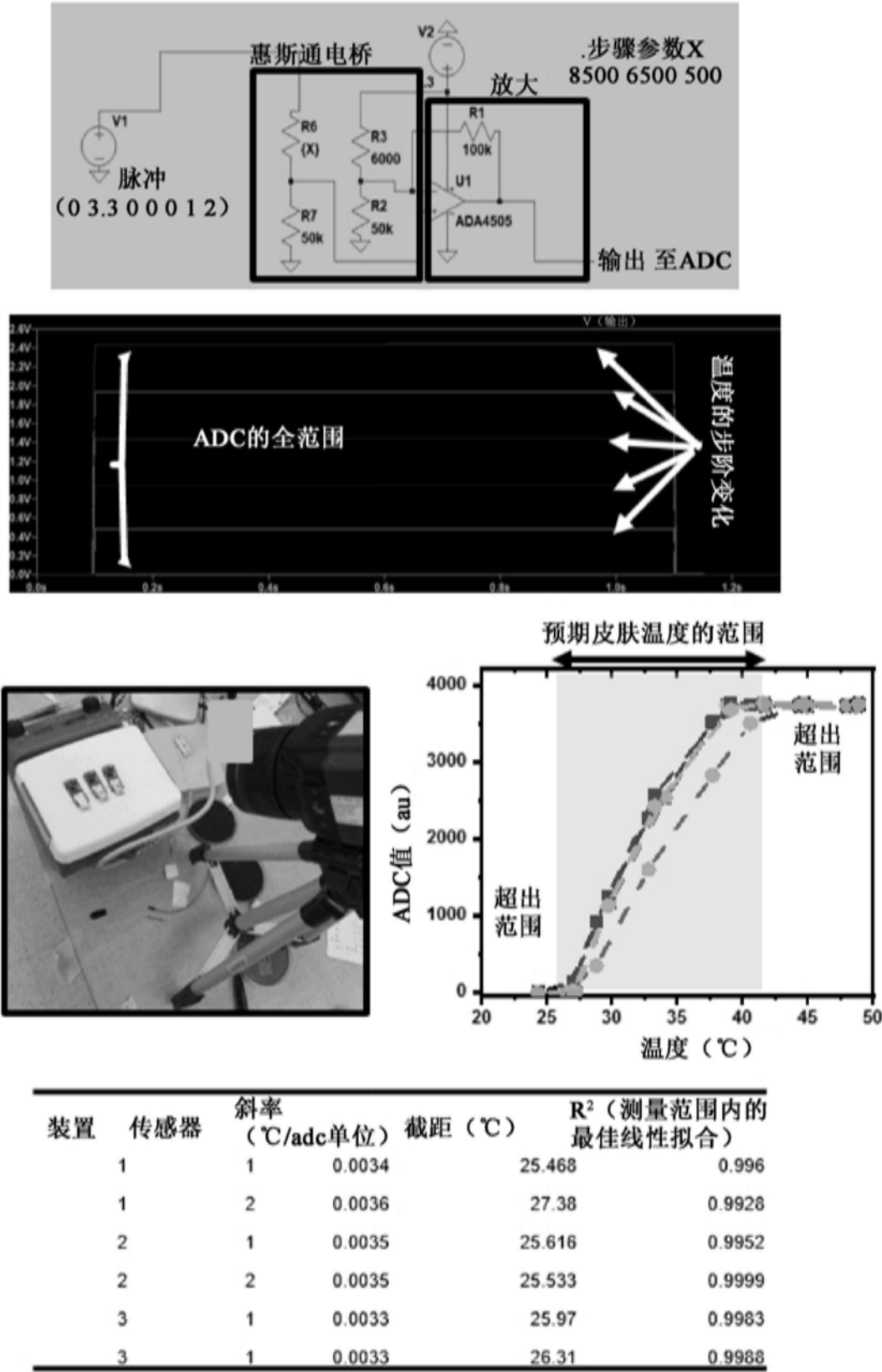


图59

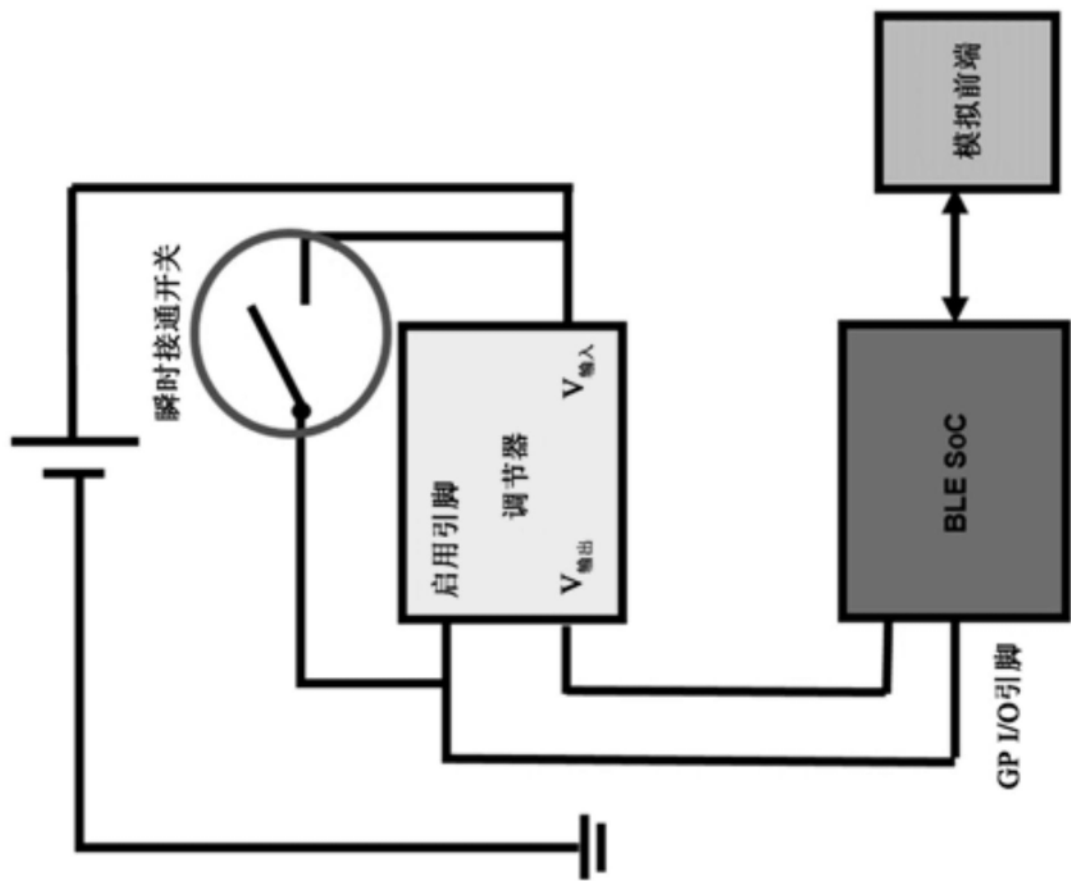


图60A

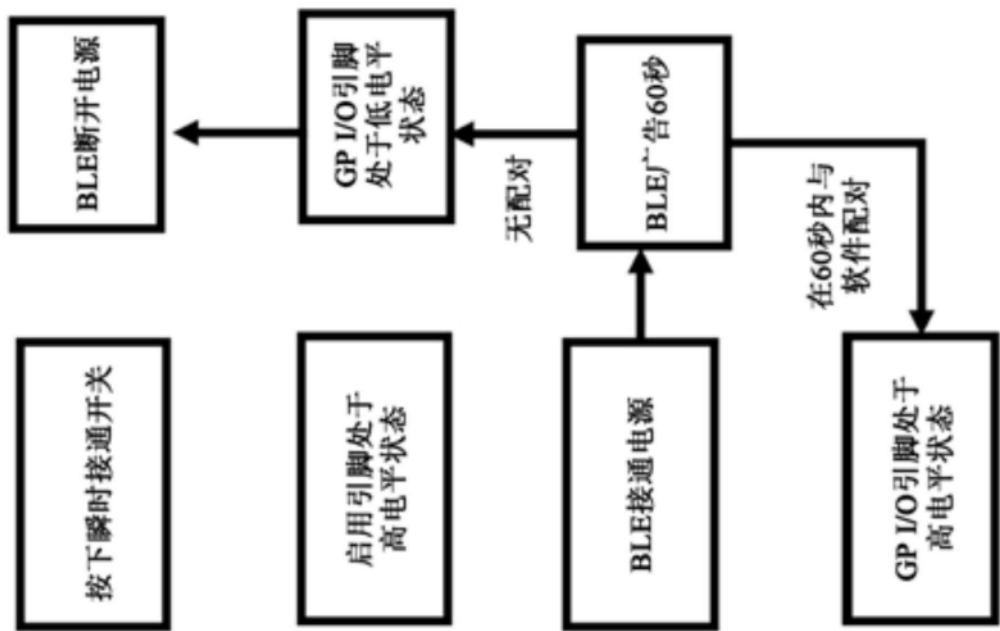


图60B

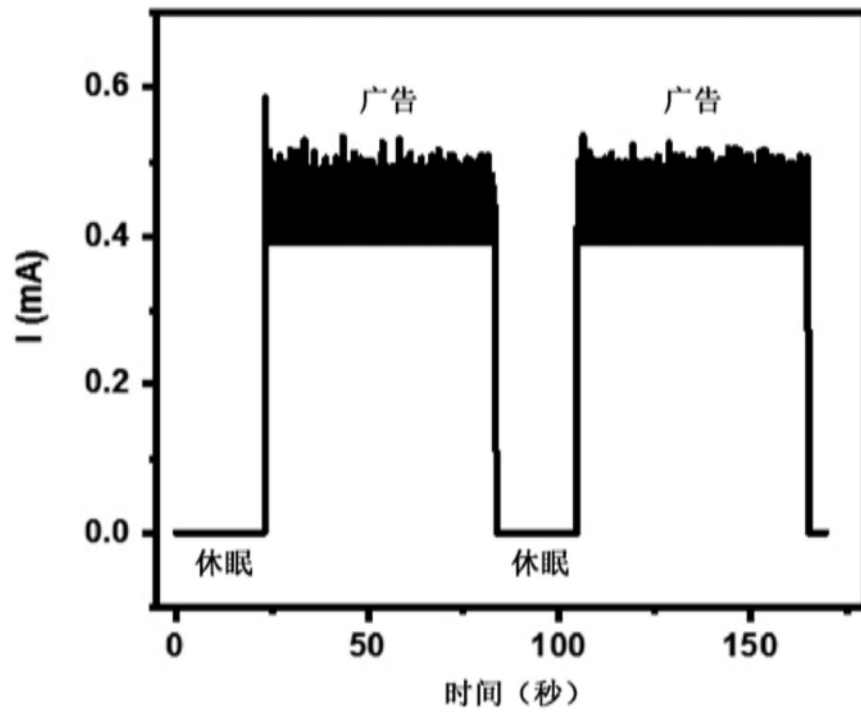


图60C

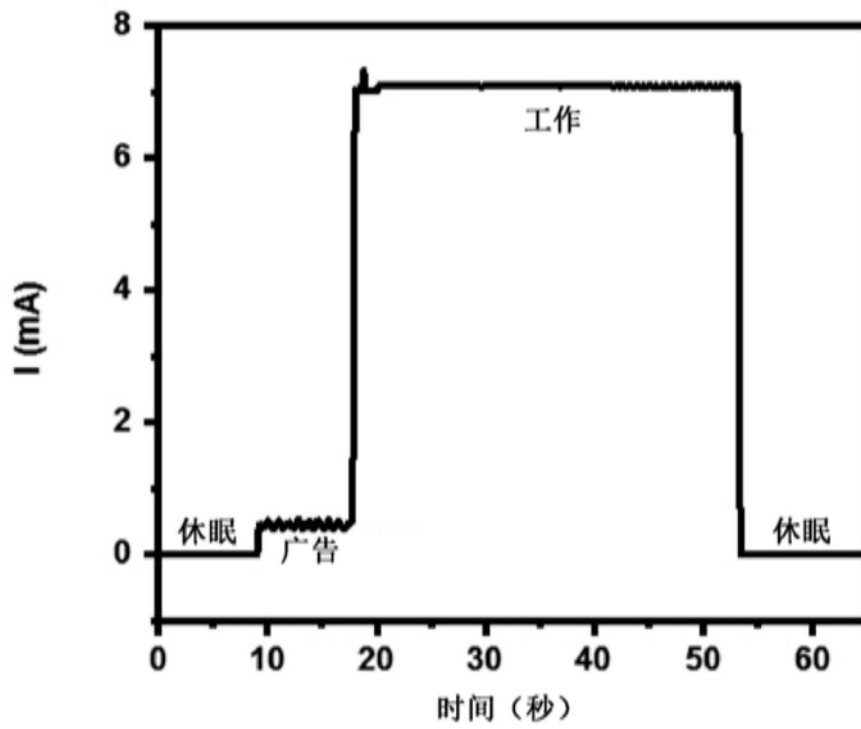


图60D

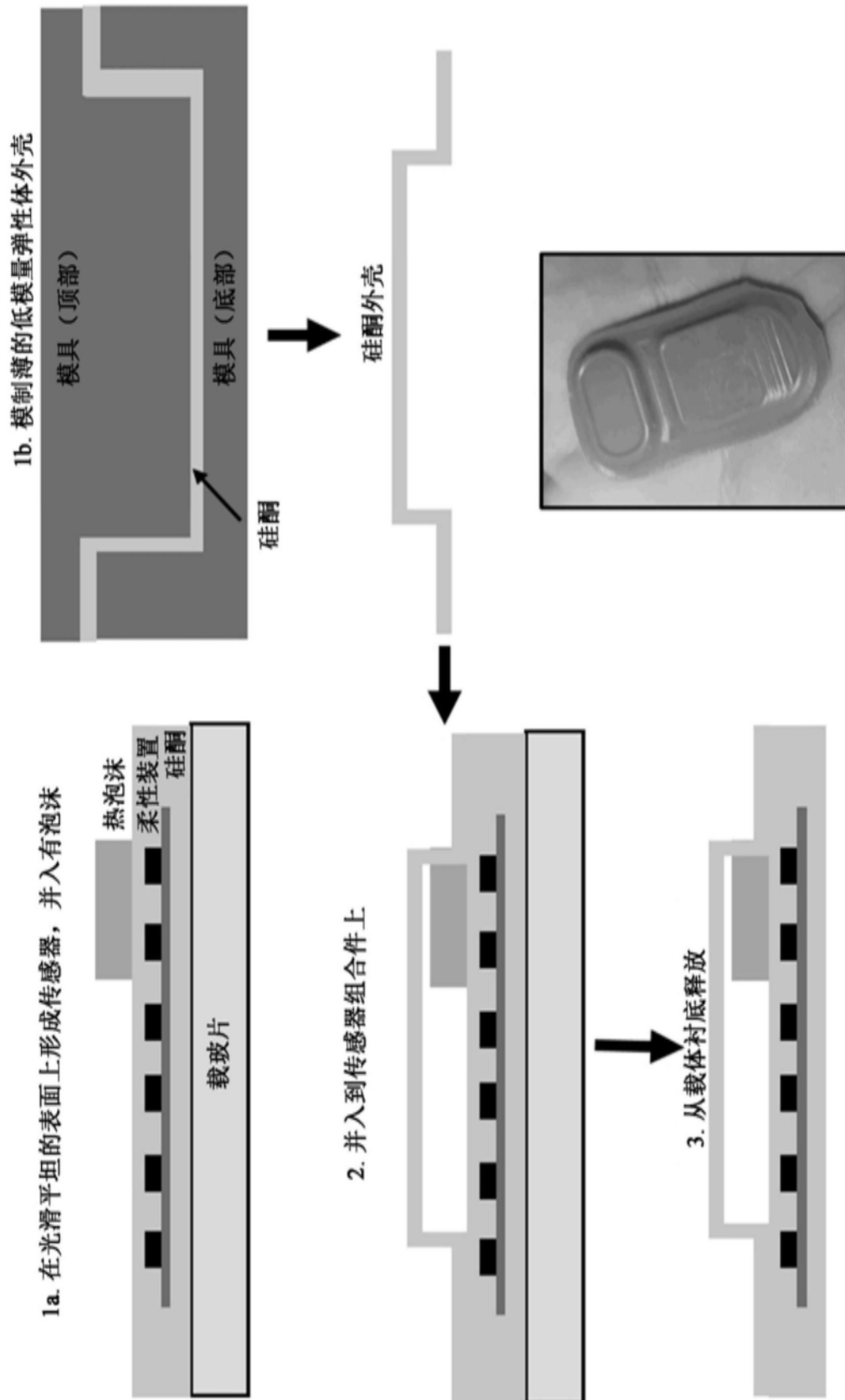


图61

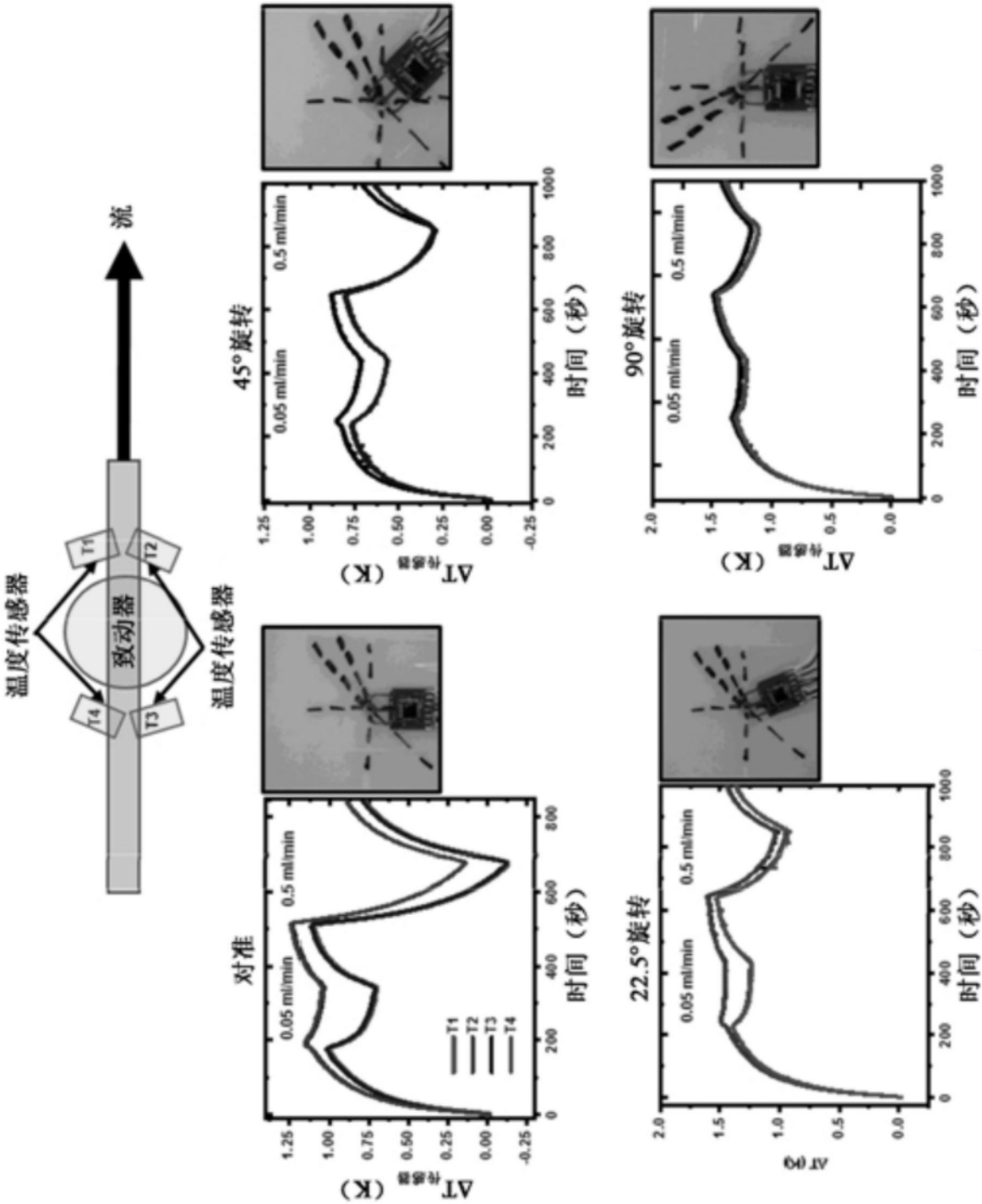


图62

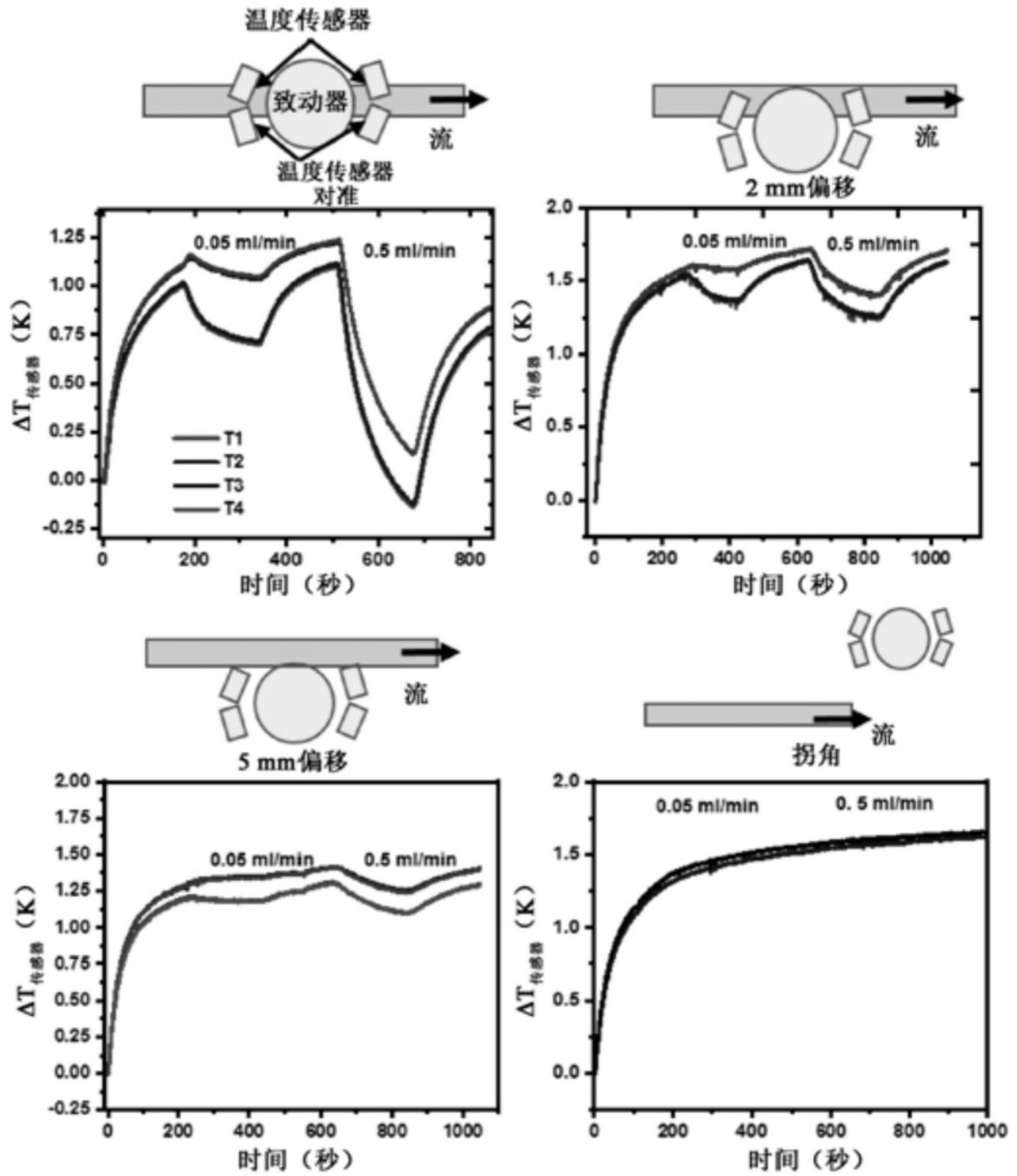


图63

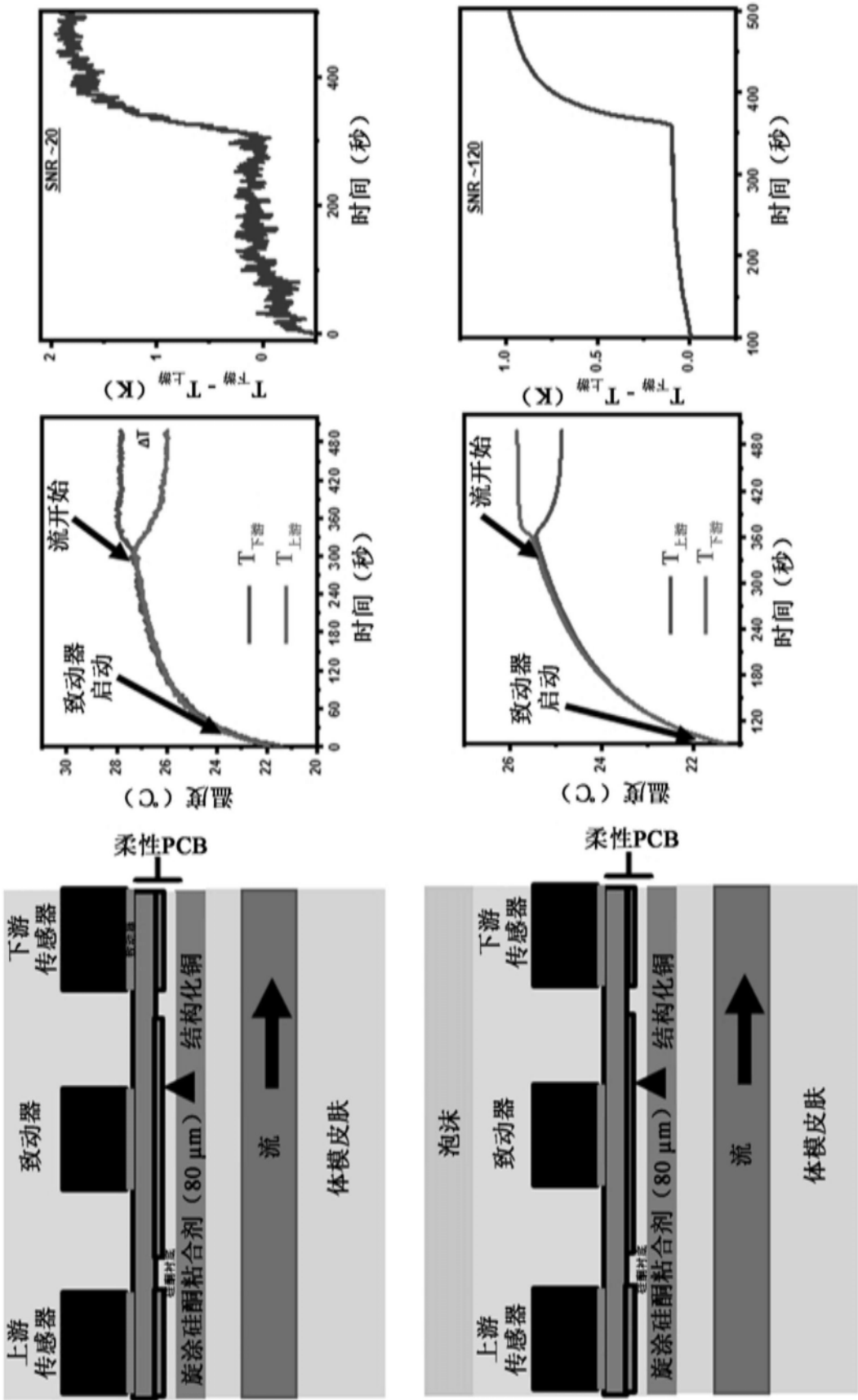


图64

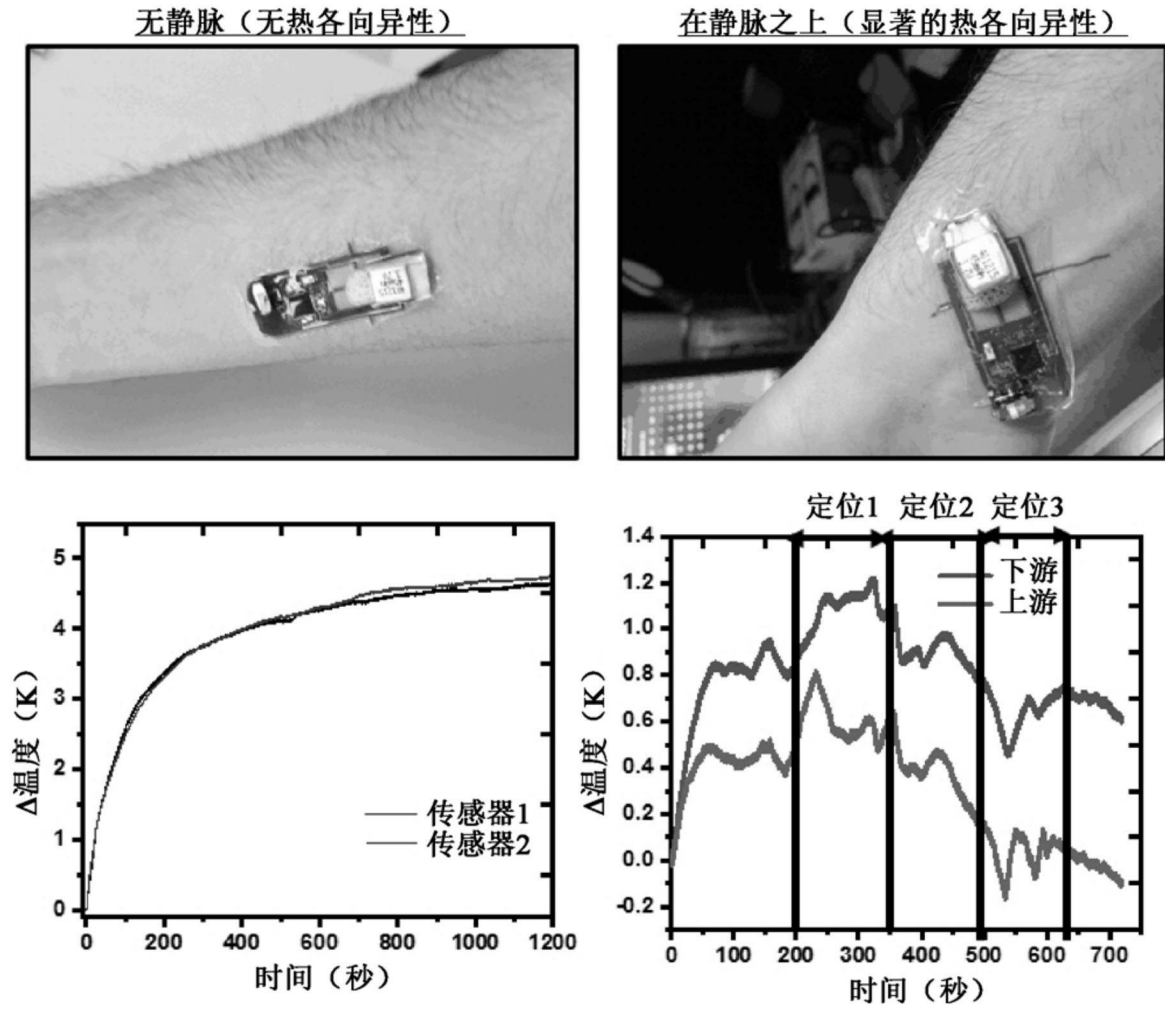


图65

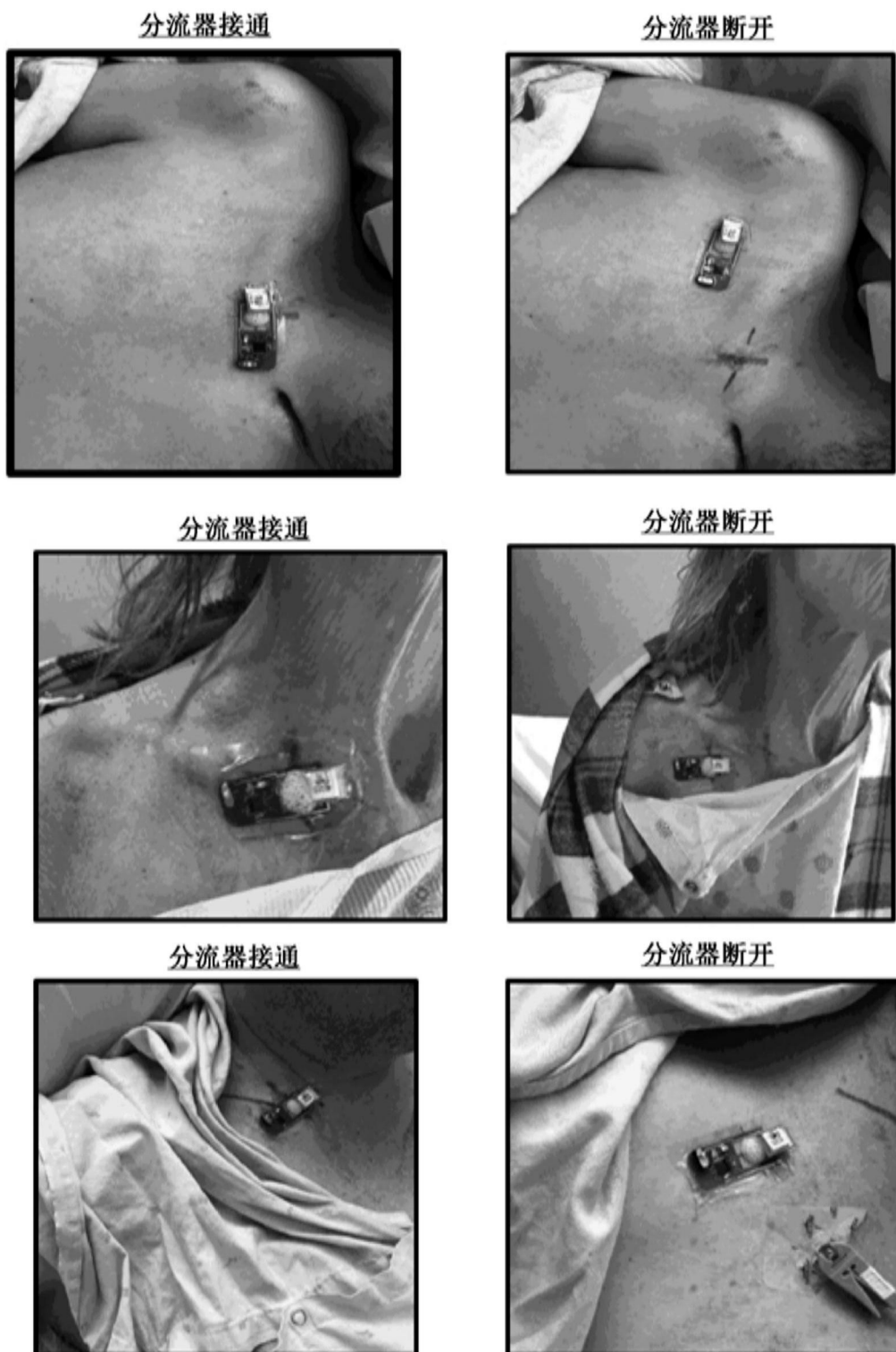


图66

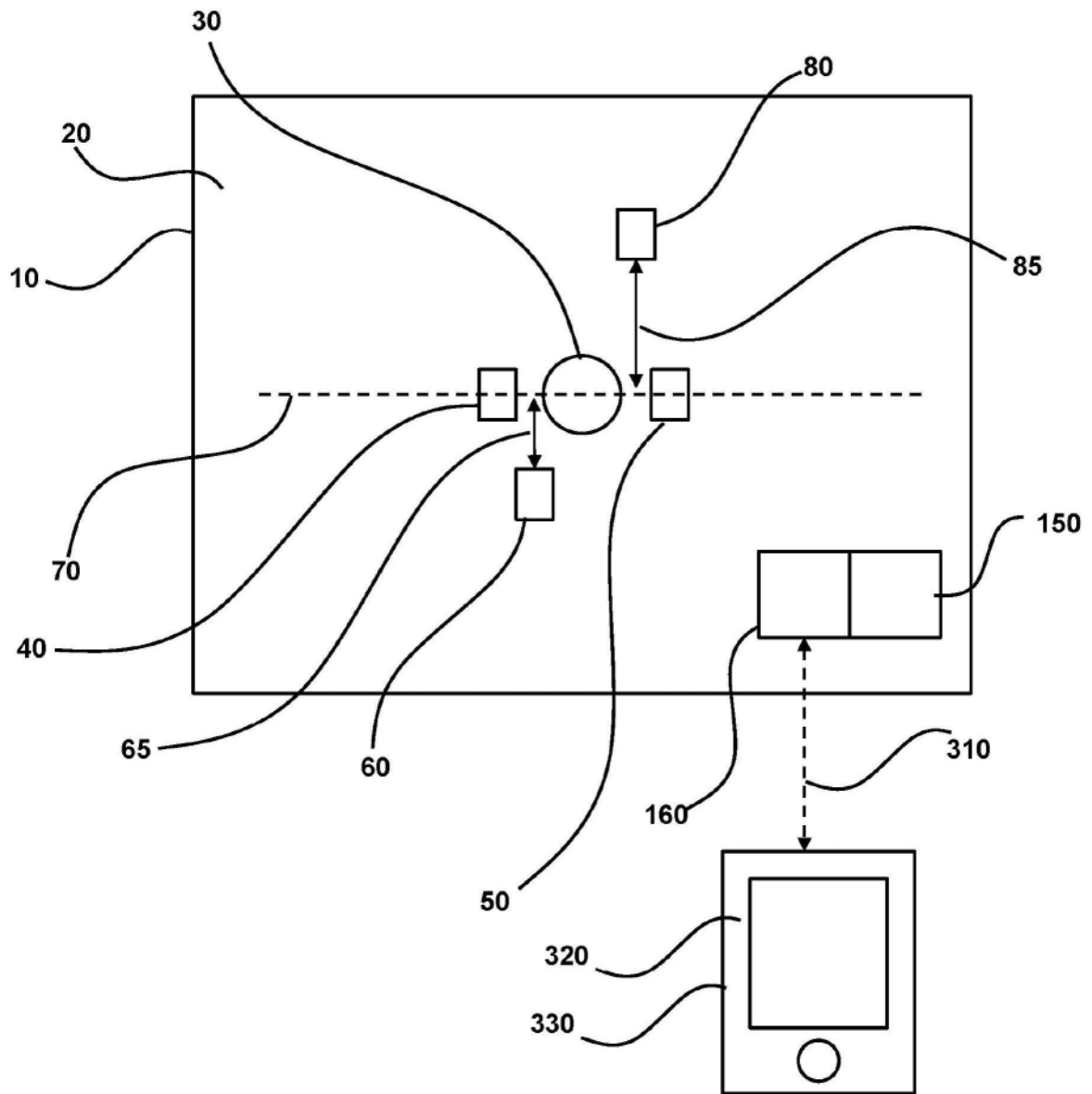


图67