

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 5/05 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580032451.2

[43] 公开日 2007 年 9 月 5 日

[11] 公开号 CN 101031237A

[22] 申请日 2005.7.26

[21] 申请号 200580032451.2

[30] 优先权

[32] 2004.7.27 [33] US [31] 60/591,409

[32] 2004.9.9 [33] US [31] 60/608,232

[86] 国际申请 PCT/US2005/026508 2005.7.26

[87] 国际公布 WO2006/014966 英 2006.2.9

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.26

[71] 申请人 外科视象公司

地址 美国乔治亚州

[72] 发明人 P·V·卡马卡

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张亚宁 陈景峻

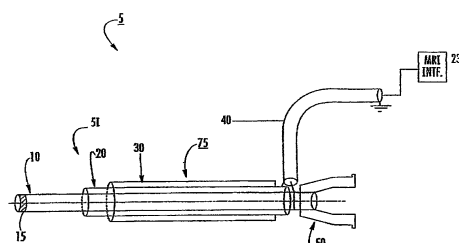
权利要求书 5 页 说明书 18 页 附图 10 页

[54] 发明名称

具有协同式 MRI 天线探头的 MRI 兼容通用传递插管的 MRI 系统及相关系统和方法

[57] 摘要

体内脑深部医用探头系统包括：(a) MRI 兼容插管，其具有接受孔并包含多个同心轴向伸展的管子；以及(b)伸长的天线构件，其具有导体和绝缘层并被配置成可向前滑动穿过插管孔以此定义 MRI 接收天线。



1. 一种体内脑深部医用探头系统，包含：
MRI 兼容插管，其具有接受孔并包含多个同心轴向伸展的管子；以及
伸长的天线构件，其具有包含导体和绝缘层的芯，被配置成可向前滑动穿过插管孔以此同所述插管配合从而定义 MRI 接收天线。
2. 如权利要求 1 所述的探头系统，其中所述伸长的天线构件包含中心导体和被设置于其中的远端部分上的至少一个记录电极。
3. 如权利要求 2 所述的探头系统，其中所述探头系统具有至少两种操作模式，包括其中所述天线构件接收来自局部组织的 MRI 信号的第一 MRI 信号操作模式以及其中所述记录电极获得来自局部目标组织的电信号的第二操作记录信号模式。
4. 如权利要求 3 所述的探头系统，还包含 RF 去耦电路和记录分离器电路，所述 RF 去耦电路被配置成可在 MRI 激发 RF 传输期间使所述 MRI 接收天线绝缘，所述记录分离器电路使得所述 MRI 接收天线在所述记录模式期间去耦。
5. 如权利要求 1 所述的探头系统，还包含 MRI 兼容介入探头构件，所述 MRI 兼容介入探头构件被配置成可滑动伸过所述 MRI 兼容插管。
6. 如权利要求 2 所述的探头系统，其中所述天线构件与所述插管电配合以此定义无回路 MRI 天线。
7. 如权利要求 1 所述的探头系统，其中所述插管包含中间管状构件和通常包围所述中间构件的至少主要长度的外部构件。
8. 如权利要求 7 所述的探头系统，其中所述天线构件具有第一长度，所述中间构件具有第二长度，并且所述外部构件具有第三长度，所述第一长度比所述第二和第三长度更长，并且所述第二长度比所述第三长度更长。
9. 如权利要求 1 所述的探头系统，在所述天线构件被由此移去之后，组合被测定大小并被配置成可滑动伸过所述插管的孔的可植入式刺

激导联。

10. 如权利要求 1 所述的探头系统, 其中所述天线构件包含中空的芯并且被配置成可滑动接受选择的介入装置穿过其中。

11. 一种 MRI 兼容脑深部引导和记录探头系统, 包含:

可挠性伸长的内部构件主体, 其具有相对的近端和远端部分, 所述内部构件主体包含被设置于所述远端部分的至少一个记录电极, 所述内部构件包含被设置在所述内部构件主体芯内的至少一个轴向伸展的导体和轴向延伸的绝缘层, 所述绝缘层具有延续到所述导体长度的至少主要部分的长度;

插管构件, 具有相对于所述内部构件而增强的刚性并被测定大小以及被配置成可滑动接受所述挠性内部构件穿过此处, 其中所述内部构件和插管配合以此定义 MRI 天线;

RF 传输去耦电路, 其与所述内部构件连通, 其中所述去耦器电路被配置成可在 MRI RF 激发传输期间使所述 MRI 天线去耦; 以及

分离器电路, 其与所述内部构件连通以此使记录电路与 MRI 成像电路电绝缘。

12. 如权利要求 11 所述的系统, 其中所述系统被配置成可附着于 MRI 扫描仪和记录电路, 用于选择性操作所述记录电极或所述 MRI 天线。

13. 如权利要求 11 所述的系统, 其中所述去耦器电路包含匹配和调谐去耦电路, 所述匹配和调谐去耦电路占用 MRI 扫描仪并且在 RF 传输期间使所述天线去耦。

14. 如权利要求 11 所述的系统, 其中所述系统具有与第一和第二操作模式相关联的选择性操作的第一和第二电传输路径, 所述第一传输路径连接所述 MRI 天线和 MRI 扫描仪并且在 MRI 操作期间使所述电极去耦, 以及所述第二传输路径在电记录期间连接所述电极和记录源。

15. 如权利要求 11 所述的系统, 其中所述伸长的构件具有中空的芯。

16. 如权利要求 11 所述的系统, 其中所述伸长的构件具有通常的

实心，并且其中所述导体基本上被保持在芯的中心。

17. 一种保健箱，包含：

(a) 伸长的无菌生物和 MRI 兼容的内部 MRI 天线探头构件，其具有相对的远端和近端部分，所述探头包含具有导体的芯；以及

(b) 通常刚性的插管，其包含至少两个通常同心的管状构件，所述同心管状构件被测定大小并被配置成可于此滑动接受所述伸长的 MRI 天线探头，

其中，在操作中，所述 MRI 天线探头导联与所述插管配合以此定义内部 MRI 天线。

18. 如权利要求 17 所述的保健箱，其中所述天线探头构建包含至少一个记录电极，所述至少一个记录电极与所述探头的所述远端部分上驻留的所述导体连通。

19. 如权利要求 18 所述的保健箱，其中所述导体基本上驻留在所述内部构件的芯的中心。

20. 如权利要求 17 所述的保健箱，其中所述天线构件的芯是中空的。

21. 如权利要求 17 所述的保健箱，还包含可植入式挠性伸长的刺激探头，所述刺激探头被测定大小并被配置成可滑动伸过轴向伸展的所述插管的孔。

22. 一种计算机程序产品，用于操作多用途 MRI 兼容记录探头和 MRI 天线，所述计算机程序产品包含：

计算机可读的存储介质，其具有嵌入所述介质中的计算机可读程序代码，所述计算机可读的程序代码包含：

可控地为具有至少一个记录电极和 MRI 天线的 MRI 兼容记录探头占用第一或第二操作模式的计算机可读的程序代码，所述第一操作模式具有连接所述 MRI 天线和 MRI 扫描仪的第一传输路径并且所述第二操作模式具有在电刺激或记录期间连接所述电极和记录源的第二传输路径。

23. 如权利要求 22 所述的计算机程序产品，其中所述计算机可读

的程序代码被配置成将所述第一操作模式的选择定时成在时间上紧接但在 MRI 激发信号之后发生。

24. 如权利要求 22 所述的计算机程序产品, 还包含计算机可读的程序代码, 其被配置成可基本实时地获得接近所述 MRI 天线的多个局部神经组织的 MRI 信号、接着获得多个所述局部神经组织的缩微记录, 以此允许临床医师跟踪所述探头的放置。

25. 一种 MRI 天线和记录电极探头系统, 包含:

MRI 兼容天线, 其具有轴向伸展的孔;

伸长的挠性天线探头, 其具有被所述探头的远端部分支持的至少一个记录电极;

其中所述探头被配置成可滑动伸过插管孔, 并且其中在操作中, 所述插管和天线探头电配合以此定义至少一个脑深部 MRI 接收天线的若干部件。

26. 如权利要求 25 所述的 MRI 天线探头系统, 其中所述插管被配置成可被插入位于患者头颅上的钻孔, 并且其中所述记录探头和 MRI 天线探头被配置成用于脑深部的放置。

27. 如权利要求 25 所述的 MRI 天线探头系统, 其中所述 MRI 天线探头和所述插管定义了多个通常同心的管状构件, 所述同心的管状构件被配置成可定义被设置于内部导电芯上的轴向伸展的屏蔽, 其中所述屏蔽和芯彼此是绝缘的。

28. 如权利要求 25 所述的 MRI 天线探头系统, 其中所述插管包含与所述 MRI 天线探头配合的导电屏蔽层以定义 MRI 接收天线, 所述 MRI 接收天线被配置成可获得用于 MRI 定位引导的 MRI 信号, 并且其中在操作中, 所述天线探头从所述插管中被移去并且用刺激探头来代替, 所述刺激探头接着被插入与所述天线探头相同的位置。

29. 一种 MRI 兼容脑深部探头系统, 包含:

可挠性伸长的内部构件, 其具有相对的近端和远端部分, 所述内部构件包含内部构件芯中的至少一条光纤;

插管构件，其具有相对于所述内部构件而增强的刚性，所述插管构件被测定大小并被配置成可滑动接受所述挠性内部构件穿过此处，其中所述内部构件和所述插管配合以此定义MRI天线；以及

RF传输去耦电路，其与所述内部构件连通，其中所述去耦器电路被配置成可在MRI RF激发传输期间使所述MRI天线去耦。

30. 如权利要求29所述的MRI兼容系统，其中所述芯被封装进MRI兼容导电材料中。

31. 如权利要求29所述的MRI兼容系统，其中所述光纤定义了所述芯，并且其中所述光纤被涂以MRI兼容导电材料。

32. 如权利要求29所述的MRI兼容系统，还包含被设置在所述内部构件近端的光纤分离器，所述光纤分离器将所述光纤芯分成两个光路，其中输入路径适于连接输入光源并且输出路径适于连接分光计。

33. 如权利要求29所述的MRI兼容系统，其中所述伸长的内部构件与所述插管配合并且提供了MRI接收天线和NIR成像构件。

34. 如权利要求29所述的MRI兼容系统，其中所述芯通常为实心的。

35. 如权利要求29所述的MRI兼容系统，其中所述芯通常为中空的。

36. 如权利要求29所述的MRI兼容系统，其中所述插管包含多个通常同心的管状构件。

37. 如权利要求36所述的MRI兼容系统，其中所述多个通常同心的管状构件被配置成可彼此贴身邻接。

具有协同式MRI天线探头的MRI兼容通用传递插管的MRI系统 及相关系统和方法

相关申请

本申请要求 2004 年 7 月 27 日提出的美国临时专利申请 No. 60/591,409 以及 2004 年 9 月 9 日提出的美国临时专利申请 No. 60/608,232 的利益或优先权, 这些申请的全部内容通过引用而被结合在此。

技术领域

本发明涉及医用导联并且可能尤其适合用于 MRI 兼容医疗器械, 如可植入式脑深部刺激 (“DBS”) 导联和/或可植入式交感神经链刺激导联。

背景技术

脑深部刺激 (DBS) 正成为罹患各种病症 (包括比如慢性疼痛、帕金森氏症、特发性震颤、肌张力障碍和其他健康状况) 的患者的神经外科治疗中一种可接受的治疗方式。利用交感神经链和/或脊髓的内部刺激等的其他电刺激疗法也已经被实施或提出。

现有技术的 DBS 系统的一个实例是 Medtronic 公司的 Activa® 系统。Activa® 系统包括被放置于患者胸腔内的可植入式脉冲发生器刺激器和具有轴向间隔分离的电极的导联, 所述导联利用被设置进神经组织的电极来植入。导联从脑部至胸腔穿过皮下, 连接电极和脉冲发生器。这些导联在远端处可具有多个外露的电极, 所述电极被连接到沿导联长度延伸的导体并且连接到置于胸腔内的脉冲发生器。

一般说来, 通常利用植入式导联系统, 通过在目标头部组织中传递所期望频率和幅度的脉冲来实施电刺激。这些导联系统在远端处具有外露的电极以此接触目标头部/神经组织。导联系统被连接到另外相反一端 (近端) 处的植入式脉冲发生器。通过立体定向外科手术过程将导联系统的远端植入所期望的头部解剖。在这个手术过程中, 通常基于该手

术过程之前采集的 MRI、CT 或 PET 图像，使微型电极系统向前进入头部组织。头部解剖中导联植入的目标位置可以通过利用微型电极系统测量特定解剖的电信号（EPG）标记来确定。通常这些手术过程较长并且存在有对实时成像引导的临床需求。

虽然如上所述，但是仍然保留了对备选的 MRI 兼容医用导联配置的需求。

发明内容

本发明实施例提供了 MRI 兼容成像系统，所述系统包含 MRI 兼容插管和协同式微型电极系统，它们提供了内部 MRI 天线。某些实施例尤其适于识别用于植入刺激装置的脑深部目标位置。所述系统可利用用于引导植入和/或介入手术过程的基本实时的 MRI 来进入头部组织的各个不同部分。这些装置可获得 MRI 信号环境以此获得局部环绕解剖的 MRI 图像并且可用来检测和/或测量头部组织的电脉冲。

某些实施例针对体内脑深部医用探头系统，其包括：（a）具有接受孔的 MRI 兼容插管，所述插管包含多个同心轴向伸展的管子；以及（b）具有导体（可能是中心导体）和绝缘层的伸长的天线构件，其被配置成可向前滑动穿过插管孔以此定义 MRI 接收天线。

其他实施例针对 MRI 兼容脑深部成像和记录探头系统，其包括：（a）具有相对的近端和远端部分的挠性伸长的内部构件主体，所述内部构件主体包含被设置于远端部分的至少一个记录电极，所述内部构件包含被设置在内部构件主体的芯的至少一个轴向伸展的导体和环绕该导体的轴向延伸的绝缘层，所述绝缘层用于该导体长度的至少主要部分；（b）具有相对于内部构件而增强的刚性的插管构件，所述插管构件被测定大小并被配置成可滑动接受挠性内部构件穿过此处，其中内部构件和插管配合以此定义 MRI 天线；（c）RF 传输去耦电路，所述 RF 传输去耦电路与内部构件连通并且被配置成可在 MRI RF 激发传输期间使 MRI 天线去耦；以及（d）分离器电路，所述分离器电路与内部构件连通以此使记录电路与 MRI 成像电路电绝缘。

其他实施例针对保健箱，其包括：(a) 具有相对的远端和近端部分的伸长的无菌生物和 MRI 兼容的内部 MRI 天线探头构件，所述探头包含具有中心导体的芯和至少一个记录电极，所述至少一个记录电极与远端部分上的导体连通；以及 (b) 通常刚性的插管，所述插管包含至少两个同心管状构件，所述同心管状构件被测定大小并被配置成可于此滑动接受伸长的 MRI 天线探头。在操作中，MRI 天线探头导联与插管配合以此定义内部 MRI 天线。

保健箱还可以包括可植入式挠性伸长的刺激探头，所述探头被测定大小并被配置成可滑动伸过轴向伸展的插管孔。

其他实施例针对 MRI 天线和记录电极探头系统，该系统包括：(a) 具有轴向伸展的孔的 MRI 兼容天线；(b) 具有被探头的远端部分支持的至少一个记录电极的伸长的挠性探头；以及 (c) 伸长的 MRI 天线探头。该探头被配置成可滑动伸过插管孔，并且在操作中，插管和天线探头配合以此定义至少一个脑深部 MRI 接收天线的若干部件。

其它实施例针对计算机程序产品，所述计算机程序产品用于操作具有 MRI 天线的多用途 MRI 兼容记录探头。计算机程序产品包括具有嵌入介质中的计算机可读程序代码的计算机可读存储介质。计算机可读程序代码包括可控地为具有至少一个记录电极和 MRI 天线的 MRI 兼容记录探头占用第一或第二操作模式的计算机可读程序代码。第一操作模式具有在 MRI 操作期间连接 MRI 天线和 MRI 扫描仪以及使电极去耦的第一传输路径并且第二操作模式具有在电刺激或记录期间连接电极和记录源的第二传输路径。

计算机可读程序代码可以被配置成将操作模式的选择定时成在时间上紧接但在第一操作模式下通过 MRI 天线的 MRI 信号采集之后发生。计算机可读程序代码可以被配置成基本实时地获得局部组织的缩微纪录，在时间上紧接第一操作模式下通过 MRI 天线采集 MRI 信号。计算机可读程序代码可以被配置成可基本实时地获得接近 MRI 天线的多个局部神经组织的 MRI 信号，接着获得多个局部神经组织的缩微记录以此允许临床

医师利用 MRI 数据和音频数据跟踪探头的放置。

在某些实施例中，插管被配置成，当 MRI 天线探头被保持在插管内时，可配合 MRI 天线探头来定义 MRI 接收天线。在特定实施例中，插管包含与 MRI 天线探头配合的导电屏蔽层，以此定义 MRI 接收天线，从而在放进身体期间用来获得用于 MRI 定位引导的 MRI 信号。在操作中，天线探头可保留在适当的位置上并且引导刺激探头进入位置或者从插管中被移去并且用刺激探头来代替，所述刺激探头接着被插入由天线探头识别的相同的目标位置。

其他实施例针对 MRI 兼容脑深部成像和探头系统。所述系统包括：

(a) 具有相对的近端和远端部分的可挠性伸长的内部构件，所述内部构件包含内部构件的芯中的至少一条光纤；(b) 具有相对于内部构件而增强的刚性的插管构件，所述插管构件被测定大小并被配置成可滑动接受挠性内部构件穿过此处，其中内部构件和插管配合以此定义 MRI 天线；以及 (c) RF 传输去耦电路，所述 RF 传输去耦电路同内部构件连通，其中去耦器电路被配置成可在 MRI RF 激发传输期间使 MRI 天线去耦。

下面将进一步描述这些和其他的实施例。

附图说明

图 1 是按照本发明实施例的、具有插管和伸长的内部 MRI 天线探头的 MRI 组件的示意性说明。

图 2 是图 1 所示组件的某些部件的分解示意图。

图 3A 是按照本发明实施例的、图 2 所示装置的剖面图，其具有组装在一起的三个部件。

图 3B 是按照本发明实施例的、图 2 所示装置的备选剖面图，其具有中空的芯。

图 4 是按照本发明实施例的、具有无回路天线配置的内部 MRI 天线的示意性说明。

图 5 是按照本发明实施例的、匹配调谐去耦电路以及与 MRI 探头组件操作相关的 RF 记录电极分离器电路的示意性说明。

图 6 是按照本发明 MRI 系统实施例的、用于脑深部手术过程的 MRI 探头组件的示意性说明。

图 7A 是按照本发明实施例的、具有被测定大小以此接受 MRI 天线探头和刺激探头的插管的 MRI 探头组件的示意性说明。

图 7B 是可提供图 7A 所示的刺激天线探头和 MRI 兼容插管的保健箱的示意性说明。

图 7C 是按照本发明实施例的 MRI 天线组织成像和/或组织数据收集系统与 NIR 光学部件的组合的示意性说明。

图 8A-8D 是按照本发明实施例的插管和具有接口连接器的成像天线组件的数字照片。

图 9 是按照本发明实施例的数据处理系统的框图。

图 10 是调查研究期间在灵长类动物中的图 8A-8D 所示装置的数字图像。

具体实施方式

现在在下文中将参考其中示出了本发明实施例的附图对本发明进行充分地描述。然而，本发明可以包含许多不同的形式并且不应当被解释成是对这里提出的实施例的限制；相反，提供这些实施例以使这个公开内容将是详尽和完整的，并且将向本领域的技术人员充分传达本发明的范围。在整个附图中相同的附图标记指相同的元件。将会意识到，尽管是相对于某一天线实施例进行的讨论，但是一个导联系统实施例的特征或操作可应用于其他实施例。

在附图中，除非另外说明，为了清楚起见可以夸大线、层、特征、部件和/或区域并且虚线说明可选的特征或操作。另外，除非另外特别指出，操作顺序（或步骤）不限于权利要求书中呈现的顺序。将会了解，当特征（如层、区域或基底）被称为“在另一个特征或元件上”时，它可能是直接在另外的元件上或者也可能表现为介入元件之间。相反，当元件被称为“直接在另一个特征或元件上”时，则不存在介入元件之间。还将会了解，当特征或元件被称为“与另一个特征或元件连接或耦合”

时，它可能是直接连接到另外的元件或者也可能表现为介入元件之间。相反，当特征或元件被称为“与另一个特征或元件直接连接或直接耦合”时，则不存在介入元件之间。尽管是相对于一个实施例进行描述或示出的，这样描述或示出的特征可应用于其他实施例。

除非另外定义，这里使用的所有术语（包括技术和科学术语）具有与本发明所属领域的普通技术人员之一通常理解的相同的含义。还将会了解，除非在这里特别这样定义，这些术语（如在常用词典中定义的那些术语）应当解释为具有与它们在相关领域和该申请的上下文中的含义一致的含义并且不应当以理想或过分正式的意义来解释。

本发明的探头实施例可以配置成可成像、记录和/或刺激身体或物体的任何期望的内部区域。物体可以是任何物体，并且可能特别适合于动物和/或人类对象。某些探头实施例可以被测定大小并被配置用于脑深部询问。某些探头实施例可以被配置成可放置介入装置进行治疗（如刺激电极）从而刺激所期望的脑部区域和/或交感神经链。已知刺激治疗和/或目标身体区域的实例在美国专利 Nos. 6,708,064、6,438,423、6,356,786、6,526,318、6,405,079、6,167,311、6,539,263、6,609,030 和 6,050,992 中进行了描述，这些专利的全部内容通过引用而被结合在此。

图 1 说明了按照本发明的、可定义内部 MRI 天线 5I 的 MRI 探头组件 5 的第一实施例。如图所示，组件 5 包含多个通常同心的构件，如图所示的三个构件 10、20、30。外部构件 30 和/或中间构件 20 可以是插管构件 75（图 7A、7B），其被配置成可保持在适当的位置并且利用从 MRI 天线获得的数据引导刺激导联 100 或其它治疗装置进入目标位置。可以使用附加的通常同心的构件（如第四最外构件）乃至更多构件。再次参见图 1，内部构件 10 可包括导电芯，其可能是空心或实心的。在某些实施例中，芯可以包含细长的轴向伸展的绝缘导联线，所述绝缘导联线沿着至少其主体的主要长度在其外部表面上是绝缘的。中间构件 20 可以与内部构件 10 绝缘并且可与内部构件 10 配合以此定义用于内部 MRI 天

线 5I 的屏蔽。外部构件 30 可以连接到其中近端部分处的中间构件 20 并且还可能沿其长度是绝缘的。内部构件 10 可被配置成可滑过中间构件 20 和/或外部构件 30 的孔以此允许在手术过程期间于原处伸展到中间构件 20 和/或外部构件 30 的边界之外。中间构件 20 可以被配置成可滑过外部构件 30 的孔或者中间构件可以被固定到外部构件 30。构件 10、20、30 的每一个可包含增加尺寸的同轴配置的管子（如镍钛合金）。外部构件 30 可以比内部和/或中间构件 20、30 更刚硬。

图 2 说明了组件 5 的一个实施例的分解图。如图所示，内部构件 10 可具有比中间构件 20 或外部构件 30 的长度更长的第一长度。中间构件可具有比内部构件 10 短但是比外部构件 30 长的长度。在某些特定实施例中，中间构件 20 比内部构件 10 短大约 1-3cm 并且插管或外部构件 30 可能比中间构件短大约 1-4cm。在某些实施例（如针对较深的放置），内部构件 10 的总长度可以是大约 10 英寸至大约 13 英寸。构件 10、20 和 30 可以设置为不同的尺寸以此允许较深或较浅的放置。较浅的探头放置可以使用的长度是较深部位构件长度的 $1/5$ 至 $1/3$ 。

图 3A 说明了构件 10、20、30 可以被测定大小并被配置成可彼此贴身邻接。在其他实施例中构件 10、20、30 可具有相对较小的径向空隙空间。生物兼容的减摩涂层可用来在手术过程期间促使原位的调节（内部构件 10 的伸展和/或收回）。图 3A 还说明了内部构件芯 10c 可以是实心的。图 3B 说明了内部构件芯 10c 可以是打开的，从而在未移去内部构件 10 的情况下允许附加的介入探头能够被引导/插入其中。

图 4 说明了在某些实施例中，组件 5 可以被配置成可定义无回路 MRI 天线 5I。内部构件 10 可包括利用用于改进导电性的导电材料或涂层和外部薄电介质层 11 镀成的芯。电介质可结束以此暴露远端或顶部。外部管层 30 可定义屏蔽。中间构件 20 可包括电介质层 23，所述电介质层 23 可能是为改进的导电性而涂敷的。外部管 30 的远端部分可以是卷曲的 30c 以此改进负载。如图所示，组件 5 主体的的近端部分可连接到微型 BNC 连接器 52。

图 1 说明了同轴电缆 40 可电连接至内部构件 10 和中间构件 20。内部构件 10 可并入其近端部分处的连接器 50。同轴电缆 40 可连接到 MRI 扫描仪接口 230 并且连接器 50 可与记录器连通（参见比如图 5）。

在某些实施例中，如图 1 所示，内部构件 10 可包括位于其中远端部分上的至少一个记录电极 15。针对神经方面的用途，脑部的不同区域提供具有强度、频率和/或可以被感测或记录并且是可识别的间距（通常为大约 1-4 微伏之间的读数）的不同“标记信号”。

在这个实施例中，导电芯 10c 可连接到电极 15 并且内部构件 10 上的绝缘层可以被配置成可暴露电极 15（即，绝缘层或材料可提供空隙或者可在电极位置处结束）。电极 15 可以是通常的圆柱形或者以任何期望的配置来配置。在这个实施例中，组件 5 可定义提供单电极记录操作模式以及内部 MRI 天线接收模式的双模态装置（通常是电隔离的以使每个模式不会同时运行）。

一般说来，组件 5 可以被配置以使插管 75 的部件和微型电极系统 15 形成一个或多个内部 MRI RF 天线 5I，所述内部 MRI RF 天线 5I 可以所关注的 MRI 频率进行匹配和调谐。组件 5 可包括或者连通匹配/调谐和 RF 去耦电路 124（图 5）以及分离器电路 125（图 5）。匹配/调谐和 RF 去耦电路 124 被配置成可在 RF 激发期间使探头去耦以便在激活 RF 传输期间禁止操作（在 RF 激发之后激活天线以此接收 MRI 信号）。分离器电路 125 可以配置成可电隔离探头或者使 MRI RF 信号与微电子记录（EPG）信号分离。分离器电路 125 可包括高通和/或低通滤波器。天线的附加部件可以利用比如在美国专利 No. 6, 284, 971 中描述的 RF 扼流圈来实现，所述专利的全部内容通过引用而被结合在此。术语“RF 扼流圈”指提供小于或等于 $\lambda/4$ （根据外部电磁波的透视图）的电长度以此禁止 RF 感应电流或者 AC（交流电，如透热法应用）或 RF 辐射环境中驻波形成和/或传播的屏蔽层配置。提供电波长的物理长度可以根据制造探头使用的材料（如介电常数）和其中使用的磁场来变化。

在某些实施例中，典型的系统 5 可包含两个分离的构件，即插管 75

和内部管状构件 10，其中一个可能是绝缘线，另外一个可以称为 MRI 天线探头 10。插管 75 可包含两个或多个同心管，每个都与另外一个绝缘并被布置成可形成 MRI 天线 5I，即无回路/半波振子天线（图 4）。如果使用两个彼此绝缘的同心管，则内部管 10 形成无回路天线的芯并且外部管形成屏蔽。在不止两个管（如三个管）的情形中，管子可以被布置以使最里面的管 10 形成芯、中间管 20 形成屏蔽/接地以及最外面的管 30 可以连接到近端处的中间管以此形成图 1 所示的 RF 扼流圈。

内部构件 10 可以与插管 75 配合并且充当 MRI 天线 5I（RF 天线），其在插管 75 中向前并且用来获得环绕解剖的 MRI 图像。其上的记录电极 15 可用来获得和/或测量来自颅内组织的微电子信号。MRI 图像数据和缩微记录数据可为可植入式 DBS 导联系统提供目标头部解剖的更精确识别。

如图 5 所示，屏蔽 30c 可以在远端部分被卷曲以此减少总的负载长度。除了内部构件 10 的远端顶点以及在某些实施例中的屏蔽 11 的远端顶点之外，内部构件 10 的整个长度可以是与聚合物电介质绝缘的。这允许来自头部组织的 EPG 或 EEG 信号的测量。如果 EPG 测量不是期望的特征，则内部构件 10 的整个长度可能是绝缘的以此防止与生物流体接触。如图 5 所示，在内部构件 10a 的近端处，微型 BNC 连接器 52 有助于连接到匹配/调谐和去耦电路和/或 RF-EPG 信号分离器电路。

系统 5 可与图 6 所示的 MRI 扫描仪一起使用。一旦 MRI 天线 5I 和/或微型电极系统被用来识别颅内位置以此植入导联系统，就可移去内部构件 10（并且如果适当的话还有中间管 20）并且如图 7A 所示可以利用插管 75 引入（以及随意地植入）导联系统或其他介入装置。另一方面，导联系统或其他介入装置可以利用内部构件 10 来定位于适当的位置，其中内部构件包含如图 3 所示的中空的芯。

在某些实施例中，可以使内部构件 10 和插管 75 彼此协同工作，其中插管管子的功能可能取决于插管 75 中构件 10 的长度。在典型的手术过程中，插管 75 将在头部解剖中向前，并且成像线圈将在插管中向前

并进入组织中。当天线探头构件 10 部分位于插管 75 的远端外部时, 探头 10 充当无回路天线 5I 的芯 10c 并且插管 75 充当无回路天线的屏蔽。当天线探头 10 在插管 75 外部达到所期望的长度时, 插管 75 不再充当屏蔽而是充当内部构件 10 的 RF 扼流圈。这个机构可以被固定进内部构件 10 的手柄部分。

在其他实施例中, 插管可以被配置成可定义电感器回路天线配置、多电感器回路配置、反向电磁铁线圈等的全部或一部分。可以其他方式来配置内部成像天线探头, 比如但不限于电感器回路线圈、正交回路线圈等。

还要注意的, 如果卷曲屏蔽 30c 的远端用来获得或测量缩微记录或 EP 信号的话, RF 分离器电路 125 (图 5) 可以在接地电路中实现。

在另一个实施例中, 如上面所注意的, 插管 75 系统 5 的同心管 20、30 不会永久地彼此连接并且能够滑进另外一个。取决于它们的相对位置, 若干部件实施不同的电学功能。例如, 插管 75 可包括两个同心管, 在手术过程期间它们相对于彼此滑动并且根据需要或在适当时被移去。当内部管 10 伸出中间管 20 时, 它可充当无回路天线的芯。内部构件 10 还可包括一个或两个或多个同心管 (其可能是可滑动的), 所有这些管是彼此绝缘的, 并且具有最里面的电线。因此, 在伸展或向前时, 最里面的电线形成无回路天线的芯, 并且外面的管可形成屏蔽和/或平衡-不平衡转换器。同样地, 取决于内部线圈相对于插管管子的位置, 插管相关的管可形成屏蔽或 RF 扼流圈平衡-不平衡转换器。

插管 75 可以利用通常刚性的主体和/或具有相对于至少内部构件 10 而增强的刚性的主体来配置。插管 75 可以被配置成可滑动地接受内部构件 10 的至少远端和中间部分和/或探头主体 100 (图 7A) 以此引导内部构件 10 进入位置。插管 75 和/或相关构件 10、20、30 可以是一次性和可置换的并且是作为保健箱中的无菌部件来提供的, 或者它可以被重新作为标准部件来使用并且通过用户/临床来杀菌。插管 75 可以按照所期望的身体进入部位来配置, 例如针对口腔进入, 插管 75 可以制成牙

垫、鼻腔或耳塞构件；而针对非神经用途（如脊柱中的部位），可能不需要插管。

针对 MRI 兼容用途，插管 75、构件 10、20、30、MRI 接口电缆和连接器 40、50 可包含非磁性 MRI 兼容材料。在某些实施例中，保健箱可包括可植入式脉冲发生器 50 以及可植入式刺激导联 100，所述可植入式刺激导联 100 还可包含 MRI 兼容材料以此允许对象的放置后 MRI 询问。如上所述，刺激导联 100 可以被配置成被引导穿过相同插管 75 成为天线 5I。在某些实施例中，在确定了所期望的位置之后移去天线芯 10，接着刺激导联或其他装置被引导穿过天线 75 到达目标位置。在其他实施例中，如上面所注意的，芯保留在适当的位置并且介入装置被引导穿过此处。

MRI 天线 5I 被配置成可在 MRI 过程期间从局部组织内部采集 MRI 信号。在某些实施例中，天线 5I 具有介于大约 1-5cm 的焦距或信号接收长度，并且典型地被配置成可具有介于大约 1-2.5cm 的用来接收来自局部组织的 MRI 信号的观察长度。MRI 天线 5I 可以是如图 4 所示的无回路天线。然而，可使用其他天线配置，如鞭状天线、环形天线和/或回路天线。参见比如美国专利 Nos. 5,699,801、5,928,145、6,263,229、6,606,513、6,628,980、6,284,971、6,675,033 和 6,701,176，上述专利的全部内容通过引用而被结合在此。同样参见美国专利申请公布 Nos. US2003/0050557、US2004/0046557 和 2003/0028095，上述专利申请的全部内容同样通过引用而被结合在此。天线可用来引导介入探头的放置并且不必用来生成局部结构的图像。

可以预计，天线 5I 的电极和/或刺激导联 100 可以被测定大小并被配置成可适合所期望的内部目标，其可能是相对较小的区域，例如小于大约 1-3mm。通常，如图 1 所示，电极 15 可以被保持在探头主体的远端部分上。

一般说来，组件具有两种主要的操作模式，所述的两种操作模式具有利用分离器电路 125（图 5）来进行电引导的不同电传输路径。在操

作中，在 MRI 过程期间，RF 激发脉冲被传输至对象。MRI 天线在 RF 传输期间被去耦，接着在接收循环期间被操作来接收来自局部组织的信号。记录电极 15 通常借助于分离器电路 125 被绝缘以使只有 MRI 天线是激活的。MRI 接口与 MRI 扫描仪连通。

在 MRI 期间，引导的临床探头植入可首先作为 MRI 天线 51 用来提供目标内部解剖（如神经组织）的高分辨率成像并且通过获得 MRI 和因此被外部线圈和/或内部 MRI 天线采集的图像定位电极 15 进入身体的位置。电极 15 还可用来借助于采集或感测来自目标（神经）解剖的电信号来估计位置。

图 7A 和 7B 说明了按照本发明实施例的双探头系统。在这个实施例中，MRI 天线探头 120a 和刺激探头 120b 可以被测定大小并被配置成可逐个进入共同的插管 75。天线探头 120a 和/或刺激探头 120b 可各自包括至少一个感测电极。每个探头 120a、120b 可具有分度尺或坐标系统，其允许天线探头 120a 用来获得 MRI 成像数据，所述 MRI 成像数据用来定位目标体内的位置。插管 75 可包括 MRI 基准符号（图中未示出）。基于由天线探头 120a 所提供的数据和受控插入到由天线探头 120a 定义的位置，天线探头 120a 可接着按照相同的轨迹线自动向前到达同一位置，通常达到较高的精度。两个探头 120a、120b 可以被测定大小并被配置成可具有基本相同的截面面积。在某些实施例中，非导电弹性套筒（图中未示出）、涂层或其他配置可用来测定探头 120a、120b 的大小以此根据需要贴身安装插管 75。在其他实施例中，插入可用来调节插管 75 的大小以此与使用当中的探头的尺寸相对应（图中也未示出）。

图 7B 说明了保健箱 80 可包含两个探头 120a、120b 并且可选地包含插管 75。天线探头 120a 可以被配置成可同 MRI 接口相连同时刺激探头 120b 可以被配置成可连接到可植入式脉冲发生器，其中的每一个（连同各自的导联）同样可形成保健箱 80 的部分。

插管 75 可以被测定大小并被配置成通用传递系统插管 75，其可滑动地逐个接受可选择的不同伸长探头，如上面讨论的微型电极和刺激电

极探头。例如，通用系统插管 75 可以被配置成可选择地接受不同的伸长构件，比如但不限于下列 MRI 兼容装置中的至少两个：MRI 天线探头、光学探头、深度探头、EEG 探头以及药物和/或流体传递和/或提取探头（导管、分流等）。MRI 天线探头可以是与插管 75 配合的独立 MRI 天线探头或者可以和任何其他探头功能进行组合。例如，探头 5 可以被配置成在位于插管 75 内时可提供活检针和 MRI 天线探头的组合。针状天线的实例在美国专利 No. 6,606,513 中进行了描述，该专利的全部内容通过引用而被结合在此。

同样地，插管 75 可具有 ID（内径），其允许不同探头被引导穿过其中，或者在插管 75 与较大探头一起使用时可以将一个或多个管子（如三个管配置中的中间管 20）移去。也就是，插管管子的一个或多个可以为某些探头充当可移去的套管。在其他实施例中，插管 75 具有固定 ID，并且不同探头具有基本相似的 OD（外径），或者不同探头的一个或多个可使用套管来提供所期望的尺寸，所述套管允许利用相同的插管 75 将探头可靠地引导进位置。可与通用插管 75 一起使用的不同可选择的内部构件的 OD 可能介于大约 0.5-3mm 之间，并且在某些实施例中大约是 1.5mm 或更小，典型地为大约 1.3mm 或更小，以及更典型地为介于大约 1.27-1.3mm 之间。插管 75 的 OD 可能是大约 2mm。构件 10、20 和 30 可以设置为不同的尺寸以允许较深或较浅的放置。较浅的探头放置可以使用的长度是上述的较深放置构件的长度的 1/5 至 1/3。

插管 75 和探头构件可以被设置为不同的尺寸以允许较深或较浅的体内放置和/或供大约 1.5T 或大约 3.0T MRI 系统使用。对于脑部应用来说，较浅的探头放置可使用至少是大约 3cm 的长度，典型地为大约 3cm。较深的放置构件可以是至少大约 7cm 长，典型地介于大约 7-8cm 长。不同的法兰西尺寸探头和/或不同长度的探头可产生不同的负载并且调谐可以因此被调节。天线探头可以被远程调谐以使基本上整个长度或其中选择的部分是激活的。

在某些实施例中，如图 7C 所示，内部构件 10（或可选择内部构件

探头的其中之一)可以被配置成 NIR (近红外成像) 光学探头 220。参见 Giller 等人的 *validation of a near-infrared probe for detection of thin intracranial white matter structures*, J. Neurosurg 98:1299-1306 (2003) 和美国专利 No. 6,567,690, 上述文章和专利的全部内容通过引用而被结合在此。在特定实施例中, 如图 7C 所示, 内部构件 10 可以被配置成组合 NIR 光学探头并且可提供 MRI 天线。例如, 探头 220 可包含伸长的光纤或光纤束 220f, 它们可以被镀上(意味着光纤被封闭)所期望的 MRI 兼容导电材料, 如金。包层或包装层可在构件 220 的远端处之前结束(从而暴露光纤的外部表面)。将包层光纤包装放进插管 75 允许组合探头 220 同插管 75 配合和/或独立地定义 MRI 天线和 NIR 成像装置。借助于光纤 220f, 探头 220 可以同光源 222 (典型地为宽带光源) 和分光计 225 (典型地为 CCD 阵列分光计) 连通。基于局部组织特征(即, 比如反射率或其他所期望的光学特性), 分光计可提供组织数据 225d, 如波长与光子输出的关系曲线。可以将光源 222 和/或分光计 225 放置到 MRI 组的内部或外部以此避免 MRI 干涉和/或可以利用 MRI 兼容部件和材料来配置。如图所示, 系统可包括 MRI 接口 230, 所述 MRI 接口 230 借助于(同轴)电缆 221 被电连接到探头 220。光纤 220f 可包含近端部分处的分离器 220s, 用来提供分离的光输入和输出路径 220i、220e。

正如图 1 所示实施例所描述的, 同轴电缆 40 可以和探头 220 的包层以及中间插管构件 20 电连通。同样地, MRI 天线或探头可以与 RF 去耦器电路 124 (图 5) 连通。可选的光和 MRI 定时器 240 可用来促使共同区域的并发信号采集(纪录)。NIR 探头功能允许向前观察(典型地为探头顶端前方大约 1-1.5mm)而 MRI 天线可收集接近探头远端部分的组织的信号数据。

图 9 是说明依照本发明实施例的系统、方法和计算机程序产品的数据处理系统的示范实施例的框图。该数据处理系统可以借助于可植入式脉冲发生器和/或 MRI 扫描仪接口并入数字信号处理器和/或与其通信。

经由地址/数据总线 448, 处理器 410 与存储器 414 通信。处理器 410 可以是任何市场上可买到的或定制的微处理器。存储器 414 表示存储装置的整个分级, 其包含用来实现数据处理系统的功能的软件和数据。存储器 414 可包括但不限于下列类型的装置: 高速缓冲存储器、ROM、PROM、EPROM、EEPROM、闪存、SRAM 和 DRAM。

如图 9 所示, 存储器 414 可包括在数据处理系统中使用的软件 and 数据的若干类别: 操作系统 452、应用程序 454、输入/输出 (I/O) 装置驱动器 458、MRI 天线操作或电极操作模块 450 和数据 456。

正如本领域的技术人员将会意识到的, 操作系统 452 可以是适合于供数据处理系统使用的任何操作系统, 如 OS/2、AIX、DOS、来自 IBM 公司的 OS/390 或 System390、Armonk、NY、Windows CE、Windows NT、Windows95、Windows98、Windows2000 或其它微软公司的 Windows 版本、Redmond、WA、Unix 或 FreeBSD、来自 Palm 公司的 Palm OS、来自苹果计算机的 Mac OS、LabView、或专有操作系统。I/O 装置驱动器 458 通常包括通过操作系统 452 由应用程序 454 来访问以此与比如 I/O 数据端口、数据存储 456 和某些存储器 414 部件这样的装置进行通信的软件例程。应用程序 454 表示实现数据处理系统的各种特征的程序并且可包括至少一个应用程序, 其支持按照本发明实施例的操作。最后, 数据 456 表示被应用程序 454、操作系统 452、I/O 装置驱动器 458 以及可能驻留在存储器 414 中的其它软件程序使用的静态和动态数据。

虽然本发明是比如参考图 9 中作为应用程序的模块 450 来进行说明的, 但是将如本领域的技术人员所意识到的, 还可使用其它配置同时仍然受益于本发明的教导。例如, 模块 450 还可被并入操作系统 452、I/O 装置驱动器 458 或数据处理系统的其它这样的逻辑分类。因此, 本发明不应当被解释为受限于图 9 的配置, 其打算包含能够执行这里所描述的操作的任何配置。另外, 模块 450 可与其它部件进行通信, 如 MRI 扫描仪。

I/O 数据端口可用来在数据处理系统或另一个计算机系统或网络(如

互联网)之间传递信息或者将信息传递至由处理器控制的其他装置。这些部件可以是常规部件,如那些在许多常规数据处理系统中使用的部件,其可以依照本发明被配置成可按照这里所描述的进行操作。

计算机可读程序代码可包括可控地为具有至少一个电极和MRI天线的MRI兼容天线和纪录探头占用第一或第二操作模式的计算机可读程序代码。第一操作模式具有在MRI操作期间连接MRI天线和MRI扫描仪以及使电极去耦的第一传输路径并且第二操作模式具有在电记录期间连接电极和记录源的第二传输路径。

计算机可读程序代码可以被配置成可记录选择操作模式的时间以此使发生时间紧接在第一操作模式下MRI信号采集之后。计算机可读程序代码可以被配置成可操作第二模式以此在基本实时地接近第一操作模式下通过MRI天线采集MRI信号的短时间内获得局部组织的缩微纪录。计算机可读程序代码可以被配置成可基本实时地获得接近MRI天线的多个局部神经组织的MRI信号,接着获得多个局部神经组织的缩微记录以此允许临床医师利用MRI数据和音频数据跟踪探头的放置。

某些图形的流程图和框图在这里说明了本发明可能的实际应用的结构、功能和操作。在这一点上,流程图或框图上的每一块表示代码的一个模块、片段或部分,其包含了一个或多个用于实现特定逻辑功能的可执行指令。还应当注意到,在某些备选的实际应用中,在块中纪录的功能可以脱离图中纪录的顺序发生。例如,根据所涉及的功能,实际上可以基本上同时执行连续示出的两个块或者有时可以相反的顺序执行若干块。

在下面的非限制性实例中将进一步解释本发明。

实例 1

图8A-8D说明了具有MRI天线5I的插管75的原型配置,所述MRI天线由内部构件10和用来获得图10所示的灵长类动物的图像的插管75形成。MRI兼容插管和微型电子配置在体内与Siemens Allegra® 2.9T扫描仪一起使用。2mm外径插管包括三个同心绝缘管,所述三个同心绝

缘管由镍钛合金制成并被配置成可定义无回路 RF 天线。最里面的管（1.5mm 内径）形成无回路天线的芯并且提供管道以此使附加的 MRI 天线/微型电极部件向前。中间管形成天线的屏蔽，最外面的管在近端处被连接到中间管以此形成 RF 扼流圈。插管的内径和外部表面被涂以较薄的聚氨酯绝缘层并且组件的整个插管部分通过 0.001 英寸的聚酰亚胺管而被绝缘。

微型电极无回路天线构件由镍钛合金管制成，其中镍钛合金管内部绝缘的镀金电线形成了天线的芯。天线的偶极端部分大约为 1.5cm 并且在最外端部分有大约 1mm 不是绝缘的以此允许 EEG 测量。天线的屏蔽在远端处是卷曲的以此将整个负载长度减少到大约 3cm。构件通过 500 微米的聚酯层而被绝缘（如上所述，除了构件的远端顶点之外以此允许 EEG 测量）。插管和微型电极天线构件被匹配并被调谐至大约 123.2MHz 并且在 MRI 激发期间通过与 Ocali 等人 *Intravascular magnetic resonance imaging using a loopless catheter antenna*, Magn Reson Med, 1997; 37: pp. 112-118 中描述的类似的去耦电路/开关从拾波中去耦。

插管和天线/微型电极构件的 MRI 测试在 Siemens Allegra® 2.9T 扫描仪上实施。RF 功率沉积安全测试在导电系数为 0.9S/m 的聚丙烯酰胺凝胶人体模型上进行。标称 4W/kg SAR（头）MRI 序列被应用了 3.4 分钟。插管和微型电极/天线构件被放置到距人体模型的边缘大约 1cm 处并且局部温度直接利用 FISO 光纤温度探头来测量。实际的 SAR 根据初始温度上升的速率和凝胶的比热来计算。微型电极/天线和插管系统的 MRI 信噪比（SNR）在盐水人体模型中进行测试，其中插入深度是可变的（3cm 和 10cm）以此刺激某些临床病症。

在适当的动物管理和使用委员会核准的协议下，将插管和微型电极/天线系统用于 MRI 引导的脑部（脑深部）（如 STN（丘脑下神经））进入的可行性在灵长类动物中被测试。外科手术前的 MRI 和 CT 图像被获得以此定位头安装并且确定用于微型电极前进的轨迹线。动物被麻醉、准备钻孔、头安装组件被固定到头骨上并且在实时 MRI 引导下插管/天线

系统向前到达 STN 的位置。为了增强 SNR 和视场，利用相控阵列适配器来组合从扫描仪的外部头圈和内部天线探头获得的图像。

插管/无回路天线和同轴电缆具有大约 25ohms 的阻抗。当天线/插管被装入盐水人体模型中多达大约 4cm 时，在灵长类动物和二次屏蔽之间产生的 RF 扼流圈具有大约 550ohms 的绝缘层。微型电极/天线构件的同轴电缆具有大约 32ohms 的阻抗。天线的 SNR 轮廓证实了在天线/微型电极构件的远端部分周围大约 5mm 半径的环状区域内外部头圈上大约有 50% 的改进。在灵长类动物研究中，来自扫描仪的头圈的信号描述了整个头部解剖，同时在该线圈向前进入 STN 时由协同的 MRI 兼容插管和微型电极/天线构件提供的局部 SNR 增强被示出在图 10 中。

实验证明适合于颅内介入的协同 MRI 兼容插管和微型电极/天线构件可以被制造并且提供了基本的局部 SNR 改进。局部 SNR 改进可为精确解剖引导/放置提供了增强的局部空间记录。

在附图和说明中，已经存在有本发明的公开实施例，并且尽管使用了特定项，它们仅仅在一般及描述的意义被使用并且没有限制的目的，本发明的范围在下面的权利要求书中被提出。因此，前面的描述是对本发明的说明并且不应当被解释为是对其中的限制。尽管已经描述了本发明的若干示范实施例，本领域的技术人员将会很容易地意识到，在没有实质上偏离本发明新颖的教导和优点的情况下，示范实施例中的许多修改是可能的。因此，正如权利要求书中定义的那样，所有这种修改打算被包括在本发明的范围内。在权利要求书中，在使用的地方，在实施引用功能时，手段加功能条款打算覆盖这里所描述的结构，不仅包括结构化的等同物而且包括等效的结构。因此，将会了解，前面的描述是对本发明的描述并且不应当被解释为是对所公开的特定实施例的限制，并且对公开的实施例以及其他实施例的修改打算包括在所附权利要求书的范围内。本发明由下面的权利要求书来界定，权利要求的等同物将包括在其中。

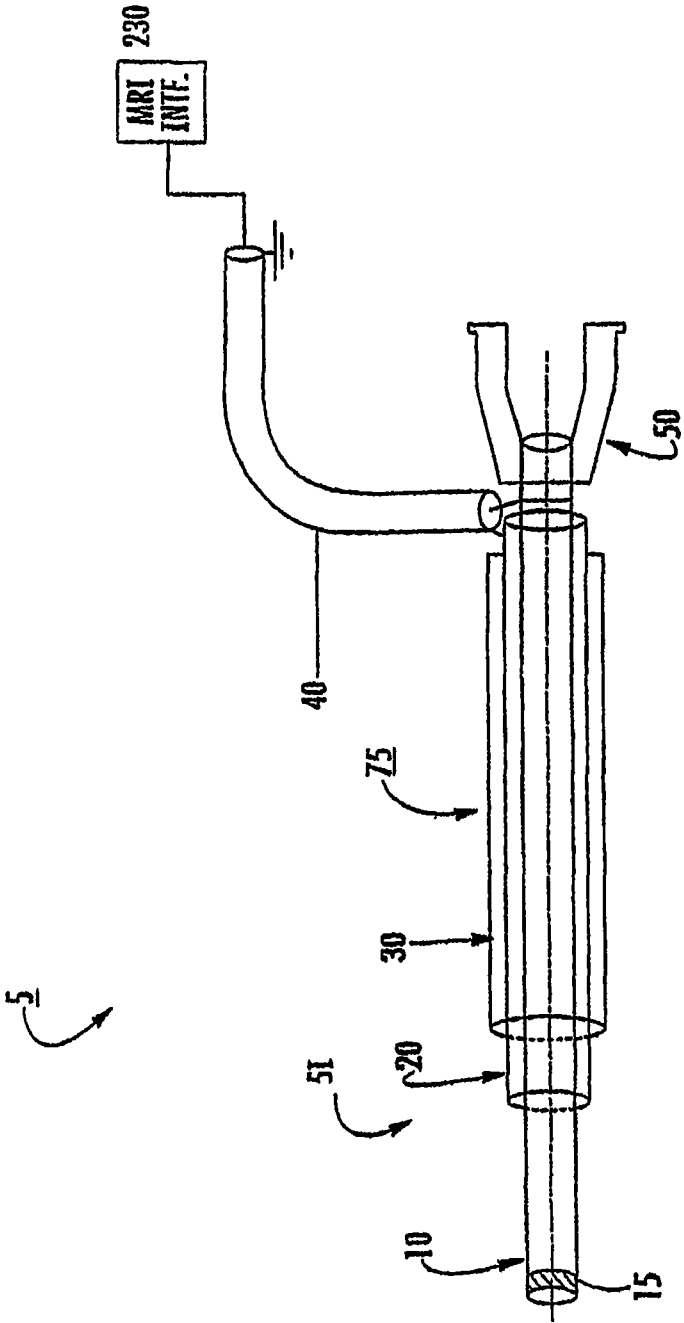


图 1

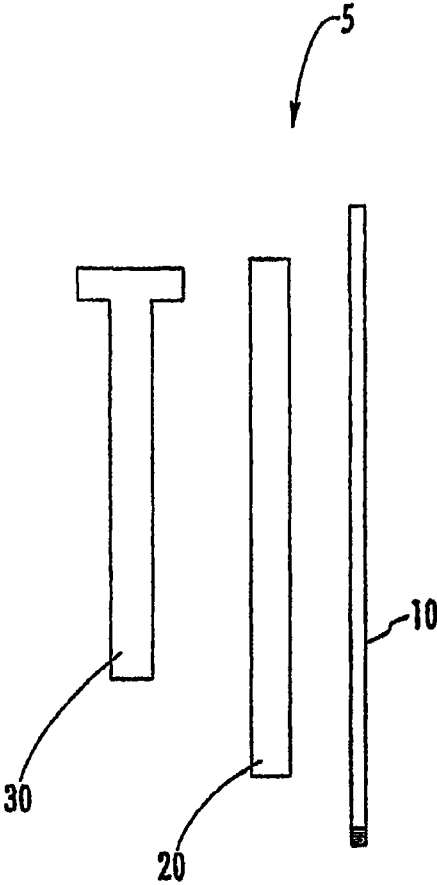


图 2

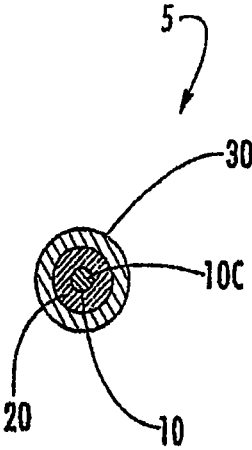


图 3A

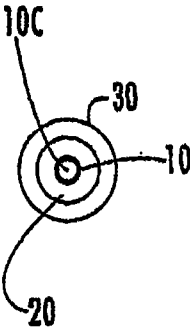


图 3B

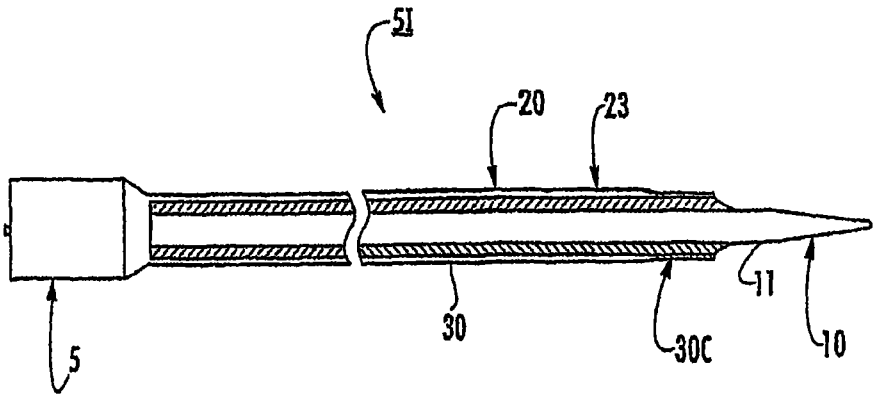


图 4

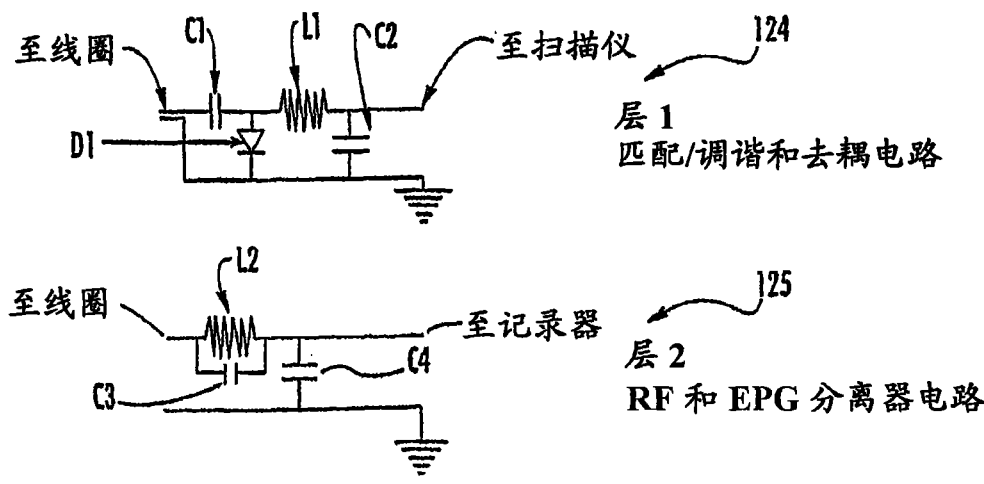


图 5

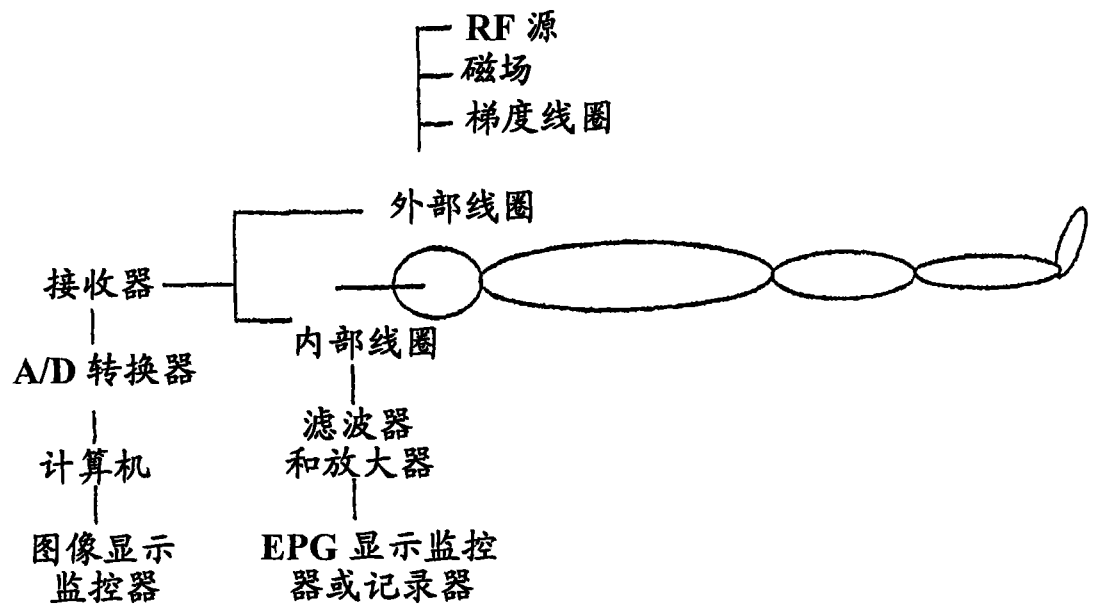


图 6

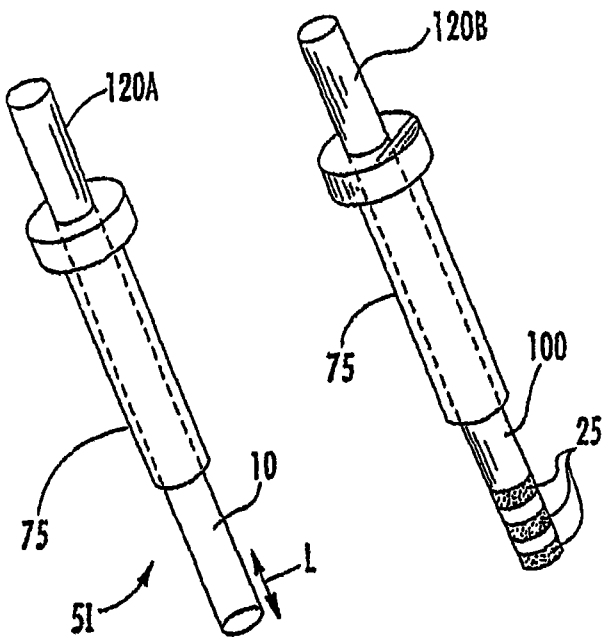


图 7A

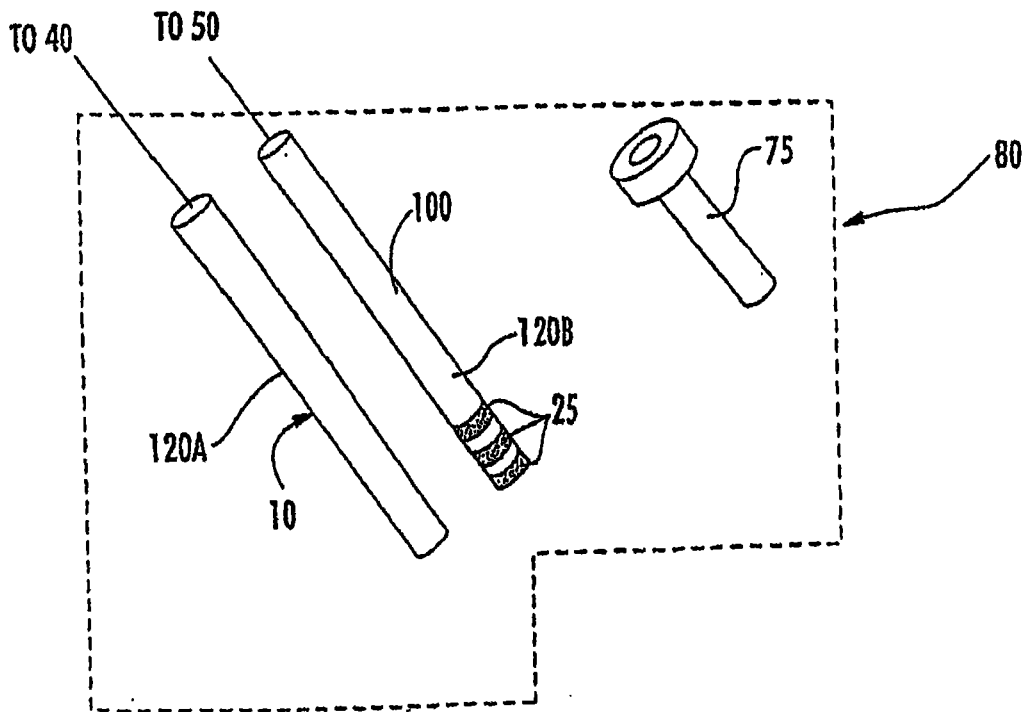


图 7B

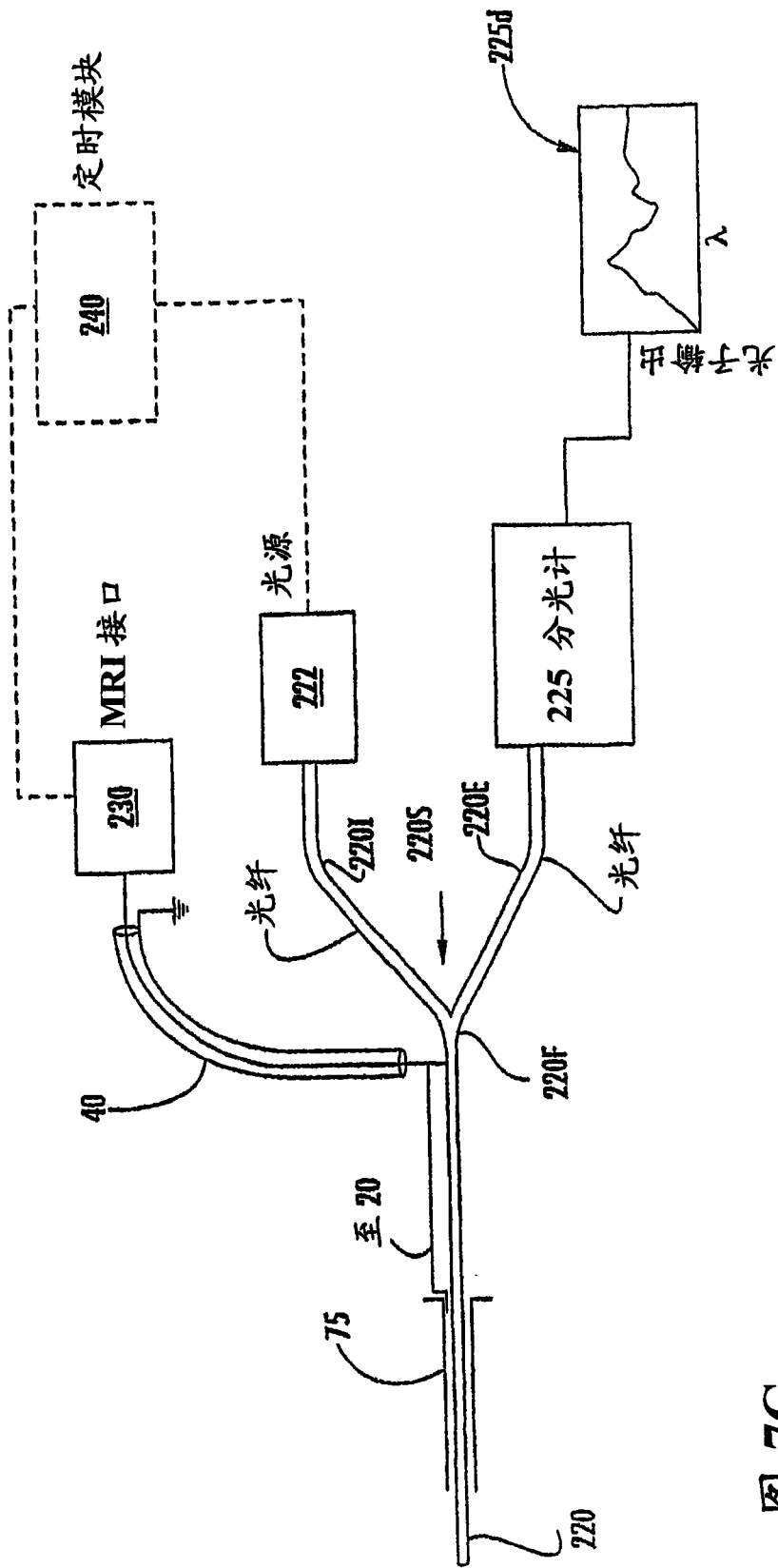


图 7C

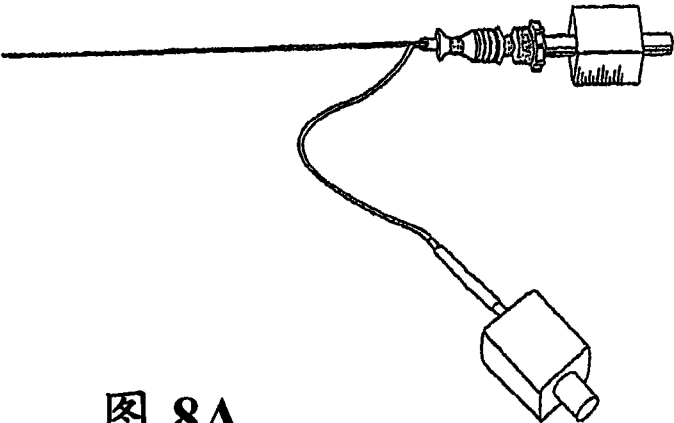


图 8A

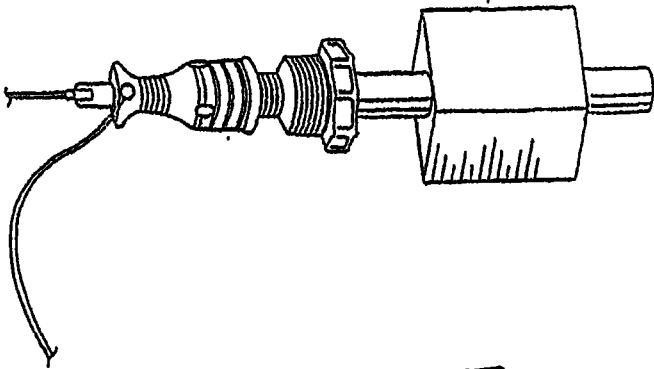


图 8B



图 8C

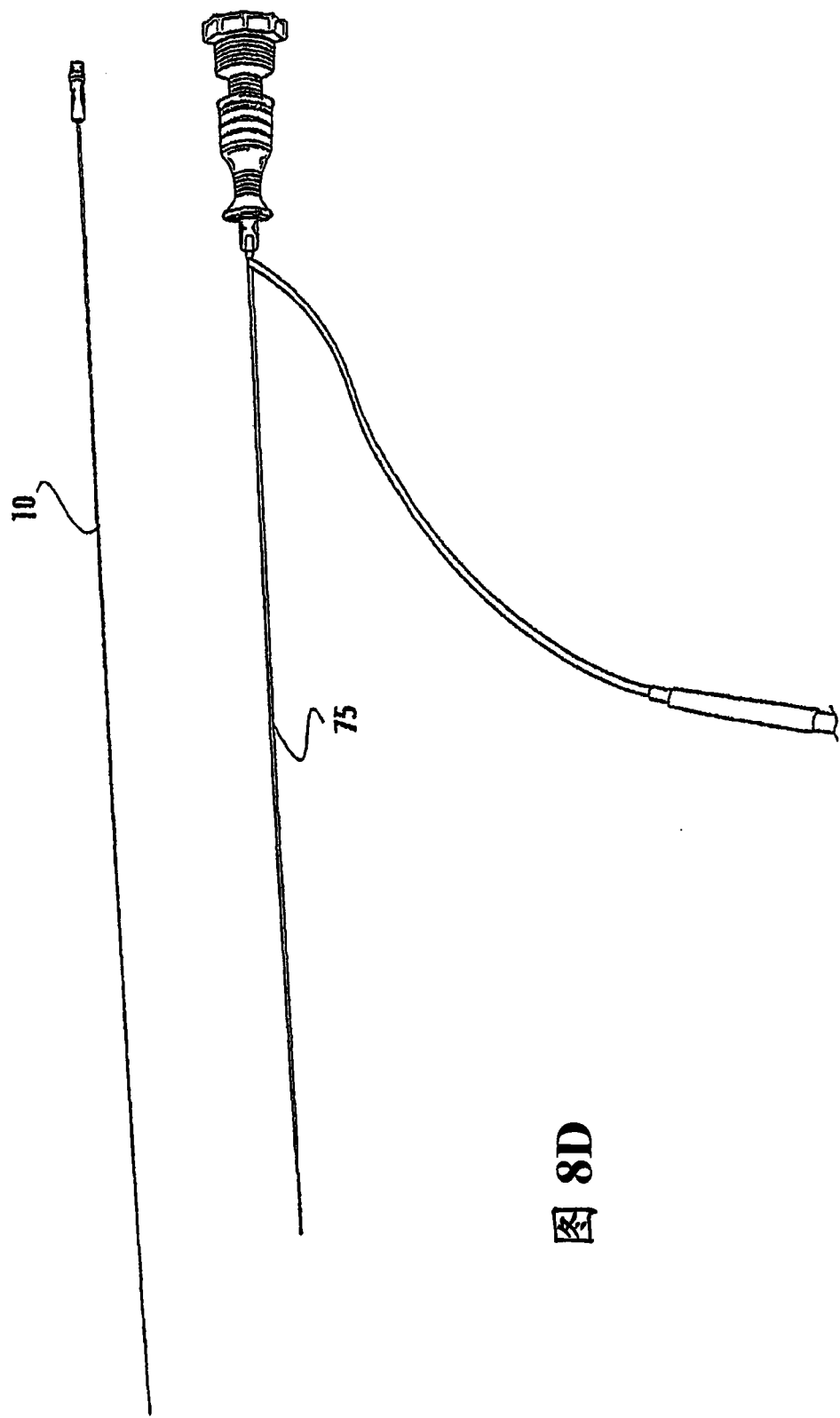


图 8D

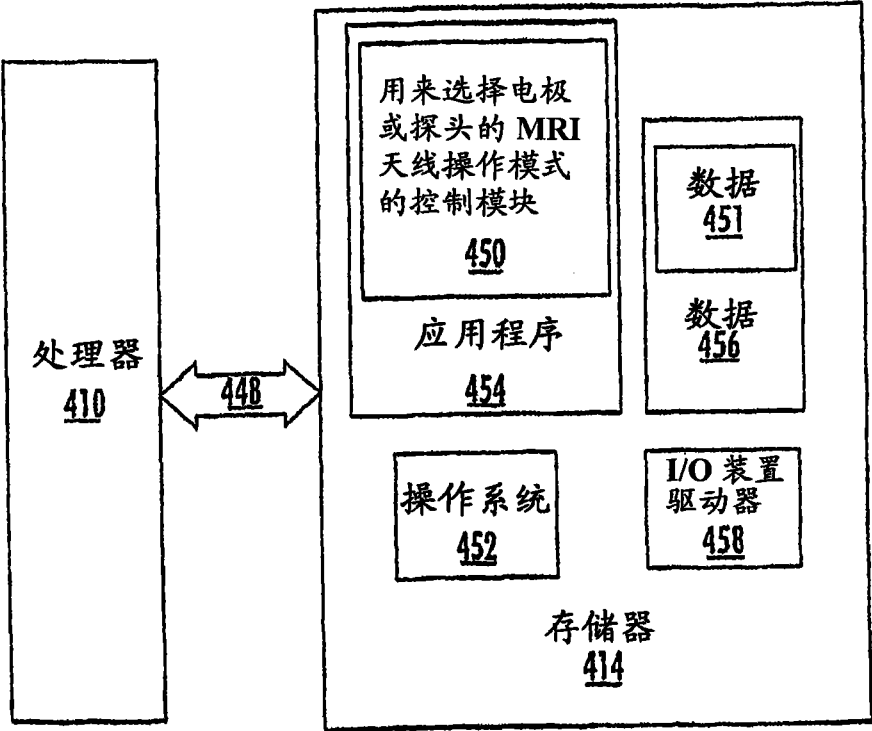


图 9

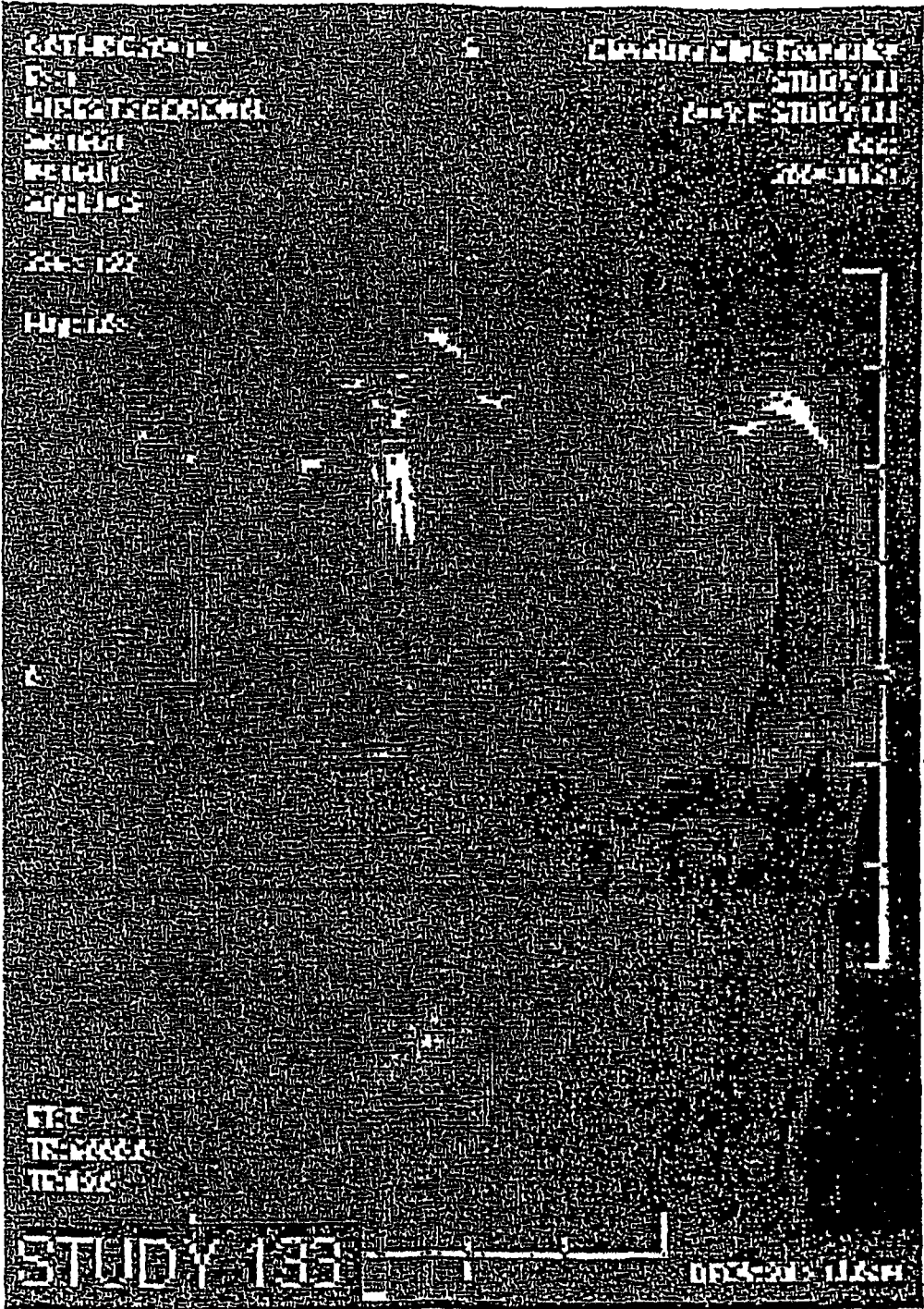


图 10