



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106413544 A

(43)申请公布日 2017.02.15

(21)申请号 201580026433.7

(22)申请日 2015.04.28

(30)优先权数据

61/985,583 2014.04.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.11.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/028063 2015.04.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/168162 EN 2015.11.05

(71)申请人 加利福尼亚大学董事会

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 文泰·刘 一佳·卢 志伟·程

(74)专利代理机构 北京鸿德海业知识产权代理
事务所(普通合伙) 11412

代理人 袁媛

(51)Int.Cl.

A61B 5/053(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

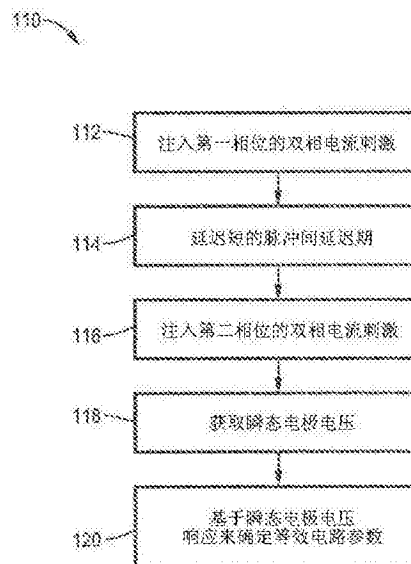
权利要求书3页 说明书10页 附图9页

(54)发明名称

对可植入式刺激器使用双相电流刺激激励
的生物阻抗测量方法

(57)摘要

用于通过注入具有选择的脉冲间延迟、第一
和第二电流脉冲相位的单个低延迟双相电流刺
激来确定在电极-电解液界面处的生物阻抗的方
法和设备,其涉及获取沿双相电流刺激波形的瞬
态电极电压。也执行基于跨所述多时间位置的瞬
态电极电压、确定在电极-电解液/组织界面处的
电极的等效电路参数。



1. 一种生物阻抗测量设备,包括:
 - (a) 电极刺激电路,其配置用于向所附接的电极生成低强度双相电流刺激;
 - (b) 其中所述双相电流刺激包括第一极性的第一相位、相位间延迟和跟着的第二极性的第二相位;
 - (c) 模数转换器,其配置用于耦合到所述电极,以用于响应于所述双相电流刺激来登记电压波形;
 - (d) 至少一个处理器;以及
 - (e) 存储器,其存储由所述至少一个处理器可执行的指令;
 - (f) 所述指令在由所述至少一个处理器执行时,执行包括以下的步骤:
 - (i) 在所述双相电流刺激期间获取在多个点处的瞬态电极电压;以及
 - (ii) 响应于关于所述双相电流刺激和其脉冲间延迟来分析所述瞬态电极电压,确定电极等效电路的参数。
2. 根据权利要求1所述的设备,其中所述通过确定在电极-电解液/组织界面处的电极的等效电路参数,确定所述生物阻抗。
3. 根据权利要求1所述的设备,其中所述生物阻抗包括在生物有机体或系统中的电极-电解液/组织处的阻抗。
4. 根据权利要求1所述的设备,其中获取电压的所述多个点包括沿所述双相电流刺激的至少三个位置。
5. 根据权利要求4所述的设备,其中用于获取电压的所述多个点包括(i) 电流应用的第一相位的开始,(ii) 第一相位的结尾,(iii) 脉冲间延迟的结尾。
6. 根据权利要求1所述的设备,其中响应于测量瞬态电压增量而估计组织-溶液电阻 R_s ,而测量瞬态电压增量是响应于在所述双相电流刺激中应用瞬态电流。
7. 根据权利要求1所述的设备,其中基于刺激电极的初始纯电容充电来估计双层电容 C_{dl} 。
8. 根据权利要求1所述的设备,其中用于在所述电极-电解液/组织界面处的电极的所述等效电路被建模为Randles电池,其具有电荷转移电阻 R_{CT} ,双层电容 C_{dl} 和组织-溶液电阻 R_s 。
9. 根据权利要求8所述的设备,其中响应于当电极过电位小时电容电荷注入是主导的,使用低强度刺激允许电极中的双层电容 C_{dl} 的估计。
10. 根据权利要求8所述的设备,其中在所述脉冲间延迟期间,可控的放电发生,从其确定电荷转移电阻 R_{CT} 。
11. 根据权利要求1所述的设备,其中所述设备被配置用于集成进可植入式或商用神经刺激器系统。
12. 根据权利要求1所述的设备,其中确定生物阻抗可以用于监视平滑肌收缩/放松波的传播。
13. 根据权利要求1所述的设备,其中所述低强度双相电流刺激被时间交织,以便用作生物标记物来监视平滑肌传播活动。
14. 根据权利要求1所述的设备,其中所述设备被配置用于支持通过所附接电极的同时电刺激和记录。

15. 一种用于测量生物阻抗的方法, 包括:

(a) 向配置用于在生物系统内使用的刺激电极注入单个低强度双相电流刺激;

(b) 在电流刺激的第一相位和第二相位之间并入脉冲间延迟;

(c) 沿双相电流刺激获取多个时间位置处的瞬态电极电压; 以及

(d) 基于跨所述多个时间位置处的瞬态电极电压, 确定在电极-电解液/组织界面处的电极的等效电路参数。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述通过确定在电极-电解液/组织界面处的电极的等效电路参数, 确定所述生物阻抗。

17. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述生物阻抗包括在生物有机体或系统中的电极-电解液/组织处的阻抗。

18. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述多个时间位置包括沿所述双相电流刺激的至少三个位置。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述多个时间位置包括在 (i) 第一相位电流应用的开始, (ii) 第一相位电流应用的结尾, (iii) 脉冲间延迟的结尾处进行电压测量。

20. 根据权利要求15所述的方法, 其中响应于测量瞬态电压增量而估计组织-溶液电阻 R_s , 而测量瞬态电压增量是响应于在所述双相电流刺激中瞬态电流的应用。

21. 根据权利要求15所述的方法, 其中基于刺激电极的初始纯电容充电来估计双层电容 C_{dl} 。

22. 根据权利要求15所述的方法, 其中用于在所述电极-电解液/组织界面处的电极的所述等效电路被建模为Randles电池, 其具有电荷转移电阻 R_{CT} , 双层电容 C_{dl} 和组织-溶液电阻 R_s 。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中因为当电极过电位小时电容电荷注入占主导, 使用低强度刺激允许电极中的双层电容 C_{dl} 的估计。

24. 根据权利要求22所述的方法, 其中在所述脉冲间延迟期间, 可控的放电发生, 从其确定电荷转移电阻 R_{CT} 。

25. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述方法可应用于集成进可植入式或商用神经刺激器系统。

26. 根据权利要求15所述的方法, 其中确定生物阻抗可以用于监视平滑肌收缩/放松波的传播。

27. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述低强度双相电流刺激被时间交织, 以便用作生物标记物来监视平滑肌传播活动。

28. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述设备被配置用于支持通过所附接电极的同时电刺激和记录。

29. 一种测量生物阻抗的方法, 包括通过注入具有脉冲间延迟的单个低强度双相电流刺激并且获取在三个指定好的定时处的瞬态电极电压来确定电极的等效电路。

30. 一种测量生物阻抗的设备, 包括:

电极;

计算机处理器; 以及

存储可由所述计算机处理器执行的计算机程序的存储器;

所述计算机程序配置成,当被执行时,通过注入具有脉冲间延迟的单个低强度双相电流刺激并且获取在三个指定好的定时处的瞬态电极电压来确定电极的等效电路。

对可植入式刺激器使用双相电流刺激激励的生物阻抗测量方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2014年4月29日提交的美国临时专利申请序列号61/985,583的优先权和权益,其整体内容通过援引并入在此。

关于联邦赞助的研究或开发的声明

[0002] 不适用

计算机程序附录的通过援引并入

[0003] 不适用

受版权保护的材料的注意

[0004] 本专利文档中的材料的一部分受美国和其他国家的版权法下的版权保护。版权的所有人并不反对由专利文档或专利公开的任何人的传真复制,如其在美国专利和商标局中公共可获得的文件或记录,但无论如何以其他方式保留所有的版权。版权所有人在此并不放弃其令该专利文档保持保密的权利,包括但不限于其根据37C.F.R. §1.14的权利。

背景技术

[0005] 1. 技术领域

[0006] 本技术公开一般地涉及电刺激器,并且更具体地,涉及确定针对于电刺激器的生物阻抗。

[0007] 2. 背景讨论

[0008] 功能电刺激器的适当应用依赖于具有在电极-电解液界面处的生物阻抗的一些知识。阻抗也可以用作以下的指标:(1)评估电极和目标组织之间的邻近度,(2)估计刺激参数的安全边界,和/或(3)用作监视内部器官的活动(即,肠/结肠/胃中的平滑肌的收缩/放松)或血管张力的生物标记。

[0009] 用于估计生物阻抗的一种简单方法是基于在固定频率处的小正弦电流的注入和在电极处的诱发电压的测量。然而,该方法仅能提供在给定频率处的阻抗的信息而不具有可用的等效电路模型。

[0010] 在另一个方法中,电化学阻抗谱(EIS)已经广泛应用于导出电极-电解液阻抗。EIS是基于电极的伪线性特性并且小的AC电位(典型地在1和10mV之间)被应用于激励电化电池。然而,电极-电解液/组织阻抗并非线性。因此,激励电压的加倍可能并不必然如期望的那样加倍施加的电流,而刺激通常诱发在电极处的大瞬变电压。因此,EIS看起来并不是用于刺激电极的阻抗测量的最佳方法。此外,EIS方法的硬件成本较高,当将EIS集成进神经刺激器时需要额外的复杂度。

[0011] 已经提出基于电压/电流脉冲激励的生物阻抗测量以推断出三元素Randles电池电极模型的参数。这些建议之一涉及向电极内注入电流刺激并且测量得到的电压,但是仅可以导出电极-组织电阻。在一个方法中出现了复杂的计算,其复杂度阻碍了其被并入到可植入式刺激器内。这些方法之一能够获取Randles电池的所有参数,但先决条件是向电极递

送具有有限脉冲宽度的刺激,这不仅实现起来有问题并且将造成电极过电位高于其水窗(“water window”)。因此,可以看出就确定生物阻抗而言已经做出略微成功的多种尝试。

[0012] 因此,需要一种可行的解决方法来用于确定在电极-电解液/组织界面处的生物阻抗。

发明内容

[0013] 获得关于电极的等效电路参数的信息在许多方面是有用的,例如电极替换和刺激信号生成。通过使用等效电路参数,可以对刺激参数设置安全边界,以便不超过电极的水窗。提供了一种阻抗测量技术,其具有使用可植入式神经刺激器和现成的处理单元(例如,微控制器)的实施的验证的概念。通过注入处于若干微安到几十微安范围内、具有刻意插入的脉冲间延迟的单一低强度双相电流刺激,并且通过获取在三个指定好的定时间隔处的瞬态电极电压,所提供的技术产生电极等效电路的参数。

[0014] 使用低强度刺激允许导出电极双层电容,因为当电极过电位小时,电容电荷注入起主导。插入脉冲间延迟创建了用于估计法拉弟电阻的控制的放电时间。通过测量(a)分离的电路元件所构成的仿真的Randles电池的阻抗以及(b)使用定制的铂电极阵列来将估计的参数与从阻抗分析器所导出的结果进行比较,所提供的方法已经被验证。

[0015] 这里所提供的方法可以被集成进可植入式或商用的神经刺激器系统,而在功耗、硬件成本和计算方法具有低的开销。当前商用的神经刺激器仅可以测量在给定频率处的电极阻抗。相比较而言,本公开产生电路参数,其辅助确定电极和组织之间的邻近度,并且还可以用于设置刺激参数以阻止电极破坏。

[0016] 在本公开中,激励是基于使用具有脉冲间延迟的双相电流脉冲。该技术使用了电极特性本身,其中当电极过电位小时并且法拉弟电荷转移过程并不发生时,纯电容电荷注入主导从电极到组织的初始电荷转移。刻意指定的脉冲间延迟周期接着以简单的计算和低硬件成本而被应用以获取电极的Randles电池模型的参数。插入的脉冲间延迟的范围主要取决于确定其放电时间常量的电极的尺寸以及现成的处理单元(即,微处理器)的分辨率。脉冲间延迟的长度必须被设置成确保腐坏电极的过电位大于量化器(即,模数转换器)的最小分辨率。一般来说,最大脉冲间延迟可以被设置近似于电极放电时间常量的2.8倍。

[0017] 在一个实施方式中,所提供的技术采用双相电流刺激激励来产生电极的等效电路模型的参数,而没有复杂的计算和硬件设置。此外,所提供的技术可以方便地集成进商用系统而具有很少的额外开销,因为现代的刺激器通常被设计成允许使用生成双相电流刺激来驱动电极。所提供的技术可以应用于许多各种不同的刺激器,并且也可应用于针对假体器官的可植入式刺激器。

[0018] 在一个实施方式中,为了监视内部器官沿胃肠道(即胃、肠、结肠)的传播活动或血管平滑肌的张力,可以执行放置在组织顶部上的多个电极的同时多部位刺激以实时测量生物阻抗变化。重要的是要知道向这些电极递送的刺激必须是时间交织的,以确保递送的电流确实流向地/参考电极,而非流进附属的刺激电极。上述的设置使得能够测量胃肠道的传播的慢波或针对于闭环可植入式刺激物的血压。其也可以用于对肠的/自律神经系统的临床研究。

[0019] 将在本说明书的下面部分公开本技术的另外方面,其中具体实施方式用于全面公

开本技术的优选实施方式而不对加以限制。

附图说明

[0020] 通过参考下面的附图将更为全面地了解本公开的技术,而这些附图仅用于说明性的目的:

[0021] 图1是人体内的电极放置的示图,例如可以使用本公开的一个实施方式。

[0022] 图2是如图1中所看到的多个电极的阻抗的绘图,如在本公开的一个实施方式内所使用的。

[0023] 图3A到3C是与Randle电池、步进电流刺激和电极电压波形相关联的示意和波形图。

[0024] 图4A和图4B是脉冲间延迟(图4B)内的双相电流刺激和在电极(图4A)处的感应电压,其根据本公开的一个实施方式可以用于确定Randle电池的参数。

[0025] 图5A和图5B是使用片上系统(SoC)的多通道神经刺激物的示意图,其根据本公开的至少一个实施方式来确定生物阻抗。

[0026] 图6A和图6B是根据本公开的至少一个实施方式的对于在两个不同强度等级处的脉冲间延迟内的双相电流刺激的电极响应的波形图。

[0027] 图7A到图7C是根据本公开的至少一个实施方式用于测试生物阻抗测量的3x 9铂聚酰亚胺电极阵列。

[0028] 图8A和图8B是根据本公开的至少一个实施方式确定的电极的估计的电路参数与变化的脉冲宽度和强度比较的绘图。

[0029] 图9是根据本公开的一个实施方式的用于确定生物阻抗的方法的流程图。

具体实施方式

[0030] 1. 介绍

[0031] 当理解电极-电解液界面的阻抗时,明显的优势从电极-刺激应用导出。如果电路参数已知,可以确定刺激强度和脉冲宽度的限度以便不超过电极使用不足的水窗和刺激器的适应电压。通过本公开来表征电极-电解液界面也为额外的应用提供优势。

[0032] 图1示出将这里所公开的生物阻抗表征方法应用于示出为位于内部器官内的可能位置处的电极18以用于跟踪平滑肌活动的示例性实施方式。

[0033] 通过将这些技术应用于内部器官(例如,胃12、大肠14和小肠16)的正常或病态平滑肌,可以通过电极-电解液界面中的阻抗变化来监视肌肉活动的收缩/放松。

[0034] 图2绘出对于图1A中所看到的六个电极的每个,代表由于平滑肌收缩/放松所产生的慢波的传播的阻抗变化,通道之间的传播方向由箭头示出。应该注意到的是电极放置并不限于在图1A中所绘出的位置。通过在内部器官(例如小肠和大肠和胃)的正常或病态平滑肌上应用多电极并且执行公开的生物阻抗测量,可以在活的肌体内或在体外监视平滑肌收缩/放松波的传播。该能力具有显著的优势,因为当前在不破坏其平滑肌或神经网络的情况下,监视或记录活的肌体内的肠道活动是不可行的。在至少一个实施方式中,测量的阻抗信号可以用作对于一个或多个可植入式装置的反馈信号,以用于控制药物递送或任意期望的刺激方式(即,电的、光的、磁的、刺激以及等等)。在另一个实施方式中,相同的方法也可以

用于测量血管的压力,这也可以从激励血管平滑肌的生物阻抗变化来反映。相比较于需要将压力导管插入进目标器官以便测量单个压力点并且因此利用那些系统进行多部位活动监视是不可行并且不现实的常规方法,这用作用于记录平滑肌活动的替代工具,并且可以无创性地执行。所提供的生物阻抗技术采用小电流、短的刺激脉冲以便确保刺激不激励平滑肌活动,而同时获取关于与平滑肌活动相关的生物阻抗变化的信息。此外,所提议的方法也使得能够通过相同的电极来进行同时的电记录和刺激。由于具有大的脉冲宽度和高强度的刺激通常用于激励神经元/肌肉,用于生物阻抗测量的低强度和短刺激可以同时共同登记(“co-registered”)到相同的电极而由强刺激所造成的伪差(“artifact”)可以在频域中被简单地滤除。

[0035] 根据所提供的技术的生物阻抗测量提供多个重要的特征。(a) 简单的双相电流激励被用于测量生物阻抗,由此该方法可以应用于商业神经刺激器。(b) 基于双相电流刺激的测量确保在电极处的电荷平衡,克服了累积电荷的问题,累积电荷造成在电极处的DC偏移,当使用单相刺激时会影响法拉弟电阻的测量。(c) 通过利用刺激电极的初始纯电容充电,可以轻易地估计双层电容。(d) 在刺激参数中指定的脉冲间脉冲延迟使得能够估计法拉弟电阻。(e) 所提供的技术向用户提供一种方式来基于估计的电极参数来设置刺激参数以避免电极或组织破坏。下面的段落描述该生物阻抗测量方法的细节。

[0036] 2. 电极上的电压瞬态

[0037] 电荷通过两个主要机制从电极递送:电容电荷注入和法拉弟电荷注入。生物阻抗可以通过等效电路来示意性地示出。

[0038] 图3A图示出简单三元素Randles电池电极-电解液模型的示例实施方式30,其示出从刺激器32到电路的连接,该电路包括电荷转移电阻 R_{CT} 34、双层电容 C_{dl} 36和示出为连接到地的组织-溶液电阻 R_s 38,由于两种机制都被引入,在此采用该模型的示例实施方式。

[0039] 图3B和图3C绘出当以 I_0 的强度和 t_{catho} 的脉冲宽度注入(单个非双相)步进电流刺激时的电极瞬态电压波形(图3B)。通过使用拉普拉斯变换,电极模型的阻抗和阴极刺激被分别表达为 $R_{CT}/(1+sR_{CT}C_{dl})$ 和 I_0/s 。通过对阻抗-刺激的积的逆拉普拉斯变换,可以导出得到的电压:

$$V_e = \left(I_0 \times R_s + I_0 \times R_{CT} \left(1 - \frac{-t}{R_{CT} \times C_{dl}} \right) \right) u(t) \quad (1)$$

[0040] 当瞬态电流流经 R_s 时,公式(1)中的 $I_0 R_s$ 是瞬态电压增量。在针对 R_s 的估计激发刺激后,可以立即测量到该电压。公式(1)中的第二项从刺激电流得到,该刺激电流对 C_{dl} 进行充电。随着脉冲宽度的增加,该电压降接近 $I_0 R_{CT}$ 并且到达稳定。在完成了刺激后,存储在 C_{dl} 中的电荷通过电阻路径被放电,并且在电极上得到的电压逐渐地减小。可以从公式(1)推导出具有足够长的脉冲宽度的刺激可以将电极过电位的后续电压增量驱动到接近 $I_0 R_{CT}$ 并且允许 R_{CT} 的快速推导(“derivation”)。然而,这也可能在其水窗的范围内驱动电极过电位,造成电极或组织破坏。如这里关于电机所使用的术语“水窗”是物质(例如,水)的电化学窗口(EW),如在其之间物质既不氧化也不减小的电压范围。该范围对于电极的有效性是重要的,因为在该范围之外,水被电解。返回到 R_{CT} 的讨论,应该注意到的是一旦电极刺激在该范围之外,则不能确定 R_{CT} ,因为基于公式(1)并不能估计 C_{dl} 。

[0041] 根据上述的叙述,寻找更为刻意的刺激波形,以用于激励电极以便以更少的计算和阻止电极/组织破坏(超过水窗)来产生Randles电池电极模型的所有参数。这里公开了用于阻抗测量的具有脉冲间延迟的双相电流刺激,其细节将在下面提供。

[0042] 3.生物阻抗测量方法

[0043] 通过仔细研究在图3B和图3C中示出的瞬态电极电压,可以发现在 I_0R_s 的初始电极电压增量后,存在一个短的时间段,其中电极电压线性地增长(图3B中的 ΔV)。该线性电压增加是由于纯电容电流充电 C_{dl} ,并且其值取决于电位变化率。基于电荷保留,在该时间段的电压增量可以表达为:

$$\Delta V = \frac{I_0 \times t}{C_{dl}} \quad (2)$$

[0044] 一旦电极过电位进一步增加,通过 R_{CT} 的法拉弟电流开始传导来自于刺激器的相对大部分的注入电流,并且电极过电位的增量变得非线性。

[0045] 图4A和图4B示出使用具有图4B中的刻意插入的脉冲间延迟的低强度、短周期双相电流刺激,其响应在图4A中看见。重要的是注意到图4A中的刺激的脉冲宽度和强度被设置为小的,从而其确实仅引起纯电容充电,其造成电极过电位中的线性增长,而常规的具有更高强度或更长脉冲宽度的电流刺激将造成如图3B中所示的电容和法拉弟电荷转移,使得获取Randles电池电极模型的过程复杂化。使用小的和短的刺激可以最小化法拉弟电流的部分,允许通过简单地测量在主脉冲的末尾处得到的电极电压(在图4A中示为 V_1),执行估计 C_{dl} 。随后,在脉冲间延迟 $t_{interpulse}$ 期间,存储在 C_{dl} 中的电荷无源地(“passively”)放电并且得到的电极电位 V_e 由下面给出:

$$V_e = (V_1 - I_0 R_s) \left(\frac{-t}{e^{R_{CT} \times C_{dl}}} \right) \quad (3)$$

[0046] R_{CT} 因此可以被导出为:

$$R_{CT} = \frac{-t_{interpulse}}{\left(C_{dl} \ln \left(\frac{V_e}{V_1 - I_0 R_s} \right) \right)} \quad (4)$$

[0047] 插入脉冲间延迟提供可控的放电时间和已知的定时来对电极电位进行采样。一旦在脉冲间周期的末尾获取电极电压(示出为图4A中的 V_2),可以确定 R_{CT} 。最后,在图4B的后半部分中所看到的补偿脉冲被应用以保持电荷平稳。否则,当执行频繁监视电极阻抗时,累积的冗余电荷可能造成在电极处的DC偏移,并且DC偏移可能影响法拉弟过程,例如影响 R_{CT} 。

[0048] 4.测量设置

[0049] 所公开的生物阻抗测量技术目标在于应用,包括递送电荷以激活神经元的神经刺激器,其操作响应于确定在电极-电解液/组织界面处的生物阻抗而获益。

[0050] 图5A和图5B是使用片上系统(SoC) 52的多通道神经刺激器的示例实施方式50,以生成对于一组电极54(例如包括刺激电极55a和地电极55b)的双相电流刺激,其具有可编程的脉冲极性、强度、脉冲宽度和脉冲间延迟。例如而非限制,电极可以包括Ag-AgCl电极。所示出的控制电子设备56用于登记来自于SoC输出的信息,也看到其例如耦合到显示设备(即,示波器)。

[0051] FPGA 60被编程为向SoC52发送刺激命令。本领域技术人员将认识到FPGA可以由其

他电路来代替,例如处理器(MCU、DSP、ASIC、其他形式的控制电路和其组合,而不偏离本发明的教导)。SoC的数字控制电路例如示为具有全局数字控制器64、电平位移器66和第一缓冲器68(在所期望的多个缓冲器内),以解码命令和控制神经刺激器70,该神经刺激器被配置成生成期望的电流刺激。所示出的神经刺激器70具有本地数字控制器72、电流驱动器74和解复用器76。在该例子中,刺激器的电流驱动器74被绘出为包括电平位移器78,用于移位逻辑电平以控制高电压(HV)输出级84,和充电消除电路(例如,晶体管)86。来自于本地控制电路的比特也驱动数模(DAC)转换器80(例如,4比特DAC),其输出驱动电流镜像器82,该电流镜像器的输出控制HV输出级84。每个输出HV输出级连接到1-到-4解复用器76,其扩展刺激器的输出通道的数目(即,40HV输出级构建160通道刺激器)。解复用器76被示出为具有针对于输出89的高电压驱动器/缓冲器,该输出89配置成耦合到电极。

[0052] 输出由电路56捕获和处理,该电路56被绘出为包括复用器90、模数转换器(ADC)92和用于将测量的波形信息处理为生物阻抗测量值的电路94。可以通过不同形式的电路(例如,离散逻辑、可编程阵列、专用集成电路或可编程元件的任意期望组合)来执行将来自于ADC的数字输出处理成生物阻抗测量值。在所示出的例子中,微控制器(例如,来自于微芯技术有限公司的P1C16F887)用于多路复用90所获取的瞬态电极电压、将模拟信号转换成数字92(例如,内置10比特ADC),以及用于处理信号以确定生物阻抗。在所示出的例子中,ADC设置成仅对三个电压(V_0 、 V_1 和 V_2)采样。在本例子中,微控制器的采样操作通过来自于SoC的同步信号来触发,其中同步信号通过使用未用的刺激通道来实现,尽管这些单元可以使用任意期望的同步电路(例如,时钟、定时器、计数器、数字逻辑、其他电子电路以及其组合)来同步。来自电路56的输出被示为用于外部显示器58上的捕获和/或显示,和/或是用于计算机处理器和显示器的组合。示波器62也用于监视在刺激期间的诱发电位。

[0053] 应该理解的是根据所提供的技术来收集和处理以得到生物阻抗测量值可以在各种数字电路中轻易地实施。也应该理解的是此类的数据处理可以使用一个或多个计算机处理器装置(例如,CPU、微处理器、微控制器、支持计算机的ASIC等)和相关的存储器(例如,RAM、DRAM、NVRAM、FLASH、计算机可读介质)来轻易地实施,由此存储在存储器中并且可在处理器上执行的指令代码(可编程)执行这里所述的各种处理方法的步骤。就存储器和计算机可读介质是非瞬态而言,所提供的技术关于存储器和计算机可读介质来说是非限制性的,并且因此不构成瞬态电子信号。

[0054] 为了使用所提议的阻抗测量方法有效,执行两个验证测试。在第一测试中,所提议的方法被应用于由具有已知值的离散组件所构成的仿真Randles电池上。在第二测试中,在UCLA开发的定制电极的阻抗被仿真。刺激电极和Ag-AgCl参比电极(例如,P-BMP-1、ALA科学器件,NY)被浸入到磷酸盐缓冲液(PBS)(0.9%氯化钠的浓度)。同时,使用相同的设置、通过阻抗分析器(HP 4194A)来测量电极的阻抗,以进行验证和比较。

[0055] 5. 试验性结果和讨论

[0056] 仿真的Randles电池的每个离散组件的值(R_{CT} 、 R_s 、 C_{dl})分别是100k Ω 、10k Ω 和30nF。以10 μ A和100 μ A的强度、1ms的脉冲宽度和1ms的脉冲间延迟来对该电路模型应用双相刺激并且测量所需要得到的电压。

[0057] 图6A和图6B绘出两个相应得到的电极电压的测量波形,并且估计的组件值在这些图中被示出为在10 μ A处, R_{CT} =96.7k Ω , R_s =12k Ω , C_{dl} =32nF,在100 μ A处, R_{CT} =74.3k Ω , R_s

$=10.25\text{k}\Omega$, $C_{dl}=41\text{nF}$ 。可以看到使用小的刺激电流提供更为精确的结果,而当使用大的刺激时,展示出与这些 R_{ct} 和 C_{dl} 的标称值更大的差异。这可能是由于刺激器驱动器的非线性。

[0058] 图7A到图7C绘出在对所公开的技术的进一步评估时所使用的3x 9铂聚酰亚胺电极阵列。图7A绘出该电极阵列的单个电极,而图7B绘出示出为具有 $46.7\mu\text{m}$ 直径的电极的一个触点。在图7C中,可以看见整个电极结构。测量3x 9铂电极的阻抗,该铂电极制造在柔性聚酰亚胺衬底上。Omnectics连接器(A79026-001,Omnectics连接器公司,NM)用于将电极连接到刺激器输出。每个单个的电极具有近似 $200\mu\text{m}\times 500\mu\text{m}$ 的面积和40暴露的圆形区域。电极的 R_{ct} 、 R_s 和 C_{dl} 首先被表征并推测为近似 $1.8\text{k}\Omega$, $15\text{k}\Omega$, 和 176nF (使用HP 4194A)。随后,双相刺激被注入进电极。

[0059] 图8A和图8B分别绘出基于变化的刺激脉冲宽度和刺激强度估计的电极的电路参数。可以看出估计的 R_s 处于 $1.9\text{--}2.0\text{k}\Omega$ 的范围,接近于来自HP4194A的结果。然而,随着刺激脉冲宽度和强度增加,更多的电荷被递送到电极以逐步升高电极过电位。因此,法拉弟电流逐渐地增加并且其影响 C_{dl} 和 R_{ct} 的估计。结果和观察表明使用小的刺激电流是优选的,以便精确地估计电极的等效电路模型的参数。应该注意到的是与来自HP 4191A的结果相比,我们所测量的 R_{ct} 和 C_{dl} 存在偏离。这可能是由于事实上执行了大信号分析,而非小信号分析。

[0060] 图9示出本公开的生物阻抗测量的示例实施方式110。看到双相电流刺激正在被注入,其具有第一相位112、脉冲间延迟114和第二相位116。瞬态电极电压被登记118,例如沿第一相位和脉冲间延迟的至少三个选择的点(例如,第一相位的开始和结尾,以及脉冲间延迟的结尾)。一旦电压被转换为数字信号,它们被处理120以确定等效电路参数。

[0061] 在至少一个实施方式中,测试电极的材料是已知具有伪容量的铂。然而,对于电容性电极,例如氮化钛和氧化钽,所提议的方法也可以应用于估计 C_{dl} 和 R_s 。此外,不像使用在可植入神经刺激器中的其他阻抗测量方法,所提议的方法也可以产生针对于 C_{dl} 和 R_{ct} 二者的值,而非仅 R_s 值。利用 C_{dl} 和 R_{ct} 的知识,刺激强度和脉冲宽度的上安全边界可以被设置为确保电极过电位不超过其水窗。

[0062] 6. 结论

[0063] 公开双相电流激励以测量和估计Randles电池电极模型的等效电路参数。由刺激器SoC和微控制器/FPGA构成的概念验证的系统被实施以生成所需的刺激,并且执行电极电压获取。当电极过电位小时,对电极的主导电容充电特性进行利用,通过注入小的电流并且测量电极电压,可以产生双层电容。通过已知的双层电容和电极电压的采样,通过插入预定的放电时间,可以导出法拉弟电荷转移电阻。仅需要三次采样电极瞬态电压并且不需要复杂的计算和硬件,使得该方法对于可植入式刺激器和商用神经刺激器是有吸引力的。

[0064] 此外,测量的电极瞬态电压或所述生物阻抗可以用作一种新颖的手段来监视/跟踪胃肠道或血管的平滑肌活动,提供可行的生理学信号。

[0065] 可以参考根据技术、和/或算法、方程或其他计算描述(其也可以实施为计算机程序产品)的实施方式的方法和系统的流程示出来描述本技术的实施方式。在这方面,流程图、算法、方程或计算描述中的流程图的每个块或步骤、以及块(和/或步骤)的组合可以通过各种手段来实施,例如硬件、固件、和/或包括在计算机可读程序代码逻辑中的一个或多个计算机程序指令。如将理解的,任意这样的计算机程序指令可以被加载进计算机上,包括

但不限于通用计算机或专用计算机,或其他的可编程处理设备,以产生一种机器,使得在计算机或其他可编程处理设备上执行的计算机程序指令生成用于实施在流程图的块中指定的功能的装置。

[0066] 相应地,流程图、算法、方程、或计算描述的块支持用于执行指定功能的装置的组合、用于执行指定功能的步骤的组合、以及计算机程序指令,例如包括在计算机可读程序代码逻辑装置中,用于执行指定的功能。也将理解的是流程图的每个块、算法、方程或计算描述以及在此描述的其组合可以通过基于专用硬件的计算机系统来实施,其执行指定的功能或步骤,或专硬件和计算机可读程序代码逻辑的组合。

[0067] 进一步,例如包括在计算机可读程序代码逻辑中的这些计算机程序指令也可以存储在计算机可读存储器中,其可以引导计算机或其他可编程处理设备,以类似的方式来发挥功能,使得存储在计算机可读存储器中的指令产生加工的制品,其包括实施在流程图的块中指定的功能的指令装置。计算机程序指令也可以被加载进计算机或其他可编程处理设备上,以便造成将要在计算机或其他可编程处理设备上执行的一系列的操作步骤,以产生计算机实施的过程,使得在计算机或其他可编程处理设备上执行的指令提供用于实施在流程图、算法、方程或计算描述的块中指定的功能的步骤。

[0068] 将进一步理解这里使用的“编程”指代可以由处理器执行的一个或多个指令以执行如这里所描述的功能。编程可以包括在软件、固件或软件和固件的组合中。编程可以存储在本地区于设备的非瞬态介质中,或可以远程地存储在例如服务器上,或编程的所有或部分可以本地和远程地存储。远程存储的编程可以通过用户发起下载(推送)到设备上,或自动地基于一个或多个因素下载(推送)到设备上。将进一步理解的是如这里所用的,术语处理器、中央处理单元(CPU)和计算机同义地使用,以指示能够执行编程并且与输入/输出接口和/或外围装置通信的装置。

[0069] 从这里的描述,将理解到的是本公开包括多个实施方式,包括但不限于下面:

[0070] 1. 一种生物阻抗测量设备,包括:(a) 电极刺激电路,其配置用于向所附接的电极生成低强度双相电流刺激;(b) 其中所述双相电流刺激包括第一极性的第一相位、相位间延迟和跟着的第二极性的第二相位;(c) 模数转换器,其配置用于耦合到所述电极,以用于响应于所述双相电流刺激来登记电压波形;(d) 至少一个处理器;(e) 存储器,其存储由所述至少一个处理器可执行的指令;(f) 所述指令在由所述至少一个处理器执行时,执行包括以下的步骤:(f) (i) 在所述双相电流刺激期间获取在多个点处的瞬态电极电压;以及(f) (ii) 响应于关于所述双相电流刺激和其脉冲间延迟来分析所述瞬态电极电压,确定电极等效电路的参数。

[0071] 2. 根据任意在前的实施方式的设备,其中所述通过确定在电极-电解液/组织界面处的电极的等效电路参数,确定所述生物阻抗。

[0072] 3. 根据任意在前的实施方式的设备,其中所述生物阻抗包括在生物有机体或系统中的电极-电解液/组织处的阻抗。

[0073] 4. 根据任意在前的实施方式的设备,其中获取电压的所述多个点包括沿所述双相电流刺激的至少三个位置。

[0074] 5. 根据任意在前的实施方式的设备,其中用于获取电压的所述多个点包括(i) 电流应用的第一相位的开始,(ii) 第一相位的结尾,(iii) 脉冲间延迟的结尾。

[0075] 6. 根据任意在前的实施方式的设备, 其中响应于测量瞬态电压增量而估计组织-溶液电阻 R_s , 而测量瞬态电压增量是响应于在所述双相电流刺激中应用瞬态电流。

[0076] 7. 根据任意在前的实施方式的设备, 其中基于刺激电极的初始纯电容充电来估计双层电容 C_{dl} 。

[0077] 8. 根据任意在前的实施方式的设备, 其中用于在所述电极-电解液/组织界面处的电极的所述等效电路被建模为Randles电池, 其具有电荷转移电阻 R_{CT} , 双层电容 C_{dl} 和组织-溶液电阻 R_s 。

[0078] 9. 根据任意在前的实施方式的设备, 其中响应于当电极过电位小时电容电荷注入是主导的, 使用低强度刺激允许电极中的双层电容 C_{dl} 的估计。

[0079] 10. 根据任意在前的实施方式的设备, 其中在所述脉冲间延迟期间, 可控的放电发生, 从而确定电荷转移电阻 R_{CT} 。

[0080] 11. 根据任意在前的实施方式的设备, 其中所述设备被配置用于集成进可植入式或商用神经刺激器系统。

[0081] 12. 根据任意在前的实施方式的设备, 其中确定生物阻抗可以用于监视平滑肌收缩/放松波的传播。

[0082] 13. 根据任意在前的实施方式的设备, 其中所述低强度双相电流刺激被时间交织, 以便用作生物标记物来监视平滑肌传播活动。

[0083] 14. 根据任意在前的实施方式的设备, 其中所述设备被配置用于支持通过所附接电极的同时电刺激和记录。

[0084] 15. 一种用于测量生物阻抗的方法, 包括: (a) 向配置用于在生物系统内使用的刺激电极注入单个低强度双相电流刺激; (b) 在电流刺激的第一相位和第二相位之间并入脉冲间延迟; (c) 沿双相电流刺激获取多个时间位置处的瞬态电极电压; 以及 (d) 基于跨所述多个时间位置处的瞬态电极电压, 确定在电极-电解液/组织界面处的电极的等效电路参数。

[0085] 16. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中所述通过确定在电极-电解液/组织界面处的电极的等效电路参数, 确定所述生物阻抗。

[0086] 17. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中所述生物阻抗包括在生物有机体或系统中的电极-电解液/组织处的阻抗。

[0087] 18. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中所述多个时间位置包括沿所述双相电流刺激的至少三个位置。

[0088] 19. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中所述多个时间位置包括在 (i) 第一相位电流应用的开始, (ii) 第一相位电流应用的结尾, (iii) 脉冲间延迟的结尾处进行电压测量。

[0089] 20. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中响应于测量瞬态电压增量而估计组织-溶液电阻 R_s , 而测量瞬态电压增量是响应于在所述双相电流刺激中瞬态电流的应用。

[0090] 21. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中基于刺激电极的初始纯电容充电来估计双层电容 C_{dl} 。

[0091] 22. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中用于在所述电极-电解液/组织界面处的电极的所述等效电路被建模为Randles电池, 其具有电荷转移电阻 R_{CT} , 双层电容 C_{dl} 和组

织-溶液电阻 R_s 。

[0092] 23. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中因为当电极过电位小时电容电荷注入占主导, 使用低强度刺激允许电极中的双层电容 C_{dl} 的估计。

[0093] 24. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中在所述脉冲间延迟期间, 可控的放电发生, 从其确定电荷转移电阻 R_{ct} 。

[0094] 25. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中所述方法可应用于集成进可植入式或商用神经刺激器系统。

[0095] 26. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中确定生物阻抗可以用于监视平滑肌收缩/放松波的传播。

[0096] 27. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中所述低强度双相电流刺激被时间交织, 以便用作生物标记物来监视平滑肌传播活动。

[0097] 28. 根据任意在前的实施方式的方法, 其中所述设备被配置用于支持通过所附接电极的同时电刺激和记录。

[0098] 29. 一种测量生物阻抗的方法, 包括通过注入具有脉冲间延迟的单个低强度双相电流刺激并且获取在三个指定好的定时处的瞬态电极电压来确定电极的等效电路。

[0099] 30. 一种测量生物阻抗的设备, 包括: 电极; 计算机处理器; 以及存储可由所述计算机处理器执行的计算机程序的存储器; 所述计算机程序配置成, 当被执行时, 通过注入具有脉冲间延迟的单个低强度双相电流刺激并且获取在三个指定好的定时处的瞬态电极电压来确定电极的等效电路。

[0100] 尽管说明书这里包含许多细节, 但这些不应被解释为限制本公开的范围, 而仅仅是提供当前优选实施方式的一些的描述。因此, 将要理解的是本公开的范围完全覆盖对于本领域技术人员可能变得明显的其他实施方式。

[0101] 在权利要求书中, 对单数形式的元素的引用并不意图表示“一个和仅一个”除非明确地如此陈述, 而是“一个或多个”。所公开的实施方式的对于本领域技术人员来说已知的那些元素的所有结构的、化学的和功能性的等同方案将通过参考而明确并入在此, 并且旨在由本权利要求来覆盖。进一步, 无论元素、组件或方法步骤在权利要求中被明确地描述, 本公开中没有元素、组件或方法步骤意在专用于公众。这里没有权利要求元素将被解释为“装置加功能”元素, 除非元素使用短语“装置用于”来明确地表达。这里没有权利要求元素将被解释为“步骤加功能”元素, 除非元素使用短语“步骤用于”来明确地表达。

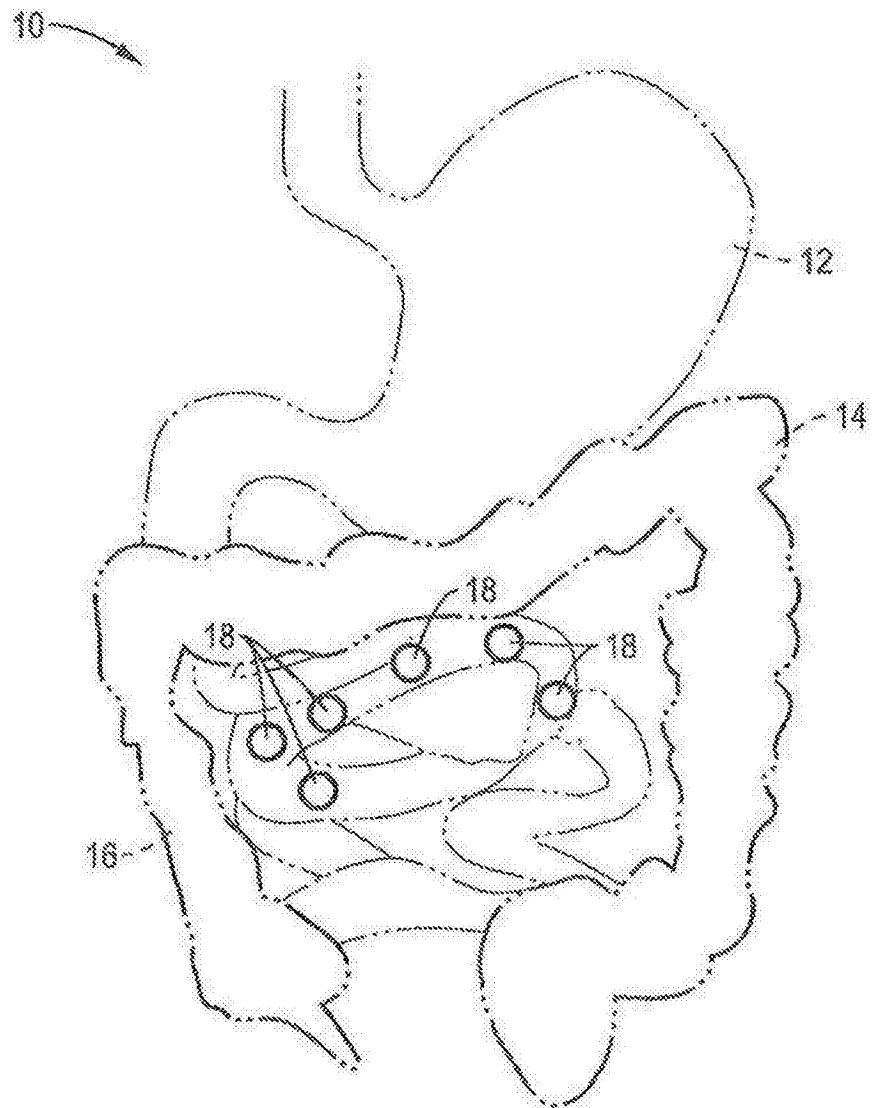


图1

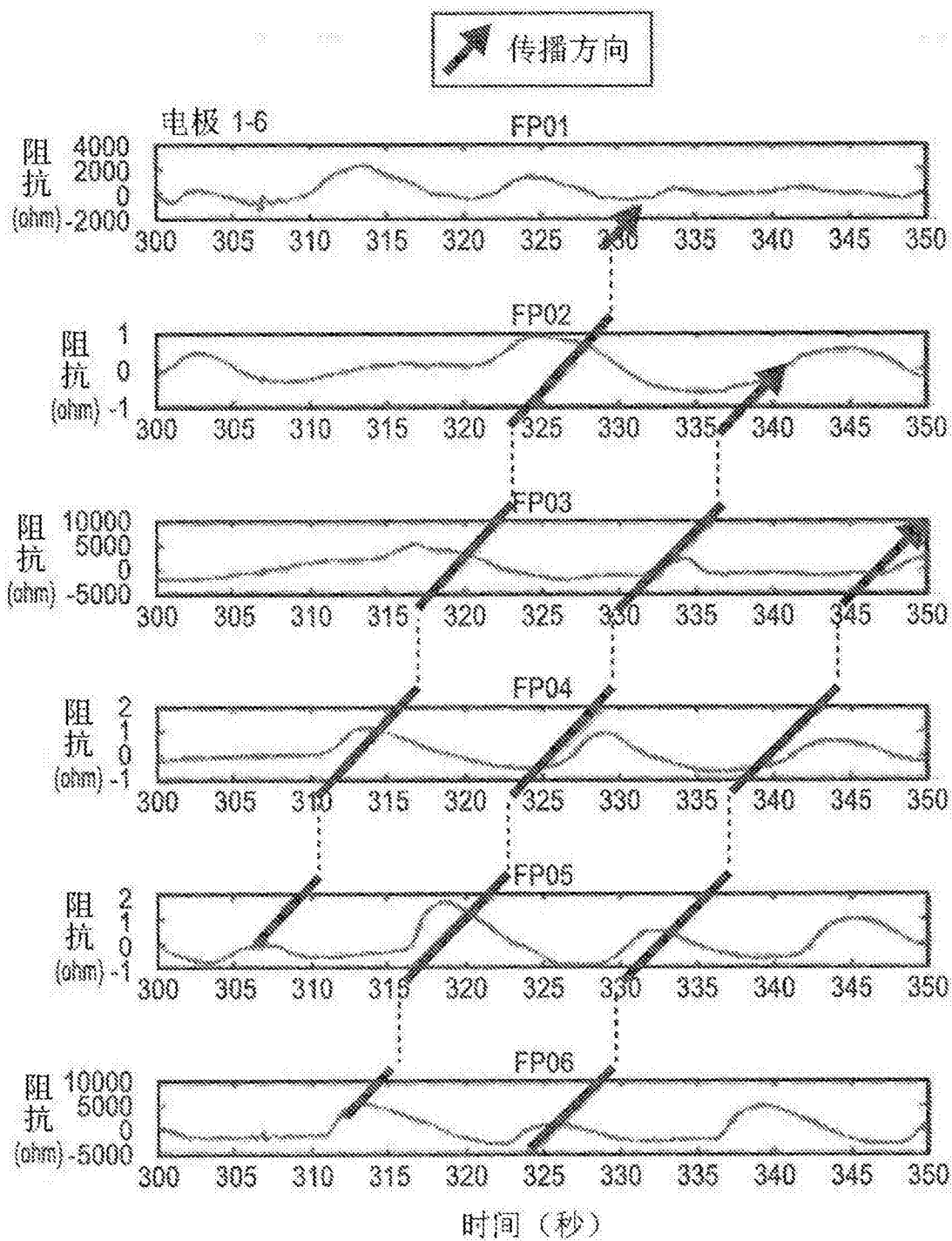


图2

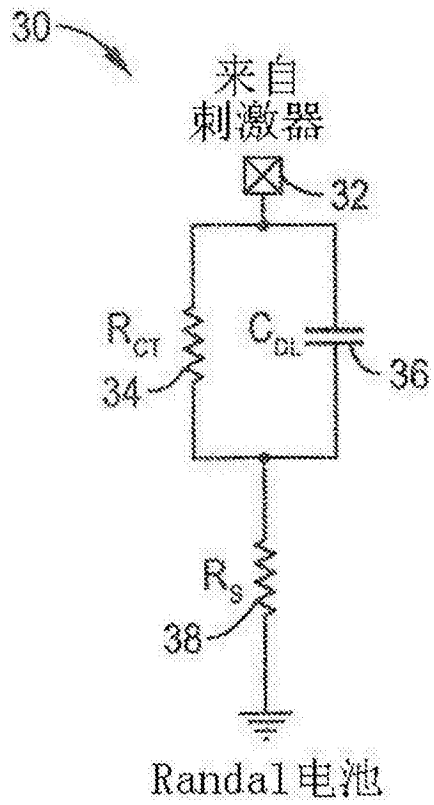


图3A

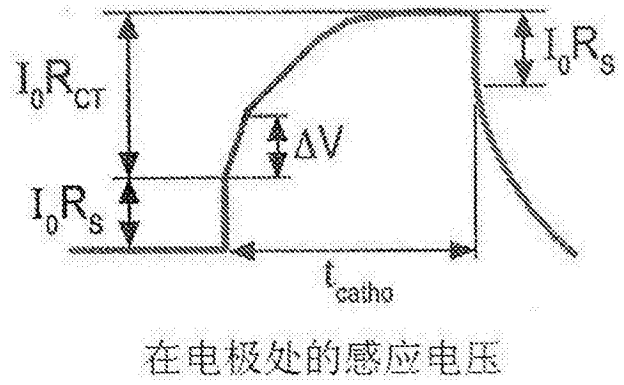


图3B

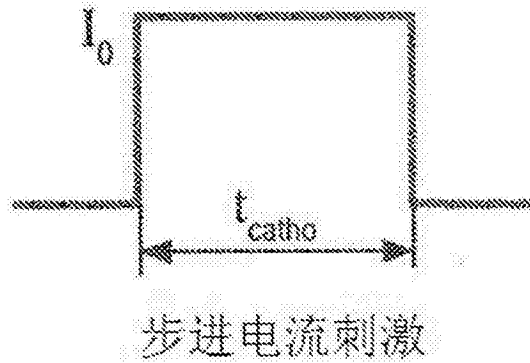


图3C

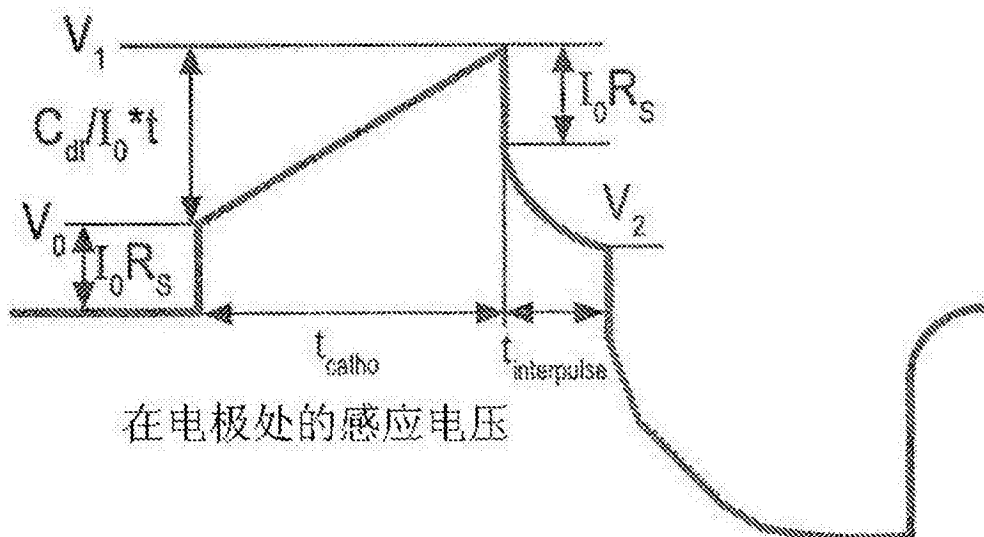


图4A

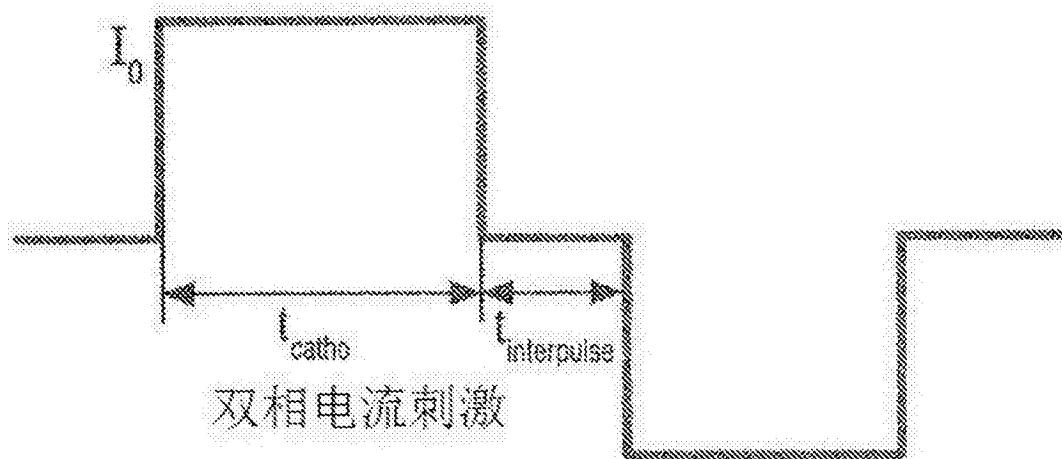


图4B

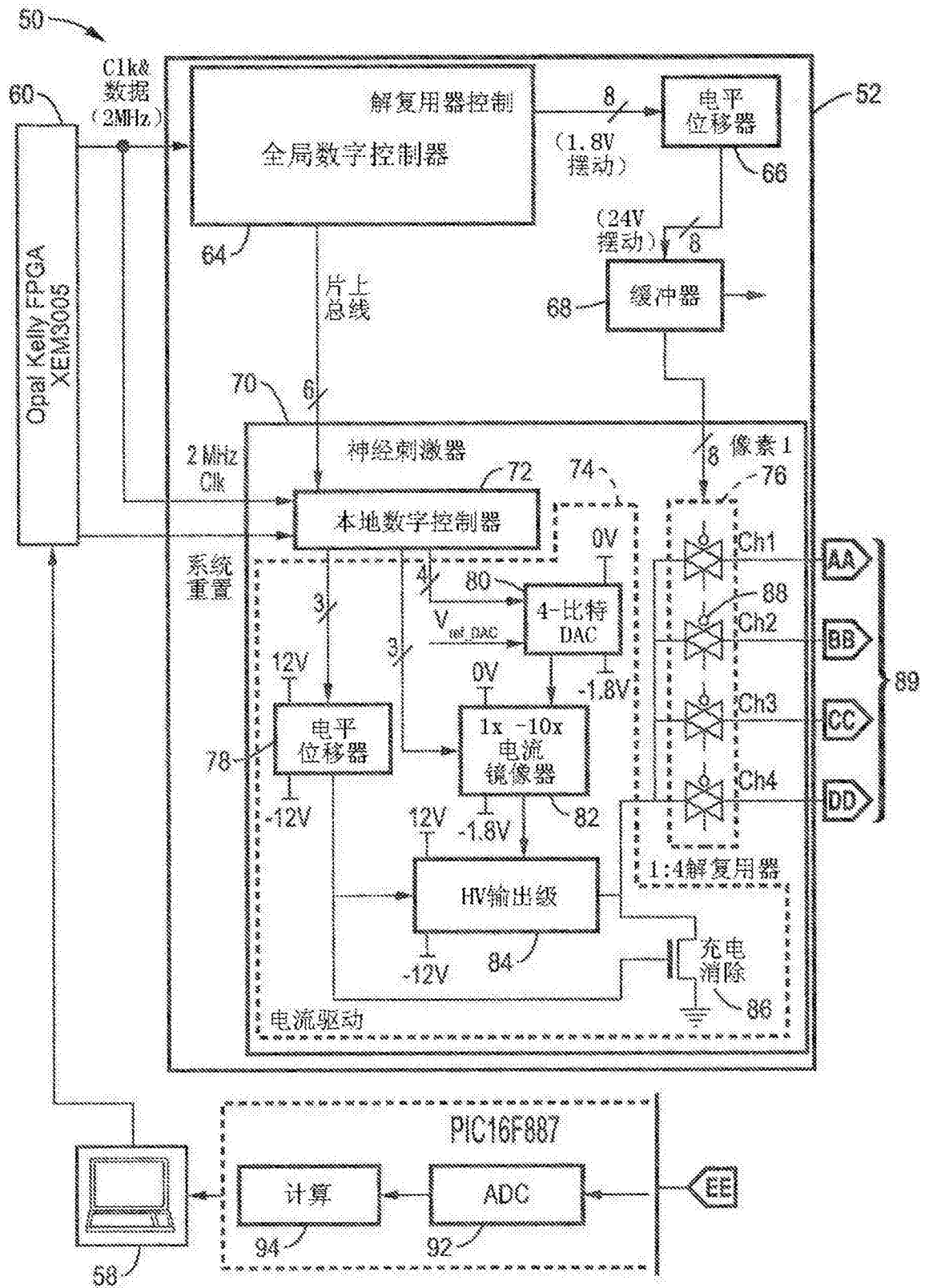


图5A

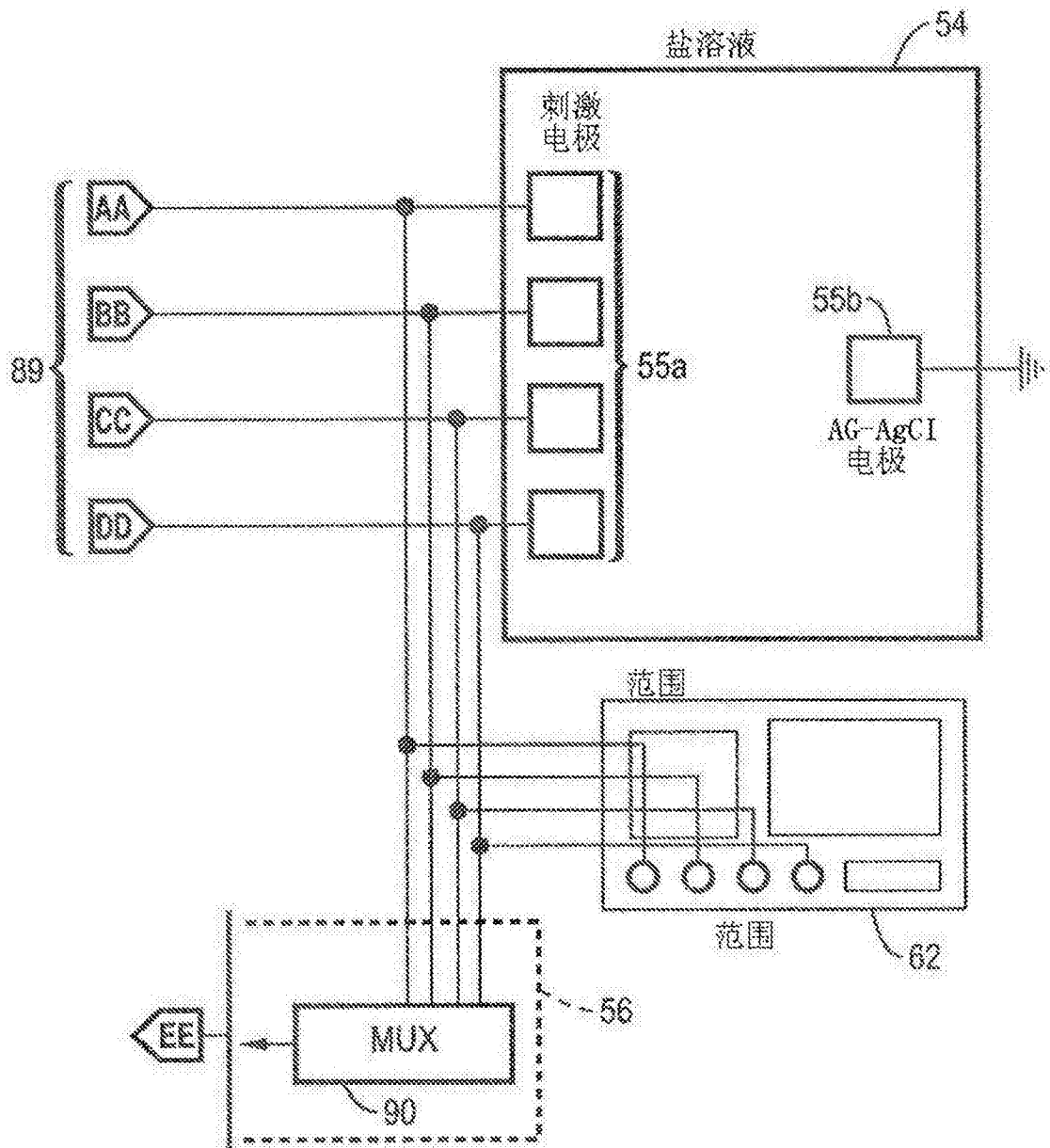


图5B

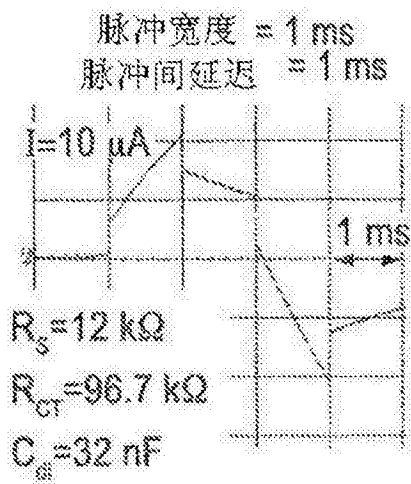


图6A

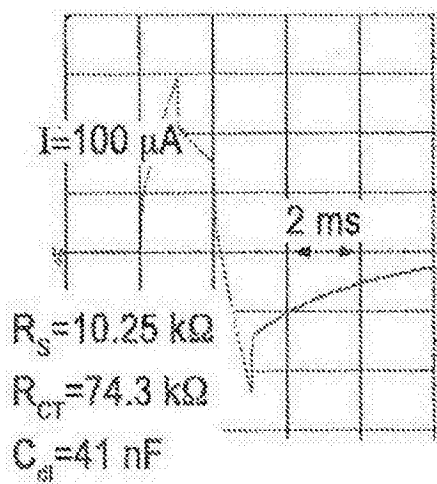


图6B

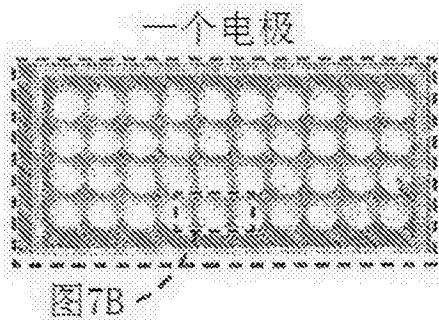


图7A

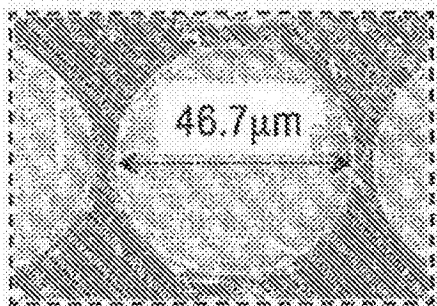


图7B

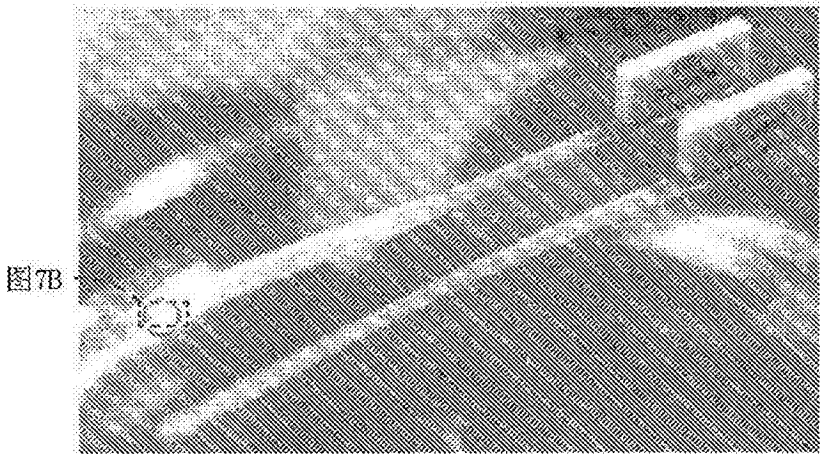


图7C

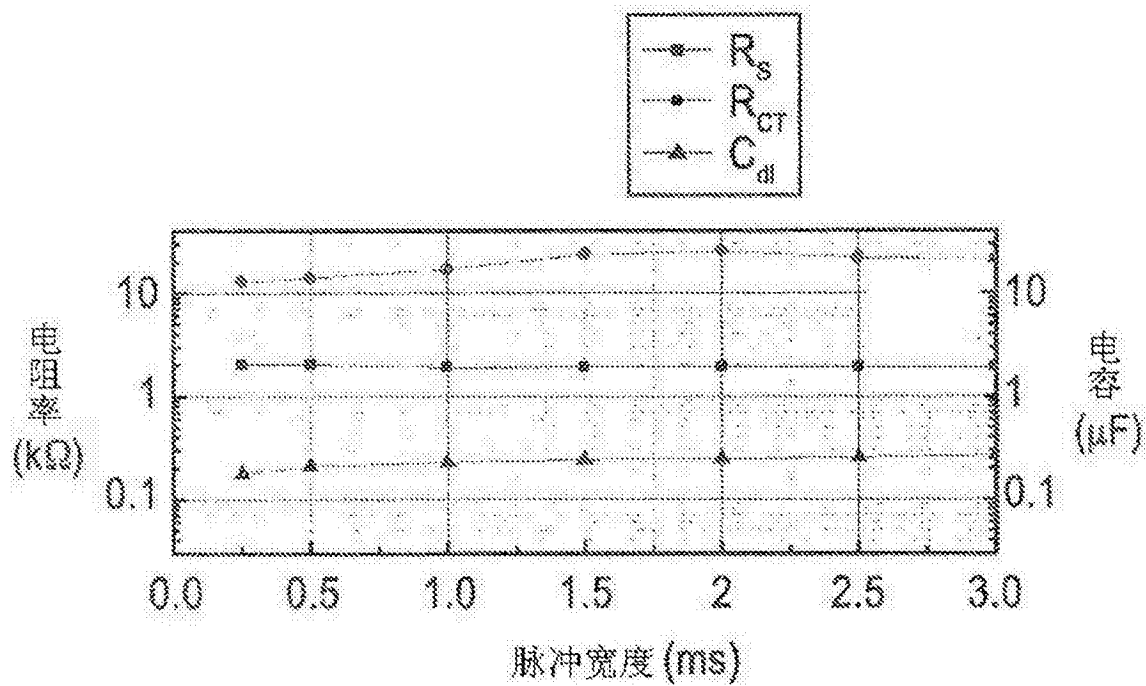


图8A

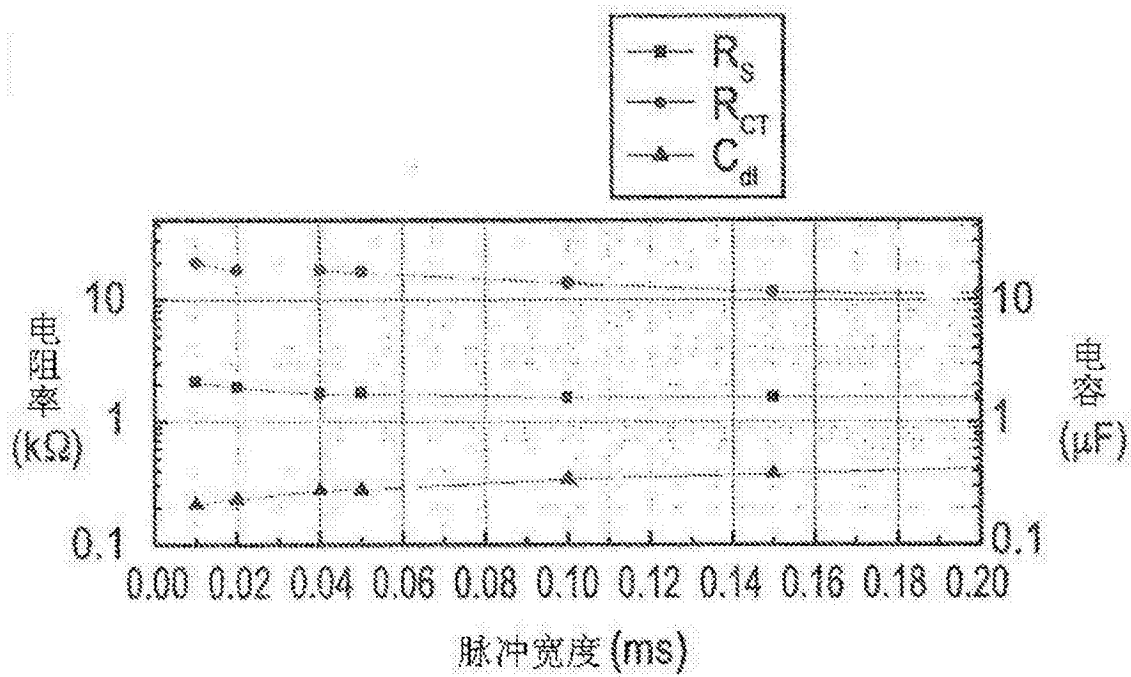


图8B

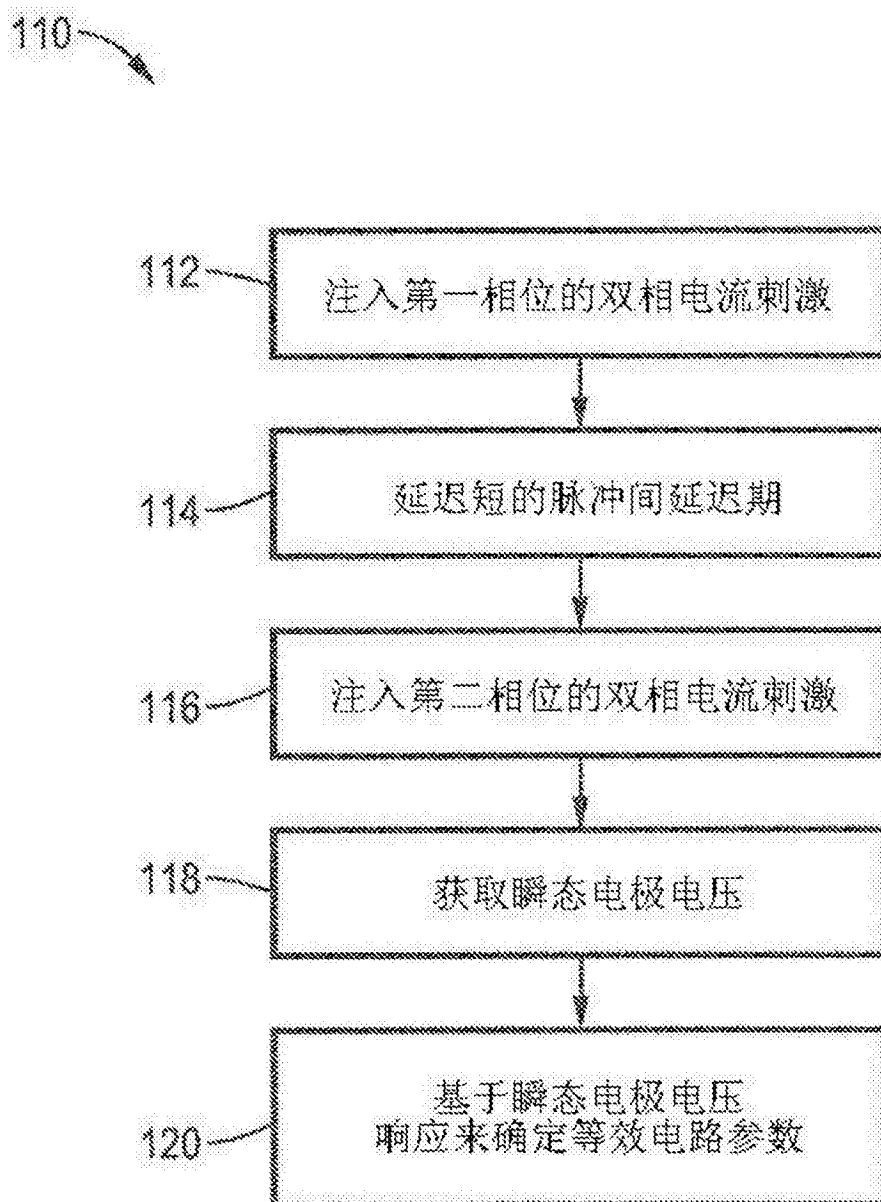


图9

专利名称(译)	对可植入式刺激器使用双相电流刺激激励的生物阻抗测量方法		
公开(公告)号	CN106413544A	公开(公告)日	2017-02-15
申请号	CN201580026433.7	申请日	2015-04-28
[标]申请(专利权)人(译)	加利福尼亚大学董事会		
申请(专利权)人(译)	加利福尼亚大学董事会		
当前申请(专利权)人(译)	加利福尼亚大学董事会		
[标]发明人	文泰刘 一佳卢 志伟程		
发明人	文泰·刘 一佳·卢 志伟·程		
IPC分类号	A61B5/053 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/02158 A61B5/0538 A61B5/1108 A61B5/4238 A61B5/4255 A61B5/4839 A61B5/686 A61B5/6873 A61B5/6876 A61B2562/0215 A61N1/36007 A61N1/3614 A61B5/1107 A61B5/4836		
代理人(译)	袁媛		
优先权	61/985583 2014-04-29 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

用于通过注入具有选择的脉冲间延迟、第一和第二电流脉冲相位的单个低延迟双相电流刺激来确定在电极-电解液界面处的生物阻抗的方法和设备，其涉及获取沿双相电流刺激波形的瞬态电极电压。也执行基于跨所述多时间位置的瞬态电极电压、确定在电极-电解液/组织界面处的电极的等效电路参数。

