



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107645923 A

(43)申请公布日 2018.01.30

(21)申请号 201680023275.4

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258

(22)申请日 2016.04.20

代理人 肖善强

(30)优先权数据

1506760.6 2015.04.21 GB

1509503.7 2015.06.02 GB

(51)Int.Cl.

A61B 5/053(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.10.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2016/051092 2016.04.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/170327 EN 2016.10.27

(71)申请人 UCL商务股份有限公司

地址 英国伦敦

(72)发明人 大卫·霍尔德

基里尔·埃尔斯多维奇

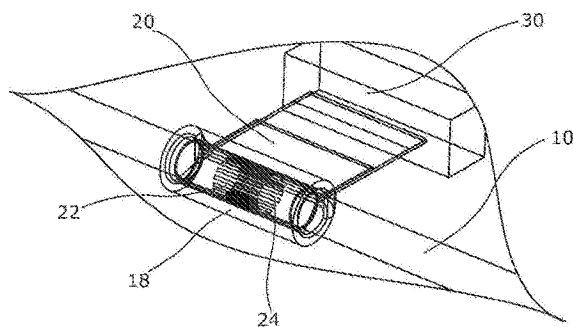
权利要求书3页 说明书12页 附图8页

(54)发明名称

检测外周神经中的活动

(57)摘要

公开了确定人或动物受试者的外周神经(10)中的电性质的方法,所述方法包括:使用围绕神经的周界隔开的多个电极(24),向多个电极组合中的每一个施加探测电信号,并使用所得到的电响应来确定电性质,例如通过进行电阻抗断层摄影术图像重构。



1. 一种确定人或动物受试者的外周神经中的电性质的方法,所述方法包括:
将围绕所述外周神经的周界的多个电极隔开;
对于多个所述电极的组合中的每一个,向所述组合的电极施加探测电信号并测量一个或多个所述电极处所产生的电响应;和
使用所述电响应来确定所述周界内所述外周神经的电性质。
2. 权利要求1所述的方法,其中确定所述周界内所述外周神经的电性质包括使用所述电响应进行电阻抗断层摄影术图像重构,以确定所述周界内一个或多个位置处的电性质。
3. 权利要求2所述的方法,其中进行所述电阻抗断层摄影术图像重构以确定所述周界内的外周神经的横截面的电性质的图谱或图像。
4. 前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括:同时向多个电极组合中的每一个施加探测电信号,并同时测量由所述多个组合中的每一个产生的一个或多个所述电极处的所述电响应。
5. 权利要求4所述的方法,其还包括:通过在电极组合之间使用频分复用,来区分同时施加探测电信号的多个电极组合中的每一个。
6. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所确定的电性质代表阻抗。
7. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述外周神经是自主神经。
8. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中将围绕所述外周神经的周界的多个电极隔开的步骤包括:在柔性套箍上提供所述多个电极并围绕所述神经的周界缠绕所述柔性套箍,使得所述电极与所述外周神经的周界接触。
9. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述电极中的一些或全部沿着所述外周神经的轴线伸长。
10. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中使用设有狭槽的夹具将所述柔性套箍固定在所述外周神经周围,并且到所述电极的电连接器穿过所述狭槽延伸。
11. 前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括:根据所确定的电性质,向所述外周神经施加调制信号,以调制所述外周神经的电活动。
12. 前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括:
提供代表与所述外周神经中的电活动相关的人或动物受试者的受试者活动的信号;
在所述受试者活动期间,使用前述权利要求中任一项所述的步骤确定所述外周神经内的电性质;和
将代表所述受试者活动的信号与所确定的电性质进行比较,从而鉴定与所述受试者活动相关的所述周界内的外周神经的一个或多个部分。
13. 权利要求12所述的方法,其中所述受试者活动包括:在远离所述多个电极的所述人或动物受试者的一个或多个位置处提供刺激,从而确定与所述一个或多个位置相关的所述周界内的外周神经的一个或多个部分。
14. 权利要求12或13所述的方法,其中所述受试者活动包括所述人或动物受试者的自主活动或躯体活动。
15. 权利要求12至14中任一项所述的方法,其中所述受试者活动包括所述人或动物受试者的呼吸活动。
16. 权利要求12至15中任一项所述的方法,其还包括:根据所确定的电性质,向外周神

经的一个或多个所述经鉴定的部分特异性施加调制信号,从而调制所述外周神经的活动。

17. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中用于电极组合中的一个或多个的探测电信号具有在1kHz至20kHz范围内或在5kHz至12kHz范围内的频率。

18. 权利要求1至16中任一项所述的方法,其中用于电极组合中的一个或多个的探测电信号具有在4kHz至8kHz范围内或在5kHz至7kHz范围内或在9kHz至11kHz范围内的频率。

19. 权利要求1至16中任一项所述的方法,其中用于电极组合中的一个或多个的探测电信号具有在1kHz至2kHz范围内和/或在4kHz至5kHz范围内的频率。

20. 一种用于监测人或动物受试者的外周神经的装置,其包括:

用于围绕外周神经的周界的至少一部分缠绕的柔性基材;

在所述柔性基材上隔开的多个电极,用于接触围绕所述周界的外周神经;和

到所述电极的电连接,用于向多个电极组合中的每一个施加相应的探测电信号,并且用于针对每个这样的电极组合测量一个或多个所述电极处所产生的电响应。

21. 权利要求20所述的装置,其中所述电连接被嵌在所述柔性基材内。

22. 权利要求20或21所述的装置,其中所述电极和电连接包括导电箔,每个电极和相应的电连接是由单片这样的导电箔形成的。

23. 权利要求20至22中任一项所述的装置,其中所述电极中的一些或全部在沿着所述外周神经的轴线的方向伸长,所述基材被布置成围绕着所述外周神经缠绕。

24. 权利要求20至23中任一项所述的装置,其包括以下之中的一种或多种:至少15个所述电极;和至少30个所述电极。

25. 权利要求20至24中任一项所述的装置,其中所述电极在所述柔性基材上以至少一个以下的间隔隔开:小于3mm;和小于0.3mm。

26. 权利要求20至25中任一项所述的装置,其还包括信号源,所述信号源被布置成向所述电极组合中的每一个施加相应的探测电信号。

27. 权利要求26所述的装置,其中所述信号源被布置成向多个电极组合中的每一个同时施加探测电信号,并且所述装置被进一步布置成同时测量由所述多个组合中的每一个产生的一个或多个所述电极处的所述电响应,并且使用频分复用来区分同时施加探测电信号的多个电极组合中的每一个。

28. 权利要求26或27所述的装置,其中所述信号源被布置成向所述电极组合中的一个或多个施加具有在1kHz至20kHz范围内或在5kHz至12kHz范围内的频率的探测电信号。

29. 权利要求26或27所述的装置,其中所述信号源被布置成向所述电极组合中的一个或多个施加具有在4kHz至8kHz范围内或在5kHz至7kHz范围内或在9kHz至11kHz范围内的频率的探测电信号。

30. 权利要求26或27所述的方法,其中所述信号源被布置成向所述电极组合中的一个或多个施加具有在1kHz至2kHz范围内和/或在4kHz至5kHz范围内的频率的探测电信号。

31. 权利要求26至30中任一项所述的装置,其中所述信号源被布置成使得所施加的探测电信号不会引起在所述外周神经内产生动作电位,且/或不显著改变所述复合动作电位的形状或其组成要素。

32. 权利要求20至31中任一项所述的装置,其还包括重构器以接收对应于所述电响应的信号,并通过电阻抗断层摄影术图像重构由所述信号确定所述外周神经内的一个或多个

位置处的电性质。

33. 权利要求32所述的装置,其还包括调制器,所述调制器被布置成向所述神经施加电调制信号,以便根据所确定的电性质来调制所述神经中的电活动。

34. 权利要求20至33中任一项所述的装置,其中所述装置适于植入人或动物受试者中。

35. 一种使用电阻抗断层摄影术使外周神经内的电活动的横截面成像的方法。

检测外周神经中的活动

[0001] 本发明涉及用于检测人或动物受试者的外周神经中的活动的方法和装置。

[0002] 介绍

[0003] 用于治疗疾病和其他医学病症的特定外周神经的电调制(包括刺激和阻断)是已知的,例如通过电刺激迷走神经来治疗诸如焦虑症、肥胖症和心脏病症的病症,以及通过调节颈动脉窦和肾神经来治疗高血压。

[0004] 对于许多不同的目的而言,监测外周神经中的电活动也可以是期望的。例如,Famm等人,Nature第496卷第161页,2013年4月11日讨论了“电疗法(electroceuticals)”的发展,其中可以靶向单独的神经纤维以治疗特定病症,并且观察到研究人员需要绘制与疾病相关的神经和脑部区域以鉴定最佳干预点。

[0005] 用于检测和监测外周神经中的电活动的当前技术包括使用尖锐电极(其被用于穿透到神经内部),例如以检测神经横截面中特定位置处的电压。然而,该技术是侵入性的,有潜在的损害,并且可同时监测的位置数量受可同时使用的电极数量的限制。可以使用神经外部的电极来监测神经内的电活动,但可以达到的神经内的分辨率相当有限。

[0006] 本发明解决了相关现有技术的问题和限制。

[0007] 发明概述

[0008] 自主神经通常包括具有不同功能活动的数百或数千个神经纤维。在靠近末端器官的较小神经中,差异可能与特定器官内的不同受体类型和位置有关。在较大的自主神经中,存在与特定器官相连的神经纤维束。例如,颈部的颈部迷走神经与大约十个不同的器官如心脏和肾脏相连。躯体神经类似地包含神经纤维,神经纤维束和与受试者的不同肌肉、肌肉的部分和其他位置相连的神经的其它区域。

[0009] 本发明的一个目标是帮助局部化神经内的不同活动领域。因此,本发明提供了使用电阻抗断层摄影术(EIT)对外周神经内的电活动的横截面进行成像的方法和装置。关于使用穿透电极直接测量神经纤维活动,本发明能够提供在神经的整个横截面上神经活动的图像。根据本发明的设备适用于长期植入,因此可以原位留在人类受试者中。

[0010] 关于使用反源建模来测量神经内的局部活动,使用电阻抗断层摄影术提供了一种反向解决方案(图像重构),其在原理上是独特的,与反源建模不同。在EIT中,从相同数量的电极进行更多的独立测量,例如,将探测电流施加到大量不同的电极对,并且对于每个探测电流对,从大量其他电极对收集产生的电压对。使用EIT时,还可以使用阻抗载波AC探测电流和锁定放大器来提高信噪比。

[0011] 本发明可以应用于各种外周神经,包括躯体神经和自主神经,诸如迷走神经和坐骨神经。

[0012] 更具体地,本发明提供了一种确定人或动物受试者的外周神经中的电性质的方法,所述方法包括:将围绕所述外周神经的周界的多个电极隔开;对于多个所述电极的组合中的每一个,向所述组合的电极施加探测电信号并测量一个或多个所述电极处所产生的电响应;和使用所述电响应来确定所述周界内所述外周神经的电性质。

[0013] 每个探测电信号通常是电流信号,并且所产生的电响应通常被测量为电压,从而

外周神经的阻抗(或等效地,电导)因此确定了。在适当处理所产生的电响应之后,例如包括从载波频率解调,在适当时解复用等等,可以使用电阻断层摄影术图像重构来确定神经的周界内一个或多个位置处的电性质。然而,如果需要,可以使用其它的映射、模式匹配和类似技术来获得神经内电活动的有用测量,而不经正式的EIT重构过程。

[0014] 快速神经活动期间电阻变化的机制被认为是离子通道开放,使得电流进入细胞内空间。随着探测电信号的AC频率增加,所施加的电流倾向于由于膜电容而发生短路,从而使阻抗变化减小。然而,现有技术尚不清楚怎样的频率范围可适合于在外周神经上进行EIT。在 $1/f$ 一般生理噪声和电子噪声以及载波带通中存在的诱发复合动作电位的分量中可能会发现贡献噪声效应。因此,本发明人利用实验来判断怎样的频率范围能够例如在信噪比方面提供改进的性能。

[0015] 为此,探头电信号优选地具有在1kHz至20kHz范围内的频率,该范围优选包括端值。

[0016] 更具体地说,探测电信号优选地具有在5kHz至12kHz范围内、在4kHz至8kHz范围内、在5kHz至7kHz范围内或在9kHz至11kHz范围内的频率,在每种情况下,所述范围优选地包括指定的端值。发明人已发现:在这些特定频率范围内、更一般地在1至20kHz范围内的探测电信号有利于在所产生的电响应方面以及因此在确定的电性质方面提供经改善的信噪比。这些实验结果和范围特别适用于外周神经内所含的有髓鞘的轴突。

[0017] 对于非有髓鞘的轴突而言,本发明人已经确定:具有在1kHz至2kHz范围内、和/或在4kHz至5kHz范围内、更一般地在1至20kHz范围内的频率的探测电信号例如在提供降低的信噪比方面是特别有利的。

[0018] 可以向电极组合中的一个、一些或全部施加这些频率范围内的探测电信号。探测电信号通常可以是窄带正弦信号,其中在振幅、功率或其它合适的量度方面,发现基本上所有每个这样的信号或大部分每个这样的信号处于指定范围内的频率,或处于指定范围内的频率范围。

[0019] 还应当理解,这些频率范围可以另外或者相反指的是针对电极组合中的一些或全部而检测或测量的所产生电响应的频率或频带。

[0020] 即使在使用断层摄影术重构方法的情况下,以及使用其他分析技术的情况下,所确定的电性质可以是神经横截面的图像或图谱的形式,或者可以关于横截面的特定子区域或特定位置,例如特定的几何学上确定的区域、特定的神经束、或者使用本发明之前鉴定的与受试者中的特定活动相关的特定位置或区域。

[0021] 可以使用复用方案,其中向多个电极组合中的每一个同时施加探测电信号,并且同时测量由所述多个组合中的每一个产生的所述电响应。例如,复用可以对于每个同时存在的电极组合使用不同的载波频率或不同的代码来进行,并且使得能够以更快的速率监测神经,例如为了更好地分析在几微秒到几十微秒的时间尺度内的动作电位活动。

[0022] 为了对外周神经进行电阻断层摄影术,可以在围绕神经的周界缠绕的柔性套箍上提供多个电极,使得电极与外周神经的周界接触。一些或全部电极沿着外周神经的轴线可以伸长,这能够提供增加的接触面积、更低的电极接触阻抗和改善的信噪比,特别是考虑到要监测的神经的小尺寸。可以使用夹具将柔性套箍固定在外周神经周围。夹具可以设有狭槽,并且到电极的电连接器然后可以穿过狭槽朝向连接器延伸,以与电极和/或与和电极

相连的控制单元交界。

[0023] 确定所监测外周神经的特定电性质之后,所述方法还可以包括:向同一外周神经施加一个或多个调制信号,以调制外周神经的电活动,例如用于治疗目的,或者类似地,可以根据所确定的电性质进行另一神经的此种调制。特别地,可以根据在外周神经区段的一个或多个特定区域确定的神经活动生成调制信号。

[0024] 为了监测同一外周神经的目的,可以使用本文已经描述的一些或全部电极向神经施加一个或多个用于调制外周神经的电活动的调制信号,无论电极是否还用于检测如本文所述的神经中的电活动,均可以使用这种用于神经调制的技术。特别地,施加到所有或所选择的多个电极的所选择的或受控的调制信号组合可被用于提供外周神经内、隔开的电解所围绕的周界内受控的或预定的电流的空间分布(该分布关于例如电流强度、方向、频率等中的一个或多个)。该受控的空间分布可以是恒定的或随时间变化的,并且在神经内感应的总电流或局部电流也可以是恒定的或随时间变化的。以这种方式,可以向神经横截面的特定部分提供选择性和局部的调制效应,例如以提供治疗益处。这种调制可以包括对神经电活动的选择性刺激、阻断以及其他影响和控制,聚焦于神经横截面的期望部分,例如聚焦于使用本发明鉴定的部分。

[0025] 为了将受试者的特定功能映射到外周神经的横截面上,所述方法可以包括:提供代表与外周神经中的电活动相关的人或动物受试者的受试者活动的信号;在所述受试者活动期间,使用前述权利要求中任一项所述的步骤确定外周神经内的电性质;和将代表受试者活动的信号与所确定的电性质进行比较,从而鉴定与受试者活动相关的周界内的外周神经的一个或多个部分。

[0026] 例如,受试者活动可以包括:在远离多个电极的人或动物受试者的一个或多个位置处提供刺激,从而确定与所述一个或多个位置相关的周界内的外周神经的一个或多个部分。更一般来说,受试者活动可以包括人或动物受试者的自主活动或躯体活动,例如呼吸活动、心脏活动等。然后可以根据所确定的电性质,向外周神经的一个或多个所述经鉴定的部分特异性施加一个或多个调制信号,从而调制外周神经的活动,任选地使用所述电极以产生如上所述的神经横截面内的电流的期望空间/时间分布。

[0027] 本发明还提供了用于实现上述方法的装置,包括用于监测人或动物受试者的外周神经的装置,所述装置包括:布置成隔开的多个电极,用于接触围绕周界的外周神经;以及到电极的电连接,用于向多个电极组合中的每一个施加相应的探测电信号,并且用于针对每个这样的电极组合测量一个或多个所述电极处所产生的电响应。

[0028] 特别地,电极可例如被排列成在柔性基材上的阵列,例如线性阵列,所述柔性基材被布置成围绕外周神经周界的至少一部分缠绕。电极可以通过穿过基材的表面层的孔形成,并且电连接被嵌入柔性基材内,以便与周围组织绝缘和彼此绝缘。例如,电极和电连接可以包括导电箔诸如金属箔,每个电极和相应的电连接由单片这样的导电箔形成。

[0029] 一些或全部电极可以沿着外周神经的轴线的方向伸长,所述基材被布置成围绕所述外周神经缠绕,并且该装置可以包括至少15个所述电极;至少30个所述电极;或至少60个所述电极,以提供所需的电阻断层摄影术性能。电极可以一定间隔隔开,该间隔适于达到所需数量的用于特定直径神经的电极,但通常可以以3mm或更小的间隔隔开;在某些情况下以0.3mm或更小的间隔隔开。

[0030] 装置可以包括信号源,其被布置成向所述电极组合的每一个施加相应的探测电信号。为了提供读取的神经的电性质而不干扰神经活动,信号源可以被布置成使得所施加的探测电信号不会引起在外周神经内产生动作电位,且/或不显著改变复合动作电位的形状或其组成要素。

[0031] 为了在测量的电响应中提供经改善的信噪比,信号源被优选地布置成向一个或多个所述电极组合(包括任选地向所有所述组合)施加频率在1kHz至20kHz范围内、在5kHz至12kHz范围内、在4kHz至8kHz范围内或在5kHz至7kHz范围内的探测电信号。每个这样的探测电信号通常可以是处于指定频率范围内的单个此种频率处的AC正弦信号或信号分量的形式。或者或另外,指定的频率和/或频带可以指定所产生电响应的检测或测量的频率。

[0032] 为了确定和局部化神经内的电性质,装置还可以包括重构器功能或元件以接收对应于所述电响应的信号,并通过电阻断层摄影术图像重构和/或通过一种或多种其他技术,由所述信号确定外周神经内的一个或多个位置处的电性质。

[0033] 该装置还可以包括调制器,所述调制器被布置成向所监测的外周神经或一个或多个其他神经施加一个或多个电调制信号,以便调节所述神经中的电活动。电调制信号可以取决于所确定的电性质,例如根据被施加信号的神经上或中的位置,以及根据结构例如要施加的信号的电和/或电压的分布和时间设置。调制器可以被布置成使用如上所述的电极在神经内施加预定的或期望的电流空间分布。本发明还提供了用于调制外周神经的装置,其包括围绕神经的周界隔开的多个电极(其可对应于本文所述的电极),这些电极配备有受控的调制信号,以在电极所包围的神经的横截面内施加预定的或期望的电流分布。

[0034] 上文讨论的并在下文更详细描述的各种装置的全部或部分可以适于植入人或动物受试者中。例如,电极以及用于电连接的合适导体和支撑电极的基材需要植入受试者中,但是该装置的一个、多个或全部其它功能也可被布置成用于植入。然后,根据需要,不用于植入的装置的其它功能可以在人或动物受试者的外部提供,并通过合适的无线或有线连接适当地连接到植入的元件。

[0035] 例如,在一些实施方式中,信号源和重构器均作为可植入设备的一部分被提供,其包括电极,并且还可以包括例如上述调制器功能。

附图简介

[0036] 现在将参考附图仅以示例的方式来描述本发明的实施方式,其中:

[0037] 图1A和1B示出了使用中的用于监测人或动物受试者的外周神经的装置;

[0038] 图2示出了使用前处于开放构造(open configuration)的图1A和1B的装置;

[0039] 图3示意性地示出了这样的功能元件,其可以被提供在图30的控制器中和/或在其他地方包括在受试者外部,以进行本发明;

[0040] 图4显示了如何将外周神经的电性质与和受试者的活动相关的其他信号进行比较,以将受试者活动与外周神经的横截面的特定部分相关联;

[0041] 图5示出了当对麻醉大鼠进行本发明的方法并反复刺激坐骨神经远端分支时,随着时间的复合动作电位(上图)、调制的传递阻抗变化(中间图)和归一化的电阻变化(下图);

[0042] 图6示出了大鼠坐骨神经的电阻断层摄影术图像。左侧图像和右侧图像分别显

示了由腓骨分支和胫骨分支的电刺激引起的神经活动;和

[0043] 图7示出了在探测电信号的不同频率范围内,对动物模型的坐骨神经进行电阻抗断层摄影术时发现的信噪比图。

[0044] 实施方式详述

[0045] 参考图1A和1B,以不同的透视图示出了人或动物受试者的外周神经10,神经监测设备20已经连接到外周神经10。神经监测设备被布置成使用电阻抗断层摄影术通过神经内的电性质变化来检测神经内的电活动,特别是检测设备位置处的神经的横截面内的一个或多个位置处的这种活动。特别地,可以获得穿过神经的横截面上这种电性质的图像或图谱,特别地电性质可以是阻抗。

[0046] 本发明的实施方式至少部分可以通过测量外周神经兴奋(fire)时膜中的离子通道打开所产生的电阻变化来操作。使用外部施加的探测电信号施加到神经的探测电流在神经纤维静息时在神经的细胞外空间内行进,因为在这种状态下,神经纤维膜具有非常高的电阻。当离子通道在神经纤维的动作电位期间打开时,外部施加的探测电流进入含有额外导电离子的纤维的细胞内区室。这使大体积(bulk)组织的电阻降低了约1%(使用DC),并且通常随着所施加电流的频率增加更小。其他机制还可以有效地改变外周神经内的表观阻抗或其他电性质,其从对于所施加的电信号在神经表面处的电响应可以获得或明显看出。

[0047] 在图1A和1B中,神经10被示为手术暴露,但是设备20通常可以以永久或临时的方式手术植入。设备20包括套箍22,其围绕神经10的外周界缠绕,并且其具有多个电极24用于接触神经,而不需要穿透到神经组织中,但一定程度的穿透可能会发生,例如由于套箍所施加的压力,或者是期望的,例如以减少接触阻抗。在图1A和1B中,设备还包括连接到并位于套箍附近的关联的控制单元30。支持套箍22和电极24的使用的控制功能可以单独地提供在控制单元30内部,或者部分地或单独地提供在位于受试者内部和/或外部的一个或多个其它单元中,例如在外部电子设备和人电脑设备中,或在这些选项的混合中。

[0048] 套箍22可以以各种方式保持在神经周围的适当位置。在图1A和1B中,使用了具有狭缝的弹性体管18形式的夹具,以允许套箍的一部分远离神经朝向控制单元30延伸。然后夹具保持电极暴露在其上的套箍的内表面接触神经的外周。更通常地,夹具可以以其保持阵列的方式设计,所述阵列围绕控制单元近侧的神经缠绕,从而保持并挤压阵列的两个尾部接触彼此。夹具被设计为从套箍施加到神经的力受到限制,因此在正常操作期间不可能损伤神经。

[0049] 图2示出了耦连到神经之前的处于开放构造的神经监测设备20。然而,为了清楚起见,可以在其周围缠绕套箍的神经的总体对准被示为虚轴。通过将电极24设置在包括弹性体材料或类似材料的柔性基材27的内表面25上来提供套箍。当基材27的内表面缠绕在神经周围时,电极然后形成围绕神经的周界分布的阵列。

[0050] 通常,电极24可以在神经的轴线方向上延伸或伸长。电连接器26提供在套箍上,通常嵌入柔性基材27内,以便与周围的体液和组织绝缘,以及与彼此和电极绝缘,并且被布置成将每个电极24电连接到控制单元30,或者至少到基材远端的合适的连接垫或类似物,用于向前连接。套箍的基材27通常是平面的并且由弹性体材料和/或柔性材料形成,使得其能够容易地围绕如上所述的神经缠绕。

[0051] 电极24和/或连接器可以使用各种不同的导电材料形成。方便地,可以使用金属

箔,例如不锈钢、铂或金,并且电极和相应的连接器可以由单一的这种箔片或其它导电材料形成。然而,可以使用其它导电材料诸如碳(例如以碳纳米管的形式),并且可以以各种方式(例如通过溅射和气相沉积)沉积材料。

[0052] 通常,使用一个或多个绝缘体层、优选地弹性体材料的绝缘体层使电导体绝缘,并且电极可以通过穿过这些一层或多层中的孔暴露导电材料(例如上述金属箔或其它导体层)而形成。因此,虽然图2的电极一般被示出为矩形,但是这些矩形可同样地代表被绝缘体覆盖的导体的区域,其中电极由穿过绝缘体的孔形成以暴露导体的部分区域。

[0053] 为了便于说明,在图2中示出了仅十六个电极24的阵列。然而,用于围绕外周神经设置的电极24的数量可以变化,通常为至少15,任选地至少30或至少60。套箍22和相关联的电极24可以具有适于围绕特定外周神经(例如,围绕具有大约0.5-3.0mm的直径范围或特定直径的这样的神经)缠绕的尺寸和构造。例如,在人类受试者中,迷走神经的典型神经直径可以是2-5mm,或者外周神经系统的分离分支的典型神经直径可以是0.5-3mm。为此,电极24的阵列的长度通常可以在约1.5mm-15mm的范围内,其对于人和小型哺乳动物神经系统的大部分神经而言足够短。

[0054] 通过在阵列的一端或两端不使用一个或多个电极,使得比围绕特定神经的整个周界接触所需要的电极阵列长的电极阵列仍可用于该神经,从而使得阵列的有效长度较短。在下文更详细地讨论了可以形成套箍和关联的电极和电连接器的一些特定方式。

[0055] 电极可以在套箍的表面上以适于在神经的周界周围提供足够电极的间隔隔开,以使得能够进行合适的电阻断层摄影术重构。对于典型的神经尺寸而言,可以使用各种这样的间距间隔;但是对于较小的神经而言,这些间距间隔通常为3mm或更小,或0.3mm或更小,并且任选地小于0.05mm。能够适应这些间距,同时仍然在电极之间提供足够的隔离的电极宽度通常可以是间距的大约20%至50%。例如,为了在人类坐骨神经上使用,间距间隔可以多达3mm,而对于非常小的自主神经周围的256个电极而言,间距可以低至约3 μ m,但更可能在0.2mm至约20 μ m的范围内。

[0056] 图3示意性地示出了控制单元30的各方面。嵌入套箍22的基材27内的电连接26与开关32相连,开关32允许特定的电极或电极24的组合被选择与控制单元30的其它部件相连。然后可以跨越电极24的任何此种组合连接信号源34以向组合的电极上或之间施加探测电信号。然后,使用检测器36测量一个或多个电极处所产生的电响应,所述电极通过开关32与检测器相连。W02009/068961和W02010/128326中描述了提供探测电信号并收集和处理所产生电响应以生成断层摄影图像或与由电极包围的空间内的电性质相关的其他数据的技术,所述文件的内容全部并入本文用于所有目的。

[0057] 通常,信号源34提供跨越特定的电极24对的交流电流探测信号,然后检测器36可以检测接触神经的多个(一些或全部)其它电极24中的每一个处相应的交流电压。测量的电压结合施加到许多不同电极对的信号源允许推导出电极环内的阻抗或电导图谱。探测信号可以是AC或DC,但实际上几乎总是使用AC。探测信号通常是电流信号,所以测量的所产生电响应是电压;但是探测信号可以是电压信号,所产生的电响应便是电流。在任一情况下,所产生的电响应代表归因于外周神经的阻抗的测量。在某些情况下,探测信号的相是变化的。这允许增上或减去成对的相/反相区段,从而显示不是由探测信号产生的任何固有电压信号,或者以去除这样的固有电压。例如W02010/128326中描述了这样的成对减去技术。

[0058] 虽然可以依次向每个电极组合施加探测电信号,然后在向下一个电极组合施加探测信号之前,针对所有相关电极记录电响应,但也可以使用复用技术并行地探测多个电极组合。WO2009/068961中讨论了一些这样的技术,包括在多个不同的电极组合之间使用分频和码分复用的技术。使用这种复用允许非常快地收集完整的一组所产生电响应,与外周神经中动作电位持续时间的短时间标度(通常为几毫秒)相当。

[0059] 正如本文末尾参考图8所述,发明人已经发现:对于外周神经的电阻抗断层摄影术而言,当探测电信号的频率在5kHz至12kHz范围内、在4kHz至8kHz范围内或更具体地在5kHz至7kHz范围内时,能够获得经改善的信噪比。可以根据在所产生的电响应中检测到的所施加信号的特定频率或频带,根据施加到电极的信号的频率分量或一个或多个窄带频率,或二者的组合来确定这样的施加频率。

[0060] 可以向一个、一些或全部电极组合施加这些频率范围内的探测电信号。探测电信号通常可以是窄带正弦信号,其中在振幅、功率或其它合适的量度方面,发现基本上所有每个这样的信号或大部分每个这样的信号处于指定范围内的频率,或处于指定范围内的频率范围。

[0061] 落在其它频率范围内的探测信号也可以在信噪比和/或外周神经的电阻抗断层摄影术的其他方面(包括1kHz至20kHz的范围)提供优点。

[0062] 探测电信号应优选地在外周神经内引起电流,其不会引起产生动作电位或显著改变复合动作电位的形状或其组成要素。换句话说,探测信号不应该显著改变所监测的外周神经的行为。为了不影响神经行为对神经内的这种电流的限制可取决于探测信号的频率。

[0063] 特别地,监测设备20可用于使用四电极方法来测量传递阻抗。然后向两个电极施加探测电信号,并且在多个不同的其它电极对中的每一个之间测量所产生的电响应。这些对可以一个接一个地串联测量,或者同时并行地一起测量,或以其他方式测量。使用四电极方法和传递阻抗避免了必须考虑传送探测电信号的电极的接触阻抗。当然,可以使用两个以上的电极来施加探测信号,例如处于期望的空间模式的较大数量电极的组合。以AC(或有时DC)电压或电流的信号形式的测量的电响应对应于传递阻抗,并且包括由于外周神经中的阻抗变化而随时间调制的探测信号的载波频率。因此,电响应的电压或电流通过关于所施加的AC信号的载波频率的解调而被转换为阻抗信号,以提供随时间变化的复阻抗。可以使用该复阻抗的不同方面来获得所需的神经电性质。通常,使用测量的传递阻抗的实部(real components),因为这被杂散电容污染最少。然而,可以使用复阻抗的任何性质,诸如相位角、模量或正交分量。由测量的电响应确定的外周神经的电性质可以以绝对形式生成,或更通常地以随时间的差异或所施加频率生成。

[0064] 因此,控制单元30还可以包括重构器38,其被布置成对所产生的电响应进行电阻抗断层摄影术重构,从而获得围绕其设置电极阵列的神经的横截面内的多个位置处相应的电性质(通常对应于阻抗)。这些获得的神经的电性质对应于多个位置处的神经活动,例如如下实施例所示。重构器38可以被布置成提供跨越神经横截面的电性质的图谱或图像,或者可以被布置成提供神经横截面的一个或多个选定点或一个或多个选定区域中的电性质。此外,断层摄影重构可以由与控制单元30分开的外部实体提供,而不是作为控制单元的一部分提供。所得到的数据可以在各种分辨率水平下显示神经活动,例如特别是几何部分,特定神经束,其他神经纤维组,甚至特别是神经纤维。

[0065] 虽然重构器38可以用于生成穿过神经的横截面的电阻抗断层摄影术图谱或图像,但是也可以以其他方式使用测量的电响应。例如,可以使用映射技术,其中来自响应的信息被更直接地使用,作为到外周神经表面上的映射。在其他实例中,可以使用机器学习以及其他分类器和统计技术来鉴定神经内的活动模式,而不需要重构断层摄影图像。这些实例可以比使用全断层摄影图像重构时更快地由电响应提供有用的结果。

[0066] 控制单元还可以包括调制器40,调制器40被布置成向外周神经10施加调制信号以调节神经内的活动,所生成和施加的调制信号取决于通过重构器38确定的一个或多个位置或一个或多个区域中检测到的神经活动的电性质。该调制信号可以例如使用一个或多个电极24或使用一个或多个附加电极42或以某种其它方式施加到神经。调制信号可以用于向神经或其特定部分提供刺激、抑制或这些效果的组合,并且可以施加到神经监测设备20所监测的同一外周神经10,或者可以施加到不同的神经。调制器40还可以被布置成根据输入到调制器的另一信号44生成用于调制神经活动的调制信号,其可以例如是检测到的另一神经的活动、光学、温度、加速度、压力传感器、依赖于葡萄糖浓度的信号或其他化学信号、或其他电信号传感器。

[0067] 为了监测同一外周神经的目的,使用本文已经描述的一些或全部电极,调制器可以提供一个或多个调制信号以调制外周神经的电活动,并且无论电极是否还用于检测如本文所述的神经中的电活动,均可以使用这种用于神经调制的技术。特别地,施加到所有或所选择的多个电极的所选择的或受控的调制信号组合可被用于提供受控的或预定的外周神经内、被隔开的电极围绕的周界内的电流的空间分布(该分布涉及例如电流强度、方向、频率等中的一个或多个)。该受控的空间分布可以是恒定的或随时间变化的,并且在神经内感应的总电流或局部化电流也可以是恒定的或随时间变化的。以这种方式,可以向神经横截面的特定部分提供选择性和局部化的调制效应,例如以提供治疗益处。这种调制可以包括对神经电活动的选择性刺激、阻断以及其他影响和控制,聚焦于神经横截面的期望部分,例如聚焦于使用本发明鉴定的这种神经部分。

[0068] 控制单元30还可以包括电源46,用于向本文所述的控制单元的其它元件供电,例如使用电池或类似物。如已经提到的,控制单元30的一个或多个功能可以代替地或额外地设置在位于设备20的近侧或远离设备20的额外单元中,设备在其中实施的人体或动物体的内部或外部。

[0069] 可以使用一个或多个具有用于存储程序和数据的相关存储器的微处理器来实施和控制单元30的各方面和本文所描述的相关功能。例如,可以在使用这种微处理器的软件中进行用于执行电阻抗断层摄影术重构的重构器38的功能。

[0070] 控制单元30还可以设置有用于例如使用有线或无线链接来输入和/或输出数据和/或控制信号的通信接口44。这种控制单元的一些用途包括输出所检测神经的确定的电性质,例如作为电阻抗断层摄影术图谱或图像。所描述的装置可以用于鉴定与人或动物受试者的一个或多个特定位置相关联,或与一种或多种活动例如自主活动或躯体活动相关联,或与一种或多种其他功能例如心脏功能、膀胱功能和内分泌功能相关联的外周神经的一个或多个部分。使用本文描述的装置和方法,可以以神经直径的约10%的分辨率对神经内的电活动(例如在几毫秒的时间标度上的快速活动)进行成像。然后,该电活动可以与来自特定目标器官的已知活动关联,以允许获得神经束或神经的其他区域的解剖图谱。这提

供了将神经横截面的区域映射到特定功能和活动的重要改进,否则将要求侵入性和相对粗糙的穿透电极到要使用的神经横截面内的特定点。一旦理解了将神经横截面映射到活动的相关方面,便可以容易地进行通过使用相同的电阻抗断层摄影术或其他技术监测神经横截面的相关部分来理解和监测功能和活动,并且可以基于所收集的数据以期望的方式调制同一神经或其他神经。例如,本发明的实施方案可以提供具有所描述的带有约32-64个电极的套箍的可植入设备,以及控制单元中的适当功能,以根据需要以各种等级(例如以约1kHz)提供电阻抗断层摄影术图谱或其他数据。这种设备可以使用电池供电并且使用微处理器进行操作,以控制开关32、信号源34、检测器36以及重构器功能38的实施。实施本发明的装置可以用于例如通过刺激到肺的自主神经来治疗或控制哮喘。这种刺激会扩张收缩的细支气管。将电极套箍22放置在颈部的迷走神经周围在外科手术上更实用,但是这也包含到所有腹部器官如心脏、膀胱和肠道的自主神经,因此本发明可用于鉴定功能性连接受试者中的所需器官或其他位置或功能的套箍处的神经横截面的那些部分。在颈部迷走神经处经外科手术植入设备已经是常规的,例如在癫痫治疗中用于刺激。可以使用本发明通过查看横截面的哪些部分显示与受试者的呼吸活动相关的电活动来鉴定与特定功能或活动(例如肺)相关的神经横截面的特定部分。因此,可以将与其他器官相关的神经横截面部分的刺激的副作用最小化。此外,可以使用检测到的电活动模式的智能分析来微调同一神经和/或其他神经的调制以获得最大治疗效果。为此,图4示出了根据本发明的装置,其包括带有电极24的套箍22,与控制单元相连以进行人或动物受试者中的外周神经10的电阻抗断层摄影术,从而确定神经内的多个特定位置处的电性质,例如作为神经横截面的断层摄影图谱或图像。反复进行电阻抗断层摄影术(EIT)以提供EIT信号50,同时一个或多个另外的传感器52获得预期与神经中的电活动相关联的人或动物受试者的活动或功能有关的一个或多个其它信号54。这种另外的传感器可以例如通过测量压力和氧、使用心电图的心跳、经由化学传感器的葡萄糖浓度、经由压力传感器的膀胱充盈、利用电传感器或应变传感器测量的肌肉激活等来检测肺通气。然后使用比较器56将EIT信号50的至少一些方面与其他信号54的至少一些方面进行比较或关联,以将活动或功能与神经横截面的特定部分联系起来。如本文别处所述,活性或功能可能与肺或心脏功能有关,或与肌肉或肢体的刺激或激活有关。如果还需要,则可以基于被确定为与目标活动或功能相关联的EIT信号50的各方面,使用调制器40向受试者提供治疗效果或其他效果。调制器40已经被示出为任选地包含在图3的控制单元30内。图4的比较器56也可以以类似的方式包含在控制单元30内,而另外的传感器52例如通过电导体被适当地连接到控制器单元30。现在将描述可用于形成图2的电极24、电连接26和套箍22的一些示例性技术。特别地,可以使用夹层结构的金属在硅酮上(metal-on-silicone)激光切割来构造电极24。这种一般技术描述于Schuettler等人,2008(在线发表于http://ifess.org/proceedings/IFESS2008/IFESS2008_067_Schuettler.pdf),并且包括以下步骤:

- [0071] 1) 将0.1mm厚的硅酮橡胶沉积到厚度为10-50 μ m的不锈钢或铂系金属箔上;
- [0072] 2) 激光切割形成电极和连接所需的几何设计。要在其内部形成电极的电接触表面可以是矩形的,尺寸为约2mm \times 80 μ m。电连接26和用于连接到控制单元的较大的连接垫由相同的连续箔制成。通常,电极24和连接垫然后保持暴露,但是第二层硅酮橡胶使电连接26绝缘。

[0073] 3) 使用双目显微镜和精细镊子手动去除不想要的箔区域,

[0074] 4) 沉积另外0.1毫米硅酮橡胶层,

[0075] 5) 激光切割电接触和连接垫孔,

[0076] 6) 激光切割电连接和通孔连接的阵列的轮廓。

[0077] 为了制造小得多的套箍,可以使用利用金属(诸如金)蒸发到膜(诸如聚酰亚胺膜)上的方法,以在聚酰胺膜套箍上产生金属金电极的阵列。

[0078] 套箍和因此电极24的阵列应该是柔性的,使得其可以缠绕在神经10周围。期望这样的设计:其围绕神经提供许多电极24但允许不同的神经直径。本文所提供的机械设计能够通过以下方法来实现这一点:提供比在将在其上使用阵列的典型神经的周界周围接触所需要的电极更多的电极。然后将阵列缠绕在神经周围,并且剩余的电极然后形成套筒(sleeve)的一部分;这些不用于监测神经。

[0079] 为了将套箍保持在神经周围的适当位置,可以将第二较厚的硅酮橡胶切割的圆柱体,例如如图1A和1B中的管18所示,放置在神经和套箍周围以将套箍保持在适当位置。这确保了电极24和神经之间的良好接触,使得安装程序的侵入性降至最低,以及封闭了神经周围的水分。

[0080] 硅酮橡胶应该是生物相容的。可以在电极的不锈钢上镀铂以产生铂黑表面以减少接触阻抗。可以使用纯铂或任何生物相容的金属合金来代替不锈钢。

[0081] 现在提供控制单元30或者在装置中的其他地方提供的等效功能的具体实施方案的一些示例。信号源34可以由恒定电流源提供,该恒定电流源能够精确地将源小电流,例如在大约 $1\mu\text{A}$ 至大约 1mA 的范围内,达到约 100kHz 的AC频率,耦合到非常大的输出阻抗(例如约 10^{14} 欧姆),以及负载、电流幅度和频率变化的卓越稳定性,以及低噪声。检测器36可以包括具有24位分辨率和每通道高达 100kHz 采样率的多通道生物放大器(例如128通道放大器)。为了实现作为用于与套箍一起植入的控制单元30的一部分,一些更具体的约束可以有助于适当的微型化,例如,如果来自所需位置的信号较高,则以下参数足以满足事件检测的可靠性:在DC- 100kHz 时具有 $1-100\mu\text{A}$ 幅度的电流,以及具有 30kHz 采样率的16位分辨率的生物放大器。

[0082] 重构器可以使用各种已知的断层摄影术图像重构技术。这些包括具有方差校正系数的0阶(0-th order) Tikhonov正则化。该程序描述于在<http://iopscience.iop.org/0967-3334/35/6/1095/article>发表的Aristovich等人2014年。这不包括时间信息:相反,每个时间点被单独重构,然后将它们组合成一系列图像。这种方法已广泛应用于EIT图像重构。

[0083] 可用于断层摄影重构的另一种技术在Vauhkonen M.等人,IEEE transactions on Biomedical Engineering,第45卷,第4期第486页讨论,其中基于EIT作为状态估计问题并借助Kalman滤波器对状态递推估计的构想,提出了能够追踪阻抗分布的快速变化的EIT重构的算法。

[0084] 为了证明阻抗变化可以使用根据本发明的合适布置来检测,并且对应于神经活动,将使用上述硅酮橡胶和不锈钢构造的18电极套箍安装到麻醉大鼠的坐骨神经中,其中在实验期间使用16个电极。然后利用 100mA 电流和每 100ms 持续 1ms 的脉冲进行后爪位置坐骨神经远端分支的重复电刺激,从而激活尽可能多的纤维,并在套箍的远距离位置处的坐

骨神经中引起时间依赖性响应。使用在相对电极对之间的 $50\mu\text{A}$ 电流注入的探测信号进行阻抗记录,同时测量在剩余的14个电极上产生的电压的电响应。如图5所示,取100次刺激所引起的轨迹的平均值以产生随时间的测量通道中的阻抗变化。

[0085] 特别地,图5的三幅图中的上图显示了在套箍处记录的复合动作电位,即由神经活动产生的通过多个电极记录的电压,但没有任何探测电信号。因此,这些动作电位记录代表由于在远距离的后爪处施加的刺激而由在坐骨神经中的数千个分开的神经纤维复合的神经信号。

[0086] 图5的中间图示出了由四个电极(用于所施加的电信号电流的两个电极和用于测量差别电压的两个电极)的多个组合记录的随时间的调制的传递阻抗变化。每个曲线代表不同的电极组合。通过与图5的顶部图比较,该图中的曲线因此显示:随后可用于进行断层摄影重构以确定特定位置处的特性的电响应指示神经活动。

[0087] 图5的下图代表随时间的归一化的电阻变化(以%计),其对应于中间图的数据。

[0088] 为了证明根据本发明可以使用电阻抗断层摄影术来鉴定对应于受试者的特定功能的外周神经的横截面的部分,本发明被用于对大鼠坐骨神经中的快速神经活动进行成像,其中沿着上文已经结合图5讨论的线,但是继续基于电阻抗断层摄影术实际上形成神经活动的图像,并且使用 200ms 的较长的刺激间隔。结果如图6所示。在该图中,左侧图像表示作为腓骨分支中的电刺激结果而检测到的坐骨神经活动,右侧图像表示作为胫骨分支中的电刺激的结果而检测到的坐骨神经活动。

[0089] 每个电阻抗断层摄影术图像是由包含平均50个连续阻抗记录的单组阻抗测量值重构的。在这些记录的每一个中,穿过间隔约 157.5° 的电极对(例如,在16个均匀隔开的电极的环中的电极1和14)注入AC频率介于 0.1kHz 和 100kHz 之间的 $5\text{--}70\mu\text{A}$ 的恒定电流,并同时记录剩余电极电压。然后对环中的所有电极重复该程序。之后将所得到的记录的电压分到试验中,以合适的带宽在载波频率周围解调,并取试验的平均值,从而产生了随着刺激开始而开始的随时间的阻抗轨迹。对于用于电流注入的每个电极对,这产生了14个电压测量,因此 $14 \times 16 = 224$ 个传递阻抗测量。所以,对于64电极阵列,将有 $62 \times 64 = 3968$ 个轨迹。然后,将这些轨迹重构成时间分辨率为 $0.1\text{--}0.5\text{ms}$ 的随时间的一系列横截面图像。

[0090] 从每个仅代表一个选定时间框架的图像可以看出,腓骨和胫骨分支的刺激产生迥然不同的电性质模式。

[0091] 现在参考图7,进行实验以确定使用不同频率的探测电信号在信噪比和/或其他益处方面的有效性,所述其它益处可以在外周神经的确定的电性质和测量的电响应的性质中发现。具体地,使用布置在大鼠坐骨神经周围的套箍中的16个电极进行与上文关于图5和6所述相似的实验。在任何一个记录步骤中,穿过两个电极注入交替的探测电流信号,所述两个电极是远离径向相对(diametrically opposed)的一个电极步骤,并且由剩余的14个电极记录电压。在随后的记录步骤中,将交替的探测电流信号施加到循环中的下一对电极,依此类推。因此,在任何一个数据集合中均存在 16×14 个传递阻抗记录,每个传递阻抗记录是50个复合动作电位的平均值。对所有234个这样的记录进行复查,并选择具有最大传递阻抗变化的记录。在该选择的记录轨迹中,“信号”被认为是峰值阻抗变化,噪声被认为是基线轨迹中的峰-到-峰(peak-to-peak)变化,从而获得信噪比的测量。

[0092] 使用在 1kHz 至 20kHz 范围内,特别是 3kHz 、 4kHz 、 5kHz 、 6kHz 、 7kHz 、 8kHz 、 10kHz 、

11kHz和15kHz的各种频率的探测电信号重复上述步骤,其中在三只大鼠内,30次记录在6kHz,5次记录分别在3kHz、4kHz、8kHz和15kHz,2次记录在5kHz、10kHz和15kHz。使用具有50微安培的AC放大,其中探测电信号是在相对频率下的正弦AC。

[0093] 该实验的结果示于图7中,其在横坐标中绘制了探测电信号的频率,在纵坐标中描述了信噪比(SNR),误差条为一个标准误差。可以看出:低于约5kHz和高于约12kHz时,SNR消失,因此使用5-12kHz范围内的探测信号频率是有利的。在6kHz左右,峰值也很明显,因此使用探测信号;在4-8kHz范围内,或更特别地5-7kHz的范围内的频率是有利的。发明人还通过实验证明了:信噪比峰值在10kHz附近出现,因此具有在9至11kHz范围内的频率的探测信号也是有利的。

[0094] 更一般地,可以认为在1至20kHz范围内的探测信号频率是有利的。这些频率范围可被认为有利于对动物受试者(例如哺乳动物受试者,包括人的)中的坐骨神经和其它外周神经进行电阻抗断层摄影术。

[0095] 上述用于改善信噪比的实验和所提出的频率范围特别适用于有髓鞘的轴突的情况。然而,发明人还确定了:改善信噪比所需的探测信号频率范围对于神经纤维的不同类型可能不同。例如,对于非有髓鞘的轴突,发明人已经证明:在1至2kHz,或更广泛地0.5至3kHz,以及4至5kHz,或更通常地4至7kHz范围内的探测电信号对于降低电响应和确定的电性质的信噪比是特别有利的。

[0096] 在使用具有上述频率范围的探测信号时,优选地以载波频率附近的约 $\pm 0.2-3.0$ kHz的带宽进行所收集的信号的解调,以具有对应于神经中待检测事件的频率的时间分辨率,从而获得最佳的信噪比,例如以约0.2kHz至3.0kHz的相应范围内的频率检测神经事件。

[0097] 虽然已经描述了本发明的特定实施方式,但是对于本领域技术人员而言显而易见的是,在不脱离本发明范围的情况下可以进行各种修改和变更。例如,虽然已经详细描述了如何使用电极将探测信号施加到外周神经,并且使用与神经的外表面接触的电极收集所产生的电信号,但是可以使用其他技术来注入探测信号和/或收集所产生的电信号,包括不使用电极的技术,例如通过感应和/或电容耦合。

[0098] 虽然本文所述的实验使用了大鼠模型,但是本发明的实验结果和所有方面被认为与人类受试者和其他哺乳动物以及其他动物相关。

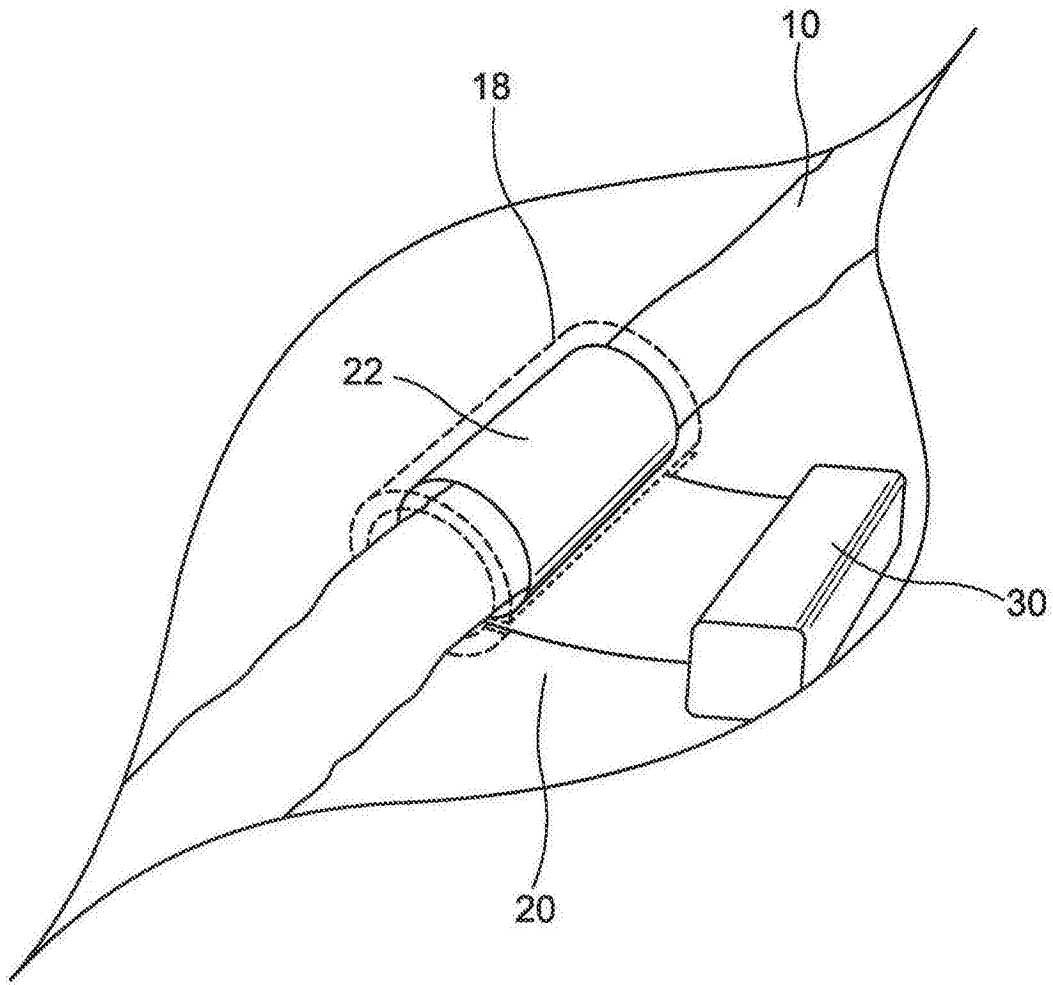


图1A

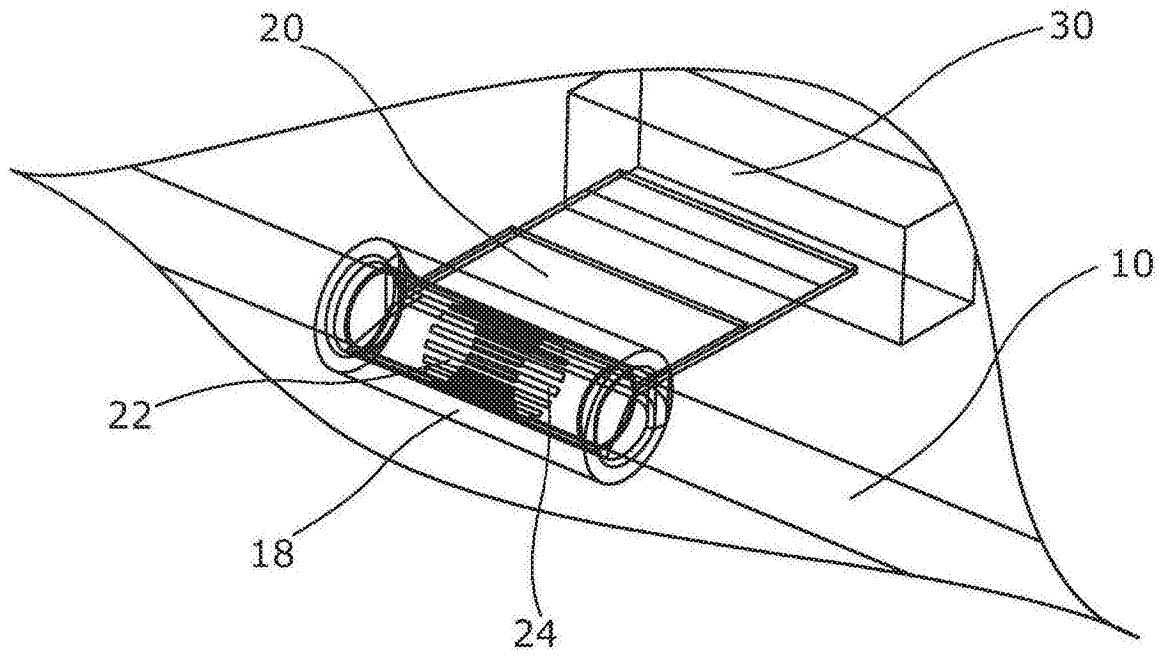


图1B

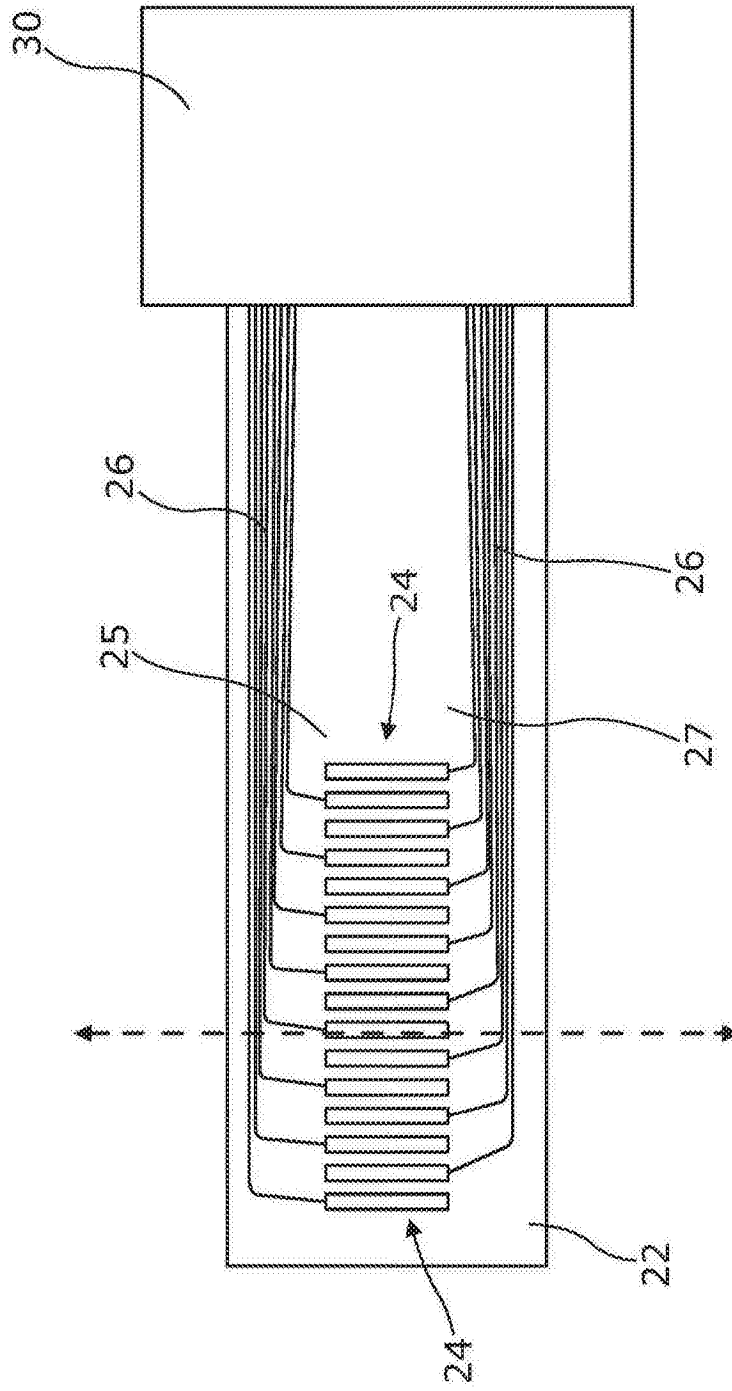


图2

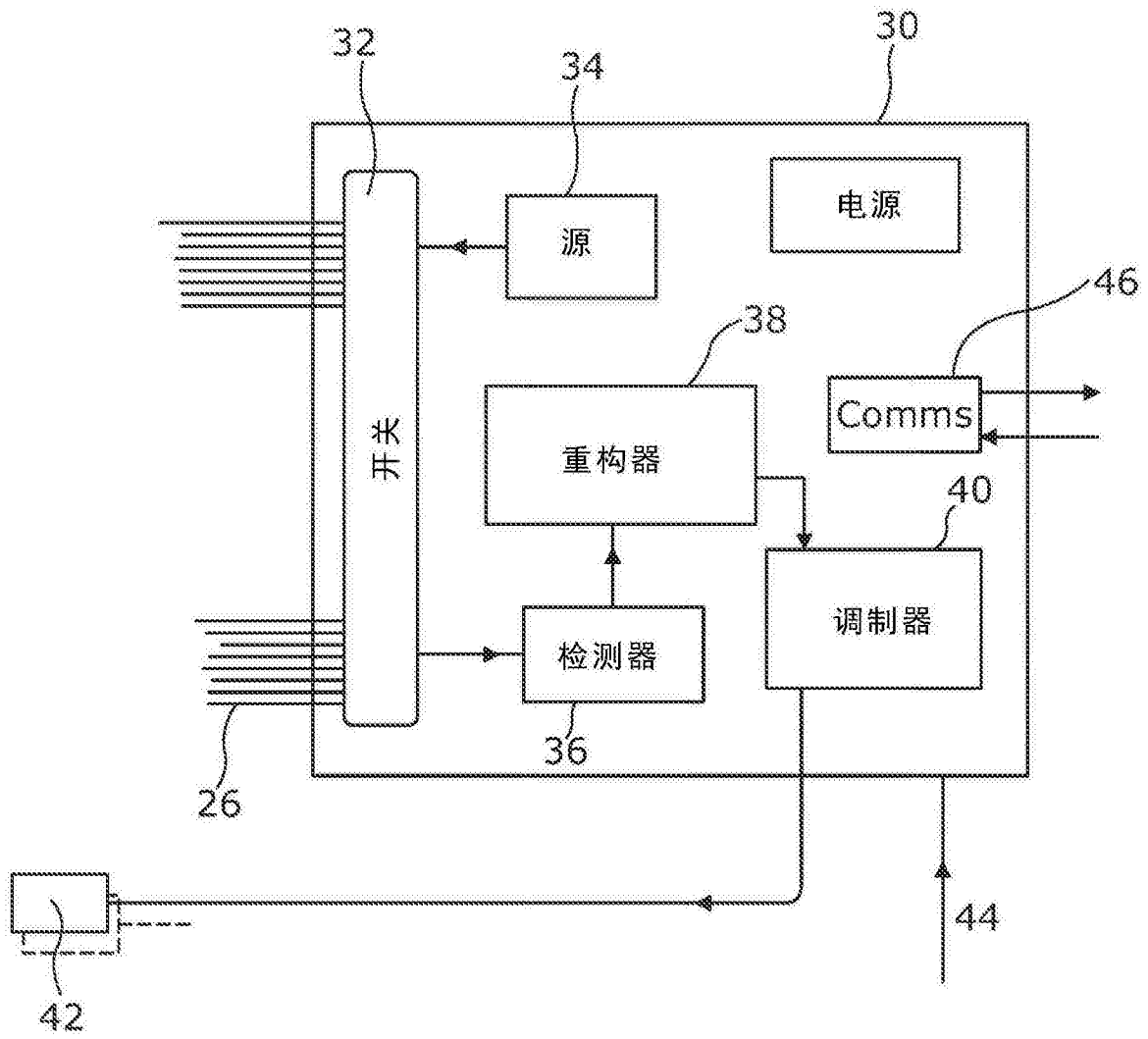


图3

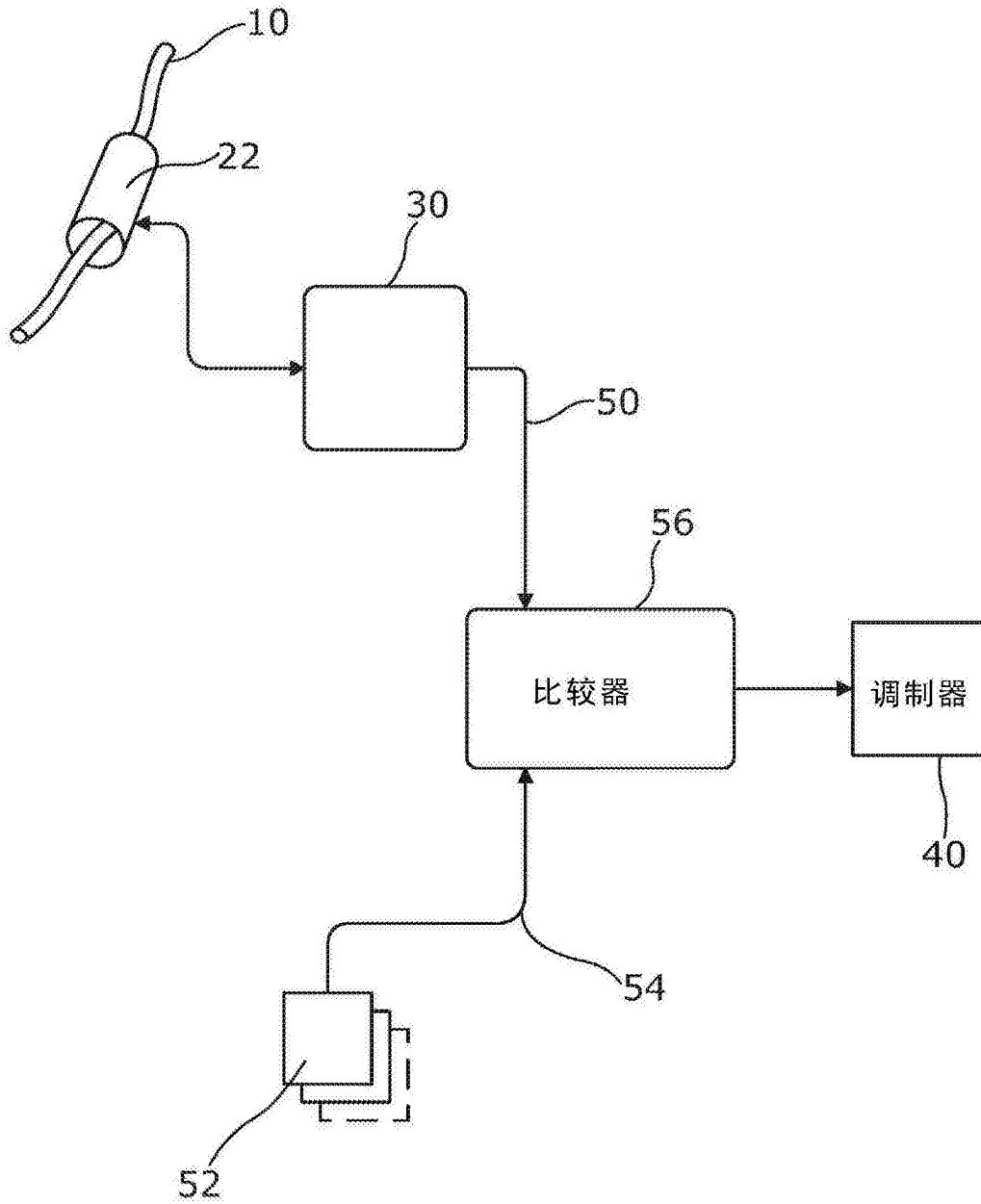


图4

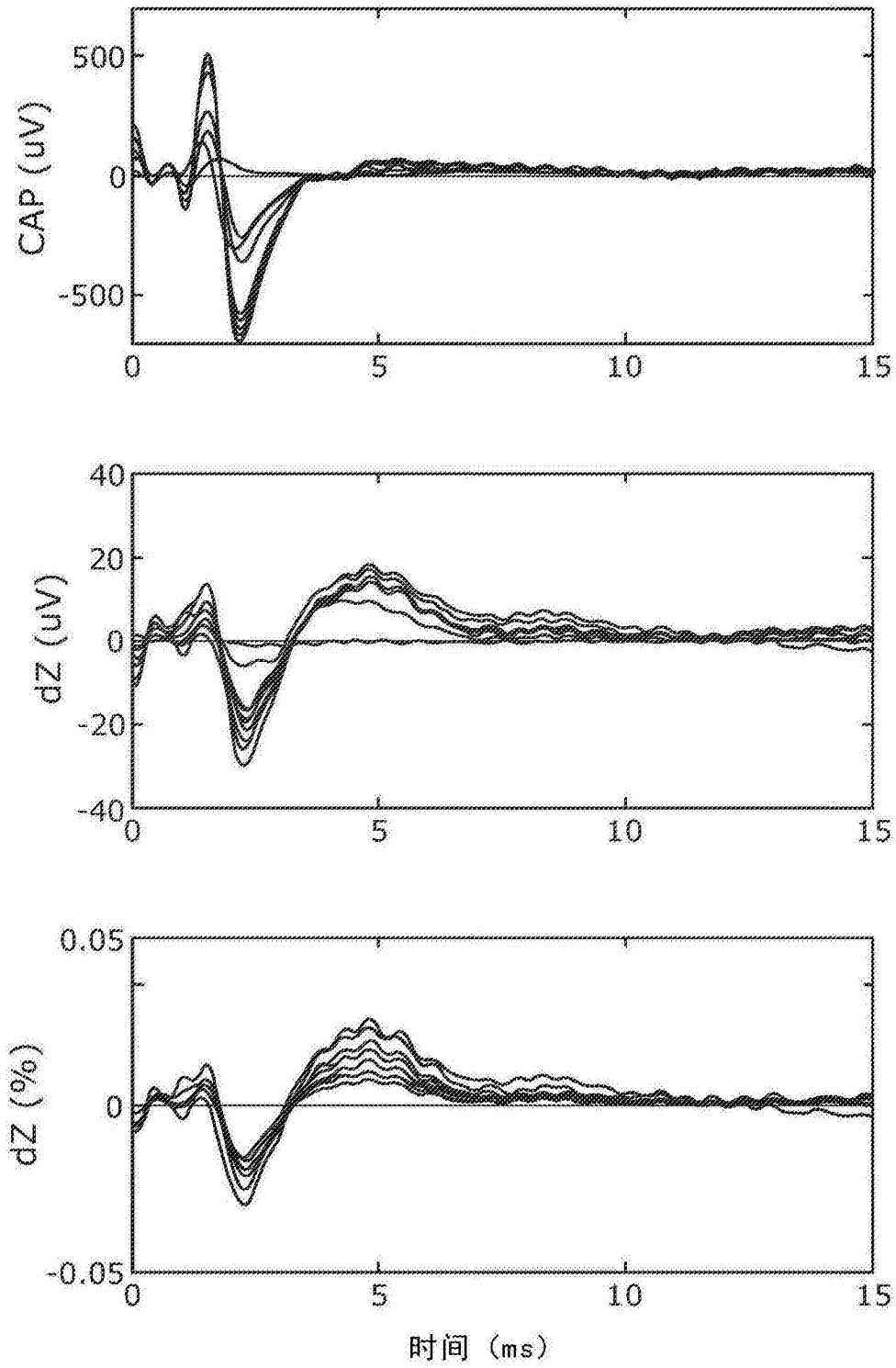


图5

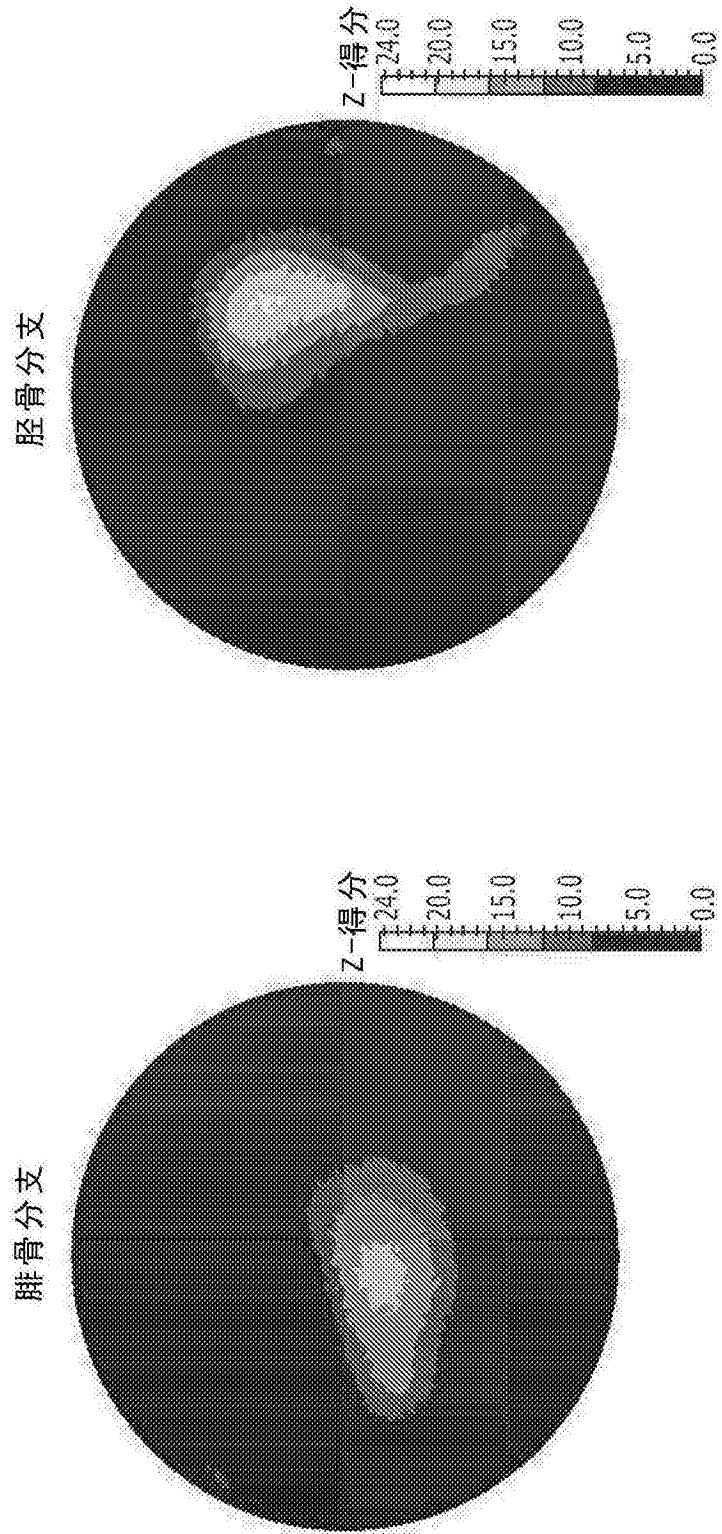


图6

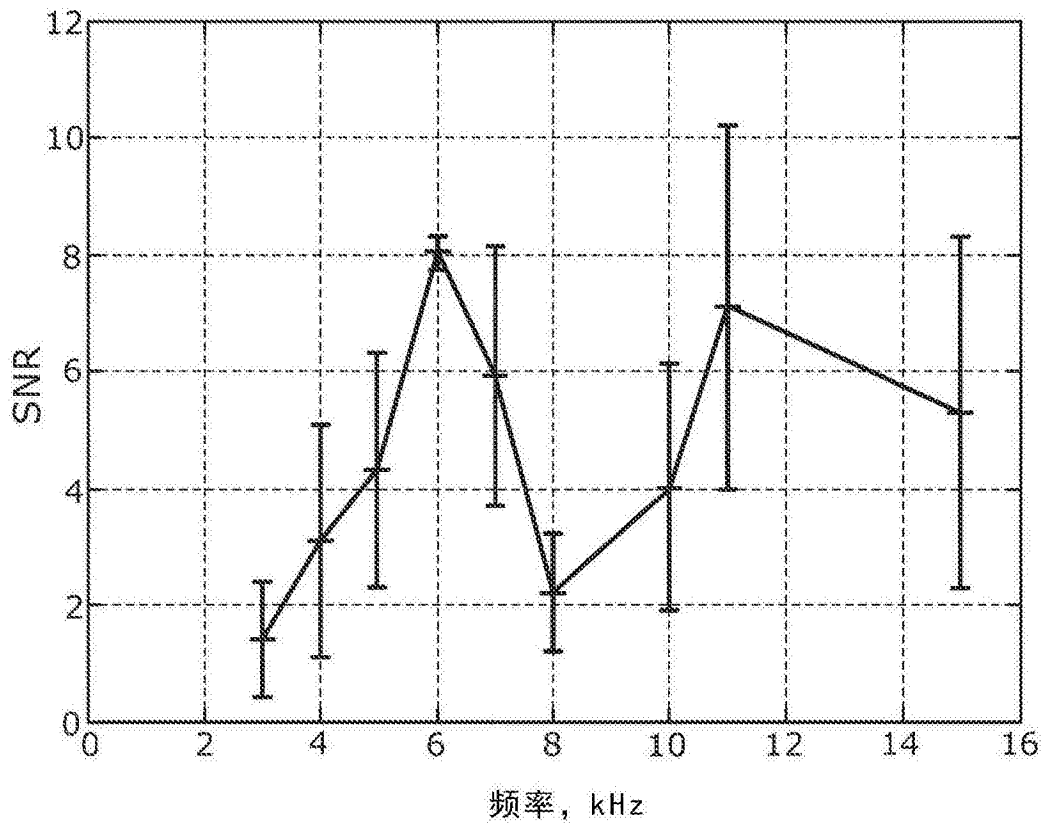


图7