

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公开说明书

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/37 (2006.01)

A61N 1/368 (2006.01)

A61N 1/08 (2006.01)

[21] 申请号 200380105429.7

[43] 公开日 2006年1月18日

[11] 公开号 CN 1723056A

[22] 申请日 2003.12.2

[21] 申请号 200380105429.7

[30] 优先权

[32] 2002.12.12 [33] TR [31] 2002/02651

[86] 国际申请 PCT/TR2003/000092 2003.12.2

[87] 国际公布 WO2004/052450 英 2004.6.24

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.9

[71] 申请人 梅廷·图尔加

地址 土耳其加济安泰普

[72] 发明人 梅廷·图尔加

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴立明 王忠忠

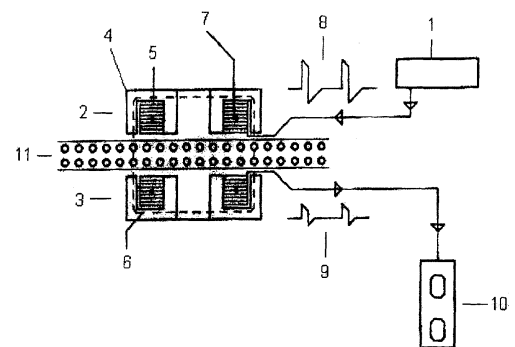
权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 27 页

[54] 发明名称

直接传输治疗信号的外部激活的神经植入体

[57] 摘要

这里，我们提出了一种直接传输治疗信号的外部激活的神经植入体。其是执行神经刺激的可植入设备。其基本上包括两个线圈。在系统的内部部件中不存在电子元件。植入皮下的无源线圈连接到脊髓硬膜外腔中的电极。有源线圈安置在皮肤上，位于无源线圈上面。由人体外部的发射机产生的治疗信号通过跨越患者皮肤的电感耦合进行直接传输。



1. 一种直接传输治疗信号的外部激活的神经植入体，其说明如下：它是执行神经系统的电刺激的可植入设备。它基本上包括两个线圈；在该系统的内部部件中不存在电子元件。植入皮下的无源线圈连接到脊髓硬膜外腔中的电极。有源线圈安置在皮肤上，位于无源线圈上面。由体外的发射机产生的治疗信号通过跨越患者皮肤的电感耦合进行直接传输[(1), (17)]。

2. 权利要求 1 的发明，其说明如下：两个线圈均通过将 42 S.W.G (标准线规) 漆包铜线绕在专用线轴上形成，该线轴由食品级乙缩醛、聚甲醛树脂制成。有源线圈的匝数是 1100，无源线圈的匝数是 1000。线轴容纳在圆形铁氧体罐形磁芯中。发射机即使相比于常见的 TENS 单元的发射机也具有数量较少的元件。在不使用无线电波的情况下执行模拟数据的直接传输。

3. 权利要求 1 的发明，其说明如下：已知在高压能量传输线中流动的信号迅速衰减(27)。但是，为了确保关于患者安全的系统的可靠性，接近电源、微波炉、电视机、高压变电站、并且在 66kV 的高压能量传输线下执行了一系列环境测试，并且未观察到感生脉冲式样中的任何意外感应或任何干扰。

4. 权利要求 1 的发明，其说明如下：硅酮广泛地用于医疗设备工业中。特别地，已表明粘性硅酮橡胶适用于可植入医疗电子设备的封装，这是因为其可以产生强力和耐久的密封的良好粘性特性(29)。借助于适用的模具，可以实现利用医用级硅酮橡胶的植入体的封装。然而，针对可植入线圈选择的最优形状选择应考虑到这些因素，即除了设备是紧凑的外科上的要求以外，其可能影响电耦合的质量。在接收机线圈的基底上，使用了由 0.5mm 的医用级硅酮片(501-3, Dow Corning)制成的边缘，用于将其缝合在皮肤下面，这样避免了手术之后的任何不需要的移动。

5. 权利要求 1 的发明，其说明如下：新系统的发射机提供了任意形式的电治疗信号，包括传统的刺激、实验脉冲串和调频刺激式样 [(18), (19), (20)]。

直接传输治疗信号的外部激活的神经植入体

技术领域

5 本发明涉及一种直接传输治疗信号的外部激活的神经植入体。在相关的医学文献中，该设备被称为神经植入体。神经植入体是电刺激神经系统的设备。神经刺激是一种处理，借助于其使用人工电脉冲刺激由于疾病或者 trauma 而部分丧失了机能的神经以用于再生(1)。用于该目的电信号必须与人类神经生理学的自然活动相一致
10 [(2), (3), (4), (5)]。

背景技术

在 1967 年首先使用了植入的电刺激器。它们主要被研发用于处理慢性疼痛(6)。在持续疼痛和大面积疼痛的情况中，特别是通常对于药物没有反应的神经性疼痛的情况中，经皮刺激是不适用的，这是因为其需要安置多个电极并且需要增加皮肤阻抗。为了更加有效地覆盖疼痛区域，经由可植入电极系统(7)的直接脊髓刺激是必要的。通过该领域中的进一步的临床研究，业经观察到该方法对于其他情况的治疗效果，诸如下肢中的外周血管疾病，其可能导致截肢和具有部分
15 运动神经问题的运动障碍[(8), (9)]。

近来，大部分植入体在美国生成，并且主要在西方国家中使用，例如，美国、英国、德国、法国、西半夜、意大利、荷兰、比利时、瑞典。现有的脊柱刺激器通常使用射频(RF)传输进行操作(7)。这些设备具有四个元件：发射机、天线、接收机和电极。发射机和天线
25 是外部元件；接收机和电极是内部元件，其由外科医生植入到人体内。由 9 伏特电池供电的发射机产生 RF 信号，由该 RF 信号承载电脉冲。载波的频率是约 2MHz，其被选择为使来自外部源的干扰的可能性最小，该外部源包括微波炉以及调幅(AM)和调频(FM)收音机。这些无线电波经由外部天线传播，通过皮肤到达接收机。然后，无源
30 接收机将这些信号转化为电脉冲，并且经由挠性的绝缘不锈钢导线将它们递送到背角上的电极[(10), (11), (12)]。总体上，具有长寿命电池的可植入系统以约 5 年的时间间隔最后需要通过另外的外科手术

进行更换。

附图说明

- 图 1. 新的神经植入系统的概图。
- 5 图 2. 无源线圈的概图。
- 图 3. 有源线圈的概图。
- 图 4. 通过跨越皮肤的电感耦合进行治疗脉冲传输的示意图。
- 图 5. 发射机的电路图，其驱动有源线圈。“在称为“图中部件解释”的部分中已描述了电路元件。
- 10 图 6. 示出了发射机的电子元件位置的印刷电路板 (pcb) (比例尺: 1/1)。
- 图 7. 示出了元件位置的发射机的放大的 pcb (比例尺: 2x1)。
- 图 8. 所有刺激模式中由发射机产生的单个脉冲。脉冲形状: 不对称双相矩形, 脉冲宽度: $200\mu\text{s}$ (通过改变发射机电路中的电阻器 R_5 的值, 可以在 $50\mu\text{s}$ 和 $400\mu\text{s}$ 之间进行选择), 幅度: $1\text{k}\Omega$ 之上 80V (80mA)。
- 15 图 9. 设置用于传统刺激模式时的发射机产生的脉冲式样。在该模式中; 以 30Hz 和 100Hz 之间的恒定频率重复连续脉冲。
- 图 10. 设置用于脉冲串刺激模式时的发射机产生的脉冲式样。在该模式中; 具有 80Hz 的内部频率的 80ms 长的脉冲列每秒重复 1.3 次, 每个列包括 7 个脉冲。通过改变发射机电路中的相关元件的值, 可以按照需要选择每个列中的脉冲数、内部频率和列的重复速率。
- 20 图 11. 设置用于调频刺激时的发射机产生的脉冲式样。在该模式中; 连续脉冲在 110Hz 和 55Hz 之间在 60ms 上波动, 每秒 1.3 次。使快脉冲 (110Hz) 变慢 (55Hz) 并维持短的时间周期 (90ms), 每秒 1.3 次, 然后其再次变快。通过改变发射机电路中的相关元件的值, 可以按照需要选择快脉冲和慢脉冲的频率。
- 25 图 12. 被测试用于选择关于有源和无源线圈的最优尺寸的线圈 (从左到右, 第一个是有源线圈, 其他的是无源线圈)。
- 30 图 13. 使用有源和无源线圈的垂直距离测试的曲线图。
- 图 14. 使用有源和无源线圈的横向距离测试的曲线图。
- 图 15. 当有源线圈安置在无源线圈右侧时的无源线圈 (I) 的输出

信号。

图 16. 当无源线圈通过 5mm 厚的猪皮与有源线圈分开时的无源线圈(I)的输出信号。

5 图 17. 当无源线圈通过 5mm 厚的猪皮与有源线圈分开时的无源线圈(II)的输出信号。

图 18. 当有源线圈安置在无源线圈右侧时, 在 37℃ 下进行操作的无源线圈(I)的输出信号。

10 图 19. 商用脊髓刺激器植入体 (Medtronic, 型号: 3521) 当与发射机天线隔开 5mm 的垂直距离时的输出。 “幅度: 9mA, 脉冲宽度: 200 μ s, 脉冲形状: 单相矩形。该结果表明, 其包括物理治疗过程中不需要的直流 (DC) 分量。

15 图 20. 商用脊髓刺激器植入体 (Avery, 型号: S-218) 的输出信号, 此时其与发射机天线隔开 5mm 的垂直距离。 “幅度: 8mA, 脉冲宽度: 200 μ s, 脉冲形状: 单相矩形。该结果表明, 其包括物理治疗过程中不需要的直流 (DC) 分量。

图 21. 用于有源线圈的铁氧体罐形磁芯的技术图 (顶视图和剖面图)。

图 22. 用于有源线圈的线圈成形器的技术图 (顶视图和剖面图)。

图 23. 示出了有源线圈封装的技术图 (顶视图和剖面图)。

20 图 24. 用于无源线圈的铁氧体罐形磁芯的技术图 (顶视图和剖面图)。

图 25. 用于无源线圈的线圈成形器的技术图 (顶视图和剖面图)。

图 26. 示出了关于无源线圈的封装的技术图 (顶视图和剖面图)。

25 图 27. 新的植入体的多触点 (四触点/三通道) 形式的技术图 (顶视图和剖面图)。

在附图中使用的用于使本发明更加清楚的编码数字的解释

- (1) 发射机
- (2) 有源线圈
- 30 (3) 无源线圈
- (4) 铁氧体罐形磁芯
- (5) 42 S.W.G. (标准线规) 漆包铜线

- (6) 磁通量
- (7) 流入线圈的电流
- (8) 由发射机设备提供的治疗信号
- (9) 在无源线圈输出端处感生的治疗信号
- 5 (10) 植入到脊髓的硬膜外腔中的微型电极
- (11) 有源线圈和无源线圈之间的皮肤
- (12) CMOS 556 双定时器
- (13) CMOS 555 单定时器
- (14) 双定时器的慢信号输出
- 10 (15) 双定时器的快信号输出
- (16) 单定时器的重置端
- (17) 刺激模式选择器开关的连接
- (18) R1 (30k 0.25W 金属膜电阻器)
- (19) R2 (30k 0.25W 金属膜电阻器)
- 15 (20) R3 (30k 0.25W 金属膜电阻器)
- (21) R4 (43k 0.25W 金属膜电阻器)
- (22) R5 (1.8k 0.25W 金属膜电阻器)
- (23) R6 (330 Ω 0.25W 金属膜电阻器)
- (24) R7 (10k 线性电位计)
- 20 (25) R8 (150 Ω 0.25W 金属膜电阻器)
- (26) R9 (1k 金属膜电阻器)
- (27) C1 (0.22 μ F 35V 钽电容器)
- (28) C2 (10 μ F 16V 钽电容器)
- (29) C3 (0.1 μ F 35V 钽电容器)
- 25 (30) C4 (0.1 μ F 35V 钽电容器)
- (31) C5 (47 μ F 16V 钽电容器)
- (32) C6 (1 μ F 100V minik 电解电容器)
- (33) D1 (1N4148 二极管)
- (34) D2 (1N4148 二极管)
- 30 (35) D3 (1N4148 二极管)
- (36) TRS (ZTX605 达林顿晶体管)
- (37) TRF (8x1 放大输出变压器)

- (38) MPR (mikro 电源整流器)
- (39) 来自型号 PP3 的电池的 9V 直流 (D.C.) 输入
- (40) 来自发射机设备的治疗信号输出
- (41) 指示器灯 (低电流 LED)
- 5 (42) 发射机电路中的任选电阻器 (对于神经植入是短接的, 对于经皮刺激是 5.1Ω , 对于 TENS 应用是 1Ω)
- (43) 关于有源线圈和无源线圈的垂直距离测试的结果曲线
- (44) 关于有源线圈和无源线圈的垂直距离测试的结果曲线
- (45) 关于有源线圈和无源线圈的垂直距离测试的结果曲线
- 10 (46) 关于有源线圈和无源线圈的垂直距离测试的结果曲线
- (47) 关于有源线圈和无源线圈的垂直距离测试的结果曲线
- (48) 关于有源线圈和无源线圈的横向距离测试的结果曲线
- (49) 关于有源线圈和无源线圈的横向距离测试的结果曲线
- (50) 有源线圈的技术图 (顶视图)
- 15 (51) 有源线圈的技术图 (剖面图)
- (52) 铁氧体罐形磁芯
- (53) 有源线圈
- (54) 连接器的输出
- (55) 用于有源线圈的线圈成形器的技术图
- 20 (56) 用于有源线圈的线圈成形器的技术图 (剖面图)
- (57) 1x4mm 焊接接线端
- (58) 示出了有源线圈的封装的技术图
- (59) 示出了有源线圈的封装的技术图 (剖面图)
- (60) 利用聚氨酯的封装
- 25 (61) 有源线圈
- (62) 表面上的保护性喷涂
- (63) 无源线圈的技术图 (顶视图)
- (64) 无源线圈的技术图 (剖面图)
- (65) 铁氧体磁芯
- 30 (66) 线圈
- (67) 线圈的输出
- (68) 用于无源线圈-I 的线圈成形器的技术图 (顶视图)

- (69) 用于无源线圈-I 的线圈成形器的技术图 (剖面图)
- (70) 用于无源线圈-II 的线圈成形器的技术图 (顶视图)
- (71) 用于无源线圈-II 的线圈成形器的技术图 (剖面图)
- (72) 用于无源线圈的线圈成形器的技术图 (顶视图)
- 5 (73) 线圈成形器
- (74) 线圈的输出
- (75) 示出了无源线圈的封装的顶视图的技术图
- (76) 示出了无源线圈的封装的侧视图 (I) 的技术图
- (77) 示出了无源线圈的封装的侧视图 (II) 的技术图
- 10 (78) 基底上的 0.75mm 厚的硅酮片
- (79) 具有 1mm 厚的医用级硅酮的封装
- (80) 无源线圈
- (81) 线圈输出导线
- (82) 由具有 7.5mm 直径的不锈钢管制成的连接器
- 15 (83) 示出了新的植入体的三通道形式的顶视图的技术图
- (84) 示出了新的植入体的三通道形式的前视图的技术图
- (85) 42 S. W. G. “标准线规”漆包铜线
- (86) 无源线圈之间的 1mm 距离
- (87) 具有 1mm 厚的医用级硅酮的封装
- 20 (88) 无源线圈
- (89) 由具有 7.5mm 直径的不锈钢管制成的连接器

具体实施方式

- 关于成功的脊髓刺激的基本要求是, 为了向适当的脊索段递送并
- 25 维持有效的刺激, 刺激异感必须完全覆盖目标神经元区域, 并且其必须不触发不需要的局部感觉。存在许多关于成功使用神经植入的报导, 但是也存在了关于植入刺激器的性能的某些不满, 其中一些与外科技术有关。该可植入刺激器系统所遭遇的问题可以进行如下分类
- (13): 1) 电子元件中的故障: 现有的系统依赖于植入接收机电路,
- 30 其包括电子元件, 由于元件故障是未知的, 因此患者经受另外的外科手术以更换故障接收机。2) 固定的电气参数: 大部分现有系统在植入时产生固定的电气输出, 其是由制造商预先设置的。刺激模式具有

传统的类型，即具有恒定频率的脉冲的构成是由制造商预先设置的（图 9）。某些最精密的系统允许改变某些参数，但是该设备是受限的且是昂贵的。3) 电极位置：在操作过程中，电极可能是错位的，或者在操作之后，电极可能移动，因此减少了刺激的效能 [(14), (15)]。近来已经提出了多触点电极，用于解决该问题 (16)。4) 设备昂贵：该植入体的高成本严重地限制了该临床有效方法的广泛使用。

为了克服上文提及的问题，研发了新的植入系统，其基于电感耦合的原理 [(1), (17)]。其基本上包括两个线圈；在系统的内部部分中不存在电子元件（图 2）；因此，应不会预见到由于元件失效而引起的故障。所以病人可以终生使用这种系统。

新的系统是多用途的，并且可以用于传输任何形式的电治疗信号，包括传统的刺激、实验脉冲串和调频刺激式样，已知其在治疗某些临床疼痛综合病症中是更加有效的（图 9）（图 10）和（图 11 [(18), (19), (20)]）。

新系统的线圈的尺寸是小的（有源线圈：直径 29mm，高 9mm；无源线圈：直径 21mm、高 6.5mm）（图 12）；可以一起使用两个或者三个这些线圈，以产生接收机线圈阵列（图 26）和（图 27）。患者需要做的仅为，使单个的发射机线圈在接收机线圈阵列上移动，以选择多触点电极中的最有效率的通道。该线圈阵列可有助于在脊柱的多个位置之间切换，由此解决了某些关于安置、目标确定和调节的困难。

新系统的发射机电路相比于商用设备，甚至是经皮电神经刺激器（TENS）具有数量更少的电子元件。因此，其是更加便宜和更加安全的便携式设备，提供了三种不同的刺激模式（传统的恒定模式、脉冲串模式和调频模式），其在大多数商用设备中是不存在的。由于 RF 植入体涉及微型无线电波发射机，因此其具有复杂的结构。新的发射机基于模拟数据的直接传输（图 4）和（图 5），其即使相比于 TENS 单元的发射机也包含数量较少的电子元件。

除了解决上文提及的现有系统的问题以外，由新的植入系统提供的其他优点如下：由商用射频脊柱刺激器传输的信号在本质上是单相的（图 19）（图 20），这意味着涉及直流（DC）。由极性导致的电

解是待考虑的已知因素。由新系统感生的脉冲是双相观察 DC 自由信号 (图 16) 和 (图 17), 其有利地使任何不理想的电解现象变得最小, 该电解现象可能导致引线故障和组织坏死。

所有这些因素减少了成本, 同时呈现了安全和可靠的额外的优点。新的植入体应证实为比现有的系统更加可靠, 这是因为其固有的简单性。我们可以如下解释本发明: 该设备基本上是两个电磁线圈 - 发射机线圈和接收机线圈 - 利用跨越患者皮肤的电感耦合通过该线圈传输用于神经刺激的电信号 [(1), (17)]。植入皮下的无源线圈连接到脊髓硬膜外腔中的电极 (图 2)。有源线圈安置在皮肤上, 位于无源线圈上面 (图 3)。两个线圈均通过将匝数为 1100 的 42 S.W.G (标准线规) 漆包铜线绕在专用线轴上形成, 该线轴由食品级乙缩醛、聚甲醛树脂制成。有源线圈的匝数是 1100, 无源线圈的匝数是 1000。线轴容纳在圆形铁氧体罐形磁芯中。然后, 原型接收机线圈封装在室温固化的医用级硅弹性体中, 其具有约 2mm 厚的侧壁。由简单的发射机设备产生的治疗信号在不使用无线电波的情况下直接传输到患者, 该发射机设备相比于常见的 TENS 单元的发射机具有数量较少的元件 (图 4) 和 (图 5)。

尽管在许多电磁设备 (例如, 变压器) 中使用了磁耦合的原理, 但是容纳在铁氧体罐形磁芯中的电磁线圈先前未用于神经植入 (21)。存在利用棒形铁氧体磁芯的可植入骨愈合刺激器, 但是这些系统的目的在于传输这样的射频信号, 即其在晶体管无线电电路中也是常见的 [(22), (23)]。

由 Abrams 及其同事在 1960 年研发的, 并且由爱尔兰心脏病专家 Neligan 和 Malley 在 1971 年应用的, 利用电感耦合原理进行操作的心脏起搏器植入体, 牵涉无铁心磁芯, 其尺寸是较大的 (直径 55mm) [(24), (25)]。大的植入体在外科上不是优选的。在新系统中, 线圈容纳在铁氧体罐形磁芯中; 这不仅增强了电感耦合, 而且更重要的, 相比于原始的心脏起搏器线圈 (图 21) 和 (图 24) (26), 允许减少 79% 的尺寸。新设备并入了用于模拟数据传输的铁氧体罐形磁芯, 其有助于多电极系统的微型化和制造。

已知在高压输电线中流动的信号迅速衰减; 因此, 在这些输电线下未预见到意外的感应。但是, 为了确保关于患者安全的系统的可靠

性，接近电源、微波炉、电视机、高压变电站并且在 66kV 的高压输电线下执行了一系列环境测试。在这些测试过程中，未观察到感生脉冲式样中的意外感应或干扰。

5 在安全测试过程中，还研究无源线圈的电阻的温度依赖性，以观察感生信号是否将在体温下改变。在室温下（18℃），无源线圈的电阻被测量为 128Ω。将相同的线圈放入并且留在包含 37℃ 的水的水槽中 15 分钟，该温度是正常的人体温度。在 15 分钟之后，线圈的电阻是 132Ω。然后，发射机线圈连接到刺激器的输出端，并且在水槽中安置在接收机线圈上。该测试表明，根据电子技术的已知原理，无源线圈的电阻在人体温度下稍有增加，不会造成感生脉冲的形状或幅度的任何变化（图 15）和（图 18）（1）。

15 硅酮广泛地用于医疗设备工业中。特别地，已表明粘性硅酮橡胶适用于可植入医疗电子设备的封装，这是因为其可以产生强力和耐久的密封的良好的粘性特性（29）。借助于简单的模具，可以实现利用医用级硅酮橡胶的植入体的封装。然而，针对可植入线圈选择的最优形状应考虑到这些因素，即除了设备是紧凑的外科上的要求以外，其可能影响电耦合的质量。在接收机线圈的基底上，使用了由 0.5mm 的医用级硅酮片（501-3, Dow Corning）制成的边缘，用于将其缝合在皮肤下面，这样避免了手术之后的任何不需要的移动（图 26）和（图 20 27）。

新植入系统的工业应用

25 需要具有电子、生物材料、存储室和管理室的工厂，以制造该新的植入体。伽马辐射技术适用于系统的可植入部件（无源线圈和电极）的消毒。医疗应用必须由专业中心承担，其至少雇佣有在神经刺激和神经植入领域受过特别训练的神经外科医生，麻醉医生、心脏病专家和物理治疗专科医生。向患者和医生直接销售该设备是不正确的。但是，上文提及的具有承认资格的医疗中心必须被授权以销售这些设备。

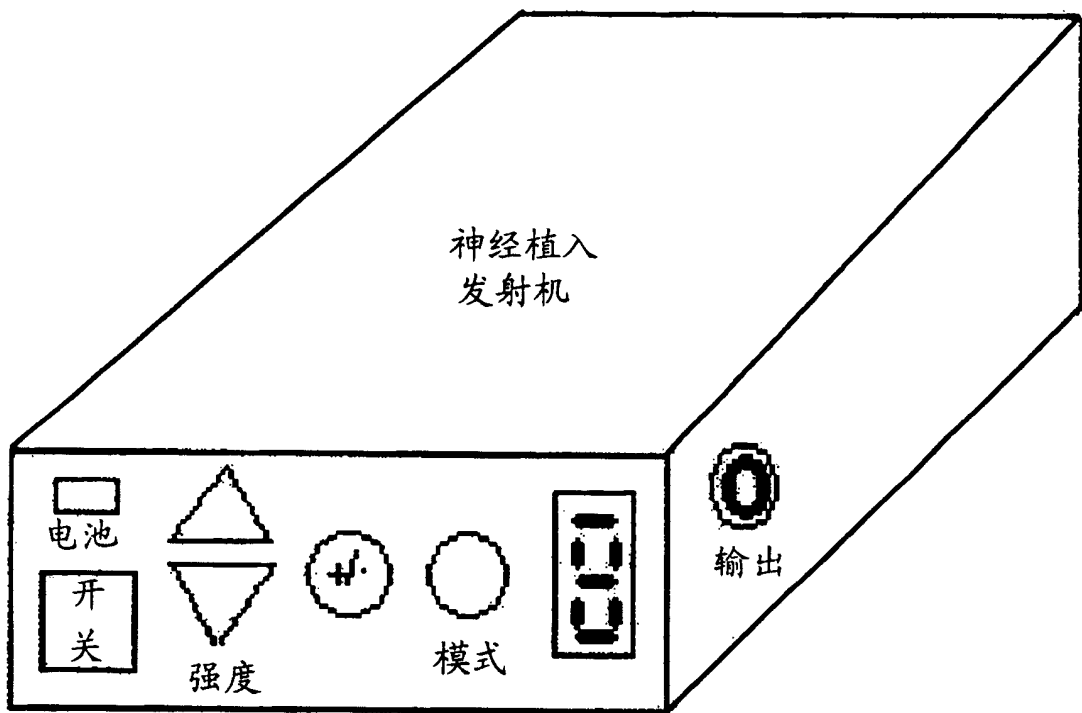


图 1

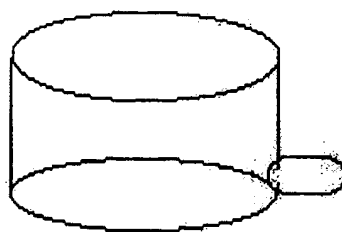


图 2

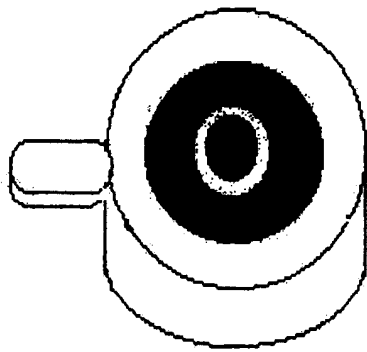


图 3

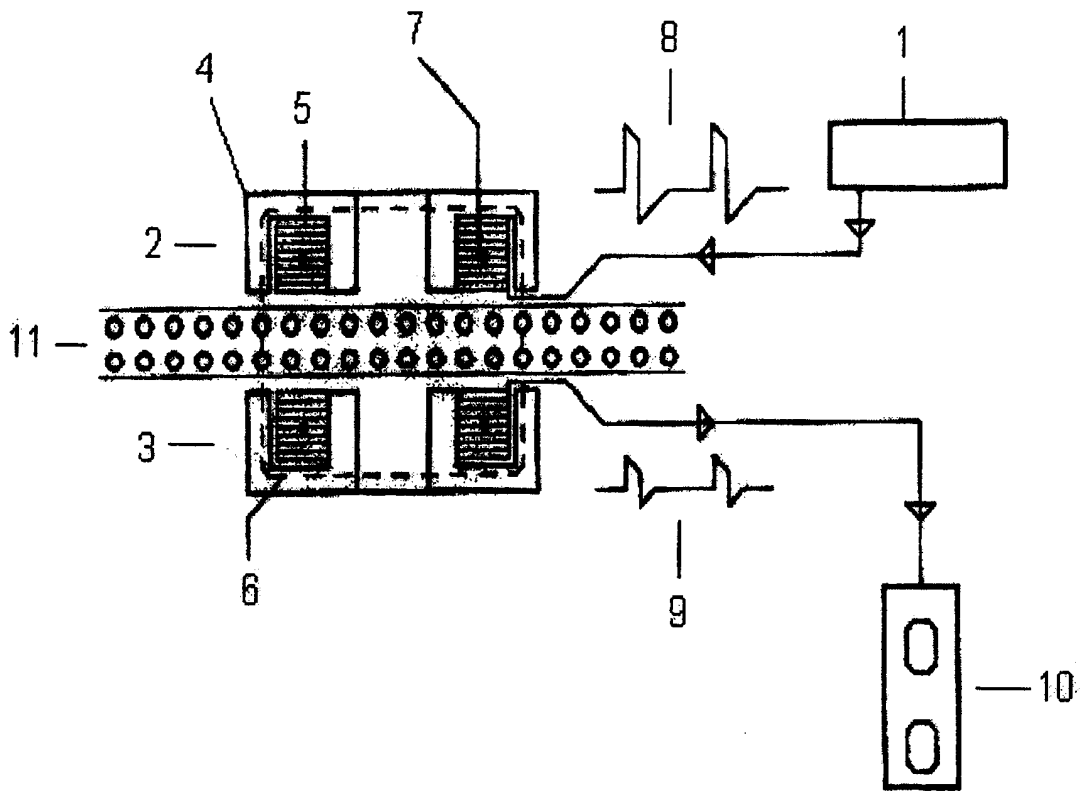


图 4

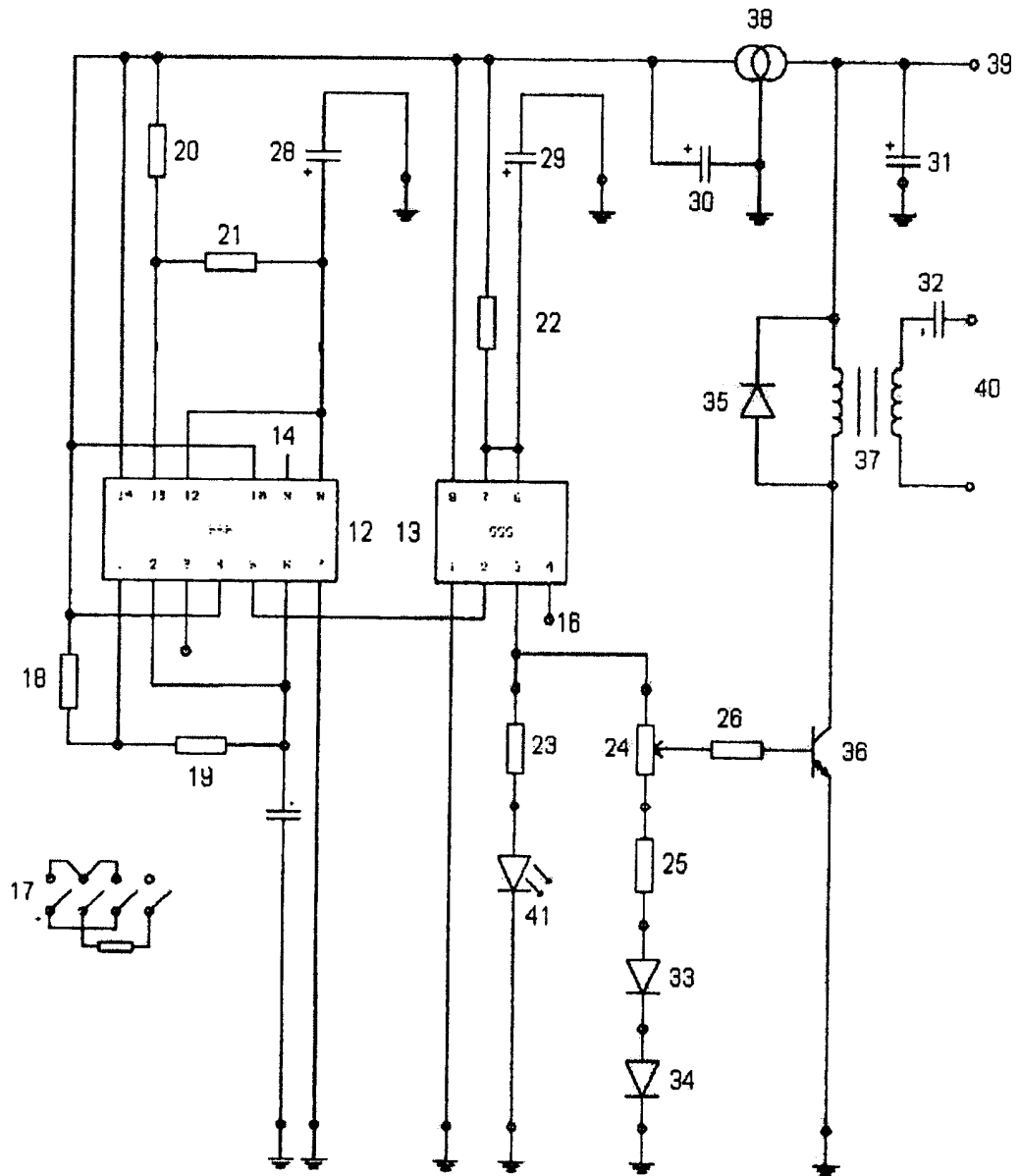


图 5

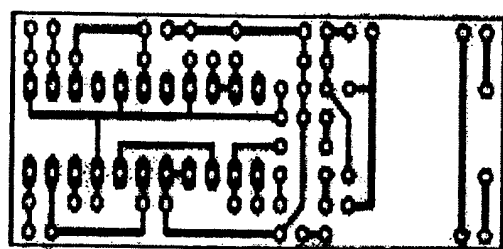


图 6

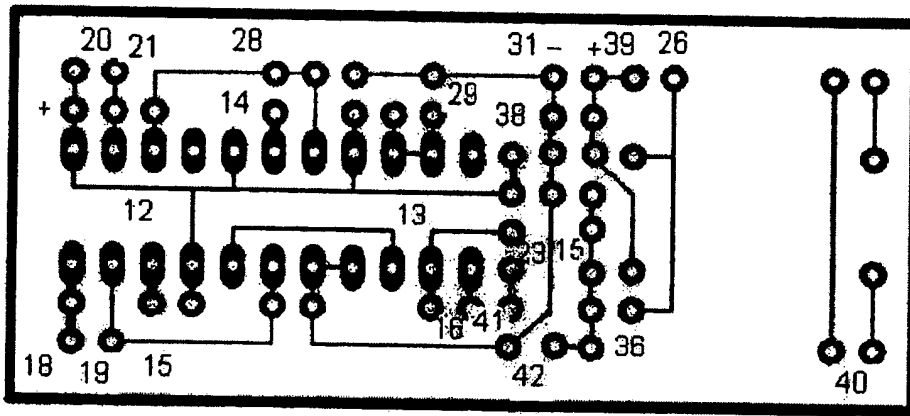


图 7

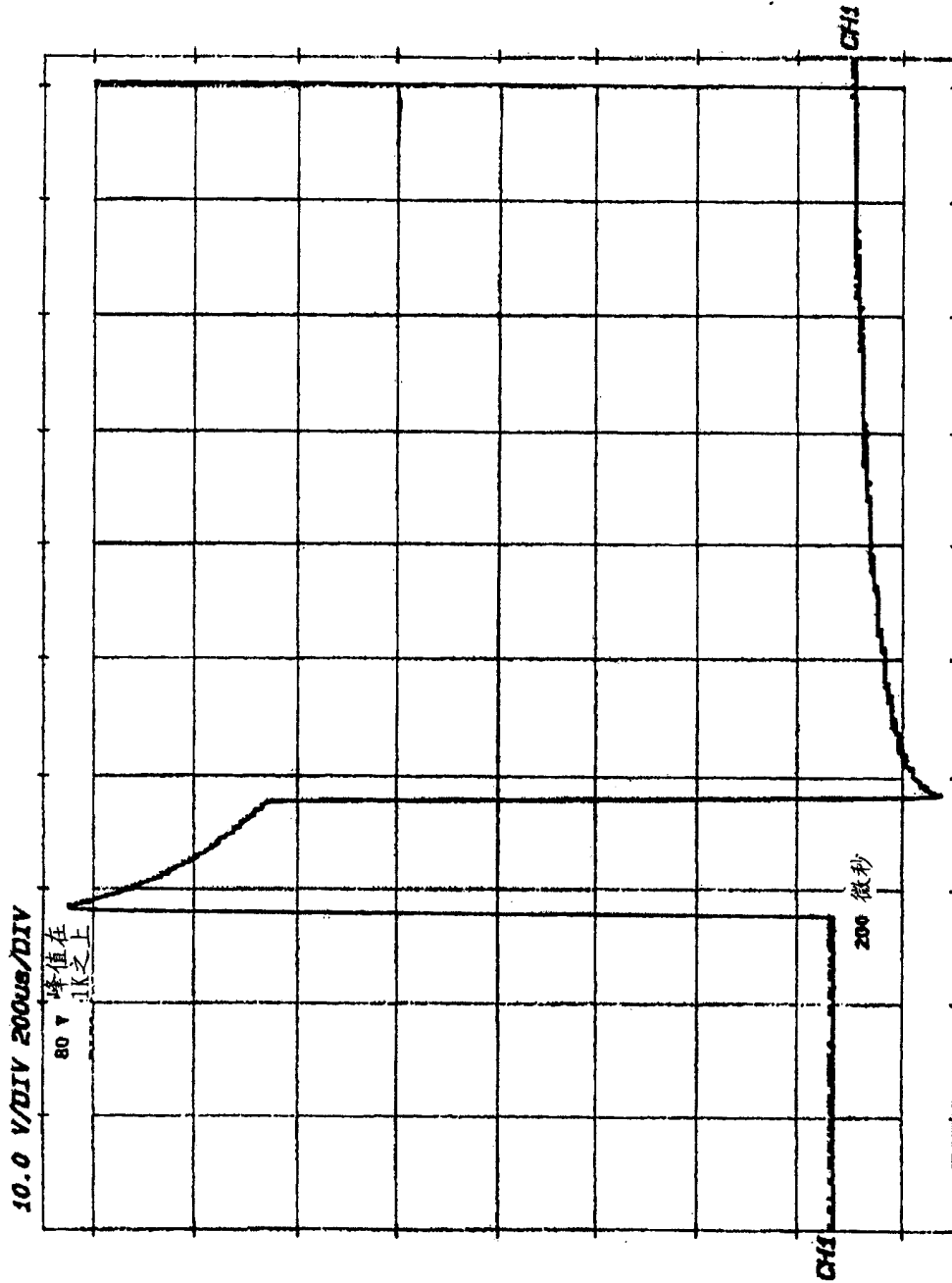


图 8

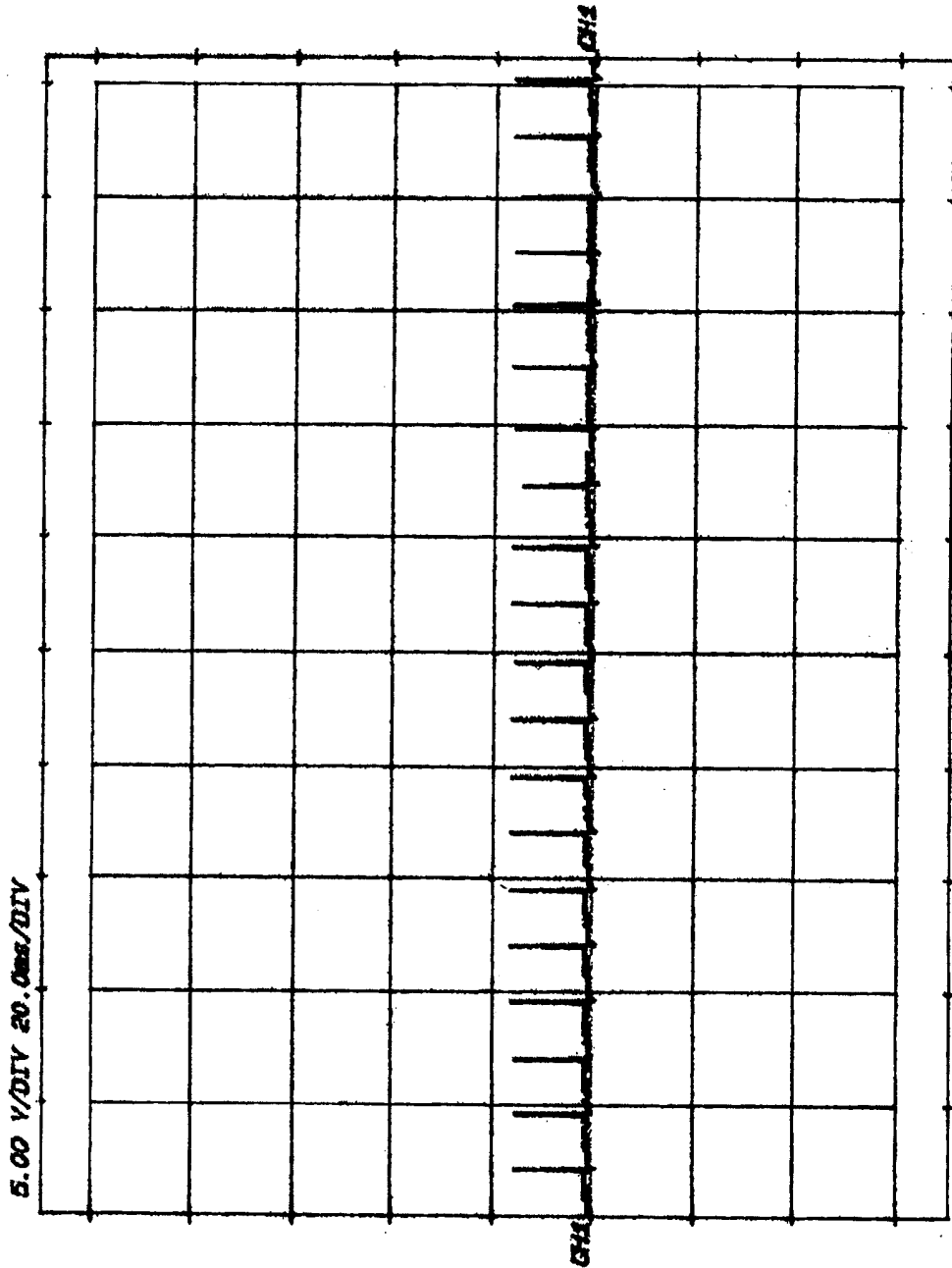


图 9

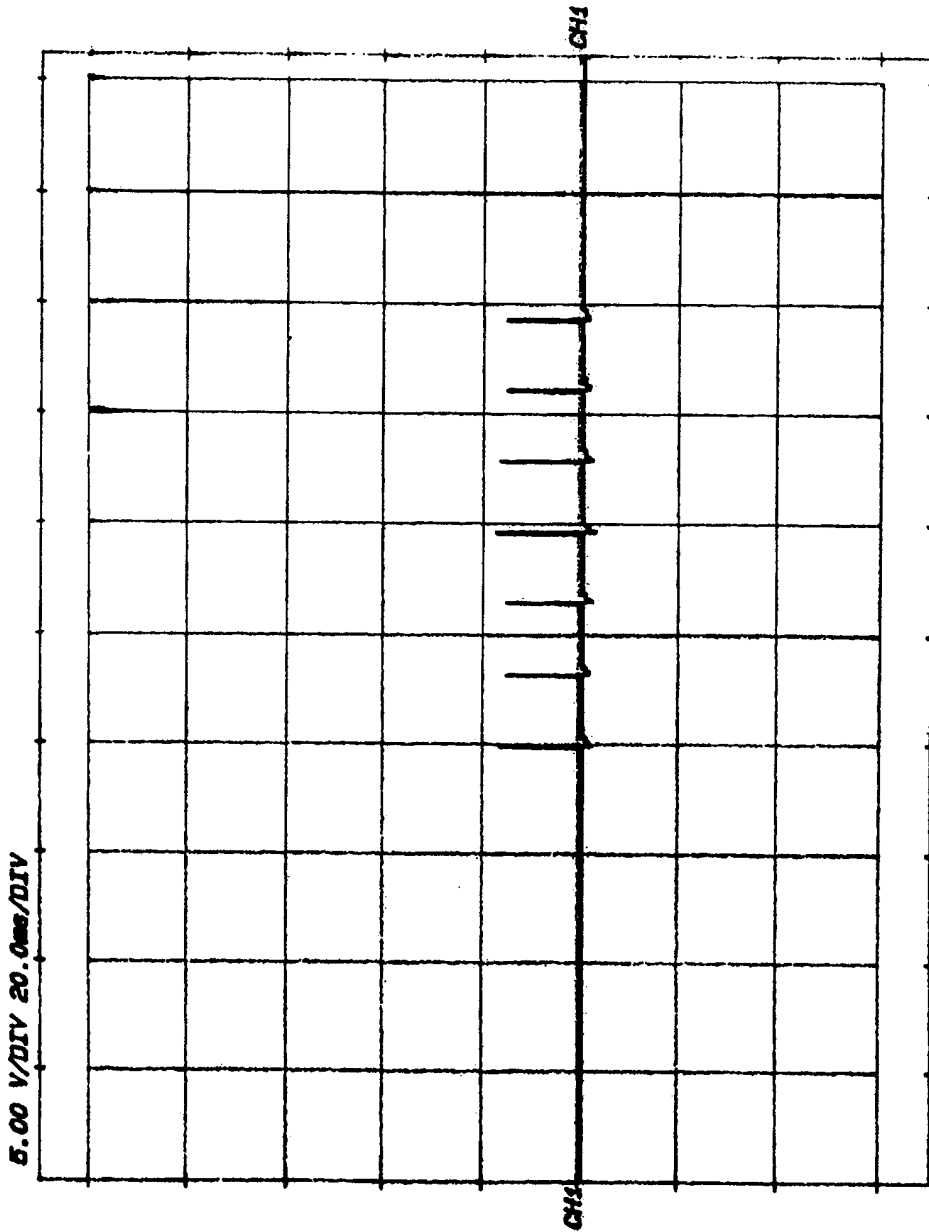


图 10

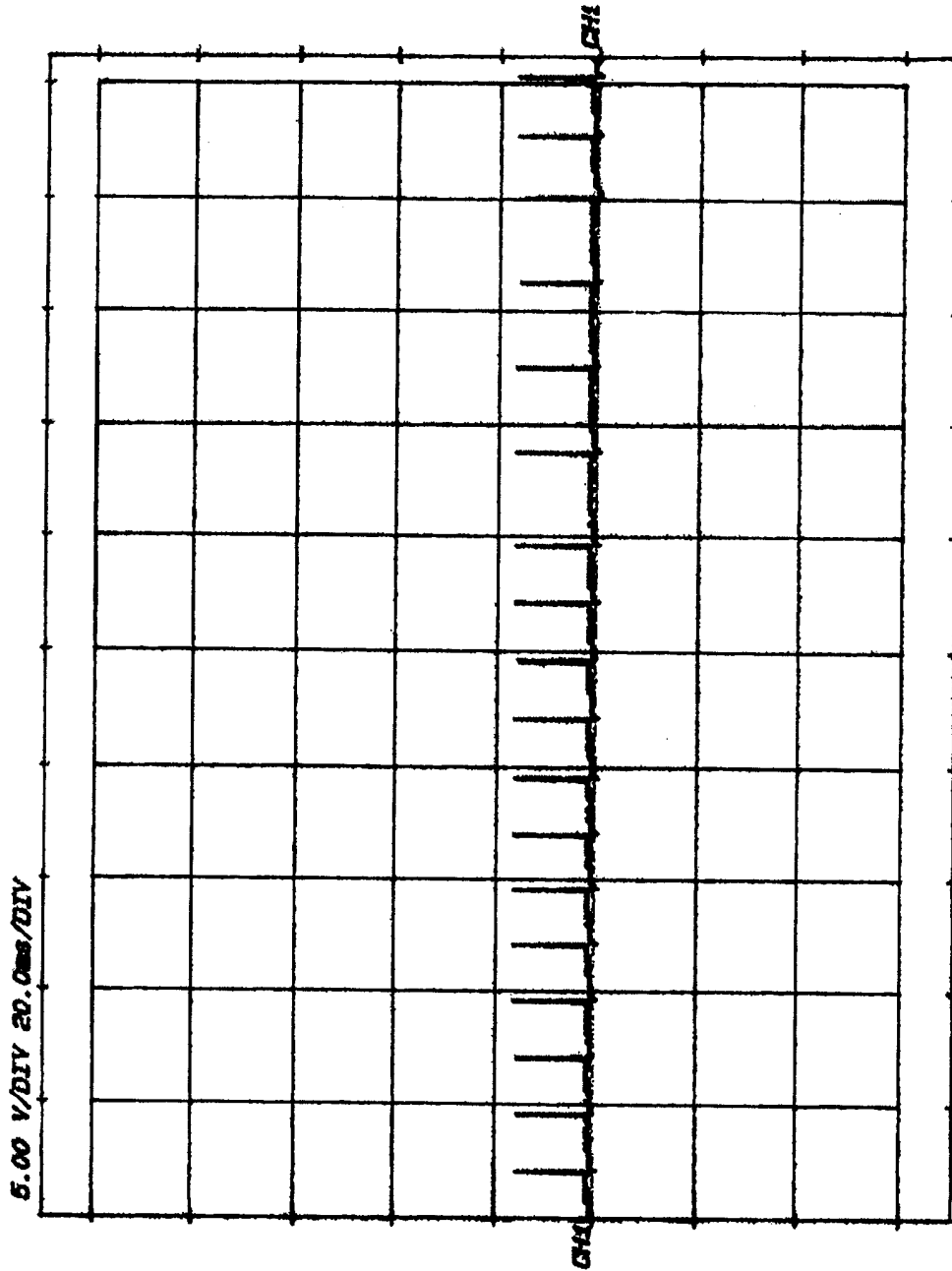
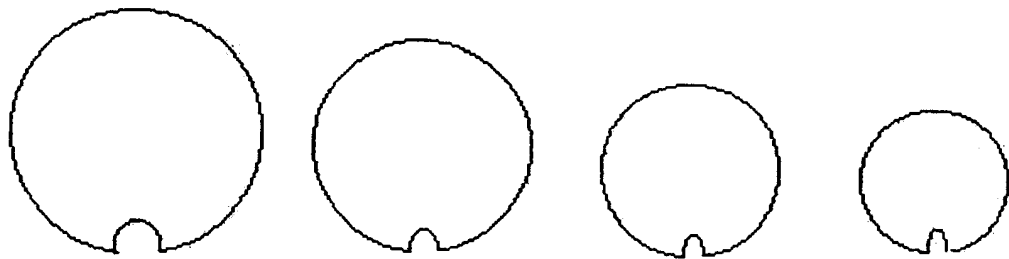


图 11



比例尺：1 cm

图 12

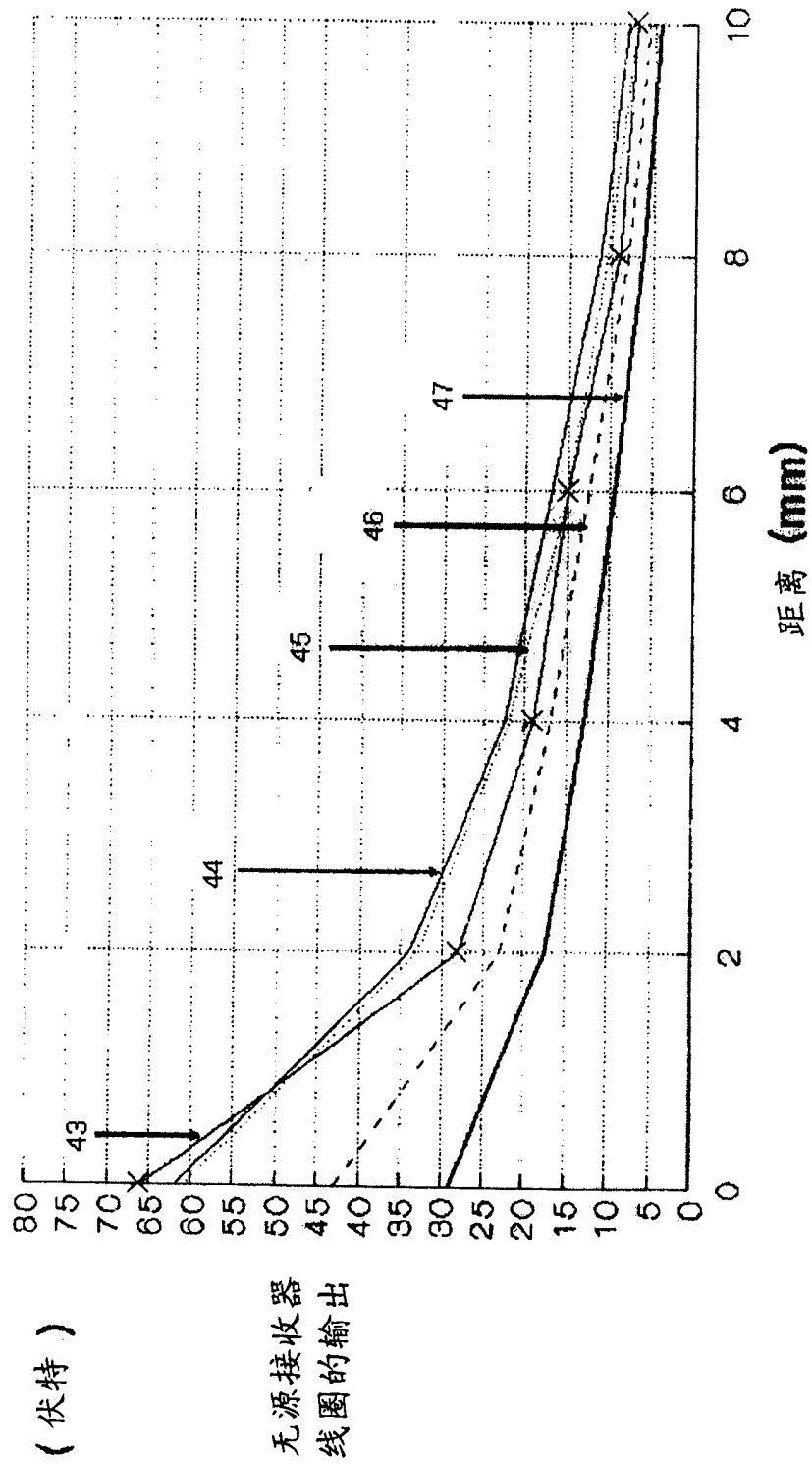


图 13

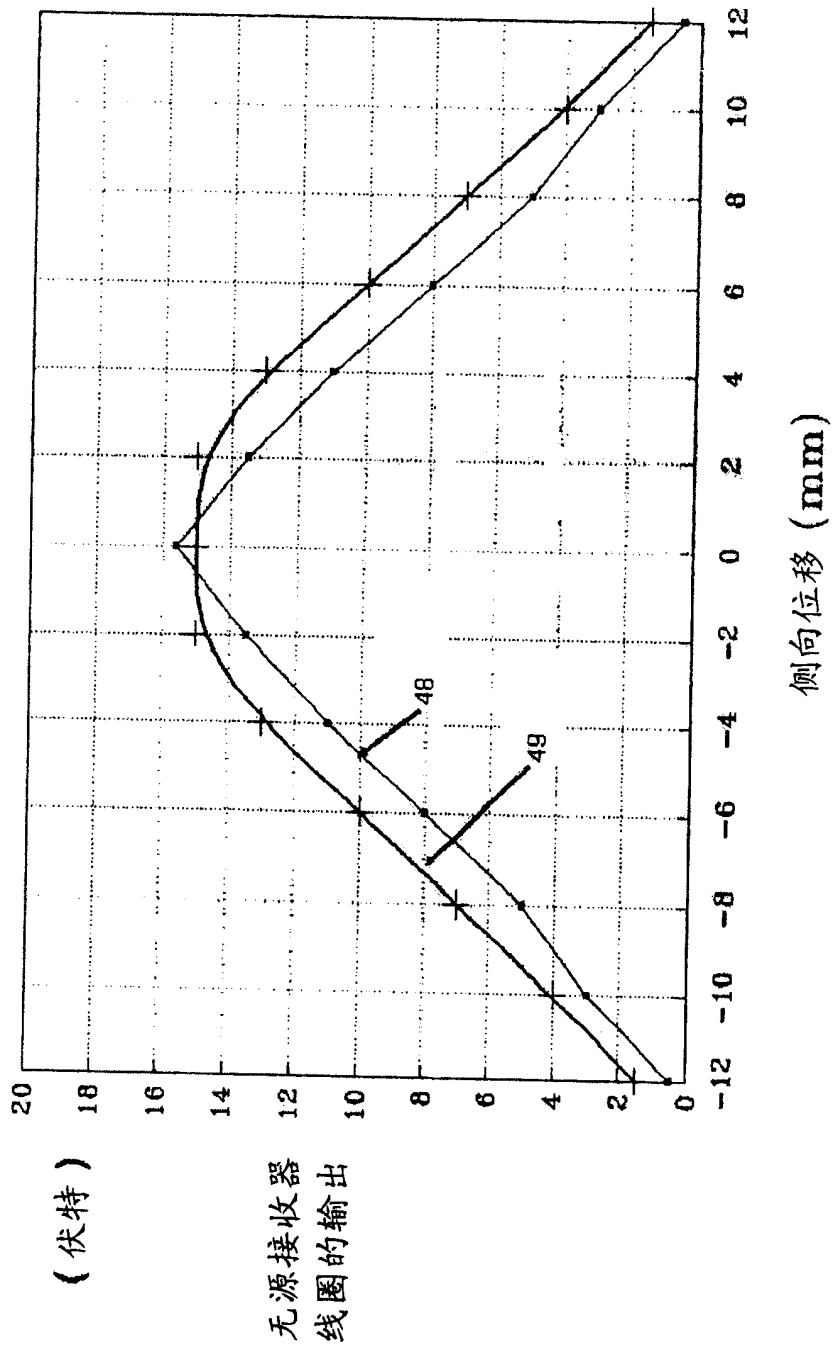


图 14

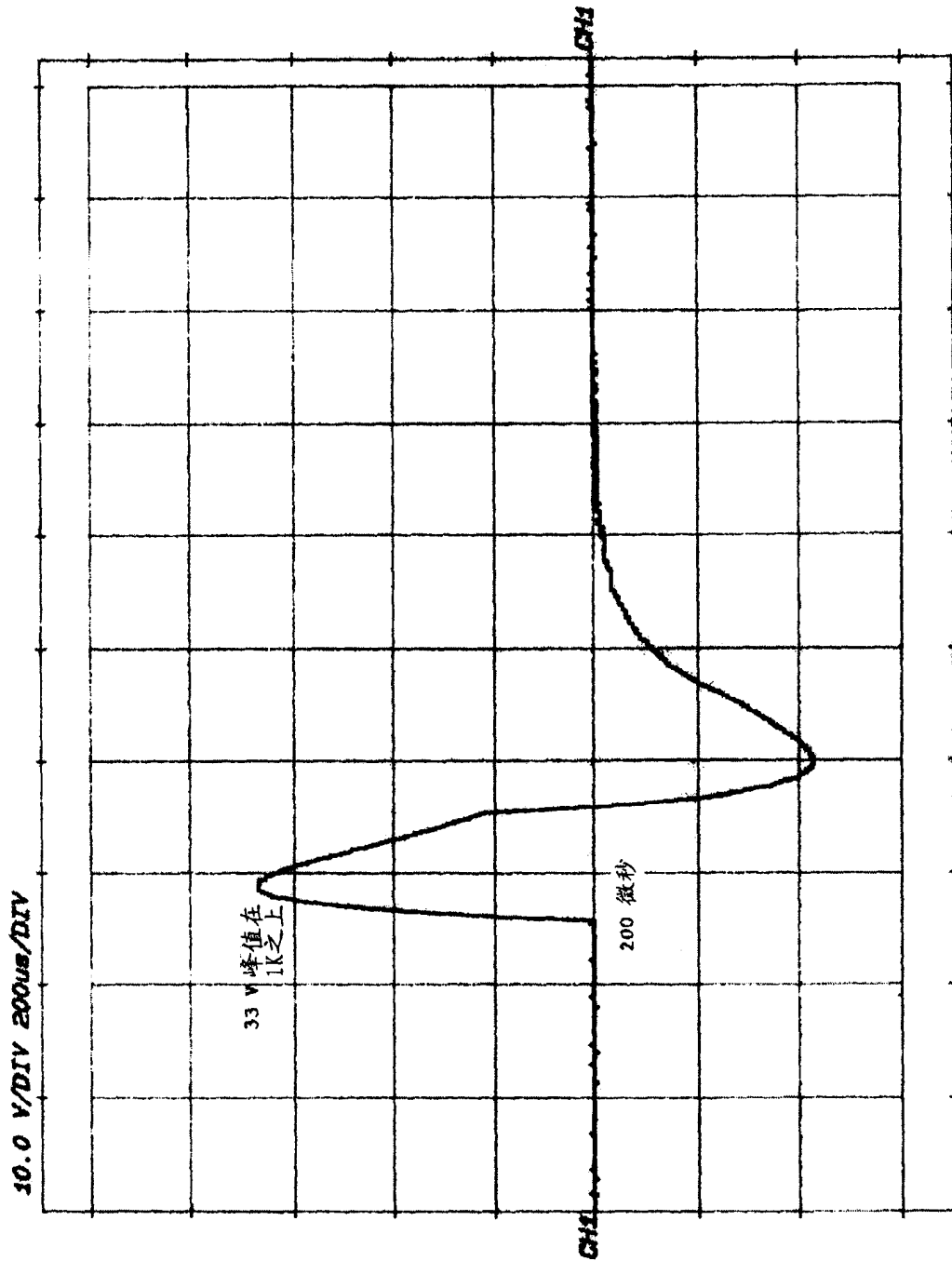


图 15

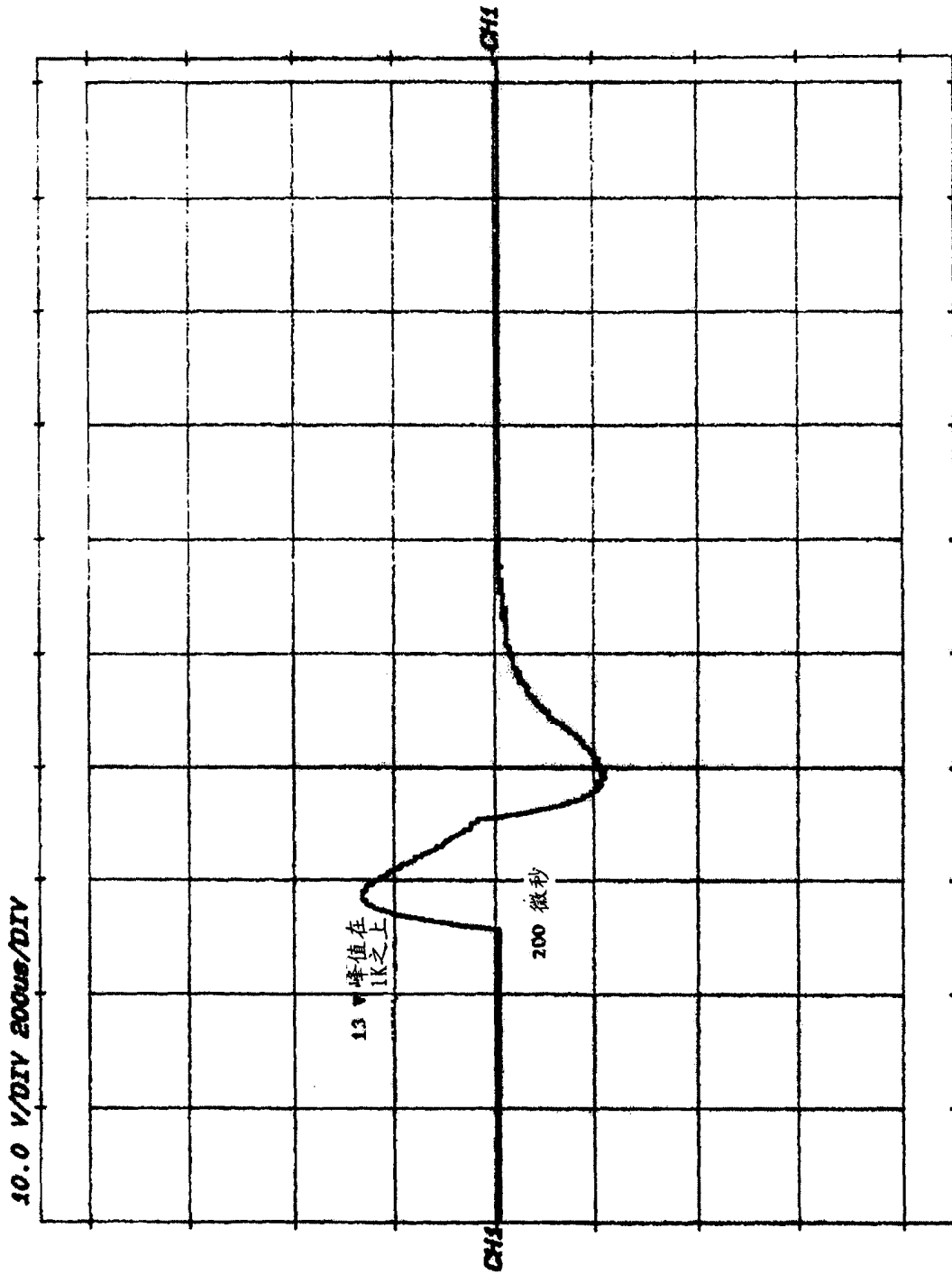


图 16

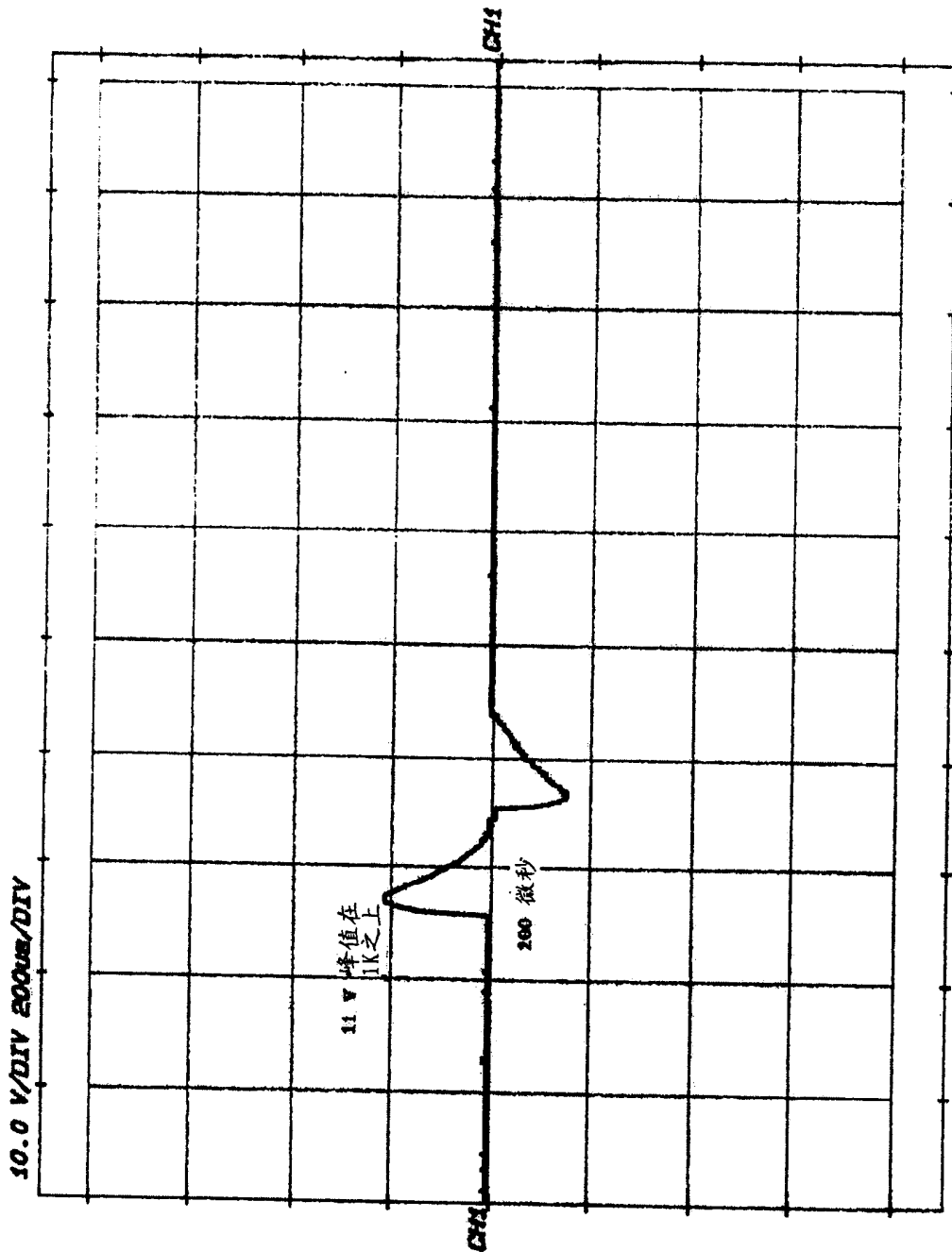


图 17

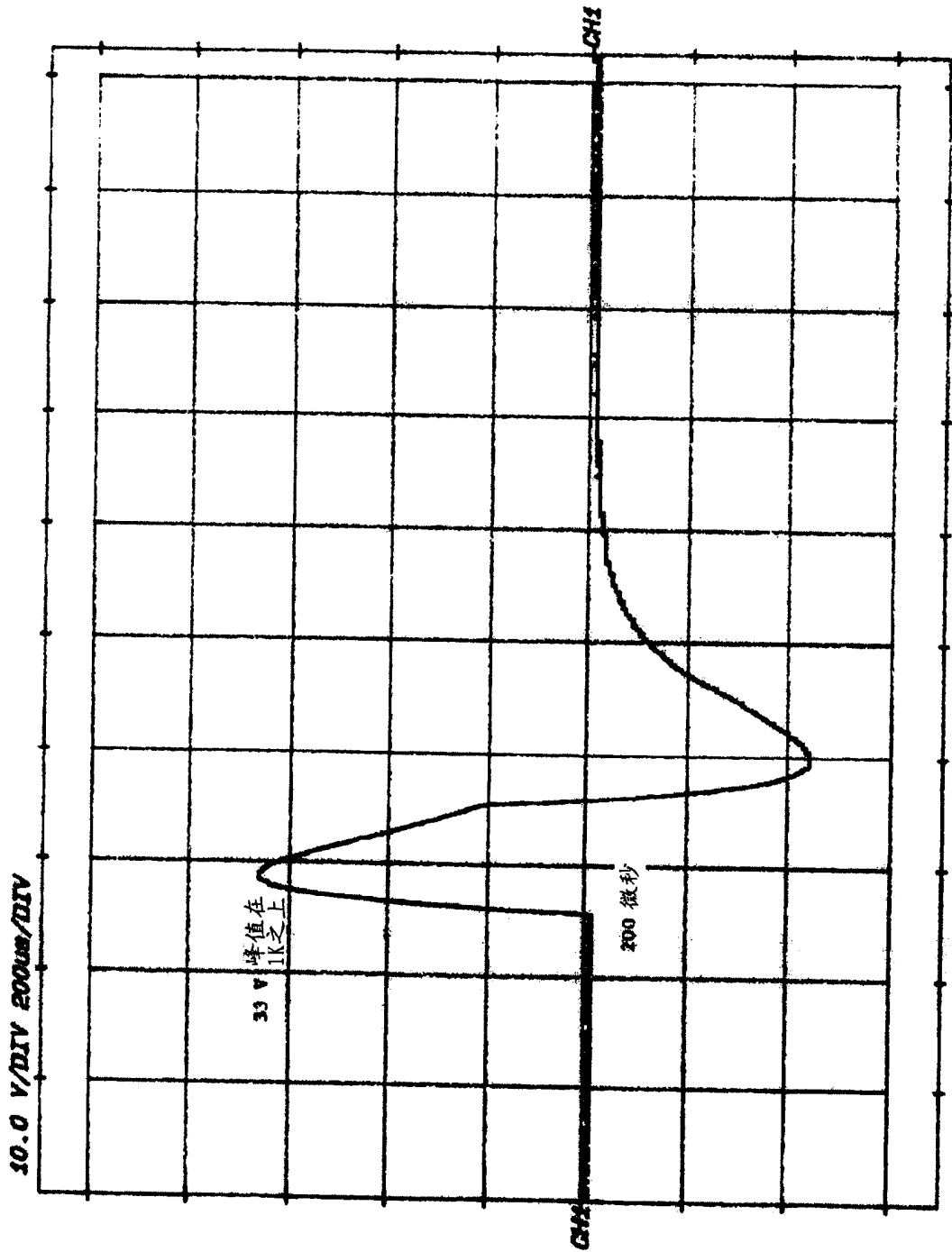


图 18

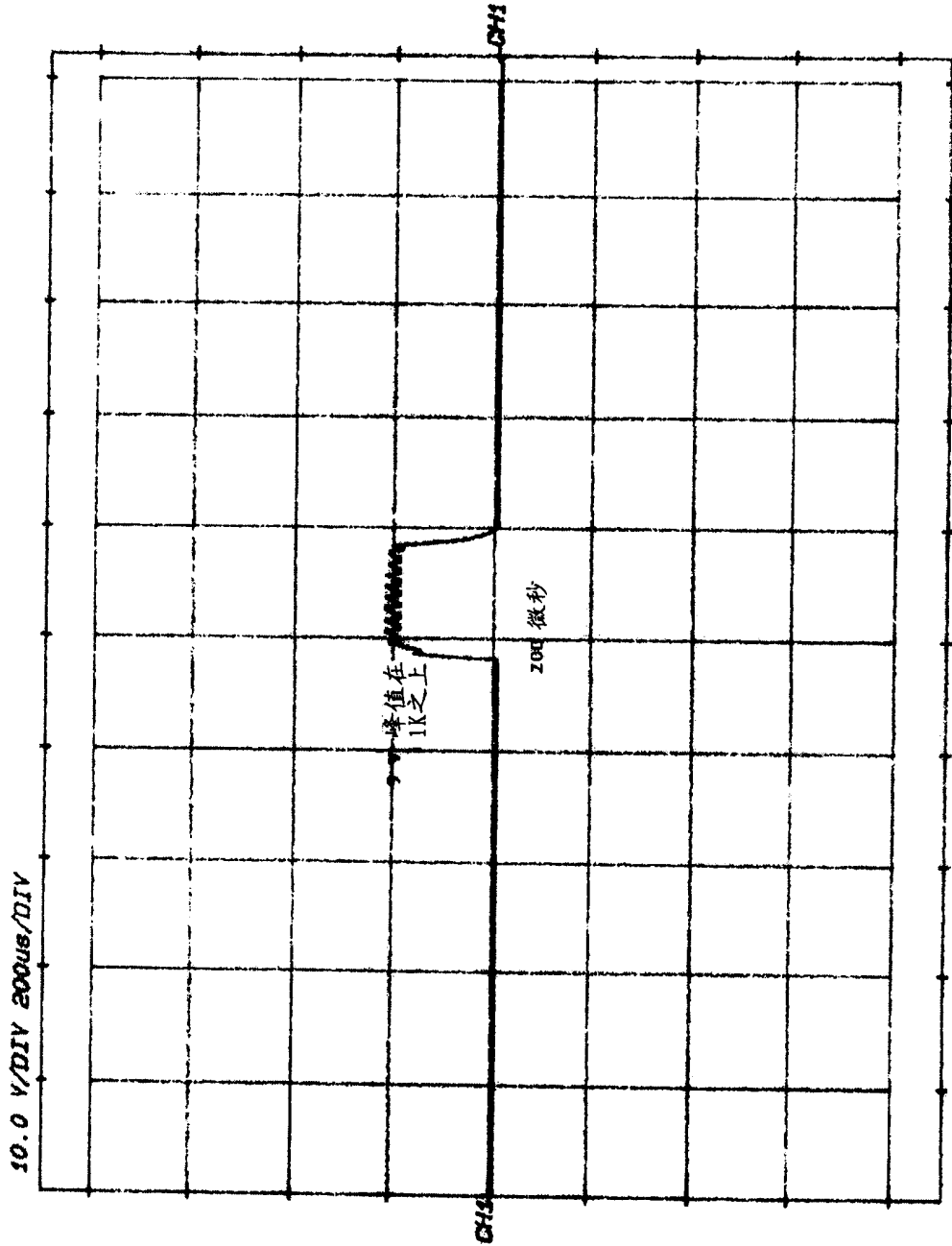


图 19

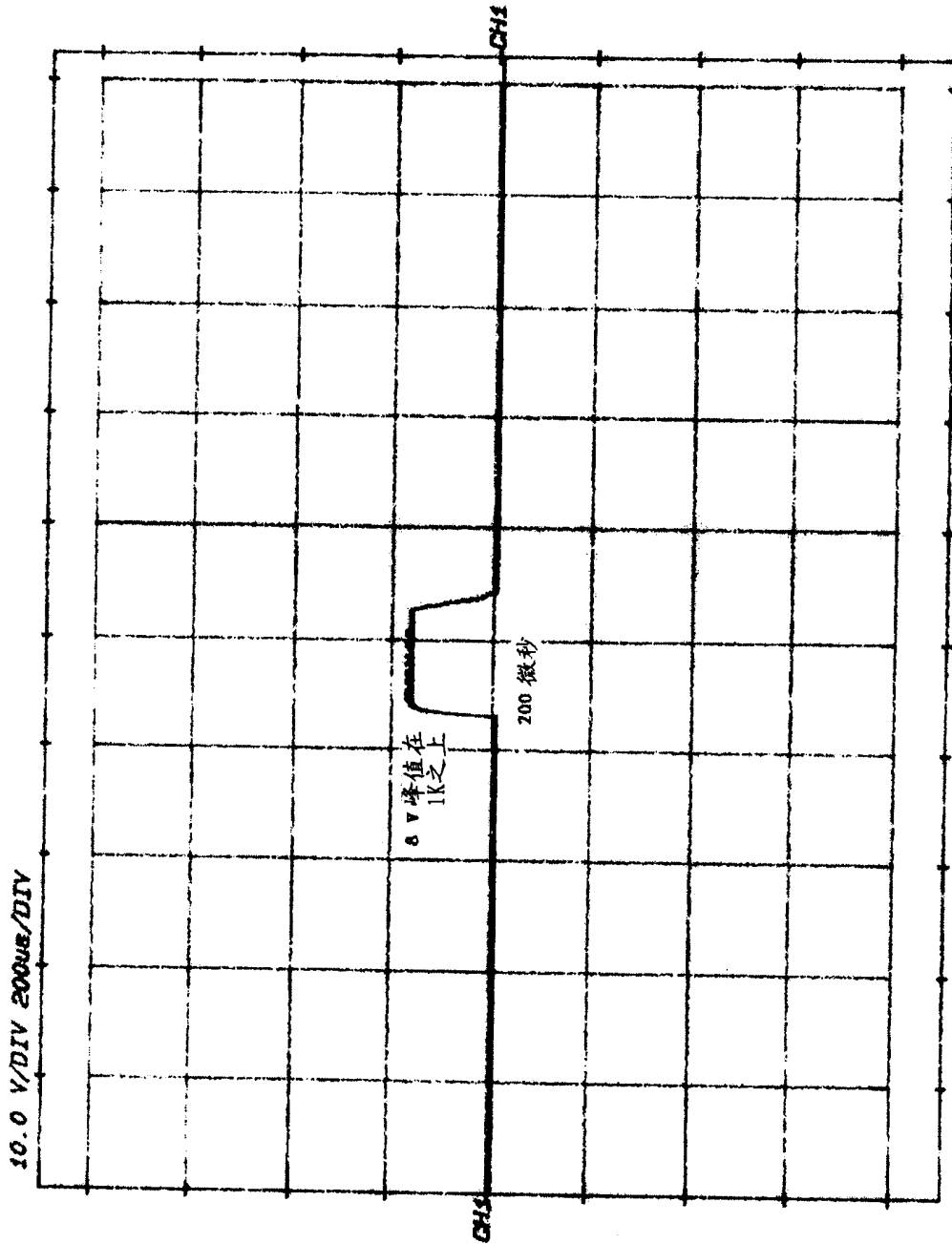


图 20

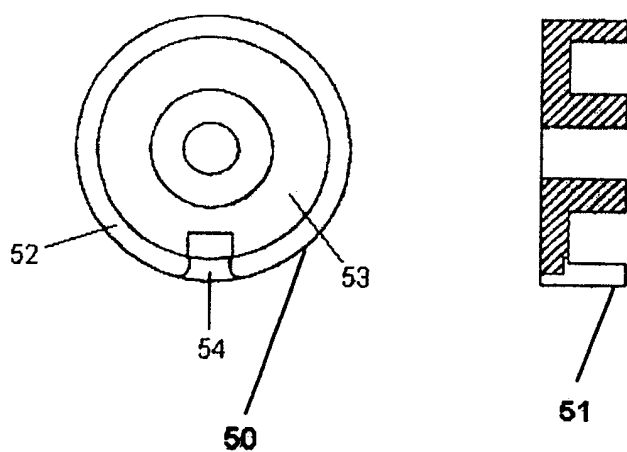


图 21

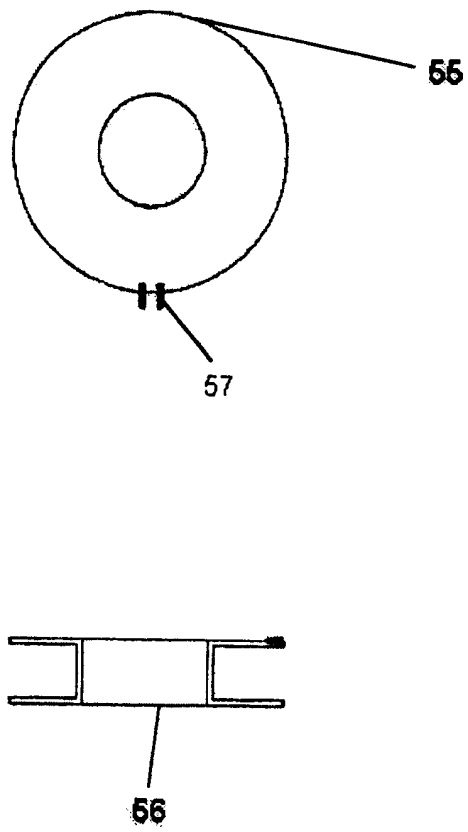


图 22

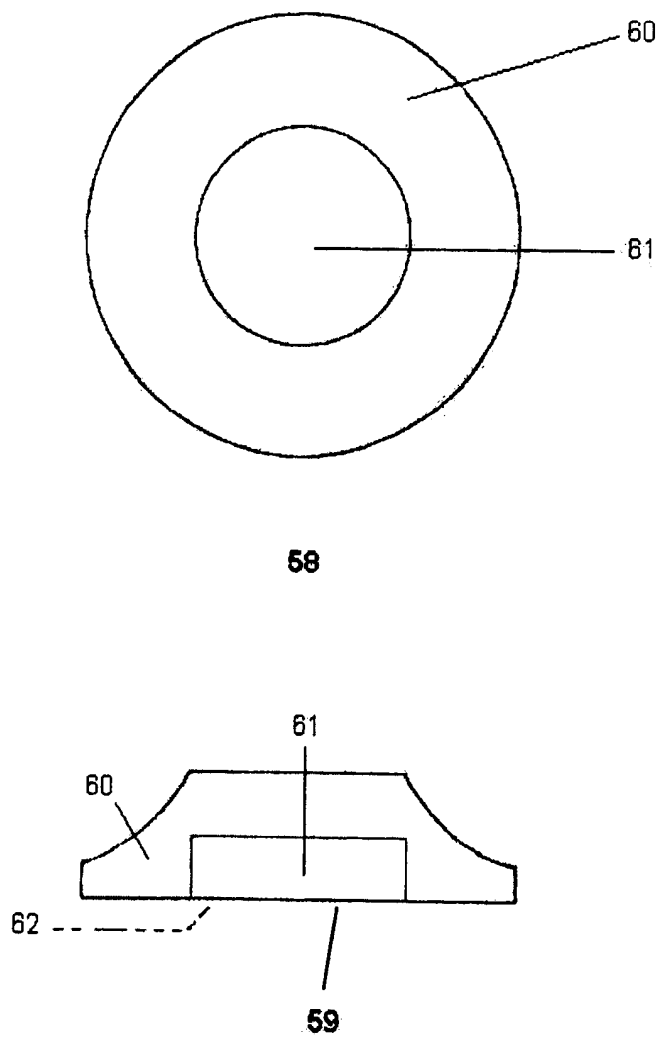


图 23

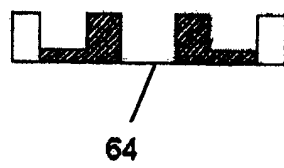
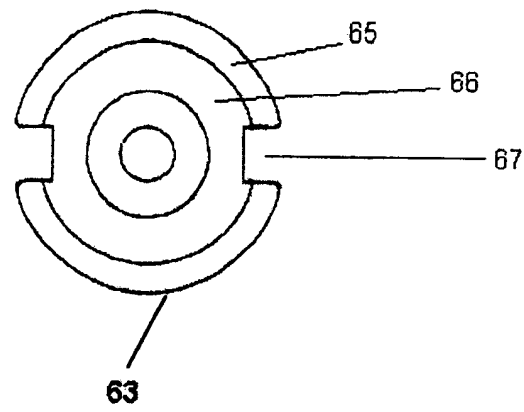


图 24

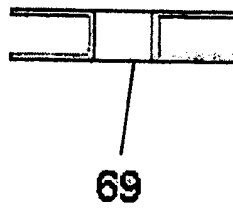
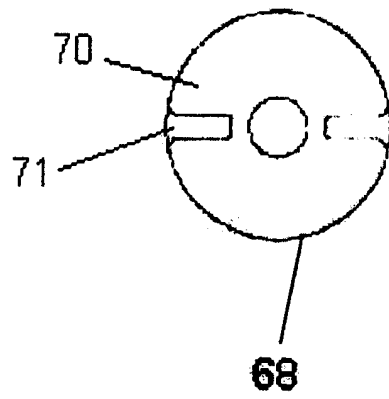


图 25

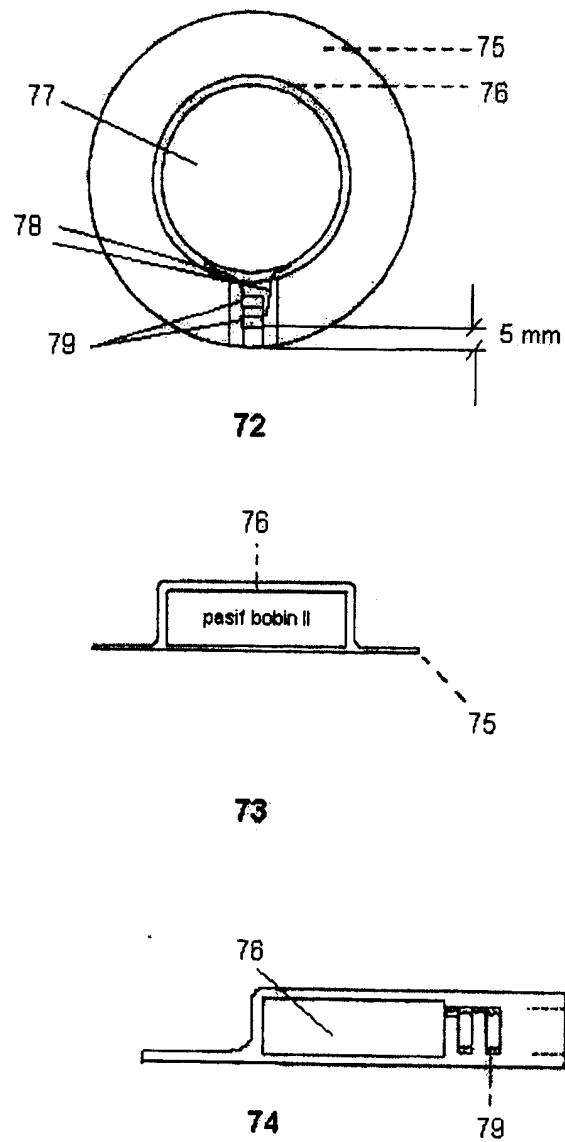


图 26

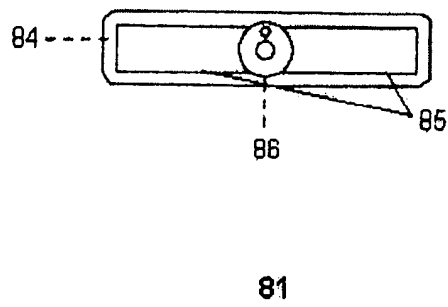
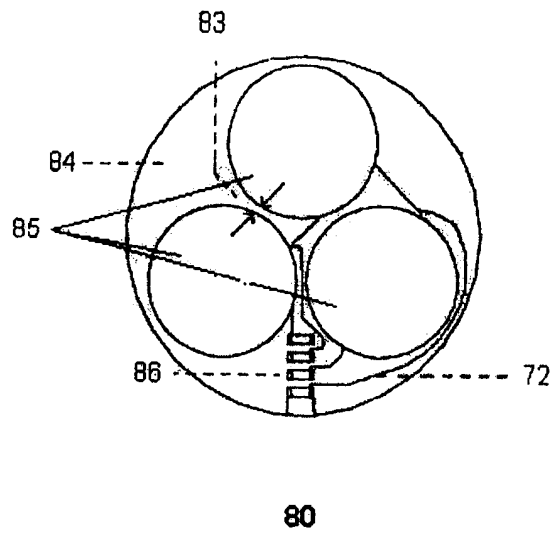


图 27