

 Springer

Marijn van Dongen

Wouter Serdijn

高效安全神经刺激器的设计

多学科方法

[荷] 董兴成 沃特·塞尔丁 著
陈翔 李津 译

Design of Efficient and Safe Neural Stimulators
A Multidisciplinary Approach



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

Design of Efficient and Safe Neural Stimulators
A Multidisciplinary Approach

高效安全神经刺激器的设计 多学科方法

董兴成

〔荷〕 Marijn van Dongen 著
沃特·塞尔丁
Wouter Serdijn

陈翔 李津 译



西安交通大学出版社

Xi'an Jiaotong University Press

Translation from the English language edition:
Design of Efficient and Safe Neural Stimulators; A Multidisciplinary Approach
by Marijn van Dongen and Wouter Serdijn
Copyright © Springer International Publishing Switzerland 2016
This Springer imprint is published by Springer Nature
The registered company is Springer International Publishing AG
All Rights Reserved

本书中文简体字版由施普林格科学与商业传媒公司授权西安交通大学出版社独家出版并限在中国大陆地区销售。未经出版者预先书面许可,不得以任何方式复制或发行本书的任何部分。

陕西省版权局著作权合同登记号 图字 25-2017-0012 号

图书在版编目(CIP)数据

高效安全神经刺激器的设计;多学科方法/(荷)董兴成(Marijn van Dongen),(荷)沃特·A·塞尔丁(Wouter Serdijn)著;陈翔,李津译. —西安:西安交通大学出版社,2017.12
书名原文:Design of Efficient and Safe Neural Stimulators; A Multidisciplinary Approach
ISBN 978-7-5693-0365-0

I. ①高… II. ①董…②沃…③陈…④李…
III. ①脑神经-刺激器-设计 IV. ①TH772

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 314929 号

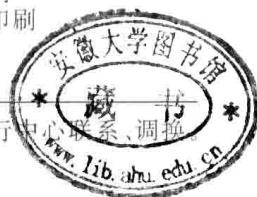
书 名 高效安全神经刺激器的设计:多学科方法
著 者 (荷)董兴成 沃特·塞尔丁
译 者 陈翔 李津

出版发行 西安交通大学出版社
(西安市兴庆南路10号 邮政编码710049)
网 址 <http://www.xjtpress.com>
电 话 (029)82668357 82667874(发行中心)
(029)82668315(总编办)
传 真 (029)82668280
印 刷 虎彩印艺股份有限公司

开 本 720mm×1000mm 1/16 印张 10.5 彩页 2页
印 数 001~900册 字数 136千字
版次印次 2018年3月第1版 2018年3月第1次印刷
书 号 ISBN 978-7-5693-0365-0
定 价 85.00元

读者购书、书店添货、如发现印装质量问题,请与本社发行中心联系、调换
订购热线:(029)82665248 (029)82665249
投稿热线:(029)82665397
读者信箱:banquan1809@126.com

版权所有 侵权必究



译者序

神经刺激是针对日益增长的神经疾病的既定疗法,临床实践中需要安全、高效并具有小的外形的神经刺激装置,而这类装置的设计需要多学科的方法,综合考虑来自神经学、生理学、电化学和电学角度的需求。

本书首先介绍了神经刺激器设计中使用的电化学和电生理学原理,重点介绍了注入电流至电极以影响神经活动的神经刺激过程中物理过程的建模。然后关注了使用电极-组织界面的电气模型来处理并预防与有害电学过程相关的几个安全方面的问题,随之讨论了神经刺激的效率。在此基础上介绍了神经刺激器的电气设计,讨论了神经刺激器的几个系统设计方面,并分别举例介绍了具有任意波形刺激器的设计和高频开关模式刺激策略的实现。全书着重介绍了本领域所需的多学科方法:只有通过将神经生理学原理形成神经刺激基础的理解与电子工程设计技术相结合来设计神经刺激电路,才可以提出新型的刺激策略,从而改善诸如安全性和效率等方面的性能。

本书由陈翔、李津翻译,参加翻译工作的还有硕士研究生殷阁朕、姚锐杰、白中博、杨华奎、周亮、高尚和覃朝晖。硕士研究生徐野对全文的公式、图表做了极其细致的整理和编排工作。

本书译稿是在我们日常讨论的基础上修改完善的,难免有偏颇、疏漏之处,还希望能得到广大读者的批评与指正,一同交流探讨。

感谢国家自然科学基金面上项目(编号:81571761)、中央高校基本科研业务费(编号:XJJ2015083)对相关研究工作的支持。

本书的出版也得到了西安交通大学生命科学与技术学院、教育部生物医学信息工程重点实验室以及西安交通大学生物医学工程研究所、西安交通大学医学院医学电子工程研究所的关心和支持,尤其是西安交通大学出

出版社以及鲍媛编辑的鼎力帮助,在此对所有的帮助和支持表示衷心的感谢!

同时感谢家人、朋友对本书翻译工作的支持,特别感谢我的妻子对我无尽的包容与支持!

陈翔

西安交通大学

2017年5月15日

这就是促使我去做和解释这些实验的原因,我已经做了很久,我为此提供了自己的见解和判断。所以,我想请求任何认真思考的人来评判我在真理祭坛上的实验。

让·斯瓦姆默丹

《大自然的圣经》, 1737

前 言

对于日益增长的神经疾病来说,神经电刺激是一种既定的治疗方法,同时它的应用也正在酝酿面对更多种类的疾病。沿着这个方向发展,就需要安全、可靠并具有外形小特点的神经刺激装置。这类装置的设计需要多学科的方法,综合考虑来自神经学、生理学、电化学和电学角度的需求。

电刺激的概念通常从两个不同的方向来实现。一个开始于神经元,并且询问需要什么样的信号来实现所需要的神经调控。这个方向通常计算基于电极配置、施加的电场以及所考虑神经元的物理特性的神经响应。另一个开始于刺激器,并且询问什么样的电路技术可以用来实现刺激信号。这个方向的典型特征是关注功率效率、安全性(例如电荷消除)以及可扩展性(例如输出端的数量)。

这两种方法似乎彼此孤立。第一种方法通常不知道如何将最佳的波形转化为电路。同样地,第二种方法往往不知道如何替代电路拓扑结构以影响神经激活机制。

两种方法的结合将是更好的解决方案:什么样的信号既可以高效地激活神经又可以高效地以电路实现?这本书的目的即是帮助神经刺激电路设计者以这样的方法呈现完整的刺激序列;从神经刺激器下传到发生激活(或抑制)的神经元细胞膜。通过了解这个完整的链,即能够设计新的刺激器架构,也可以理解对神经刺激非常重要的安全方面的问题。书中给出了一些新方法的例子,包括对安全性、电化学稳定性和刺激器架构的考虑。

采取与以往根本不同方法的缺点之一是工作通常很难得到科学界的认可。下面的故事很好地说明了这一点并值得分享。1892年,荷兰乌得勒支的科学家 Jan Leendert Hoorweg 在期刊 *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* (the contemporary *Pflügers Archiv*)^[1] 发表了大胆的学术论文。他研究了带电电容器能刺激人体肌肉收缩的条件。

他发现由著名的电生理学之父 Emil du Bois-Reymond 提出的基本关系似乎无效。1845 年, Emil du Bois-Reymond 建立了公式^[2] $\epsilon(t) = F[di(t)/dt]$, 假设瞬态的肌肉运动 $\epsilon(t)$ 依赖于刺激电流的瞬态变化。

Hoorweg 对来自参考文献[2]的经验“证据”并不满意, 他进行了一系列系统的实验并发现这个关系不仅独立于 $di(t)/dt$, 而且和使用的刺激电路参数如电容、电阻和电压相关。他根本不同的观点引起了学术界很大的恐慌, 许多著名的科学家, 如 Eduard Pflüger, 都断然否定了他的观点而没有做任何进一步的证明^[3]。

又过了 9 年, 直到 1901 年, Georges Weiss 建立了刺激电荷与间期的关系^[4], 表明 Hoorweg 的测量实际上是正确的。1909 年, Louis Lapicque 改写了参考文献[10](第 2 章), 形成了著名的强度-时间曲线并成为目前神经刺激领域的一条基本原则。

发现 Hoorweg 的故事给了我一种奇怪的满足感, 不仅仅是因为最终证明他的想法是正确的, 而且更主要是因为它表明即使是在今天, 说服科学界考虑替代方法依然是困难的。在我多年的研究中, 我也曾经历过, 要说服社会至少允许其他想法进入这个领域并不总是那么容易。

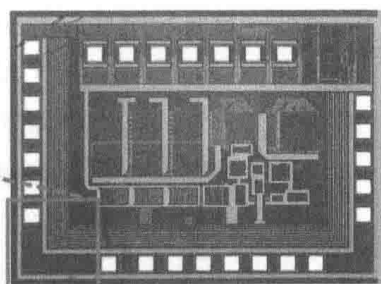
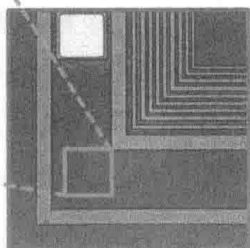
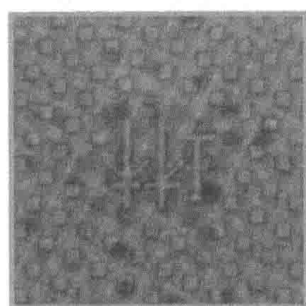
感谢我周围的人, 让我能够继续推进和证明本书中提出想法和概念的有效性和实用性。在这方面我要感谢代尔夫特理工大学的生物电子学分部: 能成为这群人的一部分是一种荣幸。此外, 作为 SINs 联盟的一部分, 我很高兴与其他几个研究组的合作让我体验到这一研究领域的多学科特色。这里我要提到的是鹿特丹的伊拉斯姆斯大学神经科学系, 以及奥塔哥大学和安特卫普大学的神经外科。

最后, 我想感谢我生命中最重要的人: 我的妻子邱琳和女儿丹娅。是你们给了我完成工作和这本书所必需的力量和支持。

董兴成 (Marijn van Dongen)

奈梅亨, 荷兰

2015 年 10 月



参考文献

1. Hoorweg, J.L.: Ueber die elektrische Nervenerregung. Arch. Gesame. Physiol. Menschen Tiere **52**(3-4), 87-108 (1892)
2. du Bois-Reymond, E.: Untersuchungen über thierische elektricität. In: Von dem allgemeinen Gesetze der Nervenerregung durch den elektrischen Strom (Band 1, Chapter 2.2). G. Reimer, Berlin (1848)
3. Pflüger, E.: J.L. Hoorweg und die electriche Nervenerregung. Arch. Gesame. Physiol. Menschen Tiere **53**(11-12), 616 (1893)
4. Weiss, G.: Sur la possibilité de rendre comparables entre eux les appareils servant à l'excitation électrique. Arch. Ital. Biol. **35**(1), 413-446 (1901)

关于作者

董兴成 (Marijn van Dongen) 1984 年出生于荷兰派纳克, 他于 2010 年和 2015 年分别获得了荷兰代尔夫特理工大学电气工程硕士和博士学位。他的研究兴趣包括神经刺激输出电路的设计以及电刺激过程中电生理和电化学过程的建模。目前他就职于位于荷兰奈梅亨的恩智浦半导体公司, 曾担任 IEEE BioCAS2013 会议财务主席。

沃特·塞尔丁 (Wouter Serdijn) 1966 年出生于荷兰祖特梅尔(甜湖城), 他于 1989 年和 1994 年分别获得荷兰代尔夫特理工大学硕士(优等生)和博士学位, 现为代尔夫特理工大学生物电子学全职教授, 负责生物电子学方向。他的研究兴趣包括低电压、超低功耗和超宽带集成电路与生物信号调理和检测, 神经假体, 经皮无线通信、电源管理、能源采集系统及其应用, 如助听器、心脏起搏器、植入式人工耳蜗、神经刺激器, 便携式、可穿戴式、植入式和可注射式的医用装置和电子学疗法。他共同编著了 9 部著作、8 部著作章节和 300 多个科学出版物和演讲, 并教授电路理论、模拟信号处理、低功耗模拟集成电路设计以及生物电子学。他曾获得 2001 年、2004 年和 2015 年电气工程最佳教师奖, 担任 IEEE 会士、IEEE 杰出讲师以及 IEEE 导师。

目 录

译者序

前言

关于作者

第 1 章 绪论	(1)
1.1 神经刺激	(1)
1.2 案例研究:SCS 装置	(3)
1.3 本书目标	(5)
1.3.1 神经募集策略	(5)
1.3.2 安全方面	(6)
1.4 本书概要	(6)
1.5 符号	(8)
参考文献	(9)

第一部分 走向安全高效的神经刺激

第 2 章 神经细胞激活的建模	(13)
2.1 神经细胞的生理学原理	(13)
2.1.1 神经元	(13)
2.1.2 细胞膜的模型	(15)
2.1.3 离子通道门控	(16)
2.2 神经组织的刺激	(19)
2.2.1 电极水平:电极-组织模型	(19)
2.2.2 组织水平:电场分布	(23)
2.2.3 神经元水平:轴突激活	(26)
2.3 结论	(28)
参考文献	(29)

第 3 章 刺激周期中的电极-组织界面	(30)
3.1 损伤机制	(30)
3.1.1 机械损伤	(30)
3.1.2 电损伤	(31)
3.2 使用耦合电容器的后果	(32)
3.2.1 方法	(33)
3.2.2 测量结果	(40)
3.2.3 讨论	(43)
3.2.4 结论	(45)
3.3 刺激中电荷转移过程的可逆性	(46)
3.3.1 理论	(46)
3.3.2 方法	(48)
3.3.3 测量结果	(51)
3.3.4 讨论	(53)
3.4 结论	(55)
参考文献	(56)
第 4 章 高频开关模式神经刺激的效率	(58)
4.1 概述	(58)
4.2 理论	(60)
4.2.1 组织材料特性	(60)
4.2.2 组织膜特性	(62)
4.3 方法	(70)
4.3.1 记录协议	(70)
4.3.2 刺激器设计	(72)
4.4 结果	(73)
4.5 讨论	(74)
4.6 结论	(76)
参考文献	(77)

第二部分 神经刺激器的电气设计

第 5 章 神经刺激器系统设计	(81)
5.1 神经刺激器的系统属性	(81)
5.1.1 系统的位置	(81)
5.1.2 电极配置	(82)
5.1.3 刺激波形	(83)
5.1.4 电荷消除方案	(86)
5.2 系统实现方面	(89)
5.2.1 神经刺激器的功率效率	(89)
5.2.2 双向刺激	(91)
5.3 总结	(92)
参考文献	(93)
第 6 章 任意波形电荷平衡刺激器的设计	(95)
6.1 系统设计	(95)
6.2 IC 电路设计	(98)
6.2.1 驱动器	(99)
6.2.2 积分器设计	(101)
6.2.3 放大器	(104)
6.2.4 全系统仿真	(105)
6.3 分立元件实现	(107)
6.3.1 电路设计	(108)
6.3.2 测量结果	(110)
6.4 应用:多模式刺激减少耳鸣	(111)
6.4.1 材料	(112)
参考文献	(114)
第 7 章 开关模式的高频刺激器设计	(116)
7.1 高频动态刺激	(118)
7.1.1 基于电流源刺激器的功率效率	(118)

7.1.2	高频动态刺激	(121)
7.2	系统设计	(123)
7.2.1	高频动态刺激器的要求	(123)
7.2.2	通用系统架构	(123)
7.2.3	数字控制设计	(125)
7.3	电路设计	(128)
7.3.1	动态刺激器	(128)
7.3.2	时钟和占空比发生器	(133)
7.4	实验结果	(135)
7.4.1	电源效率	(136)
7.4.2	双相刺激脉冲	(138)
7.4.3	多通道运行	(138)
7.4.4	PBS 溶液测量	(140)
7.4.5	讨论	(140)
7.5	结论	(142)
	参考文献	(143)
第 8 章	结论	(145)
	索引	(148)
	彩色插图	

第 1 章

绪 论

摘要 本章向读者介绍神经刺激,特别是神经电刺激的概念。首先简要讨论了各种类型的刺激以及可能的临床应用,其次以脊髓刺激器为例阐述了设计神经刺激器的技术挑战。其中的一些难点将会在本章结尾处给出概述并在随后的章节中进行讨论。 001

1.1 神经刺激

1658年,荷兰科学家 Jan Swammerdam 进行了第一次有记录的神经肌肉生理实验。他描述当相关神经受到刺激时,被解剖的青蛙肌肉会收缩^[1]:

...zoo vat men de Spier aan weerzyden by zyne peezen, en als man dan de neerhangende Senuw met een schaarken of iets anders irriteert, zoo doet men de Spieren zyn voorige en verlorene beweging weer harhaalen^①

一个多世纪以后,半个欧洲通过对死亡的动物甚至人类进行电击“复

^① 句意为:在两端肌腱处悬挂肌肉,一旦神经被剪刀或其他工具刺激时,肌肉便可恢复失去的运动。

活”来娱乐^[2]。这归因于 Luigi Galvani 的传奇实验,它不仅导致了生物电的发现,还启发了 Alessandro Volta 以电池的形式发明了化学电^[3]。这些发现有助于电生理学的发展^[4]和我们对神经系统的理解。

正如将在第 2 章中看到的,神经系统是一个电化学系统。治疗疾病的传统手段为使用药物,而许多药物都是作用于神经系统的化学成分,例如通过影响神经元中特定离子通道的门控^[5]。这种方法的缺点是药物通常影响整个身体,因而可能导致各种不必要的副作用。

002 另一方面,神经刺激刺激神经系统的电学成分:有可能在预定区域人为地产生或阻断动作电位,这意味着神经刺激具有以更局部化的方式作用的潜力。此外,电学成分往往具备实际上的瞬时响应:神经刺激的效果通常在激活时立即体现,并且更重要的是,当禁用刺激时激活效果是可逆的。这与化学成分相反,化学成分通常需要更多的时间来消解。

神经刺激装置的可编程性允许自动调整刺激参数(即剂量):可以通过建立反馈回路来根据受试者的需要定制刺激。虽然它很有前途,但闭环运行目前仍然只有有限数量的临床应用^[6]。大多数情况下仍然使用手动调节,其中刺激参数由医生或受试者基于经验反应来调节。这与药物治疗中的剂量调整非常相似。本书主要关注神经刺激器本身的设计,因此反馈回路的设计没有广泛地涉及。

神经刺激可以采用多种方式,本书着重于电刺激,即将通过电极的电流用于在靶组织中产生电位差,建立期望的神经性募集。其他常见的刺激方式包括磁刺激(例如经颅磁刺激(TMS),其具有非侵入性,但在选择性和可携带性方面有所折衷^[7,8])、光刺激(例如光遗传刺激,其具有优异的选择性,但需要对目标组织进行遗传修饰^[9])和声音刺激(超声波刺激^[10,11])。

电刺激在临床实践中表现出令人印象非常深刻的结果。脊髓刺激(SCS)已经成功应用于疼痛抑制^[12]、运动障碍^[13]和膀胱控制^[14]。迷走神