

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2022.12.012

医学信号处理与医学仪器

一种无线闭环迷走神经刺激器及系统

汤秣雄, 李效龙

江苏科技大学电子信息学院, 江苏 镇江 212003

【摘要】为了治疗药物难治性癫痫,提出一种无线闭环迷走神经刺激器及系统,包括头戴式头皮脑电记录器、迷走神经刺激器、电磁耦合能量发射器和控制应用App,设计一种可以分离局部场电位和动作电位的生物信号前置放大器,一种刺激脉冲参数可调的迷走神经刺激器,一种电磁耦合能量发射器以及一个控制应用App。使用海岸线参数检测算法判定癫痫脑电信号的产生。测试结果表明,生物信号前置放大器对局部场电位和动作电位的放大增益分别为40和60 dB。迷走神经刺激器接收到来自控制应用App的刺激参数后,可以产生对应参数的双极性刺激脉冲。当发射器发射功率为30 dBm,发射线圈和接收线圈距离2 cm时,电磁耦合能量传输效率最大为15.4%。海岸线参数算法的正检率为88%。

【关键词】癫痫;脑电信号;生物信号前置放大器;双极性刺激脉冲发生器;电磁耦合

【中图分类号】R318;TN492

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)12-1530-08

Wireless closed-loop vagus nerve stimulator and its system

TANG Moxiong, LI Xiaolong

School of Electronic Information, Jiangsu University of Science and Technology, Zhenjiang 212003, China

Abstract: A wireless closed-loop vagus nerve stimulator and its system which includes a head-mounted scalp EEG recorder, a vagus nerve stimulator, an electromagnetic coupling energy transmitter and a control App are proposed for the treatment of drug-refractory epilepsy. A bio-signal preamplifier that can separate local field potential and action potential, a vagus nerve stimulator that can generate biphasic stimulation pulses with adjustable parameters, an electromagnetic coupling energy transmitter and a control App are designed. The coastline parameter algorithm is used to detect the generation of epileptic signals. The test results show that the amplification gains of the bio-signal preamplifier for local field potential and action potential are 40 and 60 dB, respectively. The vagus nerve stimulator can generate the corresponding biphasic stimulation pulses after it receives stimulation parameters from the control App. When the transmitter power is 30 dBm and the distance between the transmitter coil and the receiver coil is 2 cm, the maximum electromagnetic coupling energy transmission efficiency reaches 15.4%. The detection accuracy of the coastline parameter algorithm is 88%.

Keywords: epileptic; EEG signal; bio-signal preamplifier; biphasic stimulation pulse generator; electromagnetic coupling

前言

据统计,全世界大约有7000万癫痫患者。尽管有超过20种抗癫痫药物用于治疗癫痫症状的发作,但仍约有1/3的药物难治性癫痫患者^[1-2]。外科手术是治疗药物难治性癫痫的一种办法,通过切除病灶(包括杏仁核、海马体和内嗅皮质)达到治疗效果,但

伴有手术风险且存在手术并发症和后遗症^[3-4]。随着人们对迷走神经电刺激技术的研究了解,迷走神经刺激器的应用为药物难治性癫痫患者提供一种新的治疗方法^[5]。迷走神经刺激器是将刺激脉冲发生器置于胸腔,通过延长导线将刺激电极固定在患者颈部左侧迷走神经干,通过产生反复规律的刺激脉冲令迷走神经产生膜电位和神经动作电位,继而释放神经递质并传递至中枢神经系统,从而抑制脑内神经元过度放电,达到治疗癫痫的目的^[6]。目前市场上主流的迷走神经刺激器是开环控制的,通过在颈部左侧迷走神经干产生周期性、持续性的固定参数电刺激脉冲抑制癫痫发作,与患者是否处于发作状态无关,无法满足不同患者个体差异性的刺激需求,具

【收稿日期】2022-08-19

【基金项目】国家自然科学基金(61671221)

【作者简介】汤秣雄,硕士研究生,主要从事生物医疗电子电路与系统研究,E-mail: tmx1213@foxmail.com

【通信作者】李效龙,副教授,研究生导师,主要从事生物医疗电子电路与系统研究,E-mail: lixiaolong@just.edu.cn

有刺激效果不理想和电源管理不科学等问题^[7-8]。本研究设计一种无线闭环迷走神经刺激系统,能够实时监测患者头皮脑电信号并根据监测到的头皮脑电信号判断患者癫痫是否发作,在癫痫发作初期自动产生电刺激脉冲抑制癫痫发作。

1 总体方案设计

本文设计的无线闭环迷走神经刺激系统通过头戴式头皮脑电记录器上的记录电极采集头皮脑电信号,采集到的头皮脑电信号经放大、模数转换、特征提取后,由头戴式头皮脑电记录器中的癫痫检测算法判断癫痫是否发作,判定癫痫发作后将工作命令通过蓝牙模块传递给迷走神经刺激器。迷走神经刺激器在接收到工作命令后通过双极性刺激脉冲发生器产生电刺激脉冲,抑制癫痫发作。为了避免植入体内的迷走神经刺激器内部电池能量耗尽后需要通过二次手术更换电池的弊端,设计一款电磁耦合能量发射器,能够通过近程电磁场在体外为迷走神经刺激器无线充电。控制应用App可作为体外控制器改变刺激脉冲参数,在术后的不同阶段为患者调整合适的刺激参数,从而达到最佳的治疗效果。系统整体框图如图1所示。

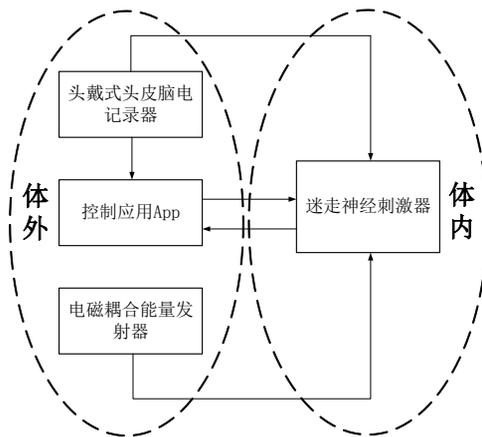


图1 系统整体框图

Figure 1 Architecture of the system

2 系统硬件设计

2.1 头戴式头皮脑电记录器

头戴式头皮脑电记录器包括记录电极、生物信号前置放大器、ADS1299模数转换器、超低功耗微处理器MSP430FR5969以及LM07无线蓝牙通信模块。癫痫发作期间,患者脑电信号具有一定的特殊形态,包括局部场电位(Local Field Potential, LFP)和动作电位(Action Potential, AP)。LFP的频率分布在200 Hz

以内,幅度约1 mV。AP的频率一般为200~5 000 Hz,幅度为100~200 μV ^[9-10]。癫痫患者的脑电信号经采集电极采集后,经生物信号前置放大器放大和过滤,分离出LFP和AP^[11-13]。分离出的LFP和AP经模数转换和神经信号的特征提取后,在单片机内执行癫痫发作检测算法。头戴式头皮脑电记录器实物图如图2所示。生物信号前置放大器的单通道电路如图3所示,实物图如图4所示。

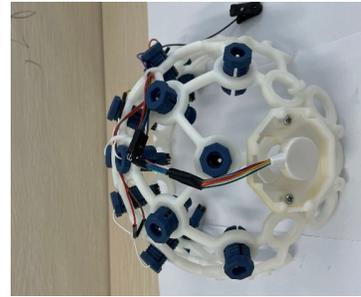


图2 头戴式头皮脑电记录器

Figure 2 Head-mounted scalp EEG recorder

生物信号前置放大器的输入级是一个电容耦合仪表放大器,它的核心是一个低噪声零漂移CMOS运算放大器TLV4333。输入级的输出分为两条路径:一条用于处理LFP,另一条用于处理AP。在LFP通路中,脑电信号首先被反相放大器放大,然后通过一个二阶低通滤波器滤除200 Hz以上的信号。二阶低通滤波器的截止频率为:

$$f_1 = \frac{1}{2\pi R_7 C_7} \quad (1)$$

LFP的幅度增益为:

$$A_{v1} = -\frac{C_2}{C_4} \times \frac{R_6}{R_4} \quad (2)$$

在AP通路中,脑电信号首先被送入二阶高通滤波器以获得300 Hz的截止频率,然后通过两级反相放大器进行放大以获得足够的增益,最后送入截止频率为5 kHz的二阶低通滤波器。

二阶高通滤波器的截止频率为:

$$f_2 = \frac{1}{2\pi C_9 R_9} \quad (3)$$

AP的幅度增益为:

$$A_{v2} = -\frac{C_2}{C_4} \times \frac{R_{14}}{R_{12}} \times \frac{R_{18}}{R_{16}} \quad (4)$$

二阶低通滤波器的截止频率为:

$$f_3 = \frac{1}{2\pi R_{19} C_{14}} \quad (5)$$

在放大级之间插入耦合电容器(C5、C10和C11),以压缩放大器前端电极组织界面的电极直流

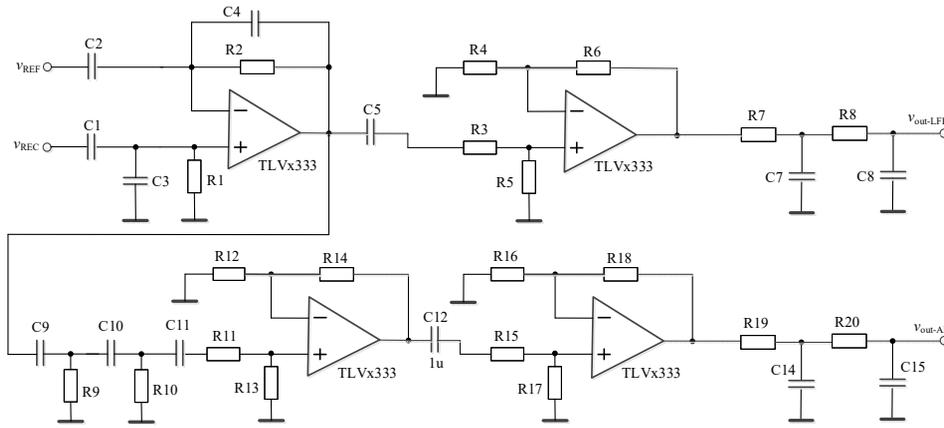


图 3 生物信号前置放大器电路图

Figure 3 Bio-signal preamplifier circuit

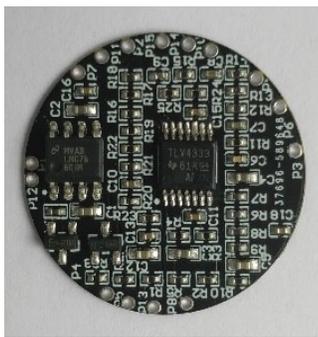


图 4 生物信号前置放大器

Figure 4 Bio-signal preamplifier

偏移和放大级产生的直流偏移^[14]。电阻和电容通过选取合适的阻值和容值,生物信号前置放大器的LFP和AP的理论设计增益分别为40 dB(0.5~200 Hz)和60 dB(300~5 000 Hz)。

被放大后的头皮脑电信号经由ADS1299芯片实现模数转换。ADS1299芯片是一个8通道低噪声低功耗模数转换器,其尺寸小、功耗低、集成度高,非常适合构建脑电图(EEG)和心电图(ECG)应用所需的医疗仪器系统。ADS1299芯片通过SPI端口与超低功耗微处理器MSP430FR5969通信,当芯片的DRDY信号下降沿到达时,MSP430FR5969将读取ADS1299芯片中的转换数据。

超低功耗微处理器选用TI公司的MSP430FR5969,该芯片含有乘法器和大容量存储器,适合执行癫痫发作检测算法,具有低功耗特性。内置40个I/O引脚、1个12位模数转换器、通用串行端口UART、基本时钟系统、看门狗定时器、5个16位定时器,定时器分别具有7个捕获/比较寄存器和输出脉冲宽度调制(PWM)波的功能,该微处理器同样非常适用于迷走神经刺激器的设计。

无线通信模块选用的是LM07蓝牙模块,该模块

工作电压为3.3~6.0 V,由于系统的供电电压为3.3 V,可以直接将其和MSP430FR5969通过UART串口进行连接,省去稳压模块。当控制应用App终端和LM07蓝牙模块成功配对后就可以当全双工串口使用,通信距离约为10 m。

2.2 迷走神经刺激器

迷走神经刺激器由双极性刺激脉冲发生器、刺激电极、LM07蓝牙通信模块、无线能量接收模块和可充电电池组成。本文采用镜像电流源的原理,设计一种双极性刺激脉冲发生器,包括脉冲幅度调节电路、H桥和超低功耗微处理器MSP430FR5969。在MSP430FR5969中,通过改变产生PWM信号时钟的频率以及相应的计数器和寄存器的值来设置PWM信号的频率和占空比。MSP430FR5969输出的多路频率和占空比可调的PWM信号输送给H桥后用来控制H桥开关管的通断,通过MSP430FR5969设置开关信号(如S0~S5)控制M1~M6的闭合,从而控制H桥电路输入电流的大小,脉冲幅度调节电路通过控制输入电流的不同实现脉冲幅度的调节,从而输出频率、占空比和幅度可调的双极性刺激脉冲^[15-17]。由晶体管饱和电流公式可得:

$$I_1 = \frac{1}{2} u_n \coth\left(\frac{W}{L}\right)_7 (V_{gs7} - V_{th})^2 \tag{6}$$

其中,

$$V_{gs7} = V_{DS7} = VCC - I_1 (R_{cq} + R_{13}) \tag{7}$$

由式(6)和式(7)可知,电流 I_1 与等效电阻 R_{cq} 成反比,适当选择电阻的值可实现电流 I_1 成比例递增。又由于:

$$I_2 = \frac{1}{2} u_n \coth\left(\frac{W}{L}\right)_{13} (V_{gs13} - V_{th})^2 \tag{8}$$

且 $V_{gs7} = V_{gs13}$,则忽略体效应下,得:

$$\frac{I_2}{I_1} = \frac{\left(\frac{W}{L}\right)_{13}}{\left(\frac{W}{L}\right)_7} \tag{9}$$

同理:

$$I_3 = I_4 = \frac{\left(\frac{W}{L}\right)_9}{\left(\frac{W}{L}\right)_8} I_2 \quad (10)$$

可得:

$$I_3 = I_4 = \frac{\left(\frac{W}{L}\right)_9}{\left(\frac{W}{L}\right)_8} I_2 = \frac{\left(\frac{W}{L}\right)_9}{\left(\frac{W}{L}\right)_8} \cdot \frac{\left(\frac{W}{L}\right)_{13}}{\left(\frac{W}{L}\right)_7} \cdot I_1 \quad (11)$$

因此,当控制S0~S5开关则可控制等效电阻 R_{eq} 的大小,进而控制电流 I_1 的大小,实现脉冲幅度的调节。图5、图6为其具体实现电路,图7为实物图。

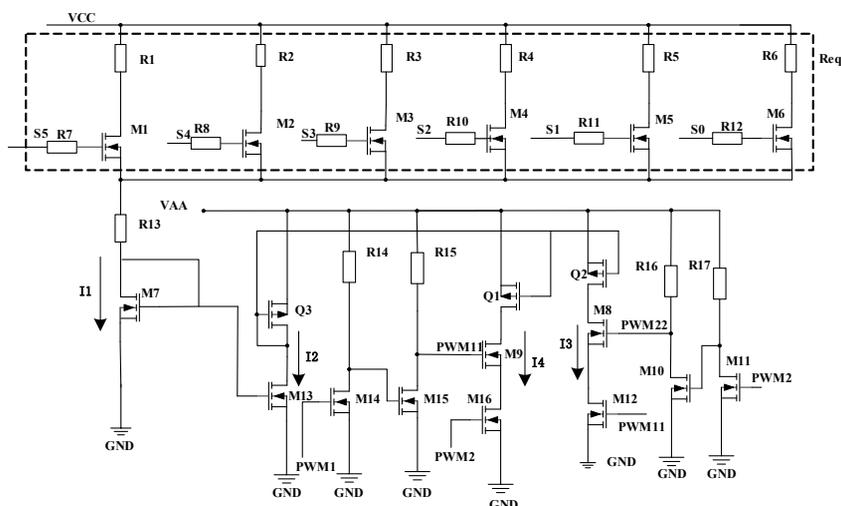


图5 脉冲幅度调节电路

Figure 5 Pulse amplitude adjustment circuit

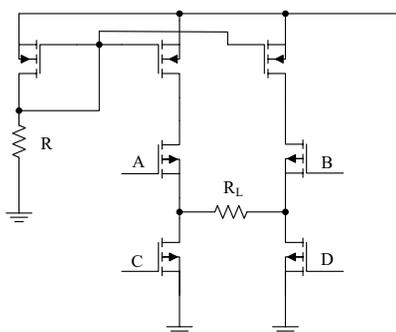


图6 H桥电路图

Figure 6 H bridge circuit

接收线圈也会产生电磁谐振,从而实现无线供能^[18]。无线能量接收模块电路图如图8所示,接收到的交流谐振信号通过桥式整流、滤波和稳压电路后转换成直流信号,对可充电电池进行充电。无线能量接收模块实物图如图9所示。

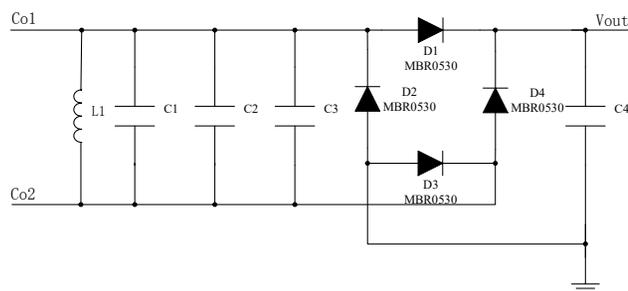
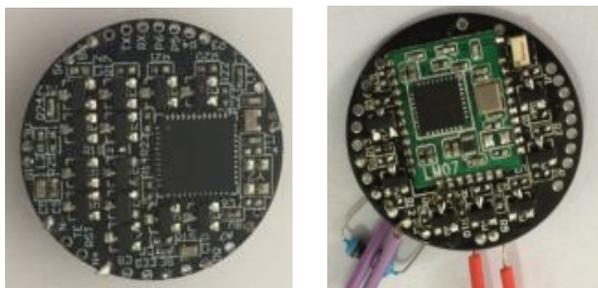


图8 无线能量接收模块电路图

Figure 8 Wireless energy receiving module circuit



a: 正面

b: 反面

图7 刺激脉冲发生器

Figure 7 Stimulation pulse generator

当外部电磁耦合能量发射器发射线圈产生交变电场,使发射线圈产生与电磁场相同的谐振频率,此时迷走神经刺激器内的无线能量接收模块的能量



图9 无线能量接收板

Figure 9 Wireless energy receiving board

2.3 电磁耦合能量发射器

电磁耦合能量发射器由稳压电源、2 MHz 振荡器和 Class-E 功率放大器构成。电磁耦合能量发射器接入电源后会在周围形成一个近程电磁场,用来引发接收端的共振,从而进行能量的无线传输^[19-20]。为了防止过高的输入电压影响系统的运行,稳压电源模块的加入会将过高的电压输入转化成能够满足发射

器供电需求的相对较低的电压^[21]。2 MHz 振荡器产生高频正弦信号,Class-E 功率放大器将直流能量转换成高频交流能量,然后通过耦合共振线圈将交流能量通过电磁场无线传输出去。2 MHz 振荡器电路如图 10 所示,Class-E 功率放大器电路如图 11 所示,图 12 为电磁耦合能量发射器实物图。

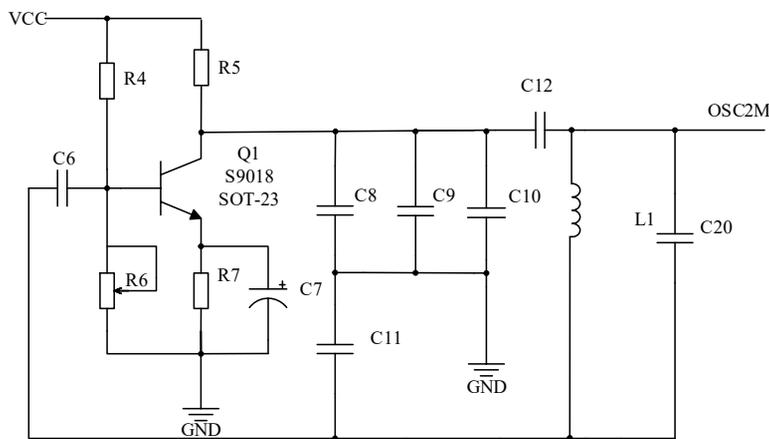


图 10 2 MHz 振荡器
Figure 10 2 MHz oscillator

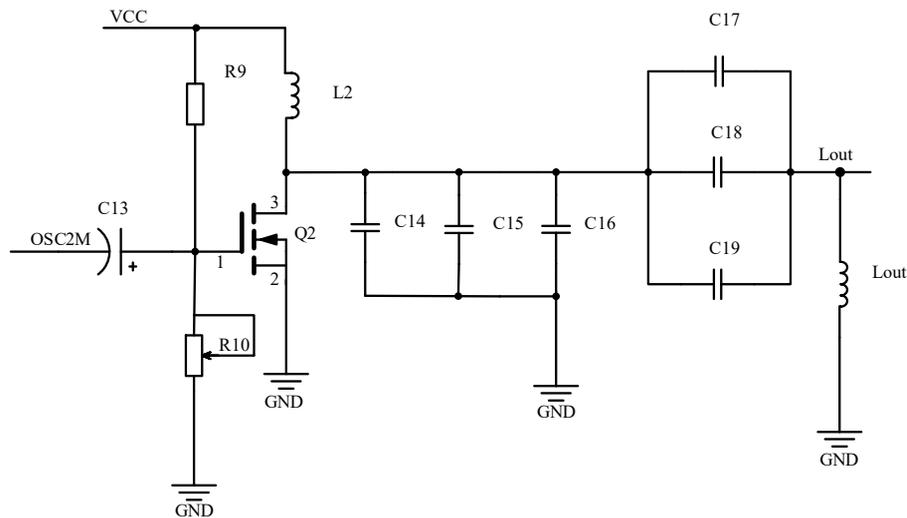


图 11 Class-E 功率放大器
Figure 11 Class-E power amplifier

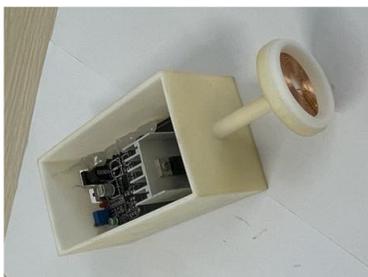


图 12 电磁耦合能量发射器实物图
Figure 12 Electromagnetic coupling energy transmitter

3 系统软件设计

3.1 癫痫检测算法设计

癫痫发作通常是由脑内神经元突然、短暂的过度放电导致的^[22],发作时脑电信号的幅值和斜率比正常时期高很多^[23],因此可以利用时域分析法,通过提取脑电信号的幅值和斜率来检测癫痫发作。海岸线参数是一个可以量化信号复杂度的单变量特征,可以描述脑电信号的幅值和斜率变化,并测量脑电

信号的波动强度^[24]。海岸线参数是给定时间窗内脑电信号连续点振幅之间的曲线距离之和,其定义为:

$$cl = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |x_{k+1} - x_k| \quad (12)$$

式中, cl 为海岸线参数值, x_k 表示给定时间窗内第 k 点脑电信号的幅值, N 为给定时间窗内采样信号的总个数。海岸线参数在癫痫发作前和发作时比正常时期表现出更强烈的波动,因此海岸线参数可以作为提取特征来判断癫痫发作。

使用贝叶斯线性判别分析算法(Bayesian Linear Discriminant Analysis, BLDA)^[25]作为分类器对特征样本进行分类。为了减小连续决策变量波动,使得BLDA的输出更加平滑,使用卡尔曼滤波器对输出进行平滑处理,然后将平滑处理之后的输出结果与阈值进行比较,若平滑输出结果大于阈值,则判定癫痫

发作。为了获得阈值,需要将每个患者的脑电信号数据输入到训练过的BLDA分类器中,阈值等于BLDA输出结果的平均值。

3.2 控制应用App设计

控制应用App是一款基于Android手机和平板的体外控制器,主要实现调节迷走神经刺激器刺激脉冲参数和短信报警功能。由于病人的个体差异,不同的病人需要不同幅度、频率和脉宽的刺激脉冲。同时随着治疗的进展,患者在治疗过程中的不同时期对刺激脉冲的参数也需要调整,以达到最佳刺激效果。医生或经过训练的患者家属可以通过控制应用App调节刺激脉冲参数。与此同时,当患者癫痫发作时,控制应用App终端会通过GSM模块以短信方式向患者监护人发出报警,短信内容包括患者发病情况以及患者所在的位置信息。控制应用App如图13所示。



图13 控制应用App
Figure 13 Control App

4 系统测试

4.1 癫痫头皮脑电信号放大测试

生物信号前置放大器测试中,采用信号发生器模拟癫痫信号,通过示波器观察生物信号前置放大器的输出波形(图14)。图15为生物信号前置放大器的频率响应。所设计的生物信号前置放大器可以分离出LFP和AP信号,生物信号前置放大器的LFP和AP的实际增益可以达到理论设计增益40 dB(0.5~200 Hz)和60 dB(300~5 000 Hz)。

4.2 刺激脉冲输出测试

刺激脉冲电流值一般设置为0~30 mA,脉宽为50~1 000 μ s,频率为1~300 Hz^[4]。通过控制应用App设置刺激脉冲电流的幅值为5 mA,脉宽为100 μ s,频

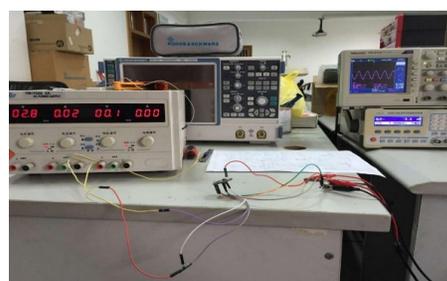


图14 生物信号前置放大器测试
Figure 14 Test of bio-signal preamplifier

率为120 Hz,迷走神经刺激器产生的刺激脉冲如图16所示。

4.3 电磁耦合能量传输测试

当电磁耦合能量发射器的电源接入直流电压

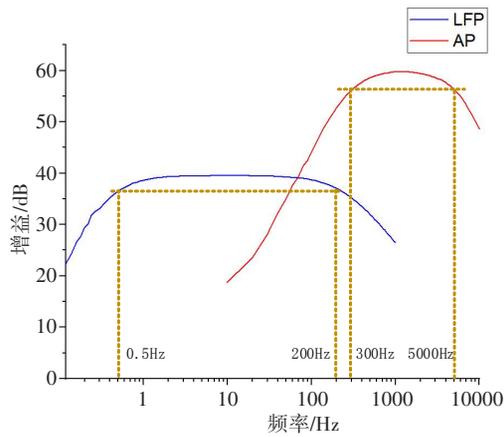


图 15 生物信号前置放大器频率响应

Figure 15 Frequency response of bio-signal preamplifier

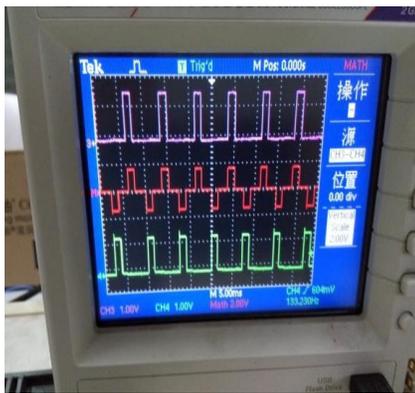


图 16 双极性刺激脉冲波形

Figure 16 Biphasic stimulation pulse waveform

时,直流信号经高频逆变电路产生一个交流信号,再通过功率放大电路,在发射线圈产生一个 2 MHz 的高频交流信号。将发射线圈与接收线圈保持 2 cm 左右的距离,接收线圈通过电磁感应也产生一个 2 MHz 的交流信号,该信号经过整流滤波稳压之后产生了 5 V 的直流电压,用于对锂电池供电。当发射功率为 30 dBm,发射线圈和接收线圈距离 2 cm 时,无线能量传输效率最大为 15.4%。电磁耦合能量传输测试如图 17、图 18 所示。

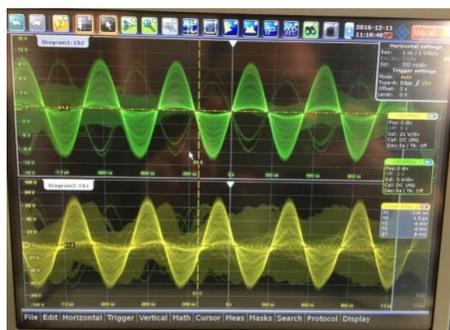


图 17 发射信号(上)和接收信号(下)

Figure 17 Transmit signal (top) and receiving signal (bottom)

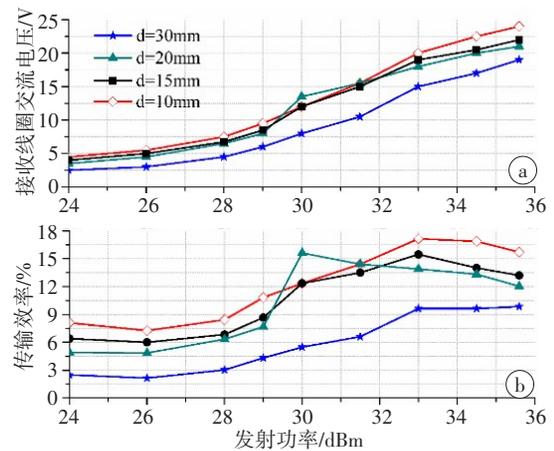


图 18 电磁耦合能量接收器线圈上的交流电压(a)和电磁耦合能量传输效率(b)

Figure 18 Alternating voltage at the receiving coil (a) and the transfer efficiency (b) of electromagnetic coupling energy

4.4 癫痫检测算法测试

本文的实验数据来自德国弗莱堡大学癫痫研究中心,完整的数据集包含了 21 名患有药物难治性癫痫患者的癫痫脑电信号。每个癫痫脑电信号的采样频率为 256 Hz,每个脑电信号有 1~5 次癫痫发作以及至少 50 min 发作前脑电信号数据。实验的仿真平台基于 Matlab2017b。

癫痫检测算法的性能通过正检率和误检率来评价。正检率指检测到的正确癫痫信号个数占记录信号中所有癫痫信号个数的百分比,误检率指误检的癫痫信号个数占记录信号中所有癫痫信号个数的百分比。对于每位患者,随机选取癫痫发作前 30 min 脑电信号数据和连续发作间期脑电信号数据用于分类器的训练,其余脑电信号数据用于对海岸线参数算法的性能进行评估。海岸线参数算法对随机选取的其中 8 名患者癫痫脑电信号数据测试结果如表 1 所示。海岸线参数算法的平均正检率为 88%,平均误检率为 12%。

5 结论

本研究设计一种无线闭环迷走神经刺激器及系统,系统通过头戴式头皮脑电记录器上的记录电极采集头皮脑电信号,采集到的头皮脑电信号经预处理后,由头戴式头皮脑电记录器的癫痫检测算法判断癫痫是否发作,判定癫痫发作后,由迷走神经刺激器通过双极性刺激脉冲发生器产生刺激脉冲,抑制癫痫发作。电磁耦合能量发射器通过近程电磁场为迷走神经刺激器无线充电。控制应用 App 可作为体外控制器改变刺激脉冲参数,在术后的不同阶段为患者调整合适的刺激参数,从而达到最佳的治疗效

表1 海岸线参数算法检测结果

Table 1 Detection results of coastline parameter algorithm

患者	癫痫信号总数	正检癫痫信号个数	误检癫痫信号个数	正检率/%	误检率/%
1	4	4	0	100	0
2	4	3	1	75	25
3	2	2	0	100	0
4	2	1	0	50	0
5	1	1	0	100	0
6	4	4	1	100	25
7	3	3	1	100	33.3
8	5	4	0	80	0
平均	3.125	2.750	0.375	88	12

果。实验结果证明,设计的无线闭环迷走神经刺激系统能够通过电磁耦合方式对迷走神经刺激器中的可充电电池供电,癫痫检测算法准确率高,可以产生具有合适参数的刺激脉冲来抑制癫痫发作,具有良好的应用前景。

【参考文献】

- [1] Wolfgang L, Heidrun P, Sanjay M, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(3): 606-638.
- [2] Beghi E. The epidemiology of epilepsy[J]. *Neuroepidemiology*, 2020, 54(2): 185-191.
- [3] Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review[J]. *JAMA*, 2015, 313(3): 285-293.
- [4] Ashkan K, Sokratous G, Göbel H, et al. Peripheral nerve stimulation registry for intractable migraine headache (RELIEF): a real-life perspective on the utility of occipital nerve stimulation for chronic migraine[J]. *Acta Neurochirurgica*, 2020, 162: 3201-3211.
- [5] Toffa DH, Touma L, El Meskine T, et al. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: a critical review[J]. *Seizure*, 2020, 83: 104-123.
- [6] Janmohamed M, Brodie MJ, Kwan P. Pharmacoresistance-epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 168: 107790.
- [7] González H, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2018, 30(2): 219-230.
- [8] Boon P, Vonck K, Van Rijeckevorsel K, et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation[J]. *Seizure*, 2015, 32: 52-61.
- [9] Luo D, Zhang M, Wang Z. Chopper-stabilized low-noise multipath operational amplifier with dual ripple rejection loops[J]. *IEEE J Solid-St Circ*, 2019, 54(8): 2255-2265.
- [10] Chandrakumar H, Markovic D. An 80-mVpp linear-input range, 1.6-G Ω input impedance, low-power chopper amplifier for closed loop neural recording that is tolerant to 650-mVpp common-mode interference[J]. *IEEE J Solid-St Circ*, 2017, 52(11): 2811-2828.
- [11] Wu J, Tang K. A band-tunable, multichannel amplifier for neural recording with AP/LFP separation and dual-threshold adaptive AP detector[C]// 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2011: 1847-1850.
- [12] Chandrakumar H, Marković D. A high dynamic-range neural recording chopper amplifier for simultaneous neural recording and stimulation [J]. *IEEE J Solid-St Circ*, 2017, 52(3): 645-656.
- [13] Yang X, Xu J, Ballini M, et al. A 108 dB DR- μ M front-end with 720 mVpp input range and > 300 mV offset removal for multi-parameter biopotential recording[J]. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2021, 15 (2): 99-209.
- [14] Tasneem N, Mahbub I. A low-power reconfigurable readout circuit with large DC offset reduction for neural signal recording applications [C]//2020 IEEE 63rd International Midwest Symposium on Circuits and Systems (MWSCAS). IEEE, 2020: 521-524.
- [15] Huang Q, Zhan C, Wang L, et al. A-40 $^{\circ}$ C to 120 $^{\circ}$ C, 169 ppm/ $^{\circ}$ C nano-ampere CMOS current reference[J]. *IEEE Trans Circuits-II*, 2020, 67 (9): 1494-1498.
- [16] Khan SR. Sub-1 V, 5.5 ppm/ $^{\circ}$ C, high PSRR all CMOS bandgap voltage reference[J]. *IETE J Res*, 2020, 66(4): 527-532.
- [17] Singh M, Sarma R. Design and implementation of MOSFET based folded cascode current mirror[C]//2018 International Conference on Intelligent Circuits and Systems (ICICS). IEEE, 2018: 17-21.
- [18] Ho JS, Yeh AJ, Neofytou E, et al. Wireless power transfer to deep-tissue microimplants[J]. *PNAS*, 2014, 111(22): 7974-7979.
- [19] Agarwal K, Jegadeesan R, Guo YX, et al. Wireless power transfer strategies for implantable bioelectronics[J]. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2017, 10: 136-161.
- [20] Haerinia M, Shadid R. Wireless power transfer approaches for medical implants: a review[J]. *Signals*, 2020, 1(2): 209-229.
- [21] Manoufali M, Bialkowski K, Mohammed BJ, et al. Near-field inductive-coupling link to power a three-dimensional millimeter-size antenna for brain implantable medical devices[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2017, 65(1): 4-14.
- [22] Gandhi T, Panigrahi BK, Bhatia M, et al. Expert model for detection of epileptic activity in EEG signature[J]. *Expert Syst Appl*, 2010, 37: 3513-3520.
- [23] Mirzayi S, Rajebi S. Diagnosis of epilepsy using signal time domain specifications and SVM neural network[J]. *J Mach Learn Res*, 2020, 5(2): 28-38.
- [24] Korn SJ, Giacchino JL, Chamberlin NL, et al. Epileptiform burst activity induced by potassium in the hippocampus and its regulation by GABA-mediated inhibition[J]. *J Neurophysiol*, 1987, 57(1): 325-341.
- [25] Hoffmann U, Vesin JM, Ebrahimi T, et al. An efficient P300-based brain-computer interface for disabled subjects[J]. *J Neurosci Meth*, 2008, 167(1): 115-125.

(编辑:陈丽霞)