



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109069829 B

(45) 授权公告日 2022.07.05

(21) 申请号 201780017882.4

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2017.03.14

A61N 1/36 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61N 5/06 (2006.01)

申请公布号 CN 109069829 A

A61B 5/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.12.21

A61N 5/067 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61B 5/388 (2021.01)

102016104913.1 2016.03.16 DE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

US 2014336547 A1, 2014.11.13

2018.09.17

US 2010217355 A1, 2010.08.26

(86) PCT国际申请的申请数据

US 2011201977 A1, 2011.08.18

PCT/EP2017/055915 2017.03.14

JP 2008500074 A, 2008.01.10

(87) PCT国际申请的公布数据

JP 2006271907 A, 2006.10.12

W02017/157890 DE 2017.09.21

JP 2016507334 A, 2016.03.10

(73) 专利权人 于利奇研究中心有限公司

DE 102013013278 A1, 2015.02.12

地址 德国于利奇

US 2014107525 A1, 2014.04.17

(72) 发明人 彼得·亚历山大·塔斯

US 2015297444 A1, 2015.10.22

阿列克桑德尔·波波维奇

CN 1774279 A, 2006.05.17

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

CN 101115524 A, 2008.01.30

11332

CN 102186536 A, 2011.09.14

专利代理人 王小衡 胡彬

WO 2005053787 A1, 2005.06.16

(续)

US 2013178914 A1, 2013.07.11

审查员 罗帅

权利要求书2页 说明书10页 附图8页

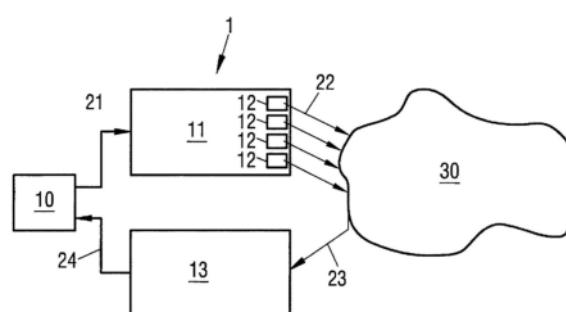
## (54) 发明名称

从而由此刺激神经元，其中，单个脉冲分别具有第一脉冲部分以及跟随第一脉冲部分的第二脉冲部分，从第一脉冲部分和第二脉冲部分向组织中引入电荷，其他脉冲部分从组织中撤出电荷，在第一脉冲部分和第二脉冲部分之间分别保持停顿。

用于有效侵入式并且振幅受到调制的神经元刺激的设备

## (57) 摘要

本发明涉及一种用于刺激神经元的设备，其具有：能够植入患者体内的、具有至少一个用于向患者的组织施加刺激信号以刺激患者大脑和/或脊髓内的神经元的刺激元件的刺激单元；用于获取反应刺激的神经元的神经元活动的测量信号的测量单元；以及与刺激单元和测量单元相连的控制单元，其由测量信号产生调制信号，借助调制信号调制包含多个单个脉冲的脉冲序列的振幅，并且控制刺激单元，使得至少一个刺激元件作为刺激信号施加经过振幅调制的脉冲序列，



[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

US 2009281591 A1,2009.11.12

DE 102005014383 A1,2006.09.28

US 2008051839 A1,2008.02.28

US 2010228310 A1,2010.09.09

WO 2011051955 A2,2011.05.05

1. 用于刺激神经元的设备(1),所述设备具有
    - 能够植入患者体内的刺激单元(11),此刺激单元具有至少一个用于在患者的组织上施加刺激信号(22)、从而由此刺激患者大脑和/或脊髓内的神经元的刺激元件(12),
      - 用于获取测量信号(23)的测量单元(13),此测量信号反应刺激的神经元的神经元活动,以及
        - 与所述刺激单元(11)和测量单元(13)相连的控制单元(10),所述控制单元
        - 从所述测量信号(23)产生调制信号,
        - 借助调制信号调制包含多个单个脉冲(40)的脉冲序列(35)的振幅,并且
        - 控制所述刺激单元(11),使得至少一个所述刺激元件(12)施加作为刺激信号(22)的、经过振幅调制的脉冲序列,从而由此刺激神经元,其中
          - 所述单个脉冲(40)分别具有第一脉冲部分(41)和跟随在所述第一脉冲部分(41)之后的第二脉冲部分(42),
            - 从第一脉冲部分(41)和第二脉冲部分(42)中的一个向组织中引入电荷,并且另一个脉冲部分从组织中撤出电荷,并且
              - 在单个脉冲(40)的所述第一脉冲部分(41)与所述第二脉冲部分(42)之间分别保持停顿(43),
              - 所述刺激信号(22)设计用于,在患者处进行刺激时,使刺激的神经元的病理性同步且振荡的活动去同步化,
              - 所述测量信号(23)描述受刺激的神经元的病理性同步且振荡的活动,并且
              - 所述控制单元(10)设计用于,使第一脉冲部分(41)与第二脉冲部分(42)之间的停顿(43)变化,直至刺激的神经元的同步度最小化或者低于预先设定的阈值。
2. 根据权利要求1所述的设备(1),其中,在脉冲序列(35)中的所述单个脉冲(40)持续地和/或周期性地重复。
  3. 根据权利要求1或2所述的设备(1),其中,脉冲序列(35)内的所述单个脉冲(40)以至少100Hz的频率周期性地重复。
  4. 根据权利要求1或2所述的设备(1),其中,在所述第一脉冲部分(41)与所述第二脉冲部分(42)之间的停顿(43)为至少1ms。
  5. 根据权利要求1或2所述的设备(1),其中,所述控制单元(10)通过增强和/或带通滤波对测量信号(23)进行预处理,并且从预处理过的测量信号产生调制信号。
  6. 根据权利要求1或2所述的设备(1),其中,所述控制单元(10)时间延迟地且线性地处理所述测量信号(23),从而产生调制信号。
  7. 根据权利要求1或2所述的设备(1),其中,所述控制单元(10)时间延迟地且非线性地处理所述测量信号(23),从而产生调制信号。
  8. 根据权利要求1或2所述的设备(1),其中,所述控制单元(10)设计用于,使用于产生调制信号的所述测量信号(23)的时间延迟变化,尤其直至刺激的神经元的同步度达到局部最小值或者低于预先设定的阈值。
  9. 根据权利要求8所述的设备(1),其中,所述控制单元(10)设计用于,在时间延迟的变化后,提高所述刺激信号(22)的强度,尤其直至刺激的神经元的同步度达到另一局部最小值或者低于另一预先设定的阈值。

10. 根据权利要求1或2所述的设备(1),其中,脉冲序列(35)为电脉冲序列或光学脉冲序列。

11. 根据权利要求1或2所述的设备(1),其中,第一和第二脉冲部分(41,42)设计成,使得一个脉冲部分引入组织中的电荷刚好等于另一脉冲部分从组织中撤出的电荷。

12. 根据权利要求1或2所述的设备(1),其中,在单个脉冲(40)的第一脉冲部分(41)和第二脉冲部分(42)之间的停顿(43)小于在单个脉冲(40)的第二脉冲部分(42)与在脉冲序列(35)中直接跟随此单个脉冲(40)的第一脉冲部分(41)之间的停顿。

13. 一种其上存储有指令的计算机存储介质,其中所述指令在由处理器执行时,致使处理器执行以下步骤:

- 产生用于控制植入患者体内的、具有至少一个刺激元件(12)的刺激单元(11)的控制信号,其中

- 至少一个刺激元件(12)在患者的组织上施加刺激信号(22),从而由此刺激患者大脑和/或脊髓内的神经元,

- 获取测量信号(23),所述测量信号反应刺激的神经元的神经元活动,

- 从所述测量信号(23)产生调制信号,

- 借助调制信号调制包含多个单个脉冲(40)的脉冲序列(35)的振幅,并且

- 至少一个所述刺激元件(12)施加作为刺激信号(22)的、经过振幅调制的脉冲序列,从而由此刺激神经元,其中

- 所述单个脉冲(40)分别具有第一脉冲部分(41)和跟随在所述第一脉冲部分(41)之后的第二脉冲部分(42),

- 从第一脉冲部分(41)和第二脉冲部分(42)中的一个向组织中引入电荷,并且另一个脉冲部分从组织中撤出电荷,并且

- 在单个脉冲(40)的所述第一脉冲部分(41)与所述第二脉冲部分(42)之间分别保持停顿(43),

- 所述刺激信号(22)设计用于,在患者处进行刺激时,使刺激的神经元的病理性同步且振荡的活动去同步化,

- 所述测量信号(23)描述受刺激的神经元的病理性同步且振荡的活动,并且

- 第一脉冲部分(41)与第二脉冲部分(42)之间的停顿(43)变化,直至刺激的神经元的同步度最小化或者低于预先设定的阈值。

## 用于有效侵入式并且振幅受到调制的神经元刺激的设备

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于有效的侵入式并且振幅受到调制的神经元刺激的设备和方法。

### 背景技术

[0002] 在具有神经性或精神性疾病、例如帕金森氏症、特发性震颤、张力障碍或强迫症的患者中，在大脑特定区域中的、例如丘脑和基底核中的神经元组织病理性地、例如过于同步地活动。此情况下，大量神经元同步地形成动作电位，也就是说，涉及的神经元过于同步地兴奋。与此不同，在健康状态下，在此大脑区域中的神经元与其兴奋方式有质的不同，例如以不相关的方式进行。

[0003] 在帕金森氏症中，病理性同步活动改变其他脑部区域中、例如大脑皮层、如初级运动皮层中的神经元活动。在此，丘脑和基底核区域中的病理性同步活动将其周期例如强加于大脑皮层区域，从而最终由此区域控制的肌肉进行病理性活动，例如周期性颤抖（震颤）。

[0004] 为了治疗药物不足以治愈的帕金森患者，使用深度脑刺激。在此，将深度电极植入特定的脑部区域中，例如底丘脑核中。为了缓解症状，通过深度电极实施电学刺激。在用于治疗帕金森氏症的标准高频刺激中，实施频率为100Hz以上的所谓的高频持续刺激。此治疗种类不具有长期持续的治疗效果（参见P.Temperli,J.Ghika,J.-G.Villemin,P.Burkhard,J.Bogousslavsky和F.Vingerhoets所著的How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS（丘脑下DBS中止后帕金森症状如何恢复）？刊登于Neurology 60,78(2003)）。长期持续的治疗效果能够-借助明显更少的刺激（例如刺激电流）-通过“协调复位”（“Coordinated Reset”）刺激（CR刺激）实现（参见P.A.Tass,L.Qin,C.Hauptmann,S.Doveros,E.Bezard,T.Boraud,W.G.Meissner所著的Coordinated reset neuromodulation has sustained after-effects in parkinsonian monkeys（协调复位神经调节对帕金森症的猴子具有持续的后续效果），刊登于Annals of Neurology 72,816-820(2012)；I.Adamchik,C.Hauptmann,U.B.Barnikol,N.Pawelczyk,O.V.Popovych,T.Barnikol,A.Silchenko,J.Volkmann,G.Deuschl,W.Meissner,M.Maarouf,V.Sturm,H.-J.Freund,P.A.Tass所著的Coordinated Reset Has Lasting Aftereffects in Patients with Parkinson's Disease（协调复位对具有帕金森症的患者具有持续的后续效果），刊登于Movement Disorders 29,1679(2014)）。

[0005] 针对其他疾病中，例如针对药物不足以治疗的癫痫，除了深度电极以外，还植入其他例如硬膜下的或硬膜上的电极。针对其他疾病，例如慢性疼痛综合症，通常不仅借助大脑中的深度电极、而且还借助例如硬膜上的电极来刺激脊髓。与CR刺激不同，多数其他刺激类型不具有长期持续的治疗效果。

[0006] 也可通过借助光、例如通过植入的光导体直接刺激脑部组织或脊髓获取治疗效果。在此，也可使用不同的空间-时间上的刺激形式，例如CR刺激。

[0007] CR刺激的功效可能由于对刺激参数、尤其CR刺激频率和关于单个刺激的振幅和/

或单个刺激的时长的刺激强度的不恰当选择而明显降低或者甚至失效。错误的或者非最优地选择的参数可能弱化或甚至完全消除刺激功效。因此,对刺激参数进行标定是重要的。因为受刺激的组织的参数承受在时间上的波动,所以,以充足的时间间隔进行标定是重要的。因为此种波动可能以无法预知的方式出现,所以,以“开关(open loop)”模式相对频繁地执行标定,和/或以“闭环(closed loop)”模式传输Feedback信号,即反馈信号,此反馈信号实现了显示重新标定的必要性,例如针对超过了允许的神经元同步度。

[0008] 由此原因,研发了多种刺激方法,其借助明显低于CR刺激的刺激参数进行,例如分别通过一个或多个刺激接触件的线性时间延迟的反馈刺激(参见M.G.Rosenblum, A.S.Pikovsky所著的Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators(在全局耦合的振荡器的整体中同步性的控制),刊登于Physical Review Letters 92,114102(2004))或者非线性的时间延迟的反馈刺激(参见O.V.Popovych,C.Hauptmann,P.A.Tass所著的Effective Desynchronization by Nonlinear Delayed Feedback(在非线性延迟的反馈中的有效的去同步化),刊登于Physical Review Letters 94,164102(2005))。常见的非线性时间延迟的反馈刺激明显优于常见的线性时间延迟的反馈刺激,因为前者能够在宽泛的时间延迟范围内取得去同步化效果,而后者只能在狭窄的时间延迟范围内取得去同步化效果;在此狭窄的范围以外,此刺激方法同步化、或者说稳定了同步的状态。

[0009] 常见的线性时间延迟的反馈刺激以及常见的非线性时间延迟的反馈刺激在其有效性方面都十分受限,因为在对治疗有效的刺激强度中,每半波的电荷量典型地明显高于为了避免组织损伤所允许的上限(参见S.B.Brummer,M.Turner,M.所著的Electrical stimulation of the nervous system:the principle of safe charge injection with noble metal electrodes(神经元系统的电刺激:借助贵金属电极的安全电荷注入的原理),刊登于Bioelectrochem.Bioenerg.2,13(1975);S.B.Brummer,L.S.Robblee,F.T.Hambrecht所著的Criteria for selecting electrodes for electrical stimulation:theoretical and practical considerations(选择用于电刺激的电极的标准:理论和实践原因),刊登于Ann.N.Y.Acad.Sci.405.159(1983);D.Harnack,C.Winter,W.Meissner,T.Reum,A.Kupsch,R.Morgenstern所著的The effects of electrode material,charge density and stimulation duration on the safety of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats(电极材料,电荷密度和刺激时间对老鼠丘脑底核高频刺激安全性的影响),刊登于J.Neurosci.Methods 138,207(2004))。这是因为,线性时间延迟的反馈刺激使用经过增强、带通滤波(或者用于提取关键的病理学频率部分的模拟预处理)和时间延迟(通常以同步振荡的平均周期的一半)之后的、测得的待去同步化的神经元群体的信号或者与其关联足够紧密的振荡信号作为刺激信号。通过由此导致的低刺激频率,在相对低的刺激强度时,电荷量就已经超过了允许的上限。在非线性时间延迟的反馈刺激中,通过非线性地计算经过时间延迟预处理的和未经过时间延迟预处理的信号以相同的方式产生具有和在线性时间延迟的反馈刺激中相同主频率的刺激信号。

## 发明内容

[0010] 本发明的目的在于，提供一种用于刺激神经元的设备及方法，借助其能够相比于现有技术明显更不容易出错地并且更加可靠地执行刺激，并且能够在不进行复杂的校对的条件下产生期望的去同步化效果。

[0011] 基于本发明的目的通过独立权利要求的特征实现。本发明有利的扩展方案及设计方案在从属权利要求中给出。

## 附图说明

[0012] 下面示例性地参考附图进一步阐述本发明。在附图中：

[0013] 图1示出了根据一种设计方案的用于对具有病理性同步及振荡的神经元活动的神经元进行去同步化的设备的示意图；

[0014] 图2示出了具有多个单个脉冲的脉冲序列的示意图，单个脉冲在第一脉冲部分与跟随在第一脉冲部分之后的第二脉冲部分之间具有停顿；

[0015] 图3和4示出了借助不同的调制信号对其振幅进行过调制的脉冲序列的示意图；

[0016] 图5和6示出了根据其他设计方案的、用于借助根据电刺激信号使具有病理性同步且振荡的神经元活动的神经元去同步化的设备的示意图；

[0017] 图7示出了多通道电极的示意图；

[0018] 图8示出了全通道电极的示意图；

[0019] 图9示出了用于直接刺激目标区域和/或输出测量信号的多通道电极、以及另一用于间接地刺激目标区域的多通道电极的示意图；

[0020] 图10至13示出了具有非线性时间延迟的反馈振幅调制以及在彼此相随的脉冲部分之间具有和不具有停顿的单个脉冲的高频持续刺激的仿真结果的图表；并且

[0021] 图14至16示出了具线性时间延迟的反馈振幅调制以及在彼此相随的脉冲部分之间具有和不具有停顿的单个脉冲的高频持续刺激的仿真结果的图表。

## 具体实施方式

[0022] 图1中示意性地示出了用于对具有病理性同步和振荡的神经元活动的神经元进行刺激的设备1。设备1由控制单元10、具有一个或多个刺激元件12的刺激单元11以及测量单元13组成。

[0023] 在图1所示的实施形式中，刺激单元11例如具有四个刺激元件12。但是，刺激单元11当然也可具有其他数量的刺激元件12。在电刺激的情况下，刺激元件12可能例如涉及用于在神经元组织上施加电刺激的一个或多个电极的刺激接触面。在光学刺激的情况下，例如光导体可用作刺激元件12，从而在期望的位置处借助光刺激对神经元组织进行刺激。

[0024] 控制单元10与刺激单元11以及测量单元13相连，并且在设备1的运行期间执行对刺激单元11的控制。为此，控制单元10产生控制信号21，此控制信号由刺激单元11所接收。

[0025] 刺激单元11通过手术植入患者的身体中并根据控制信号21产生一个或多个刺激信号或刺激元素22，尤其电的和/或光学的刺激信号22，其施加于患者的组织，从而由此刺激在患者的大脑和/或脊髓内的目标区域30中的神经元。刺激信号22尤其设计用于在患者处的处理中使具有病理性的同步并且振荡的活动的神经元去同步化。

[0026] 测量单元13接收一个或多个在患者处测得的测量信号23,在必要时将其转化为电信号24并将其输入控制单元10。尤其可借助测量单元13测量在刺激的目标区域30内的或者在与目标区域30相连的区域内的神经元活动,其中,此相连的区域内的神经元活动与目标区域30的神经元活动的关联足够紧密。借助测量单元13也可测量非神经元的、例如肌肉的活动或者自主神经系统的激活,只要其与目标区域30的神经元活动的关联足够紧密。此外,可借助测量单元13监测通过刺激信号22获得的刺激效果。

[0027] 测量单元13含有一个或多个传感器,其尤其实现了获取病理性振荡的神经元活动的振幅。

[0028] 此传感器可植入患者体内。作为侵入式传感器,可例如使用皮层外电极、用于测量例如局部场电位的深度脑电极、硬膜下的或硬膜上的脑电极、皮下EEG电极或者硬膜下的或硬膜上的脊髓电极。用于测量局部场电位的深度脑电极也可在结构上接近于用于刺激的电极或甚至一致。电极的触点可这样放置,使其能够传导相关的神经元反馈信号。

[0029] 替代地,也可使用非侵入式传感器,例如持续或间断使用的脑电图(EEG)电极或肌电图(EMG)电极或脑磁图(MEG)传感器。神经元活动也可通过借助加速计或回转仪监测特征性运动形式如震颤、失去运动能力或癫痫发作、或可直接通过借助对皮肤电阻的测量而测量自主神经系统的活动而获取。在LFP信号、EEG信号和/或MEG信号的情况下,可借助专业人士已知的反推法计算所基于的电流并且用作下文中即将说明的反馈调制信号。

[0030] 控制单元10处理信号24,例如可增强和/或滤波信号24。此外,控制单元10从信号24并因此从测量信号23中产生调制信号,借助此调制信号调制包含多个单个脉冲的脉冲序列的振幅。控制单元10控制刺激单元11,使得至少一个刺激元件12将经过振幅调制的脉冲序列作为刺激信号22施加给组织,从而由此刺激目标区域30内的神经元。脉冲序列的单个脉冲分别由第一脉冲部分和跟随在第一脉冲部分之后的第二脉冲部分组成。由第一脉冲部分和第二脉冲部分向组织中输入电荷,并且另一脉冲部分从组织中减少电荷。此外,在单个脉冲的第一脉冲部分与第二脉冲部分之间分别保持有停顿。

[0031] 控制单元10可为非侵入式单元,也就是说,在设备1的运行期间,其位于患者体外并且不通过手术植入患者体内。

[0032] 设备1的各个部件、尤其控制单元10、刺激单元11和/或测量单元13可在结构上彼此分离。因此,设备1也可理解为系统。为了执行其任务,控制单元10可具有处理器,例如微控制器。写入其中的刺激方法可作为软件代码保存在属于控制单元10的存储器中。

[0033] 设备1可尤其用于治疗神经性或精神性疾病,例如帕金森氏症、特发性震颤、由于多发性硬化引起的震颤以及其他病理性震颤、张力障碍、癫痫、抑郁、运动障碍、小脑疾病、强迫症、痴呆症、阿尔茨海默症、图雷特综合症、自闭症、中风后的功能性障碍、痉挛、耳鸣、睡眠障碍、精神分裂症、肠易激综合症、物质依赖、边缘型人格障碍、注意力缺乏症、注意力不足多动症、病理性赌博、神经症、贪食、厌食、进食障碍、疲劳综合症、纤维肌痛症、偏头痛、丛集性头痛、一般头痛、神经痛、运动失调、抽动综合症或高血压、以及以病理性增长的神经元同步性为特征的其他疾病。

[0034] 前述疾病可由共同连接在特定回路中的神经元组织之间的生物电通讯受到干扰而引起。在此,神经元群体生成持续的病理性神经元活动并可能生成与此相连的病理性连通(网络结构)。在此,大量的神经元同步地形成动作电位,换而言之,涉及的神经元过度同

步地兴奋。此外,病态的神经元群体具有振荡的神经元活动,也就是说,神经元有周期性地兴奋。在神经的或精神的疾病的情况下,涉及的神经元组织的病理性周期性活动的平均频率大约在1至30Hz范围内,但也可在此范围外。与此不同,健康人的神经元的兴奋方式与之有质的不同,例如以不相关的方式进行。

[0035] 在图2中示例性地示出了脉冲序列35的局部,由此脉冲序列能够生成用于刺激在目标区域30内的神经元的刺激信号或刺激元素22。图2示出了在执行振幅调制以前的脉冲序列35。

[0036] 脉冲序列35由多个单个脉冲40组成,这些单个脉冲尤其定期地重复,其中,图2中示例性地示出了两个单个脉冲40。在图2中,单个脉冲40的振幅或信号强度例如以标准化的单位与以ms为单位的时间相对地绘制。

[0037] 单个脉冲40中的每个都由第一脉冲部分41、跟随着第一脉冲部分41的第二脉冲部分42以及在第一脉冲部分41和第二脉冲部分42之间的停顿43组成。第一脉冲部分41具有时长 $t_1$ ,第二脉冲部分42具有时长 $t_2$ 并且停顿具有时长 $t_{\text{Pause}}$ 。

[0038] 第一和第二脉冲部分41,42设计得使两个脉冲部分41,42其中之一向组织中引入电荷,并且另一脉冲部分从组织撤出电荷。在图2中所示的实施形式中,第一脉冲部分41向组织中引入电荷,并且第二脉冲部分42从组织中撤出电荷。替代地,也可设置,第一脉冲部分41从组织中撤出电荷,并且第二脉冲部分41向组织中输入电荷。

[0039] 第一脉冲部分41的振幅的大小大于第二脉冲部分42的振幅的大小。因此,第二脉冲部分42的时长 $t_2$ 长于第一脉冲部分41的时长 $t_1$ 。两个脉冲部分41,42在理想状态下都设计得使通过其传递的电荷在两个脉冲部分41,42中相等,也就是说,在图2中阴影线标出的、通过将相应时间上的脉冲部分41或42求积分而获得的面积44和45一样大。结果是,通过一个单个脉冲40,在时长 $t_1$ 的刺激阶段本身期间向组织中引入的电荷量刚好等于在时长 $t_2$ 的用于电荷平衡的刺激阶段从组织撤出的电荷量。此种脉冲可称作电荷平衡的脉冲。

[0040] 第一脉冲部分41的时长 $t_1$ 尤其在1μs和450μs之间的范围内。如果涉及电刺激,则单个脉冲40可为电流受控的或者电压受控的脉冲。第一脉冲部分41的振幅在电流受控的脉冲的情况下可小于等于25mA,在电压受控的脉冲的情况下可小于等于16V。

[0041] 在第一脉冲部分41和第二脉冲部分42之间的停顿43期间,单个脉冲40的振幅等于零,也就是说,在停顿43期间,既不向组织中引入电荷,也不从组织中撤出电荷。

[0042] 脉冲序列35的单个脉冲40尤其为一致的并且以频率 $f_{\text{stim}}$ 定期地施加。单个脉冲40以该频率在脉冲序列35内反复地施加,此频率 $f_{\text{stim}}$ 尤其为至少100Hz,例如在100至200Hz的范围内。但是,此频率 $f_{\text{stim}}$ 也可采用更高的数值。在图2中示出了周期 $T_{\text{stim}} = 1/f_{\text{stim}}$ 。以至少100Hz的频率 $f_{\text{stim}}$ 持续地施加脉冲序列35称作高频持续刺激。

[0043] 在脉冲序列35内的两个直接彼此相随的单个脉冲40之间的时间 $t_{\text{Puls-zu-Puls}}$ 期间,也就是说,在单个脉冲40的第二脉冲部分42的结尾与紧随的单个脉冲40的第一脉冲部分41的开头之间,不进行刺激,也就是说,在时间 $t_{\text{Puls-zu-Puls}}$ 期间脉冲序列35的振幅等于零。可设置使两个直接彼此相随的单个脉冲40之间的时间 $t_{\text{Puls-zu-Puls}}$ 长于单个脉冲40的第一和第二脉冲部分41,42之间的停顿43的时长 $t_{\text{Pause}}$ 。其中指出,时间 $t_{\text{Puls-zu-Puls}}$ 按照下列公式计算:

$$t_{\text{Puls-zu-Puls}} = T_{\text{stim}} - t_1 - t_2 - t_{\text{Pause}} \quad (1)$$

[0045] 如下文中即将论述,单个脉冲40的两个脉冲部分41,42之间的停顿43从根本上促

进刺激效果。根据一种设计方案,停顿43的时长 $t_{\text{Pause}}$ 为至少1ms。根据另一设计方案,停顿43的时长 $t_{\text{Pause}}$ 在1ms至6ms的范围内。此外还可设置,使停顿43的时长 $t_{\text{Pause}}$ 匹配于频率 $f_{\text{stim}}$ ,以此频率反复地在脉冲序列35内施加单个脉冲40。频率 $f_{\text{stim}}$ 越大,则周期长度 $T_{\text{stim}}$ 越短。因此,在附加条件 $t_{\text{Pause}} < t_{\text{Puls-zu-Puls}}$ 下,频率 $f_{\text{stim}}$ 越大,停顿43的可能的最大时长就越小。

[0046] 此外,控制单元10可以改变停顿43的时长 $t_{\text{Pause}}$ ,直至所刺激的神经元的同步度最小化或者低于预先设定的阈值。

[0047] 优选持续地、也就是说在相对长的时间范围内施加具有周期性出现的单个脉冲40的脉冲序列35。例如,脉冲序列35在长于30分钟或者1小时或者2小时内施加。在施加脉冲序列35的期间,除了上述具有长度 $t_{\text{Pause}}$ 以及 $t_{\text{Puls-zu-Puls}}$ 的停顿以外优选不进行其他停顿。

[0048] 在图2中所示的单个脉冲40、尤其第一和第二脉冲部分41,42的矩形形状表示一种理想的形状。根据产生单个脉冲40的电子装置的性能,可能与此理想的矩形形状存在偏差。

[0049] 在图2中所示的、具有第一和第二脉冲部分41,42的单个脉冲40也可称作在周期性的刺激序列中施加的、具有第一和第二刺激元素部分41,42的单个刺激元素40。

[0050] 此外,替代第一和第二脉冲部分也可称作第一和第二阶段。

[0051] 脉冲序列35的振幅如上所述地借助调制信号调制,控制单元10由测量信号23产生该调制信号。因为测量信号23描述被刺激的神经元的病理性同步神经元活动,所以,执行反馈振幅调制,也就是说,具有作为调制信号的反馈信号的振幅调制。此外,在下文中借助 $S(t)$ 表示的反馈调制信号相对于由测量单元13测得的测量信号23进行时间延迟的、线性的或非线性的处理。

[0052] 为了产生反馈调制信号 $S(t)$ ,测量信号23首先进行预处理,例如增强和/或带通滤波,其中,带通滤波器放行对病理性关键的频率区段。在时间点 $t$ 获取的经过预处理的测量信号23在下文中应以 $x(t)$ 描述。此外, $I$ 为刺激强度的参数, $\tau$ 表示反馈调制信号 $S(t)$ 相对于测量信号23或预处理过的测量信号 $x(t)$ 的时间延迟。那么,对于线性时间延迟的反馈调制信号 $S(t)$ 符合:

$$S(t) = I(X(t-\tau) - x(t)) \quad (2)$$

[0054] 借助调制信号 $S(t)$ 调制图2中所示的脉冲序列35的振幅,从而获得刺激信号22。通过表示脉冲序列35的信号的 $H(t)$ ,对于刺激信号22得到 $S(t) \times H(t)$ 。刺激元件12将此刺激信号22施加给神经元组织并且刺激在目标区域30内的、具有病理性同步神经元活动的神经元。

[0055] 用于线性时间延迟的反馈刺激的振幅调制信号的结构描述在M.G.Rosenblum, A.S.Pikovsky所著的Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators(在整体耦合的振荡源组合中的同步性的控制)中,刊登于Phys.Rev.Lett.92,114102(2004)以及O.V.Popovych,C.Hauptmann,P.A.Tass所著的Control of neuronal synchrony by nonlinear delayed feedback(在非线性延迟反馈中的神经元同步的控制),刊登于Biol.Cybern.95,69-85(2006))。

[0056] 此外,还可根据下列公式由预处理过的测量信号 $x(t)$ 生成非线性时间延迟的反馈调制信号 $S(t)$ :

$$S(t) = IZ^2(t) Z^*(T-\tau), \quad (3)$$

[0058] 其中,对于信号 $Z(t)$ 成立以下公式:

[0059]  $Z(t) = x(t) + iy(t) \quad (4)$

[0060]  $Z^*(t)$ 表示 $Z(t)$ 的复共轭。表示信号 $Z(t)$ 的虚数部分的信号 $y(t)$ 可由信号 $x(t)$ 通过希尔伯特变换获得。替代地,信号 $y(t)$ 也可通过由信号 $x(t)$ 的时间延迟产生。例如,信号 $x(t)$ 可推移受刺激的神经元的病理性同步振荡的神经元活动的平均周期T的四分之一: $y(t) = x(t - T/4)$ 。受刺激的神经元的病理性同步振荡的神经元活动的平均周期T可由测量信号23中提取。

[0061] 刺激信号22可通过脉冲序列35的信号 $H(t)$ 与非线性时间延迟的反馈调制信号 $S(t)$ 的乘积获得。此外,代替复数调制信号 $S(t)$ ,可仅使用此信号的实数部分与信号 $H(t)$ 相乘,从而获得刺激信号22。对于非线性时间延迟的反馈调制信号 $S(t)$ 的实数部分,以下公式成立:

[0062]  $\text{Re}[S(t)] = Ix(t-\tau)(x^2(t) - y^2(t)) + 2Ix(t)y(t)y(t-\tau) \quad (5)$

[0063] 用于非线性时间延迟的反馈刺激的振幅调制信号的结构在O.V.Popovych, C.Hauptmann, P.A.Tass所著的Effective desynchronization by nonlinear delayed feedback(在非线性延迟的反馈中的有效的去同步化),刊登于Phys.Rev.Lett.94,164102(2005),以及O.V.Popovych, C.Hauptmann, P.A.Tass所著的Control of neuronal synchrony by nonlinear delayed feedback(在非线性延迟的反馈中的神经元同步性的控制),刊登于Biol.Cybern.95,69-85(2006)中进行了说明。

[0064] 图3和4示意性地示出了不同的电脉冲序列,其振幅借助不同的反馈调制信号 $S(t)$ 调制。图3和4分别包含相应所使用的单个脉冲40的单独的放大视图。值得注意的是,图3和4中为了简化性并未示出单个脉冲40的第一脉冲部分41和第二脉冲部分42之间的停顿43。

[0065] 在图3中所示的脉冲序列35中,第一脉冲部分41分别为阳极的正相位,并且第二脉冲部分42为阴极的负相位。在图4中,两个脉冲部分41,42的极性相比于图3中的脉冲序列35进行了交换,从而第一脉冲部分41示出为阴极相位,并且第二脉冲部分42为阳极相位。

[0066] 如由图3和4中可见,单个脉冲40在借助反馈调制信号 $S(t)$ 进行振幅调制以后设计为,通过单个脉冲40在实际的刺激阶段中向组织中引入的电荷刚好与在电荷平衡的刺激阶段中从组织中带离的电荷一样多。

[0067] 在本发明中,发现了下列令人震惊的观察结果:如果线性或非线性时间延迟的反馈刺激信号 $S(t)$ 用于其单个脉冲在第一脉冲部分与第二脉冲部分之间不具有停顿的周期性脉冲序列的振幅调制,那么,则未获得足够强的去同步化。但是,如果如图2中示例性地示出的脉冲序列35那样,在单个脉冲40的第一脉冲部分41和第二脉冲部分42之间添加停顿43并且借助线性或非线性时间延迟的反馈刺激信号 $S(t)$ 调制脉冲序列35的振幅,那么,则获得了十分显著的去同步化。借助1ms的停顿43的时长 $t_{\text{pause}}$ 就已经达到了去同步化的明显改善。停顿43的时长 $t_{\text{pause}}$ 的更佳的数值为例如5ms。

[0068] 同样令人震惊的是,具有线性的以及非线性的时间延迟的反馈振幅调制、并且在脉冲部分之间具有停顿的单个脉冲的高频持续刺激在去同步化效果与时间延迟的相关性方面是相当的。也就是说,非线性变体不再具有明显优势,像在传统的时间延迟的反馈刺激的情况下那样。因此,能够使用可以技术简单地实现地变体,即具有线性时间延迟的反馈振幅调制、并且单个脉冲的脉冲部分之间具有停顿的高频持续刺激。在非线性变体中,除了时

间延迟的复共轭信号部分以外,同样使用尤其未延迟的信号部分。相比于此,像在线性变体中那样、仅在时间上延迟信号部分是更加简单的。

[0069] 根据一种设计方案,控制单元10相对于测量信号23或者预处理过的测量信号x(t)变化反馈调制信号S(t)的时间延迟 $\tau$ 。时间延迟 $\tau$ 的变化可尤其进行至受刺激的神经元的同步性达到最小或者低于预先设定的阈值。

[0070] 最优的时间延迟 $\tau$ 可例如在涉及的神经元群体的病理性的规律活动的平均周期的0.5至2.5倍、或者1.5至2.5倍的范围内。尤其时间延迟 $\tau$ 可在5ms至2s的范围内。时间延迟 $\tau$ 的最优的数值也可能与此偏差严重,这例如由于在神经元群体中或者与其交互反应的神经元群体中的内部时间延迟引起。刺激成效与时间延迟 $\tau$ 的相关性在下文中将进一步阐述的图11和14中示出。属于同步性的局部最低的区域的时间延迟典型地在多个平均周期之后重复。也就是说,除了最优的时间延迟 $\tau_{opt}$ 以外,时间延迟 $\tau_{opt}+T_{mittel}$ 或者 $\tau_{opt}+2T_{mittel}$ 也适用于显著的去同步化,其中, $T_{mittel}$ 表示涉及的神经元群体的病理性规律活动的平均周期。因此,可实施下列标定过程:确定平均周期 $T_{mittel}$ 或者将一个专业人士已知的数值设作起始点。后者是可能的,因为病理性振荡活动位于典型的频率带中。然后,以时间延迟 $\tau=a \cdot T_{mittel}$ 开始,其中 $0 < a < 0.5$ ,例如 $a=0.4$ 。然后,可以缓慢地增加参数 $a$ ,直至调节至显著的去同步化,也就是说,刺激的神经元的同步化达到局部最小值或者低于预先设定的阈值。进一步增加则导致去同步化的降低。一旦 $a$ 的值达到了实现最优的去同步化的程度,则能够在之前获得的、固定的 $a$ 值的条件下缓慢地提高强度,即尤其刺激的振幅,从而能够获得更加有效的去同步化。强度的提高可例如继续进行,直至刺激的神经元的同步度达到另一局部最小值或者低于另一预先设定的阈值。此调节过程可例如自动化进行。但是,应考虑在强度增加的情况下患者和/或医生对出现可能的副作用的反馈,因此能够可靠并和平地进行此过程。因为平均周期 $T_{mittel}$ 可能随着时间变化,所以应该定期后续调节 $a$ ,从而实现最优的去同步化。

[0071] 图5示意性地示出了根据本发明的一种实施形式的、用于侵入式地电刺激具有病理性同步且振荡的神经元活动的神经元的设备50。设备50包含两个深层脑电极51,52,其植入患者脑中并通过线缆53与连接器54相连。连接器54又通过线缆55与控制单元56相连。控制单元56产生基于测量的反馈信号的刺激信号。刺激信号可对两个脑电极51,52分开地产生。但是,也可通过两个脑电极51,52中的一个进行刺激并且通过另一个脑电极进行测量。设备50可具有上述设备1的功能。

[0072] 图6示意性地示出了根据本发明的另一实施形式的、用于侵入式电刺激具有病理性同步且振荡的神经元活动的神经元的另一设备60。与设备50类似,设备60也包含两个植入的深层脑电极61,62。设备60还包含植入钻孔中的控制单元63,其直接与脑电极62相连。脑电极61通过线缆64与控制单元63相连。可为两个脑电极61,62单独地产生刺激信号。但是,也可通过两个脑电极61,62中的一个进行刺激,并且通过另一脑电极进行测量。设备60可具有与设备1相同的功能。

[0073] 图7示意性地示出了多通道电极70,其用作刺激单元11并且具有多个设置在一个阵列中的导电的接触件或刺激接触面71,其构成刺激元件12。接触件71可为能够单独控制的,从而能够通过任意的接触件71施加期望的电刺激信号22。例如,可在空间上根据解剖学的和/或生理学的边界条件经过权衡地通过多个接触件71施加刺激信号22。此外,接触件71也可用于测量神经元活动。在图7中分别通过深色圆盘表示出测量接触件或刺激接触件71。

例如,通过不同组的接触件71进行测量或刺激。

[0074] 图8示意性地示出了全通道电极80,其用作刺激单元11并且具有多个环形的导电接触件或刺激接触面81,其构成了刺激元件12。在此,通过深色标记的接触件81示例性地进行测量或刺激,而通过白色标记的接触件81既不进行测量也不进行刺激。

[0075] 图9示意性地示出了分别具有多个位于一个阵列中的导电接触件92的多通道电极90,91。借助此多通道电极90,91,刺激在目标区域30中的两个彼此交互反应的神经元群体93,94。多通道电极90为了进行对神经元群体93,94的直接刺激而直接地放置在目标区域30上。由此,能够直接地刺激神经元群体93,94的体细胞、轴突和树突。在此示例中,通过对应于神经元群体93,94的具有深色填充的接触件92刺激神经元群体93,94。在此,神经元群体93,94中的每一个对应于一组接触件92。此外,可通过多通道电极90输出反应了刺激的神经元群体93,94的神经元活动的测量信号。

[0076] 多通道电极91不直接放置在目标区域30上,而是刺激输入神经元群体93,94和/或从其输出的传入纤维95。在图9中所示的实施例中,分别由多个接触件92构成组96,97,并且借助组96,97通过传入纤维95间接地刺激神经元群体93,94。组96,97的接触件92在图9中以深色填充表示。

[0077] 在一种组合的直接和间接刺激中,借助上述具有线性和非线性时间延迟的反馈振幅调制的高频持续刺激例如仅直接地刺激神经元群体93,94中的一个、仅间接地刺激其中另一个。原则上,也可对同一神经元群体进行同时的和/或时间上交替地结合的直接和间接刺激。

[0078] 在直接的和/或间接的电刺激中,可以使用专业人士已知的、在接触件92的对之间的双极刺激形式,也可使用在接触件92和同一物质之间的单极刺激。反馈信号的测量以专业人士已知的方式通过单极的和/或双极的传输进行。

[0079] 已知用于光学刺激神经元组织的可植入刺激单元11。例如,激光、激光二极管或LED等光源可产生光射束,其借助光耦合件分配到由多个光导体组成的纤维束的入口处。在此,控制单元10设定,在哪个时间点将单个的光脉冲或光脉冲序列耦合入纤维束的哪些纤维中。纤维束的单个纤维的输出点,也就是说纤维末端能够位于患者的大脑和/或脊髓中的目标区域30内的不同位置。在此情况下,光以通过控制单元10预先设定的时间顺序刺激目标区域30的不同位置。但是,也可使用其他可植入的刺激单元11,其适用于对神经元组织进行直接的光学刺激。在光学刺激信号22的情况下,借助反馈调制信号S(t)对脉冲序列的光强进行振幅调节。

[0080] 在图10至16中根据仿真结果示出了借助在此所述的发明能够获得的效果。

[0081] 在图10中根据神经元群体的兴奋率示出了通过本发明造成的去同步化效果。兴奋率表示在相应的时间点兴奋的神经元的相对数量。在图10的示图中,相对于时间绘制了神经元的兴奋率。在图10的上面的示图中,示出了在刺激之前的病理性同步活动的神经元群体的神经元的规律性兴奋。通过具有非线性时间延迟的反馈振幅调制的高频持续刺激显著地降低了神经元的同步度,如在图10的两个下方示图中所示。在此,借助在第一和第二脉冲部分之间具有5ms的停顿 $t_{Pause}$ 的单个脉冲的刺激明显优于具有第一和第二脉冲部分直接彼此相接的、即 $t_{Pause} = 0$ 的单个脉冲的刺激。

[0082] 在图11中,与用于具有非线性时间延迟的反馈振幅调制的高频持续刺激的时间延

迟 $\tau$ 相关的示出了具有病理性同步且振荡的神经元活动的神经元群体的同步度。时间延迟 $\tau$ 确定了,反馈调制信号S(t)相对于测量信号x(t)延迟了多少时长。对单个脉冲以0、2或5ms的停顿 $t_{\text{Pause}}$ 以及固定的刺激强度I执行刺激。在图11中的水平虚线标识在刺激以前的神经元群体同步度。图11中可看出,当在单个脉冲的脉冲部分之间保持停顿时,对时间延迟 $\tau$ 的特定部分区域能够获得神经元群体明显更加有效地去同步化。

[0083] 此外,在刺激强度I变大时,通过单个脉冲的脉冲部分之间的停顿获得的去同步化效果增强。此结果在图12中示出,其中,针对固定时间延迟 $\tau$ 为40ms并且停顿 $t_{\text{Pause}}$ 的数值为0、1、2或5ms时,示出了刺激的神经元群体的同步度与刺激强度I的关系。在所示的示例中,具有非线性时间延迟的反馈振幅调制的高频持续刺激在单个脉冲之间没有停顿的条件下仅将神经元群体去同步化至特定的程度。在单个脉冲之间具有停顿的同样的刺激提供了明显更好的结果。

[0084] 此外,更高的刺激强度I使得神经元群体的去同步化程度更强。

[0085] 在此所述的刺激的效果在图13中示出,其中,示出了同步度与进行的刺激量的关系。进行的刺激量通过如示例性地在图3和4中示出的反馈调制信号S(t)的振幅给出。在图13中所示的数值基于具有非线性时间延迟的反馈振幅调制的高频持续刺激的仿真,其具有150ms的固定时间延迟 $\tau$ 以及0、1、2或5ms的停顿 $t_{\text{Pause}}$ 。图13示出了,具有更长停顿 $t_{\text{Pause}}$ 的刺激需要进行更低的刺激量以获得和具有更短停顿 $t_{\text{Pause}}$ 的刺激相同的去同步化效果。

[0086] 在图10至13中所示的仿真结果基于具有非线性时间延迟的反馈振幅调制的高频持续刺激,而图14至16示出了具有线性时间延迟的反馈振幅调制的高频持续刺激的仿真结果。

[0087] 与图11类似,图14与用于具有线性时间延迟的反馈振幅调制的高频持续刺激的时间延迟 $\tau$ 相关地示出了具有病理性同步且振荡的神经元活动的神经元群体的同步度。仿真针对具有0、1、2或5ms的停顿 $t_{\text{Pause}}$ 和固定的刺激强度I的单个脉冲执行。在图14中的水平虚线标识在刺激之前的神经元群体的同步度。与图11中示出的结果相比可见,在其他参数相同的情况下,对于特定的时间延迟 $\tau$ 的数值,线性时间延迟的反馈振幅调制优于非线性时间延迟的反馈振幅调制。

[0088] 在图15中相对于时间绘制了神经元的兴奋率,其通过具有线性时间延迟的反馈振幅调制以及在脉冲部分之间没有或者具有停顿 $t_{\text{Pause}}$ 的单个脉冲的高频持续刺激引起。在此,与在非线性时间延迟的反馈振幅调制的情况下一样,单个脉冲在第一和第二脉冲部分之间具有5ms的停顿 $t_{\text{Pause}}$ 的刺激明显优于具有第一和第二脉冲部分直接跟随的单个脉冲的刺激。

[0089] 在图16的示图中,相对于进行的刺激量绘制了同步度,此进行的刺激量借助具有固定时间延迟 $\tau$ 为70ms并且停顿 $t_{\text{Pause}}$ 为0、1、2或5ms的线性时间延迟的反馈振幅调制的高频持续刺激获得。在此,具有更长停顿 $t_{\text{Pause}}$ 的刺激也促发了和具有较短停顿 $t_{\text{Pause}}$ 的刺激相同的去同步化效果,但是后者需要进行更高的刺激量。

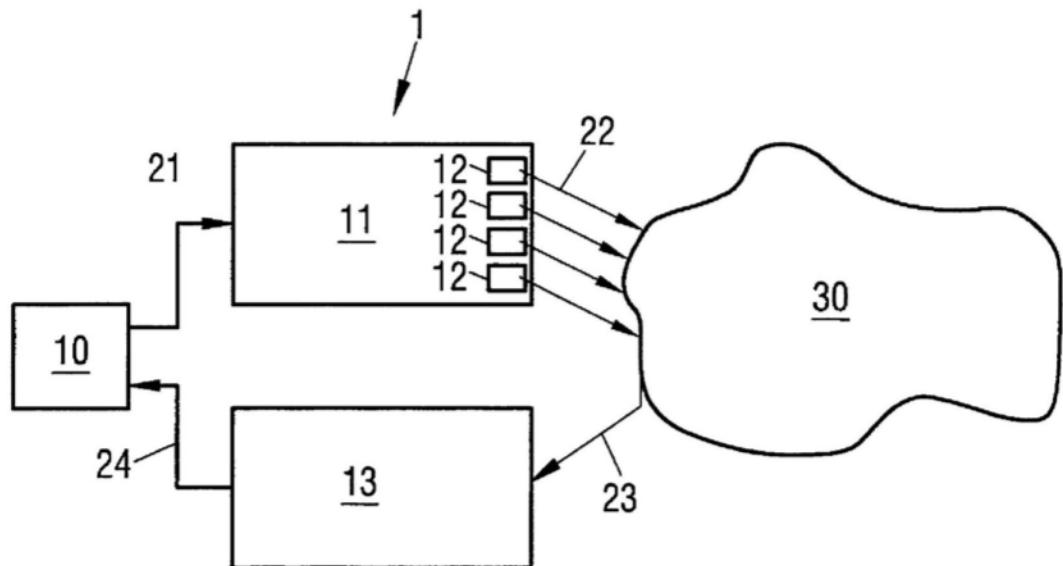


图1

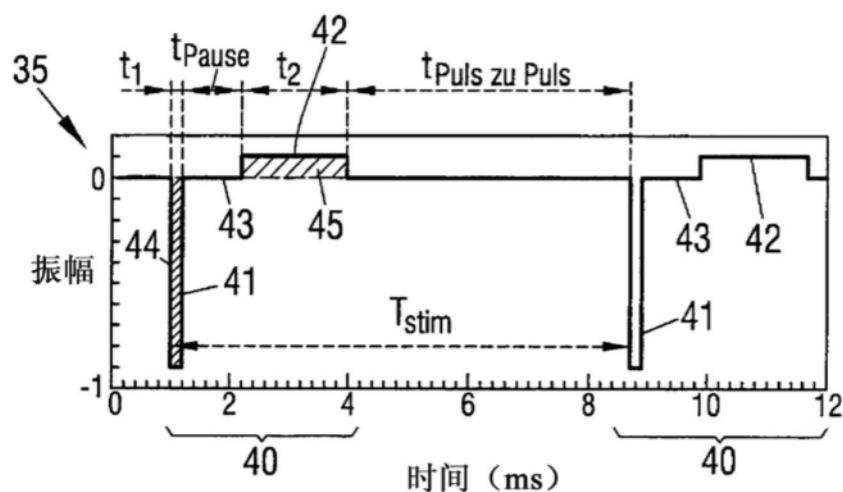


图2

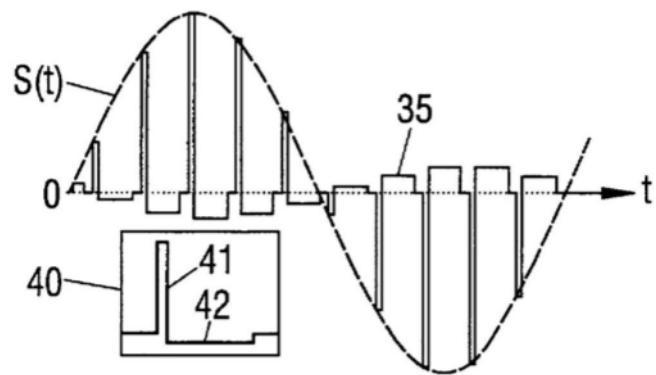


图3

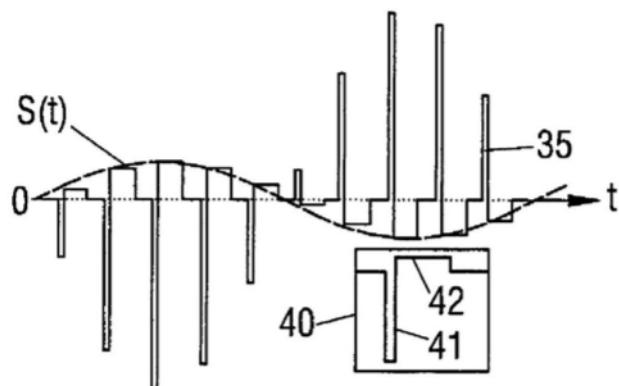


图4

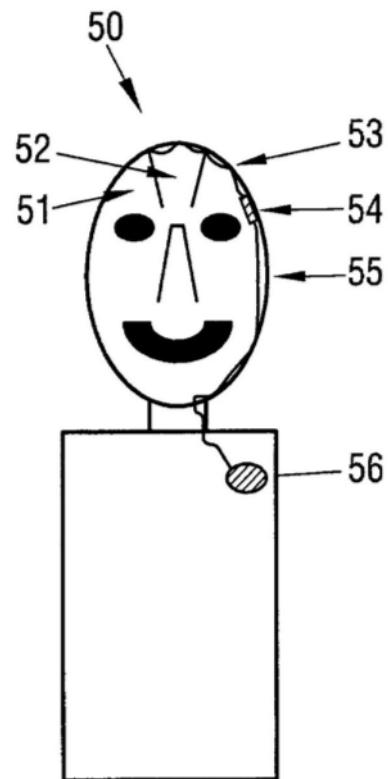


图5

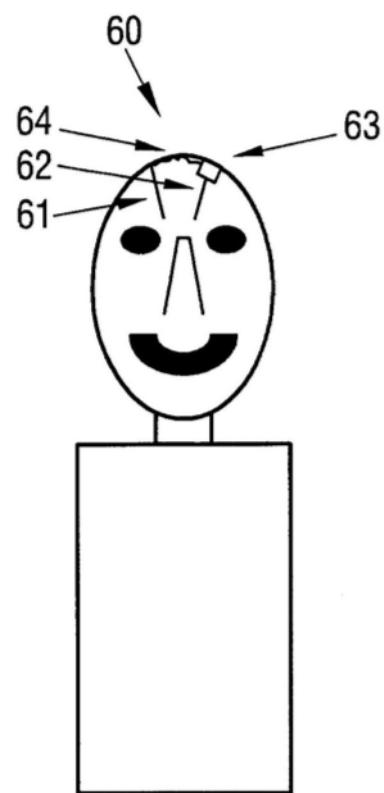


图6

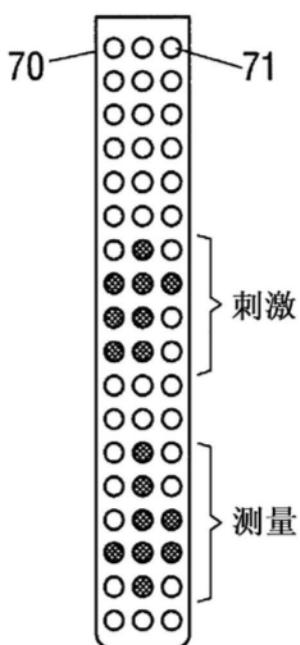


图7

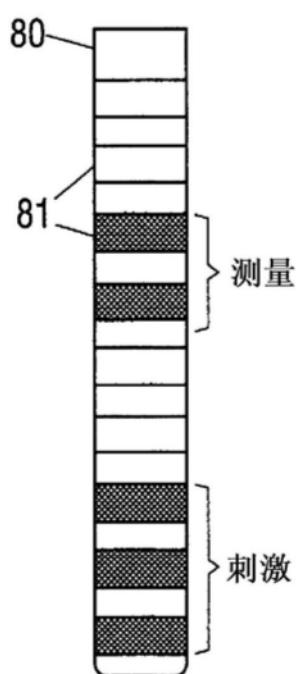


图8

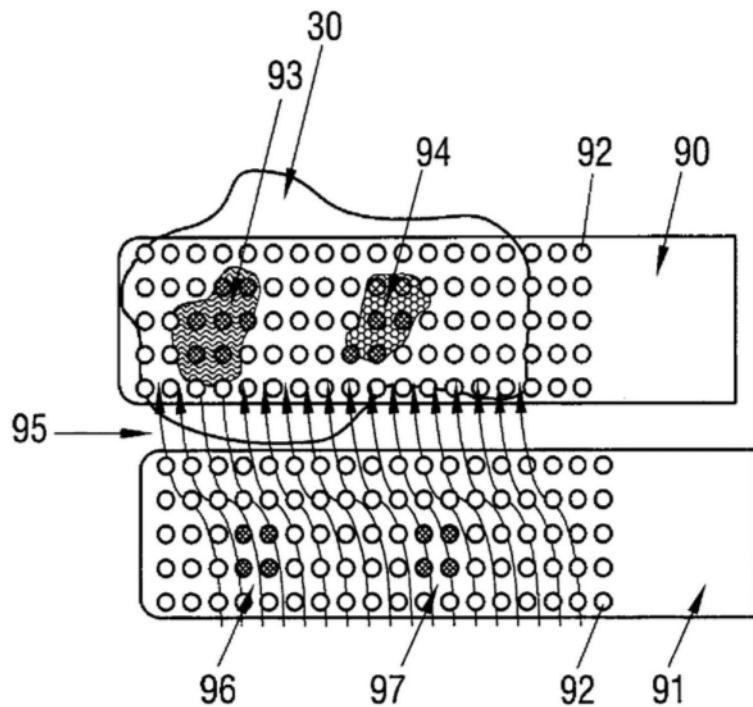


图9

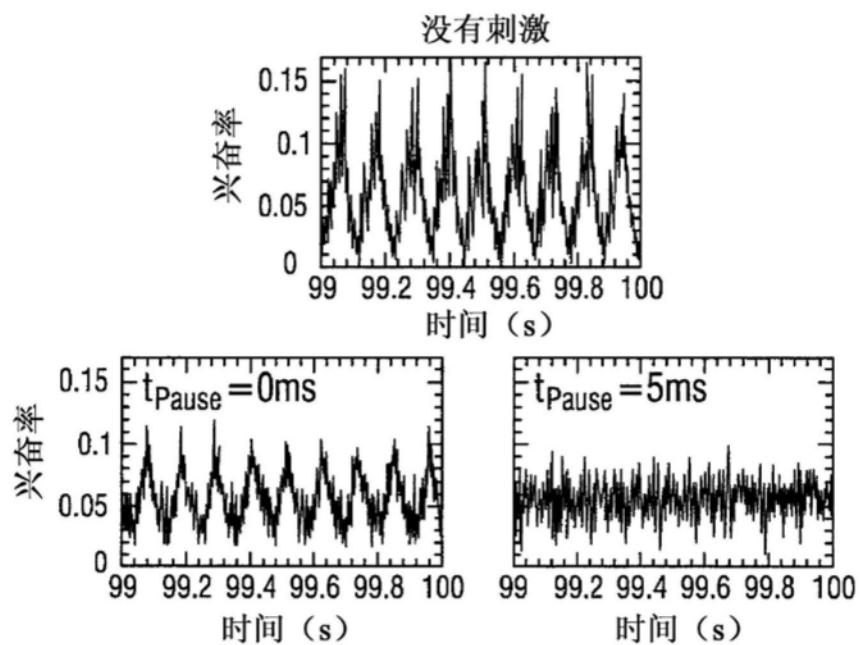


图10

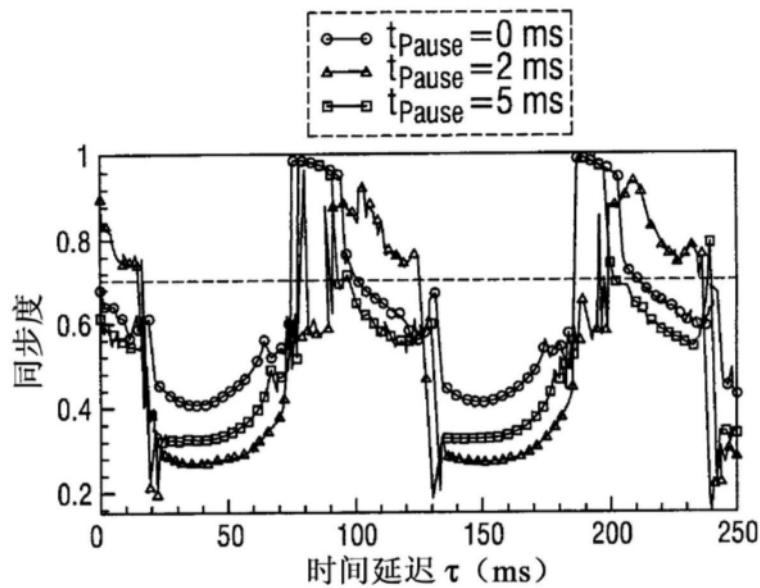


图11

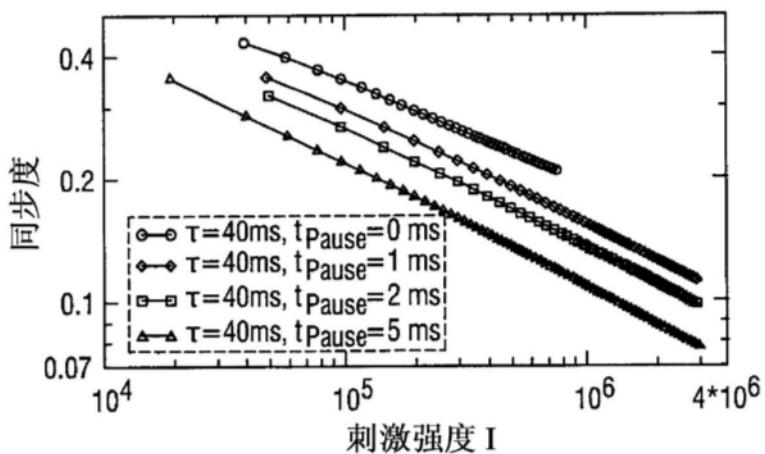


图12

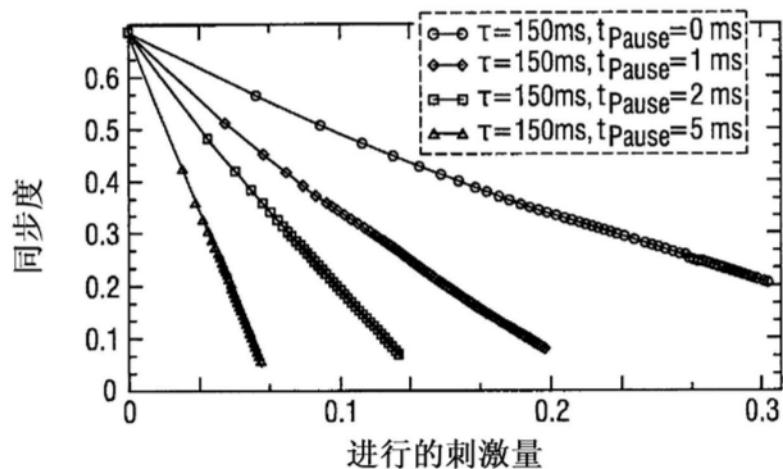


图13

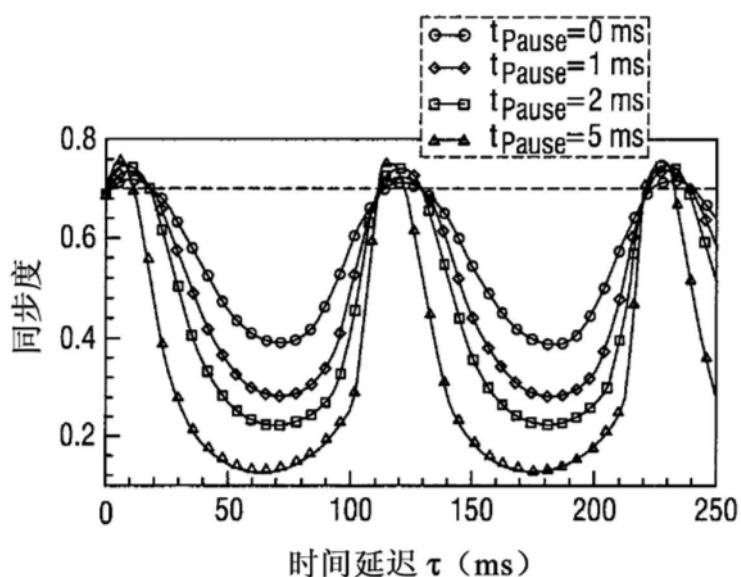


图14

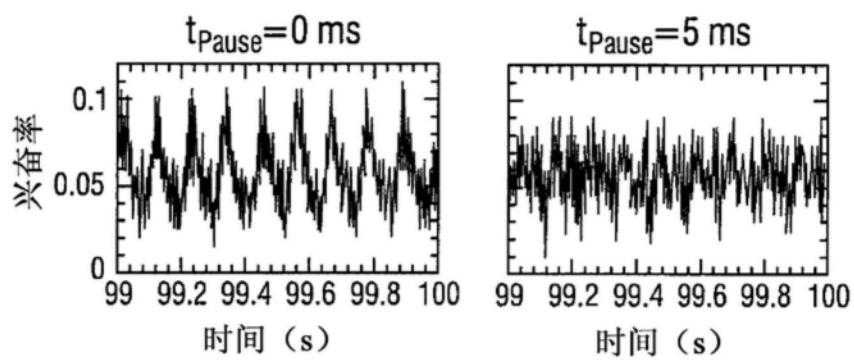


图15

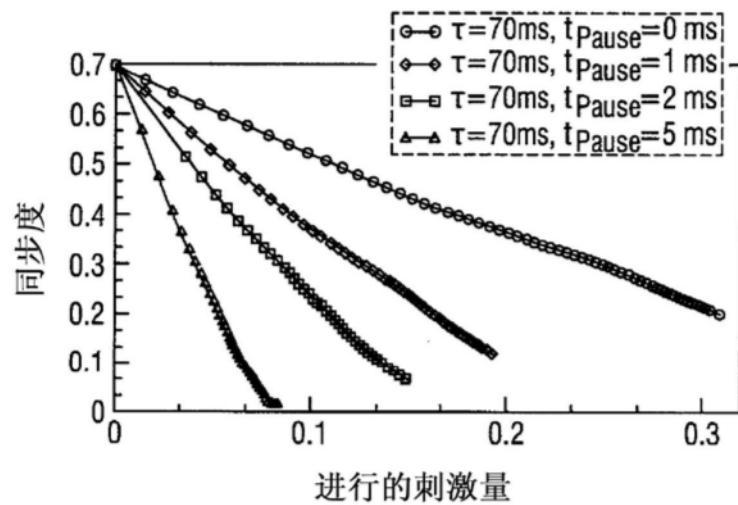


图16