



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107949421 B

(45) 授权公告日 2021.05.04

(21) 申请号 201680042787.5

(22) 申请日 2016.05.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107949421 A

(43) 申请公布日 2018.04.20

(30) 优先权数据
62/165,037 2015.05.21 US
62/171,549 2015.06.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.01.19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2016/050575 2016.05.20

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/183689 EN 2016.11.24

(73) 专利权人 EBT医药有限责任公司
地址 加拿大安大略省

(72) 发明人 M·S·约翰 P·B·尤

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所
11313

代理人 张臻贤 屈小春

(51) Int.Cl.
A61N 1/36 (2006.01)
A61N 1/04 (2006.01)

(56) 对比文件
JP 2012217565 A, 2012.11.12
US 2013006322 A1, 2013.01.03
US 2010152808 A1, 2010.06.17
US 2008154334 A1, 2008.06.26
CN 102933255 A, 2013.02.13
CN 201001835 Y, 2008.01.09

审查员 何永海

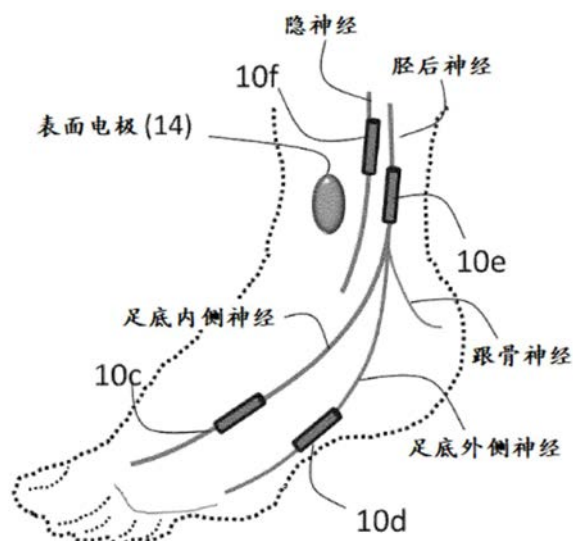
权利要求书4页 说明书80页 附图70页

(54) 发明名称

用于治疗泌尿功能障碍的系统和方法

(57) 摘要

本发明描述了用于提供与泌尿病症相关的治疗的方法和系统。本技术的具体实施方案涉及单独地或者与胫后神经 (PTN)、足底内侧神经 (MPN) 或足底外侧神经结合地刺激隐神经 (SAFN)。在实施方案中, 用经皮刺激器、经皮肤刺激器和/或植入的刺激器刺激神经。在实施方案中, 在膝盖水平的下方或在内踝附近刺激所述 SAFN。实施方案还描述了使用被称为增强型经皮肤电刺激 (eTENS) 的系统和方法来改进神经刺激, 包括 SAFN 刺激, 因为这些增强了神经组织的兴奋。在一个实施方案中, 提供了用于增加提供对特定 (目标) 神经基质的选择性调节同时降低激活相邻 (非目标) 神经组织的风险的机会的系统和方法。



1. 一种用于治疗具有排泄功能障碍或病症的患者的系统,所述系统包括:

处理器,所述处理器用于根据刺激方案来操作信号发生器,以提供至少一个刺激信号,所述处理器被配置成存储当将所述刺激信号应用于患者的隐神经时在治疗排泄功能障碍或病症的至少一个症状方面有效的多个刺激参数中的至少一个,其中多个刺激参数中的所述至少一个用于在应用于所述隐神经时调节排泄活动,且选自以下的组:频率值、幅度值、频率值范围、幅度值范围、刺激值的持续时间、占空比值、猝发模式、猝发或非猝发脉冲串特性值、刺激脉冲的形状;以及,

至少第一神经刺激器,所述第一神经刺激器耦合到所述处理器和所述信号发生器,所述神经刺激器被配置成根据所述刺激方案将所述至少一个刺激信号提供到至少一个刺激器,所述刺激器与隐神经的一部分相邻地安置,并且在内踝的水平处或高于该水平,用于刺激隐神经,由此治疗所述患者的排泄功能障碍或病症。

2. 如权利要求1所述的系统,其中所述刺激器与所述患者的下肢内的隐神经的部分相邻地安置。

3. 如权利要求2所述的系统,其中所述刺激器安置在所述患者的膝盖处或在其下方。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中排泄功能障碍或病症的所述至少一个症状是膀胱过动症、尿失禁、大便失禁、压力性失禁、泌尿疼痛、尿潴留或性功能障碍,以及其组合。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中所述刺激方案将所述至少一个刺激信号定义为具有被选定为在提供对膀胱活动的抑制或兴奋作用方面有效的频率,其中所述选定的频率在2Hz到50Hz的范围内。

6. 如权利要求5所述的系统,其中被选定为在提供对膀胱活动的抑制作用方面有效的所述频率在10Hz到20Hz的范围内。

7. 如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中所述至少一个刺激器是选自以下的组:神经套管、导电杆、桨状电极、多极引线型电极、植入的网格电极阵列、磁刺激器、振动刺激器、超声刺激器、经皮针状电极、经皮肤电神经刺激电极,以及被配置成与具有导电部分的植入的无源部件一起操作的经皮肤电神经刺激电极。

8. 如权利要求1或2所述的系统,其中所述至少一个刺激信号在所述患者的膝盖与所述患者的脚踝之间的位置向所述隐神经的分支的至少一部分提供刺激。

9. 如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中所述至少一个刺激器与所述患者的所述隐神经的一部分相邻地安置,以用于在处于内踝的头侧和处于所述内踝的前侧的位置,在1到3cm的范围内提供刺激。

10. 如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中所述至少一个刺激器适于与所述患者的所述隐神经的一部分相邻地安置,以用于在处于所述内踝的头侧和处于隐静脉的后侧的位置,在1到2cm的范围内的偏移距离处并且在处于0.5cm到1.5cm的范围内的皮下深度提供刺激。

11. 如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中所述至少一个刺激器适于与所述患者的所述隐神经的一部分相邻地安置,以用于在选自由以下组成的组中的位置提供刺激:与所述内踝的前侧相邻、与所述内踝的后侧相邻。

12. 如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中所述至少一个刺激器适于与所述患者

的所述隐神经的一部分相邻地安置,以用于在处于所述患者的腿的内侧上并且在所述患者的膝盖下方3cm到10cm的范围内的位置提供皮肤刺激。

13.如权利要求8所述的系统,其中至少以在所述患者的腿的下部产生皮肤感觉或感觉异常的幅度提供所述至少一个刺激信号。

14.如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中所述至少一个刺激器安置在所述神经刺激器的壳体上,所述神经刺激器在靠近所述患者的内踝并且与所述患者的所述隐神经的一部分相邻的位置植入,所述位置也与胫后神经的一部分相邻,其中所述神经刺激器被配置成使用所述至少一个刺激器上的至少两个电极触点来提供刺激,并且所述至少一个刺激信号具有足以提供对所述胫后神经和位于所述胫后神经的浅表的所述隐神经的至少一个分支的同时刺激的可选择幅度。

15.如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中用于根据刺激方案来操作信号发生器的所述处理器被配置成至少从第二刺激器提供第二刺激信号;并且所述至少第一神经刺激器还被配置成操作所述处理器来从所述第二刺激器提供所述第二刺激信号,所述第二刺激器适于安置在所述患者的膝盖水平处或在其下方并且与所述患者的胫神经的一部分相邻,而且被配置成提供对所述胫神经的刺激以便调节膀胱活动。

16.如权利要求15所述的系统,其中用于根据所述刺激方案来操作所述信号发生器的所述处理器被配置成在不同的时间提供第一刺激信号和所述第二刺激信号,由此避免所述第一刺激信号与所述第二刺激信号之间的相互影响。

17.如权利要求15所述的系统,其中所述第一刺激器是在处于所述患者的内踝的头侧3cm到5cm并且处于其前侧1cm到2cm的位置植入的电极,并且所述第二刺激器是在处于所述内踝的头侧3cm到5cm并且处于其后侧1cm到3cm的位置植入的第二电极。

18.如权利要求15所述的系统,其中用于根据刺激方案来操作所述信号发生器的所述处理器被配置成以不同的频率提供第一刺激信号和所述第二刺激信号。

19.如权利要求15所述的系统,其中用于刺激所述隐神经的所述至少第一刺激器是外部经皮肤电神经刺激电极,并且所述系统还包括用于刺激胫后神经的所述第二刺激器,并且所述第二刺激器是与可植入神经刺激器一起操作的植入的电极。

20.如权利要求1至3中任一项所述的系统,所述系统包括:

控制模块,所述控制模块用于控制所述处理器,所述控制模块被配置成获取患者数据,所述患者数据是感测数据和/或从患者输入获得的输入数据;

至少一个传感器,所述传感器可操作地连接到所述控制模块以用于获取所述感测数据,和/或通信模块,所述通信模块可操作地连接到所述控制模块以用于获得所述输入数据,所述患者数据充当反馈数据;

其中所述控制模块控制所述处理器针对所述反馈数据进行操作,以评估所述反馈数据并且致使所述系统:

至少部分基于对所述反馈数据的评估来调整第一电刺激的一个或多个参数;以及
将所述第一电刺激提供到所述隐神经,以治疗膀胱过动症症状。

21.如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中所述至少一个刺激器与所述患者的所述隐神经的一部分相邻地安置,用于在由选自以下的组中的至少一个所确认的位置处提供刺激,所述组包括:

- a. 在处于所述内踝的头侧和处于所述内踝的前侧的位置,在1到3cm的范围内;
- b. 在处于所述内踝的头侧和处于隐静脉的后侧的位置,在1到2cm的范围内的偏移距离处并且在处于0.5cm到1.5cm的范围内的皮下深度处;
- c. 在处于0.5cm到1.5cm的范围内的皮下深度处;
- d. 刚好在所述隐静脉外侧的位置;
- e. 被选择用于提供对所述隐神经的远端部分的前侧分支的刺激的位置;
- f. 在较大隐静脉的后缘处的位置;
- g. 被安置为刺激主隐神经分支的位置,所述主隐神经分支包括髌下分支和在小腿前内侧的下方浅表地前进的隐神经分支;
- h. 与隐神经的远端部分分成前侧分支和后侧分支的位置相邻的位置;
- i. 基于对成像数据的评价所选择的位置;
- j. 基于对与荧光镜检查、x射线、MRI和/或超声检查相关的数据的评价所选择的位置;
- k. 胫骨的内侧踝下方3指宽度的位置处;以及
- l. 使用至少一个解剖标志所选择的位置。

22. 如权利要求1至3中任一项所述的系统,其中所述至少一个刺激器与所述患者的所述隐神经的一部分相邻地安置,用于在由选自以下的组中的至少一个所确认的位置处提供刺激,所述组包括:

- a. 皮肤刺痛或感觉异常的患者报告来证实的位置;
- b. 通过主观响应数据的肯定后果评估所选择的位置;
- c. 通过成功记录对刺激的响应以测量对所述隐神经的刺激的神经过度反应所证实的位置;
- d. 基于对心率或血压的调节的成功检测所选择的位置;
- e. 成功引起膀胱响应的位置;
- f. 导致计算的量度反映出隐神经已经被适当调节的位置;
- g. 根据筛选测试程序所选择的位置;
- h. 根据评估程序所选择的位置,其中由经皮电极刺激一个或多个候选部位来评估隐神经的正确激活;
- i. 基于评估所选择的位置,所述评估包括对刺激发生时的急性反应的评价;以及
- j. 基于评估所选择的位置,所述评估包括对刺激之后的数分钟、数小时、数天或数周内可能发生的刺激后反应的评价。

23. 一种用于调节膀胱活动的系统,所述系统包括:

处理器,所述处理器用于根据刺激方案来操作信号发生器,以提供以患者的隐神经为目标的至少一个刺激信号,所述处理器被配置成存储当将所述刺激信号应用于所述患者的所述隐神经时在调节膀胱活动方面有效的多个刺激参数中的至少一个,其中多个刺激参数中的所述至少一个选自以下的组:频率值、幅度值、频率值范围、幅度值范围、刺激值的持续时间、占空比值、猝发模式、猝发或非猝发脉冲串特性值、刺激脉冲的形状;以及,

至少第一神经刺激器,所述第一神经刺激器耦合到所述处理器和所述信号发生器,所述神经刺激器被配置成根据所述刺激方案将所述至少一个刺激信号提供到至少一个刺激器,所述刺激器与隐神经的一部分相邻地安置,并且在内踝的水平处或高于该水平,用于刺激所述隐神经,由此调节所述患者的膀胱活动。

24. 如权利要求23所述的系统,其中所述刺激方案将所述至少一个刺激信号定义为具有被选定为在2Hz到50Hz的范围内的频率。

25. 如权利要求23所述的系统,其中所述膀胱活动的所述调节包括减少所述膀胱活动。

26. 如权利要求23所述的系统,其中所述刺激器适于与所述患者的下肢内的隐神经的一部分相邻地安置。

用于治疗泌尿功能障碍的系统和方法

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本专利申请要求2015年6月5日提交的第62/171,549号和2015年5月21日提交的第62/165,037号美国临时专利申请的权益。

[0003] 引用并入

[0004] 本专利申请在此以引用方式并入第14/553,427号美国专利申请以及第61/909,679号、第61/944,744号、第62/024,912号、第62/165,037号和第62/171,549号美国专利申请,这些专利申请的全部内容在此以引用方式并入本文以用于所有目的。

[0005] 领域

[0006] 本主题概念涉及调节生物组织的领域。

[0007] 背景

[0008] 神经刺激(神经刺激)技术包括诸如电神经调节、功能性电刺激和治疗性电刺激等应用。神经刺激是用来治疗各种慢性医学病症和病状的有效临床工具。实例包括:(1)用于治疗帕金森氏病和特发性震颤的深部脑刺激(DBS), (2)用于治疗疼痛和泌尿功能障碍的脊髓刺激,以及(3)用于治疗膀胱过动症、骨盆底病症和功能障碍、疼痛、阻塞性睡眠呼吸暂停、头痛、偏头痛、癫痫、抑郁症、高血压、心脏病症以及中风的外周神经刺激。外周神经可以包括,例如,迷走神经、枕神经、颅神经、脊神经、阴部神经、皮神经,以及坐骨神经和股神经。

[0009] 神经刺激技术的治疗功效功于使用适合于选定目标的刺激信号来选择性地激活目标组织或神经回路。这通常由非目标组织或神经回路的较低复原来实现。由广泛刺激场或不正确的局部刺激场对非目标神经组织的非预期激活可能会妨碍治疗益处。代替兴奋作用或除此之外,生物系统的非预期调节也可能归因于例如抑制作用,或者其他不必要的活动或生理响应。非预期调节可能会产生与预期响应相反的副作用和后果。

[0010] 用于解决选择性神经激活的问题的现有技术方法是将刺激电极与神经目标之间的距离最小化,并且在某些情况下,利用绝缘材料将电极隔离。这通常需要电极、连接线和脉冲发生器(例如,针对脑刺激或脊髓刺激)的精确植入。这个解决方案可能涉及可与重大风险和不适相关联的高侵入性手术。缺点可以包括神经或血管损伤、修正手术、定期更换脉冲发生器、手术并发症以及潜在的威胁生命的感染。

[0011] 外周神经系统提供相对有益于个别神经分支的选择性神经刺激的神经基础。然而,永久性植入的神经刺激系统的长期存活性可以因为与连接到脉冲发生器的引线的重复机械移动相关的问题(例如,引线断裂和/或部件迁移)而变得复杂。尽管经皮肤电刺激可以提供更简单的非侵入性方法,但选择性神经激活仍不容易实现。

[0012] 在很多情况下,当必须植入具有多个部件的系统时,由植入的神经刺激系统选择性地激活特定神经目标的能力也很不理想。旨在提高刺激选择性的现有技术方法涉及各种类型的神经接口的设计和实施:多极(或多触点)深部脑刺激DBS引线、用于脊髓或皮下刺激的多极桨式电极、微电极阵列(例如,Utah Array或Michigan Probe,或者Huntington Medical Research Institute电极),以及多触点神经套管电极(例如,Cyberonics公司、Case Western Reserve University)。这些电极设计的主要目标是将电极触点的数量最大

化,使得‘最佳地安置的’刺激位置或‘一个或多个电极触点的最佳组合’可以用来实现有效的治疗后果。改善的神经刺激选择性在一些情况下可以增加治疗的疗效,诸如,相邻神经的非预期刺激。

[0013] 微创神经刺激的进步已经在临床上实现。已经开发出无线的可植入电极探针,以用于实现选择性神经刺激的侵入性更小的方法。BION (Alfred Mann Foundation, Boston Scientific) 是可以经皮地注入到所关注的部位中的玻璃或陶瓷包覆型电极。它可以自主供电或者被动地由射频 (RF) 脉冲充电。长期使用可能会因BION从它的原始植入位置迁移而变复杂。由于其他 (非目标) 组织的激活,这个迁移可以导致治疗效果降低并且刺激诱发的副作用增加。比BION小、便宜并且技术上不太复杂的神经刺激系统 (例如, MicroTransponder公司的SAINT™系统) 在一些病症的治疗方面可能比较有利。Micron Devices已经开发出类似于BION的可植入神经刺激器,其使用RF和/或微波频率范围内的无线供电以及无电感天线,无电感天线接收从位于患者身体外部的来源辐射的电磁能,以产生神经刺激。Energous technology正在开发无线技术,其利用多个天线来提供无线能量的改善传输和采集,并且在可植入装置空间内发展。这些技术可以允许更小的形状因数。

[0014] 神经刺激技术的另一实例是浮动光激活微电极 (FLAME)。FLAME使用与BION类似的设计方法,然而,代替RF脉冲,植入的电极将近红外光转换成电脉冲。FLAME技术的临床使用当前受限,主要是因为光对生物组织的穿透力较差以及其他技术障碍。

[0015] 经皮肤磁刺激器 (TMS) 在用于脑刺激时被称为“经颅磁刺激器”,用于通过使用外部磁刺激装置刺激中央或外周组织目标来治疗诸如偏头痛等病症 (例如, Neuralieve Inc.)。由一个或多个脉冲 (脉冲电磁刺激) 在组织内部感生的场可能不如期望的那样局部。

[0016] 经皮肤电神经刺激 (TENS) 是激活神经组织的另一非侵入性方法。诸如Cefaly等公司已经设计出TENS系统,以特别地针对受疼痛影响的神经细胞起作用。由Cefaly开发的TENS系统通过引入电脉冲以作用于传输偏头痛的神经 (诸如被称为三叉神经的神经分叉) 来起作用。除了疼痛之外,TENS系统已经用来将电场应用于脑部,以便调节睡眠、焦虑、抑郁症、疼痛、注意力、记忆力以及其他类型的认知/感觉处理。也正在开发Tens系统来增强运动员的表现。当前的系统和方法可以与这样的TENS系统一起使用,以便集中于电激活的神经区域或群体。

[0017] Electrocore公司已经开发出对诸如迷走神经等神经进行电刺激的非侵入性电刺激器 (例如,TENS) 和可植入磁驱动刺激器。针对迷走神经刺激 (VNS) 疗法,将手持装置放在迷走神经正上方的皮肤表面上,这是通过搏动的颈动脉来触诊的。这种方法的临床疗效当前正在验证。给定迷走神经的解剖特性 (例如,与皮肤表面的距离、嵌在神经血管束内),可能会存在与基于TENS的VNS相关联的挑战。诸如具有皮下组织 (例如,脂肪堆积) 的超重患者等因素可以证明具有挑战性,因为这增加了刺激电极与迷走神经目标之间的距离。

[0018] Uroplasty已经开发出用于治疗泌尿科病症的皮肤和经皮刺激系统。当前实施的主要疗法涉及胫后神经刺激,其依赖于在患者的脚踝附近经皮注入针状电极。

[0019] Electrocore公司和Uroplasty当前都忙于开发用于激活神经组织的可植入刺激系统,其中植入的刺激器由磁感应无线供电。这种方法避免了对使用可植入电池、连接到电源的经皮或皮下引线的需要,并且它也可以降低植入的电路的复杂性。这个系统尚未完成临床试验,因此,相关联的缺点当前未知。

[0020] 诸如神经组织等生物组织的调节为治疗无数生物和生理病状和病症提供了机会。调节可以包括与患者的自然过程相互作用并且进行控制。组织的调节可以包括神经调节, 诸如, 抑制(例如, 阻断)、激活、修正、上调、下调, 或者其他类型的活动的治疗性改变。产生的生物响应本质上可以是电响应和/或化学响应, 并且可以在中枢或外周神经系统或者自主或躯体神经系统内发生。通过例如借助神经的激活或阻断来调节神经系统的活动, 可以实现很多功能后果。可以刺激运动神经元以导致肌肉收缩。可以阻断感觉神经元以缓解疼痛, 或者进行刺激以将生物反馈信号提供给受试者。在其他实例中, 自主神经系统的调节可以用来调整各种本能的生理参数, 诸如, 心率和血压。

[0021] 概述

[0022] 提供一种经皮肤组织刺激系统和方法, 其包括安置在患者外部的发电机。刺激器电耦合到发电机并且安置在患者皮肤的表面上。植入的导电构件安置在目标神经组织上或与其邻接, 以用于目标神经组织的刺激, 以便修改由发电机生成并且由刺激器提供的电场信号, 目的是调节从神经组织到患者的脑部、到中枢或外周神经系统或者其他目标的信号。

[0023] 描述用于提供与下列相关的优点的刺激系统和方法: 增加神经刺激的治疗疗效、相对于其他治疗解决方案改善患者的舒适度、降低治疗的成本, 和/或提供简单的治疗和/或植入程序。

[0024] 当前系统的目标是提供能提供选择性神经刺激并且刺激特定神经分支或者神经或神经束的选定部分的系统和方法。

[0025] 当前系统的另一目标是提供一个或多个小型植入的部件, 以提供选择性神经刺激, 并且由此提供改善的长期临床疗法。这个系统和方法旨在避免对非目标神经组织的激活, 所述激活可以限制整体治疗效果并且加剧刺激诱发的副作用。

[0026] 当前系统和方法的另一目标是提供一种神经刺激系统, 所述神经刺激系统具有外部部件和植入的无源元件, 所述植入的无源元件被配置成允许疗法实现与否则将在只使用经皮肤神经刺激而没有植入的无源元件时实现的相同益处或改善的治疗益处。

[0027] 另一目标是提供用于使用外部刺激元件和皮下植入的无源元件的互补或“成对”配置来提供对组织的刺激的系统和方法。

[0028] 另一目标是提供用于提供神经兴奋性的选择性增加的系统和方法, 其中使用一个或多个植入的元件并且应用不同的刺激参数, 诸如, 刺激器位置、活跃的电极触点、幅度、频率、占空比和波形, 独立地激活(位于一个或多个其他神经之间的)单个神经目标或者独立地激活多个神经。

[0029] 另一目标是提供用于利用比使用现有技术方法(例如, TENS)可实现的相对较低刺激幅度和/或较短脉冲宽度来实现有效的治疗性神经激活的系统和方法。

[0030] 另一目标是提供用于减少非目标神经组织的激活(即, 最小化刺激溢出)的系统和方法。

[0031] 另一目标是提供用于减少神经刺激诱发的副作用的系统和方法。

[0032] 另一目标是提供用于提供改善的经皮肤电神经刺激、对神经组织的血管内刺激以及对外周和中枢神经系统组织的增强选择性激活的系统和方法。

[0033] 另一目标是提供用于在VNS期间为某些纤维(例如, 小的有髓B-纤维和/或无髓C-纤维)提供改善的TENS同时避免例如A型纤维的系统和方法。

[0034] 另一目标是提供用于提供组织目标的改进调节的系统和方法,所述组织目标可以包括腺组织、脂肪或脂类组织、骨组织、肌肉组织和神经组织。

[0035] 另一目标是提供用于改善许多临床病状和它们的相关治疗的系统和方法,所述治疗包括,例如:a)通过胫后神经或骶神经刺激进行的膀胱过动症治疗(或者与膀胱活动或排泄相关的任何病症或病状);b)慢性疼痛和通过刺激下背或下肢进行治疗;c)与偏头痛和头痛相关的治疗;d)阻塞性睡眠呼吸暂停和与舌下神经、迷走神经或喉上神经刺激相关的治疗;e)可以用迷走神经刺激治疗的各种病状,诸如,癫痫、头痛和抑郁症;以及f)可以通过改善特定组织的选择性目标来治疗的各种其他病状。

[0036] 另一目标是提供用于使用外部刺激元件、皮肤刺激元件和没有物理连接到刺激源的植入的无源元件的改进配置、材料、定向、实施方案和间距来提供对组织的刺激的系统和方法。

[0037] 另一目标是提供用于提供对大致在皮肤的第一组织目标的刺激并且也提供对第二目标的刺激的系统和方法,所述第二目标是相对远离皮肤表面的神经。

[0038] 另一目标是提供用于增强其他治疗的系统和方法,以便增加受益的患者的数量、增强治疗益处的大小,和/或降低可能更具侵入性的重复性治疗干预的频率。

[0039] 主题系统和方法的另一目标是允许磁感应的电场或者声音或光刺激实现目标组织或神经回路的更特定调节。

[0040] 系统和方法的另一目标是准许TMS场的功能聚焦和/或成形,以便有助于选择性激活。

[0041] 本发明的另一目标是使用特定于那些目标的刺激信号(例如,具有基于对患者的评估而选择的目标特定频率)以及将神经目标或刺激信号调整或切换成变得或保持有效来选择性地刺激神经目标,并且所述刺激信号是基于以下理解而适当选择的:完整的胫后神经及其分支以及本文中公开的其他神经可以提供与膀胱活动和相关治疗相关的唯一急性和延长的刺激后响应。

[0042] 本发明的又一目标是使用有效并且特定于那些目标的刺激信号来选择性地刺激神经目标(包括神经分支或其组合),以便治疗骨盆底病状。

[0043] 本发明的又一目标是以新的方式选择性地刺激新的神经目标,包括隐神经以及相关联的L2、L3和L4脊神经根,并且另外通过例如使用针对那些目标定义并且已经显示为单独或与其他当前已知的目标组合地提供对患者的治疗的刺激信号来改善疗法,以用于治疗骨盆底病症并且以便调节、增加或减少膀胱活动并且也提供症状缓解。

[0044] 现在将在附图、详细描述和本发明的权利要求书中公开本发明的这些和其他目标及优点。

[0045] 在所说明的实施方案中,附图中示出的任何步骤可以按不同的顺序发生、可以重复、可以通向每个图中示出的方法的不同步骤,或者可以通向其他图中示出的步骤。所示的步骤和部件可以被包括或从具体实施方案中排除,并且这可以是有条件地发生的或者根据由疗法程序实施的系统或治疗方案发生的。疗法程序可以部分地或完全地由医疗系统的一个或多个处理器实施,该医疗系统可以包括外部或者部分地或完全地可植入的神经刺激器。疗法程序可以根据患者、医生、远程医疗服务或护理者的控制或所实施的疗法计划进行调整。

[0046] 附图的简单描述

[0047] 图1a至图1b示出在下肢中实施的增强型经皮肤神经刺激(eTNS)系统的一个实施方案的示意图,其中该系统或其有限元模型包括表面电极和紧密地靠近胫后神经放置的无源元件(可植入的无源部件或“IPC”),并且图1b是由图1a的虚线框包围的区域的特写。

[0048] 图1c示出表示增强型神经刺激系统或其有限元模型的另一实施方案的示意图,并且包括放在患者的皮肤表面上的一对刺激表面电极以及位于距皮肤表面的给定深度距离(D2)处的植入物(IPC),其中刺激表面电极具有长度(L1、L2)和宽度(W1、W2)、电极间距离(D1)。

[0049] 图2a是示出计算机模拟的结果的图表,其描绘了激活功能(AF:神经兴奋性的测量)与IPC和目标神经之间的距离之间的关系,其中表面电极与神经之间的距离保持不变(AF越高,神经激活阈值越低)。

[0050] 图2b是示出计算机模拟结果的图表,其描绘了IPC对AF的影响,并且表面电极与目标神经之间的距离增加(距皮肤表面的深度=7mm至30mm)。

[0051] 图3a是示出相对“神经兴奋性”随着距皮肤表面的神经深度变化的建模结果的图表(相对兴奋性被计算为“存在IPC”情况与“缺少IPC”情况之间的AF之比)。

[0052] 图3b是示出IPC的电导率对相对神经兴奋性(AF)的影响的建模结果的图表。

[0053] 图4a是示出来自计算由传统TENS生成的AF(没有IPC)的计算机模拟(根据图1c所示的设置)的数据随着神经的深度(D2,从皮肤刺激电极到神经的深度距离)和阳极与阴极表面电极之间的距离(D1,电极间距离是x轴)变化的图示。

[0054] 图4b是示出来自计算机模拟的数据的图示,其描绘IPC厚度(即,神经套管的圆柱形壁的厚度)对增强神经兴奋性(“最大AF”)的影响,并且示出与‘没有IPC’的情况相比,发现小于0.3mm的IPC厚度增加AF,而高于0.3mm的厚度降低神经兴奋性。

[0055] 图4c是示出来自计算机模拟的数据的图示,示出了标准化最大AF随着神经套管(IPC)的厚度和神经与皮肤表面的深度距离(ND)的变化。

[0056] 图5a是来自计算机模拟的数据的图表(图1a的有限元模型扩展到大鼠的尺寸),描绘了IPC(套管型)的长度与双极刺激表面电极(类似于图1c所示的设置)之间的距离之间的关系。

[0057] 图5b是与大鼠实验模型的发现(即,图5a的结果)一致的增强型经皮神经刺激(eTENS)的计算机模拟(图1a的有限元模型扩展到人的尺寸)的数据的图表。

[0058] 图6a是来自涉及单极表面刺激的eTENS的计算机模型(扩展到大鼠的尺寸)的数据的图表,其中表面电极(面积=1mm×1mm)和IPC(神经套管长度,NCL=1mm)具有类似的尺寸并且最初如插图所描绘的那样对准(错位=0mm),而且其中在IPC沿着神经移位(表面电极是固定的)使得错位从0mm增加到6.5mm时计算相对兴奋性(在没有IPC的情况下,%AF标准化到TENS)。

[0059] 图6b是来自涉及单极表面刺激的eTENS的计算机模型(扩展到大鼠的尺寸)的数据的图表,其中表面电极的尺寸(面积=1mm×1mm)小于IPC(神经套管长度,NCL=5mm),并且其中IPC沿着神经移位(表面电极是固定的),使得错位从0mm增加到6.5mm。

[0060] 图7是与IPC(图6a的单极刺激模型)的电导率对“相对神经兴奋性(%)”的影响相关的数据的图表,电导率值从 9.43×10^{-14} 增加到 9.43×10^{11} 。

[0061] 图8是来自eTENS的计算机模型(图6a中的单极刺激模型)的数据的图表,其中针对具有0.02mm神经套管厚度(NCT,参考图4b)的IPC来模拟IPC长度对相对兴奋性的影响,并且其中针对与皮肤表面的神经深度(ND)的4种不同情况,IPC(‘套在神经周围’)的长度从0mm(没有IPC的基线情况)增加到10mm。

[0062] 图9a是来自在麻醉的大鼠身上进行的实验的数据的图表,其中表面电极(5mm×5mm)放在后肢的后内侧表面上以刺激胫后神经,并且一对绝缘的不锈钢丝插入同侧脚中以测量肌肉激活(EMG)。返回的“阳极”电极是经皮地插入穿过与被刺激的腿同侧的腹部脂肪垫的针。

[0063] 图9b示出计算机模拟的实验设置,其中表面电极(10mm×10mm)安置在外周神经的阵列(直径=1mm,长度=100mm)之上,并且目标神经(a1)安置在刺激电极的正下方,在距皮肤表面3mm的深度处。相对于a1以垂直(a2至a5)和横向(a12至a15)的方式安置另外的神经。每个神经之间的距离是10mm。

[0064] 图9c是从图9b的计算机模拟中导出的数据的图表,其中目标神经(a1)示出AF增加,AF在IPC长度介于10mm与40mm之间时达到最高点,而非目标神经示出AF降低,从而分别支持对刺激电极的敏感性和特异性增加。

[0065] 图10a是含有膀胱的电神经刺激的相关神经解剖学标志的示意性系统视图,其中膀胱和尿道分别受骨盆神经和阴部神经支配。

[0066] 图10b示意性地描绘沿人腿的后内侧面下行的胫后神经(PTN)和隐神经。PTN分成足底内侧神经(MPN)分支、足底外侧神经(LPN)分支和跟骨神经;而隐神经沿着小腿/脚踝/脚区域的后内侧表面分布于皮肤和下面的组织层。示出用于神经套管(它们可以充当本发明的IPC或可以作为电极与植入的神经刺激器一起操作)的合适的候选植入物位置靠近各个神经。

[0067] 图11示意性地描绘所选择的脊神经根,它们聚合以形成阴部神经(S2至S4)和胫后神经(L4至S3)。两个在手术上放置的目标(例如,神经套管)分别表示为S3根和L4根上的IPC(10f和10g)。

[0068] 图12是表征PTN刺激对氨基甲酸乙酯麻醉的大鼠的膀胱的影响的实验数据的一组图表。在5Hz的PTN刺激(顶部迹线)下,发现刺激期间的急性抑制(黑色条)和刺激之后的延长抑制(标记为刺激后的灰色条)。在50Hz的PTN刺激(底部迹线)下,只发现刺激后兴奋(标记为刺激后的灰色条)。

[0069] 图13a、图13b、图13c是示出对麻醉的大鼠身上的(A)PTN、(B)足底内侧神经(MPN)和(C)足底外侧神经(LPN)的电刺激的汇总数据的图表(例如,诸如在图12中所见的原始数据的汇总)。在较低频率(例如,5Hz至20Hz)的刺激期间观察到膀胱抑制(由膀胱收缩率(BRC)相对于基线的%减少来定义),而针对PTN和LPN刺激,在50Hz处观察到膀胱兴奋。

[0070] 图14a、图14b、图14c是在麻醉的大鼠身上的每个10分钟PTN、MPN和LPN刺激试验期间表现出BRC的急性减少(即,急性膀胱抑制)的实验的百分比(共11只大鼠)的汇总数据的图表。

[0071] 图14d、图14e、图14f是在麻醉的大鼠身上的每个10分钟PTN、MPN和LPN刺激试验之后表现出BRC的延长减少(即,延长膀胱抑制)的实验的百分比(共11只大鼠)的汇总数据的图表。

[0072] 图15是来自麻醉的大鼠的实验数据的图表,其中隐神经(在膝盖以下接近分支)的电刺激(0.3mA, 5Hz)在刺激期间导致BCR急性减少25%,如顶部迹线作为证明,而中间迹线显示其他记录的活动,并且较低迹线示出脉冲串的持续时间。

[0073] 图16示出可以与本发明一起使用以改善各种神经刺激治疗的不同电神经刺激模式的替代示例性实施方案。

[0074] 图17是示出用于向患者提供治疗的方法的逻辑流程框图。

[0075] 图18a是可以用来实现本发明(包括提供组织刺激)的组织刺激系统的示意图。

[0076] 图18b是包括可以用来实现本发明的可植入电刺激系统的组织刺激系统的示意图。

[0077] 图19是可以与经皮肤刺激一起使用的替代神经刺激系统的示意图。

[0078] 图20a是用于使用双极刺激范例的多个神经的选择性(基于eTENS)激活的系统的实施方案的示意图。

[0079] 图20b是用于使用单极刺激范例的多个神经的选择性(基于eTENS)激活的系统的实施方案的示意图。

[0080] 图21是用于在颈部和上胸部中的部位处电激活神经组织的增强型经皮肤神经刺激(eTNS)系统的示意图。

[0081] 图22a是使用eTNS系统以使用不止一个IPC进行刺激的方法的逻辑流程框图。

[0082] 图22b是将eTNS系统用作医疗筛查测试的方法的逻辑流程框图。

[0083] 图22c是提供第一刺激治疗和第二刺激治疗以用于提供治疗的方法的逻辑流程框图。

[0084] 图23a是主题系统的一个实施方案的示意图,其中多个IPC提供电场的成形。

[0085] 图23b是主题系统的一个替代实施方案的示意图,其中多个IPC提供电场的成形。

[0086] 图24a是便携式TNS系统的控制器的一个实施方案的示意图。

[0087] 图24b是便携式TNS系统的透视示意图。

[0088] 图24c是用于使用至少一个刺激器来提供组织刺激的刺激器的透视示意图。

[0089] 图24d是用于使用两个刺激器来提供组织刺激的刺激器的透视示意图。

[0090] 图25是多触点阵列刺激器的示意图。

[0091] 图26a是多触点刺激器阵列和多触点IPC阵列的一个实施方案的示意图。

[0092] 图26b是IPC的一个实施方案的示意图,其中导电材料被限于单个导电条。

[0093] 图26c是IPC的一个实施方案的示意图,其中绝缘材料应用于导电材料的外表面。

[0094] 图27是便携式TNS系统和刺激模板的另一实施方案的示意图。

[0095] 图28a至图28e示出IPC的其他实施方案的示意图。

[0096] 图29a、图29b示出IPC的其他实施方案的示意图。

[0097] 图30a至图30d示出IPC的另外实施方案的示意图。

[0098] 图31是IPC的一个实施方案的示意图,该IPC用于通过经血管电刺激来实现增强的神经激活。

[0099] 图32是表面刺激器的两个阵列和IPC的示意图。

[0100] 图33是可植入有源部件的一个实施方案的示意图。

[0101] 图34示出由麻醉的大鼠身上的隐神经(SAFN)刺激诱发的膀胱压力的变化的实验

数据的图表。与基线相比,由25 μ A和20Hz下的刺激实现急性和延长膀胱抑制两者。

[0102] 图35示出急性膀胱抑制(在25 μ A和10Hz下的SAFN期间)之后紧接着是延长响应阶段(刺激脉冲串后的10分钟)期间的膀胱兴奋的实验数据。

[0103] 图36a和图36b示出在25 μ A下应用的2Hz与50Hz之间的刺激频率上,导致抑制、中性或兴奋膀胱响应(急性和延长)的实验的百分比的汇总。

[0104] 图37示出被识别为抑制(BCR降低>10%)的所有SAFN刺激(25 μ A)试验的膀胱收缩率(BCR)的百分比变化的汇总。

[0105] 图38示出被识别为兴奋(BCR增加>10%)的所有SAFN刺激(25 μ A)试验的BCR的平均百分比变化的总结。

[0106] 图39示出由在50 μ A和10Hz下应用的SAFN刺激诱发的急性和延长膀胱抑制的实验数据,其中在中间面板中圈出刺激前膀胱活动。

[0107] 图40示出全都在10Hz下应用的、在25 μ A、50 μ A和100 μ A的刺激幅度上导致抑制、中性或兴奋膀胱响应的实验的百分比的汇总数据。

[0108] 图41是被识别为抑制(顶部面板)和兴奋(底部面板)的10Hz下的所有SAFN刺激试验的BCR的百分比变化的汇总。

[0109] 图42是被配置成刺激目标神经的较小“微型神经刺激器”装置和神经套管实施方案的示意图。

[0110] 图43是神经套管的替代实施方案的示意图,其中电极触点被定位成提供对神经目标的选择性刺激。

[0111] 图44是电极阵列的实施方案的示意图,该电极阵列具有用于物理分隔并且选择性地刺激神经束目标的通道。

[0112] 图45是神经刺激系统的一个替代实施方案的示意图。

[0113] 图46是神经刺激系统的一个替代实施方案的示意图。

[0114] 图47是外周电极的示意图,该外周电极是被设计成选择性地激活诸如胫后神经的复合神经干的一个或多个分支的神经套管。

[0115] 图48是电极的其他实施方案的示意图,该电极是神经套管。

[0116] 图49是神经套管的其他实施方案的示意图。

[0117] 图50a是用于选择性地激活诸如隐神经和胫后神经的分支的一个或多个神经分支的多触点平面且引线型电极阵列的图示。

[0118] 图50b至图50d是可植入神经刺激器和使用电极阵列网格附件的刺激系统的示意图。

[0119] 图50e是脚附近和脚中的各种类型的神经刺激器、刺激器和刺激位置的示意图。

[0120] 图51是被植入以选择性地激活腰部脊髓和/或腰部脊神经根的多触点阵列电极的示意图。

[0121] 图52示出提供神经刺激的方法中的步骤。

[0122] 图53a、图53b示出神经刺激器系统,其具有可以在一个位置植入以向多个脊髓或下肢目标提供刺激的至少一个神经刺激器。

[0123] 图54示出在腿的内侧上实施的神经刺激系统的替代实施方案。优选实施方案的详细描述

[0124] 现在将详细地参考本公开的示例性实施方案,实施方案的实例在附图中示出。在任何可能的情况下,相同的参考标号在整个附图中用来指代相同或相似的部件。当向本公开的不同部分提供标题时,这些仅仅是用于突出申请中的某些主题,而不是为了以任何方式约束或限制本发明概念。

[0125] 本公开的实施方案大体上涉及用于通过能量的递送来调节组织的系统和方法。组织调节/刺激(包括神经调节)可以导致例如抑制(例如,阻断)、兴奋、修正、调整和/或活动和活动模式的治疗性改变。这些变化可以在中枢、外周或自主神经系统中发生。组织调节可以包括将能量提供给组织以产生电压变化,并且在神经的情况下,可以足够使神经激活或者传播电信号(动作电位)。神经调节/刺激也可以采用神经抑制的形式,其可以包括将足够防止神经传播电信号或足够“神经阻滞”的能量提供给神经。神经抑制可以使用大致连续或持续应用的能量来执行,并且也可以通过应用足够的能量以在应用之后的一段时间内抑制神经的功能来执行。其他形式的神经调节可以修正神经的功能,从而导致例如敏感度加强或减弱。如本文中所指,对神经的调节可以包括对整个神经的调节和/或对神经的一部分的调节。例如,可以执行对运动神经元的调节,并且它只可能导致接近或远离应用能量场的位置的神经元的那些部分发生变化。

[0126] 图1a和图1b示出一种用于改善对目标生物组织(诸如,神经系统的各种组成)的选择性调节的新颖系统和方法的本发明的一个实施方案。图1a示出位于诸如胫后神经的组织目标12附近的皮肤表面电极14。通过足够靠近目标神经组织12来放置生物相容的“植入物”10,如图1b所示(图1a目标12的特写,示出嵌入在神经外膜内的植入物10),实现组织目标12的神经兴奋性的选择性增加(即,减小的刺激阈值)。在某些情况下,此植入物10的存在也可以增加激活位于目标附近的非目标神经16a、16b所需的电荷或能量的量,从而支持增加的刺激选择性或特异性(应注意:在解剖学上,16a和16b是胫后静脉和动脉血管,然而在此实例中,出于说明的目的,将这些当作非目标神经)。在多数的实施方案中,植入物10(或可植入无源部件“IPC”)至少部分地导电,并且具有至少一个导电部分,该导电部分可以是导电表面。导电部分优选地是用于促进电神经激活的高导电材料。IPC没有物理连接到任何电源,而是被安置为更改影响目标(神经)组织12的电场、能量或电力。IPC可以直接物理固定到神经组织或周围的结缔组织,例如,由缝合线固定。IPC可以具有连接器部分,以帮助它植入和固定。在一个实施方案中,IPC用来更改由从外部神经刺激器(也被称为神经刺激器或脉冲发生器)18接收刺激信号的诸如电极的在皮肤上定位的刺激器14生成的场。

[0127] 在可以使用例如以便测试、调整 and 选择疗法参数的本发明的另一实施方案中,可以使用软件模型(例如,人小腿的有限元模型)来模拟系统部件和目标组织,该软件模型由可以被计算机中的处理器实施的计算机代码组成。通过将虚拟表面电极设置在恒定电流(例如,-1mA,阴极)并且将虚拟腿的近端切割表面作为返回(阳极),人下肢的类似有限元模型可以接近于这种情况。然而,在真实世界中,返回电极可以放在患者身上的任何地方,或者可以由一对电极(双极配置)递送皮肤(表面)刺激。电极14可以是具有阳极和阴极部分的双极(例如,同心环形电极),其中阳极和阴极部分之间具有非导电材料,或者它可以是返回电极位于远端位置的单极。图1a示出电极配置,其中电极14放在皮肤20的水平处、在IPC 10附近。

[0128] 图1c示出具有至少两个表面电极22a、22b的增强型神经刺激系统的一个替代实施

方案,所述表面电极以双极配置放在皮肤表面20上,其中一个电极充当阳极(+)并且另一个充当阴极(-)。尽管在此实例中,刺激器长度L1和L2以及刺激器宽度W1/W2分别设置为5mm和2mm,但两个电极的宽度和长度可以不同,并且电极刺激器也可以具有不同的形状(而不是两者都为矩形)。IPC 10可以实施为半环形或环形套管型电极,其体现为部分地或完全地缠绕在神经12周围并且与神经的外表面紧密接触的空心圆柱形套管。电极间(“IE”)距离由位于两个刺激器22a、22b之间的D1双向箭头指示,而深度(表面刺激器与IPC之间的距离)由D2双向箭头表示。电源18连接到在至少一个IPC 10附近附接到患者的皮肤20的一对皮肤电极。电极可以包括至少一个阳极电极22a和至少一个阴极电极22b,以便电流流过至少两个电极之间的组织并且也向诸如神经12的目标组织提供电刺激,而且受安置在患者体内的至少一个IPC影响。如将示出,疗法系统的某些特性(和模型的对应参数)可以影响外部刺激器22a、22b刺激神经12的能力。例如,a)表面电极刺激器22a、22b的宽度W1、W2和长度L1、L2,b)相对于IPC的长度的两个刺激器之间的距离D1,c)至少一个刺激器与IPC之间的距离D2,d)至少一个刺激器的边缘与IPC的至少一个边缘或“端部”之间的对准,e)IPC与神经之间的距离,以及f)IPC的电导率全都可以有助于增强对神经组织12的电调节。诸如厚度、形状和IPC相对于至少一个刺激器的定向的其他因素也可以改变目标神经的兴奋性。图1c所示的系统示出在用来调节患者的神经活动时可以对它进行物理实施,以及可以如何将它模拟成计算机模型,该计算机模型由处理器计算以便测试/评估、调整 and 选择疗法参数。在此实施方案中,将IPC建模成放在神经周围并且包括与神经的外表面接触的空心圆柱形壳体。

[0129] 用于临床实施刺激系统的方法的一个实施方案可以涉及评估过程,当使用IPC时,该评估过程可以被称为IPC评估过程。该过程的初始步骤可以包括创建计算机或物理模型(或两者的混合),该模型模拟例如至少一个刺激器、患者和患者组织、目标组织和非目标组织中的至少一个,以及没有IPC或有至少一个IPC。当一种存在IPC和一种没有IPC的两种刺激相比较时,两个建模结果便可以进行比较以便评估IPC的作用。在下一步骤中,可以调整模型以模拟每个建模参数的变化可以如何影响被刺激的组织,并且相应地可以导出合适的刺激方案和参数,以便随后用在患者身上。在接下来的步骤中,便使用模型和模拟结果来定制改善的刺激系统以便用于个体患者。模型参数可以基于患者测量进行调整。例如,患者测量可以包括通过物理地测量患者的特性而获得的结构和解剖测量,诸如,通过获得感测数据,包括与光/激光、超声、MRI、x射线或其他成像形式相关的成像数据。患者测量结果还可以包括阻抗的功能测量、血流(例如,红外光谱测量)、EMG、与肌肉(例如,膀胱)收缩相关的数据、与膀胱容量相关的数据等。诸如刚才公开的IPC评估过程可以在图17的步骤34和/或48中实现,和/或这个过程可以在该图所示的其他步骤内、之前或之外完成。患者测量数据也可以用于根据个体患者来调整在治疗期间使用的刺激方案参数和系统部件(例如,IPC形状)。这样做可以改善治疗并且这可以在初始治疗评估的步骤期间发生,例如,如图22c的步骤250所示。可以间歇地使用患者测量(例如,维护PTN刺激的每6个月到一年),以确认适当的刺激设置得到维护或需要更改。

[0130] 本发明的一方面的一些优点可以由计算模型演示。模拟支持通过操纵由电刺激沿着目标神经组织生成的细胞外电位梯度来选择性地增强神经兴奋性的想法。这个电压梯度可以根据在文献中广泛引用的模型进行表征以预测相对神经兴奋性(Rattay,F.(1989).“Analysis of models for extracellular fiber stimulation.”IEEE Trans Biomed Eng

36(7):676-682)。这被称为‘激活函数’(AF)并且被定义为沿着轴突的细胞外电位的第二空间导数。在根据本发明的被实施为由具有处理器的计算机处理的计算机代码的一个计算机模型中,模型允许用户更改建模参数,诸如,至少一个IPC的长度、位置、形状、厚度和电导率;从IPC到神经的距离;用于表征神经和周围生物组织的参数,包括例如,电导率、从IPC到至少一个刺激器的距离、刺激器的形状、可以使用的额外刺激器、刺激器之间的3维距离,以及诸如单极或双极的刺激模式;以及在提供模拟的刺激信号时,模拟的信号发生器将刺激器用作阴极还是阳极。模型的输出可以包括诸如神经的激活函数的结果。

[0131] 本文中将至出的模拟数据是使用一组有限的刺激方案(例如,单个稳态脉冲)获得的。尽管系统经常可以线性地操作以便使得刺激器-IPC对能够在使用一组更大的刺激方案时操作良好,但可能必须调整系统配置和刺激器+IPC配对(尤其是对于极高频率的刺激而言,诸如高于1 kHz)。针对一定范围的替代刺激信号可以重复建模(例如,频率、脉冲形状、极性和持续时间),并且系统配置可以进行调整以便适应这些。或者,在提供刺激治疗期间,只能使用对于给定的系统配置而言根据经验确定为成功的刺激信号。此外,针对不同的刺激信号和系统配置可以导出查找表,以便随后针对具体的疗法可以容易选择或适当地调整系统部件。查找表的数据可以用于根据刺激信号/参数以及系统部件的几何形状来确定IPC和刺激器的特性。系统配置的调整/评估可以在图17的步骤48或者步骤250中发生。IPC的非导电部分对神经激活的影响也可以被建模。

[0132] 图2a至图8、图9b和图9c所示的计算导出的模拟数据是通过实施3维有限元模型来获得的,该有限元模型由表面电极、外周神经(神经内膜、神经束膜和神经外膜层)、IPC(套管型空心圆柱或实心杆)、生物组织(真皮、脂肪、肌肉和骨骼)以及大盐水槽组成。以单极或双极的方式应用电刺激。通过将皮肤界面处的表面电极设置为阴极并且将其他解剖对象(例如,腿的远端切割端)的表面设置为阳极来实现单极刺激(根据图1a建模)。至于双极刺激(根据图1c建模),将一个电极设置为阴极并且将另一电极设置为阳极。所有的电导率值都从文献获得(Yoo和Durand, Selective Recording of the Canine Hypoglossal Nerve Using a Multi-contact Flat Interface Nerve Electrode, IEEE Trans Biomed Eng, 2004)。从有限元模型获得的最终细胞外电位(在神经内膜区域内)用于计算个体神经纤维的AF。在MATLAB中,这被计算为细胞外电位的第二空间差异。

[0133] 在没有IPC的情况下,由表面电极提供的电刺激信号通常将刺激神经目标组织12,以及紧密地靠近表面刺激器的任何非目标神经。本发明的优点是提供IPC以增加目标神经的神经兴奋,并且由此有效地调节提供治疗效果的一个或多个神经回路。尽管用于作为系统和方法的这个方面的基础的新现象的确切机构并没有被完全理解,但它可以帮助于将系统概念化如下。在一个实施方案中,IPC可以用来更改由表面电极生成的细胞外电位,以便使电场聚焦(即,充当“避雷针”),并且由此“增强”这个场沿着给定目标神经的第二空间导数。相对于神经的激活函数(AF)的变化可以看出这种增强。AF通常用来将神经组织的兴奋量化。通过这种方式,本发明可以用来提供若干优点,诸如,使场朝向预期组织目标聚焦并且远离相邻的组织,以便提供刺激诱发的副作用较小的改善治疗。另一优点是系统和方法准许电疗法在一个或多个刺激器处使用较少功率,以便提供治疗并且获得在没有较多功率时通常无法达到或者在没有IPC时根本无法达到的给定效果。在刺激部位使用较少功率也可以提供其他优点,诸如,使患者更舒适。

[0134] 如果针对改善的性能来配置IPC物理特性,则可以获得其他优点,诸如,在各种实施方案中,可以作为图17的步骤48或图22c的步骤250的部分发生。例如,如将显示,IPC在具有适当尺寸、形状、材料和电性质(例如,电导率比周围组织高)时可以提供更大的性能改善。当根据某些考虑(例如,至少一个刺激器的尺寸和位置)进行配置时,IPC 10的存在可以降低目标神经组织的净激活阈值。根据本发明,刺激场的“更改”可以包括对刺激场进行功能调节(例如,重新定向、阻断、聚焦、中继、成形和/或以其他方式产生影响),以便与在缺少IPC的情况下可以实现的相比,到达目标组织的能量在更大程度上增强所施加的刺激的作用。

[0135] 本发明的一个实施方案包括植入IPC,如图17的框30所示(例如,以手术方式部分或完全地放在特定神经分支周围的金属神经套管),该IPC将与各种经皮肤电刺激装置、经皮电刺激装置(例如,针状电极)、植入的电刺激装置或其他电刺激装置结合使用,诸如在步骤36中。这些可以包括传统的经皮肤电神经刺激(TENS)装置、植入的多触点引线电极(例如,Medtronic Interstim装置)、血管内神经刺激系统、可植入的脊髓和神经刺激器,以及深部脑刺激系统。IPC的各种物理参数(例如,形状、长度、宽度、厚度、密度、曲率、材料、电阻率/电导率、相对介电常数)也可以用来对场进行成形、增强和/或以其他方式更改,并且可以相对于至少一个刺激器在框34中设置或调整参数(即,“刺激器-IPC配对”)。在实施方案中,场可以由电刺激器、声刺激器或磁刺激器产生,诸如,用于经颅磁刺激(TMS)的那些。当与磁刺激装置一起使用时,IPC可以相对于生成一个或多个刺激场的一个或多个线圈进行成形、安置和定向。当IPC与TMS刺激器一起使用时,系统和方法可以被称为增强型TMS(eTMS)。当实现为eTMS实施方案的一部分时,可以使用电导率比用于eTENS的低材料来构造IPC。在一个实施方案中,图1c的电源18可以被将磁线圈用作刺激器22a、22b(并且可以与IPC分开由被称为D2+D3的参数表示的距离)的磁源所取代,以提供磁场,诸如时变磁场。当图1c的设置被实现为模型时,在电源18被至少一个磁源发生器所取代的情况下,额外的模型参数可以与一个或多个磁线圈的强度、定向、距离(例如,D2/D3)、3维位置以及形状相关。关于通过刺激植入物#3 142c来提供对患者的迷走神经刺激,图21示出具有至少一个线圈的磁刺激器152的使用(其可以由例如图24c的刺激装置400'或图18a的50实现)。

[0136] 以下是本公开中将使用的若干术语的非限制性定义,其有助于本发明的理解。在本公开的部分中,术语的使用可以与那些部分中显而易见的稍微不同。

[0137] 目标:用于增强的兴奋的目标可以包括人类神经系统的任何解剖组成。目标的激活可以用来调节神经回路或反射,以实现所需的临床或治疗效果。这些可以包括外周神经系统或交感神经链和/或与交感神经链连通的所有相关联的结构和神经中的一个或多个神经。某些目标可以非常有利地成为本发明的目标,诸如,移动或旋转的目标或者较小的目标。例如,与试图长期地植入能够沿着要求电极在一段时间内保持固定且不破损的路径传输电力的电极相比,可以更容易刺激已经植入在眼球的一部分中并且耦合到位于眼球外部的刺激器的IPC。另一实例是可以在前庭系统内的目标,或者容易移动而使得难以使用相对更大的固定电极的面神经或颅神经。另一目标可以在脚中或脚踝附近,其中使用具有外部刺激器的小IPC将不容易经受系到刺激器并且经历剪切力和拉力的电极的电极迁移的相同损坏或风险。如将公开,使用IPC的目标刺激的目标也可以是各种类型的组织,诸如,肌肉或骨骼。

[0138] 病状:可以由本系统和方法的方法治疗的医学病状包括许多病状,诸如但不限于,骨骼、免疫、血管/血液、睡眠相关、新陈代谢、肌肉/连接物、神经病学、视觉、听觉/前庭、皮肤病学、内分泌学、嗅觉、心血管、生殖、性、泌尿、排泄、精神病学、胃肠、呼吸/肺、炎症、传染(细菌、病毒、真菌、寄生虫)、创伤、医源性病状、骨盆底病状和功能障碍、药物性病状,以及肿瘤医学和外科病状。本说明书中公开可以应用本技术的其他病状。

[0139] 治疗:如本文中使用的,术语“治疗”医学病状涵盖例如治疗性调节、防止、改善、缓解医学病状的症状、降低它的影响和/或诊断医学病状。如本文中使用的,术语“医学病状”涵盖受神经系统影响的任何病状、疾病、病症、功能、异常或缺陷。此外,本发明的方法可以用来同时治疗不止一种医学病状。可以根据本发明进行治疗的医学病状的非限制性实例包括遗传、骨骼、肾脏、牙齿、免疫、血管或血液、肌肉或结缔组织、神经病学、眼睛、视觉(利用或不利用同时的视觉刺激进行治疗)、听觉或前庭、耳鸣(利用或不利用同时的听觉刺激进行治疗)、皮肤病学、内分泌学、嗅觉、心血管、生殖、泌尿、大便、精神病学、胃肠、呼吸/肺、肿瘤或者炎症性医学病状。此外,医学病状可以是任何病因学的结果,包括血管、缺血、血栓、栓塞、传染(包括细菌、病毒、寄生虫、真菌、脓肿)、肿瘤、药物性、新陈代谢、免疫、胶原、创伤、外科/医源性、特发性、内分泌学、过敏、退化、先天,或者异常畸形原因。

[0140] 此外,治疗可以包括刺激。刺激可以包括对生理或生物相关活动的任何类型的调节。因此,当意图描述所生成的场对人类组织的影响时,刺激和调节可以互换地使用。本说明书中公开可以应用本技术以进行“治疗”的其他病状。治疗也可以包括通过产生期望的效果(诸如用于促进体重减轻的刺激)来向人提供益处。

[0141] 植入部件:通常被称为可植入无源部件“IPC”的植入部件可以简称为无源导电元件。IPC也可以具有固定结构,诸如,可以机械地折叠以将IPC定位并固定在适当位置的折片。IPC可以具有用于将IPC固定在适当位置的至少一个缝合线孔。IPC可以具有很多形状和尺寸,并且可以具有基于以下进行配置的物理维度:将使用该IPC的组织目标、目标与刺激器的距离和刺激器的尺寸,以及其他因素。IPC可以具有导电和非导电表面和部分以及不止一个导电部分,所述导电部分与不同的导电区段不是电连续的。当IPC具有由电场或磁场驱动电路或者否则具有诸如电路的有源部件时,IPC便成为可植入有源部件“IAC”,诸如,外部供电或由内置电源自供电的神经刺激器。IPC可以被配置成使得在IPC将被用作或随后被用作神经套管的情况下,永久的可植入脉冲发生器可以附接到IPC。在这种情况下,IPC起到植入的神经刺激器的电极的作用。允许IPC连接到可植入神经刺激器可以是有利的,诸如,如果发现结合IPC提供的皮肤磁刺激低效或者随着时间推移变得低效则可能出现,并且随后将使用可植入刺激器来向IPC提供刺激信号,但不必植入另一电极。在本发明的各种实施方案中,IPC、IAC、神经套管或可植入神经刺激器可以用来向目标组织提供刺激信号。应理解,这些实例是非限制性的。例如,在选择性神经分支刺激的情况下,本发明的一个实施方案可以大致使用下列中的任一个来实现:与多触点神经套管协作的IPC、IAC、自供电或外部供电的神经刺激器。

[0142] 刺激器:刺激器是向组织供应刺激信号的系统部件。刺激器可以指的是tens电极、具有至少一个电极触点的电极引线、一个或多个电极触点、神经套管、多触点电极、脊髓刺激引线、磁线圈、声音、振动或光换能器,或者用于发射能量以调节组织的其他部件。刺激器将由例如电、磁或声信号发生器、脉冲发生器或者植入的神经刺激器提供的至少一个刺激

信号传输到组织。在神经刺激系统中,通常理解的是,神经刺激器将刺激信号供应到可以被实现为至少一个电极的刺激器。

[0143] 刺激器-IPC对:可以选择或调整至少一个刺激器和至少一个IPC,以便与在不使用IPC时发生的情况相比,这些以预期的方式一起协作以将增强的目标刺激提供到组织目标。例如,刺激器-IPC对可以包括具有关于IPC设置的物理维度的刺激器,以便两者很好地“匹配”。IPC或(至少一个)刺激器的物理维度可以包括例如至少一个导电部分的形状、尺寸、长度、定向和厚度。此外,刺激器-IPC对可以通过被配置成使得刺激器和IPC具有至少一个边缘对准进行匹配,在一些情况下,已经显示所述对准增强对刺激场中的目标的影响。

[0144] 电场和IPC-刺激器定向:各种类型的信号和场可以包括电、磁或两者(并且也可以是(超)声、振动或激光/光)。在一些实施方案中,调节信号可以包括适中的幅度和适中的持续时间,而在其他实施方案中,调节信号可以包括更高的幅度和更短的持续时间。由诸如88、90的刺激器提供的场诱导信号的各种幅度和/或持续时间可以导致功能(即,超阈值)调节信号。场诱导信号是否上升到调节信号的水平可以视很多因素而定(例如,与将被刺激的具体神经的距离;神经是否分支;所诱导的电场相对于神经的定向;电极刺激器与神经之间存在的组织的类型;IPC的尺寸;刺激器与IPC之间的配对的适合性等)。场诱导信号组成调节信号(导致可以造成神经调节的能量场)还是副调节信号(导致不意图造成神经调节的能量场)可以受IPC和刺激器的至少一个边缘的适当对准(例如,x轴、y轴和/或z轴定向和/或位移)影响。调节场和副调节场都可以被创建为本发明的一部分。

[0145] 刺激/治疗/疗法方案:方案可以在医师的指导下在由可植入神经刺激器的处理电路所实施的闭环或开环算法的控制下实施,如由患者在治疗期间或以其他方式调整或选择。在不脱离所公开的本发明的精神的情况下,本文中针对可植入神经刺激器描述的很多方案应被理解为同样可由医生在临床或者患者在家经过适当更改而很好地完成。被公开为由具有电极的可植入装置实施的任何方案一般也可以被视作由部分或完全外部的刺激系统完成的候选,反之亦然。通常理解,本文中公开的刺激方法的步骤可以在由例如完全可植入的神经刺激系统完成的刺激方案内体现。疗法/治疗方案不仅可以包括刺激方案,而且可以包括感测方案,并且也可以包括针对如何处理感测数据和基于感测数据的评估结果如何改变刺激参数的规则和算法。疗法方案也可以包括在装置或患者控制下的同时供应的药物疗法的提供。

[0146] 图2a示出响应于由表面电极刺激器应用的模拟电流脉冲(-1mA)的位于胫后神经(PTN)内的单个轴突的建模AF的结果的图表。使用计算有限元模型来评估增强PTN的兴奋性。该模型由三维重建的人下肢组成,其中表面电极放在PTN上。阳极是小腿的近端切割表面(离表面电极最远)。如图1a所示,将IPC 10模拟为紧密地靠近神经放置的高导电材料,并且建模为直径=0.2mm且长度=5mm的杆。该图表示出改变IPC 10与目标神经12之间的距离对所计算的AF产生的模拟影响。在所有的模拟中,使用最大AF值来确定目标神经的兴奋性。针对一系列的模拟来计算AF,其中植入物与PTN之间的距离从8mm(在神经外膜的外部)下降到0mm(与神经束、神经束膜直接接触)。图2a的结果指明,在给定长度、直径、形状和导电性的情况下,IPC在距神经大致3mm的距离处开始增强神经兴奋性。当植入物嵌在包围神经本身的结缔组织层(“神经外膜”)内时,这种增强继续增长到近8倍。图表表明,使用这个设置,当IPC到神经距离降低到2mm以下时获得陡增的益处。对建模或现实世界系统配置(例如,刺

激器、IPC或神经的尺寸和位置)的更改可以改变图表的形状。然而,在IPC的一个典型实施方案中,导电部件将可能被植入为沿着它刺激的神经驻留,使得它的整个长度与神经相邻。在一个实施方案中,IPC被植入为大致平行于目标神经驻留,并且在两个或更多部位处固定,诸如在它的近端和远端,以便阻止迁移和旋转。

[0147] 图2b示出反映随着IPC和神经组合(“植入物+神经”)与刺激电极中的至少一个之间的距离增加AF的变化的模拟结果。通过将控制情况(图中标记为“没有IPC”)与IPC紧密地靠近神经放置(即,在神经外膜的内部)的情况之间的最大AF进行比较,将植入物对神经兴奋性的影响量化。对于定位成距皮肤表面7mm的神经(即,刺激电极的部位)而言,植入物导致AF增长184%。与没有IPC(标记为‘没有IPC’,虚线)的神经相比,在有IPC靠近神经放置(标记为“IPC在神经外膜内部”,实线)的情况下,AF始终更大。此外,在30mm的刺激器到IPC距离处,由IPC实现的AF类似于当不使用IPC时在10mm以下的刺激器到神经距离处实现的AF。在该图表(以及本文中公开的其他图表,它们并不意图限制)所示的那些之外的更大距离处也可能获得益处。

[0148] 在直到3cm的刺激器到神经距离处的重复计算机模拟(根据图2b)显示,AF在最初的15mm上陡然下降并且在约25mm处呈渐近线。这个趋势对于两种情况(有IPC和没有IPC)是相同的,但清楚地表明IPC增强所有神经深度处的神经兴奋性。

[0149] 图3a示出目标神经的“相对兴奋性”的建模结果,其被计算为“存在IPC(杆)”情况与“缺少IPC(无杆)”情况的AF之比(见图2b)。正斜率表明对于更远离表面电极刺激器的神经而言,因IPC而增强的神经兴奋性作用相对更大。图3a的模拟结果表明使用IPC可以大大减小经皮肤神经激活所需的刺激幅度。图3a的数据表明,表面处的刺激幅度可以减小到最初刺激强度的大致25%到50%,因为相对兴奋性(RE)从约1.8x移动到约4x。

[0150] 图3b示出IPC(杆型植入物)的电导率对目标神经的RE(相对兴奋性)的影响。当IPC的电导率等于或超过 $4E+2S/m$ (或图表上的大致 $1.00E+3$)时,最大限度地实现神经兴奋性(量化为相对兴奋性)的增强。此下边界对应于比神经(例如,神经外膜)大了大致5个数量级的电导率。这些结果表明,多数的高导电金属将用作适当的IPC材料以用于增强TENS,其中铂或金充当良好的候选。当然,可以使用各种导电合金以及可适当掺杂的半导体材料来形成IPC的至少部分。

[0151] 图4a示出(距皮肤表面的)神经深度对两个表面电极刺激器(双极刺激,见图1c)之间的电极间距离的影响。该影响由从大鼠PTN的计算机模拟中计算的最大AF量化,所述计算机模拟只包括表面刺激器并且也不包含IPC的皮下放置。这些结果与具有双极表面电极的本发明的经皮肤刺激实施方案相关。有限元模型被更改为接近于对大鼠体内的PTN的经皮肤电刺激,所述有限元模型具有图1a中示出的单极设置并且用来生成图2a、图2b和图3a、图3b中呈现的结果。这个更改只是涉及将模型的所有部件缩放到啮齿动物身上:神经半径(0.38mm)、神经深度(1.5mm)、皮肤厚度(0.46mm)、包括阳极和阴极电极的表面电极对(2mm×1mm)。这个计算机模型的结果表明,当电极(刺激器)间距离接近于神经距皮肤表面的深度(1到3mm)时,实现最佳神经激活(最大AF)。1mm的刺激器间距离处的最大AF显示所有神经深度的低神经兴奋。这表明电流在阴极与阳极电极之间有效地短路。当使用IPC时,结果可能会因IPC和刺激器的物理维度而改变,两者是绝对和/或相对而言的。

[0152] 这些结果表明,当使用较大间隔时,越深的神经越容易被双极电极对激活。在图1c

所示的系统6的一个实施方案中,刺激器间距离D1应与表面电极和神经之间的距离D2成比例地改变。不论是否使用IPC,相对于被刺激的组织目标的深度而言,与表面电极的间距相关的作用都可以适用。一般来说,如果电极较紧密地放在一起,那么最高电流密度的区域将相对浅表,而进一步分开的电极将导致电流密度在较深组织中更高。电极刺激器尺寸也将改变电流密度,其中相对于较小的电极而言,较大的电极减小电流密度。因此,将较小电极更靠近神经或IPC放置而较大电极(分散电极)远离(进一步远离)组织目标应导致电流密度在较小电极附近(在组织目标附近)更高。因此,在皮肤上应用的电极尺寸和位置特性将改变电流密度和路径的特性。当使用IPC时,关于IPC的规格也必须考虑这个关系。如果IPC和刺激器与所选择的特性“配对”,以便增加刺激的效果,那么应考虑这些配对的诸如IPC/神经的深度等因素,并且这可以是步骤250的一部分。对较深神经的刺激可以要求表面刺激器的较大间距,继而可以要求增加IPC的长度。这些以及其他考虑可以用于调整向患者提供治疗的本发明刺激系统和方法。

[0153] 图4b示出探索IPC厚度的影响的计算生成的模拟结果的图表。这些IPC物理特性结果与IPC形状特性的调整相关并且可以用来进行指导该调整。代替将IPC建模为放在神经外膜内的实心圆柱形杆(图1b),将IPC建模为围绕神经缠绕的简单圆柱形套管(图1c)。这个实际且简单的设计当前用于很多可植入神经套管电极。在套管长度设置在5mm的情况下,圆柱的厚度从零(反映出没有IPC)一直变到1.2mm。这项研究的结果表明,至少在植入物具有5mm的长度和2mm的相对较浅神经深度的情况下,神经兴奋性被较薄IPC(例如,20 μ m的厚度)最大限度地增强。除了调整形状特性以创建薄IPC之外,更改IPC物理特性的各种方式也可以用来增加兴奋性。例如,可以选择物理特性,以便由网或使用具有不同电导率的材料创建的IPC也可被模拟为评估性能和/或被选定为用来提供改善的兴奋性。在一个实施方案中,使用诸如降低植入物的质量的网等材料会增加IPC的灵活性和适应性,并且增加患者舒适性,或者具有可以改善系统的性能并降低不良事件的可能性的其他优点。此外,应注意,针对研究中调查的模拟信号和参数,小于0.3mm的IPC厚度增加AF,而高于0.3mm的厚度被发现降低神经兴奋性。当使用双极刺激配置时,治疗系统可以依赖于不同的IPC厚度来“选择性地”激活目标神经。由于将IPC的厚度增加到高于某一维度(例如,IPC厚度=0.3mm)被发现增加激活阈值,因此,在一个实施方案中,增加的厚度高于该阈值厚度的IPC可以用来抑制该具体神经深度处的相邻非目标神经的激活。结合这种情况,被配置成增加神经的兴奋性的较薄IPC可以用在目标神经上。

[0154] 图4c是示出涉及放在不同深度处的用于激活外周神经的单极刺激器的计算机模拟的数据的图示。在此实施方案中,在2mm和3.5mm的神经深度(ND)处,标准化MAF(最大激活函数)随着IPC(套管型植入物)的厚度减小而增加。在这些相对较浅的神经深度处减小IPC厚度的增强效果证实了使用双极刺激器的模拟(图4b)。然而,在较深神经深度(5mm和10mm)处,标准化MAF随着IPC厚度增加而增加。神经兴奋性的这种增强表明IPC的较大整体电导率可以对于相对远离皮肤表面的神经起到重要作用。因此,这表明可以进一步增强相对较大神经深度处的神经的eTENS激活,诸如,通过使用不同的IPC材料(例如,较高的电导率)和较大维度(例如,厚度或长度,见图8)。

[0155] 图5a示出用于实现有效外周神经刺激(即,最低激活阈值)的电极间距离和IPC长度的组合的模拟结果的图表。在大鼠PTN刺激的模型中(例如,根据图1b的设置),每条迹线

的峰值对应于在物理维度上与电极间距离非常相似的IPC长度。数据表明对于所示的IPC长度的范围和所使用的刺激波形和方案而言,当电极间距离接近于或略低于IPC的长度时,神经兴奋的增强得到改善。响应于将植入物的长度从0mm(没有植入物)一直变到15mm来研究AF的变化。针对不同的电极间距离2.75mm、5mm和7.5mm来重复这些模拟。针对每个给定的电极间距离和双极配置,当植入物长度接近于这个距离(例如,对于7.5mm的电极间距离而言,植入物长度为8mm)时,实现最大AF。因此,在用于提供eTENS疗法6的系统中,IPC长度可以与至少2个刺激器之间的距离成比例地设置,诸如,等于或略小于两个电极之间的距离或者具有其他关系。

[0156] 在图5a中,零mm数据点等同于不使用任何IPC(“没有IPC”)。因此,利用将AF增加到高于没有IPC情况的IPC的任何系统和方法可以提供增强的神经兴奋性。此外,低于没有IPC情况的任何AF(例如,当电极间距离是图中测试的那些中的任一个时约12到15mm的IPC长度)将用来减小神经的兴奋性。因此,将导致兴奋性渐减的IPC提供到非目标神经可以提供用于进一步增加对目标神经的选择性激活的策略。即使在没有明确论述的情况下,在本申请的所有其他图中,当AF下降到低于没有IPC情况时,结果可以被理解为与在IPC用于非目标神经时提供目标神经刺激的较大选择性有关。

[0157] 也使用与IPC 10的中心对准的单个单极表面电极来执行额外的计算机模拟。宽度(W)保持不变,但长度改变。将阳极(返回)电极建模为远离活动的阴极放置。这项研究的结果显示,当单个电极的长度(L)大于IPC时实现最大AF(即,最低刺激阈值)。换言之,当单极电极经过尺寸调整以恰好装配在图1c中的一对电极之间时,没有发现最佳激活。尽管图5a的结果表明,当IPC的相对边缘与表面电极的那些边缘(大致)对准时实现最佳神经刺激,这可以适用于双极而非单极刺激。很有可能在临床系统的一个实施方案中,IPC和至少一个电极的边缘应大致对准(例如,空间且角度对准),而两个平行边缘的对准只可能改善双极刺激。原始数据已经表明,在单极刺激的情况下,当单极电极比IPC长时获得增加的激活(数据没有显示)。因此,在使用单极电极的系统的一个实施方案中,至少刺激器的长度或宽度应比IPC大,并且另外,IPC只有一个边缘应与刺激器电极的边缘对准。

[0158] 图5b示出使用最初的人PTN模型(电极间距离范围:2cm到8cm)的计算机模拟的图表,所述计算机模拟证实了大鼠PTN模型的结果平移到更大的物理维度。

[0159] 图6a示出来自使用单极表面电极模拟eTENS的计算机模型的数据。当电极(沿着神经的长度为1mm)和IPC(神经套管长度为1mm)的两个边缘对准(错位=0mm)时,AF实际上低于没有任何IPC的TENS。然而,随着IPC沿着神经移动,AF变成比传统TENS大大致1.25倍。在此实例(神经深度=2mm)中,IPC的‘增强效果’持续,即使边缘间间隙(电极的右边缘与IPC的左边缘之间的距离)高达1mm(即,错位=2mm)也是如此。除这个错位之外,IPC对神经兴奋性的影响微不足道。因此,在使用单极电极的系统的一个实施方案中,IPC和刺激器的对准应例如根据图17中的步骤48进行调整,以便边缘间间隙提供改善的AF。此实例中的神经深度只有2mm,并且当针对其他神经深度进行模拟时可以获得不同的相对兴奋性功能结果,所述结果随后可以用来调整本发明的系统和方法的临床实施方案。

[0160] 图6b示出来自与图6a相似但具有更长IPC(神经套管长度=5mm)的计算机模型的数据。这些结果显示,如果IPC比表面电极长并且电极与神经套管重叠(错位高达2.5mm),那么目标神经的AF增强了传统TENS的1.4到1.8倍。当(电极与IPC边缘的)边缘间间隙在0.0mm

与1.0mm(在错位为约3mm时会出现)之间时,实现最大增强(AF增加2.2倍)。在大于2.5mm的边缘间间隙(错位高于5mm)处,IPC不影响神经兴奋性。在治疗期间实施本发明应相当容易,其中在与不使用IPC时相比,边缘间间隙使兴奋性增加至少25%。尽管此处没有探索位于较深神经位置的IPC对准的效果,但初步结果表明对于远离皮肤表面的神经而言,对准效果可能不太显著(与神经套管厚度的情况相似,图4c)。

[0161] 图7示出使用单极刺激来探索IPC的电导率对相对神经兴奋性的影响的计算生成的结果的图表(神经深度=2mm,IPC厚度0.02mm)。对于高于 $9.43E+2$ 的电导率值而言,观察到增强的神经兴奋(如图3b所示)。然而,在 $9.43E-4$ 与 $9.43E-1$ 之间的电导率值处,观察到IPC的微不足道的效果(相对兴奋性没有变化);而在低于 $9.43E-5$ 的电导率值处,观察到在其上植入IPC的神经的兴奋降低。这些发现表明增加对目标神经的选择性激活的新系统和方法,其中高度导电的IPC植入在目标神经上。此外,导电差的IPC可以放置在一个或多个非目标神经上或附近,以防止不必要的激活。与系统的其他特性一样,可以基于模拟的模型或基于系统配置来选择或调整一个或多个IPC的适当导电特性,所述系统配置包括例如在治疗期间将使用的IPC和刺激器的数量和位置。

[0162] 图8示出IPC的长度与神经的深度(ND)之间的关系。在这个计算模型中,IPC是具有0.02mm厚度的神经套管,并且IPC+神经安置在距皮肤表面的4个不同神经深度处:ND=2mm、3.5mm、5mm和10mm。对于单极刺激的这个实例而言,数据表明增加IPC的长度可以显著地增加神经兴奋性。这种‘增强效果’对远离皮肤表面的神经更显著。对于较浅的神经深度(2mm),增加IPC长度的效果在4mm之外减弱,其中神经兴奋性增加在传统TENS(没有IPC)的大致1.5x处达到平衡。相反,在较深位置(10mm ND)处,AF持续增长,直到9.5mm的IPC长度,其中神经兴奋性达到传统TENS的6.5倍。在提供eTENS刺激的系统和方法的一个实施方案中,IPC的长度可以根据图17中的步骤48进行调整,以便导出神经兴奋性的期望增加。此外,在一些实施方案中,针对较深神经,应选择较长的IPC以提供神经兴奋性的改善增强。另外,针对较深的神经目标,增加IPC的厚度可以增加目标神经的兴奋性(图4b示出与较高厚度相比,较低厚度处的MaxAF增加,因为神经目标相对浅表)。

[0163] 图9a、图9b、图9c示出IPC对经皮肤神经刺激的复原性质的影响。这些结果是从大鼠实验(图9a)和计算机模拟(图9b、图9c)获得的。图9a示出对麻醉的大鼠进行体内研究获得的支持IPC增强兴奋性的数据。单极表面(阴极)刺激电极(5mm×10mm)放置在紧贴跟骨(踝骨)的吻侧的左腿的PTN上。返回电极(阳极)连接到插入穿过与有源阴极电极同侧的腹部脂肪垫的针。一对除去护套的不锈钢丝插入到与阴极电极同侧的脚中并且连接到低噪声放大器。这个电极用来记录由经皮肤PTN刺激诱发的肌电图(EMG)。图9a中示出一个实验的结果,其表明IPC 10在PTN(紧贴脚踝的吻侧)周围的存在将神经刺激阈值降低了在不使用IPC时所见的30%。该图表征在神经周围放有(实线)和没有(虚线)IPC的情况下由经皮肤PTNS引起的脚EMG活动的复原。在实验上将植入物实施为铝套管。数据表明本发明的IPC 10可以有效地(1)降低用于激活PTN的刺激阈值(图中标记为“A”) (2000uA与2800uA),以及(2)产生经皮肤刺激的较大EMG活动(37mV与21mV),如可通过更多PTN纤维的复原或改善的相干刺激发生。除了在较低刺激幅度处出现的阈值外,没有IPC情况下的最大脚EMG活动从来没有达到过在IPC情况下取得的最大值。响应于神经刺激,EMG充当代理指标以表明IPC改善较大总数的纤维的相干同步激活或复原。

[0164] 图9b示出计算机模型的图解,该计算机模型用来调查IPC(植入在目标神经“a1”上)对非目标神经(a2到a5和a12到a15)的神经兴奋性的影响。图9c将多个神经的计算导出的激活功能(即,神经兴奋性)进行比较,其中一个(a1)装配有IPC。随着IPC的长度从0.1mm增加到4mm,目标神经的兴奋性显示出AF的50%到100%的增加;而非目标神经的兴奋性变化甚微。另外,在10mm到60mm的IPC长度处,目标(a1)和非目标神经的兴奋性质开始更显著地发散。目标a1的AF的百分比变化在20mm处达到峰值(342%的增加),而在此IPC长度之外,剩余的神经呈现出兴奋性的40%到60%的降低。这个数据支持提供eTENS刺激的系统和方法的实施方案,其中为目标神经提供IPC以增加对刺激的敏感性,并且在某些范围内,IPC也可以通过降低电场对非目标神经的影响来增加刺激特异性。

[0165] 尽管实验数据(图9a)证实了由放在目标神经周围的IPC实现增强型神经兴奋,但计算机模型结果(图9b)显示,IPC可以伴随地降低周围(非目标)神经的兴奋性。因此,单个高度导电的IPC可以将通常由对相邻神经组织的不必要激活而造成的任何刺激诱发的副作用最小化。尽管用于在给定的刺激水平增强选择性的机制尚未充分得到理解,但也许是IPC为电场提供低阻力路径,并且由此减少场在IPC的区域周围分散。如此,如之后将公开,使用一个或多个IPC的实施方案可以用来对穿过组织的电路径(或磁场)进行成形、偏置、变形、聚焦或引导。也许是当用在人体中刺激不同目标时,用于产生改善的配对的指导可以不同。例如,利用比此处测试的较长IPC,当与IPC的中间而不是边缘对准时,可以发现刺激器边缘的对准改善了配对。建模和实证结果两者都可以用来改善使用一个或多个IPC的刺激系统。此外,利用使用至少1cm的长度测试的IPC,来自Dr. Yoo实验室的最近未发表数据表明IPC越长越好,并且因此,在一个实施方案中,IPC应至少1cm长。在另一实施方案中,也许是IPC可以甚至更长,如果在该长度上可接近神经目标的话,以便提供刺激的改善增强。

[0166] 失禁和相关病症的治疗

[0167] 本发明的系统和方法的中心使用涉及慢性下尿路功能障碍的治疗,诸如,膀胱过动症和与尿潴留相关的逼尿肌活动低下。为简单起见,术语膀胱过动症(OAB)可以用来指代各种类型的排泄病症和泌尿科功能障碍(例如,骨盆底病症),但不意图限制。在实施方案和原理可以推广到其他病症的组织调节治疗以提供各种益处的背景下,提供用于病症的治疗的本发明的以下示例性实施方案。

[0168] 图10a和图10b示出增强型神经刺激系统的各种实施方案,其中可以通过紧密地靠近这些神经束来放置IPC 10、使IPC与神经束直接接触、嵌入在神经束内或围绕神经束缠绕来实现对目标神经的选择性激活。视具体的治疗方案而定,可以将一个或多个IPC用于一个或多个部位的增强型经皮肤神经刺激。在实施方案中,目标神经可以包括例如阴部神经、骨盆神经、胫后神经、足底内侧神经、足底外侧神经、跟骨神经、隐神经、骶神经根以及腰神经根。

[0169] 在图10a中,图的左侧示意性地示出主要受诸如骨盆神经24和阴部神经26的神经目标支配的膀胱28和尿道29,所述骨盆神经和阴部神经的电激活可以分别由IPC 10a和10b增强。通过根据疗法方案来提供治疗以使用至少是膀胱内或尿道内电极中的至少一个的刺激器来递送电脉冲或通过使用至少一个电极阵列,可以实现选择性的骨盆神经或阴部神经刺激的系统和方法的一个实施方案。刺激器将刺激先前已针对其植入IPC的神经目标(例如,阴部神经)。这个设置可以顾及诸如准许刺激电极稍微迁移而IPC相对于神经目标保持

良好定位的优点。刺激器可以永久地植入或采用与尿道导管插入术(例如,在脊柱裂、神经性肠道或膀胱功能障碍的情况下)类似的方式临时插入,并且可以从具有脉冲发生器的神经刺激器接收刺激信号。也可以通过策略性地植入IPC并且使用脉冲发生器刺激与IPC配对的植入的电极来实现包括阴部神经内的至少一个神经子集(例如,生殖器背神经、到尿道括约肌的神经,以及到肛门外括约肌)的神经目标的选择性激活。脉冲发生器可以在患者的外部,并且使用有线或无线连接来提供刺激信号。也可以使用TENS或TMS来提供治疗性刺激,以从诸如后表面(在臀大肌上方)上等各种位置将刺激信号提供给IPC。IPC和刺激电极的配对使用的潜在临床适应症可以包括例如尿潴留、尿失禁、大便失禁、压力性失禁以及泌尿和骨盆疼痛。

[0170] 图10b示出分布于小腿和脚的示例神经。在分成足底内侧神经(MPN)、足底外侧神经(LPN)和跟骨神经之前,胫后神经(PTN)沿小腿的后内侧面下行。隐神经(SAFN)是从大腿上部中的股神经分出来的皮肤感觉神经。该神经沿腿的前内侧面向下行进、将感觉分支提供到膝盖并且沿腿继续向下,以提供小腿的后内侧面的感觉神经分布。示出神经套管的合适植入物位置靠近个别神经(跟骨神经上没有示出套管,以避免图的错乱),所述神经套管连接到植入的神经刺激器或充当本发明的IPC(10c到10f)。也可以通过与PTN分成MPN和LPN的接合点相邻地植入IPC来实现对MPN或LPN的选择性刺激。至少一个刺激器14可以紧挨着IPC中的任一个放置在皮肤上,以便提供eTENS疗法。在图中,刺激器恰好出现在脚踝的上方,并且示为处于脚踝的前部而不是后侧,以避免图的混乱。各种解剖标志可以用于通过正确地安置例如经皮针状电极、TENS电极、植入的刺激器、IPC神经刺激器来帮助提供对SAFN及其分支的刺激。如将进一步被评论为图50e的论述,在示例性临床实施方案中,将刺激器放在处于内侧的头侧约1cm到3cm并且处于其前侧约1cm,以提供对SAFN的远端部分的前侧分支的刺激。在另一实施方案中,刺激器可以植入在内踝与胫骨前肌腱之间、刚好在隐静脉外侧。或者,在内踝的头侧(例如,3或5cm)且近后侧而且在PTN表明的位置可以用来将SAFN的远端部分的后侧分支作为目标。在手术程序中,可以在脚踝附近在药理学上将SAFN阻断以在脚处提供麻醉,这表明SAFN的这个最远端部分的位置和入口都相对浅表并且可预测。SAFN的远端部分的前侧或后侧分支的入口定位在PTN的浅表,通常距脚踝区域中的皮肤表面1.5cm到2cm,并且在一个实施方案中,将刺激器安置在皮肤下方的0.5到1.5cm可以提供合适的目标位置。在一些个体中,SAFN的远端部分在内踝的头侧大于3cm的位置分成前侧和后侧分支,并且因此这些分支的入口在不同患者之间可以不同。额外的刺激位置包括可以SAFN的远端部分,该远端部分可以终止于多个位置:内踝的尖的近侧的外皮、在较大隐静脉的后缘附近的内踝的前侧面、在内踝的后侧面附近,以及拇趾附近的皮肤区域。因此,可以在以内踝为目标或与之相邻的位置使用针、IPC或刺激器来刺激SAFN。此外,多个较小的SAFN分支可以在它们支配的皮肤附近进行刺激。当经皮或在皮肤上刺激SAFN时,返回电极可以被实现为例如一次性电极,其附接在脚的后背、或在其上刺激SAFN的同一条腿上的跟骨的内侧面,或者膝盖的部位内侧面。超声引导可以提高正确且容易地定位SAFN的成功率。在一个实施方案中,以SAFN为目标的刺激装置的正确放置还可以由‘皮肤刺痛或感觉异常’的患者报告来证实,所述皮肤刺痛或感觉异常将不同于由PTN刺激诱发的通常感知为沿脚向下辐射的感觉或脚肌肉激活。在一个实施方案中,当伴随所感知的皮肤感觉并且由患者报告时,可以成功地发生对PTN或SAFN的选择性电激活。相反,PTN刺激一般将诱发沿着脚辐

射的感觉,而SAFN激活将在小腿的内侧表面上产生皮肤感觉。也可以选择用于IPC的其他位置,诸如,将IPC安置在患者膝盖的水平处或低于该水平,以便增强对诸如隐神经等神经的刺激。用于刺激各种下肢神经(它们是本发明的一些实施方案的合适目标)以及记录对刺激的响应以测量神经响应的一些部位和方法在Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle:Principles and Practice (2013)的125至145页第6章,4th Jun Kimura(编), Oxford University Press中有所描述,其以引用方式并入本文中。

[0171] 用于治疗膀胱病症的PTN刺激的当前临床模型是通过提供对PTN“干”的刺激,刺激提供到聚合并且穿过这个神经干的多个神经分支(例如,LPN和MPN)。对PTN的刺激(诸如,经皮刺激)在OAB的治疗中被视作提供神经刺激的有效方式,因为一个刺激目标可以用来刺激多个相关的神经通路。图13到图15中示出的实验结果是使用新动物模型导出的,该新动物模型依赖于可以比膀胱功能的其他模型提供更现实结果的连续膀胱填充范例(重复的填充和排泄)。完成的实验的这个模型、结果和神经分支刺激范例共同提供了对外周和PTN刺激以及OAB治疗的新理解,并且首次显示对神经分支的选择性刺激可以提供优于完整PTN干刺激的临床益处。例如,针对具体频率,相对于刺激前基线水平,对MPN和LPN的刺激都比刺激整个PTN神经干在膀胱收缩活动方面显示出较大的抑制变化。选择性PTN神经分支刺激可以导致较大的治疗效果和较少的无响应患者。这些发现以及从中提供的思路支持设计治疗的新系统和方法,并且充当本发明的优点。

[0172] 此处呈现的实验发现的新颖性可以部分由这些结果与其他人(例如,Su等人,2013)报告的那些结果之间的差异支持,其中膀胱维持在恒定体积,而此处使用的模型依赖于膀胱的不断填充和排泄。这个差异支持下列想法:如果动物模型中没有提供现实类型的排泄,那么在各种频率处评估的刺激的效果可以具有与此处所示的那些不同的效果。与现有技术的模型相比,用来获得这些数据的“连续膀胱填充范例”是新颖的,并且膀胱的连续填充可以导致刺激方案产生与利用现有技术中常用的模型所发生的不同效果。因此,与先前由其他人发现的结果相比,图12和图13到图15中示出的刺激相关结果可以不出现在有关具体刺激方案的临床疗效的不同结论中、与所述结论形成对比并且导致所述结论。

[0173] 图11示出刺激目标,所述刺激目标是聚合以形成阴部神经(S2至S4)和胫后神经(L4至S3)的脊神经根。两个以手术方式放置的IPC(10f到10g)示为靠近S3和L4根。电刺激可以在脊髓外部进行,或者可以使用通过经由颌头接近目标(例如,骶骨刺激)而刺激神经目标(例如,依据椎板切除术或通过手术或经皮放置电极)的系统来实现。在此示例性实施方案中,IPC附近的神经由患者外部的刺激器调节,诸如,在IPC位置浅表的患者皮肤(即,下背)上。当IPC作为治疗疼痛的疗法的一部分植入时,IPC便可以在与疼痛信号通路相关的一个或多个神经根(或脊髓本身)上或附近植入,以便抑制与疼痛相关的信号。当IPC作为与植入的神经刺激器一起使用的神经套管植入时,IPC可以实现为连接到神经刺激器110的一个或多个引线的多触点电极或者神经刺激器本身的壳体上的电极触点。

[0174] 图12示出麻醉的大鼠身上的实验的结果,其表明对PTN的直接电刺激可以以频率相关方式来调节膀胱功能。用来生成这个数据的实验设置涉及氨基甲酸乙酯麻醉的大鼠体内的膀胱圆顶的导管插入。导管串联连接到压力换能器和充满盐水的注射器。随后使用输液泵来实现新的“连续膀胱填充范例”,其中引起重复的反射性膀胱收缩(图12,顶部迹线)。顶部图表示出以5Hz递送给PTN的10分钟电脉冲串。在此5Hz PTNS的实例中,在10分钟刺激

试验期间可以直观地看到膀胱收缩频率轻微但明显地降低(相对于刺激前基线的“急性”变化)。这之后是在PTNS试验结束之后仍持续的膀胱的完全抑制(“延长的”刺激后抑制)。相反,底部图表示出在50Hz下应用的10分钟PTNS试验之后的膀胱活动恢复。这个具体实例显示,在这个高频率PTNS之后,从PTNS之前的松弛(顺从地渗漏的)膀胱到产生强劲持续的膀胱收缩的突然转变。在PTNS终止之后,膀胱兴奋作用仍然持续。虽然顶部迹线示出可以在治疗期间用来减少膀胱活动的刺激方案的实例,但底部表明该刺激方案可以如何用来调节膀胱以增加收缩。

[0175] 在此模型中,以手术方式接近PTN并且将双极刺激神经套管电极直接植入到神经上。刺激幅度设置成诱发脚抽搐所需的阈值的6倍(即,为这个实验设置工作的最小幅度或“6xT_m”)。尽管在此实例中没有观察到,但这种膀胱兴奋响应一般在刺激期间发生,并且所诱发的活动在10分钟脉冲串结束后仍继续进入刺激后时段。

[0176] 图13a、图13b、图13c示出按照图12所使用的相同PTN刺激方案和“连续膀胱填充范例”的一组11个实验的汇总数据。响应于与选择性神经分支刺激相比有所不同的对PTN干的电刺激,存在膀胱的明显频率相关调节,如针对PTN的图13a、针对足底内侧神经(MPN)的图13b和针对足底外侧神经(LPN)的图13c所示。图13a至图13c和图14a至图14f类似于Kovacevic M和Yoo PB, Reflex neuromodulation of bladder function elicited by posterior tibial nerve stimulation in anesthetized rats, Am J Physiol Renal Physiol. 2015; 308 (4) : F320-9中所示的数据,其以引用方式并入本文中。

[0177] 重要的是应注意,每个刺激频率范围都可以呈现独特的PTNS诱发响应。图13a示出在诸如5Hz到20Hz的低频率下PTNS导致膀胱抑制;而响应于在诸如50Hz的较高频率下的刺激,观察到膀胱兴奋。5Hz和20Hz下的刺激引起对膀胱的急性抑制(图中标记为“刺激”)和延长抑制(标记为“后”);10Hz刺激主要诱发急性膀胱抑制与较弱延长抑制;并且50Hz刺激引起急性和延长膀胱兴奋两者。尽管可以使用将提供在大致5到20Hz的范围内调节的至少一个信号的刺激方案用作膀胱功能障碍的疗法,但在一个替代实施方案中,可以进一步调整该刺激方案。例如,可以对在刺激期间导致的膀胱活动的调节而所见的急性结果与刺激之后获得的延长结果加以区别。在OAB的治疗中,急性响应可以刚好如刺激后响应一样相关。例如,当刺激的持续时间增加到此处所使用的10分钟以上,和/或在治疗期间定期地重复或持续地提供时,急性响应便可以占疗法响应的优势。此外,当系统和方法用来提供对膀胱病状的急性调节(例如,检测到响应地提供刺激的事件,诸如,患者按下外部编程器上的按钮表明膀胱紧急症状太严重)时,那么在确定刺激方案的疗法参数中,急性响应便可以比延长响应更相关。因此,基于这些结果,在一些个体中,包括为PTN刺激提供5Hz或20Hz范围内的至少一个信号的刺激方案的PTNS疗法可以适于治疗特发性膀胱过动症症状。将10Hz范围内的信号用于PTN刺激的刺激方案可以适于神经性膀胱症状的治疗(例如,脊髓损伤、多发性硬化或糖尿病)。关于较高刺激频率,数据表明将50Hz范围(例如,50+/-10Hz)内的信号用于PTN刺激的刺激方案可以适于调节(与逼尿肌活动低下相关的)尿潴留或肠潴留(即,便秘)。尽管使用50Hz,但诸如100Hz(或更高)的较高频率范围也可以导致膀胱活动的调节(例如,兴奋)。

[0178] 图13b示出来自实验(与图12和图13a的设置相同)的汇总数据,其中由直接神经刺激来激活MPN。在这些大鼠实验中,MPN的选择性激活在5Hz(延长)和10Hz(急剧和延长)下诱

发强劲的膀胱抑制。尽管MPN的50Hz刺激未能引起如PTN的情况那样的膀胱兴奋响应,但20Hz刺激似乎引起延长的兴奋作用。在一个实施方案中,使用具有从5至20Hz范围内选择的至少一个频率的MPN刺激方案的方法可以用来治疗OAB,而当不是连续地提供刺激时,可以优选限制在大致5到10Hz的范围,并且当连续地进行刺激时,可以优选10Hz。这些数据表明,代替刺激整个PTN,MPN的低频率刺激非常适合治疗OAB症状。此外,使用20Hz MPN刺激的刺激方案可以帮助治疗尿潴留。20Hz下的兴奋响应的不一致表明,与MPN相比,至少在20Hz下的PTN或其他PTN分支(例如,LPN或跟骨神经)的电刺激可以是成功调控这种膀胱兴奋反射的更好候选。为了刺激MPN,诸如单独地或与IPC结合地提供刺激的TENS电极等外部刺激器可以沿着脚的足底内侧表面、在大脚趾附近的区域中或者其他合适的位置(诸如在PTN分为LPN和MPN的接合点附近或在相应的脊神经根处)定位。使用适当配置的刺激器也可以提供经皮刺激、光刺激、基于(超)声的刺激或其他类型的刺激。

[0179] 图13c示出来自实验(使用与图13a、图13b和图14a、图,LPN的选择性激活在10 14b、图14c相同的设置)的汇总数据,其中由直接神经刺激来激活LPN。在这些大鼠实验中Hz和20Hz下诱发强劲的膀胱抑制(急性和延长),而50Hz刺激(类似于PTN刺激,图13a)引发急性和延长的兴奋作用。这个数据表明,代替刺激整个PTN或MPN,LPN的低频率刺激(10Hz到20Hz)适于治疗膀胱过动症症状,而50Hz MPN刺激将有助于治疗尿潴留。为了刺激LPN,在一个实施方案中,表面刺激可以沿着脚的足底外侧表面、较小脚趾附近的区域或其他合适的位置(诸如在PTN分成LPN和MPN的接合点附近或在相应的脊神经根处)递送。

[0180] 图14a至图14c示出在神经刺激期间导致的急性膀胱抑制的正响应率(定义为膀胱收缩率(BCR)降低最小10%)的汇总数据(来自11个大鼠实验)。这表示为响应于PTN、MPN和LPN的刺激而诱发变化的实验的百分比。总的来说,导致BRC在统计上显著降低的神经刺激所处的频率(图13a、图13b、图13c)产生50%到67%范围内的响应率。有趣的是,10Hz MPN刺激在每个实验中产生急性膀胱抑制响应,这表明这个刺激参数设置可以用来将患者响应率最大化,以用于治疗OAB,并且尤其用于将刺激急性地提供到MPN,以缓解诸如尿急或失禁的急性膀胱症状。在一个实施方案中,可以通过在PTN成为LPN/MPN的接合点之后、在内踝下方插入针来将经皮刺激提供到MPN。在另一实施方案中,如果对PTN的经皮刺激没有有效,则可以提供这个MPN刺激。在另一实施方案中,首先可以例如以20Hz在用于PTN刺激的传统部位提供治疗,随后例如针对无响应者以10Hz在MPN处提供治疗。或者,疗法可以包括在单个治疗环节期间在这两个部位提供刺激,以便改善患者响应的速率。

[0181] 图14d至图14f示出在每个神经刺激试验之后导致的延长膀胱抑制的正响应率(定义为BCR降低最小10%)的汇总数据(来自11个大鼠实验)。这表示为响应于PTN、MPN和LPN的刺激而诱发变化的实验的百分比。总的来说,导致BRC在统计上显著降低的神经刺激所处的频率(图13d、图13e、图13f)产生75%到82%范围内的响应率。有趣的是,10Hz LPN刺激在每个实验中产生延长膀胱抑制响应,表明这个刺激参数值可以在刺激LPN时使用,以将用于治疗OAB(尤其是慢性膀胱过动症症状)的经皮或其他疗法的延长患者响应率最大化。

[0182] 图15示出展示隐神经刺激对进行中的膀胱功能的影响的样本数据。利用“连续膀胱填充范例”在麻醉的大鼠身上执行这个研究。使用神经套管电极将10分钟电脉冲串应用到隐神经(脉冲宽度=0.2ms,频率=5Hz,幅度=0.3mA)。在这个单次刺激试验中,发现BRC明显降低(大致降低25%),表明反射性膀胱抑制。这个实验证据表明,隐神经刺激可以提供

用于治疗OAB的治疗目标,作为单个神经目标或与其他神经基础(例如,PTN、MPN、LPN、阴部神经)结合,每一者都根据有效刺激参数进行电激活。结果也表明,SAFN目标可以使用PTN、MPN和LPN部位所使用的幅度的25%的刺激信号来产生膀胱调节,从而指明在提供治疗方面特别有效并且另外对于没有对诸如PTN的其他目标作出响应的患者可能会成功的更敏感的膀胱反射。

[0183] 图12至图15中示出的实验结果提供对于治疗OAB的外周神经刺激的新理解。如图13a、图13b、图13c所示,选择性神经刺激可以提供优于完整PTN干刺激的治疗优点,因为例如在某些频率下,相对于刺激前水平,MPN和LPN两者都展示出BCR的较大刺激后渐减。临床上,在人体中,使用选择性神经刺激的疗法也可以导致治疗性刺激的较大临床效果,使得维持治疗之间的时间能够更长,并且可以导致非响应者的数量减少。此外,将图13a、图13b、图13c的数据与图14a、图14b、图14c的数据组合进一步表明,当与PTN干刺激相比时,选择性MPN和LPN刺激疗法不仅可以导致更大的生理响应,而且有益于更大比例的患者。尽管对于PTN和MPN两者而言,对10Hz的整体急性响应为约-40%BRC,但选择性MPN刺激在所有的11个实验中显示出100%响应率,而PTN低于75%,从而表明MPN可以比PTN向更大数量的患者提供成功疗法或急性疗法。类似地,将图13d、图13e、图13f的数据与图14d、图14e、图14f的数据组合指明在刺激后时段期间,对于MPN和LPN两者而言,对10Hz的整体刺激后(即,延长)响应的组平均水平为约-30%BRC。然而,当与MPN刺激进行比较时,选择性LPN刺激不仅针对BRC“降低大于20%”显示出类似的响应率,而且它还在所有剩余的实验中显示出BRC降低最小10%(即,整体100%响应率)。这表明LPN可以是用于在OAB的长期治疗中更普遍地至少提供最低水平的疗法(例如,其中可能没有长期地进行刺激)的较好目标。

[0184] 从将图13a、图13b、图13c、图13d、图13e、图13f与图14a、图14b、图14c、图14d、图14e、图14f的新数据组合中可以得出许多额外的结论。例如,数据表明使用PTN刺激的治疗方案可以提供比选择性LPN或/和MPN分支刺激差的治疗疗效,如反映在较低总比例的响应者和较小的生理作用中(例如,在10Hz下延长)。第二,使用将PTN、LPN和MPN目标中的至少两个的选择性刺激进行组合的刺激方案的OAB治疗系统和方法可以比在单个部位使用刺激方案产生改善的结果(尺寸和流行),并且此类方案是本发明的实施方案。第三,使用将应用于PTN、LPN和MPN目标中的至少一个的至少两个频率(例如,交替)的刺激进行组合的刺激方案的OAB治疗系统和方法可以比使用利用单个部位和单个刺激频率的刺激方案产生改进的疗法,并且此类方案是本发明的实施方案。此外,使用具有诸如20Hz的频率的PTN干的刺激方案的治疗可以采用有助于能增加而非减少BRC(例如,见图13b)并且减少BRC的净变化的信号的方式同时调节神经分支(例如,MPN)。相反,对神经分支中的仅一者的选择性神经刺激可以产生BRC所期望的减少,而没有这种类型的非期望的副作用。这些发现以及基于这些数据的其他思路部分充当本发明的许多方法和系统的创新、新颖且非显而易见的基础。关于这些结果,值得注意的是,PTN的常用Uroplasty治疗使用经皮刺激方案,该经皮刺激方案具有在20Hz下调节的电流水平为0.5到9.0mA的信号。图13a的数据表明,当以不间断的方式进行刺激时,5Hz(并且可能是10Hz)可以在OAB的治疗中提供较大的PTN刺激作用。

[0185] 评估图13a至图13c的数据表明,PTN膀胱活动响应不是LPN和MPN响应的简单总和(例如,PTN处的10Hz刺激后响应小于针对任一单独分支发现的响应)。这表明在至少一些患者身上,选择性神经分支刺激可以比刺激完整神经干更好(和/或提供不同的结果)。另外,

选择性MPN或LPN刺激可以提供独特的治疗后果。结果就是没有对具体目标的调节作出良好响应的患者可能会对不同频率或目标神经束作出更好的响应。在使用外部刺激装置的临床中实施的神经刺激方案或由可植入神经刺激器实施的那些方案可以首先在评估期间选择性地刺激个体的不同神经,并且随后可以利用在治疗提供期间成功的部位和频率参数来使用刺激方案。

[0186] 在一个实施方案中,电刺激SAFN以治疗医学症状和病症可以涉及eTENS的使用,其中在内踝附近的神经(图10b)上植入IPC 10f,并且将IPC与表面电极刺激器14电耦合。用于以手术方式植入IPC或神经刺激器的其他可能位置可以包括在(1)膝盖附近、(2)大腿上部、(3)骨盆区域和(4)脊神经(L2到L4)水平的皮下位置。由表面电极在这些区域应用的刺激参数(幅度、频率、占空比等)可以类似于临床上用于经皮PTN疗法的那些参数。

[0187] 对于可植入和经皮治疗两者而言,在膝盖附近水平刺激SAFN可以保持优于在脚踝附近刺激的优势。例如,一些患者可能在脚踝附近有水肿,而这将不延伸到膝盖或者在膝盖附近不会那么严重。此外,在一些受试者中,可能只是难以在内踝附近定位或接近SAFN的远端部分。与脚踝相比,SAFN分支内的轴突的大小和数量在膝盖附近明显更大,并且可以允许更容易的刺激和更大的治疗效果。至于可植入实施方案,可以发现脚踝区域比膝盖附近的组织经受更大的移动,从而导致更大的迁移风险,并且患者可能不会觉得脚踝附近的植入装置舒适。因此,由于考虑到患者舒适、临床疗效、易于识别和确定神经目标,治疗膝盖附近的SAFN可以保持优势。

[0188] 在膝盖水平处和其下方,神经刺激器或神经刺激器的引线可以被安置为刺激主SAFN神经分支,诸如,髌下分支、在小腿前内侧的下方浅表地前进的SAFN分支,或者源自主神经并且供应大腿前侧和腿前内侧的皮肤的皮支。尽管略低于膝盖的主SAFN神经分支是可见的,但它的很多小分支在皮肤表面上终止。在一个实施方案中,使用成像数据或通过移动到候选位置、在皮肤上或经皮地刺激并且确定受试者在他们的小腿中是否有感觉或者这两者来检测SAFN神经。随后可以刺激SAFN以提供治疗。在使用诸如IPC、带有引线的神经刺激器或壳体上带有触点的微型神经刺激器的可植入系统部件的一个实施方案中,可以以手术方式接近SAFN的主分支和植入的相关系统部件。或者,可以在它们所分布的皮肤附近刺激多个较小的SAFN分支。在一个实施方案中,在皮肤下方植入诸如图50a中所见的带有多个触点的电极,并且将其用来刺激分布于皮肤的许多SAFN分支。因为甚至使用放大或声波图技术都可能看不见这些分支,因此,可以使用患者反馈来评估候选刺激。在植入之前,患者可以经历评估程序,其中首先由经皮电极刺激一个或多个候选部位来评估SAFN的正确激活。可以在患者的腿上画出网格,并且将网格的正方形用作标志。可以记录产生适当响应(例如,朝向脚踝辐射的皮肤感觉)的候选部位和深度。在下一步骤中,外科医生便在一个或多个所选择的SAFN刺激部位植入一个或多个电极或者IPC。在患者恢复的间隔之后,便可以评估一个或多个刺激方案。例如,当使用带有多个触点的电极时,可以评估电极的不同组合,以便确定哪些电极满足标准,诸如,产生皮肤感觉。随后选择一个电极触点来提供刺激治疗并且也选择第二电极触点,或者植入的神经刺激器的一部分可以充当第二电极。在治疗期间,随后可以提供刺激并且增加幅度,直到患者在腿的下部有感觉。在随后的治疗期间使用的幅度可以调整成大于、等于或小于产生感觉的幅度,具体取决于诸如患者舒适性的因素和先前对疗法的响应,诸如关于量度(诸如治疗之后的每日泌尿频率和/或尿失禁发作)的

基线的变化。这个程序也可以用于评估和植入,以在内踝区域中提供治疗。

[0189] 除了刚才在较大SAFN神经分支而非皮肤末端是神经目标时描述的那些或作为代替,神经刺激器及其电极的适当放置可以使用各种定位方法来完成。在一个实施方案中,使用荧光镜检查、x射线和/或超声检查来确定刺激器应植入在哪里。可以使用标准手术技术来植入刺激器,或者刺激器可以由诸如被设计成将小神经刺激器递送到目标区域的定制导管等工具协助。放置的确定也可以由患者的相关区域的MRI数据或3D模型协助,并且植入可以由基于立体定向框架的方法指导,或者如果以手术方式进行植入而不是经由引导导管或扩大的针来经皮地植入,则仅仅由外科医生在视觉上指导。

[0190] 在一个实施方案中,可以使用放在膝盖附近的第一表面TENS电极和放在例如胫骨的内侧踝下方3指宽度处的返回电极来经皮肤地提供SAFN刺激。至少4cm×8cm的相对较大TENS电极可以用来将任何不舒适最小化和/或增加终止于皮肤表面(小腿的内侧面)上的SAFN纤维的数量。刺激幅度随后增加到评估阈值,例如,一直到40mA,直到在表面电极的位置并且小腿向下有感觉。如果没有出现这种情况,那么将TENS电极移动到另一位置并且重复操作。当腿中有感觉时,便可以以诸如30到60分钟的间隔进行治疗刺激。在一个实施方案中,将SAFN提供作为由患者每天或不那么频繁地结合经皮完成的临床治疗进行的在家补充治疗,以便产生诸如允许不太频繁的维护就诊或改善的治疗响应的优点。此外,使用与刚才公开的类似的TENS设置,来自Dr. Yoo实验室的最近数据已表明,15个受试者中有14个能够察觉到刺痛的皮肤感觉,从而指明在将导致受试者疼痛的刺激水平之前SAFN被外部刺激器成功地刺激。另外,在没有察觉到这种感觉的1个受试者中,移动tens电极并且再次尝试可能会产生积极的结果。这些结果支持使用大致介于10mA与50mA之间的幅度对膝盖与脚踝之间(并且优选地更靠近膝盖)的SAFN进行基于TENS的刺激。通过双向提供这个可以获得另外的治疗益处。

[0191] 用于植入IPC、可植入电极和/或脉冲发生器装置的候选位置可以包括在(1)脚踝、(2)膝盖或膝盖下方、(3)大腿上部、(4)骨盆区域和(5)脊神经(L2到L4)水平的皮下位置。电极刺激器可以是例如单触点或多触点(1)引线型电极、(2)套管型电极、(3)螺旋状或螺旋型神经电极、(4)可注射的圆柱或颗粒型电极,或(5)丝型电极。电极刺激器可以从植入的脉冲发生器、外部电源、TMS源、声源或光源(例如,激光器)或者其他提供能量的形式接收刺激信号。

[0192] 在一个实施方案中,用于调节神经目标以调节膀胱活动的神经调节系统包括:a)可植入的有源部件,其具有包括次级线圈的接收器、将磁能转换成电能的电路、任选地储能器、脉冲发生电路、安全电路和至少一个刺激器,该刺激器具有能够刺激从L2、L3和L4的组中选择的患者的至少一个脊神经目标的至少一个电极触点;b)外部神经刺激器,其包括电源、发射磁信号的电路、控制所述磁信号的至少两个预定程序,和充当刺激器的初级线圈;c)外部神经刺激器的初级线圈和所述可植入的有源部件的次级线圈能够通过电感耦合来形成连接,由此所述外部刺激器能够使用已经在患者身上显示导致膀胱活动降低的刺激频率和幅度来控制由可植入部件提供的所述至少一个脊神经根目标的刺激。外部刺激器可以实现为外部装置(EXD)的一部分,该外部装置被配置成具有用于接收患者输入并且控制刺激疗法的处理器,并且输入可以允许患者手动地开始、停止和调整由植入的有源部件提供的疗法。EXD还可以配有方案选择机制,该方案选择机制具有可以选择性地操作的至少两

个预定刺激方案,第一个使用与在刺激已经停止之后发生的膀胱活动的长期刺激后调节相关的信号,并且第二个使用在刺激期间产生膀胱活动的相对急性调节的信号。

[0193] 图16示出用于将电脉冲应用到目标神经组织的刺激方案的样本实施方案。这些方案的优点由实验数据(例如,图13至图14)支持,证明反射性膀胱抑制可以根据刺激频率而改变。在一个实施方案中,方法可以利用不止一个刺激频率,该刺激频率先前已经满足与成功的患者后果(例如,先前在该患者或类似患者群体中取得成功)相关联的某一治疗标准,以便提供增加成功患者响应率的优点。例I和II中呈现出激活神经组织的‘混合频率’刺激方法,其中刺激信号的电脉冲可以是方波形、正弦波形或矩波形形状,并且可以以单相或双相方式施加。在一个实施方案中,0AB治疗的刺激方案需要在目标部位交替两个频率,诸如,以5和10Hz提供PTN刺激、以5和10Hz提供MPN刺激和/或以10和20Hz提供LPN刺激。可以在具体时间刺激两个或更多部位,或者优选地,部位可以交替。一个示例性刺激方案可以包括以不同速率调节的三个不同的刺激信号(A=5Hz、B=10Hz并且C=20Hz)和2个不同的脉冲串持续时间(例如,X=1分钟并且Y=6分钟)。两个刺激信号(例如,A和B)可以两者都出现持续时间X(例如,例I),或者两个(或更多)刺激信号(例如,B和C)可以以交替的方式出现持续时间X并且其他的可以出现持续时间Y(例如,例II),它们是不同的。例如,如果比起第二刺激模式(C),患者可以更好地忍受第一刺激模式(B),其中Y可以比X长,那么可以使用临床适用的刺激方案。另外,为了增加患者舒适性,可以将不发生刺激的暂停持续时间插入到任何刺激序列的一个或多个时间间隔中。除了舒适性之外,另一个问题是效果。例如,在出现期望的效果之前,与第二方案提供的信号相比,可能需要提供更长间隔的第一刺激信号(由第一刺激信号参数集定义)。由于诸如主观耐受度、刺激部位、神经目标、急性治疗响应、随时间推移的治疗响应等因素,或者由于诸如患者膀胱日志记录或生活质量调查、与控制或调整由植入的装置提供的刺激相关的患者输入数据或者由医生或由治疗系统实施的算法评估的从传感器感测的数据等患者数据,除了总持续时间之外,还可以调整刺激信号的其他值,诸如,脉冲宽度、上升时间、波形、电流和电压水平。

[0194] 在改善PTN或MPN刺激的另一示例性方法(例I)中,刺激方案由交错的刺激模式组成,其中贯穿单个临床治疗环节来递送1分钟的5Hz和10Hz刺激信号脉冲串。治疗环节期间的总刺激时间可以在30到60分钟的范围内。在第二实施方案(例II)中,通过利用具有定义刺激信号模式的刺激参数的方案来刺激LPN而出现刺激方案,其中交错的脉冲串为10Hz 1分钟和20Hz 6分钟。这两个示例性刺激方案可以比使用单个刺激信号有助于更好的患者响应,以增加疗法益处。

[0195] 这些刺激范例可以使用TENS或TMS、有或没有IPC、经皮神经刺激、基于超声和激光的刺激信号并且通过完全或部分外部或植入的神经刺激器来递送。在一个实施方案中,植入的部件可以由多触点神经套管电极、多触点引线型阵列或多触点桨式电极配置组成。

[0196] 在被设计成提供益处的两个刺激参数集之间的交替刺激方案的使用也可以应用于其他病症的临床治疗。例如,治疗可以包括迷走神经刺激、深部脑刺激、脊髓刺激等。针对每个个体患者可以调整两个或更多交替刺激参数,以便提供改善的治疗。调整可以使用刺激参数来完成,所述刺激参数是使用在提供治疗之前(之后或期间)发生并且也可以在每个治疗环节之前实施的校准或测试/评估程序导出的。

[0197] 在另一实施方案(例III)中,电刺激可以是应用于最佳地激活诸如(1) PTN、(2)

MPN、(3) LPN、(4) 跟骨神经和/或 (5) SAFN的目标的一个或多个皮肤表面的正弦波形。这些区域可以包括小腿的内侧面、小腿的后内侧面、脚的后表面、脚的光滑表面的内侧面,以及脚的光滑表面的外侧面。正弦信号的频率可以调谐到例如2000Hz、250Hz和5Hz。根据Koga等人(Koga等人,Molecular Pain,2005),可以优先地选择这些频率来分别激活A β 、A δ 和无髓C-纤维。这表明使用TENS/eTENS来递送用于OAB的疗法的替代实施方案,其中例如使用2kHz信号来优先地刺激纤维以介导膀胱抑制响应,尤其是在浅表SAFN目标的情况下。

[0198] 刺激方案也可以使用刺激信号,诸如,可以由两个或更多刺激器提供到位于皮肤表面附近的目标神经的干扰刺激信号。在一个实施方案中,在控制器的控制下针对刺激器的几何形状来采用刺激方案,以在诸如SAFN等目标神经处提供总和。另外,刺激信号的频率或其他特性可以随时间推移而改变,诸如,与啁啾频率调节的刺激一起发生。

[0199] 在另一实施方案(例IV),可以将脉冲型和正弦波形两者组合,以选择性地多个神经目标为目标。利用放在小腿的后内侧面表面上(例如,对于PTN而言在内踝与脚踝之间,并且对于SAFN而言在踝的前侧)的单个表面刺激器14和在PTN 10e上植入的IPC,应用交替的正弦和脉冲型波形的交替模式。正弦波形可以以250Hz的频率应用于SAFN内的目标A δ 类纤维/受体,而电脉冲以5Hz应用于目标PTN。应用于每个目标的每个波形(正弦和脉冲型)的持续时间可以相同或不同,诸如,分别是5分钟和1分钟、都是1分钟,或者1分钟和5分钟。

[0200] 图17示出用于治疗膀胱过动症或尿潴留(即,逼尿肌活动低下)的本发明的一个实施方案,其包括使用eTENS系统的治疗方法,该eTENS系统包括放在PTN干上的IPC 10e和放在IPC 10e浅表的表面电极14的组合。可以选择利用放在PTN上的IPC对患者进行eTENS刺激,如果评估48显示这可以提供合适疗法的话。评估48可以包括使用对PTN的经皮刺激来确定这在治疗患者方面是否有效和/或是否产生期望的后果,以及是否可以在几周或几个月的治疗环节上发生。如果PTN神经干的刺激被视作不适合作为评估的后果(例如,PTNS诱发的感觉不舒适或患者对治疗响应不满意),那么可以通过重复步骤48来评估替代的刺激方案。例如,可以评估对SAFN、MPN或LPN中的至少一个的刺激,并且可以靠近SAFN、MPN或LPN植入IPC,如果这些中的任一个提供最够的治疗益处的话。图12至图14f示出支持以下的数据:使用PTN的刺激方案可以比对LPN或MPN的刺激产生更好或更糟的治疗结果,并且另外,这些神经分支目标在没有对PTN干刺激作出响应的患者身上可能是成功的。对SAFN、LPN或MPN的评估可以使用经皮或TENS刺激方案(具有或不具有至少一个IPC)来进行,或者在评估48期间可以使用光、声音、压力或其他形式来刺激神经。评估也可以包括对刺激发生时的急性响应或在刺激之后的数分钟、数小时、数天或数周内可能发生的刺激后响应的评价。评估可需要绝对而言地或相对于不同时段(诸如,受试者的治疗前基线)或者与年龄和性别匹配的群体标准数据相比较来评价量度(例如,膀胱活动)。评估方案可以包括对膀胱日志的使用、对膀胱收缩的评估以及其他患者数据。评估可以包括填充患者的膀胱(例如,使用经尿道导管),随后在提供刺激的同时要求患者对量度评级。例如,可以使用视觉模拟评分,其中患者将膀胱舒适度从1(最舒适)评到10(最不舒适),或者可以评估更长期的膀胱日志。也可以在根据步骤38的治疗方案的评估期间使用该评估方案。在评估38、48或治疗36期间,针对选定的SAFN或PTN神经分支的刺激的至少一个表面刺激器14的放置可以涉及脚的跖面(和/或其他合适的位置,诸如,脚趾、足外侧或足背面)。评估还可以包括对由本文所述的任何外部或内部传感器感测的任何数据的算法(例如,在神经刺激器中的控制器的控制下)或手动评

价。

[0201] 由于这个评估38、48的结果(或在没有此评估的情况下),可以使用刺激方案来提供改善的治疗疗效,该刺激方案包括(同时或在不同时间)共同激活从包括MPN、LPN、PTN和阴部神经(例如,生殖器背神经)纤维的组中选择的目标,如由本说明书中示出的新数据支持。在相关的实施方案中,可以在没有IPC的情况下或者在IPC紧密地靠近背侧(阴蒂或阴茎)神经或对应脊根(例如,S3)定位的情况下进行额外的刺激。另一治疗目标涉及隐神经的电激活。这可以由经皮刺激、TENS直接刺激,或者作为系统的一部分,其中IPC 14在主SAFN神经分支上或刚好在皮肤表面下方植入,并且耦合到TENS电极14或从可植入神经刺激器接收刺激信号。图15中提供这个反射通路的支持性生理数据。在其他实施方案中,通过以手术方式将单独IPC放在每个神经目标上并且使用目标特定的刺激参数来选择性地激活每个神经,可以实施PTN、PTN分支和/或SAFN的特定组合。在这些治疗实施方案中的一些中,至少一个可植入脉冲发生装置可以被单独使用,或者与可以改进脉冲发生器的疗法的增强电刺激(即,eTENS)的方法和系统结合使用。

[0202] 在另一实施方案中,图1a和图1c的模型用于在评估48期间选择特性,诸如,至少一个刺激器和IPC的物理维度和近似三维位置以及刺激方案。图17中示出此类方法的实例,其中选择并且设置至少一个刺激器以与IPC 32一起使用,随后将其用来提供刺激以调节患者8的组织。根据在步骤34中选择的刺激方案进行刺激。刺激方案可以定义刺激参数,所述刺激参数用来产生应用于神经目标以便调节膀胱活动的至少一个刺激信号。在步骤34中定义、调整或选择的刺激方案的参数可以包括与刺激信号相关的任何特性。该特性可以是选自以下的组:电压、电流、刺激的持续时间、频率、占空比、猝发模式、猝发或非猝发脉冲串、刺激脉冲或波形的形状、脉冲宽度、脉冲形状、脉冲幅度、极性,以及与已经公开的各种波形类型相关的其他参数。术语刺激频率也可以被理解为重复率。刺激频率也可以表示将电脉冲递送到神经的“平均速率”。除了以恒定的脉冲间间隔(例如,20Hz=50ms脉冲间间隔)应用脉冲之外,可以猝发地或以将接近所述“刺激频率”的变化占空比来应用电脉冲。针对刺激信号可以设置各种其他参数,并且这些可以在公开调整刺激频率的任何步骤中进行调整。此外,可以使用同时地、相继地或在不同时间提供不止一个刺激频率的刺激方案(例如,图16)。也可以根据一天的时间、预先编程的时间、根据患者或医生的偏好、响应地根据患者症状、所感测的患者数据或其他来提供刺激方案。在优选的实施方案中,刺激意图产生减少膀胱活动或在其他方面治疗与OAB相关的病状的期望效果。在一个实施方案中,刺激方案可以导致刺激最初以长期或频繁的方式发生(例如,开1小时、关1小时),直到患者接收到足够的治疗益处。在步骤34中,随后可以例如根据治疗时间表来调整方案,以通过减少发生刺激的持续时间(例如,开1小时、关2小时)或将波形的幅度从第一级降到第二低级来减少治疗,以便减少副作用或神经刺激器系统的能量使用(例如,以增加电池寿命)。

[0203] 在本发明的另一实施方案中,使用至少一个选择的刺激器14来将刺激波形提供到神经目标,诸如PTN或LPN,以便在想要治疗与逼尿肌活动低下(例如,尿潴留)相关的病状的患者身上增加膀胱活动。在一个优选的实施方案中,刺激意图产生以持续的方式增加膀胱压力的期望效果。这可以被选择为已经显示在该患者身上产生这种效果或可能是候选的频率,诸如,大致50Hz或更高范围内(例如,40到200Hz)的高频率刺激。系统和方法可以经皮地实现、使用皮肤电极与也植入或不植入IPC以便增强治疗来实现,或者以其他方式实现。如

果IPC将用于患者8,那么这可以在步骤30中发生。可以在步骤32中选择刺激器,作为完全外部植入或部分植入的系统。步骤32可以包括完全可植入刺激器和刺激装置的植入。在步骤32中,也可以通过选择刺激器来实现系统,所述刺激器是将磁刺激信号直接提供到神经或通过IPC提供到神经的至少一个线圈。在另一实施方案中,植入的刺激装置可以将由外部刺激器提供的磁场或RF场转换成电场。在步骤30中,可以根据将使用的刺激器来选择IPC。刺激可以提供治疗、治疗的诱导、治疗维护、与其他疗法(例如,药物)结合,或者作为筛查测试程序的一部分。图17中的步骤的至少一部分可以用来实施诱导、维护或筛查方案,而不是孤立地执行的进行中的治疗方案。例如,治疗方案可以作为与定期经皮治疗协同的维护方案来完成(根据图22b的一个实施方案)。

[0204] 群体中的不同部分将比其他部分更好地响应于具体刺激参数(例如,刺激频率)。用于患者的正确刺激频率可以例如使用以第一方案(在步骤34中选择的候选方案)开始的方法来导出,如图17所示。所选择的第一方案34可以使用诸如5Hz的初始频率。在方法的下一步骤中,使用该频率来根据治疗方案36进行刺激。随后可以针对所选择的时间间隔来评估38结果。评估治疗方案的步骤38可以包括将刺激发生之前、期间和/或之后的数据进行比较或处理该数据,并且可以包括单个评估时段或者可以跨过例如数分钟、数小时、数周或数月的多个评估时段。对处理的数据进行的评估可以由医生、患者或系统的装置(诸如,医师编程器70)来完成。评估可以是客观的,诸如,使用算法来完成以便由处理器进行处理并且评估所感测的数据,或者可以利用患者提供的主观参数。针对步骤38中的治疗评估收集的数据可以包括将感测数据存储在装置存储器中,从而要求患者将数据输入到诸如计算机(具有处理器以及传统计算机电路和容量)的系统装置、智能电话,或记日记/日志,或者通过收集数据的任何其他方式。下一步骤可以包括调整刺激方案参数44、再次刺激36和执行N次治疗评估的N个迭代,以便获得治疗测试结果。治疗测试结果可以在评估期间收集的评估数据上计算。例如,将使用至少2个治疗方案(如在步骤44中调整)的刺激的结果进行比较。在至少一个治疗方案产生肯定治疗结果(满足治疗标准的结果)的情况下,便可以发生肯定治疗结果活动40。刺激方案参数的调整可以包括迭代地选择不同的刺激信号,以便评估与不同的候选刺激参数和/或诸如PTN、LPN、MPN和SAFN(包括分布于皮肤的终末分支)的候选刺激目标相关。

[0205] 一个肯定治疗结果活动是可以针对随后的治疗选择产生患者病状的最佳改善的刺激方案34并且在随后的治疗期间应用36。随后的治疗可以只包括步骤32到36,或者定期地可以再次评估治疗方案38,以确保治疗保持有效。在否定治疗结果的情况下,随后可以发生否定治疗结果活动42。此类活动是更改治疗方案44和重复刺激36。或者,否定治疗结果可以包括例如IPC外植和/或IPC在另一位置的植入或者植入具有不同特性的IPC、IPC的重新放置、另一IPC的植入以便尝试通过添加额外的刺激部位或者其他手术或治疗调整来改善后果。患者的人口统计资料(年龄和性别)、症状和其他患者数据也可以影响某些刺激方案参数(例如,刺激频率范围)成功产生治疗效果,并且可以由系统和方法使用以便选择至少一个候选方案34。可以根据患者数据、患者人口统计资料、症状或者其他患者或疾病特性来选择和调整34用于治疗刺激参数或用来确定至少一个临床有效的刺激参数的测试方案。图17的方法可以应用于AOB治疗或者可能在寻求治疗的任何其他病状或病症(例如,用于治疗头痛的迷走神经刺激)。

[0206] 调节参数的设置34和随后的维护或调整可以与很多有线神经刺激实施方案中所用的方法类似地并且根据本文中公开和本文引用的现有技术中的相关方法来进行。例如, 在一些实施方案中, 神经刺激系统中所用的装置的处理器的58可以采用迭代过程, 以便选择导致在患者身上测量或观察到的期望响应的调节信号参数。在确定应生成调节信号后, 处理器58可以基于治疗方案的一组预定参数值而导致初始调节控制信号的生成。如果来自感测或处理模块中的反馈电路的反馈指明计算的量度反映出神经已经被适当地调节(例如, 如果使用所测量的活动与刺激信号之间的相关量度观察到耦合程度增加, 或者非刺激情况到刺激情况之间的变化超出与肯定后果相关的阈值水平标准40), 那么处理器58以类似的方式进行操作或根据成功的后果操作进行操作。另一方面, 如果“反馈信号”的评估38表明由于提供的调节信号而没有出现预期的神经调节42, 或者出现了神经的调节但只部分地提供期望的结果(例如, 在用来治疗呼吸暂停或呼吸的方法中, 患者的舌头只部分移动远离患者的气道而仍允许不必要的堵塞), 那么处理器58可以改变与调节控制信号相关联的一个或多个参数值44(例如, 幅度、脉冲持续时间等)。这个方法的步骤可以以开环或闭环(例如, 在将感测数据用作输入的控制律的指导下)的方式发生或两者混合地发生, 并且也可以利用一个或多个控制律。

[0207] 在组织调节没有产生期望后果的情况下, 处理器58可以更改方案44, 诸如, 定期地或以其他方式调整调节信号的一个或多个参数, 直到“反馈信号”或计算的量度指明已经发生成功的调节。另外, 在发生组织调节但这没有产生期望的结果的情况下, 处理器58可以尝试已经在治疗方案中定义的至少一个其他刺激范例, 以便尝试提供不同的后果。如果没有出现不同的后果, 那么操作来执行治疗方案的神经刺激系统的装置可以被配置成向患者或医师提供关于这个结果的警告报警信号或者至少将这个结果存储在它的存储器中。在一个实施方案中, 这个警告可以指明患者应将外部刺激器移动到不同的位置, 以在刺激器与IPC之间建立合适的配对。这可以用来确保内部与外部系统部件之间有足够程度的耦合。基于新确定的耦合程度, 处理器58或患者可以为随后使用的刺激信号选择新参数。

[0208] 在一个操作模式下, 该操作模式是评估例程(例如, 步骤36、38、44和/或48), 处理器58可以被配置成扫过一定范围的参数值, 直到实现期望的神经调节。例如, 调节信号的刺激幅度可以上升到比在长期刺激疗法期间使用的幅度高的点。这可以允许患者或感测来自患者的数据的传感器容易地测量指明治疗疗效的效果, 诸如, 指明目标神经的刺激能够使患者产生期望的变化, 或者指明神经刺激系统的外部 and 内部部件正确地对准。在评估例程已经确认成功的系统配置(诸如, 正确的刺激器和IPC对准)之后, 患者随后可以使用调节信号的标准降低水平来开始疗法。或者, 如果结果没有指明发生目标水平的调节, 那么可以重新配置系统, 例如, 可以移动外部装置的刺激器并且重复评估。评估例程可以在延长的时段(诸如, 很多天)发生, 并且可以利用临时系统部件, 诸如, 临时引线或IPC。

[0209] 提供到图10和图11中所示的目标神经或在治疗期间刺激的其他目标的刺激可以使用系统来发生, 该系统被配置成使用皮肤电极将经皮肤电脉冲提供到神经或者提供到以手术方式放在预期神经目标上、周围或附近的神经+IPC。刺激也可以由被设计成使用下列中的一个或多个来递送电脉冲的系统和方法来提供: 例如, 经皮电极刺激器、皮肤电极、植入的电极、由磁或RF构件供电的植入的刺激装置、由电构件供电的植入的电极, 以及由可植入脉冲发生器供电的植入的电极。另外, 神经可以由电构件、磁构件和/或化学构件调节(例

如,作为步骤40的一部分)。在治疗期间的电神经调节之前、期间或之后,可以通过注射、口服或以其他方式来提供药物,作为治疗的一部分。在疗法期间也可以通过手术、压力、光学(例如,激光刺激)、(超)声、遗传或者影响神经活动的其他手段来调节神经活动。刺激可以由医生、患者或具有感测能力的装置长期地、急性地、定期地或响应地提供。例如,可以每天提供15分钟的刺激,或者可以响应于由植入的或患者外部的传感器感测到的膀胱压力而提供刺激。可以提供响应于患者需要的刺激。例如,患者可以使用外部装置来与可植入装置通信,并且导致它操作以在吃完午餐后开始的40分钟的给定持续时间内提供刺激,或者响应于按钮按压来提供刺激,例如,以便当患者在厕所中时导致发生排尿(由于提供产生膀胱兴奋的神经调节)。

[0210] 响应于诸如传送到神经刺激器的处理器的EXD 72上的按钮按压等用户输入可以提供针对膀胱过动症和相关病症的疗法36,或者响应于来自患者的感测数据,响应于感测的压力、流动、运动、位置或其他数据,或者响应于诸如时钟时间等时间数据或诸如从上次排泄算起的时间等时间间隔,植入的刺激器可以检测到所述治疗。当患者在睡觉时OAB可能尤其成问题,因此可以在那段时间递送疗法。将疗法提供给睡觉的患者可以允许患者经历较少的副作用,诸如,不必要的刺痛。疗法方案可以响应于(在患者要去睡觉时提供的)患者输入而触发刺激方案开始,并且可以指定刺激应在睡眠开始1小时后开始并且持续一定的持续时间,诸如3小时。响应于时间数据(例如,上午12点)、感测数据、运动数据等也可以检测睡眠的发生,从而指明例如患者躺下来并且不活动。

[0211] 使用阴部神经共同激活的失禁相关病症的治疗

[0212] 对麻醉的大鼠的一些研究只证明了PTN刺激期间的反射性膀胱抑制,而未能显示兴奋作用(例如,Su等人,Am J Physiol Ren Physiol 2012,Su等人,NAU 2013)。这些先前的研究发现只有10Hz PTNS对抑制大鼠的膀胱有效。此现有技术的实验设置与用来导出本文中公开的结果的实验设置之间的差异是提供连续的尿动力学膀胱填充(“连续的膀胱填充”)。现有技术研究使用等容膀胱模型,其中在膀胱收缩期间没有流体流过尿道。相反,用来生成图13至图15和其他地方的数据的连续填充模型显示,当同时激活PTN和阴部神经(尿道)传入部分时,产生或暴露这些意外的膀胱反射(抑制和兴奋两者)。使用这个模型来导出用于使用两个神经的同时刺激进行治疗的候选刺激参数的方法是本发明的一方面。

[0213] 尽管已经单独显示PTN(Su等人,Am J Physiol Ren Physiol,2012;Su等人,NAU 2013)和阴部神经(Peng等人,Am J Physiol Reg Int and Comp Physiol,2008)传入部分对膀胱功能的影响,但先前没有论证激活两条通路的组合效果,因为现有的模型不提供组合的激活。组合激活可能不只是多个反射通路的总和,因为只使用1个神经的刺激以及特定频率的刺激的效果可以不同于也激活其他神经的情况。此处公开的新模型(结合其他现有技术模型没有成功地产生类似数据)允许发现这个关系,该关系可以充当所公开的本发明的一些实施方案的基础。同时刺激已经显示在模型中产生临床有效的刺激,其中当与对第二部位(例如,PTN或MPN或LPN)的刺激的共同激活一起发生时,由第一刺激部位(例如,阴部神经、骶神经和/或骨盆神经)调节膀胱。另外,通过消除第一部位对膀胱的调节,第二部位的刺激可以变得不太有效地产生或至少显示响应于刺激的膀胱调节。这些发现支持通过在患有泌尿病症的患者身上共同激活SAFN、PTN、LPN和/或MPN以及阴部神经传入部分来调节膀胱功能的新方法。因此,在图17所示的方法的一个实施方案中,可以采用步骤30至36中的

至少一个,以便阴部神经(或者骶神经或骨盆神经)和PTN、PTN神经分支或者SAFN(或分支)中的至少一个都被刺激。被配置成将刺激信号提供到被配置成刺激这两个目标的刺激器的至少一个神经刺激器的刺激方案可以被配置成例如同时或以散布的方式提供共同激活。另外,组合包括对与PTN、SAFN相关的神经根脊部位的刺激,或者它们的分支可以充当替代。

[0214] 在图10a至图10b所示的一个实施方案中,在脚的区域中的神经上的目标部位周围或紧密靠近该目标部位以及在1) 阴部神经(尿道感觉神经或生殖器背神经)、2) PTN和3) SAFN上或附近植入IPC。在一个实施方案中,可以使用多达三个独立的刺激源来将电刺激递送到这些目标神经。另外,在实施方案中,至少三个IPC 10或引线可以以手术方式放在脊神经根上或周围,所述脊神经根最能代表阴部神经PTN、LPN、MPN和SAFN的感觉传入部分,如图10a至图10b和图11所示。在这后一实施方案的一方面,表面电极可以应用在下背上,并且更具体地,可以大致对应于骶神经和腰神经的位置。刺激可以由外部刺激器和IPC 10和/或具有至少一个植入的部件的至少一个神经刺激器提供。经皮肤脉冲可以由两个或更多电极或者多触点电极的表面阵列递送(例如,使用图18a的系统,两个或更多电极可以放在患者的背上),其中在使用IPC的情况下,电极网格阵列的特定触点可以用来选择性地激活目标脊根。

[0215] 除了在具体刺激部位刺激整个阴部神经之外,由刺激方案提供的相互作用的刺激可以应用于阴部神经的具体分支中的任一个(例如,生殖器背神经或尿道感觉神经),或者应用于骨盆神经分支(例如,膀胱颈感觉神经)。另外,针对神经分支的相互作用的刺激参数可以与用于完整阴部神经的那些参数相同或不同。可以以同步或异步的方式来应用两条通路(例如,PTN和阴部神经)的电刺激的定时。

[0216] 根据两者都最大化治疗疗效和/或患者舒适度的刺激方案(例如,持续时间=5分钟到1小时)和间隔(例如,每天、每天两次或每周),可以按不同的剂量来应用针对OAB的治疗性电刺激。针对尿潴留的治疗,在排空膀胱的“预期时间”之前和期间,电刺激可以应用多达排泄前时间,诸如30分钟。另外,传感器(诸如,用于测量与膀胱容量相关的患者数据的植入传感器)可以有助于刺激定时。具有至少一个植入的部件并且具有感测模块55的刺激系统将是一个合适的候选系统,所述感测模块用于获得并评估感测数据以便由刺激模块54提供疗法的反馈或闭环控制。传感器634可以用来将感测数据提供到可植入神经刺激器,所述可植入神经刺激器可以处理数据并且随后如果值得则将这个数据传送到外部患者装置,所述外部患者装置继而可以将视觉、听觉或其他信号提供给患者,从而用信号表明准予排泄。患者可以操作外部装置来致使可植入神经刺激器停止/开始神经刺激以调节活动,诸如,提供治疗性膀胱抑制。

[0217] 基于图13至图15的结果,针对膀胱病症的治疗的另一实施方案可以涉及包括对至少一个PTN和/或SAFN分支的刺激626和阴部神经(生殖器背神经或尿道感觉神经)的伴随激活的刺激方案。由选择性PTN分支刺激来激活这些兴奋性和抑制性膀胱反射的能力表明,使用神经通路的组合刺激可以用于改善膀胱病症的疗法。

[0218] 基于图13至图15的结果,用于OAB的治疗的另一替代实施方案涉及例如针对PTN、MPN和/或SAFN在5Hz范围内提供第一刺激信号并且提供第二刺激信号,以提供同时阴部神经刺激。第二刺激信号可以在例如从5Hz到20Hz或者从2Hz到50Hz的范围内。第二刺激信号可以可选地或另外地用来刺激神经目标,该神经目标是骶神经和/或骨盆神经(例如,经由

S3)。

[0219] 基于图13至图15的结果,用于OAB的治疗的系统和方法的另一实施方案可以涉及提供刺激信号,例如,对包括PTN或SAPH分支的至少第一神经目标的10Hz刺激。第二刺激信号可以用来提供阴部神经刺激、骶神经刺激和/或骨盆神经刺激的共同激活。第二刺激信号可以在例如1Hz到100Hz下发生,并且优选地可以在2Hz到50Hz之间发生。

[0220] OAB治疗的另一实施方案涉及将大致20Hz的第一刺激信号至少提供到第一神经目标,该第一神经目标是PTN、LPN或SAFN。第二刺激信号可以使用例如大致2Hz到25Hz来大致提供阴部神经的同时共同激活。

[0221] 针对OAB治疗的另一实施方案涉及将例如大致50Hz的第一刺激信号提供到第一神经目标,该第一神经目标是PTN或LPN。第二刺激信号可以提供第二神经目标的共同刺激,这是例如在大致2Hz到50Hz下的阴部神经刺激。这个实施方案可以用来增加患者的膀胱活动。

[0222] 在另一实施方案中,向第一神经目标(例如,PTN或MPN)提供定期发生的刺激,同时长期地提供对第二神经目标(例如,S3)的刺激,诸如,由植入的神经刺激器提供,以便比单独使用后者提供更好的治疗,因为两个目标的机制不同。各种刺激方案可以被设计为以便第一和第二神经目标处的刺激可以在不同时间或重叠的时间发生。然而,如已经公开,通过对第二部位的刺激而产生的大致同时的共同激活可以增强第一部位的刺激在调节膀胱活动方面的影响。在实施方案中,用于第一部位和第二部位的刺激参数可以包括基于图13至图15的数据并选择被发现提供较大调节的那些频率的用于第二部位的刺激参数。或者,可以使用不同的刺激参数。

[0223] 增加的治疗益处

[0224] 基于图13至图15的结果,选择性地刺激各种PTN神经分支的新系统和方法可以提供改善的疗法。例如,在一个实施方案中,将大脚趾的组织或其附近的组织定为目标的刺激电极(其中返回电极位于脚的内侧表面上或其他地方)可以选择性地激活MPN。电极可以定位成向三个较小脚趾附近的组织提供刺激,以激活LPN(其中返回电极位于脚的外侧表面上或其他地方)。可以使用导电电极膏应用刺激器并将它保持在适当位置,如经常对TENS做的那样,可以由弹力带、一次性电极或袜子保持在合适的位置。为了增加神经对刺激的响应,IPC可以植入在脚中以激活目标神经。IPC也可以植入在PTN分叉之后的内踝下方,以实现MPN或LPN的选择性刺激。

[0225] 内踝附近的PTN刺激的有限疗效突出了一些选择性PTN分支刺激益处。在PTN刺激期间,聚合在PTN中的其他神经(诸如,跟骨神经)可以被电激活并且导致患者非常不舒适。此类非目标神经纤维的不必要激活可以限制刺激信号的总幅度,从而限制抑制膀胱症状所需的目标纤维的充分复原。甚至在较大幅度下,对膀胱活动的PTN调节可以小于由选择性神经分支刺激实现的那样。Su等人(Am J Physiol Ren Physiol 2012)显示出刺激幅度的上限(在大鼠身上是4xTm),超过这个的话PTNS无法抑制膀胱活动。选择性神经分支刺激可以使得能够在家或临床进行TENS疗法,而不是要求经皮刺激提供足够的能量来调节膀胱活动。

[0226] 电刺激不止一个PTN神经分支(如利用PTN干刺激发生的那样)可以导致某些神经纤维产生较小效果、没有效果、不舒适/疼痛的副作用,或者与膀胱活动的预期调节相反的效果。例如,以5Hz对整个PTN的电刺激产生在只刺激MPN时(图13、图14b)看见的类似刺激后

抑制,而经由对LPN的刺激产生很小效果或甚至相反效果。选择性地激活特定神经分支而不是整个PTN可以提供优点,诸如,较小的副作用、增加复原的神经纤维的数量以及较大的治疗疗效。

[0227] 在较高的刺激频率下,选择性PTN分支刺激可以提供生成或增加膀胱收缩并且因此提高排泄效率的有效手段。没有能力排空膀胱就是所谓的尿潴留的特征,其中在无数的因素之中,下面的病理可涉及逼尿肌活动低下。作为实例,以50Hz刺激PTN使BRC产生约30%增加,这作为%控制(刺激前),而刺激LPN产生130%的增加(图13C中的响应延伸远远超出图表的顶部)。相反,在此较高刺激频率下,MPN刺激一般产生膀胱活动的减少,而不是增加。这些数据表明,由刺激完整的PTN造成的膀胱兴奋部分地受MPN的共同激活妨碍(但PTN响应不是对PTN和LPN的调节的简单净效果)。由此,与PTN相比,将刺激器用于在LPN的选择性激活中提供至少一个刺激信号的系统和方法可以改善逼尿肌活动低下的治疗。对单独PTN分支的选择性刺激可以使用经皮刺激、TENS、eTENS、磁刺激和其他刺激方法来完成,如本文中公开。此外,评估和刺激方案两者都可以刺激LPN、MPN和PTN(以及其他外周神经,诸如,SAFN),以独特地产生不同量的膀胱兴奋或抑制。如果在疗法的评估或供应期间,具体频率和/或神经目标组合没有提供所需的调节或治疗效果,那么可以尝试替代的组合,因为它可以提供改善的疗法。提供改善调节的刺激参数和部位可以被存储(例如,作为步骤630的一部分)并且随后在疗法626期间所使用的刺激方案期间使用。

[0228] 图13至图15中呈现的数据表明,选择性PTN分支刺激可以提供将对PTN刺激疗法作出响应的患者从60%增加到70%并且提高抑制不必要的膀胱症状和治疗异常膀胱活动的程度的手段。选择性PTN分支刺激可以使用所选择的幅度和频率来激活一个神经,或者可以同时或以交替的方式应用于多个神经分支。这些实验结果是使用在6倍用于使麻醉的大鼠的脚机动地移动的阈值下应用的脉冲获得的。尽管这显著高于在人身上使用的阈值(通常是脚抽搐的阈值),但麻醉效果可以部分地负责此类较高的刺激幅度。在人身上使用的不同刺激部位和信号特性的益处可以视个体患者忍受的最大幅度而定。

[0229] OAB的诱导和维护疗法

[0230] 图22c示出作为治疗OAB的方法的本发明的一个实施方案,该方法包括将在第一治疗间隔期间提供第一治疗方案252的第一步骤(诸如,经皮地刺激PTN,这可以在临床内部或外部发生)与在至少一个第二治疗间隔期间提供第二治疗方案256的第二步骤(诸如,可以包括选择性PTN分支刺激(包括例如LPN和MPN刺激在内)中的至少一个的额外疗法)进行组合。在第二治疗方案256期间提供的疗法是使用经皮肤或经皮刺激实现的并且可以使用IPC来改善刺激。第二治疗方案256可以与初级治疗方案252(例如,临床中的经皮刺激)大致同时或在相同的治疗环节内提供。或者,第二治疗方案256可以在第一疗法252的第一治疗方案治疗之间提供,以便改善疗法(例如,在临床上基于临床的经皮治疗环节,如可以在疗法诱导期间发生)或作为维护疗法。由辅助治疗方案256提供的额外疗法可以使用被配置成提供不同类型的刺激信号的外部装置(例如,在患者家中,TENS装置)来提供。辅助疗法256的供应也可以由刺激信号和诸如RF、光/激光、声音/超声或使用如本文中公开的各种技术的其他刺激模式等形式来提供。辅助疗法256的供应可以使用IPC来实施,IPC与外部刺激器结合使用来提供电、超声或激光刺激信号其他类型的增强神经刺激,如本文中公开。辅助疗法256可以包括刺激位于皮肤上的神经分支(例如,SAFN)的辅助刺激方案,而第一疗法方案提

供刺激较深神经(例如,PTN)的第一疗法。除了提供第一和第二刺激治疗之外,在替代实施方案中,这些治疗的效果可以被评估254、258并且用来调整治疗方案中的至少一个。例如,如果疗法没有满足至少一个疗法标准,那么可以通过根据下列中的至少一个改变刺激方案来调整诸如第二治疗等治疗:从LPN变成MPN刺激、从MPN变成LPN刺激,以及改变所使用的刺激信号的特性。或者,对第一刺激方案的患者响应可以用来调整第二刺激方案256(箭头E)。例如,如果PTN的经皮治疗被发现在具体频率下产生较大治疗响应,那么相同频率可以用在选择性神经分支刺激中。或者,可以评估并选择不同的频率范围以用于辅助刺激方案。如图22c所示(箭头C和D),可以以交错的方式简单地提供初级和辅助治疗方案。当辅助治疗方案256是基于家庭时,它在第一(基于临床的)方案252再次重复之前可以重复若干次。通过这种方式,eTENS基于家庭的疗法可以用来延长发生基于临床的经皮疗法之间的持续时间。辅助治疗方案可以由患者提供每天一次或多次、每周一次或多次,或者稀少地每月一次或多次,视患者对治疗的响应而定。无论是临床还是在家提供辅助治疗方案,这都可以在30到90分钟的刺激环节期间发生。定义第一治疗252和第二治疗256的提供的方案可以定义例如治疗的持续时间、治疗间间隔以及刺激信号、目标神经和将刺激提供给目标神经的方法。这些刺激参数可以根据患者或医生基于患者响应的评估进行调整。在步骤254、258和260中发生的对治疗的患者响应的评估可以包括对患者数据的评估,并且可以用来以各种方式调整刺激治疗方案。例如,对患者响应的评估可以导致刺激治疗之间的间隔增加或减少、改变刺激参数,诸如,与波形、电流、电压、刺激部位和每次治疗的持续时间相关的那些参数。

[0231] 针对OAB的疗法的额外实施方案

[0232] 在一个实施方案中,用于改善难治患者的神经刺激治疗疗效的方法和系统包括实行组合疗法的第二治疗方案256,所述难治患者已经被评估254为对PTN治疗的第一治疗方案没有充分作出响应。该疗法可以将对PTN的刺激与对LPN或MPN的刺激进行组合(或者LPN可以与MPN组合)。刺激是经皮肤、有或没有IPC、经皮中的至少一个,或者可以由具有脉冲发生器的至少一个植入的神经刺激器装置提供。由于LPN和MPN可以与PTN刺激提供不同的疗效,因此,组合疗法刺激可以比这些单独刺激中的任一个提供更大且更一致的结果。该疗法也可以应用于并不难治的患者。组合疗法可以同时进行、在不同时间进行(以避免相互作用),并且可以在单侧进行,或者一个刺激信号可以应用到身体的左侧而另一个应用到右侧(例如,双侧刺激)。当这个疗法由一个装置50完成时,该装置应具备信号发生器,该信号发生器被配置成提供至少两个独立的刺激信号,以刺激患者的两个疗法目标并且在每个部位实施单极或双极疗法。信号发生器模块62可以含有两个脉冲发生器,每个脉冲发生器被配置成根据疗法方案中定义的组合疗法来提供应用于被装置50的刺激器刺激的神经的所选择的刺激方案。

[0233] 由于组合治疗不允许对单独治疗的评估,因此,治疗具有膀胱病症的患者的系统和方法可以包括在第一时段利用第一刺激方案来治疗PTN 252,并且随后如果对刺激的响应的评估254指明刺激没有效,则选择替代的第二治疗方案256以提供LPN或MPN中的至少一个。或者,LPN的治疗后面可以是刺激PTN或MPN的第二方案。

[0234] 用于提供神经刺激的系统和方法

[0235] 图18a示出可以用来实现本发明的方法和系统的神经刺激装置50。所示装置50具有可以被包括在各种实施方案中或进行调整的许多模块和部件。装置50包括控制模块52,

该控制模块具有处理器和控制电路,以用于根据用户输入和/或存储在方案与参数模块66中的治疗方案和参数来控制各种其他模块,诸如刺激模块54和感测模块55。治疗方案可以包括刺激方案、感测方案和评估方案。这些方案可以使得装置50能够相对于感测数据的评估、事件的检测、患者输入、时间间隔以及可以导致疗法的选择、提供和调整的其他触发情况来响应地调整其操作。装置50也可以只是连续地提供刺激。控制模块52具有包括实时时钟和计时器的计时模块56、包括至少一个处理器的处理模块58,该至少一个处理器用于操作软件以及处理存储在存储器模块60中并且允许控制装置50操作的信息和参数设置。刺激模块54可以控制至少一个波形发生器/信号处理器,诸如含有电路的模块62,该电路用于生成供输出的脉冲或任意波形,包括将由一个或多个电刺激器、磁刺激器、光学刺激器、声音刺激器、超声刺激器或其他类型的刺激器使用的交流(AC)和/或直流(DC)信号。感测模块55(图18b中示出)可以在AD/DA电路允许信号发生和采用时被实现为AD/DA模块64的一部分,并且含有用于调节和分析感测数据的电路和方案,而且也可以将电力提供到传感器和/或与传感器通信。处理模块58使得能够评估感测数据并且可以提供被定义为导致刺激的递送或调整的事件的检测。这可以以闭环的方式发生,或者可以导致信息(关于感测数据的信息)或信号(闪光灯)被诸如外部患者装置72或医师编程器70呈现给装置50的用户,用户随后可以提供或调整疗法。处理模块可以有助于例如处理数据,作为诸如38、40、42和258的步骤的一部分。例如,感测数据可以与至少一个治疗标准进行比较,并且如果通过该标准,则不改变刺激(或不提供刺激),而如果没有通过治疗标准,则调整或提供刺激,如由刺激方案定义。处理模块58可以被配置成存储历史数据记录以便跟踪患者数据,以及可以尤其有助于当患者在家使用系统时允许医生或患者评估依从性的使用和依从性数据。AD/DA模块64允许转换输入和输出信号以及放大、数字信号处理、滤波、调节,并且也含有安全电路以确保患者安全。AD/DA模块64也可以含有用于将不同传感器或刺激器上的信号进行多路复用的电路。设备50也包括通信模块68,其用于提供与其他装置(例如,具有通信电路和/或RFID识别构件以与装置50通信的IPC、医师编程器70或患者外部装置(EXD)72)的有线和/或无线通信。通信模块68可以直接、经由EXD 72、蓝牙或WiFi连接与远程医疗设施处的计算机(其可以充当允许远程发生装置通信和编程的第二类型的医师编程器70')通信。通信模块可以将信号提供到收发器,所述收发器提供无线电力和/或数据信号到诸如神经刺激器的可植入部件的单向或双向通信。所有的有线或无线通信都可以至少部分地使用互联网、局域网来实现,并且也可以包括用于与其他装置进行磁通信、射频(RF)通信、光学通信、声音通信和/或其他模式的数据和电力通信的手段。通信模块68和/或EXD 72可以包括用于使用可以控制相关装置的通信/接口端口82来建立WiFi通信、蓝牙通信、蜂窝通信、磁通信、磁感应通信、微波通信、RF通信、电通信、光学通信、声音通信、RFID通信或其他类型的通信的电路和例程。通信模块68被配置成与USB连接器等一起使用。装置50的通信模块68以及可以设在刺激器14和/或IPC 10上的通信电路可以进行操作以使用近场、远场、感应、磁共振感应部件、线圈、天线和/或整流天线、光学传感器和刺激器、声音刺激器和传感器等来发送或接收信号。这允许本发明的具体实施方案的任何外部与内部部件之间的识别、数据或电力信号的成功通信。设备50还具有电源模块74,该电源模块可以包括部件,诸如,电池、AC和DC转换器、可与无线信号的收获或传输相关的用来对与电力的转换或提供相关的整流天线和电路所利用的无线电力信号进行整流的二极管,并且可以提供用于通过通信/接口端口82中的

至少一个来连接到有线电源的电源线。在一个实施方案中,提供与疗法相关的刺激的刺激器的处理器驻留在医师编程器70内,该医师编程器可以实现为可计算和提供模型结果数据的膝上型计算机。这些数据可以由医师使用,并且可以由神经刺激系统的控制电路使用,以调整和控制刺激电路,以便根据刺激方案将刺激提供给患者。在一个实施方案中,执行刺激的计算机模块基于从患者扫描到的成像数据(诸如,收集的MRI或超声检查)进行调整,以便反映刺激目标所在的患者的身体的区域的物理特性。刺激网格阵列100的激活和控制可以根据刺激提供的结果来进行,以便增加IPC将成功地用来增强目标组织的刺激的可能性。

[0236] 通信模块68可以与用户接口模块76结合工作,该用户接口模块含有用于将信息呈现给用户(例如,患者或医师)并且从用户获得信息/输入的硬件和软件。尽管装置50可以与医师编程器70或患者编程器72通信,诸如,可以由专门装置、智能电话或平板计算机实现,但装置50也可以具有带相关电路的至少一个信号模块78并且控制显示器79,该显示器用于以文本和图形格式呈现视觉数据并且用于呈现与疗法的提供相关的警告,而且含有用于呈现听觉信号的扬声器。信号模块78可以具有通过通信模块68与扬声器或声音换能器(诸如,助听器)通信的支持蓝牙的声音系统。装置50也可以含有患者接口模块80,该患者接口模块具有诸如键盘、球形钮、开关等控制件,以允许用户诸如通过菜单引导系统来提供输入,以及通过手动地调整与装置的操作相关的球形钮来调整装置的操作。显然,诸如模块78、79和80的各种模块也可以在医师编程器70或患者编程器72内实现。

[0237] 控制模块52和波形发生器模块62两者都可以被配置成具有安全硬件和软件例程,包括校正例程以校正设备50并且确保适当地起作用。在一些实施方案中,控制模块52允许根据存储在装置存储器中的方案并且根据可以由患者接口模块80所获得的用户手动输入调整的参数来实施刺激程序,但安全例程可以将调整限制为安全的。

[0238] 装置50可以使用至少第一刺激器管道84、第二刺激器管道86来将信号传送到第一刺激器88和第二刺激器90。在一个实施方案中,管道包括单股或多股导电、绝缘电极引线,并且刺激器可以是导电的皮肤电极。第一管道84具有第一端连接器92,其可以含有电耦合到接口82的第一刺激器接口端口83a的插头。第一刺激器88优选地使用刺激器连接器89a固定到刺激器管道84的第二端连接器94。刺激器连接器89a可以是适配器,诸如,被配置成与第二端连接器94a连接的金属搭扣。

[0239] 第二管道86也具有第一端连接器92b和第二端连接器94b。第二管道86的第一端连接器92b电耦合到第二刺激器接口端口83b。第二刺激器90可以使用导电连接器89b连接到第二管道86的第一端连接器94b。第二刺激器接口端口83b可以连接到TMS装置,以控制作为本发明的系统和方法的一部分的磁刺激的提供。

[0240] 示出允许使用另一刺激器的额外导线接口端口83c。此外,接口端口83可以连接到传感器,而不是刺激器。另外,当刺激器是例如皮肤电极时,电极便可以在不同时刻充当刺激器和传感器两者。换言之,在发生感测的时段期间,当感测模块而不是刺激模块针对特定端口操作时,刺激电极88可以充当传感器。

[0241] 接口端口83a到83c可以各自被配置成连接到具有多个导线的管道。配置在刺激器上的刺激器连接器89可以被配置成接收多个管道端部连接器。例如,管道84可以实现为带状电缆,其终止于具有被配置成附接到至少一个刺激器端部连接器89的多个触点的端部连接器94a,并且另一端92a被配置成插入接口端口83,该接口端口被配置成操作与管道84的

通道相关的多个触点。因此,在一个实施方案中,代替具有一个极性的单个导电表面,刺激器可以实现为至少一个双极电极,其具有由两个刺激器连接器89(未示出)连接到装置的电路的第一触点96和第二触点98,所述第一触点和第二触点被配置成附接到管道84的至少一个端部连接器94a,并且可以被非导电表面97分开。在一个实施方案中,双极电极部件包括触点96、98和已经与IPC长度配对的非导电表面97。触点96、98可以分别充当阳极和阴极,或者可以两者都是阳极或阴极,其中位于其他地方的另一电极用来完成电路。在一个优选的实施方案中,非导电表面将具有与本发明的IPC的宽度“W”相同的宽度。在一个实施方案中,非导电表面可以是透明的,以使用户可以看见皮肤下方的IPC或皮肤的表面上的标记,以便在刺激器附加到患者身上期间帮助对准。另外,刺激器可以被配置成具有以网格图案或其他方式布置的多个触点的电极网格或多电极阵列100,每个触点被配置成与连接器89的唯一触点并且随后与管道84的通道通信,以便在刺激期间可单独地操作。在用于皮肤表面上的一个实施方案中,不同于通常使用针状电极来刺激体内神经的“Utah”阵列,触点可以驻留在柔性或刚性基板上并且为约 $1\text{cm} \times 1\text{cm}$,其中单独触点之间的 0.5cm 的非导电材料距离可以使用单独导线路由到与装置50通信的具有多个触点的接口。或者,网格的单独触点可以被并入在网格阵列中的信号路由/多路复用器电路激活,以例如在处理器52的控制下将电信号路由到合适的电极触点。在一个实施方案中,使用装置50的刺激模块54中的信号路由和控制电路来提供空间或时间空间定义的刺激模式,电极阵列100的单独电极触点可以用于电刺激患者并且改进与IPC或目标神经的对准。网格阵列刺激器100可以含有信号路由器以便导致在刺激模块54的控制下使用网格阵列的触点来实施空间或时间空间模式,或者模块本身可以含有多路复用器。电极网格100也可以并入光学元件,诸如,LED,其可以帮助将有源网格元件的形状可视化并且将有源电极网格区域与患者8的皮肤20的区域或者与植入的IPC对准。接口端口83也可以采用有线或无线的方式连接,以与各种传感器通信和/或为其供电,诸如,被配置成测量膀胱活动、膀胱压力、膀胱充满度或者与治疗中的病状或病症相关的其他特性的传感器。除了传感器/刺激器电极88、89之外,没有示出额外的传感器和刺激器以避免图的混乱。治疗方案可以存储在方案与参数模块66中,从而导致网格阵列以帮助将网格的有源元件与IPC的边缘对准的方式使用2个或更多唯一行刺激来提供刺激。例如,网格阵列刺激器100可以具有10行触点和12列触点的网格。一个刺激方案可以具有其中由行1和10的所有元件提供刺激信号的第一步骤、其中由行4和10提供刺激信号的第二步骤,以及由行8和10提供刺激的第三步骤。在每个步骤中,提供1分钟的唯一行激活,并且在30分钟的刺激时段内,阵列刺激器的行和植入的IPC的边缘有可能大致对准。在此实例中,在30分钟的刺激时段内,这个刺激方案至少10分钟应与eTENS系统部件很好地配对。此外,代替在激活期间使用整个行,阵列刺激器可以激活行1的电极触点元件1到4、行4的元件5到8以及行8的元件9到12。代替水平行,网格刺激器也可以激活其他图案,诸如,对角行,以便提供相对于IPC的边缘正确地定向的刺激阵列。最后,网格阵列可以使用任意图案而不是行,并且网格元件不需要是正方形的。

[0242] 非导电表面97的宽度可以设置成由IPC提供改善的刺激。例如,图3A至图8B的数据支持具有步骤1的方法的一个实施方案,其中诸如IPC的宽度或长度的方面有关它的植入深度(例如,从皮肤刺激器到IPC的距离)进行调整/选择。在步骤2中,至少一个刺激器的物理特性(例如,刺激器与第二刺激器的边缘之间的距离,或刺激器的边缘的位置)便可以根据

IPC的至少一个物理方面(例如,IPC长度)进行设置,以便提供目标神经的‘配对’和改善激活。在步骤3中,使用至少一个适当配对的刺激器将治疗提供到IPC。

[0243] 针对设备50描述的模块仅仅是出于说明的目的,并且由本发明的系统使用的装置50可以利用比图18a或图18B所示并且本说明书中描述的少或多的模块和系统部件来实现,或者可以在替代实施方案中实现。例如,代替具有方案与参数模块66,与刺激方案和参数相关的信息可以简单地存储在存储器模块60中。类似地,代替具有刺激模块54和波形发生器模块62,可以由含有这些模块的AD/DA模块64以及提供刺激和感测所需的所有其他必需硬件、软件和/或代码来实现等效的功能。因此,在装置50中,可以省略所公开的部件并且模块可以与其他模块通信并且共享其他模块的资源。图18a中所示的装置50的任何模块都可以在图18b的医师/患者编程器70或EXD72或者神经刺激系统中部分地或完全地实现。模块可以在装置50壳体内或者可以存在于外部并且以有线或无线方式通信。

[0244] 设备50可以实现为控制附件的便携式或台式工具。系统可以至少部分地实施为插入到智能电话或平板计算机中或者与智能电话或计算机通信的定制硬件,以便图18a中所示的模块中的一些由智能电话或计算机实现。装置50应具有附件端口,诸如USB端口,以允许与其他系统部件和附件进行有线通信和连接。

[0245] 装置50可以使用并入在壳体本身内而不是由导线连接到装置50的刺激器。在这种类型的实施方案的一个实例中,刺激器可以被配置成可重复使用的电极刺激板,而不是一次性电极。设备50也可以使用包括针状电极的经皮刺激器。设备50可使用由诸如Uroplasty和Electrocore以及Medtronic公司推销的电刺激器来实现,以用于提供包括电刺激和磁刺激在内的各种类型的刺激。在本发明的替代实施方案中,刺激器可以被配置成与IPC或可植入有源部件(IAC)(诸如被磁驱动的那些)一起工作。由装置50使用的刺激器可以是在可植入部件中和周围和/或在组织本身中感生磁场的线圈。一般来讲,相对于提供疗法显而易见的是,IAC、IPC或者使用具有至少一个触点的可植入脉冲发生器和刺激器电极的传统神经刺激系统全部都可以相对地互换使用,以便使用本文中公开的方案和神经目标来提供刺激。

[0246] 经皮组织刺激系统可以含有用于生成刺激信号的信号发生器。信号发生器可以与IPC或IAC结合提供适于至少一个刺激形式(诸如,电刺激、磁刺激、(超)声刺激、光学刺激、热刺激或其他直接刺激组织的方法)的刺激信号。也提供耦合到所述信号发生器的至少第一刺激器,并且它适合与患者相邻地安置,以便提供信号来调节患者身上的目标组织。在一个实施方案中,至少第一IPC与目标组织相邻或邻接地定位,以用于由刺激器提供的信号来增强对所述目标组织的调节。刺激器和IPC可以配对,以便相对于在缺少IPC时发生的调节而言增强对组织的调节。

[0247] 在刺激器经皮肤地提供磁刺激或电刺激的一个实施方案中,IPC被配置成具有导电的至少一部分。被配置成将磁刺激提供到组织的具有至少一个刺激线圈的刺激器的装置在以下文件中公开:标题为“Trajectory-based deep-brain stereotactic transcranial magnetic stimulation”的US8,052,591;和标题为“Transcranial magnetic stimulation for improved analgesia”的US2013/0317281;和标题为“Magnetic electrode for delivering energy to the body”的US6,453,204;和标题为“Electrical and magnetic stimulators used to treat migraine/sinus headache, rhinitis, sinusitis,

rhinosinusitis, and comorbid disorders”的US8,676,324;标题为“Systems and methods for vagal nerve stimulation”的US2014/0247438;以及标题为“Method and Apparatus for magnetic induction therapy”的US 8,435,166,它们全部以其全文引用的方式并入本文中用于所有目的,并且所述装置可以实现为本发明的系统的一部分。当磁线圈用来提供磁场时,信号发生器62可以充当能够对磁线圈刺激器供电的脉冲发生器。

[0248] 在刺激器提供声音刺激的一个实施方案中,IPC被配置成具有响应于声音刺激信号的至少一部分。例如,IPC可以被配置成具有一部分,该部分的物理特性(大小、密度、形状、结构)允许它比人体组织更多地吸收、反射声能量或与声能量共振,以便增强对相邻神经组织的活动的调节。被配置成将超声刺激提供到组织的装置在以下文件中公开:标题为“Ultrasound Neuromodulation for Cognitive Enhancement”的US20140194726;标题为“Transcranial ultrasound systems”的W02014127091;标题为“Ultrasound macro-pulse and micro-pulse shapes for neuromodulation”的US20110270138;以及标题为“Ultrasound neuromodulation of the sphenopalatine ganglion”的US20110190668,其使用耦合到信号发生器62的超声换能器的至少一个刺激器,它们全部以其全文引用的方式并入本文中用于所有目的,并且所述装置可以实现为本发明的系统的一部分。

[0249] 在刺激器提供光学刺激的一个实施方案中,IPC被配置成具有响应于光学(例如,激光)刺激信号的至少一部分。例如,IPC可以具有一部分,该部分的特性(大小、形状、结构、反射、吸收)允许它比人体组织更多地吸收或反射光能,以便允许IPC调节相邻神经组织的活动。被配置成将光学刺激提供到组织的装置在标题为“Baroreflex modulation using light-based stimulation”的US8,715,327中公开,其使用诸如二极管等光源作为刺激器,以其全文引用的方式并入本文中用于所有目的,并且所述装置可以实现为本发明的系统的一部分。

[0250] 当IPC与基于电、磁、声音或光的刺激结合使用时,它可以实现为神经套管、实心杆、空心杆、网状结构,或者允许IPC增强由充当本发明的刺激器的至少一个换能器供应的形式特定能量的其他结构。

[0251] 相对于在没有至少一个IPC的情况下发生的刺激而言,用于提供由一个或多个IPC提供的增强电刺激的方法和系统被称为“eTENS”。当刺激器和配对的IPC利用超声组织刺激时,这被称为“eUltrasound”;当刺激形式是光时,它被称为“eLaser”;并且当形式是应用到组织目标的磁场,这可以或也不需要将磁场传输通过颅时,它被称为“eTMS”。使用无源元件来增强、集中、偏置或以其他方式增强外部应用的刺激对组织调节的影响也可以延伸到其他刺激形式。

[0252] 提供经皮肤神经组织刺激的方法可以包括:操作信号发生器62以用于生成刺激信号并且操作耦合到所述发电机62的至少第一刺激器;和与患者相邻地安置刺激器,以提供信号来调节患者体内的组织目标;以及目标组织相邻或邻接地植入IPC,以用于增强由刺激器提供的信号对所述目标组织的调节。相对于在缺少IPC的情况下的调节,由电、磁、光学或超声换能器提供的刺激信号可以导致对组织的增强调节。

[0253] 图18b示出刺激系统,该刺激系统被配置成将电刺激提供到组织目标(诸如,IPC附近的组织),并且可以由植入的装置110实现,诸如使用深部脑刺激或脊髓刺激的可植入神经刺激器。植入的装置110具有现代可植入神经刺激器中通常提供的所有电子器件,包括提

供用于控制52、刺激54、通信68、计时56和电源74的部件,所述刺激可以包括电荷平衡电路以防止电极组织接口处的问题以及诸如限流器的安全电路,所述电源可以包括电池和基于线圈和/或基于天线的再充电电路以用于获得无线供电。感测能力也可以经由感测模块55来提供,所述感测模块可以含有例如加速计、角度/位置传感器并且可以与设置在装置110的壳体上的传感器通信。类似于刺激模块54,感测模块55可以与连接到装置头部端口112的管道114或附件端口通信。可以为可植入装置服务的图右侧的虚线框上示出的其他模块已经在图18a中评述。植入的装置110将具有端口112,以用于牢固地连接到电管道114(其可以具有中介连接构件115以连接各种类型的可植入电极管道和传感器),并且用于沿着管道的长度将刺激脉冲波形传送到至少一个刺激器116,诸如,含有至少一个触点但通常是多个触点以使得能够发生双极刺激的刺激电极。在图18b中,管道114的远端尖端处有多个触点。在至少一个IPC与植入的装置110一起使用但不连接到该装置的本发明的一个实施方案中,IPC将优选地具有与刺激器116的两个触点之间的触点间距离成比例地设置的长度,并且优先地,IPC长度将与触点间距离相同。另外,至少一个IPC的边缘将优选与刺激触点中的一个的边缘对准。在单极刺激的情况下(例如,尖端到容器),电极触点可以制成比IPC的长度长。在此实施方案中,IPC用来刺激没有紧邻通过管道物理连接到神经刺激器的刺激器引线的组织目标。

[0254] 植入的神经刺激器装置110可以是市场上认可的任何装置,诸如,Restore™神经刺激器,其可以基于包括患者姿势(例如,坐下到躺下,从躺下到站立)在内的因素在慢性疼痛的治疗中调整刺激。设备可以由诸如针对骶神经调节的InterStim®系统、用于在癫痫的治疗中向脑部提供响应性神经刺激的Neuropace系统或者由Cyberonics提供用于治疗例如癫痫和抑郁症的迷走神经刺激系统等装置实现。在一个实施方案中,代替定位在躯干中或附近以提供脊髓刺激,神经刺激器位于下肢部位中,诸如,在脚踝与膝盖之间。也可以使用诸如BION的微型神经刺激器。

[0255] 图19示出可以与皮肤或经皮连接一起使用来实现本发明的外部电神经刺激器120的示意图。例如,刺激器可以向电极122a、122b提供经皮刺激,以刺激患者的神经(例如,腰神经或骶神经)(诸如,在试验刺激时段期间可能发生,以在一个或多个候选部位评估对刺激的患者响应)。外部神经刺激器50也可以提供终止于皮肤电极130的刺激管道84,所述皮肤电极放在植入在诸如骶神经或腰神经等脊神经根上或附近的一个或多个IPC 131a、131b的浅表。根据本发明的原理和创新模型,IPC可以放在刺激电极触点130附近并且可以具有所选择的形状、定向和与刺激电极的距离,以便可以选择性地刺激目标神经,而同时最小化或防止并非刺激的目标的附近神经的激活。用于刺激诸如脊根目标等目标的一些引线和植入引线的方法在以下美国申请中公开:No.20140343656(授予Wechter)、No.20140324144(授予Ye)、No.20140324133(授予Deisseroth)以及No.20120203308(授予Gerber)、No.PCT/US2014/029683(授予Perryman)和No.20140081363(授予Clark),它们可以被本发明使用并且全部以引用的方式并入本文中。例如,标题为“Single and multi-polar implantable lead for sacral nerve electrical stimulation”的US 20010025192中公开的刺激器、涂料器和支撑结构的类型可以用于刺激本文中公开的各种脊根,并且以引用方式并入。应理解,在不脱离本发明的情况下,使用利用可植入神经刺激器的神经套管的任何实施方案可以使用传统引线而不是神经套管。

[0256] 在一个实施方案中,经皮刺激电极122a、122b分别刺激位于腰神经和骶神经目标处的神经套管IPC 10、131b。如果发现任一或两个部位都可用,那么可以植入神经刺激器并且附接到神经套管以继续疗法。或者,IPC可以作为eTENS系统与外部皮肤刺激器(类似于130,但未示出以避免图混乱)结合操作,该外部皮肤刺激器从外部装置50接收刺激信号。

[0257] 利用IPC技术有差别地激活神经通路的一个或多个子集可以提供以下优点:(1)改进所选择的治疗后果的调节,(2)减少至少一个刺激诱发的副作用,(3)提供与多个IPC中的每个相关的伴随但唯一的刺激,以便提供与特定躯体神经或自主神经(诸如沿着这些神经的区域)相关联的生理响应的选择性调节,(4)提供伴随但唯一的刺激,以抑制与躯体神经或自主神经相关联的一个或多个生理响应,其中已经植入IPC,(5)提供用来激活和抑制与躯体神经或自主神经或者两者相关联的不同生理响应(直接响应或反射性响应)的刺激的混合,以及(6)提供对特定运动响应和响应通路的改进选择性调节。在一个实施方案中,通过管理一个或多个IPC的物理维度(例如,长度)与一个或多个对应刺激器的近似维度之间的关系来实现选择性神经刺激。这个关系可以遵循使用例如图4至图8的结果导出的原理。

[0258] 图20A示出被配置成用于多个神经目标(标记为神经1和神经2)的选择性激活的系统的实施方案。该系统(或模拟该系统的模型)可以由紧密地靠近神经组织目标放置或放在其周围的两个或更多IPC组成,以帮助提供位于体内的单个或多个神经或组织(例如,肌肉组织、结缔组织和脂肪组织)的选择性激活。在一个实施方案中,这个策略可以使用双极电极实施,其中IPC长度(L1b、L2b)被近似为表面刺激电极之间的距离(D1a、D2a)。沿着神经的长度行进的所有电极和IPC可以相对于每个系统部件的近端(Pe)和远端(De)安置。IPC距皮肤表面的深度(D2a、D2b)可以改变。根据与增强神经调节相关的本发明的发现,IPC的长度、厚度、形状、电导率和边缘位置中的至少一个可以根据其他系统特征进行设置(“配对”),例如,距表面的距离、刺激器边缘的位置、表面刺激器之间的距离,或者一个或多个表面刺激器的其他维度。表面刺激器可以连接到能量的来源,诸如,刺激发生器,并且可以被配置成驻留在单个非导电支撑背衬结构上,以便维持适当的电极间间距和定向(例如,D1a)。尽管所示刺激器的定向全都相同并且与IPC的边缘对准,但将一个或多个刺激器倾斜一定量(例如,+/-30%)可以增加表面刺激器的边缘的一部分将与IPC的边缘相交的可能性,并且这可以被发现是优选实施方案,因为它有助于以相对于边缘位置所需的较少准确性来设置系统。系统可以使得能够使用给定的刺激参数集(例如,具体幅度、频率、脉冲宽度、猝发模式、持续时间、波形和占空比)来激活单个神经束,或者利用相同或不同的刺激参数集来调节两个或更多不同的神经通路。表面刺激器1、2和3可以独立地操作,或者刺激器2可以是刺激器1和3的公共回路。当用来刺激诸如膝盖下方的那些神经时,可以针对患者的双腿来实现系统配置,以提供双侧刺激。

[0259] 图20B示出通过使用单极刺激表面电极138a、138b由增强型经皮肤神经刺激(eTNS)进行的选择性神经激活的另一实施方案。每个IPC 134、136和对应的“配对”电极(分别是138a和138b)的物理维度被选定为匹配,以便提供选择性eTNS(即,所选择的神经目标的改善神经兴奋性)。在这种情况下,两个无源IPC 134、136的长度(实现为放在神经1和2周围的神经套管形状因数)分别是L1b和L2b。每个单独神经的选择性激活由通过表面电极1和2(经皮肤地)应用电脉冲来实现,其中通过将IPC+刺激器对的边缘进行匹配来改善选择性增强。通过每个表面电极递送的刺激将反过来主要导致在每个相应的神经中对应地生成动

作电位。在示例性单极实施方案中,至少IPC的近端边缘(“Pe”)或远端边缘(“De”)优选地与对应表面电极的边缘对准。在一些单极和双极实施方案中,刺激器和IPC“对”的长度上的对应以及IPC和表面电极的边缘的对准可以是改进单独神经的选择性激活的重要因素。尽管在图中,L4a和L1b似乎是约相同的长度,但L4a可以比L1b大或小(即,刺激器长度可以>、=或<IPC长度)。根据本发明的原理,刺激器-IPC对可以进行匹配,以提供增强的刺激。刺激系统的所有物理参数都可以使用本发明中公开的模型进行模拟,以便确定个体患者的改进实施方式。

[0260] 图21示出用于激活头部、颈部和上胸部的神经(诸如,自主神经系统的那些神经)的系统实施方案的示意图。系统可以被实施来刺激迷走神经140,以使用IPC#1 142a来治疗癫痫、偏头痛、血压、抑郁症或呼吸病症。所示第二IPC 142b被植入以激活棕色脂肪组织或“BAT”148内(例如,在锁骨上的位置)的交感神经,以治疗肥胖症。所示表面电极1 150a和2 150b在对应植入的IPC的对侧,以便避免图的混乱,但根据本发明的原理,通常将位于IPC的同侧并且与IPC适当地对准。

[0261] 迷走神经140(或所选择的纤维)或者BAT 148内的神经组织的选择性激活可以分别由刺激器电极1 150a或电极2 150b实现,任一电极可以充当阳极或阴极。在单极配置中,用于电极1或电极2的返回表面电极可以放在解剖学上合适的位置,该位置被选定为导致返回电极部位处的最小不必要的生理或感觉活动(例如,刺痛)。返回电极可以放在上部肩膀或臀部。电刺激也可以以双极方式发生,其中每个表面电极是双极的(具有2个相反极性的触点)并且优选地放置成使得触点的至少一个边缘与IPC的两个边缘之一对准(见图20A中的IPC#2与刺激器#2的对准)。

[0262] BAT刺激可以包括相对于IPC在外侧放置一对表面电极,而迷走神经刺激可以包括将一对表面电极放在IPC的吻侧和尾侧。在另一实施方案中,可以以手术方式双侧安置两个IPC(例如,以刺激左和右颈迷走神经)。迷走神经或位于BAT内的自主神经的激活可以以单极方式实现,其中第一表面电极放在左IPC上方并且第二电极(即,返回)放在对侧IPC上方。每个表面电极可以充当阳极或阴极。为了帮助分隔,两个或更多电极可以安置在非导电支撑背衬结构上,诸如,泡沫垫,并且每个触点可以连接到相应极性的电源。

[0263] 在一个实施方案中,IPC#3 142c可以放在上后部或者头部、脸或耳朵中的位置,以治疗诸如阻塞性睡眠呼吸暂停和头痛等病症,如将公开。在一个实施方案中,磁刺激器152可以在IPC附近的组织中感生场,从而在组织中造成电场并且允许组织目标的选择性激活。

[0264] 有源和分布式实施方案

[0265] 尽管此处示出的系统和方法不具有路由到刺激电极的拾取电极,但此处报告的发现可以具有针对此类系统的暗示。在一个实施方案中,本发明的原理可以用来配置和改进刺激路由器系统(SRS),诸如,授予Glukhovsky的标题为“Implant system and method using implanted passive conductors for routing electrical current”的US 8,332,029所述,其转让给Bioness公司。例如,SRS的“拾取电极”可以被配置成以根据本发明的方式接收由至少一个选择的刺激器提供的场。例如,根据本发明的原理,SRS可以包括具有物理维度并且与至少一个外部刺激器对准的部件。

[0266] 在一个实施方案中,IAC可以实现为从外部磁刺激器获得电力并且配有电路以将磁能转换成电能的植入的神经刺激器。尽管图21的磁刺激器152和IPC#3 142c使用无源

IPC, 但一个替代实施方案可以使用被配置成与IAC一起工作的刺激器152', 该IAC具有有源部件142c', 诸如无线电力接收器544和相关电路, 以用于控制磁场的收获来产生电刺激信号。任一系统可以使用诸如图22b所示的方法进行操作, 在一个实施方案中, 该系统与IPC一起在选定的持续时间内提供刺激, 以便确定(通常较大的)装置随后是否应长期地植入在患者体内, 诸如, 可植入的长期迷走神经刺激器。与筛查相关的本发明的实施方案可以使用类似于下列的系统来实现: 标题为“Neurostimulator system apparatus and method”的美国申请20130310895中公开的磁驱动神经刺激器, 或者授予Simon等人的标题为“Non-invasive electrical and magnetic nerve stimulators used to treat overactive bladder and urinary incontinence”的美国申请20120101326中公开的磁驱动神经刺激器, 它们以其全文引用的方式并入本文中用于所有目的。

[0267] 被设计成穿透中介组织的电场的生成可以由被配置成生成电场的表面刺激器提供, 其中场线一般在将被调节的一个或多个神经的纵向上延伸。在实施方案中, 刺激器可以沿着诸如神经的组织目标的纵向轴线分开, 以有助于此类电场的生成。电场也可以被配置成在大体上平行于将被调节的组织或神经的至少一些部分的纵向的方向上延伸。例如, 与神经相比, 基本上平行的场可以包括比起横向而更多地在纵向上延伸的场线。以这种方式对电场定向可以有助于电流流过神经或组织, 从而增加引起动作电位感生调节的可能性。因此, 在一个实施方案中, 至少一个IPC的定向沿着神经的长度定向, 以便保持与类似地定向的至少一个刺激器有效地配对, 以提供对神经的增强调节。

[0268] 用于筛查和治疗的组织调节。

[0269] 在一个实施方案中, IPC 10可以被配置成在准许对目标组织(即, 神经12)的调节的位置植入到受试者体内, 该神经的位置使得中介组织存在于IPC 10与神经12之间。中介组织可以包括肌肉组织、结缔组织、器官组织或任何其他类型的生物组织。IPC 10的位置不要求与神经12接触便可实现有效的神经调节。然而, 为了有效的神经调节, 优选将IPC 10放置成与神经12直接相邻, 使得存在很少的中介组织。在植入程序期间, 可以针对IPC 10来测试刺激的位置和量, 以便评估各种刺激方案的适用性、植入物部位、对刺激的响应或疗法的效果。也可以评估刺激器的候选位置。可以相继地测试和调整IPC和刺激器“对”, 直到发现提供组织目标的充分刺激以满足选择的标准或治疗标准的设置为止。此外, 在植入程序期间, 可以评估不同尺寸、形状和数量的IPC和刺激器。

[0270] 刺激器14可以被配置成在患者8外部的位置使用, 直接接触或靠近患者的皮肤20。将磁场提供到IPC附近的组织或提供到IPC本身的刺激器不需要直接驻留在皮肤上。或者, 刺激器14可以被配置成经由粘合剂或者弹力带、袜子或用来将刺激器14保持在合适位置的其他固定机构而附接到患者的皮肤20。刺激器14应被放置成通过适当地安置、定向、倾斜和/或被配置成具有物理维度而与IPC配对, 以便IPC有效地提供增强调节。至少一个IPC和至少一个刺激器的维度可以根据在对患者的刺激期间这两个系统部件之间将存在的距离进行调整或选择。

[0271] 筛查。

[0272] 作为筛查方法, eTNS具有优于使用经皮刺激(PNS)的优点。一旦IPC被植入, 则相对于增加靠近IPC的神经的具体部分的激活功能而言, 它的效果可以保持非常恒定。在PNS的情况下, 在每个刺激环节开始时, 针必须插入并且正确地安置在皮下空间内。此外, eTNS可

以允许在家发生筛查时段,因为患者不需要经历皮肤的重复穿刺。因此,eTNS允许可涉及更频繁的神经刺激的筛查/治疗程序。在一天内或几个月内的每天可以发生多次治疗。这在需要就诊时比较困难。另外,如果刺激器附接到人的皮肤以便在正常的日常活动期间进行刺激(也许是每天几个小时),那么eTNS提供优于PNS的明显优点,因为它可以在不麻烦患者的情况下长时间地发生。由于昂贵的临床植入的神经刺激器的植入更具侵入性,因此,IPC的快捷方便植入可能是患者和医生需要的,作为确定合适的疗法过程的第一步骤。当IPC体现为简单便宜的导电套管时更是如此。eTNS还提供优于需要临时经皮引线的方法的优点,因为IPC方法具有较少的感染风险。在筛查期间使用的IPC可以被配置成具有连接器(例如,IS-1适配器)的神经刺激器电极,如果筛查结果确定能保证完全可植入的长期刺激器,则该连接器可以连接到植入的装置。

[0273] 在一个实施方案中,至少两个不同的IPC可以用于筛查或治疗疗法。图22A示出以下方法:植入长度L1和L2的第一IPC 200和第二IPC 202,并且随后定位至少第一和第二刺激器204,以便有可能分别刺激第一IPC和第二IPC。在部件配对之后,可以由两个配对的刺激器-IPC对206、208中的至少一个来提供治疗。

[0274] 图22b示出将eTNS用作筛查治疗候选患者的方法的方法,所述患者可能受益于各种类型和模式的神经调节疗法(例如,完全植入的系统)。在一个实施方案中,方法包括在患者体内在患者的解剖目标近端植入至少一个导电植入物的步骤210。该目标被选定为将在该方法的步骤期间评估的候选疗法目标。下一步骤212是根据筛查方案从位于患者外部的刺激器将至少一个刺激信号提供给患者。还有评估对根据筛查方案提供的刺激信号的供应的患者响应以产生筛查结果的步骤214。筛查结果可以从刺激之前和之后的数据的比较中进行计算,或者可以包括刺激发生之前、期间和/或之后的数据的评估。筛查结果可以在来自数周或数月内的单个刺激环节或多个刺激环节的数据上计算,期间使用相同或不同的刺激参数。在筛查方法中,如果筛查结果是肯定的,那么执行至少一个肯定筛查后果活动216。或者,如果筛查结果是否定的,那么执行至少一个否定筛查后果活动218。当筛查结果与至少一个筛查标准进行比较并且数据成功地通过至少一个筛查标准时,可以获得肯定结果。当筛查结果未能通过至少一个筛查标准时,可以获得否定结果。筛查标准可以是例如所选择类型的活动或病状减少或增加,诸如,患者在给定的时间段内经历膀胱泄漏、尿急发作或头痛的次数或严重性的指定减少。现在提供肯定和否定筛查后果的实例。

[0275] 方法可以包括例如肯定筛查后果活动216,其包括在患者满足至少一个筛查标准的情况下植入完全可植入的刺激系统。肯定筛查后果指明,完全可植入的系统被指示。因为患者对eTNS作出肯定响应被解释为支持该患者是更具侵入性的刺激系统的良好候选。

[0276] 替代的肯定筛查后果活动216是不植入更具侵入性的刺激系统。由于患者满足至少一个筛查标准,因此,患者可以不需要完全可植入的或更具侵入性的刺激系统。因此,视筛查测试的目标而定,肯定结果可以指明,批准完全可植入的系统,或者经皮肤或eTNS系统是足够的。

[0277] 在一个实施方案中,确定临床上合适的介入可以包括一系列的筛查测试。最初,使用标准类型的神经刺激,并且基于第一测试的结果,随后可以评估eTNS。基于eTNS测试,可以选择标准、eTNS或完全植入的系统。如果患者没有对TNS或eTNS作出响应,那么可以不植入系统。此外,如果传统刺激和eTNS刺激都未能满足至少一个筛查标准,那么可以批准不同

的疗法模式,诸如,如果eTNS迷走神经刺激起了作用,则植入脑部刺激系统。这可以有益于患者,因为他们不会因对植入的迷走神经刺激系统没有反应而失望。

[0278] 方法可以包括例如如果患者未能通过筛查方案则植入完全可植入的刺激系统的否定筛查后果活动218。在这种情况下,筛查是否定的,因为患者未能满足至少一个筛查标准。这个后果可以导致为患者提供不同的疗法,可以指明应同时提供药物疗法,可以指明应改变IPC位置并且重做筛查方案,可以指明应调整刺激方案参数以进行第二筛查测试,或者可以指明其他替代的治疗途径是应得的。

[0279] 在一个实施方案中,否定筛查后果活动218包括将患者分类为无响应者并且寻找另一类型的治疗。或者,否定筛查后果活动包括改变刺激方案并且提供第二筛查方案。改变刺激方案220可以包括改变植入物所在的刺激部位。如果植入了不止一个IPC,那么改变刺激方案可以简单地包括改变外部刺激器的位置,以便刺激不同的IPC。改变刺激方案可以包括改变刺激信号,包括例如至少一个刺激参数,诸如,刺激幅度、频率、刺激间间隔、持续时间,以及在一天、一周或每月的时段内提供的治疗刺激的次数。

[0280] 筛查测试结果可以在患者的较大临床背景下解释。在确定如何将筛查测试的结果用来调整随后治疗时,诸如对药物的响应历史、患者的年龄、症状、偏好和与舒适相关的问题等信息全部可以发挥作用。如果在筛查测试中使用若干筛查标准,那么这些可以一起评估。例如,第一筛查标准可以比第二筛查标准使用更小的阈值。患者可以通过第一筛查标准,从而指明患者对例如利用IPC的迷走神经刺激作出响应,但可未能通过第二筛查标准,从而表明植入的系统而非eTNS系统是应得的,或者需要eTNS而非TNS系统。用于筛查的外部刺激器可以是患者外部的电刺激器、磁刺激器、声音刺激器或其他刺激器。

[0281] 筛查测试可以用作充当临床试验中的纳入标准的量度。例如,只有对eTNS疗法作出响应的患者可以被考虑为永久且完全植入的神经刺激器的候选。通过这种方式,针对永久神经刺激器的临床研究将不包括未能对eTNS作出响应的患者,从而试验也许能够显示较大的治疗效果。

[0282] 在一个实施方案中,针对eTNS来筛查患者的方法可以包括以下步骤:根据筛查方案从位于患者外部的刺激器将至少一个刺激信号提供给患者212;评估对于根据筛查方案提供的刺激信号的供应的患者响应214以产生筛查结果;以及将筛查结果评估为肯定或否定214。在筛查结果是肯定的216情况下,方法便包括执行至少一个肯定筛查后果活动,而如果筛查结果是否定的,那么方法包括执行至少一个否定筛查后果活动218。在肯定或否定后果活动中的至少一个的情况下,方法包括在患者体内在患者的解剖目标的近端植入至少一个IPC,该目标被选定为候选疗法目标并且将刺激器配置成向植入物提供刺激。在一个实施方案中,患者具有脑部病症并且刺激器可以是经颅磁刺激器。IPC可以在距皮层的表面至多2英寸(或距头皮2英寸)的组织内植入。IPC也可以在皮层目标上或内植入,以便在诸如抑郁症的病症的治疗中增强TENS(例如,tDCS或tACS)或电惊厥疗法(ECT)。

[0283] 无论筛查测试如何,测试结果都可以在患者对症状的主观评估或所测量的数据的评估上进行计算,诸如,感测的生理数据,包括脑电活动、心脏活动、血压、诸如瞳孔扩张的眼睛的测量、心率,或可以用来评估患者的其他特征。当在所测量的数据上计算测试结果时,装置50的感测模块55和处理模块58可以用于数据收集和评估。

[0284] 可植入部件设计。

[0285] 本申请的图28至图31中示出一些说明性IPC设计。IPC可以在不同于此处为了说明而示出的那些定向上构造成替代的形状和结构。诸如图33中可见的一些IAC设计可以由使用磁构件或RF构件的装置供电,以便对刺激系统的IAC供电,如两者都授予的标题为“Electrode Configuration for Implantable Modulator”的US 20130085545和标题为“Apparatus and methods for feedback-based nerve modulation”的US 20130079843中公开,它们以其全文引用的方式并入本文中用于所有目的。

[0286] 尽管不同于本发明的IPC的各种实施方案,Mashiach技术针对他的发明的所有实施方案依赖于电磁信号的转换,但针对使用电磁信号的实施方式和在eTENS实施方案中简单地使用从外部刺激器提供的电信号的那些实施方式,Mashiach所公开的电极设计的一些原理与本发明的系统和方法的实施方案相关。

[0287] 如图28a至图28e所示,IPC 10可以包括一个或多个结构元件以有助于IPC 10到患者8的组织中的植入、定向和固定。固定元件517可以包括例如缝合线孔、细长臂、折片、外科用网状织物、生物胶、钩子或者用来将IPC锚定到组织的柔性载体的长钉。锚定元件可以有助于IPC 10以所需的定向在患者体内对准。在一个实施方案中,IPC506可以包括可变形的细长臂530,其具有两个翼状锚定件,诸如,第一延伸部532a和第二延伸部532b以增加稳定性。锚定元件532a和532b有助于相对于目标和刺激器使IPC 506固定和定向。细长臂530使得IPC能够固定到患者皮肤下方的软组织目标或硬组织目标(例如,神经、骨头或肌肉等)的稍远端。IPC 10可以形成为或可以在手术之前进行调整以呈现各种形状,诸如,大致椭圆形、圆形、环形、圆柱形或矩形形状,或者基于患者体内的具体目标确定的形状。在实施方案中,IPC的形状、尺寸、定向、硬度和其他特性可以被选择或调整为有助于IPC相对于下列进行定向:将被调节的具体组织目标、刺激器的形状、刺激器的对准、患者的成像数据或测量,或者刺激器与IPC之间的距离。当体现为完全或部分圆柱形的神经套管时,圆柱的两个相对边缘可以垂直于IPC长度,或至少一个可以倾斜。此外,可以实现有斜面、有尖或圆形的边缘,而不是扁平边缘。

[0288] 图33示出可植入有源部件(IAC)。IAC可以实现为被体现为可以植入在患者体内的小杆形状因数的微型神经刺激器,但在简单的实施方案中,可以是具有诸如RFID电路的至少一个有源部件的IPC,而不是完全无源的IPC。在更全面的实施方案中,IAC具有部件,诸如:无线电力接收器模块,其可以含有沿着IAC的壳体设置或设置在该壳体外部的天线、整流天线和/或线圈544;电极触点546a、546b,其可以在IAC壳体上实现或在引线的远端实现;以及具有与提供无线电力收获和转换相关的电路的模块(无线电力模块548)、通信550、安全和电力调节552、包括RFID芯片的识别信息模块554、用于存储方案和信息的存储器556,以及控制558。模块电路可以安装到、附接到或整合到IAC和/或管道中,当提供壳体时,所述管道连通到壳体诸如多触点电极引线,和/或容纳在IAC壳体560内。模块可以被配置成与外部神经刺激器装置50合作地操作和/或进行数据/电力通信,以便实现治疗方案并且由外部装置控制。也可以包括感测模块,以便提供对来自患者6的感测信号的感测。各种电路和连接器可以用来将电路连接到IAC电极触点546。为了保护各种IAC部件免受患者体内的环境影响,IAC的至少一部分和/或它的部件中的一些可以包括刚性或非刚性壳体、保护涂层和/或非导电支撑构件。在一些实施方案中,保护涂层/外层可以由柔性材料制成,以便使得诸如电极引线等部件能够弯曲。在实施方案中,保护涂层和/或壳体可以包括例如合金、硅胶、

硅橡胶以及带有下列的硅胶:聚四氟乙烯聚酰亚胺、苯基三甲氧基硅烷 (PTMS)、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚氯代对二甲苯、液体聚酰亚胺、聚氨酯、层压的聚酰亚胺、聚酰亚胺、Kapton、黑色环氧树脂、聚醚酮 (PEEK)、液晶聚合物 (LCP), 或者诸如选自光滑PVP、抗菌和抗炎涂层组成的组中的任何其他合适的生物相容涂层。在实施方案中, 保护涂层可以包括多个层, 不同层中包括不同的材料或材料的组合。

[0289] IAC和IPC可以具有电路并且包括由导电材料制成的电极, 诸如, 金、铂、钛、铂铱、氮化镓、氮化钛、氧化铱, 或者任何其他生物相容导电材料或材料的组合 (诸如水凝胶)。IAC/IPC包括其壳体在内可以制成具有适合植入在患者的皮肤下方的厚度和灵活性, 而没有较大的皮肤侵蚀风险。在一个实施方案中, IAC/IPC 10可以具有小于约4mm或小于约2mm的最大厚度, 并且IPC的导电部件可以只具有0.02mm的厚度, 如由图7的数据支持。尽管图33的IAC被实现为圆柱形式, 该圆柱形式可以近似BION的圆柱形状、尺寸和设计或者被实现为神经刺激器, 诸如, Stimwave Technologies SCS神经刺激器 (例如, 美国专利申请# 20140031837, “Implantable Lead”) 或Micron Devices神经刺激器 (例如, 标题为Devices and methods for treating urological disorders的PCT/US2014/029683) 公开的那些, 但IAC部件可以形成神经套管, 该神经套管部分地或完全地围绕目标神经缠绕或者被设计成与神经套管或电极引线协作, 以将电刺激提供到至少一个电极触点。IAC或IPC非常紧密地靠近目标神经的经皮注入是有可能的, 但随时间推移可以容易有潜在的迁移问题。然而, 在一些使用 (诸如将只提供数天或数周的刺激) 中, 迁移可能不是很大的问题。简单地注入或具有穿过皮肤的连接的IPC可以在患者的初始筛查期间用作临时刺激器, 类似于在脊柱水平用于Interstim系统的那样 (并且被包括在步骤210中)。

[0290] 对准策略。

[0291] 本发明的一些优点依赖于IPC与至少1个外部刺激器正确地对准。图24a示出体现为智能电话420的控制器装置, 其用于控制可以由本发明使用并且被近似为GammaCore组织刺激器的图24b所示的刺激器装置400。装置400可以具有例如标题为“Non-invasive magnetic or electrical nerve stimulation to treat or prevent dementia”的美国申请20130066392中公开的所有部件, 其以全文引用的方式并入本文中。或者, 刺激器装置可以以更分散的配置实施, 并且合并图18中示出的装置50的模块。在一个实施方案中, 两个刺激器402、404设于刺激器装置400上, 所述刺激器可以各自由导电板组成并且充当可以使用装置400的控制电路动态地分配的阳极或阴极。此外, 任一刺激器402、404可以实现为电极网格阵列100。在替代实施方案中, 板状刺激器402、404的表面可以分成可以是电活性或电惰性 (例如, 绝缘或浮动) 的单独区域。例如, 所示刺激器板404包括一些水平触点表面412, 其中每行可以单独地激活并且可以由诸如突脊的非导电表面分开。可以只激活水平触点412的一部分, 以确定刺激器的功能形状。另外, 水平表面412可以 (被患者、被刺激方案、被控制器装置420或以其他方式) 可调整地激活, 以便这些与至少一个植入的IPC 10很好地排成行。此外, 水平表面412可以充当具有可调整的刺激器间距离的至少一个双极电极。刺激器404可以旋转 (当机动化调整构件设于装置400的壳体内时, 在手动或电动机控制下旋转), 例如以将刺激器触点412与至少1个IPC的边缘对准。刺激程序的刺激方案参数 (由控制装置420或装置400提供) 可以在疗法递送期间的不同时间将刺激信号引导到不同的触点412, 以便增加在刺激的间隔期间触点412与植入的IPC的边缘很好地对准的可能性。

[0292] 控制器装置420可以允许用户控制刺激和将刺激器与IPC对准。在一个实施方案中,提供可以捕获静止帧和视频数据的数字相机406,并且数字数据随后可以显示给用户,有助于正确地安置装置400。例如,装置400可以使用它的通信模块68来与平板智能电话控制器装置420通信,该控制器装置被配置成在疗法的供应期间操作与安置装置400相关的软件。通信可以是使用诸如蓝牙或Wi-Fi等方案的无线通信。或者,可以使用将智能电话控制器装置420连接到装置400的物理电缆422、使用装置400上的至少一个附件端口416以及例如使用USB通信协议的通信来发送和接收通信信号。在操作期间,装置400将视频数据发送到智能电话,该智能电话显示图像,以使用户可以看见并调整皮肤的哪个区域受到刺激。

[0293] 在一个实施方案中,手术疤痕或者永久或临时的纹身符号(诸如“+”符号)可以充当IPC的位置标记424。在图24a中,“+”符号由智能电话的屏幕显示,但没有示出指向患者的刺激器,以避免图的混乱。可以有2个标记,诸如纹身,以便不仅将IPC的边缘而且将轴线与装置400的刺激器更准确地对准。在一个实施方案中,位置标记424是导电纹身,并且在装置400的刺激器或传感器与纹身接触时允许装置400上的至少一个传感器发出信号。在此实施方案中,装置400被设计成在与被装置400检测到的纹身正确对准时建立闭合电路。例如,阻抗电路可以检测两个刺激器之间的阻抗,该阻抗在这些每一个与导电纹身接触时显著较低。或者,纹身本身可以被设计成与一个或多个刺激器一起起作用,并且可以充当与IPC的边缘对准的刺激器的延伸。在实施方案中,神经刺激器装置400将充当视觉对准信号的框426投射在患者皮肤上。该信号可以指明例如刺激场将相对于目标定位在哪里“+”。视觉图形信号可以叠加到智能电话420的屏幕上,诸如,导航箭头428a和428b,其可以向用户表明如何安置装置400以便在递送刺激之前实现正确对准。换言之,在刺激之前和期间,用户将尝试确保+符号位置标记424驻留在框426内。另外,替代于具有“+”符号,装置400也可以提供位置指导模块408,其可以包括用于帮助对准系统部件的电路和例程,并且也可以含有NIRS传感器和/或激光器以帮助对准(例如,通过检测动脉与刺激器的接近度)。在一个实施方案中,“+”位置标记424可以由控制器420或装置400生成,该控制器或装置可以光学地或以其他方式检测IPC 10的位置和/或定向,并且这可以用来指导对准。控制器装置420上的扬声器430可以提供听觉指导提示,诸如,“请稍微向上移动刺激器”或随着刺激器和IPC的边缘变得很好地对准而改变频率的一连串的哔哔声。

[0294] 在一个实施方案中,刺激器400的处理器可以分析由数字相机406收集的视觉图像数据,以便由于在数据上计算的结果而选择和激活刺激器板402、404的某些区域。由此调整在刺激器上激活的区域,以改善与目标组织的刺激相关的刺激器和IPC部件的对准。在一个实施方案中,装置400与平板或智能电话控制器装置420通信,该控制器装置被配置成操作来允许用户更改刺激参数或方案。尽管装置400可以配有位于其壳体上的控制件以调整刺激,但年老或残疾的患者可能不容易完成刺激的准确手动控制。使用智能电话或设置在装置400的壳体外部并且以有线(经由附件端口416)或无线方式连接的其他类型的控制器420可以提供更大的控制和更用户友好的体验,从而可以增加患者依从性。

[0295] 在一个实施方案中,类似于GammaCore的装置可以具有多功能的附件端口416。至少一个附件端口可以准许连接到至少一个额外的系统部件,诸如,电极或者其他系统部件或外部装置。刺激器或传感器(诸如,一次性电极)可以附接到插入附件端口416中的管道。装置400随后可以从至少一个刺激器402、404结合更远端地定位的第三电极进行刺激。例

如,如果装置400被配置成用于刺激和在刺激之前、期间或之后发生的感测,则这可以有用。第三电极允许(参考402或404的第三电极的)偶极子的测量,这比使用参考404的402可能实现的大,因为这些可以位于偶极子的同一侧上。在记录心脏或EEG数据时,这个额外电极可以提供改进的测量和功能。这可以允许装置400使用两个或更多电极刺激迷走神经并且也记录心脏活动,所述电极连接到附件端口416并且放在受试者身上以稳健地测量ECG活动。在不优选2个固定刺激器的情况下,第三电极优点也可以用于刺激。另一益处在于,两个刚性刺激器402、404中的至少一个可以用来刺激受试者的太阳穴,而第三电极可以位于后脑勺,以便导致刺激信号从固定的刺激器行进到电极(即,从前的前部行进到后脑勺,反之亦然)与使用位于彼此近端的两个固定刺激器可能发生的情况相比,这可以确保信号更大地传输到患者的脑神经或颅神经。至少一个位于远端的电极也可以用来向对侧迷走神经提供刺激,或者单独或与迷走神经刺激结合提供神经刺激,诸如tDCS。

[0296] 在一个实施方案中,端口416可以用来记录来自表面电极的信号,该表面电极可以提供反馈信号(例如,诸如脚EMG等量度),该反馈信号可以用于评估疗法响应或将刺激器与植入在PTN附近的IPC对准。在另一实施方案中,EMG电极可以放在喉上方,以在eTNS期间测量迷走神经激活。在一个实施方案中,装置400被配置成具有至少一个固定刺激器402、404和至少一个端口,该端口经由管道与位于远离固定刺激器402、404至少三英寸处的至少一个电极通信。

[0297] 图24c示出便携式装置400'已经被配置成具有刺激器402'以提供基于激光、超声、电或磁的刺激中的至少一个的一个替代实施方案。尽管在图中所示刺激器是固定板,但刺激器可以相对于装置400'壳体调整。例如,在壳体内,可能存在可以倾斜的可移动磁线圈。线圈可以是可置换并且可调整的(例如,hemholtz线圈可以被八字形线圈替代)。附件端口410是多功能的,并且可以允许与其他系统部件连接和通信,所述其他系统部件可以提供将由装置400'控制的各种刺激器。尽管示为便携式实施方案,但装置400'可以实现为基于办公室的工具,诸如,装置50。例如,超声或磁刺激器可以比所示实施方案大得多。

[0298] 图24d示出便携式装置400"已经被配置成利用形式特定(例如,光、超声、电或磁)刺激器402"来提供刺激的一个替代实施方案。装置400"可以被配置成具有至少一个可调整的刺激器,使得刺激器的角度、有源元件或其他特性可以关于具体的目标+IPC组合进行调整,以便它们很好地配对。向受试者提供经皮刺激疗法的方法包括:将装置400"与刺激器402"安置在患者脚的顶部或底部表面中的至少一个表面上方或者在内踝附近和位于组织目标附近的IPC附近的区域上方,以及将刺激信号提供穿过皮肤以刺激目标神经。在方法的实施方案中,装置放在患者的皮肤上以刺激下列中的一个:位于受试者的大脚趾附近的IPC并且组织目标是MPN;位于受试者的三个小脚趾附近的IPC并且组织目标是LPN;位于内踝下方的至少一个IPC并且目标是MPN和/或LPN;位于内踝的头侧和前侧的IPC并且目标是SAFN;位于内踝的后侧的IPC并且目标是PTN。IPC可以在患者的一个或两个下肢中植入。

[0299] 图25示出具有皮肤的多触点阵列刺激器440的一个实施方案,该阵列刺激器例如在迷走神经或胫神经刺激期间可以与图24b所示的装置400一起使用。阵列刺激器440具有一系列的电极触点442a到442e,所有的电极触点都可以独立地激活。如果只有触点442a和442b用来提供刺激信号,那么这将比使用442a到442e产生更小的功能刺激终端。通过允许患者或医生控制在疗法的供应期间使用哪些触点或通过将这些定义或确定为刺激方案的

一部分,触点442a到442e的子集可以用来将刺激器与较小或较大长度的IPC配对。刺激阵列440也可以由一个或多个对准环444a、444b组成,以有助于提供与在皮下定位的IPC的改善对准。例如,患者可以具有根据IPC的位置放置的永久或临时纹身,使得在疗法期间孔(444a、444b)应与患者身上的标记对准。该图示出具有背衬基板446的刺激阵列440的正面,触点442驻留在该背衬基板上,触点可以使用柔性且非导电材料制造而成,诸如硅弹性体、塑料或尼龙。底侧将简单地具有表面触点442a到442e。粘合表面或浆糊可以有助于附接到受试者的皮肤。阵列刺激器可以被配置成单次使用的一次性多电极。电连接448从每个触点442a到442e行进到端口449,该端口连接到电缆422上的插头,以便可以从装置400的第二附件端口416控制刺激器440并且进行供电。所使用的电极触点442a到442e的子集可以由装置400控制,通过选择具体的刺激方案经由手动调整或者使用可视界面(诸如,呈现在智能电话装置控制器420上的示意图)进行控制。例如,用户可以通过轻击智能电话所显示的示意图上示出的对应虚拟电极来激活电极触点中的一个或多个。

[0300] 在一个实施方案中,诸如至少一个珠子(例如,生物相容颗粒)的物理标志可以附接到皮肤或在皮肤下方植入,以便帮助正确地放置装置400或刺激器402、404。标志可以提供有助于相对于至少一个植入的IPC来正确地安置外部刺激器的触觉、视觉或其他指示。

[0301] 控制eTNS场和使其成形

[0302] 在一个实施方案中,刺激器阵列440可以耦合到由等距隔开或不等距隔开的多个导电元件组成的IPC,其中触点442a到442e间距离沿着其长度,如在图26a中可见。通过将电极触点442a到442e的端部之一与IPC阵列452的触点454a到454e的对应边缘对准,可以实现对神经活动的改善调节。甚至当使用单个TENS刺激电极时,IPC阵列452也可以提供优点。在一个实施方案中,IPC可以是3cm长并且可以包括被非导电部分隔开的多个(诸如,两个)1.2cm的导电部分452a、452b。这个设计可以增加将正确地安置表面刺激器的可能性,并且增加它的边缘之一与IPC阵列452的导电部分的至少一个边缘大致对准的概率。这可以允许外部刺激器电极以不太严格的方式安置,同时仍提供刺激增强。在一个实施方案中,被非导电基板隔开的一组两个或更多导电触点进行电连接(例如,沿着IPC的长度行进的导电元件),以便到达任何单个触点的电场沿着阵列的其他触点传输。也可以通过例如独立地更改沿着单个或多个神经的一个或多个位置处的激活功能(例如,增强的神经兴奋)来提供改善的调节。尽管示为完全围绕神经缠绕,但IPC阵列可以在圆柱形实施方案中实现,该IPC阵列与神经相邻地驻留、或作为部分地围绕神经缠绕的半套管,或者以其他方式,诸如引线型多触点电极阵列。当电极间间距足够或者在不同时间提供刺激信号时,每个无源触点452a到452e可以用来以不同的刺激频率激活纤维。通过这种方式,一个或多个触点可以用来有助于生成单向神经动作电位,或用来选择性地只激活较小直径的纤维。后两种方法可以由各种手段实现,诸如,使用高频率刺激、DC电流或类似梯形的脉冲(例如,Fang ZP和Mortimer JT, IEEE Trans BME 1991; Kilgore KM和Bhadra N, Med Eng Biol Comp., 2004)。

[0303] 在一个实施方案中,IPC可以被配置成选择性地激活位于复合神经干内的纤维的子集或具体神经束。此类神经的实例可以包括迷走神经、坐骨神经、阴部神经、胫后神经和股神经。通过设计诸如图26b中的空心圆柱形IPC来实现对神经纤维的此类子集的这种类型的空间选择性电激活,该IPC由低导电或非导电基板材料452(或覆盖着非导电涂层的导电材料)和沿着IPC的长度的高导电材料的条带452f组成。此实施方案将选择性地增强紧密地

靠近条带452f的神经纤维的兴奋性,而更靠近不太导电或非导电材料452定位的相邻纤维将呈现出降低的兴奋性或兴奋性没有变化。利用多个目标(例如,神经干内的神经束)的先前知识,可以有策略地沿着一个或多个IPC放置多个导电条带452f。导电条带的宽度(围绕神经圆周)和厚度也可以改变。此外,尽管所示神经套管在闭合位置是圆柱,但应理解,在普通的实施方案中,套管在植入期间部分地或完全地围绕神经缠绕,并且出于说明的目的,仅仅以简化的方式示出闭合的圆柱。

[0304] 在一个实施方案中,可以通过将非导电涂层施加到外部IPC表面的至少一部分来增加神经增强的激活。非导电层覆盖表面的程度可以是部分的(例如,圆柱形IPC的四分之一)或完整的(整个表面)。也可以通过将这个绝缘层应用于IPC的内表面来增加这个效果。在此实施方案中,必须保持对周围环境电暴露的区域大致只包括IPC的两端处的圆周边缘。增强神经兴奋性的此方法和系统与外部(例如,经皮肤)刺激电极的优选设计(图20a和图20b)结合地起作用。在图26c中,当部分452g和452f沿着神经以连续的方式重复时,IPC可以被理解为图26a中示出的IPC的一个替代实施方案。

[0305] 用于使刺激器所提供的场成型的一个替代实施方案是提供诸如图27中示出的刺激模板。刺激模板通过帮助对准刺激器和IPC的边缘来提供改进神经调节的优点。即使没有IPC,与使用刺激器402、404的整个表面的较大场相比,成形的场也可以提供改进的疗法。模板可以约束刺激器场,以允许例如使应用于组织的场成形。模板可以根据以各种方式获得的数据来成形,诸如,通过测量在视觉上获得、在植入操作期间获得、通过使用成像数据来获得、通过使用与IPC的物理维度相关的数据来获得,或者通过在确定应提供刺激或避免刺激(例如,以避免某些副作用)的患者皮肤的表面上的所需区域的测试例程期间使用受试者反馈来获得。如图所示,通过具有只准许刺激器402表面的一部分刺激受试者皮肤的轮廓461或“切口”,盖模板460可以用来使在皮肤位置处提供的场成形。盖模板460可以借助于被配置在装置壳体内部的盖接收器部件附接到装置400。在一个替代实施方案中,贴纸刺激模板462可以与刺激器表面404一起使用,该贴纸刺激模板在一侧上具有粘合剂使得它可以临时地附接到刺激器表面404。代替使用粘合剂,贴纸或盖模板可以由磁性材料制成,使得它可以临时地附接到刺激表面404和从中移除。在一个其他实施方案中,贴纸或其他模板可以附接到患者的皮肤,而不是附接到刺激表面。

[0306] 无论模板类型如何,在一个实施方案中,刺激模板都应具有足以允许应用凝胶的深度,以便轮廓461保持住凝胶而同时模板的非导电表面保持干燥。轮廓461还可以被配置成具有微小突脊,以便有助于将凝胶保持在轮廓461的形状内。代替成为“切口”,盖可以有突脊使得只有突脊从盖表面突出并且与受试者的皮肤接合。另外,凝胶可以类似于在ECG记录期间经常使用的导电凝胶,或者可以更牢固,诸如,也用于进行EEG记录的导电糊膏。糊膏应足够牢固以便保持刺激器的所需形状。也可以制造诸如水凝胶等导电介质,以装配在轮廓461内来提供成形的场。代替限定空间的轮廓,模板可以具有一个或多个导电突脊,所述导电突脊向皮肤突出以便以比整个表面402更局部的方式进行接触。

[0307] IPC部件设计。

[0308] 所公开的本发明的IPC可以具有很多形状和形式。图28至图30示出实施方案,其中应理解,替代的形状、维度、设计和尺寸是可能的并且可以具有此处未示出的额外特征。

[0309] 图28a示出IPC 500,该IPC是杆,其具有可以由非导电材料或导电材料构成的外护

套502和导电的内部部分504。具有非导电层的实施方案的优点可以是,由刺激器提供的电流将行进通过导电部分并且导电边缘可以充当2个不同的点。这可以增强IPC的每个边缘附近的相邻神经组织12的激活。或者,IPC 500可以在没有涂层502的情况下实现为完全导电。图28b示出非导电外护套502是部分的并且只使导电部分508的大部分绝缘的一个替代实施方案。在此实施方案中,导电唇部510延伸到护罩的外部并且刺激所示垂直于IPC定向的神经12。在一个实施方案中,当刺激的目的是在神经12的一部分中提供神经阻滞时,这可以是优选定向/配置。然而,沿着神经纵向地安置IPC是植入的常用配置,如在图28a中所见。尽管未示出,但所示的所有IPC都应被理解为被配置成具有锚定元件,诸如,缝合线孔、翼件等。图28c示出体现为导电杆的IPC 506(进入并且穿出页面,与图28d、图28e和图29a的情况一样)。IPC 506可以包括由细长臂530构成的锚定元件,该细长臂具有第一延伸部532a和任选地第二延伸部532b,所述延伸部可以有助于安置IPC 506并且将它对准到目标。图28d示出被配置成导电网505的环形杆的IPC,其具有用来减小IPC的表面区域/密度的非导电外部支撑表面502。这可以用来增加与配对的刺激器的耦合。图28e示出IPC是部分地围绕神经12缠绕的空心导电圆柱511的一个实施方案,如可以在传统神经套管设计中看到。圆柱具有开口512,该开口可以在IPC变形期间改变尺寸,如可以在外科医生的指导下在植入期间发生。由于视系统配置而定,可以需要不同的IPC长度,因此一组IPC可以包括具有跨过一定范围的长度和或宽度的IPC,例如,长度从1cm到4cm,沿着此范围以0.5或1cm为步长。IPC套件中可以提供较大数量的更多常用IPC尺寸,例如,可以由将IPC作为胫神经刺激治疗的一部分植入的临床存储在库存中。IPC设计也可以允许切割(例如,在杆的情况下)或折叠/弯曲(在薄箔状表面设计的情况下)这些IPC,以调整IPC长度。在植入手术之前或期间,可以定制IPC。通过使用生物相容的环氧树脂或密封剂可以帮助这些更改,例如,以免受在这个更改期间形成的锐边。

[0310] IPC一般将针对一般的OAB患者群体实现为一组预定长度。在与人的PTN刺激相关的一个实施方案中,神经深度可以是大致0.8到2.5cm深。常用IPC设计可以具有约1.5cm的长度、350um的厚度和3mm的内径。一到4个长度很可能解决患者群体的解剖多样性。成像数据可以帮助选择或调整用于患者的IPC设计。当将IPC用于PTN神经分支的选择性刺激时,PTN形状和尺寸可以与目标的位置相关。在疗法期间可以使用不止1个目标。针对SAFN神经分支,意图浅表地行进,一个或两个尺寸的IPC有可能应该足够。

[0311] 除了所示的实施方案之外,应理解,IPC可以实现为导电杆、圆柱、薄片或者较宽细丝(例如,2到4mm),诸如固定到目标神经附近的组织的导电柔性缝合线、网状织物、能够维持其形状的生物相容的导电凝胶(诸如导电凝胶、图案化到水凝胶的薄片上的导电聚合物的柔性有机合成物,水凝胶可以以手术方式在目标神经附近植入或植入到具有用于接受凝胶的口袋的容器中)、多个导电粒子(其可以注射到目标神经、目标神经周围的组织中)、允许生物相容性和合适电导性的合适的基于微米或纳米的材料,以及不同类型的导电神经套管电极。

[0312] 图29a示出相对于垂直于IPC长度任意地定位的神经目标12的位置处的两个IPC。第一IPC 500a具有不同于500b的第一长度,以便允许不同的外部刺激器在刺激期间有差别地刺激目标的2个部分。图29b示出IPC 500c,该IPC制造成使得它将自己卷绕成静止的空心圆柱并且在尺寸上经过选择,因此内径等于或略大于神经12的直径。这种自己调节大小的

性质提供IPC与神经之间的亲密接合,并且也防止由IPC跟着植入物(例如,由于膨胀)造成的神经压迫。

[0313] 图30a示出具有在目标神经12a附近对准的导电部分514和在非目标神经12b附近对准的非导电部分516的植入的IPC的一个实施方案,该非导电部分可以由阻止刺激场的电增强的涂层实现,并且刺激器位于页面外部(即,该图是尺寸视图)。或者,非导电部分也可以由只驻留在IPC的下侧的涂层实现(并且刺激器位于页面的顶部)。在IPC位于两个神经之间的情况下,其中一个是目标12a并且另一个是非目标相邻神经12b,那么局部屏蔽可以防止或阻止非目标神经受eTENS影响。因此,位于页面的顶部或以看向页面的观察者的角度安置的刺激器优选地将刺激提供到神经目标12a,而非导电部分516将使场与非目标组织区域12b绝缘。非导电部分也可以比导电部分长。诸如缝合线孔的至少一个固定元件517可以设于IPC上,以允许IPC附接到神经区域中的组织。导电部分514的末端已经修圆,以便增加边缘与表面刺激器对准的机会,其中对准构成两个边缘重叠的一部分。

[0314] 图30b示出具有导电的长度不同的至少第一部分519和第二部分520的IPC的一个实施方案。通过增加刺激器大致与IPC的导电部分519、520的至少一个边缘对准的机会,这种设计可以增加对目标神经进行增强刺激的机会。导电元件521可以用来将与神经相邻的两个部分电连接519、520,与不提供该元件时相比提供额外的增强。

[0315] 在一个实施方案中,刺激路由器系统(SRS,在University of Alberta开发)是实现电激活外周神经系统的微创手段的植入的装置的另一实例。SRS由金属盘515(被称为‘拾取末端’)组成,该金属盘经由路由到植入的神经电极526的引线524进行物理连接。拾取末端以手术方式刚好放在皮肤表面的下方,并且‘捕获和重新路由’由应用在皮肤上的外部电极应用的电脉冲。因此,神经电极借助于经皮肤耦合机构进行供电。该系统当前正在经历临床可行性测试。这个系统本质上与传统神经刺激系统相同,除了缺少植入的脉冲发生器之外。代替植入的电源,这种方法利用外部刺激装置和至少一个皮下拾取末端,从而以与SRS的长期使用相关的其他潜在问题为代价解决了电力/控制问题。另外,SRS系统的效果可以受到其表面电极+拾取末端耦合机制的非最佳设计损害。如果拾取电极根据此处相对于长度、距离和边缘的配对公开的原理进行配置,那么本发明的方法和系统有可能用来改进SRS系统。

[0316] 图30c示出IPC的一个实施方案,其中第一导电部件515由柔性导电元件524附接到远离第一导电部件定位的电极526。在一种情况下,第一导电部件515充当“拾取”电极,该拾取电极随后可以将电能转送到更远端的位置。如果第一导电元件515或电极526位于皮肤的正下方,那么此实施方案可以近似于SRS系统。然而,随着拾取电极515移动远离皮肤,那么与eTENS相关的所公开的本发明的原理和指导方针可以用来以更有效的方式将IPC与刺激器配对。例如,已经公开将刺激器的边缘与导电部件515或电极526对准,或者更改刺激器和配对的导电部件515的形状并且根据两个系统部件之间的距离,以及其他因素。通过遵循本发明的原理,刺激器与SRS导电部件515之间的距离可以比先前理解的长,而同时仍提供对目标组织的足够刺激以实现疗法。

[0317] 图30d示出IPC的一个实施方案,其中具有具体属性的若干部分518a、518b、518c(例如,属性可以是导电)被不具有该属性的部分522a、522b(即,非导电)穿插。根据本发明的原理,这个设计可以用来刺激神经的不同部分或增加至少一个刺激器边缘将与导电部分

的边缘对准的概率,以便增加耦合。代替导电和非导电部分,具体属性可以是与由例如超声换能器提供的能量进行声波共振(当它们以与刺激器能量的振动的自然频率或谐波匹配的频率进行驱动时,共振部分可以吸收更多的能量)。在一个实施方案中,由于声共振是机械共振的形式,那么可以使用产生与具有具体属性的IPC部分518a、518b、518c的自然频率匹配的频率的能量的任何刺激器源。在一个实施方案中,IPC的共振部分可以是在由刺激器提供的刺激信号的频率或谐波下共振的实心或空心杆。在一个实施方案中,当外部刺激器提供光能或激光能时,具有具体属性的部分518a、518b、518c被配置成反射或吸收光,以增强对相邻组织的刺激。例如,所述部分可以是反射的,并且可以倾斜成使得从发射器发送的光能被所述部分反射到将被刺激的组织的特定区域。此外,由非导电材料形成的或至少一部分由非导电材料构成的管子或神经套管可以用来将非目标神经与电场绝缘,而导电IPC用来增加对刺激的目标神经响应。在一个实施方案中,IPC可以被配置成具有在植入期间展开的非导电锚定部分(例如,“屏蔽折片”),以使非目标组织免遭刺激。包围IPC的其他部件的非导电基板516可以形成有外环,该外环使IPC增加额外的硬度以便导致它如果弯曲则保持其形状或者抗弯曲,并且该基板可以在周向上展开或者也可以沿着IPC的侧面、顶部或底部的一部分存在。

[0318] 图31示出eTENS系统的经血管实施方案,其中围绕外周神经12(例如,迷走神经或肾神经)植入IPC 10。神经刺激电极533插入并引导穿过血管534,使得它紧密地靠近IPC 10并且与它适当地对准。电刺激可以从有源电极触点531和/或536递送。电极533可以是引线型电极,或者可以类似于血管支架那样制造以便展开到血管中。此外,电极533可以经由引线545直接供电,或者它可以具有相关联的电路并且被无线地供电(例如,RF信号)。此实施方案将实现目标神经12的选择性电激活。

[0319] 图32示出表面刺激器528a到528c和529a到529b的两个阵列。刺激器位于患者的背上,并且至少一个刺激器与靠近脊神经定位的至少一个植入的IPC配对。通过激活一次性或可重复使用的刺激器528a和529a,刺激信号可以由位于患者体内的至少一个IPC调节。刺激的各种空间模式可以由装置50提供,该装置可以连接到刺激器并且可以被控制以刺激刺激器的组合,以便将刺激提供到与IPC相邻的神经。在一个实施方案中,通过激活阵列的所选择的刺激器对,诸如,528a和529a并且随后528a和刺激器529b的上部导电元件,当将刺激提供到患者身上的至少一个IPC时刺激信号可以遵循不同的路径。这增加了改进至少一个刺激器的边缘与IPC的端部之间的对准的机会。刺激器529b的两个导电元件驻留在单个非导电支撑背衬结构内并且分开距离“w”,这可以与IPC的长度或宽度相关。在图32的实施方案中,刺激器中的每个可以连接到装置50/400,该装置能够独立地激活刺激器以便根据存储在装置中的疗法方案来提供刺激的空间或空间时间模式,或者可以由患者使用手动控制件进行控制以选择性地激活每个刺激器。在该图中,所示IPC在箭头的尽头的点“z”处植入在患者身上。IPC可以在将被刺激的脊神经根附近植入,并且IPC含有被非导电支撑结构652包围的导电网650,该非导电支撑结构具有刚性相对更好的突脊654,有助于维持IPC的形状。

[0320] 临床应用

[0321] 本发明可以应用于利用任何形式的组织刺激的很多治疗中。

[0322] 本发明的增强型经皮肤神经刺激方法和系统可以用于神经调节疗法。一个实施方案涉及相对紧密地靠近皮肤表面定位的外周神经的电刺激。合适的解剖目标的一些实例包

括枕神经、迷走神经、喉返神经、骶髓神经、阴部神经、胫后神经以及胸神经/腰神经(下背)。一个或多个神经目标可以用来治疗急性/慢性疼痛、下尿路/大便功能障碍、癫痫、抑郁症、言语障碍症以及公知的其他病症。在这些治疗实施方案的一些中,可植入装置可以用来提供或补充由电刺激疗法提供的治疗效果。例如,OAB疗法可以由刺激骶神经的植入的系统和刺激PTN的增强型神经刺激系统来实现。

[0323] 增强型神经刺激系统也可以用来治疗对药物治疗或传统经皮肤刺激疗法没有反应的患者。它也可以与药物治疗结合使用以增强疗法或者以便改进难治患者的响应。

[0324] 本公开的实施方案可以用于具有被电刺激调节的特定病状的患者。实施方案可以用于要求对脑部或身体的神经刺激的任何患者。除了用于有阻塞性睡眠呼吸暂停、偏头痛、头痛、低血压、高血压、成瘾、饮食病症等的患者之外,实施方案可以用来提供很多其他领域的治疗。应用可以包括,但不限于:脑刺激(例如,帕金森氏病和抑郁症的治疗);胃部肌肉刺激(例如,胃起搏);肥胖症的治疗;背痛;失禁;膀胱过动症;月经痛,和/或可以受组织调节影响的任何其他病状。

[0325] 所公开的本发明的实施方案可以用于用来恢复失去或受损功能的康复治疗,诸如,功能性电刺激(例如,慢性脊髓损伤或中风)。实例包括康复策略,该康复策略涉及上肢和下肢功能、主干稳定性和吞咽的电调节。例如,在吞咽困难中,本发明的IPC可以用来通过使得外部刺激器能够以选择性且有针对性的方式刺激肌肉而防止误吸。

[0326] 所公开的本发明也可以用于改进传统脑刺激和深部脑刺激(DBS)疗法。一个实施方案涉及通过在物理靠近植入的DBS电极的目标组织上手术植入一个或多个IPC来增强的疗法。IPC在目标位置植入,以实现被视作难以由最初植入的DBS电极选择性地激活的目标区域的合适电激活。本发明降低DBS电极的任何次佳放置或迁移的影响。IPC不太可能迁移,因为它没有连接到脉冲发生器。IPC可以与以任何方式(例如,双极模式或单极模式)操作的DBS刺激器一起使用。在双极模式的情况下,IPC的长度优选与有源DBS触点之间的距离相同。在单极刺激的情况下,IPC的维度(例如,长度和厚度)可以根据DBS电极与IPC之间的距离进行定义。此新系统和方法可以补偿较差电极放置,该较差电极放置或者可能需要较高刺激幅度和/或较长脉冲宽度。优点是不太频繁地更换电池并且也防止习惯化。减小刺激幅度也可以减少刺激诱发的副作用和对非目标组织的刺激。

[0327] 药物递送的调节

[0328] 除了诸如用于将药物载体运送跨过皮肤屏障的其他现有技术药物递送系统之外或作为替代,可以使用本发明的方法和系统并且可以与显微针或皮下药物输注一起使用,以沿着预期通路将药物引导到组织目标。

[0329] 因此,在一个实施方案中,可以选择正在经历患者希望接收治疗的病状、症状或病情的患者。选择适当的药物方案(例如,剂量、给药区域等),以将药物递送到组织目标。以手术方式使至少一个IPC位于目标区域,以便与病状的调节相关的目标组织与IPC相邻。由包括纳米粒子的注射在内的各种方法将药物引入到患者身上。至少一个刺激器可以安置在患者的外部,以将刺激提供到与至少一个IPC相邻的组织。可以根据提供疗法的刺激方案来提供刺激。评估结果,并且如有需要则调整疗法。

[0330] 在图23a所示的一个实施方案中,两个刺激器122c、122d放置成使得组织驻留在刺激器之间。出现的未成形电场230a将比刺激器宽,并且可以由中介组织(包括皮肤组织)的

异构和非线性阻抗成形。通过植入至少一个IPC 10a,两个刺激器之间的电通路可以成形(例如,变窄)。当使用多个IPC 10a、10b、10c时,这些便可以用来形成导电通路236,该导电通路具有成形的电场230b,该成形的电场更多地沿着路径偏置并且可以比未成形的场窄。在一个实施方案中,一个刺激器可以是外部皮下、经皮或植入的第2个刺激器(可以是相同或其他类型)。图23b示出使用IPC的第二实施方案并且将未成形的场(图的左上侧)与成形的场(图的右上侧)进行比较。如图所示,与也已植入至少一个IPC 10(在图中有3个)的患者相比,引入到患者的组织中的药物234可以遵循更广的场。当提供刺激时,在IPC条件下,沿着成形的场将药物扩散引导到目标232以提供更有方向性的药物递送。图的底部示出单极刺激器122d,并且两个IPC配置成将药物234引导到目标232,返回电极位于远端。在一个实施方案中,药物可以被包含在具有极性的纳米粒子中。

[0331] 本发明的进一步描述

[0332] 关于由IPC选择性神经刺激提供的治疗,可以选择具有选自以下项的组中的医学病状的患者:例如,疼痛、运动病症、癫痫、脑血管疾病、自身免疫疾病、睡眠病症、自主性病症、疼痛、代谢异常状态、肌肉系统病症、心血管障碍、肺部病症、炎性病症以及神经精神病症。然而,明显的是,主要治疗焦点是膀胱和排泄病症的治疗。

[0333] 本发明教导一种可以用来提供与膀胱过动症(OAB)、尿潴留(UR)和逼尿肌活动低下(DU)相关的下尿路功能障碍的长期治疗的系统和方法。可以治疗与下列相关的各种症状:例如,尿急,诸如无法延迟排尿的需要;排尿的频率,诸如每天需要排尿至少八次;尿失禁,诸如当人有排尿的冲动时会漏尿。针对调节泌尿功能的主要生物基质是隐神经,隐神经是分布于下肢的股神经的皮支。首先将描述先前没有被其他人报告并且将指导可以实施OAB疗法的方法的膀胱反射的特定特性。随后,将公开可以允许临床医生提供有效的长期治疗后果的神经调节系统的多个实施方案。

[0334] “膀胱过动症”(OAB)的治疗也可以指的是以下病状的治疗:尿失禁、高尿频和尿潴留病状、便秘、泌尿问题和/或由神经损伤带来的各种排泄病症。可以治疗的其他病症是失禁、泌尿疼痛、勃起功能障碍、特发性便秘(如通过减少花在肠运动上的时间和紧张努力、增加排便的频率可以实现)、间质性膀胱炎、排泄频率高或低或者相关症状、膀胱/骨盆压力/疼痛的症状(并且可以结合谨慎的神经刺激来完成)、急迫性尿失禁和/或逼尿肌反射亢进。泌尿规律也可以导致性欲增加。膀胱过动症治疗也可以用来指代调节诸如骨盆底或“盆膈”等目标内的收缩的刺激。随时间推移,疗法可以导致使可能成为疗法的目标的这个系统内的器官和肌肉的强度恢复的收缩。骨盆底、括约肌或其他目标的刺激诱发的调节可以减轻或消除泌尿/大便病症的很多症状。OAB治疗可以包括骨盆底病症的治疗,诸如,包括大便失禁等的肠病症,并且代替膀胱活动,调节试图调节肠活动或者与大便运动、排泄和节制的控制相关的肌肉或组织。

[0335] 图13a至图13c示出在样本群体中,PTN和神经分支MPN、LPN可以产生不同的响应,从而有助于在平均响应数据中看见的差异。PTN、MPN和LPN示出急性膀胱活动相对于基线的唯一频率相关变化。图14a至图14c和图14d至图14f表明,这个效果也延伸到延长响应。另外,对于急性响应,MPN似乎是最好的目标,而对于延长响应,LPN是最好的。这表明,在刺激时用于抑制与紧迫性症状相关的症状的最好目标可以不同于夜间的治疗目标,夜间的治疗应坚持到下一天,即使不提供刺激也是如此。

[0336] 另外,本发明的实施方案依赖于产生相对于利用例如胫后神经刺激、生殖器背神经刺激、阴部神经刺激和骶髓神经刺激获得那些结果而言独特的结果的新发现的膀胱抑制反射通路。这可以涉及对位于小腿内的部位处的隐神经(SAFN)的电刺激。与现有技术形成对比,这涉及感觉神经的调节,感觉神经在解剖学上得自股神经并且主要在腰部脊髓(L2到L4神经根)的近端分布。在本文中提供的结果之前,并不知道或预期SAFN刺激将引起这样的响应。确实,通常的做法是经皮地刺激PTN,同时忽略SAFN,但在一些患者和情形下,后者充当更容易的目标。此处公开的新数据也支持相关联的孔处或附近的腰骶神经调节(L2与L4之间)可以采用一定方式稳健地调节膀胱功能,该方式可能对包括频率和幅度在内的刺激信号的特性敏感并且可以比当前依赖于S2到S4骶骨部位更稳健,其中S3是最常用的。

[0337] 使用相同的麻醉大鼠膀胱模型来演示由SAFN刺激诱发的膀胱反射,该模型用来获得图13和图14的数据并且在针对PTN刺激的最近公开的研究(Kovacevic和Yoo,2015)中评述围绕SAFN植入刺激双极神经套管电极,从而刚好在膝盖水平下方被手术隔离。以手术方式使膀胱装配有PE50导管并且利用盐水不断地灌输膀胱(速率=0.08到0.12ml/min)。将急性(在10分钟的SAFN刺激期间)和延长(SAFN刺激之后的10分钟)膀胱响应两者的变化与基线情况(SAFN刺激之前的10分钟持续时间)进行比较。

[0338] 图34至图38示出使用以25 μ A的幅度、200 μ s脉冲宽度并且以2Hz与50Hz之间的刺激频率应用的单相刺激脉冲获得的数据。以随机的顺序应用不同的刺激频率试验。

[0339] 图34示出响应于10分钟的SAFN刺激而诱发的膀胱抑制的典型实例。与基线(顶部迹线)相比,膀胱收缩率在SAFN刺激(25 μ A和20Hz)期间和之后都显著降低。刺激期间的急性阶段(中间迹线)显示出在2.5min开始并且大致8min结束的特别延长的膀胱填充。SAFN刺激的抑制影响在刺激结束之后持续并且进入延长时段(底部迹线),其中与基线相比,继续观察到延伸的收缩间间隔。

[0340] 图35示出导致反射性膀胱兴奋的SAFN刺激的一个实例。在10分钟刺激试验(在此期间膀胱收缩受到急性抑制)之后,膀胱呈现出膀胱活动的增加(与基线相比,收缩间间隔减小),表明兴奋。

[0341] 从试验研究中获得的汇总数据在图36a、图36b中示出,响应于SAFN刺激观察到三种类型的膀胱响应的分布:抑制(BCR降低>10%)、兴奋(BCR增加>10%)和中性(BCR变化<10%)。在25 μ A和20Hz下施加的SAFN刺激在所有的10个实验中都导致急性和延长膀胱抑制(即,100%的响应率)。在10Hz下的SAFN刺激在急性情况下也只呈现抑制,并且在延长的时段主要是膀胱抑制响应。尽管急性膀胱抑制响应的响应率在高于和低于10到20Hz范围的频率下尤其低,但应注意,2Hz与10Hz之间的延长膀胱抑制响应相对一致(63%到78%的响应率)。

[0342] 尽管数据表明10Hz下的MPN和LPN刺激可以分别实现100%大鼠的急性和延长膀胱抑制(图14b、图14f),但针对急性和延长膀胱抑制,单个神经目标/刺激方案(20Hz下的SAFN刺激)实现100%响应。另外,SAFN刺激以MPN/LPN刺激所需的刺激幅度的大致20%实现这些抑制响应。这指明SAFN将是刺激方案的良好候选或至少敏感候选。减少的信号幅度具有减少植入的装置的电力需求和可能减少来自非目标组织的无意刺激的副作用(诸如疼痛)的益处。

[0343] 除了抑制之外,在急性响应中在高于和低于10到20Hz范围的刺激频率下发生膀胱

兴奋响应,并且在延长响应中也在10Hz下发生膀胱兴奋响应。尽管在13%到29%的实验中观察到兴奋膀胱反射(针对5到50Hz的刺激率),但2Hz刺激显示在急性响应中的发生率是38%。2Hz膀胱兴奋反射表明可能治疗排泄病症,诸如,UR和/或DU,由此神经刺激系统的刺激方案将这个频率范围(例如,+/-1Hz)用于至少一个SAFN目标,以产生膀胱兴奋。响应于LPN的2Hz刺激也观察到这个反射。在图13a到图13c中也由PTN、MPN的电刺激诱发刺激后兴奋。此外,神经刺激系统的刺激方案可以将50Hz范围内的较高频率刺激或者更高用于PTN、LPN或SAFN中的至少一个,以产生兴奋膀胱响应。2Hz范围和50Hz范围中的刺激可以用于LPN和SAFN,并且引起最大急性和/或延长兴奋响应的刺激信号参数可以被选择用于UR/DU的治疗中的随后疗法。除了这些外周目标之外,它们的对应脊神经根中的一个或多个可以被选择为疗法目标,所述疗法目标在治疗期间由脊髓刺激系统的刺激方案激活。

[0344] 图37示出根据刺激频率在10个实验上平均得到的BCR(急性和延长膀胱抑制两者)的平均百分数降低的汇总,并且(在平均值计算中)不包括增加BCR的任何响应。尽管图36a、图36b中示出对SAFN刺激的不同“抑制”响应率,但发现抑制响应(针对诱发BCR渐减的刺激)的幅度在所有频率下是稳健的。这个发现表明,可能无法忍受20Hz SAFN刺激或未作出响应的患者可用其他的有效刺激参数。如图36b中的延长响应率所表明,有可能43%到78%的人类群体也将对除了20Hz外的频率响应良好(BRC减少>10%)。

[0345] 图38的膀胱兴奋响应的类似检查显示,增加的膀胱活动(膀胱收缩率增加)的幅度在小部分患者中也是稳健的,尤其是在较低刺激频率下(2Hz和5Hz)。观察到由SAFN刺激诱发的急性兴奋响应(例如,25 μ A下的2Hz)表明,临床使用这种刺激信号/目标用于提供(至少对一些个体而言)开始和/或维持膀胱排泄的快速方法(按需,或响应于检测到的事件),使得实现足够低的残余膀胱容量(例如,小于50ml)。在一个实施方案中,此膀胱兴奋反射可以由刺激方案提供的刺激诱导,以减少具有UR或DU的患者完成膀胱排空过程所需的时间(例如,<1到2min持续时间)。例如,在刺激方案中选择神经目标和刺激信号以提供康复疗法,康复疗法旨在随时间推移重建膀胱系统的正常活动。在另一实例中,通过实现更有效的膀胱排空,患者可以减少下一泌尿循环随后所需的抑制刺激的持续时间、幅度或供应。

[0346] 图36a、图36b中的数据指明,与10到20Hz范围内的频率相比,一些大鼠(并且可能有人类患者)对该范围之外的频率响应不同(不太响应)。如果无论出于何种原因,都不应在SAFN部位处对具体患者使用20Hz,那么如由图37的数据进一步支持,刺激也许能够与在10到20Hz下作出响应的那些实现相同的治疗后果。因此,这些频率可以被定义为没有对10到20Hz作出响应的一些患者的应急刺激方案。

[0347] 尽管SAFN刺激在非常低的刺激幅度(25 μ A,接近感觉阈值)下实现稳健的膀胱抑制,但也在10Hz下调查增加刺激幅度的效果。图39示出在SAFN刺激(幅度=50 μ A)期间和之后的非常强的膀胱抑制。在此实例中,SAFN刺激期间的任何进行的膀胱活动(中间迹线中圈出的活动)都在大致5分钟的刺激之后消失。在此时间点之外,膀胱以极高的顺应性填充,如连续升高的基线膀胱压力所示,而灌输到膀胱中的盐水顺从地通过尿道口渗漏,随机滴落。如图39所示(底部面板),这种膀胱张力缺乏的状态(即,活动低下)持续远远超过SAFN刺激的10分钟持续时间。

[0348] 图40示出由SAFN刺激诱发的抑制的发生率,并且示出在将频率维持在10Hz的同时增加刺激幅度导致实现急性膀胱抑制的大鼠的数量增加(顶部面板)。与25 μ A下的SAFN所呈

现的90%响应率相比,当幅度增加到100 μ A时,所有的大鼠都对10Hz作出响应(即,100%的响应率)。这个数据表明,除了25 μ A下的20Hz SAFN刺激之外,10Hz下的较高幅度SAFN刺激也可以提供快速抑制膀胱的有效手段:较高的刺激幅度可以改变由所选择的刺激频率诱发的膀胱响应。增加刺激幅度也会影响10Hz下的SAFN刺激诱发的延长响应。如底部面板所示,以较大刺激幅度应用的刺激试验导致膀胱的任何刺激后兴奋功能的丢失。最后,我们注意到25 μ A与50 μ A的刺激幅度之间的膀胱抑制响应率的边际增长:响应率从77%增加到80%(但这可能是噪声)。

[0349] 较高的刺激信号幅度更有可能导致不必要的副作用,诸如疼痛或相邻神经刺激。然而,结果表明,幅度可以用作刺激方案的一部分,以调节由刺激引起的膀胱活动的兴奋或抑制的量。针对给定的刺激频率,增加刺激幅度可以导致膀胱的功能状态例如从兴奋转移到抑制。

[0350] 例如由2Hz SAFN刺激诱发的急性膀胱兴奋膀胱响应(或至少增加BCR)的生理证据支持具有辅助被诊断有UR或DU的患者提供急性膀胱排空的刺激方案的神经刺激系统的实施方案。在排泄之前(例如,几分钟)或排泄开始时,患者可以选择刺激范例来开始“膀胱排泄”方案。优选地,这个急性疗法可以由eTENS或完全植入的神经刺激装置递送。

[0351] 相反,例如由10Hz SAFN刺激诱发的急性膀胱抑制膀胱响应的证据(见图36a和图38)表明其中神经刺激系统将刺激方案用于OAB症状的立即缓和的实施方案。这可以有益于突发可导致失禁发作的强烈尿急的患者。eTENS非常适于PTN疗法并且可能对SAFN刺激甚至更好,SAFN具有患者的皮肤更浅表的浅表分支。

[0352] 图41中示出膀胱功能的幅度变化的另一检查。顶部面板示出急性膀胱抑制响应的幅度没有随着刺激幅度增加而改变很多。然而,延长的膀胱抑制响应显示对于两个较高幅度而言,膀胱抑制响应显著增加。图41的底部面板反映出图40中的发现,其中SAFN刺激的幅度增加破坏兴奋膀胱响应。

[0353] 图40和图41中呈现的数据合起来提供下列证据:增加SAFN刺激的刺激幅度(1)改进急性膀胱抑制反射的响应率(在100 μ A下100%),并且(2)增加延长膀胱抑制反射的幅度(在25 μ A与50 μ A之间增加87%)。除了如图35到图39所示的刺激频率之外,这些结果支持也可以针对刺激方案来调整脉冲幅度以实现OAB的有效治疗。刺激信号幅度的选择或调整可以用来将疗法的效果从抑制变成兴奋,和/或至少在SAFN刺激的情况下提供不同量的膀胱调节。

[0354] 结果也表明,针对SAFN刺激,中等(或高)幅度信号可以比低幅度信号提供更好的疗法(例如,在感觉阈值下),只要患者可以忍受即可。在一个实施方案中,由植入的刺激器提供的信号增加,直到受试者经历不必要的副作用为止,并且随后信号降低给定的百分比,诸如,降低到产生不必要的感觉9(例如,刺痛或疼痛)的信号的80%。在另一实施方案中,用于SAFN刺激的信号的幅度在50与100 μ A之间。由于阈值可以在一个患者与另一患者之间显著改变,因此为每个患者单独地设置幅度可能是最好的。在一个实施方案中,标准疗法将使用患者可以忍受的幅度的刺激信号在20Hz下提供SAFN刺激(以25 μ A开始)。将通过以例如10或25 μ A为步长进行增加来评估患者响应。如果患者无法忍受20Hz SAFN刺激,或者如果这没有提供期望的膀胱活动的抑制调节,那么可以选择10Hz信号。如果在若干环节之后信号20Hz或10Hz都没有提供治疗益处,那么可以针对10Hz信号来增加刺激幅度,或者可以选择

不同的刺激频率,有可能在2Hz与50Hz之间。另外,甚至是在单一刺激环节期间,交替的刺激参数也可以是有利的。例如,一些患者也许无法忍受恒定频率和/或幅度刺激,并且因此,可以选择时变刺激模式(可变频率、幅度、脉冲宽度等)以改进整体治疗效果和患者依从性。

[0355] 如果SAFN刺激不起作用,那么替代疗法可以更成功,诸如,由可植入刺激器或eTENS系统提供的PTN、LPN或MPN刺激。因此,在治疗方法中,如果对第一目标神经的刺激没有提供疗法,那么刺激的部位可以调整到不同的目标神经。此外,在一个人实施方案中,可以由刺激方案同时或相继地刺激第一和第二目标神经。如果这些选项中没有一个奏效,那么临床医生可以建议移动到脊髓目标,并且利用临时引线使用经皮脊神经刺激进行测试时段(例如,L2到L4神经根)。如果有效,那么以手术方式对患者植入也可以或可不刺激诸如S3的骶神经根的腰神经刺激系统。

[0356] 本发明的若干临床实施方案可以用来提供OAB及其症状的有效治疗。疗法可以由应用在外周或中枢神经系统(例如,脊髓)中的电神经刺激递送,并且可以由经皮针状电极、传统的可植入脉冲发生器(IPG)、BION(有源或无源模型)、eTENS、传统TENS、磁刺激、超声刺激或任何其他临床可行的神经刺激方法来实现。在一个实施方案中,疗法可以涉及按预定时间表(例如,每日、每周等)重复的有限持续时间(例如,30到60分钟)的刺激。视用来激活目标(诸如,SAFN传入部分)的神经刺激技术而定,可以在临床环境或作为家用系统或者以其他方式提供疗法。基于图34到图41呈现的数据,以20Hz的频率、200 μ s的脉冲持续时间以及受试者的感觉阈值(例如,25 μ A)的大致1x到2x的刺激幅度递送并且低于导致不适的感觉的SAFN刺激应在很多患者中提供OAB症状的改进抑制和优选的响应率。更改刺激频率(在2Hz与50Hz之间)、刺激幅度和甚至刺激部位的选项为临床医生提供其他工具,以便针对将改进对例如SAFN疗法的长期依从性的刺激方案来编程“自定义刺激简况”。刺激波形(例如,正弦)和脉冲宽度的改变也可以有助于实现有效的疗法。

[0357] 在SAFN和本文中公开的其他目标的情况下,可以通过使用具有时变刺激范例的刺激方案来回避诸如与一般会在感觉神经刺激期间遇到的感觉异常相关联的潜在问题的一些副作用。这可以包括例如刺激幅度、脉冲宽度、频率、波形或任何其他相关参数的定期增加和减少。例如,代替将刺激信号关闭,可以在选择的间隔上就持续时间或幅度而言将刺激信号减少30%到50%。这些变化可以在毫秒、秒、分钟或小时的时段上发生。此外,这些参数中的一个或多个可以同时改变或在不同的预定时间改变。这些变化可以由装置50的刺激方案控制。

[0358] 在一个实施方案中,可以在泌尿周期中的随机时间提供SAFN刺激疗法(例如,30分钟的神经刺激),或者它可以由临床医生规定为在该周期内的特定点递送。例如,就在排泄之前或之后、膀胱贮尿期的较早阶段(达到膀胱容量的50%)、膀胱贮尿期的后一阶段(在膀胱容量的50%与100%之间)或者在排泄期间,用于治疗OAB的SAFN疗法可以是最有效的。可以在由植入的装置或外部装置的疗法方案自动识别或由患者识别的周期中的点处提供疗法。例如,患者可以使用外部装置72向植入的装置110指明这种情况,或者可以简单地操作外部神经刺激器装置以提供疗法。

[0359] 刺激方案评估和调整。

[0360] 可以更改刺激参数以改善诸如SAFN疗法等疗法的治疗效果、患者舒适度或这两者。可以针对急性变化(大致在刺激期间)或者可以针对延长的“刺激后”变化进行图52中描

绘的刺激评估628,所述延长的“刺激后”变化可以在刺激试验提供给患者之后持续数分钟、数小时或数天。被评估的测量到的变化可以是生理的,诸如,膀胱压力(由如在图53a中所见的一个或多个传感器634获得)或最大膀胱容量,或者可以使用患者症状进行评估。评估可以利用提供至少两种不同类型的刺激方案(例如,向2个不同的部位或使用不同的刺激信号)的刺激方案,并且可以评估患者响应以便调整或选择图52的随后刺激630。

[0361] 此外,参考图52,可以独立地实施626和/或评估628指导两个不同刺激方案的参数值,一个用于急性治疗并且一个用于慢性(或延长的刺激后)疗法方案。除了针对慢性疗法实施的疗法程序之外或作为替代,可以进行急性治疗。例如,周期性低幅度MPN对于具体患者的连续治疗(慢性范例)可能是最好的,但如果出现急性事件(例如,膀胱紧迫的感觉增加)并且患者想要迅速的补充疗法(例如,以获得更好的症状缓解),那么可以选择急性刺激方案来解决即时症状。

[0362] 在一个实施方案中,可以在植入之后的一定间隔内发生评估,并且可以要求患者喝下一定量的水(例如,2到5玻璃杯)来充当应激源。患者随后等到出现排尿的冲动。评估时段可以针对至少2个不同的目标提供至少1个刺激信号,并且可以在刺激期间和之后(延长效果)要求受试者对刺激方案期间和之后的“主观冲动”评级。这个方案可以用来评估至少2个刺激部位/信号。在评估方案的一个实施方案中,针对给定目标的刺激频率以3或4Hz的步长从2Hz增加到25或50Hz。每个设置可以持续给定的持续时间(诸如,1分钟)并且受试者可以提供口头或其他冲动指示。这可以针对第二候选部位重复。随后在疗法期间可以使用由这些术后测试识别的最有效刺激方案。

[0363] 选择性神经分支刺激。

[0364] 现有技术先前并没有显示用于治疗诸如OAB的下尿路功能障碍的MPN、LPN和PTN目标的刺激之间的任何临床上显著的差异。尝试刺激LPN或MPN而不是PTN的似乎可信的原因可能是,通过最小化促成这些不必要感觉的PTN纤维的总数量或者通过避免伴随地激活脚踝区域内的非目标神经纤维(例如,腓肠神经),这些目标可以降低一些患者的疼痛或不适的水平。另一原因是,脚内的PTN分支的电激活可以利用TENS来实现,并且因此可以被看作比经皮PTN刺激在临床上更容易实施。然而,本文中呈现的数据表明这些不同的神经目标的电刺激可以导致OAB患者的不同水平的治疗疗效的临床优势:对一个刺激没有反应的患者可能对另一目标神经作出非常不同的响应。因此,通过允许选择性激活这些神经目标(PTN、LPN、MPN和SAFN)中的不止一个,可以改进可植入神经刺激器。实例是对PTN干的刺激没有提供疗法益处的患者,而PTN神经分支之一却提供所需的疗法。

[0365] 此处示出的新结果支持对PTN、LPN、MPN和SAFN的电刺激可以独立并且唯一地提供对膀胱功能/节制的控制(或至少在疗效方面不同),并且联合地提供对腹部和/或骨盆脏器内的其他功能目标的控制,例如,膀胱、尿道括约肌、肠、子宫(女性)、直肠和肛门括约肌。将选择性神经刺激提供到这些外周神经目标中的任一个或提供到它们对应的脊根中的一个或多个的系统可以用来实现唯一的有效治疗结果,另外,疗法响应可以以频率相关和/或幅度相关方式在神经目标处改变。此外,提供不同的刺激输入以便有差别并且独立地调节这些神经目标中的至少两个中的至少一个可以本身实现治疗结果,或甚至增强电刺激诸如PTN的单个神经目标的治疗效果。随时间推移通过交替刺激部位来递送电神经调节疗法可以提供优点,诸如,降低相互影响(例如,如与在只刺激神经目标中的一个时相比,在净刺激

导致膀胱调节效果降低时可能发生) 的风险, 以及当同时刺激两个部位时降低对诸如电池的电源的需求。交替神经目标也可以用来降低与单个目标的长期神经刺激相关的适应、习惯或补偿过程的风险。

[0366] 例如图13、图14、图36和图38中呈现的数据显示, 与刺激替代的神经目标相比, 通过刺激LPN、MPN、SAFN或PTN的第一神经目标而获得的治疗疗效可能没有效, 或者可能不太有效。被配置成在第一目标没有满足疗法标准的情况下刺激第二目标的系统可以提供改进的益处。为了评估候选目标, 方法可以包括植入30至少一个刺激器电极, 该刺激器电极相继地、同时地和独立地中的至少一个刺激多个神经目标中的至少两个。在一个实施方案中, 使用评价方案来操作评估方案34, 诸如, 以两个或更多频率或速率 (诸如, 5、10、15、20、25和30Hz) 来刺激第一目标。可以在刺激期间或者在诸如这些频率中的至少两个中的每个已经用来对患者提供刺激之后的数分钟、数天、数周或数月等间隔之后评估疗法。此外, 可以针对第二目标重复评估34。随后可以针对诸如日常排泄的紧迫性和频率等量度来评估刺激至少两个目标的结果。在一个实施方案中, 当 (例如, 使用针对最好和第二好目标独立地产生最好结果的2个方案和部位) 已经选择了信号的频率时, 完成另一步骤, 其中单独刺激目标中的每个并且随后组合地刺激两个目标。刺激方案随后可以提供在一个或两个刺激部位都产生最大治疗响应的神经刺激626。或者, 如果只有一个部位产生治疗, 那么可以不使用第二部位。在刺激期间或刺激之后, 可以针对用于方案的不同刺激信号来评估治疗疗效的评估。当在刺激期间进行评估时, 评估可以包括例如测量受试者的主观评级或者可以是由传感器感测到的数据。在刺激之后, 评估可以包括记录在膀胱日志或在线数据库中的数据。

[0367] 在一个实施方案中, 用于PTN的至少一个神经分支的刺激的可植入系统可以在没有患者的脚内的距骨远端的目标部位附近植入的刺激器的情况下存在。尽管PTN分支在脚内的远端变得物理离散, 但即使有IPC, 使用这个区域仍可能不舒适、可能容易发生部件迁移, 并且可以因压力和转向而增加系统部件和周围组织的损坏和并发症的风险。此外, 将来自位于脚踝附近的神经刺激器的引线穿到脚中的位置可以容易出现诸如引线变位和断裂的问题。以手术方式接近每个PTN神经分支 (例如, 在内踝位置的水平处或略低于该水平) 并且在此单个解剖区域内提供选择性分支刺激可以比依赖于脚内的较远端的刺激部位更合适。可以使用第一神经套管刺激LPN并且使用第二神经套管刺激MPN而以手术方式接近PTN分支, 或者可以在PTN分成这些分支的部位附近使用多触点神经套管的不同触点、引线或电极阵列662。或者, 当例如由神经外科医生植入以避免神经组织的过度损伤时, 被配置成具有至少一个导电“齿”或楔子的电极引线可以方便地用来刺激PTN的至少一个神经分支。多个齿可以用来选择性地刺激不止一个PTN分支。例如, 可以使用诸如纵向束内电极 (LIFE) 的装置来提供多个齿。或者, 尽管问题较多 (如上所述), 但脚本身中的一个或多个目标神经分支也可以用于利用至少一个可植入刺激器来提供选择性PTN神经分支刺激。

[0368] 本发明的主要优点是提供依赖于刺激PTN神经分支中的一个而不是完整PTN干的刺激方案, 因为本文中提供新神经分支数据显示, 对于一些患者而言, 至少针对给定的频率和幅度 (和用来向目标提供刺激的一组1个或多个电极触点), 选择性神经分支刺激可以比完整PTN干刺激提供膀胱活动的更有效急性或延长调节。所公开的系统和方法也可以被设计成实现基于下列发现的刺激方案: 至少针对一些动物, 刺激信号可以基于刺激频率、刺激幅度和神经目标中的至少一个来导致兴奋或抑制。特定神经分支或相关联的脊根可以产生

膀胱兴奋或抑制,视一个或多个刺激参数而定。尽管本文中公开的数据来源于外周神经系统的远端部位的电神经刺激,但本发明也支持用于脊髓目标的新刺激范例,所述新刺激范例与这些外周通路对应并且也与本文中示出的那些很好地匹配的结果。此外,正如LPN刺激在患者身上可能没有效并且诸如MPN的不同目标在被选择性地刺激时可以提供更好的疗法,在脊髓刺激位置也可能是这样。对于外周或脊髓或者两者的混合,至少两个目标的组合疗法可以比单个部位提供更好的疗法。

[0369] 系统可以向至少2个神经目标提供独立刺激,但如果在植入之后发现只有一个向患者提供益处,那么只可以依赖一个。在一些情况下,与将相同刺激频率用来调节两个目标相比,组合LPN和MPN刺激可能不提供疗法益处,或者可以提供更糟糕的益处。在一个实施方案中,由植入的神经刺激器的刺激方案提供的方法具有第一步骤:提供并评估第一目标的刺激,以导出成功的刺激参数(例如,频率、幅度)用于产生预期的膀胱调节。随后针对第二目标候选来重复这个步骤。随后可以将两个目标一起用来提供改进的疗法。然而,当使用成功的刺激信号组合目标时也应评估疗法,以确保组合的刺激(例如,同时提供、周期性地提供或以交替方式提供等)向单独提供的任一刺激提供改进的治疗效果。此外,在疗法的过程中,如果没有维持足够的治疗益处,那么可以添加或从刺激方案中移除(如果已经存在的话)第二目标。

[0370] 本文中呈现的结果表明,PTN和SAFN刺激与至少部分不同的膀胱调节机制/通路相关。例如,与PTN相比,显著较低的刺激幅度对于使用SAFN调节膀胱活动有效,并且它的分支表明不同的膀胱反射机制。在外周目标部位发现的差异表明,对应的脊神经根也可以通过不同的中枢和外周反射系统来调节膀胱活动。因此,L2、L3和L4(SAFN神经根)可以从常用的S3提供不同的感觉输入,以用于调节膀胱功能。另外,这个特性可以延伸到完整的脊根,包括L5到S4(即,胫神经根)。结果就是,代替S3或与之组合,对L2和/或L3和/或L4或者其他胫神经根的刺激可以通过使用不同机制治疗病症来改进对具有骨盆底病症(诸如,膀胱过动症)的一些患者的疗法。此类调节可以类似地对可以提供膀胱活动的抑制或兴奋的刺激信号特性(至少包括刺激频率和幅度)敏感。SAFN有可能主要经由L3和L4神经根并且在较小程度上经由周围L2和L5根产生膀胱调节效果。不止一个脊神经根的电激活可以被要求产生与激活多个脊髓目标的小腿中的外周SAFN刺激产生的类似治疗疗效。在一个实施方案中,神经刺激器被配置成具有刺激方案,该刺激方案向第一电刺激器提供第一刺激信号以刺激L3或L4神经脊根目标中的至少一个并且向第二电极提供第二刺激信号以刺激S3脊根神经目标。

[0371] 具有不同幅度和频率组合的刺激信号在相同刺激部位导致膀胱兴奋或抑制的能力可以延伸到除了上文公开的那些外的其他脊神经根刺激部位,诸如,在T1到S4之间选择的目标。已经显示,在小腿的外周刺激的SAFN是迄今用于调节膀胱活动的最有效的刺激部位,从而表明L3到L4根也可以更敏感。2Hz和50Hz下的LPN数据显示最强的兴奋急性和延长响应。PTN刺激也显示这种反射,但这似乎主要被LPN介导:LPN的选择性刺激在提供兴奋方面可以更有效。

[0372] 刺激方案的一个实施方案可以基于:可对应于脊神经组3(包括S1、S2根)的LPN刺激结果和可对应于脊神经组4(包括L4、L5根,见Atlas of Human Anatomy, Frank Netter)的MPN刺激结果。这两组脊神经根可以用于被配置成至少刺激选自组3的第一神经目标和选

自组4的第二神经目标的刺激方案,以便利用本文中针对LPN和MPN刺激呈现的数据所示的差别响应。例如,S1和S2可以比其他目标在提供膀胱兴奋方面更有用,尤其是刺激频率在2和50Hz范围内的情况下,因为针对LPN看到这种情况。

[0373] 由于在本文中呈现的大鼠数据中发现LPN有效,指明腓肠神经(及其具有对应L5、S1、S2脊神经的神经皮支)也可以是有效的外周目标,因为LPN和腓肠神经两者都终止于S1、S2脊根。同样地,坐骨神经、股神经和股神经外侧皮支由于它们的脊根的起源而也可以是合适的。本发明的新特征是选择性地刺激单独神经分支,因为已显示,诸如LPN和MPN的外周神经分支(尤其是下肢的那些)的选择性激活比整个神经干的刺激产生不同/更好的结果。另外,由于两个或更多分支可以产生不同的结果,因此刺激方案和相关评估应将此发现合并到将分开的神经分支当作不同目标候选的刺激方案中。

[0374] 在一个实施方案中,在患者的治疗刺激开始之前提供评估程序。在评估程序中,使用至少2个临时刺激引线来刺激受试者。引线被配置成刺激选自L2至S5的至少2个神经目标,其中植入第一个以在L2到L4中的部位进行刺激并且第二个用来在L5至S5中的部位进行刺激。在提供刺激期间和之后,可以从患者获得感测的数据和/或患者的主观评价,以便评估对膀胱功能和相关症状的急性和/或延长效果。在治疗期间,选择在评估程序期间提供改进的疗法结果的一个或多个目标和刺激信号以用于由治疗方案提供的随后疗法。

[0375] 在一个实施方案中,用于治疗OAB的系统和方法包括药物治疗,诸如,将Botox经尿道注射到膀胱壁中629、鞘内注射或口服。可以提供或调整药物以便使得较广范围的神经刺激参数能够提供有效的膀胱调节并且也减少由神经刺激引起的不必要的副作用。例如,提供药物可以允许在较低的刺激水平获得疗法益处。对药物的调整可以涉及例如口服剂量、每次注射量、药物浓度以及注射位置的数量。此外,电刺激的供应也减少所需的药物量和用来治疗膀胱过动症的药物疗法的相关联副作用。电和药物疗法的组合可以导致要求减少药物使用或在刺激期间减少电能的幅度或者这两者的协同治疗后果。

[0376] 多模式刺激。

[0377] 神经刺激可以依赖于各种形式的刺激信号。可以用来递送超声以刺激组织的超声换能器的实例在美国专利申请公开20150025422和20140094720(两者标题为“Methods and Devices for Modulating Cellular Activity Using Ultrasound”)以及20110213200(标题为“Orgasmatron via deep-brain neuromodulation”)中公开。现有技术没有使用植入的无源元件以任何方式吸收、反射或集中刺激能量。没有提供被设计成与所供应的能量共振的IPC。美国专利申请公开20140316499和20130096656(两者标题为“Neurostimulator”)以及20100130867(“Ultrasound frequency resonant dipole for medical use”)公开具有可以用来将声音转换成电刺激的有益性质和配置的材料。这些专利公开以其全文引用的方式并入本文中用于所有目的。前述现有技术没有公开吸收或反射声音的使用以便将调节能量集中在局部组织内,诸如,根据本发明的原理以在OAB的治疗中产生外周神经刺激。IPC可以被选择为由包括聚偏二氟乙烯、陶瓷、结晶金属石英在内的材料制成。IPC可以具有超声可有效穿透的生物相容涂层。当单独地激活两个IPC时,第一材料和第二材料应具有共振频率(以及与吸收和反射声音相关的其他相关声音特性),所述共振频率足够不同以便当第一和第二IPC暴露于具有与第一IPC的共振频率类似的频率的信号时,第二IPC不产生显著的振动。尽管现有技术建议适合刺激组织的超声的频率,但足够低的声音或振动的其他频

率也可以用于本申请。IPC的尺寸、形状和密度可以进行调整,以便IPC被输入的能量最大限度地激活。

[0378] 额外的刺激器实施方案。

[0379] 此处公开的方法和系统可以利用许多替代实施方案来提供选择性神经刺激。由于小腿中的神经目标可以彼此非常接近,因此根据所公开的本发明的原理,各种实施方案可以在提供选择性刺激方面提供优点。在图42至图51中,神经和系统部件的相对尺寸、位置和形状并不意味着限制,并且仅出于说明目的而呈现。图42示出可以用来实施用于提供选择性神经刺激的各种策略的若干系统部件。在一个实施方案中,刺激器包括柔性环形或半环形(即,凹形)神经套管,该神经套管包括顶侧580a和底侧580b,其间具有非导电壁,该非导电壁具有内壁表面582a和外壁表面582b。当多个电极触点586设置在内壁582a上时,在植入期间这样的触点可以安置在例如MPN和LPN的神经干内的目标神经或神经束附近(其在内踝附近的水平可以可见或可以不可见)。导电通路584可以绝缘并且可以将电力供应到触点586。或者,如果没有提供触点586,那么导电通路可以不绝缘(或可以部分地绝缘)以便它们自己充当电极触点。每个导电通路584可以含有多个导电管道并且可以操作不止所示的一组两个触点586。尽管电极触点586对目标神经的物理靠近可以是径直的,并且植入期间的放置允许目标神经分支被触点直接刺激,但在另一实施方案中,刺激方案激活电触点的不同图案,以便将电场586导引到目标:神经干内的所选择的神经或神经分支(例如,导引到PTN内的目标LPN)。尽管使用电极阵列的电流导引(电场的空间偏置)是众所周知的,但在此处呈现的数据之前,并不知道刺激所选择的神经分支而不是整个PTN的益处。标题为“Electrode arrangements for medical lead”的US8509920公开一种可以允许这个特征的系统,并且以引用方式并入本文中。电信号可以借助于从神经刺激器传送刺激信号的多股电缆588传输到电触点586和通路584。或者,可以在底侧580b和多股电缆588的接合处提供微型电路,以允许多路复用和信号路由。为了清晰起见,图42中没有示出信号路由器和多股电缆588与导电通路584之间的路径。此外,神经套管可以被设计成在植入期间更完整地封闭,但为了说明,以当前形式示出。在一个实施方案中,只使用一个或两个电极触点,并且这些中的每个可以实现为驻留在套管的较大区域内,诸如,延伸整个长度、整个宽度,或沿着神经套管的整个内表面的大部分延伸。

[0380] 在一个实施方案中,至少一些电触点586和通路584安置在神经套管的外壁582b上。在图42的实例中,因此,内壁电触点刺激器将用来在诸如PTN、LPN或MPN的第一神经目标处进行刺激,并且外壁刺激器可以在诸如SAFN的第二神经目标处进行刺激。由于内壁582a和外壁582b是非导电的,因此当触点远离边缘安置时,对目标#1的刺激便应绝缘并且应防止对第二目标#2的调节。图42并未按比例绘制,并且指向左边的箭头指明在由外科医生植入期间神经套管可以靠近PTN神经安置并且甚至围绕该神经缠绕。在一些解剖区域中,SAFN离PTN远得多,并且因此更合适的实施方案将例如左边的神经纤维说明为LPN并且右边的神经纤维是MPN,它们可能已经远离PTN神经干的其余部分进行解剖。当在PTN分成LPN和MPN分支的区域附近植入时,套管也可以证明有助于选择性LPN/MPN刺激。

[0381] 图42还示出微型神经刺激器装置638,诸如,可以类似于由例如Stimwave生产的电池供电、无线供电(例如,RF/磁/微波)驱动装置。装置628可以利用RF能量从外部装置636无线地获得电力,如图53a所示,该外部装置被配置成提供无线电力和数据信号646。尽管此处

示出的神经刺激器638、640不具有在它们的壳体上示出的电极,但应理解,这些以及在其他图中示出的那些可以具有设置在它们的壳体上的一个或多个电极触点,并且这些可以围绕它们的外部径向延伸或者可以在它们的表面实现为近似于在多极桨状电极上发现的电极网格阵列,并且此外,装置638可以与电极引线通信以提供刺激。在一个实施方案中,装置638或装置的至少一部分可以在植入期间注入到诸如PTN的神经干中,或者注入到靠近PTN的组织中。装置638可以在它的顶部和底部表面具有可以提供刺激的电极触点,或者触点可以沿着装置638的长度驻留,但这些并未在每个图中示出。当使用单个装置时,一对触点可以驻留在装置638的表面的具体部分上,以便刺激设置在所植入的装置的空间上(例如,左边)的神经目标,而其他触点驻留在相对表面上,以相对于装置的位置刺激不同的神经目标(例如,右边)。类似于IPC设计,装置638可以配有钉齿或锚定件以将装置附接在适当位置,并且具有其他附接构件,诸如,沿着它的主体的允许缝合线穿过的至少一个环,以便装置随后可以缝合到适当位置。在提供不止一个装置638的一个实施方案中,第一装置可以被植入以刺激第一目标,诸如MPN,并且第二装置640被植入以刺激第二目标,诸如LPN。当提供两个或更多神经刺激器638、640时,这些可以从相同的外部装置EXD 636获得电力并被控制,该外部装置被配置成通过操作两个或更多植入的装置来提供组合刺激方案,以便实现分布式神经刺激系统642。

[0382] 以其全文引用的方式并入本文中用于所有目的的标题为“Electrode arrangements for medical lead”的美国专利8509920公开一种电极引线,其具有沿着它的内表面纵向布置的多个触点。在与本发明相关的实施方案中,一个或多个电极可以用来选择性地电信号应用于神经束内的特定组的神经或神经纤维。

[0383] 图42的右边示出替代的神经套管设计并且该设计包括第一套管包壳592和第二套管包壳594,它们具有可独立地操作的电触点586和通路584a、584b(为清晰起见,没有示出额外的触点和通路)。路由通路590在(连接到神经刺激器的)多股刺激电极588与导电通路584a、584b之间传送信号,以便刺激信号588到达它们预期的神经目标。

[0384] 图43示出可植入神经套管的一个替代实施方案,其中电极触点620a、620b可以定位成使用由刺激器管道588c供应的刺激信号来刺激第一神经目标1并且电极触点620c、620d刺激第二神经目标2。电极触点可以只驻留在套管的内部或外部,视外科医生如何植入套管而定。神经套管本身可以由导电材料制成(并且可以部分地或完全地涂覆非导电材料)。

[0385] 在图44所示的一个替代实施方案中,示出神经套管设计,其可以具有两个或非导电分隔壁604a、604b、604c,所述分隔壁驻留在非导电背板602上、可以是刚性的或者可以部分由诸如硅的柔性材料制成。两个或更多神经中的每个放置在神经套管内,以便每个驻留在被壁604分开的管之一中。在一个实施方案中,在植入期间提供与第一背板602相对的第二(完整或部分)背板。通过这种方式,壁可以限定封闭的通路。通道不必平行并且可以不相等地隔开以便贴合所选择的神经目标。

[0386] 在图45所示的一个替代实施方案中,可植入神经刺激器600可以发送信号以通过将唯一信号穿过多股通路588a、588b发送到神经套管598a、598b内的电极触点而以独立的方式调节两个神经目标,例如,LPN和MPN(在这种情况下,标记为神经1和神经2)。在使用导电材料简单地实现神经套管598a、598b的一个实施方案中,这些本身可以充当刺激器并且

不提供触点。神经套管598a、598b可以充当配对的IPC,以与外部刺激器一起起作用,而不是与可植入装置600一起起作用。在任一情况下,部分或完整的套管可以由使它们在闭合位置偏置以便内部空间具有可以容纳神经目标的半径的材料形成或制成。在一个实施方案中,套管也可以由允许套管围绕神经轻轻地缠绕的薄柔性导电材料组成。IPC可以具有至少一个导电的表面,以便可以提供eTENS。在一个实施方案中,弹性或可变形电缆可以围绕套管缠绕,以便使它对着神经偏置并且防止迁移。IPC可以使用两个不同的长度来实现并且可以比所示那样更远地植入,以便增加提供选择性神经分支刺激的容易性和准确性。此外,应理解,附图中示出使用神经套管的神经刺激器,这可以使用引线型单触点或多触点电极阵列实现,诸如,通常用来提供脑部、脊髓或外周目标的刺激。例如,电极可以实现为一列或两列桨式引线或无源尖引线,其具有类固醇洗脱涂层以改善术后恢复。在实施方案中,神经套管可以被配置成具有适配器,以在可植入脉冲发生器随后可以在eTENS之后使用套管来提供刺激的情况下附接到由神经刺激器提供的管道。

[0387] 在图46所示的一个替代实施方案中,可植入神经刺激器600可以提供刺激信号以调节例如PTN和SAFN(在这种情况下,神经1和神经2),以实现选择性神经刺激方案。这可以通过将神经刺激器600安置在膝盖下方并且发现SAFN刺激有效的位置附近的位置来实现。电极触点589a可以使用神经刺激器600的壳体的导电区域或者被设计成阴极电极的刺激网格阵列来向SAFN(神经2)提供刺激,并且触点598a可以充当阳极,反之亦然。或者,触点589a和589b可以都设在壳体上或者使用网格阵列,以使得能够提供双极刺激的较聚焦场。因此,在一个实施方案中,神经刺激器600可以通过多股通路588来将刺激信号提供到神经套管598a内的电极触点,该神经套管可以位于脚踝附近并且被配置成刺激神经1,而神经刺激器在腿中定位较高并且神经刺激器壳体或壳体上的触点提供对SAFN的至少一个分支的刺激。

[0388] 在一个替代实施方案中,刺激器套管598a可以实现为横向束内多通道电极(TIME),其可以针对诸如PTN的外周神经横向地插入,以选择性地激活不同束(诸如,MPN和LPN的那些束)中的轴突的子集。其他实施方案可以使用纵向束内电极(LIFE),也可以使用多通道电极或多极套管电极(Badia等人,Comparative analysis of transverse intrafascicular multichannel, longitudinal intrafascicular and multipolar cuff electrodes for the selective stimulation of nerve fascicles. J Neural Eng. 2011 8(3):036023)。在一个实施方案中,套管可以完全地或部分地围绕血管束缠绕,并且至少一个电极触点刺激器被配置成从套管的表面延伸并伸出到神经目标中或在其附近伸出以便刺激该目标。当提供例如对神经分支的选择性神经刺激时,这以手术方式可能更容易实现,其中产生神经损伤的风险较小。应注意,在疗法的供应期间,可能并不知道电极触点在刺激神经束的哪个神经目标。例如,如果存在4个触点并且触点#3成功地产生疗法,那么可能并不知道这是否经由MPN、LPN、两者或以其他方式发生。刺激方案或评估程序可以简单地被配置,以便使用触点或触点的组合来提供刺激。本文中公开的结果用来支持可以使用刺激方案和刺激器来选择性地刺激不同神经分支的系统的使用。因此,支持使用一组触点中的具体电极触点或者较大组中的一组具体触点(例如,以提供场导引)的一个实施方案。在本文中呈现的结果之前,将PTN及其分支看作将因刺激而导致类似结果的等效目标。

[0389] 在一个实施方案中,提供一种用于治疗具有膀胱过动症病状患者的系统,该系统包括神经刺激器,其具有处理器,该处理器被配置成操作刺激方案以将至少一个刺激信

号提供都至少一个刺激器,以便选择性地将刺激提供到至少第一神经目标。至少一个刺激器适于植入在患者体内并且被配置成在基本上介于患者的膝盖与脚跟之间的位置选择性地刺激至少第一神经目标,该第一神经目标是胫神经干的一部分。刺激器可以至少具有单个电极触点,该单个电极触点物理上紧挨着已经被评估为合适目标(在评估程序期间)的胫后神经的一部分定位。或者,可以使用多个触点。可以将刺激信号特性(例如,频率、幅度、极性)的组合和已经被发现产生治疗结果的2个或更多电极的集合的使用设置为随后向患者提供疗法的刺激方案中的值。在此实施方案中,刺激系统依据认识到胫后神经的不同分支可以产生不同的治疗效果的策略进行操作,而不要求具体电极触点在概念上或以其他方式映射到具体神经目标。可以反复试验地评估并且随后使用成功的刺激参数。然而,当可用时,使用解剖标志或成像数据将电极触点与具体神经分支目标对准可以改善系统的性能并且减少导出成功的刺激方案所需的时间。

[0390] 在图47所示的一个替代实施方案中,示出神经套管598c、598d,其中套管本身由非导电材料组成,或者可以具有金属芯并且利用非金属材料绝缘。在此实例中,电极触点586被配置成刺激神经套管外部的神经。可选地或另外地,触点可以位于神经套管的内壁上,以便刺激套管内的神经。内部和外部电极触点586可以独立地操作以提供若干不同的刺激信号。尽管所示神经套管598c、598d为完全封闭的圆柱,但这是为了接近于它们的封闭位置,并且通过对准其偏置的封闭位置打开套管可以展开这些,如本领域中公知。目标神经1和2可以在彼此附近定位或远离彼此定位,诸如,身体的左侧和右侧的LPN分支,并且可以由两个不同的神经刺激器驱动。

[0391] 在图48所示的一个替代实施方案中,示出神经套管606并且该神经套管可以由诸如硅胶的非导电且柔性基板或者涂层金属箔制成。神经套管606具有至少两个电极触点608a、608b和608c,在此实例中,所述电极触点被配置成刺激三个神经或神经束。例如,触点608a和608c设置在面向页面里的套管606的第一侧上,如由它们的虚线所指示,而608b在第二侧上,即面向页面外的侧。如在其他设计中,多股电缆588c可以将刺激信号提供到刺激器触点,并且也可以提供额外的触点以实现双极刺激方案。套管的右边缘609可以延伸以便提供足够的材料使套管围绕所有的三个神经缠绕至少1、2或3次,以便将套管更牢固地固定在适当位置。套管也可以由纹理上类似于布的生物相容材料制成,并且允许轻轻地缠绕神经。也可以提供缝合线孔,以便固定缠绕并且将套管固定到合适的相邻锚定点。在一个实施方案中,电极触点中的每个可以替代地由外部供电的神经刺激器实现,所述外部供电的神经刺激器驻留在可以围绕神经缠绕的非导电柔性材料中。

[0392] 在俯视图图49所示的一个实施方案中,示出神经套管606,其中触点608驻留在已经围绕三个神经或神经分支同心地缠绕的套管的第一(内)表面上。为便于查看,已经从图中省略了与将电刺激提供到触点相关的元件。或者,含有可以单独地接合PTN、LPN和MPN的3个回路的螺旋形引线阵列是可以很好地工作以提供选择性神经刺激的一个实施方案。

[0393] 系统可以使用一个或多个刺激器电极以若干方式使用图42至图47中公开的套管设计来刺激神经分支,诸如,LPN和MPN以及SAFN中的至少一个。在一个实施方案中,通过将目标神经分支的部分与完整的胫后神经干分开或者通过接近与分叉相邻的神经,以手术方式接近诸如LPN和MPN的至少一个神经分支。例如,神经套管使用已经以手术方式接近的胫后神经干的一部分(例如,在脚踝附近)来附接到目标神经分支的区段,其中电极触点被配

置成大致选择性地刺激神经分支。在此实例中,如图484所示,一个神经套管598a可以应用到LPN(在此实例中,神经1)的区段或其附近,并且另一个598b可以用来刺激MPN(在此实例中,神经2)的区段。当神经套管充当不与植入的神经刺激器装置600一起使用的无源IPC时,那么598a、598b可以简单地实现为导电套筒,所述导电套筒被配对以与至少一个外部刺激器一起工作。当通过对PTN神经干进行解剖而将人脚踝附近的两个神经分支的两个区段作为目标时,随后在植入期间,可以在视觉上识别LPN和MPN。另外,通过刺激分开的神经区段并且确保在相应的肌肉群处(例如,大脚趾用于MPN,或者3个最小的脚趾用于LPN)记录相关联的感测EMG活动(或视觉上看见的肌肉移动),可以确认视觉上进行的选择的正确放置。通过这种方式,可以从单个区域全部刺激PTN、MPN和LPN。

[0394] 在另一实施方案中,也可以使用一个或多个神经套管598(例如,图47中的598c和598d)以有助于使用经皮刺激的神经分支的选择性激活,由此经皮针安置在患者体内以便与已经植入的至少一个神经套管进行电接触,以实现LPN、MPN、隐神经或其他目标的选择性调节并且有助于选择性神经分支刺激的一致供应。为了说明,当使用脚踝附近的单个进入点时,不具有诸如神经套管的IPC的经皮刺激也许在将选择性神经分支刺激提供给患者方面有困难,因为在没有手术的情况下可能难以发现神经。一个或多个IPC可以被配置在神经目标上或在其附近并且被配置成接收针。当针的尖端接触到可植入IPC时,患者或医生可以感觉到。在另一实施方案中,在没有对神经干进行任何解剖的情况下,一个或多个刺激器可以简单地与每个目标神经或神经分支相邻地安置,以便提供刺激,诸如由植入的装置提供到预期的目标。

[0395] 图41的结果表明,用来刺激隐神经的电流大小可以少于用来刺激诸如LPN或MPN的其他神经目标的幅度(例如,16%到50%)。在一个实施方案中,可以使用大致0.025到0.10mA范围,而不是大鼠身上的大致0.12到0.18mA范围。如果也在人身上发现这个较低阈值,那么这可以提供以下优点:减少能量(例如,电压/电流)并且因此更少地消耗对神经刺激器供电的电池、能够使用较小的电池、提供再充电之间的较长周期以及减少因无意刺激较低非目标下肢肌肉而产生的诸如疼痛的副作用的风险。或者,可以使用较高幅度的刺激。当选择性刺激指向神经分支时,目的是刺激该神经分支而不是非预期的相邻目标。在本说明书中公开的一些实施方案中,对胫神经干的选择性刺激表明对完整的干而非单独分支的有意刺激。

[0396] 作为调整刺激参数(例如,幅度、脉冲宽度和频率)的替代,SAFN纤维的一个或多个子集的选择性电激活可以提供实现膀胱功能障碍的有效治疗的有效手段。作为一个实例,图50a示出用于在膝盖水平下方的小腿的水平处实现这个的系统。在人体中,SAFN呈现多个分支,导致多个远端分支分布于小腿、脚踝和脚的不同皮肤区域。在腓肠内侧肌的水平,至少在电极的顶部或底部表面上的具有至少两个电极的多触点电极网格阵列610可以在肌肉层与皮肤层之间皮下植入,并且可以由植入的神经刺激器632的(图18a和图18b中描绘的)刺激模块54供电。当网格没有在神经刺激器的壳体上形成时,这个阵列610可以由经由多股引线611连接的各种类型的能量来源供电(例如,电池供电的刺激模块或无线供电的刺激模块)。神经刺激器632可以被编程为将至少一个刺激信号提供到网格阵列上的一个或多个行或触点,以提供空间集中或分布的刺激信号,使得获得治疗性SAFN刺激。例如,有源电触点的数量和间距可以被调整以匹配患者的偏好或响应简况。患者可以基于诸如刺痛的主观体

验以手动方式调整所使用的触点,或者这可以使用感测数据或以其他方式来进行。如果一个或多个特定SAFN分支的电激活导致严重疼痛的感觉,那么这种类型的方法可以尤其有效,所述严重疼痛的感觉例如可以与对小腿的对应或周围区域的伤害相关(例如,异常性疼痛)。

[0397] 图50a还示出可以在内踝的水平处或其附近实施的本发明的多极电极的另一实施方案。这个解剖位置提供对SAFN和PTN两者的接近。在这种情况下,可以皮下植入线性(引线型)电极阵列614,使得电极触点中的一个或多个紧密地靠近一个或多个SAFN分支并且也靠近PTN定位,以提供对这些目标中的至少一个的刺激。经由引线611连接的刺激器632(诸如图53a中示出)可以被编程以将电脉冲递送到这些神经目标中的一个或多个,使得实现膀胱症状的有效治疗。在两个神经刺激器638、640中,也示出刺激与可能处于膝盖水平处或处于其下方的SAFN相关联的两个分支。

[0398] 图50b至图50e中示出系统和方法的其他替代实施方案。图50b示出具有模块的可植入神经刺激器670,所述模块包括:控制模块672,其具有用于控制其他模块的处理器和电路;电源模块674,其包括电池和/或天线和/或感应线圈以及用于无线电力收获、管理和转换的其他电路;AD/DA模块676,其可以包括用于确保以安全的方式提供刺激的安全电路,并且被配置成在由控制模块672指导的疗法方案的控制下实施刺激和感测操作;以及通信模块678,其被配置成允许与诸如外部装置(未示出)的神经刺激系统的其他装置通信。至少两个刺激器680a、680b设在神经刺激器的壳体682上。至少两个刺激器可以以各种方式实现,诸如,在含有2行的刺激网格阵列内(每行具有2个电极触点),或者部分地或完全地围绕神经刺激器670的壳体延伸的两个环形电极。

[0399] 在本发明的一个实施方案中,神经刺激器可以不成形或设定尺寸,以便将刺激提供到可以在空间中分布在比刺激器大的区域上的一个或多个神经分支。为了解决这个问题,神经刺激器可以与可使刺激场在较大区域上延伸的部件协作地操作。图50c示出可以实现为至少包括以下的电极网格阵列附件684:支撑结构686,其可以被实现为例如具有或不具有内部或外部骨架部件以帮助维持形状的硅盘;接收隔室688,其用于接收神经刺激器670;以及电极接收器触点690,其被配置成与设在神经刺激器上的刺激器连接。可以包括额外的元件,诸如盖子,以在神经刺激器和附件与缝合孔之间提供密封的连接,以便维持附件的位置等。另外,如图50d所示,附件的各种元件可以帮助将刺激提供到相邻组织。图50d示出表示各种信号路由通路694的虚线,所述信号路由通路将电极接收器触点690中的每个连接到诸如692a、692b的电极触点。信号路由通路694和相关联的刺激器692a、692b可以以固定的方式操作,或者神经刺激系统的AD/DA模块676的一部分可以设置在附件684内并且在神经刺激器670或外部患者装置72的控制下。电极触点692a、692b中的一个或多个可以位于附件的第一表面(从页面面向外)上、位于与第一表面相对的第二表面上,或者位于这两者上。

[0400] 图50e示出用于刺激SAFN和PTN两者的植入的神经刺激器650,该神经刺激器具有:第一刺激器652,其具有被配置成针对SAFN的刺激在相对前侧(例如,内踝的前侧)植入的至少一个电极;以及第二刺激器654,其具有被配置成针对PTN的刺激在相对后侧(例如,内踝的后侧)植入的至少一个电极。第三电极可以安置在第三刺激器656上,该第三刺激器位于第一刺激器与第二刺激器之间的中间以充当阳极电极,而第一刺激器和/或第二刺激器上

的电极充当阴极(反之亦然)。或者,代替单个电极触点,第一刺激器652和第二刺激器654可以各自被配置成具有两个或更多电极触点,以便提供两个局部场用于分别以双极方式刺激PTN和SAFN。在一个实施方案中,一对双极电极可以用来生成局部区域的神经激活(例如,每个双极的电极间距离介于3mm与5mm之间并且刺激幅度达到10mA),并且由此独立地刺激每个神经目标。三个刺激器652、654、656被配置成倒置的“Y”配置,但其他配置也有可能允许PTN和SAFN两者的刺激。例如,在一个实施方案中,连接到微型神经刺激器660的神经刺激器或刺激器658可以被实现为在小腿的内侧面上(以前侧到后侧的定向)植入的多触点桨状电极,使得它跨过患者的内踝的前侧的区域,并且触点659的第一集合在前侧定位以刺激SAFN,而触点的第二集合被配置在后侧以刺激PTN。类似于神经刺激器650,神经刺激器660可以被成形以允许对PTN和SAFN两者的刺激,并且电极触点可以驻留在壳体上。

[0401] 此外,具有网格电极阵列662的神经刺激器可以被安置为刺激处于前侧位置的SAFN和处于后侧位置的SAFN,并且可以在植入之后选择或调整在疗法期间激活的电极触点。图中示出这样的具有网格电极阵列662的神经刺激器,以用于在内踝下方的位置刺激LPN和/或MPN。当使用类似于图50c至图50d的网格阵列刺激器时,由于与患者相关的成像数据或其他数据,电极触点的位置可以在所选择的位置处形成到支撑结构中。

[0402] 尽管可以提供神经刺激系统以分别刺激处于相对前侧和后侧位置的SAFN和PTN分支,但神经刺激系统配置可以利用只位于胫骨/内踝前侧的位置的电极。例如,具有周向地设置在其壳体上的环形电极的神经刺激器660可以安置在内踝的后侧并且被配置成刺激PTN和SAFN纤维两者,SAFN纤维分布于PTN浅表的皮肤或者继续皮下地分布于刺激电极位置的尾侧(或远端)的皮肤区域。在一个实施方案中,神经刺激器660安置在皮肤下方大致1.5到2.5cm,以将PTN的电激活作为目标,但幅度增加到足以同时刺激位于PTN的浅表的SAFN分支或纤维的水平。在一个替代的实施方案中,神经刺激器安置在皮肤下方0.5到1.5cm,以刺激终止于皮肤内或在皮肤之下经过的SAFN分支或纤维,但幅度增加到足以同时刺激下面的PTN的水平。为了允许电场刺激两个神经目标,植入的刺激器(例如,桨式电极)应具有被配置在面向皮肤以刺激SAFN纤维的侧面和面向PTN的相对侧上的电极。此外,具有圆周环形电极的神经刺激器可以用来实现SAFN和PTN纤维的共同激活。在被设计成产生同时刺激PTN和SAFN分支/纤维的场的一个实施方案中,设置在神经刺激器660的表面上的活动电极触点之间的电极间间距应为至少5mm,但优选大于10mm以产生较大的刺激场。

[0403] 在由两个或更多电极触点组成的单个电极集合用来从相同刺激信号场刺激PTN和SAFN分支/纤维两者的一个实施方案中,方法可以包括将电脉冲应用到所植入的装置的一个或多个电极触点,以相对于在缺少刺激时发生的活动从相同场以至少50%的时间激活胫骨和SAFN皮肤末端纤维。或者,可以植入至少2个不同的电极并且所述电极被配置成同时或选择性地产生两个场,所述两个场被定向为分别选择性地调节PTN和皮肤SAFN纤维。

[0404] 也许是使用单个电极触点集合来刺激PTN和相邻的SAFN纤维两者可以产生多余的副作用,诸如受试者不适。这是因为从相同电极刺激PTN和SAFN两者所需的幅度也将增加可以导致受试者不适或疼痛的刺激其他感觉神经的风险。在一个实施方案中,神经刺激器用来提供第一场以使用设置在刺激器的面向内的表面上的面向内的电极刺激PTN,并且提供第二场以使用设置在刺激器的面向外的表面上的面向外的电极刺激PTN。刺激器可以在诸如图50d所示的非导电基板(例如,硅胶)内实现,其中电极设置在第一表面和第二表面上,

以将第一场和第二场朝向它们相应的神经目标引导并偏置。

[0405] 诸如意图孤立地刺激PTN的微型神经刺激器(例如,BION)的神经刺激器很可能将靠近PTN植入,以便将刺激的预期治疗效果最大化,同时将由刺激溢出造成的任何潜在的副作用最小化。尽管这可以改进对PTN的刺激,但它可以降低神经刺激器通过也激活位于刺激电极附近的SAFN分支/纤维来进一步增强治疗后果的能力。因此,方法可以包括将神经刺激器安置在PTN的浅表至少1cm,以便改进刺激PTN和SAFN神经两者的可能性。用于刺激PTN和SAFN两者的替代方法可以包括与患者的SAFN或PTN相邻地或在其附近安置可植入装置的至少第一刺激器,并且随后将神经刺激器对准以便也提供对其他神经目标的刺激,而不是安置并对准刺激器来只刺激两个神经中的一个。在一个实施方案中,在距PTN最多大致1.5cm处植入神经刺激器的一端或者刺激器的电极触点,并且在距SAFN或其皮肤神经末端最多大致1.5cm处安置神经刺激器的另一端。例如,可以植入在其表面上具有电极的神经刺激器,以便刺激器的一端比起靠近SAFN而更靠近PTN,并且另一端比起靠近PTN而更靠近SAFN。随后可以设置刺激幅度以导致对SAFN和PTN两者的刺激。一个实施方案包括与患者的SAFN或PTN分支相邻地或在其附近安置可植入装置的一个或多个电极,并且利用导致两个神经的激活增加在缺少刺激的情况下发生的至少50%的幅度进行刺激。

[0406] 也示出经皮治疗系统的一个实施方案,其使用经皮针状电极657来将SAFN刺激提供给患者。在例如内踝的前侧和其后侧的位置插入针657之后,装置50可以用来提供与用于PTN刺激类似的刺激方案,其中在10或20Hz下提供约0.5到9mA的电流(增加到患者感觉到皮肤感觉),以在持续约30分钟的治疗环节期间提供刺激。具有至少一个导电部分的导电垫可以充当返回电极和或地线放置在跟骨的内侧面上方并且也连接到装置50。治疗可以具有利用每周或双周刺激环节的诱导间隔,然后是较不频繁治疗的维护间隔。刺激器可以允许用户也选择或配置额外的方案。例如,用户可以使用图形控制和“+”、“-”按钮改变值而独立地更改频率、幅度和时间。此外,用户可以从额外的方案中选择或创建额外的方案。方案参数可以被称为“斜坡模式”,其在被选择时导致诸如刺激幅度的选定刺激参数在该环节期间在诸如 $\pm 2\mu\text{A}$ 的范围上改变,而不是维持恒定的值。一个方案可以被称为“10/20”,其以10Hz刺激50%的时间并且以20Hz刺激其余的50%。

[0407] 在图54所示的一个实施方案中,植入的神经刺激器装置632b可以将刺激信号提供到IPC神经套管或引线型多触点电极阵列598f,其被配置成使用刺激器管道84b来刺激脚踝区域的内侧面中的目标,诸如PTN或SAFN。神经套管598f可以被配置成具有两个或更多可独立地操作的电极,以提供目标神经的局部双极刺激,或者可以只包括单个电极并且返回路径由神经刺激器装置632b上的刺激器提供。在后一种情况下,可以植入套管598f并且该套管被配置成电激活内踝附近的PTN或SAFN,而设在神经刺激器装置632b上的刺激器可以用来刺激腿中的SAFN,诸如SAFN神经或终止于皮肤中的它的分支。在一个实施方案中,植入并且操作神经刺激器以导致神经套管使用单极电极来刺激PTN,并且返回路径在神经刺激器与神经套管之间。刺激幅度随后增加直到受试者在他们的腿中感觉到刺痛,然后在随后的疗法期间提供更多、更少或相等量的刺激。此外,用来在神经刺激器装置附近提供刺激的至少一个电极可以制得较大,以便增加刺激SAFN的皮支的机会。

[0408] 额外的系统实施方案

[0409] 在一个实施方案中,通过在脊髓的水平递送刺激来实现SAFN传入部分的电激活。

如图51所示,具有至少2个触点的多触点网格电极阵列612可以在腰部脊髓的背侧面附近植入,使得一个或多个电极触点能够利用电脉冲选择性地激活神经组织。单个电极阵列612可以构建得足够大,以在沿着整个L2至L4区域的目标处提供电脉冲,或者它可以足够小以穿过相应的孔或与该孔相邻地植入并且刺激特定区域(例如,L4)。单个阵列或多个阵列可以用来捕获位于目标解剖位置(例如,L2和L4刺激)的神经根的互补子集。阵列612可以在硬脑膜的外部或在其下面植入,以提供更具选择性的电神经刺激。

[0410] 一个实施方案包括使用引线型多触点电极阵列614来电激活腰部脊髓的区域内的脊神经根的方法。使用有钉齿的阵列设计可以改善机械稳定性。在图51中,(例如,吻侧-尾侧地)安置引线型阵列614,使得选择性地激活一个或多个脊神经根(例如,L3和L4)。临床医生可以对神经刺激器进行编程以同时地、交替地、异相地刺激两个或更多神经根,或者可以选择只刺激一个神经根。或者,安置引线型阵列614(例如,前侧-后侧方向),使得只将一个脊神经根(例如,L4)作为目标,但提供多个刺激部位以选择用于膀胱症状的治疗的一个或多个通道(例如,单极、双极或三极)。在一个实施方案中,引线阵列614或刺激器638可以通过与相关联的孔相邻地植入而刺激脊髓目标,并且可以驻留在硬膜外腔中。引线可以是螺旋形的并且可以围绕神经根、在腰椎上或围绕骶骨驻留。

[0411] 图52示出用于提供神经刺激的方法,其包括以下步骤:评估植入部位和参数622;植入神经刺激系统部件624,包括至少一个刺激器;以及提供疗法626。在一个实施方案中,步骤包括评估部位和参数628,并且可以调整部位和参数中的至少一个630,以便提供具有治疗益处的刺激。刺激评估方案包括在一个或多个“评估间隔”之前、期间或之后刺激患者。选择并存储满足治疗标准提供改善疗法的刺激信号,以定义随后在治疗期间使用的疗法方案的信号和部位。

[0412] 在一个实施方案中,治疗OAB的方法包括组合疗法。提供并操作神经刺激器,该神经刺激器具有被配置成操作刺激方案的处理器,其将至少一个刺激信号提供到至少一个刺激器以用于提供对至少一个神经目标的选择性刺激;并且至少一个刺激器被配置成在大致介于膝盖与脚跟之间的位置选择性地刺激SAFN的至少一个神经分支神经目标或一个PTN分支,而且至少一个刺激器提供至少一个电刺激参数,该电刺激参数被评估为对至少第一神经分支有效。也可以发生药物疗法629的供应。诸如PTN、MPN、LPN、SAFN的目标在外周部位或相关联的脊根处。药物疗法629可以涉及口服诸如抗胆碱能的药物,或者经尿道或鞘内将诸如botox的药物注射到膀胱壁中(例如,如可以在囊泡内发生)。药物治疗可以使得神经刺激对于膀胱抑制更有效并且使得患者能够忍受刺激。药物疗法可以涉及滴定诸如botox的药物的剂量(例如,每次注射量、药物浓度、膀胱内的位置的数量),以使得能够使用较广范围的外周神经刺激参数来提供有效的膀胱抑制。电刺激可以使得维持OAB的治疗能够需要较少剂量或频率的药物疗法。电刺激可以使得能够利用较少量或较低浓度的膀胱内注射的botox来进行药物疗法,诸如,以将尿潴留(即,需要尿道导管插入术)的发病率最小化。

[0413] 图53a示出神经刺激器系统644,其具有神经刺激器632和传感器634并且被配置成使用无线信号646与外部编程器通信EXD 636。在一个实施方案中,EXD 636可以提供通信和电力无线信号646以便提供电力。神经刺激器632可以被配置成具有多个管道以将刺激提供到至少一个目标神经(T1到T4)。EXD患者编程器636或神经刺激器632可以操作处理器来提供部分地使用方案与参数模块66中定义的历史患者记录算法的疗法程序。算法可以操作来

获取、访问并且将历史患者记录存储在例如存储器60中。存储在存储器60中的历史记录可以包括,例如:1) 与刺激相关的所有参数、调整和时间,2) 通过例如向EXD 636发送通信信号或者由时间间隔到期、当天时间或感测数据满足一个或多个治疗标准触发的系统提醒患者的记录,3) 患者输入数据,包括导致刺激延迟的患者对EXD 636的输入,4) 患者日志信息,诸如,由患者使用EXD 636输入的主观信息,如可以自发地、根据时间表和/或响应于由EXD向患者提出的问题(或由在患者的手机上运行的智能电话应用程序实现)发生的,关于排泄、与排泄紧迫性相关的主观分数、疼痛、敏感性等。

[0414] 在一个实施方案中,用于治疗失禁的系统可以包括:传感器634,其为感测模块55的一部分,该感测模块适于响应于与膀胱或肠活动相关的患者的状态而生成信号;至少一个刺激器114,其具有电极,该刺激器适于通过对诸如L2、L3L4的至少一个脊髓目标的刺激来调节患者的骨盆底活动;以及神经刺激器装置632的控制模块52,其适于从感测模块接收信号,分析该信号以便检测与膀胱或肠活动相关的事件,并且响应于检测到事件,进行操作以对方案与参数模块66的刺激方案作出调整,以便导致提供到至少一个电极的神经调节改变。当检测到事件时,对刺激方案的调整可以开始或增加调节的强度。控制模块52可以适于响应于确定检测到的事件与即将发生的失禁事件相关而将第一波形应用于刺激器,并且其中控制模块适于响应于确定事件没有即将发生而应用第二波形,第二波形不同于第一波形。检测到的事件可以与即将发生的失禁事件相关,并且在感测的活动高于针对患者设置的阈值时被检测到。在一个实施方案中,第一波形与阻止膀胱对刺激的急性响应相关,并且第二波形与阻止膀胱对刺激的延长响应相关。可以植入传感器并且该传感器被配置成测量与大便或泌尿排泄相关的肌肉活动。代替膀胱调节或除此之外,刺激也可以朝向其他组织的调节定向,例如,它可以促进肛门括约肌收缩。

[0415] 当不使用传感器时,治疗患者的方法可以简单地包括:利用控制模块52的处理器,以频率相关的方式控制神经刺激器632的刺激发生器从患者的L2到S4将电刺激递送到靠近一个或多个脊神经的一个或多个组织部位,以便按照疗法方案生成与排泄相关的抑制或兴奋膀胱活动。由系统644实施的刺激方案被配置,因此在一个或多个组织部位中的一个处递送的电刺激是刺激信号,该刺激信号的频率已经在患者身上显示为导致膀胱收缩降低,这作为由处理器提供的膀胱放松疗法方案的一部分,以便减少排泄活动。由方案模块66中定义的刺激方案被配置,因此在一个或多个组织部位中的一个处递送的电刺激包括刺激信号,该刺激信号的频率已经在患者身上显示为导致膀胱收缩增加,这作为膀胱兴奋疗法方案的一部分,以便增加排泄活动。

[0416] 图53b示出具有诸如可以采集无线电力以至少刺激第一神经目标的无线供电装置的神经刺激器装置638的系统。外部装置636被配置成将无线电力和数据信号646提供到装置638以实现刺激方案。也可以提供第二神经刺激器装置640以刺激第二目标。当提供两个或更多微型神经刺激器装置638、640时,这些可以从相同的外部装置EXD636获得电力并被独立地控制。EXD 636具有处理器,该处理器被配置成操作EXD以通过操作作为分布式神经刺激系统642工作的两个或更多植入的装置来提供刺激方案。当多个装置638、640提供至少一个刺激方案时,这些便可以协作例如以提供对多个SAFN分支的刺激。

[0417] 图54示出患者8的腿中的第一神经刺激器系统644,其中神经刺激器装置632a使用刺激器管道84a将刺激信号提供到IPC神经套管598e。也示出患者8的小腿中的第二神经刺

激器系统644,其中神经刺激器装置632b使用刺激器管道84b将刺激信号提供到IPC神经套管598f,该IPC神经套管被配置成刺激内踝中的目标,诸如,PTN或SAFN。以引用方式并入本文中的授予Haugland的美国专利申请#20080234782公开当在患者的腿中实施本发明的刺激方案和系统时可以使用的各种系统和方法。

[0418] 在一个实施方案中,用于调节膀胱活动以治疗具有膀胱功能障碍或病症的患者的系统包括:处理器,该处理器用于根据刺激方案来操作刺激模块的信号发生器,以提供第一刺激信号;以及神经刺激器,该神经刺激器被配置成将刺激信号提供到刺激器,该刺激器适于安置在患者的膝盖下方并且与患者的SAFN的一部分相邻,以用于刺激SAFN,由此调节膀胱活动。刺激方案将刺激信号定义为具有:被选定为提供对膀胱活动的抑制作用的频率,诸如,在10Hz到20Hz的大致范围内;被选定为基本上在2Hz范围和50Hz范围中的至少一个内的频率,以提供对膀胱活动的兴奋作用。刺激信号可以被选定为具有频率和幅度的预定组合,该预定组合在上一评估间隔期间被确定为增加或减少膀胱活动或者在患者的前一样本中显示增加或减少膀胱活动。刺激器适于与患者的SAFN的一部分相邻地安置,以用于在处于内踝的头侧和内踝的前侧的位置,在1到3cm的大致范围内提供刺激;或在处于内踝的头侧和隐静脉的后侧的位置,在1到2cm的大致范围内的偏移距离处并且在0.5cm和1.5cm的大致范围内的皮下深度提供刺激;或者在与内踝的前侧或后侧相邻、与内踝的后侧相邻的位置提供刺激。或者,刺激器安置在神经刺激器的壳体上,该神经刺激器在靠近患者的内踝并且与患者的SAFN的一部分相邻的位置植入。该位置也与PTN的一部分相邻,其中神经刺激器被配置成使用刺激上的至少两个电极触点来提供刺激,所述电极触点被配置成具有至少5mm的触点间距离。另外,刺激信号可以具有足以提供对PTN和位于PTN的浅表的SAFN的至少一个分支的同时刺激的幅度。此外,在一个实施方案中,系统具有用于根据刺激方案来操作刺激模块的信号发生器的处理器,该处理器可以被配置成从第二刺激器至少提供第二刺激信号,该第二刺激器适于安置在患者的膝盖下方并且与患者的胫后神经的一部分相邻,而且被配置成提供对胫后神经的刺激以调节膀胱活动。刺激模块可以使用刺激方案,其被配置成基本上同时或在不同时间提供第一刺激信号和第二刺激信号,以阻止第一刺激信号与第二刺激信号之间的相互影响。第一刺激信号和第二刺激信号可以以相同或不同的频率发生,并且在刺激参数方面可以是唯一的。在一个实施方案中,第一刺激器是在处于患者的内踝的头侧大致3cm到5cm并且处于其前侧1cm到2cm的位置植入的电极,并且第二电极是在处于内踝的头侧大致3cm到5cm并且处于其后侧大致1cm到3cm的位置植入。系统可以具有一个刺激器,该刺激器适于与患者的隐神经的一部分相邻地安置,以用于在处于患者的腿的内侧上并且在患者的膝盖下方3cm到10cm的大致范围内的位置提供皮肤刺激。另外,刺激器可以适于与患者的隐神经的一部分相邻地安置,以用于在处于腿的内侧上,在患者的膝盖下方3cm到10cm的大致范围内的位置提供皮肤刺激,并且以在患者的腿的下部产生皮肤感觉的大致幅度向隐神经的至少一个分支提供刺激信号。

[0419] 在一个实施方案中,可以在患者的骨盆区域的下方的位置选择刺激目标神经,诸如,基本上在膝盖上方的患者的股神经附近,以用于将患者的SAFN作为目标并且进行刺激。提供对隐神经的刺激可以需要在25uA到75uA的范围内提供低幅度刺激以用于刺激SAFN,因为已经显示利用只不过25uA来调节膀胱活动。或者,系统可以基本上在脊髓的水平提供刺激,以至少刺激与SAFN相关联的脊根。刺激疗法可以根据第一方案来提供以大致在刺激间

隔期间导致膀胱活动的急性变化,或者根据第二方案来提供,其被设计成导致在刺激间隔结束之后持续的膀胱活动的延长变化,或者这两者,其中根据需要进行急性刺激。例如,系统在实施时可以包括传感器和感测模块以及控制模块,所述控制模块被配置成处理感测数据、检测感测数据中的事件,并且调整由刺激模块提供的刺激,以基于在感测数据中检测到与例如膀胱活动和膀胱容量相关的至少一个事件来提供与急性膀胱调节相关的刺激。或者,如果第一刺激方案没有提供对膀胱活动的充分调节,则刺激方案可以简单地调整刺激特性。调整刺激可以包括调整调节的频率或实施随时间推移而变化的刺激信号,诸如,啾啾。响应于不必要的症状,提供对膀胱活动的调节以便向患者提供疗法,并且提供疗法的结果可以是缓解症状,这在一些实施方案中可以被视作来源于对膀胱活动的调节。

[0420] 在一个实施方案中,用于治疗膀胱过动症的方法包括建立神经刺激器,其具有被配置成提供刺激方案的处理器,该神经刺激器在刺激器处提供刺激以调节SAFN并且也在第二刺激器处提供刺激以在基本上介于患者的膝盖与脚跟之间的位置刺激PTN或者LPN/MPN分支。该方法还包括使用被发现对神经目标中的至少一个有效的参数来应用刺激信号,并且也向患者提供药物治疗。

[0421] 在一个实施方案中,用于治疗具有OAB病状的患者系统包括神经刺激器,其具有被配置成提供刺激方案的处理器,该处理器独立地将刺激信号提供到刺激器以用于提供对第一神经目标的选择性刺激,并且刺激器适于植入在患者体内并且被配置成在基本上介于患者的膝盖与脚跟之间的位置选择性地刺激第一神经目标,即PTN、LPN或MPN,该系统还被配置成具有刺激器,该刺激器被植入以刺激SAFN的额外目标,以便提供SAFN以及PTN、LPN和MPN中的至少一个的伴随电激活的组合。刺激器可以具有使用神经套管供应的第一电极触点和第二电极触点,该神经套管具有非导电环形内壁,以及被配置成刺激第一目标神经分支的第一电极触点和非导电的环形外壁以及被安置以刺激第二目标的第一电极触点。

[0422] 在一个实施方案中,系统被配置成向患有膀胱过动症病症的患者提供疗法,该系统包括被植入在患者身上并且被配置成选择性地将刺激提供到至少第一神经目标和第二神经目标的第一刺激器。第一神经目标是选自神经目标的组:PTN、LPN、MPN和SAFN,并且第二神经目标被选定为该目标组内的除针对第一神经目标选择外的不同目标。此外,至少一个神经刺激器被配置成提供刺激方案,其被配置成至少具有将应用于第一神经目标的第一刺激信号和将应用于第二神经目标的第二信号,其中刺激方案定义第一信号的第一参数值和第二信号的第二参数值,并且第一参数值和第二参数值被选定为包括来自以下的组的至少一个参数值:(1)用于确定两个刺激信号的频率的刺激频率,和(2)用于确定两个刺激信号的电流或电压中的至少一个的刺激幅度。第一刺激信号和第二刺激信号被选定为已经被评估为在患者或样本群体中提供对膀胱活动的期望调节的信号。在一个实施方案中,第二刺激信号由刺激方案应用于SAFN,并且刺激信号的电流或电压少于用于第一刺激信号的值的大致30%到60%,第一信号和第二刺激信号可以是已经被评估为在以组合呈现给两个目标神经中的每个时对患者具有治疗效果的信号。

[0423] 在一个实施方案中,系统被配置成治疗骨盆底功能障碍或提供患者的症状的缓解,该系统包括具有刺激器的神经刺激器,该刺激器被配置成利用第一刺激信号来刺激第一神经目标并且利用第二刺激信号来刺激第二神经目标,其中第一刺激信号被选定为在第一神经目标处治疗并且第二刺激信号被选定为在第二刺激目标处治疗,而且第一刺激目标

和第二刺激目标被选定为包括PTN、LPN、MPN和SAFN的集合中的至少两个。

[0424] 在一个实施方案中,系统被配置成治疗膀胱病症并且包括具有刺激方案的植入的神经刺激器,其被配置成将第一信号应用于第一神经目标,该信号先前已经被评估为产生对膀胱活动的抑制并且另外地,将第二信号应用于第二目标以产生对膀胱活动的兴奋。第一刺激器可以植入在患者体内,并且被配置成至少选择性地刺激选自以下的组中的第一神经目标:PTN、LPN、MPN和SAFN。第一神经目标和第二神经目标可以是相同神经不同目标。此外,第二刺激信号被选定为大致高于35Hz并低于100Hz,以用于导致膀胱活动兴奋。

[0425] 在一个实施方案中,系统被配置成调节患者的排泄活动和/或相关症状。系统可以包括神经刺激器,其具有:控制模块处理器,该控制模块处理器被配置成控制具有信号发生器的刺激模块以提供第一疗法方案,其被配置成使用具有被选定为增加排泄活动的第一刺激模式的第一刺激信号来将刺激提供到第一刺激部位,以及第二疗法方案,其被配置成使用具有被选定为减少排泄活动的第二刺激模式的第二刺激信号来将刺激提供到刺激部位;以及刺激器,该刺激器被配置成从神经刺激器接收刺激信号并且针对至少一个刺激部位来刺激神经目标。用于第一刺激信号的至少一个刺激部位是被选定为刺激选自包括PTN、LPN、MPN和SAFN的神经集合的神经目标的部位。

[0426] 在一个实施方案中,用于治疗膀胱过动症的系统包括:神经刺激器;外部装置,其为患者编程器;处理器,其用于实施定义提供到患者的刺激的刺激方案,该处理器被配置成利用应用于从神经刺激器接收信号的至少第一刺激器的至少第一候选刺激信号来刺激第一候选神经目标部位、调整该方案以调整第一候选神经目标部位或第一候选刺激信号中的至少一个,其中对候选神经部位的调整包括在选自PTN、LPN、MPN和SAFN的组的至少两个候选神经目标部位之间切换。此外,刺激方案被配置成使用至少第一刺激器来刺激部位中的至少两个。刺激方案调整可以在疗法的供应期间偶然地发生。它可以在利用第一候选刺激信号刺激第一候选神经目标部位之后发生,并且随后确定有没有满足治疗标准的治疗益处,而且如果满足标准,则继续使用第一候选神经目标部位和第一候选刺激信号进行刺激;而如果不满足标准,则执行调整方案 and 提供刺激的步骤。此外,方案的调整可以在疗法的供应之间偶然地发生或者在此期间间断地发生,并且包括:利用第一候选刺激信号来刺激第一候选神经目标部位;收集并存储与治疗病症的刺激的疗效相关的治疗数据;调整方案以实现根据被定义为实现一系列刺激部位和刺激信号的方案的治疗部位和刺激信号;以及评估治疗数据以选择向患者提供改进的疗法的至少一个刺激部位和刺激信号组合。第一候选刺激信号的调整可以包括调整刺激信号的频率。第一候选刺激信号的调整也可以包括在选自2Hz、5Hz、10Hz、15Hz、20Hz和50Hz的组中的频率中的至少两个之间进行切换,并且另外,如果两个或更多频率没有产生治疗效果,则评估高于或低于此范围的频率。

[0427] 在一个实施方案中,系统被配置成治疗患有OAB的患者,该系统包括刺激器,该刺激器植入在患者体内并且被配置成刺激选自L2、L3和L4的神经组的第一脊神经根目标。刺激可以在5与50Hz之间发生,并且当需要膀胱抑制时,可以优选地以10到20Hz发生。植入的神经刺激器具有刺激方案,其被配置成将第一刺激信号应用于第一脊神经根,以调节膀胱活动和或缓解症状。至少第一脊神经根目标可以被选择为通过使用两个不同的刺激方案来提供对膀胱活动的抑制和兴奋两者。或者,脊神经根目标包括各自被选定为提供对膀胱活动的抑制和兴奋中的至少一个的至少两个脊神经根目标。两个不同的刺激方案可以定义用

于一个或两个的具有不同频率和/或幅度的刺激信号。第一刺激信号可以被选定为具有在患者身上至少产生膀胱活动抑制或兴奋的频率。系统可以包括被选定为刺激来自神经组中的第二神经根目标的第二刺激器。第二刺激器可以被选定为刺激来自L3和L4的目标的神经组中的第二神经根目标。第二刺激器可以植入在患者体内并且被配置成刺激选自L5、S1、S2、S3和S4的组中的第二脊神经目标,优选S3。

[0428] 在一个实施方案中,系统被配置成治疗患有OAB的患者,并且包括:第一刺激器,该第一刺激器植入在患者体内并且被配置成至少刺激选自L2、L3、L4的组中的第一脊神经根目标;和第二刺激器,该第二刺激器植入在患者体内并且被配置成至少刺激选自L5、S1、S2、S3和S4的组中的第二脊神经根目标。植入的神经刺激器具有控制模块,其具有被配置成实施刺激方案的处理器,该刺激方案被配置成至少将第一调节信号应用于第一刺激器以调节第一脊神经根目标,并且将第二调节信号应用于第二刺激器以调节第二脊神经根目标。用于调节第一脊神经根目标和第二脊神经根目标的调节信号可以由刺激方案独立地设置和/或调整。第一调节信号被选定为已经被评估为在患者身上产生治疗疗效或者已经被评估为在样本群体中产生治疗疗效的信号。此外,第一调节信号和第二调节信号可以被选定为已经被评估为当以组合呈现时会在患者身上产生治疗疗效的信号。另外,第一调节信号和第二调节信号可以被选定为已经被评估为与第一调节信号和第二调节信号单独呈现时的疗效相比,当一起呈现时会在患者身上产生治疗疗效的信号。此外,在第一刺激器处提供的第一调节信号可以被配置成至少刺激选自L2、L3、L4的组中的第一脊神经根目标。刺激幅度可以足够产生对用来实现调节作用的躯体纤维的激活。

[0429] 等效性

[0430] 在不脱离本发明的精神或本质特性的情况下,本发明可以体现为其他特定形式。因此,前述实施方案应在所有方面被视作说明性的,而不是限制本文中描述的本发明。

[0431] 按照其行为和/或其他特性,本文中公开的各个步骤(诸如,针对非限制性实例,执行功能或过程的逻辑)可以被描述为体现在各种计算机可读介质中的数据和/或指令根据本发明的各种实施方案,本文中描述的逻辑和方法可以包括软件、硬件或者软件和硬件的组合。

[0432] 除非上下文明确地另作要求,否则在说明书和权利要求书中,词语“包括”、“包含”等应被解释为具有包含意义,与排他或详尽的意义相对,也就是说,具有“包括,但不限于”的意义。使用单数或复数的词语也分别包括复数或单数。当关于两个或更多项的列表使用词语“或”时,该词语涵盖该词语的所有下列解释:列表中的任一项、列表中的所有项,以及列表中的项任一组合。

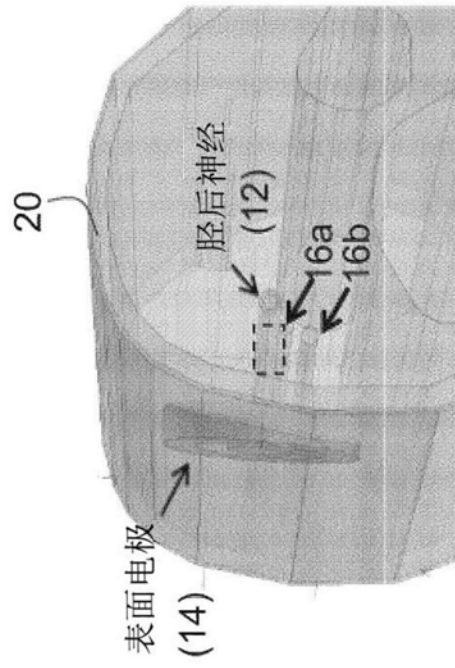


图1a



图1b

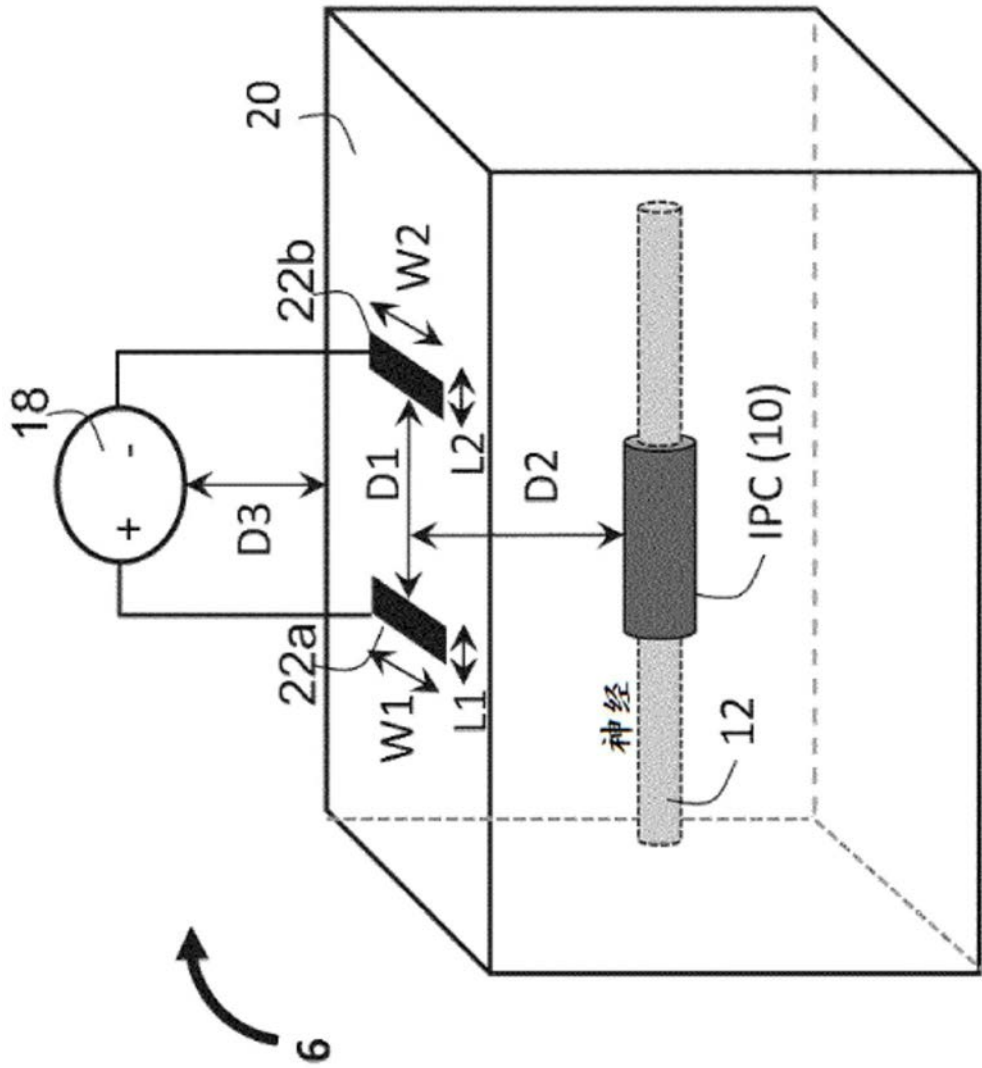


图1c

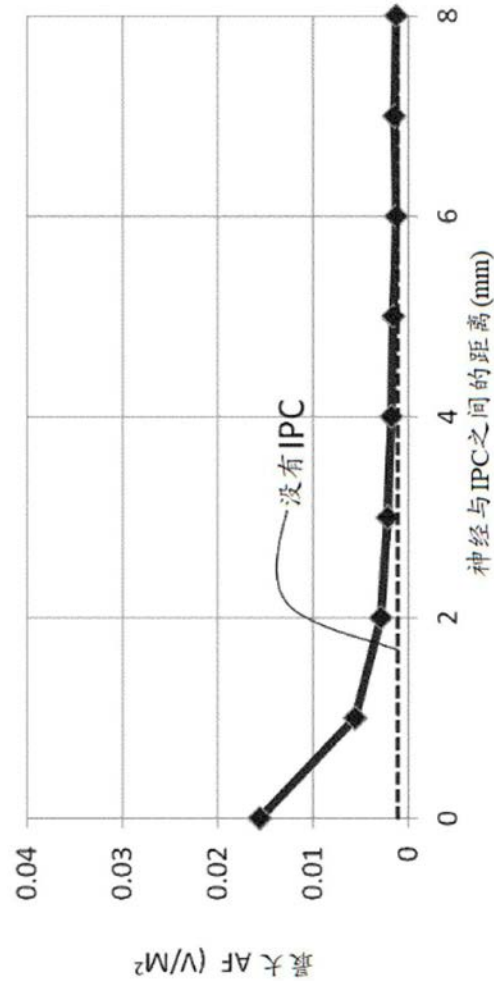


图2a

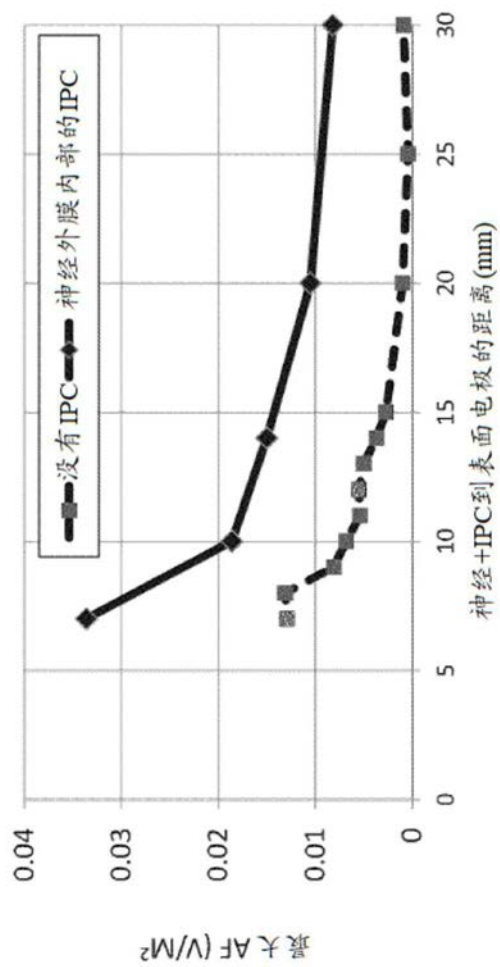


图2b

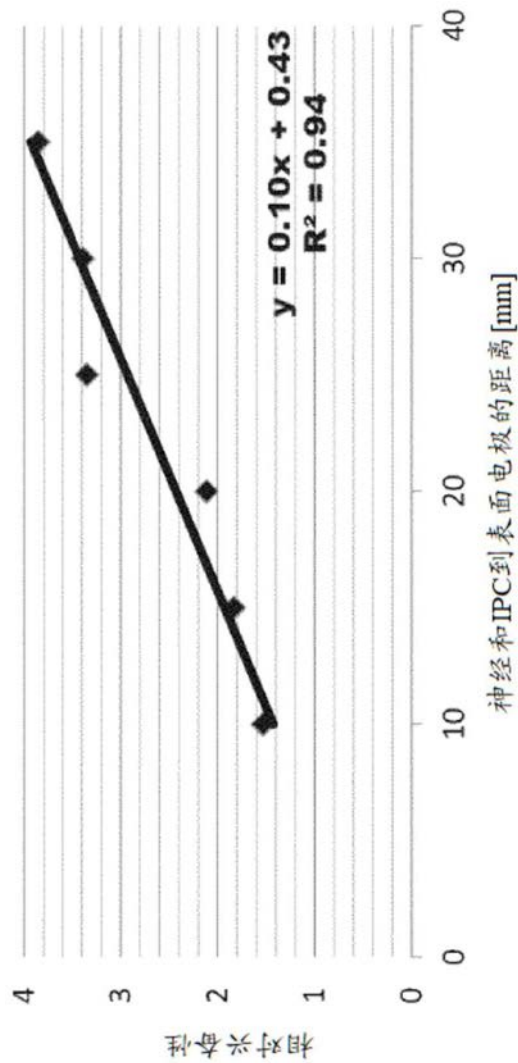


图3a

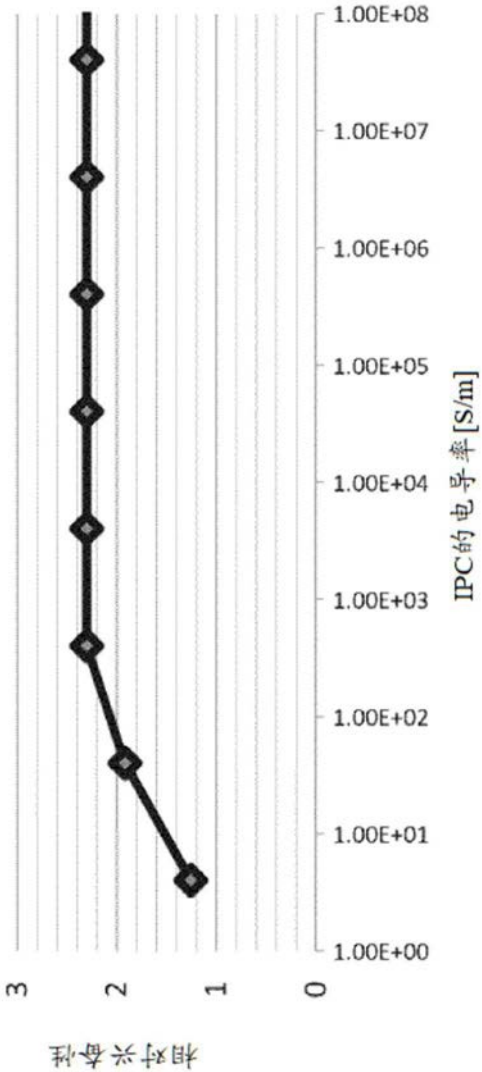


图3b

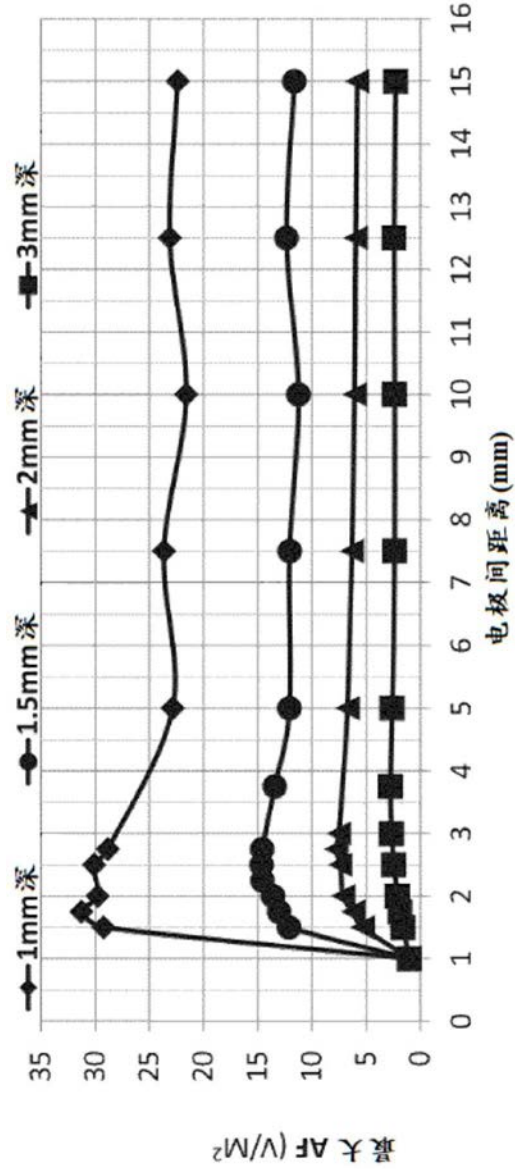


图4a

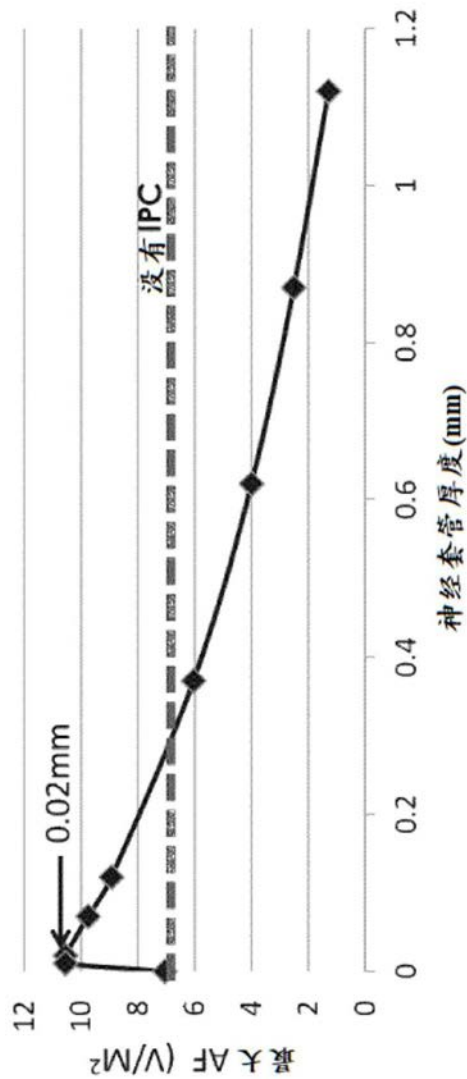


图4b

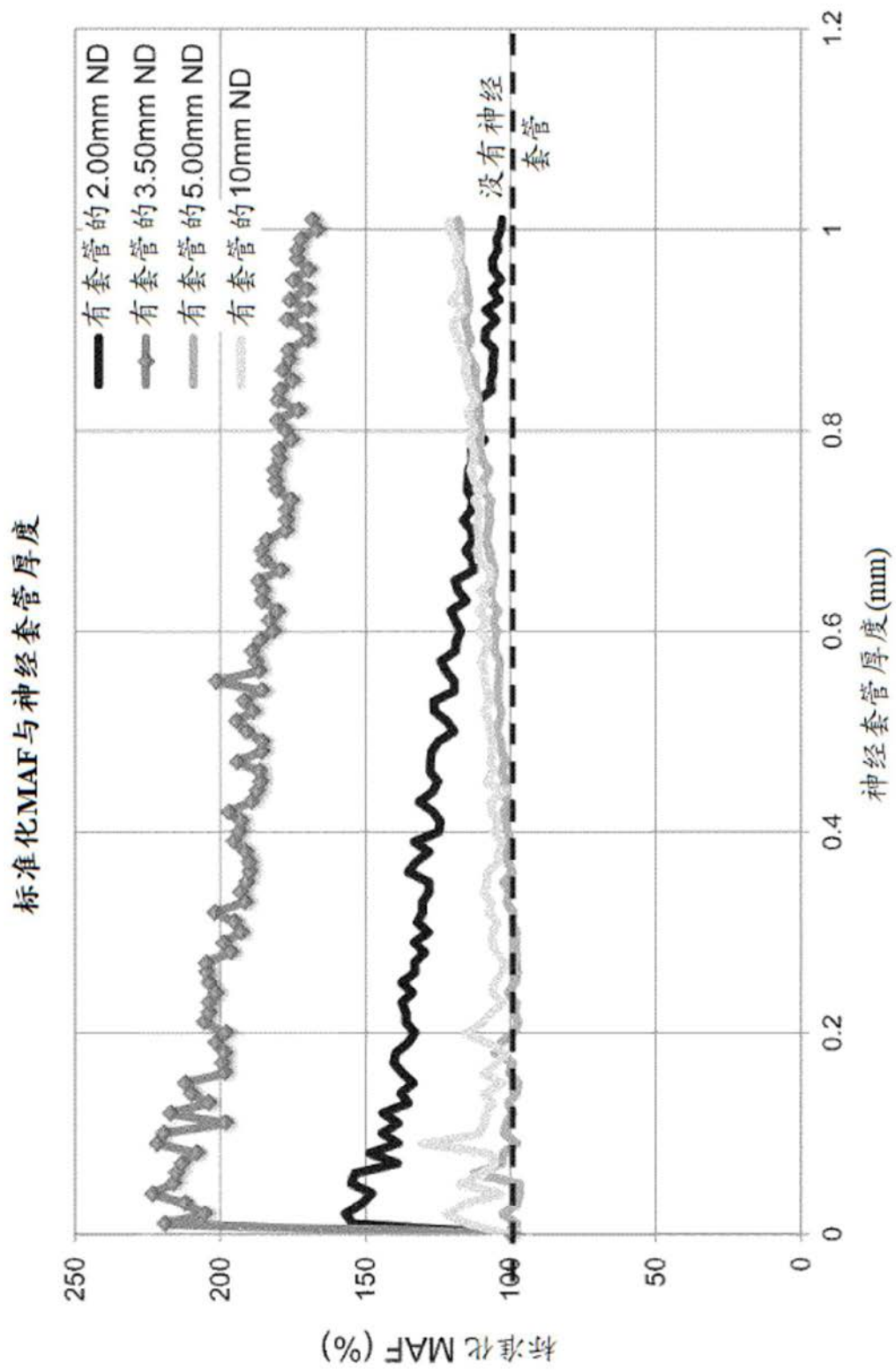


图4c

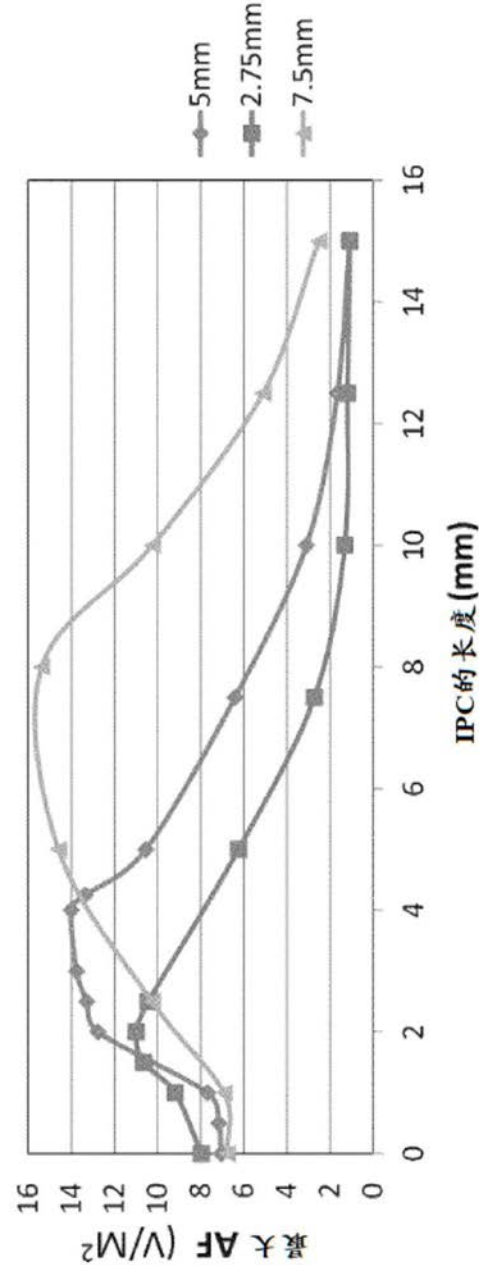


图5a

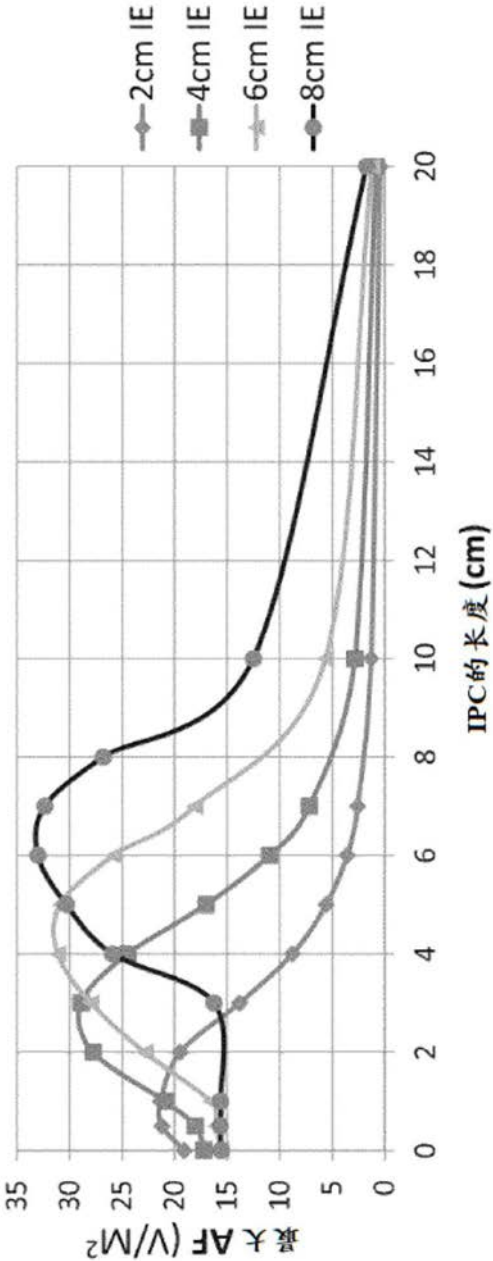


图5b

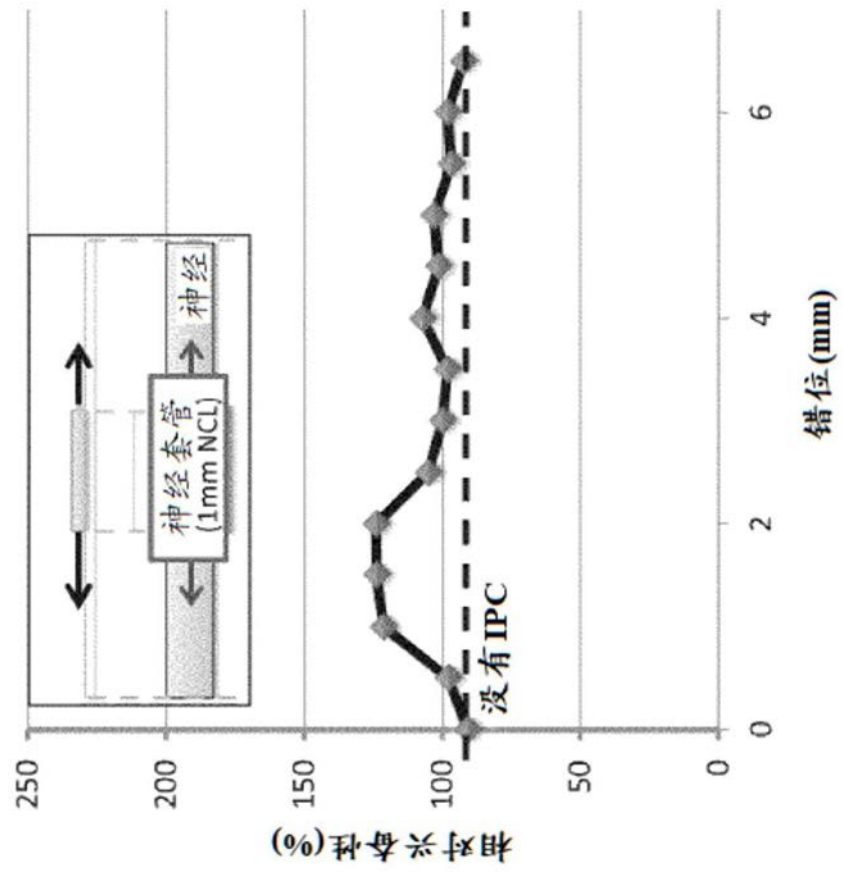


图6a

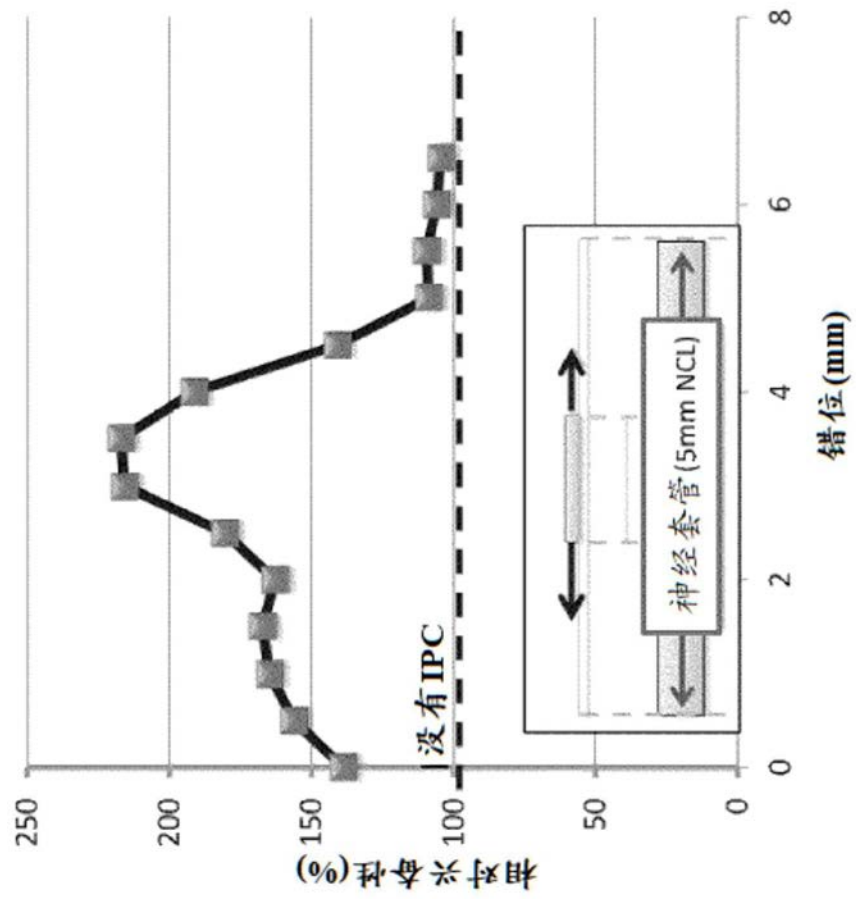


图6b

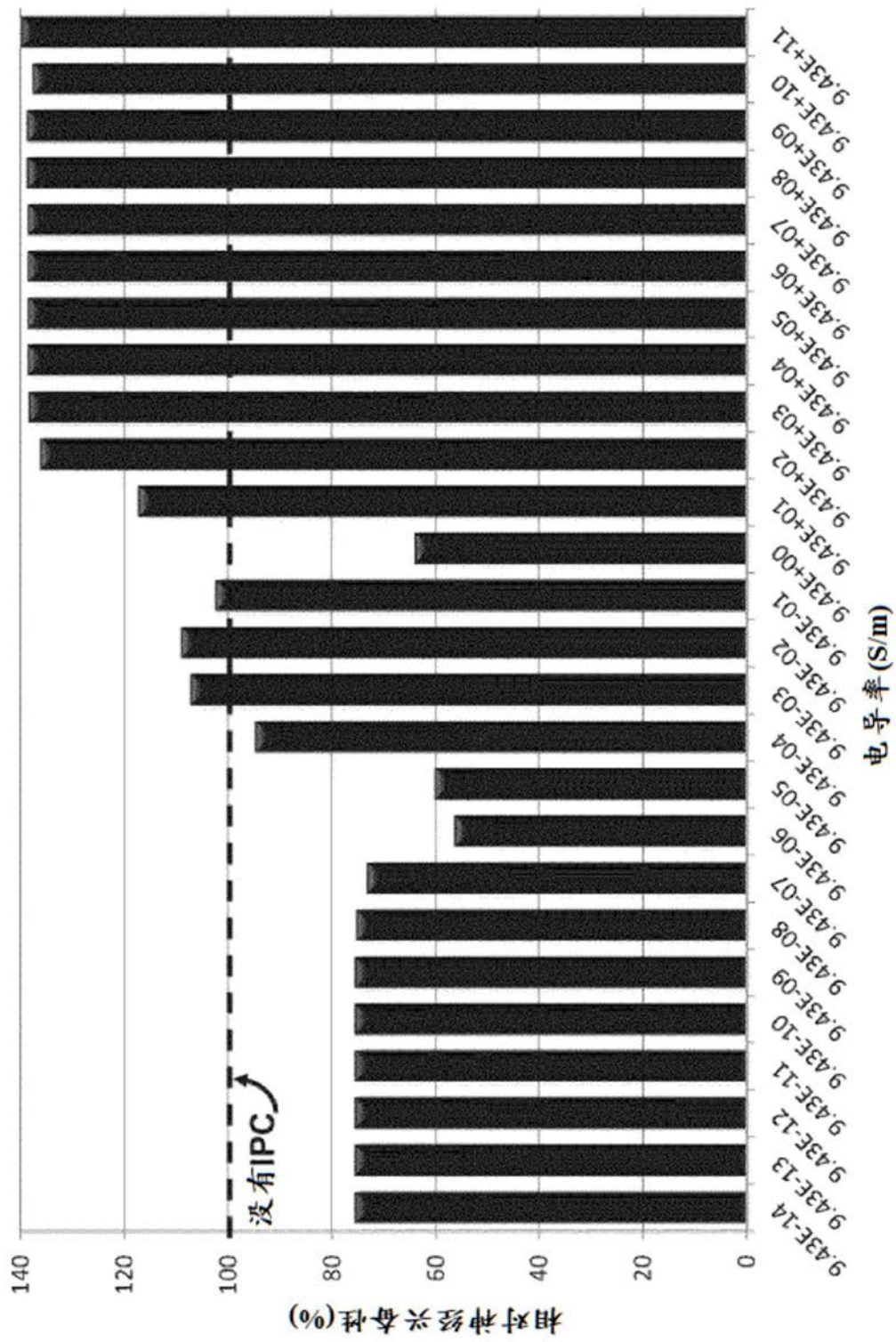


图7

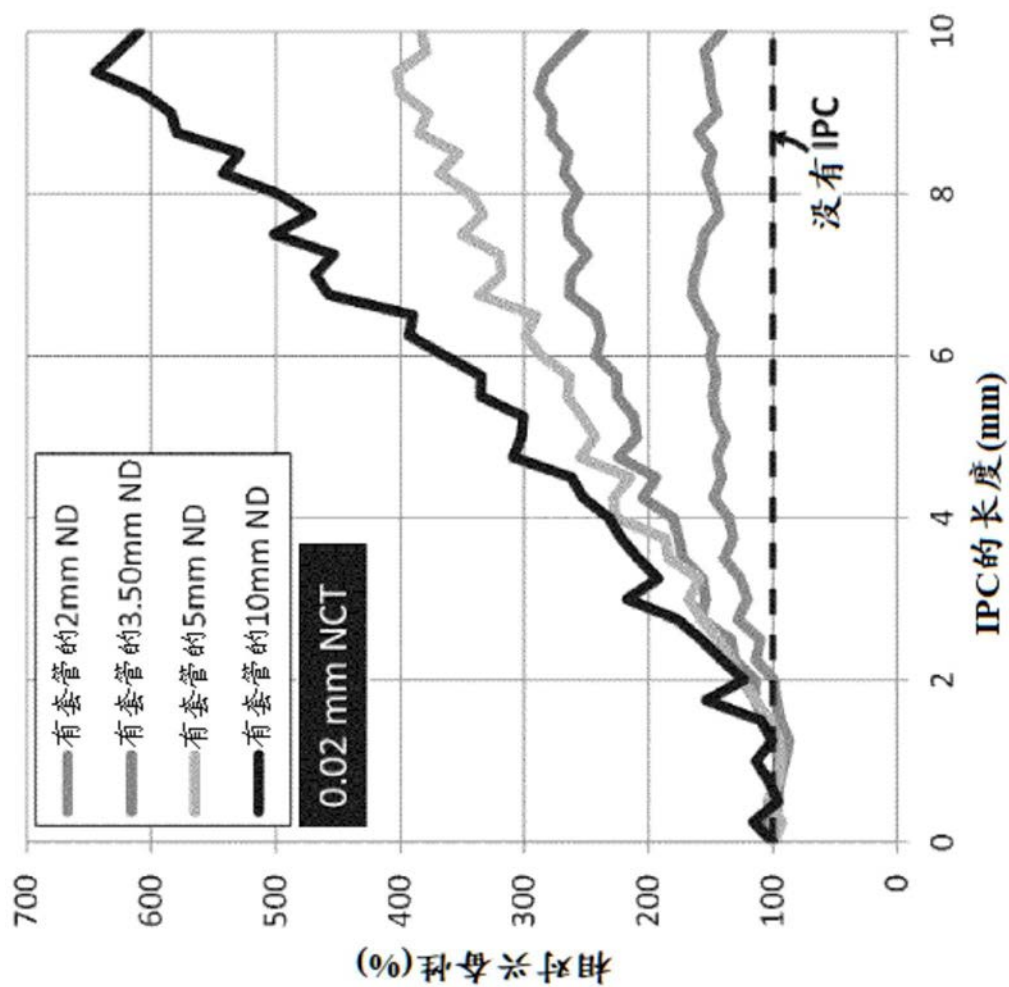


图8

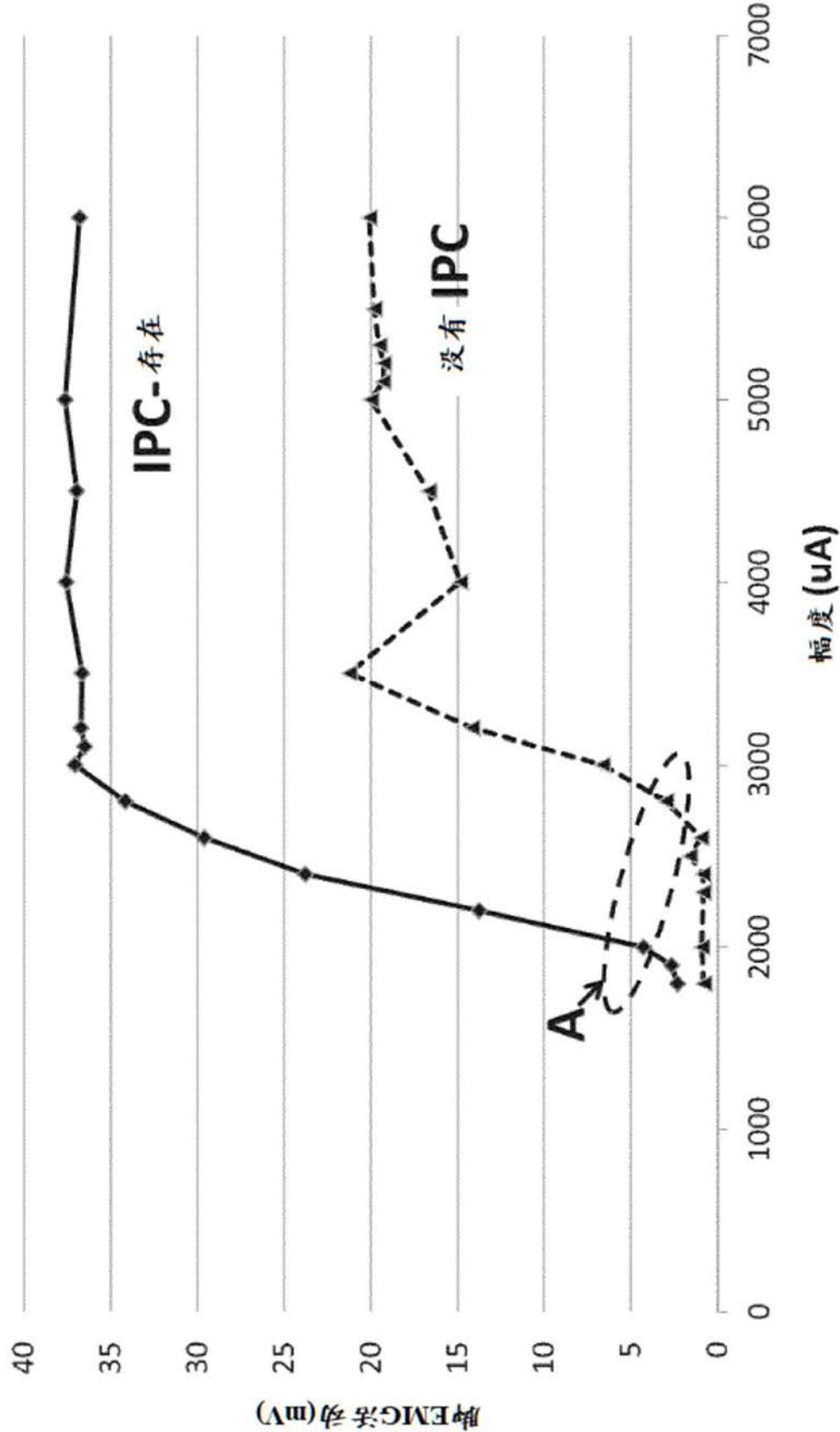


图9a

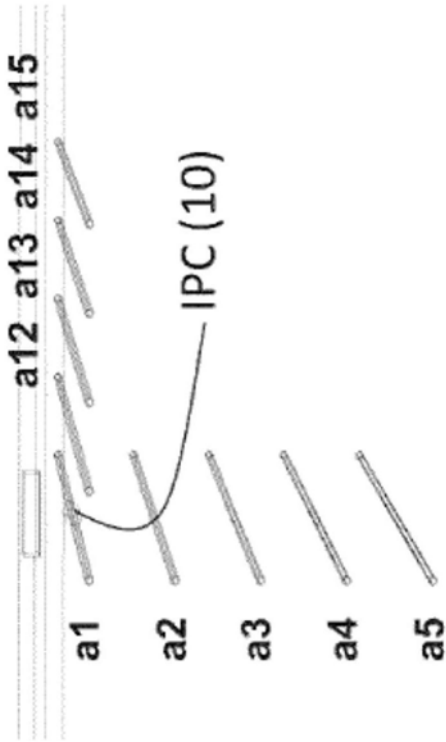


图9b

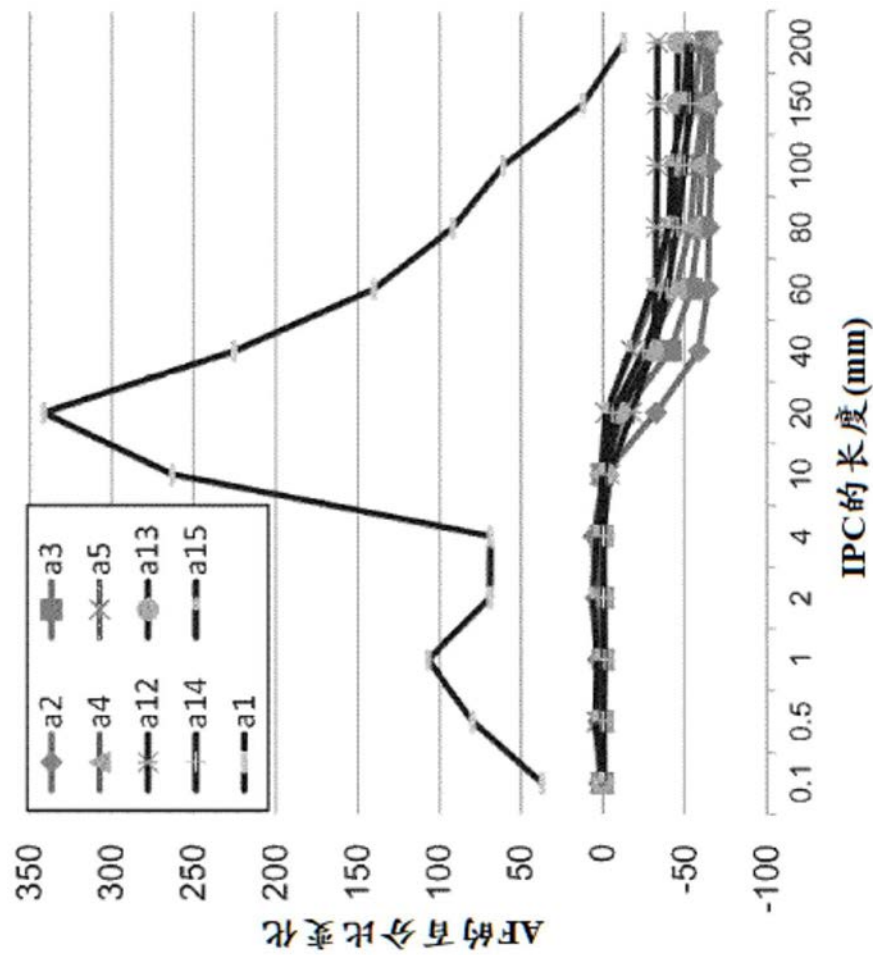


图9c

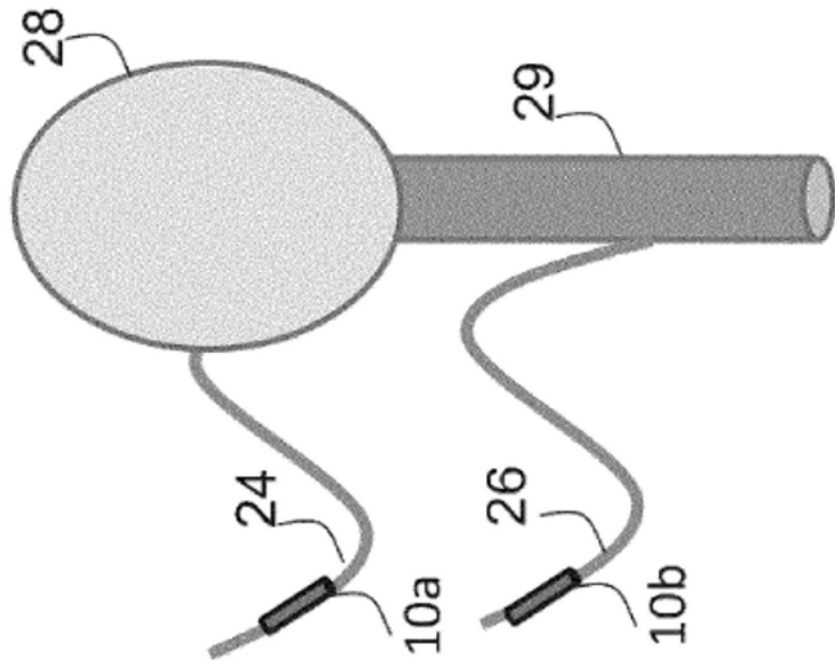


图10a

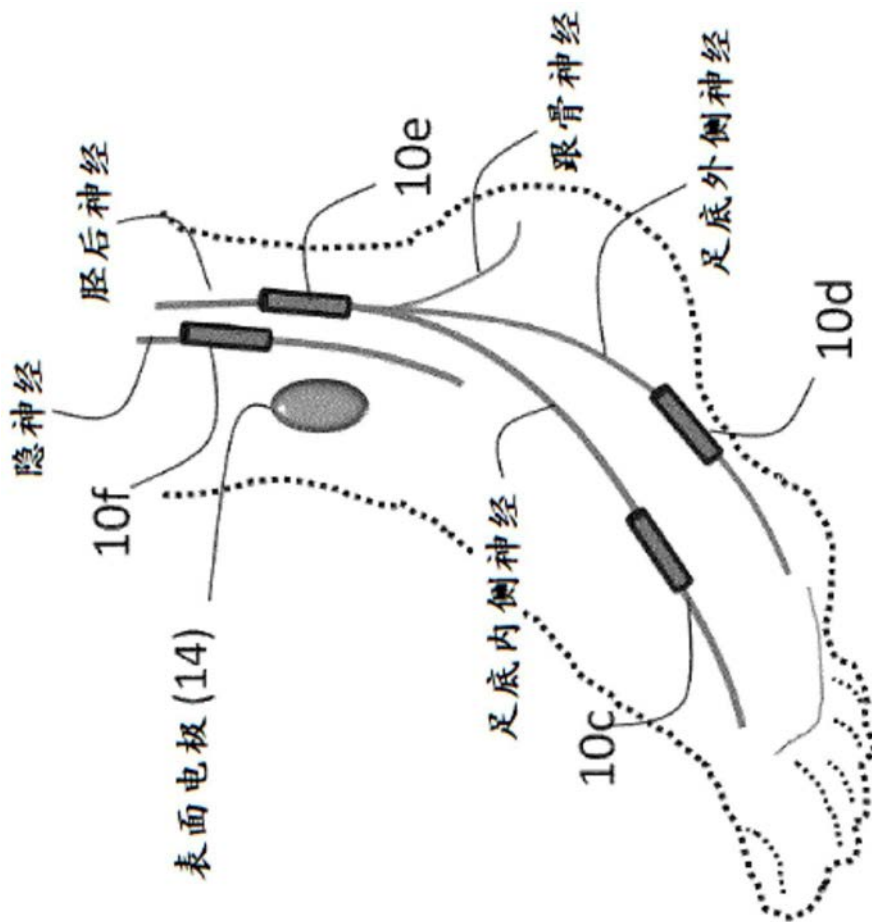


图10b

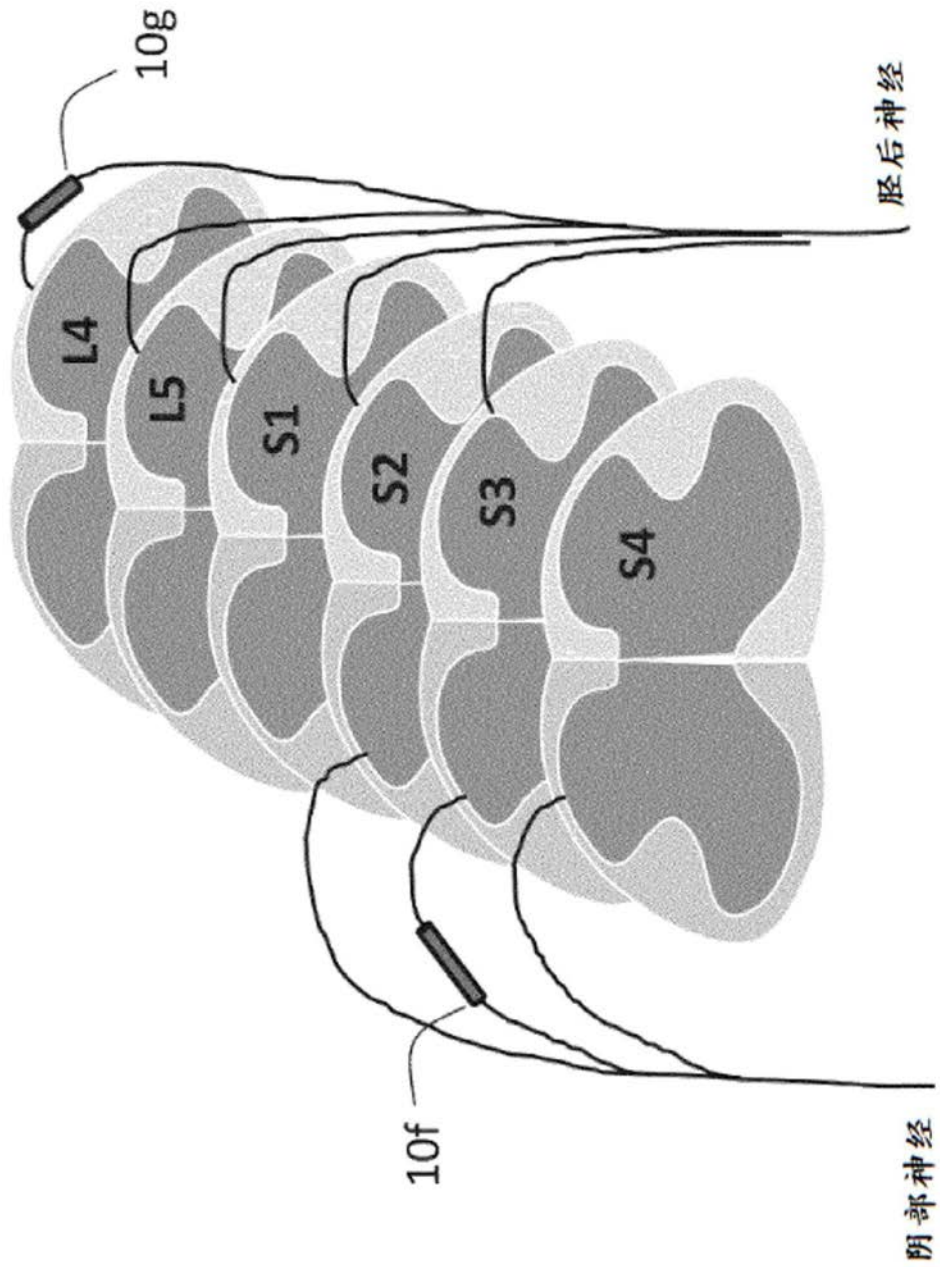


图11

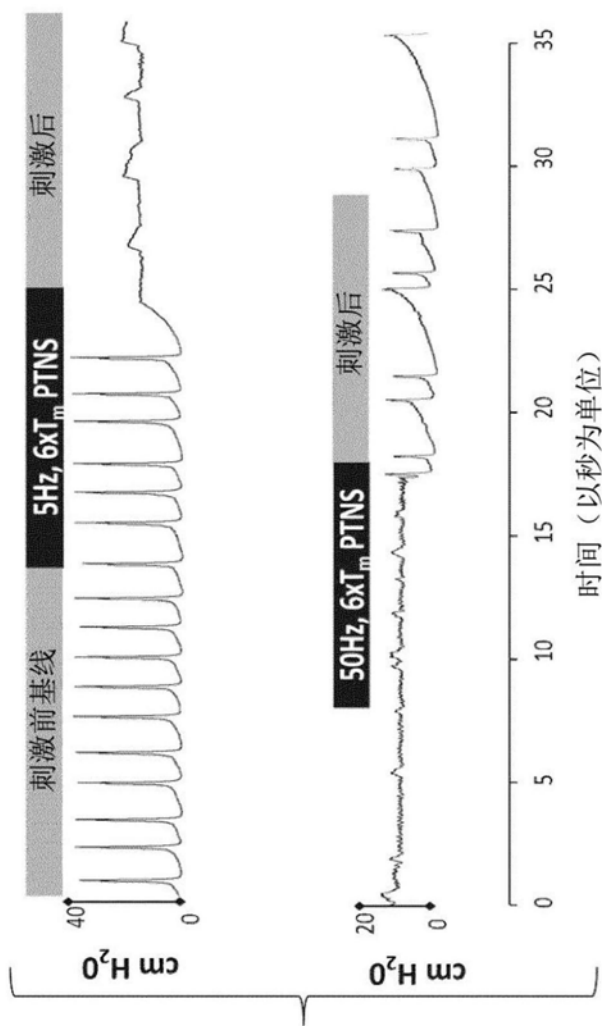


图12

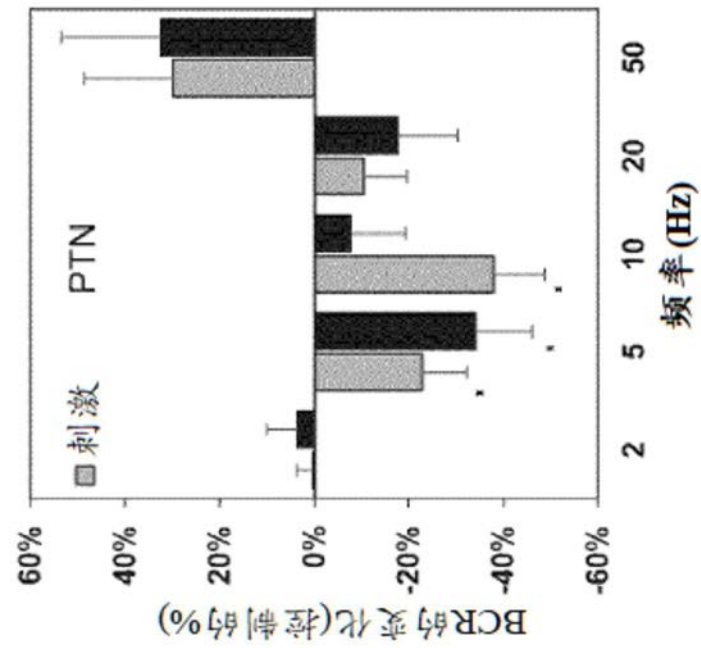


图13a

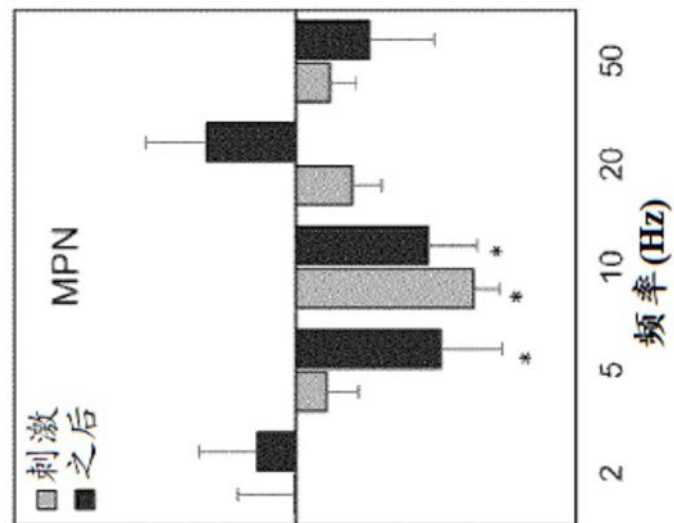


图13b

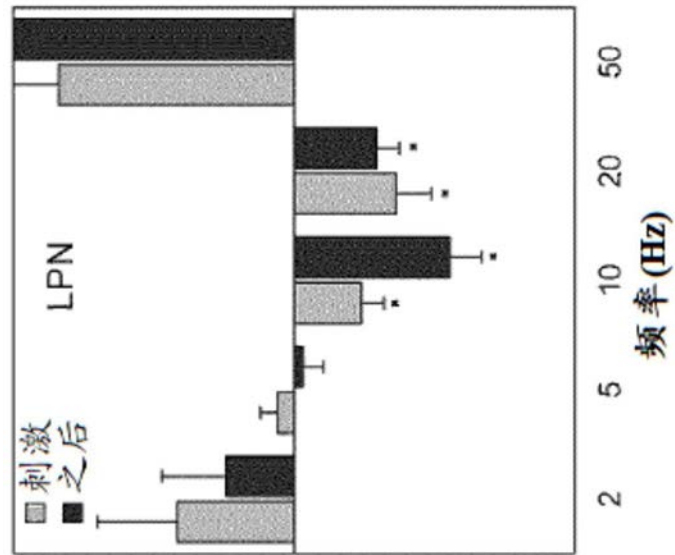


图13c

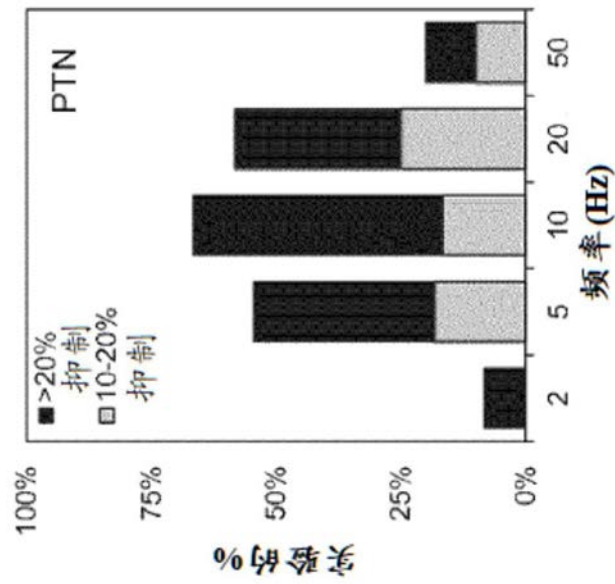


图14a

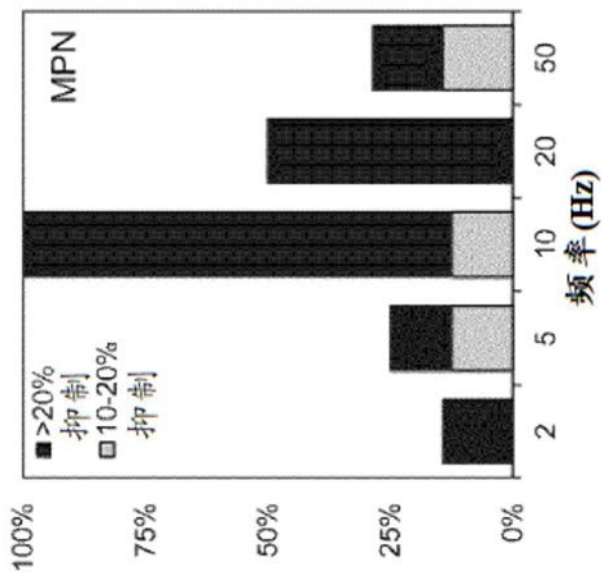


图14b

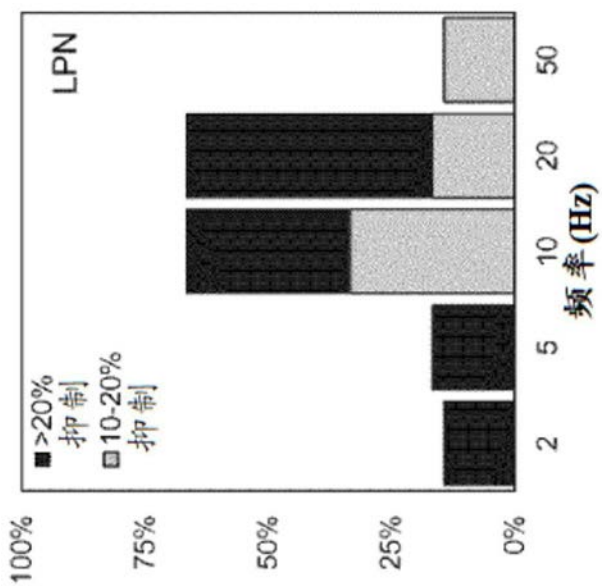


图14c

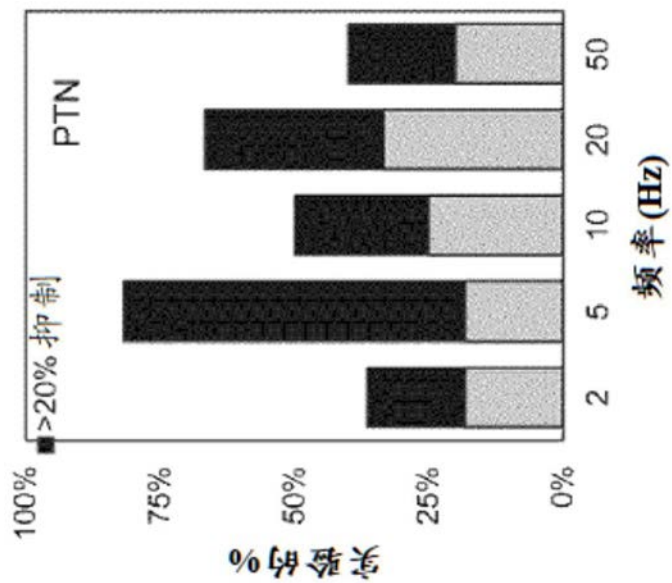


图14d

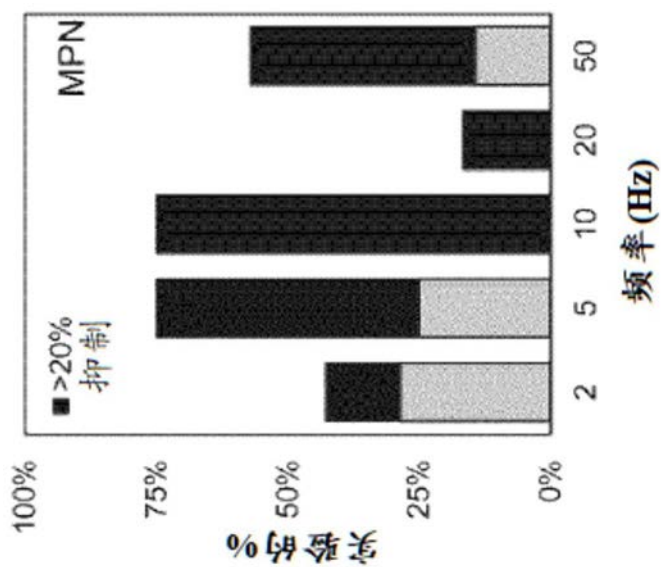


图14e

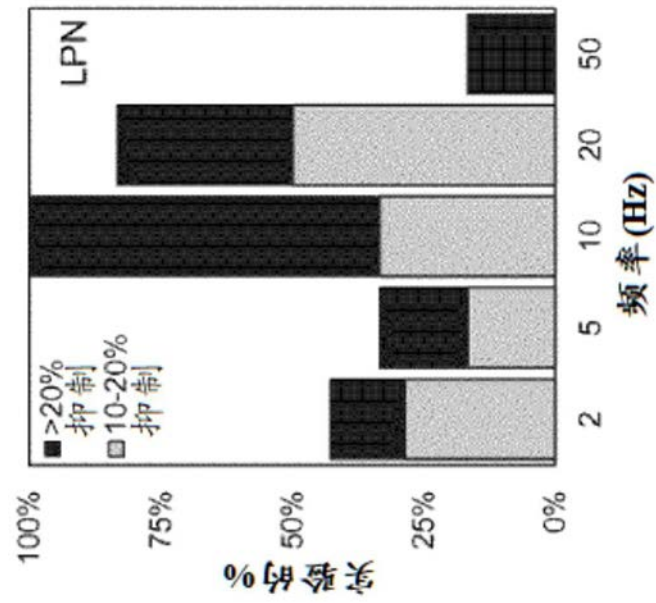


图14f

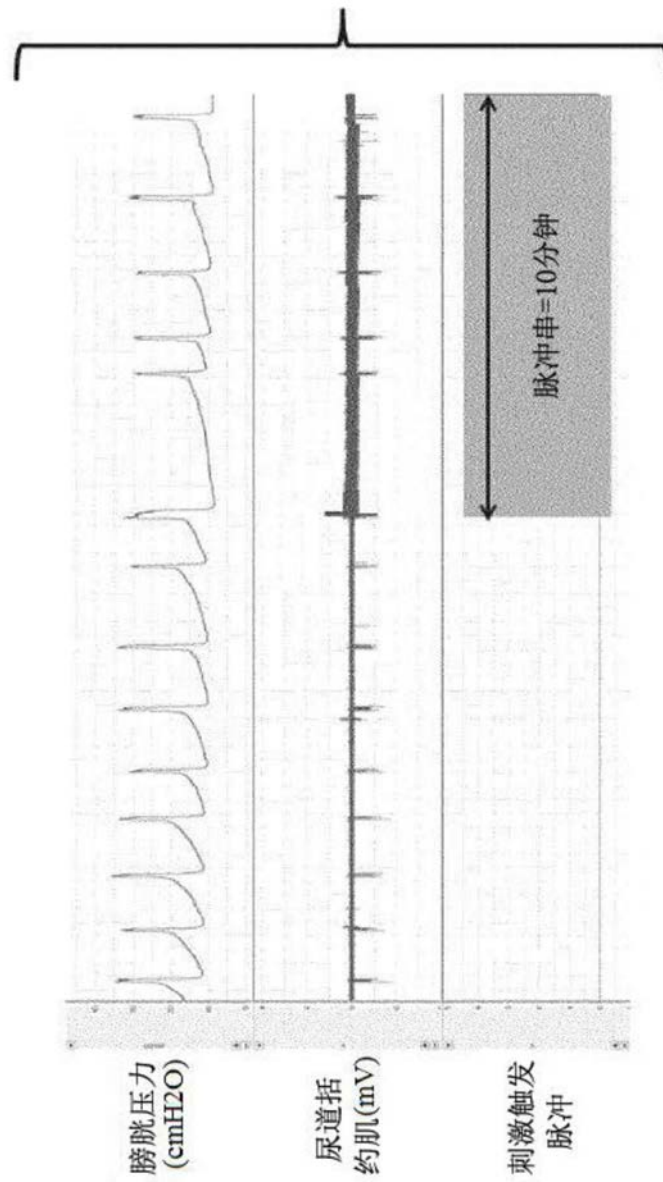


图15

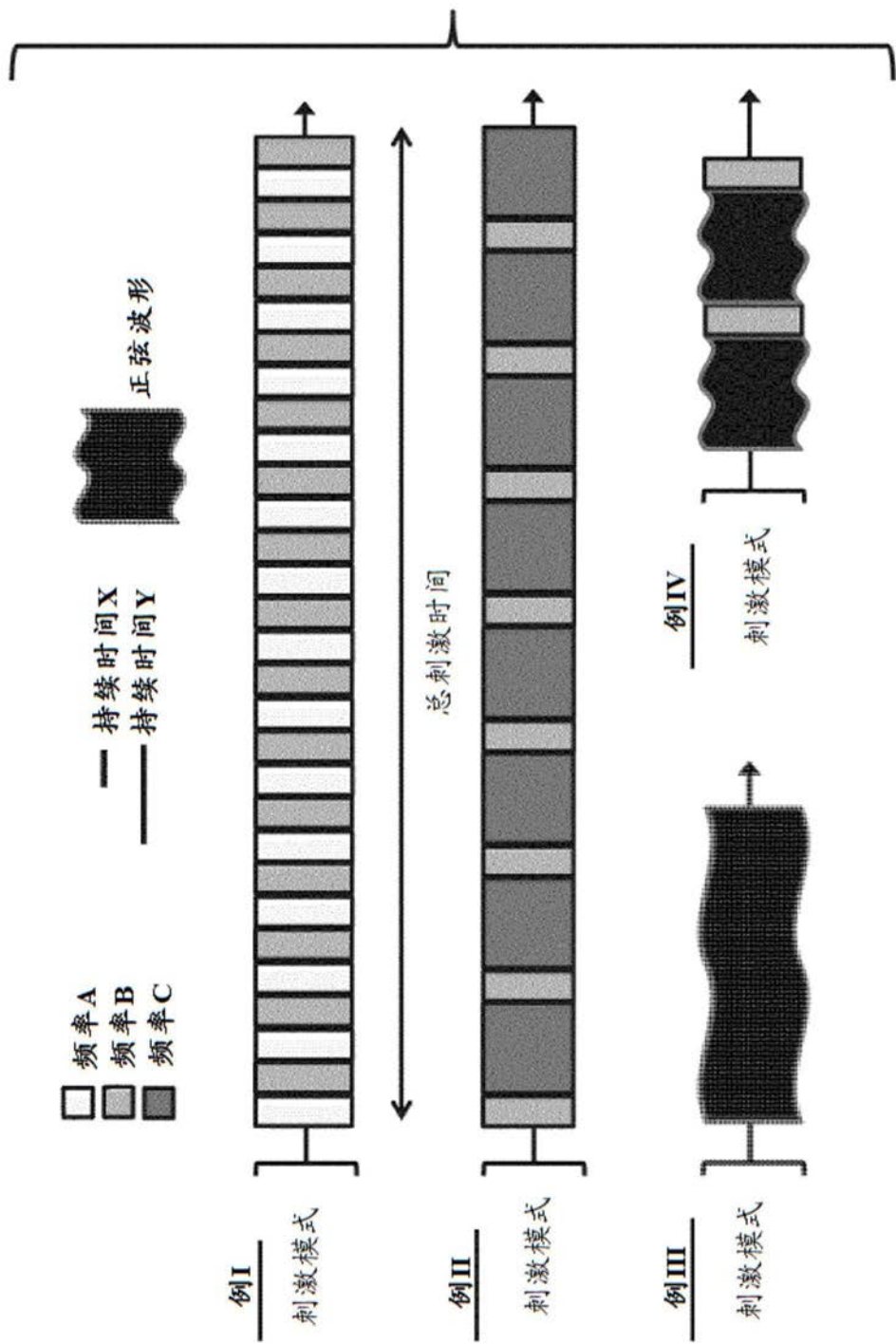


图16

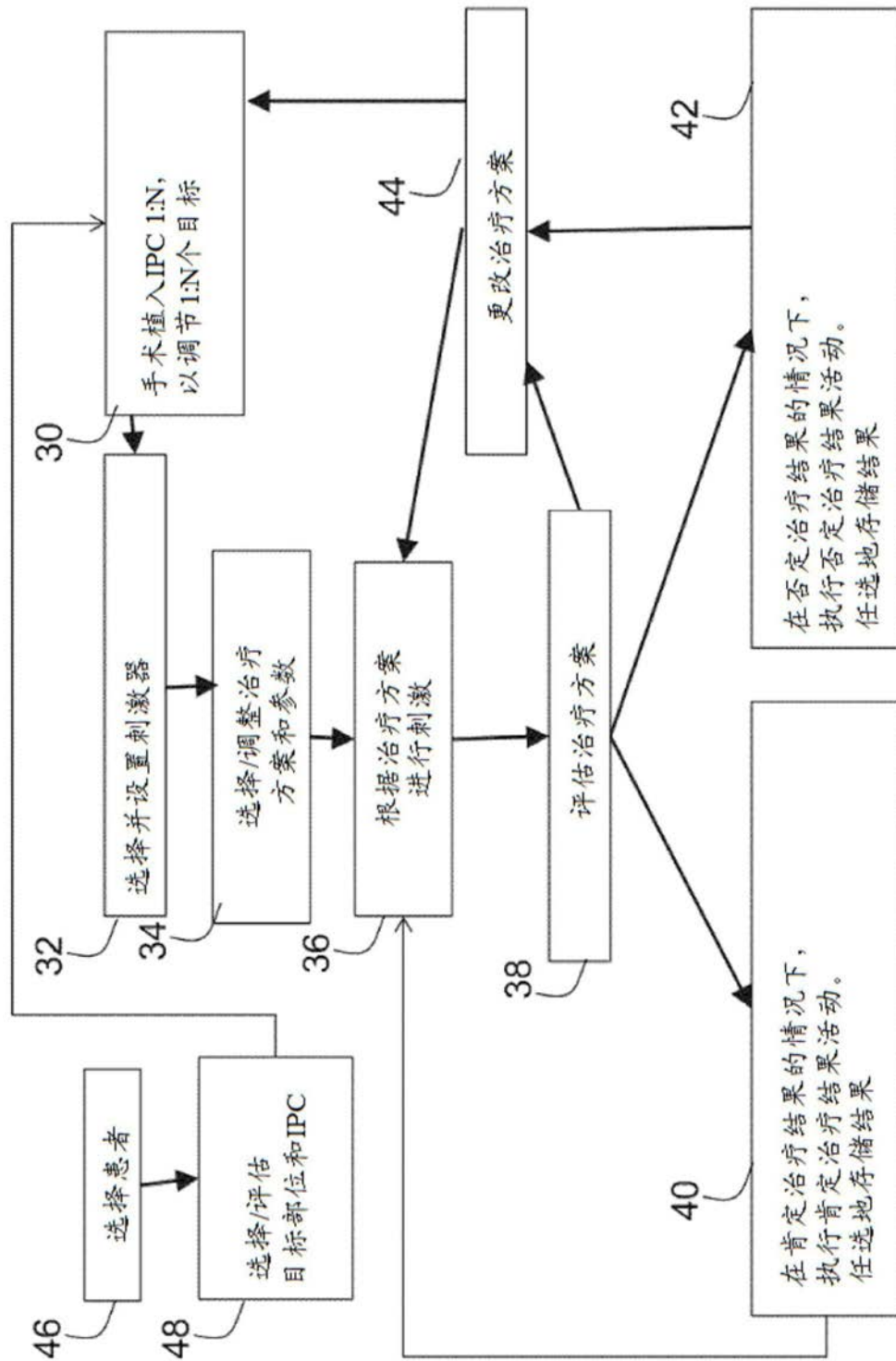


图17

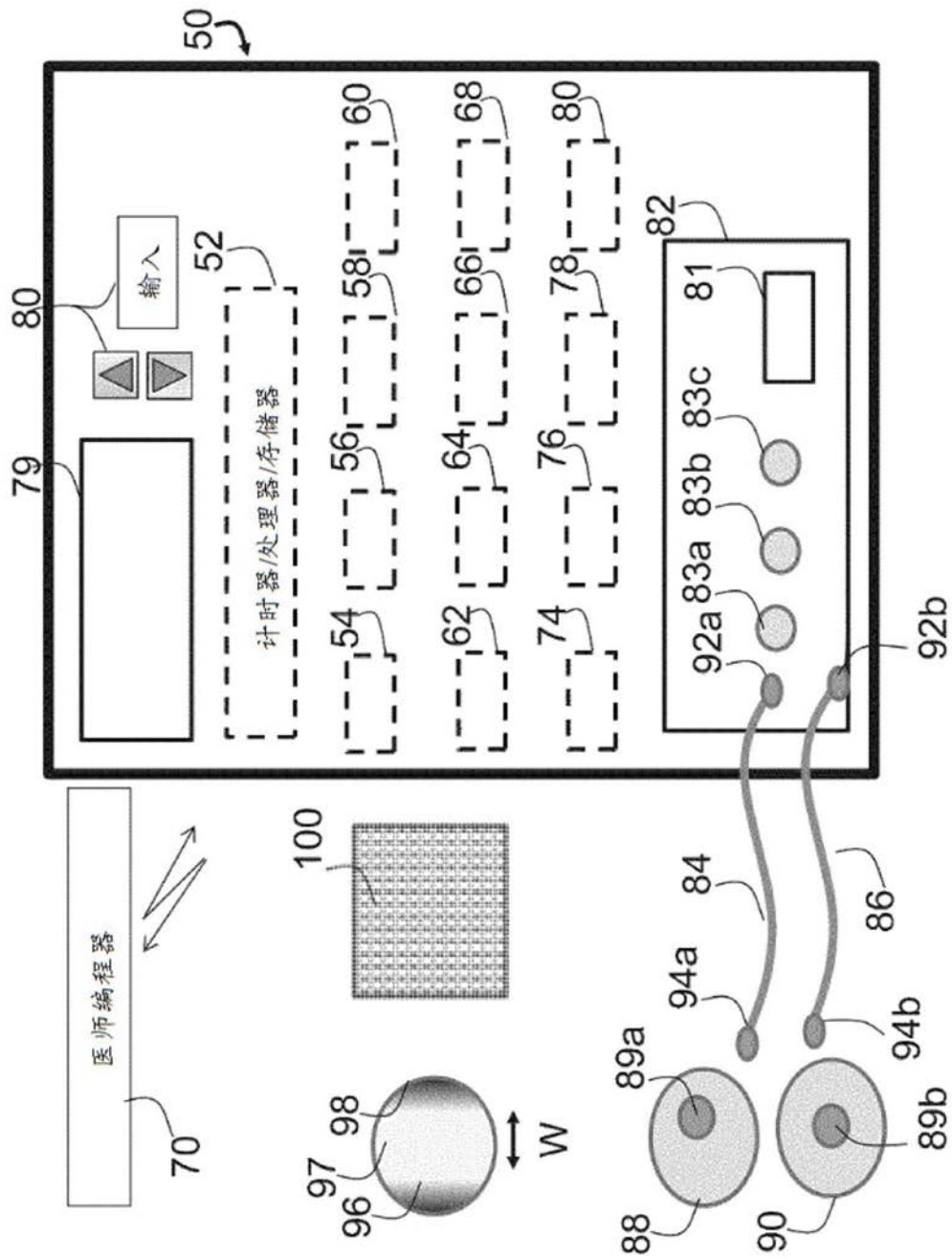


图18a

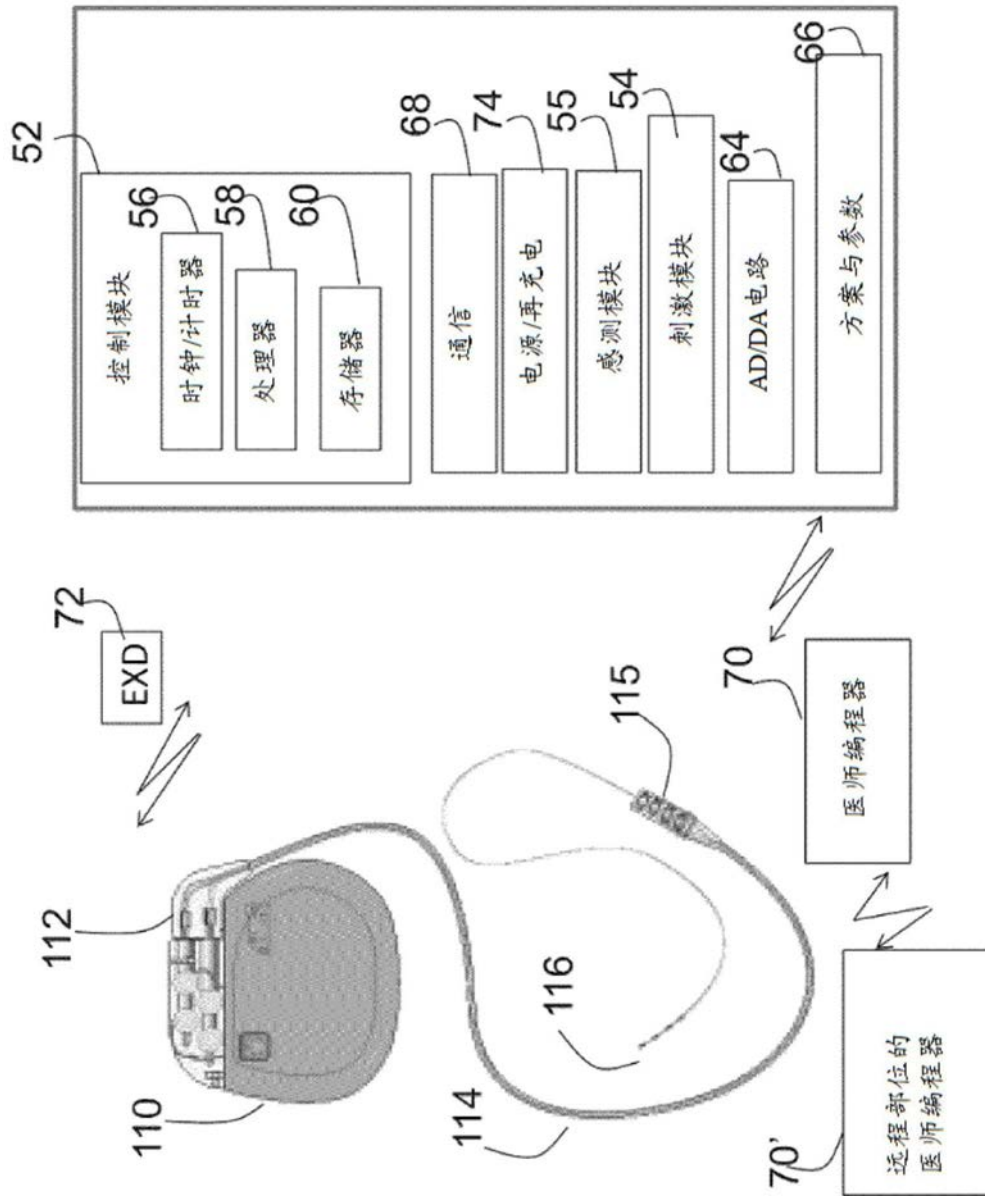


图18b

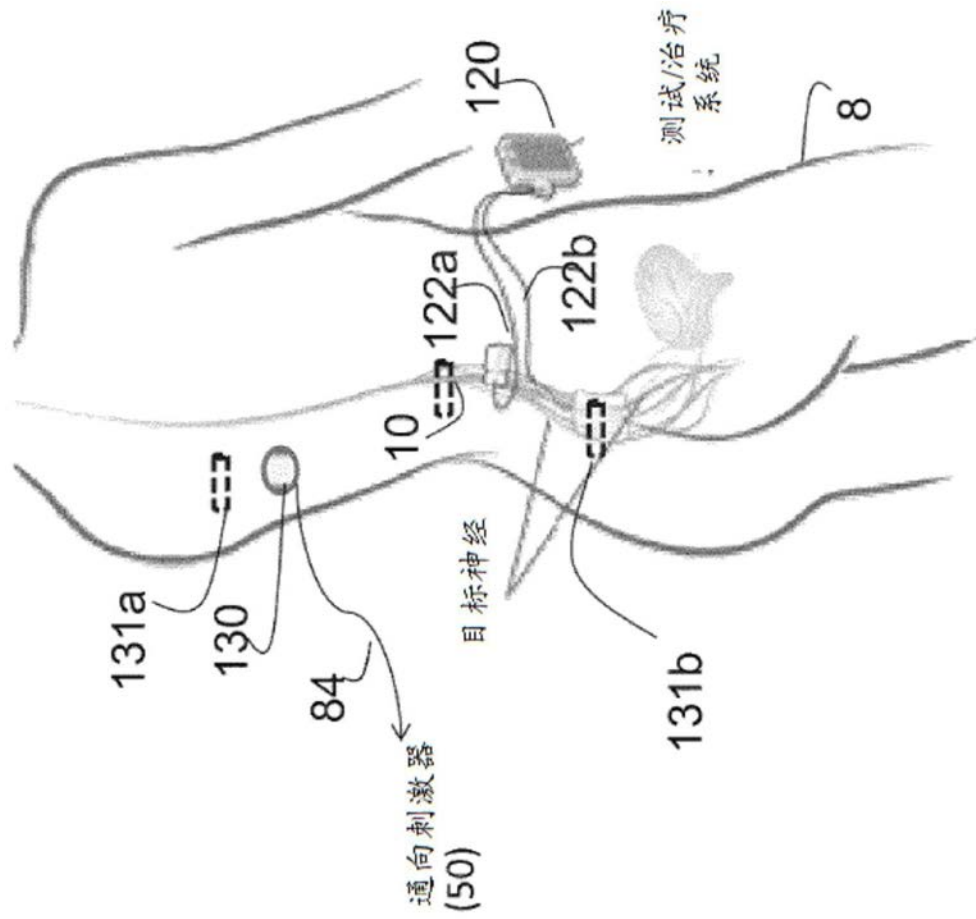


图19

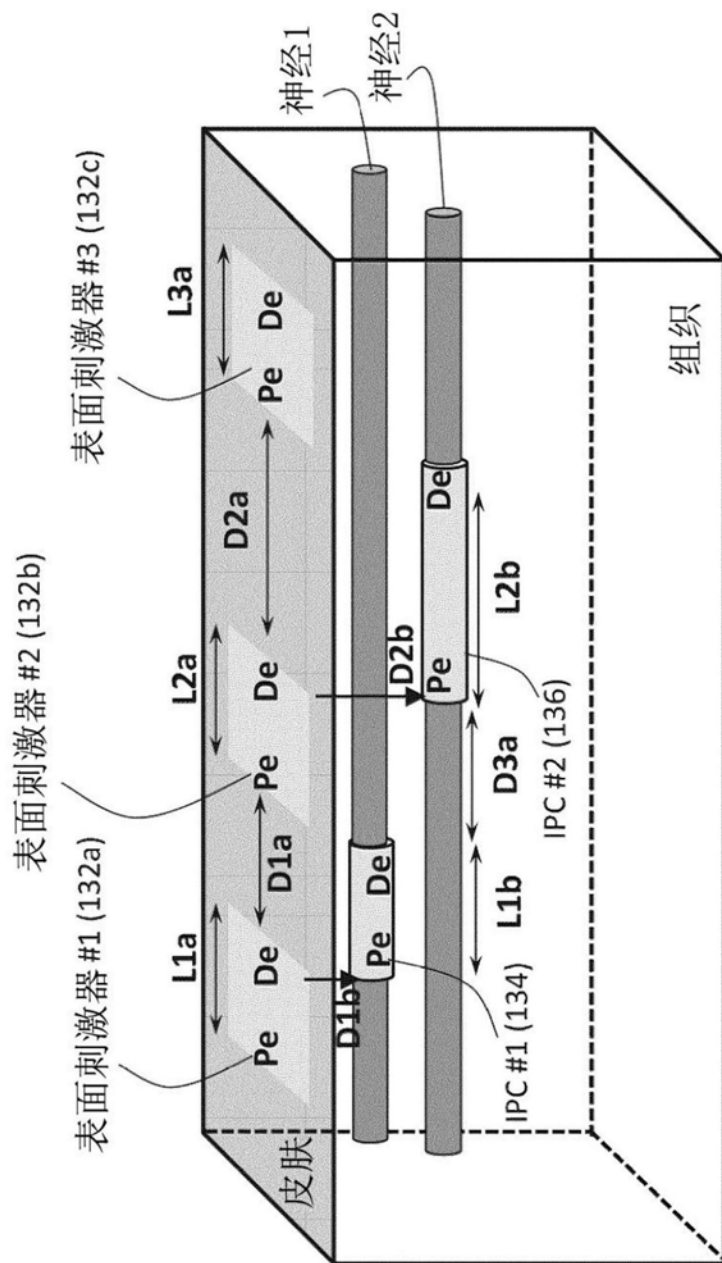


图20a

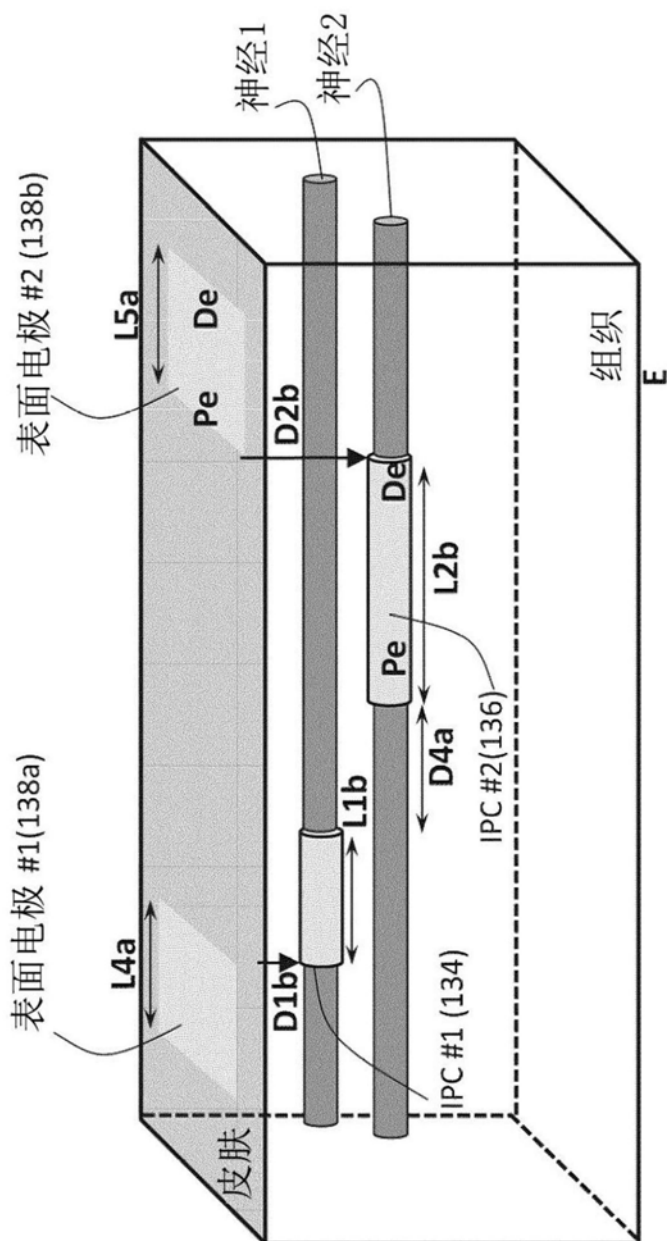


图20b

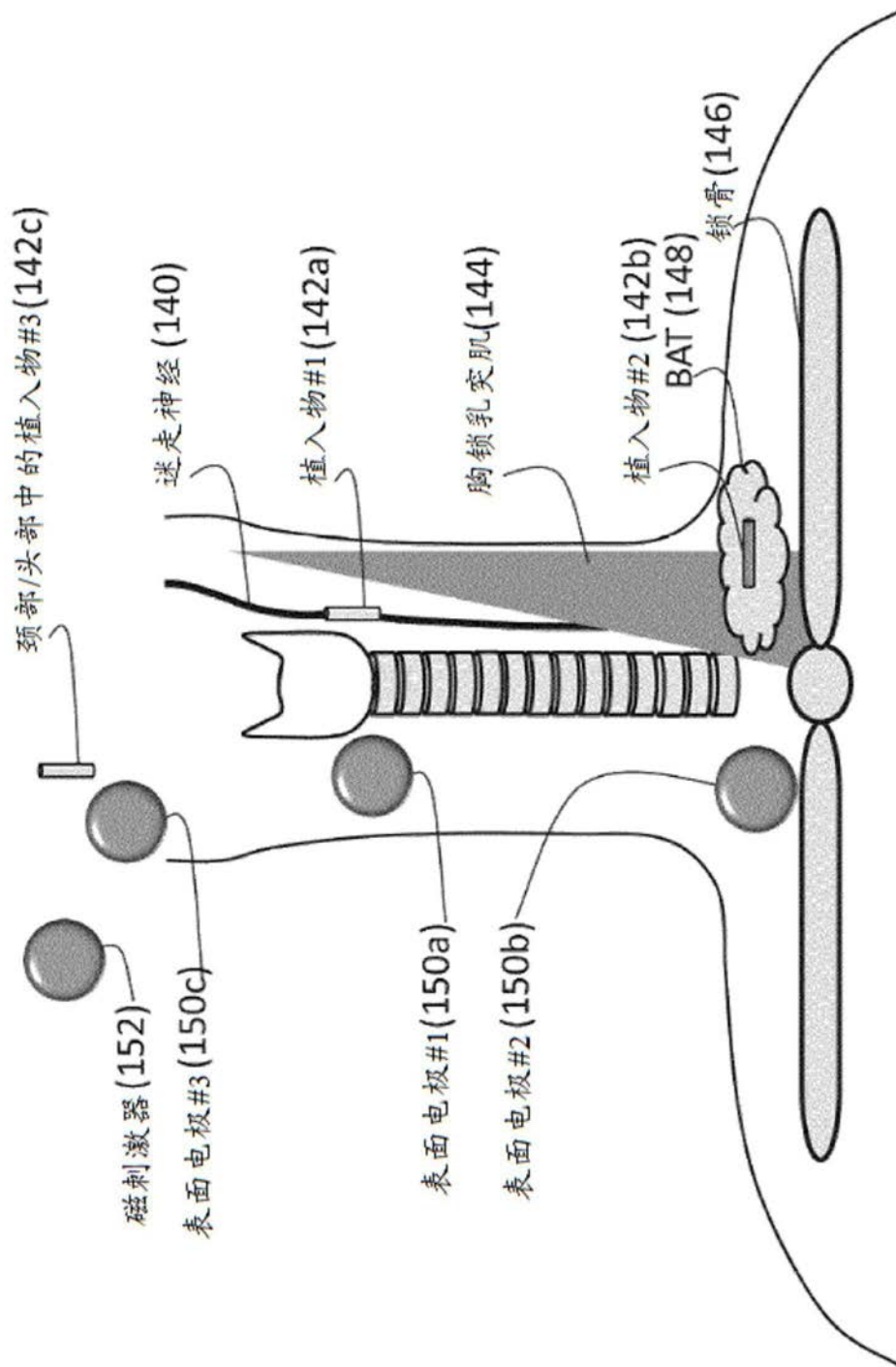


图21

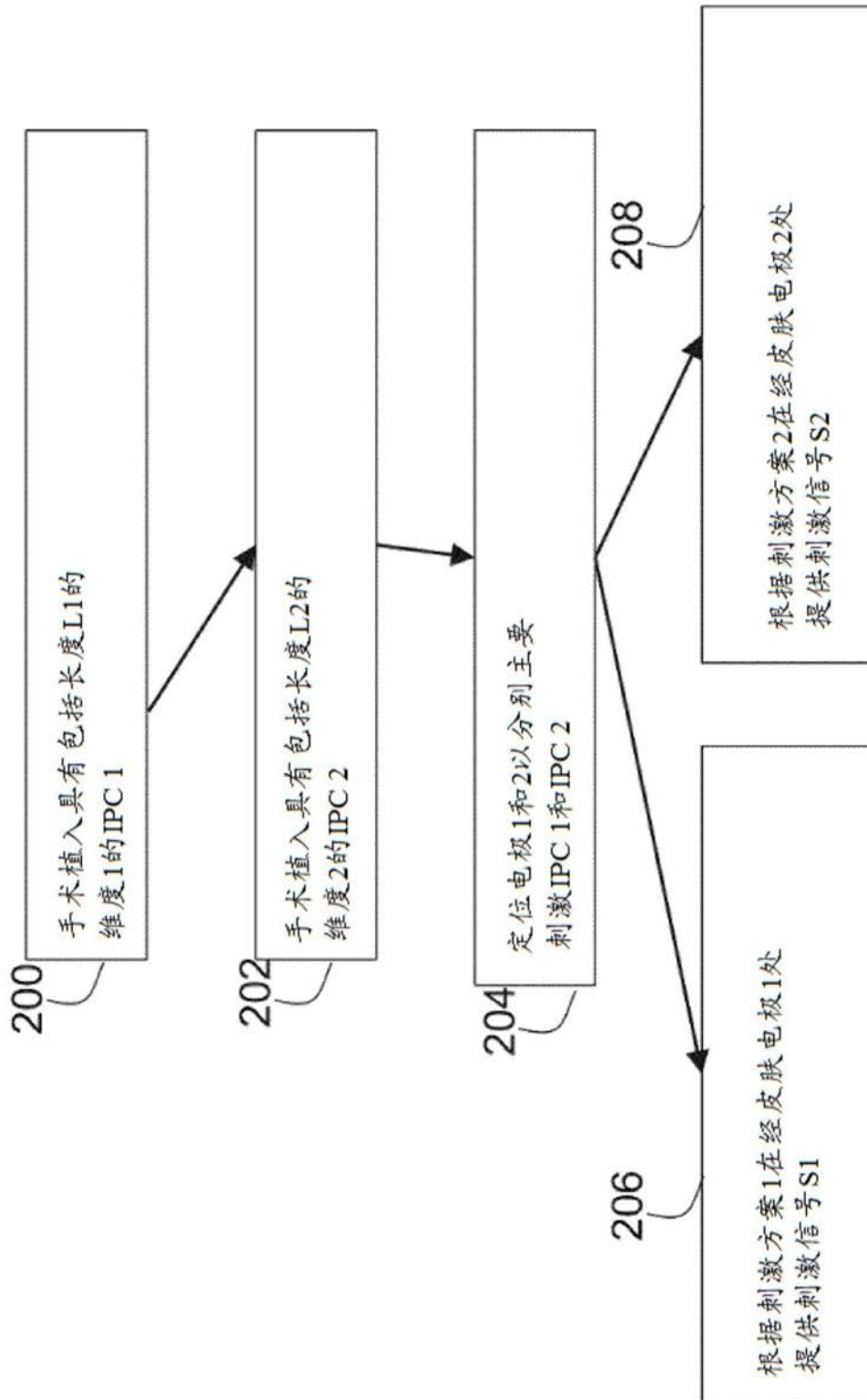


图22a

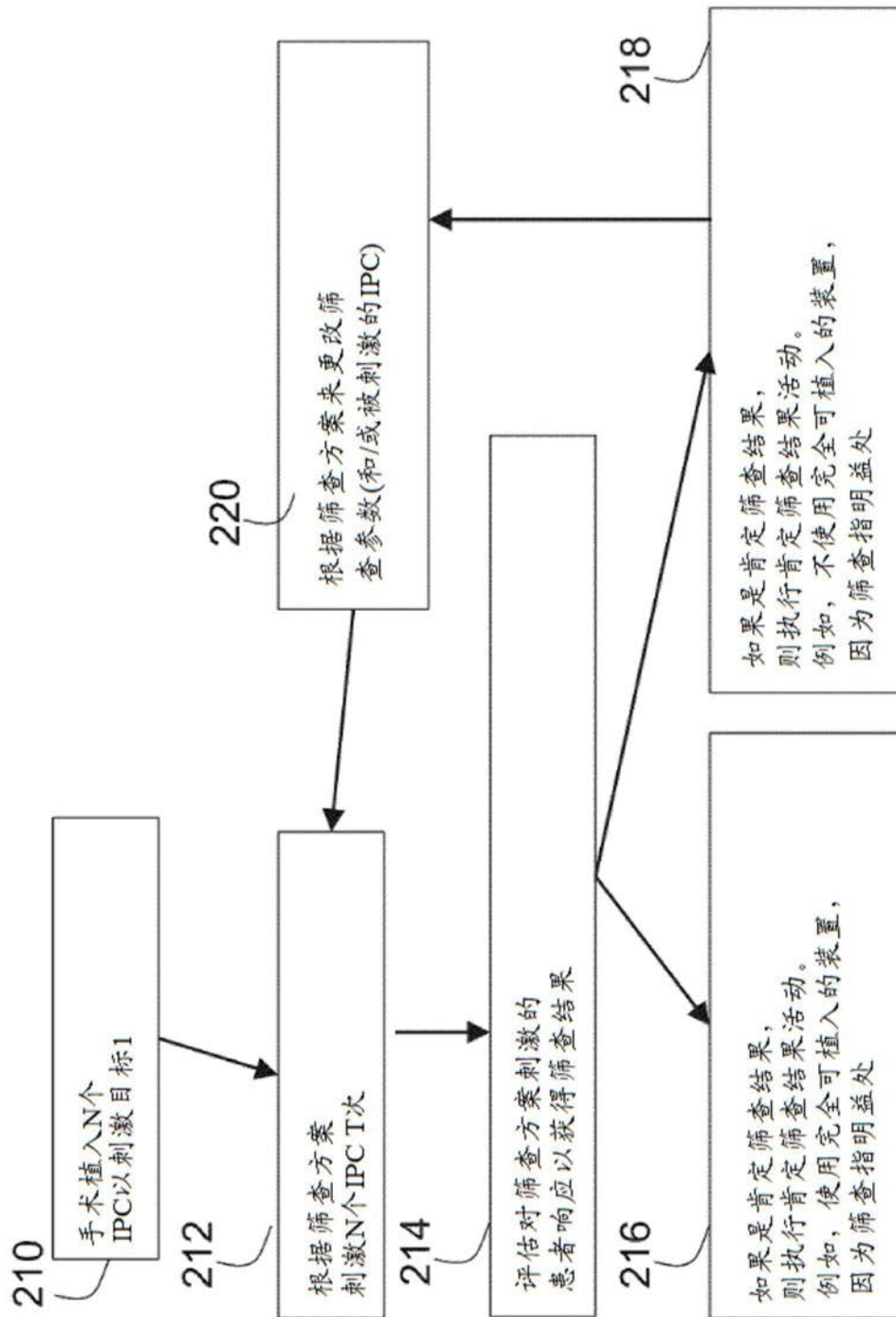


图22b

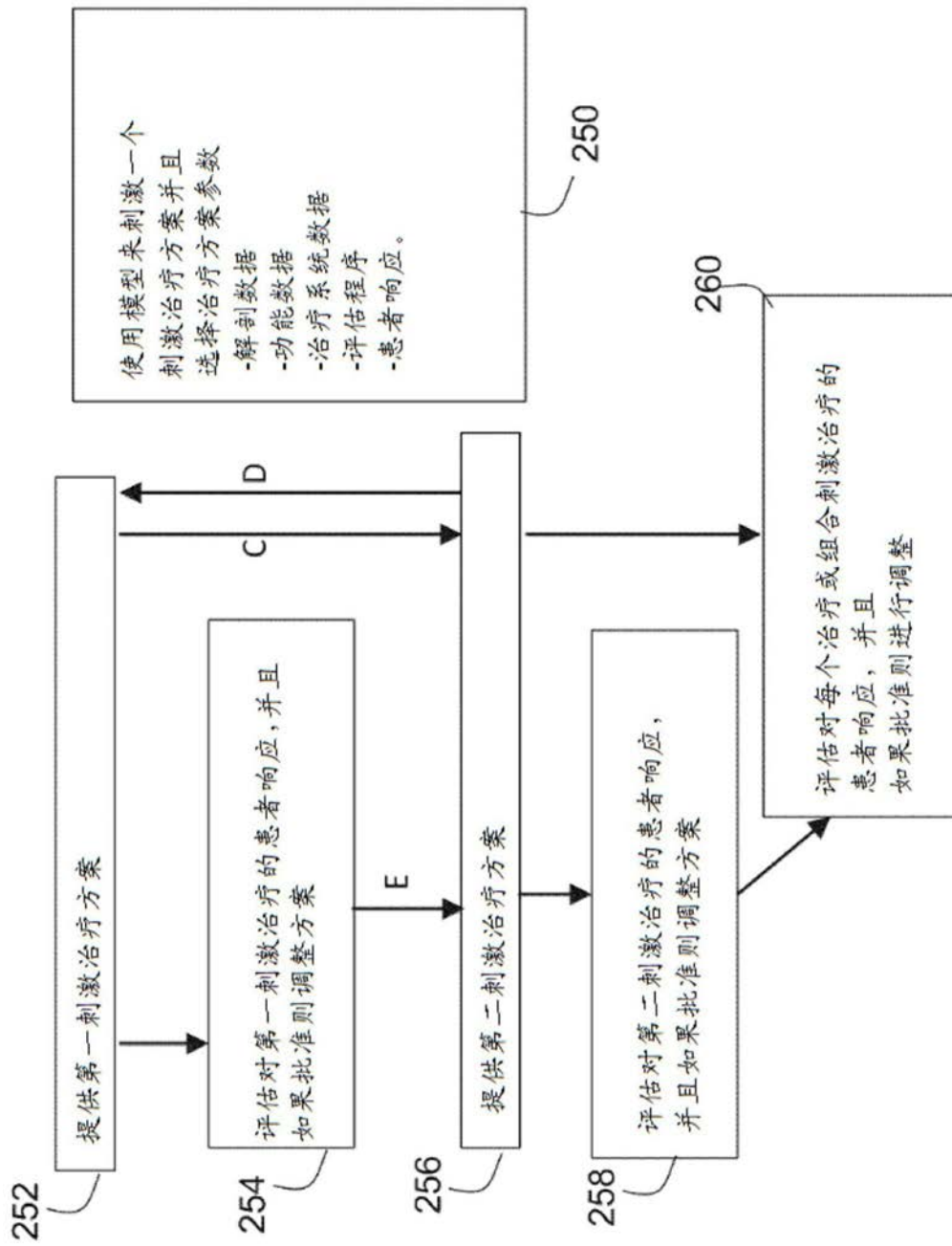


图22c

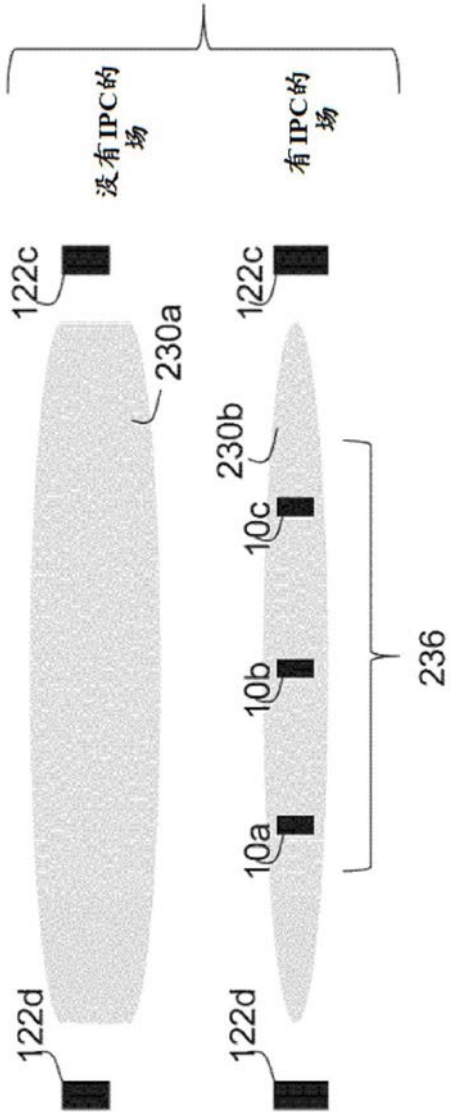


图23a

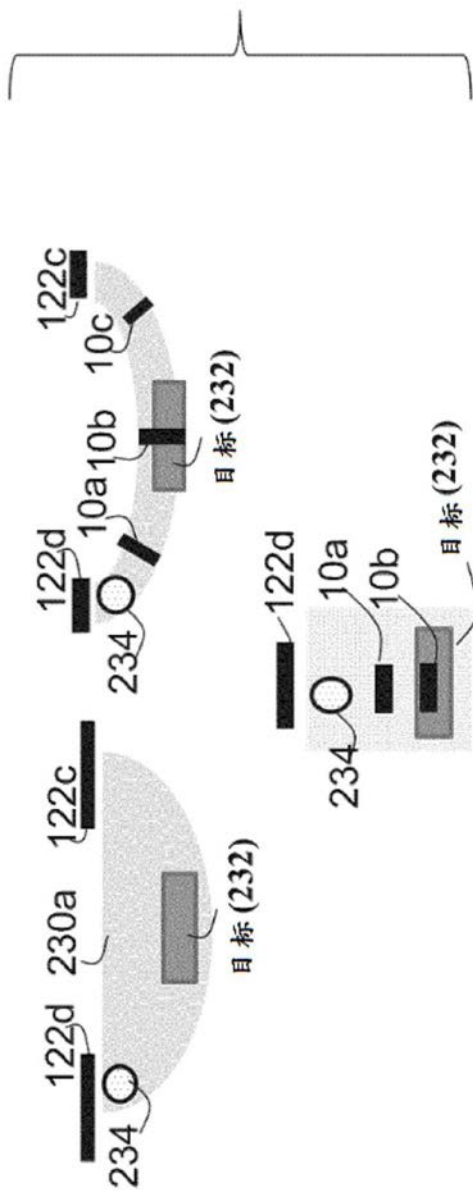


图23b

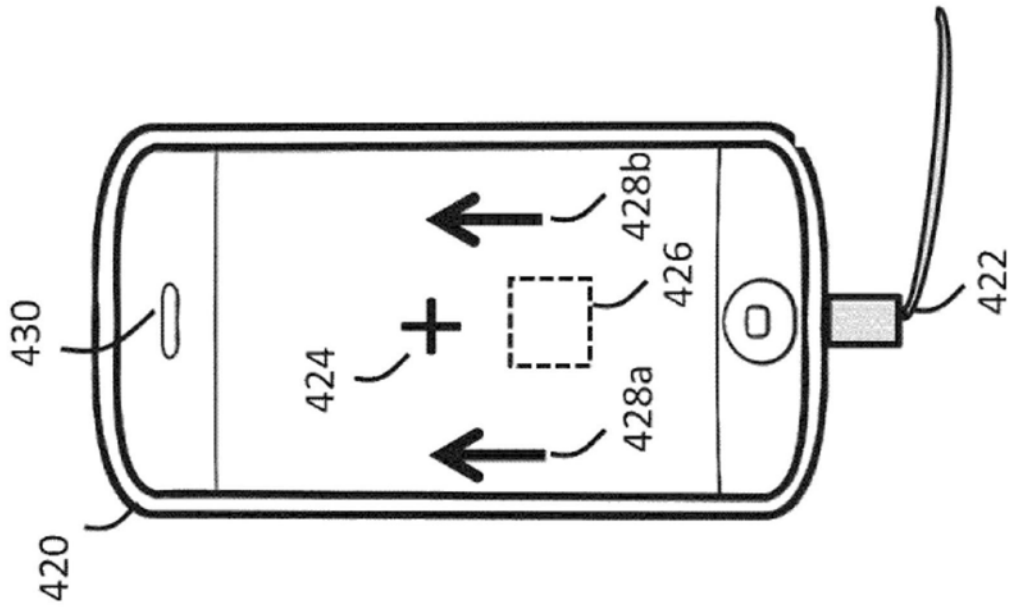


图24a

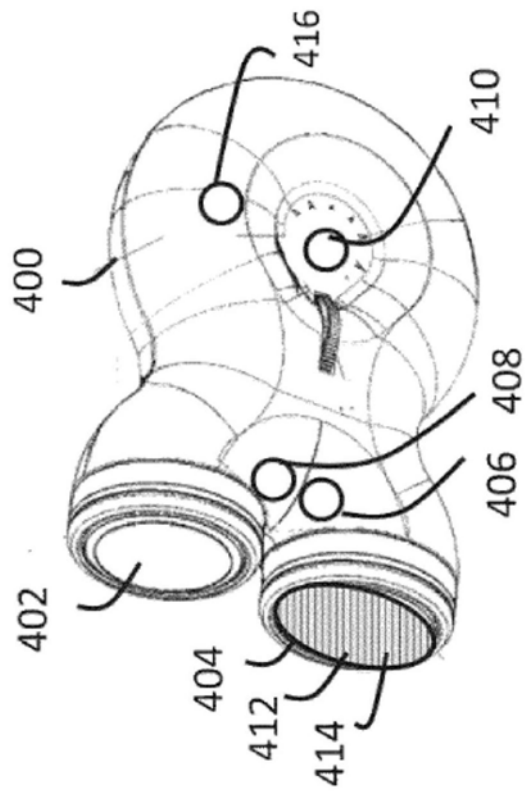


图24b

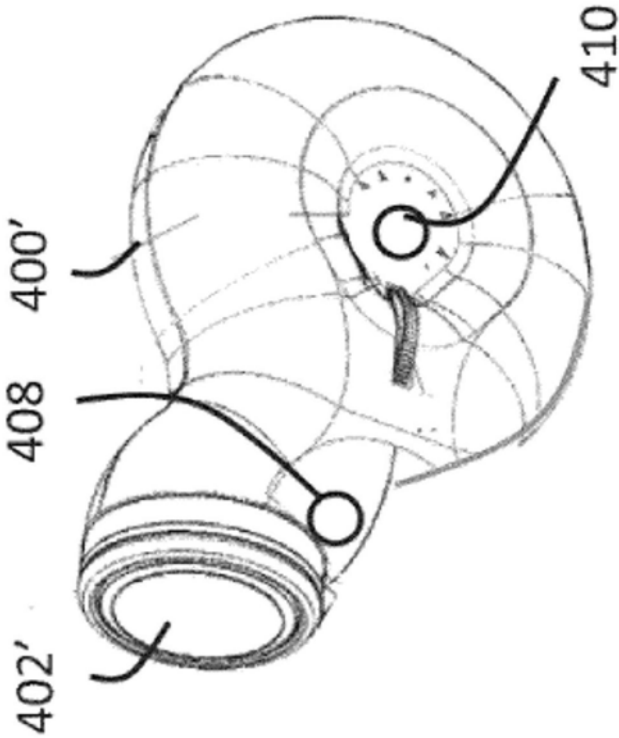


图24c

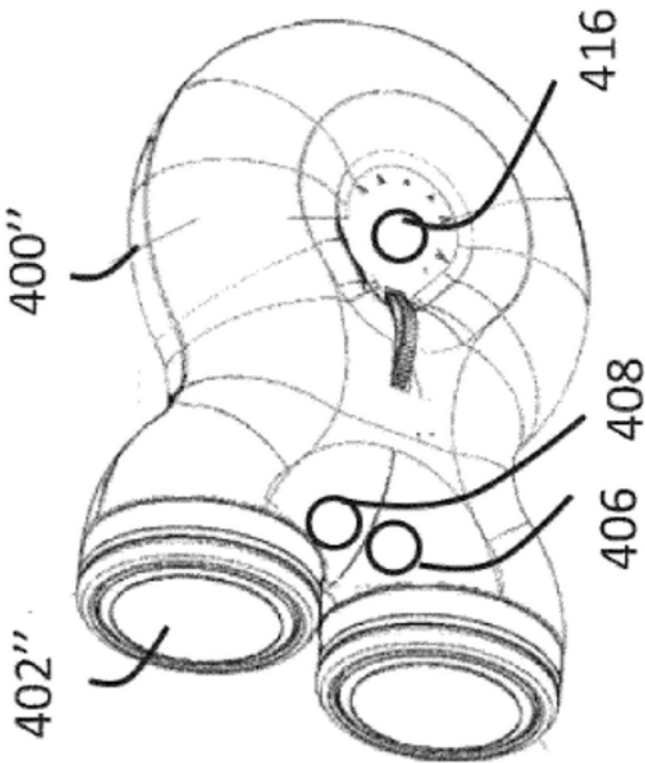


图24d

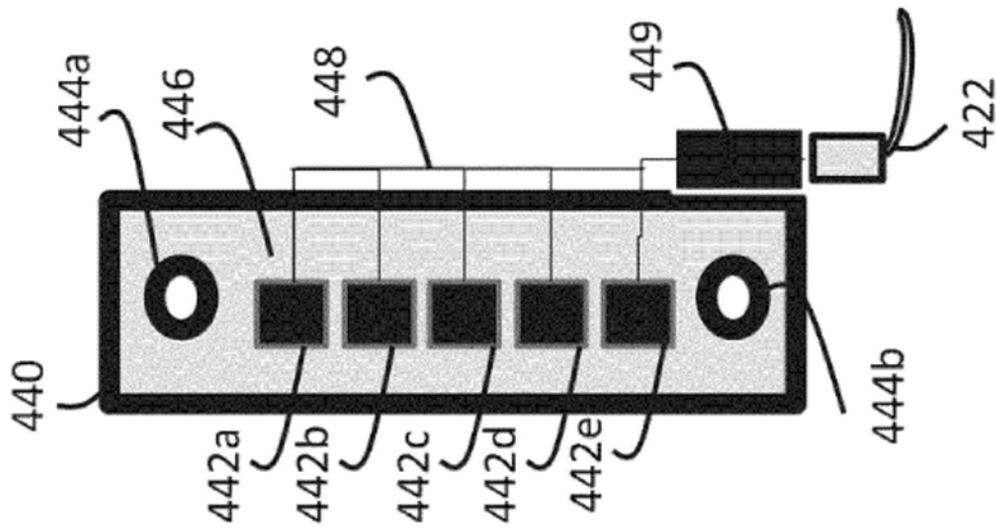


图25

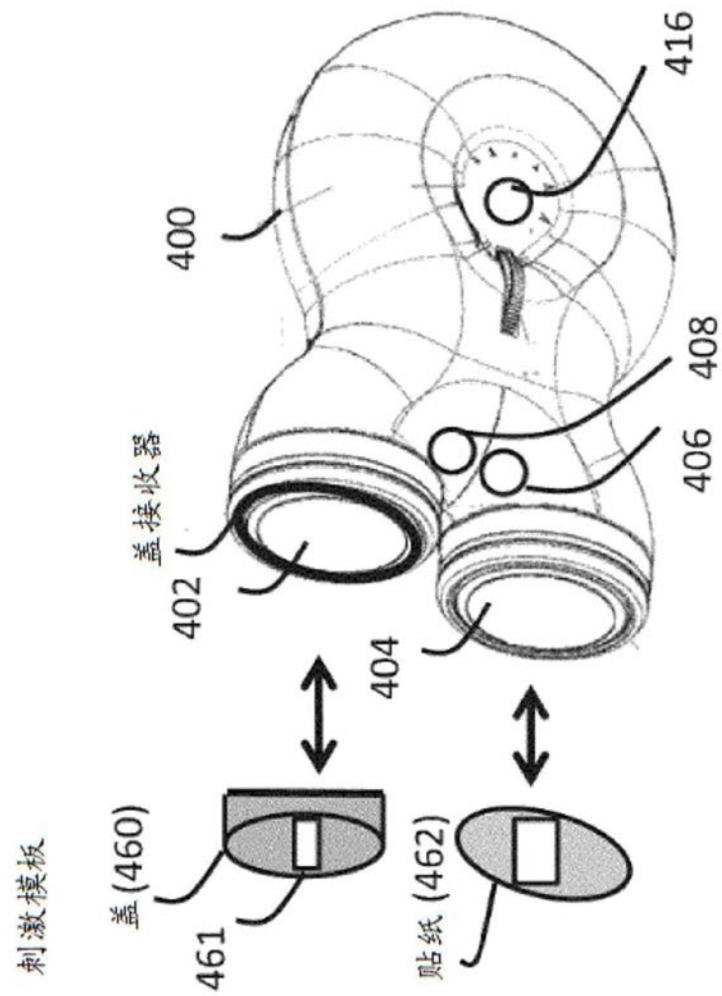


图27

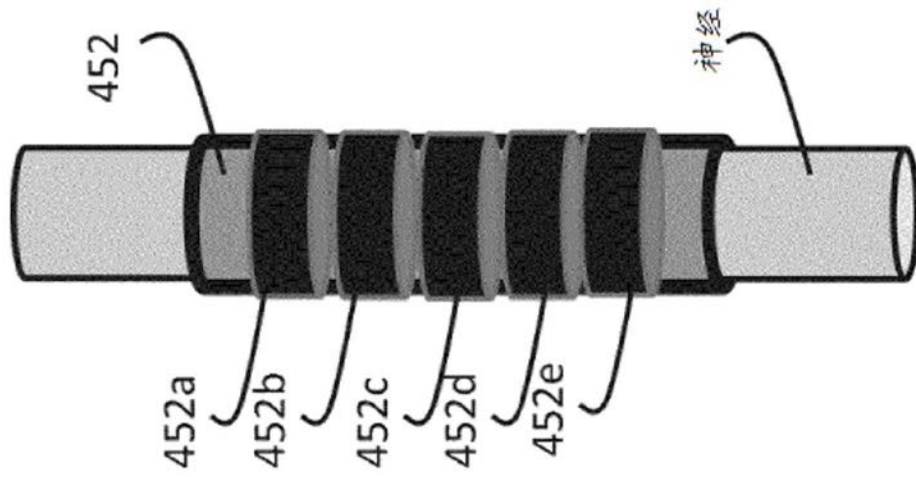


图26a

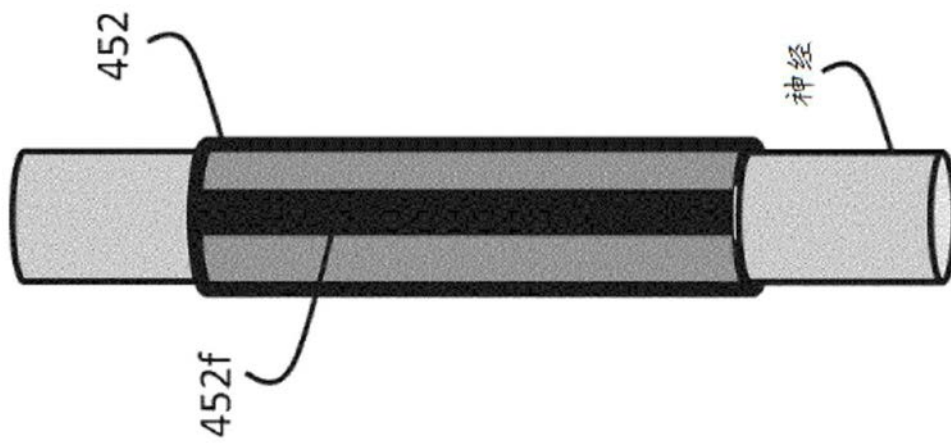


图26b

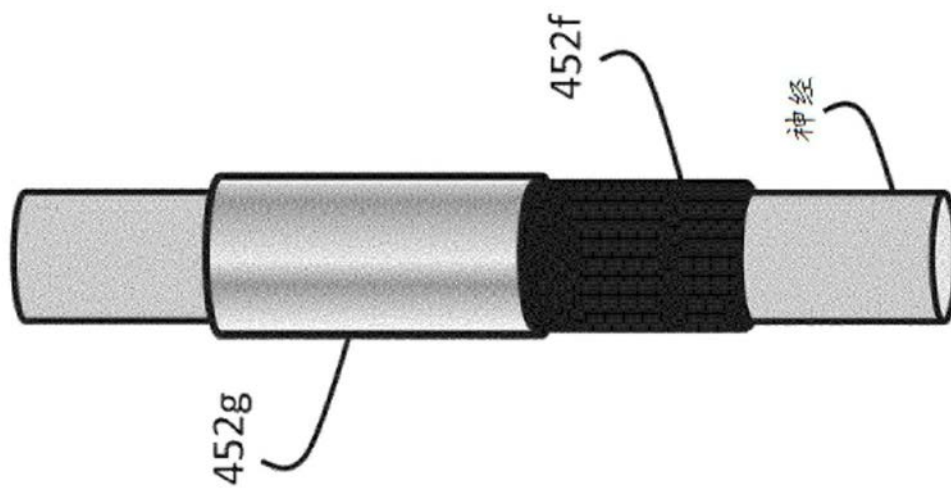


图26c

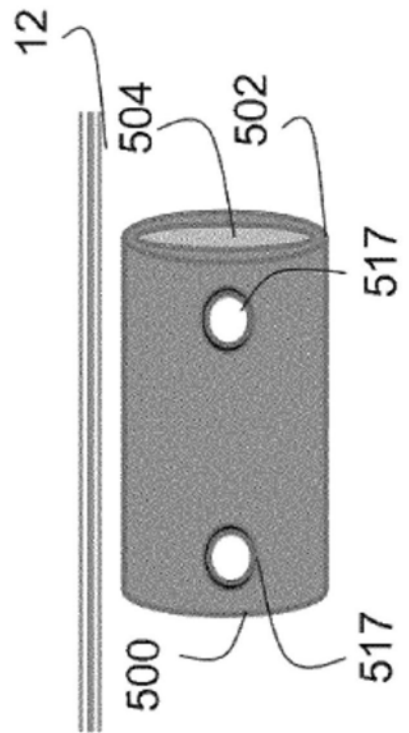


图28a

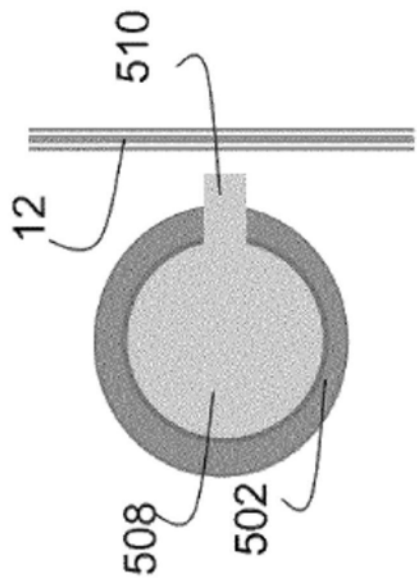


图28b

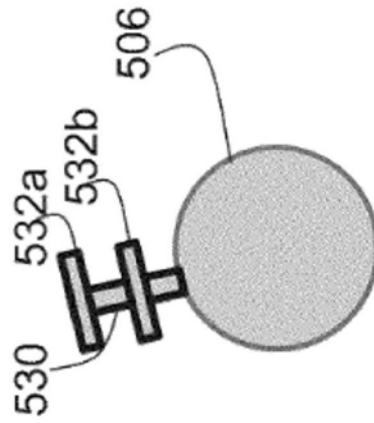


图28c

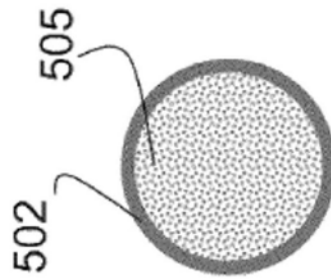


图28d

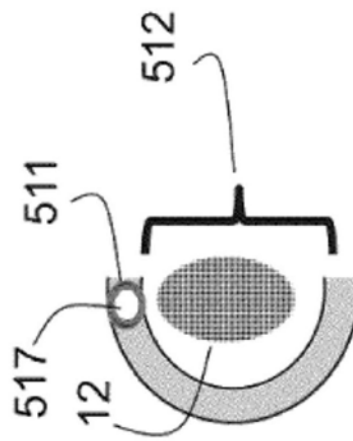


图28e

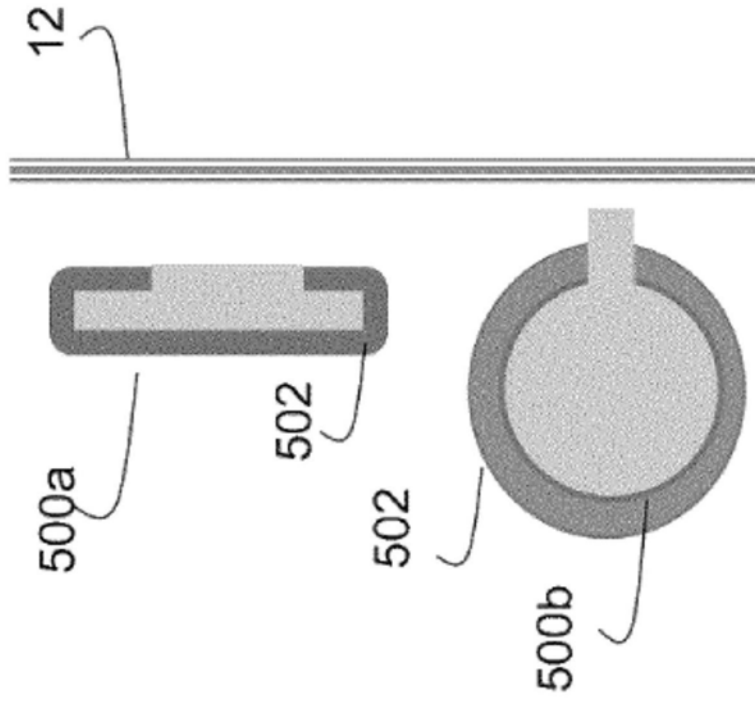


图29a

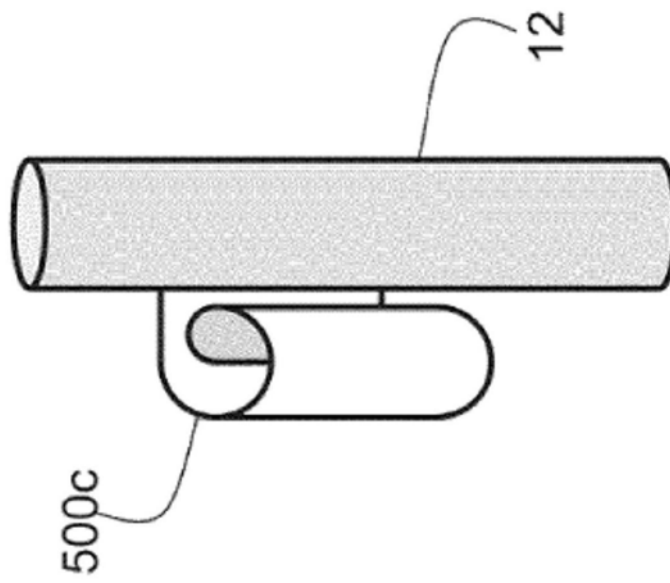


图29b

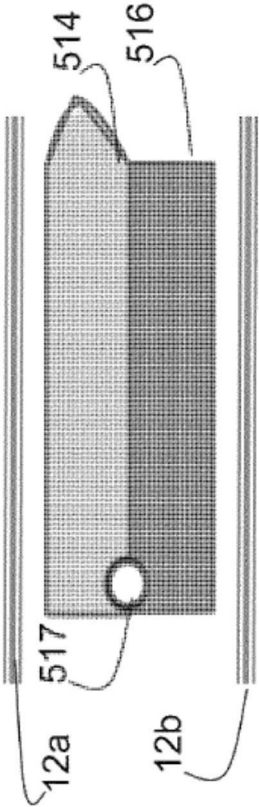


图30a

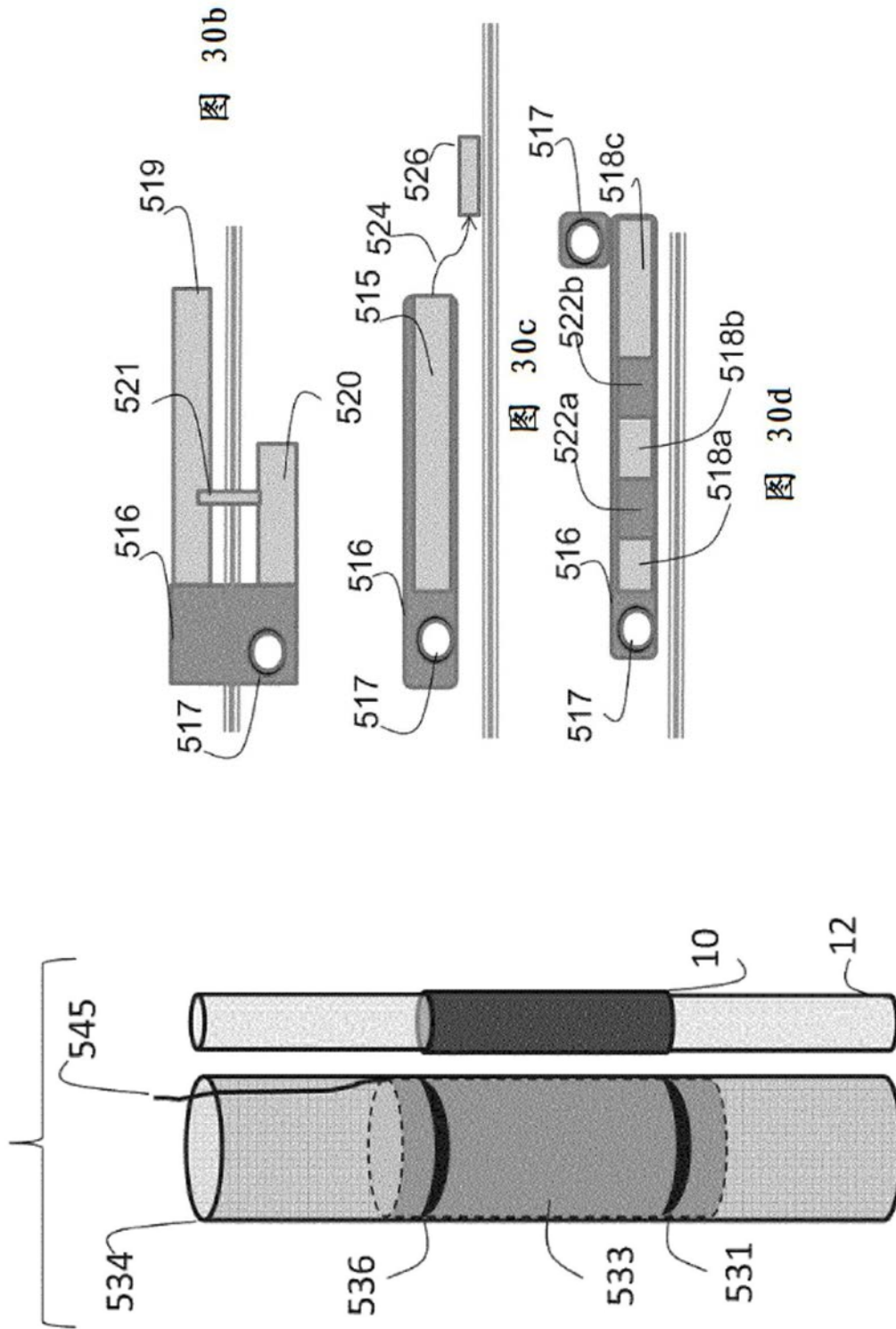
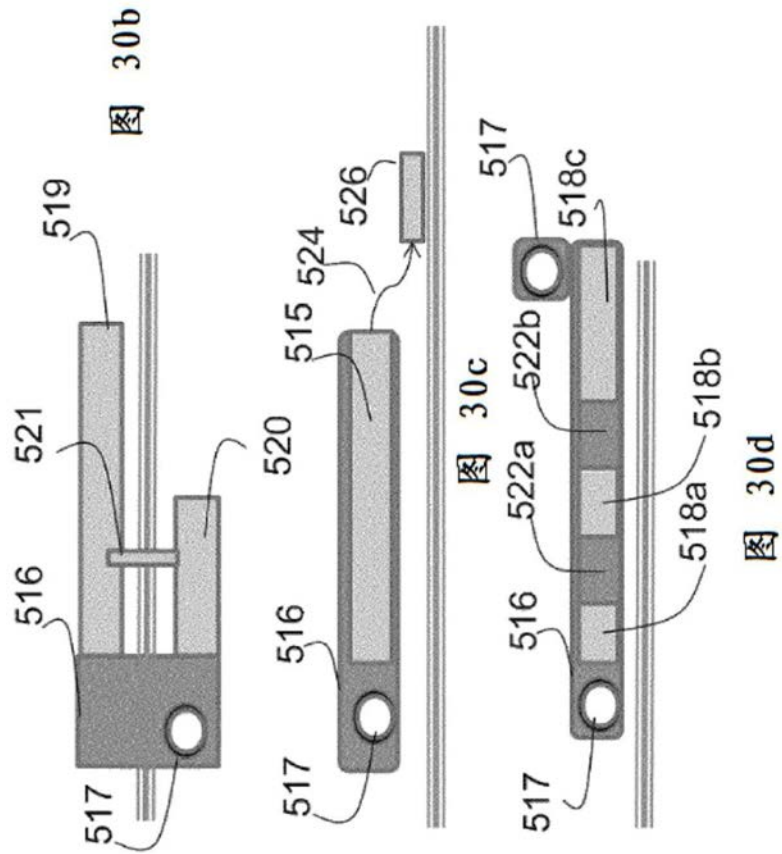


图31



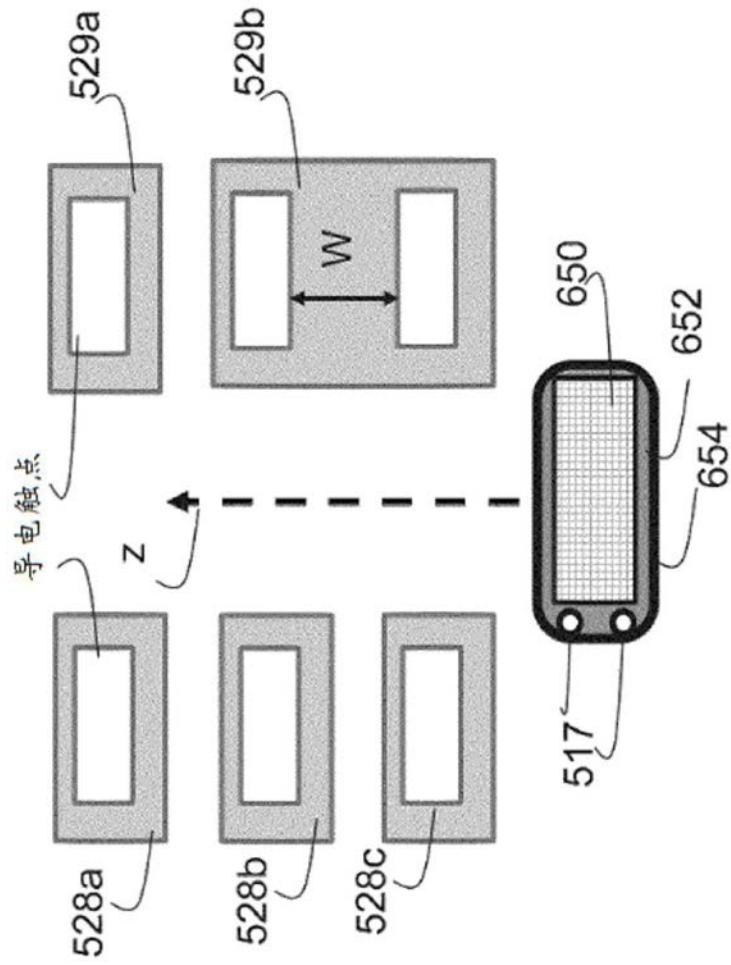


图32

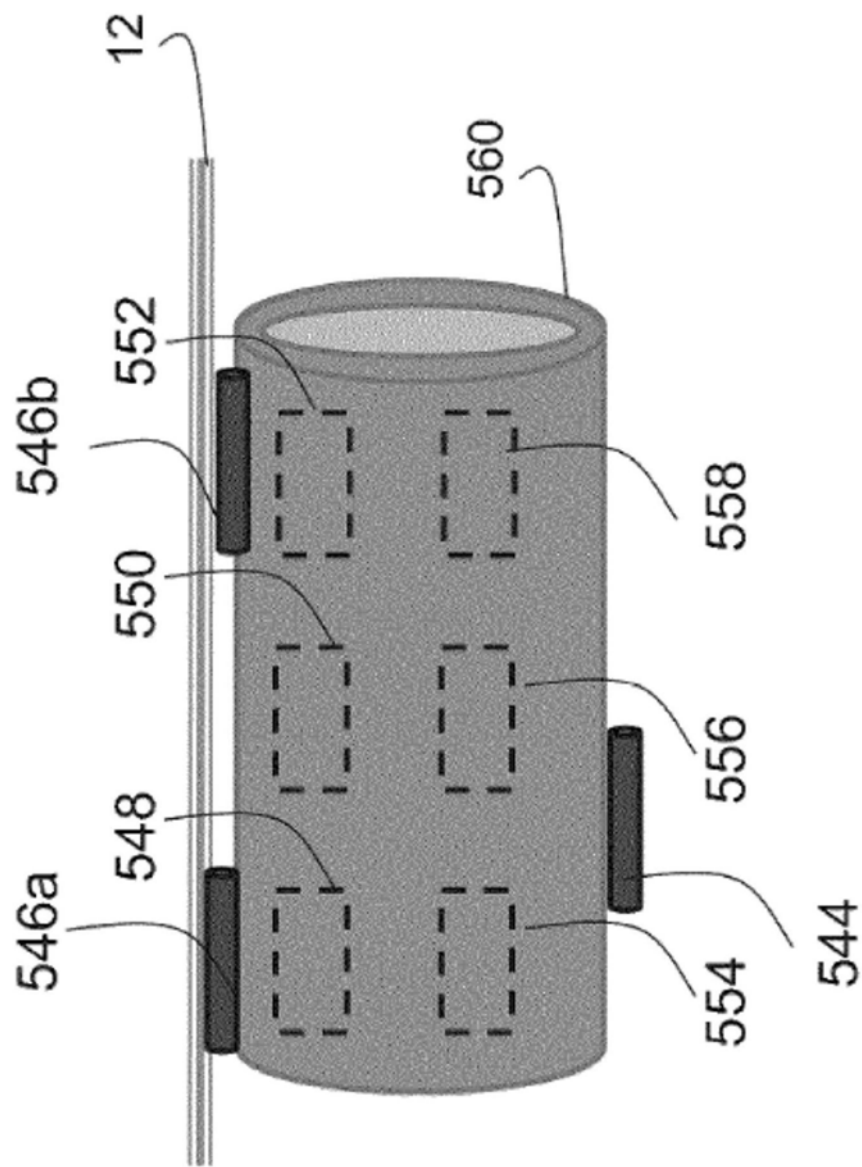


图33

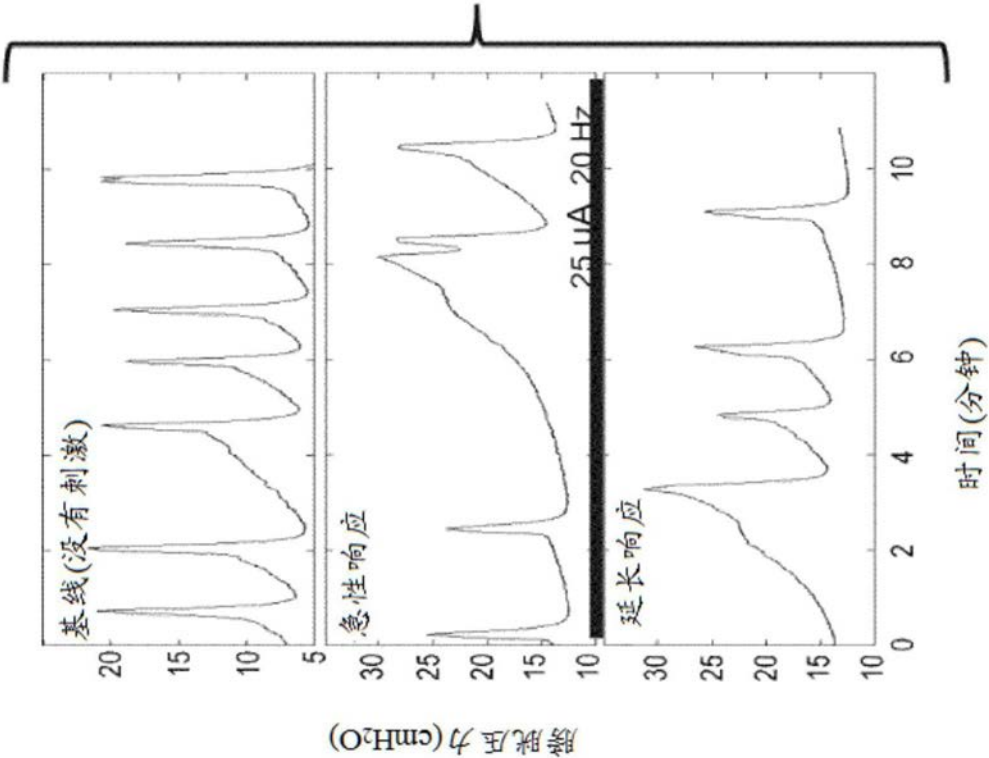


图34

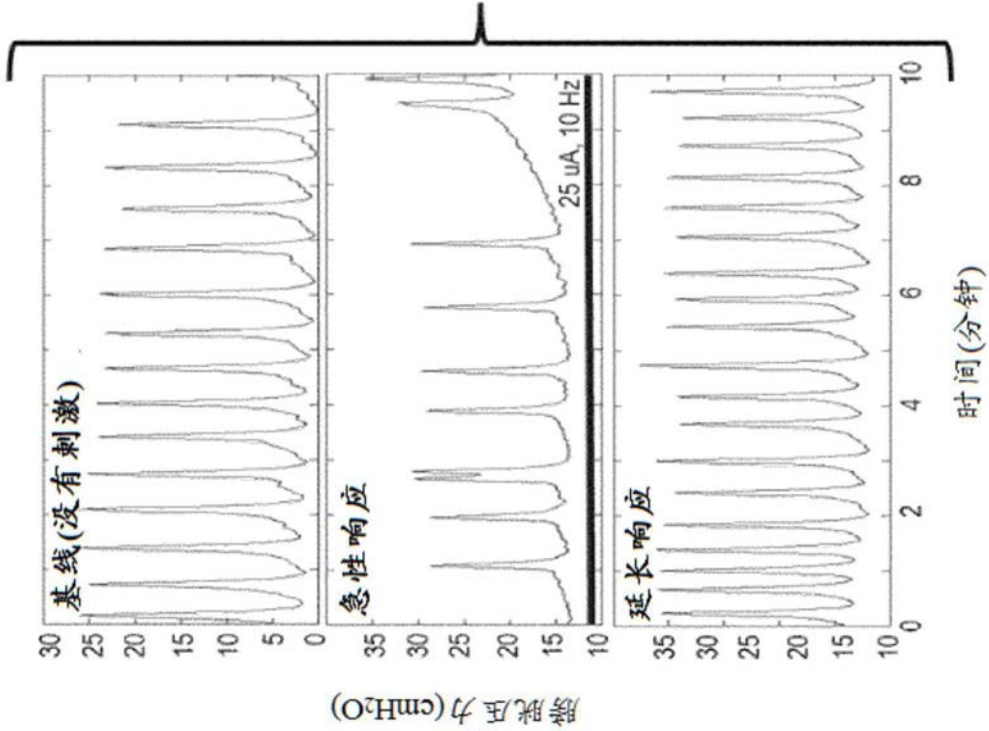


图35

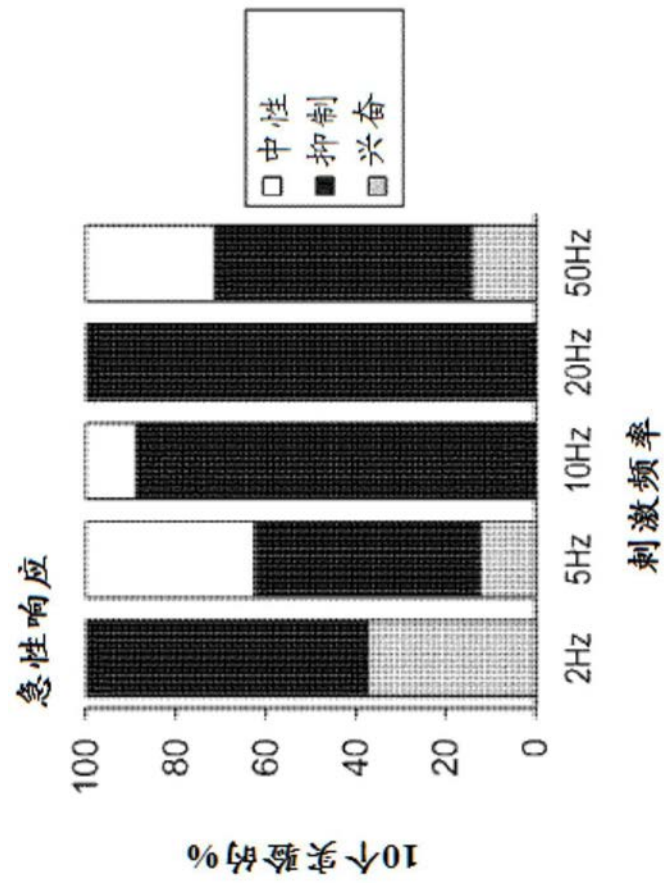


图36a

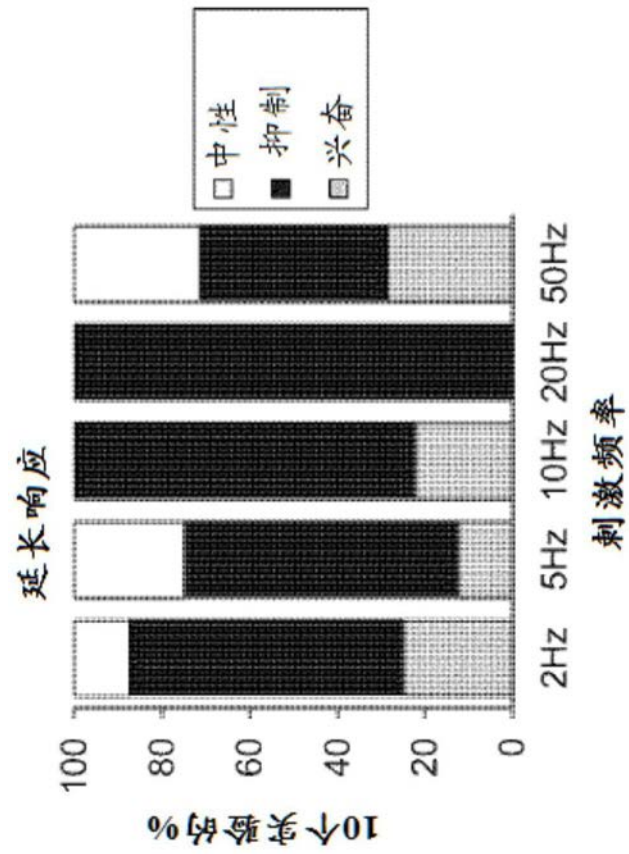


图36b

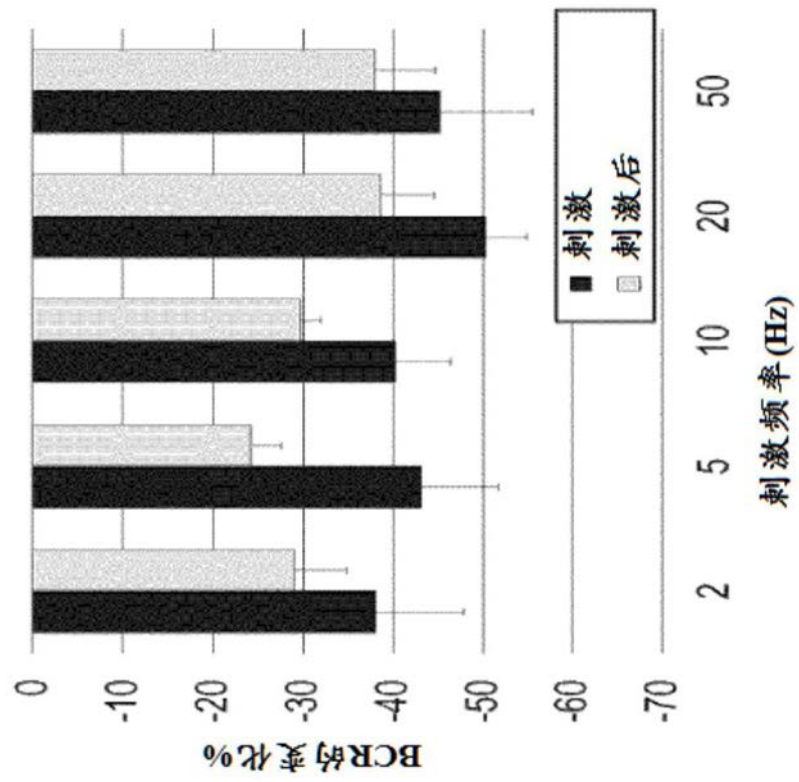


图37

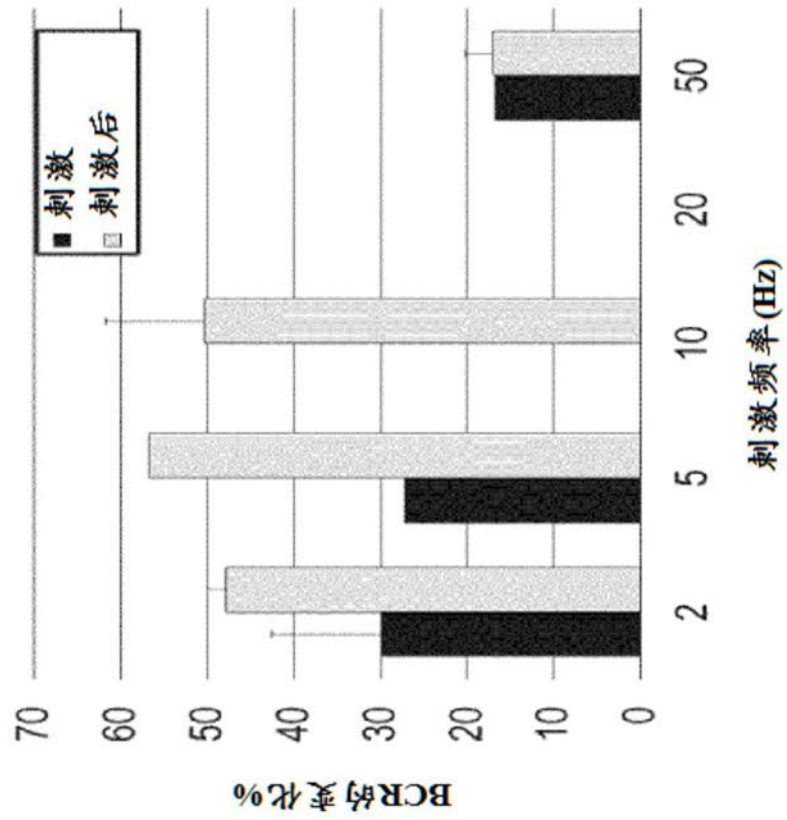


图38

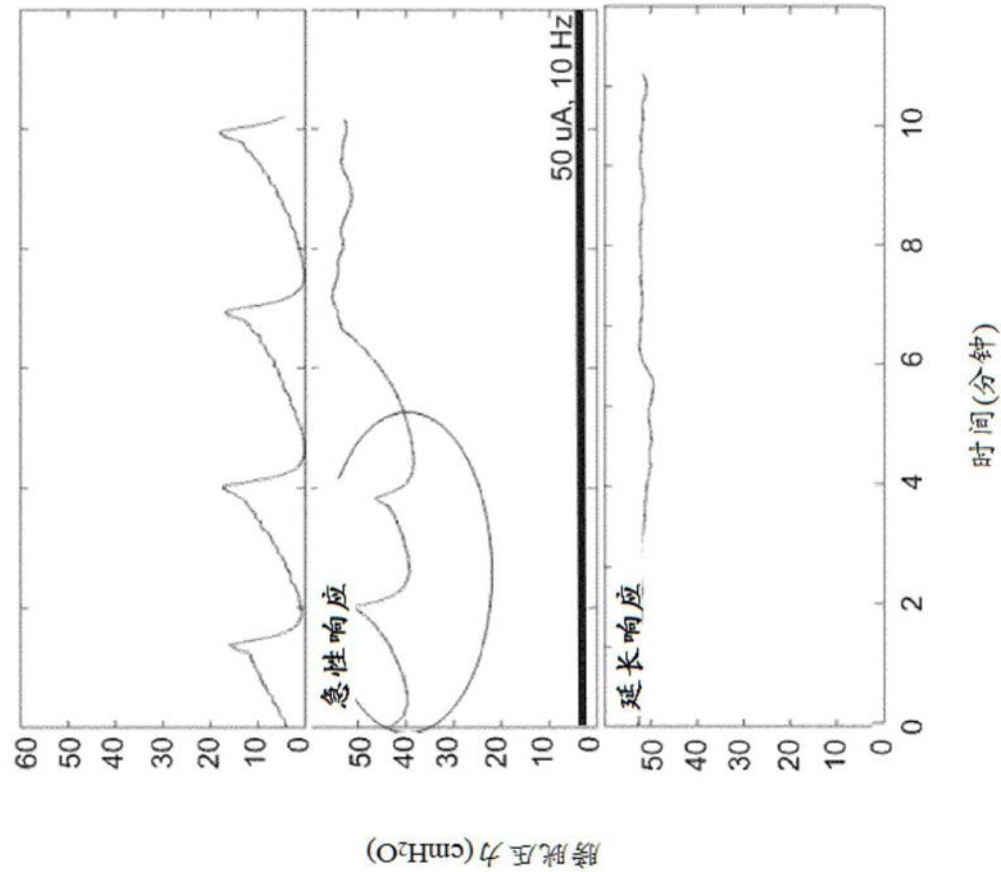


图39

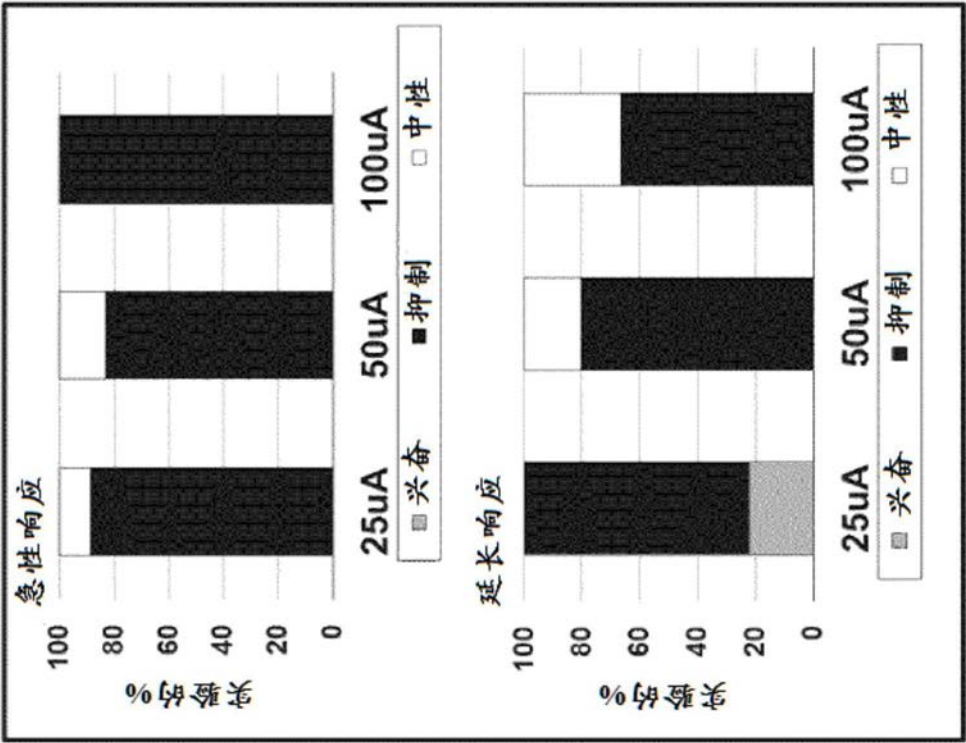


图40

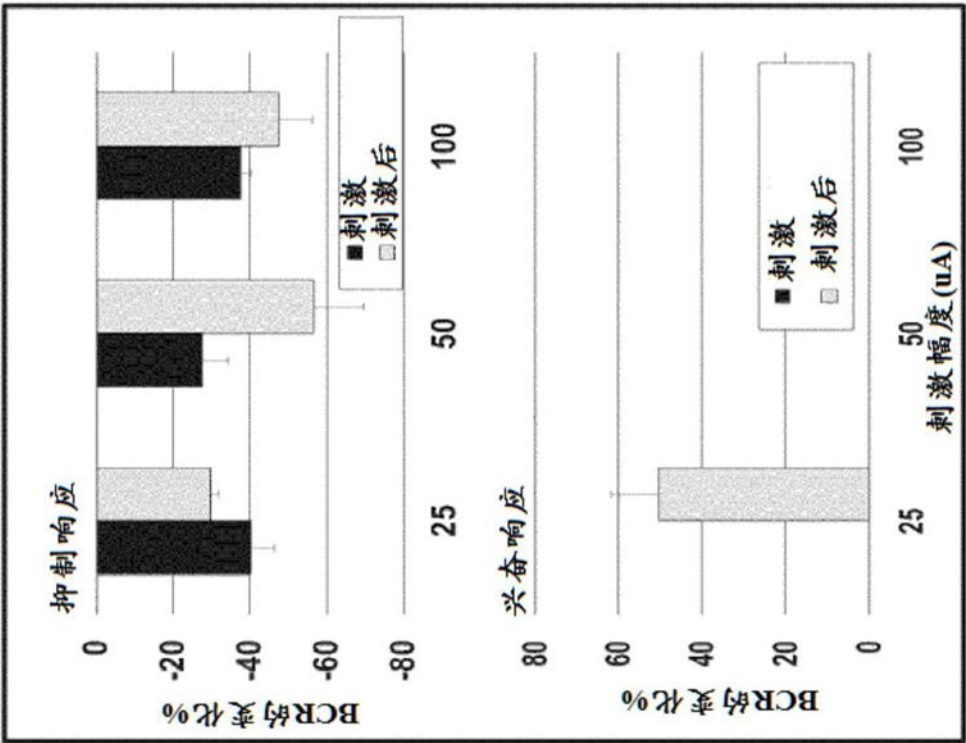


图41

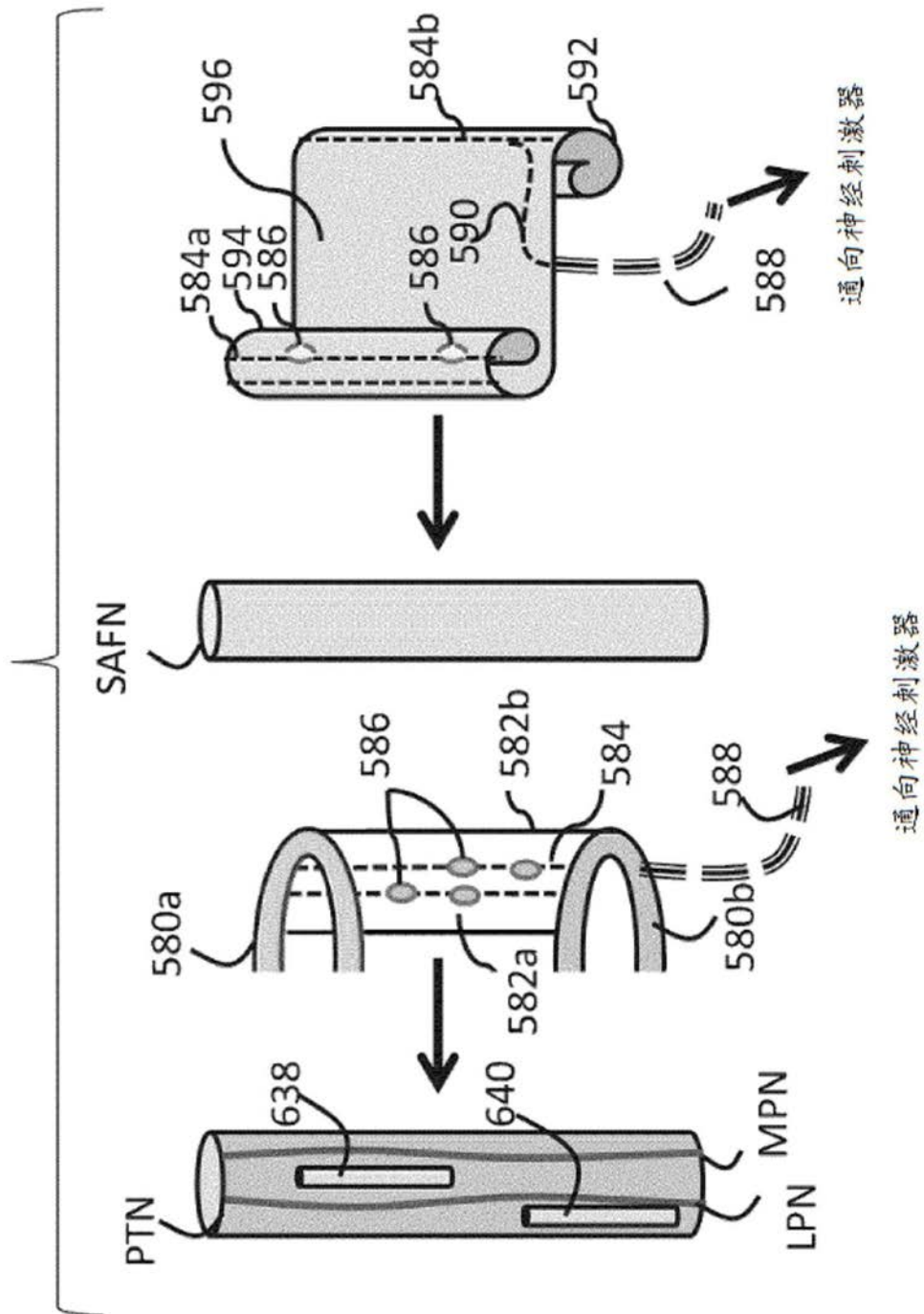


图42

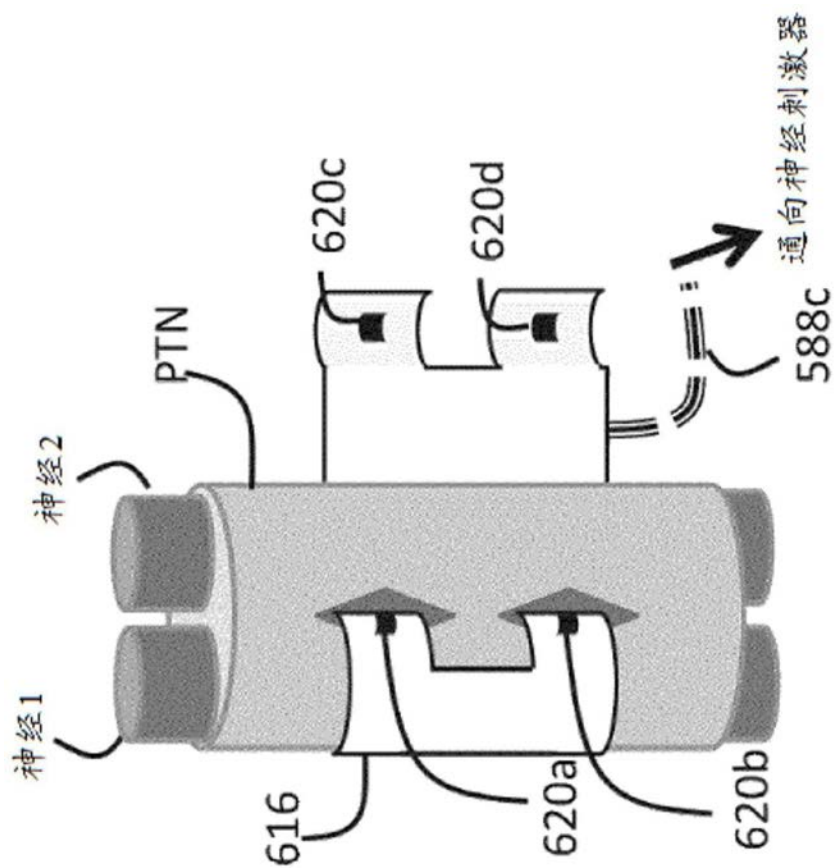


图43

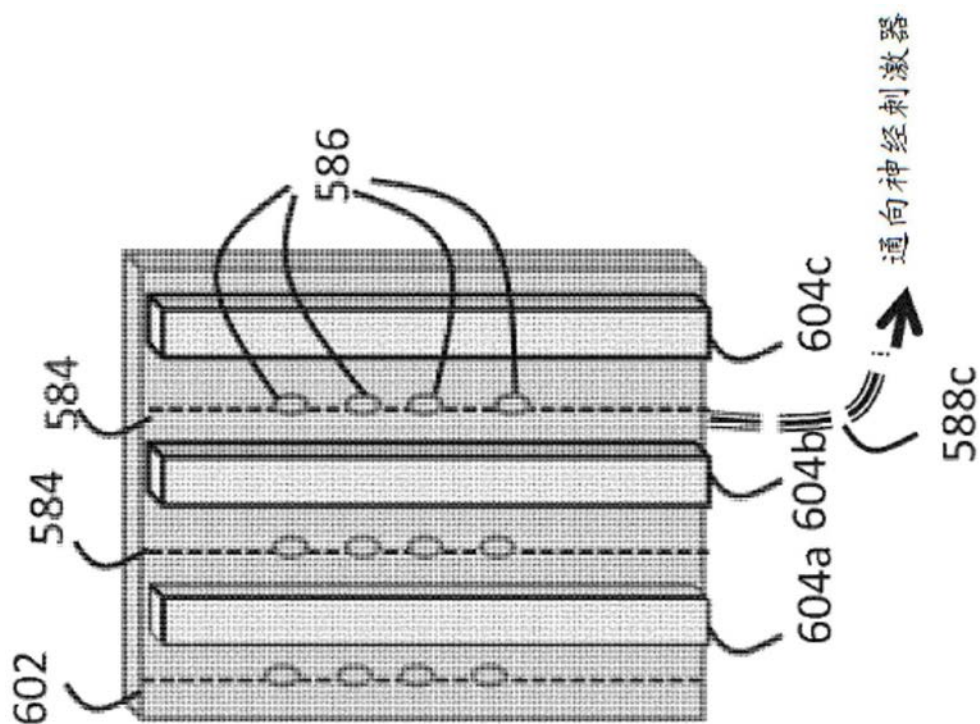


图44

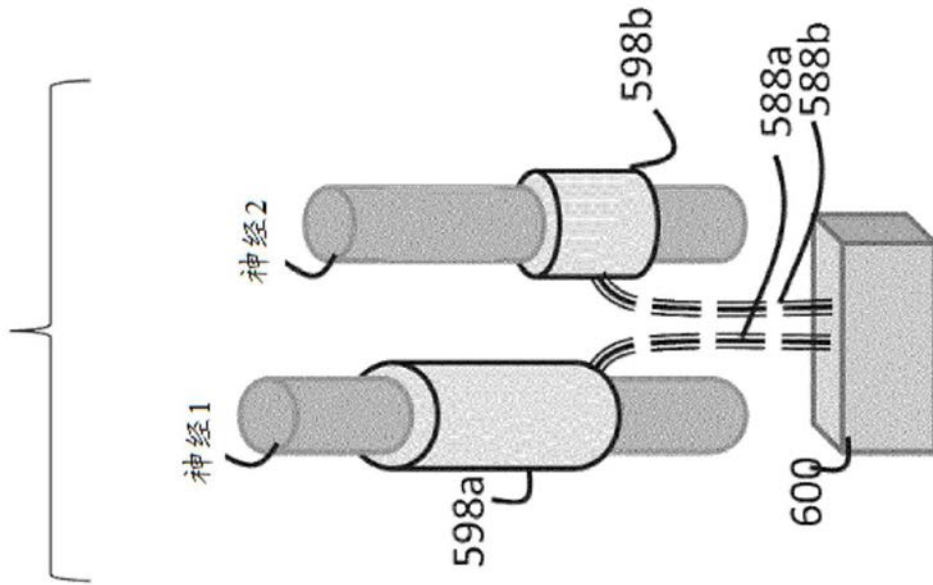


图45

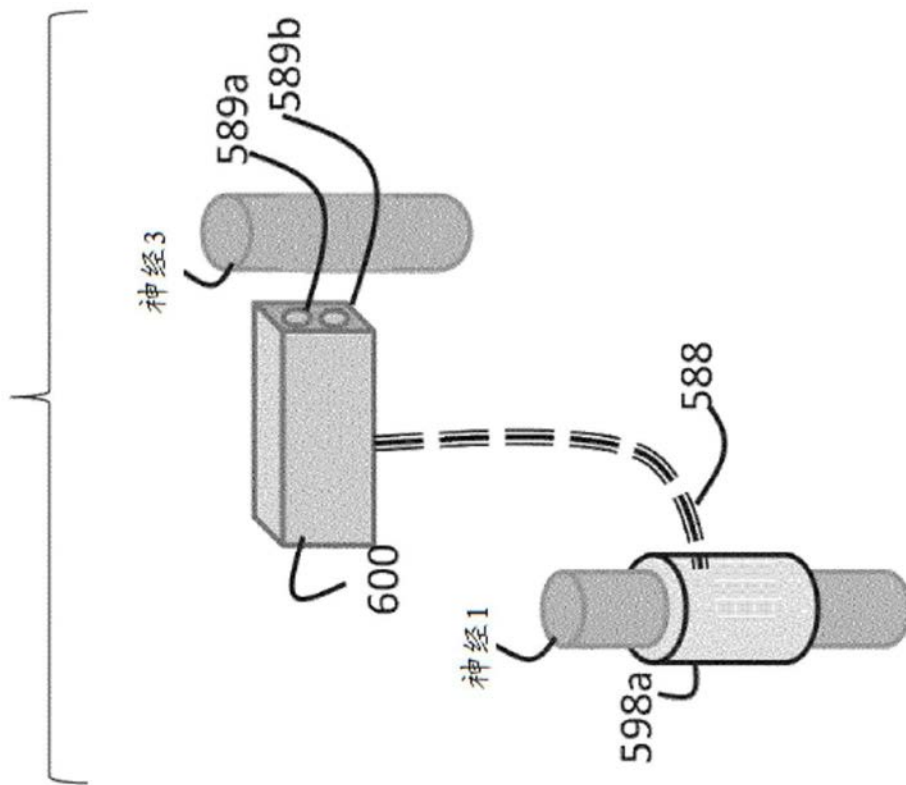


图46

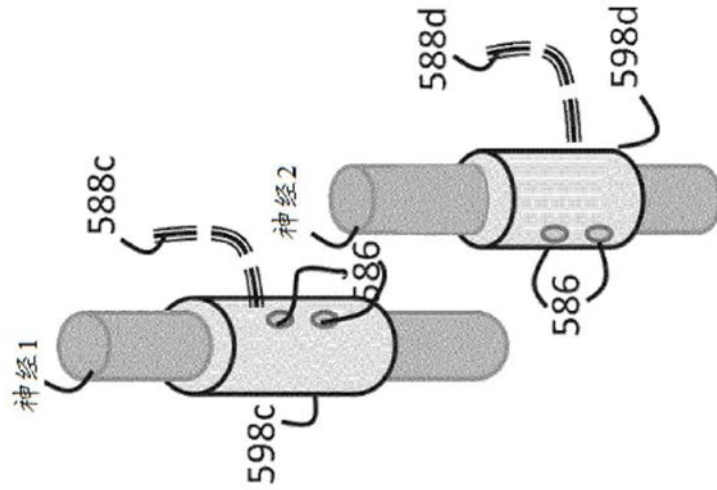


图47

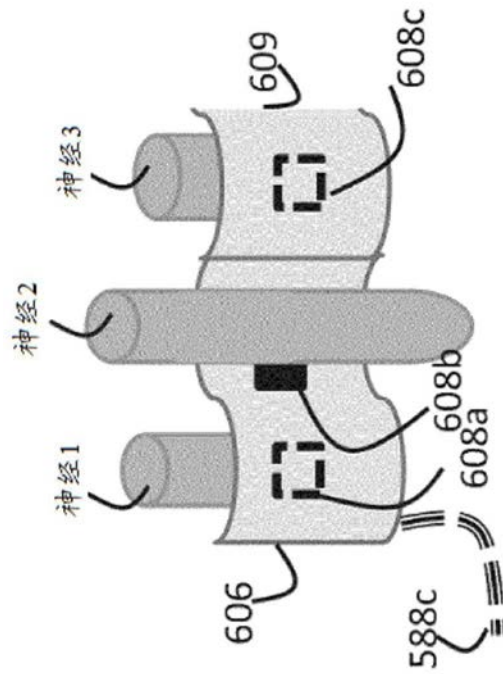


图48

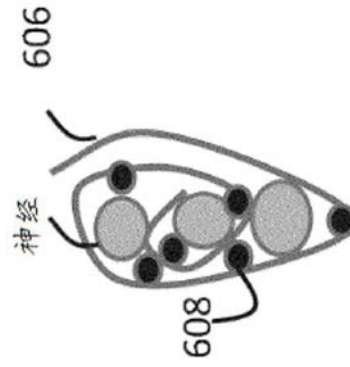


图49

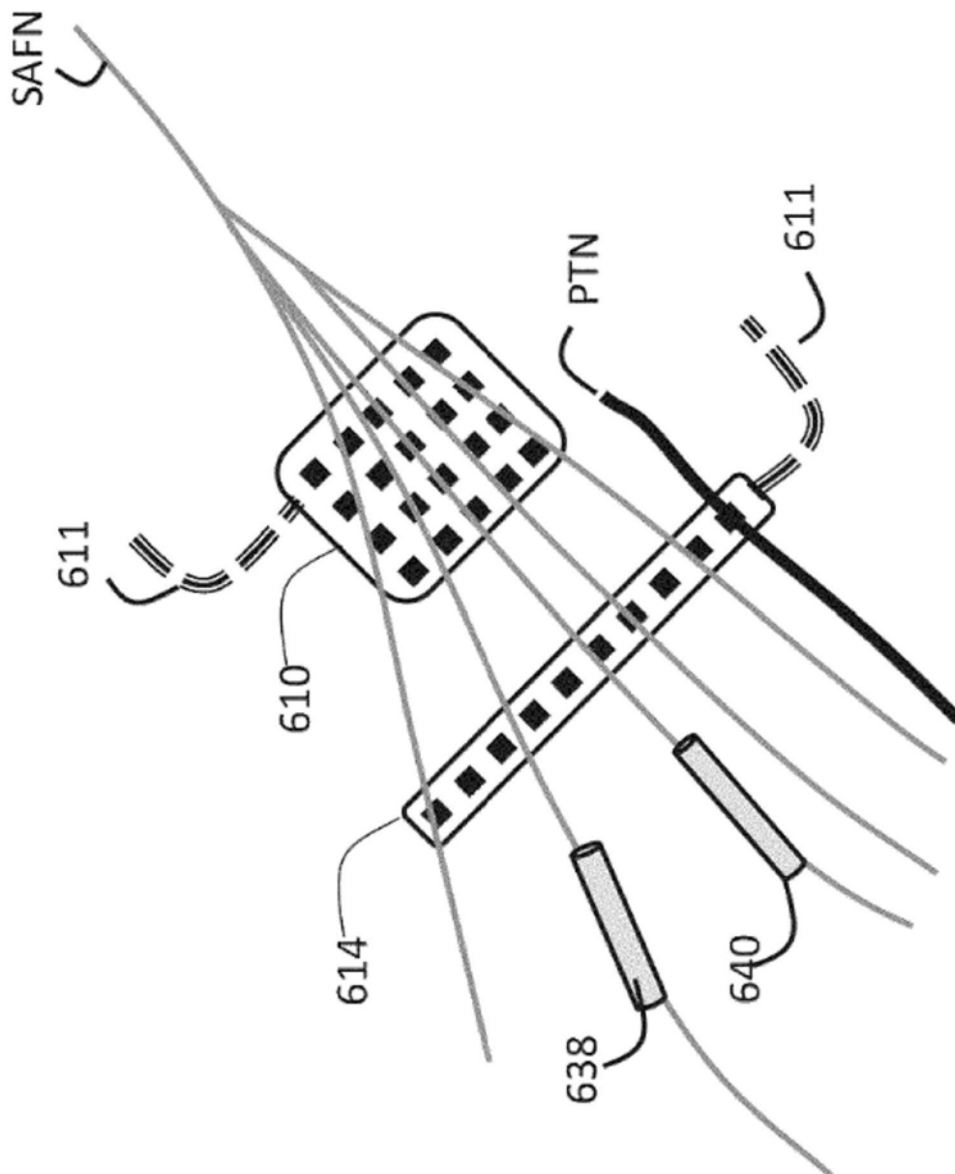


图50a

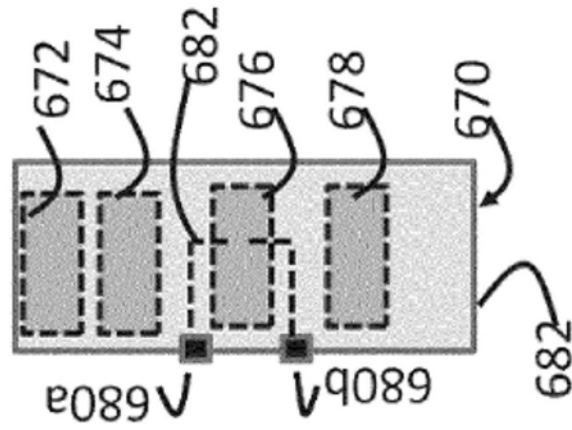


图50b

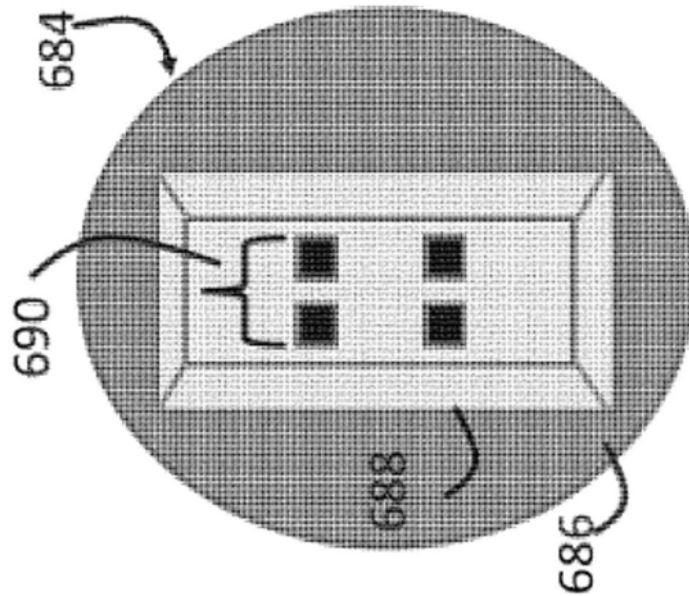


图50c

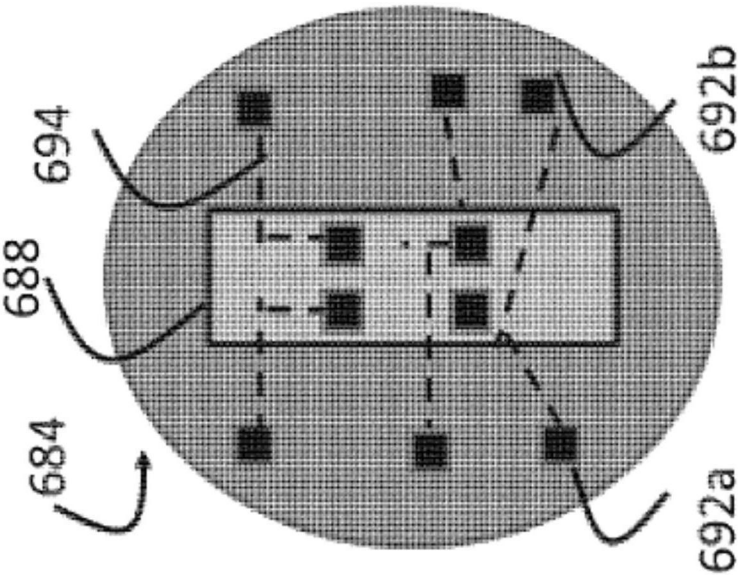


图50d

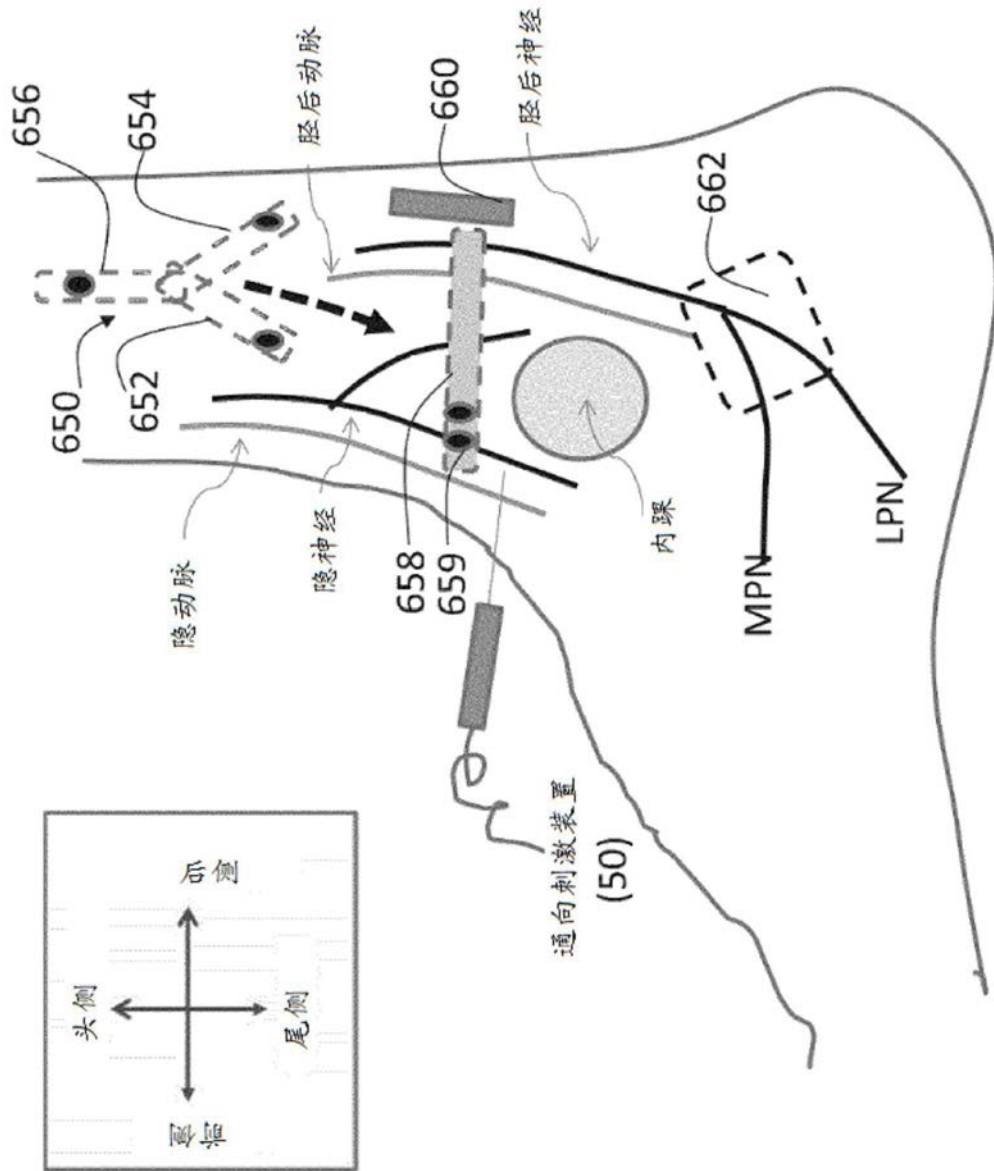


图50e

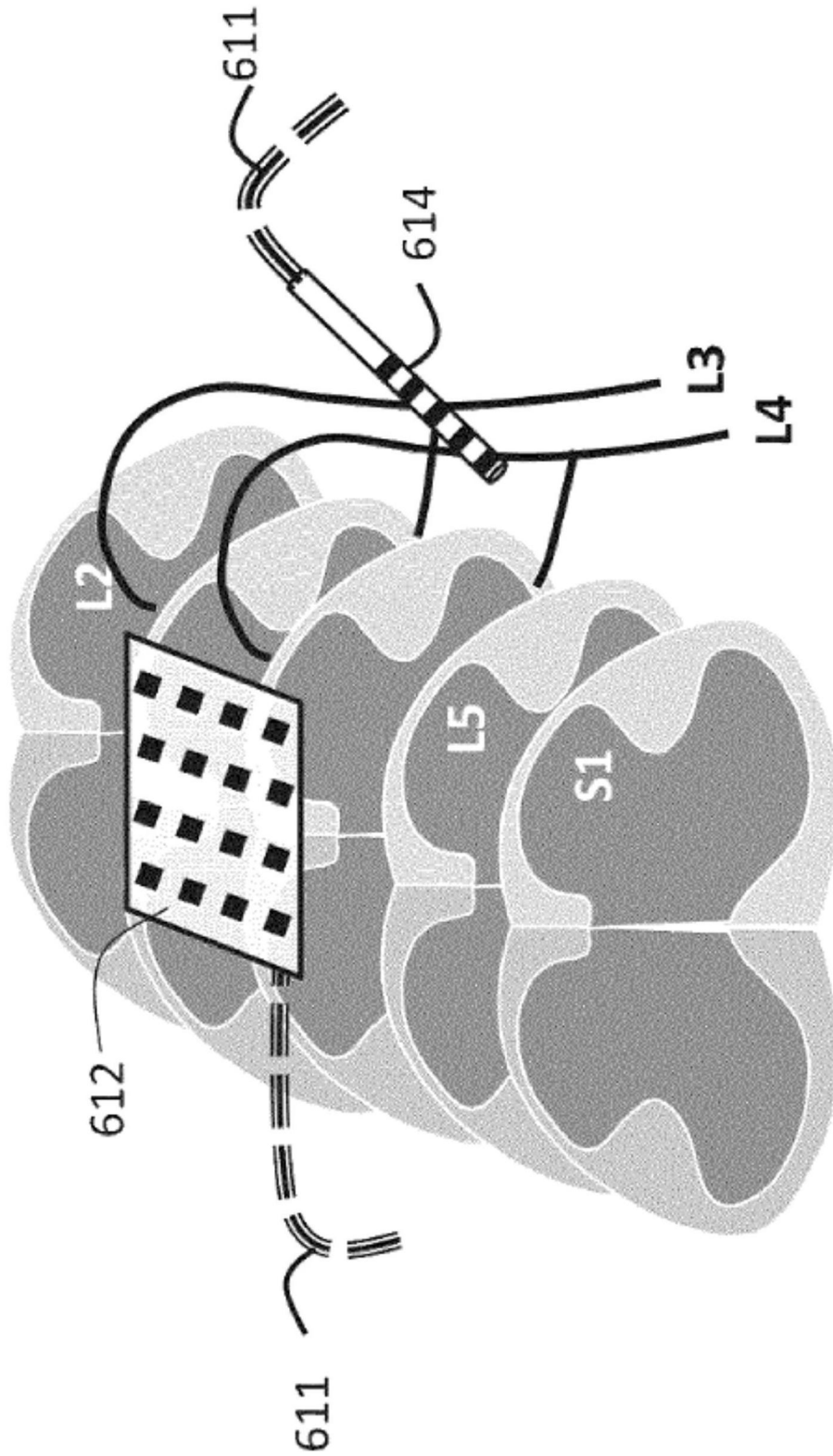


图51

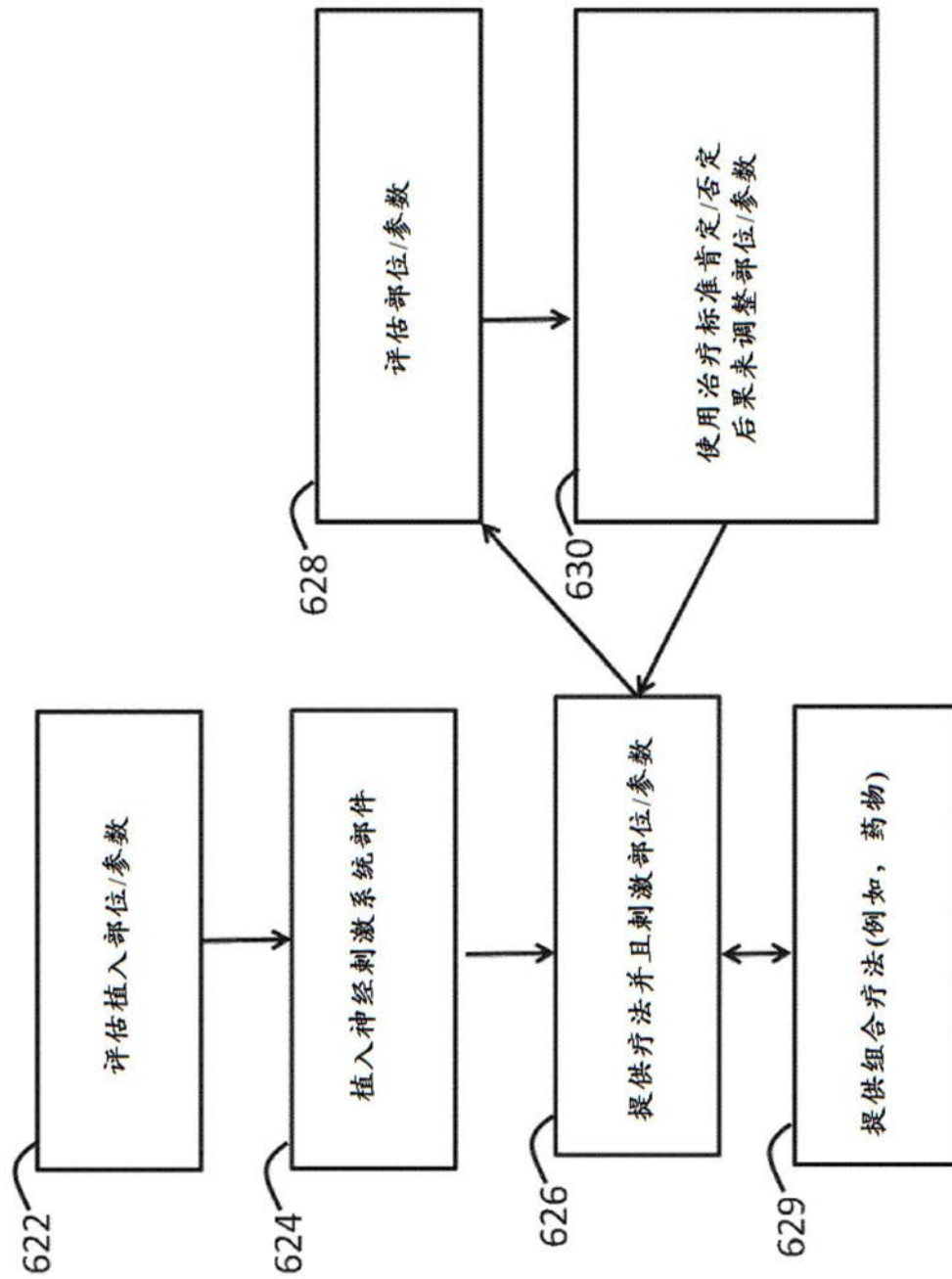


图52

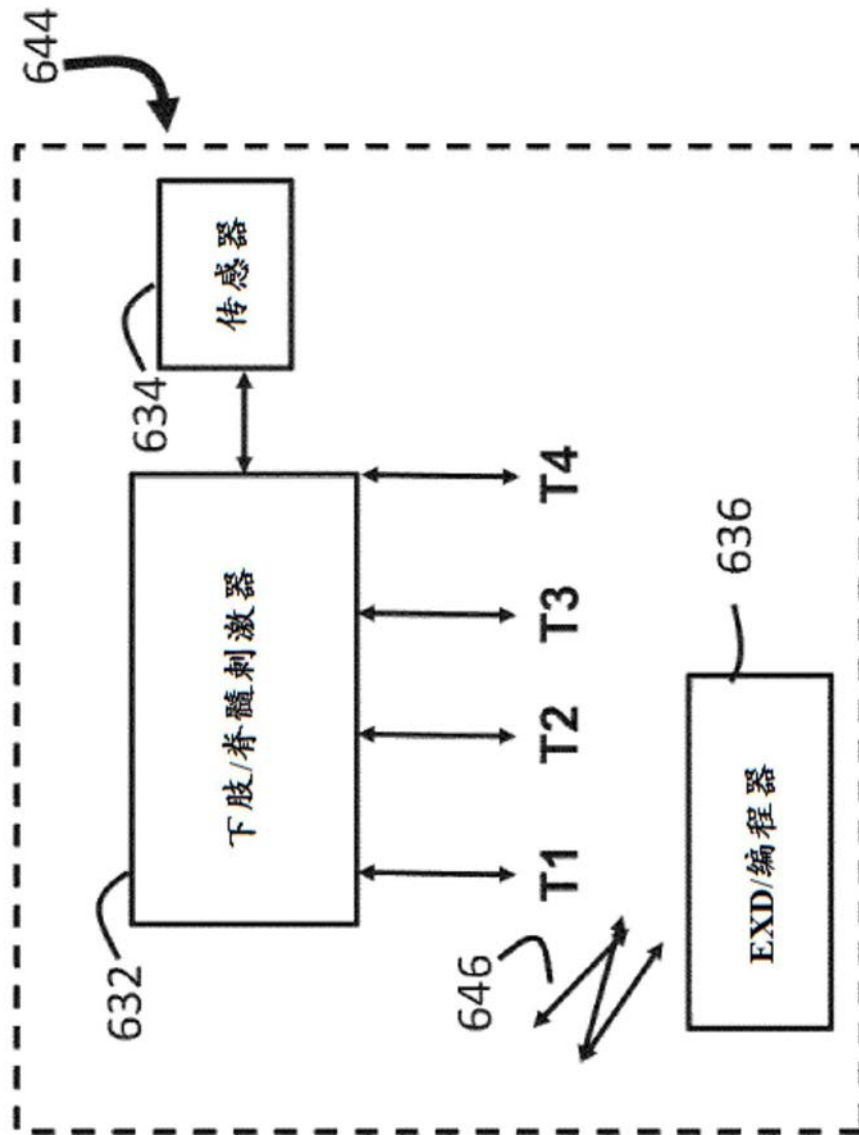


图53a

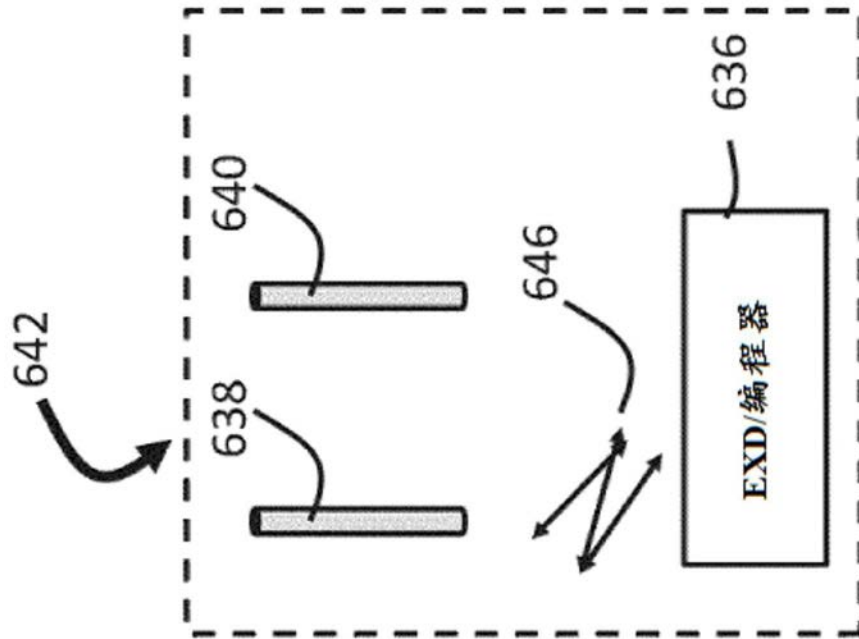


图53b

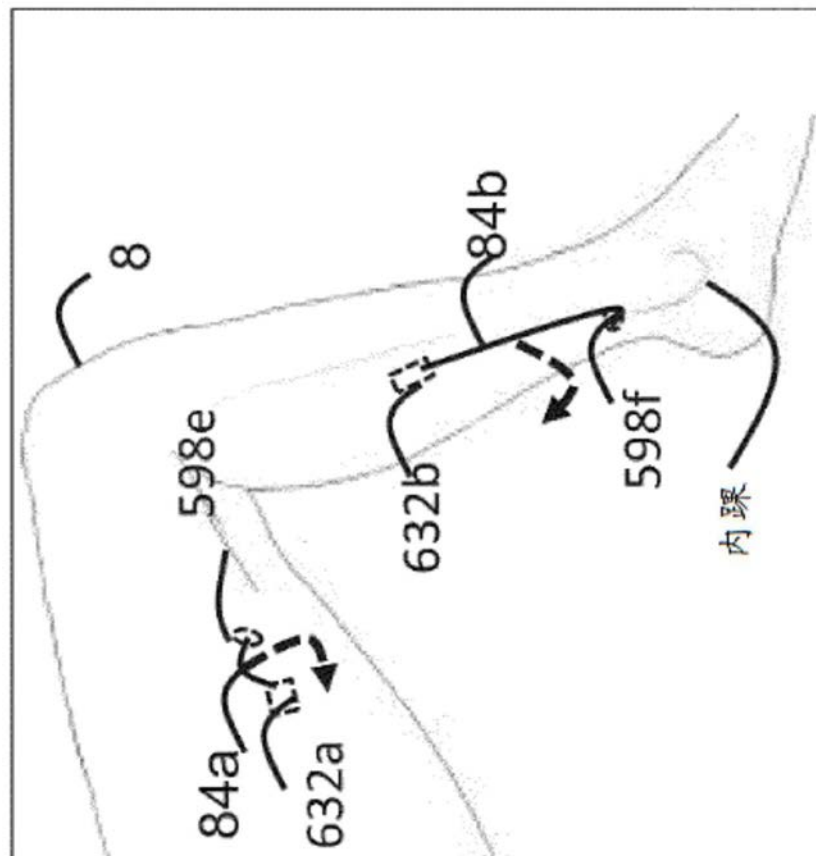


图54