



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118510574 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 16

(21) 申请号 202280087516.7

(22) 申请日 2022.11.02

(30) 优先权数据

63/263,738 2021.11.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/048714 2022.11.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/081218 EN 2023.05.11

(71) 申请人 纽约大学

地址 美国纽约

(72) 发明人 王晶 陈哲

(74) 专利代理机构 北京知帆远景知识产权代理有限公司 11890

专利代理师 苏志莲

(51) Int.Cl.

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61N 1/372 (2006.01)

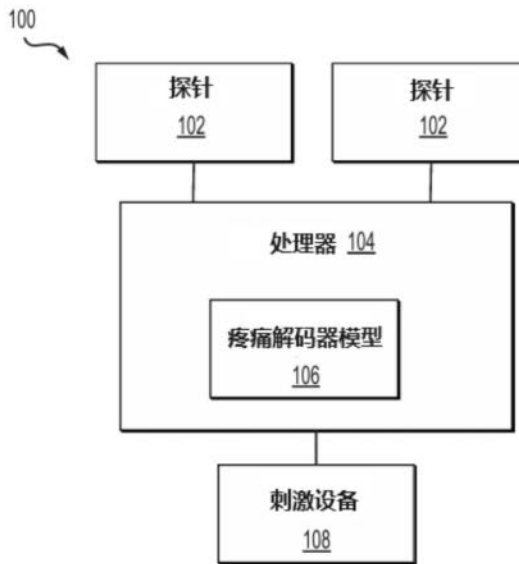
权利要求书2页 说明书11页 附图7页

(54) 发明名称

用于疼痛控制的闭环神经接口

(57) 摘要

一种用于治疗疼痛的系统和方法。该系统包括多个探针，该多个探针能够植入患者的多个脑部区域中以检测包括多个脑部区域的局部场电位的神经信号；处理设备，该处理设备接收来自患者脑部的多个脑部区域的神经信号以处理神经信号，并将处理后的神经信号输入机器学习疼痛解码器模型，该机器学习疼痛解码器模型被配置为指示疼痛；以及刺激设备，该刺激设备能够植入患者脑部的目标区域以基于疼痛的指示提供对目标区域的刺激。



1. 一种用于检测和治疗慢性疼痛的计算机实施的方法,所述方法包括:
通过植入在患者脑部的多个脑部区域的探针接收来自所述多个脑部区域的神经信号,所述神经信号包括所述多个脑部区域的局部场电位(LFP);
处理所述神经信号并将处理后的神经信号输入到机器学习疼痛解码器模型;
基于处理后的所述神经信号确定是否指示疼痛;以及
当通过所述机器学习疼痛解码器模型指示疼痛时,基于疼痛的指示触发对所述患者脑部的目标区域的刺激。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,处理所述神经信号包括计算所述多个脑部区域的所述局部场电位的频率相关功率特征。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中,确定是否指示疼痛包括识别所述多个脑部区域中神经活动的相对变化。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述多个脑部区域包括前扣带回皮层和初级体感皮层。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中,对所述患者脑部的所述目标区域的所述刺激包括光刺激和电刺激。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述患者脑部的所述目标区域包括前额叶皮层。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述患者脑部的所述目标区域包括初级运动皮层、前扣带回皮层和/或中脑水管周围灰质和丘脑中的一个。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述方法还包括:使用基于低频伽马(30Hz至50Hz)、高频伽马(50Hz至100Hz)和超高频(300Hz至500Hz)频带的频谱特征的状态空间模型来训练所述机器学习疼痛解码器模型。
9. 一种用于治疗疼痛的系统,所述系统包括:
多个探针,所述多个探针能够植入患者的多个脑部区域以检测包括所述多个脑部区域的局部场电位的神经信号;
处理设备,所述处理设备接收来自患者脑部的所述多个脑部区域的所述神经信号以处理所述神经信号,并将处理后的所述神经信号输入到机器学习疼痛解码器模型,所述机器学习疼痛解码器模型被配置为指示疼痛;以及
刺激设备,所述刺激设备能够植入所述患者脑部的目标区域中以基于疼痛的指示提供对所述目标区域的刺激。
10. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述处理设备被配置为通过计算所述多个脑部区域的所述局部场电位的频率相关功率特征来处理所述神经信号。
11. 根据权利要求10所述的系统,其中,所述机器学习疼痛解码器模型被训练以识别所述多个脑部区域中的神经活动的相对变化。
12. 根据权利要求10所述的系统,其中,使用基于低频伽马(30Hz至50Hz)、高频伽马(50Hz至100Hz)和超高频(300Hz至500Hz)频带的频谱特征的状态空间模型来训练所述机器学习疼痛解码器模型。
13. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述处理设备被配置为在指示疼痛时触发所述刺激设备的激活。
14. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述刺激设备被配置为提供对所述目标区域的

光刺激或电刺激中的一种。

15. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述刺激设备被配置为植入前额叶皮层、初级运动皮层、前扣带回皮层、中脑水管周围灰质和丘脑中的一个。

16. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述多个探针被配置为植入包括前扣带回皮层和初级体感皮层的多个脑部区域中。

17. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述多个探针中的每一个都包括硅探针阵列。

18. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述系统还包括图形用户界面,所述图形用户界面实时显示LFP信号并提供改变阈值标准的选项。

19. 一种非暂时性计算机可读存储介质,所述计算机可读存储介质包括能够由处理器执行的指令集,当所述指令集由所述处理器执行时使所述处理器进行操作,所述操作包括:

接收来自患者的多个脑部区域的神经信号,所述神经信号包括所述多个脑部区域的局部场电位(LFP);

计算所述多个脑部区域的所述局部场电位的频率相关功率特征;

将所述功率特征输入到机器学习疼痛解码器模型,以识别所述多个脑部区域中神经活动的相对变化来指示疼痛;以及

基于疼痛的指示触发对脑部的目标区域的刺激。

用于疼痛控制的闭环神经接口

[0001] 政府资金

[0002] 本发明是在由美国国立卫生研究院授予的批准号为No.NIH-R01GM115384的政府资助下完成的。政府对本发明享有一定的权利。

[0003] 优先权要求

[0004] 本申请要求于2021年11月8日提交的标题为“用于疼痛控制的闭环神经接口”的美国临时申请序列号No.63/263,738的优先权,其公开内容通过引用并入本文。

背景技术

[0005] 慢性疼痛是最常见的感官障碍之一,迫切需要非阿片类和非成瘾性镇痛药。慢性疼痛被定义为由有害刺激引起的或自发性发生的不连续的疼痛发作。目前,慢性疼痛的治疗选择仅限于预定的药物干预或持续性的脊髓或周围神经调节。这些治疗选择没有考虑到个体疼痛发作的精确时间,导致治疗频繁延迟以及治疗不足或过度。从概念上讲,一种将疼痛检测与治疗及时地联系起来的闭环神经调节方法非常适合通过选择性地针对不连续的疼痛发作进行疼痛管理。然而,解码疼痛信号仍然是一项极具挑战性的任务。由于疼痛具有感觉和情感两个维度,因此解码疼痛理想情况下应该结合大脑中的感觉和情感信号。然而疼痛信号被编码在多个脑回路中。第二个挑战是大多数神经成像技术由于体积大和费用高(例如MRI)而无法闭环使用。虽然侵入式神经记录具有移动和闭环应用的能力,但它通常不会产生有助于感觉解码的一致尖峰信号。解决这些挑战对于准确解码疼痛的成功至关重要。

[0006] 同时,在治疗方面,深度脑刺激(DBS)已被用于治疗多种神经精神疾病。然而,持续刺激有多个缺点,包括随时间的推移导致疗效减弱的脱敏现象、电池消耗和副作用。此外,用于治疗疼痛的闭环DBS系统尚未实现。

发明内容

[0007] 本公开内容涉及一种用于检测和治疗慢性疼痛的计算机实施方法。该方法包括通过植入在患者脑部的多个脑部区域的探针接收来自所述多个脑部区域的神经信号,所述神经信号包括多个脑部区域的局部场电位(LFP);处理所述神经信号并将处理后的神经信号输入到机器学习疼痛解码器模型;基于处理后的神经信号确定是否指示疼痛;以及当通过疼痛解码器模型指示疼痛时,基于疼痛的指示触发对患者脑部的目标区域的刺激。

[0008] 在一个实施方案中,处理神经信号包括计算多个脑部区域的局部场电位的频率相关功率特征。

[0009] 在一个实施方案中,确定是否指示疼痛包括识别多个脑部区域中神经活动的相对变化。

[0010] 在一个实施方案中,多个脑部区域包括前扣带回皮层和初级体感皮层。

[0011] 在一个实施方案中,对患者脑部的目标区域的刺激包括光刺激和电刺激。

[0012] 在一个实施方案中,患者脑部的目标区域包括前额叶皮层。

[0013] 在一个实施方案中,患者脑部的目标区域包括初级运动皮层、前扣带回皮层和/或中脑水管周围灰质和丘脑中的一个。

[0014] 在一个实施方案中,该方法还包括使用基于低频伽马(30Hz至50Hz)、高频伽马(50Hz至100Hz)和超高频(300Hz至500Hz)频带的频谱特征的状态空间模型来训练疼痛解码器模型。

[0015] 此外,本公开内容涉及一种用于治疗疼痛的系统。该系统包括多个探针,所述多个探针能够植入患者的多个脑部区域以检测包括多个脑部区域的局部场电位的神经信号;处理设备,所述处理设备接收来自患者脑部的多个脑部区域的神经信号以处理神经信号,并将处理后的所述神经信号输入到机器学习疼痛解码器模型,所述机器学习疼痛解码器模型被配置为指示疼痛;以及刺激设备,所述刺激设备能够植入患者脑部的目标区域中以基于疼痛的指示提供对目标区域的刺激。

[0016] 在一个实施方案中,处理设备被配置为通过计算多个脑部区域的局部场电位的频率相关功率特征来处理神经信号。

[0017] 在一个实施方案中,疼痛解码器模型被训练以识别多个脑部区域中的神经活动的相对变化。

[0018] 在一个实施方案中,使用基于低频伽马(30Hz至50Hz)、高频伽马(50Hz至100Hz)和超高频(300Hz至500Hz)频带的频谱特征的状态空间模型来训练疼痛解码器模型。

[0019] 在一个实施方案中,所述处理设备被配置为在指示疼痛时触发刺激设备的激活。

[0020] 在一个实施方案中,所述刺激设备被配置为提供对目标区域的光刺激或电刺激中的一种。

[0021] 在一个实施方案中,所述刺激设备被配置为植入前额叶皮层、初级运动皮层、前扣带回皮层、中脑水管周围灰质和丘脑中的一个。

[0022] 在一个实施方案中,多个探针被配置为植入包括前扣带回皮层和初级体感皮层的多个脑部区域中。

[0023] 在一个实施方案中,多个探针中的每一个探针都包括硅探针阵列。

[0024] 在一个实施方案中,所述系统还包括图形用户界面,该图形用户界面实时显示LFP信号,并提供改变阈值标准的选项。

[0025] 此外,本公开内容涉及一种非暂时性计算机可读存储介质,所述计算机可读存储介质包括能够由处理器执行的指令集,当指令集由处理器执行时使所述处理器进行操作,所述操作包括:接收来自患者的多个脑部区域的神经信号,所述神经信号包括多个脑部区域的局部场电位(LFP);计算多个脑部区域的局部场电位的频率相关功率特征;将所述功率特征输入到机器学习疼痛解码器模型,以识别多个脑部区域中神经活动的相对变化来指示疼痛;以及基于疼痛的指示触发对脑部的目标区域的刺激。

附图说明

[0026] 图1示出了根据本公开内容的一个示例性实施方案的基于多区域LFP的脑机接口(BMI)系统的示意图。

[0027] 图2示出了根据图1的系统的基于闭环BMI系统的实验示意图。

[0028] 图3示出了根据图1的系统在PL-PFC中放置光纤或刺激电极以及在ACC和S1中放置

记录电极的示意图。

[0029] 图4示出了ACC和S1中的并发LFP信号的示意图,其中,疼痛诱发的事件相关电位(ERP)用黑色三角形标记。

[0030] 图5示出了ACC与S1之间的ERP延迟比较图。

[0031] 图6示出了根据图1的示例性系统,旨在从多区域LFP信号解码疼痛的基于模型的无监督学习方法的示意图法。

[0032] 图7示出了基于闭环多区域LFP的BMI的示例性实施方案的示意图。

[0033] 图8示出了示例性BMI的图形用户界面(GUI)的示例性实施方案。

[0034] 图9示出了基于LFP解码策略的误检率比较图。

[0035] 图10示出了基于相隔五天设置的模型参数的误检率比较图。

[0036] 图11示出了根据本公开内容的示例性实施方案使用基于闭环多区域LFP的BMI系统检测和治疗疼痛的方法的流程图。

具体实施方式

[0037] 参照以下描述和附图可以进一步理解本公开内容。示例性实施方案描述了用于感受伤害(nociceptive)控制的多区域闭环神经接口,该接口使用基于来自用于疼痛处理的至少两个关键区域的并发神经信号的疼痛解码器来触发例如前额叶皮层的治疗刺激。在一个实施方案中,两个脑部区域包括前扣带回皮层(ACC)和初级体感皮层(S1)。已知ACC提供疼痛的情感信号,而S1包含感觉疼痛信号。已表明PFC刺激可以通过激活多个下游疼痛调节回路来缓解疼痛。为了解码疼痛发作,示例性实施方案描述了记录局部场电位(LFP),其代表阈下的局部神经活动并且在长期电生理记录中保持稳定,这有助于临床应用。训练基于模型的无监督机器学习疼痛解码器以解码来自多区域LFP信号的疼痛。

[0038] 在一个示例性实施方案中,疼痛解码器特别关注低频伽马(30Hz至50Hz)、高频伽马(50Hz至100Hz)和超高频(300Hz至500Hz)频带的频谱特征。计算与频率相关的LFP功率特征,并将其输入至基于例如状态空间模型(SSM)的实时神经疼痛解码器。在存在有害刺激时,SSM会识别ACC或S1中观察到的神经活动(Z分数)相对于基线的相对变化,并使用这种神经活动的变化作为急性疼痛信号的代表。为了优化疼痛检测的特异性,在一个实施方案中,互相关函数(CCF)可以在时间上跟踪S1和ACC中疼痛编码的LFP特征的连贯变化,因为来自皮质区域的并发信号的用户捕捉疼痛的感觉和厌恶成分,以增强全面解码准确性。该CCF结合了分别从ACC和S1LFP特征得出的两个SSM推断Z分数,并通过调整每个区域贡献的相对权重来优化检测性能。对于在线闭环应用,基于CCF的解码器可以自动检测感受伤害信号的发生,以触发PFC的电刺激来治疗疼痛。

[0039] 示例性实施方案描述了一种用于疼痛控制的闭环神经接口,该接口自动检测并治疗疼痛,延迟时间可忽略不计。无需人工干预。疼痛检测由来自多个脑部区域的同时和/或并发记录来驱动,以增强灵敏度和特异性。LFP用于解码疼痛,它提供稳定的信号和始终如一的高解码精度。示例性系统也可以应用于非侵入性EEG记录。深度脑部刺激由疼痛解码器通过疼痛检测来自动触发,并且仅持续很短的一段时间,以最大限度地减少副作用并提高治疗效果。该系统能够有效治疗诱发方疼痛和静息时自发产生的疼痛。该闭环系统还可以适用于其他治疗方式,如超快速药物输送以及脑部、脊髓和/或周围神经系统的电、光或超

声神经调节。本领域技术人员应当理解,示例性实施方案可以适于通过针对略微不同的脑部区域来解码疼痛预期。

[0040] 闭环脑机接口 (BMI) 将感官或运动事件的神经信号与神经调节相连接,以恢复或增强脑部功能,并有可能治疗神经精神障碍。BMI在治疗癫痫以及上、下运动神经元疾病方面已取得了令人鼓舞的成果。然而,由于检测准确的感官信号和提供快速有效的行为反馈存在挑战,它们在感官障碍方面的应用仍然有限。

[0041] 对于BMI设计来说,疼痛既是独特的挑战,也是机遇。慢性疼痛是最常见的感官障碍之一,其被定义为由有害刺激引起的或自发性发生的疼痛的不连续发作。如前所述,目前,慢性疼痛的治疗方案仅限于定期的药物干预或持续性的脊髓或周围神经调节。这些治疗方案没有考虑到个体疼痛发作的确切时间,导致治疗频繁延迟以及治疗不足或过度。尽管从概念上讲,BMI方法非常适合通过选择性地针对不连续的疼痛发作进行疼痛管理,但是解码疼痛信号仍然极具挑战性。与其他感官模式不同,疼痛表征没有单一的目标。

[0042] 在处理疼痛的脑部区域的分布式网络中,已知初级体感皮层 (S1) 编码疼痛的感官辨别方面,包括疼痛的位置、时间和性质,而己知前扣带回皮层 (ACC) 在跨物种的众多研究中在对疼痛的厌恶反应中发挥关键作用。由于疼痛在多个脑部区域中处理,因此解码疼痛的一种有吸引力的策略是整合来自多个区域的神经信号,其中S1和ACC是最相关的目标。然而,本领域技术人员将理解,示例性系统还可以针对其他脑部区域,例如岛叶皮层、丘脑和次级体感皮层 (S2)。

[0043] 当前的BMI应用主要依靠神经元脉冲来产生准确的解码信号。然而,在较长的一段时间内忠实地记录单个峰值可能很困难,而这对于慢性疼痛的临床管理来说是必要的。相比之下,局部场电位 (LFP) 代表来自局部神经元群的阈下突触活动,在慢性电生理记录中相对稳定。虽然LFP的信号稳定性有利于临床应用,但直到最近LFP才开始被用作BMI应用的群体解码尖峰活动的替代品。

[0044] 在治疗目标方面,前额叶皮层 (PFC) 是自上而下控制感官体验的重要中心,来自人类和动物研究的多项证据表明,PFC活动减少会导致慢性疼痛症状。重要的是,已证明刺激PFC中的兴奋性神经元可以快速抑制疼痛退缩反射和对疼痛的厌恶反应,且没有显著的副作用,这支持了PFC作为BMI设计中用于闭环疼痛控制的潜在治疗手段。

[0045] 根据本公开内容的一个示例性实施方案,已经使用来自S1和ACC的记录开发了基于LFP的解码策略,并将其与PFC的光遗传学或电刺激相结合,以形成多区域神经接口。如下文将进一步详细讨论的那样,对本公开内容的示例性基于多区域LFP的脑机接口 (BMI) 的研究表明,示例性实施方案的多区域神经接口可以在很长一段时间内以高灵敏度和特异性为急性和慢性疼痛状况提供镇痛。

[0046] 如图1所示,根据一个示例性实施方案的基多区域于LFP的BMI系统100被设计用于实时检测和治疗疼痛,并且进行了测试,下文将对此进行进一步描述。示例性系统100由用于检测局部场电位 (LFP) 的多个探针102、包括配置为基于LFP检测疼痛发作的疼痛解码器模型106的处理器104以及用于响应于检测到的疼痛发作而递送疼痛调节的刺激设备108组成。如图8所示以及在下文详细描述,可以通过显示器向用户显示示出了脑部区域中检测到的LFP、疼痛的检测和/或疼痛调节的传递的图形用户界面 (GUI)。GUI还可以包括供用户选择的有关LFP检测和疼痛调节传递的选项。

[0047] 在一个示例性实施方案中,探针102可以植入所需的脑部区域(例如ACC和S1)以记录LFP。在一个示例性实施方案中,同时检测ACC和S1中的LFP。然而,本领域技术人员应当理解,如果需要,用户可以选择检测策略(例如,基于ACC、S1或两者的组合)。尽管示例性实施方案示出并描述了探针102被专门植入到ACC和S1区域,但是本领域技术人员应当理解,探针102可以插入到可能产生疼痛信号的脑部的任何所需脑部区域。探针102可以包括例如硅探针阵列,但是可以包括用于检测LFPs的各种探针设备中的任何一种。

[0048] 由探针102检测到的LFP可以经由处理器104进行处理,并发送至疼痛解码器模型106以检测疼痛的发作。在一个示例性实施方案中,疼痛解码器模型106可以是基于状态空间模型进行训练的机器学习模型,如下所述。根据一个示例性实施方案,由疼痛解码器模型106检测到的疼痛触发刺激设备108的神经反馈激活,该刺激设备108可以放置在所需的脑部区域以对其提供刺激来传递疼痛调节。在一个示例性实施方案中,被治疗的脑部区域可以包括前边缘前额叶皮质层(PL-PFC)。刺激设备108可以包括用于提供脑部区域的光遗传激活的光纤和/或配置为对其提供电刺激的电极。如下文所述,对系统100的测试证实,系统100能够基于检测到的LFPs提供对疼痛的实时检测和治疗。

[0049] 处理器104可以被配置为执行计算机可执行指令,该指令用于来自向系统100提供功能的应用程序的操作。例如,处理器104可以包括用于处理检测到的LFP的指令以发送至疼痛解码器模型106。疼痛解码器模型106可以包括基于检测到的LFP用于检测疼痛的发作的指令,并且在检测到疼痛发作时,触发处理器104以激活刺激设备108。然而,应当注意,关于处理器104和/或疼痛解码器模型106描述的功能也可以表示为系统100的单独集成组件、连接至处理器104的模块化组件或可通过一个以上处理器104实现的功能。例如,系统100可以由计算系统网络组成,每一个计算系统都包括一个或多个组件和/或提供上述一个或多个功能。

[0050] 基于S1、ACC和PFC在疼痛处理和调节中的已知作用,通过使用基于来自ACC和S1的并发神经信号的疼痛解码器来触发自由行为大鼠的前边缘PFC(PL-PFC)的治疗刺激,开发了一种用于伤害感受控制的多区域闭环神经接口,如图2至图3所示。如图所示,将硅探针阵列(探针102)植入大鼠前扣带回皮层(ACC)和初级体感皮层(S1),以记录局部场电位(LFP),该局部场电位同时代表阈下局部神经活动。LFP在慢性电生理记录中相对稳定,有利于临床应用,并且它们越来越多地被用作群体解码尖峰活动的替代品。

[0051] 然后处理检测到的LFP信号并将其发送至基于状态空间模型(SSM)的自动解码器(疼痛解码器模型106),以检测疼痛信号的开始。检测到的疼痛发作通过光遗传学或电激活前边缘前额叶皮质层(PL-PFC)触发神经反馈,以通过例如放置在PL-PFC中的光纤和/或电极(刺激设备108)来传递疼痛调节。如图4所示,从这些信号发现,可以读取识别来自ACC和S1的疼痛诱发事件相关电位(ERPs),这表明这两个区域包含伤害感受信号。如下文进一步详细描述的那样,在逐次试验的基础上提取了ERP延迟,结果发现ACC中的ERP峰值延迟平均比S1中的延迟稍长,这表明伤害感受信息在ACC之前到达S1,如图5所示。这些结果支持使用来自S1和ACC的LFP信号来解码疼痛。

[0052] 设计了一种基于模型的无监督学习方法来解码来自多区域LFP信号的疼痛。先前的研究表明,低频伽马(30Hz至50Hz)、高频伽马(50Hz至100Hz)和超高频(300Hz至500Hz)频带的频谱特征与皮质疼痛处理特别相关。超高频功率可以被视为多单元活动的代表。因此,

计算频率相关的LFP功率特征,并将这些特征输入至基于状态空间模型(SSM)的实时神经解码器。如图6所示,对原始LFP信号进行处理,以计算ACC通道的三个带限LFP功率特征: $\{y_{1,k}^{ACC}, y_{2,k}^{ACC}, y_{3,k}^{ACC}\}$ 和S1通道: $\{y_{1,k}^{S1}, y_{2,k}^{S1}, y_{3,k}^{S1}\}$,其中指数k表示第k个时间窗口(面元大小为100ms)。MUA:多单元活动(300Hz至500Hz)。两个状态空间模型(SSM)分别用于从ACC和S1的LFP特征 $\{Y_k^{ACC}\}$ 和 $\{Y_k^{S1}\}$ 独立推断潜在变量 $\{z_k^{ACC}\}$ 和 $\{z_k^{S1}\}$ 。SSM通过具有马尔可夫结构的图形模型来表示,其中每个节点表示一个随机变量,箭头表示两个随机变量之间的统计依赖关系。采用了一种疼痛信号发作的联合检测策略。首先,Z分数来自潜在变量 $\{z_k^{ACC}\}$ 和 $\{z_k^{S1}\}$ (水平虚线表示统计显著性的95%置信区间)。接下来,使用移动平均互相关函数(CCF)计算两个Z分数序列之间的相关性。计算超出统计显著性的区域(水平虚线)来确定变化点。当检测到疼痛发作时,解码器会自动触发光遗传学或DBS刺激以激活PL-PFC。

[0053] 在存在有害刺激的情况下,SSM确定了ACC或S1中观察到的神经活动(Z分数)相对于基线的相对变化,并将这种神经活动变化用作急性疼痛信号的代表。为了优化疼痛检测的特异性,设计了互相关函数(CCF)来追踪S1和ACC中疼痛编码的LFP特征的时间连贯变化,因为使用来自这些皮质区域的并发信号可以捕捉疼痛的感觉和厌恶成分。该CCF结合了从ACC和S1LFP特征分别得出的两个SSM推断的Z分数,并通过调整每个区域贡献的相对权重来优化检测性能。对于在线BMI实验,基于CCF的解码器用于自动检测疼痛信号的开始,以触发PL-PFC的光遗传学或电刺激来控制疼痛。

[0054] 图7示出了基于上述示例性系统100的BMI设计的示意图。图8示出了BMI的示例性GUI,它为用户提供了选择LFP通道的选项,并允许实时可视化LFP信号。如在示例性GUI中所示,用户可以选择检测策略(基于ACC、S1或两者的组合——CCF方法)并更改显著性阈值标准。

[0055] 在一组急性疼痛试验中测试了解码策略。首先,向大鼠后爪施加有害(针刺,PP)或无害(6g von Frey细丝,或vF)机械刺激,同时记录来自ACC和S1对侧区域的LFP。正如预期的那样,大鼠对PP刺激比对vF刺激表现出更高的爪缩回率。在在线实验中,基于多站点记录的SSM解码器成功检测到了有害PP刺激的开始,而不是无害vF刺激的开始。在离线实验中,还比较了使用从ACC、S1或两者组合记录的LFP的检测精度。在后一种情况下,使用CCF方法来调整从ACC或S1推断出的Z分数的权重。结果发现,基于S1、ACC或S1和ACC组合(CCF方法)的LFP,有害刺激(PP)的检测率明显高于无害刺激(6g vF)的检测率。

[0056] 在识别疼痛发作时,仅基于S1或CCF的解码准确度高于仅基于ACC的解码准确度。更重要的是,基于CCF的解码策略在避免误检(在没有有害刺激的情况下的检测)方面明显优于仅基于S1或ACC的策略。如此高的真实检测率和低的误检率对于BMI系统在现实生活中的实施至关重要,并证明了使用多个区域来优化疼痛解码的敏感性和特异性的重要性。

[0057] 对于在线BMI行为实验,使用一些校准试验来训练解码器,然后连续运行解码器以自动检测疼痛信号的开始。将由基于CCF的解码策略产生的误检率与由单区域解码策略产生的误检率进行了比较。结果发现,与单独从两个区域中的任一区域进行检测相比,多区域解码策略可以显著减少误检,进一步验证了示例性多区域解码方法的重要性。

[0058] 对于治疗性BMI应用,信号稳定性至关重要。使用LFP信号的动机是它们随时间的相对稳定性。为了验证这一点,对示例性实施方案的疼痛解码器中使用的LFP信号的可靠性

进行了测试。如图9所示,结果发现,示例性实施方案的基于LFP的策略在三个月内确实保持了较高水平的解码准确度。图9示出了基于LFP解码策略在两个疗程中使用ACC、S1和组合(ACC+S1)信号的误检率比较,第二个疗程发生在第一次疗程3个月后,其中使用配对t检验, $n=5$; $P=0.6183$ (ACC); $p=0.7292$ (S1); 以及 $P=0.8133$ (ACC+S1)。此外,如图10所示,当使用第1天训练的无监督学习算法得出的模型参数时,发现同一模型在第5天能够以高精度检测急性疼痛,这表明模型参数可能不需要频繁的训练或校准。第1天使用了前3次试验来训练SSM的参数。随后在接下来的5天使用相同的参数检测疼痛,其中使用重复测量的单因素方差分析和事后Tukey多重比较检验 $n=5$; $p=0.6888$ 。这种疼痛解码的信号和模型保真度使其在现实世界应用中对慢性神经记录具有吸引力。

[0059] 在建立了示例性实施方案的基于CCF的疼痛解码器的准确性、特异性和可靠性之后,将示例性解码器与PL-PFC的锥体神经元的光遗传学刺激相结合(使用CaMKII启动子来表达视紫红质通道蛋白(ChR2))以形成镇痛BMI。使用条件位置偏好(CPP)试验来评估该BMI如何抑制急性机械诱发疼痛。在预处理阶段,动物花10分钟在两个室之间自由移动。在条件化过程中,每个腔室都与外周(有害或无害)刺激配对,并与BMI或各种对照光遗传学神经刺激方案相结合。在测试阶段,去除外周刺激和神经刺激,并允许大鼠在各个室之间自由移动。如果BMI治疗疼痛,那么大鼠应该偏好与BMI相关的室。通过从大鼠在测试阶段所花费的时间中减去大鼠在预处理阶段在与BMI相关的室中花费的时间来计算CPP评分,作为BMI对减少疼痛厌恶行为的效果的定量衡量标准。

[0060] 首先,将有害PP刺激与BMI触发的PL-PFC光遗传学刺激相结合(BMI+PP)以及PP(与匹配持续时间和强度的PL-PFC随机光遗传学刺激相结合随机神经刺激+PP)进行比较。大鼠更偏好与BMI相关的室,这表明该室减轻急性机械疼痛。随后,在表达黄色荧光蛋白质(YFP)而非ChR2的大鼠身上重复了这一实验,发现用YFP治疗的大鼠并没有感受到疼痛缓解。CPP评分的比较凸显了BMI在镇痛方面的功效。作为阳性对照,将PP递送至爪后直接手动激活PL-PFC(手动PL-PFC刺激+PP)与随机PL-PFC刺激(随机神经刺激+PP)结合PP进行了比较。这里观察到,ChR2大鼠偏好手动PL-PFC激活,而YFP大鼠则不然。

[0061] 结果还表明,BMI的效果与精确手动控制PL-PFC一样好。为了证实这一发现,将存在PP的情况下对PL-PFC的BMI控制,并与存在PP的情况下的PL-PFC的手动控制进行比较,发现大鼠无法区分这两种治疗。最后,为了证明由BMI产生的PL-PFC激活对疼痛的特异性影响,在无害vF刺激下检查了大鼠对BMI的偏好(通过比较BMI+6gvF与随机PL-PFC激活+6gvF),结果发现大鼠对任何一个室都没有表现出偏好。这些结果证明了BMI在提供行为疼痛控制方面具有特异性,且无显著副作用。

[0062] 使用Hargreaves测试对急性热痛进行了示例性的多区域BMI。向大鼠后爪发射两种不同强度的红外(IR)刺激——有害IR 70和无害IR 10。结果发现,当受到IR 70刺激时,100%的大鼠都会缩回爪,而当受到IR 10刺激时,只有不到10%的大鼠会缩回爪。与无害热刺激相比,示例性实施方案的基于多区域LFP的疼痛解码器成功检测到了在有害刺激下缩回爪之前的急性热痛的开始。与机械疼痛的解码类似,基于多区域CCF的疼痛解码器对无害刺激的假阳性检测率明显低于单区域解码($<10\%$),同时对有害刺激保持了较高的(约80%)检测率。接下来,测试了该多区域神经接口在缓解热痛方面的功效。结果发现,在由示例性多区域BMI驱动的神​​经刺激的存在下,痛感性爪缩回的延迟显著增加,并且示例性BMI

在减少痛感性爪缩回方面实现了与手动控制的组成性PL-PFC激活类似的效果。正如预期的那样,表达YFP的对照大鼠没有表现出疼痛缓解,这证明了BMI对急性热痛控制的特异性。

[0063] 接下来,使用众所周知的炎症疼痛模型——完全弗氏佐剂(CFA)模型,测试了这个闭环多区域神经接口,以确定示例性BMI是否也可以治疗慢性疼痛。将CFA注射到大鼠爪内植入记录电极的对侧。经CFA治疗的大鼠表现出持续14天的持续性机械触诱发疼痛,因为它们对6g vF(触诱发性疼痛)刺激的爪缩回率高于0.4g vF(非触诱发性疼痛)刺激。示例性的基于LFP的解码策略可靠地检测到触诱发疼痛发作的开始。同样,多区域解码策略(使用CCF方法)产生了明显较低的误检率,同时保持了相对较高的解码灵敏度。

[0064] 接下来,使用CPP试验测试CFA模型中BMI的抗厌恶作用。触诱发性疼痛6g vF刺激与一个室中的BMI配对,并在另一个室中与匹配持续时间和强度的随机PL-PFC激活配对。表达Chr2的大鼠表现出对与BMI相关的室的偏好;相反,YFP大鼠没有表现出任何室偏好。为了确保该BMI的抗厌恶作用对疼痛的特异性,使用非触诱发性疼痛0.4gvF刺激重复了相同的实验。在这种情况下,Chr2大鼠和YFP大鼠均未表现出对BMI治疗的任何偏好。

[0065] 除了对引发刺激的高灵敏度之外,慢性疼痛的关键病理特征是强直性或自发性疼痛发作。目前,还没有任何试验能够可靠地识别这些发作的发生,这使得治疗方案的决策变得极其困难,从而导致治疗延迟、治疗不足或治疗过度。为了测试该示例性策略,使用经典的CPP设计来揭示CFA治疗的大鼠中的强直性疼痛。在该试验中,其中一个室与多区域BMI配对,另一个室与随机PL-PFC光遗传学刺激配对。虽然没有给予外周刺激,但大鼠长时间进行条件反射以揭示强直性疼痛发作。使用有害刺激(PP)训练示例性多区域解码器。然后,经过训练的解码器可以在没有外周刺激的情况下自动检测强直性疼痛事件。

[0066] 在条件反射过程中,一个室具有示例性实施方案的BMI,其使用自动强直性疼痛检测来触发光遗传学PL-PFC激活,另一个室具有匹配持续时间和强度的随机PL-PFC刺激。结果发现,经过条件反射后,经CFA治疗的大鼠更偏好与BMI相关的室,这表明与随机的PL-PFC刺激相比,这种治疗更有可能针对强直性疼痛发作。经YFP治疗的对照大鼠没有表现出这种偏好。CPP评分进一步量化了BMI在减少慢性强直性疼痛厌恶反应方面的功效。这些结果有力地表明,示例性的多区域神经接口可以及时有效地治疗自发性疼痛。最后,测试了BMI的抗触诱发疼痛作用。结果发现,示例性BMI的应用显著降低了CFA治疗的大鼠的机械性异常性疼痛,进一步验证了示例性神经接口的镇痛功效。

[0067] 虽然光遗传学可以提供针对特定细胞类型的刺激,但目前还不能用于临床应用。为了提高示例性BMI的转化价值,用电深度脑刺激(DBS)替代PL-PFC的光遗传学刺激,该技术已安全地应用于人体。PL-PFC的电刺激与示例性的基于多区域LFP的解码器相结合,以产生闭环BMI触发的DBS。首先,进行CPP试验来评估BMI触发的DBS在治疗急性机械疼痛方面的功效。结果发现,当呈现重复的有害刺激(PP)时,大鼠更偏好与BMI相关的室,而不是与随机时间的DBS配对的室,这表明示例性的BMI触发的DBS产生了机械疼痛缓解。

[0068] 此外,该BMI减轻Hargreaves测试中的急性热痛。接下来,评估了BMI触发的DBS在治疗慢性疼痛方面的功效。结果发现,该示例性系统显著降低了CFA治疗的大鼠的机械性触诱发疼痛。CPP是在触诱发性疼痛诱发刺激(6g vF)存在的情况下进行的。结果发现,当呈现这种触诱发性疼痛刺激时,CFA治疗的大鼠更偏好与BMI配对的室,而不是与随机时间的DBS配对的室,这表明神经接口减少了疼痛厌恶。最后,对自发性疼痛进行了CPP试验。使用触诱

发性疼痛6g vF刺激来训练示例性多区域解码器,并且随后允许解码器在条件化阶段自动检测强直性疼痛发作并触发治疗性DBS。结果发现,经过条件反射后,经CFA治疗的大鼠更偏好与BMI触发的DBS配对的室,而不是随机提供的DBS。同样地,当将用BMI触发的DBS进行条件反射与不用DBS进行条件反射比较时,发现经CFA治疗的大鼠更偏好与BMI相关的室。这些结果表明,BMI触发的DBS可以抑制强直性疼痛。为了确保这种BMI触发的DBS不会产生严重的副作用,检查了刺激对运动的影响,结果发现没有影响。

[0069] 如上所述,系统100的基于多区域LFP的神经接口的研究被设计为一种新颖的镇痛输送方法。示例性系统100利用来自多个脑部区域的记录来增强疼痛解码的特异性;它随时间而稳定,并且与当前的人体脑电图(EEG)或皮质层电图(ECoG)记录设备兼容。已表明,这种接口几乎可以立即缓解疼痛。虽然使用具有锥体PL-PFC神经元光遗传学刺激的示例性神经接口支持细胞类型特异性,并允许其用于各种机制探究,但其在DBS方面的成功进一步为闭环疼痛控制的临床应用开辟了可能性。

[0070] 脑中没有一个单独的区域专门处理疼痛信息。相反,不同的脑部区域处理疼痛的不同方面。为了应对准确检测疼痛的挑战,本研究采用了适应疼痛体验的这种独特的多维性质的策略。特别地,示例性的神经接口设计基于从多个脑部区域同时记录的神经信号来解码疼痛。已知来自外周的上升疼痛信号终止于ACC和S1。众所周知,ACC可以处理遍及不同物种的疼痛的情感成分,该区域的神经活动此前曾被用来解码疼痛的强度和持续时间。同时,S1以躯体方式提供疼痛的关键感官信息。先前的研究进一步证明,这两个脑部区域之间的信息流整合了感官和情感信息,从而产生整体的疼痛体验。在示例性系统100的测试中,多区域神经接口在治疗急性和慢性疼痛方面的成功证明了基于来自S1和ACC的并发信号的解码的特异性。同时,在机械层面,上述测试的结果也验证了这两个区域如何共同对疼痛体验产生重要贡献。

[0071] 所述研究的另一个关键进展是使用LFP实时解码疼痛。尽管尖峰在单个神经元水平上提供特定的信号,但它们在自由活动的动物和人体中长期不太稳定。相比之下,LFP为神经读出提供了另一种解决方案。在当前描述的研究中,LFP在三个月的时间内被可靠地记录下来。这种信号稳定性使得LFP能够在长期记录条件下用于BMI应用,这对于慢性疼痛和类似神经精神疾病的管理至关重要。值得注意的是,示例性解码模型(疼痛解码器模型106)在训练后五天内保持稳定。本模型的稳健性可能是信号稳定性和多区域解码的结合的结果,并且它展示出未来临床转化的前景。

[0072] 大量研究表明,缘前PFC通过自上而下的投射以及向其他皮质区域的投射来提供疼痛抑制。示例性实施方案使用该区域作为神经接口的治疗臂,因为它是少数能够调节疼痛的感官和情感成分的神经结构之一,特别是在疼痛输入的背景下。示例性BMI在抑制感官退缩和疼痛厌恶方面的成功确认了这一选择。在啮齿动物缘前PFC与灵长类动物背外侧PFC之间存在功能同源性,因此示例性神经接口可以适应背外侧PFC,为慢性疼痛患者提供基于需求的治疗。

[0073] 本领域技术人员应当理解,虽然在上述研究中仍然存在误检,但它们可能是由S1和ACC中的神经元放电的非特异性和/或由自由行为大鼠的神经信号的非平稳性造成的。然而,已表明通过整合在疼痛处理中具有互补作用的两个不同脑部区域的神经活动,可以最大限度地减少误检并提高特异性。这种使用来自多个脑部区域的信号来解码疼痛的方法支

持了疼痛体验的多维性。除了其他行为功能外,每个皮质区域(例如S1或ACC)还可能处理疼痛的独特方面。然而,在疼痛发作期间,多个脑部区域必须同时激活/失活,因此基于疼痛网络多个节点的活动的解码器更有可能提高特异性。这种解码方法可以轻松扩展到包含其他脑部结构,例如岛叶,以进一步提高解码特异性。在未来的研究中,神经信号还可以与实时行为分析相结合,以实现更敏感、更具体的疼痛检测。

[0074] PFC具有多种功能。因此,通过PFC刺激实施的神经调节治疗可能会产生非特异性效果。非特异性副作用是神经调节的普遍问题,事实上,在现有的DBS临床应用中观察到了非特异性副作用。有两种策略可减少非特异性影响:针对高度疼痛特异性的神经结构或神经元群,或将治疗限制在限定的时间段内。目前,尚无任何已知的中枢神经系统靶点能够可靠地治疗疼痛且无任何副作用。在本研究中,采用了第二种策略:基于需求的示例性闭环方法通过将神经调节直接限制在所检测到的疼痛发作的持续时间内来减少副作用。结果,没有观察到严重的行为缺陷。未来发现的具有特定疼痛调节功能的神经元群体可能会适应治疗接口,以进一步提高治疗的特异性,并最大限度地减少副作用。同时,示例性BMI也可以用来促进这样的发现。

[0075] 总之,系统100的多区域神经接口的设计和测试表明它能够可靠地检测和治疗疼痛。使用稳定的LFP信号能够实现长期使用,同时也使疼痛解码器与ECoG甚至EEG记录兼容。鉴于EEG或ECoG记录和DBS的临床可行性,我们技术的改进可以为患有慢性衰弱性疼痛的患者的治疗打开新的大门。

[0076] 对示例性闭环疼痛检测和治疗系统的附加改进可以包括,例如,使用来自疼痛处理区域(例如ACC和S1)的神经信号来训练示例性疼痛解码器106。从未知处理疼痛信号的区域所记录的信号可以用作阴性对照。使用此类阴性对照可以进一步增强疼痛解码的特异性。在进一步的示例性实施方案中,可以调整示例性算法中的疼痛解码的阈值。因此,可以为每个个体受试者建立不同的模型,以实现高灵敏度、中等灵敏度或低灵敏度的疼痛解码。在这些情况下,示例性解码器106和后续治疗可以实现不同水平的敏感性和特异性。这种模型调整可以很容易地在临床前模型以及疼痛患者中进行。在临床环境中,参与的受试者可以确定哪种敏感度水平最适合其临床需要。

[0077] 除了PFC之外,系统100的示例性刺激设备108还可以布署到其他脑部区域来治疗疼痛。这些区域包括但不限于初级运动皮层、ACC或中脑水管周围灰质或丘脑。示例性解码策略可以应用于其他疼痛处理脑部区域,例如岛叶皮层,或岛叶皮层和ACC的组合。在另一示例性实施方案中,解码分析可以从基于LFP测量扩展至颅内EEG信号(可能对具有深度电极植入的癫痫患者可用)。

[0078] 提供上述研究结果证实,基于系统100的方法200(如图11所示)可以用于检测和治疗疼痛。在步骤210中,通过探针102检测来自患者的多个脑部区域的神经信号。如上所述,这些神经信号包括来自脑部区域的已证明可指示疼痛的LFP。在一个示例性实施方案中,这些脑部区域包括ACC和S1。然而,本领域技术人员应当理解,可以另外或替代地检测和接收来自其他脑部区域的神经信号。

[0079] 在步骤220中,处理器104处理检测到的LFP,使得在步骤230中,处理后的LFP数据可以发送至疼痛解码器模型106。在一个示例性实施方案中,处理器可以计算LFP的频率相关功率特征(步骤220),如上所述,并将这些功率特征输入至疼痛解码器模型106(步骤

230)。在步骤240中,疼痛解码器模型106能够识别指示疼痛的相对变化。如果检测到疼痛,则在步骤250中触发脑部区域的刺激来治疗疼痛。具体地,处理器104可以触发刺激设备108的激活,刺激设备108例如包括光纤和/或电极,以对脑部区域提供光刺激和/或电刺激。如上所述,脑部区域可以包括例如前额叶皮层。

[0080] 如果没有检测到疼痛,方法200继续如上所述监测脑部。此外,在识别出疼痛并刺激脑部区域后,方法200继续实时监测和治疗疼痛。

[0081] 对于本领域技术人员来说显而易见的是,在不脱离本公开内容的精神或范围的情况下,可以对所公开的示例性实施方案和方法以及替代方案进行各种修改。因此,本公开内容旨在覆盖这些修改和变化,只要它们在所附权利要求及其等同物的范围内。

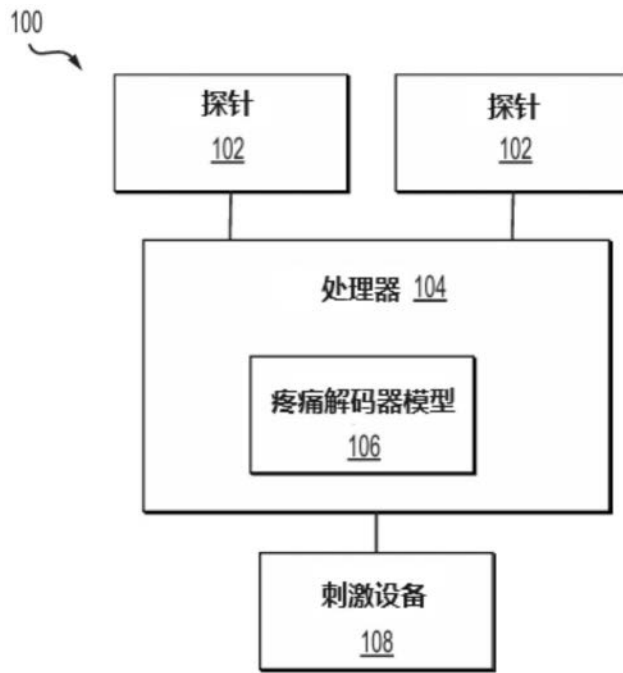


图1

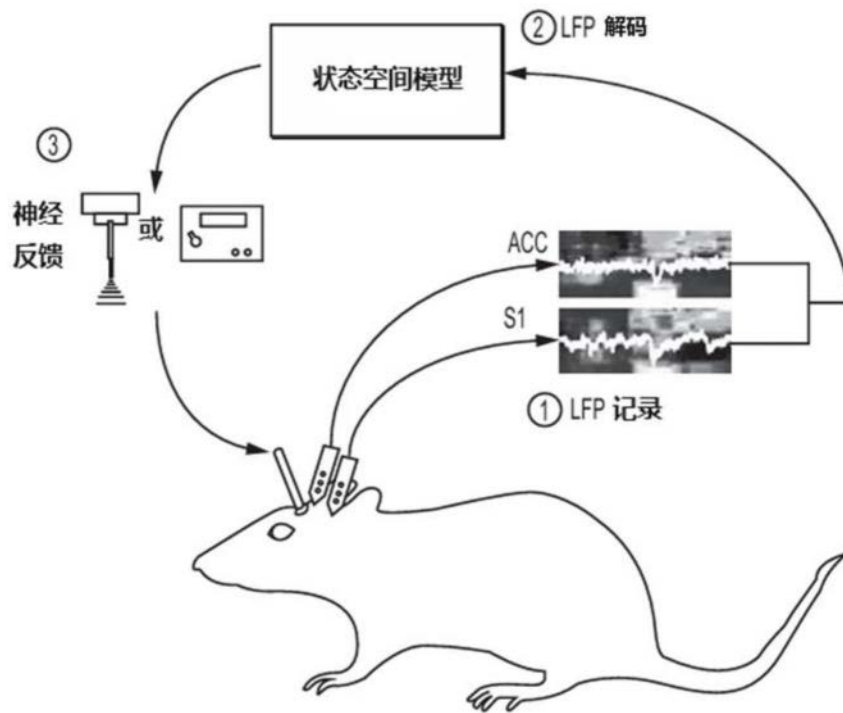


图2

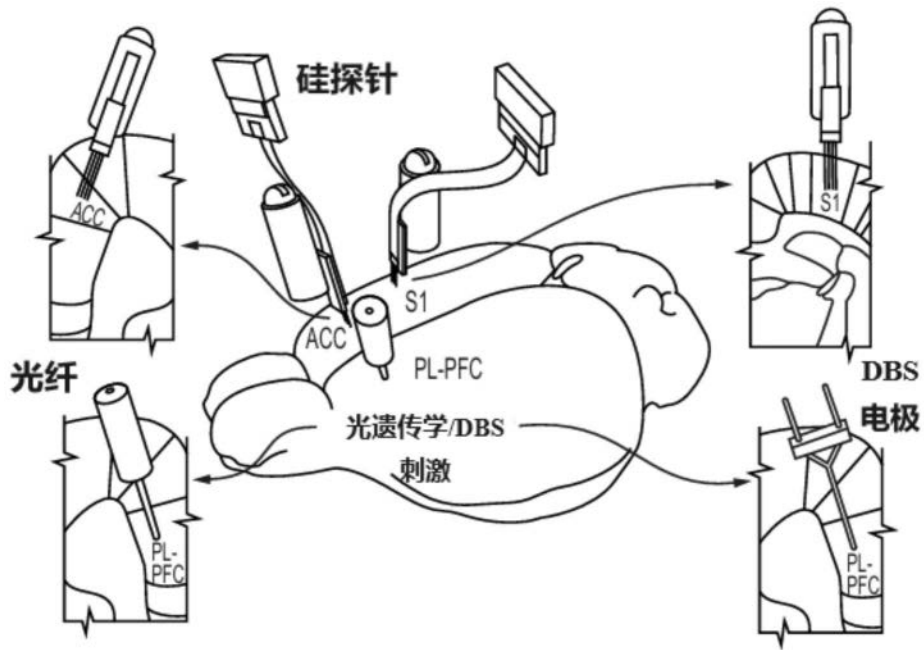


图3

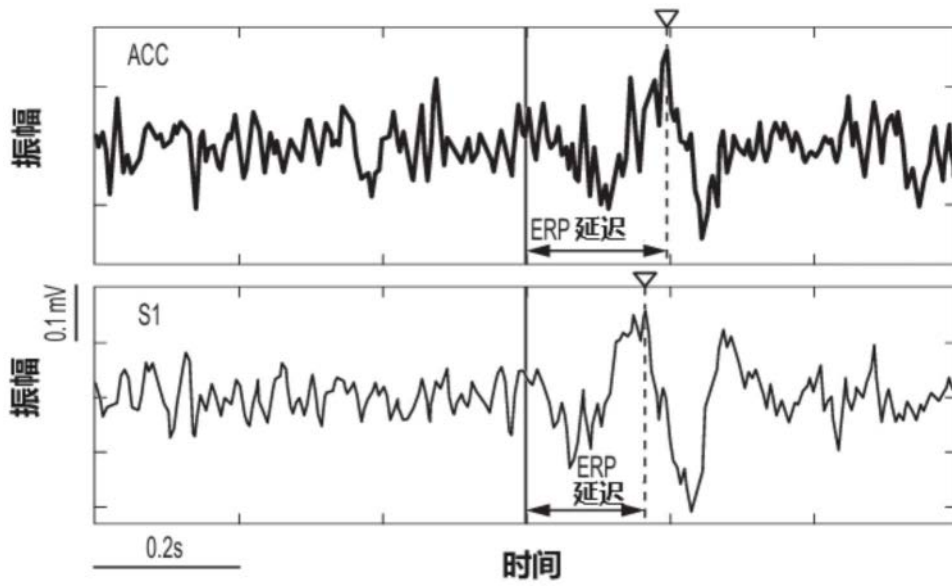


图4

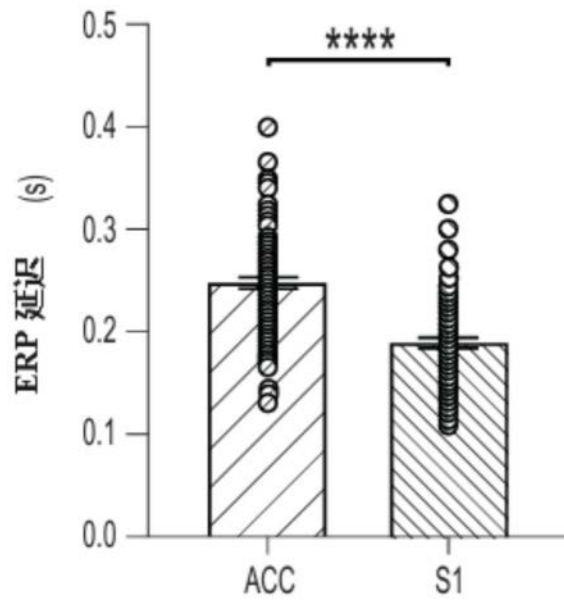


图5

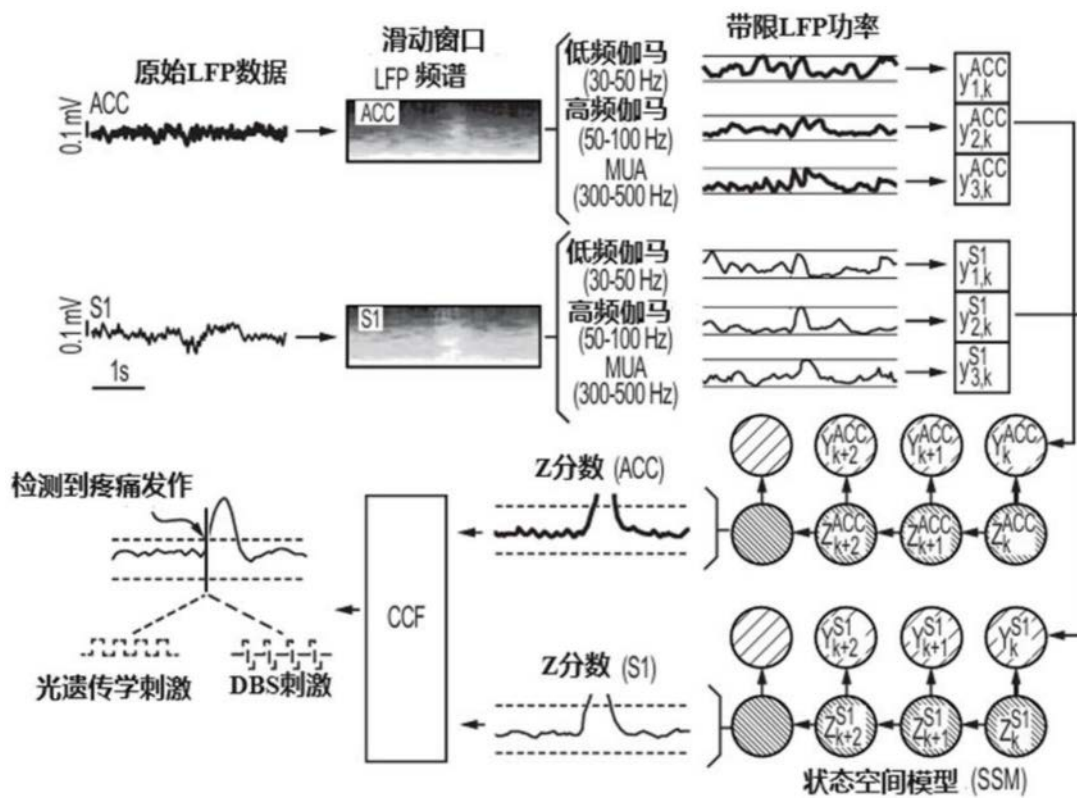


图6

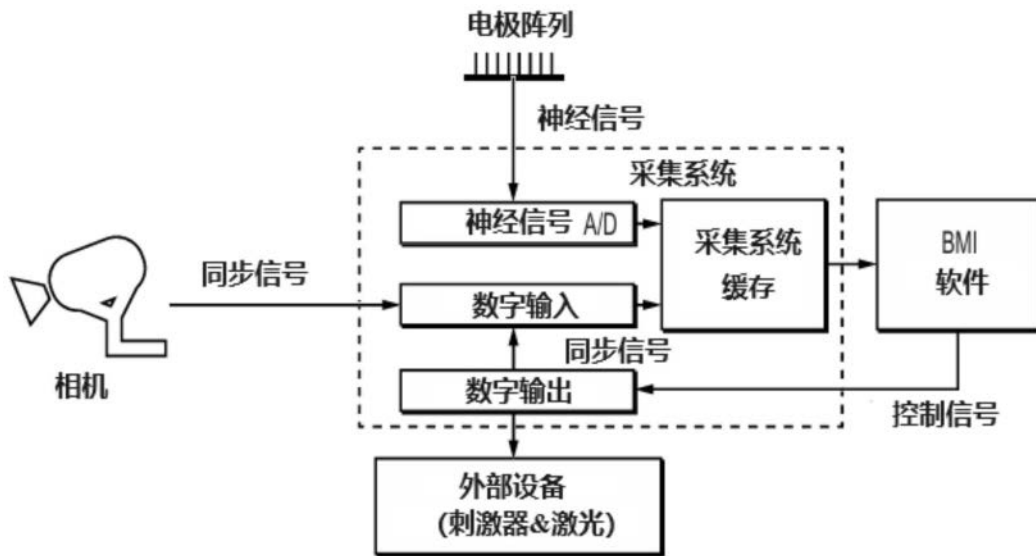


图7

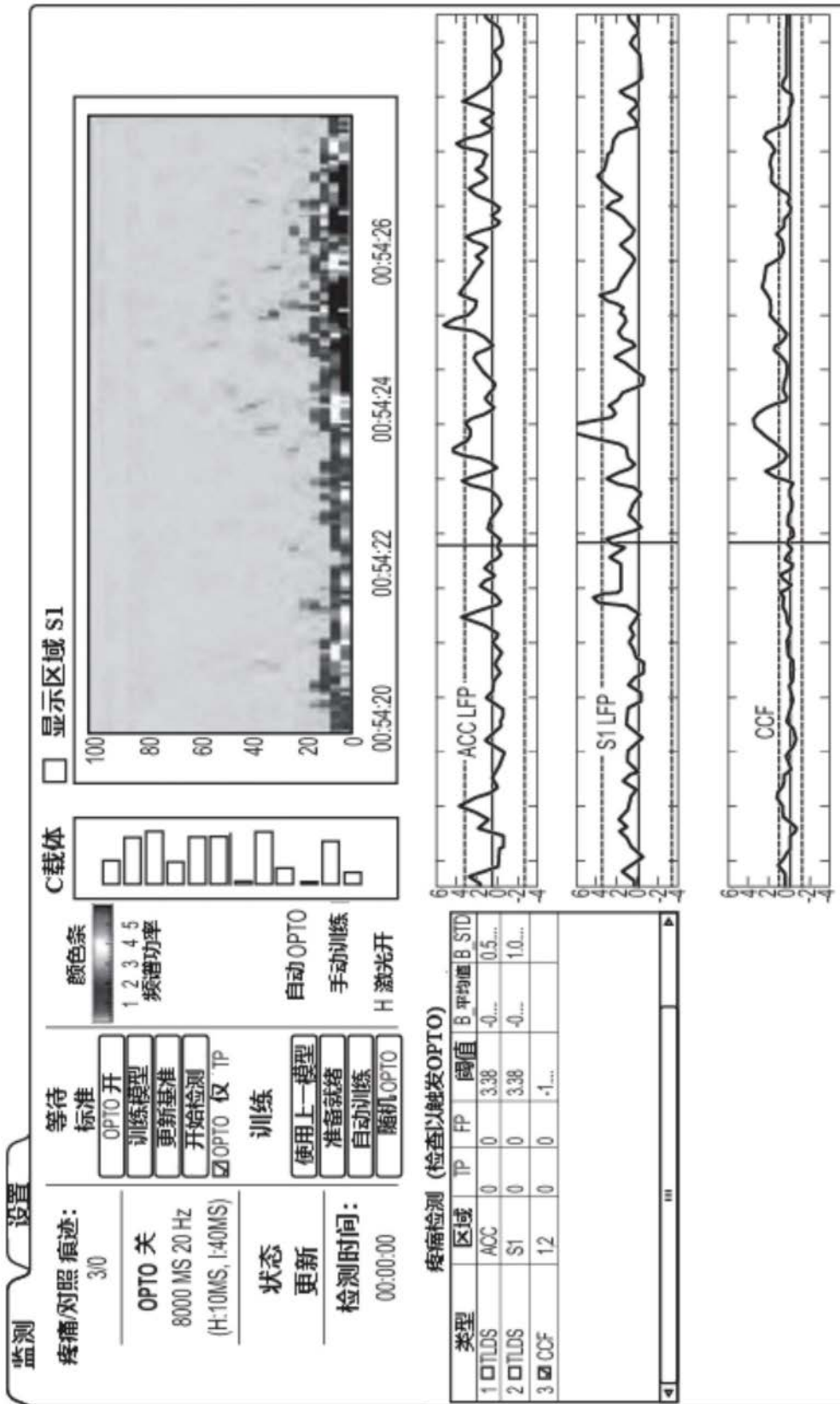


图8

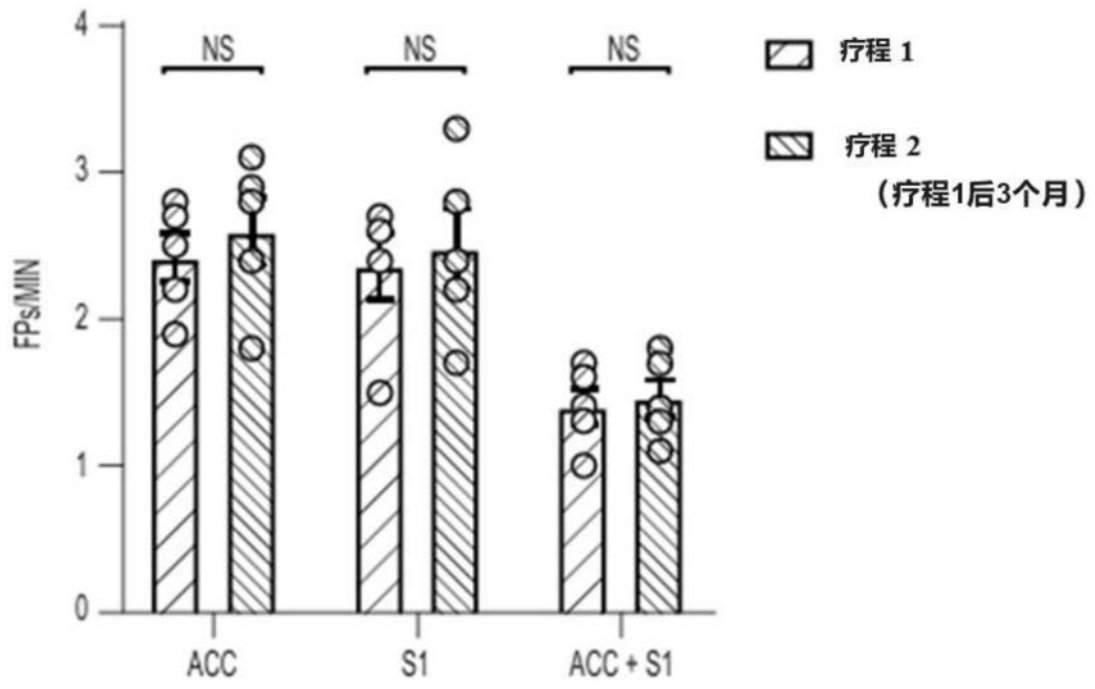


图9

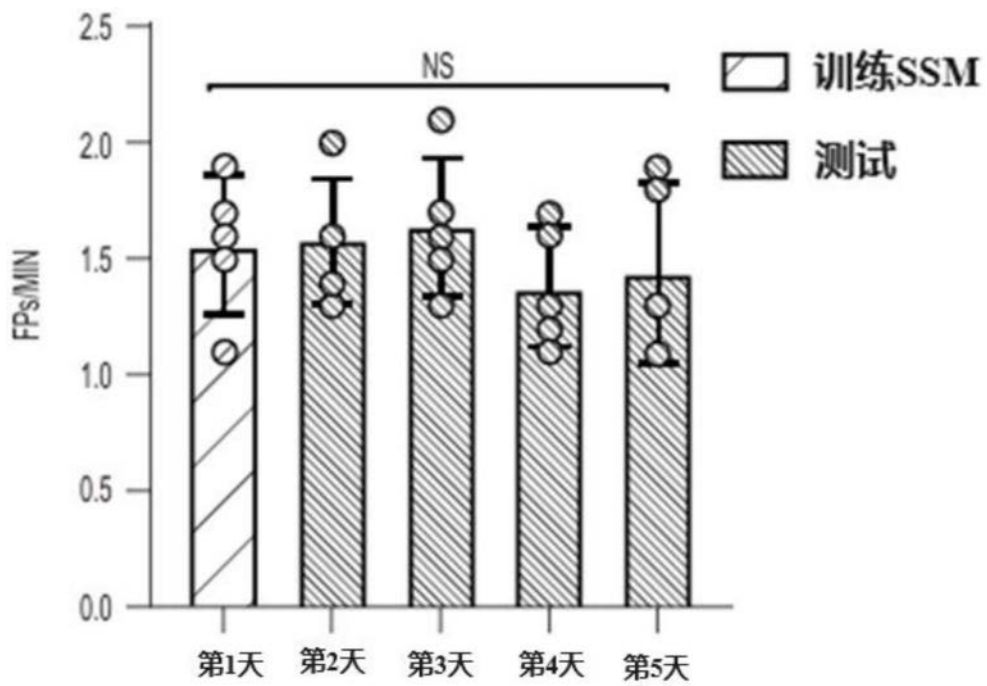


图10

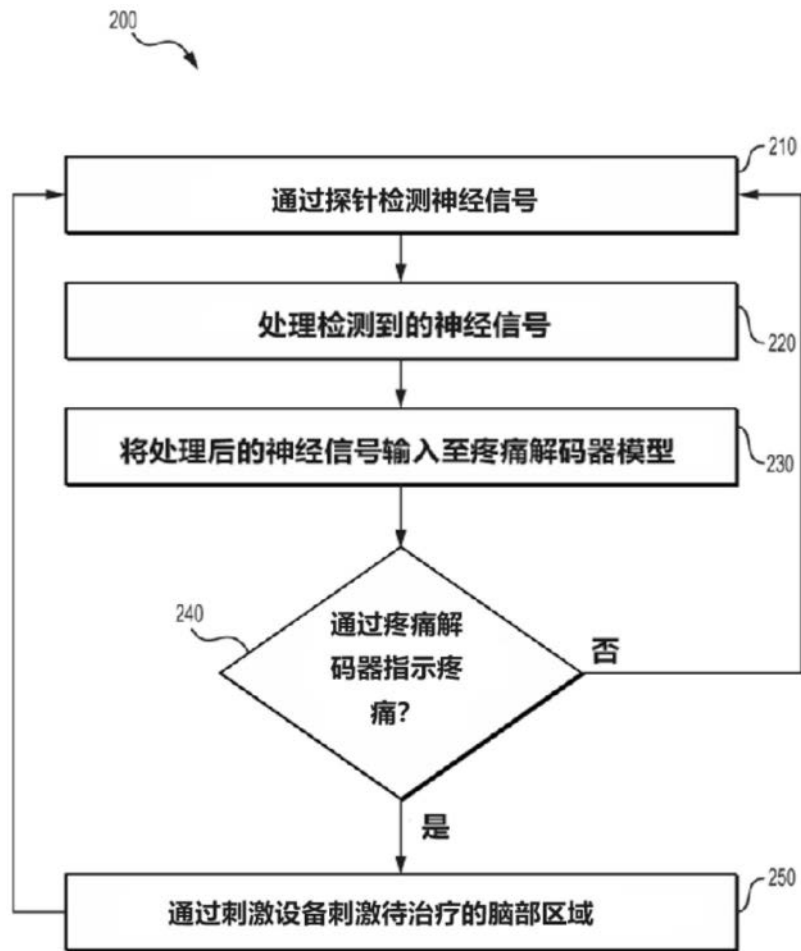


图11