



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120112330 A

(43) 申请公布日 2025. 06. 06

(21) 申请号 202380074531.2

P·H·斯蒂普尔科夫斯基

(22) 申请日 2023.10.26

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

(30) 优先权数据

司 31100

63/420,278 2022.10.28 US

专利代理师 陈颖 周全

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2025.04.22

A61N 1/36 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61N 1/05 (2006.01)

PCT/US2023/077832 2023.10.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/092079 EN 2024.05.02

(71) 申请人 美敦力公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 K·N·哈格曼 R·A·莫利纳

E·J·彼德森

S·R·斯坦斯拉斯基

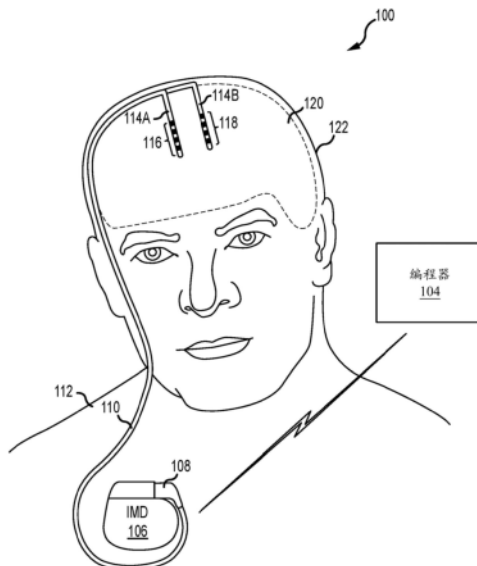
权利要求书3页 说明书23页 附图10页

(54) 发明名称

使用诱发共振神经活动 (ERNA) 检测深部脑刺激 (DBS) 的神经状态变化

(57) 摘要

提供了一种用于检测深部脑刺激的神经状态变化的系统。在一些实施方案中,该系统可以使用第一多个刺激参数在第一时间实例处将电刺激信号施加到患者的解剖元件。该系统可以基于使用该第一多个刺激参数施加该电刺激信号来监测感测信号。在一些实施方案中,该系统可以基于该感测信号来确定该患者存在神经状态。因此,该系统可以使用对应于所确定的神经状态的第二多个刺激参数在该第一时间实例的后续时间实例处将该电刺激信号施加到该解剖元件。在一些实施方案中,该感测信号可以包括诱发共振神经活动信号、局部场电位信号、高频振荡信号或它们的组合。



1. 一种用于检测深部脑刺激 (DBS) 的神经状态变化的系统,所述系统包括:
信号生成器,所述信号生成器被配置为生成电刺激信号;
一条或多条引线,所述一条或多条引线耦合到所述信号生成器,所述一条或多条引线被配置为将所生成的电刺激信号携带到患者的解剖元件;
相应多个电极,所述相应多个电极设置在所述一条或多条引线的远侧端部处,所述相应多个电极被配置为被植入所述解剖元件中并且至少部分地基于被植入所述解剖元件中而将所生成的电刺激信号施加到所述解剖元件;
处理器;以及
存储器,所述存储器存储用于由所述处理器处理的数据,所述数据在被处理时使所述处理器:
使所述信号生成器至少部分地基于多个刺激参数来在第一时间实例处经由所述一条或多条引线和所述相应多个电极向所述解剖元件提供所生成的电刺激信号;
至少部分地基于使用所述多个刺激参数施加所生成的电刺激信号来监测感测信号,所述感测信号包括施加所生成的电刺激信号的诱发响应;
至少部分地基于所述感测信号来确定所述患者存在神经状态;以及
使所述信号生成器至少部分地基于一个或多个刺激参数来在所述第一时间实例的后续时间实例处经由所述一条或多条引线和所述相应多个电极向所述解剖元件提供所生成的电刺激信号,所述一个或多个刺激参数对应于所确定的神经状态。
2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述存储器存储用于由所述处理器处理的另外的数据,所述另外的数据在被处理时使所述处理器:
确定多个神经状态中的每个神经状态的相应刺激参数,所述相应刺激参数被配置用于当确定所述患者存在相对应神经状态时向所述解剖元件提供所生成的电刺激信号。
3. 根据权利要求2所述的系统,其中所述存储器存储用于由所述处理器处理的另外的数据,所述另外的数据在被处理时使所述处理器:
在使用与所确定的神经状态相对应的所述一个或多个刺激参数将所生成的电刺激信号施加到所述解剖元件之后,监测所述感测信号的附加实例;
至少部分地基于所述感测信号的所述附加实例来确定从所确定的神经状态到所述多个神经状态中的附加神经状态的神经状态变化;以及
使所述信号生成器至少部分地基于所确定的神经状态变化来使用所述相应刺激参数中的一个或多个附加刺激参数经由所述一条或多条引线和所述相应多个电极向所述解剖元件提供所生成的电刺激信号,所述一个或多个附加刺激参数对应于所述附加神经状态。
4. 根据权利要求3所述的系统,其中所述存储器存储用于由所述处理器处理的另外的数据,所述另外的数据在被处理时使所述处理器:
至少部分地基于所确定的神经状态变化来向所述患者可访问的用户接口发送通知。
5. 根据权利要求3所述的系统,其中所述神经状态变化是至少部分地基于以下各项来确定的:检测到的来自所述感测信号的所述附加实例的共振频率的移位、所述感测信号的所述附加实例的峰-谷振幅、所述感测信号的所述附加实例的阻尼、所述感测信号的所述附加实例的共振峰的数量或它们的组合。
6. 根据权利要求2所述的系统,其中所述一个或多个参数是从用于至少部分地基于确

定所述患者存在所述神经状态而施加所生成的电刺激信号的所述相应刺激参数中选择的。

7. 根据权利要求2所述的系统, 其中所述相应刺激参数包括用于当确定所述患者存在所述相对应神经状态时施加所生成的电刺激信号的频率、振幅、脉冲宽度、刺激电极、附加参数或它们的组合。

8. 根据权利要求2所述的系统, 其中所述多个神经状态包括清醒状态、睡眠状态、用药状态、停药状态、麻醉深度状态、疾病进展状态、药物洗入状态、药物洗出状态、运动状态、所述患者的姿势或不同的神经状态。

9. 根据权利要求1所述的系统, 其中所述存储器存储用于由所述处理器处理的另外的数据, 所述另外的数据在被处理时使所述处理器:

在使用与所确定的神经状态相对应的所述一个或多个刺激参数施加所生成的电刺激信号之后接收反馈;

至少部分地基于所接收的反馈来调整所述一个或多个刺激参数中的一个或多个参数; 以及

使所述信号生成器在确定所述患者存在所述神经状态的后续实例内至少部分地基于所述一个或多个调整后的参数经由所述一条或多条引线 and 所述相应多个电极向所述解剖元件提供所生成的电刺激信号。

10. 根据权利要求9所述的系统, 其中所述一个或多个参数由所述信号生成器至少部分地基于深度学习模型和/或预定算法自主地调整、由临床医生和/或所述患者手动地调整或它们的组合。

11. 根据权利要求9所述的系统, 其中所述反馈包括从所述患者接收的输入, 所述输入指示当使用用于所确定的神经状态的所述一个或多个刺激参数将所生成的电刺激信号施加到所述解剖元件时所述患者经历的满意水平、从加速度计接收的信息、所述感测信号的快照、症状生物标记或它们的组合。

12. 根据权利要求1所述的系统, 其中所述存储器存储用于由所述处理器处理的另外的数据, 所述另外的数据在被处理时使所述处理器:

计算所述感测信号的稳态行为, 其中所述多个刺激参数至少部分地基于所述稳态行为来确定。

13. 根据权利要求12所述的系统, 其中至少部分地基于检测到所述感测信号相对于所述稳态行为的变化来确定所述患者存在所述神经状态。

14. 根据权利要求1所述的系统, 其中在被处理时使所述处理器监测所述感测信号的存储在所述存储器中的所述数据使所述系统:

使所述信号生成器使用多个脉冲的突发经由所述一条或多条引线 and 所述相应多个电极向所述解剖元件提供所生成的电刺激信号;

使所述信号生成器在所述多个脉冲的所述突发之后将所生成的电刺激信号的施加暂停某一段时间段; 以及

在所述时间段期间捕获所述患者的神经响应, 其中所述感测信号包括所述神经响应。

15. 根据权利要求1所述的系统, 其中所述感测信号包括诱发共振神经活动信号、局部场电位信号、高频振荡信号或它们的组合。

16. 根据权利要求1所述的系统, 其中所述感测信号包括局部场电位 (LFP)、诱发共振神

经活动(ERNA)信号或它们的组合。

17.根据权利要求1所述的系统,其中所述信号生成器是植入式医疗装置、编程器或两者的一部分。

18.一种用于检测深部脑刺激(DBS)的神经状态变化的系统,所述系统包括:

处理器;和

存储器,所述存储器存储用于由所述处理器处理的数据,所述数据在被处理时使所述处理器:

发送指令以使用多个刺激参数在第一时间实例处向患者的解剖元件提供电刺激信号;

至少部分地基于使用所述多个刺激参数施加所述电刺激信号来监测感测信号,所述感测信号包括施加所生成的电刺激信号的诱发响应;

至少部分地基于所述感测信号来确定所述患者存在神经状态;以及

发送指令以使用一个或多个刺激参数在所述第一时间实例的后续时间实例处向所述解剖元件提供所述电刺激信号,所述一个或多个刺激参数对应于所确定的神经状态。

19.根据权利要求16所述的系统,其中所述存储器存储用于由所述处理器处理的另外的数据,所述另外的数据在被处理时使所述处理器:

确定多个神经状态中的每个神经状态的相应刺激参数,所述相应刺激参数被配置用于当确定所述患者存在相对应神经状态时向所述解剖元件施加所述电刺激信号。

20.一种用于检测深部脑刺激(DBS)的神经状态变化的系统,所述系统包括:

信号生成器,所述信号生成器被配置为生成电刺激信号;

一条或多条引线,所述一条或多条引线耦合到所述信号生成器,所述一条或多条引线被配置为将所生成的电刺激信号携带到患者的解剖元件;以及

相应多个电极,所述相应多个电极设置在所述一条或多条引线的远侧端部处,所述相应多个电极被配置为被植入所述解剖元件中并且至少部分地基于被植入所述解剖元件中而将所生成的电刺激信号施加到所述解剖元件,其中所述信号生成器被配置为至少部分地基于与所述患者的神经状态相对应的一个或多个刺激参数经由所述一条或多条引线和所述相应多个电极向所述解剖元件提供所生成的电刺激信号。

使用诱发共振神经活动(ERNA)检测深部脑刺激(DBS)的神经状态变化

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年10月28日提交的美国临时申请第63/420,278号的权益,该申请全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0003] 本公开整体涉及电刺激治疗,并且具体地涉及深部脑刺激(DBS)治疗。

[0004] 医疗装置可为外部的或植入的,并且可用于将电刺激治疗递送至患者的各个组织位点以治疗多种症状或病症,诸如慢性疼痛、震颤、帕金森氏病、其他运动障碍、癫痫、尿失禁或大便失禁、性功能障碍、肥胖症或胃轻瘫。一种医疗装置通过一条或多条引线递送电刺激治疗,所述引线包括位于与患者的大脑、脊髓、骨盆神经、周围神经或胃肠道相关联的目标位置附近的电极。电刺激用于不同的治疗应用,诸如DBS、脊髓刺激(SCS)、骨盆刺激、胃刺激或外周神经场刺激(PNFS)。

发明内容

[0005] 本公开的示例方面包括:

[0006] 一种用于检测DBS的神经状态变化的系统,该系统包括:信号生成器,该信号生成器被配置为生成电刺激信号;一条或多条引线,所述一条或多条引线耦合到所述信号生成器,所述一条或多条引线被配置为将所生成的电刺激信号携带到患者的解剖元件;相应多个电极,所述相应多个电极设置在所述一条或多条引线的远侧端部处,所述相应多个电极被配置为被植入所述解剖元件中并且至少部分地基于被植入所述解剖元件中而将所生成的电刺激信号施加到所述解剖元件;处理器;以及存储器,该存储器存储用于由该处理器处理的数据。在一些实施方案中,该数据在被处理时可以使该处理器:使该信号生成器至少部分地基于多个刺激参数来在第一时间实例处经由该一条或多条引线和该相应多个电极向该解剖元件提供所生成的电刺激信号;至少部分地基于使用该多个刺激参数施加所生成的电刺激信号来监测感测信号,该感测信号包括施加所生成的电刺激信号的诱发响应;至少部分地基于该感测信号来确定该患者存在神经状态;以及使该信号生成器至少部分地基于一个或多个刺激参数来在该第一时间实例的后续时间实例处经由该一条或多条引线和该相应多个电极向该解剖元件提供所生成的电刺激信号,该一个或多个刺激参数对应于所确定的神经状态。

[0007] 本文各方面中的任一方面,其中该存储器存储用于由该处理器处理的另外的数据,该另外的数据在被处理时使该处理器:确定多个神经状态中的每个神经状态的相应刺激参数,该相应刺激参数被配置用于当确定该患者存在相对应神经状态时向该解剖元件提供所生成的电刺激信号。

[0008] 本文各方面中的任一方面,其中该存储器存储用于由该处理器处理的另外的数据,该另外的数据在被处理时使该处理器:在使用与所确定的神经状态相对应的该一个或

多个刺激参数将所生成的电刺激信号施加到该解剖元件之后,监测该感测信号的附加实例;至少部分地基于该感测信号的该附加实例来确定从所确定的神经状态到该多个神经状态中的附加神经状态的神经状态变化;以及使该信号生成器至少部分地基于所确定的神经状态变化来使用该相应刺激参数中的一个或多个附加刺激参数经由该一条或多条引线 and 该相应多个电极向该解剖元件提供所生成的电刺激信号,该一个或多个附加刺激参数对应于该附加神经状态。

[0009] 本文各方面中的任一方面,其中该存储器存储用于由该处理器处理的另外的数据,该另外的数据在被处理时使该处理器:至少部分地基于所确定的神经状态变化来向该患者可访问的用户接口发送通知。

[0010] 本文各方面中的任一方面,其中该神经状态变化是至少部分地基于以下各项来确定的:检测到的来自该感测信号的该附加实例的共振频率的移位、该感测信号的该附加实例的峰-谷振幅、该感测信号的该附加实例的阻尼、该感测信号的该附加实例的共振峰的数量或它们的组合。

[0011] 本文各方面中的任一方面,其中该一个或多个参数是从用于至少部分地基于确定该患者存在该神经状态而施加所生成的电刺激信号的该相应刺激参数中选择的。

[0012] 本文各方面中的任一方面,其中该相应刺激参数包括用于当确定该患者存在该相对应神经状态时施加所生成的电刺激信号的频率、振幅、脉冲宽度、刺激电极、附加参数或它们的组合。

[0013] 本文各方面中的任一方面,其中该多个神经状态包括清醒状态、睡眠状态、用药状态、停药状态、麻醉深度状态、疾病进展状态、药物洗入状态、药物洗出状态、运动状态、该患者的姿势或不同的神经状态。

[0014] 本文各方面中的任一方面,其中该存储器存储用于由该处理器处理的另外的数据,该另外的数据在被处理时使该处理器:在使用与所确定的神经状态相对应的该一个或多个刺激参数施加所生成的电刺激信号之后接收反馈;至少部分地基于所接收的反馈来调整该一个或多个刺激参数中的一个或多个参数;以及使该信号生成器在确定该患者存在该神经状态的后续实例内至少部分地基于该一个或多个调整后的参数经由该一条或多条引线 and 该相应多个电极向该解剖元件提供所生成的电刺激信号。

[0015] 本文各方面中的任一方面,其中该一个或多个参数由该信号生成器至少部分地基于深度学习模型和/或预定算法自主地调整、由临床医生和/或该患者手动地调整或它们的组合。

[0016] 本文各方面中的任一方面,其中该反馈包括从该患者接收的输入,该输入指示当使用用于所确定的神经状态的该一个或多个刺激参数将所生成的电刺激信号施加到该解剖元件时该患者经历的满意水平、从加速度计接收的信息、该感测信号的快照、症状生物标记或它们的组合。

[0017] 本文各方面中的任一方面,其中该存储器存储用于由该处理器处理的另外的数据,该另外的数据在被处理时使该处理器:计算该感测信号的稳态行为,其中该多个刺激参数至少部分地基于该稳态行为来确定。

[0018] 本文各方面中的任一方面,其中至少部分地基于检测到该感测信号相对于该稳态行为的变化来确定该患者存在该神经状态。

[0019] 本文各方面中的任一方面,其中在被处理时使该处理器监测该感测信号的存储在该存储器中的数据使该系统:使该信号生成器使用多个脉冲的突发经由该一条或多条引线 and 该相应多个电极向该解剖元件提供所生成的电刺激信号;使该信号生成器在该多个脉冲的该突发之后将所生成的电刺激信号的施加暂停某一时间段;以及在该时间段期间捕获该患者的神经响应,其中该感测信号包括该神经响应。

[0020] 本文各方面中的任一方面,其中该感测信号包括诱发共振神经活动信号、局部场电位信号、高频振荡信号或它们的组合。

[0021] 本文各方面中的任一方面,其中该解剖元件包括该患者的脑。

[0022] 本文各方面中的任一方面,其中该信号生成器是植入式医疗装置、编程器或两者的一部分。

[0023] 一种用于检测DBS的神经状态变化的系统,该系统包括:处理器;和存储器,该存储器存储用于由该处理器处理的数据,该数据在被处理时使该处理器:发送指令以使用多个刺激参数在第一时间实例处向患者的解剖元件提供电刺激信号;至少部分地基于使用该多个刺激参数施加该电刺激信号来监测感测信号,该感测信号包括施加所生成的电刺激信号的诱发响应;至少部分地基于该感测信号来确定该患者存在神经状态;以及发送指令以使用一个或多个刺激参数在该第一时间实例的后续时间实例处向该解剖元件提供该电刺激信号,该一个或多个刺激参数对应于所确定的神经状态。

[0024] 本文各方面中的任一方面,其中该存储器存储用于由该处理器处理的另外的数据,该另外的数据在被处理时使该处理器:确定多个神经状态中的每个神经状态的相应刺激参数,该相应刺激参数被配置用于当确定该患者存在相对应神经状态时向该解剖元件施加该电刺激信号。

[0025] 一种用于检测DBS的神经状态变化的系统,该系统包括:信号生成器,该信号生成器被配置为生成电刺激信号;一条或多条引线,所述一条或多条引线耦合到所述信号生成器,所述一条或多条引线被配置为将所生成的电刺激信号携带到患者的解剖元件;以及相应多个电极,该相应多个电极设置在该一条或多条引线的远侧端部处,该相应多个电极被配置为被植入该解剖元件中并且至少部分地基于被植入该解剖元件中而将所生成的电刺激信号施加到该解剖元件,其中该信号生成器被配置为至少部分地基于与该患者的神经状态相对应的一个或多个刺激参数经由该一条或多条引线和该相应多个电极向该解剖元件提供所生成的电刺激信号。

[0026] 任一方面与任一个或多个其他方面组合。

[0027] 本文所公开的特征中的任一个或多个特征。

[0028] 本文大体上公开特征中的任一个或多个特征。

[0029] 本文大体上公开的特征中的任一个或多个特征与本文大体上公开的任一个或多个其他特征组合。

[0030] 方面/特征/实施方案中的任一者与任一个或多个其他方面/特征/实施方案组合。

[0031] 使用本文所公开的方面或特征中的任一者或多者。

[0032] 应当理解,本文所述的任何特征可以与如本文所述的任何其他特征组合来要求保护,而不管特征是否来自同一描述的实施方案。

[0033] 本公开的一个或多个方面的细节在以下附图和说明书中阐述。根据说明书和附图

以及权利要求,本公开中描述的技术的其他特征、目的和优点将是显而易见的。

[0034] 短语“至少一个”、“一个或多个”以及“和/或”是在操作中具有连接性和分离性两者的开放式表述。例如,表述“A、B和C中的至少一者”、“A、B或C中的至少一者”、“A、B和C中的一者或多者”、“A、B或C中的一者或多者”以及“A、B和/或C”中的每一者意指仅A、仅B、仅C、A和B一起、A和C一起、B和C一起,或A、B和C一起。当以上表达中的A、B和C中的每一者是指诸如X、Y和Z的元件或诸如X1-Xn、Y1-Ym和Z1-Zo的元件类时,该短语旨在指选自X、Y和Z的单个元件,选自相同类的元件的组合(例如,X1和X2),以及选自两个或更多个类的元件的组合(例如,Y1和Zo)。

[0035] 术语“一”实体是指一个或多个该实体。因此,术语“一”、“一个或多个”和“至少一个”在本文中可互换地使用。还应当注意,术语“包括”、“包含”和“具有”可互换地使用。

[0036] 前述内容是本公开的简化概述以提供对本公开的一些方面的理解。本发明内容既不是对本公开及其各个方面、实施方案和配置的广泛性概述也不是详尽性概述。其既不意图确定本公开的关键或重要元素,也不意图划定本公开的范围,而是以简化形式呈现本公开的选定概念,作为对下文呈现的更详细描述的介绍。如应当理解的,本公开的其他方面、实施方案和配置可能单独或组合地利用上文所阐述或下文所详细描述的特征中的一个或多个特征。

[0037] 在考虑下文提供的实施方案描述之后,本公开的许多附加特征和优点对于本领域技术人员将变得显而易见。

附图说明

[0038] 附图并入并形成本说明书的一部分以例示本公开的几个示例。这些附图连同描述一起解释本公开的原理。附图仅例示如何实施和使用本公开的优选和另选示例,并且这些示例不应解释为仅将本公开限制于所例示和所描述的示例。另外的特征和优点将根据以下对本公开的各个方面、实施方案和配置的更详细的描述变得显而易见,如通过以下参考的附图所例示。

[0039] 图1是根据本公开的至少一个实施方案的系统的图;

[0040] 图2是根据本公开的至少一个实施方案的示例植入式医疗装置(IMD)的框图;

[0041] 图3是根据本公开的至少一个实施方案的编程器的框图;

[0042] 图4是根据本公开的至少一个实施方案的示例刺激响应;

[0043] 图5是根据本公开的至少一个实施方案的药物洗入的示例刺激响应记录;

[0044] 图6是根据本公开的至少一个实施方案的药物应用的示例刺激响应记录;

[0045] 图7是根据本公开的至少一个实施方案的药物洗出的示例刺激响应记录;

[0046] 图8是根据本公开的至少一个实施方案的流程图;

[0047] 图9是根据本公开的至少一个实施方案的流程图;并且

[0048] 图10是根据本公开的至少一个实施方案的流程图。

具体实施方式

[0049] 应当理解,本文所公开的各个方面可以与说明书和附图中具体呈现的组合不同的

组合进行组合。还应当理解,取决于示例或实施方案,本文所述的任何过程或方法的某些动作或事件可以不同的顺序执行,并且/或者可以添加、合并或完全省略(例如,根据本公开的不同实施方案,实行所公开技术可能不需要所有描述的动作或事件)。此外,虽然为了清楚起见,本公开的某些方面被描述为由单个模块或单元执行,但应当理解,本公开的技术可以由与例如计算装置和/或医疗装置相关联的单元或模块的组合执行。

[0050] 在一个或多个示例中,所描述的方法、过程和技术可以在硬件、软件、固件或它们的任何组合中实施。如果在软件中实施,则功能可以作为一个或多个指令或代码存储在计算机可读介质上并且由基于硬件的处理单元执行。另选地或另外地,功能可以使用机器学习模型、神经网络、人工神经网络或它们的组合(单独地或组合指令)来实施。计算机可读介质可包括非暂时性计算机可读介质,该非暂时性计算机可读介质对应于有形介质,诸如数据存储介质(例如,随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、电可擦除可编程ROM(EEPROM)、闪存存储器,或可用于存储指令或数据结构形式的期望程序代码并且可由计算机访问的任何其他介质)。

[0051] 指令可以由一个或多个处理器执行,诸如一个或多个数字信号处理器(DSP)、通用微处理器(例如,Intel Core i3、i5、i7或i9处理器;Intel Celeron处理器;Intel Xeon处理器;Intel Pentium处理器;AMD Ryzen处理器;AMD Athlon处理器;AMD Phenom处理器;Apple A10或10X Fusion处理器;Apple A11、A12、A12X、A12Z或A13 Bionic处理器;或任何其他通用微处理器)、图形处理单元(例如,Nvidia GeForce RTX 2000系列处理器、Nvidia GeForce RTX 3000系列处理器、AMD Radeon RX 5000系列处理器、AMD Radeon RX 6000系列处理器或任何其他图形处理单元)、专用集成电路(ASIC)、现场可编程逻辑阵列(FPGA)或其他等效的集成或离散逻辑电路。因此,如本文所用的术语“处理器”可以指前述结构或适合于实施所描述的技术的任何其他物理结构中的任一种。另外,这些技术可在一个或多个电路或逻辑元件中完全实施。本文列出的处理器并非旨在是可用于实现所描述的技术的所有可能处理器的穷尽列表,并且此类芯片、技术或处理器的任何未来迭代可用于实现如本文描述的本公开的技术和实施方案。

[0052] 在详细地解释本公开的任何实施方案之前,应当理解,本公开在其应用方面不限于以下描述中阐述或附图中例示的构造细节和部件布置。本公开能够具有其他实施方案并且能够以各种方式实践或实行。另外,应当理解,本文所用的措词和术语是出于描述的目的,而不应被视为是限制性的。本文中使用“包含”、“包括”或“具有”及其变化形式意在涵盖其后列出的项目及其等效物,以及附加项目。此外,本公开可以使用示例来例示其一个或多个方面。除非另有明确说明,否则使用或列出一个或多个示例(其可以由“例如”、“借助于示例”、“诸如”或类似语言指示)不意图且并不限制本公开的范围。

[0053] 术语近侧和远侧在本公开中以其常规医学含义使用,近侧更靠近系统的操作员、用户或装置并且更远离患者体内或患者身体上的医学关注区,而远侧更靠近患者体内或患者身体上的医学关注区并且更远离系统的操作员、用户或装置。

[0054] 本公开描述了用于优化治疗性电刺激信号的刺激参数以促进和影响诱发共振神经活动(ERNA)信号的建设性共振或破坏性共振的示例技术。示例性技术是相对于脑深部刺激(DBS)描述的,但示例性技术不限于此,并且可应用于其他类型的治疗和/或其他解剖位置。DBS可为许多不同的患者病症提供缓解,这些患者病症诸如特发性震颤(ET)、帕金森氏

病、强迫性神经失调(OCD)、抑郁等。对于DBS,外科医生在患者的脑内植入一条或多条引线,以用于在脑内深处输出治疗性电刺激信号。一条或多条引线耦合到植入式医疗装置(IMD),该植入式医疗装置(IMD)生成用于通过一条或多条引线递送的治疗性电刺激信号。

[0055] DBS的常见靶标(例如,治疗帕金森氏病或另一病症)是丘脑底核(STN)(例如,在患者的脑内)。在一些示例中,DBS治疗可以并入局部场电位(LFP)的感测,这些局部场电位(LFP)是表示神经网络的背景活动的自发活动。例如,LFP可以是患者的脑内的固有信号。在一些情况下,LFP固有地由患者的脑内的信号源生成。LFP的信号特性可指示患者病症(例如,脑状态)。

[0056] 附加地或另选地,DBS治疗的另一感兴趣的电位信号可以包括诱发活动。由于局部神经回路的激活,治疗性电刺激信号的单个刺激脉冲可以引发诱发电位(EP)响应。然而,由于脑内(例如,基底节)的复杂互连神经网络,STN的刺激可激活复杂互连神经网络,使得除来自同样被激活的脑网络中(例如,基底节网络中)的连接结构的任何附加反馈或基础活动之外,感测STN中的EP还将表现出对该脉冲的响应。当针对治疗性电刺激信号递送多个刺激脉冲时,从每个脉冲引发的EP可以加到来自先前脉冲激活的复杂神经网络的反馈的基础活动。

[0057] 利用连续刺激脉冲,来自DBS治疗的感测信号(例如,其等于来自每个脉冲的EP加上来自先前脉冲的基础进行中活动)可以表现出共振行为,这被称为ERNA。例如,ERNA信号并非患者的脑内的固有信号,而是由于刺激信号被递送至脑而诱发的。递送到脑的诱发ERNA信号的刺激信号不一定提供任何治疗益处,尽管诱发ERNA信号的刺激信号有可能提供治疗益处。在一些示例中,ERNA可以是高频振荡(HFO)的电诱发版本。HFO可以是(例如,由神经元细胞群生成的)频率快于大约80赫兹(Hz)的脑波。另外,可以在脑电图(EEG)、LFP或皮质脑电图(EECoG)电生理记录期间记录HFO。

[0058] 如本文所述,具有检测患者神经状态的变化(例如,诸如睡眠或清醒、患者是否在用药物、麻醉深度、疾病进展、患者是否在运动、患者是直立还是躺下等)的能力对于通知对DBS治疗刺激参数的任何所需调整(例如,基于患者的给定神经状态来调整刺激频率、振幅、脉冲宽度等)是重要的。另外,能够检测患者的神经变化可以使DBS治疗系统能够自动调整刺激设置以优化患者的DBS治疗。

[0059] 在一些实施方案中,感测由DBS引发的EP可以给出神经靶标如何响应刺激的直接测量。如前所述,由于复杂的神经回路和来自网络的基础反馈,来自STN的刺激的EP可以开始表现出共振性质(例如,ERNA)。虽然ERNA响应的性质(例如,诸如峰-谷振幅、峰潜伏期、阻尼、共振频率等)取决于刺激参数(例如,诸如刺激电极、频率和振幅),但稳态ERNA信号的某些性质也随着患者的神经状态变化而改变(例如,检测到的共振频率的移位、峰-谷振幅的变化、阻尼、共振峰的数量变化等)。因此,如本文所述,ERNA信号的变化可用于检测患者的神经状态变化,包括但不限于:睡眠/清醒、麻醉深度、药物洗入/洗出、疾病进展、运动状态(例如,患者是否正在运动,诸如由加速度计指示)和患者的姿势(例如,直立、躺下等)。附加地或另选地,可以使用附加信号或测量结果(例如,作为ERNA信号的替代或补充)来检测神经状态变化。例如,LFP感测可指示可随神经状态而改变的自发神经网络活动,和/或HFO(例如,在大约200Hz和大约400Hz之间)可随患者的神经状态而改变(例如,当患者用药或不用药时的不同值)。

[0060] 随后, ERNA变化(例如, 和/或其他信号或测量结果变化)可用于向临床医生和/或患者通知神经状态变化以发起一个或多个动作。例如, 可以基于如由ERNA变化指示的神经状态变化(诸如监测患者的麻醉深度)来发起临床医生决策。附加地或另选地, 可以基于如由ERNA变化指示的神经状态变化来发起患者动作, 诸如如果检测到药物洗出, 则确定服用药物。附加地或另选地, 可以基于如由ERNA变化指示的神经状态变化来发起DBS设置的自动变化(例如, 作为闭环系统的一部分), 诸如基于检测到的神经状态或神经状态变化在预编程组之间切换DBS设置。本文未明确列出的附加动作可以基于检测到如由ERNA变化、LFP变化、HF0变化等通知的神经状态或神经状态变化来执行。

[0061] 图1是例示示例系统100的概念图, 该示例系统包括被配置为向患者112递送DBS治疗的植入式医疗装置(IMD) 106。在一些示例中, DBS可以是闭回路的, 即IMD 106作为一个示例可响应于患者活动或运动的变化、患者疾病的一个或多个症状的严重程度、由于DBS引起的一个或多个副作用的存在、或者患者的一个或多个感测到的信号来调整、增大或减小DBS的一个或多个参数的量值。

[0062] 例如, 系统100的一个示例是双向DBS系统, 其具有递送刺激、感测固有神经元信号以及感测响应于刺激的递送而诱发的神经信号的能力。系统100可被配置为治疗患者病症, 诸如患者112的运动障碍(例如, ET、帕金森氏病等)、神经退行性损伤、情绪障碍或癫痫症。患者112通常是人类患者。然而, 在一些情况下, 治疗系统100可应用于其他哺乳动物或非哺乳动物、非人类患者。虽然本文主要提及运动障碍和神经退行性损伤, 但在其他示例中, 治疗系统100可提供治疗以管理其他患者病症的症状, 诸如但不限于癫痫症(例如, 癫痫)或心境(或心理)障碍(例如, 重性抑郁障碍(MDD)、双相性精神障碍、焦虑性障碍、创伤后精神压力障碍、心境恶劣障碍和强迫性障碍(OCD))。这些障碍中的至少一些障碍可表现为一个或多个患者运动行为。如本文所述, 运动障碍或其他神经退行性损伤可包括症状, 诸如肌肉控制损伤、运动损伤或其他运动问题, 诸如僵硬、痉挛、运动迟缓、节律性运动过度、非节律性运动过度和运动不能。在某些情况下, 运动障碍可能是帕金森氏病或ET的症状。然而, 运动障碍可归因于其他患者病症。

[0063] 示例治疗系统100包括医疗装置编程器104、IMD 106、引线延伸部110以及具有相应电极组116、118的引线114A和114B。在图1所示的示例中, 引线114A、114B的电极116、118被定位成将电刺激递送至脑120内的组织位点, 诸如患者112的脑120的硬脑膜下方的脑深部位点。在一些示例中, 将刺激递送到脑120的一个或多个区域(诸如STN、苍白球或丘脑、腹侧中层(VIM)、前核(ANT)、腹侧内囊/腹侧纹状体(VCVS)、皮质-基底节-丘脑皮质回路或前岛皮质(AIC))可以是管理障碍(诸如帕金森氏病)的有效治疗。电极116、118中的一些或全部电极也可被定位成感测患者112的脑120内的神经脑信号。在一些示例中, 电极116、118中的一些电极可被配置为感测神经脑信号, 并且电极116、118中的其他电极可被配置为将电刺激递送至脑120。在其他示例中, 电极116、118中的所有电极都被配置为感测神经脑信号并将电刺激递送至脑120。在一些示例中, 在一个电极位于IMD 106的外壳上的情况下, 单极刺激是可能的。

[0064] IMD 106包括治疗模块(例如, 其可包括处理电路或被配置为执行归于IMD 106的功能的其他电路), 该治疗模块包括刺激生成电路, 该刺激生成电路被配置为分别经由引线114A和114B的电极116、118的子集生成电刺激治疗并将该电刺激治疗递送至患者112。用于

将电刺激递送至患者112的电极116、118的子集,以及在某些情况下,电极116、118的子集的极性可被称为刺激电极组合。如下文进一步详细描述,可为特定患者112和目标组织位点选择(例如,基于患者病症来选择)刺激电极组合。电极组116、118包括至少一个电极并且可包括多个电极。在一些示例中,多个电极116和/或118可具有复杂的电极几何形状,使得两个或更多个电极位于相应引线的周边周围的不同位置处。

[0065] 在一些示例中,在脑120内感测到的神经信号可反映由整个脑组织的电位差总和产生的电流变化。可存在电极116、118可被配置为感测到的神经脑信号的各种示例。神经脑信号的一个示例是LFP。LFP可以是患者112的脑120内的固有信号,其由患者112的脑120内的信号源生成。神经脑信号的另一示例是ERNA信号。电刺激在脑120内的递送可诱发ERNA信号,并且ERNA信号可能不是固有信号。在脑120内递送以诱发ERNA信号的电刺激不一定提供治疗益处,但来自用于诱发ERNA信号的电刺激的治疗益处是可能的。脑电图(EEG)信号或皮层脑电图(EECoG)信号也是神经信号的示例。例如,神经元生成神经信号,并且如果在深处测量,则该神经信号为LFP或ERNA(如果诱发),如果在硬脑膜上测量,则该神经信号为EECoG,并且如果在头皮上测量,则该神经信号为EEG。

[0066] 在一些示例中,治疗性电刺激信号的递送可基于感兴趣的特征(例如,生物标记)。LFP内感兴趣的特征(例如,生物标记)的一个示例是在帕金森氏病或ET患者的STN的感觉运动区域内记录的同步 β 频带(8Hz-33Hz)LFP活动。LFP活动源可被认为是患者脑内的信号源,该信号源输出由电极116和/或118中的一个或多个电极感测到的振荡电压信号。药物和DBS两者对病理性 β 活动的抑制(例如,抑制或清除由处于 β 频带内的LFP源生成的生物电信号的信号分量)可与患有帕金森氏病或特发性震颤的患者的运动症状的改善相关。

[0067] 例如,电极116和/或118中的一个或多个电极可感测LFP活动。因此,可以存在LFP的多个LFP测量结果,其中LFP测量结果中的每个LFP测量结果可以用引线114A、114B上的不同电极116和/或118来测量,或者通过引线114A、114B上的相同电极116和/或118来测量。如所述,LFP固有地由患者122的脑120内的信号源(例如,振荡电压源)生成。

[0068] 在一些示例中,可在脑120的与用于电刺激的目标组织位点相同的区域内感测用于选择刺激电极组合的神经脑信号。如先前所指示,目标组织位点可包括解剖结构内的组织位点(诸如,脑120的丘脑、STN或苍白球)以及其他目标组织位点。可基于患者病症来选择脑120内的特定目标组织位点和/或区域。因此,在一些示例中,刺激电极组合和感测电极组合两者均可从同一组电极116、118中选择。在其他示例中,用于递送电刺激的电极可不同于用于感测神经脑信号的电极。

[0069] 由IMD 106生成的治疗性电刺激可被配置为管理各种障碍和病症。在一些示例中,IMD 106的刺激生成电路被配置为经由所选刺激电极组合的电极生成治疗性电刺激脉冲并将该治疗性电刺激脉冲递送至患者112。然而,在其他示例中,IMD 106的刺激生成电路可被配置为生成并递送连续波信号,例如正弦波或三角波。在任一种情况下,IMD 106内的刺激生成电路可根据所选治疗程序生成用于DBS的电刺激治疗。在其中IMD 106递送刺激脉冲形式的治疗性电刺激的示例中,治疗程序可包括一组治疗参数值(例如,参数),诸如用于将刺激递送至患者112的刺激电极组合、脉冲频率、脉冲宽度以及脉冲的电流或电压振幅。如先前所指出的,电极组合可指示被选择用于将治疗性刺激信号递送至患者112的组织的特定电极116、118,以及所选电极的相应极性。

[0070] 在一些示例中,电极116、118可以是周向分段DBS电极阵列,并且还包括一些非分段电极,诸如环形电极。周向分段DBS阵列是指沿引线周向分段的电极。作为一个示例,引线114A和114B可包括围绕引线114A和114B周向布置的第一组电极,这些电极在引线114A和114B上都处于同一高度水平。第一组电极中的每个电极是单独的分段电极,并形成一层周向分段电极阵列。引线114A和114B可包括围绕引线114A和114B周向布置的第二组电极,这些电极在引线114A和114B上都处于同一高度水平。第一组电极中的每个电极是单独的分段电极,并形成一层周向分段电极阵列。这些电极可通过实现定向刺激和感测而有益。

[0071] 利用这些电极,IMD 106可被配置为执行定向刺激和感测两者,由此增强靶向LFP活动(也称为病理性神经元活动)源的能力。例如,IMD 106可被配置为执行定向感测以确定LFP源(例如,生成LFP的信号源)的方向和/或取向,该LFP源具有 β 频带中的信号分量。作为一个示例,IMD 106可将电刺激朝向信号源引导,以抑制(例如,消除)由该信号源在 β 频带中产生的信号分量。本公开描述了利用与建设性共振状态和破坏性共振状态相关的ERNA信号来确定治疗性电刺激信号的最佳参数的示例技术。示例技术通常可用于DBS或其他类型的治疗,其中建设性共振状态和破坏性共振状态以及ERNA信号被用作闭环治疗的一部分。

[0072] 此外,示例技术不限于其中电极116、118中的一个或多个电极是周向分段电极的示例。使用周向分段电极的示例被描述为定向刺激和感测的方式。然而,示例技术也可用于定向刺激和感测不可用或未使用定向刺激和感测的示例中。此外,可存在执行定向刺激和感测的其他方式,这些方式不需要使用周向分段电极。

[0073] 在一个示例中,对于DBS,IMD 106可以被配置为基于一个或多个参数(诸如振幅、脉冲宽度和频率)递送治疗性电刺激信号。在一些示例中,在植入后不久或在IMD 106和/或引线114A、114B的植入手术期间,临床医生/外科医生可以确定初始参数(例如,第一组一个或多个治疗性电刺激信号的第一组一个或多个参数)。如本文所述,建设性共振状态和破坏性共振状态可部分地用于引导治疗性电刺激信号的参数的编程。例如,临床医生/外科医生可以使用与基础共振相比的EP峰的定时,以基于期望的共振状态确定用于建设性或破坏性的最佳刺激频率。另外,临床医生/外科医生可以使用来自脉冲的短突发的ERNA来推断稳态共振行为,以优化稳态的刺激。通过能够从脉冲的短突发推断稳态,编程过程可以在时间上更短。另外,稳态共振行为可基于EP峰和基础共振的比对或基于ERNA信号本身的其他性质(例如,形状、峰和谷的对称性、响应的阻尼速率等)。

[0074] 然而,第一组一个或多个治疗性电刺激信号的有效性可以随时间改变。例如,由于引线迁移、神经底物对刺激的适应或患者病症的恶化,第一组一个或多个治疗性电刺激信号可能不足以提供有效的治疗。相反,如果患者病症改善,则第一组一个或多个治疗性电刺激信号的强度可能大于提供有效治疗所需的强度。

[0075] 因此,周期性地或可能连续地将第一组一个或多个参数更新为第二组一个或多个治疗性电刺激信号的第二组一个或多个参数可能是有益的。在以上示例中,更新初始参数可能是有益的。然而,在一些情况下,在更新初始参数之后,周期性地或可能连续地确定是否更新治疗性电刺激信号的参数可能是有益的。

[0076] 更新治疗性电刺激信号的参数的一种方式可以是患者112周期性地与临床医生安排预约以更新参数。更新治疗性电刺激信号的参数的另一种方式可以是患者112自己手动调整参数。在这两个示例中,患者112可能会因需要安排参数调整的预约或自行滴定参数而

产生负担,这也可能导致参数更新的延迟。

[0077] 本公开描述了用于闭环参数调整的示例技术。例如,IMD 106的处理电路可以被配置为执行对治疗性电刺激信号的参数的闭环调整以维持最佳共振选择。在一些实施方案中,药物洗入和药物洗出(例如,或患者112的其他神经状态)可以引起基础共振的轻微变化,使得IMD 106的处理电路可以基于检测到该变化来调整治疗性电刺激信号的一个或多个参数以更好地维持期望的共振状态。附加地或另选地,某些活动或运动可以引起基础共振的变化,并且IMD 106的处理电路可以基于检测到该变化来调整治疗性电刺激信号的一个或多个参数以更好地维持期望的共振状态。

[0078] 在一些实施方案中,IMD 106的处理电路可以被配置为基于患者112的神经状态的变化或基于副作用的存在来执行闭环调整以调整刺激参数(例如,刺激频率、振幅、脉冲宽度等)。作为一个示例,当患者112清醒时,IMD 106的处理电路可以使用被编程或分配给清醒神经状态的第一组刺激参数,并且当患者112睡眠时,IMD 106的处理电路可以切换到使用被编程或分配给睡眠神经状态的第二组刺激参数。附加地或另选地,如果IMD 106的处理电路感测到存在副作用(例如,ERNA信号的变化、LFP信号副作用等),则IMD 106的处理电路可调整治疗性电刺激信号的一个或多个参数。

[0079] 下面描述了基于ERNA信号确定治疗性电刺激信号的参数的一个示例方式。然而,示例性技术不限于此。例如,对于初始参数,临床医生可以手动滴定参数直到针对初始治疗性电刺激信号标识出正确的参数。

[0080] 对于基于ERNA信号确定参数,IMD 106的处理电路可使IMD 106的刺激生成电路经由一个或多个电极116递送多个电刺激信号。在一个或多个示例中,多个电刺激信号各自包括至少一个不同的治疗参数。对于多个电刺激信号中的每个电刺激信号,IMD 106的处理电路可确定相应ERNA信号,其中该相应ERNA信号是通过相应多个电刺激信号的递送而诱发的。处理电路可基于相应ERNA信号确定治疗性电刺激信号的参数。

[0081] 在本公开中,短语“治疗性电刺激信号”用于指被递送用于提供治疗的电刺激信号。治疗性电刺激信号的递送可诱发ERNA信号,但该技术不需要治疗性电刺激信号来诱发ERNA信号。短语“电刺激信号”用于指被递送用于诱发ERNA信号的电刺激信号。用于诱发ERNA信号的电刺激信号的递送可提供治疗效果,但该技术不需要用于诱发ERNA信号的电刺激信号来提供治疗效果。

[0082] 如上所述,处理电路可使刺激生成电路经由所确定的一个或多个电极递送多个电刺激信号,其中该多个电刺激信号各自包括至少一个不同的治疗参数。例如,处理电路可以使刺激生成电路跨频率范围扫描,使得电刺激信号中的每个电刺激信号的频率是不同的。也就是说,处理电路可被配置为使刺激生成电路经由所确定的一个或多个电极递送多个电刺激信号,其中该多个电刺激信号中的每个电刺激信号的频率在频率范围内(例如,5Hz至220Hz)。作为另一示例,处理电路可使刺激生成电路以跨振幅和/或脉冲宽度范围扫描,使得电刺激信号中的每个电刺激信号的振幅和/或脉冲宽度不同。也就是说,处理电路可被配置为使刺激生成电路经由所确定的一个或多个电极递送多个电刺激信号,其中多个电刺激信号中的每个电刺激信号的振幅和/或脉冲宽度在振幅和/或脉冲宽度范围内。

[0083] 处理电路可评估相应ERNA信号,以用于确定治疗性电刺激信号的参数。例如,处理电路可以确定相应ERNA信号的特性,诸如共振活动。共振活动的示例包括相应ERNA信号的

峰-谷振幅、峰-峰之间的时间、衰减时间常数、峰振幅变化(例如,阻尼)、振荡量(例如,峰的数量)、上升或下降时间以及从早期共振到晚期共振的频移中的一者或多者。

[0084] 基于所确定的共振活动,处理电路可选择ERNA信号中的一个ERNA信号。作为一个示例,处理电路可选择相应ERNA信号中具有最高峰-谷振幅(例如,建设性共振状态)的ERNA信号。作为另一示例,处理电路可选择相应ERNA信号中具有最多振荡量(例如,在ERNA信号衰减到噪声电平之前最多数量的峰值)的ERNA信号。作为另一示例,处理电路可选择相应ERNA信号中具有最快峰振幅降低(例如,最快阻尼)的ERNA信号。以上提供了处理电路可评估以选择ERNA信号的几个非限制性共振活动示例,并且其他共振活动示例也是可能的。而且,处理电路可基于共振活动的组合(例如,两个或更多个共振活动示例的加权)来选择ERNA信号。

[0085] 处理电路可确定所选ERNA信号的相应电刺激信号,并且可确定所确定的相应电刺激信号的参数。处理电路可基于所确定的参数来确定治疗性电刺激信号的参数。以这种方式,处理电路可基于相应ERNA信号来确定治疗性电刺激信号的参数。

[0086] IMD 106可植入锁骨上方的皮下袋内,或另选地,植入颅骨122之上或之内,或植入患者112体内的任何其他合适的位点处。一般来讲,IMD 106由抵抗体液腐蚀和降解的生物相容性材料构成。IMD 106可包括气密外壳以基本上包封部件,诸如处理器、治疗模块和存储器。

[0087] 如图1所示,植入引线延伸部110经由连接器108(也称为IMD 106的连接器块或接头)耦接到IMD 106。在图1的示例中,引线延伸部110从IMD 106的植入位点并沿患者112的颈部横穿到患者112的颅骨122以进入脑120。在图1所示的示例中,引线114A和114B(统称为“引线114”)分别植入患者112的右半脑和左半脑内(或在一些示例中仅植入一个半脑),以便将电刺激递送至脑120的一个或多个区域,该一个或多个区域可基于由治疗系统100控制的患者的病症或障碍来选择。然而,可例如根据所识别的患者行为和/或其他所感测到的患者参数来选择特定目标组织位点和用于将刺激递送至该目标组织位点的刺激电极。设想了其他引线114和IMD 106植入位点。例如,在一些示例中,IMD 106可被植入颅骨122之上或之内。在一些示例中,引线114A和114B可植入同一半脑内,或者IMD 106可耦接到植入单个半脑中的单条引线。

[0088] 现有的引线组包括承载设置在不同轴向位置处的环形电极的轴向引线和承载平面的电极阵列的所谓“桨叶”引线。在一些示例中,可使用更复杂的引线阵列几何形状。

[0089] 尽管引线114在图1中被示为耦接到公共引线延伸部110,但是在其他示例中,引线114可经由单独的引线延伸部耦接到IMD 106或直接耦接到连接器108。引线114可被定位成将电刺激递送至脑120内的一个或多个目标组织位点,以管理与患者112的运动障碍相关联的患者症状。可植入引线114以通过颅骨122中的相应孔将电极116、118定位在脑120的期望位置处。引线114可被放置在脑120内的任何位置处,使得电极116、118能够在治疗期间向脑120内的目标组织位点提供电刺激。例如,电极116、118可经由患者112的颅骨122中的钻孔通过外科手术植入到脑120的硬脑膜下方或脑120的大脑皮质内,并经由一条或多条引线114电耦接到IMD 106。

[0090] 在图1所示的示例中,引线114的电极116、118被示出为环形电极。环形电极可用于DBS应用中,因为环形电极相对易于编程并且能够将电场递送至与电极116、118相邻的任何

组织。在其他示例中,电极116、118可具有不同的配置。例如,引线114的电极116、118中的至少一些电极可具有能够产生成型电场的复杂电极阵列几何形状。复杂电极阵列几何形状可包括每条引线114的外周边周围的多个电极(例如,部分环形或分段电极),而不是一个环形电极。这样,可在特定方向上从引线114引导电刺激,以增强治疗功效并减少由于刺激大量组织引起的可能的不良副作用。例如,一个或多个电极116、118可以是周向分段的DBS电极阵列,并且一个或多个电极116、118可以是非分段电极,诸如环形电极,如上所述。在一些示例中,电极116、118可以仅是周向分段DBS电极阵列,并且在一些示例中,电极116、118可以仅是非分段电极,诸如环形电极。

[0091] 在一些示例中,IMD 106的外壳可包括一个或多个刺激和/或感测电极。在一些示例中,引线114可具有除如图1所示的细长圆柱体之外的形状。例如,引线114可以是桨叶引线、球形引线、能够弯曲的引线或在治疗患者112和/或最小化引线114侵入性方面有效的任何其他类型的形状。

[0092] IMD 106包括用于存储多个治疗程序的存储器,每个治疗程序定义一组治疗参数值。在一些示例中,IMD 106可基于各种参数(诸如,所感测到的患者参数和所识别的患者行为)从存储器中选择治疗程序。例如,如上所述,IMD 106的处理电路可基于相应LFP测量结果和ERNA信号来确定对治疗性电刺激信号的参数的更新。在一些示例中,IMD 106可输出指示所确定的更新参数的信息以供临床医生批准。在批准之后,IMD 106的处理电路可将所确定的参数存储在治疗程序中,并且可被配置为基于所确定的参数来使IMD 106的刺激生成电路递送治疗性电刺激信号(例如,通过处理电路选择包括所确定的参数的治疗程序)。

[0093] 也就是说,IMD 106的刺激生成电路可以根据第一组一个或多个参数递送第一组一个或多个治疗性电刺激信号。然后,处理电路可以基于一个或多个ERNA信号以及建设性共振状态和破坏性共振状态来确定第二组一个或多个治疗性电刺激信号的第二组一个或多个参数,并且使刺激生成电路递送第二组一个或多个治疗性电刺激信号。第二组一个或多个参数可以是对第一组一个或多个参数的更新。

[0094] 第一组一个或多个治疗性电刺激信号的递送并非在所有情况下都是必需的。例如,IMD 106的存储器或一些其他存储器可以存储第一组一个或多个治疗性电刺激信号的第一组一个或多个参数。处理电路可基于ERNA信号以及建设性共振状态和破坏性共振状态周期性地第一组一个或多个参数更新为第二组一个或多个参数,如本公开中所述。

[0095] 在一些示例中,临床医生的批准可能不是必要的,诸如在所确定的治疗性电刺激信号的参数在外科医生/临床医生指定的“安全范围”内的示例中。在此类示例中,IMD 106的处理电路可输出指示所确定的参数的信息以便存储为治疗程序,并且刺激生成电路可基于所确定的参数来递送治疗性电刺激信号(例如,通过处理电路选择包括所确定的参数的治疗程序)。以这种方式,IMD 106可基于所选治疗程序的参数来生成治疗性电刺激,以管理与患者障碍相关联的患者症状。

[0096] 作为使用治疗程序的替代或补充,在一些示例中,处理电路可以将指示所确定的参数的信息直接输出到刺激生成电路。因此,可以存在多种方式,其中处理电路可将指示所确定的参数的信息输出到诸如外部装置(如下文所述的外部编程器104)、治疗程序或刺激生成电路。

[0097] 外部编程器104根据需要与IMD 106进行无线通信以提供或检索治疗信息。编程器

104是用户(例如,临床医生和/或患者112)可用于与IMD 106通信的外部计算装置。例如,编程器104可为临床医生编程器,临床医生使用其与IMD 106通信并为IMD 106编程一个或多个治疗程序。另选地,编程器104可为允许患者112选择程序和/或查看和修改治疗参数的患者编程器。临床医生编程器可包括比患者编程器更多的编程特征。换言之,仅临床医生编程器可允许更复杂或敏感的任务,以防止未经培训的患者对IMD 106作出不期望的改变。

[0098] 当编程器104被配置为由临床医生使用时,编程器104可用于将初始编程信息传输到IMD 106。该初始信息可包括硬件信息,诸如引线114的类型和电极布置、引线114在脑120内的位置、电极阵列116、118的配置、限定治疗参数值的初始程序、以及临床医生希望编程到IMD 106中的任何其他信息。编程器104也可能能够完成功能测试(例如,测量引线114的电极116、118的阻抗)。

[0099] 临床医生还可借助于编程器104将治疗程序存储在IMD 106内。在编程会话期间,临床医生可确定一个或多个治疗程序,该一个或多个治疗程序可向患者112提供有效的治疗以解决与患者病症相关联的症状,以及在某些情况下,特定于一种或多种不同的患者状态(诸如,睡眠状态、移动状态或休息状态)的症状。例如,临床医生可选择一个或多个刺激电极组合,利用该一个或多个刺激电极组合将刺激递送至脑120。在编程会话期间,临床医生可评估基于由患者112提供的反馈或基于患者112的一个或多个生理参数(例如,肌肉活动、肌肉张力、僵硬、震颤等)评估的特定程序的功效。在某些示例中,ERNA信号可用于评估正在评估的特定程序的功效(例如,ERNA信号中的特定共振活动可指示有效的治疗)。另选地,根据视频信息的识别的患者行为可用作初始编程会话和后续编程会话期间的反馈。编程器104可通过提供用于识别潜在有益的治疗参数值的条理系统来协助临床医生创建/识别治疗程序。

[0100] 编程器104也可被配置为供患者112使用。当被配置为患者编程器时,编程器104可具有有限的功能(与临床医生编程器相比),以防止患者112改变IMD 106的关键功能或可能对患者112有害的应用。这样,编程器104可仅允许患者112调整某些治疗参数的值或设定特定治疗参数的值的可用范围。

[0101] 编程器104还可在递送治疗时、在患者输入已触发治疗改变时或在编程器104或IMD 106内的电源需要被替换或再充电时向患者112提供指示。例如,编程器104可包括警示LED,可经由编程器显示器向患者112发送消息,生成可听声音或体感提示,以确认接收到患者输入,例如以指示患者状态或手动修改治疗参数。

[0102] 此外,在某些示例中,示例性技术可在“云”中执行。例如,IMD 106和/或编程器104可将ERNA信号上传到一个或多个服务器,该一个或多个服务器形成云计算环境。云计算环境的处理电路可执行本公开中描述的示例技术。因此,在本公开中,被配置为执行示例性技术的处理电路可以是IMD 106的处理电路、编程器104的处理电路和/或云计算环境的处理电路中的任一者或它们的组合。

[0103] 可实施治疗系统100以在几个月或几年的过程中向患者112提供慢性刺激治疗。然而,系统100也可在完全植入之前在试验的基础上用于评估治疗。如果临时实施,则系统100的某些部件可能未植入患者112内。例如,患者112可装配有外部医疗装置,诸如试验刺激器,而不是IMD 106。外部医疗装置可经由经皮延伸部耦接到经皮引线或植入引线。如果试验刺激器指示DBS系统100向患者112提供有效的治疗,则临床医生可以将慢性刺激器植入

患者112内以进行相对长期的治疗。

[0104] 虽然IMD 106被描述为将电刺激治疗递送至脑120,但IMD 106可被配置为将电刺激引导至患者112的其他解剖区域。此外,IMD可提供其他电刺激,诸如脊髓刺激,以治疗运动障碍。

[0105] 图2是用于递送DBS治疗的图1的示例IMD 106的框图。在图2所示的示例中,IMD 106包括处理电路210、存储器212、刺激产生电路202、感测电路204、遥测电路208和电源220。这些电路中的每个电路可为或包括被配置为执行归于每个相应电路的功能的电路。存储器212可包括任何易失性或非易失性介质,诸如随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、非易失性RAM(NVRAM)、电可擦除可编程ROM(EEPROM)、闪存存储器等。存储器212可以存储计算机可读指令,该计算机可读指令在由处理电路210执行时,使IMD 106执行各种功能。存储器212可以是存储装置或其他非暂态介质。在一些示例中,IMD 106可以包括或可以被称为信号生成器。

[0106] 在图2所示的示例中,存储器212存储用于执行感测信号监测214、神经状态确定216、神经状态变化确定218和/或通知发送220的数据。在一个或多个示例中,处理电路210可执行感测信号监测214以在施加所生成的电刺激信号(例如,治疗性电刺激信号)之后监测感测信号。例如,感测信号可以包括ERNA信号、LFP信号、HFO信号或它们的组合。随后,处理电路210可以执行神经状态确定216以基于感测信号来确定患者存在神经状态。在一些实施方案中,作为神经状态确定的一部分,处理电路210可以计算感测信号的稳态行为(例如,稳态ERNA行为),并且可以基于检测到感测信号相对于稳态行为的变化来确定患者存在神经状态。

[0107] 另外,处理电路210可执行神经状态确定216以确定多个神经状态中的每个神经状态的相应多个刺激参数。如本文所述,多个神经状态可以包括但不限于:睡眠/清醒、麻醉深度、药物洗入/洗出、疾病进展、运动状态(例如,患者是否正在运动,诸如由加速度计指示)和患者的姿势(例如,直立、躺下等)。例如,相应多个刺激参数中的每个刺激参数可以被配置用于当确定患者存在相对应神经状态时将所生成的电刺激信号施加到解剖元件。在一些示例中,相应多个刺激参数中的每个刺激参数可以包括用于当确定患者存在相对应神经状态时施加电刺激信号的频率、振幅、脉冲宽度、刺激电极的选择、附加参数或它们的组合。因此,作为神经状态确定216的一部分,处理电路210可基于确定患者存在神经状态而从相应多个刺激参数中选择多个刺激参数,其中多个刺激参数对应于所确定的神经状态。随后,处理电路210可指示刺激生成电路202使用针对检测到的神经状态的所选择的多个刺激参数将所生成的电刺激信号(例如,治疗性电刺激信号)施加到解剖元件。

[0108] 在一些实施方案中,感测信号监测214可包括在使用针对检测到的神经状态的所选择的多个刺激参数将所生成的电刺激信号施加到解剖元件之后监测感测信号的附加实例。随后,在一些示例中,处理电路210可通过基于感测信号的附加实例确定从检测到的神经状态到多个神经状态中的附加神经状态的神经状态变化来执行神经状态变化确定218。例如,可以基于检测到的来自感测信号的附加实例的共振频率的移位、感测信号的附加实例的峰-谷振幅、感测信号的附加实例的阻尼、感测信号的附加实例的共振峰的数量或它们的组合来确定发生神经状态变化。因此,处理电路210可指示刺激生成电路202基于所确定的神经状态变化使用相应多个刺激参数中的附加多个刺激参数将所生成的电刺激信号施

加到解剖元件,附加多个刺激参数对应于附加神经状态。另外,处理电路210可以执行通知发送220以基于所确定的神经状态变化来向患者可访问的用户接口发送通知。在一些实施方案中,通知可以指示患者执行患者动作(例如,服用药物、调整刺激参数等)。

[0109] 在一些实施方案中,感测信号监测214可包括使用多个脉冲的突发将电刺激信号施加到解剖元件,在多个脉冲的突发之后暂停所生成的电刺激信号的施加某一时间段,以及在该时间段期间捕获患者的神经响应,其中感测信号包括神经响应。例如,神经响应可以包括如本文所述的ERNA响应。

[0110] 刺激生成电路202在处理电路210的控制下生成刺激信号(例如,用于诱发ERNA信号的电刺激信号和/或用于递送治疗的治疗性电刺激信号)以便经由电极116、118递送到患者112。被认为在DBS中有效管理患者的运动障碍的电参数的示例性范围包括:

[0111] a. 脉冲速率(即频率):在大约5赫兹(Hz)与大约500Hz之间,诸如在大约5Hz至220Hz之间,或者诸如大约130Hz。

[0112] b. 在电压控制系统的情况下,电压振幅:在大约0.1伏(V)与大约50V之间,诸如在大约2V与大约3V之间。

[0113] c. 在电流控制系统的情况下,电流振幅:在大约0.1毫安(mA)至大约3.5mA之间,诸如在大约1.0mA与大约1.75mA之间。

[0114] d. 脉冲宽度:在大约20微秒(μ s)与大约500 μ s之间,诸如在大约50 μ s与大约200 μ s之间。

[0115] 因此,在一些示例中,刺激生成电路202根据上述电参数生成治疗性电刺激信号。例如,处理电路210可利用本公开中描述的示例技术来确定治疗性电刺激信号的参数(例如,基于从神经状态确定216为多个神经状态中的每个神经状态确定和/或分配的相应多个刺激参数),并且刺激生成电路202可递送治疗性电刺激信号。治疗参数值的其他范围也可以是有用的,并且可取决于患者112体内的目标刺激位点。虽然描述了刺激脉冲,但刺激信号可以具有任何形式,诸如连续时间信号(例如,正弦波)等。

[0116] 除了递送治疗性电刺激信号之外,刺激生成电路202还可以被配置为递送用于诱发ERNA信号的电刺激信号。用于诱发ERNA信号的电刺激信号的示例参数包括在0mA至7.5mA范围内(诸如0mA至5mA)的振幅、在5Hz至250Hz范围内(诸如80Hz至220Hz)的频率以及在20微秒至450微秒范围内(诸如60微秒至120微秒)的脉冲宽度。

[0117] 处理电路210可包括固定功能处理电路和/或可编程处理电路,并且可包括例如以下中的一者或多者:微处理器、控制器、数字信号处理器(DSP)、专用集成电路(ASIC)、现场可编程门阵列(FPGA)、离散逻辑电路或被配置为提供归于处理电路210的功能的任何其他处理电路,该处理电路在本文可体现为固件、硬件、软件或它们的任何组合。处理电路210可根据存储在存储器212中的治疗程序控制刺激生成电路202,以应用由程序中的一个或多个程序指定的特定参数值,诸如电压振幅或电流振幅、脉冲宽度和/或脉冲频率。

[0118] 感测电路204被配置为监测来自电极116、118的任何组合的信号。虽然感测电路204在图2中与刺激生成电路202和处理电路210一起结合到公共外壳中,但在其他示例中,感测电路204可位于与IMD 106分开的外壳中,并且可经由有线通信技术或无线通信技术与处理电路210通信。

[0119] 在一些示例中,感测电路204包括一个或多个放大器、滤波器和模数转换器。感测

电路204可用于感测生理信号,诸如EP测量结果和ERNA信号。在一些示例中,感测电路204测量来自电极116、118的特定组合的EP和ERNA信号。在一些情况下,用于感测的电极的特定组合包括与用于递送电刺激信号(例如,治疗性电刺激信号或用于诱发ERNA信号的电刺激信号)的一组电极116、118不同的电极。另选地,在其他情况下,用于感测的电极的特定组合包括与用于向患者120递送刺激信号的一组电极相同的电极中的至少一个电极。感测电路204可向模数转换器提供信号,以用于转换成数字信号以供处理电路210处理、分析、存储或输出。

[0120] 相应引线114上的电极116、118可由各种不同的设计构造而成。例如,引线114中的一个或两个引线可以包括在沿引线长度的每个纵向位置处的两个或更多个电极(诸如多个电极),例如该电极在位置中的每个位置处的引线周边周围的不同周边位置处布置成段。

[0121] 作为示例,引线114中的一条或两条引线可包括周向分段DBS电极阵列和非分段电极(例如,环形电极)。作为一个示例,在引线114A上的第一纵向位置(例如,位置A)处,围绕引线114A周边可存在电极116的第一环形电极。在第一环形电极下方,在引线114A上的第二纵向位置(例如,位置B)处,围绕引线114A的周边可存在电极116的三个分段电极。在这三个分段电极下方,在引线114A的第三纵向位置(例如,位置C)处引线114A的周边周围可存在电极116的另一组三个分段电极。在这三个分段电极下方,引线114A的周边周围(例如,位置D)可存在电极116的第二环形电极。电极118可类似地沿引线114B定位。

[0122] 以上为电极阵列的一个示例,并且示例性技术不应被视为仅限于此类示例。可存在用于DBS的其他电极配置。此外,示例性技术不限于DBS,并且其他电极配置也是可能的。

[0123] 在一个示例中,电极116、118可经由相应线材电耦接到刺激生成电路202和感测电路204,该线材在引线的外壳内是笔直的或盘绕的并且延伸到引线的近侧端部处的连接器。在另一示例中,引线114的电极116、118中的每个电极可以是沉积在薄膜上的电极。该薄膜可包括用于每个电极的导电迹线,该导电迹线沿该薄膜的长度延伸到近端连接器。然后可将该薄膜包裹(例如,螺旋式包裹)在内部构件周围以形成引线114。这些和其他构造可用于形成具有复杂电极几何形状的引线。

[0124] 遥测电路208在处理电路210的控制下支持IMD 106与外部编程器104或另一计算装置之间的无线通信。作为对程序的更新,IMD 106的处理电路210可经由遥测电路208从编程器104接收各种参数(诸如量值和电极组合)的值。对治疗程序的更新可以存储在存储器212的治疗程序214部分内。IMD 106中的遥测电路208以及本文所述的其他装置和系统中的遥测模块(诸如编程器104)可通过射频(RF)通信技术来实现通信。此外,遥测电路208可以通过IMD 106与编程器104的近端感应交互与外部医疗装置编程器104进行通信。因此,遥测电路208可在连续的基础上、以周期性的间隔或根据来自IMD 106或编程器104的请求将信息发送至外部编程器104。

[0125] 电源220向IMD 106的各个部件递送操作功率电源220可包括小的可再充电电池或不可再充电电池以及发电电路,以产生操作功率。再充电可通过外部充电器和IMD 104内的感应充电线圈之间的近侧感应交互来实现。在一些示例中,功率需求可足够小以允许IMD 104利用患者运动并且实施动能清除装置以对可再充电电池进行涓流充电。在其他示例中,传统电池可以使用有限的时间。

[0126] DBS治疗由一个或多个治疗程序214限定,这些治疗程序具有存储在存储器212内

的一个或多个参数。例如,该一个或多个参数包括电流振幅(针对电流控制系统)或电压振幅(针对电压控制系统)、脉冲频率或频率,以及脉冲宽度,或者每个周期的脉冲数量。在根据脉冲的“突发”或由“接通时间”和“断开时间”限定的一系列电脉冲递送电刺激的示例中,该一个或多个参数还可限定每次突发的脉冲数量、接通时间和断开时间中的一者或多者。处理电路210经由电极116、118将DBS递送至患者120,并且可基于所感测到的脑120的一个或多个信号的对应参数来调整限定电刺激的一个或多个参数。

[0127] 图3是图1的外部编程器104的框图。尽管编程器104通常可被描述为手持装置,但编程器104可为更大的便携式装置或更固定的装置。此外,在其他示例中,编程器104可被作为外部充电装置的一部分包括在内或者包括外部充电装置的功能。如图3所例示,编程器104可以包括处理电路310、存储器312、用户接口302、遥测电路308、电源320、神经状态参数分配306、反馈接收304和参数调整314。贯穿本公开,存储器312可存储指令,该指令在由处理电路310执行时使处理电路310和外部编程器104提供归于外部编程器104的功能性。这些部件中的每一者或模块可包括被配置为执行本文该功能中的一些或全部功能的电路。例如,处理电路310可以包括被配置为执行关于如参考图2描述的IMD 106的处理电路210所讨论的过程的处理电路。在一些示例中,编程器104可以包括或可以被称为信号生成器(例如,与IMD 106组合或分开)。

[0128] 一般来讲,编程器104包括单独的或与软件和/或固件组合的任何合适的硬件布置,以执行归属于编程器104以及编程器104的处理电路310、用户接口302和遥测电路308的技术。在各种示例中,编程器104可包括一个或多个处理器,该一个或多个处理器可包括固定功能处理电路和/或可编程处理电路,如由例如一个或多个微处理器、DSP、ASIC、FPGA或任何其他等效的集成或离散的逻辑电路,以及此类部件的任何组合所形成的。在各种示例中,编程器104还可包括存储器312(诸如,RAM、ROM、PROM、EPROM、EEPROM、闪速存储器、硬盘、CD-ROM),该存储器包括用于使一个或多个处理器执行归因于它们的动作的可执行指令。此外,尽管处理电路310和遥测电路308被描述为单独的模块,但在一些示例中,处理电路310和遥测电路308可在功能上彼此集成。在一些示例中,处理电路310和遥测电路308对应于各个硬件单元,诸如ASIC、DSP、FPGA或其他硬件单元。

[0129] 贯穿本公开,存储器312(例如,存储装置)可存储指令或数据,所述指令或数据在由处理电路310执行时使处理电路310和编程器104提供归于编程器104的功能性。例如,存储器312可包括使处理电路310从存储器获得参数集或接收用户输入并将对应命令发送到IMD 106的指令,或者用于任何其他功能性的指令。此外,存储器312可包括多个程序,其中每个程序包括限定刺激治疗的参数集。例如,存储器312可以包括用于以下的数据。

[0130] 用户界面302可包括按钮或小键盘、灯、用于语音命令的扬声器、显示器(诸如液晶(LCD)、发光二极管(LED)或有机发光二极管(OLED))。在一些示例中,显示器可以是触摸屏。用户接口302可以被配置为显示与刺激治疗的递送、所识别的患者行为、所感测到的患者参数值、患者行为标准或任何其他此类信息相关的任何信息。用户界面302还可以经由用户界面302接收用户输入。输入可以是例如按下小键盘上的按钮或从触摸屏选择图标的形式。

[0131] 遥测电路308可以在处理电路310的控制下支持IMD 106与编程器104之间的无线通信。遥测电路308还可被配置为经由无线通信技术与另一计算装置通信,或者通过有线连接与另一计算装置直接通信。在一些示例中,遥测电路308经由RF或近侧感应介质提供无线

通信。在一些示例中,遥测电路308包括天线,该天线可采取多种形式,诸如内部天线或外部天线。

[0132] 可用于促进编程器104与IMD 106之间的通信的本地无线通信技术的示例包括根据802.11或蓝牙规范集或其他标准或专有遥测协议的RF通信。这样,其他外部装置可以能够在无需建立安全无线连接的情况下与编程器104通信。

[0133] 在一些示例中,外部编程器104的处理电路310限定存储在存储器312中的电刺激治疗的参数,以将DBS递送至患者120。在一个示例中,外部编程器104的处理电路310经由遥测电路308向IMD 106发出命令,使得IMD 106经由引线114经由电极116、118递送电刺激治疗。

[0134] 在一个或多个示例中,编程器104可被配置为执行本公开中描述的示例性技术中的一者或多者。例如,处理电路310可被配置为执行以上相对于处理电路210所述的示例性操作中的一个或多个操作。

[0135] 例如,处理电路310可以被配置为使刺激生成电路202根据第一组一个或多个参数递送第一组一个或多个治疗性电刺激信号。例如,处理电路310可以向IMD 106输出第一组一个或多个参数用于存储,刺激生成电路202使用该第一组一个或多个参数来递送第一组一个或多个治疗性电刺激信号。

[0136] 另外,处理电路310可以被配置为执行神经状态参数分配306。神经状态参数分配306可包括处理电路310将相应多个刺激参数分配给多个神经状态中的每个神经状态,相应多个刺激参数中的每个刺激参数被配置用于当确定患者存在相对应神经状态时将所生成的电刺激信号施加到解剖元件。在一些示例中,可以基于来自临床医生的输入来指示或执行神经状态参数分配306,从而将相应多个刺激参数分配给多个神经状态中的每个神经状态。因此,当检测到神经状态时,可以由处理电路310根据分配给检测到的神经状态的相应多个刺激参数来确定治疗性电刺激信号的多个参数。

[0137] 在一些实施方案中,处理电路310还可以被配置为执行反馈接收304。反馈接收304可包括处理电路310在使用对应于或分配给所确定的神经状态的多个刺激参数施加电刺激信号之后接收反馈。例如,反馈可以包括(例如,经由用户接口302)从患者接收的输入,该输入指示当使用用于所确定的神经状态的多个刺激参数将电刺激信号施加到解剖元件时患者经历的满意水平、从临床医生接收以调整一个或多个参数的输入、从加速度计接收的信息(例如,指示患者的运动状态和/或姿势,诸如患者是否正在运动、未运动、站立、躺下等)、感测信号的快照(例如,LFP、HFO、ERNA等)、症状生物标记的指示、或本文未明确列出的不同类型的反馈。

[0138] 在一些实施方案中,在接收反馈之后,处理电路310可被配置为执行参数调整314,该参数调整可包括处理电路310基于所接收的反馈来调整分配给所确定的神经状态的多个刺激参数中的一个或多个刺激参数。例如,一个或多个刺激参数可由处理电路310、处理电路210、IMD 106、编程器104或它们的组合部分地基于深度学习模型(例如,人工智能(AI)型算法)和/或预定算法(例如,与AI无关)来自主地调整。附加地或另选地,一个或多个刺激参数可以由临床医生和/或患者手动地调整。

[0139] 图4是根据本公开的至少一个实施方案的示例刺激响应400。示例刺激响应400可以实现图1至图3的各方面或可以由该各方面实现。例如,示例刺激响应400可以表示将电刺

激信号(例如,治疗性电刺激信号)施加到患者的解剖元件(例如,脑、STN、脑的其他区域、脊柱等)作为参考图1至图3描述的DBS治疗(例如,或其他类型的治疗)的一部分(诸如通过使用IMD 106、引线114A和114B、电极116和118等)的神经响应。

[0140] 示例刺激响应400可以表示使用多个刺激脉冲402A-402J(例如,包括多个刺激脉冲402的突发)施加电刺激信号。当电刺激信号被施加到患者的解剖元件时,由于局部神经回路的激活,每一单个刺激脉冲402可以引发EP响应404。对解剖元件的刺激可以激活局部神经回路,使得除来自解剖元件附近的同样被激活的连接结构的任何附加反馈或基础活动之外,感测解剖元件中的EP(例如,经由电极116、118)还将表现出对给定刺激脉冲402的响应。当递送多个刺激脉冲402时,从每个刺激脉冲402引发的EP响应404可以加到来自解剖元件附近的复杂神经网络的反馈的基础活动。

[0141] 利用连续刺激脉冲402,来自DBS治疗的感测信号(例如,其等于来自每个刺激脉冲402的EP响应404加上来自先前脉冲的基础进行中活动)可以表现出共振行为,这被称为ERNA 406。例如,ERNA 406(例如,ERNA信号)不是患者的解剖元件内的固有信号,而是由于电刺激信号被递送到解剖元件而诱发的。递送到脑的诱发ERNA 406的刺激信号不一定提供任何治疗益处,但诱发ERNA 406的刺激信号有可能提供治疗益处。

[0142] 在一些实施方案中,可以基于使用多个刺激脉冲402的突发将电刺激信号施加到解剖元件并且然后在多个刺激脉冲的突发之后将电刺激信号的施加暂停某一段时间(例如,30ms或不同的时间段)来生成ERNA 406。随后,在该时间段期间捕获的神经响应可以表示ERNA 406。如图4的示例刺激响应400中所示,时间实例408可以表示下一个发生的刺激脉冲402本应在刺激脉冲402J之后发生但基于暂停电刺激信号的施加(例如,时间间隙)而未发生以使得能够捕获ERNA 406的时间。如果在时间实例408处递送刺激脉冲,则诱发响应(例如,EP响应404)将加到从先前刺激脉冲402进行的任何基础活动(例如,ERNA 406)。虽然在示例刺激响应400中示出了10个刺激脉冲402,但是可以使用不同数量的刺激脉冲402来生成ERNA 406。

[0143] 如本文所述,ERNA 406可用于检测神经状态的变化,然后基于分配给相应神经状态的刺激参数来实现刺激参数(例如,模拟组)的切换。例如,第一组刺激参数可以被分配给第一神经状态,第二组刺激参数可以被分配给第二神经状态,等等。因此,当检测到神经状态的变化时,分配给检测到的神经状态的相对应一组刺激参数可用于将电刺激信号施加到患者的解剖元件。在一些实施方案中,患者的神经状态可以包括但不限于:睡眠/清醒、麻醉深度、药物洗入/洗出、疾病进展、运动状态(例如,患者是否正在运动,诸如由加速度计指示)和患者的姿势(例如,直立、躺下等)。

[0144] 图5是根据本公开的至少一个实施方案的示例刺激响应记录500。在一些示例中,示例刺激响应记录500可以表示在患者的神经状态(诸如药物洗入状态)期间患者的刺激响应。示例刺激响应记录500可以实现图1至图4的各方面或可以由该各方面实现。例如,示例刺激响应记录500可以表示将电刺激信号(例如,治疗性电刺激信号)施加到患者的解剖元件(例如,脑、STN、脑的其他区域、脊柱等)作为参考图1至图4描述的DBS治疗(例如,或其他类型的治疗)的一部分(诸如通过使用IMD 106、引线114A和114B、电极116和118等)的神经响应。

[0145] 示例刺激响应记录500可以表示在洗入药物(例如,丙泊酚)以麻醉患者期间的记

录。可以使用一组刺激参数(例如,130Hz的刺激频率、0.7mA的刺激电流等)将刺激作为10个脉冲的突发来递送,其中在刺激脉冲的突发之间具有间隙(例如,30ms间隙)以记录ERNA信号(例如,基础共振活动)。示例刺激响应记录500沿着x轴示出了突发之间的30ms间隙,沿着y轴示出了时间段。颜色指示以微伏(uV)为单位的ERNA振幅。总体而言,由于麻醉(例如,药物洗入)引起的神经状态的变化可能导致ERNA响应的共振频率的移位,并且因此可以用于指示患者的麻醉深度。类似的概念可能适用于神经状态的其他变化,诸如睡眠、药物或疾病进展的检测。

[0146] 如示例刺激响应记录500所例示,当施用药物时,ERNA响应的共振频率向右移位(较低的共振频率)。例如,示例刺激响应记录500可以包括开始向患者施用第一剂量的药物的第一时间实例502、停止施用第一剂量的药物的第二时间实例504、开始向患者施用第二剂量的药物的第三时间实例506、停止施用第二剂量的药物的第四时间实例508、开始向患者施用第三剂量的药物的第五时间实例510以及停止施用第三剂量的药物的第六时间实例512。因此,随着更多剂量的药物被施用给患者(例如,药物洗入),ERNA响应的共振频率开始向右移位,如可以通过示例刺激响应记录500的较浅阴影部分开始向右移动所看到。因此,ERNA响应的共振频率的移位可以指示患者的神经状态变化(例如,麻醉深度状态)。

[0147] 图6是根据本公开的至少一个实施方案的示例刺激响应记录600。在一些示例中,示例刺激响应记录600可以表示在患者的神经状态(诸如药物应用)期间患者的刺激响应。示例刺激响应记录600可以实现图1至图5的各方面或可以由该各方面实现。例如,示例刺激响应600可以表示将电刺激信号(例如,治疗性电刺激信号)施加到患者的解剖元件(例如,脑、STN、脑的其他区域、脊柱等)作为参考图1至图5描述的DBS治疗(例如,或其他类型的治疗)的一部分(诸如通过使用IMD 106、引线114A和114B、电极116和118等)的神经响应。

[0148] 示例刺激响应记录600可以表示在向患者施用药物(例如,丙泊酚)之后保持在恒定水平的刺激。如示例刺激响应记录600所例示,ERNA响应的共振频率开始缓慢地向左移位(例如,共振频率的增加),如可以通过浅阴影部分向左移动回到正常清醒状态所看到。在时间实例602处,患者变得警觉(例如,在约4.7分钟处),如水平黑线所指示。随后,对患者给予小剂量的药物以使患者保持麻醉,并且共振频率移位回到右侧,指示患者的麻醉深度状态。

[0149] 图7是根据本公开的至少一个实施方案的示例刺激响应记录700。在一些示例中,示例刺激响应记录700可以表示在患者的神经状态(诸如药物洗出)期间患者的刺激响应。示例刺激响应记录700可以实现图1至图6的各方面或可以由该各方面实现。例如,示例刺激响应700可以表示将电刺激信号(例如,治疗性电刺激信号)施加到患者的解剖元件(例如,脑、STN、脑的其他区域、脊柱等)作为参考图1至图6描述的DBS治疗(例如,或其他类型的治疗)的一部分(诸如通过使用IMD 106、引线114A和114B、电极116和118等)的神经响应。

[0150] 示例刺激响应记录700可以表示在初始时间实例702处向患者施加最终剂量的药物之后的刺激响应,并且在药物从患者洗出时,患者清醒。因此,示例刺激响应记录700可以例示在药物洗出时监测的ERNA响应。在时间实例704处,患者的反射开始恢复。当患者的反射开始完全恢复时(例如,在时间实例704之后),ERNA响应的共振频率向左移位(例如,较高的频率),指示药物的洗出和恢复到患者的基线/警觉神经状态。在时间实例706处,患者可能完全清醒和警觉。因此,如参考图5、图6和图7所例示和描述,ERNA响应的共振频率的移位可以指示患者的神经状态变化(例如,麻醉深度状态)。类似的概念可能适用于神经状态的

其他变化,诸如睡眠、药物或疾病进展的检测(例如,共振频率的移位或ERNA响应的其他变化可能指示神经状态的变化)。附加地或另选地,ERNA响应的其他变化,诸如峰-谷振幅的变化、阻尼和/或共振峰的数量变化,可以指示患者的神经状态变化。

[0151] 图8描绘了方法800的流程图,该方法可用于例如确定患者的神经状态并使用对应于所确定的神经状态的多个参数来施加电刺激信号。

[0152] 方法800(和/或其一个或多个步骤)可例如由至少一个处理器实行或者以其他方式执行。至少一个处理器可与本文描述的装置的处理器相同或类似。至少一个处理器可以是如参考图1至图3描述的编程器104和/或IMD 106的一部分(例如,处理电路210和/或处理电路310)和/或可以是与编程器104和/或IMD 106通信的控制单元(例如,计算装置)的一部分。还可使用除了本文所述的任何处理器之外的处理器来执行方法800。至少一个处理器可通过执行存储在存储器(诸如如本文描述的编程器104和/或IMD 106中的存储器或控制单元、计算装置等)中的元件来执行方法800。存储在该存储器中并且由该处理器执行的该元件可使该处理器执行如方法800中所示的功能的一个或多个步骤。方法800的一个或多个部分可以由执行存储器的内容中的任何内容的处理器来执行,这些内容诸如监测感测信号、确定神经状态、确定对应于相应神经状态的刺激参数和/或如本文描述的任何相关联的操作。

[0153] 方法800包括针对患者的每个神经状态编程期望刺激参数(步骤802)。例如,可以针对患者的清醒状态编程第一组刺激参数,可以针对患者的睡眠状态编程第二组刺激参数,可以针对用药状态编程第三组刺激参数,可以针对停药状态编程第四组刺激参数,等等。也就是说,可以针对多个神经状态中的每个神经状态确定相应多个刺激参数,相应多个刺激参数中的每个刺激参数被配置用于当确定患者存在相对应神经状态时将所生成的电刺激信号施加到解剖元件。

[0154] 方法800还包括监测感测信号以检测患者的神经状态(步骤804)。例如,感测信号可以包括ERNA信号、LFP信号、HF0信号或它们的组合。

[0155] 方法800还包括基于感测信号来确定患者存在神经状态(步骤806)。在一些实施方案中,可以计算感测信号的稳态行为,并且可以基于检测到感测信号相对于稳态行为的变化来确定患者存在神经状态。

[0156] 方法800还包括使用多个刺激参数将所生成的电刺激信号施加到解剖元件,多个刺激参数对应于所确定的神经状态(步骤808)。例如,所生成的电刺激信号可经由信号生成器(诸如编程器104、IMD 106、刺激生成电路202、处理电路210和/或处理电路310)施加到解剖元件,如本文所述。

[0157] 本公开涵盖方法800的实施方案,该实施方案包括比上文描述的那些步骤更多或更少的步骤和/或与上文描述的步骤不同的一个或多个步骤。

[0158] 图9描绘了方法900的流程图,该方法可用于例如确定神经状态变化。

[0159] 方法900(和/或其一个或多个步骤)可例如由至少一个处理器实行或者以其他方式执行。至少一个处理器可与本文描述的装置的处理器相同或类似。至少一个处理器可以是如参考图1至图3描述的编程器104和/或IMD 106的一部分(例如,处理电路210和/或处理电路310)和/或可以是与编程器104和/或IMD 106通信的控制单元(例如,计算装置)的一部分。还可使用除了本文所述的任何处理器之外的处理器来执行方法900。至少一个处理器可

通过执行存储在存储器(诸如如本文描述的编程器104和/或IMD 106中的存储器或控制单元、计算装置等)中的元件来执行方法900。存储在该存储器中并且由该处理器执行的该元件可使该处理器执行如方法900中所示的功能的一个或多个步骤。方法900的一个或多个部分可以由执行存储器的内容中的任何内容的处理器来执行,这些内容诸如监测感测信号、确定神经状态变化、确定对应于相应神经状态的刺激参数、发送通知和/或如本文描述的任何相关联的操作。

[0160] 方法900包括针对患者的每个神经状态编程期望刺激参数(步骤902)。步骤902可对应于如参考图8描述的步骤802。

[0161] 方法900还包括监测感测信号(例如,ERNA信号、LFP信号、HF0信号或它们的组合)以检测患者的神经状态的变化(步骤904)。例如,神经状态变化可以基于检测到的感测信号的共振频率的移位、感测信号的附加实例的峰-谷振幅、感测信号的附加实例的阻尼、感测信号的附加实例的共振峰的数量或它们的组合来确定。

[0162] 方法900还包括将刺激组切换到针对检测到的神经状态变化编程的新组(步骤906)。例如,当针对每个神经状态编程期望刺激参数时,可以将每组刺激参数分配给与相应神经状态相对应的单独组。因此,可以使用分配给对应于神经状态变化的新组的多个刺激参数将电刺激信号施加到解剖元件。

[0163] 方法900还包括基于所确定的神经状态变化来向患者可访问的用户接口发送通知(步骤908)。例如,如果检测到药物相关的神经状态变化,则可以通知患者需要服用更多药物。附加地或另选地,通知可指示患者和/或临床医生执行另一动作。

[0164] 例如,感测信号的变化(例如,ERNA变化,诸如ERNA响应的共振频率的变化)可以指示患者的药物正在洗出。因此,感测信号的变化可以用作通知患者服用更多药物(例如,诸如经由患者电话上的应用)的一种方式。例如,患者的装置可以与被配置用于DBS治疗的编程器(例如,如参考图1描述的编程器104)通话,其中编程器可以基于感测信号的变化来指示患者的药物正在洗出。随后,患者可以基于通知来决定重新服用药物。

[0165] 本公开涵盖方法900的实施方案,该实施方案包括比上文描述的那些步骤更多或更少的步骤和/或与上文描述的步骤不同的一个或多个步骤。

[0166] 图10描绘了方法1000的流程图,该方法可以例如用于基于所接收的反馈来调整刺激参数。

[0167] 方法1000(和/或其一个或多个步骤)可例如由至少一个处理器实行或者以其他方式执行。至少一个处理器可与本文描述的装置的处理器相同或类似。至少一个处理器可以是如参考图1至图3描述的编程器104和/或IMD 106的一部分(例如,处理电路210和/或处理电路310)和/或可以是与编程器104和/或IMD 106通信的控制单元(例如,计算装置)的一部分。还可使用除了本文所述的任何处理器之外的处理器来执行方法1000。至少一个处理器可通过执行存储在存储器(诸如如本文描述的编程器104和/或IMD 106中的存储器或控制单元、计算装置等)中的元件来执行方法1000。存储在该存储器中并且由该处理器执行的该元件可使该处理器执行如方法1000中所示的功能的一个或多个步骤。方法1000的一个或多个部分可以由执行存储器的内容中的任何内容的处理器来执行,这些内容诸如监测感测信号、确定神经状态、确定神经状态变化、确定对应于相应神经状态的刺激参数、接收反馈、调整刺激参数和/或如本文描述的任何相关联的操作。

[0168] 方法1000包括针对患者的每个神经状态编程期望刺激参数(步骤1002)。方法1000还包括监测感测信号(例如,ERNA信号、LFP信号、HF0信号或它们的组合)以检测患者的神经状态的变化(步骤1004)。方法1000还包括将刺激组切换到针对检测到的神经状态变化编程的新组(步骤1006)。步骤1002、1004和1006可对应于如参考图9描述的步骤902、904和906,并且可类似地执行。

[0169] 方法1000还包括接收针对检测到的神经状态变化编程的新组的反馈(步骤1008)。例如,可以使用分配给对应于神经状态变化的新组的多个刺激参数将电刺激信号施加到解剖元件,并且反馈可以指示患者对于分配给新组的多个刺激参数经历的满意水平、从加速度计接收的信息(例如,指示患者的运动状态和/或姿势,诸如患者是否正在运动、未运动、站立、躺下等)、感测信号的快照(例如,LFP、HF0、ERNA等)、症状生物标记的指示或它们的组合。

[0170] 方法1000还包括基于反馈来调整分配给新组的多个刺激参数中的一个或多个刺激参数(步骤1010)。例如,一个或多个刺激参数可以由被配置用于DBS治疗的部件(例如,IMD 106、编程器104、处理电路210、处理电路310等)基于深度学习模型和/或预定算法自主地调整、由临床医生和/或患者手动地调整或它们的组合。

[0171] 本公开涵盖方法1000的实施方案,该实施方案包括比上文描述的那些步骤更多或更少的步骤和/或与上文描述的步骤不同的一个或多个步骤。

[0172] 如上所述,本公开涵盖具有比图8、图9和图10中识别步骤中的有的所有步骤少的步骤的方法(和方法800、900和1000的对应描述),以及包括超出图8、图9和图10中识别的那些步骤的额外步骤的方法(和方法800、900和1000的对应描述)。本公开还涵盖包括来自本文所述的一种方法的一个或多个步骤和来自本文所述的另一种方法的一个或多个步骤的方法。本文所述的任何相关性可以是或包括配准或任何其他相关性。

[0173] 前述内容并不意图将本公开限于本文所公开的一种或多种形式。在前述的具体实施方式中,例如,出于简化本公开的目的,将本公开的各种特征一起分组在一个或多个方面、实施方案和/或配置中。本公开的方面、实施方案和/或配置的特征可以组合在除了上文所论述的那些之外的另选方面、实施方案和/或配置中。本公开的方法不应被解释为反映以下意图:权利要求需要比每项权利要求中明确叙述的特征更多的特征。相反,如以下权利要求书所反映,本发明方面在于少于单个前述公开的方面、实施方案和/或配置的全部特征。因此,以下权利要求特此并入这个具体实施方式中,其中每项权利要求作为本公开的单独的优选实施方案而独立存在。

[0174] 此外,尽管前述已经包含对一个或多个方面、实施方案和/或配置以及某些变化和修改的描述,但在理解了本公开之后,其他变化、组合和修改在本公开的范围内,例如,可以在本领域技术人员的技能和知识范围内。意图在准许的范围内获得包括替代方面、实施方案和/或配置的权利,包括所要求保护的那些的替代、可互换和/或等效的结构、功能、范围或步骤,而不管这些替代、可互换和/或等效的结构、功能、范围或步骤是否在本文中公开,而且不意图公开用于任何可获专利的主题。

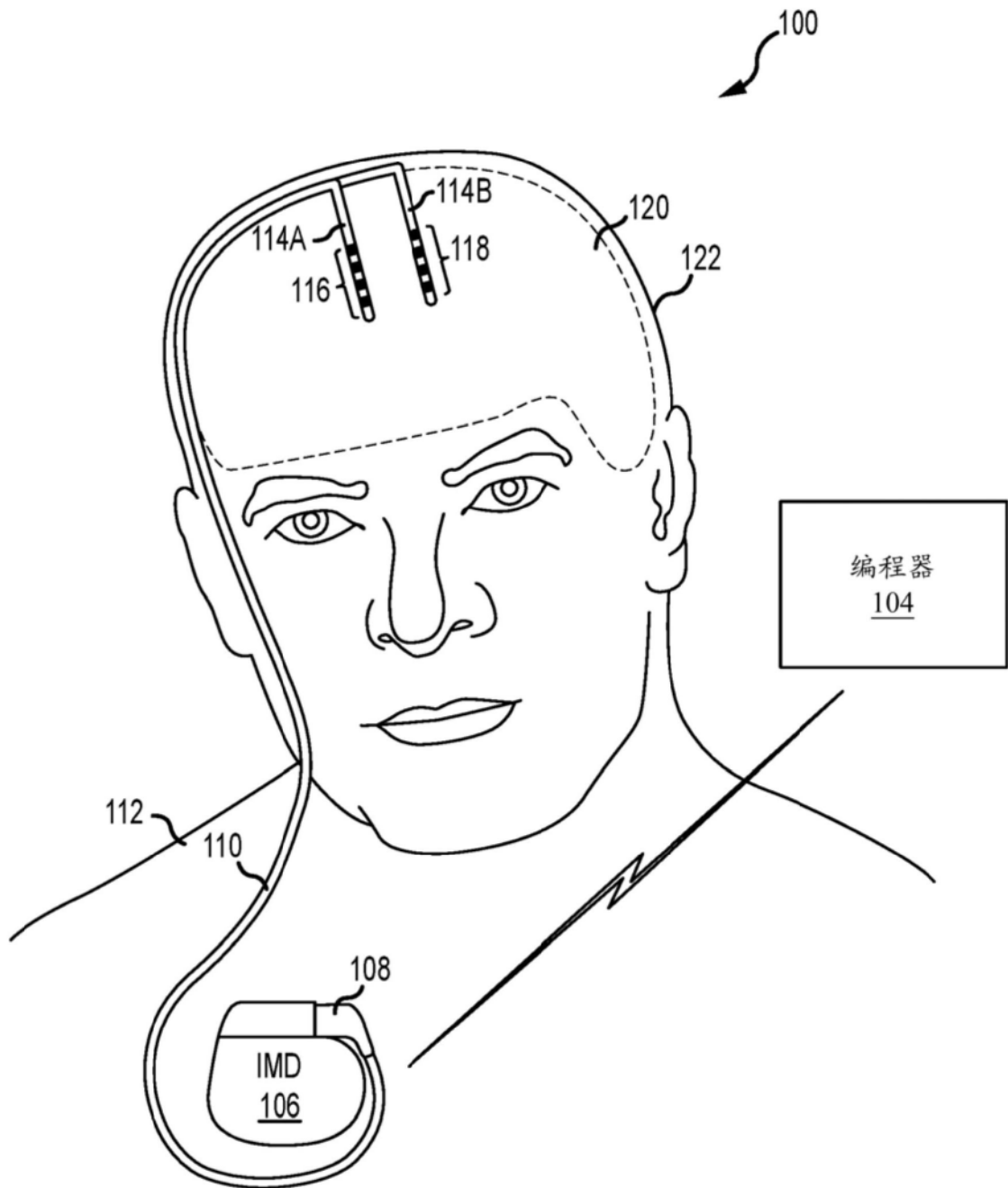


图1

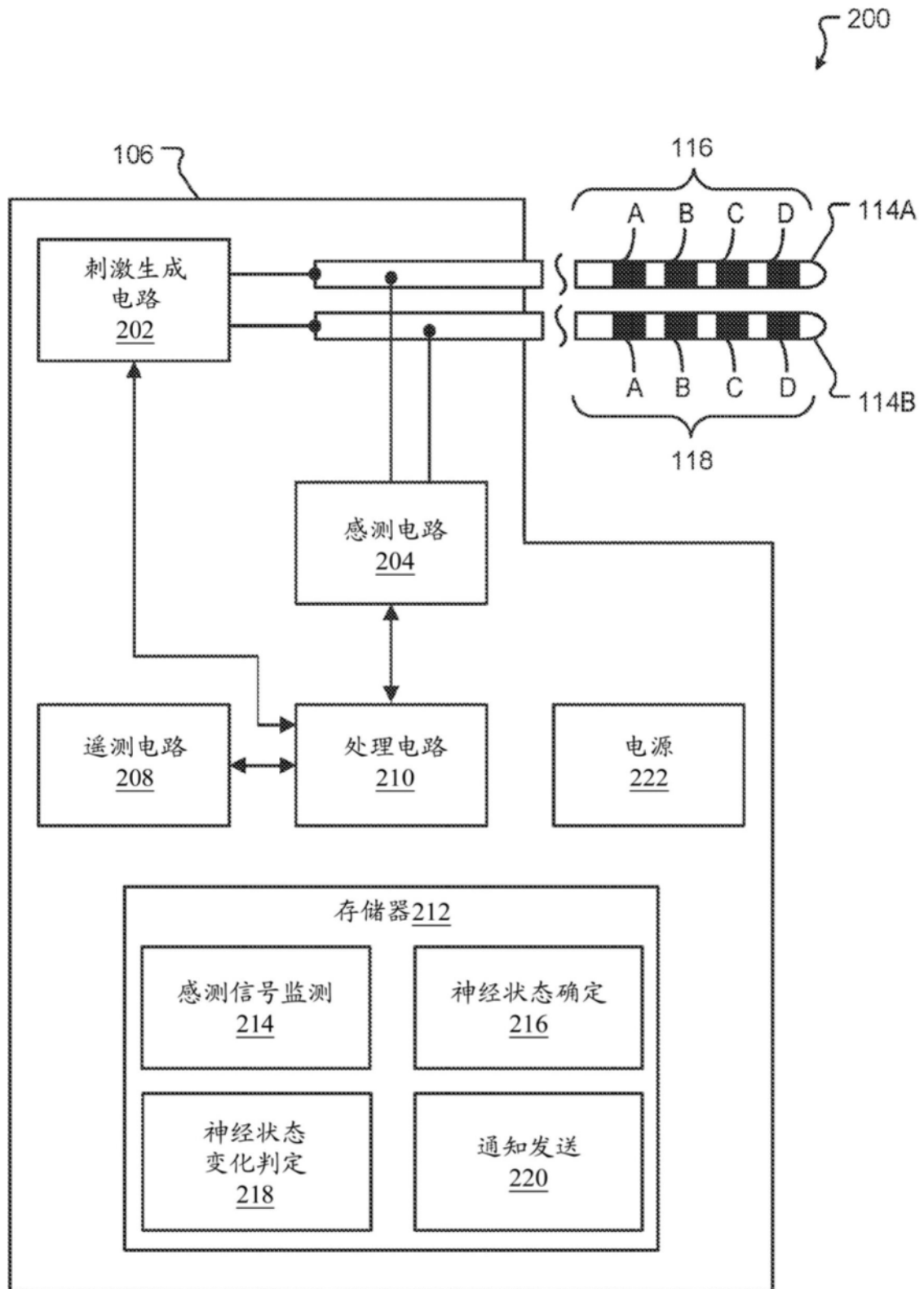


图2

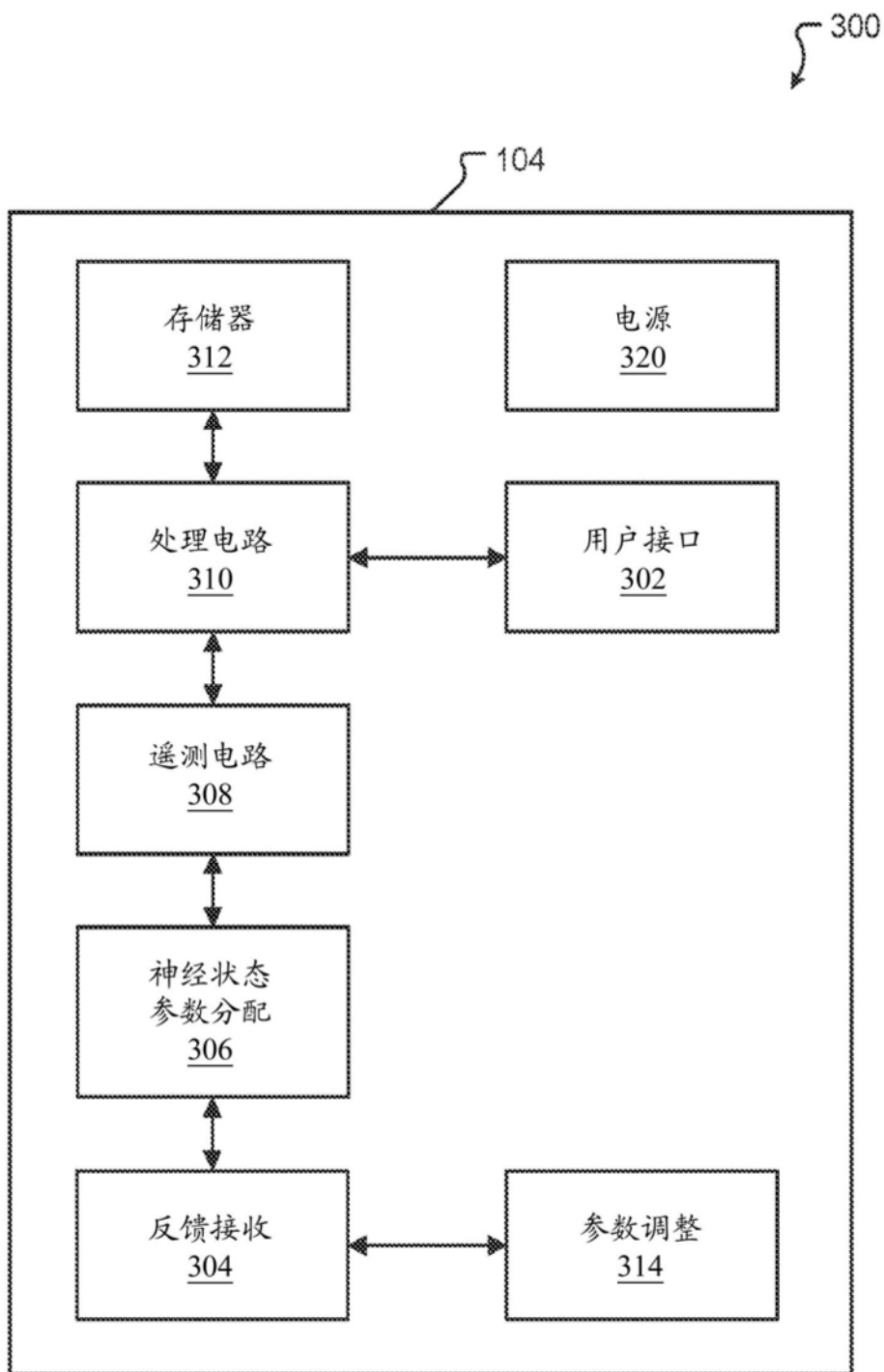


图3

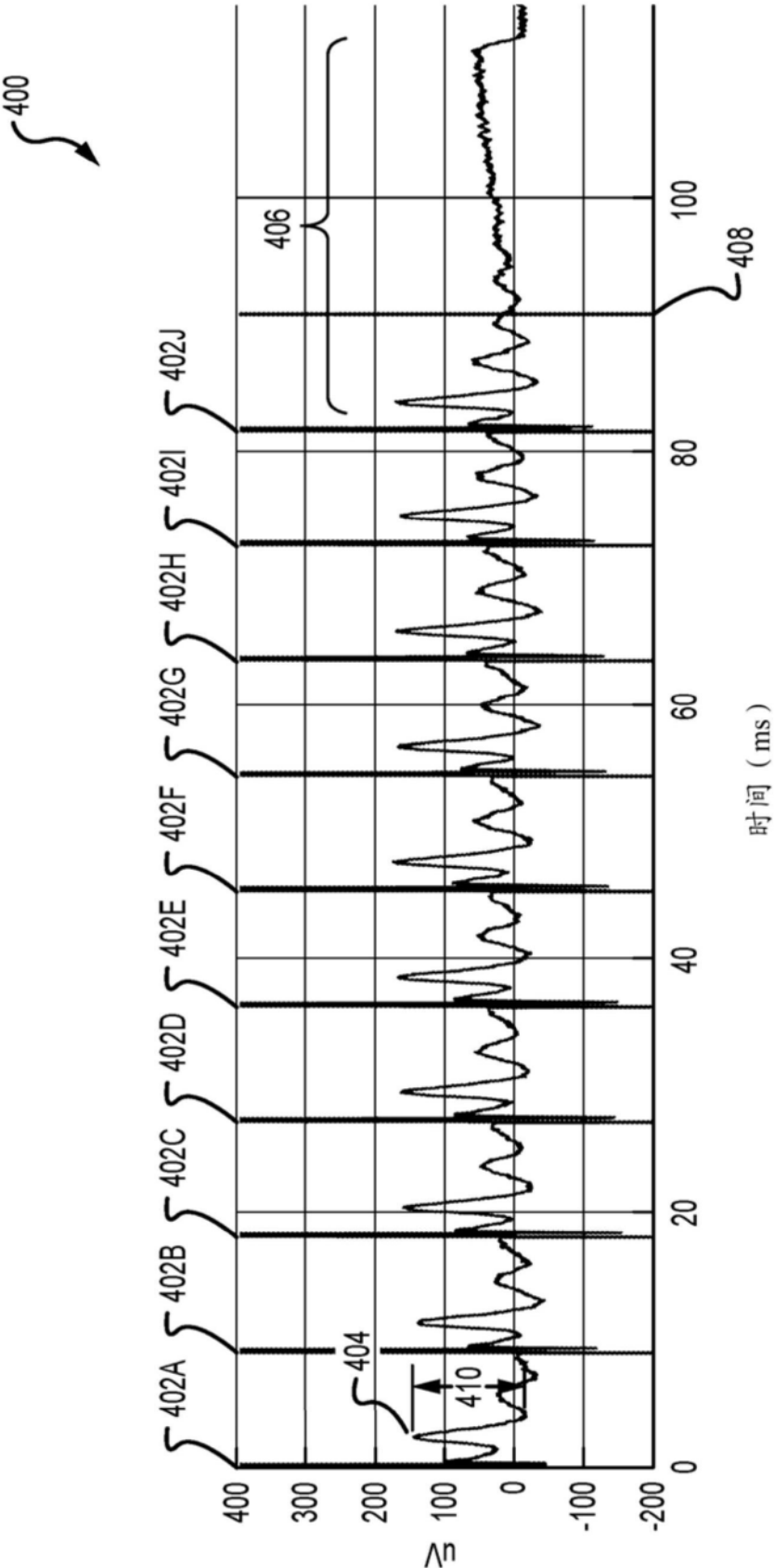


图4

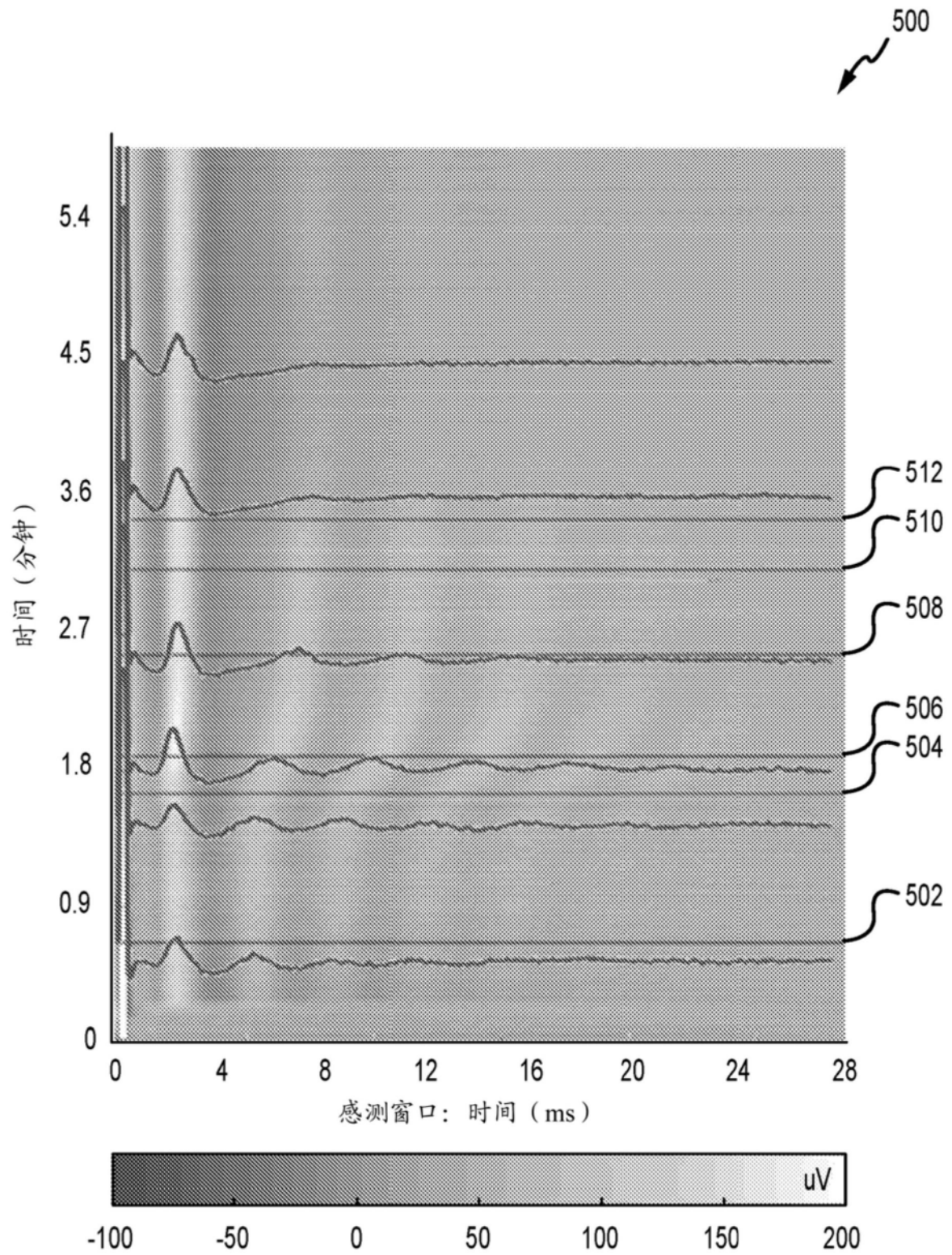


图5

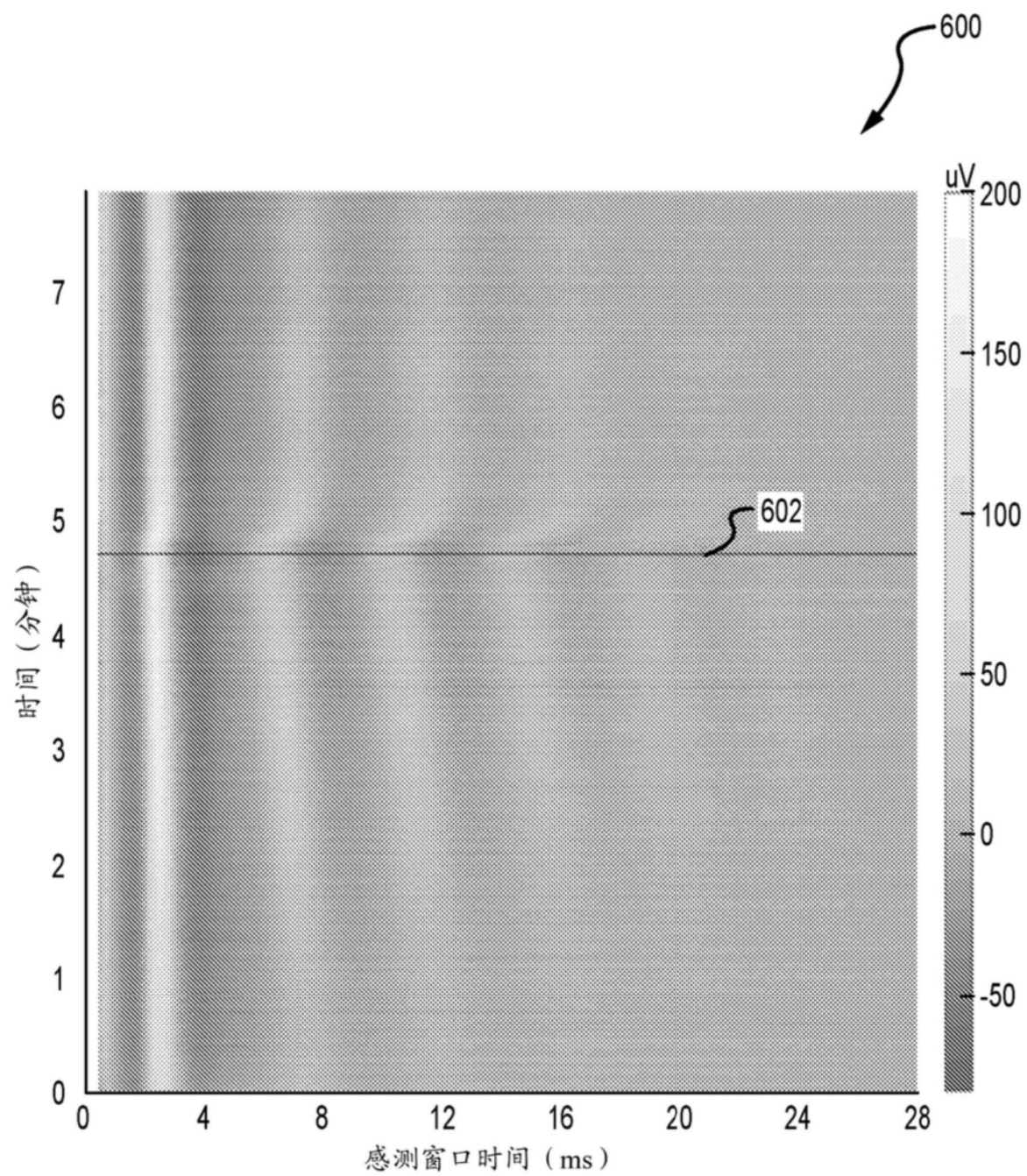


图6

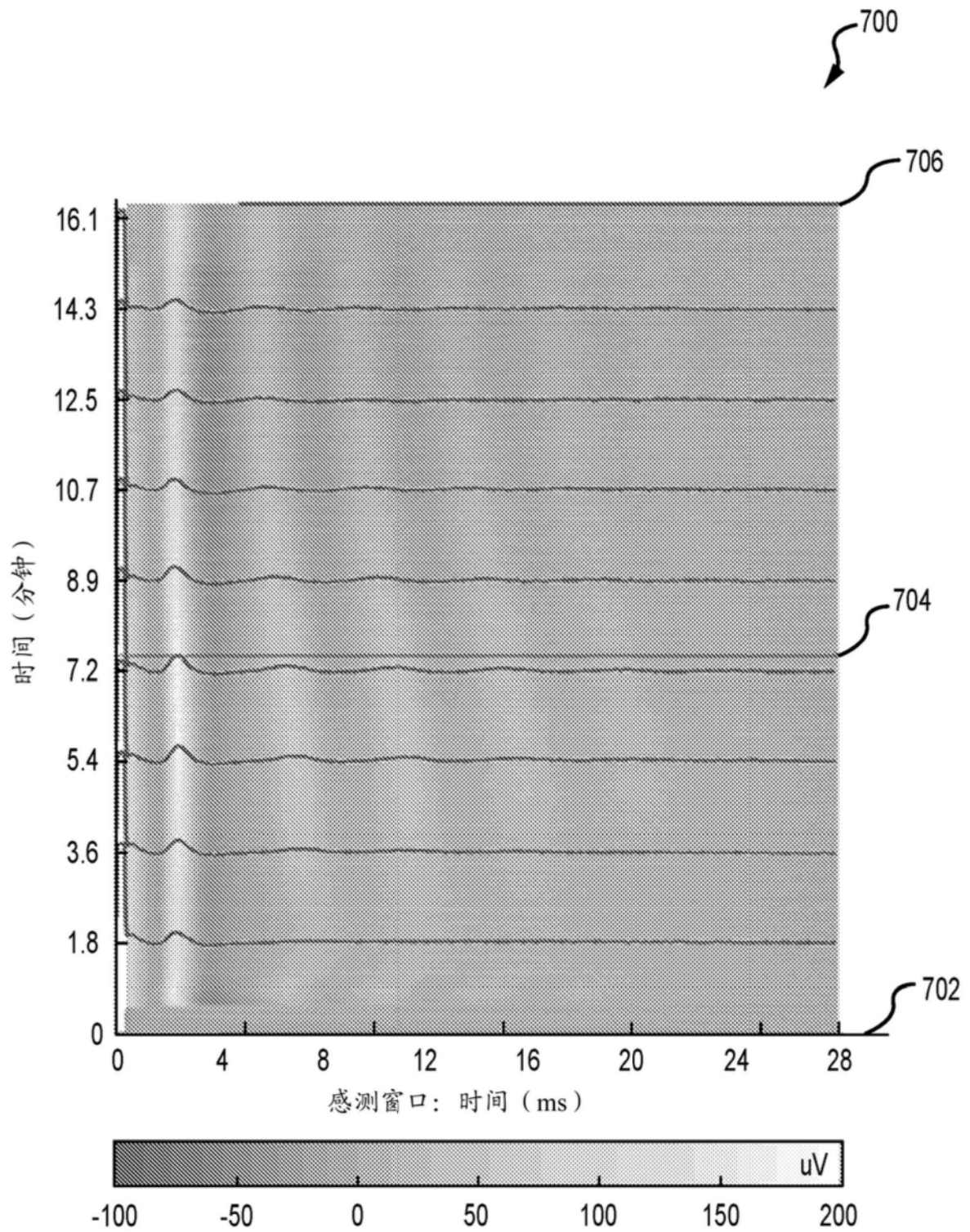


图7

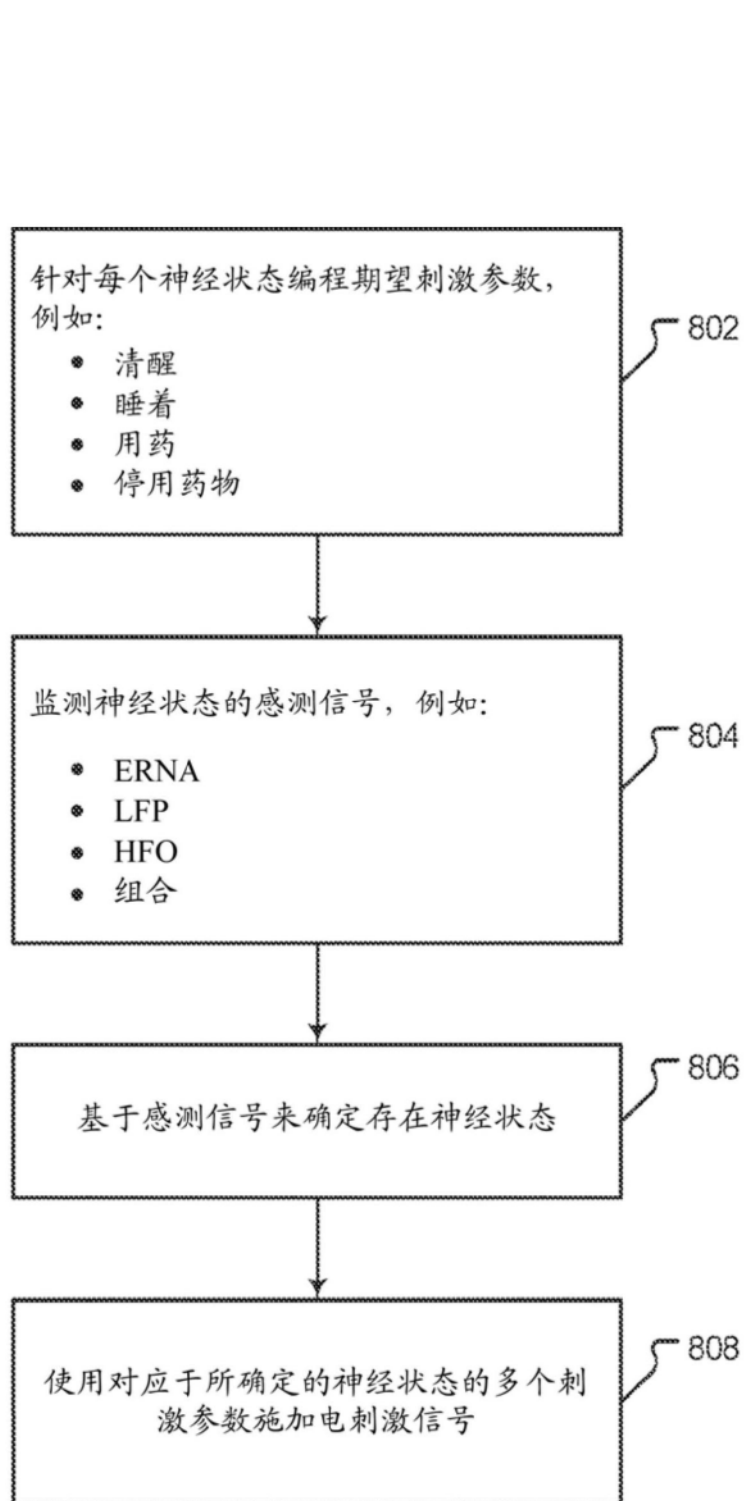


图8

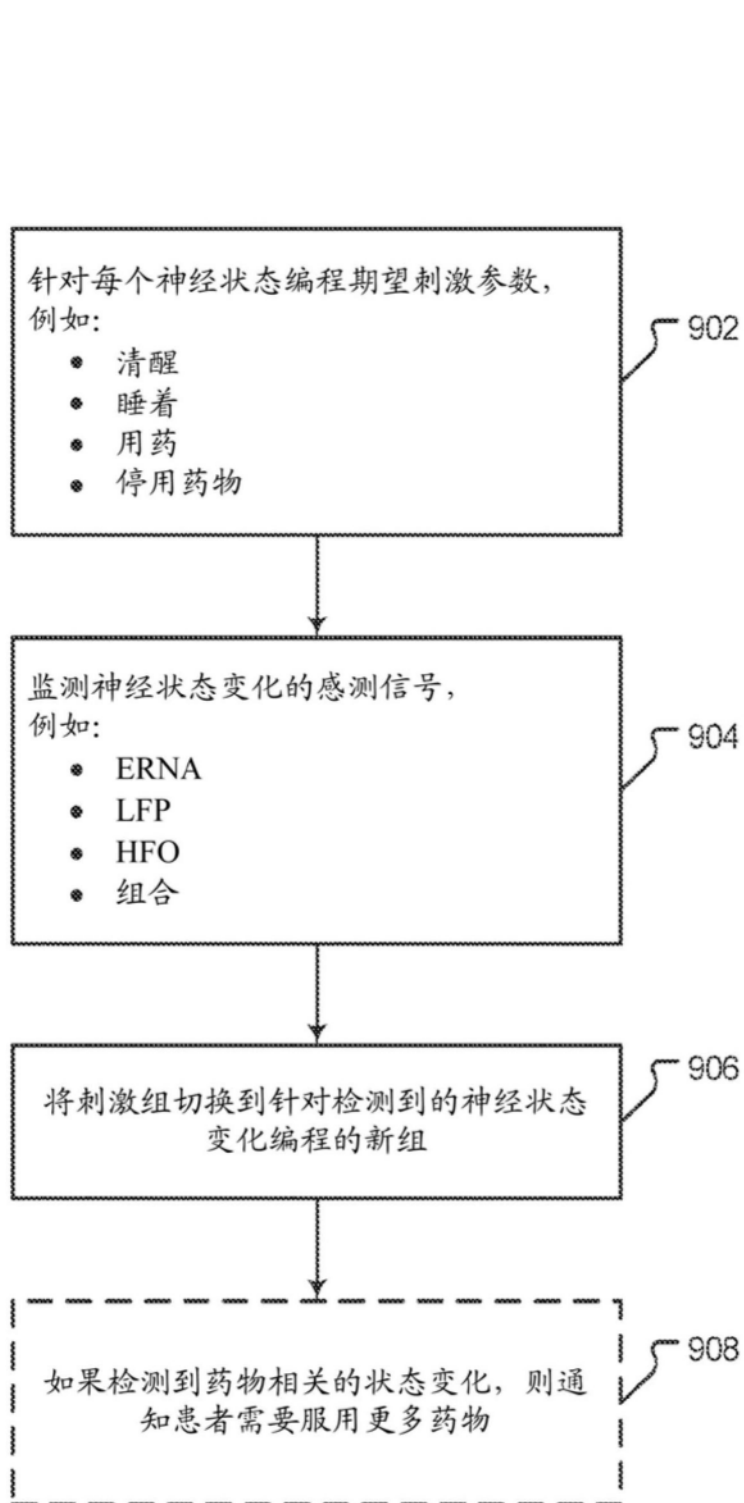


图9

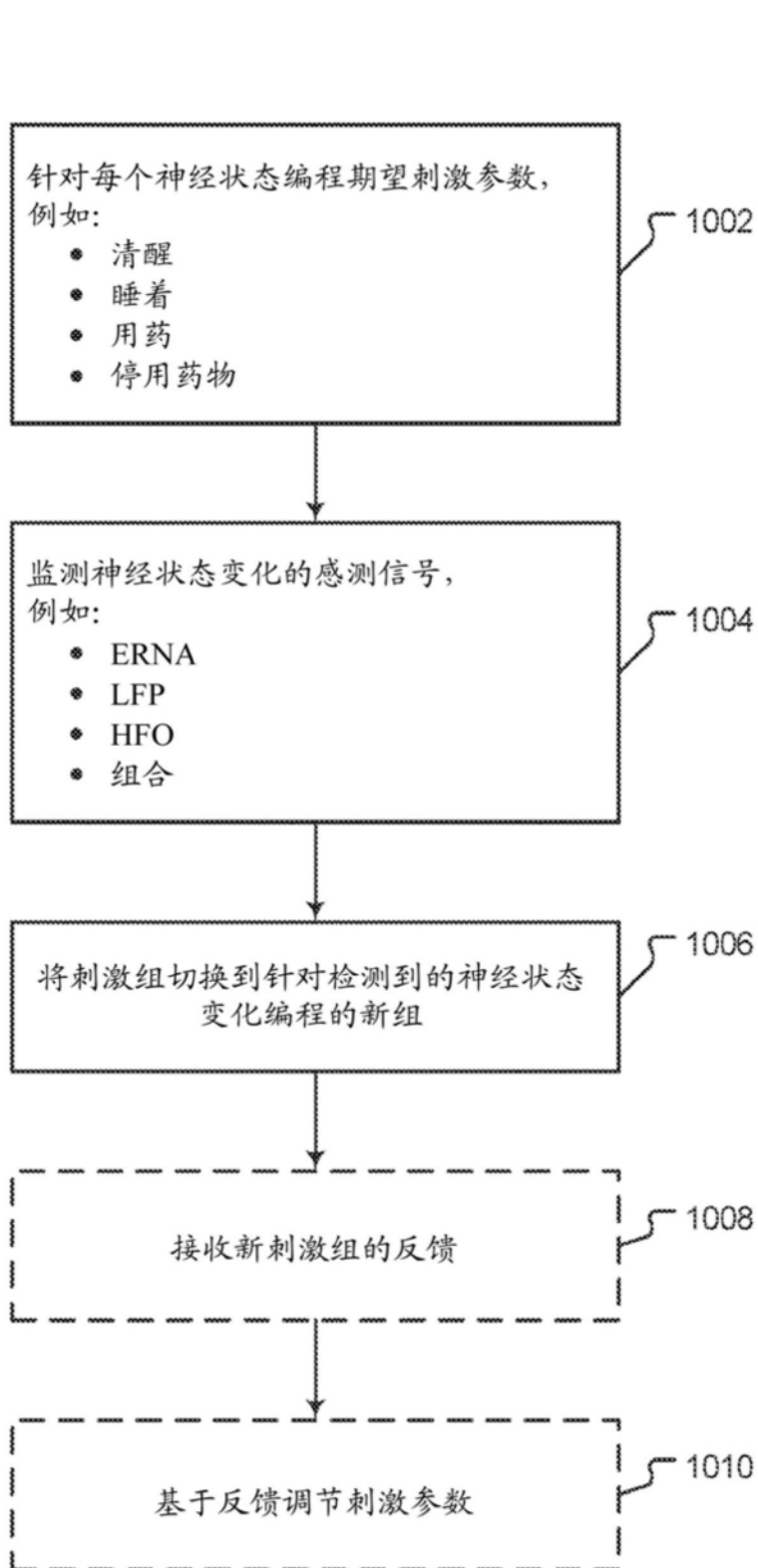


图10