



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113226451 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(21) 申请号 201980085816.X

(22) 申请日 2019.10.23

(30) 优先权数据

2018904012 2018.10.23 AU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.06.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2019/051160 2019.10.23

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/082126 EN 2020.04.30

(71) 申请人 萨鲁达医疗有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士州

(72) 发明人 彼得·斯科特·瓦尔莱克·辛格

迪安·卡兰托尼斯

乔纳森·布里尔顿·斯科特

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 张瑞 杨明钊

(51) Int.Cl.

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/08 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61N 1/02 (2006.01)

A61B 5/24 (2021.01)

A61B 5/377 (2021.01)

A61B 5/291 (2021.01)

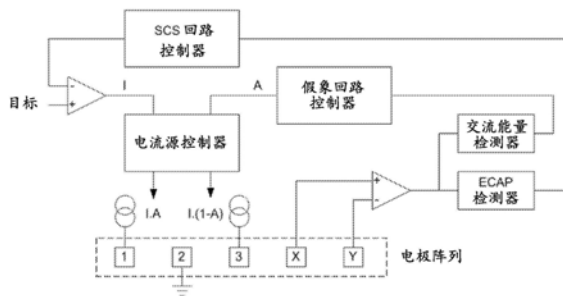
权利要求书3页 说明书17页 附图28页

(54) 发明名称

神经刺激假象最小化

(57) 摘要

一种神经刺激设备具有刺激、以及测量电极相对于所述刺激的位置,所述刺激和相对位置被配置为使得在相对于与刺激电极的距离而产生的假象中,所述假象的最小区域与所述测量电极基本上位于同一位置。或者,电极间间距与电极长度之比在2至3.66之间。或者,阻抗连接到无源电极并且被配置为减少在所述测量电极上产生的假象。



1. 一种神经刺激设备,包括:
至少一个刺激电极,被配置为向神经组织递送电刺激;以及
至少一个测量电极,被配置为记录所述神经组织对所述刺激的反应,
其中,所述刺激和所述测量电极相对于所述刺激电极的位置被配置为使得在相对于与
所述刺激电极的距离而产生的假象中,所述假象的最小区域与所述测量电极基本上位于同
一位置。
2. 如权利要求1所述的神经刺激设备,其中,在所述测量电极上产生的假象小于在离所
述刺激电极更远的空间区域中产生的峰值假象的75%。
3. 如权利要求2所述的神经刺激设备,其中,在所述测量电极上产生的假象小于在离所
述刺激电极更远的空间区域中产生的峰值假象的50%。
4. 如权利要求3所述的神经刺激设备,其中,在所述测量电极上产生的假象小于在离所
述刺激电极更远的空间区域中产生的峰值假象的25%。
5. 如权利要求1至4中任一项所述的神经刺激设备,其中,假象的所述最小区域包括假
象的过零区域。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的神经刺激设备,被配置为通过利用多于两个的刺激
电极以多极方式递送所述刺激,并且在相应的刺激电极对上施加不匹配以便使所述假象的
所述最小区域与所述测量电极位于同一位置。
7. 如权利要求6所述的神经刺激设备,被配置为经由三个刺激电极来递送三极刺激,所
述三个刺激电极包括承载整个刺激电流的中央电极和承载所述刺激电流的两个相应的部
分以维持电荷平衡的刺激的刺激的两个外围电极,由此由所述外围刺激电极承载的所述刺激电流
的相应部分以使所述假象的所述最小区域与所述测量电极基本上位于同一位置的方式不
匹配。
8. 如权利要求6或权利要求7所述的神经刺激设备,被配置为取决于使用的是哪一个
(哪些)测量电极来自适应性地改变刺激比率,所述刺激比率是由所述刺激电极承载的所述
刺激电流的各个部分之间的比率。
9. 如权利要求8所述的神经刺激设备,被配置为通过以下方式来执行假象最小化:以不
会募集神经反应的亚阈值水平递送一系列不同刺激比率的刺激,观察在所述测量电极处由
每个这样的刺激引起的假象,以及寻求使在所使用的测量电极上观察到的假象最小化的刺
激比率。
10. 如权利要求6所述的神经刺激设备,被配置为采用四个刺激电极来递送四极刺激。
11. 一种神经刺激方法,所述方法包括:
使用至少一个刺激电极来向神经组织递送电刺激;以及
使用至少一个测量电极来记录所述神经组织对所述刺激的反应,
其中,所述刺激和所述测量电极相对于所述刺激电极的位置被配置为使得在相对于与
所述刺激电极的距离而产生的假象中,所述假象的最小区域与所述测量电极基本上位于同
一位置。
12. 一种用于神经刺激的可植入引线,所述引线包括多个电极,每个电极具有电极长度
和电极宽度,并且所述电极以电极间间距纵向间隔开,
其中,所述电极宽度大于所述电极长度;

其中,所述电极长度小于3mm,并且

其中,所述电极间间距与所述电极长度之比在2至3.66之间。

13.如权利要求12所述的可植入引线,其中,所述电极长度大于1.5mm。

14.如权利要求13所述的可植入引线,其中,所述电极长度大于1.8mm。

15.如权利要求12至14中任一项所述的可植入引线,其中,所述电极长度小于2.9mm。

16.如权利要求12至15中任一项所述的可植入引线,其中,所述电极长度小于2.2mm。

17.如权利要求12至16中任一项所述的可植入引线,其中,所述电极间间距与所述电极长度之比大于2.1。

18.如权利要求17所述的可植入引线,其中,所述电极间间距与所述电极长度之比大于2.4。

19.如权利要求12至16中任一项所述的可植入引线,其中,所述电极间间距与所述电极长度之比小于3.5。

20.如权利要求19所述的可植入引线,其中,所述电极间间距与所述电极长度之比小于2.7。

21.一种神经刺激设备,包括:

至少一个刺激电极,被配置为向神经组织递送电刺激;

至少一个测量电极,被配置为记录所述神经组织对所述刺激的反应;

所述测量电极附近的至少一个无源电极;以及

连接到所述无源电极的阻抗,所述阻抗被配置为减少在所述测量电极上产生的假象。

22.如权利要求21所述的神经刺激设备,其中,所述阻抗是可变阻抗,并且其中,所述设备被配置为适应性地控制所述可变阻抗以便减少在所述至少一个测量电极上观察到的假象。

23.如权利要求22所述的神经刺激设备,被配置为通过以下方式来控制所述可变阻抗:递送一系列刺激同时调整所述可变阻抗以取一系列不同的值,以及观察在所述(多个)测量电极处由每个这样的刺激引起的假象,以便寻求使在当时使用的所述(多个)测量电极上观察到的假象最小化的阻抗值。

24.如权利要求23所述的神经刺激设备,进一步包括第二反馈回路,所述第二反馈回路被配置为根据权利要求9寻求使假象最小化的刺激比率。

25.如权利要求21至24中任一项所述的神经刺激设备,其中,所述阻抗连接在位于所述测量电极两侧的一对无源电极之间。

26.一种用于神经刺激的方法,所述方法包括:

使用至少一个刺激电极来向神经组织递送电刺激;

使用测量电极来记录所述神经组织对所述刺激的反应;

将连接到位于所述测量电极附近的无源电极的阻抗配置为减少在所述测量电极上产生的假象。

27.一种神经刺激设备,包括:

至少一个刺激电极,被配置为向神经组织递送电刺激;以及

至少一个测量电极,被配置为记录所述神经组织对所述刺激的反应;

其中,所述电极以纵向阵列布置,并且所述电极中的至少一个被配置为在纵向方向上

表现出比该电极在横向方向上的电阻更大的电阻。

28. 一种神经刺激设备,包括:

至少一个刺激电极,被配置为向神经组织递送电刺激;

电流源,被配置为产生所述电刺激;以及

至少一个测量电极,被配置为记录所述神经组织对所述刺激的反应;

其中,所述刺激电极被分割成至少两个电极部分,所述至少两个电极部分被配置为在组织-电极界面中产生不连续性,并且其中,所述电流源通过相应的电阻器连接到所述电极部分。

29. 如权利要求9所述的神经刺激设备,其中,以抵消电极-组织界面上的不对称电压的方式,将所述电流源连接到所述分割电极的第一部分的第一电阻不同于将所述电流源连接到所述分割电极的第二部分的第二电阻。

神经刺激假象最小化

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2018年10月23日提交的澳大利亚临时专利申请号2018904012的权益,所述临时专利申请通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及对由神经刺激器诱发的复合动作电位的测量,并且尤其涉及使由施加电刺激而引起的假象最小化。

发明背景

[0003] 存在许多期望施加神经刺激以便产生复合动作电位(CAP)的情形。例如,神经调节用于治疗多种病症,包括慢性疼痛、帕金森氏(Parkinson's)病和偏头痛。神经调节系统向组织施加电脉冲以便产生治疗效果。当用于缓解慢性疼痛时,电脉冲被施加到脊髓的背柱(DC),称为脊髓刺激(SCS)。神经调节系统通常包括植入式电脉冲发生器和电源,诸如可通过经皮感应传输进行再充电的电池。电极阵列连接至脉冲发生器,并定位在背柱上方的背部硬膜外腔中。由电极施加到背柱的电脉冲引起神经元去极化,并产生传播动作电位。以这种方式刺激的纤维抑制了疼痛从脊髓的那一段传递到大脑。为了维持疼痛缓解效果,基本上例如以50Hz到100Hz范围内的频率连续施加刺激。

[0004] 还可以使用神经调节来刺激传出神经纤维例如以便引起运动机能。一般而言,在神经调节系统中生成的电刺激触发神经动作电位,所述神经动作电位稍后具有或者抑制效果或者刺激效果。抑制效果可以用于调节诸如疼痛传递等非期望过程,或者用于引起诸如肌肉收缩等期望效果。

[0005] 存在一系列期望获得由施加到神经通路的电刺激在神经通路上诱发的复合动作电位(CAP)的电测量结果的情况。然而,这可能是较难的任务,因为所观察到的CAP信号通常将具有几十微伏或更少的最大振幅,而所施加以诱发CAP的刺激通常是几伏。电极假象通常由刺激产生,并且在整个CAP出现的时间显现为几毫伏或者几百微伏的衰减输出,这对分离感兴趣的小得多的CAP构成重大障碍。由于神经反应可以与刺激和/或刺激假象同时发生,因此CAP测量对植入物设计提出了困难的挑战。实际上,电路的许多不理想方面导致假象,并且因为这些主要具有可能具有或者正极性或者负极性的衰减指数特性,对假象来源的识别和消除会比较费劲。已经提出了多种方法来记录CAP,包括金(King)(美国专利号5,913,882)、尼加德(Nygaard)(美国专利号5,785,651)、戴利(Daly)(美国专利申请号2007/0225767)以及本申请人(美国专利号9,386,934)的那些方法。

[0006] 当诱发的反应晚于假象出现的时间出现时、或者当信噪比足够高时,它们就没有那么难以检测。假象通常被限制在刺激之后的1-2ms的时间并且因此如果在这个时间窗之后检测神经反应,则可以获得数据。在手术监测中就是这种情况,其中刺激电极与记录电极之间的距离较大,使得从刺激位点到记录电极的神经反应传播时间超过2ms。然而,为了表征由单个植入物诱发的反应(诸如从背柱到SCS的反应),例如,需要高刺激电流以及电极之间非常接近,并且因此测量过程必须直接克服同时发生的假象,这大大加剧了神经测量的

难度。

[0007] 在深部脑刺激中可能会出现类似的考量,其中,可能期望刺激神经结构并在神经反应传播至大脑中别处之前立即测量此结构中产生的诱发的复合动作电位。假象仍然是测量刺激位置附近的神经反应的重大障碍,其结果是,大多数(如果不是全部)常规的神经刺激植入物(其必须是紧凑型设备)无论怎样都无法对由植入物的刺激诱发的神经反应进行任何测量。

[0008] 本说明书中已包括的文件、动作、材料、设备、物品等的任何讨论仅用于为本发明提供上下文的目的。不应因为这些事项在本申请的每项权利要求的优先权日之前存在而认为是承认这些事项中的任何或所有事项形成现有技术基础的一部分或为与本发明相关领域内的公共常识。

[0009] 贯穿本说明书,词语“包括(comprise)”、或变化(诸如“包括(comprises)”或“包括(comprising)”)将被理解成暗示包括陈述的元件、整数或步骤、或者一组元件、整数或步骤,但不排除任何其他元件、整数或步骤、或者任何其他的一组元件、整数或步骤。

[0010] 在本说明书中,关于元件可以是选项列表中的“至少一项”的陈述将被理解为元件可以是所列出的选项中的任何一项,或者可以是所列出的选项中的两个或更多个的任何组合。

发明内容

[0011] 根据第一方面,本发明提供了一种神经刺激设备,所述神经刺激设备包括:

至少一个刺激电极,被配置为向神经组织递送电刺激;以及

至少一个测量电极,被配置为记录所述神经组织对所述刺激的反应,

其中,所述刺激和所述测量电极相对于所述刺激电极的位置被配置为使得在相对于与所述刺激电极的距离而产生的假象中,所述假象的最小区域与所述测量电极基本上位于同一位置。

[0012] 根据第二方面,本发明提供了一种神经刺激方法,所述方法包括:

使用至少一个刺激电极来向神经组织递送电刺激;以及

使用至少一个测量电极来记录所述神经组织对所述刺激的反应,

其中,所述刺激和所述测量电极相对于所述刺激电极的位置被配置为使得在相对于与所述刺激电极的距离而产生的假象中,所述假象的最小区域与所述测量电极基本上位于同一位置。

[0013] 假象的所述最小区域被定义为空间区域,在所述空间区域中,假象的幅度相对于离所述刺激电极更远的空间区域中的峰值假象有所减小。在一些实施例中,假象的所述最小区域可以包括假象的过零区域,所述过零区域为空间区域,在所述空间区域中,假象的幅度相对于离所述刺激电极更远的空间区域中的峰值假象有所减小,并且其中,假象的过零区域包含假象的过零。例如,在一些实施例中,假象的所述最小区域可以包括空间区域,在所述空间区域中,假象的幅度小于在离所述刺激电极更远的空间区域中产生的峰值假象的75%、更优选地小于50%、更优选地小于25%。值得注意的是,通过使假象的所述最小区域与所述测量电极位于同一位置,允许将所述测量电极定位成更接近所述刺激位点,并因此允许捕获更强且分散程度更小的诱发的复合动作电位(ECAP),同时受到的假象也比在离所

述刺激位点较远的一些位置会发生的更少。在优选实施例中,所述刺激以及所述测量电极相对于所述刺激电极的位置被配置为使得假象最小值(诸如假象的过零)基本上或优选地精确地与所述测量电极位于同一位置,使得相对于在离所述刺激电极的其他距离处产生的峰值假象而言,所述测量电极经历的假象可忽略不计。

[0014] 为此,在至少一些实施例中,本发明提供了与用于脊髓刺激的刺激模式的设计相关的技术以及其他神经调节方法,并且提供了一组可以用于减少或消除假象从而改进对刺激的组织反应的测量的方法,所述组织反应诸如为由所施加的刺激诱发的神经复合动作电位。

[0015] 在本发明的第一方面的一些实施例中,通过利用多于两个的刺激电极以多极方式递送所述刺激、并且在相应的刺激电极对上施加不匹配以便使所述假象的所述最小区域与所述测量电极位于同一位置,来将所述刺激配置为使得所述假象的所述最小区域与所述测量电极基本上位于同一位置。例如,可以通过三个刺激电极以三极方式递送所述刺激,所述三个刺激电极包括承载整个刺激电流的中央电极和承载所述刺激电流的两个相应的部分以维持电荷平衡的刺激的电极,由此由所述外围刺激电极承载的所述刺激电流的相应部分以使所述假象的所述最小区域与所述测量电极基本上位于同一位置的方式不匹配。

[0016] 由所述外围电极承载的刺激电流的相应部分之间的期望比率(在本文中称为刺激比率)取决于所使用的(多个)测量电极而不同。因此,优选实施例提供了一种假象最小化算法,所述算法以不会募集神经反应的亚阈值水平递送一系列不同刺激比率的刺激,并观察在所述测量电极处由每个这样的刺激引起的假象,以便寻求使在所使用的测量电极上观察到的假象最小化的刺激比率。

[0017] 本发明的第一方面的其他实施例可以采用其他刺激配置,以便使假象的最小区域与测量电极基本上位于同一位置。例如,采用四个刺激电极的四极刺激配置、或采用多于四个电极的多极刺激配置可以被采用,并且可以被预先配置或适应性地配置为递送(多个)不匹配的比率以便操纵假象的最小区域的位置,使得假象的最小区域与测量电极基本上位于同一位置。

[0018] 根据本发明的第三方面,提供了一种用于神经刺激的可植入引线,所述引线包括多个电极,每个电极具有电极长度和电极宽度,并且所述电极以电极间间距纵向间隔开,

其中,所述电极宽度大于所述电极长度;

其中,所述电极长度小于3mm,并且

其中,所述电极间间距与所述电极长度之比在2至3.66之间。

[0019] 在第三方面的实施例中,其中所述引线是包括卡肤电极的经皮引线,所述卡肤电极基本上或完全围绕所述引线的圆周而通过,或者在围绕引线的截面周边的非圆柱形引线的情况下,本文将所述电极宽度定义为等于引线的宽度或直径或最大截面尺寸。

[0020] 在第三方面的实施例中,电极长度优选地大于1.5mm、例如大于1.6mm、更优选地大于1.8mm。电极长度优选地小于2.9mm、更优选地小于2.55mm、更优选地小于2.2mm。电极长度优选地为2.0mm。

[0021] 在第三方面的实施例中,电极间间距与电极长度之比优选地大于2.1、例如大于2.25、更优选地大于2.4。电极间间距与所电极长度之比优选地小于3.5、例如小于3.1、更优

选地小于2.7。电极间间距与电极长度之比优选地为2.5。

[0022] 根据第四方面,本发明提供了一种神经刺激设备,所述神经刺激设备包括:
至少一个刺激电极,被配置为向神经组织递送电刺激;
至少一个测量电极,被配置为记录所述神经组织对所述刺激的反应;
所述测量电极附近的至少一个无源电极;以及
连接到所述无源电极的阻抗,所述阻抗被配置为减少在所述测量电极上产生的假象。

[0023] 根据第五方面,本发明提供了一种用于神经刺激的方法,所述方法包括:
使用至少一个刺激电极来向神经组织递送电刺激;
使用测量电极来记录所述神经组织对所述刺激的反应;
将连接到位于所述测量电极附近的无源电极的阻抗配置为减少在所述测量电极上产生的假象。

[0024] 在本发明的第四方面和第五方面的实施例中,所述阻抗可以被预先配置并且可以是固定的。在替代实施例中,所述阻抗可以是可变阻抗,并且可以通过任何合适的手段进行适应性配置以便减少在所述(多个)测量电极上观察到的假象或优选地寻求所述假象的最小值。例如,可以通过使用假象最小化算法来适应性地配置所述可变阻抗,所述算法递送一系列刺激同时调整所述可变阻抗以取一系列不同的值,所述刺激处于不会募集神经反应的亚阈值水平,并观察在所述(多个)测量电极处由每个这样的刺激引起的假象,以便寻求使在当时使用的所述(多个)测量电极上观察到的假象最小化的阻抗值。可替代地,这种技术可以采用确实募集神经反应的超阈值刺激,并且可以测量神经反应+假象的总能量,并且可以以寻求减少或最小化这样的能量的方式来调整所述可变阻抗。这样的实施例的假象最小化算法可以与本发明的第一方面和第二方面的一些实施例的上述假象最小化算法同时操作,例如通过使用两个同时或同期运行的反馈回路。

[0025] 所述阻抗可以包括电阻或电抗。所述阻抗可以通过以开关电容器电阻的形式实施而可变,被配置为呈现如由所述开关电容器的开关速率或脉宽调制以电子方式定义的可控电阻。

[0026] 在一些实施例中,所述阻抗连接在位于所述测量电极两侧的一对无源电极之间。在使用多于一个测量电极的这样的实施例中,所述无源电极之一优选地位于所述测量电极之间,并且所述无源电极中的另一个优选地位于(多个)刺激电极与所述测量电极之间。由此,不涉及所述刺激或测量的一对电极可以用于将假象的最小值或零点引导到测量电极上。

[0027] 根据第六方面,本发明提供了一种神经刺激设备,所述神经刺激设备包括:
至少一个刺激电极,被配置为向神经组织递送电刺激;以及
至少一个测量电极,被配置为记录所述神经组织对所述刺激的反应;
其中,所述电极以纵向阵列布置,并且所述电极中的至少一个被配置为在纵向方向上表现出比该电极在横向方向上的电阻更大的电阻。

[0028] 在第六方面的一些实施例中,电极可以被配置为通过为所述电极提供横向槽或肋来在纵向方向上表现出更大的电阻,所述横向槽或肋被配置为增加纵向电流路径长度。

[0029] 根据第七方面,本发明提供了一种神经刺激设备,所述神经刺激设备包括:

至少一个刺激电极,被配置为向神经组织递送电刺激;

电流源,被配置为产生所述电刺激;以及

至少一个测量电极,被配置为记录所述神经组织对所述刺激的反应;

其中,所述刺激电极被分割成至少两个电极部分,所述至少两个电极部分被配置为在组织-电极界面中产生不连续性,并且其中,所述电流源通过相应的电阻器连接到所述电极部分。

[0030] 在第七方面的一些实施例中,将所述电流源连接到所述分割电极的第一部分的第一电阻不同于将所述电流源连接到所述分割电极的第二部分的第二电阻。以抵消电极-组织界面上的不对称电压的方式来优选地选择或适应性地控制所述第一电阻和所述第二电阻。

附图说明

[0031] 现在将参照附图对本发明的示例进行描述,在附图中:

图1示意性地展示了植入式脊髓刺激器;

图2是植入式神经刺激器的框图;

图3是展示了植入式刺激器与神经的交互的示意图;

图4展示了可植入引线电极阵列;

图5是单个卡肤电极的等效电路;

图6是在仿真中作为卡肤电极标称上被分割成的段的数量的函数的预测假象振幅的曲线图;

图7图形化地描绘了电极引线的刺激和测量配置;

图8是刺激电压与所得到的盐水假象的曲线图;

图9是简化电路图,示出了仿真地将四个电极各自切成两个切片,以及所述切片与盐水的网格电阻表示的相互作用;

图10是在21切片仿真中,响应于施加在电极2与电极1之间的刺激,在刺激结束时以及在1ms弛豫之后,在电极4的界面层上产生的仿真电位作为标称切片位置的函数的绘图;

图11是在21切片仿真中,在双相刺激结束时于刺激电极上产生的仿真电位的绘图,

图12是(测量的和仿真的)假象作为刺激电流的函数的绘图;

图13是相邻电极对之间测量的(测量的和仿真的)假象作为刺激电极的位移的函数的绘图;

图14a和图14b分别是在刺激脉冲期间和之后,两个刺激电极和一个无源电极中的电流流动路径的图解;

图15是在刺激完成后不久,围绕两个刺激电极和两个无源电极的盐水中的电场的仿真绘图;

图16是在刺激完成后不久,围绕两个刺激电极和一个无源电极的盐水中的电场的仿真绘图;

图17示出了用于假象最小化的三极刺激方法;

图18展示了将三极刺激分解成双极刺激；
图19展示了来自图18的分量的假象总和；
图20示出了当项A变化时三极刺激的仿真假象；
图21示出了根据本发明的一个实施例的可变三极刺激波形；
图22示出了当三极刺激比率变化时，电极E4至E8上的假象振幅；
图23a至图23d展示了根据本发明的实施例的用于自动调整多极刺激比率以寻求假象的最小值的反馈控制回路；
图24展示了另一实施例，其中桥接电阻器使假象最小化；
图25展示了具有常规尺寸电极的4触点硬膜外电极阵列和根据本发明的实施例的包括缩短的电极的硬膜外电极阵列；
图26示出了盐水浴中的单个电极的电路模型；
图27示出了沿图26的电极表面的电压；
图28示出了盐水浴中的一对刺激电极的电路模型；
图29示出了沿图28的电极表面的电压；
图30示出了盐水浴中的一对记录电极的电路模型；
图31示出了沿图30的电极表面的电压；
图32示出了用于突出显示图34中的假象的压缩算法；
图33示出了刺激波形；
图34示出了盐水浴中响应于双相刺激的压缩场；
图35示出了沿电极表面的未压缩电压；
图36展示了根据本发明的另一实施例的具有缩短的电极的桨状电极阵列；
图37展示了根据本发明的实施例的具有分割电极的神经刺激引线；
图38展示了根据本发明的另一实施例的具有分割电极的另一神经刺激引线；以及
图39展示了根据本发明的进一步的实施例的具有增加的纵向电阻的神经刺激电极。

具体实施方式

[0032] 图1示意性地展示了植入式脊髓刺激器100。刺激器100包括植入在患者的下腹部区域或后臀上部区域的合适位置处的电子设备模块110，以及植入硬膜外腔内并通过合适的引线连接至模块110的电极组件150。植入式神经设备100的操作的许多方面可由外部控制设备192重新配置。此外，植入式神经设备100起到数据采集的作用，其中所采集的数据经由任何合适的经皮通信通道190传送至外部设备192。

[0033] 图2是植入式神经刺激器100的框图。模块110包含电池112和遥测模块114。在本发明的实施例中，遥测模块114可以使用诸如红外 (IR) 传输、电磁传输、电容性传输和感应传输等任何合适类型的经皮通信190来在外部设备192与电子设备模块110之间传输电力和/或数据。模块控制器116具有存储患者设置120、控制程序122等的相关联存储器118。控制器116根据患者设置120和控制程序122来控制脉冲发生器124以便生成电流脉冲形式的刺激。电极选择模块126将所生成的脉冲切换到电极阵列150的(多个)适当的电极，以用于将电流脉冲递送至(多个)所选电极周围的组织。测量电路系统128被配置为捕获在电极阵列的如

由电极选择模块126选择的(多个)感测电极处感测到的神经反应的测量结果。

[0034] 图3是展示了植入式刺激器100与神经180的交互的示意图,然而,在这种情况下,脊髓替代性实施例可以定位于任何期望的神经组织(包括外周神经、内脏神经、副交感神经或脑结构)附近。电极选择模块126选择电极阵列150的刺激电极2以向包括神经180的周围组织递送电流脉冲,并且还选择阵列150的返回电极4以进行刺激电流恢复从而保持零净电荷转移。

[0035] 向神经180递送适当的刺激诱发神经反应,所述神经反应包括将如所展示的出于治疗目的而沿着神经180传播的复合动作电位,在用于慢性疼痛的脊髓刺激器的情况下,所述治疗目的可以是在期望位置处产生感觉异常。为此,刺激电极用于以任何治疗上合适的频率(例如30Hz,但也可以使用包括高达kHz范围的其他频率)递送刺激,和/或可以以诸如突发或偶发等非周期性的方式(视患者而定)递送刺激。为了适配所述设备,临床医生施加各种配置的刺激,所述刺激试图产生用户体验为感觉异常的感觉。当发现诱发感觉异常的刺激配置时,所述感觉异常的位置和大小与受疼痛影响的用户身体区域一致,临床医师推荐持续使用所述配置。

[0036] 设备100被进一步配置为感测沿着神经180传播的复合动作电位(CAP)的存在和强度,无论这样的CAP是由来自电极2和电极4的刺激诱发的,还是以其他方式诱发的。为此,电极选择模块126可以选择阵列150中的任何电极来充当测量电极6和测量参考电极8。由测量电极6和8感测的信号被传递到测量电路系统128,所述测量电路系统例如可以根据本申请人的国际专利申请公开号WO 2012155183的教导进行操作,所述国际专利申请的内容通过引用并入本文。然而,假象仍然是测量刺激位置附近的神经反应的重大障碍。本披露首先更详细地研究了假象现象,然后基于这些发现提供了许多新颖的解决方案。

[0037] 由医疗植入物通过铂电极递送的用以募集神经元的电流脉冲产生缓慢衰减的电压拖尾,称为“假象”。这些拖尾使得非常难以测量脉冲之后的诱发电位。我们提供的证据表明,在典型的临床场景下,这些拖尾主要是由吸附到刺激电极和无源电极的铂表面上的双电层中诱导的物质浓度梯度引起的。提出了允许仿真这些假象的紧凑模型。预期该模型可以证明对预测减小假象振幅的技术的有效性是有用的。

[0038] 最近,在存在神经刺激脉冲的情况下和在神经刺激脉冲之后迅速感测神经活动以便在神经调节系统中应用反馈引起了广泛的兴趣。与刺激同步并且在刺激位点附近测量到的诱发的复合动作电位(ECAP)暴露了由脉冲引起的神经募集的程度。因此,所测量的ECAP在植入手术期间以及对于在日常使用中自动调整刺激脉冲振幅和位置方面可以有很大帮助。

[0039] 典型的神经调节脉冲具有若干伏的振幅,而由于神经放电而在电极上可见的信号振幅可能只有几微伏。为了有用,必须在刺激脉冲结束的大约一百微秒内开始记录诱发的反应。使记录电子设备的工作更加困难的是,假象拖尾的振幅在毫伏到几十微伏之间,具体取决于刺激电极与记录电极之间的间距。最接近刺激位点的传感器电极是评估募集的最佳位置,但具有更大的假象,因为ECAP在从募集位点传播时会分散。要求设计能够处理这些信号以进行模数转换的放大器,特别是CMOS的放大器。

[0040] 有鉴于此,提出了电极-电解质界面阻抗的紧凑模型。该模型在电极与电解质之间的界面的等效电路表示中使用恒定相位元件(CPE)和其他更常见的元件。所述模型能够准

确地表示界面的阻抗。在电路仿真器中,所述模型允许在一些情况下(但不是全部)预测残余电压和假象拖尾。如下所见的,模型预测某些电路配置中的假象为零,而测量结果表明在这样的配置中实际上会出现明显的假象。这清楚地表明,存在未被单CPE紧凑模型捕获的机制在工作。

[0041] 因此,本发明人引入了分割电极模型。已经假设,假象不仅可以通过电极传导电流后在电极周围的双层中留下的残余电荷产生,而且还可以通过该电荷沿电极表面的不均匀分布产生。即使没有任何净电流通过电极流入电子设备,也会产生这样的不均匀电荷分布。人们可能会看到双电层的扩散区域中的反电荷堆积在电极的一端,这是刺激电极产生的场引起的表面传导的结果。尽管出于许多目的,需要更精细的模型,但这种电荷堆积在电极一端的想法提出了可以构建紧凑模型来仿真这种现象的直接方式。

[0042] 在提出的分割电极模型中,电极被分割为多个单独建模的段或“切片”。电极的分支模型被替换为具有 n 个分支的模型,每个分支贡献原始电极呈现的总导纳(面积)的 $1/n$ 倍。所述分支在电极的金属侧的单个结处连接在一起,但仅通过代表界面的流体侧的体相流体的电阻器网格进行连接(如图9中所示,下面将进一步讨论)。

[0043] 考虑旋转对称情形,因此使用二维表示来直接进行仿真,并且可以用圆柱形的可植入铂电极阵列进行比较测量,所述铂电极阵列诸如为octrode(八电极阵列)或dodecatrode(十二电极阵列)。图4中描绘了典型的可植入引线电极阵列,所述阵列具有一组8个电极(圆柱形铂卡肤)并且适合用作图1至图3的实施例中的阵列150。每个卡肤直径约1.3mm、长3mm,并且由4mm的绝缘段间隔开。

[0044] 在图5中示出了单个卡肤的等效电路,为清楚起见省略了二极管和忆阻器。从图5中可以看出,电极阵列的单个3mm卡肤的等效电路变成了具有 n 个部分的序列,每个部分都有自己的CPE,并且每个部分都接入代表电解质的电阻器网格中的不同几何点。尽管除小信号仿真外,这样的模型中必须包括二极管,但为清楚起见,本图中省略了这样的二极管。对于可安全用于人类的场景的小信号仿真,可以忽略二极管-忆阻器分支元件,但至少必须包括二极管以检测和建模非线性法拉第效应。获得电路中使用的CPE的基本模型参数,调整所述参数以显示与观察到的电极1和2的阻抗一致,并根据所使用的分割因子对所述参数进行缩放。我们的仿真使用的基值为 $m=1.5$, $|Z|=6500\ \Omega$ (在1Hz时)、以及 $R_s=12\ \Omega$ 。SPICE等效网络是使用 $k=1.3$ 的密度从10mHz到500kHz生成的。

[0045] 电阻器网格值是使用6400mm的盐水电导率测量值并在选择为适合分割因子的网格上计算的。在本说明书中,如图7中图形化地描绘的,我们将主要考虑一种特定的电路布置。刺激电流施加到引线的第二圆柱形卡肤,在图4和图7中标记为电极2。刺激电流返回将经由第一卡肤(电极1)。感兴趣的电压是出现在第四卡肤与第七卡肤(电极4与电极7)之间的电压。这代表了用于反馈植入物的典型的、临床上期望的布置。刺激脉冲将是所谓的双相脉冲,由递送240 μ s的+5mA、200 μ s的零电流、递送240 μ s的-5mA、以及最后与驱动电子设备断开连接组成。刺激脉冲的形式与假象如何产生的问题没有特别密切的关系,因此下面提出的解决方案也可以应用于其他刺激方案。

[0046] 该配置使用单CPE模型针对0.1x的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的电极进行仿真。在单分支电极模型的情况下,假设电子设备没有负载,则预测电极4与电极7之间会出现绝对零假象。然而,当电极模型被分割成越来越多的切片时,预测发生变化。图6显著地示出了这种

影响。图6示出了在SPICE仿真中作为电极卡肤被分割成的段的数量的函数的预测假象振幅。图6表明,需要在仿真中将电极分割成7个或更多个切片,以提供合理的假象振幅精度。因此,除非另有说明,否则下文中将使用分割因子11。由于代表电解质的电阻器网格(图9中所示)也被分割成相同几何尺寸的切片,比如3/11毫米或更细,因此仿真在60mm的电解质上延伸的电极所涉及的网格结数会变得相当大。SPICE需要几秒钟到几分钟来在典型的个人计算机上运行每个这样的仿真。

[0047] 执行与测量结果的比较。Saluda Medical Pty Ltd的“诱发”植入物用于产生脉冲并放大测量到的信号。接线布置如图7中图形化地描绘的。刺激如图所示递送到电极2,并经由电极1接地返回。反应是在电极4处相对于电极7测量的。0.1x的PBS是使用Medicago 09-2051-100 PBS片剂和去离子水以每升1片的比率制备的。这是脑脊液(CSF)中的组织的常见幻影。接收到的信号由植入物数字化,但也使用Tektronix TPS2014隔离输入示波器从植入物IC提供的测试端口进行数字化。可以从植入物中获得相同的数据,但只能以较低的采样率,大约每秒16k个样本。由于植入式放大器的有限共模抑制比(CMRR)(不低于75dB),共模信号存在不确定的加性贡献。

[0048] 图8示出了5mA脉冲的刺激电压810(左轴)和典型的测量到的反应信号820(右轴),如图7中所描绘的,所述脉冲从第二电极施加到第一电极并测量存在于第四电极与第七电极之间的电压。在第四电极与第七电极之间测量到的反应820(以 μV 为单位,右轴)被消隐,直到刺激810(以伏为单位,左轴)开始之后大约800 μs 。反应820是假象的一种表现,它模糊了体内的神经测量结果,并且将注意到,假象820的动态范围约为150 μV ,这远大于通过诱发的神经反应所观察到的电压,说明了这样的假象带来的问题的严重性。接收到的脉冲拖尾820上的一系列小脉冲是由植入ADC操作引起的,并且不是信号的一部分。从图8中可以观察到,用于记录信号820的前端放大器(FEA)在脉冲810期间被消隐,并且在刺激电流切断后大约100 μs 消隐被释放。由于植入式脉冲发生器(IPG)FEA是交流耦合的,因此从测试端口电压中减去了任意直流偏移。间隔约31 μs 的小尖峰阵列是与植入式芯片内部的模数转换相关联的时钟馈通,并且应被忽略。在图8中的刺激电压迹线810上可以看到切换尖峰。这些引起对不随刺激幅度变化的假象的贡献。如将在下面看见的,这对测量到的假象的幅度贡献了恒定的偏移。

[0049] 事实证明,很难在诸如在图8中的820处观察到的假象的仿真与测量结果之间取得一致。现在,本发明人将该困难归咎于假象是在很大程度上相互抵消的若干分量的总和。因此,可能与特定卡肤(接触点,在本文中也称为电极)相关联的任何一个分量的小偏差可以导致最终假象值的相对较大的变化。我们认为这解释了观察到的假象在不同接触点上可能更好或更差的轶事观察,没有明显的原因,即使在组织不均匀性不成问题的盐水中也是如此。我们的模型允许单独识别这些分量,具体如下。

[0050] 第一个这样的假象分量是来自无源电极的假象。在脉冲期间,引线上的所有电极都暴露于沿其长度的电压梯度。与另一端相比,电荷在每个导电卡肤的一端累积。通过刺激电极和返回电极(在该示例中为电极2和电极1)的偶极子,在组织或引线所被浸没的电解质中产生电压梯度。与周围介质相比,电荷更容易沿卡肤表面移动。一旦脉冲结束,即使是未电连接且传导零净电流的电极,也会获取沿其表面的电荷不平衡,所述不平衡表现为卡肤金属与体相介质之间的瞬态净电位差。

[0051] 图9示出了具有4个电极的简化电路,每个电极仅分割成两个切片。虽然本文的仿真使用了11个切片,但提供这个两切片简化电路是为了帮助可视化无源电极中假象的生成。图9中的箭头示出了由刺激诱导的电流从无源电极一端流到无源电极另一端。本发明人认识到每个这样的单个电极的CPE被“循环电流”充电。

[0052] 图10绘制了由界面层中的累积电荷引起的仿真电位随沿电极4的位置的变化,这纯粹是电极2与电极1之间流动的5mA刺激电流的结果。为了该仿真,电极被分割成21个切片。矩形符号1010表示在图8中描绘的双相刺激脉冲结束时记录的仿真电压。点1020代表在经过1ms的时间的仿真数据,示出了弛豫。电极未连接,因此净电极电流始终保持为零。注意到,沿电极长度的分布不是对称的,例如位移-1.4mm处的切片电位1010约为2.3mV,而位移+1.4mm处的切片电位1010约为-1.9mV。仿真表明,从接触到体相盐水开始,电极4两端的平均或净电位约为100 μ V。越接近刺激对的单个电极上的残余电位越大,而离刺激对越远的电极上的残余电位越小。该分布在脉冲结束时随着电荷重新分布而弛豫。

[0053] 相同的机制在电极7上运行,但与电极4上的净100 μ V相比,结果小于2 μ V。因此,对V(4,7)总共做出了 \approx 100 μ V的贡献,这是感测到的电压,主要是因为电极4的组织侧与金属侧之间的净电压。第一假象分量(即来自无源电极的假象)因此是假象问题的重要贡献者。

[0054] 第二假象分量是来自刺激电极的假象。与电极4相比,刺激电极(在我们的示例中,附图标记为2)沿其表面的长度产生的电荷梯度约为25倍,因为它的一端更接近相邻电极1提供的接地返回路径。

[0055] 图11示出了由界面层中的累积电荷引起的仿真电位随沿电极2的位置的变化,这是5mA刺激脉冲的结果。图11中所示的仿真数据是在图8中描绘的双相刺激脉冲810的末尾。将y轴单位选择为与图10中的y轴单位相同。在该电极的边缘,即使是5mA的刺激脉冲也会引起非线性效应,但如果电流均匀地穿过卡肤的区域,则预期非线性作用就会小得多。这种大的电荷梯度在脉冲结束时弛豫,从而在沿引线的所有电极之间产生电位差。对测量到的电压V(4,7)的贡献 \approx 100 μ V。进一步注意到,与零的平均偏移表示刺激后累积的电荷。沿电极的电位的变化表明电荷积累不均匀。双层中的电荷或物质浓度在沿电极的每一点都不相同。

[0056] 接地返回电极1的响应方式与刺激电极2相同,但其贡献的极性相反,并且与接收对4、7的距离不同。因此,接地返回电极1也对测量到的电压V(4,7)产生假象贡献。对于5mA的刺激,刺激电极和接地电极的贡献之间的差异通常 \approx 50 μ V。第二假象分量(即来自刺激电极的假象)因此也是假象问题的重要贡献者。

[0057] 第三假象分量是共模假象。如图11中所见的,在金属与介质之间的每个刺激电极和返回电极上累积的总电荷(与在电解质侧仅沿卡肤的差异不同)为数百mV。现有技术中的Saluda Medical Evoke植入物中的接收放大器通常具有80dB范围内的共模抑制比(CMRR)。电路接地保持连接到返回电流电极。接地电极两端的平均电压表现为共模信号。这会产生 \approx 50 μ V的附加假象。第三假象分量(即共模假象)因此也是假象问题的重要贡献者。

[0058] 注意到这些假象分量,就有可能解决这些机制一起运作时产生的总的假象的问题。图12示出了(测量到的和仿真的)假象作为峰值刺激电流的函数。三个测量到的迹线1210、1212、1214代表假定相同的引线之间的正常变化。注意由共模信号和开关信号引起的测量到的迹线上的零偏移。仿真的迹线1220与测量到的迹线之间的幅度差异归因于紧凑模

型的理想性质,在所述紧凑模型中所有电极都是相同的并且共模信号没有贡献。在这种情况下,一致被认为是极好的。

[0059] 图13示出了相邻电极对 $v(3,4)$ 、 $v(4,5)$ 、 $v(5,6)$ 、 $v(6,7)$ 和 $v(7,8)$ 之间测量到的假象的测量结果和预测结果,所述电极对在x轴上由它们各自与刺激电极的位移(以电极数量为单位)指示。已从图13中所示的测量数据中减去图12中观察到的在约 $20\mu\text{V}$ 的零刺激电流下的偏移。如前所述,在电极2上施加 5mA 的刺激,其中通过电极1接地返回。仿真预测了第一电极对($v(3,4)$,位移为1)与第二电极对($v(4,5)$,位移为2)之间的假象符号的矛盾变化。先前已观察到假象符号的这种变化,但似乎是矛盾的,并且给解决假象的问题增加了相当大的难度。本模型预测了这种符号变化,这为模型的真实性的信心。此外,这表明存在假象的过零,或更一般地,存在由1310指示的过零区域,这提供了低假象神经测量的机会,这是本发明所给出的实施例所利用的观察结果。

[0060] 第四假象分量是来自单个无源卡肤电极的贡献。通过流动的电流“无源位移的”电荷的影响是理解的关键,并且不能低估。为了强调这一点并有助于理解,考虑图14,它是在两个刺激电极和一个无源电极的简化情况下,在刺激脉冲期间(图14a)和之后(图14b)的电流流动路径的图解。标记为“5”的电流可以是电流“1”、“2”和“3”的100分之一,但它使 $e3$ 具有显著的位移电荷。该图表明了一个完全无源的金属结构如何变得“带电”,这就是它如何在Gouy-Stern-Chapman层中容纳移动物质的位移的群体。

[0061] 接着,图15和图16示出了包括或省略单个无源卡肤对残余场的影响。图15是两个刺激电极和两个无源电极在去除(完成)刺激后不久围绕一组电极的盐水中的电场的绘图。电极沿y轴放置。电极完全断开连接,因此没有电流流入或流出电解质。图16是两个刺激电极和一个无源电极在去除刺激后不久围绕一组电极的盐水中的电场的绘图;与图15相比,图16中唯一的变化是移除了其中一个无源电极($e3$)。比较这两个图很快会发现,增加的一块无源断开的金属(图15中)引入了新的区域(在电极 $e3$ 附近的切片100周围),在所述区域中场改变极性,通过零点,而之前(在图16中)根本没有零点。当然,这种现象会发生在刺激电极附近的任何金属结构上,而不仅仅是植入式引线本身的组件。

[0062] 观察到该电极模型仅在将电极建模为可自由累积不均等电荷的一系列平行的“切片”时才预测假象,这证实了单个电极表面的电荷分布不均匀对长脉冲拖尾(被称为在植入式测量电极上观察到的“假象”)有贡献的猜想。进一步注意到,该模型表明表面电荷不平衡是假象的主要或可能唯一的贡献者,因为图12表明该模型可以解释在用于记录的前端放大器中具有良好共模抑制比的良好设计的植入物中观察到的假象幅度。

[0063] 因此,前面的分析证实了导致电极假象的电极固有的机制。“电极固有的”是指一种现象,它是电极设计不可避免的物理结果,是电极的几何形状和材料所固有的,并且与相关联的电子设备的电作用、连接或负载无关。虽然在神经调节系统中最小化由相关联电子设备的电作用、连接或负载产生的假象拖尾的电努力是重要且持续的,但是清楚的是,在本说明书中测量到的假象不可避免地出现在电极-电解质系统自身中。因此,即使是完美的前端放大器也会遇到该信号。

[0064] 有了新的理解,即表面电荷平衡将对必须添加到(即,与之同时出现并且使其模糊)诱发的复合动作电位的假象设置较低(最佳情况)的限制,成为可能并且变得重要的是考虑可以如何设计电极以从本质上最小化这种现象、并考虑可以采取哪些电气措施来适应

甚至有益地利用这种电极固有的机制和前面的分析结果。提出以下解决方案。

[0065] 具体地,我们描述了基于前面分析的结果构思的若干技术。这些技术包括三极刺激、桥接电极、以及电极尺寸和形状的改变,其中的任一者或全部均可以根据本发明的实施例来实施。

[0066] 再次参考图13,应注意,随着离刺激电极的距离增加,假象符号随着沿着引线的位置的变化而变化。特别地,当在1个电极位移处测量 $V(3,4)$ 时,假象为负,但在离刺激电极有2个电极位移处、以及在更大的位移处测量 $V(4,5)$ 时,假象为正。如图13的曲线图中所指示的,这通过仿真和测量两者得到证实。虽然未在图13中示出,但其他测量电极配置(诸如测量 $V(3,5)$ 或 $V(3,6)$)也可能会经历这样的假象符号随着离刺激位点的位移的变化而发生的变化。

[0067] 本发明的第一方面认识到,这种假象符号随着离刺激电极的位移的增加而发生的变化表明沿引线存在至少一个位置,在所述位置处,假象分量之和为零。因此,我们进而考虑可以通过使假象过零的位置与测量电极基本上位于同一位置来在测量电极的位置处最小化或基本上消除假象的方式(即使假象在远离测量电极的位置是非零的)。我们认为这可以通过多种方式中的一种或多种方式实现,包括通过改变电极的布局、改变电极的互连、和/或改变递送的刺激电流的时空分布。

[0068] 本实施例认识到可以通过仔细的三极刺激来引导假象零点。特别地,本发明人认识到可以通过向第3电极添加一定贡献电流,使得第2电极和第3电极组合提供经由第1电极返回的刺激电流,来将假象零点位移到第4电极上。通常,原理是以某一方式通过三个或更多个电极进行刺激,通常利用不对称的电流分配,以最小化另一个或多个电极上的假象的方式。

[0069] 在盐水中,仿真预测当流入电极1的刺激电流 X 由来自电极2的 yX 馈送、并且从电极3馈送 $(1-y)X$ 时,电极4上的假象将为零。测量使这些电流分别接近 $0.5X$ 和 $0.5X$, $y=0.5$ 。

[0070] 图17示出了三极刺激方法,其中可以使用参数 α 来改变到外部接触点的电流。需要简明的术语来描述在多个电极之间分配电流的一般方法:术语 $[E, e, A]$ 用于描述在电极 E 与电极 e 之间注入的总电流 C 的比例“ A ”。在这个记法中,中性电极(系统的“地球”点)被定义为电极0。这也可以写成 $[1, 2, 1]$ 。这样的定义的列表描述了完整的分布模式,例如 $[1, 0, 1]$ 、 $[2, 0, -1]$ 描述了电极1与电极2之间的双极刺激。由于相同刺激模式的缩放版本被应用于不同的电极,因此该定义独立于振幅或波形(可以是双相、三相或任何其他波形)。对于双极和三极,惯例是第二相位是刺激电极的阴极。这样做是为了尽可能晚地激活神经。

[0071] 三极刺激在本文中通过一般定义 $[X, x, A]$ 、 $[Y, y, -1]$ 、 $[Z, z, 1-A]$ 来描述,其中 X 、 Y 、 Z 是接触点编号, x 、 y 、 z 是电流源的其他端中的每一端所连接到的结。在本文档中,大多数情况下, $x=y=z=0$,因为它可以更简单地解释电极之间电流源的情况。通常, $X<Y<Z$ 表示电极编号是顺序的,并且 $A<1$ 。如果 $A=1$ 或 $A=0$,这将变成双极刺激。

[0072] 图18示出了三极刺激可以分解为两个同时发生的双极刺激。图19示出了来自这两个分量的假象将如何出现在放大器输出端。它们将具有相反的相位,并且来自更远电极对的假象将具有更低的振幅。然而,通过调整这两个双极刺激的相对振幅,预期这些分量会抵消。注意到,在图18中,中央电流源 e_2 可以被省略,并替换为接地连接或到适合阴极或阳极操作的电压供电轨的开关连接。

[0073] 图20示出了当项A变化时三极刺激的仿真假象——示出了它如预期的那样具有零值。当A约等于0.7时,出现零值。这说明图19中描述的方法在原理上是有效的。图20还显示,在E4上产生假象零值的理想电流比率(比率约为0.4)与E5至E8不同,后者都在相同的电流比率(约0.7)下享受假象零值。因此,优选的实施例将利用E5至E8中的两个之间的差分神经测量结果以避免E4,并且允许同时在两个测量电极上最佳地最小化假象。这种改变三极刺激中的电流比率以实现假象零值的方法代表了本发明的一个方面。本发明的其他实施例可以采用四极刺激以便引导假象最小值与测量电极位于同一位置。本发明的其他实施例可以寻求在获得两个测量电极之间的差分测量结果时出现的假象中的观察到的最小值,不是当每个电极测量电极上的假象为零或在最小值时,而是当每个测量电极上的假象的幅度是相同的时,例如,如果使用图20中的E4和E6,则在比率为0.2时发生。

[0074] 四极可以用记法 $[1, 0, A, B]$ 、 $[2, 0, A, (1-B)]$ 、 $[3, 0, -1]$ 、 $[4, 0, 1-A]$ 来描述,其中 $0 < A < 1$ 且 $0 < B < 1$ 。“A”描述了电极E1和E2(它们是E3的近端和远端)与E3之间的电荷分配,而B定义了E1与E2之间的电荷分布。图21示出了在 $A=0.75$ 、 $B=0.5$ 的情况下典型的刺激波形。从这个波形可以观察到,E3上的阴极刺激是其他电极上的阴极刺激振幅的两倍多。因此,E3将是唯一产生ECAP的电极。还将观察到,由于除了E3之外还有三个电极,并且这三个电极上的电荷分布有不同的组合,其中没有一个电极的电流超过E3的50%,因此有机会将这些比率调整为在仅生成单个ECAP的同时产生假象零值。图22示出了打得过你比率A变化时,电极E4至E8上的假象振幅。这表明在A大约等于0.7时存在假象零值。

[0075] 当A等于0.7时,并且假设电极的电阻类似,则电流在E1、E2和E4中的比例将为35%、35%和30%。当电极E1、E2和E4简单地连接在一起时,预期会产生类似的效果,这在恒定阻抗近似下将导致33%、33%和33%的分配比率。这得到本申请人所做的临床观察的支持,即通常“添加阳极将减少假象”。由于各个电极阻抗可能不同,因此在每个电极上使用单独的电流源可能会提供更稳健的结果。仿真表明,当电流分配设置为37.5%、37.5%和25%时,假象达到零值,E5和E6上的零值在类似的比例出现(E5是四极刺激中第一可用的记录电极;E4是三极刺激中的)。因此,该四极方法代表了本发明的进一步的方面。将意识到,只要返回电极的数量大于2,就可以扩展该多极方法。例如,预期 $[1, 0, A/2]$ 、 $[2, 0, A/2]$ 、 $[3, 0, -1]$ 、 $[4, 0, (1-A)/2]$ 、 $[4, 0, (1-A)/2]$ 仿真曲线将产生假象零值,同时保持E3上的单个阴极的条件。

[0076] 本发明的另一个实施例被描述为三极刺激 $[X, 0, A]$ 、 $[Y, 0, -1]$ 、 $[Z, 0, 1-A]$ 的变形,其中X、Y和Z是任何三个电极,其中Z用作记录电极, $0 < A < 1$ 。因此,在该实施例中,通过将少量电流注入记录电极中来使假象为零,因此可以滴定假象。

[0077] 三极刺激的另一个变形实施例可以利用自动调整。在该实施例中,参数A被自动调整以最小化假象,并且这被嵌入反馈回路中以将诱发的反应维持在预设水平。这在图23中进行了展示。该实施例具有由ECAP检测器和SCS回路控制器组成的ECAP反馈回路,所述反馈回路产生电流值I。本实施例进一步提供了第二反馈回路,其被配置为最小化假象,该第二回路包括交流能量检测器、假象回路控制器、以及电流源控制器。该第二回路控制参数A,所述参数A控制电极1与电极3之间的电流分配。

[0078] 假象回路的检测器测量记录电极上的总能量。该能量将包括ECAP和假象。然而,由于电流保持恒定,阴极之间的电流分布不会影响ECAP。然而,分布的这种变化会影响假象。

在假象为零的点,将仅保留ECAP。假象归零反馈回路的工作方式是首先测量信号的总能量。这最佳地通过测量信号样本在测量时间内的标准偏差来完成。基于标准偏差的定义,这样的测量不受信号中的直流偏移的影响。接着,假象回路控制器调整控制参数A。最初,这种变化可以是任一方向上的。接着,假象回路控制器第二次测量总能量,以确定它是增加还是减少。接着,假象回路控制器在降低检测到的能量的方向上改变值A。

[0079] 在另一个实施例中,图23的架构可以适用于参数A的优选值的亚阈值确定。该实施例提供了假象最小化算法,所述算法以亚阈值水平递送一系列不同刺激比率的刺激,所述亚阈值水平为非零但足够小以至于它不会募集任何神经反应的刺激水平。接着,观察在测量电极处由每个这样的亚阈值刺激引起的假象,以寻求使在测量电极上观察到的假象最小化的刺激比率A。接着,使用该A值来配置正在进行的治疗刺激中的超阈值刺激的刺激比率。本发明人已经发现,被优化以最小化亚阈值刺激水平下的假象的A值也出乎意料地非常适合最小化超阈值刺激电流下的假象。

[0080] 在图23c中示出了电流分配选项。图23c利用图23b中所示的符号键。方框是电极及其连接的符号。灰色框指示该电极的电流返回(接地)连接。白色框指示该电极的电流源连接,并示出了该电极的电流百分比。右侧的记录电极连接到放大器输入端。为简洁起见,图23c中未示出记录电极。

[0081] 如图23c中所示,双极刺激使用单个电流源和接地返回。三极刺激使用两个接地返回,通常在刺激电极的两侧。这在本文档中称为“无源三极”以避免歧义。相比之下,有源三极将中央接触点接地,并将电流源连接到外部电极。如果电极阻抗相等,则50/50的有源三极在行为上与无源三极相类似,但电流分配比率将随组织阻抗而变化,因此随着时间的推移,会随着组织在刺激电极周围生长而变化。因此,有源三极是一种优于无源三极的方法。与双极刺激相比,无源三极和50/50的有源三极都减少了假象,特别是对于相邻电极(如本文已经讨论的)。本发明人已经认识到一种特别优选的方法是使用具有75/25的电流分配比率的有源三极,因为这同时在若干个记录接触点处产生零值。在一些实施例中,有源三极或多极甚至可以为所有刺激电极提供电流源,其中没有刺激电极接地,只要每个刺激相位中的净阴极电流与该相位中的净阳极电流平衡即可。在这样的实施例中,电流源匹配中的任何不匹配都可以根据国际专利公开号W0 2014071446的教导来解决,所述国际专利的内容通过引用并入本文。

[0082] 进一步的方法是使用无源四极。假设所有返回电极上的组织阻抗相等,这实现了33/33/33的电流分配比率,但是应注意,这个简单的假设忽略了相应的接地返回电极的不均等距离,所述不均等距离将趋于引起不均等的返回电流分配比率。无论如何,与无源三极相比,无源四极是优选的,因为由于电流分配的这种差异,它产生的假象更低。然而,无源四极确实需要引线上的空间来放置附加的刺激电极。37.5/37.5/25的有源四极分配比率与75/25的三极分配比率具有类似的假象特性。取决于确切的患者情况,这些方法有许多变形。然而,已经说明了原理,因此将意识到,这样的其他变形在本发明的范围内。

[0083] 图23d进一步展示了根据本发明的一些实施例的多极刺激配置以及一些可以使用的测量电极配置。图23c示出了用于与包括12个电极的植入式引线一起使用的刺激配置。虽然图23c将电极1至电极3示为用于三极刺激,并且将电极1至电极4示为用于四极刺激,但是,如前面关于图1和图2所描述的,其他实施例可以从这12个电极的任何合适的子集递送

刺激。在图23d中,每一行示出不同的电极刺激配置。例如,刺激配置B示出了三极刺激配置,其中一个中央刺激电极(2)和两个侧向返回电极(1和3)连接在一起。如果组织是同质的,则50%的电流将经由每个返回而返回,但是,因为这随组织阻抗而变化、也可能随姿势而变化,因此无法确保各自的返回电流。因此,每个返回电流值在括号中示出,并且通过返回电极1和3(或例如配置E中的电极1、2和4)的相应返回电流的确切值将取决于患者解剖结构。再次地,如D行所示,一种特别优选的方法是使用具有75/25的电流分配比率的有源三极,其中迫使较大的返回电流远离测量电极。如图23d的刺激配置中所示,可以选择引线的任何其他电极作为测量电极,并且可以选择最接近刺激的三个或四个电极中的任何一个电极作为感测电极,其中最远电极(12)用作测量参考电极。

[0084] 将注意到,图23c中、或更广泛地贯穿其他描述的实施例中呈现的某些刺激配置可能不会产生假象的过零。附加地或可替代地,取决于所使用的测量电路系统的类型,可以仅检索感测到的信号的功率输出。在这种情况下,可能不存在或可能无法检测到过零假象。然而,无论如何,本发明的当前实施例认识到可以产生假象的空间最小值并且可以采取步骤以便将最小值“引导”或刻意定位在测量电极上或附近。

[0085] 减少假象的进一步的方法是,可以使用不涉及刺激或测量的一对电极将零点引导到测量电极上,如图24中所示。

[0086] 在图24的示例中,简单地在电极3与电极5之间增加电阻将允许通过调整接合电阻将电极4上的假象减少到接近零。对于上述情况,仿真预测值为400欧姆。测量结果接近200欧姆,非常吻合。可以通过切换通过脉宽调制连接而实现的阻抗来提供该电阻。可能存在多个这样的“桥接”连接,它们允许控制假象幅度,并且所有这样的桥接电阻器布置都在本发明的范围内。

[0087] 最小化假象的第三种方法是改变多电极引线中电极的数量、尺寸和部署,以最小化与刺激电极相邻的电极上的假象。

[0088] 再次参考图13。曲线图是在标准引线上测量的,周期为7mm,其中电极为3mm,绝缘空间为4mm。最简单地,可以在过零处用较小的感测电极构造引线,在该处将测量到最小的假象。仿真表明,第三电极和第四电极有助于产生零值,因此它们保持原样,并且在正确位置添加较小的电极,以位于第三电极与第四电极之间的零点。将存在一个以上的使电极的假象为零的电极和绝缘体模式,并且这样的变化在本发明的范围内。

[0089] 本发明提供的进一步的解决方案涉及改进的电极设计,其在优选实施例中,与现有技术的电极设计相比,将假象减少了1/3。图25的上部部分示出了现有技术的硬膜外电极的4接触点版本。大多数这样的电极具有8个接触点,每个接触点长3mm,并以7mm的节距分开放置,如图所示。相比之下,图25的下部部分所示的优选实施例提供了2mm长的接触点,其中节距为7mm。

[0090] 在图25中,一些电极标记为‘S’以表示刺激电极,而一些标记为‘R’以表示记录电极。将理解,电极基本上相同并且任何电极都可以用于刺激和记录。然而,此时引入该命名法是为了支持后续描述。图25示出了一种情形,其中4接触点引线可以用于反馈SCS系统中的刺激,具有两个刺激电极和两个记录电极。如将理解的,在具有8个或12个电极的系统中,可以使用更多的电极组合。

[0091] 图26示出了盐水浴中单个电极的电路模型,所述盐水浴经受沿电极流动的电流。

在SCS情形下,这将是头-尾的。在该图中,如前文所描述的,盐水浴的三维结构被建模为电阻器的二维阵列,并且电极被建模为一系列恒定相位元件(CPE)。然而,在图26中,电阻器网格和CPE已被扩展以显示更高的分辨率,并且电极变成了直接连接在金属侧但分布在盐水侧的一系列CPE。实验已经发现,需要7个或更多切片才能充分描述3mm的电极,但为了清楚起见,该图中示出了4个切片,并且这是连续情形的离散模型,因此与结果无关。在该图中,周边的电阻器未连接。在实践中,该网格将在其建模的物理体积的界限处结束。

[0092] 从该图中将理解,如果在网格的右侧与左侧之间施加电压,电流将流动,并且一些电流将流入最左侧的CPE,然后流入金属电极,然后将流出最右侧的CPE。电流也将对称地(但程度较小)流动通过中央的两个CPE元件。因此,在某个周期结束时,沿阵列表面的电压(相对于金属)将如图27中所示。

[0093] 现在考虑图28中所示的一对相邻的刺激电极。电流将优先流到接触金属最近的地方。经过一段时间的刺激后,电极表面相对于金属的电压将如图29中所示。

[0094] 现在考虑图30中所示的一对相邻的记录电极。在左侧但未示出的刺激对将在网格中产生垂直电流梯度。这将扩散到整个电阻器网格,对较近的记录电极的影响要大于对较远的记录电极的影响。该电流将是总刺激电流的一小部分,因此用小写字母*i*表示。经过一段时间的刺激后,记录电极表面相对于金属的电压将如图31中所示。

[0095] 这再次说明了假象产生的主要机制:沿着记录电极的电压对于更接近刺激源的电极而言更大,并且刺激电极上的梯度在刺激接触点彼此接近的边缘上最大。当这种电荷在记录期间重新分布时,就会出现假象,从而在记录电极金属接触点之间产生变化的差分电压。上述仿真表明,这些效应的程度相当。

[0096] 这些现象是由刺激电极和记录电极上产生的偶极子引起的。偶极子产生的电矩与相反电荷之间的大小和距离成比例。因此,减小偶极子的长度将减小场,因此减小假象。由于刺激电极的靠近使偶极子变得不平衡(如图29中所示),因此增加电极之间的间隙预期会导致更对称的电荷分布,因此导致更小的偶极子。仿真表明,将电极的长度从3mm减小到2mm可将假象减小到三分之一。这表明两种机制都存在。

[0097] 这些现象可以在这种缩短的电极配置的仿真中看到。所述仿真是使用前面描述的方法进行的。图32示出了用于在二维场图中突出显示现象的压缩算法。图33示出了刺激波形,为后续图形提供了参考。图34示出了盐水浴中在不同时间响应于双相刺激的压缩场。图35示出了沿电极表面的未压缩电压。

[0098] 减小电极尺寸对系统的影响包括以下内容。电极的阻抗随其面积以及因此其长度而变化。将电极长度从3mm减小到2mm会将其阻抗(如在三极模式下在1/10盐水的盐水浴中仿真的)从750欧姆增加到950欧姆。这将增加驱动电极所需的功率,因此会缩短电池寿命。然而,这种折衷是可接受的,并且可以通过其他系统设计变化来恢复,诸如根据澳大利亚临时专利申请号2018900480所述的改进的电流递送机制,所述澳大利亚临时专利申请的内容通过引用并入。

[0099] 另一个系统影响涉及安全充电。在产生不安全的自由基(诸如,C1和H)之前,可以通过电极递送的最大电荷取决于电极面积。3mm×1.3mm的电极可以用于递送14.5uC。由于大多数患者需要低于7uC的电荷以获得舒适感,而2mm长的电极在达到其不安全极限之前可以递送9.7uC,因此,2mm的电极长度已绰绰有余。

[0100] 虽然图25至图35与引线电极有关,但桨状电极接触点的头尾尺寸上也可以做得更短,以改善这样的阵列所遭受的假象。图36的右侧展示了根据本发明的一个实施例的为此目的而缩短的接触点。

[0101] 图37展示了本发明的另一个实施例,它利用了前面的观察。在该实施例中,每个刺激电极被分割成独立驱动的两个环。将每个电极分割成两部分确保了电极的每个部分承载相同的电流,即 $I/2$ 。由此,这种布置将抵消单个电极上产生的不对称电压,如图35中所示。类似地,在刺激期间分割记录电极会阻止电流通过环,因此抵消记录电极上电压不对称的发展。如果需要,在记录相位期间,记录电极的这两个部分可以通过开关3702电连接在一起。第二记录电极(未示出)将具有类似的布置。虽然图37的实施例为每个刺激电极利用两个电流源,其中一个电流源与电极的各自部分相关联,但在另一实施例中,沿电极的环流动的电流可以改为通过使用分割电极并且增加导线的电阻来衰减,如图38中所示。该电阻可以作为单独的组件添加,也可以通过使用带有绝缘股线(其中每股线都连接到单个环)的连接线来添加。

[0102] 图39中展示了进一步的变形。该实施例涉及以方向特定方式增加电阻,由此使用接触点材料本身在沿着接触点长度的方向上优先增加电阻。如前面所描述的,这种电阻抑制了电流流动和与假象相关联的不对称电压分布的发展。在图39的实施例中,通过在环中切割出槽来增加附加的纵向电阻。为了实现与组织阻抗相当的电阻,槽增加了电流路径长度,因此增加了电阻。环由中间的接触点馈送。可以使用激光刻蚀来制造这样的槽。

[0103] 本发明的某些实施例可以利用3D打印来构造设备。因此,在一些实施例中,本发明可以驻留在包括数字文件的数字蓝图中,所述数字文件的格式被配置为与快速原型制作和计算机辅助设计(CAD)和/或制造一起使用,诸如为STL(立体光刻)文件格式。这样的数字蓝图文件(无论是通过执行本发明的实施例的三维扫描产生的,还是通过CAD开发软件工具产生的,等等)都在本发明的范围内。

[0104] 本发明的一些实施例可以结合假象最小化或修复的其他技术来实施,包括例如使用根据本申请人的国际专利公开号WO 2017219096的教导的三相刺激技术,所述国际专利的内容通过引用并入本文。

[0105] 本领域的技术人员将认识到,在不脱离如所广泛描述的本发明的精神或范围的情况下,可以如特定实施例中所示对本发明进行许多变化和/或修改。因此,在所有方面上,本实施例应被认为是说明性而非限制性或限定性的。

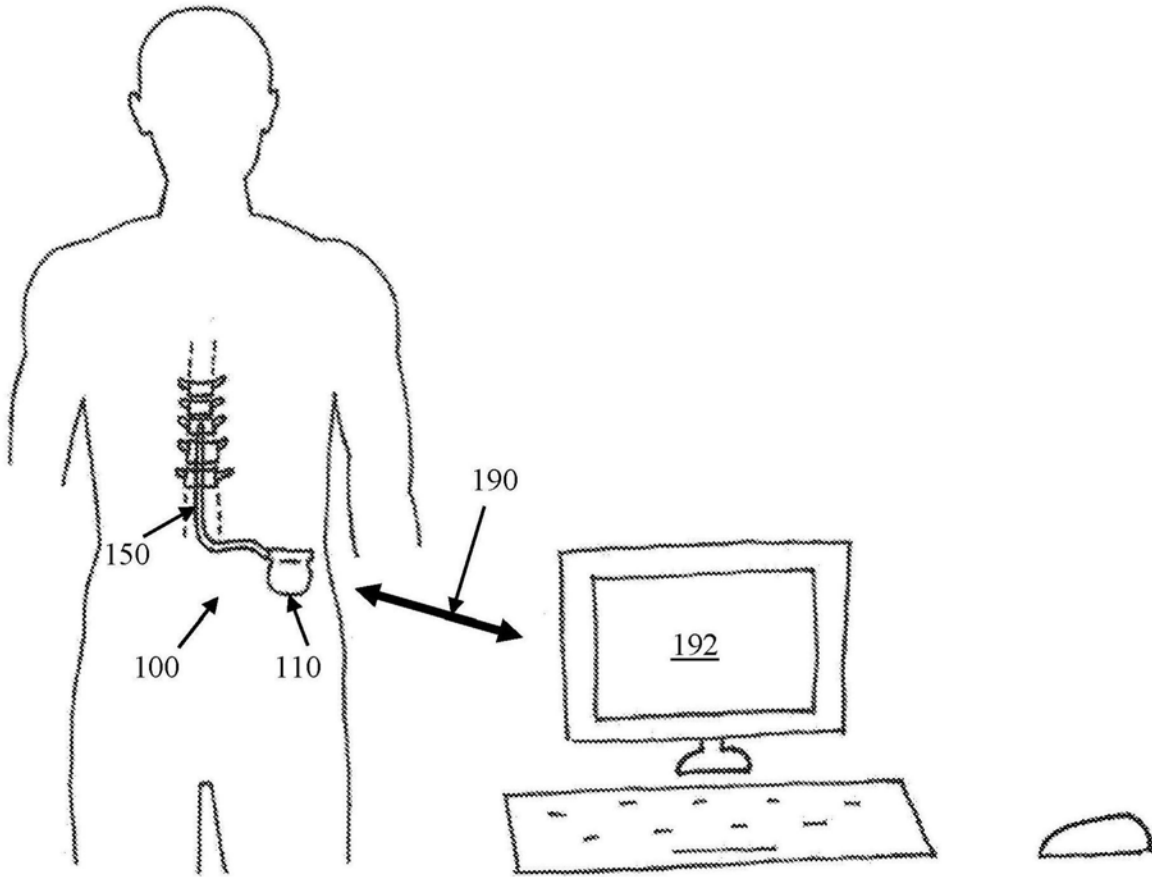


图1

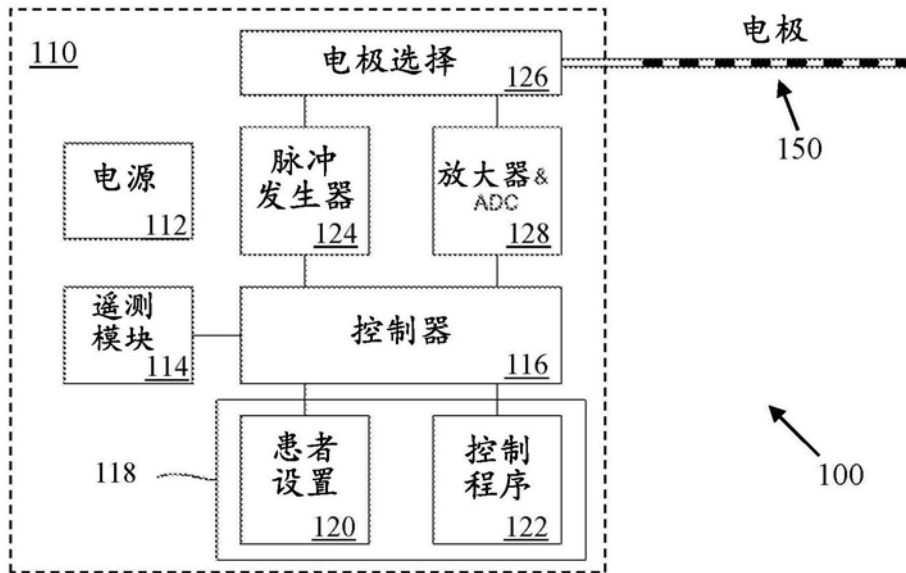


图2

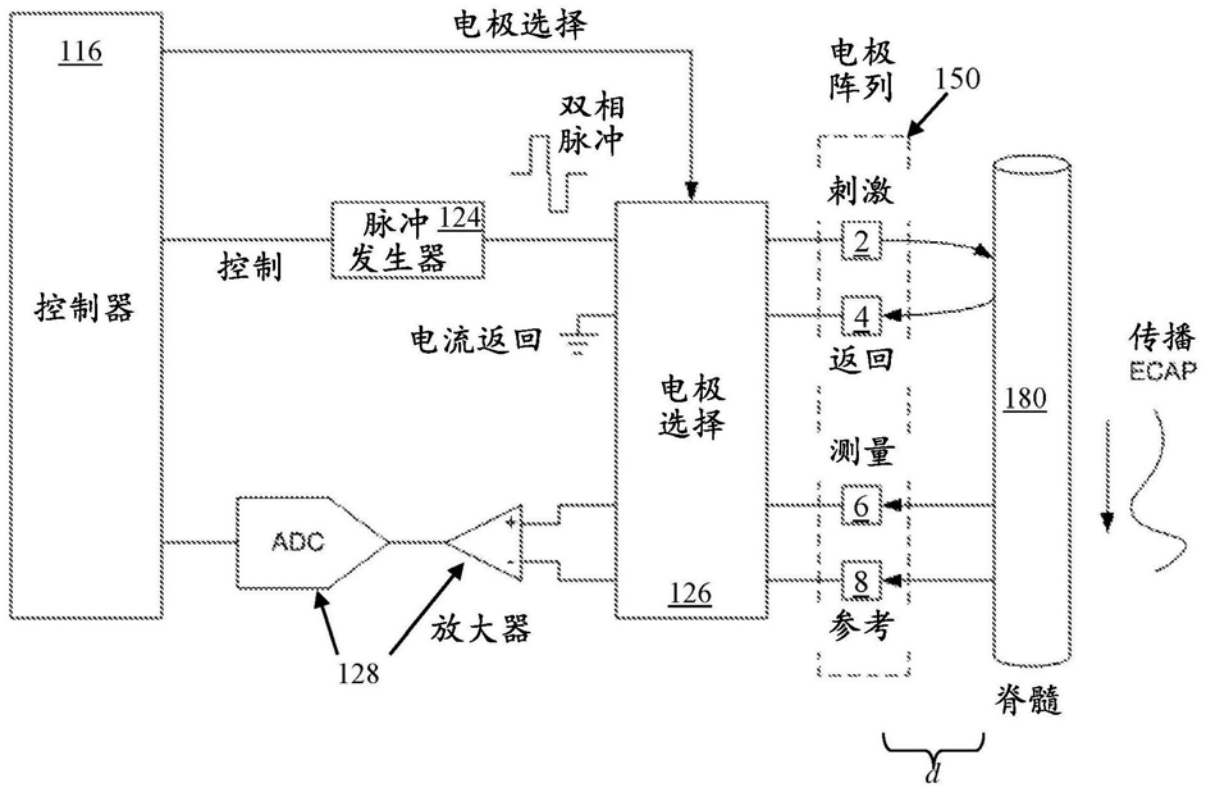


图3

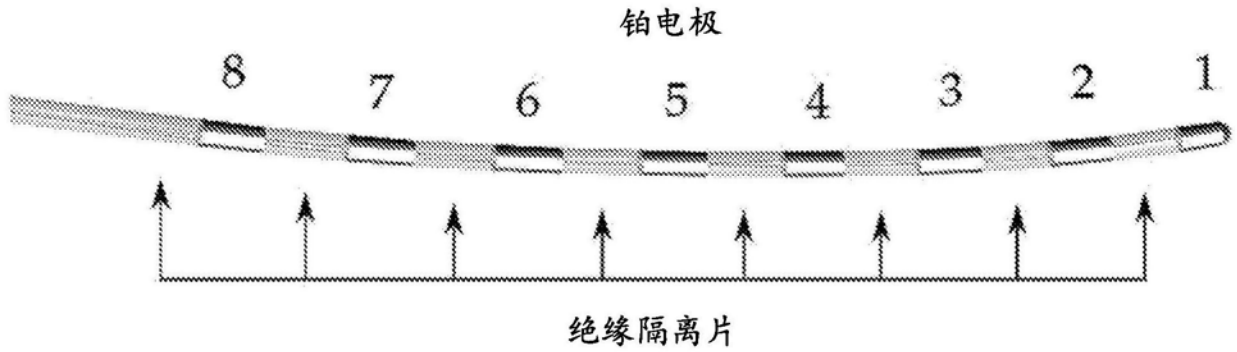


图4

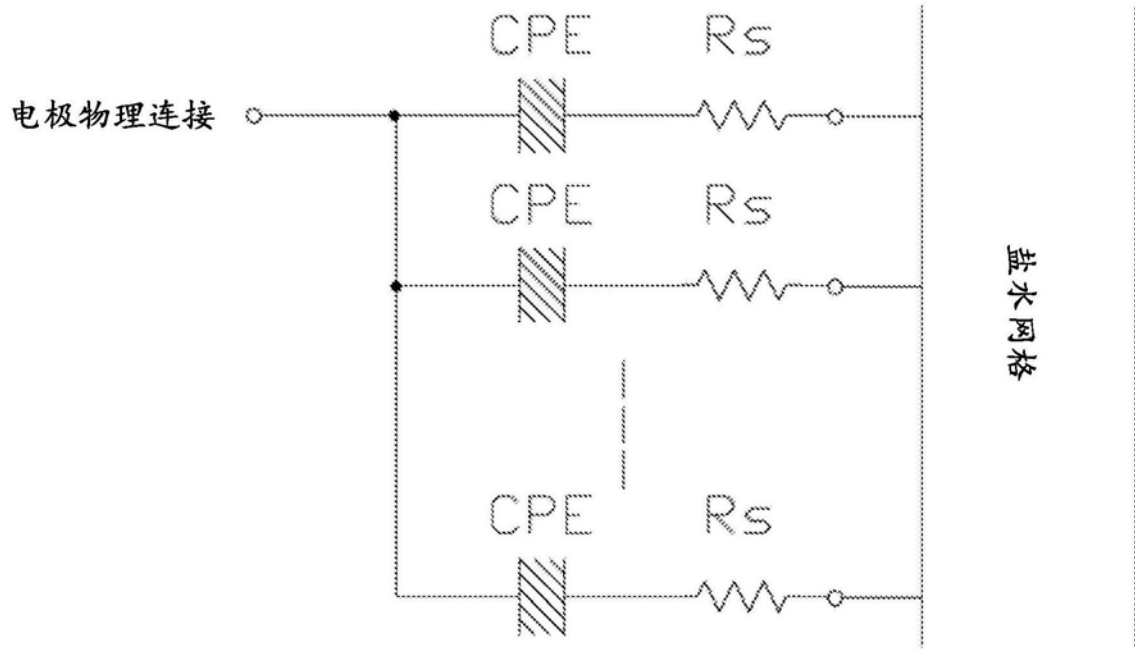


图5

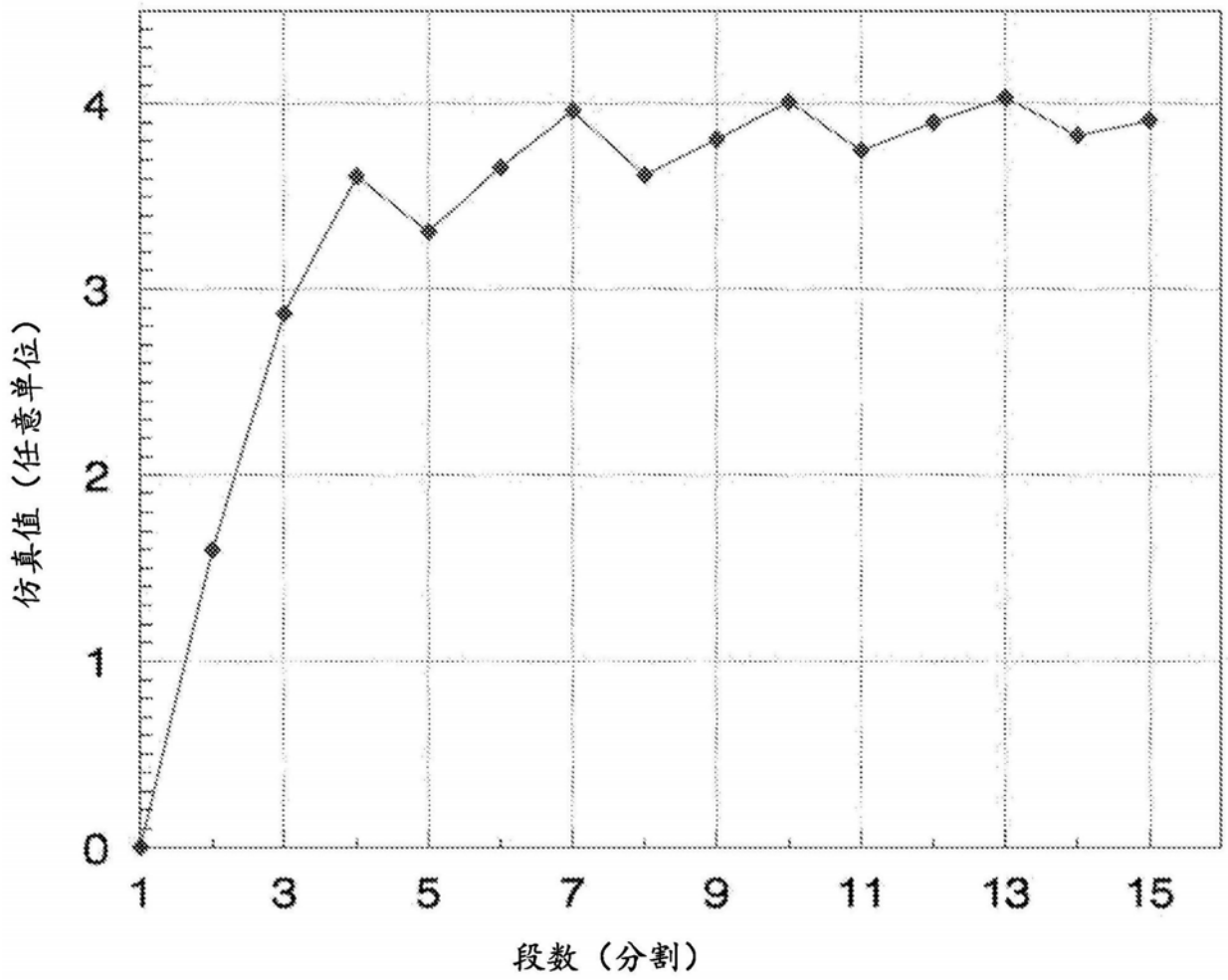


图6

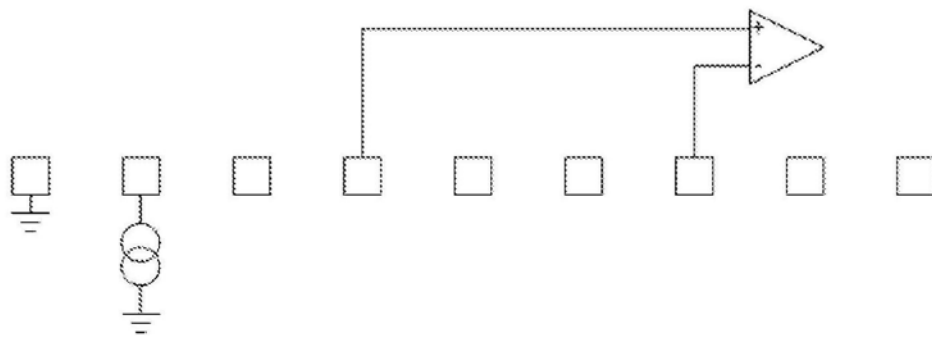


图7

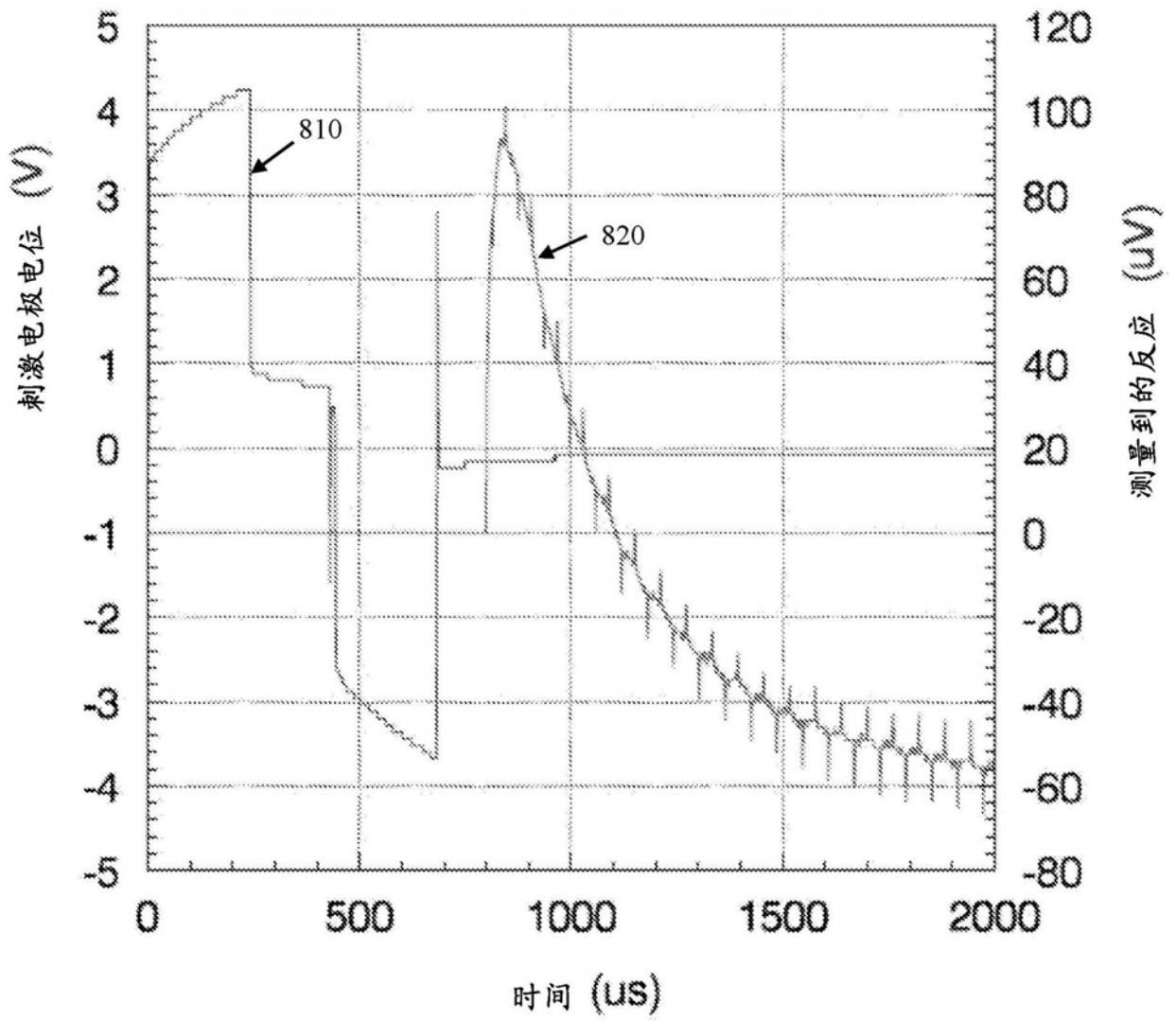


图8

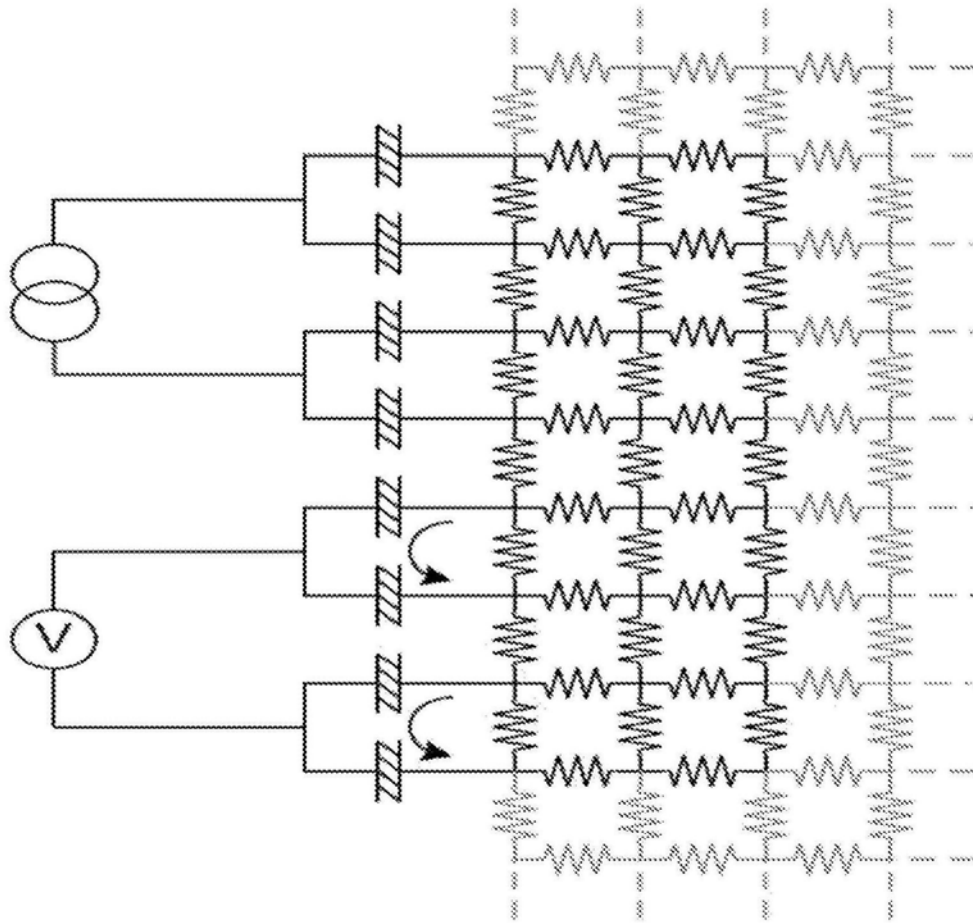


图9

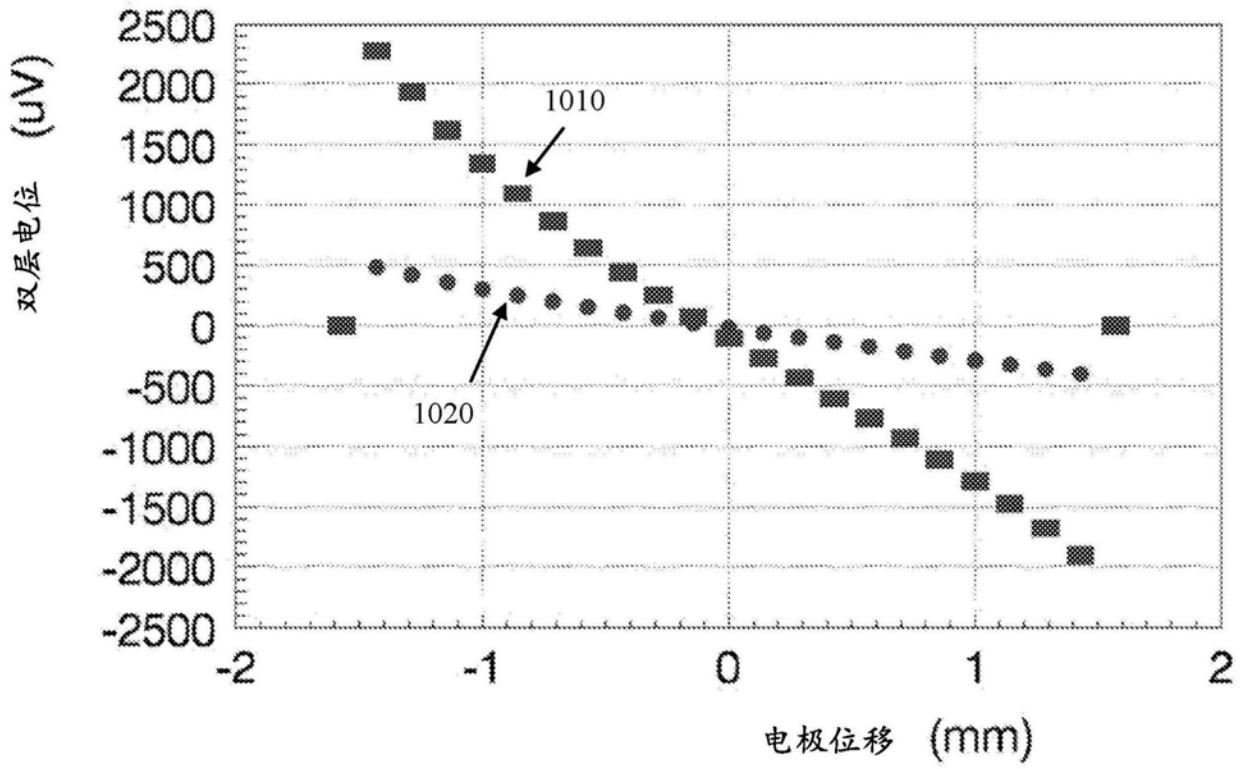


图10

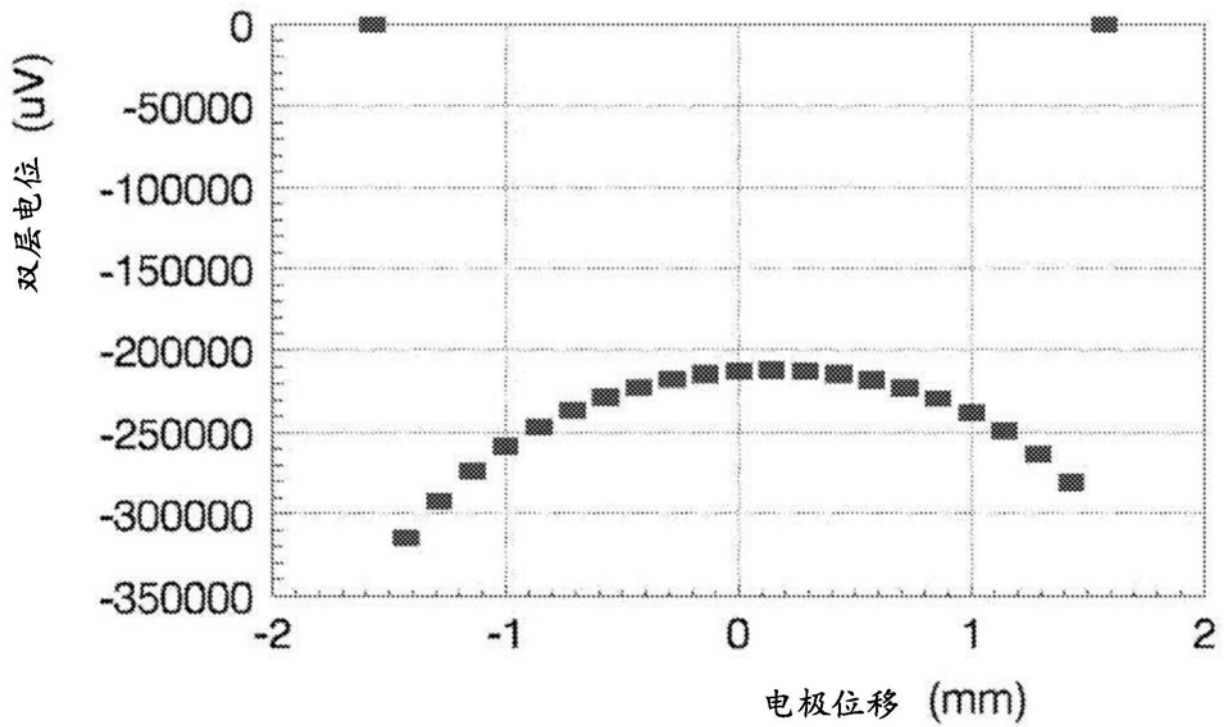


图11

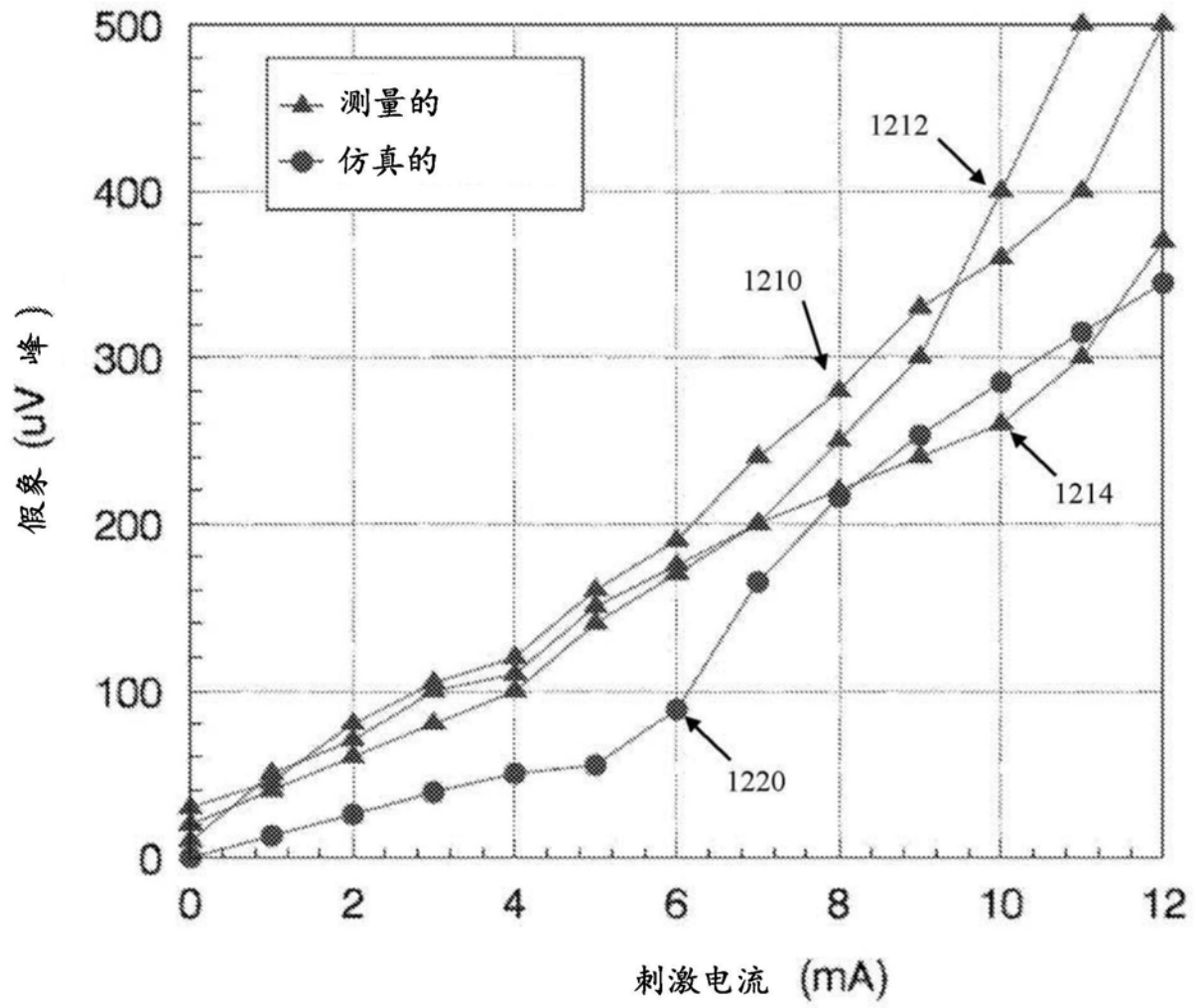


图12

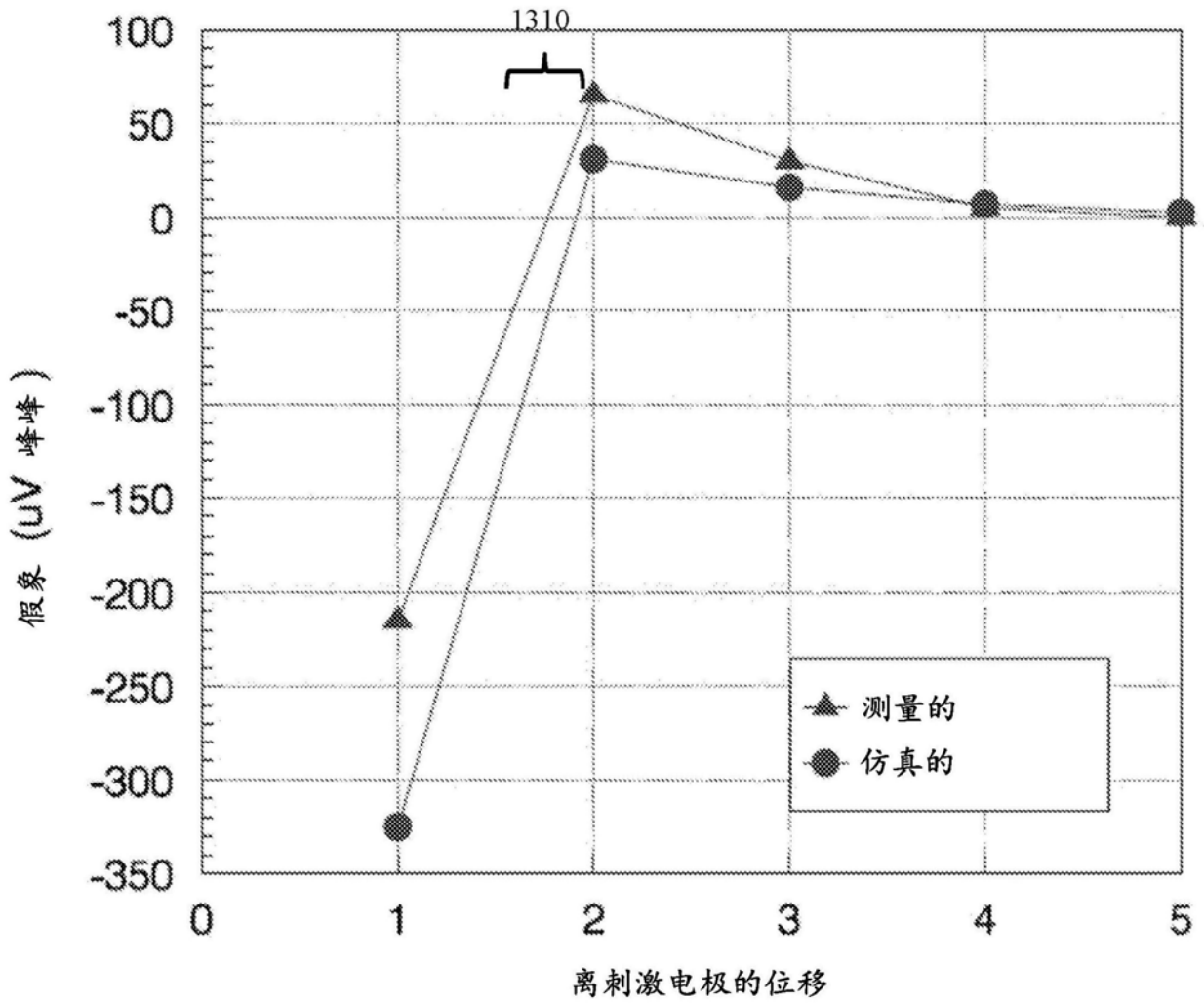


图13

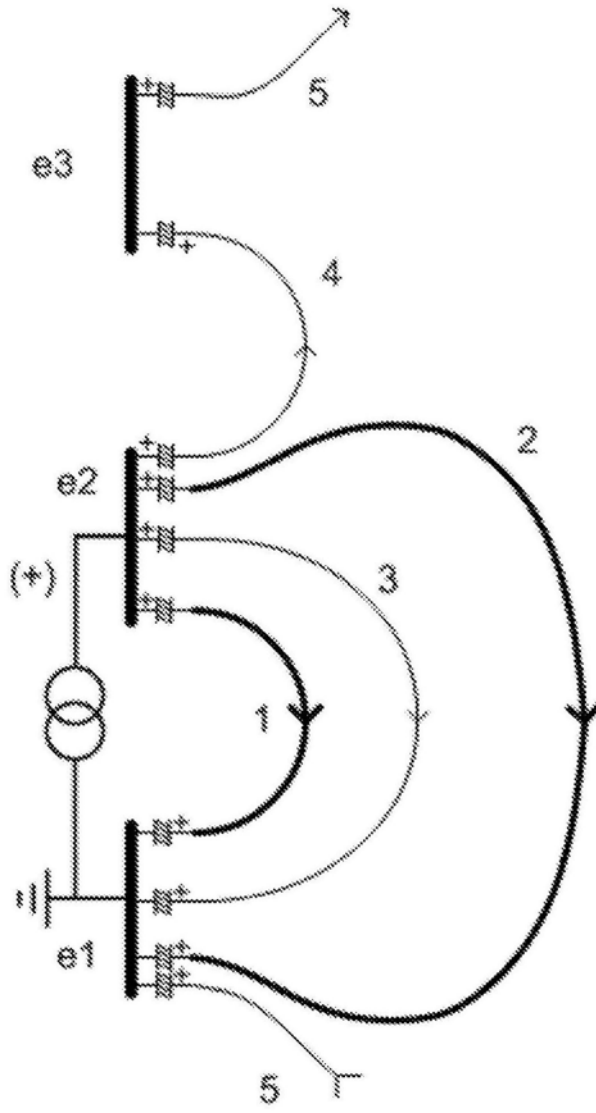


图14a

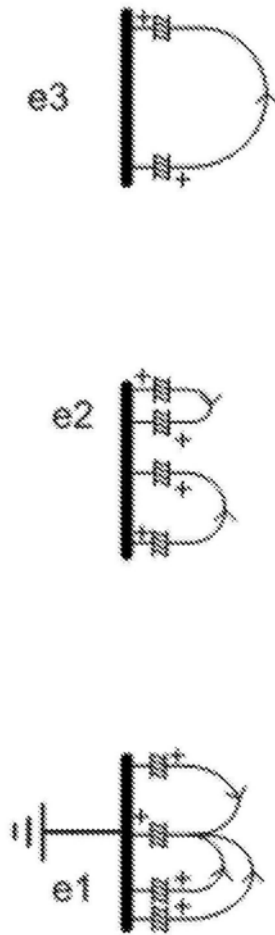


图14b

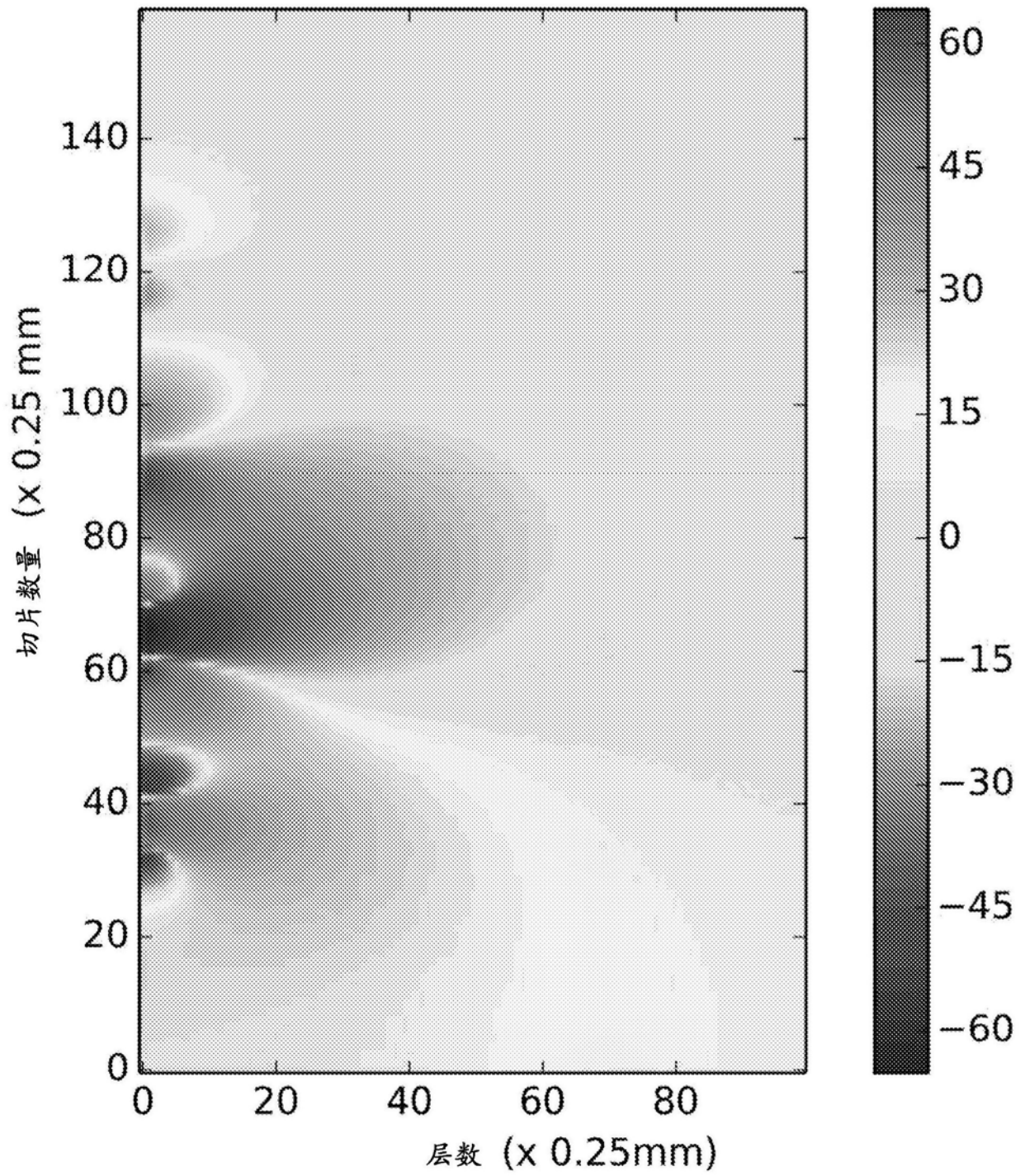


图15

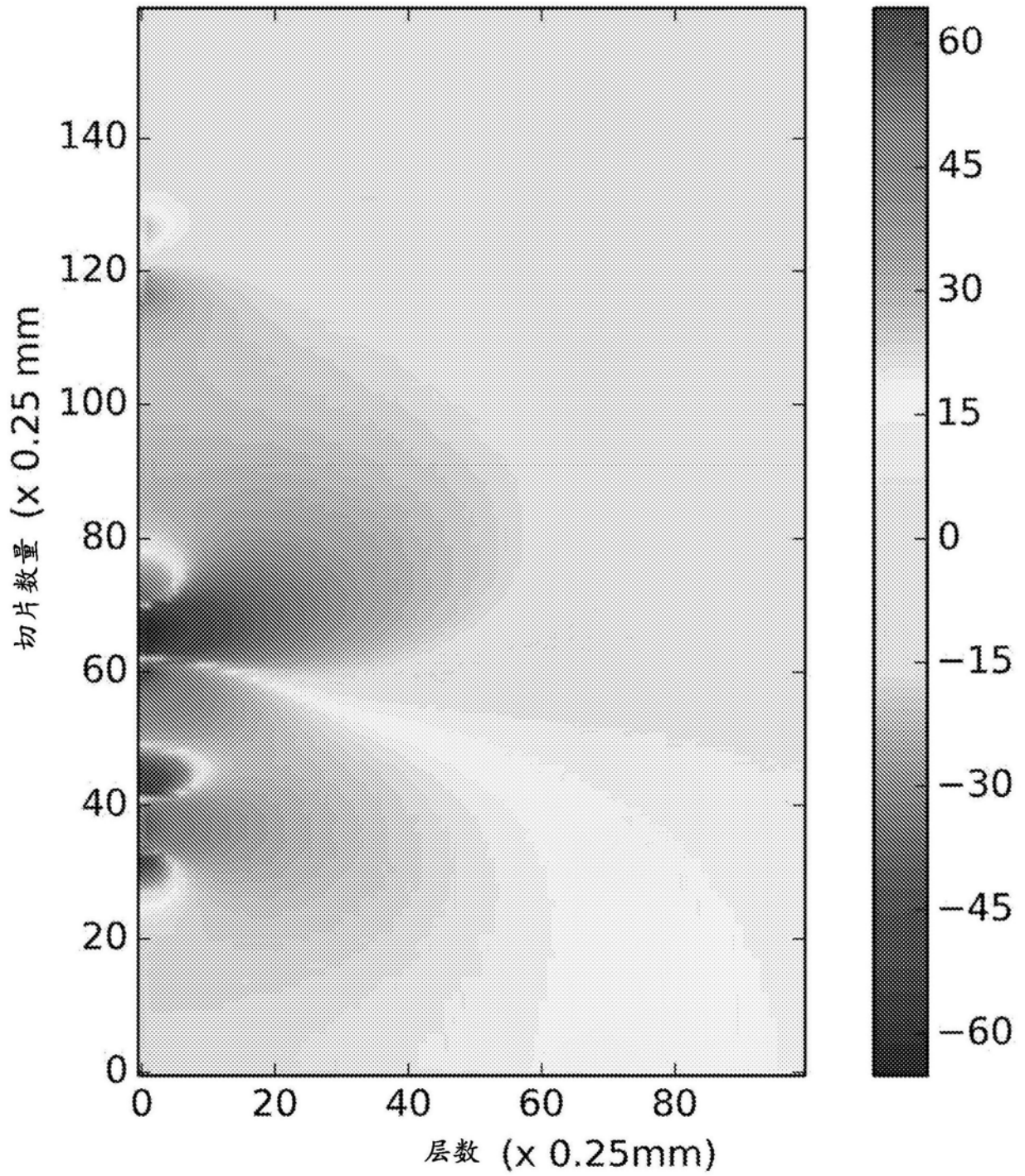


图16

假象分量

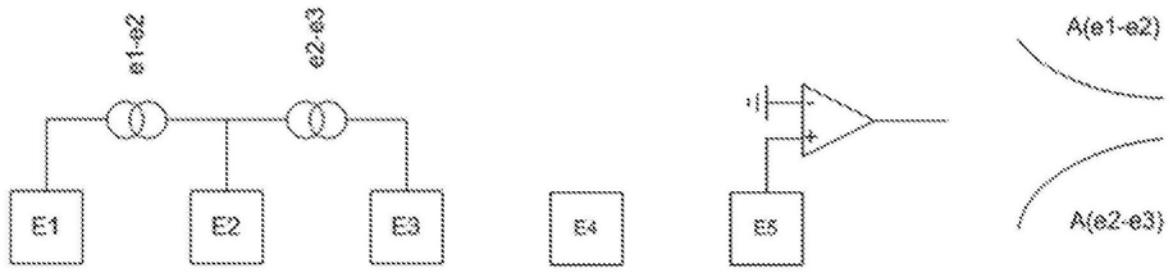


图19

针对三极刺激的分割比率下的假象变化

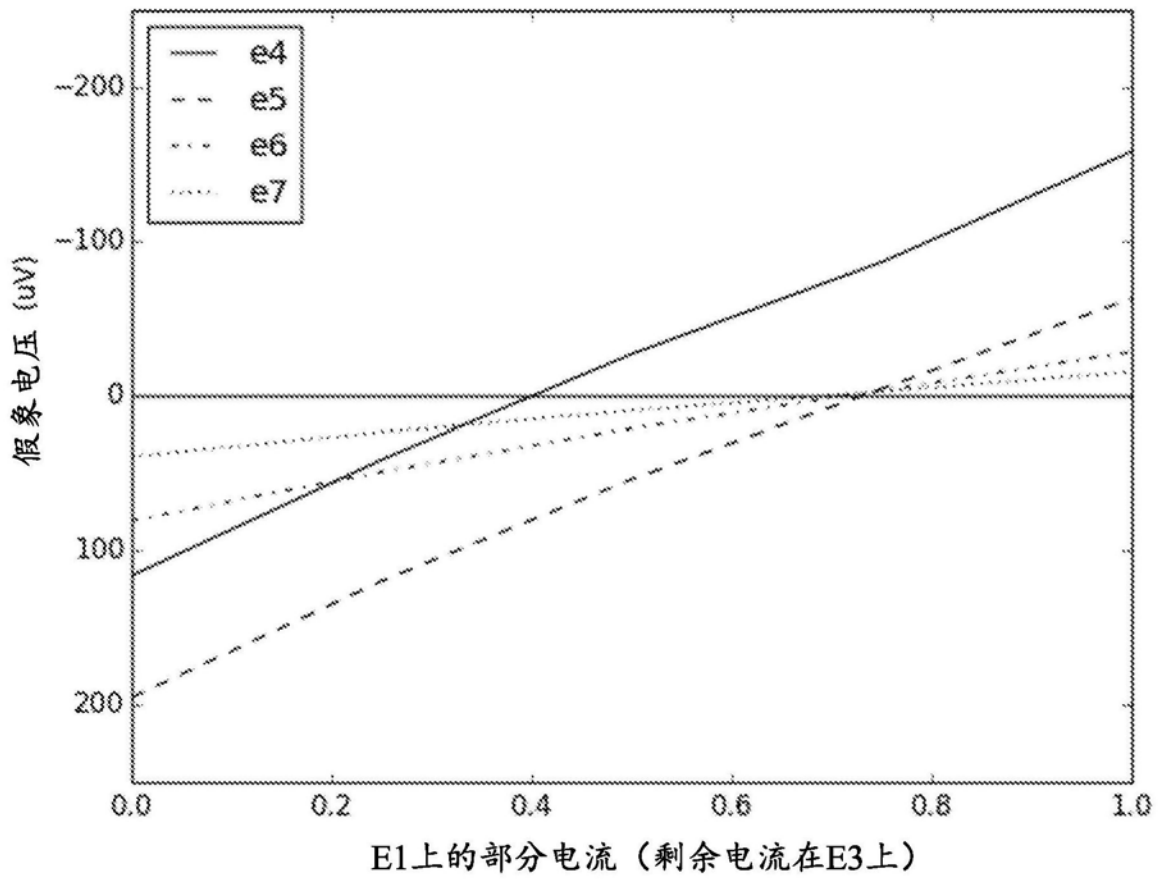


图20

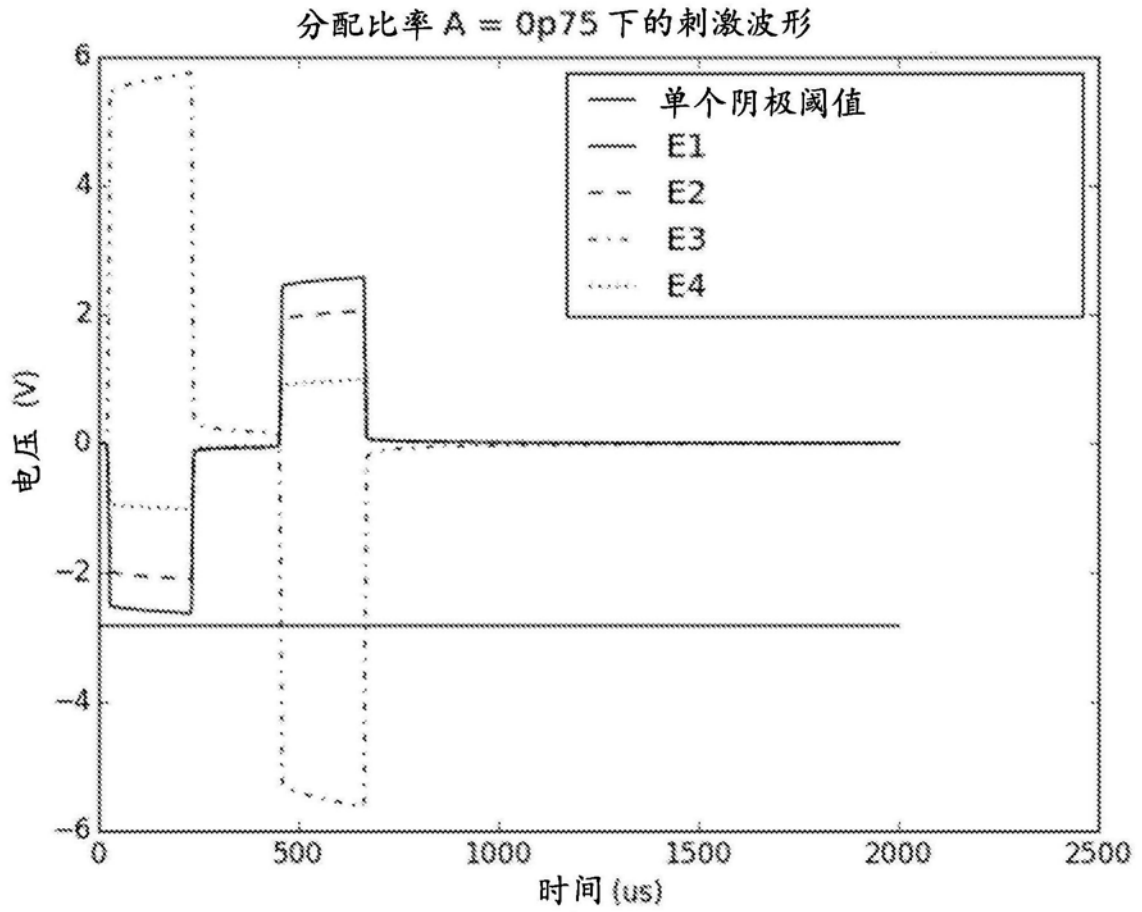


图21

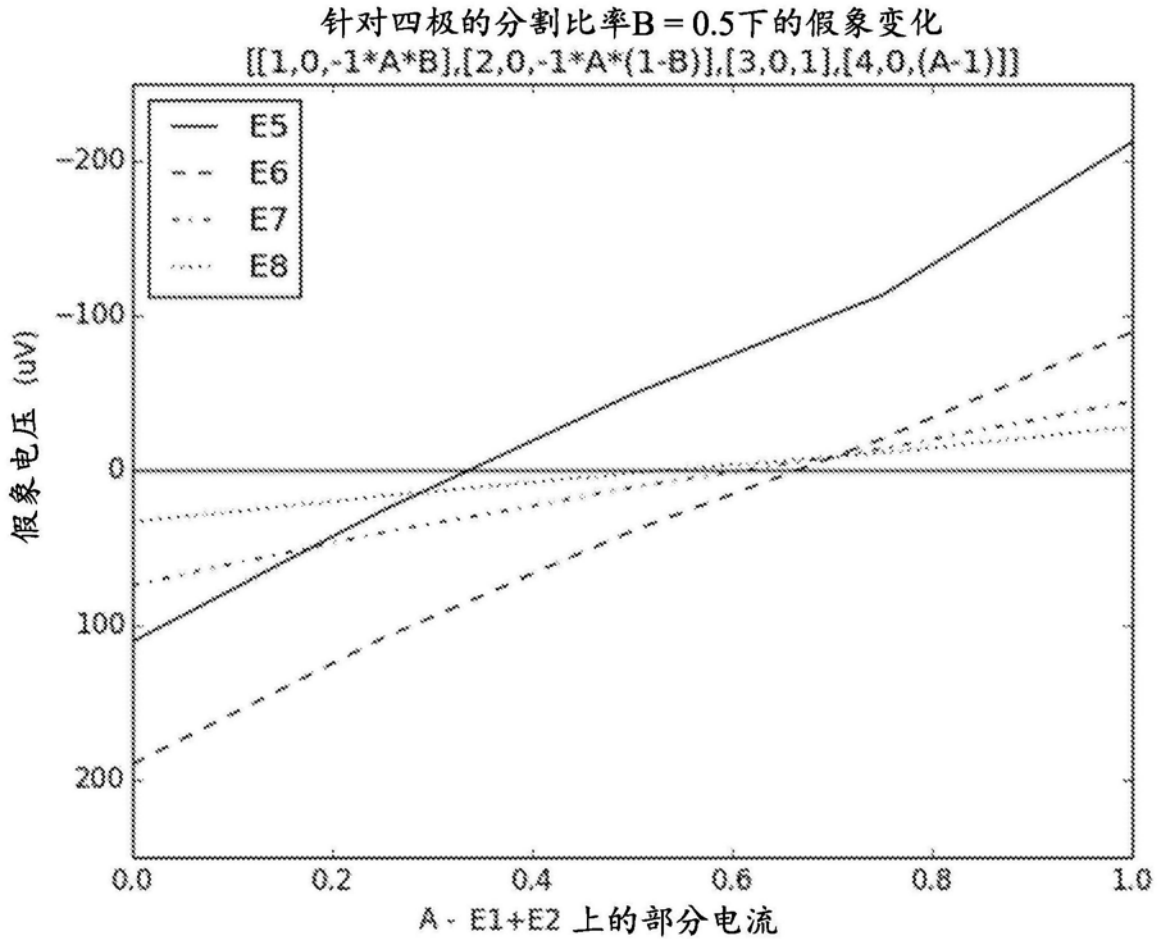


图22

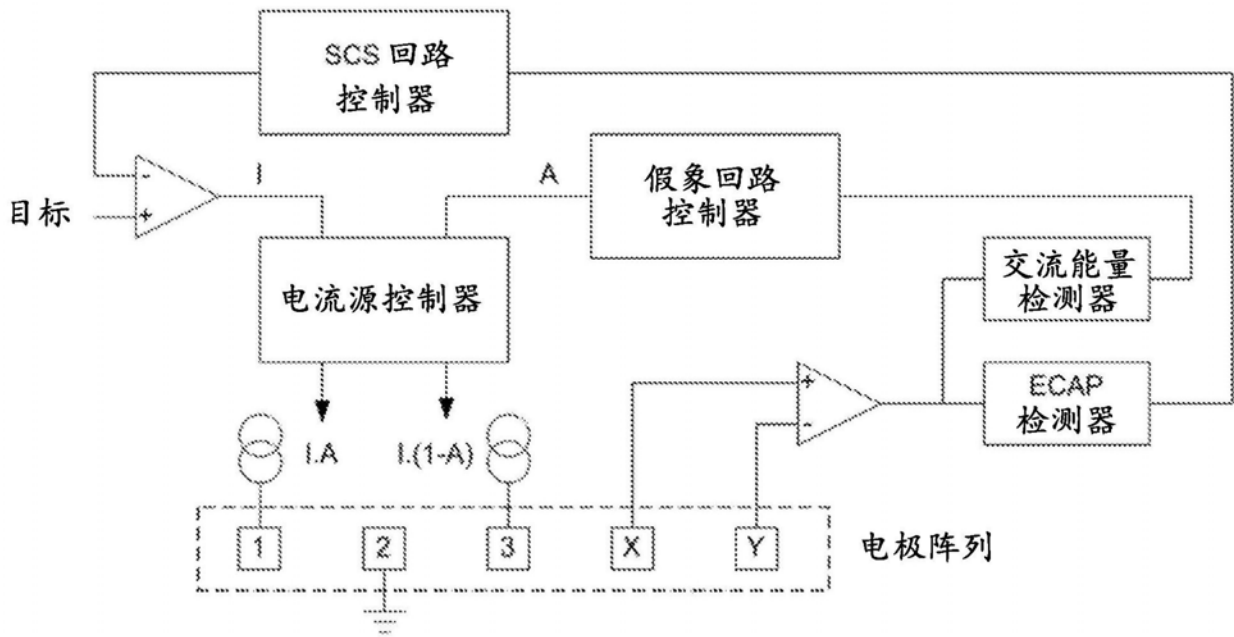


图23a

键

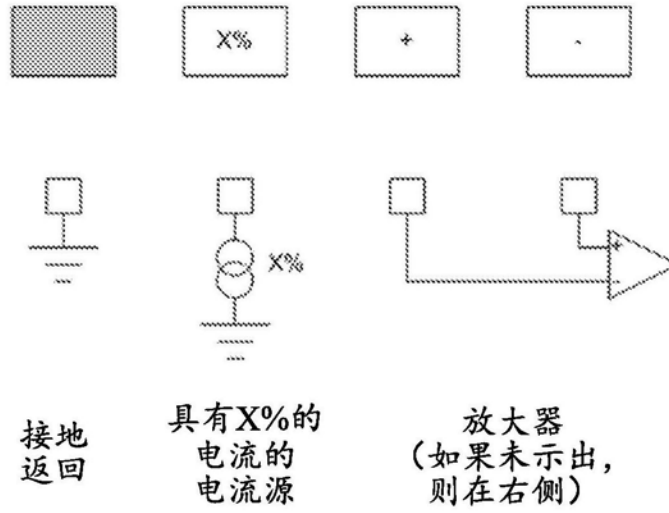


图23b

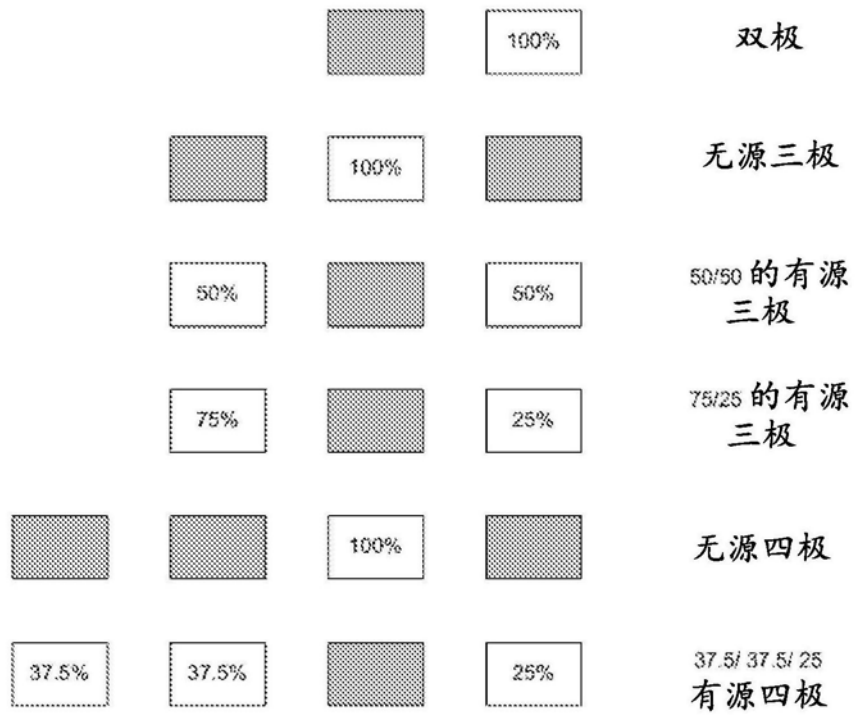


图23c

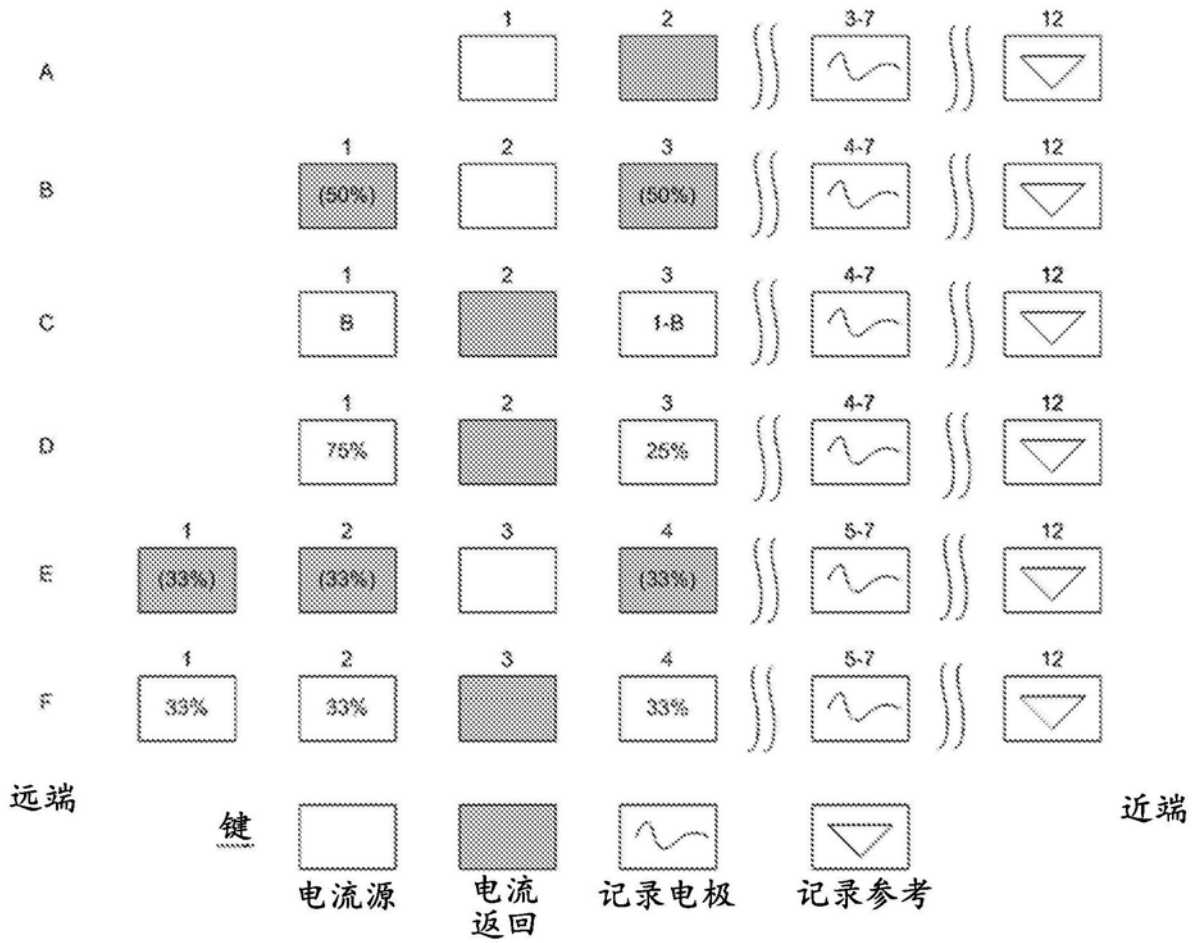


图23d

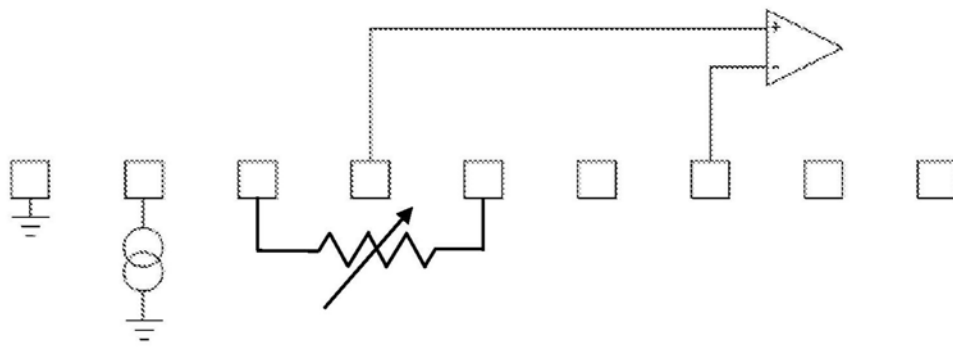


图24

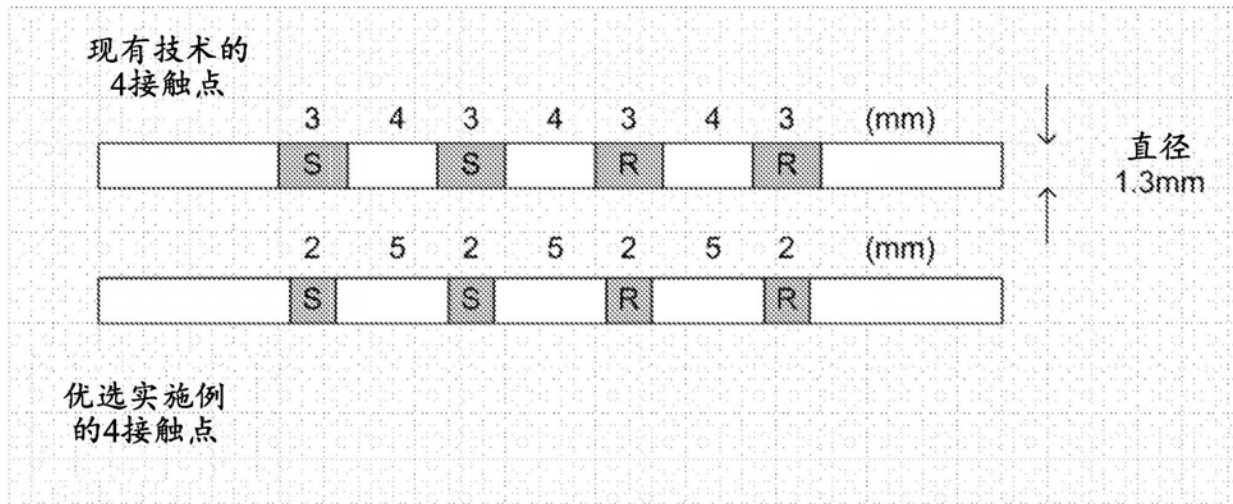


图25

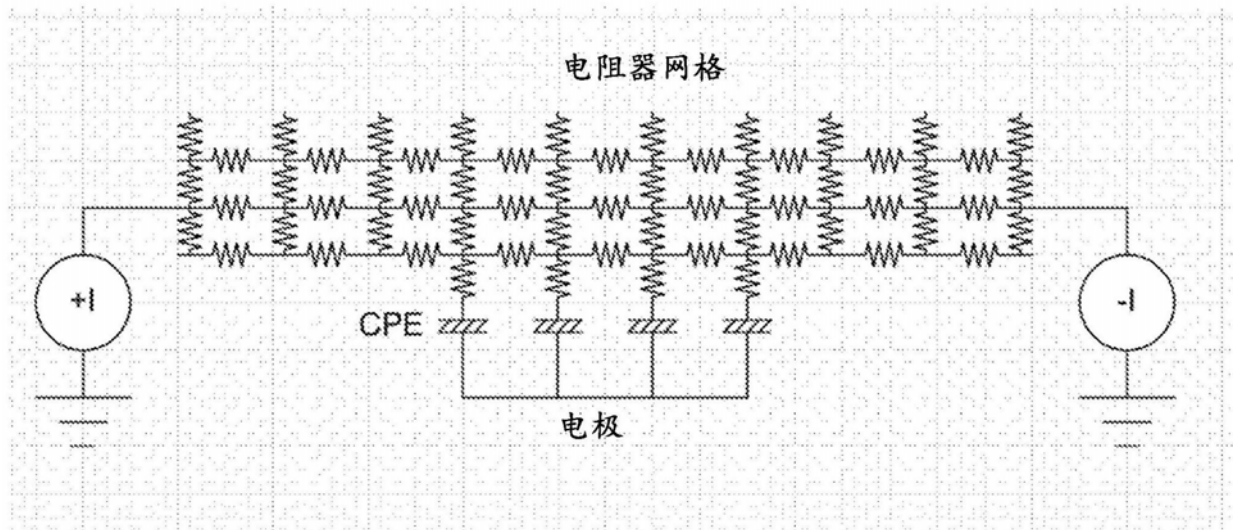


图26

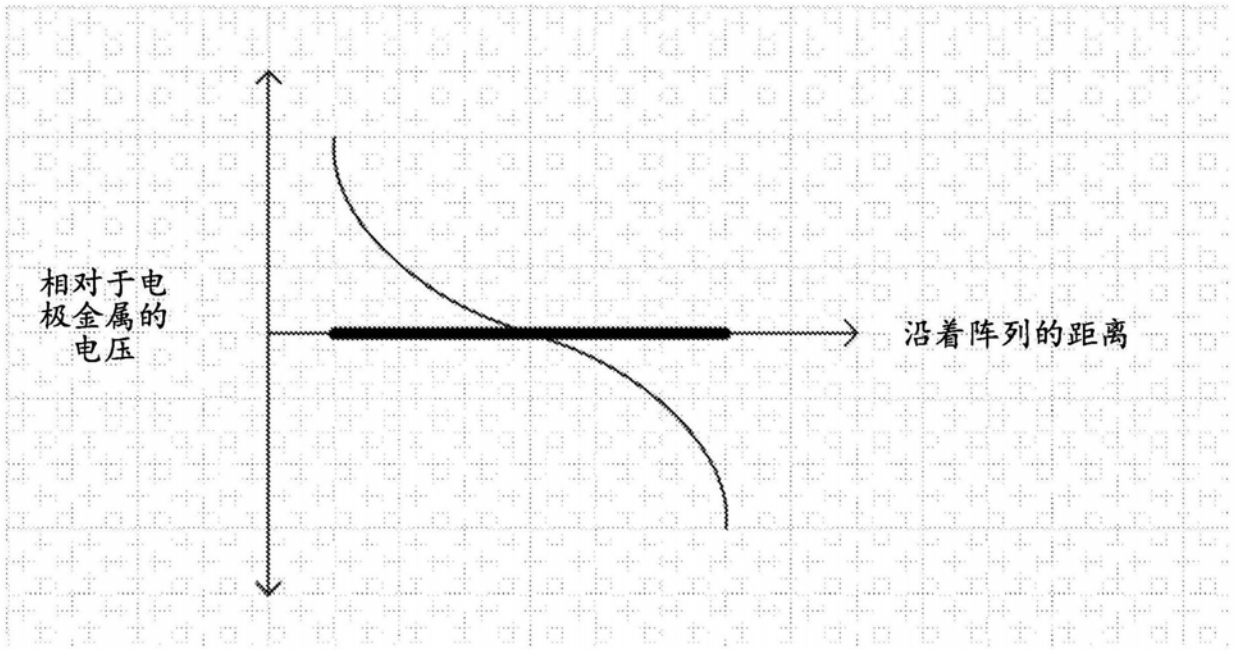


图27

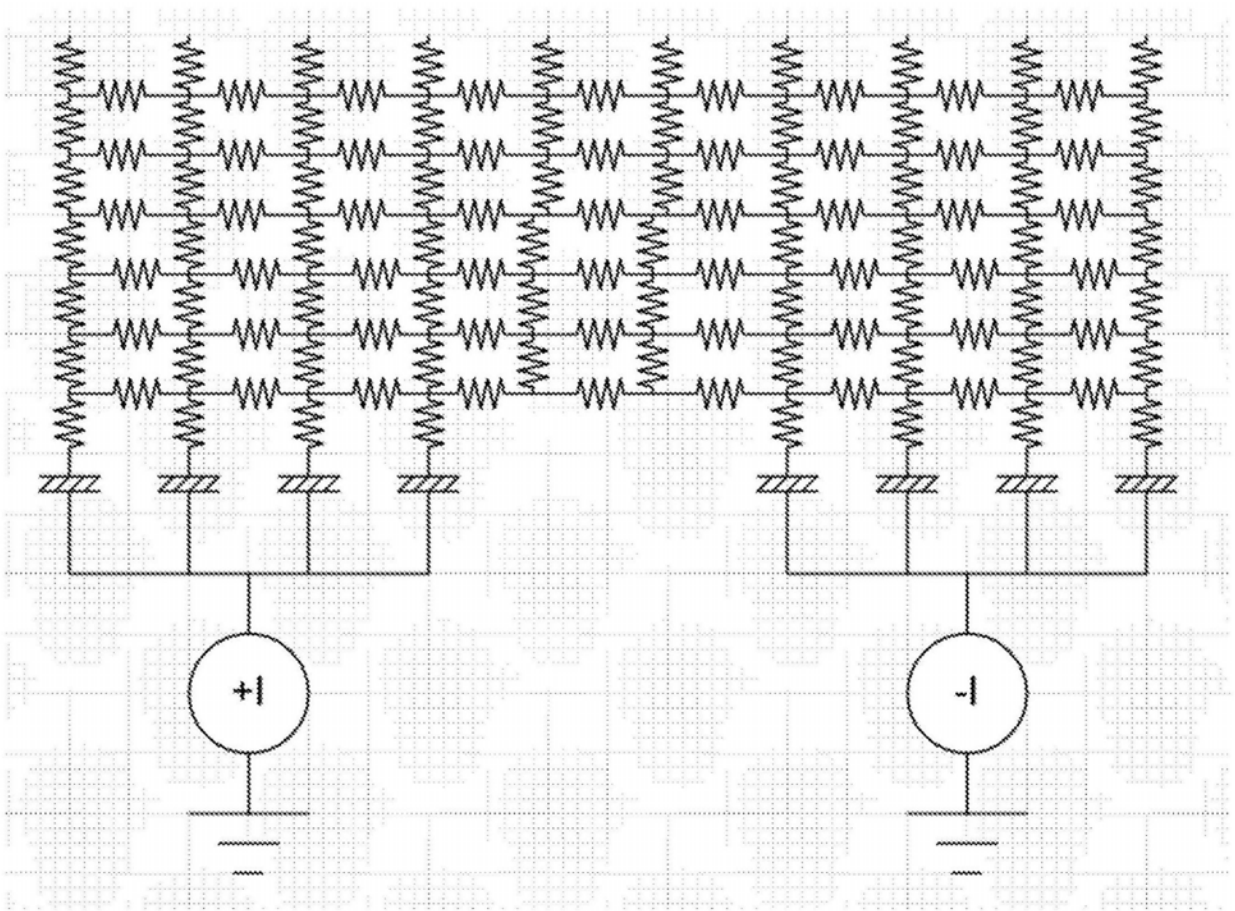


图28

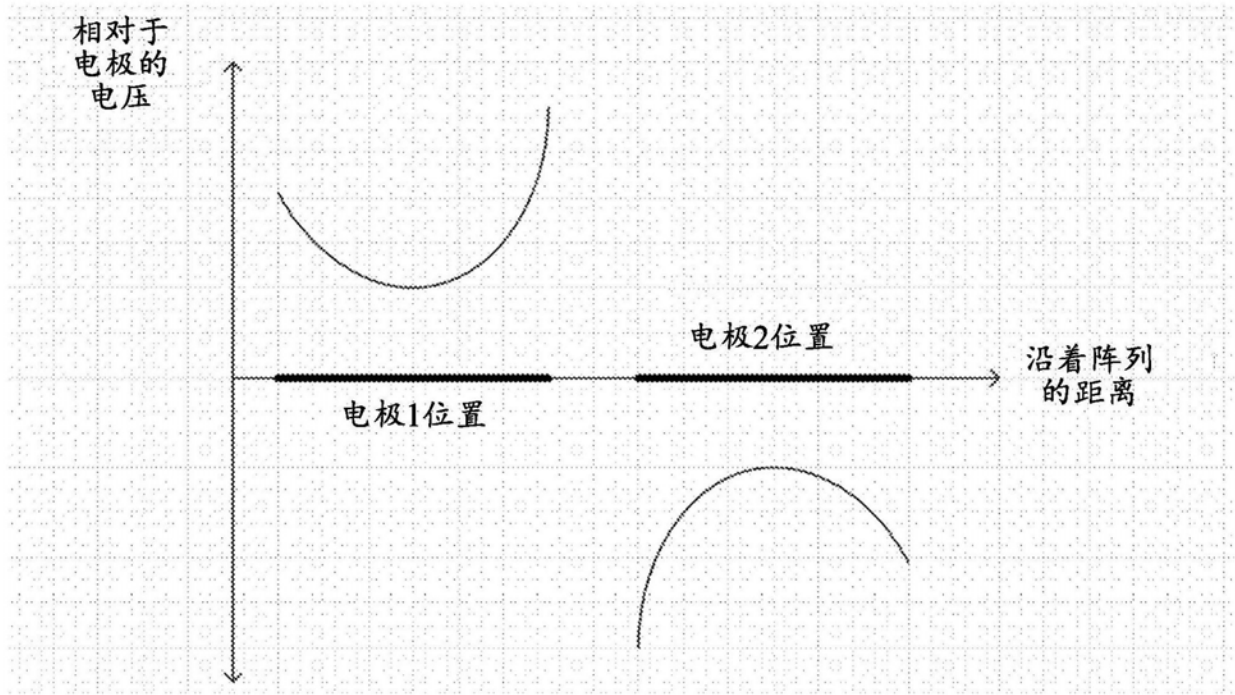


图29

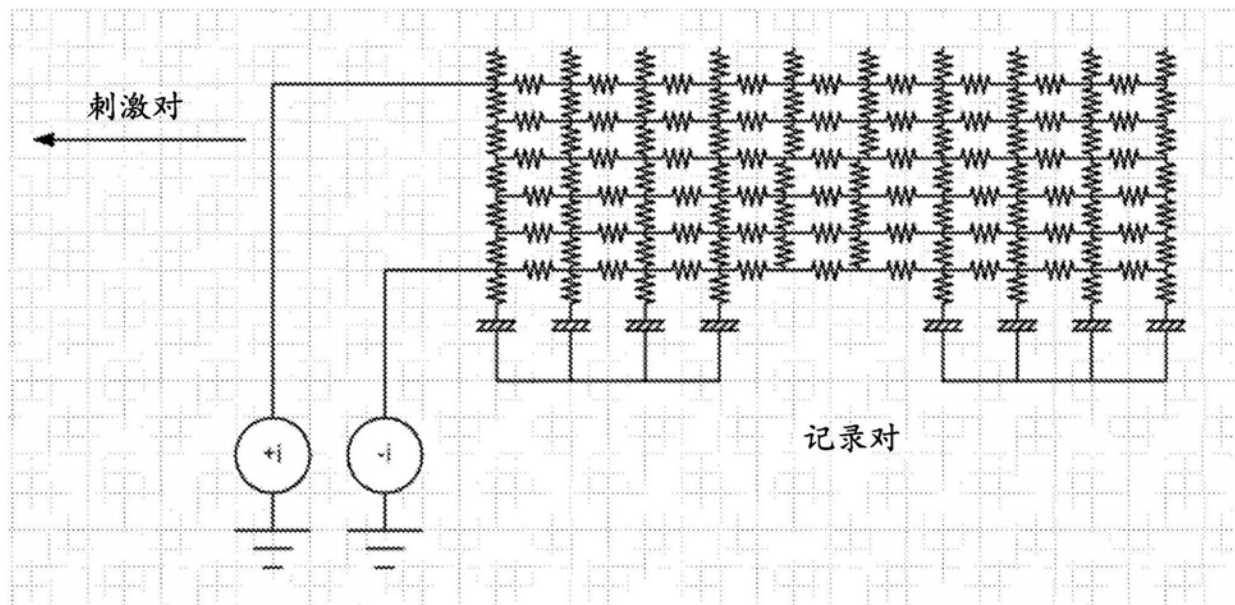


图30

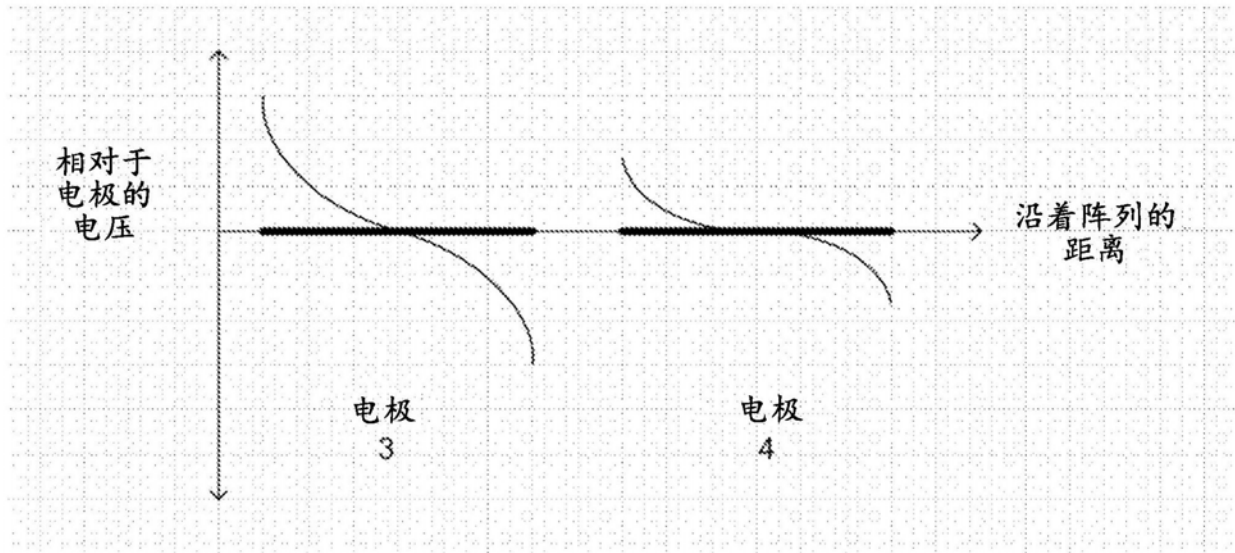


图31

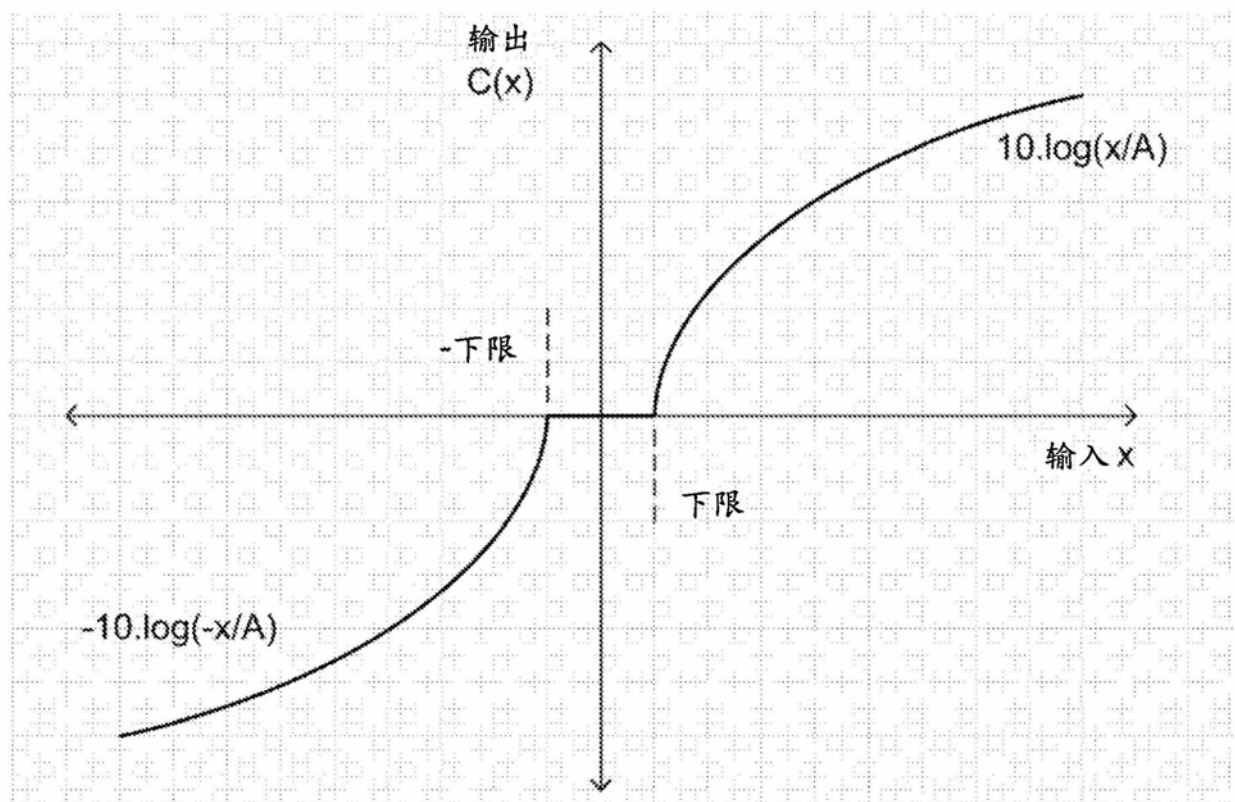


图32

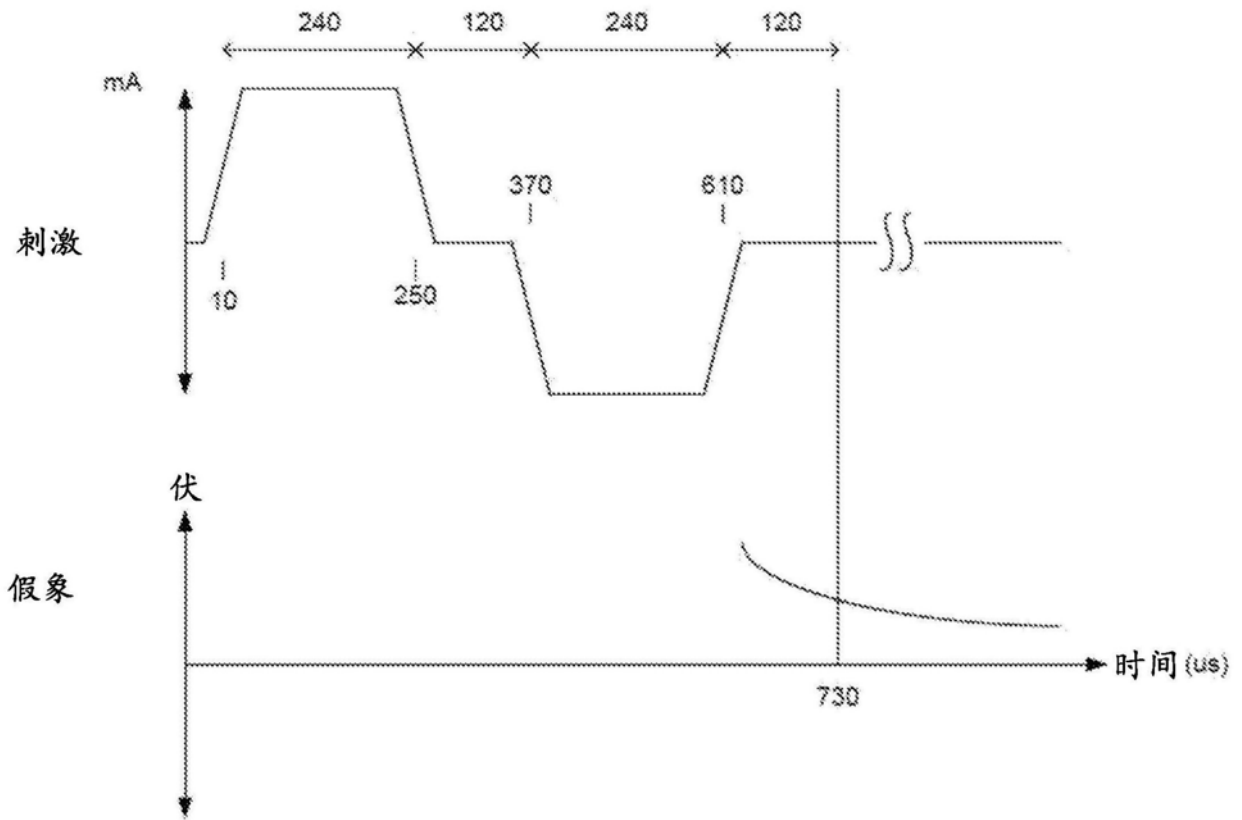


图33

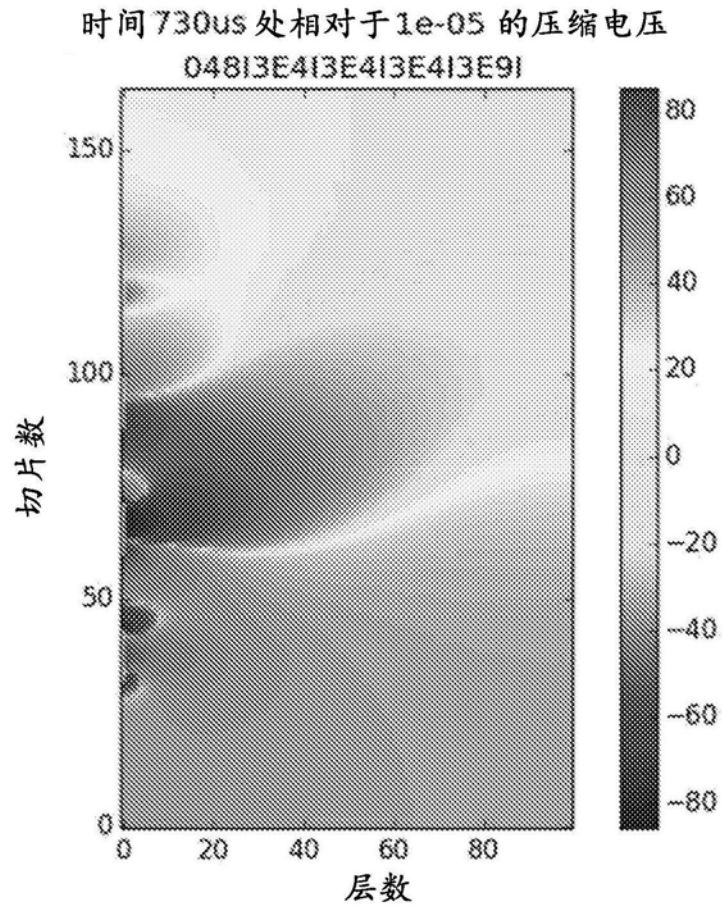


图34

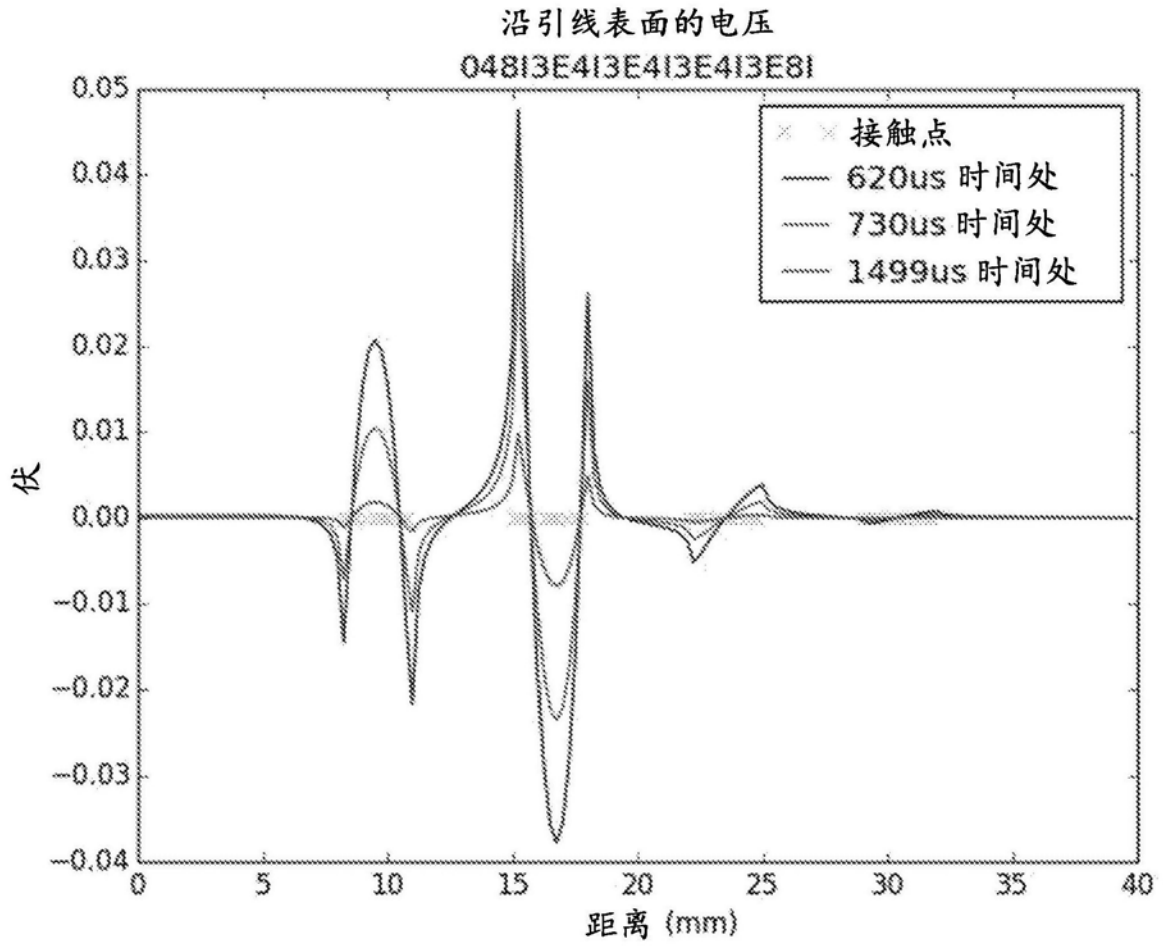


图35

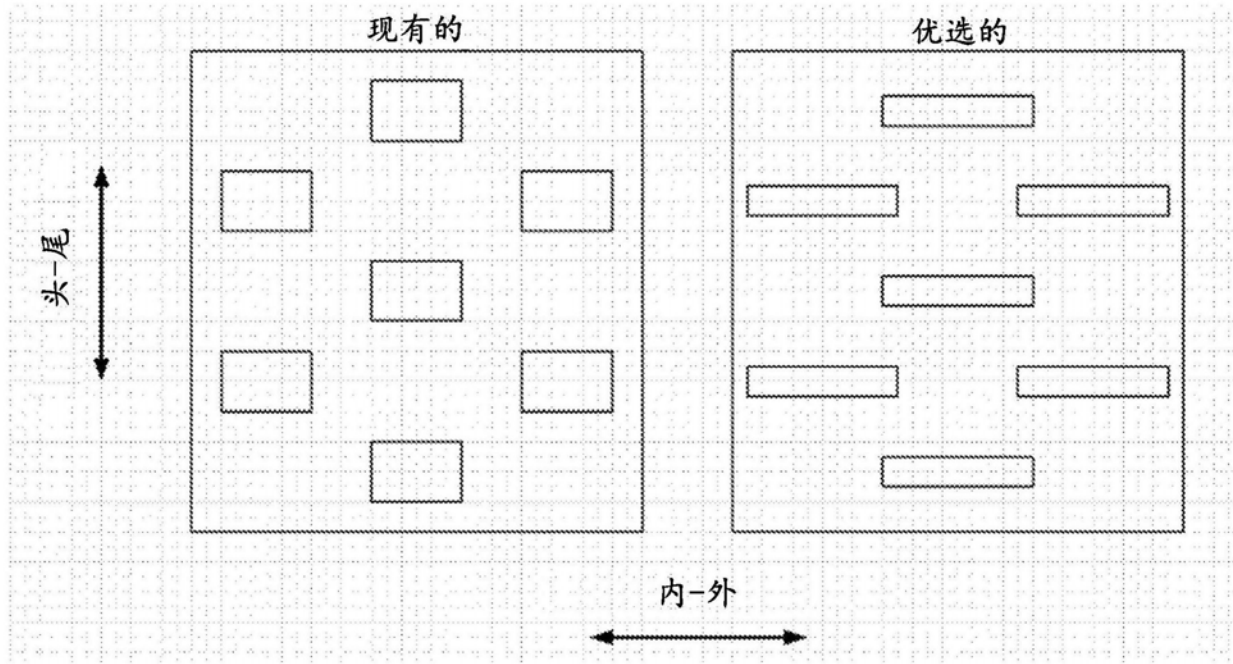


图36

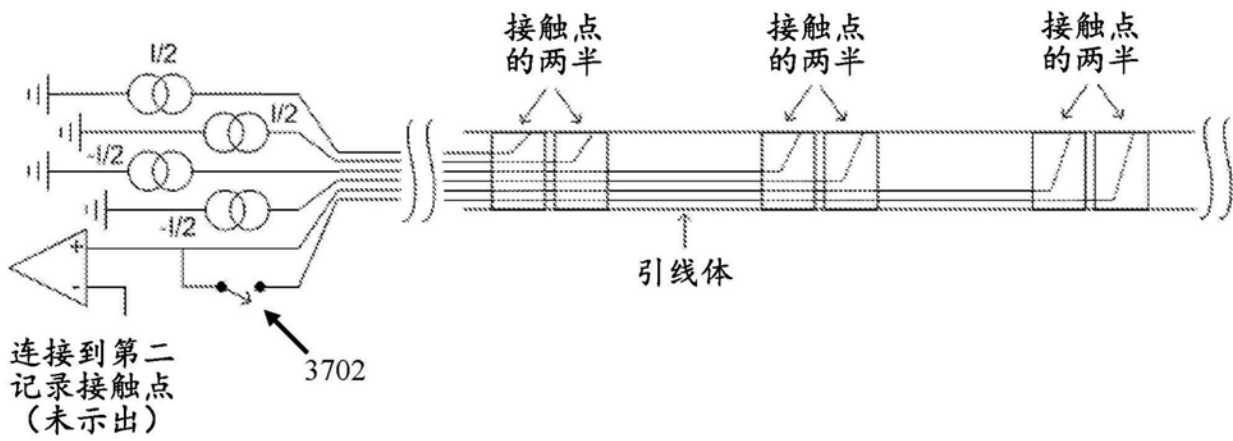


图37

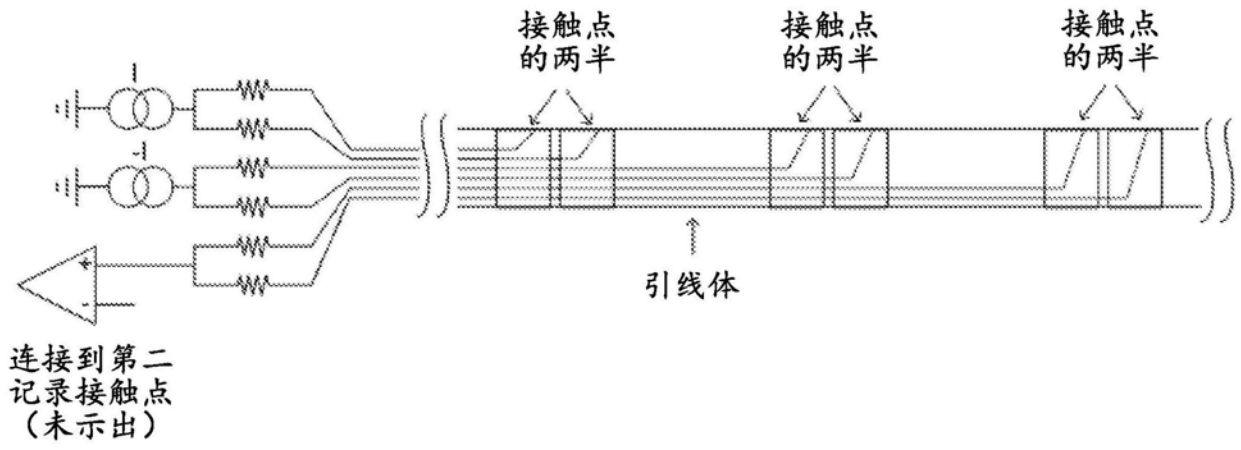


图38

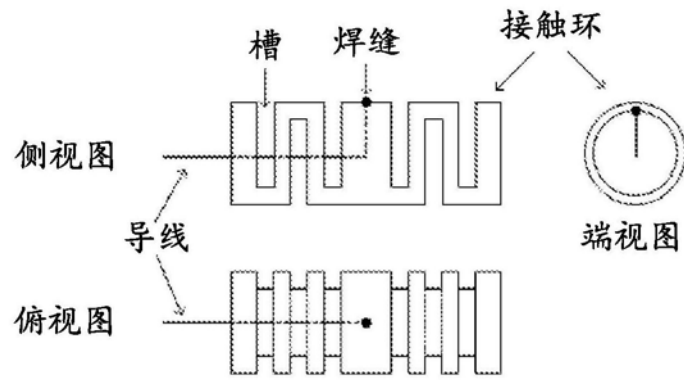


图39