

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61N 1/36 (2006.01)  
A61B 5/0476 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580016785.0

[43] 公开日 2007年5月2日

[11] 公开号 CN 1956751A

[22] 申请日 2005.4.28

[21] 申请号 200580016785.0

[30] 优先权

[32] 2004.5.27 [33] DE [31] 102004025945.3

[86] 国际申请 PCT/DE2005/000780 2005.4.28

[87] 国际公布 WO2005/115537 德 2005.12.8

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.24

[71] 申请人 于利奇研究中心有限公司

地址 德国于利奇

[72] 发明人 彼得·塔斯 奥列克山大·波波维奇

克里斯蒂安·豪普特曼

瓦莱里·克拉奇科夫斯基

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 杨生平 杨红梅

权利要求书 11 页 说明书 40 页 附图 4 页

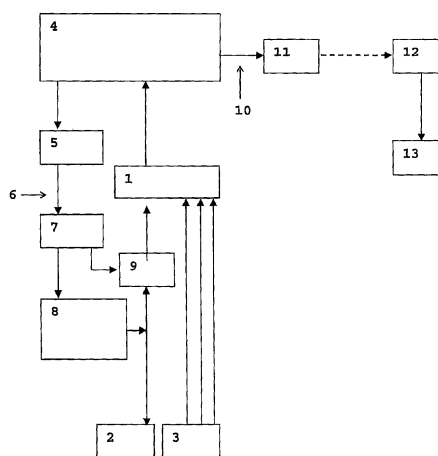
## [54] 发明名称

用于去耦和/或去同步神经大脑活动的方法和装置

## [57] 摘要

本发明涉及用于去耦和/或去同步神经的病理性同步大脑活动的装置，其中，根据本发明，借助于电极刺激大脑区域的局部区域或功能上相关的大脑区域中的活动，令人惊异地导致使受影响的神经元群体从病理性区域去耦和去同步并抑制患者中的症状。在装置的可选择的实施例中，由疾病引起的病理性同步大脑活动被去同步，其还导致症状被抑制。作为激励，使用反馈刺激信号，换言之即测量过的、时间延迟的并且处理过的神经活动，由此以根据本发明的自调节的方式按需求控制刺激信号，作为其结果，对将要去耦的神经元群体或对将要去同步的神经元群体的合成刺激影响的强度，在成功去耦和/或去同步之后被自动地最小化。为了成功地操作，装置既不需要精心设计的校准，又不需要

刺激参数的控制，而是它们能够优选地通过另外的控制系统来适应和最优化。装置包括刺激电极(2)和至少一个传感器(3)，其由控制系统以这样的方式驱动：它们在它们的局部环境中产生去耦和/或去同步。



1. 一种用于去耦和/或去同步神经大脑活动的装置，特征在于它包括：  
——至少一个传感器（3），用于测量至少一个信号，其再现将要去耦的神经元群体和/或将要去同步的神经元群体的活动在时间方面的发展；  
——电极（2）；以及  
——控制系统（4），其接收所述传感器（3）的测量信号，从这些信号中生成刺激信号和刺激激励，并且将这些转移到所述电极（2）。
2. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）经由所述传感器（3）直接和/或间接地测量将要去耦的神经元群体和/或将要去同步的神经元群体的活动的随时间变化。
3. 如权利要求 2 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）经由所述传感器（3）中的至少一个测量将要去耦和/或将要去同步的区域所影响的肌肉组的活动的随时间变化，和/或与将要去耦和/或将要去同步的区域相关联的神经元群体的活动的随时间变化。
4. 如权利要求 2 或 3 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）持久地测量所述活动的随时间变化。
5. 如权利要求 2 或 4 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）在以时间限制的测量间隔中测量所述活动的随时间变化。
6. 如权利要求 5 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）借助于确定性和/或随机和/或组合的随机/确定性的算法控制所述限制的测量间隔的持续时间和/或间隔。

7. 如权利要求 2 至 6 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）存储所述测量信号。

8. 如权利要求 1 至 7 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）处理所述测量信号。

9. 如权利要求 8 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）从处理过的测量信号中生成所述刺激信号。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过生成关于所述测量信号时间延迟的刺激信号来处理所述测量信号。

11. 如权利要求 10 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）生成刺激信号，其时间延迟对应于所述测量信号周期的分数或分数的倍数。

12. 如权利要求 10 或 11 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）生成具有至少部分不同的时间延迟的刺激信号。

13. 如权利要求 8 至 12 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过滤波所述测量信号来处理所述测量信号。

14. 如权利要求 8 至 13 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过对所述测量信号执行频率分析和/或带通滤波和/或小波分析和/或希耳伯特变换和/或时域中的滤波来处理所述测量信号。

15. 如权利要求 8 至 14 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过线性和/或非线性地组合和/或变换所述测量信号来处理所述测

量信号。

16. 如权利要求 15 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）将所述测量信号相互和/或与自身相乘、相除、相加和/或相减，和/或借助于其他非线性函数变换所述测量信号，和/或形成绝对值。

17. 如权利要求 8 至 16 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过放大所述测量信号来处理所述测量信号。

18. 如权利要求 8 至 17 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过改变所述测量信号的极性来处理所述测量信号。

19. 如权利要求 8 至 18 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过时间编码所述测量信号来处理所述测量信号。

20. 如权利要求 19 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）将所述测量信号编码为脉冲串。

21. 如权利要求 20 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）将所述测量信号编码为低或高频脉冲串。

22. 如权利要求 8 至 21 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过生成用相同处理步骤生成的刺激信号来处理所述测量信号。

23. 如权利要求 8 至 21 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）用不同的处理步骤生成至少两个刺激信号。

24. 如权利要求 8 至 23 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）借助于确定性和/或随机和/或组合的随机/确定性的算法改变处理步骤和/或它们的时间参数。

25. 如权利要求 1 至 24 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）限制所述刺激信号的最大幅度。

26. 如权利要求 1 至 25 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）用刺激激励来驱动所述电极（2）。

27. 如权利要求 26 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）从所述刺激信号中生成刺激激励。

28. 如权利要求 26 或 27 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）将所述测量信号相互和/或与自身相乘、相除、相加和/或相减，和/或借助于其他非线性函数变换所述测量信号，和/或形成绝对值，以便生成刺激激励。

29. 如权利要求 26 至 28 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）生成其净电荷输入基本上为零的刺激激励。

30. 如权利要求 26 至 29 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）在时间方面控制所述刺激激励的应用。

31. 如权利要求 30 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）持久地施加所述刺激激励。

32. 如权利要求 30 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）重复地施加所述刺激激励。

33. 如权利要求 32 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）在以时间限制的刺激间隔内施加所述刺激激励。

34. 如权利要求 33 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）借助于确定性和/或随机和/或组合的随机/确定性的算法控制所述刺激间隔的持续时间和/或间隔。

35. 如权利要求 1 至 34 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）包括另外的需求控制。

36. 如权利要求 35 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）使用所述测量信号和/或所述刺激信号用于所述需求控制。

37. 如权利要求 35 或 36 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）检测所述测量和/或刺激信号中的病理性特征。

38. 如权利要求 35 至 37 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）使用所述测量和/或刺激信号的幅度用于所述需求控制。

39. 如权利要求 35 至 38 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过使用信号自身和/或信号的绝对值和/或在疾病特定频率范围内带通滤波的信号和/或在疾病特定频率范围内带通滤波的信号的绝对值和/或希耳伯特变换和/或小波分析所确定的瞬时幅度来估计所述测量和/或刺激信号的幅度。

40. 如权利要求 35 至 39 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）当在所述测量和/或刺激信号中检测病理性特征时，施加刺激激励。

41. 如权利要求 35 至 40 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过检测所述测量和/或刺激信号的幅度阈值的违反来检测病理性特征。

42. 如权利要求 35 至 41 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过检测在疾病特定频率范围内带通滤波的测量信号和/或刺激信号的幅度阈值的违反来检测病理性特征。

43. 如权利要求 35 至 42 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）为了检测病理性特征，在滑动时间窗口中将所述测量和/或刺激信号的幅度与所述阈值相比较。

44. 如权利要求 26 至 43 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）用相等的刺激激励来驱动所述电极（2）。

45. 如权利要求 26 至 43 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）用不同的刺激激励来驱动所述电极（2）。

46. 如权利要求 45 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）生成不同的刺激激励，其从不同的刺激信号和/或借助于所述刺激信号的不同变换和/或组合而生成。

47. 如权利要求 45 或 46 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）

---

借助于确定性和/或随机和/或组合的随机/确定性的算法来确定并改变所述刺激激励的等级和/或类型和/或能量输入和/或参数。

48. 如权利要求 1 至 47 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）改变所述刺激信号和/或刺激激励的参数。

49. 如权利要求 48 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过使刺激周期  $T$  适应于将要去耦和/或将要去同步的神经元群体的瞬时周期来改变所述刺激信号和/或刺激激励的参数。

50. 如权利要求 49 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）或者通过估计触发点的时间差或者借助于频率估计器来确定所述瞬时周期。

51. 如权利要求 48 至 50 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过使刺激周期  $T$  适应于将要去耦和/或将要去同步的神经元群体的平均频率来改变所述刺激信号和/或刺激激励的参数。

52. 如权利要求 48 至 51 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过使所述刺激信号的时间延迟适应于刺激周期  $T$  来改变所述刺激信号和/或刺激激励的参数。

53. 如权利要求 48 至 52 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）通过适应激励强度来改变所述刺激信号和/或刺激激励的参数。

54. 如权利要求 53 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）以足够的去耦和/或去同步发生的方式，在神经活动的 10 和 1000 个周期之间的时间尺度上控制所述激励强度。

55. 如权利要求 53 或 54 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）改变所述测量信号的放大率，用于控制所述激励强度。

56. 如权利要求 48 至 55 中之一所述的装置，其特征在于，以这样的方式编程所述控制系统（4）：激励强度和病理性特征的实例之间的关系能够取决于刺激结果而或者手工地调整和/或自动地控制。

57. 如权利要求 1 至 56 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）包括另外的手工需求控制。

58. 如权利要求 1 至 57 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）将测量和刺激间隔布置得重叠或同时发生或在时间上分开。

59. 如权利要求 1 至 58 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）经由所述电极（2）或者直接或者间接地刺激将要去耦和/或将要去同步的神经元群体。

60. 如权利要求 59 所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）经由所述电极（2），刺激经由神经纤维束与将要去耦和将要去同步的神经元群体连接的神经元群体，和/或刺激连接到将要去耦和/或去同步的神经元群体的神经纤维束。

61. 如权利要求 1 至 60 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统（4）检测所述电极（2）的刺激位置和它所刺激的神经元群体的位置之间的传导时间差。

62. 如权利要求 1 至 61 中之一所述的装置，其特征在于，所述控制系统  
(4) 当计算所述刺激信号的时间延迟时和/或当处理所述测量信号时，还  
算入相关的传导时间。

63. 如权利要求 1 至 62 中之一所述的装置，其特征在于，所述电极 (2)  
在结构上与至少一个传感器 (3) 组合。

64. 如权利要求 1 至 63 中之一所述的装置，其特征在于，在所述控制系  
统 (4) 和所述电极 (2) 之间存在 DC 隔离。

65. 如权利要求 1 至 64 中之一所述的装置，其特征在于，它经由遥测发  
送器 (11) 和遥测接收器 (12) 连接到这样的装置，其用于显示并处理  
所述测量和/或刺激信号，并且用于保存数据。

66. 如权利要求 1 至 65 中之一所述的装置，其特征在于，它经由遥测发  
送器 (11) 和遥测接收器 (13) 连接到另外的参考数据库。

67. 一种控制系统，特征在于它以这样的方式编程：它控制用于执行如  
权利要求 1 至 66 中之一所述的装置的操作的步骤。

68. 如权利要求 1 至 66 中之一所述的装置的用途，用于治疗由神经群体  
的病理性相关激发引起和/或与其相关联的疾病。

69. 如权利要求 68 所述的装置的用途，用于治疗下述疾病：帕金森氏疾  
病、特发性震颤、肌张力障碍、强迫症疾病、抑郁症和癫痫。

70. 如权利要求 67 所述的控制系统的用途，用于治疗由神经群体的病理

性相关激发引起和/或与其相关联的疾病。

71. 如权利要求 70 所述的控制系统的用途，用于治疗下述疾病：帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍、强迫症疾病、抑郁症和癫痫。

72. 一种用于治疗由神经群体的病理性相关激发引起或与其相关联的疾病的方法，其特征在于，测量神经活动或与疾病模式的实例相关联的病理性特征的信号，其中从这些信号中生成电刺激信号，其经由电极应用于引发疾病模式的大脑区域和/或紧密连接到其的大脑区域。

73. 如权利要求 72 所述的方法，用于治疗下述疾病：帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍、强迫症疾病、抑郁症和癫痫，其特征在于，测量神经活动或与疾病模式的实例相关联的病理性特征的信号，并且从这些信号中生成电刺激信号，其经由电极应用于引发疾病模式的大脑区域和/或紧密连接到其的大脑区域。

74. 如权利要求 72 或 73 所述的方法，其特征在于，用时间延迟施加这些刺激信号。

75. 如权利要求 72 至 74 中之一所述的方法，其特征在于，用时间延迟施加所述刺激信号，所述时间延迟是所述测量信号的刺激周期  $T$  的分数或分数的倍数。

76. 如权利要求 72 至 75 中之一所述的方法，其特征在于，直接测量将要去耦和/或将要去同步的神经元群体的活动的变化。

77. 如权利要求 72 至 76 中之一所述的方法，其特征在于，间接测量所

述神经活动随时间的变化。

78. 如权利要求 72 至 77 中之一所述的方法，其特征在于，持久地、周期性地或在需求控制下施加所述刺激信号。

79. 如权利要求 72 至 78 中之一所述的方法，其特征在于，如权利要求 51 至 58 所述地使所述刺激信号适应。

80. 如权利要求 1 至 66 中之一所述的装置或如权利要求 67 所述的控制系统的用途，用于为刺激发现目标点。

81. 一种用于将将要去耦的神经元群体从别的神经元群体去耦的方法，其特征在于，刺激将要去耦的神经元群体。

82. 如权利要求 81 所述的方法，其特征在于，电施加刺激。

## 用于去耦和/或去同步神经大脑活动的方法和装置

[1] 本发明涉及用于去耦和/或去同步神经大脑活动的装置，如权利要求 1 的前序所述。

[2] 能够例如在基底神经节中具有其起源的病理性同步大脑活动，也能够例如在像例如运动皮质之类的跟随区域(following area)中产生同步作为驱动力。这种次级同步显著涉及生成病理性症状。本发明涉及允许驱动病理性活动从跟随区域去耦的装置，由此意味着能够致使病理性症状大大减少。在进一步的实施例中，根据本发明的装置还能够用于去同步，亦即用于抑制有节律的集体活动，或者分别对被称作驱动群体 (driving population) 的病理性同步神经细胞群体的神经元的集体激发进行抑制。

[3] 在具有例如帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍或强迫症疾病的神经或精神疾病的患者中，神经细胞群体在例如丘脑和基底神经节的大脑规定区域中病理性活动，例如过度同步。在这种情况下，大量的神经元形成同步动作电位；涉及的神经元在同步地过度激发。与此相反，在健康的人中，神经元例如以不相关的方式在这些大脑区域中性质上不同地激发。病理性同步大脑活动改变了例如诸如主要运动皮质之类的大脑皮层的区域中的其他大脑区域中的神经活动。病理性同步活动然后将其节律强加于丘脑和基底神经节的区域中的大脑皮层区域，以致最终这些区域所控制的肌肉出现病理性活动，例如有节律的颤抖（震颤）。

[4] 在不再能够通过药物治疗的患者中，取决于症状以及疾病是单侧还是双侧地发生，单侧或双侧地实行深度电极。在这种布置中，电缆在皮肤下从头部引导到所谓的发生器，其包含具有电池的控制装置，并且植入例如锁骨区域中的皮肤之下。经由深度电极实行具有例如矩形脉冲的单脉冲的高频周期序列（具有  $>100\text{Hz}$  频率的脉冲串）的连续刺激。这种方法具有抑制目标区域中神经元激发的目的。基于标准深度刺激的有效机

理仍然尚未被充分解释。大量的研究结果表明，标准深度刺激作用就像可逆的损害，亦即就像组织的可逆消除。标准深度刺激抑制了目标区域和/或相关大脑区域中神经元的激发。

[5] 这种形式的刺激的不利特征在于，发生器的能量消耗非常高，以致于仅仅在大约 1 到 3 年之后就必须频繁地手术替换发生器及其电池。甚至更加不利的是，连续的高频刺激，作为分别例如丘脑或基底神经节的大脑区域中的非生理性（不自然的）输入，能够导致在几年期间受影响的神经细胞群体适应。为了实现相同的刺激结果，由于这种适应，于是就有必要用更高的刺激幅度来刺激。刺激幅度越大，由于相邻区域的刺激而发生副作用的可能性就越大——诸如发音困难（语言失常）、感觉迟钝（在某些情况下是非常疼痛的感觉异常）、小脑运动失调（没有辅助就不能站稳）或精神分裂症状等。患者不能容忍这些副作用。在这种情况下，治疗因此在几年之后就丧失了它的有效性。

[6] 在如 DE 102 11 766.7 “医药方面的用于通过大脑刺激治疗患者的装置、电子元件以及所述装置和电子元件的使用”、DE 103 18 071.0-33 “用于去同步神经大脑活动的装置”以及 DE 103 18 071.0 “用于通过大脑的时间延迟多电极刺激治疗患者的装置”所述的其他刺激方法中，提议在需要控制的各个目标区域中施加刺激。这些方法和这些装置的目的，不是如标准深度刺激的情况下那样简单地抑制病理性同步激发，而是使其更接近生理性的不相关激发模式。通过这种手段，与标准深度刺激相比，一方面电流消耗将会减少，并且另一方面，通过需求控制的刺激将会减少输入到组织中的能量。然而，这些需求控制的去同步方法同样具有相应的缺点。

[7] 根据 DE 102 11 766.7 的需求控制的去同步刺激方法的缺点起因于以下事实：为了借助于电刺激使同步的神经细胞群体去同步，必须以目标区域中的病理性节律活动的特定相精确地给予特定持续时间的电刺激。由于目前用实验方法仍然不能可靠地实现这样的精确度，所以使用复合

刺激。这样的复合刺激的第一刺激借助于复位、亦即重启控制将要去同步的群体的动态，而复合刺激的第二刺激则撞击脆弱状态下的神经细胞群体并使其去同步。然而，为了这个目的，绝对有必要的是，控制的质量、亦即复位的质量足够，这可能具有下述效果：为了复位必须使用强刺激。然而，为了减少副作用，这是应当避免的。然而，甚至更加决定性的是，只有当最佳选择刺激参数，换言之即单独刺激的持续时间，具体地即第一和第二刺激之间的间隔时，希望的去同步效果才发生。这具有严重的后果：

- 1.需要耗时的校准过程，其典型地长于 30 分钟。

- 2.由于耗时的校准过程，不能为了用于深度电极的最适当目标点的外科手术进行时采取的选择而利用根据 DE 102 11 766.7 的去同步刺激的效果。为了实现这个，根据 DE 102 11 766.7 的去同步刺激的效果将不得不为不同的目标点分开测试，这将需要为每个目标点分开校准；这将为患者不合理地延长电极植入的持续时间。

- 3.当在网络特性中发生大的波动，亦即像例如突触强度和激发权重之类的描述神经细胞群体活动的参数波动时，有必要重新校准。于是不利的是，在校准期间不能实现治疗效果。

- 4.由于根据 DE 102 11 766.7 的去同步刺激只有当将要去同步的神经元群体的频率不经受大的波动时才有效，所以它不能应用于具有短期时期的病理性过度同步活动的疾病中，其具有极大变化的频率，例如癫痫的情况。

[8] 根据 DE 103 18 071.0-33 的需求控制的去同步刺激方法的缺点起因于以下事实：为了借助于电刺激使同步的神经细胞群体去同步，执行多电极刺激。向单独的电极施加短持续时间的高频脉冲串或低频脉冲串。这导致刺激的神经元群体相复位。以这样的方式选择经由不同的电极施加刺激的时刻：在与刺激电极相关联的神经亚群体之间产生等距相移。在若干电极之上给予的这样的刺激已结束之后，完全的去同步由于神经元

之间的病理性增加的交互作用而自动地发生。

[9] 这种方法具有快速校准和关于参数波动的耐久性的优点，并且这种刺激方法因而也能够用于只有短期的具有极大变化频率的同步活动发生的情况。然而，方法 DE 103 18 071.0-33 同样具有大的缺点：

1. DE 103 18 071.0-33 提出的方法中的要素是总体刺激的重复的和可能需求控制的应用。刺激的组织在总体刺激之间再同步。这导致将要去同步的神经群体在两个非生理性的状态之间交替：N 簇状态，其中 N 表示将要去刺激的电极的数目；以及再同步的过渡状态。将要去同步的群体因而从未处于希望的去同步状态任何长度的时间，但这不得不成为目的，以便减少疾病相关的症状和刺激相关的副作用。

2. DE 103 18 071.0-33 中提出的需求控制需要复杂的控制系统，其具有复杂的控制电子装置，并且必然地具有较高的能量消耗。

[10] 上述刺激方法使用单脉冲、高频和低频脉冲串作为刺激信号，其调制刺激神经元的动态——具体地即相动态，例如借助于相复位使将要去同步的神经元群体进入 N 簇状态。刺激脉冲串被构造，而没有使用将要去同步的神经元群体的固有动态，并且在这个意义上，对于将要去同步的神经元群体是外来的和非生理性的信号。为了抑制病理性的症状，必须以高强度施加刺激脉冲串，这导致将要去同步的神经元群体对非生理性刺激的适应和将要受到影响的可能的副作用。

[11] DE 103 18 071.0“用于通过大脑的时间延迟多电极刺激治疗患者的装置”中描述的方法同样具有缺点：

1.为了刺激必须使用至少两个电极。

2.必须基本上如深度电极那样构造电极，这导致例如为患者植入深度电极期间的脑组织损伤的较高风险。

[12] 上述刺激方法需要使用一个或多个深度电极，这代表了高手术工作量和并发症的高风险，像在为患者植入深度电极期间的例如可能的脑组织损伤或脑出血之类。然而，着眼于成功治愈患者和减少副作用，应

当减少这种风险。

[13] 因此本发明的目的就是要制造用于去耦和/或去同步神经大脑活动的装置，借助于此，能够和缓地并且有效地治疗具有病理性同步大脑活动的患者。关于这一点，对非生理性持久刺激的适应应当被防止。漫长的校准过程应当被防止，并且当病理性节律活动的主要频率成分经受大的波动时，刺激也应当是成功的。进而，该装置应当实现持久的去耦和/或去同步，并且过渡的刺激相关非生理性状态应当在很大程度上被避免。根据本发明的装置不需要另外的需求控制，其如部分 6.3 所述能够随意地添加，这就是为什么在技术上容易实行，并且在控制电子装置的复杂性方面并因而同样在电流消耗方面只要作出低的需求。根据本发明的刺激装置打算以电流节约的方式操作，以便患者中植入的刺激器的电池较少频繁地需要手术替换。由于优选地只有一个电极的植入是必要的，并且由于这个电极在跟随的并因而可能更加容易接近的大脑区域中植入，像例如运动皮质区域中的外皮质电极之类，所以与深度大脑刺激的上述方法相比，根据本发明的装置代表了显著的进步。这是因为大脑刺激不需要深度电极——特别是在根据本发明的装置的特定实施例中，所以没有由于对动脉的伤害而在外科手术进行时发生出血的风险。

[14] 在权利要求 1 前序的基础上，通过权利要求 1 的特征部分中限定的特征，根据本发明实现了目的。通过使用将要去耦和/或将要去同步的神经元群体的测量过和处理过的活动作为反馈刺激信号，见部分 3，令人惊异地实现了目的，其在于，神经元以这样的方式借助于电极用反馈刺激信号通过刺激处于它们的活动受影响的每种情况：将要从驱动病理性神经元群体去耦的神经元群体的完全去耦和/或去同步令人惊异地发生，作为其结果，在患者中令人惊异地抑制了症状。在如部分 8 所述的根据本发明的装置的进一步的实施例中，该装置同样能够用于例如去同步驱动神经元群体。在这个实施例中，驱动神经元群体的测量过和处理过的神经活动经由刺激电极作为反馈刺激信号施加，以便驱动神经元群体用

反馈刺激信号的直接或间接刺激发生。通过这种手段，以这样的方式影响了将要去同步的神经元群体：完全的去同步令人惊异地发生，作为其结果，抑制了疾病相关的症状。为了这个目的，根据本发明的装置包含控制系统 4，其接收传感器 3 的测量信号，并且从这个信号生成刺激信号，而且将其作为刺激施加到电极 2。

[15] 根据本发明的装置以电流节约的方式操作，所以患者中植入的电池较少频繁地需要替换。

[16] 根据本发明的装置使借助于去耦刺激在外科手术进行时实现的效果能够用于为电极选择最适当的目标点。当使用如电极 2 那样的深度大脑电极时，在电极的植入期间，在解剖上预先计算好的目标点的区域中用根据本发明的装置以毫米步长首先执行反馈信号的测试刺激和/或导出。能够实现最好治疗效果的目标点被选择作为用于永久植入的目标点。

[17] 除了展示具有相对固定频率的频繁持久的病理性同步活动的上述疾病之外，也能够治疗其中病理性同步活动仅间歇地发生（短时间发生）的疾病。主要的指标是不再能够通过药物治疗的癫痫的治疗。根据本发明的装置能够实现例如帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍、癫痫、抑郁和强迫症疾病的症状的抑制。

[18] 在从属权利要求中限定了本发明的有益进步。

[19] 附图显示了本发明的示范性实施例。

[20] 图 1 显示了根据本发明的装置。

[21] 图 2 显示了用如部分 8.1 中的例子 1 所述的刺激的刺激去耦效果。为了显示，在图 2a 到 2d 中，耦合在 4 秒钟时接通，刺激在 7.5 秒钟时开始。

[22] 图 2a：未耦合状态期间、耦合期间和刺激期间将要去耦的神经元群体的经由传感器 3 测量的神经活动的随时间变化。

[23] 图 2b：未耦合状态期间、耦合期间和刺激期间将要去耦的神经元群体的激发模式的随时间变化。

[24] 图 2c: 刺激间隔期间的将要去耦的神经元群体的同步范围的随时间变化。小的值对应于小的同步, 而大的值则对应于强同步。

[25] 图 2d: 刺激对将要去耦的神经元群体的合成影响、亦即耦合与刺激影响之和的随时间变化。

[26] 图 2e: 耦合之前(左)、耦合期间(中)和刺激接通(右)时的激发频率分布。

[27] 图 3 显示了用如部分 8.1 中的例子 2 所述的刺激激励的刺激去耦效果。为了显示, 在图 3a 到 3d 中, 耦合在 4 秒钟时接通, 刺激在 7.5 秒钟时开始。

[28] 图 3a: 未耦合状态期间、耦合期间和刺激期间将要去耦的神经元群体的经由传感器 3 测量的神经活动的随时间变化。

[29] 图 3b: 未耦合状态期间、耦合期间和刺激期间将要去耦的神经元群体的激发模式的随时间变化。

[30] 图 3c: 将要去耦的神经元群体的同步范围的随时间变化。小的值对应于小的同步, 而大的值则对应于强同步。

[31] 图 3d: 刺激对将要去耦的神经元群体的合成影响、亦即耦合与刺激影响之和的随时间变化。

[32] 图 3e: 耦合之前(左)、耦合期间(中)和刺激接通(右)时的激发频率分布。

[33] 图 4: 驱动的病理性同步神经元群体 1 和将要去耦的被驱动神经元群体 2 之间的耦合的示意图。例如, 神经元群体 2 表示皮质运动前区和/或运动皮质。

[34] 在图 2a- d 和 3a- d 中, 横坐标指示以秒为单位的时间轴, 而沿着纵坐标, 则测量的神经活动(图 2a、3a)或激发模式(图 2b、3b)或同步范围(图 2c、3c)或耦合与刺激影响之和(图 2d、3d)处于以任意单位绘制的每个情况。经由传感器 3 测量的神经活动(图 2a、3a)用作用于生成刺激激励的基础。在图 2e 和 3e 中, 横坐标指示频率, 而纵坐标则

指示具有对应频率的神经元的相对数。

[35] 根据图 1 的装置包含隔离放大器 1, 其连接到电极 2 和用于检测生理测量信号的至少一个传感器 3。使用的电极 2 能够例如是外皮质电极或大脑电极。隔离放大器还连接到用于信号处理和控制的单元 4, 其连接到用于刺激的光发送器 5。光发送器 5 经由光波导管 6 连接到光接收器 7, 其连接到用于信号生成的刺激器单元 8。用于信号生成的刺激器单元 8 连接到电极 2。在电极 2 进入隔离放大器 1 的输入区域, 设置继电器 9 或晶体管。单元 4 经由线 10 连接到遥测发送器 11, 其连接到遥测接收器 12, 所述遥测接收器 12 位于将要植入的装置外面, 并且连接到用于显示、处理和存储数据的装置 13。使用的传感器 3 能够例如是外皮质电极、大脑电极或外围电极。

[36] 电极 2 能够是专家已知的并且适合于根据本发明的应用的任何电极。因此, 在本发明的更广泛的意义上, 电极是能够根据本发明施加激励的物体。

[37] 电极 2 例如是至少两根导线, 为了刺激起见向其末端施加电位差。它能够是宏或微电极。作为选择, 电极 2 也能够是单根导线。在这种情况下, 为了刺激起见, 在单根导线和发生器外壳的金属部分之间施加电位差。另外, 但不是强制性地, 能够经由电极 2 测量电位差以记录神经活动。在进一步的实施例中, 电极 2 还能够由多于两个的单根导线组成, 其能够既用于确定大脑中的测量信号又用于刺激。

[38] 在电极 2 包含多于两根导线的情况下, 这些导线中的至少一根也能够充当传感器 3, 以便在这种情况下, 存在其中电极 2 和传感器 3 被组合在单个部件中的实施例。电极 2 的导线能够具有不同的长度, 以便它们能够刺入不同的大脑深度。如果电极 2 由  $n$  根导线组成, 其中  $n$  是大于 2 的整数, 则能够经由至少一对导线实现刺激, 形成对的导线的任何再组合都是可能的。也能够在此  $n$  根导线中的一根和发生器外壳的金属部分之间执行刺激。除了这个部件之外, 没有在构造上与电极 2 组合的传

感器 3 也能够另外存在。

[39] 经由例子并且说明性地，借助于传感器在第一步骤中通过根据本发明的装置测量神经活动。在第二步骤中，通过测量信号的进一步处理，例如，通过在时间方面延迟神经活动，并且可能地通过将其滤波和/或放大，生成刺激信号。从这种刺激信号中生成的刺激激励然后用于经由植入电极的第三操作步骤中的刺激。作为这种刺激的后果，在刺激的组织中发生病理性活动的去耦和/或去同步。在部分 1 中解释了根据本发明的装置操作的细节。

[40] 如部分 6 所述，能够在激励应用的时间控制的各种实施例中实行根据本发明的装置。激励应用的时间控制的变体是持久的、重复的和需求控制的激励应用。

[41] 根据本发明的持久激励应用是根据本发明的装置的简单实施例，其操作而没有另外的需求控制，并且如部分 6.1 所述持久地施加激励。持久激励应用因而就表示了根据本发明的装置的容易植入的实施例。与此同时，以少的能量输入到将要去耦的群体或将要去同步的群体中的方式，如部分 5 所述，由于根据本发明的自调节的需求控制，发生了持久刺激的良好去耦和/或去同步效果。

[42] 在根据本发明的重复激励应用中，根据本发明的装置具有以这样的方式编程的控制系统：它仅在特定的时间间隔期间向电极 2 施加刺激激励。在这些时间间隔之外没有刺激。因此以这样的方式编程控制单元 4：在部分 6.2 中描述的重复刺激的实施例中，在控制单元 4 所确定的时刻，例如周期性地一个接一个地，以控制单元 4 所计算的持续时间生成刺激信号，并且将其递送到电极 2。如持久激励应用的情况下那样，根据部分 5 的刺激信号的自调节的需求控制也在重复激励应用中发生。

[43] 在根据本发明的需求控制的激励应用中，根据本发明的装置具有如部分 6.3 所述的另外的需求控制。为了这个目的，根据本发明的装置优选地装备有用于检测电极 2 的信号中和/或传感器 3 中和/或处理的神经活

动中的病理性特征的发生和/或实例的装置。取决于病理性特征的发生和实例，刺激信号被递送到部分 6.3 中描述的需求控制的激励应用的实施例中的电极 2，以便实现脑组织的刺激。通过这种手段，神经元群体中的病理性神经活动被去耦和/或去同步，并因而更加接近自然的生理状态。病理性活动和健康活动不同在于其模式和/或其幅度和/或其频率内容和/或其随时间变化的特性变化。用于检测病理性模式的装置是计算机，其处理电极 2 和/或传感器 3 的测量信号，并且将它们与计算机中存储的数据相比较。计算机具有存储数据的数据介质。这些能够用作根据部分 6 和 7 的校准和/或控制的部分。控制单元 4 能够包含例如具有可比较的计算能力的芯片或另一个电子装置。

[44] 以这样的方式编程控制单元 4：在部分 6.3 中描述的需求控制的激励应用的实施例中，以控制单元 4 所预定的刺激间隔生成激励并将其递送到电极 2。总之，与根据本发明的装置的各个过程有关的全部参数，其用于激励的类型和强度，它们的时间延迟，以及涉及电极相关应用的信息，还有有关用于需求控制的操作并由传感器 3 确定的测量值，或者从其中导出的参数，都将被存储。

[45] 控制单元 4 优选地以以下方式控制电极 2：控制单元 4 将控制数据前转到用于刺激的光发送器 5，其经由光波导管 6 驱动光接收器 7。控制信号进入光接收器 7 的光耦合导致控制单元 4 和电极 2 的 DC 隔离。这就意味着防止了干扰信号从用于信号处理和控制的单元 4 注入到电极 2 中。将要考虑的光接收器 7 例如是光电元件(photocell)。光接收器 7 将经由用于刺激的光发送器 5 输入的信号前转到刺激器单元 8。然后经由刺激器单元 8 将选择的刺激经由电极 2 前转到大脑中的目标区域。在也经由电极 2 进行测量的情况下，也从用于刺激的光发送器 5 经由光接收器 7 驱动继电器 9，这防止了干扰信号的注入。继电器 9 或晶体管确保了紧接着在没有隔离放大器的每个激励被过度驱动之后，能够再次测量神经活动。DC 隔离没有强制性地必须通过控制信号中的光耦合再现，代替地，能够使

用其他可选择的控制系统。这些能够例如是例如超声波范围内的声波链路。例如通过使用适当的模拟或数字滤波器，也能够实现抗干扰控制。

[46] 进而，根据本发明的装置优选地经由遥测接收器 12 连接到用于显示和处理测量和/或刺激信号并且用于保存数据的装置 13。在这种布置中，单元 13 能够具有用于下述数据分析的方法。

[47] 进而，根据本发明的装置能够经由遥测接收器 13 连接到另外的参考数据库，以便监视例如装置的正确操作，并且可能地通过修改参数使部分 7.2 中描述的控制机制更加有效。

[48] 在部分 1 中，详细地解释了刺激的机理。最重要术语的定义能够在部分 2 中找到。从神经活动的测量经由它们的处理一直到生成刺激信号的操作步骤在部分 3 中解释。电极和传感器的空间布置是部分 4 的主题。部分 5 处理刺激信号的自调节的需求控制。在部分 6 和 7 中，描述了激励应用的控制以及刺激参数的校准和适应。在部分 8 中，解释了装置的例子和其他可能的使用和实施例。在部分 9 中列出了根据本发明的装置的优点。

#### [49] 刺激的机理

[50] 根据本发明的方法和装置能够用于将被驱动的神经元群体从驱动神经元群体去耦。驱动的神经元群体也能够被去同步。在图 4 中显示了这种关系。

[51] 这是通过借助于电极施加激励作出的，所述激励通过以下生成：测量神经活动，并且在可能存在的、优选地还包括时间延迟的任何处理步骤之后，将其转换成刺激信号并进一步转换成刺激激励，并且将其施加以便去耦和/或去同步令人惊异地发生。如部分 3.1 所述，在去耦过程中刺激被驱动的神经单元群体 2（图 4）。在去同步过程中，刺激驱动的神经元群体 1。使用根据本发明的装置和根据本发明的刺激方法，将要去耦的神经单元群体被直接带入到去耦和去同步的状态中，或者将要去同步的群体被去同步。希望的状态，换言之即完全的去耦和/或去同步，典

型地在神经活动的几个周期期间、常常在少于一个周期内发生。持久或重复刺激的必要性典型地存在，因为将要去耦和/或将要去同步的神经元群体，根据经验，在已断开刺激之后，由于生病和/或由于耦合，会再次再同步。由于根据本发明，刺激直接与神经活动相关联，所以对将要去耦或将要去同步的神经元群体的合成刺激影响、亦即耦合与刺激之和的幅度，在成功去耦和/或去同步之后被自动最小化。由于下述事实使这成为可能：反馈刺激信号、换言之即处理的神经活动用作刺激，亦即同步并因而耦合的范围，持久地控制刺激信号的强度和形式。施加的刺激信号补偿了外部耦合和/或内部同步的力，所以对将要去耦或将要去同步的神经元群体的合成刺激影响的幅度被最小化，并且它们的神经活动更加接近自然的生理状态。这个过程对大范围的可修改的刺激参数起作用，像例如刺激周期 T、时间延迟和强度之类，并不需要任何精心设计的校准，并且具有大的容错。进而，输入到将要去耦或将要去同步的组织中的能量，由于神经活动和刺激模式之间的直接关系而被最小化，这允许预期更小的副作用。

[52] 在随后的文本中，将经由例子解释根据本发明的装置及其操作。

[53] 根据本发明的装置和控制系统装备有这样的装置，其能够执行根据本发明的治疗方法的全部步骤。使用披露的方法步骤，用于执行方法步骤的装置也将被隐含地披露。方法步骤因而与此同时表示了功能化的装置特征。

[54] 根据本发明，电极被引入到大脑区域中或者——在外皮质电极的情况下——附着到大脑区域。这种大脑区域优选地以这样的方式选择：它直接或间接地连接到一个或多个大脑区域，或者直接属于这些区域中之一，所述区域负责形成疾病模式或者由病理性活动驱动。

[55] 关于这一点，电极在其环境中递送电信号，所述电信号在其环境中或经由神经纤维束带离的另一个区域中直接产生去耦和/或去同步。为了产生去耦和/或去同步，测量并处理的、优选地时间延迟的神经活动用

作刺激信号，见部分 3。根据本发明的装置因此具有以这样的方式驱动电极 2 的控制系统：它在其比较接近的环境中和/或在通过经由纤维束来前转刺激的另一个大脑区域中实现去耦和/或去同步。根据本发明，电极用刺激驱动，所述刺激是从具有优选地  $T/2$  整数倍的时间延迟的测量并处理的神经活动中形成的。 $T$  是刺激周期，并且如下所述，基本上近似于驱动或被驱动的神经元群体的有节律神经活动的周期。如果刺激电极 2 没有位于将要去耦和将要去同步的区域中，则当驱动这样的电极 2 时，必须考虑刺激位置和它影响的神经元群体的位置之间的传播时间。这在部分 7.3 中描述。令人惊异地，这种刺激导致与病理性症状的抑制相关联的将要去耦的整个神经元群体的去耦和去同步以及/或者将要去同步的神经元群体的去同步。如果电极 2 位于将要去耦和将要去同步的区域之外，则必须考虑间接刺激的效果，如部分 7.3 所述。

[56] 使用新颖的方法和新颖的装置，与上述现有技术相比，以性质上不同的方法实现了抑制病理性症状的目标。代替用强刺激激励抑制病理性同步神经细胞群体的神经活动，病理性同步驱动神经细胞群体被简单地同步，或者病理性活动所驱动的别的神经元群体从这种力中去耦和去同步，这导致病理性症状的抑制。单独神经元的生理性活动不受影响。在这个过程中期间，根据部分 3.3 处理的神经活动用在激励的位置处。去耦和/或去同步令人惊异地发生是由驱动区域中神经元之间的交互作用支持的。这利用了负责病理性同步的作用机制。说明性地，将要影响的系统的能量用于以最小的干预实现治疗效果。如果使用这样的刺激激励，所述刺激激励从时间延迟对应于刺激周期  $T$  一半的整数倍的刺激信号中生成，则获得最好的结果。刺激周期  $T$  近似于病理性活动的周期。然而，如果电极 2 递送的激励的时间延迟包含其他的时间延迟，则同样实现治疗成功。在这样的情况下，产生例如至少部分的去耦和/或去同步。然而，选择的时间延迟越接近病理性活动周期一半的倍数，治疗结果会越好。

[57] 术语定义

[58] 神经活动:

[59] 根据本发明的装置的机制描述基本上基于术语神经活动。将要去耦的神经元群体和/或将要去同步的神经元群体（见术语驱动和被驱动群体）的神经活动被测量、存储、并且根据部分 3.3 被处理并用作反馈刺激信号，作为其结果实行根据本发明的自调节的需求控制。在随后的文本中，将要去耦的神经元群体和/或将要去同步的神经元群体的测量的神经活动被理解为这样的信号，其再现将要去耦的神经元群体和/或将要去同步的神经元群体的活动的随时间发展。例如，局部场势(local field potential)能够再现将要去耦的神经元群体和/或将要去同步的神经元群体的活动的随时间发展。神经活动能够优选地在将要去耦的区域中和/或将要去同步的区域中直接测量，但是也可以测量与将要去耦的区域和/或将要去同步的区域的神经活动相关联的活动，例如别的大脑区域的活动，例如运动皮质和/或皮质运动前区的活动，或者将要由将要去耦的区域和/或将要去同步的区域控制的肌肉组的活动。在根据本发明的装置的进一步的实施例中，神经活动能够在各种位置测量并组合，以便获得将要去耦的神经元群体和/或将要去同步的神经元群体的神经活动的充分代表性。与将要去耦的区域和/或将要去同步的区域的神经活动相关联的这些量在随后的文本中也将被称作神经活动并包含在这个术语中。

[60] 节律:

[61] 节律被理解为有节律的，换言之即近似周期性的神经活动，其能够作为神经细胞的病理性过度同步活动的后果而产生。节律能够短时间发生或者持续长时间。

[62] 周期:

[63] 用于根据本发明的装置的中心术语是有节律的神经活动的周期，其作用于刺激激励应用的时间基准。像例如部分 7.2.1 所述的刺激周期 T 的适应优选地具有下述效果：有节律的神经活动的周期对应于刺激周期 T。

[64] 驱动群体：

[65] 驱动群体被理解为这样的神经细胞群体，其生成病理性同步神经活动，或者再现从属区域的病理性同步活动。驱动群体能够将病理性同步活动前转到被驱动群体（图 4）。驱动神经元群体的病理性节律被产生：

（1）涉及基本上整体的驱动神经元群体和/或（2）以部分的驱动神经元群体和/或（3）以不同于驱动和被驱动神经元群体的第三神经元群体，其驱动驱动神经元群体。在（3）的情况下，驱动神经元群体自身是被驱动神经元群体。驱动神经元群体也被称作将要去同步的群体或将要去同步的区域。驱动神经细胞群体并不束缚于解剖界限。代替地，它还能够被理解为由以下的组所组成的至少一个组成部分：

[66] ——至少一个解剖区域的至少一个部分；

[67] ——至少一个完全的解剖区域。

[68] 被驱动群体：

[69] 被驱动群体被理解为这样的神经细胞群体，其经由驱动群体直接或间接受影响（图 4）。直接影响是指经由直接连接两个群体的纤维——亦即没有别的群体插入的影响。间接影响是指经由至少一个插入群体的影响。受驱动群体影响的神经细胞群体也被称作将要去耦的神经元群体或将要去耦的区域。将要去耦的区域并不束缚于解剖界限。代替地，它还能够被理解为由以下的组所组成的至少一个组成部分：

[70] ——至少一个解剖区域的至少一部分；

[71] ——至少一个完全的解剖区域。

[72] 丘脑下神经核-苍白球 (nucleus subthalamicus-globus pallidus) 外部的区域的连接，其由于疾病而充当起搏器并且能够生成病理性有节律的同步活动，能够用作驱动神经元群体的例子。生成的同步活动控制大脑区域、例如运动皮质的神经活动，其在这里能够被称作被驱动群体，并且还连接到肌肉并控制它们的活动。

[73] 去耦刺激：

[74] 去耦刺激在本发明的意义上被理解为这样的刺激，其使驱动神经元群体对被驱动神经元群体的病理性驱动效果最小化到这样的程度：它不再功能性地扮演角色——换言之即用于症状的实例。

[75] 目标群体：

[76] 在随后的文本中，目标群体被理解为植入的刺激电极所直接刺激的神经细胞群体。通过它里面或其附近植入的电极直接刺激目标群体。直接或间接地刺激将要去耦和/或将要去同步的群体。

[77] 直接刺激：

[78] 在这种情况下，刺激电极 2 直接位于将要去耦的区域中或将要去同步的区域中。这个电极 2 影响位于将要去耦的区域中或将要去同步的区域中的目标群体。

[79] 间接刺激：

[80] 在这种情况下，没有直接借助于刺激电极 2 刺激将要去耦的区域或将要去同步的区域。代替地，通过电极 2 刺激功能上紧密连接到将要去耦的区域或将要去同步的区域的的目标群体或纤维束。在这个过程中，优选地经由解剖连接来带离对将要去耦的区域或将要去同步的区域的刺激影响。对于间接刺激，目标区域将被作为用于目标群体和纤维束的通称引入。关于术语目标区域，功能上紧密地连接到将要去耦的区域或将要去同步的区域的神经元群体以及连接纤维束将在随后的文本中被理解，其由植入电极 2 直接刺激。

### 时间延迟:

[81] 根据本发明的装置将信号前转到刺激电极 2，其根据部分 3.2，能够对应于较早时间的测量过并可能处理过的神经活动 (= 反馈刺激信号)。这个时移在随后的文本中将被称作时间延迟，并且表示与刺激周期 T 相关联的重要刺激参数，所述刺激周期 T 对应于有节律的神经活动的周期。

### 反馈刺激信号:

[83] 反馈刺激信号或刺激信号被理解为这样的信号，其表示测量过并处理过的神经活动，并且用作用于刺激的基础。例如，能够如部分 3.3 所述执行处理步骤。刺激信号由处理过的神经活动组成，并且用于刺激将要去耦的大脑区域或将要去同步的大脑区域。执行反馈刺激信号，可能有必要通过多重处理步骤生成测量信号，所述处理步骤可能相互独立，具有不同的处理参数 (具体地即不同的时间延迟)，其然后例如相加和/或相乘和/或相除和/或相减和/或借助于其他的非线性函数计算，用于形成实际的刺激信号。从反馈刺激信号中，刺激激励被生成，然后借助于电极施加到目标群体。

### 合成刺激影响

[85] 对将要去耦的神经元群体或将要去同步的神经元群体的合成刺激影响被理解为向将要去耦和/或将要去同步的群体施加的外力之和。根据部分 3.1，在根据本发明的装置的一个实施例中，借助于直接或间接刺激将被驱动神经元群体从驱动神经元群体去耦。在这种情况下，对将要去耦的群体的结果刺激影响是刺激信号和耦合到驱动群体的驱动力之和。在根据本发明的装置的另一个实施例中，借助于该刺激来去同步将要去同步的驱动群体。对将要去同步的群体的合成刺激影响在这里只是刺激信号。由于部分 5 中描述的自调节的需求控制，对将要去耦的神经元群体或将要去同步的神经元群体的合成刺激影响的幅度，在成功去耦和/或

去同步之后自动最小化。

[86] 刺激方法和激励的形成

[87] 3.1 去耦和去同步方法

[88] 大脑区域中的病理性同步神经元群体由于有节律的活动而能够充当别的跟随神经元群体上的驱动力。这能够导致群体之间“驱动群体—被驱动群体”形式的交互作用体制，如图 4 中图解显示的那样。如果驱动力足够强，则被驱动神经元群体也将变得同步，这能够产生病理性症状。这当被驱动群体驱动肌肉时发生，如皮质运动前区或运动皮质中的情况那样。

[89] 如部分 1 中所述，根据本发明的装置和根据本发明的刺激方法的目标是去同步病理性同步神经活动，其允许预期抑制症状。在去耦刺激模式的情况下，被驱动神经元群体 2 从驱动群体 1 去耦和去同步，或者，在去同步刺激模式的情况下，为了这个目的，来去同步驱动神经元群体 1。

[90] 在去耦刺激模式下，借助于刺激电极根据部分 3.4 和 4.1 直接或间接地刺激被驱动神经元群体 2。刺激产生神经元群体从驱动神经元群体 1 的去耦，这导致群体 2 的去同步。

[91] 在去同步刺激模式下，借助于刺激电极直接或间接地刺激驱动神经元群体 1。借助于这种刺激，群体 1 被去同步，以便其在群体 2 上的驱动力消失。后者也被去同步，作为其结果，病理性症状被抑制。如果群体 2 自身同步，则它必须像驱动神经元群体一样直接去同步。

[92] 根据部分 5，刺激信号的自调节的需求控制在两种上述刺激方法中发生，其中对刺激的神经元群体的合成刺激影响自动最小化。根据部分 2，在去耦刺激模式下对被驱动神经元群体的合成刺激影响是刺激信号与驱动群体的驱动力之和。在去同步刺激方法中，对驱动神经元群体的合成刺激影响独有地为刺激信号的影响。

[93] 在随后的文本中，经由例子、亦即去耦刺激模式描述根据本发明

的装置的实施例，其中，将要去耦的神经元群体借助于直接或间接刺激从驱动神经元群体去耦。根据本发明的装置的进一步的实施例在部分 8 中描述。

#### [94] 3.2 测量神经活动

[95] 将要去耦的区域和/或驱动区域的神经活动的随时间变化能够经由传感器 3 直接和/或间接地测量。

[96] 在间接测量的情况下，对受将要去耦的区域影响的肌肉组的和/或驱动区域的活动的随时间变化，和/或与将要去耦的区域和/或驱动区域相关联的神经元群体的活动的随时间的变化进行测量。

[97] 传感器 3（见图 1）位于大脑内和/或大脑外。在大脑内，它们安置在将要去耦的区域和/或驱动区域内和/或功能上连接到其的至少一个其他区域内。在大脑外，传感器 3 位于连接到病理性同步神经活动的身体部位，例如像颤抖肌肉中的电极那样。在用于信号处理的单元 4 中处理并存储例如肌肉活动（其也被称作神经活动，见部分 2）的神经元群体的神经活动的测量信号。测量、处理和存储能够持久地或以离散的时间间隔执行。在后者的情况下，离散测量间隔的持续时间和/或间隔由确定性和/或随机算法确定。

#### [98] 3.3 处理神经测量信号

[99] 然后处理用于信号处理的单元 4 中存储的测量信号，以便可用作反馈刺激信号。能够施加以下处理步骤：

1. 能够滤波测量的神经活动，例如能够带通滤波神经活动。滤波可能是必要的，如果除了疾病相关的活动之外，例如从其他神经元群体经由传感器 3 测量非疾病相关的活动的话。由于疾病相关的活动典型地在与非疾病相关的活动的频率范围不同的频率范围内发生，所以在这种情况下优选地在疾病相关的频率范围内确定该活动。这例如借助于频率分析实现。类似地，可能有必要执行小波分析和/或希耳伯特(Hilbert)变换和/或时域中的滤波。

2. 如果经由若干传感器 3 测量将要去耦的神经元群体和/或将要去同步的神经元群体的神经活动，则能够线性和/或非线性地组合测量的神经活动。例如，测量的神经信号相互或自身相乘、相除、相加和/或相减，和/或借助于其他的非线性函数变换。
3. 在时间方面延迟测量的神经活动。用于这个目的的时间延迟在部分 3.4 中定义，并且根据部分 7.3，还考虑刺激电极关于将要去耦的神经元群体的位置。另外，根据部分 7.2.1 和 7.2.2，优选地能够在刺激期间使时间延迟适应。
4. 放大测量的神经活动。测量的神经活动典型地比根据经验导致刺激效果的刺激幅度小几个数量级。因为这个原因，必须执行放大，这根据部分 7.2.3 能够在刺激期间适应。
5. 时间编码测量的神经活动。由于具有大梯度的信号对神经动态具有大影响，所以例如以脉冲串或由短矩形脉冲组成的低或高频脉冲串的形式编码测量的神经活动。为了增强刺激的效果，也能够使用其他的编码方法。
6. 改变神经活动的极性。
7. 线性和/或非线性地变换神经活动。这能够例如借助于希耳伯特和/或傅立叶(Fourier)和/或小波变换进行。
8. 限制刺激信号的最大幅度。
9. 以这样的方式变换测量的神经活动：产生其净电荷输入基本上为零的刺激信号。
10. 测量的神经活动直接用作反馈刺激信号。

[100] 通过施加上述处理步骤中的至少一个组成部分，来确定处理的神经活动，亦即反馈刺激信号。例如，能够总是使用相同的处理步骤从测量的神经活动中生成刺激信号。同样，治疗步骤的集合和/或它们的参数能够通过确定性的和/或随机的和/或组合的随机/确定性的算法及时改变。

### [101] 3.4 刺激激励的形成

[102] 刺激激励被理解为这样的刺激激励，其经由电极 2 施加，并且在时间间隔中起作用。为了形成刺激激励，使用反馈刺激信号，换言之即根据部分 3.3 处理的神经活动。为了生成刺激激励，刺激信号例如相互和/或自身相乘、相除、相加和/或相减，和/或借助于其他非线性函数变换。

[103] 神经活动的处理期间使用的时间延迟，例如被限定为将要去耦的振荡神经活动和/或驱动神经活动的周期的分数，并且优选地基本上为周期的  $N$  分之一的倍数，其中  $N$  是小的整数，例如为 2。刺激信号的时间延迟也能够被选择例如大于刺激周期  $T$ 。根据本发明的装置还提供使用若干优选地不同的时间延迟用于形成刺激激励的可能性。合成的时间延迟反馈刺激信号能够线性和/或非线性地组合以形成刺激激励。

[104] 为了这个目的，根据本发明的装置具有施加以描述的方式描述的电刺激激励的装置。该装置为电极 2、控制系统 4，其向电极 2 递送控制信号，用于递送这些激励。进而传感器 3 和用于信号处理的单元 4，其接收神经活动并将其准备用于进一步用作刺激激励。优选地如此生成刺激，其净电荷输入基本上为零。

[105] 例如，能够以根据部分 3.3 的相同处理过的神经活动的形式用相同的刺激驱动电极 2。也能够用不同的刺激信号和/或刺激信号的组合和/或借助于刺激信号的不同变换和/或组合来驱动电极 2。

[106] 能够借助于确定性的和/或随机的和/或组合的随机/确定性的算法来确定激励的等级和/或类型和/或能量输入和/或参数。

[107] 处理步骤中使用的刺激激励的时间延迟和/或极性和/或应用周期和/或强度，见部分 3.3，能够系统性地变化或任意控制，换言之即根据确定性的或随机的规则。为了这个目的，根据本发明的装置具有以这样的方式编程的控制系统：它确定性地和/或随机地激活刺激激励的处理步骤的时间延迟和/或极性和/或应用周期和/或强度。

[108] 通过改变刺激信号的处理步骤之内的时间延迟和/或极性和/或应用周期和/或强度，能够防止神经元群体的适应过程，其产生刺激强度的增加以便实现相同的治疗效果。

[109] 电极和传感器的空间布置

[110] 4.1 刺激电极

[111] 电极 2 优选地用于刺激。

[112] 在电极 2 安置在将要去耦的神经细胞群体中的情况下，电极应当优选地以这样的方式布置：电极能够用于刺激将要去耦的整个神经细胞群体。这能够通过电极的几何安置来实现。例如，电极 2 能够安置在将要去耦的区域中心。

[113] 在电极 2 没有安置在将要去耦的神经细胞群体中的情况下，在与以这种形式的刺激将要去耦的区域不同的目标区域中施加刺激。然后通过与将要去耦的神经细胞群体不同的神经元群体的刺激，和/或通过刺激连接到将要去耦的神经细胞群体的纤维束，能够施加间接刺激。

[114] 4.2 传感器的数目

[115] 根据本发明的装置的机理基本上在于，如部分 1 和 3 所述，将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的测量过和处理过的神经活动作为刺激被再次施加。传感器 3 是根据本发明的装置的最重要的部件之一，并且能够或者安置在将要去耦的神经元群体和驱动神经元群体之外，或者优选地直接安置在将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体内，如部分 3.2 所述。只有一个传感器 3 优选地用于检测将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的活动。结果，将要植入的传感器的数目保持得尽可能地少，以便防止植入期间的不必要的组织伤害并且尤其是脑出血。然而，例如同样能够使用两个或多个传感器，以便作为测量活动的组合完全得多地重构将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的神经活动。

[116] 进而，通过在一个将要植入的电极中组合至少一个传感器 3 和刺激电极 2，植入所造成的可能大脑伤害被进一步减少或避免，并且改善了刺激效果。

[117] 在传感器 3 全部安置在将要去耦的神经细胞群体和/或驱动神经细胞群体内的情况下，应当优选地以这样的方式布置传感器 3：借助于传感器能够覆盖大比例的将要去耦的神经细胞群体和/或驱动神经细胞群体。这能够用传感器关于将要去耦的组织和/或驱动组织的几何布置来实现。在用只有一个传感器 3 布置的情况下，后者例如能够位于组织的中心。在用若干传感器布置的情况下，例如能够以对称的方式布置传感器。

[118] 在传感器 3 中的至少一个没有安置在将要去耦的神经细胞群体和驱动神经细胞群体内的情况下，在与以这种形式的活动测量的将要去耦的区域和驱动区域不同的至少一个区域中，测量与将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的神经活动相关联的活动。如部分 3.2 所述，通过测量与将要去耦的神经细胞群体和驱动神经细胞群体不同的神经元群体和/或连接到将要去耦的神经细胞群体/驱动神经细胞群体的纤维束和/或身体部位的活动，能够实现间接测量。

### **[119] 5. 刺激信号的自调节的需求控制**

[120] 根据本发明的装置的机理的最重要特性之一是刺激信号的自调节的需求控制。描述的自调节由于刺激激励由处理过的神经活动组成的事实而发生。在将要去耦的区域中更加强烈的同步活动和/或与将要去耦的区域的驱动群体耦合的情况下，必须预期测量神经活动的大变化，如专家已知的那样。这直接导致刺激根据本发明时间延迟，具有增加的刺激幅度。根据本发明，并且说明性地，施加的刺激信号的力补偿了内部同步和/或与将要去耦的区域的驱动群体的耦合的力，导致将要去耦的群体的去耦和去同步。结果，对将要去耦的群体的合成刺激影响、亦即刺激

和耦合之和的幅度被独立地最小化。在已实现去耦和去同步之后，预期小变化的神经活动，作为其结果，刺激信号被直接影响并独立地适应。如果新的耦合和/或再同步再次发生，则根据本发明的装置自动考虑对去耦和/或去同步刺激的增加需求：更大变化的神经活动导致形成更强的刺激。这代表了根据本发明的装置的自调节的需求控制。

[121] 形成自调节的需求控制的基础的机理，在随后的文本中更加详细地描述的根据本发明的装置的全部实施例中都起作用。

## **[122] 6. 激励应用的控制**

[123] 激励应用的时间控制被理解为事先优选地编程的根据本发明的装置的实施例，所述刺激激励借助于刺激器单元 8 以特殊的方式施加。激励应用的时间控制的变体是持久、重复和需求控制的激励应用。另外，例如对于患者或医生所执行的激励应用，能够实行手工需求控制。

### **[124] 6.1 持久激励应用**

[125] 在持久激励应用中，根据本发明的装置具有以这样的方式编程的控制系统：它在电极 2 处执行刺激的连续应用。持久激励应用代表了根据本发明的装置的最简单和容易实行的实施例。与此同时，由于部分 5 中描述的根据本发明的自调节的需求控制，持久刺激以输入到将要去耦的群体中的很少能量产生良好的去耦和去同步效果。

[126] 在持久激励应用期间，根据部分 7.2.3 能够使强度参数适应。类似地，时间参数——刺激周期  $T$  和/或时间延迟，根据部分 7.2.1 和 7.2.2，能够与刺激强度的适应联合或者其独立地在持久刺激期间适应。

### **[127] 6.2 重复激励应用**

[128] 在重复激励应用中，根据本发明的装置具有以这样的方式编程的控制系统：它仅在特定的时间间隔期间在电极 2 处执行刺激激励的应用。

在这些时间间隔之外没有刺激。在重复激励应用中，能够在时间方面严格周期性地或时间方面非周期性地给予刺激激励。在这个实施例中，根据本发明的装置具有以这样的方式编程的控制系统：它周期性地和/或非周期性地控制刺激间隔之间的时间间隔和/或间隔的持续时间。刺激的时间非周期性序列能够通过随机和/或确定性和/或组合的随机/确定性的算法来生成，以便实现将要去耦的群体的预期去耦和去同步状态。类似地，在随后的文本中，确定性和随机规则的组合被理解为这样的函数关系，其中，确定性和随机术语例如通过加法和/或乘法用函数式相互链接。

[129] 刺激和测量间隔能够布置得重叠或同时发生或在时间上分开。在重复激励应用期间，强度参数能够根据部分 7.2.3 适应。类似地，时间参数——刺激周期  $T$  和/或时间延迟，根据部分 7.2.1 和 7.2.2，能够与刺激强度的适应联合或者其独立地在重复刺激期间适应。

### [130] 6.3 需求控制的激励应用

[131] 在需求控制的激励应用中，根据本发明的装置具有以这样的方式编程的控制系统：它根据将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的特殊状态执行刺激的接通和断开。为了这个目的，控制单元 4 使用测量信号和/或刺激信号用于检测病理性特征。例如如随后的文本中描述的那样接通刺激。

[132] 经由传感器 3 来测量将要去耦的神经元群体和/或驱动群体的活动。神经活动被前转到用于信号处理和/或控制的单元 4，其尤其充当用于检测病理性特征的装置。用于信号处理和/或控制的单元 4 一旦在神经活动中检测到病理性特征，就启动刺激激励的应用。病理性特征由于施加刺激的效果而一旦消失，就优选地断开刺激。根据本发明的装置因此在一个可能的实施例中包含计算机作为用于信号处理和/或控制的单元 4，所述计算机包含数据介质，其携带疾病模式的数据并将它与测量数据相比较。疾病模式的数据被理解为与刺激相关的参数和测量变量，例如经

由传感器 3 测量的神经活动的瞬时频率、对于需求控制的激励应用的过程所必要的阈值、限定激励强度的刺激参数。病理性特征被理解为例如将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的疾病相关的同步，并且能够通过神经活动的以下特性识别：

a) 如果经由传感器 3，专有地或突出地为将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的病理性活动，其如例如部分 3.2 和部分 4.2 中描述的直接测量中那样被测量，则神经活动直接用于确定神经活动的幅度是否超过阈值。在优选实施例中，根据本发明的装置因此装备有用于检测对应于阈值的神经活动的幅度值的装置。在这种情况下，神经活动自身和/或其量和/或其幅度优选地与阈值相比较。在这个实施例中，能够以这样的方式编程用于检测阈值的装置：它将例如神经活动自身和/或其量和/或其幅度与阈值相比较。或者通过确定信号的量以简单的方式和/或使用带通滤波和/或希耳伯特变换和/或小波分析来确定幅度。在这种情况下，以这样的方式编程用于信号处理的单元 4：它能够执行信号量的确定和/或带通滤波和/或希耳伯特变换和/或小波分析。特别优选地使用神经活动或其量，因为幅度的计算意味着显然更高的计算工作量，并且幅度不能在神经活动的单个测量值上面确定，而是必须在对于专家已知的足够大的时间间隔中确定，这能够略微延迟病理性特征的检测。

b) 如果除了将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的这种病理性活动之外，例如从其他神经元群体经由传感器 3 还另外测量非疾病特定的活动，像例如部分 3.2 和 4.2 中描述的间接测量中那样，则必须在神经活动的分析中插入进一步的算法步骤。由于疾病特定的活动典型地在与非疾病特定的活动的频率范围不同的频率范围内发生，所以为了这个目的优选地执行疾病特定的频率范围内的活动估计是足够的。例如通过确定连续触发点的差来确定疾病特定活动的频率。触发点是诸如最大值、最小值、转折点和零过渡之类的点。这种分析优选地在滑动时间窗口中执行，形成增加稳定性的若干时间差的平均值。作为选择，频率也能够

用对于专家已知的频谱估计方法和像例如借助于傅立叶分析之类的其他频率估计器来估计。为了这个目的，根据本发明的装置在特殊的实施例中具有用于估计疾病特定频率范围内活动的手段，诸如频谱估计方法、傅立叶和/或小波分析等。这例如通过用于执行频率分析的装置实行。例如，能够在滑动窗口中确定疾病特定频率范围内的频谱能量。作为选择，在带通滤波之后，通过确定带通滤波信号的最大值，或者通过确定带通滤波信号的量的平均值，和/或通过希耳伯特变换和/或通过小波分析，能够确定疾病特定频率范围内的幅度。为了这个目的，根据本发明的装置具有例如用于带通滤波幅度的装置和用于确定带通滤波信号最大值的装置和/或用于确定带通滤波信号的量的平均值的装置和/或用于执行希耳伯特变换和/或小波分析的装置。

[133] 在需求控制的激励应用的情况下，例如总是使用相同的刺激激励。刺激周期  $T$  如部分 7.2.1 所述优选地适合于将要去耦的神经元群体和/或将要驱动的神元群体的瞬时频率。当病理性特征存在时，然后以适合于瞬时频率的刺激周期  $T$  施加激励。类似地，根据部分 7.2.2 能够使时间延迟适应，并且/或者这种激励的强度优选地保持不变。然而，强度参数也能够根据刺激效果而修改，如部分 7.2.3 中那样。

### **[134] 6.3.1 确定需求**

[135] 为什么在病理性特征的实例和疾病特定症状的实例之间没有明确的关系存在至少两个原因。一方面，传感器 3 从将要去耦的区域和/或其中生成将要测量的神经活动的驱动区域的距离，导致疾病特定频率范围内幅度的变化。另一方面，疾病特定特征的特殊实例，换言之即疾病特定频率范围内有节律活动的实例，并不明确地与疾病特定症状相关联。由于疾病特定节律对大脑中的复杂神经网络具有影响，其另外典型地并不遵守简单线性动态规则，所以在疾病特定节律和症状的实例之间没有明确的关系。如果例如疾病特定节律没有充分对应于末端的生物力学确

定的固有频率，则与如果疾病特定节律与末端的生物力学预定的固有频率共振相比，疾病特定节律所造成的震颤显然较少。

[136] 像例如测量的神经活动的主频率和幅度之类的特性处于对专家已知的经验范围内。经由传感器 3 测量的神经活动的疾病特定特征的实例的值被称作阈值，它的越界（transgression）典型地引起例如震颤的症状发生。阈值是必须为部分 6.3 中描述的需求控制的激励应用的实施例选择的参数。根据本发明的装置因此以控制单元 4 的形式包含用于检测阈值的装置。根据本发明的需求控制的激励应用的方法实现了下述优点：根据本发明的装置的有效性并不决定性地取决于阈值的选择，而是考虑关于阈值选择的大的容错，其处于例如直到疾病特定特征最大实例的 50% 的范围之内。或者在外科手术进行时，或者优选地在手术之后的第一次情况下，通过经由传感器 3 测量神经活动，以确定疾病特定特征的实例并与例如震颤强度的症状实例相比较的方式，确定阈值的选择。

[137] 在需求控制的激励应用的较少优选的实施例中，阈值被取为代表性的值，例如患者中测量的阈值集体的平均值。在优选实施例中，阈值的选择在基本上规则的间隔中检查，例如在每半年的控制期间。

[138] 在部分 6.1 和 6.2 中描述的具有需求控制激励强度的持久和重复刺激的实施例中，阈值检测是不必要的。

[139] 能够优选地在与部分 7.2 中描述的用于使刺激参数适应的方法的不同组合中使用上述三种刺激方法。

[140] 全部三种刺激方法共同具有固有的根据本发明的自调节的需求控制。刺激信号对测量的神经活动的直接依赖使部分 5 中描述的自调节的需求控制成为必要，作为其结果，输入到将要去耦的群体中的能量被最小化。这种自调节的需求控制独立于部分 6.3 中描述的另外需求控制的实行和如部分 7 所述的参数的校准与控制而起作用。

#### **[141] 参数的校准和适应**

[142] 在随后的文本中，假定电极 2 位于将要去耦的神经元群体内。电极位于将要去耦的神经元群体之外的情况在该部分的末尾分开考虑。能够对根据本发明的装置的以下参数执行校准和适应，例如：其倒数对应于刺激周期的刺激信号的频率、刺激信号的时间延迟和刺激激励强度。

### [143] 7.1 刺激开始时的刺激参数

#### [144] 7.1.1 频率、刺激周期

[145] 装置的没有事先操作的频率选择：对于各个疾病模式，病理性神经活动的频率范围对专家是已知的 (Elble, R. J. and Koller W. C. (1990): Tremor, John Hopkins University Press, Baltimore)。关于这种频率范围，能够优选地取平均值。作为选择，能够代替地使用与年龄和性别相关的预期频率值。

[146] 为了根据本发明的装置的成功操作，不必要的是，初始预定的频率对应于将要去耦的神经元群体的活动或驱动神经元群体的活动的频率，实际存在。即使当使用大大偏离正确频率值的初始值时，在 7.2.1 描述的刺激周期 T 的控制也起作用。大大偏离意味着值也能够以至少 10 的因数而太大或太小。作为选择，从而也可以优选地以处于疾病典型的并对专家已知的频率范围之内的频率值开始。同样能够优选地通过对各个患者单独的适应来获得刺激开始时的频率值。这能够例如通过为刺激作准备的如部分 6.3 所述的将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的活动的神经活动测量和主频率估计来实现。

[147] 装置的具有事先操作的频率选择：用于频率的开始值被选择为装置的在先操作期间频率的平均值。

[148] 在两种情况下，换言之即具有和不具有装置的事先操作，刺激周期 T 被计算为频率开始值的倒数。

[149] 7.1.2 时间延迟

[150] 刺激信号的时间延迟优选地在刺激频率或刺激周期  $T$  的第一确定之后分别确定。时间延迟优选地被选择为刺激周期  $T$  的分数，例如  $T/2$ 。优选地，也能够选择这样的时间延迟，其对应于刺激周期  $T$  的分数的倍数，并且可能超过刺激周期  $T$ 。部分 7.2.2 中描述的时间延迟的适应在上述情况下也起作用，其中，从其中生成刺激激励的反馈刺激信号的时间延迟的至少一些不同于和/或超过了刺激周期  $T$ 。

[151] 7.1.3 强度

[152] 确定刺激激励的强度的刺激参数（例如反馈刺激信号的放大率）的开始值根据对专家已知的实验值来确定（例如最大幅度 10V）。如果使用大大不同于最优强度值的开始值，在 7.2.3 描述的强度控制同样起作用。大大不同意味着值也能够以至少 10 的因数（优选地最大幅度 10V）而太大或太小。作为选择，从而也可以优选地以处于对专家已知的范围内的强度值开始。特别地，优选以刺激信号的小强度值、例如 0.5V 的最大幅度开始刺激，以便因而可能减少刺激的副作用。如果存在使用更强刺激信号的必要性，则能够以小的步长增加强度，如部分 7.2.3 所述。

[153] 用于频率和强度的开始值因而能够被预定，并且特别地，并不需要作为耗时校准的部分而被确定。

[154] 7.2 刺激参数的适应

[155] 7.2.1 刺激周期  $T$  的适应

[156] 在将要去耦的区域中和/或驱动区域和/或功能上紧密连接到其的区域中，神经活动被测量，其在处理之后，用作刺激信号。例如，在帕金森病中，除了经由传感器 3 直接在将要去耦的区域中和/或驱动区域中测量之外，还能够经由外皮质传感器在例如皮质运动前区的跟随区域中测量活动。在具有下面限定的长度的时间窗口中，确定主要平均周期。为了这个目的，能够使用不同的算法。例如，刺激周期  $T$  能够适合于将

要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的瞬时周期。例如，瞬时周期能够被确定为测量的神经活动的两个连续最大值之间的时间差。同样，例如，能够首先估计神经活动的平均频率，并且刺激周期  $T$  能够被确定为平均频率的倒数。如果经由传感器 3 测量的不仅仅是疾病特定活动，则对于这种类型的频率估计，首先必须经由对疾病特定的频率范围的带通滤波提取疾病特定活动。作为选择，例如，能够经由部分 6.3 中提到的频率估计器确定频率。用于这种频率估计的时间窗口具有这样的长度，其能够朝向上限值打开，并且对应于病理性活动的例如 10000 个周期，优选地为 1000 个周期，特别优选地为 100 个周期，但同样可以是其他任意值。

#### **[157] 7.2.2 时间延迟的适应**

[158] 如部分 3.4 和 7.1.2 所述，刺激信号的时间延迟优选地被选择为刺激周期  $T$  的分数。在刺激期间，时间延迟能够例如是固定的，或者优选地适合于根据部分 7.2.1 适应的刺激周期。为了能够用很少的合成刺激影响实现最佳去耦和/或去同步，刺激信号的时间延迟优选地通过确定性或随机和/或组合的随机/确定性的算法在刺激期间改变。为了这个目的，根据本发明的装置以控制单元 4 的形式包含允许刺激信号的时间延迟在刺激期间变化的装置。进而，能够例如不仅在刺激周期之内而且作为若干周期的部分改变时间延迟。在这种情况下，刺激信号对应于较早几个周期时已测量的神经活动。

#### **[159] 7.2.3 强度的适应**

[160] 通过传感器 3 测量这样的神经活动，其表示将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体的活动。这种神经活动被前转到用于信号处理和/或控制的单元 4。用于信号处理和/或控制的单元 4 执行根据部分 6 的持久或重复或需求控制的刺激，其中在各个时间施加的刺激激励的强度取

决于神经活动中病理性特征的实例。为了这个目的，优选地刺激激励的强度能够被适应。在这个实施例中，装置包含以这样的方式编程的控制系统：它根据部分 3.3 改变测量信号的放大率，用于控制激励强度。能够取决于刺激结果或者手工或者自动地控制激励强度和病理性特征的实例之间的关系。在自由可选择的、优选地不变长度的时间窗口中，其在各个激励之前的恒定时间间隔中结束，以以下方式确定病理性特征的实例：

a). 在专有地或突出地将要去耦的病理性活动和/或驱动病理性活动经由传感器 3 测量的情况下，幅度对应于将要去耦的神经元群体的同步实例。幅度这样一来就代表了病理性特征。然后能够经由信号最大值的确定或者经由信号量平均值或者用带通滤波和/或用希耳伯特变换和/或小波分析来估计幅度。特别优选地使用前两个变体（信号最大值的确定或信号量平均值的确定），因为借助于希耳伯特变换和/或小波分析的幅度计算意味着显然更高的计算工作量，并且它们的准确度取决于算法参数的正确选择。

b) 如果除了疾病特定活动之外，经由传感器 3 还测量例如来自其他神经元群体的非疾病特定活动，则神经活动不能直接应用于估计病理性特征的实例。由于疾病特定活动典型地在与非疾病特定活动的频率范围不同的频率范围内发生，所以在这种情况下优选地在疾病特定频率范围内估计该活动。这例如通过频率分析来实行。例如，能够确定疾病特定频率范围内的频谱能量。作为选择，在带通滤波之后，能够通过确定带通滤波信号的最大值或通过确定信号量平均值和/或用希耳伯特变换和/用小波分析来确定幅度。

[161] 如果预期效果没有实现，换言之如果将要去耦的群体没有充分去耦并从而神经活动的病理性特征没有转移到阈值之下，则慢慢增加激励的最大强度，一直到为了安全的原因而严格预定的最大值，例如 5V（例如以每 50 个周期 0.5V 的步长）。为了这个目的，根据本发明的装置具有这样的控制系统，其检测神经活动中的变化，并且当神经活动中的变化

消失时，朝向上限值适应刺激信号。在近似 20 个成功周期的刺激之后，装置能够开始慢慢地将激励的最大强度（例如以每 50 个周期 0.5V 的步长）校正到较低值，只要刺激结果仍然存在。在这个过程期间，如上所述地确定刺激结果。以这样的方式编程控制系统：它检测神经活动中的变化以及因而的刺激结果。以这样的方式在神经活动的 10 和 1000 个周期之间的时间尺度上优选地控制最大激励强度：充分地对待要去耦的神经元群体去耦和去同步。

[162] 独立于上面规定的刺激强度值，对待要去耦的神经元群体的合成刺激影响的幅度，在成功的去耦之后，由于根据本发明的装置的刺激机理的部分 5 中描述的特性而被自动地最小化。

### **[163] 7.3 用于电极 2 没有位于将要去耦的神经元群体内的情况的刺激参数**

[164] 如描述的电极 2 没有位于将要去耦的神经元群体内的情况下那样，经由如部分 4.1 所述的间接刺激影响将要去耦的神经元群体。由于在间接刺激的情况下，一方面刺激目标群体和另一方面将要去耦的群体之间的传导时间能够在每个情况下都具有不同的量级，所以在执行去耦刺激之前首先测量各个传导时间。为了这个目的，经由刺激电极 2 施加激励，并且经由置于将要去耦的神经元群体内的传感器 3 测量对该激励的响应。这被执行 L 次，其中 L 典型地为一直到例如 200 的小整数。由此以以下方式优选地估计平均传导时间：

[165] 经由电极 2 的激励应用的开始和对激励的响应或对激励的响应的量的第一最大值之间的持续时间  $\tau^{(k)}$ ，为每个单独的激励应用确定。在  $\tau^{(k)}$  中，指数 k 代表第 k 个施加的激励。由此，根据以下的公式 1，对于经由其间接施加刺激的刺激电极 2，然后分开地确定激励开始和激励响应之间的平均持续时间：

$$\bar{\tau} = \frac{1}{L} \sum_{k=1}^L \tau^{(k)}$$

## 公式 1

[166] 其中  $L$  是经由刺激电极 2 施加的刺激的数目。

[167] 对于刺激，以以下方式考虑以这种方式确定的传导时间  $\bar{\tau}$ ：

[168] 如果在直接刺激将要去耦的神经元群体的情况下，则会经由刺激电极 2 以时间延迟  $t$  施加激励，在间接刺激的情况下，经由刺激电极 2 以时间延迟  $t - \bar{\tau}$  给予激励，其中  $t$  必须大于  $\bar{\tau}$ ，其能够根据部分 7.2.2 实现。

[169] 如上所述地考虑传导时间  $\bar{\tau}$ ，如部分 7.1 和 7.2 中描述的那样完全类似地执行刺激开始时刺激参数的确定和刺激期间的控制机制。

[170] 例子和装置的其他实施例[171] 8.1 例子

[172] 例如，经由电极能够递送以下激励：

1. 经由电极，施加刺激激励，其由两个成分组成：反馈刺激信号，亦即处理过的神经活动，其中刺激信号时间偏移  $T/2$ ，其中  $T$  是将要去耦的神经元群体的振荡平均周期。非时间延迟处理的神经活动被添加到这个信号上。它们一起形成刺激激励，见图 2。

2. 经由电极，施加信号，其由三个成分组成：处理过并且非时间延迟的神经活动被平方并乘以时间延迟  $T/2$  的且处理过的神经活动，其中  $T$  是驱动神经元群体的节律周期，见图 3。

[173] 刺激对将要去耦的群体的影响在测量的神经活动的幅度减少方面变得明显，见图 2a 和 3a，其中神经元的激发模式显然不同于病理性状态下的激发模式，见图 2b 和 3b。在将要去耦的神经元群体的同步的程度中也反映了这种刺激影响，见图 2c 和 3c，其表示了将要去耦的群体的去同步正在发生的证实。在这个过程中，合成刺激影响、亦即耦合与刺激之和的幅度，由于部分 5 中描述的刺激信号的自调节的需求控制而自动减少并最小化，见图 2d 和 3d。进而，在刺激期间对神经元的固有动态没有影响，其证实神经元群体的固有频率分布在图 2e 和 3e 中。固有频率被理

解为没有交互作用并且没有刺激的状态下的神经元的频率。这证实将要去耦的神经元群体的最佳去耦和去同步由于根据本发明的刺激已发生，并且该群体已因而返回到其正常功能状态，其允许预期疾病相关症状的显著减少。

[174] 例如，部分 6 中描述的激励应用的三种不同控制机制用于刺激，借助于此，优选地使需求控制的、并因而能量节省且和缓的刺激（避免副作用）成为可能，如部分 7 所述：

1. 持久激励应用：持久地、优选地以刺激周期适应的方式施加刺激。直接地在刺激施加之后，将要去耦的神经元群体的去耦和去同步发生。这使测量的神经活动的幅度最小化。与此同时，刺激对将要去耦的群体的合成影响的幅度，由于部分 5 中描述的自调节的需求控制的机制而被最小化。在已断开刺激之后，再同步由于群体之间病理性相互作用而可能在短时间之后发生。

2. 重复激励应用，优选地具有需求控制的激励强度：重复地施加刺激。在这个过程中，激励的强度适合于神经元群体的同步的强度：耦合和/或同步越强，协同的激励将越强。

在这个变体中， $\tau/2$  而不是  $T/2$  能够优选地选择作为时间延迟，其中  $T$  是没有刺激的节律周期，而  $\tau$  则是通过刺激在节律上强加的周期。换言之： $1/\tau$  是用其施加单独激励的刺激信号的频率。结果，仅有的决定性刺激参数被强加到系统上：代替作为精心设计的校准的部分以适当的方式确定这个参数，它由刺激指示。另外，这种形式的需求控制的刺激利用了下述环境：受影响区域中的神经元具有用于周期性激发或爆发（动作电位脉冲有节律的产生）的（病理性）趋势。因为这个原因，关于强加的频率能够实现将要去耦的神经元群体的神经活动的传输（entrainment）。

3. 刺激激励的需求控制的激励应用（亦即刺激的开始和结束时间的需求控制的选择）：如果神经细胞群体的同步超过阈值，则经由电极递送下一个激励，如部分 6.3 所述。

[175] 在经由上面的例子描述的全部三种控制方法中，部分 5 中描述的自调节的需求控制使输入到将要去耦的群体中的能量的最小化成为必要。在这个过程中，通过测量将要去耦的神经元群体和/或驱动神经元群体或紧密连接到其的别的神经细胞群体中的神经细胞群体的频率，能够优选地适应仅有的重要刺激参数，即刺激周期  $T$  以及因之的时间延迟。

[176] 存在例如通过在从电极的末端的不同距离处安置刺激触点将若干刺激电极组合在将要植入的一个刺激电极中的可能性。这使得可以实现尽可能全面的将要去耦的区域的刺激。

#### [177] 8.2 装置的其他实施例

[178] 根据本发明的装置还能够用于对病理性同步的神经元群体去同步。在根据本发明的装置的这个实施例中，病理性同步的神经元群体，例如将要去同步的驱动神经元群体，借助于具有根据本发明的反馈刺激信号的刺激而去同步。上面描述的装置的特性和用于将要去耦的神经元群体去耦的刺激方法同样适用于装置的这个实施例，其具有下述修改：在将要去同步的神经元群体内施加刺激。

[179] 如果目标是去同步，则这能够借助于根据部分 4.1 的刺激电极 2 的布置来实现。传感器 3 的直接和间接布置也是可能的。在这种情况下，必须以这样的方式布置传感器 3：将要去同步的区域的神经活动的检测是可能的。这种布置的细节对应于部分 4.2 中描述的细节，其中现在测量的是将要去同步的活动。根据部分 3 直接和/或间接地测量并处理将要去同步的神经元群体的病理性同步活动。这生成刺激信号，其用作用于刺激激励的基础。借助于刺激电极将生成的刺激激励施加到将要去同步的区域，以便根据部分 3 和 4.1 发生将要去同步的群体的直接或间接刺激，并且根据本发明去同步驱动群体并抑制病理性症状。如果存在，则到被驱动神经元群体的驱动耦合也由于驱动群体的去同步、亦即由于驱动神经元群体的去同步而被自动地去耦，被驱动神经元群体的病理性驱动消失。由于刺激信号与将要去同步的神经元群体的神经活动的关系，刺激对将

要去同步的群体的合成影响的幅度，亦即当前情况下刺激信号的幅度（见部分 2），如部分 5 所述被自动最小化。

[180] 根据部分 4 的适合于刺激目标的电极和传感器的布置、根据部分 6 的控制激励应用的全部三种控制方法、以及根据部分 7 的参数的校准和适应，同样能够用于描述的根据本发明的装置的实施例。

[181] 装置还能够用于去耦由非同步病理性神经元群体驱动的神经元群体。进而，装置能够用于去耦这样的群体，其由病理性活动驱动，并且在去耦状态下自身展示非病理性同步活动。在这种情况下，电极和传感器的布置与部分 4 中描述的布置相同。同样根据部分 3 实现神经活动的检测和处理。

[182] 进而，装置能够用于消除或抑制非病理性区域的耦合。这能够例如用在神经元群体的交互作用的检查中。神经活动的检测和处理以及电极和传感器的布置在这里根据部分 3 和 4 发生。

[183] 如果像引言中提到的那样，对于去耦病理性活动双侧刺激是必要的，则优选地用两个单独装置双侧地或者用根据本发明的一个装置，其为了这个目的而设计，能够将信号前转到至少两个刺激电极，来施加刺激。

[184] 优点

[185] 与例如 DE 103 18 071.0-33 “用于去同步神经大脑活动的装置”的现有装置相比，根据本发明的装置具有若干优点：

1. 根据本发明的装置的主要优点在于，病理性激励，亦即反馈刺激信号，换言之即将要去耦的神经元群体和/或将要去同步的神经元群体的测量过并处理过的神经活动，用于刺激。结果，部分 5 中描述的刺激信号的自调节的需求控制发生，其使输入到将要去耦的神经元群体或将要去同步的神经元群体中的能量最小化，并且导致轻微的副作用。

2. 由于根据部分 5 的自调节的刺激信号，所以根据本发明的装置的操作

节约能量，因为既能量节约信号由于需求控制的刺激信号而用于刺激，又在刺激控制所需的根据本发明的控制装置中能够预期能量节约。结果，令患者筋疲力尽的必要电池更换之间的间隔能够更长。

3. 具有需求控制的刺激强度的重复或持久应用的实施例尤其有利，因为在这种方法中不需要检测阈值。结果，能够借助于简单得多的算法实行这个实施例。相应地，它们的软件或硬件实现更少复杂。

4. 在具有需求控制的激励强度的持久和重复刺激以及将要去耦的神经元群体或将要去同步的神经元群体的直接刺激的情况下，校准不是必要的，亦即没有必要执行其中刺激参数被系统性地改变的一系列测试刺激，这导致减少的校准持续时间。

5. 与诸如强度、刺激周期和时间延迟之类的参数的估计相比，关于大的优点总的就是根据本发明的装置的一般公差和耐久性。

6. 通过仅使用一个电极，手术复杂性以及因而的手术期间并发症的风险对于患者显著降低。结果，根据本发明的装置提供了和缓得多的激励应用。

7. 由于将要去耦的区域优选地位于大脑表面附近，例如运动皮质中，所以接近将要刺激的区域容易得多并且具有更少的风险，例如没有刺激电极的深度植入。

8. 装置还能够用于去耦非病理性活动，并且这样一来就为检查大脑中神经群体的交互作用提供了新颖且重要的可能性。

没有耗时的校准以及甚至具有相对大的频率波动的效果稳定性——尤其是在控制激励应用的方法 1 中（持久刺激，见部分 6.1）——具有重要的后果。

1. 在电极的置换期间甚至在外科手术进行时就能立刻检查刺激结果。结果，能够明显改善适当目标点的发现。以前的需求控制方法需要持续长于每电极 30 分钟的校准。这不能在外科手术进行时执行，并且不是患者所期待的（其未被麻醉）。

2.新的方法还能够用在神经或精神疾病中，其中病理性节律具有很大波动的频率。特别地，新的方法还能够用于去耦间歇（亦即短时期）发生的节律。结果是，新的刺激方法能够用在多得多的疾病中，尤其是还能够用于癫痫的情况。

[186] 使用根据本发明的装置，用新的刺激方法通过去耦适当的大脑区域能够治疗以下疾病或症状。

[187] 在所有的神经或精神疾病中，其中病理性神经同步扮演了与疾病特定症状的实例相关的角色，例如：帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍、强迫症疾病、多发性硬化中的震颤、作为中风或其他组织损伤（例如肿瘤组织损伤，例如在丘脑和/或基底神经节的区域中）的后果的震颤、舞蹈手足徐动症以及癫痫，这种列举并不规定为限制性的。

[188] 在当前使用的标准方法中，连续高频的刺激，使用以下目标区域，例如：

帕金森病情况下的丘脑下神经核或震颤支配的帕金森病情况下的丘脑，例如丘脑中间腹侧核。

[189] 在特发性震颤的情况下，丘脑，例如丘脑中间腹侧核。

[190] 在肌张力障碍和舞蹈手足徐动症的情况下，苍白球内部，在癫痫的情况下，丘脑下神经核、小脑、丘脑核心区域，例如丘脑腹侧核或尾状核。

[191] 在强迫症疾病的情况下，内囊或伏隔核。

[192] 在根据本发明的装置中，例如，能够选择用于各个疾病的上面列举的目标区域和/或与其耦合的区域。因为根据本发明的装置或者不需要校准，或者能够非常迅速地执行校准，所以存在下述可能性：作为电极植入的部分测试可选择的目标区域，其中能够甚至更好地改善根据本发明的装置的去耦效果和/或去同步效果。

[193] 本发明还包含控制系统，其如规定的那样控制根据本发明的装置的操作，和装置与控制系统的的使用，用于治疗下述疾病：帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍、强迫症疾病、舞蹈手足徐动症、多发性硬化中的震颤、作为中风或其他组织损伤（例如肿瘤组织损伤，例如在丘脑和/或基底神经节的区域中）的后果的震颤、以及癫痫。

[194] 根据本发明的装置既能够作为植入物用于上述神经和精神疾病的持久治疗，又能够用于外科手术进行时的目标诊断，亦即在外科手术进行时发现用于电极植入的最佳目标点。

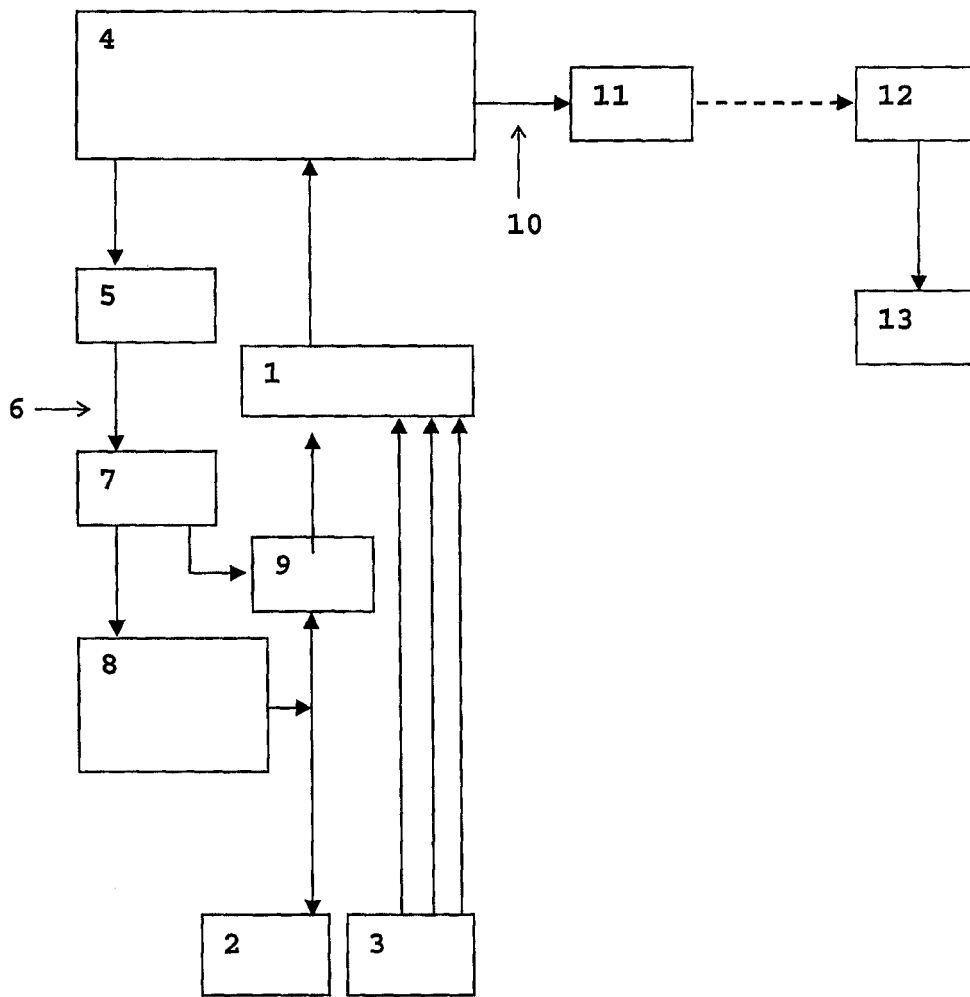


图 1

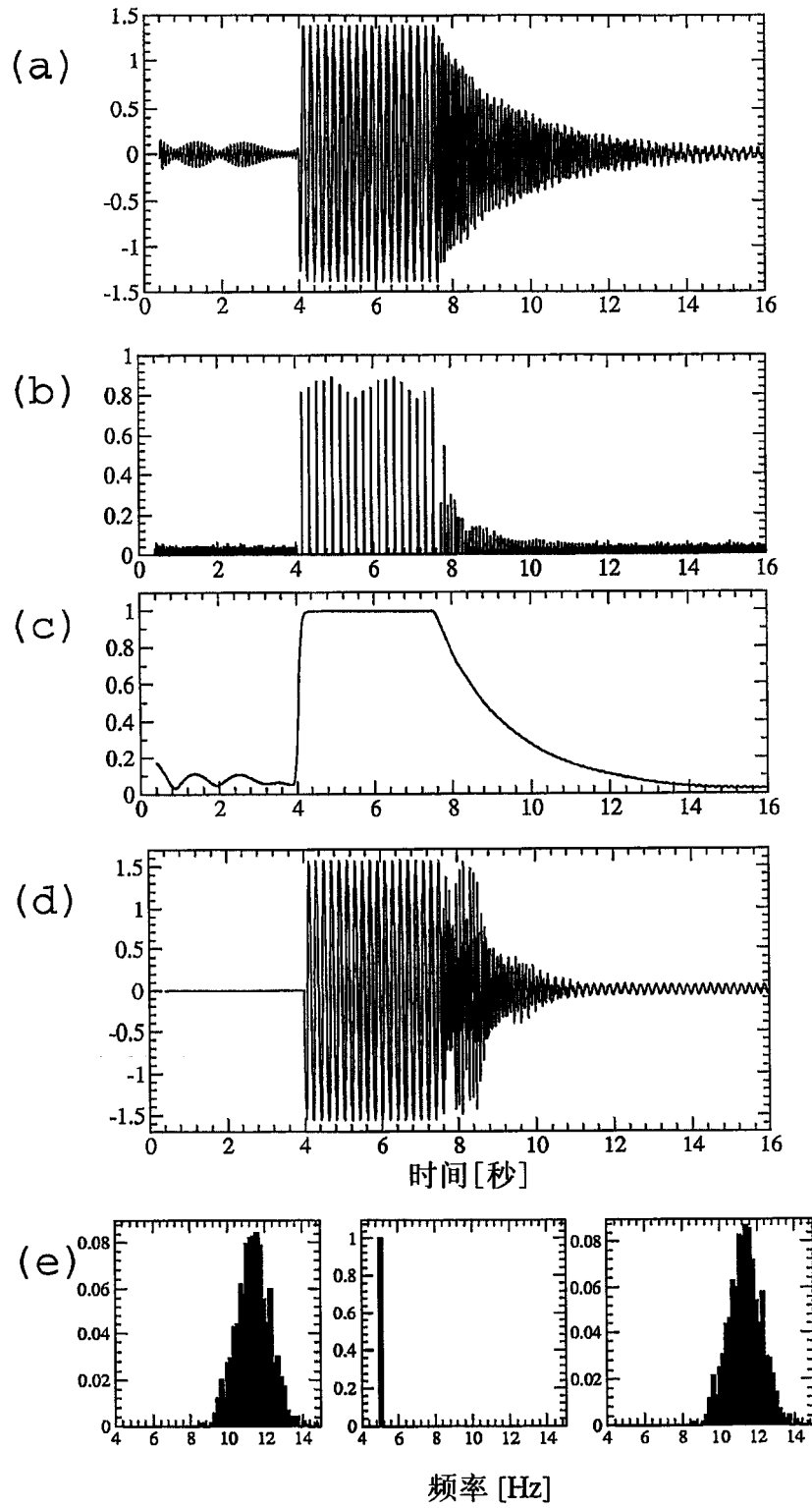


图 2

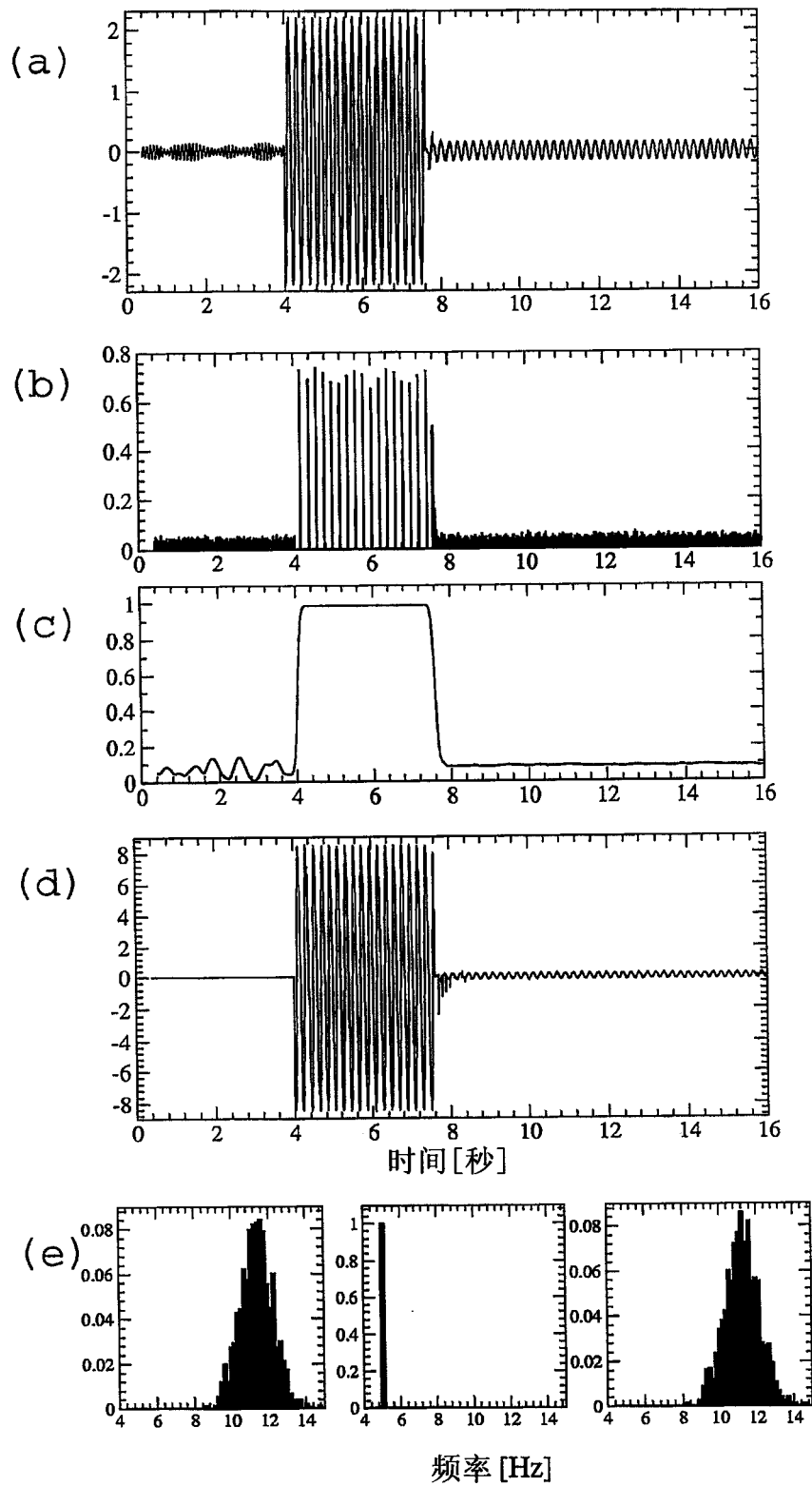


图 3

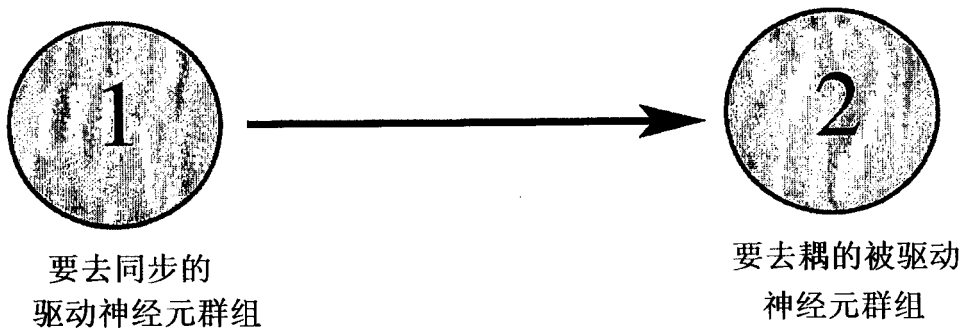


图 4

专利名称(译)	用于去耦和/或去同步神经大脑活动的方法和装置		
公开(公告)号	<a href="#">CN1956751A</a>	公开(公告)日	2007-05-02
申请号	CN200580016785.0	申请日	2005-04-28
[标]申请(专利权)人(译)	于利希研究中心有限公司		
申请(专利权)人(译)	于利奇研究中心有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	于利奇研究中心有限公司		
[标]发明人	彼得塔斯 奥列克山大波波维奇 克里斯蒂安豪普特曼 瓦莱里克拉奇科夫斯基		
发明人	彼得·塔斯 奥列克山大·波波维奇 克里斯蒂安·豪普特曼 瓦莱里·克拉奇科夫斯基		
IPC分类号	A61N1/36 A61B5/0476 A61B5/00 A61B5/048 A61N1/05		
CPC分类号	A61N1/36146 A61N1/0551 A61B5/0006 A61N1/36067 A61N1/36082 A61N1/36135 A61B5/726 A61N1/06 A61B5/7225 A61B5/048 A61B5/4082		
代理人(译)	杨生平 杨红梅		
优先权	102004025945 2004-05-27 DE		
其他公开文献	CN1956751B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及用于去耦和/或去同步神经的病理性同步大脑活动的装置，其中，根据本发明，借助于电极刺激大脑区域的局部区域或功能上相关的大脑区域中的活动，令人惊异地导致使受影响的神经元群体从病理性区域去耦和去同步并抑制患者中的症状。在装置的可选择的实施例中，由疾病引起的病理性同步大脑活动被去同步，其还导致症状被抑制。作为激励，使用反馈刺激信号，换言之即测量过的、时间延迟的并且处理过的神经活动，由此以根据本发明的自调节的方式按需求控制刺激信号，作为其结果，对将要去耦的神经元群体或对将要去同步的神经元群体的合成刺激影响的强度，在成功去耦和/或去同步之后被自动地最小化。为了成功地操作，装置既不需要精心设计的校准，又不需要刺激参数的控制，而是它们能够优选地通过另外的控制系统来适应和最优。装置包括刺激电极(2)和至少一个传感器(3)，其由控制系统以这样的方式驱动：它们在它们的局部环境中产生去耦和/或去同步。

