



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113226450 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(21) 申请号 201980085655.4

(22) 申请日 2019.10.23

(30) 优先权数据

62/750,204 2018.10.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.06.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/057674 2019.10.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/086726 EN 2020.04.30

(71) 申请人 卡拉健康公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S·R·哈姆纳 A·R·肯特

K·H·罗森布卢特

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 丁秀云

(51) Int.Cl.

A61N 1/36 (2006.01)

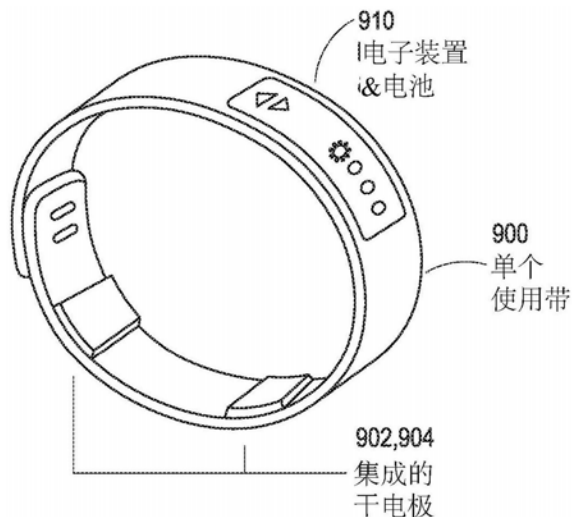
权利要求书6页 说明书29页 附图20页

(54) 发明名称

用于治疗偏头痛和其他头痛状况的神经刺激

(57) 摘要

公开了用于治疗 and 预防偏头痛和其他头痛状况的系统和方法,并且更具体地,涉及通过无创周围神经刺激来治疗和预防偏头痛和其他头痛状况的系统和方法。



1. 利用经皮周围神经刺激治疗偏头痛的方法,包括:
将第一周围神经效应器定位在患者的臂或腕的正中神经贴切的皮肤表面上;
将第二周围神经效应器定位在所述患者的所述臂或腕的所述正中神经以外的神经贴切的皮肤表面上;
接收与所述患者相关的EEG数据;
产生第一电刺激信号和第二电刺激信号,其中产生参数包括分析与所述患者相关的所述EEG数据;和
经皮递送所述第一电刺激信号至所述第一周围神经效应器,以刺激所述正中神经以外的神经;和
经皮递送所述第二电刺激信号至所述第二周围神经效应器,以刺激所述正中神经以外的神经。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一电刺激信号具有约或小于约5Hz的频率。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一电刺激信号和第二电刺激信号包括短阵刺激信号。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述短阵刺激信号是 α 短阵刺激信号。
5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述短阵刺激信号是 θ 短阵刺激信号。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述EEG数据被从EEG头带接收。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法不包括刺激所述患者的上臂。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法不包括接收与所述患者相关的运动数据。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中定位所述第一周围神经效应器和定位所述第二周围神经效应器发生在所述臂或腕的腹侧、所述臂或腕的背侧、和所述臂或腕的外侧中的至少两者上。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中经皮递送所述第一电刺激信号和所述第二电刺激信号在治疗上有效地改变与偏头痛相关的至少一个神经通路。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中经皮递送所述第一电刺激信号和所述第二电刺激信号在治疗上有效地破坏与偏头痛相关的丘脑皮层节律障碍。
12. 根据权利要求1所述的方法,其中接收EEG数据包括在治疗环节之前接收第一组EEG数据,以及治疗环节期间或之后接收第二组EEG数据,并且所述方法还包括至少部分基于所述第二组EEG数据来调整所述第一电刺激信号和所述第二电刺激信号中的一者或两者的参数。
13. 根据权利要求1-12所述的方法,其中所述第一周围神经效应器和第二周围神经效应器在可穿戴带上联接在一起。
14. 根据权利要求1-12所述的方法,其中所述方法还防止偏头痛的发作。
15. 利用经皮周围神经刺激来治疗偏头痛的可穿戴装置,包括:
第一周围神经效应器,被配置以布置在患者的臂或腕的正中神经贴切的皮肤表面上;
第二周围神经效应器,被配置以布置在所述患者的所述臂或腕的所述正中神经以外的神经贴切的皮肤表面上;
控制器,被配置以:
接收与所述患者相关的EEG数据;

基于与所述患者相关的所述EEG数据,产生第一电刺激信号和第二电刺激信号参数;经皮递送所述第一电刺激信号至所述第一周围神经效应器,以刺激所述正中神经;和经皮递送所述第二电刺激信号至所述第二周围神经效应器,以刺激所述正中神经以外的神经。

16. 根据权利要求15所述的装置,其中所述第一电刺激信号具有小于约5Hz的频率。

17. 根据权利要求15所述的装置,其中所述第一电刺激信号和第二电刺激信号包括短阵刺激信号。

18. 根据权利要求15所述的装置,其中所述装置不被配置以刺激所述患者的上臂。

19. 根据权利要求15所述的装置,其中所述控制器不被配置以接收与所述患者相关的运动数据。

20. 根据权利要求15所述的装置,其中所述第一周围神经效应器和第二周围神经效应器在可穿戴带上被联接在一起。

21. 根据权利要求15所述的装置,其中所述控制器被配置使得经皮递送所述第一电刺激信号和所述第二电刺激信号在治疗上有效地改变与偏头痛相关的至少一个神经通路。

22. 根据权利要求21所述的装置,其中所述控制器被配置使得经皮递送所述第一电刺激信号和所述第二电刺激信号在治疗上有效地破坏与偏头痛相关的丘脑皮层节律障碍。

23. 用于治疗或预防患者偏头痛的经皮方法,包括:

将第一周围神经效应器定位在患者的上臂远侧的臂或腕上的所述患者的皮肤上,以刺激第一周围神经,所述第一周围神经选自所述患者的正中神经、桡神经和尺神经之一;

将第二周围神经效应器定位在所述患者的耳上或耳内,以刺激所述患者的迷走神经的耳支;

将第一短阵电神经刺激信号经皮递送至所述第一周围神经效应器以充分刺激所述第一周围神经以改变与偏头痛相关的至少一个脑或脊髓自主神经反馈回路;和

将第二短阵电神经刺激信号经皮递送至所述第二周围神经效应器以充分刺激所述第二周围神经以改变与偏头痛相关的所述至少一个脑或脊髓自主神经反馈回路,

其中所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号被配置以平衡所述患者的副交感神经和交感神经系统活动和减轻或预防偏头痛症状,

其中所述方法不利用任何可植入的部件,并且仅涉及经皮刺激。

24. 根据权利要求23所述的方法,进一步包括监测所述患者的交感神经和副交感神经活动。

25. 根据权利要求23-24所述的方法,进一步包括在识别出所述患者中的异常交感神经活动后调节所述第一电神经刺激信号。

26. 根据权利要求23-25所述的方法,进一步包括在识别出所述患者中的异常副交感神经活动后调节所述第二电神经刺激信号。

27. 根据权利要求23-26所述的方法,进一步包括部分地基于分析从所述患者获得的EEG数据来改变所述第一短阵电神经刺激信号和所述第二短阵电神经刺激信号中的至少一者。

28. 根据权利要求23-27所述的方法,其中所述第一短阵电神经刺激信号和所述第二短阵电神经刺激信号中的至少一者具有约5Hz或小于约5Hz的频率。

29. 用于治疗或预防偏头痛的可穿戴系统, 包括:

第一周围神经效应器, 被配置以定位于患者的臂或腕上的皮肤上, 且在所述患者的上臂远侧, 以刺激所述患者的正中神经;

第二周围神经效应器, 被配置以定位在患者的耳上或耳内, 以刺激所述患者的迷走神经的耳支; 和

至少一个生物学传感器或数据输入源, 被配置以提供反馈信息;

其中所述控制器被配置以产生经皮通向所述第一周围神经效应器的第一短阵电神经刺激信号, 以充分刺激所述正中神经以改变与偏头痛相关的至少一个脑或脊髓自主神经反馈回路,

其中所述控制器被配置以产生经皮通向所述第二周围神经效应器的第二短阵电神经刺激信号, 以刺激所述患者的迷走神经的耳支以改变与偏头痛相关的至少一个脑或脊髓自主神经反馈回路,

其中所述控制器被配置以调节所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号, 以平衡所述患者的副交感神经和交感神经系统活动和减轻或预防偏头痛症状,

其中所述装置不被配置用于植入在所述患者内。

30. 根据权利要求29所述的系统, 其中所述控制器被配置以在识别出所述患者中的异常交感神经活动后调节所述第一电神经刺激信号。

31. 根据权利要求29或30所述的系统, 其中所述控制器被配置以在识别出所述患者中的异常副交感神经活动后调节所述第一电神经刺激信号。

32. 根据权利要求29-31所述的系统, 其中所述反馈信息包括实时反馈信息。

33. 根据权利要求29-32所述的系统, 其中所述反馈信息包括所述患者的自主神经系统活动。

34. 根据权利要求29-33所述的系统, 其中所述反馈信息包括心率变异性。

35. 根据权利要求29-34所述的系统, 其中所述反馈信息包括所述患者的EEG数据。

36. 根据权利要求29-35所述的系统, 其中所述第一短阵电神经刺激信号和所述第二短阵电神经刺激信号中的至少一者具有约5Hz或小于约5Hz的频率。

37. 利用经皮周围神经刺激来治疗或预防头痛的方法, 包括:

将第一周围神经效应器定位在患者的臂或腕的第一神经贴切的皮肤表面上;

接收与所述患者相关的EEG数据;

产生第一短阵电刺激信号和第二短阵电刺激信号, 其中产生参数包括分析与所述患者相关的所述EEG数据; 和

经皮递送所述第一电刺激信号至所述第一周围神经效应器以刺激所述第一神经。

38. 根据权利要求37所述的方法, 其中接收所述EEG数据包括: 在治疗环节之前接收第一组EEG数据, 以及在治疗环节期间或之后接收第二组EEG数据, 并且所述方法还包括至少部分地基于所述第二组EEG数据来调整所述第一电刺激信号的参数。

39. 根据权利要求37-38所述的方法, 其中所述第一电刺激信号具有约5Hz或小于约5Hz的频率。

40. 根据权利要求37-39所述的方法, 其中所述短阵刺激信号是 α 短阵刺激信号。

41. 根据权利要求37-39所述的方法, 其中所述短阵刺激信号是 θ 短阵刺激信号。

42. 根据权利要求37-41所述的方法,其中所述EEG数据被从EEG头带接收。
43. 根据权利要求37-42所述的方法,其中所述方法不包括刺激所述患者的上臂。
44. 根据权利要求37-43所述的方法,其中所述方法不包括接收与所述患者相关的运动数据。
45. 根据权利要求37-44所述的方法,其中经皮递送所述第一电刺激信号和所述第二电刺激信号在治疗上有效地改变与偏头痛相关的至少一个神经通路。
46. 根据权利要求45所述的方法,其中经皮递送所述第一电刺激信号和所述第二电刺激信号在治疗上有效地破坏与偏头痛相关的丘脑皮层节律障碍。
47. 根据权利要求37-46所述的方法,其中所述第一周围神经效应器和第二周围神经效应器在可穿戴带上被联接在一起。
48. 利用经皮周围神经刺激治疗或预防头痛的可穿戴装置,包括:
第一周围神经效应器,被配置以布置在患者的臂或腕的正中神经贴近平的皮肤表面上;
和
控制器,被配置以:
接收与所述患者相关的EEG数据;
基于与所述患者相关的所述EEG数据,产生第一短阵电刺激信号的参数;
经皮递送所述第一电刺激信号至所述第一周围神经效应器以刺激所述正中神经。
49. 根据权利要求48所述的装置,其中所述第一电刺激信号具有小于约5Hz的频率。
50. 根据权利要求48-49所述的装置,其中所述装置不被配置以刺激所述患者的上臂。
51. 根据权利要求48-50所述的装置,其中所述控制器不被配置以接收与所述患者相关的运动数据。
52. 根据权利要求48-51所述的装置,其中所述第一周围神经效应器和第二周围神经效应器在可穿戴带上被联接在一起。
53. 根据权利要求48-52所述的装置,其中所述控制器被配置使得经皮递送所述第一电刺激信号在治疗上有效地改变与偏头痛相关的至少一个神经通路。
54. 根据权利要求53所述的装置,其中所述控制器被配置使得经皮递送所述第一电刺激信号在治疗上有效地破坏与偏头痛相关的丘脑皮层节律障碍。
55. 经皮刺激周围神经以治疗或预防偏头痛或其他慢性头痛状况的方法,包括:
将第一周围神经效应器定位在患者的肢体上或耳中的所述患者的皮肤上;和
将第一电神经刺激信号经皮递送至所述第一周围神经效应器,以充分刺激第一周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路。
56. 根据权利要求55所述的方法,其中所述神经通路与所述神经通路或三叉神经血管通路中的至少一者相关。
57. 根据权利要求55-56所述的方法,其中所述第一周围神经效应器被定位于上肢上肘部下方。
58. 根据权利要求57所述的方法,其中所述第一周围神经效应器被定位于上肢上贴近平腕部。
59. 提供神经调节功能以治疗或预防偏头痛或其他头痛状况的方法,包括:
从检测患者的心脏和/或肺活动的检测装置接收信号;和

将接收到的信号与由此前接收到的信号通过算法确定的参考阈值进行比较,以找到预定关系;

当找到所述预定关系时,将神经调节信号发送到电联接至所述患者的第一周围神经的电极,以实现神经调节功能。

60. 根据权利要求59所述的方法,还包括将来自所述检测装置的信号转换成电信号。

61. 根据权利要求59-60所述的方法,其中所述第一周围神经效应器被定位于上肢上肘部下方。

62. 根据权利要求61所述的方法,其中所述第一周围神经效应器被定位于上肢上贴近腕部。

63. 利用神经调节来治疗神经状况的方法,包括:

将第一神经效应器定位在患者的臂或腕的正中神经贴近的的皮肤表面上;以及

将第二神经效应器定位在所述患者的所述臂或腕的所述正中神经以外的神经贴近的的皮肤表面上;

接收与所述患者相关的数据,其中所述数据任选地是EEG数据;

产生第一神经调节信号和第二神经调节信号的参数,其中产生参数包括分析与所述患者相关的数据;和

将所述第一神经调节信号递送至所述第一神经效应器以调节正中神经;和

将所述第二神经调节信号递送至所述第二神经效应器以调节所述正中神经以外的神经,

从而治疗所述神经状况。

64. 治疗神经状况的方法,包括:

将第一神经效应器定位在患者的臂或腕上的上臂远侧的所述患者的皮肤上,以调节第一神经,所述第一神经选自所述患者的正中神经、桡神经和尺神经;

将第二个神经效应器定位在所述患者的耳上或耳内,以调节所述患者的迷走神经的耳支:

将第一短阵信号递送至所述第一神经效应器,以充分调节所述第一神经以改变与所述神经状况相关的至少一个脑或脊髓自主神经反馈回路;和

将第二短阵信号递送至所述第二神经效应器,以充分调节所述第二神经以改变与所述神经状况相关的所述至少一个脑或脊髓自主神经反馈回路,

其中所述第一信号和所述第二信号被配置以平衡所述患者的副交感神经和交感神经系统活动。

65. 根据权利要求63或64所述的方法,还包括以下特征中的一个或多个:

其中所述第一神经效应器和/或所述第二神经效应器是周围神经效应器,

其中所述第一神经效应器和/或所述第二神经效应器是电极,

其中所述第一神经效应器和/或所述第二神经效应器递送刺激电信号,

其中所述神经状况是头痛如偏头痛,

其中所述神经状况是搏动感,

其中所述神经状况是脉冲感,

其中提供第三、第四和/或第五神经效应器,

其中所述第一信号具有约5Hz或小于约5Hz的频率，
其中所述第二信号具有约5Hz或大于约5Hz的频率，以及
其中所述方法不利用任何可植入的部件，并且仅涉及经皮神经调节。

66. 利用经皮周围神经刺激来治疗偏头痛的方法，包括：

将第一周围神经效应器定位在患者的臂或腕的正中神经贴切的皮肤表面上；

将第二周围神经效应器定位在所述患者的臂或腕的所述正中神经以外的神经贴切的皮肤表面上；

将第一电刺激信号经皮递送至所述第一周围神经效应器以刺激所述正中神经；和

将第二电刺激信号经皮递送至所述第二周围神经效应器，以刺激所述正中神经以外的神经。

67. 利用经皮周围神经刺激来治疗偏头痛的可穿戴装置，包括：

第一周围神经效应器，被配置以布置在患者的臂或腕的正中神经贴切的皮肤表面上；

第二周围神经效应器，被配置以布置在所述患者的所述臂或腕的所述正中神经以外的神经贴切的皮肤表面上；

控制器，被配置以：

将第一电刺激信号经皮递送至所述第一周围神经效应器以刺激所述正中神经；

将第二电刺激信号经皮递送至所述第二周围神经效应器，以刺激所述正中神经以外的神经。

68. 利用经皮周围神经刺激来治疗或预防头痛的方法，包括：

将第一周围神经效应器定位在患者的臂或腕的第一神经贴切的皮肤表面上；和

经皮递送第一电刺激信号至所述第一周围神经效应器以刺激所述第一神经。

69. 利用经皮周围神经刺激来治疗或预防头痛的可穿戴装置，包括：

第一周围神经效应器，被配置以布置在患者的臂或腕的正中神经贴切的皮肤表面上；

和

控制器，被配置以：

将第一电刺激信号经皮递送至所述第一周围神经效应器以刺激所述正中神经；和

将第二电刺激信号经皮递送到第二周围神经效应器，以刺激所述正中神经以外的神经。

70. 利用神经调节来治疗神经状况的方法，包括：

将第一神经效应器定位在患者的臂或腕的正中神经贴切的皮肤表面上；以及

将第二神经效应器定位在所述患者的所述臂或腕的所述正中神经以外的神经贴切的皮肤表面上；

接收与所述患者相关的数据；

产生第一神经调节信号和第二神经调节信号，其中产生参数包括分析与所述患者相关的数据；和

将所述第一神经调节信号递送至所述第一神经效应器以调节所述正中神经；和

将所述第二神经调节信号递送至所述第二神经效应器以调节所述神经，

从而治疗所述神经状况。

用于治疗偏头痛和其他头痛状况的神经刺激

[0001] 通过引用并入

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求作为2018年10月24日提交的美国临时申请号62/750,204的非临时申请的利益,其全部内容通过引用合并于此。此申请还通过引用整体并入Rosenbluth等的美国专利号9,452,287、Wong等的美国专利号9,802,041、Wong等的美国公开号2018/0169400和Hamner等的美国公开号2018/0236217,其全部内容均通过引用合并于此。

发明领域

[0003] 本发明的实施方式总体上涉及颅痛(cranial pain)的治疗,如偏头痛且另外包括头疼(cephalgia)和头痛(headache),并且更具体地涉及通过无创性周围神经刺激治疗偏头痛、头疼、头痛和其他头痛状况的系统和方法。

背景技术

[0004] 偏头痛是与自主参与相关的感觉处理失调的脑部障碍。偏头痛是这样的神经血管障碍,其症状包括单侧搏动性颅痛、对光、声音和气味的感觉敏感、恶心以及自主、认知、情感和运动系统功能失调。偏头痛可以内部或外部触发,包括诸如压力、激素变化、缺乏睡眠、营养不良或感觉超负荷的因素。在约三分之一的病例中,诸如先兆(auras)的症状出现在偏头痛发作开始之前。上至16%的世界人口遭受偏头痛,且其在女性中最为常见,并且具有很强的遗传成分。

[0005] 偏头痛影响了超过3900万美国人,使其成为神经系统缺陷的第二主要原因。当前的治疗通常无效或耐受不良——根据一些研究,预防性药理学药物仅对约50%的患者有效,并且长期效果不良,其中在6个月时仅25%获益,在12个月时仅14%获益。

[0006] 偏头痛的发作是多因素的,并且发作被认为是通过由机械、电气和/或化学触发因素激活神经支配脑血管结构的伤害性感受器而触发的。神经支配血管结构的伤害性感受器由含有神经肽(如P物质和降钙素基因相关肽(CGRP))的C纤维和A纤维组成。伤害性感受器起源于三叉神经节,并通过三叉神经到达颅内结构。

[0007] 下丘脑深入参与偏头痛侵袭,包括增加易感性,侵袭触发和症状学。食欲肽(也称为下丘泌素)是一对仅在外侧下丘脑中的细胞体中合成的下丘脑神经肽。在解剖学上,食欲肽系统与偏头痛病理生理学中涉及的其他脑系统(包括三叉神经血管系统)紧密整合。食欲肽能(orexinergic)系统可促使稳态机制改变,其可影响发作(attack)易感性、先兆症状和相关症状、以及偏头痛伤害感受性;由此,此系统可以成为偏头痛的潜在治疗目标。

发明内容

[0008] 本发明的一些实施方式总体上涉及偏头痛、头疼、头痛和其他颅痛的治疗,并且更具体地涉及通过无创性周围神经刺激而治疗偏头痛、头疼、头痛和其他颅痛的系统和方法。在一些实施方式中,本文公开了用于治疗患者的偏头痛的系统。该系统可以包括下列或主

要由下列组成：周围神经刺激器，其包括脉冲发生器和至少两个电极，该电极被配置以递送电神经调节，例如刺激，至患者肢体或耳朵的神经、穴位 (acupressure point) 或经络 (meridian)。如本文所公开，患者的耳朵是在解剖学上与患者的头部离散的和分开的。在一些实施方式中，刺激不被递送到患者的头部，而是递送到患者的耳朵、下肢或上肢。在一些实施方式中，上肢神经调节，例如刺激，可以是在上臂上，跨越上臂和下臂，或仅在肘部以下 (例如，仅在前臂、腕部和/或手指 (一个或多个) 中的一者或多者上)，并且刺激装置可以被相应地配置。在一些实施方式中，神经调节，例如刺激，可以足以降低下列一者或多者：搏动性头痛、对光、声音和气味的感觉敏感、恶心以及自主、认知、情感和运动系统功能失调。在一些实施方式中，神经调节，例如刺激，可以是治疗性的 (例如，在症状开始之后) 和/或预防性的 (prophylactic/preventative) (例如，在患者当时未经历任何症状时)。该系统还可以包括一个、两个或更多个传感器。刺激器和/或传感器可以是可植入患者体内的，或者是可穿戴的而无任何可植入部件。在一些实施方式中，刺激器和/或传感器 (一个或多个) 可以是透皮的 (穿皮的, percutaneous) 或经皮的 (transcutaneous)。

[0009] 如本文所用，神经调节可包括对一个或多个神经的兴奋性 (例如，刺激) 以及抑制性 (例如，阻断) 治疗。

[0010] 在一些实施方式中，用于治疗偏头痛的系统和方法可以包括说明书中在此公开的任何数量的特征或主要由其组成。

[0011] 在一些实施方式中，本文公开了用于通过选择性激活来治疗偏头痛的经皮方法。方法可以例如包括以下或主要由以下组成：将第一周围神经效应器定位在患者肢体上的患者皮肤上；将第一电神经刺激信号经皮递送到第一周围神经效应器，以充分刺激第一周围神经以改变偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路，所述神经通路包括但不限于食欲肽能通路和/或三叉神经血管通路。发作性偏头痛者可具有在脑脊液 (CSF) 中的可测量的食欲肽。第一电神经刺激信号可以优先或选择性地仅激活第一周围神经的 A- α 、A- β 、A- δ 、B 或 C 纤维中的一者或多者。第一周围神经可以是上肢神经，如例如正中神经、桡神经、内侧 (正中, median) 皮肤神经、外侧皮肤神经、肌肉皮肤神经、或尺神经；颅神经或颈神经，如耳神经 (auricular nerves)，具体地迷走神经耳支 (ABVN)，迷走神经，具体地颈迷走神经，三叉神经，具体地眶上神经，枕神经或蝶腭神经节；或下肢神经，如例如胫神经、隐神经、腓总神经、股神经、骶神经、坐骨神经和腓肠神经。在一些实施方式中，第一周围神经不包括任何一个或多个前述神经，或本文其他部分所描述的任何个或多个神经。第一电神经刺激信号可以包括短阵 (burst) 或连续刺激，并且具有选定波形，该选定波形在一些情况下可以是双相方波形或正弦波。脉冲宽度可以例如在约 50 μ s 与约 100 μ s 之间、在约 150 μ s 与约 200 μ s 之间，在约 300 μ s 与约 400 μ s 之间、或者包括上述值中的任意两个的其他范围。在一些实施方式中，电刺激信号可以具有如下频率：约 5-50Hz、50-150Hz、150-250Hz、250-500Hz、500-1000Hz、1000-2500Hz、以及其中的重叠范围，并且包括例如约，不超过约、或至少约 5Hz、约 250Hz 或约 2,000Hz。在一些实施方式中，第一周围神经效应器可至少包括第一和第二电极。在一些情况下，电极可以沿着神经轴突的长度基本上对齐。在一些实施方式中，方法可以包括将第二周围神经效应器定位在患者肢体上的患者皮肤上；以及将第二电神经刺激信号经皮递送到第二周围神经效应器，以充分刺激第二周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路。在一些实施方式中，头痛状况可以是以下的一种或多种：窦性头痛、丛集性

头痛、紧张性头痛、回弹性头痛、每日持续性头痛、颈源性头痛、慢性每日头痛、枕神经痛、连续性偏头痛等。在一些实施方式中，系统刺激一个或多个周围神经以平衡患者的副交感神经或交感神经系统活动。第二周围神经可以不同于第一周围神经，并且选自例如本文其他部分描述的任何神经，和/或不包括本文其他部分描述的任何神经。方法还可以包括：接收与患者的自主神经系统活动相关的输入，包括例如从测量患者心率变异性的传感器接收数据；和/或从测量患者的皮肤电活动、计热和ECG信息中的至少一者的传感器接收数据。方法还可包括将任何数量的周围神经效应器定位在以下一者或多者上：C5、C6、C7、C8、T1、T2、T3、T4、T5、T6、T7、T8、T9、T10、T11、T12、L1、L2、L3、L4、L5、S1、S2、S3和/或S4生皮节。在一些实施方式中，可以将周围神经效应器定位在患者的肢体上的偏离一个或多个神经（例如如正中神经、桡神经或尺神经）之处，并靶向目标神经，如皮神经。在一些实施方式中，电神经刺激信号可以优先地激活或选择性地激活第一周围神经的A- α 、A- β 、A- δ 、B或C纤维中的仅一者。

[0012] 本文还在一些实施方式中公开了用于通过选择性激活来治疗偏头痛或其他头痛状况的可穿戴经皮系统。该系统可以包括任何数量的以下特征或说明书中其他位置公开的其他特征或基本上由其组成。该系统可以包括例如控制器；第一周围神经效应器，其被配置以定位在患者肢体上的患者皮肤上；和/或至少一个生物学传感器或数据输入源，其被配置以提供反馈信息。控制器可以被配置以产生经皮通向第一周围神经效应器的第一电神经刺激信号，以充分刺激第一周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路。第一电神经刺激信号可以优先或选择性地激活第一周围神经的A- α 、A- β 、A- δ 或C纤维中的一者或多者。该系统还可以包括第二周围神经效应器，其被配置以定位在患者肢体上的患者皮肤上。控制器可以被配置以产生经皮通向第二周围神经效应器的第二电神经刺激信号，以充分刺激第二周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路。第二电神经刺激信号可以优先激活第二周围神经的A- α 、A- β 、A- δ 、B或C纤维中的一者或多者。反馈信息可以包括例如心率变异性 (heart rate variability) 和/或皮肤电反应。第一周围神经可以是上肢神经，如例如正中神经、桡神经、内侧皮肤神经、外侧皮肤神经、肌肉皮肤神经、或尺神经；颅神经或颈神经，如耳神经，特别是ABVN，迷走神经，具体地颈迷走神经，三叉神经，具体地眶上神经，枕神经，或蝶腭神经节；或下肢神经，如例如胫神经、隐神经、腓总神经、股神经，骶神经、坐骨神经和腓肠神经。第一电神经刺激信号可以包括短阵或连续刺激，并且具有选定波形，该选定波形在一些情况下可以是双相方波形或正弦波。脉冲宽度可以例如在约50 μ s与约100 μ s之间，在约150 μ s与约200 μ s之间，在约300 μ s与约400 μ s之间，或者包括前述值中的任意两个的其他范围。在一些实施方式中，电刺激信号可以具有以下频率：约5-50Hz、50-100Hz、100-250Hz、250-500Hz、500Hz-1000Hz、1000-3000Hz、和其间的范围，包括例如约、至少约、或不大于约5Hz、约250Hz、或约2,000Hz。在一些实施方式中，第一周围神经效应器可至少包括第一和第二电极。在一些情况下，电极可以沿着神经轴突的长度基本上对齐。在一些实施方式中，该系统可以包括第二周围神经效应器，其被配置以定位在患者肢体上的患者皮肤上；并被配置以将第二电神经刺激信号经皮递送到第二周围神经效应器，以充分刺激第二周围神经以改变至少一个脑或脊髓自主神经反馈回路和平衡患者的副交感神经或交感神经系统活动。第二周围神经可以不同于第一周围神经，并且选自例如本文其他位置描述的任何神经。该系统还可以被配置以接收与患者的自主神经系统活动相关

的输入,包括例如从测量患者心率变异性的传感器接收数据;和/或从测量患者皮肤电活动、计热和ECG信息中至少一项的传感器接收数据。

[0013] 本文还公开了用于治疗偏头痛和头痛状况的方法,其可以包括以下中的一者或多者,或主要由以下中的一者或多者组成:将第一周围神经效应器定位在患者上肢上的患者皮肤上,以刺激选自患者的正中神经、桡神经和尺神经之一的第一周围神经;将第二周围神经效应器定位在患者上肢上的患者皮肤上,以刺激第二周围神经,该第二周围神经不同于第一周围神经;将第一电神经刺激信号经皮递送至第一周围神经效应器,以充分刺激第一周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路;和/或将第二电神经刺激信号经皮递送至第二周围神经效应器,以充分刺激第二周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路。可以协调第一电神经刺激信号和第二电神经刺激信号,使得来自第一周围神经效应器的刺激和来自第二周围神经效应器的刺激同步激活臂丛。第二电神经刺激信号可以与递送第一电神经刺激信号同时或基本上同时发生。递送第二电神经刺激信号可以在时间上相对于递送第一电神经刺激信号偏移,如约0.5-10毫秒之间(例如,约1-3毫秒,在一些情况下在1.0毫秒至约2.1毫秒,以及其中的重叠范围)。该方法还可包括进行神经传导研究以测量第一周围神经和第二周围神经的神经传导速度。所述偏移可以由第一周围神经和第二周围神经的测量神经传导速度来确定。神经刺激信号可以以交替性和/或节律性模式递送,如约3Hz和约15Hz之间的频率(例如,交替频率)。在一些实施方式中,可以使用约1-20Hz之间的频率。神经刺激信号可以以伪随机模式递送,和/或基于接收到的关于患者的自主神经平衡的反馈来调节。该反馈可以包括例如测量的患者心率变异性,如患者心率变异性的绝对低频率与绝对高频率之比。第一周围神经效应器和第二周围神经效应器跨越患者的多个生皮节,如本文中提及的任何生皮节。生皮节可以以预定的间隔被刺激。

[0014] 本文还在一些实施方式中公开了用于治疗偏头痛和头痛状况的可穿戴系统。该系统可以包括任何数量的以下特征或说明书中其他位置公开的其他特征或主要由其组成。该系统可以包括任何数量的控制器;第一周围神经效应器,其被配置以定位在患者肢体上的患者皮肤上;第二周围神经效应器,其被配置以定位在患者肢体上的患者皮肤上;和至少一个生物学传感器或数据输入源,其被配置以提供反馈信息。控制器可以被配置以产生经皮通向第一周围神经效应器的第一电神经刺激信号,以充分刺激第一周围神经以改变与偏头痛发作或头痛状况相关的至少一个脑或脊髓自主神经反馈回路。控制器还可被配置以产生经皮通向第二周围神经效应器的第二电神经刺激信号,以充分刺激第二周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路。控制器还可以被配置以协调第一电神经刺激信号和第二电神经刺激信号,使得来自第一周围神经效应器的刺激和来自第二周围神经效应器的刺激同步激活臂丛,如与递送第一电神经刺激信号同时或基本上同时。控制器可以被配置以递送第二电神经刺激信号,在时间上相对于递送第一电神经刺激信号偏移,如约1.0与约2.1毫秒之间,0.5-10毫秒(例如,约1-3毫秒)之间。控制器可以被配置为以交替性、随机性、伪随机性和/或节律性模式递送电神经刺激信号,如以约3Hz至约15Hz之间的频率(例如,交替频率)。在一些实施方式中,可以使用约1-20Hz之间的频率。控制器可以被配置以基于接收到的关于患者的自主神经平衡的反馈来调节第一电刺激信号和第二电神经刺激信号中的至少一个。反馈可以是,例如,测得的患者心率变异性,例如患者心率变异性的绝对低频率与绝对高频率之比。控制器可以被配置以接收关于第一周围神经和第二周围

神经的神经传导速度的记录测量结果,和基于该记录测量结果来协调第一电神经刺激信号和第二电神经刺激信号。

[0015] 在一些实施方式中,提供了用于治疗偏头痛或其他神经状况的完全或部分经皮的系统和方法。该技术可以是部分经皮的和部分皮下的。在一些实施方式中,该系统和方法包括第一神经效应器,其递送第一神经调节信号以改变与所述状况相关的至少一个神经通路,包括但不限于食欲肽能通路和/或三叉神经血管通路。第一神经调节信号可以优先或选择性地仅对第一周围神经的A- α 、A- β 、A- δ 、B或C纤维的或多个激活。第一周围神经可以是上肢神经,如例如正中神经、桡神经、内侧皮肤神经、外侧皮肤神经、肌肉皮肤神经、或尺神经;颅神经或颈神经,如耳神经,具体地迷走神经耳支(ABVN),迷走神经,具体地颈迷走神经,三叉神经,具体地例如眶上神经,枕神经,或蝶腭神经节;或下肢神经,如例如胫神经、隐神经、腓总神经、股神经、骶神经、坐骨神经和腓肠神经。第一神经调节信号可以包括短阵或连续刺激,并且具有选定波形,该选定波形在一些情况下可以是双相方波形或正弦波。脉冲宽度可以例如在约50 μ s与约100 μ s之间,在约150 μ s与约200 μ s之间,在约300 μ s与约400 μ s之间,或者包括上述值中的任意两个的其他范围。在一些实施方式中,电刺激信号可以具有以下频率:约5-50Hz、50-150Hz、150-250Hz、250-500Hz、500-1000Hz、1000-2500Hz以及其中的重叠范围,并且包括例如约5Hz、约250Hz或约2,000Hz。在一些实施方式中,第一神经效应器可以包括至少第一电极和第二电极。在一些情况下,电极可以沿着神经轴突的长度基本上对齐。在一些实施方式中,该系统和方法可以包括递送第二神经调节信号,以充分刺激第二神经以改变至少一个神经通路。在一些实施方式中,系统调节一根或多根神经以平衡患者的副交感神经或交感神经系统活动。该系统和方法还可以包括:接收与患者的自主神经系统活动相关的输入,包括例如从测量患者心率变异性的传感器接收数据;和/或从测量患者的皮肤电活动、计热和ECG信息中的至少一项的传感器接收数据。该系统和方法还可包括将任何数量的周围神经效应器定位在以下一者或多者上:C5、C6、C7、C8、T1、T2、T3、T4、T5、T6、T7、T8、T9、T10、T11、T12、L1、L2、L3、L4、L5、S1、S2、S3和/或S4生皮节。在一些实施方式中,神经效应器可以被定位在患者肢体上的偏离一个或多个神经如例如正中神经、桡神经或尺神经之处,并且靶向目标神经,如皮肤神经。在一些实施方式中,神经调节信号可以优先影响(激活、抑制等)或选择性地影响(激活、抑制等)第一神经的A- α 、A- β 、A- δ 、B或C纤维中的仅一者。

[0016] 在一些实施方式中,本文公开了用于治疗偏头痛和头痛状况的方法。该方法可以包括任何数量的以下(步骤)或主要由以下(步骤)组成:将第一周围神经效应器定位在患者上肢上的患者皮肤上,以刺激第一周围神经,该第一周围神经选自患者的正中神经、桡神经和尺神经中的一者;将第二周围神经效应器定位在患者的耳朵之上或之中,以刺激与患者的副交感神经通路相关的第二周围神经,如ABVN;将第一电神经刺激信号经皮递送至第一周围神经效应器,以充分刺激第一周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路;以及将第二电神经刺激信号经皮递送到第二周围神经效应器,以充分刺激第二周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路。第一电神经刺激信号和第二电神经刺激信号可以被配置以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。该方法还可以包括监测患者中的交感神经和副交感神经活动。该方法还可以包括在识别患者中的异常交感神经活动后调节第一电神经刺激信号。该方法还可以包括在识别患者中的异常副交感神

经活动后调节第二电神经刺激信号。在一个实施方式中使用第三、第四和其他信号。

[0017] 本文在一些实施方式中还公开了用于治疗偏头痛和头痛状况的系统(包括但不限于可穿戴系统)。该系统可以包括任何数量的以下特征或说明书中其他位置公开的其他特征,或主要由任何数量的以下特征或说明书中其他位置公开的其他特征组成。该系统可以包括第一周围神经效应器,其被配置以定位在患者肢体上的患者皮肤上;第二周围神经效应器,其被配置以定位在患者的耳朵之上或之中;和/或至少一个生物学传感器或数据输入源,其被配置以提供反馈信息。控制器可以被配置以产生经皮通向第一周围神经效应器的第一电神经刺激信号,以充分刺激第一周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路。控制器还可以被配置以产生经皮通向第二周围神经效应器的第二电神经刺激信号,以刺激与患者副交感神经通路(例如ABVN)相关的第二周围神经,以改变与偏头痛或头痛情况相关的至少一个神经通路。控制器还可被配置以调节第一电神经刺激信号和第二电神经刺激信号以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。控制器可以被配置以在识别患者中的异常交感神经和/或副交感神经活动后调节第一电神经刺激信号。

[0018] 本文还公开了用于治疗偏头痛和头痛状况的方法。该方法可以包括任何数量的以下特征或主要由其组成:评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一种和确定对象中异常交感神经或副交感神经活动的存在;如果存在异常交感神经活动,则充分刺激与臂丛可操作地连接的相关第一神经以对偏头痛或其他头痛状况具有治疗效果;以及如果存在异常副交感神经活动,则充分刺激ABVN以对偏头痛或其他头痛状况具有治疗效果。在一些情况下,刺激可以只是电经皮刺激,可以包括兴奋或抑制第一神经的神经活动。如果存在异常交感神经活动和异常副交感神经活动两者,则刺激可涉及第一神经和ABVN两者。评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一种包括测量对象的HRV,如使用腕戴式装置,并且还包括测量心率和/或皮肤电活动。第一神经可以是例如正中神经、桡神经、尺神经、内侧皮肤神经、外侧皮肤神经或本文所讨论的其他神经。

[0019] 本文还公开了治疗偏头痛或其他头痛状况的方法,其可以包括以下或主要由以下组成:电刺激第一周围神经;评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一种,和确定对象的异常交感神经或副交感神经活动;以及基于评估交感神经和副交感神经活动中的至少一种来调节电刺激。调节电刺激可以包括识别患者中的异常交感或副交感神经活动,以及调节第一神经的刺激频率,和/或中断第一神经的电刺激;以及开始第二神经的电刺激。

[0020] 本文还公开了用于提供一个、两个或更多个周围神经目标的神经刺激的系统和方法,该周围神经目标调节迷走神经张力,如迷走神经耳支(ABYN),其中通过来自检测呼吸周期的事件或阶段的传感器的测量结果,刺激被与一部分呼吸周期同阶段地(in phase)激活。

[0021] 一些实施方式包括以下或主要由以下组成:利用组合药物治疗和经皮电刺激来治疗偏头痛或其他头痛状况的方法,所述方法包括任何数量的以下特征:向患者给予一定量的一种、两种或更多种药理剂,该药理剂包括但不限于曲坦(triptans)、麦角、CGRP抑制剂及其组合;将第一周围神经效应器定位在患者肢体上的患者皮肤上;和将第一电神经刺激信号经皮递送到第一周围神经效应器,以充分刺激第一周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路。曲坦可以是例如舒马曲坦(sumatriptan)(Imitrex)、利扎曲坦(rizatriptan)(Maxalt)、阿莫曲坦(almotriptan)(Axert)、纳拉曲坦(naratriptan)

(Amerge)、佐米曲坦 (zolmitriptan) (Zomig)、弗罗伐普坦 (frovatriptan) (Frova) 和依曲曲坦 (eletriptan) (Relpax) 中的一种或多种; 麦角可以是例如麦角胺和咖啡因组合药物 (Migergot、Cafergot) 或二氢麦角胺 (D.H.E. 45, Migranal); CGRP 抑制剂可以是 erenumab-aooe (Aimovig)、eptinezumab (ALD403)、fremanezumab (TEV-48125) 或 galcanezumab (LY2951742)。

[0022] 本文还公开了用于治疗偏头痛或其他头痛状况的组合药物治疗和电刺激系统, 其可以包括例如说明书中公开的任何数量的特征或主要由其组成。该系统可以包括例如这样的装置 (如可穿戴装置) 或主要由其组成: 该装置包括控制器; 第一周围神经效应器, 其被配置以被定位在患者肢体上的患者皮肤上; 和至少一个生物学传感器或数据输入源, 其被配置以提供反馈信息。控制器可以被配置以产生经皮通向第一周围神经效应器的第一电神经刺激信号, 以充分刺激第一周围神经以改变与偏头痛或头痛状况相关的至少一个神经通路。该系统还可以包括曲坦、麦角、CGRP 抑制剂或其组合, 用于给予患者。

[0023] 在若干实施方式中, 本文所述的选择性地靶向周围神经的一种或多种纤维类型和/或协调多个周围神经的刺激使得动作电位同时或基本上同时到达相同目标位置 (例如臂丛中) 的实施方式可具有以下一个或多个优点: 较大的治疗益处与较少的不适; 较少的电流使用 (例如, 较少的功率和改善的电池寿命); 因上述带来的患者依从增加的可能性。在若干实施方式中, 本文所述的包括多个周围神经刺激以促进交感迷走神经平衡——其中至少一个周围神经调节交感神经系统且至少一个周围神经调节副交感神经系统——的实施方式可以有利地具有响应检测到的交感神经和/或副交感神经过度活动而选择性调节自主神经系统的交感神经臂和/或副交感神经臂的能力。在若干实施方式中, 当与药物治疗 (包括曲坦、麦角或 CGRP 抑制剂) 组合时, 周围神经刺激可以有利地具有协同效果。该效果可以包括对治疗响应增强、达到效果所需的曲坦、麦角或 CGRP 抑制剂的剂量较少、和因此不利反应下降等。在一些实施方式中, 组合治疗可有益于减少达到治疗效果所耗用的时间 (例如, 减少至少 10%、25%、50% 或更多, 或其中的重叠范围), 或延长治疗效果 (例如, 延长至少 10%、20%、40% 或更多, 或其中的重叠范围), 或提高总体益处 (例如, 偏头痛症状量级或频率减少较多)。

[0024] 在一些实施方式中, 提供了基于对象的在先响应和/或由传感器测量的神经或生理数据的预定特性或特征来调整刺激模式以增强效力的装置。在一些实施方式中, 提供一个或多个传感器以调整操作模式的参数。在一些实施方式中, 这有利于减少达到治疗效果所耗用的时间 (例如, 减少至少 10%、25%、50% 或更多, 或其中的重叠范围), 或延长治疗效果 (例如, 延长至少 10%、20%、40% 或更多, 或其中的重叠范围), 或提高总体益处 (例如, 偏头痛症状量级或频率减少更多)。

[0025] 可选地或另外地, 并且不受理论限制, 包括本文所公开的刺激的治疗可以引起神经激素响应。神经激素响应可包括去甲肾上腺素、肾上腺素、乙酰胆碱和/或炎性细胞因子的产生的变化 (增加或减少)。炎性细胞因子可以包括白介素、高速泳动族蛋白 B1 (high-mobility group-box 1 protein) 和/或肿瘤坏死因子 α 。神经激素响应也可以通过正中神经、桡神经、尺神经或迷走神经、皮肤神经或交感神经的传入和/或传出神经刺激而引起。在一个实施方式中, 在用本文公开的装置治疗后, 去甲肾上腺素、肾上腺素、乙酰胆碱和/或炎性细胞因子中的一者或多者与处理前相比减少至少约 5%、10-20%、20-40%、40-60% 或更

多(包括其中的重叠范围)。

[0026] 在一些实施方式中,系统和方法被配置以治疗偏头痛症状,但不被配置以治疗震颤或运动障碍,或不治疗震颤或运动障碍,包括但不限于帕金森氏症。在本文描述的一些实施方式中,不包括以下一个、几个或全部特征:(i)被配置以评估患者运动和/或收集运动数据的传感器,(ii)加速计、回转器、磁力计、惯性测量单元,和(iii)EMG或其他肌肉传感器。在一些实施方式中,系统和方法不被配置用于或不被布置在上臂,和/或不被配置用于在前额皮肤表面上神经调节。在一些实施方式中,系统和方法不被配置以调节下行(例如,传出)神经通路,或不调节下行(例如,传出)神经通路,而仅调节上行(例如,传入)神经通路。在一些实施方式中,系统和方法不被配置以调节仅腕部腹侧上的神经,或不调节仅腕部腹侧上的神经。在一些实施方式中,系统和方法不包括任何可植入部件。在一些实施方式中,系统和方法不被配置用于透皮或皮下刺激,而仅被配置用于经皮神经调节。在一些实施方式中,系统和方法不被配置用于治疗心脏障碍,或不治疗心脏障碍,包括但不限于高血压、心绞痛、缺血、心肌梗塞、充血性心力衰竭和/或心律不齐。在一些实施方式中,系统和方法不被配置用于仅神经调节,例如,刺激腕部的腹侧,而是一些配置可以在腕部的腹侧、背侧和/或外侧中的两者或更多者之间神经调节(例如,递送刺激),以靶向正中神经。

[0027] 在一些实施方式中,系统和方法不被配置以刺激任何数量的以下穴位,或不刺激任何数量的以下穴位:头顶(Du.20百会穴)、前额(GB.14阳白穴)、耳后(GB.20风池穴)、耳上方(GB.8率谷穴)、下臂背侧(SJ.5外关穴)、手背拇指和食指之间(LI.4合谷穴)、脚趾(GB.41临泣穴)、脚踝(GB.37光明穴)、脚背(St.44内庭穴)、脚部(Liv.3太冲穴)、(St.8头维穴)、太阳穴(GB.4颞颥穴)、手背拇指和食指之间(LI.4合谷穴)、肘部(LI.11曲池穴)和胫部(St.36足三里穴)。

[0028] 在若干实施方式中,接收与患者相关的脑电图(EEG)数据以及至少部分通过分析与学生相关的EEG数据来生成第一短阵电刺激信号和/或第二短阵电刺激信号参数在允许基于可促成偏头痛或其他头痛病理的具体异常神经元振荡进行的定制刺激方面是特别有利的。在一些实施方式中,可以用单通道、2通道、4通道、8通道、16通道、32通道系统或具有多于32个通道的系统来记录EEG数据,其中一个或多个通道被定位在预定的目标区域上。

[0029] 在若干实施方式中,通过利用周围神经调节减少交感神经活动和增加副交感神经活动来平衡交感神经活动是特别有利的——通过恢复自主神经系统的平衡,从而减轻与偏头痛和其他头痛状况相关的症状的负担。

[0030] 在若干实施方式中,在手臂和/或腕部处(例如,正中神经、尺神经和/或桡神经刺激)、在上臂下方(例如,上臂/肘部远侧)、在手臂和/或腕部的腹侧、背侧和外侧中的两者或更多者上的经皮神经调节可特别有利于抑制与交感兴奋相关的血压升高和延髓腹外侧区头端(rVLM)的前运动交感神经放电(premotor sympathetic neural firing)。例如,正中神经、尺神经和/或桡神经可以向rVLM中的心血管前运动交感神经元提供更多的会聚输入(convergent input)。

[0031] 在一些实施方式中,公开了利用神经调节来治疗神经状况的方法。该方法可以包括任何数量的以下(特征):将第一神经效应器定位在患者手臂或腕部正中神经贴切的皮肤表面上;将第二神经效应器定位在除患者手臂或腕部正中神经以外的神经贴切的皮肤表面上;接收患者相关的数据,其中所述数据任选地是EEG数据;产生第一神经调节信号和第二

神经调节信号参数,其中产生参数包括分析患者相关的数据;将第一神经调节信号递送到第一神经效应器以调节正中神经;和将第二神经调节信号递送给第二神经效应器以调节正中神经以外的神经,从而治疗所述神经状况。

[0032] 在一些实施方式中,公开了用于治疗神经状况的方法,其包括任何数量的以下(特征):将第一神经效应器定位在患者手臂或腕部上的上臂远侧的患者皮肤上,以调节患者的第一神经,该第一神经选自正中神经、桡神经和尺神经;将第二神经效应器定位在患者的耳朵之上或之内,以调节患者的迷走神经耳支;向第一神经效应器递送第一短阵信号,以充分调节第一神经以改变与神经状况相关的至少一个脑或脊髓自主神经反馈回路;向第二神经效应器递送第二短阵信号,以充分调节第二神经以改变与神经状况相关的至少一个脑或脊髓自主神经反馈回路,其中第一信号和第二信号被配置以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。

[0033] 在一些实施方式中,方法可以包括任何数量的以下特征:其中所述第一神经效应器和/或所述第二神经效应器是周围神经效应器,其中所述第一神经效应器和/或所述第二神经效应器是电极,其中所述第一神经效应器和/或所述第二神经效应器递送刺激性电信号,其中所述神经状况为头痛,如偏头痛,其中所述神经状况为搏动感(throbbing sensation),其中所述神经状况为脉冲感,其中提供第三、第四和/或第五神经效应器,其中第一信号具有约5Hz或小于约5Hz的频率,其中第二信号具有约5Hz或大于约5Hz的频率,并且其中该方法不利用任何可植入部件,并且仅涉及经皮神经调节。

[0034] 在一些实施方式中,利用经皮周围神经刺激来治疗偏头痛的方法可包括任何数量的以下(特征):将第一周围神经效应器定位在患者手臂或腕部正中神经贴切的皮肤表面上;将第二周围神经效应器定位在患者手臂或腕部的正中神经以外的神经贴切的皮肤表面上;将第一电刺激信号经皮递送至第一周围神经效应器,以刺激正中神经;将第二电刺激信号经皮递送至第二周围神经效应器,以刺激除正中神经以外的神经。

[0035] 在一些实施方式中,利用经皮周围神经刺激来治疗偏头痛的可穿戴装置可以包括任何数量的以下(特征):第一周围神经效应器,其被配置以定位在患者手臂或腕部正中神经贴切的皮肤表面上;第二周围神经效应器,其被配置以定位在除患者手臂或腕部正中神经以外的神经贴切的皮肤表面上;控制器,其被配置以将第一电刺激信号经皮递送至第一周围神经效应器,以刺激正中神经;和将第二电刺激信号经皮递送到第二周围神经效应器,以刺激除正中神经以外的神经。

[0036] 在一些实施方式中,公开了利用经皮周围神经刺激来治疗或预防头痛的方法,其包括任何数量的以下(特征):将第一周围神经效应器定位在患者手臂或腕部的第一神经贴切的皮肤表面上;以及将第一电刺激信号经皮递送至第一周围神经效应器以刺激第一神经。

[0037] 在一些实施方式中,公开了利用经皮周围神经刺激来治疗或预防头痛的可穿戴装置,其包括任何数量的以下特征:第一周围神经效应器,其被配置以定位在患者手臂或腕部正中神经贴切的皮肤表面上;和控制器,其被配置以:将第一电刺激信号经皮递送至第一周围神经效应器,以刺激正中神经;和将第二电刺激信号经皮递送到第二周围神经效应器,以刺激除正中神经以外的神经。

[0038] 在一些实施方式中,公开了利用神经调节来治疗神经状况的方法,其包括任何数

量的以下(特征):将第一神经效应器定位在患者手臂或腕部正中神经贴切的皮肤表面上;将第二神经效应器定位在除患者手臂或腕部正中神经以外的神经贴切的皮肤表面上;接收患者相关的数据;产生第一神经调节信号和第二神经调节信号,其中产生参数包括分析患者相关的数据;将第一神经调节信号递送到第一神经效应器以调节正中神经;和将第二神经调节信号递送到第二神经效应器以调节所述神经,从而治疗所述神经状况。

附图说明

[0039] 本发明的非限制性新特征在所附权利要求书中被具体阐述。通过参考以下详细描述以及附图将得到对本发明一些实施方式的特征和优点的更好理解,该详细描述阐述了利用本发明原理的示例性实施方式,附图为:

[0040] 图1A-1D示例了提供靶向个体神经的周围神经刺激以预防或治疗偏头痛和其他头痛状况的装置和系统的实施方式的各种视图。

[0041] 图1E示例了提供周围神经刺激和感测生物学度量的装置和系统的实施方式的框图,该生物学度量用于定制或修改电刺激的递送。

[0042] 图1F、1G和1H示意性地示例了选择周围神经、脊髓水平和与偏头痛和其他头痛状况相关的神经通路之间的关系。

[0043] 图2A示例了根据本发明一些实施方式的刺激器的实施方式,其中电极可设置在可穿戴带之上。

[0044] 图3A和3B示例了形成两部分式治疗系统的监测单元和治疗单元的各种实施方式。

[0045] 图3C示意性地示例了所选的耳朵相关的解剖结构,包括被迷走神经耳支(ABVN)所神经支配的区域。

[0046] 图3D示例了耳刺激装置的实施方式。

[0047] 图4A-4D示例了具有单个监测单元和多个治疗单元的两部分式系统的实施方式。

[0048] 图4E示意性地示例了EEG系统的实施方式,由其可以记录来自一个或多个预定目标区域的数据。

[0049] 图5A-5I示例了可穿戴治疗系统的实施方式。

[0050] 图6示例了可穿戴治疗系统的实施方式,该可穿戴治疗系统使用云(cloud)在治疗系统、辅助患者装置和医师之间接收和传输数据。

[0051] 图7是示例图6所示的治疗单元、带和基站的个体部件的框图。

[0052] 图8A-8B示例了可以用作刺激位置的人体经络穴位(meridian points)。

具体实施方式

[0053] 不受理论的限制,偏头痛是与自主神经受累(autonomic involvement)相关的感觉处理失调的脑部障碍,其触发因素可由自主神经活动的失衡驱动;即自主神经系统内交感神经和副交感神经活动的失衡。这种失衡可产生于自主神经系统的交感神经和/或副交感神经肢体过度活动或活动不足。影响自主神经系统的电刺激,包括本文所公开的系统和方法,可以通过恢复自主神经系统的平衡,从而减轻与偏头痛和其他头痛状况相关的症状负担,来提供治疗益处。不受理论限制,偏头痛可以是解剖学上完整系统中的慢性交感神经功能失调的障碍。交感神经功能失调可能与共同递质的失衡相关。长时间刺激交感神经系

统消耗去甲肾上腺素,并增加其他共同递质的释放。偏头痛症状可因交感神经系统过度激活导致共同递质的差异释放而引起。丘脑皮层节律障碍可能是偏头痛的根本原因,其可以通过EEG测量结果为低频皮层振荡而被观察到。在发作间期,偏头痛的静息状态EEG趋于从 α 范围(例如8-12Hz)转移到 θ 范围(例如4-8Hz)。这些异常的神经元振荡谱(模式,pattern)可能是造成偏头痛发作期和/或发作间期(ictally and interictally)伴随的症状如恐光/响症和眩晕的原因。感觉输入的失去导致信息处理中的丘脑皮层柱特异性减少,这允许在较少信息需要处理时静息状态的丘脑皮层活动从 α 频率减缓到 θ 频率。例如,正中神经的神经调节(例如,刺激)可以向丘脑皮层回路提供直接的、突触介导的感觉输入,以增加信息处理。正中或其他神经的模式化或短阵刺激可以有利地将静息状态的皮层振荡频率调节至更正常的健康状态,如从 θ 范围至 α 范围。交感神经过度激活可能是偏头痛的根本原因(参见所附幻灯片)。正中神经的模式化或短阵刺激可以减少急性时间点(例如,约30分钟)和慢性时间点(例如,约2周)的交感神经流出。在重复每天使用下,治疗益处随着时间而提高,因此治疗可以用于症状缓解和用作预防。偏头痛部位之外的多模异常性疼痛和痛觉过敏是由敏感化的丘脑神经元介导的,该丘脑神经元处理来自颅脑膜的伤害性信息以及来自头皮、面部、身体和肢体皮肤的感觉信息。伸向丘脑的一个或多个周围神经(例如正中神经、桡神经、尺神经等)的模式化刺激可以通过提供另外的感觉输入以破坏、阻断或介导来自颅脑膜的触发偏头痛的伤害性信息,而减弱敏感化。

[0054] 同样不受理论限制,迷走神经刺激可以调节三叉神经核以抑制炎症。脑干三叉神经感觉复合体的超敏化可能通过上调皮层兴奋性导致偏头痛中的原发性脑功能失调。迷走传入神经伸向孤束核(NTS)和脊柱三叉神经核(Sp5)——可调节三叉神经感觉复合物的兴奋性和与更高级脑结构的连接性的区域。在以血管扩张为特征的偏头痛过程中,三叉神经感觉核可参与神经源性炎症。VNS可以调节三叉神经感觉通路,以改善偏头痛病理生理和降低头痛频率和严重程度。中缝核和蓝斑的活化增加可抑制感觉三叉神经核的伤害处理。人皮肤被自主神经很好地神经支配,并且如本文所公开的神经或经络穴位的神经调节(例如,刺激)可以潜在地有助于治疗偏头痛或其他头痛状况。例如,周围或远端肢体中的传入神经,包括但不限于正中神经,通过神经回路连接至下丘脑的弓形核。

[0055] 可选地或另外地,正中神经刺激可以调控昏迷的食欲肽能途径,并且这是与偏头痛的发作和治疗相关的神经通路。食欲肽能网络的激活也可用于治疗偏头痛。可选地或另外地,并且不受理论限制,手臂、腿、颈部或耳屏中的自主或内脏传出神经纤维的逆向刺激可调节交感神经流出和/或调节迷走神经张力。具体而言,交感传入和/或传出神经可以被特异性地调节,例如,被刺激——通过靶向身体周围的c纤维。

[0056] 可选地或另外地,并且不受理论限制,电神经调节,例如周围神经的刺激,无论躯体神经、自主神经、传入神经和/或传出神经,可以降低偏头痛发作的易感性。

[0057] 可选地或另外地,呼吸门控耳部刺激已被证明靶向偏头痛中涉及的脑网络并显示出治疗前景。在一些实施方式中,用于提供对调节迷走神经张力、副交感神经流出、迷走神经脑干区域、交感神经流出或交感神经介导的脑干区域中的一个、两个或更多个周围神经目标的神经刺激的系统和方法,其中通过呼吸周期的测量结果,刺激被与一部分呼吸同阶段地激活。具体地,该统系和方法可以利用检测装置来检测随着时间过去的呼吸周期。当检测到的活动与阈值之间的预定关系或相关性,如匹配性、活动变化率或在预定范围内时,指

示刺激器向至少一个或多个周围神经提供刺激。刺激可以有利地与检测到的呼吸阶段如呼出相关,提供潜在的协同性增加的刺激效果以及因此提高的治疗效果。

[0058] 一些实施方式,如例如图1A-1E所示,涉及提供靶向个体神经的周围神经刺激的装置和系统。一些实施方式涉及允许针对个体定制和优化电治疗的装置和系统10。具体地,所描述的装置10可以被配置用于电刺激肢体上可及的正中神经、桡神经、尺神经、腓神经、隐神经、胫神经和/或其他神经或经络(meridians),用以治疗偏头痛和其他头痛状况。靶向那些特定神经和采用适当定制的刺激导致治疗更有效。在一些实施方式中,治疗可以减少或消除患者对于其慢性偏头痛或头痛状况可能需要服用的药物数量、剂量和/或频率,有利地减少副作用/潜在的毒性。在一些实施方式中,当与一种、两种或更多种药理剂如曲坦、麦角或CGRP抑制剂组合时,治疗可具有意想不到的协同效果。在一些实施方式中,曲坦、麦角或CGRP抑制剂可以连同诸如本文所述的周围神经刺激方案被口服、静脉内或以其他途径给予,以在治疗偏头痛或其他头痛状况时得到意想不到的协同性有益效果。

[0059] 周围或远端肢体中的传入神经,包括但不限于正中神经,通过神经通路连接到与下丘脑相连的敏感化周围神经元和中枢神经元,如图1F-1H示例。

[0060] 图1A-1E示例了装置和系统10的实施方式,其提供经皮的周围神经神经调节,例如刺激,靶向一个、两个、三个或更多个个体神经,以治疗偏头痛或其他头痛状况。在一些实施方式中,装置10被设计和配置以穿戴在腕部或手臂上。在一些实施方式中,装置10被配置用于布置在上臂/肘部下方。在一些实施方式中,位于表状壳体12中的电子装置测量心率、运动和/或皮肤电活动,并且还生成电刺激波形。带14和/或壳体12中的电触点(电接触,electrical contact)将刺激波形传输到一次性电极16。带12中的触点(contact)位置被布置,以使一个或多个具体神经在腕部被靶向(瞄准,targeted),如正中神经、桡神经和/或尺神经。电子装置壳体12还可以具有数字显示屏,以向装置的穿戴者提供关于刺激和传感器测量结果、衍生的特征和历史的反馈。

[0061] 在一些实施方式中,治疗装置10是腕戴装置,其可以包括例如:1)环绕腕部的电极16的阵列;2)确保与人电接触良好的皮肤界面;3)电子装置盒或壳体12,其包含刺激器或脉冲发生器18、传感器20和其他相关电子装置,如用于执行指令的控制器或处理器22、用于存储指令的存储器24、用户界面26(其可以包括显示器和按钮)、通信模块28、可再充电的电池30、以及任选地用于为电池30充电的感应线圈32,等等;和/或4)将所有部件固定在一起并将装置牢固地固定在个体的腕部周围的带。

[0062] 在图1D中,电极16被周向布置在腕部周围,并且在腕部的相对的侧上神经调节,例如兴奋(激励,excited),电场延伸通过腕部,并且这能够使组织中更深处神经兴奋。因此,周向阵列是紧凑的,允许带宽度与电极宽度尺寸大约相同,并且因此有利于可穿戴装置。在一些实施方式中,具有阵列可配置性的优点在于可以到达相同的神经,但是以比常规正中神经兴奋更紧凑的形状因数(波形因数,form factor)。本文所述的装置可以以周向或纵向布置的电极来描述和示例,但是应当理解,该装置可以采用任一种电极配置。另外,装置可以以2个、3个或更多个电极来描述和显示,但是应当理解,装置可以具有仅2个电极,或者可以具有多于2个电极。一些装置可以被设计以刺激仅单个神经,如正中神经,并且一些装置可以被设计以刺激多于一个神经。

[0063] 不受理论限制,在手臂和/或腕部的经皮神经神经调节(例如,正中神经和/或桡神

经刺激)可以有利地抑制交感兴奋相关的血压升高和延髓腹外侧区头端(rVLM)中的前运动交感神经放电。例如,正中神经和/或桡神经可以向rVLM中的心血管前运动交感神经元提供更多的会聚输入。

[0064] 图2A示出了具有集成电极902、904的可穿戴带900的实施方式。集成电极902、904可以是通过嵌入在带中的柔性电路与可拆卸控制器910电通信(electrical communication)的干电极。在一些情况下,干电极可更适于较长期使用的电极,其在需要更换带之前可使用数月(如至少1、2个或3个月)。在一些实施方式中,带可以是一次性使用带,其在更换之前可以使用相对长的时间。

[0065] 本发明的实施方式可以包括这样的装置、系统和方法:测量和收集生物学数据(例如,心率、心率变异性、ECG、皮肤电反应、温度和/或血压),分析该数据以解读这些度量如何可影响偏头痛或其他头痛状况,和提供靶向一个或多个个体神经(如正中神经、尺神经、桡神经和/或ABYN)的周围神经刺激,以治疗或预防偏头痛或其他头痛状况,其中施加的刺激可以基于测量数据而被修改或可以不被基于测量数据而修改。

[0066] 治疗系统的实施方式可以是灵活的或可适应的,以替代手臂或腕部或另在手臂或腕部以外被穿戴在身体的各种位置上以访问具体神经,如例如腕部或肘部的正中神经或隐神经,或耳朵中的ABVN,或膝盖或脚踝附近的胫神经;或各种神经,如桡神经和/或尺神经,或针压穴位(acu-pressure points)或经络穴位(meridian points),如图8A和8B所示。

[0067] 在一些实施方式中,可以将电极定位成用于肌筋膜神经支配,优选地内关或PC 5-6或PE5或PE6针压穴位附近,即自腕部折痕近侧约3指宽。可选地,电极可以被定位在手臂远侧,其中正中神经更靠近皮肤表面,这需要更少的电力并且可以提供更舒适的经皮刺激。

[0068] 治疗系统的实施方式可以包括以下三个部件中的任何数量的部件:(1)监测单元,其具有传感器、电路,并且任选地可以具有电源和/或微控制器;(2)治疗单元,具有刺激器(例如,脉冲发生器)、电路、电源和微控制器;以及(3)皮肤界面,具有电极和用于将电极电连接至治疗单元的电连接。在一些实施方式中,三个部件全部是分开的部件,其可以彼此可逆地附接以形成可穿戴治疗系统。在一些实施方式中,所述部件中的任意两个可以被组合或集成在一起以形成可以可逆地彼此附接的可穿戴两部分式系统。应注意,一些功能可以交叉,如皮肤界面的电极用作例如测量电活动(例如,EMG和ECG)的传感器和阻抗。在一些实施方式中,可拆卸部件中的任何一个可以是一次性的和/或可以被送回制造商以再循环。在一些实施方式中,传感器可以是单独的,如测量呼吸相位和速率的胸部安装用带(chest mounted effort belt),其可以与刺激器无线通信。

[0069] 在一些实施方式中,治疗系统的一些或全部部件可以是可植入的、透皮的和/或经皮的。例如,刺激电极可以被植入在目标神经附近。电力可以通过有线连接或无线地被递送到电极。植入的电极可具有各种形状以将电流导向至目标神经,包括但不限于神经袖套(cuff)或电极——其可以是圆柱形的或扁平的(板形)。刺激电极也可以透皮或经皮插入。可选地,传感器可以被植入某个位置,使得其能够连续地测量电活动,如胸部或腕部中的,透皮的和/或经皮的。植入的部件还可以通过有线连接或无线地与治疗系统的其他部件通信。

[0070] 一种实施方式,如图3A所示,是两部分式系统310,其包括监测单元312和治疗单元314,该监测单元312在一些实施方式中可以是可穿戴式的。在一些实施方式中,治疗单元

314可以是可拆卸的并且可以被可逆地附接到可穿戴监测单元312。治疗单元314可包含电刺激信号发生器316、电源318以及微处理器和/或微控制器320以控制刺激。治疗单元314可以直接地和/或无线地与可穿戴监测器312可逆地连接和通信。在一些实施方式中,治疗单元314可以保持与可穿戴监测单元312分开,并且可以与可穿戴监测单元312无线通信。在一些实施方式中,治疗单元314可具有数据/电力端口315,如USB端口,其允许用户对电源318充电,更新微控制器320上的软件和/或参数,和/或从可穿戴监测单元312和/或治疗单元314上的存储器读取数据。在一些实施方式中,数据/电力端口可以位于可穿戴监测单元312上,或者位于可穿戴监测单元12和治疗单元314两者上。在一些实施方式中,可穿戴监测单元312和/或治疗单元314可以与外部计算装置无线通信以更新软件和/或参数和/或读取数据。

[0071] 在一些实施方式中,可穿戴监测单元312可以具有带有用户界面322的包封一个或多个传感器324的壳体。在一些实施方式中,可穿戴监测器312可用于测量心率、心律、心率变异性(HRV)或与偏头痛、其他头痛状况或自主神经系统的响应相关联或相关的其他度量。在一些实施方式中,可穿戴监测器312可具有位于壳体基部上的与患者皮肤接触的一个或多个电极326。另外地或可选地,可穿戴监测器312可具有带328或其他固定部件,其中一个或多个电极处于带328的临皮肤侧上。在一些实施方式中,可穿戴监测单元312具有2个或3个电极,或至少2个或3个电极。在一些实施方式中,可穿戴监测单元312没有电源,并且依靠治疗单元314中的电源318来供电。在其他实施方式中,可穿戴监测单元312和治疗单元314都具有电源。在一些实施方式中,仅可穿戴监测单元312具有电源,并且治疗单元依靠来自监测单元的电力。

[0072] 在一些实施方式中,如图3B所示,治疗单元314可以直接与穿戴者的皮肤接触,并具有使用电极326提供对诸如正中神经、桡神经、尺神经和/或ABVN的目标神经的电刺激的能力。在一些实施方式中,治疗单元314具有2个或3个电极,或至少2个或3个电极。这些电极326可以位于治疗单元314的壳体上,和/或治疗单元314还可以具有带有电极326的带328或固定部件。在一些实施方式中,当治疗单元314具有电极326时,可穿戴监测单元312不具有电极。在一些实施方式中,监测单元和治疗单元均可以具有电极。如上所述,治疗单元314可以具有刺激器316、电源318和微控制器320。可穿戴监测单元312可以具有用户界面322和一个或多个传感器324,以及任选地电源330和微控制器321。在一些实施方式中,当监测单元具有电源330和/或微控制器321时,治疗单元不具有电源和/或微控制器。在一些实施方式中,可穿戴监测单元312是智能手表或其他可穿戴装置,如Apple手表或Android系智能手表,其具有允许可穿戴装置与治疗单元通信和充当监测单元的应用程序。在一些实施方式中,可穿戴监测单元312可以与治疗单元314无线通信,并且这些装置中的一者或两者还可以与外部计算装置无线通信。在一些实施方式中,可穿戴监测单元312和治疗单元314中的一者或两者可具有数据/电力端口315。在一些实施方式中,可穿戴监测单元312和治疗单元314可以通过数据/电力端口315彼此连接。

[0073] 在一些实施方式中,传感器可以位于治疗单元(代替监测单元)之内或之上。在一些实施方式中,传感器可以位于治疗单元和监测单元两者之上。在一些实施方式中,一个或多个传感器可以位于单独的可穿戴装置上,如处于带上的传感器——其可以被穿戴在手臂、腿、脖颈或胸部周围,或在体内植入的传感器——其可以通过与治疗单元和/或监测单

元的有线或无线连接进行通信。

[0074] 在一些实施方式中,取而代之,监测单元可以被用户在例如用户的手或口袋中携带,而非穿戴。例如,用户携带的监测单元可以是智能手机,例如Android智能手机或iPhone。

[0075] 在一些实施方式中,两部分式系统或监测单元可以指示用户执行行为,如坐下并放松手臂,或保持静止或试图保持静止——在可穿戴监测单元通过其中一个传感器进行测量时。

[0076] 在一些实施方式中,用户界面可以包括显示器。在一些实施方式中,显示器可以是触摸屏显示器或电容传感器。在一些实施方式中,显示器可以是LED灯阵列。在一些实施方式中,用户界面可以包括一个或多个按钮、拨盘和/或键盘。

[0077] 在一些实施方式中,电极例如可以是干接触式的(例如,织物、金属、硅酮或任何其他浸有传导性填料的塑料、或组合),利用传导性凝胶(例如水凝胶),或具有湿电极表面(例如带有水或传导性液体或凝胶的海绵),或具有细小的微针。在一些实施方式中,电极可具有泡沫背衬。

[0078] 在一些实施方式中,监测单元可以是可穿戴监测器,其具有带有用户界面的壳体。壳体可以利用多个传感器来收集、存储和分析关于穿戴者的生物学度量,包括但不限于血压、运动(例如,加速计、回转器、磁力计、弯曲传感器)、肌肉活动(例如,EMG,利用电极)、心血管节律度量(例如,心率、心率变异性、或心室和/或心室不同步——利用电极测量ECG、心律异常)、皮肤传导性(例如,皮肤电导反应、皮肤电反应,利用电极)、呼吸速率和阶段、皮肤温度、瞳孔直径和睡眠状态(例如,清醒、轻度睡眠、深度睡眠、REM)。心律度量可以用基于光学、电气和/或加速计的传感器记录。具体地,研究表明,压力水平增加会导致血压升高。呼吸度量可以使用基于机械、电气、阻抗、声学、超声、红外或视频的度量来记录。诸如运动的活动也可影响偏头痛或头痛状况的发作——测量加速度测量(运动)、心率等可以帮助识别这些活动,并通过类似的活动使测量结果标准化。因此,利用标准统计分析、机器学习、深度学习或大数据技术(如逻辑回归或朴素贝叶斯分类器),可以分析这些生物学度量,以评估个人的状态,如压力水平,其进而可以充当偏头痛或头痛发作的预测标。在一些实施方式中,装置可以基于对一种或多种生物学度量的测量,个人状态的确定和/或偏头痛或头痛发作的预测来提供刺激。

[0079] 在一些实施方式中,刺激的响应性可以取决于装置中容纳的收集、存储和分析关于穿戴者的生物学度量的一个、两个或更多个传感器,该生物学度量包括但不限于运动(例如,加速计、回转器、磁力计、弯曲传感器)、地面反作用力或足压(例如,力传感器或压力鞋垫)、肌肉活动(例如EMG)、心血管度量(例如心率、心率变异性(HRV)、光电容积描记法(photoplethysmography, PPG)、或心室和/或心房不同步——利用电极测量ECG和/或心律异常)、皮肤电导性(例如皮肤电导响应、皮肤电反应)、呼吸速率、皮肤温度、瞳孔直径和睡眠状态(例如清醒、轻度睡眠、深度睡眠、REM)。利用标准统计分析、机器学习、深度学习或大数据技术(如逻辑回归或朴素贝叶斯分类器),可以分析这些生物学度量,以评估穿戴者的活动状态如坐立与活动、压力水平等,其进而可以充当偏头痛或头痛发作的预测标。

[0080] 交感神经和副交感神经活动可以通过几种方法测量,包括微神经造影(显微神经照相术,microneurography) (MSNA)、儿茶酚胺测试、心率、HRV或皮肤电反应。HRV可以提供

体内自主神经活动的快速有效近似 (approximation)。HRV可以通过分析心跳之间的时间间隔 (也称为RR间隔) 来确定。心率可以例如通过记录装置如胸带或手指传感器被准确地捕获。连续的RR间隔之间的差异可以提供一个人的心脏健康状况和自主神经活动的描绘。一般而言,健康心脏的连续RR间隔之间具有更大的变异性。这种心跳间期 (interbeat) 数据还可以用来表示个体的交感神经和副交感神经活动水平。通过频域分析,心跳频率可以被分为不同的频带 (bands)。高频信号 ($\sim 0.15-0.4\text{Hz}$) 可以几乎唯一地反映副交感神经活动,而低频信号 ($\sim 0.04-0.15\text{Hz}$) 可以表示交感神经和副交感神经活动的混合体。因此,获取高频 (HF) 信号与低频 (LF) 信号之比可以产生一个人的交感紧张的近似。在一些实施方式中,除了频域方法之外,HRV还可以例如在时域、几何域方法下被分析。在一些实施方式中,心率变异性增加可以表示副交感神经响应增加和/或交感神经响应减少。心率变异性减少可表示副交感神经响应减少和/或交感神经响应增加。在一些实施方式中,系统可感测HRV相对于基线 (或目标期望HRV值) 增加或减少约或大于约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%、100%或更多,并且相应建立一个、两个或更多个刺激模式参数的变化。在一些实施方式中,所述一个、两个或更多个刺激模式可以被配置以调节,如增加或减少,对与交感神经系统和/或副交感神经系统相关的一个或多个神经 (例如,周围神经) 的刺激,并且治疗响应可以通过感测副交感或交感紧张的增加或减少 (包括但不限于HRV的增加或减少、HRV的高频含量的变化以及HRV的高频与低频含量之比的变化) 来确认。在一些实施方式中,副交感神经和交感神经活动的平衡可以通过心率变异性的频率分析来评估,该心率变异性用脉冲体积描记法测量,其中LED光源和光学传感器被设置在装置中,该光学传感器测量由于靶向膝盖周围的或在其他实施方式中手臂、颈部或耳朵中的主要血管中的一个主要血管的血流而引起的光水平波动。在一些实施方式中,心率可以利用基于加速计的传感器或基于电的传感器来测量,类似于单导联或多导联ECG监测器。

[0081] 在一些情况下,心率的光学测量中的一大误差来源是由于光学传感器和被测血管之间的相对运动而导致的运动伪影。在一些实施方式中,光学心率传感器在壳体的穿戴者皮肤接触侧上具有粘合剂,以减少传感器与目标血管之间的相对运动。

[0082] 与对照相比,患有慢性偏头痛或头痛的对象的HRV测量结果可显著不同。通过频域分析,心跳频率可以分为不同的带。高频信号 (介于约0.15Hz和约0.4Hz之间) 可以几乎唯一地反映副交感神经活动,而低频信号 (介于约0.04Hz和约0.15Hz之间) 可以表示交感神经和副交感神经活动的混合体。在一些实施方式中,获取高频 (HF) 信号与低频 (LF) 信号之比产生一个人的交感紧张的近似。还可以评价极低频 (VLF) 信号 (介于约0.004Hz和约0.040Hz之间),以评估副交感神经活动。还可以评价HRV在频域中的总功率 (power),以评估自主神经活动。

[0083] 交感神经和副交感神经的功能也可以例如通过分析平均正常心跳间隔 (normal-to-normal intervals) 来评估,例如被测心律的相邻QRS波群之间的所有间隔,包括大于50毫秒的连续NN间隔的间隔差的数量;连续NN间隔的均方差的平方根以及NN间隔的标准差。

[0084] 在一些实施方式中,也可以利用更传统的技术来评估交感神经活动,如在释放之前和开始进行手握运动之前测量血压变化,或者在将手浸入冷水浴 (例如,冷压测试) 之前和之后测量血压变化。可以通过测量深呼吸过程中的心率响应或从躺姿或坐姿站立 (直立) 的心率响应,或通过利用例如倾斜台改变人体定向,来评估副交感神经活动。交感神经和副

交感神经活动都可以在瓦氏动作 (Valsalva maneuver) (例如吹气到水银压力计中并保持约40mmHg或至少约40 40mmHg的压力) 或直立心率响应 (例如从躺姿或坐姿站立) 过程中评估。

[0085] 在一些实施方式中, 将一个、两个或更多个附加传感器布置在装置中, 包括与穿戴者皮肤接触以测量心脏活动的电传感器和/或加速计传感器或测量血管变化的压力传感器, 以及与光学传感器组合使用以提高心率测量的保真度。

[0086] 在一些实施方式中, 系统和装置具有存储器和处理器, 以从传感器数据提取RR间隔, 计算RR间隔的变异性, 将数据转化成频域, 计算高频信号、低频信号以及高频与低频信号之比。

[0087] 在一些实施方式中, 心率传感器可以存储在指定时间段收集的数据, 以收集足够用于心率变异性计算的日期。在一些情况下, 指定时间段可以在1到60秒的范围内, 并且可延长到10分钟或更长。

[0088] 在一些实施方式中, 例如, 皮肤电活动, 也称为皮肤电反应或皮肤电导反应, 可以利用诸如电极的传感器来测量; 在下文中, 皮肤电反应和皮肤电活动被同义地使用。皮肤电反应是由情绪压力引起的皮肤电阻的变化, 并且可以用灵敏的电流计来测量。不受理论的限制, 皮肤电阻随皮肤中的汗腺的状态而变化。出汗受交感神经系统控制, 并且皮肤电导性可以指示心理或生理唤醒 (arousal)。如果交感神经系统被高度唤醒, 则汗腺活动也增加, 这进而使皮肤传导性增加。以这种方式, 皮肤电导性可以作为情绪和交感神经响应的度量, 并且反馈数据可以被发送到控制器, 该控制器将进而调节刺激以例如减少交感神经系统活动。可以被感测到的与交感神经和/或副交感神经系统活动相关的其他非限制性参数包括, 例如, 在白日 and/或夜间的特定时间期间的出汗、检测到的睡眠状态——例如通过EEG传感器, 例如EEG头带 (以确定交感神经和/或副交感神经活动何时特别高或低, 以及与睡眠状态 (如阶段1、2、3、4或REM可能相关) 和/或运动。在一些实施方式中, 诊断装置和/或组合诊断/刺激装置可以被配置以测量人的心率和皮肤电反应, 以改善对人自主神经活动的估测; 这种对自主神经活动的估测可进而用于调整作为治疗施加的刺激, 包括但不限于刺激的频率、刺激短阵的协调、选择的神经目标、刺激时段的持续时间、施加刺激的当日时间。在一些实施方式中, 诸如腕戴式装置的可穿戴装置可以包括皮肤电活动 (EDA) 传感器和心率传感器两者。在一些实施方式中, 这种数据组合可以有利地和协同地提供相对于单独一度量改善的对交感神经和副交感神经活动的估测。在一些实施方式中, 该系统可以包括多个传感器, 以结合心率和HRV来测量皮肤电活动。来自多个传感器的数据可以由硬件或软件处理器分析和组合以提供对交感神经和/或副交感神经活动的更准确估计。在一些实施方式中, EDA和HR传感器可以设置在腕戴式装置中, 该腕戴式装置通过有线或无线连接与刺激器通信或者将数据发送到集中远程服务器 (例如, 云)。刺激参数, 如频率或脉冲宽度等、神经目标位置 (例如, 桡神经、尺神经或ABV神经) 或用药方案 (例如, 刺激时段的持续时间或当日时间), 可基于交感神经和/或副交感神经活动的估测而被调整。在一些实施方式中, 交感神经和/或副交感神经活动的显著变化可用于预测偏头痛或头痛的发作, 并且该装置可开始刺激以预防发作或减少发作的持续时间。调整可以实时进行, 或在后续刺激时段中进行。在一些实施方式中, 可以调整刺激频率以增加或减少由单个具体神经或多个神经调节的自主神经活动。例如, 在一些实施方式中, 目标神经的相对低频刺激 (例如, 在阈值 (例如约5Hz) 以

下)可潜在地抑制该神经并因此减少交感神经活动,而较高频率的刺激(例如,在阈值(例如约5Hz)以上)可潜在地兴奋该神经并因此增加交感神经活动。在一些实施方式中,刺激频率可以是例如小于约20Hz、15Hz、10Hz、5Hz、4Hz、3Hz、2Hz、1Hz或更小,或者包括前述值中任意两个的范围。另外,可以调整刺激波形的脉冲宽度以招募或多或少的具体纤维类型,包括皮肤纤维,其可以抑制交感神经活动。相同的效果可发生于相同或其他目标神经以调控副交感神经活动。换句话说,在一些实施方式中,目标神经的相对低频的刺激(例如,在阈值(例如约5Hz)以下)可潜在地抑制该神经并因此减少副交感神经活动,而较高频率的刺激(例如,在阈值(例如约5Hz)以上)可潜在地兴奋该神经并因此增加副交感神经活动。不受理论的限制,例如取决于刺激参数,在一些情况下,刺激目标神经可以增加或减少交感神经活动、副交感神经活动或两者。在一些实施方式中,对隐神经的刺激可影响交感神经活动,并且对胫神经的刺激可影响副交感神经活动。

[0089] 在一些实施方式中,对上肢和/或下肢中的一个、两个或更多个神经的刺激可以与对ABVN的刺激组合,如通过耳甲艇(cymba concha)或耳屏,以调节迷走神经的活动和恢复自主神经系统的平衡。在可选的实施方式中,系统可以仅刺激ABVN。图3C示例了耳朵390的选定解剖结构,包括耳朵390的相对内侧区域——其总体上受耳颞神经399神经支配、耳屏398、耳轮397、耳甲396、总体上处于耳朵下外侧边缘的受大耳神经395神经支配的区域、以及较中心且总体上处于耳甲艇或耳屏398附近的受ABVN 394神经支配的区域。在一些实施方式中,耳朵的任何数量的前述解剖位置可以被神经调节,或被配置以被神经调节。在一些实施方式中,耳朵的任何数量的前述解剖位置不被神经调节,或不被配置以被神经调节。

[0090] 对耳甲艇或耳屏的刺激可以例如无创地发生——通过塞子、耳件或在一些情况下可以包括用于经皮电刺激的电极的其他装置。图3D示例了耳屏刺激器392的实施方式,其中耳塞配置定位于耳朵390的耳屏398中。刺激器392可以如示是有线的,或者在其他实施方式中是无线的。刺激器392可包括远侧耳接收部分389,其可包括阴极387和阳极388;靠近接收部分389的套筒(hub)386;以及通向电磁能(如电能)来源的通道(conduit)388。在一些实施方式中,耳刺激器392包括一个或多个传感器,用于测量与刺激和/或生理功能相关的参数,如本文其他位置所述。耳刺激器392可以是单侧的或双侧的(例如,置于双耳中)。

[0091] 在一些实施方式中,系统可以包括多个刺激器,该刺激器彼此无线通信并提供同步的、模式化的刺激。在一些实施方式中,多个刺激器可以与多个电极对电连接以同时刺激多个神经。在一个实施方式中,系统可以包括在腕部上的刺激器以靶向正中神经和在耳朵中的刺激器以靶向ABVN。系统中的各刺激器可以通过有线或无线连接而彼此通信。多个刺激器可以向多个神经提供同步刺激。刺激可以是例如多个神经之间的短阵、偏移或交替的。

[0092] 装置还可以对症状发作数量作出响应,包括单侧搏动性头痛、对光、声音和气味的感觉敏感、恶心以及在一些情况下自主神经、认知、情感和运动系统的功能失调。如果在一天中较多发作发生,则可以通过增加例如刺激幅度、刺激持续时间或治疗环节数量来增加治疗。

[0093] 症状发作数量可以通过各种方式被检测,以控制系统和装置所施加的刺激。在一些实施方式中,患者可以在移动装置上输入与症状相关的事件,包括但不限于单侧搏动性头痛、对光、声音和气味的感官敏感、恶心事件。

[0094] 系统的一个实施方式可以将来自多个穿戴者的生物学度量连同关于各用户的其

他相关人口统计数据(包括年龄、体重、身高、性别、种族等)集中存储在服务器系统(例如,云)上。可以利用标准统计分析、机器学习、深度学习或大数据技术(如逻辑回归或朴素贝叶斯分类器(或其他分类器)来分析从多个穿戴者收集的数据,以通过确定生物学度量与其他被记录的症状事件以及偏头痛或头痛事件之间的相关性来改善偏头痛或头痛发作的预测。这些相关性可以被用来设置由治疗单元施加的刺激波形的参数,确定施加刺激治疗的最佳时间,和/或实时地调整由治疗单元施加的刺激波形。

[0095] 在系统的一个实施方式中,可穿戴监测器自动检测并记录药物的剂量和消耗,以(1)跟踪患者的依从性;(2)结合偏头痛或头痛发作的记录来评估治疗有效性,以及(3)确定或预测偏头痛或头痛发作。药物的剂量和消耗可以以多种方式来检测和记录,包括(1)在每次药物消耗时利用视觉扫描仪记录药丸包装或药瓶上的标记;(2)带有力传感器的智能药丸盖和无线发射器以在每次药物从药瓶消耗时进行检测;(3)RFID芯片,其尺寸和形状与随每剂量药物消耗的药丸相似,其通过消化被激活并与监测器装置通信;(4)嵌入在随每剂量药物消耗糖丸中的RFID芯片,其通过消化被激活并与监测器装置通信;(5)具有可视编码的药丸,其在每次药物消耗时被监测单元上的照相机扫描和记录;或者(6)让患者将药物消耗记录到装置中。

[0096] 该系统还可以通过装置上的输入(其提供有助于治疗的反馈应用另一部分信息)来记录每个刺激环节后或指定时间段(如一天、一周或一个月)结束后的患者满意度。在一些情况下,如果人员满意,将治疗保持处于当前刺激波形和水平。在其他情况下,这可意味着可能需要优化刺激治疗,例如通过改变刺激参数如波形频率或幅度。

[0097] 在一些实施方式中,可穿戴监测器可以具有视觉、听觉、触觉(例如,挤压带)或震动触觉提示,以基于生物学度量的分析向穿戴者通知关键事件,包括但不限于偏头痛或头痛发作的预测、和/或压力水平、心率、心率变化或其他参数的增加。提示系统还可以将穿戴者设置的其他预定事件或提醒通知穿戴者。

[0098] 在一些实施方式中,可穿戴监测器和/或治疗单元的形式可以是腕带或手表、戒指、臂套或臂带或臂箍、膝带、袜子、腿套或腿箍、耳件/耳机、头带、项链或颈带、或者共形于身体上多个位置的依从性贴片。在一些实施方式中,可穿戴监测器和/或治疗单元不是贴片形式。在一些实施方式中,可穿戴监测器和/或治疗单元围绕解剖位置完全周向延伸。

[0099] 在一个实施方式中,可穿戴监测器可以具有处理单元和存储器,其收集、存储、处理和分析生物度量以及穿戴者输入的其他数据。

[0100] 在一些实施方式中,可穿戴监测器可以接受关于事件的用户输入,该事件包括饮食史、药物史、咖啡因摄入、酒精摄入、钠摄入等。监测器可以利用加速计来测量特定的移动、手势或者轻击模式以在特定的提示下记录用户输入。其他触摸传感器,如电阻条或压敏屏,可用于测量特定的手势以记录用户输入。这些基于手势的记录用户输入的度量使用户数据输入到装置中所需步骤的复杂性最小化。数据可以被存储在存储器中并由处理单元处理。在一些实施方式中,数据可以从可穿戴监测器传输到外部计算装置。

[0101] 在一个实施方式中,可穿戴监测器和/或治疗单元可以与其他应用连接,如日历和活动日志,以同步和跟踪事件,或者可以将被保存的日历保存并存储在装置上。在一些实施方式中,可穿戴监测器和/或治疗单元可以与具有这些应用的各种计算装置如智能电话、智能手表、平板电脑、膝上型计算机或台式计算机通信。在一些实施方式中,可穿戴监测器可

以包括动态血压监测器。

[0102] 在一个实施方式中,监测单元和/或治疗单元可具有GPS或类似装置以跟踪穿戴者的位置和评估其活动。GPS度量可与地图或定位系统结合,以确定穿戴者活动的环境(例如,健身房、办公室、家),或确定特定活动(如跑步或骑行)期间的海拔变化。

[0103] 在如图4A-4D所示的一些实施方式中,单个监测单元412可以与具有不同尺寸、形状、颜色、标记和/或能力的多个治疗单元414联用,其包括不同的电池容量和功率输出。不同的穿戴者和使用场景可能需要不同量的刺激持续时间和功率,从而可更期望或小或大型治疗单元以及为穿戴者提供在不同场景下满足其需求的选择。在一些实施方式中,治疗单元412还可以具有不同的程序,包括可以针对不同类型的治疗而调整的不同刺激参数和/或治疗。在一些实施方式中,治疗单元可以各自被调整以提供不同的治疗强度,如一个单元用于短期低强度持续时间的治疗,而另一个单元用于长期高强度治疗;或用于各种使用模式或用药方案,如一个单元用于每日刺激而一个单元用于每周刺激。治疗单元的不同特征和能力可以对应于不同的尺寸、形状、颜色和/或标记。承载箱432可以用于容纳一组治疗单元,如在电池容量和功率输出或一些其他特征方面不同的一组治疗单元。

[0104] 在一个实施方式中,治疗单元具有唯一的充电站,该充电站可以同时为多个治疗单元充电。充电站可以具有与治疗单元的定制直接电连接,或者可以在贴远处无线地对治疗单元充电。类似地,在一些实施方式中,充电站可以以类似的方式为监测单元充电。

[0105] 在一个实施方式中,可穿戴监测器可以跟踪关于由治疗单元提供的刺激的参数,包括刺激时间、刺激环节的持续时间以及治疗单元所用功率。该数据可以被存储在可穿戴监测器中的存储器上,由可穿戴监测器处理,和/或被传输到外部计算装置。

[0106] 在一个实施方式中,治疗单元可以利用开关或电传感器来检测电极的连接:(1)以确保正确且唯一的电极正在被安装(即,未使用不同或错误类型的电极),传达唯一的代码,例如通过RFID、编码的EEPROM芯片,基于电阻或电容的ID、二进制标识符或表面图案;(2)以调控各电极的使用数或电极的寿命,以防止过度使用;以及(3)以防止在没有电极防止小电击的情况下使用装置。在一些实施方式中,治疗单元和/或监测单元可以具有标识符,该标识符可以被传输至彼此或外部计算装置或者被彼此或外部计算装置接收。标识符可以允许一个单元确定另一装置的特征、能力和/或配置——包括上述电极配置,以便可以使用适当的处理参数以及部件的使用寿命或期限,这可以基于电压测量结果、时间、治疗环节数量或其他参数。在一些实施方式中,代替使用标识符,一个装置的特征、能力和/或配置可以被传输到另一装置,直接从一个装置传输到另一装置,或通过输入到用户界面中,或通过外部计算装置。

[0107] 治疗系统的其他部件(包括带、治疗单元、监测单元、皮肤界面)可以各自具有一个或多个执行上述功能的标识符。这些标识符可以编码本文所述的各种信息以及预定的用药方案、初始化例程、校准例程或具体参数。标识符可以与存储编码信息的查找表相关联。

[0108] 在一些实施方式中,可穿戴监测器和/或治疗单元可以与外部计算机或装置(例如,平板电脑、智能手机、智能手表或包括充电器和通信连接的定制基站)通信以存储数据。监测器与外部装置之间的通信可以是直接的物理连接,或具有无线通信连接,如蓝牙或GSM或蜂窝网络(cellular)。

[0109] 在装置的一个实施方式中,治疗单元具有在治疗单元和穿戴者腕部之间的电极阵

列和一个或多个传感器如压力传感器,以测量电极处和/或其周围的皮肤界面的接触压力。皮肤界面的压力一致对于干燥电极材料的舒适性尤其重要。可以分析此压力数据,以确定阵列中哪些电极刺激适当的神经,或者以检测由于运动或其他条件而引起的皮肤接触变化和切换电极阵列对最佳位置的刺激。这些方法用于(1)评估电极接触不良,以及(2)基于压力测量结果而调整刺激幅度。

[0110] 增加装置与穿戴者皮肤之间的接触压力和/或以足够的接触压力或高于接触压力阈值用电极进行刺激可:(1)增加接触表面积,这减少不适,(2)激活深度躯体疼痛周围神经纤维,这可以减少激活浅表疼痛纤维的刺激带来的不适;(3)减少所需的刺激幅度,因为其改善对目标神经的刺激(例如,电极通过压缩周围组织而在身体上更靠近神经)、或(4)减少皮肤运动的影响。

[0111] 在一些实施方式中,可以通过具体地调节自主神经系统的交感神经和副交感神经分支来选择性地激活(例如,在这种特定纤维类型中产生动作电位)一种或多种神经内的特定纤维类型以恢复自主神经平衡(例如,选择性地A- α 、A- β 、A- δ 、B和/或C纤维中的仅一种或多于一种)。在一些实施方式中,系统和方法不刺激或显著刺激A- α 、A- β 、A- δ 、B纤维或C纤维。

[0112] 在一些实施方式中,本文公开了可以以短阵模式(例如, θ 短阵模式)的形式利用经皮感觉刺激来治疗偏头痛或头痛状况和/或多种其他状况(包括但不限于本文公开的那些)的可穿戴系统和方法。无创性周围神经 θ 短阵刺激可在一些情况下有效地驱动皮层或脊柱可塑性,比连续刺激更有效,以减轻症状和改善个体生活质量。

[0113] 在一些实施方式中,刺激包括周围神经的电磁刺激的模式。模式化的刺激可以是短阵刺激,如以规律间隔重复的开/关模式(例如,开10ms,关20ms,等等),或者在一些实施方式中可更复杂的非短阵模式化刺激,如例如随机模式(stochastic pattern)或正弦形包络(sinusoidal envelop)。电磁刺激可以包括例如电能、机械能(例如、振动)、磁能、超声能、射频能、热能、光能(如例如红外或紫外能)、和/或微波能、或其组合。在一些实施方式中,刺激仅限于电能(例如,不施加磁能或其他类型的能量)。周围刺激可包括经皮、透皮、和/或植入刺激。

[0114] 在一些实施方式中,刺激包括对周围神经(包括传入和/或传出神经)的无创经皮电模式化或短阵刺激。不受理论的限制,周围神经的短阵刺激与常规或连续刺激相比可预料不到地导致以下一者或多者:效力更高;可塑性更大;耐受度或耐受性增加;习惯适应的影响减少;舒适性增加;和/或获得相同有益效果所需的治疗时间减少。周围神经(包括传入神经)的短阵刺激可在一些情况下通过远程加速一个或多个中枢神经系统(例如,脑和/或脊髓)回路的可塑性而递送更有效的治疗,换句话说,在神经回路中产生可塑性的时间段远长于刺激环节的持续时间,如例如,约或至少约6小时、12小时、24小时、2天、3天、4天、5天、6天、7天、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、9个月、12个月、18个月、24个月、36个月、或甚至更长。在一些情况下,与中枢刺激(例如经颅刺激和/或脊柱刺激)相比,周围刺激对于用户可以更便利和更舒适,并且可更适合家庭和动态使用。

[0115] 在一些实施方式中,短阵刺激包括 θ 短阵刺激。 θ 短阵刺激(TBS)是采用被变化的短阵间间隔(inter-burst interval)分开的高频脉冲的重复刺激的模式化形式。最初用于海马学习和记忆研究的长时程增强诱导的、重复磁刺激(rTMS)形式的 θ 短阵刺激已被证明无

创地引起在人类运动、感觉和视觉皮层中的可塑性。根据各种参数——包括刺激的持续时间和连续性,可以观察到长时程增强或抑制(LTP/LTD)样效果,这是突触功效的替代度量。环节的数量和刺激各个环节之间的间隔也可对诱导的响应的持续时间具有影响。刺激之前或期间的肌肉松弛水平也可以影响所得的可塑性诱导方向或幅度,表明存在根据先前的突触活动而调节可塑性阈值的稳态机制。通过 θ 短阵刺激所证明的对神经系统可塑性的有效调节可具有用于治疗各种神经障碍的巨大潜力,并可对其他中枢神经回路具有影响。

[0116] 在一些实施方式中,短阵内频率可以是约或至少约10Hz、20Hz、30Hz、40Hz、50Hz、100Hz、250Hz、500Hz、1kHz或更高,或包括前述频率中的任意两个的范围。在一些实施方式中,短阵内频率可以在约10Hz和约20kHz之间变化。短阵内频率也可以在短阵期间以随机或伪随机的方式变化,以减少习惯适应和/或增加舒适性。在其他实施方式中,短阵内频率可以在约10Hz至约250Hz之间、在约50Hz至约150Hz之间、在约10Hz至约100Hz之间、在约100Hz至约150Hz之间、在约50Hz至约250Hz之间、小于约100Hz、95Hz、90Hz、85Hz、80Hz、75Hz、70Hz、65Hz、60Hz、55Hz、55Hz、或在约50Hz至约1000Hz之间、或包括本段所公开的频率中的任意两个的范围,以使治疗响应最大化,改善舒适性,减少习惯适应和/或减少电刺激器装置的功率消耗。

[0117] 在一些实施方式中,对一个或多个神经施加短阵刺激,并且短阵间频率可以在约1Hz至约20Hz之间,如约4Hz(250ms,各短阵起点之间)与约12Hz之间(83ms)之间,如约4Hz(250ms)与约8Hz(142ms)之间,其总体上被接受作为 θ 带频,包括约5Hz(200ms),或者在一些实施方式中,在约3.5Hz与约7.5Hz之间、或约6Hz与约10Hz之间。

[0118] 在一些实施方式中,环节间(inter-session)频率可以在约1分钟至约12小时之间,如约5分钟至约120分钟之间、约5分钟至约60分钟之间、约10分钟至约30分钟之间、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、75、90、120、180、240、300、360、420、480、540、600、660或720分钟,或包含上述两个值中的任意两个的范围。

[0119] 在一些实施方式中,可以使用被称为四脉冲刺激的重复模式化刺激,其包括短阵间隔频率(1.5ms的刺激间间隔)的四个脉冲,以约0.2Hz重复一段时间,如约30分钟。已显示四脉冲刺激引起延长的可塑性。利用此样式的短阵内频率的变化可影响所引起的可塑性的方向。这些重复的小脉冲可在任何情况下是2-10个之间的脉冲或更多的脉冲。

[0120] 替代性地或另外地,也可以采用 θ 短阵刺激以外的其他短阵模式。一些非限制性实例包括 δ (0-4Hz)、 α (8-12Hz)、 β (12-30Hz)和 γ (30-100Hz)短阵间频率。在一些实施方式中,利用 α 频率短阵的神经调节(例如,刺激)可以有利地增加振荡频率。在一些实施方式中,利用 θ 频率短阵的神经调节(例如,刺激)可有利地破坏低频振荡,低频振荡可与偏头痛病理相关。在一些实施方式中, β 或 γ 频率短阵的神经调节(例如,刺激)可破坏周围 β/γ 活动的增加。

[0121] 在一些实施方式中,短阵刺激频率的初始校准和/或周期性或连续性闭环调整可以例如基于治疗之前、治疗期间和/或之后的EEG评估进行(例如,在办公室评估或在家评估,和/或在静息状态发作期或发作间期期间的计算或以其他方式确定主导振荡频率的EEG监测)。闭环调整可以在数秒、数分钟、数小时、数天、数周或数月的时间规模上进行。控制器可以被配置以使短阵频率在两种或更多种频率之间改变:攀升(ramp)、随机、高斯和其他,如例如本文其他位置公开。

[0122] 在一些实施方式中,在刺激之前,由在静息状态(例如,发作间状态)期间记录的EEG数据计算异常神经元振荡的主导频率。可以由一个或多个预定的目标区域记录EEG数据,包括但不限于Fp1、Fp2、F3、F4、F7、F8、C3、C4、T3、T4、T5、T6、P3、P4、M1、M2、O1和O2,如图4E中示意性所示。然后,将主频率用作刺激参数,如例如,受限模式或短阵频率、刺激频率和/或脉冲宽度。在一些实施方式中,可以由经1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、60或90分钟收集的EEG数据计算异常神经元振荡的主导频率。该实施方式,可以每1、2、5、7、14、30、31、60或90天;6、9或12或更多个月;或者包括上述值中任意两个的范围重新计算异常神经元振荡的主导频率。

[0123] 在一些实施方式中,可以在指定的时间量(例如,约或不超过约1、2、3、4、5、6或7天;2、3、4周;1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月;或包括上述值中的任意两个的范围)后通过EEG评估来观察对治疗的响应。例如,第一次初始EEG评估可以在初始治疗之前进行。第二次EEG评估可以在治疗环节期间或之后进行,并且基于至少部分第二次EEG评估来调整刺激参数。在一些实施方式中,第二次EEG评估可以在治疗环节期间或之后持续一段时间,并且基于至少部分的由第二次EEG评估收到的EEG数据实时调整刺激参数。

[0124] 在一些实施方式中,周围短阵刺激可以包括正弦形、正方形、矩形、三角形、锯齿形或其他波形。

[0125] 在一些实施方式中,短阵性经皮周围电刺激可在一些情况下相对于短阵经皮周围磁刺激是优选的。在一些情况下,经皮周围电刺激可以是有利的,因为磁 θ 短阵可能需要更多的电力和/或是更重的装置。通过控制电极之间的电流流动或通过使用透皮针,电刺激可以有利地提供动态(ambulatory)家用,以及对目标神经更精确的刺激。在一些实施方式中,可以以固定的短阵频率提供刺激,而不因与对象相关的生理或病理参数或症状的测量频率而进行测量/调整。

[0126] 在一个实施方式中,可以改变各个刺激环节的定时,以延长可塑性的持续时间。环节间间隔可以是约1分钟下限和约24小时上限之间。 θ 短阵刺激环节间间隔的变化可具有改变刺激环节之间的间隔的显著影响。症状改善的持续时间的延长可改善慢性重复刺激的耐受性。在一些实施方式中,环节间间隔可以在下限和上限之间随机化。在一些实施方式中,环节间间隔可以从下限或值增加到上限或值。在一些实施方式中,环节间间隔可以从上限或值减小到下限或值。在一些实施方式中,可以根据预定算法或时间表来改变环节间间隔。在一些实施方式中,可以基于反馈来改变环节间间隔,该反馈基于来自加速计或肌电图仪的数据。在一些实施方式中,可以基于反馈来改变环节间间隔,该反馈基于跟踪症状和/或自主神经活动(例如,HRV、EDA)的度量。还可以利用机器学习算法来优化间隔,如深度学习、朴素贝叶斯网络、神经网络和/或来自多个用户的众包数据集或其他方式聚集的数据集,其中数据(例如,装置使用、症状跟踪、自主神经活动)存储在远程集中式服务器(例如,云)上。

[0127] 在一些实施方式中,可以以节律性模式或伪随机模式执行对腕(例如,桡神经、正中神经和/或尺神经)或耳中的神经的交替刺激。不受理论的限制,节律性模式的短阵可以通过促进皮层脊髓回路的可塑性来提高治疗收益的效率。节律性或伪随机的短阵模式可以防止神经的习惯适应,该习惯适应随不断刺激而发生。在一些实施方式中,节律性短阵模式可以与通过系统中的心率监测器检测到的节律事件同步,所述节律事件包括但不限于心动周期的电相位,如P波、R波、QRS复合波、ST段、T波等。

[0128] 在一些实施方式中,正中、桡和/或尺刺激可以组合以得到在臂丛处的协同效果。正中神经、桡神经和尺神经在臂丛处神经支配不同水平的脊髓,其通路前进到不同目标位置和器官。一些实施方式可以对正中神经、桡神经和/或尺神经提供定时刺激,同时或有一定延迟,以控制臂丛内的靶向,从而提供在臂丛处神经激活的协同效果,其导致星状神经节和交感神经链。这种协同效果可以提供这样的益处:治疗益处更大且不适更少和电流更小(例如,功率更少而电池寿命更长)。刺激的定时可以是同时的,或有一定延迟,以解决不同神经的传导速度差异,使得信号同时到达臂丛。不受理论的限制,臂丛的同时或接近同时激活可以通过神经通路增强刺激。例如,桡神经、正中神经和尺神经的感觉神经的平均传导速度分别为约51m/s、60m/s和63m/s。基于从腕部到臂丛的神经长度从第1个百分位女性到第99个百分位男性的变化,这将需要在正中神经和桡神经之间的刺激延迟约1.3到约1.7毫秒,在正中神经和尺神经之间延迟约0.3和约0.4ms,以及在桡神经和尺神经之间延迟约1.6ms和2.1ms。在一些实施方式中,第一神经与第二神经之间的刺激延迟可以在约0.3ms与约1.7ms之间、或约0.2ms与约2.0ms之间、约1.2ms与约2.1ms之间、或约1ms与约2ms之间。对正中神经、桡神经和/或尺神经组合的下限刺激可以有利地需要对各个神经的下限刺激,并且在臂丛神经处产生协同效果。在一些实施方式中,系统可以包括神经传导速度测量——通过在神经(一个或多个)的远侧部分上施用刺激源以及在该神经(一个或多个)的近侧部分上施用测量电极以测量个体的神经传导速度和基于个体化测量结果而改变定时延迟。

[0129] 在一些实施方式中,系统可以包括电极配置,从而以交替模式刺激神经(例如,桡神经、正中神经和/或尺神经),该交替模式可以是节律性的或伪随机的。对于节律性交替模式,交替频率可以在1-100Hz的范围内,这已显示通过促进皮层脊髓回路的可塑性来提高治疗效率。在一些实施方式中,装置实施方式可以包括电极配置以使神经(例如桡神经、正中神经和/或尺神经)刺激交替和调节刺激参数(例如,刺激频率、交替频率、刺激持续时间、日刺激时间)——基于自主神经平衡的评估,例如,通过测量心率变异性(HRV)和以绝对低频(LF)对绝对高频(HF)功率之比或测量的HRV的LF/HF之比来分析交感迷走平衡,如本文其他位置所述。

[0130] 图5A-5I示例了两部分式治疗系统的另一实施方式,其包括一次性带500和可以被可逆地附接到一次性带500的治疗单元502。一次性带500可具有两个或更多个电极504,该电极504被布置在带的皮肤朝向或内侧表面上;以及接收器506或接收部分,用于可逆地接收治疗单元502。带500内是形成柔性电路505的导线和/或导电迹线(traces),该柔性电路505从电极504延伸到接收器506,用于在治疗单元502被设置在接收器506中时将电极504电连接到治疗单元502。在一些实施方式中,柔性电路505的导线和/或导电迹线以波形或起伏样式布置,以提高其弯曲能力。在如图5所示的一些实施方式中,接收器506可具有一个或多个电触点,例如一个或多个销孔507,用于接收来自治疗单元502的一个或多个互补的电接触部,如销509。柔性电路505可以延伸到销孔507,使得在将销插入销孔中时形成电连接。在一些实施方式中,如图5G-5I所示,接收器506可具有夹具、保持凸缘(lip)、磁体、卡扣配合、扭转配合、钩、闩锁、滑动机构或用于将治疗单元502可逆地固定至带500的其他固定特征。图5G示例了夹具511,其可以加载弹簧或不加载弹簧以形成治疗单元502周围的卡扣配合。图5H示例了接收器开口周围的柔性凸缘513,其可用于在将治疗单元502插入接收器506之后保持治疗单元502。图5I示例了磁体515,其可以在治疗单元502和接收器中被布置在互

补位置。在一些实施方式中,夹具、磁体、卡扣配合机构、扭转配合机构、钩或其他固定特征由金属或一些其他导电材料制成,并且可以经由导线和/或导电迹线而电连接至电极。电极504可以是干电极或可以覆有导电凝胶。

[0131] 在一些实施方式中,治疗单元502可包括可为可再充电的电池和将电刺激通过电极递送至患者神经的电子装置(electronics)。电子装置可以包括刺激器和微控制器,并且还可以包括存储器和一个或多个传感器,如血压传感器和/或用于测量心率和/或心率变异性和/或皮肤电反应的传感器、或者一个、两个或更多个ECG电极以测量不同步性(dyssynchrony)。在一些实施方式中,该装置能够感测电极的阻抗,以评估电极到皮肤界面的完整性。在一些实施方式中,可以存在电指示(例如,芯片的读取、传感器在连接器上的推入等)以检测带与治疗单元之间的连接完整性。在一些实施方式中,治疗单元502可具有一个或多个LED、微型OLED屏幕、LCS或指示器501,其可指示治疗单元502的状态,如治疗单元502是否连接至带500,治疗单元502电池中剩余的电力,是否正在递送刺激,刺激水平,是否正在传输数据,是否正在进行传感器测量,是否正在执行校准例程,是否正在初始化治疗单元502,治疗单元502是否与其他装置如智能手表和/或智能电话配对,电池是否正在被充电等。在一些实施方式中,治疗单元502还可包括用户界面503,如一个或多个按钮。

[0132] 图5B示例了包括可以被发送给用户的腕戴装置的套件(kit)。该套件可包含具有不同尺寸、形状、颜色等的多个带500,以适应具有不同腕部尺寸或其他身体部位尺寸(如踝、臂、手指和腿)的患者和适应不同类型的被连接附件如辅助显示器(例如智能手表)。在一些实施方式中,该套件具有三个带以适应大多数腕部尺寸。在一些实施方式中,套件具有两个带以覆盖大多数尺寸。另外,套件可包含一个或多个电子单元502。如果套件中提供了多个电子单元502,则不同的电子单元502的电池容量可不同,以适应不同的使用类型。例如,相对低容量的电池可以用于按需刺激,而相对高容量的电池可以用于由微控制器驱动的自动和/或响应性刺激。在一些实施方式中,提供仅单个电子单元。在其他实施方式中,提供多个电子单元,同时提供单个频带。套件还可以包括充电器508,以为治疗单元502充电。在一些实施方式中,充电器508可以对治疗单元502感应充电。在其他实施方式中,充电器508可以用可以插入治疗单元中的电力端口中的充电线对治疗单元充电。在一些实施方式中,治疗单元502可以与充电器508对接以进行充电。

[0133] 图5C示例了这样的实施方式:其中智能手表510如Apple Watch被可逆地或永久地固定到带500,带500也可以具有治疗单元502。在一些实施方式中,智能手表510可以为治疗单元502提供显示器和用户界面。智能手表510可以与治疗单元502无线地通信——如通过蓝牙或Wi-Fi,或者通过直接连接(通过智能手表中的数据端口和治疗单元502中的数据端口)通信。在一些实施方式中,电子单元502和/或智能手表510可以与智能电话512通信,如本文所述,以传输数据或更新治疗单元502和/或智能手表510上的软件和/或刺激参数。在一些实施方式中,带500和治疗单元502被永久地固定或集成在一起,而智能手表510可逆地可附接到带500。智能电话512和/或智能手表510可以包括应用,该应用可以通过云或计算机下载,被配置以与治疗单元502联系(interface)。

[0134] 图5D和5E示例了可穿戴的两部分系统可以被全天穿戴和使用。当治疗单元的电池中剩余的电力低时,可以用充电器508为治疗单元502再充电。充电可以在晚上或电池低(电量)时或需要时进行。在一些实施方式中,可以在充电之前将治疗单元从带移除。在一些实

施方式中,用户可以将低电量治疗单元换成高电量治疗单元,使得用户可以始终穿戴治疗单元。

[0135] 在一些实施方式中,图5B中所示的套件可用作诊断试验套件。患者可以初始穿戴治疗系统约至少约或不超过约1天至约90天,或约或至少约1、2、3、4、5、6、9、12或更多个月,或预定的时间长度。该初始时段用于通过治疗单元和/或带中的传感器收集数据以表征患者的症状或其他相关度量或其他疾病变量,以及评估试验期间患者对治疗的响应以确定患者对各种治疗的响应程度。传感器数据可以被存储在治疗单元的存储器中,和/或可以通过网络被传输到云或服务器或其他计算装置,其可以被患者的医生、公司或其他第三方访问。

[0136] 图6示例了利用可穿戴治疗装置治疗偏头痛或其他头痛状况的系统的实施方式。如上所述,治疗装置可具有两个部分,带500和治疗单元502。基站600,其可以替代上述套件中的充电器,可以被用于给治疗装置充电并且接收数据和将数据传输到治疗装置和云602。基站600和治疗装置之间的通信可以是无线的,如通过蓝牙和/或Wi-Fi,并且基站600和云602之间的通信可以通过蜂窝网络(cellular network),利用3G或4G连接,或通过有线连接到互联网,例如利用DSL或电缆或以太网。医师或其他用户可以使用在线门户或医师网络门户604查看和/或检索存储在云602上的数据。另外,医师可以利用网络门户604通过云602和基站600制定和/或修改治疗单元502上的治疗方案。

[0137] 在一些实施方式中,基站600用于接收和传输相对大量的可能需要高带宽的数据,如来自治疗装置的原始数据的传输,其可能是约10到100Mb/天,或者约10、20、30、40或50Mb/天。在一些实施方式中,数据可以被存储在基站600的存储器中,并随传输带宽规模扩大(scaling up)以其他间隔(例如每周一次或每周两次)传输。原始数据的高带宽传输可以在每天在治疗装置被充电时进行,如在夜间在常规充电期间。在一些实施方式中,原始数据可以被云和/或医师处理成处理后的数据并送回治疗装置。

[0138] 在一些实施方式中,该系统可以任选地包括便携式计算装置606,如智能电话或平板电脑,以为患者提供辅助显示器和用户界面和运行应用以更容易地控制治疗装置和查看原始的和处理后的数据。便携式计算装置可用于对治疗装置进行患者或医生的调整,如调整刺激参数和用药,并可从治疗装置接收装置状态数据,包括与装置相关的数据,如装置何时被使用、错误、治疗参数(如振幅)以及其何时被设置和交付(递送,delivered)。在一些实施方式中,便携式计算装置606可以例如通过蜂窝网络和/或通过互联网连接利用Wi-Fi从云602接收处理后的数据。

[0139] 图7示例了可以被包括在治疗单元700、带702和基站704中的各种部件。这些部件在上文和下文以一个具体的实施方式被详细描述。例如,治疗单元700包括一个或多个指示器706——其可以是LED,以及用户界面708——其可以是例如按钮。治疗单元700还可以具有带有刺激电子装置的刺激器710,并且可以包括测量电流和电压的能力。治疗单元700还可以具有电池712,其可以是可再充电的并且可以用充电电路714再充电,该充电电路714可以是感应型的。治疗单元710可以进一步包括处理器716和存储器718以存储和执行程序和指令,以完成本文描述的功能。治疗单元710还可以包括传感器720如血压传感器,以及通信模块722,该通信模块722可以是无线的并且可以与基站704和/或辅助显示/计算装置通信。

[0140] 带702可以具有电极724,并且还可以包括存储器以存储识别信息,或者可以包括一些其他形式的标识符726,如本文所述。

[0141] 基站704可以包括充电电路728,其也可以是感应型的并且可以将电力传输到治疗单元700上的互补充电电路714。基站704还可以具有用于存储和执行指令和程序的处理器和存储器。基站704可以进一步包括通信模块732,其可以是蜂窝的,以与云进行通信;以及另一通信模块734,其可以是无线的并且用于与治疗单元通信。

[0142] 在一些实施方式中,该装置可以是生物传感器,如穿戴在身体上的心率或呼吸监测器,其可以包括集成的神经刺激器。在一些实施方式中,神经刺激器和传感器装置可以是无线通信的单独的装置。在一些实施方式中,该装置可以经过数分钟、数小时、数天、数周和/或数月的过程测量生物学测量结果,以确定患者的状况是否在增加、减少或保持相同。在一些实施方式中,测量结果是经过(时间)窗而时间平均化的,该(时间)窗可以是数天、数周或数月。在一些实施方式中,可以使用诸如运动传感器、IMU或GPS的传感器来检测患者活动,其可以影响其他测量结果。然而,一些实施方式不包括任何运动传感器。在一些实施方式中,传感器可以是测量皮肤电反应的电极,其可以与压力(已知的偏头痛或头痛触发因素)相关。在一些实施方式中,每天在相同时间在相同的条件下收集测量结果,以提高测量结果一致性和减少变异性。在一些实施方式中,将刺激器施用到一个腕或臂或耳以刺激臂中的一个周围神经,如正中神经或ABVN,或特定神经位置,如穴位压点(acu-pressure point)或经络。

[0143] 在其他实施方式中,将刺激器施用到两个腕/臂或耳,以双侧地刺激腕和/或手臂中的神经,如正中神经或穴位压点,如图8A和8B所示。在一些实施方式中,该装置可以被戴在腕部、前臂或上臂周围,或在膝盖以下、膝盖以上、或在脚踝附近的腿部周围,或在耳朵中或在耳屏上。在一些实施方式中,这两个双侧装置可以被同时操作以同时刺激两个神经。每个装置的刺激参数可相同或可不同。这两个装置可以处于无线通信,以使装置之间波形同步或偏移。在一些实施方式中,这两个双侧装置可以以交替的方式操作,使得一次仅一个装置递送刺激。交替的装置可以以每小时、每天、每周或每月为基础交替刺激;并且交替的频率可以根据传感器度量而被修改。

[0144] 在一些实施方式中,本文描述的装置的刺激参数的幅度在约1mA至约20mA之间,如在约1mA至约10mA之间,或在约2mA至约5mA之间。在一些实施方式中,频率可以在约1Hz至约100kHz之间,在约1Hz至约150Hz之间,或者在约1Hz至约10Hz之间。在一些实施方式中,脉冲宽度可以是约10 μ s到约1000 μ s。在一些实施方式中,脉冲间隔可以是约0 μ s到约1000 μ s。在一些实施方式中,频率可以是高频刺激,并且包括约100Hz到约100kHz的频率。在一些实施方式中,刺激波形是双相的(即,脉冲的正向部分基本上紧随有脉冲的负向部分,或反之)或单相方波、正弦波、三角波或其他形状。其他实施方式可以包括曲线波形,其中可以存在直到最大振幅的攀升期(ramp up period)和/或从最大振幅起的缓降期(ramp down period)。在一些实施方式中,刺激是对称的或不对称的。在一些实施方式中,不对称波形可以被配置为是电荷平衡的,使得正向走向脉冲下方的面积可以等于负向走向脉冲下方的面积。在一些实施方式中,前导脉冲具有正极性或负极性。

[0145] 在一些实施方式中,系统不被配置以刺激三叉神经(并且方法不刺激三叉神经)。在一些实施方式中,系统不被配置以布置在前额、头部其他部分和/或颈部上(并且方法不涉及将刺激部件布置在前额、头部其他部分和/或颈部上)。在一些实施方式中,系统不包括自粘性电极。在一些实施方式中,系统的电极不被磁性地连接到刺激装置。在一些实施方式

中,系统和方法仅输送电能,如仅经皮电能,并且不涉及以下任何一种或多种:磁能(例如,包括经颅磁刺激(TMS))、超声能、RF能、微波能和/或热能)。在一些实施方式中,系统不包括任何植入的部件。在一些实施方式中,系统不被配置用于布置在上臂上(并且方法不涉及将刺激部件布置在上臂上)。然而,一些实施方式可以包括任何数量的本段前述特征。

[0146] 当特征或元件在本文中被称为在另一特征或元件“上”时,其可以是直接在另一特征或元件上,或者也可以存在中间特征和/或元件。相比之下,当特征或元件被称为“直接”在另一特征或元件“上”时,则不存在中间特征或元件。还应理解,当特征或元件被称为“连接”、“附接”或“联接”至另一特征或元件时,其可以是被直接连接、附接或联接至另一特征或元件,或者也可以存在中间特征或元件。相比之下,当特征或元件被称为“直接连接”、“直接附接”或“直接联接”至另一特征或元件时,不存在中间特征或元件。尽管关于一个实施方式进行了描述或示出,但如此描述或示出的特征和元件可以应用于其他实施方式。本领域技术人员还将理解,“相邻/邻近”另一特征设置的结构或特征的提及可具有与相邻特征重叠或位于相邻特征之下的部分。

[0147] 本文所使用的术语仅出于描述具体实施方式的目的,并不旨在限制本发明。例如,如本文所用,单数形式“一种(a)”、“一个(an)”和“该/所述(the)”意图还包括复数形式,除非上下文另有明确说明。将进一步理解,术语“包括”和/或“包含”在本说明书中使用时限定存在所述特征、步骤、操作、元件和/或部件,但不排除存在或添加一个或多个其他特征、步骤、操作、元件、部件和/或其群组。如本文所用,术语“和/或”包括相关列举项目中的一者或多者的任何和全部组合,并且可以简写为“/”。

[0148] 为了便于描述图中示例的一个元件或特征与其他元件(一个或多个)或特征(一个或多个)的关系的描述,本文中可以使用空间相对术语,如“下方”、“以下”、“下”、“上方”、“上”等。将理解,除了图中所描绘的定向之外,空间相对术语意图还涵盖装置在使用或操作中的不同定向。例如,如果附图中的装置被倒置,则被描述为在其他元件或特征“下方”或“之下”的元件将被定向为在其他元件或特征“上方”。因此,示例性术语“下方”可以兼而包括上方和下方定向。装置可以以其他方式定向(旋转90度或其他定向),并且本文所用的空间相对描述语被相应地解释。类似地,除非另有具体说明,术语“向上”、“向下”、“竖直(垂直,vertical)”、“水平”等在本文中仅以说明目的使用。

[0149] 尽管术语“第一”和“第二”可能在本文中被使用以描述各种特征/元件(包括步骤),但这些特征/元件不应受这些术语的限制,除非上下文另有说明。这些术语可以用于区分一个特征/元件与另一特征/元件。因此,在不脱离本发明的教导的情况下,下文讨论的第一特征/元件可以被称为第二特征/元件,并且类似地,下文讨论的第二特征/元件可以被称为第一特征/元件。

[0150] 贯穿本说明书和所附权利要求书,除非上下文另有要求,单词“包括”以及诸如“含有”和“包含”的变型意为各种部件可被共同用于方法和制品(例如,包括装置和方法在内的组合物和设备)中。例如,术语“包括”将被理解为暗示包括任何所述元件或步骤,但是不排除任何其他元件或步骤。但是,一些实施方式可以由本文公开的任何数量的所述元件或步骤组成或主要由其组成。

[0151] 如本文在说明书和权利要求书中所用,包括如在实施例中所的,并且除非另有明确规定,所有数值可以被读作如同前有单词“约”或“大约”,即使该术语并未明确出现。短语

“约”或“大约”可在描述量级和/或位置时使用以指示所述值和/或位置处于合理预期的数值和/或位置范围内。例如，数值可以具有这样的数值：是所述数值(或数值范围)的 $\pm 0.1\%$ 、所述数值(或数值范围)的 $\pm 1\%$ 、所述数值(或数值范围)的 $\pm 2\%$ 、所述数值(或数值范围)的 $\pm 5\%$ 、所述数值(或数值范围)的 $\pm 10\%$ 等。除非上下文另有说明，本文给出的任何数值也应被理解为包括约或大约该值。例如，如果数值“10”被公开，则“约10”也被公开。本文所述的任何数值范围意图包括其中包含的所有子范围。还应理解，当一个数值被公开时，“小于或等于”该数值的数值、“大于或等于该数值”的数值以及数值之间的可能范围也被公开，如本领域技术人员适当理解的。例如，如果数值“X”被公开，则“小于或等于X”以及“大于或等于X”(例如，其中X是数值)也被公开。还应理解，贯穿本申请，数据以多种不同的格式被提供，并且该数据表示端点和起点以及数据点的任何组合的范围。例如，如果具体数据点“10”和具体数据点“15”被公开，则应理解，大于、大于或等于、小于、小于或等于以及等于10和15以及10和15之间被视为也已被公开。还应理解，两个具体单位之间的每个单位也被公开。例如，如果10和15被公开，则11、12、13和14也被公开。

[0152] 尽管上文描述了各种示例性实施方式，但是在不脱离如权利要求所描述的本发明的范围的情况下，可以对各种实施方式进行多种改变中的任一种。例如，各种所述方法步骤的执行顺序就可以通常在替代实施方式中改变，并且在其他替代实施方式中，一个或多个方法步骤可被全部跳过。各种装置和系统实施方式的任选特征可被包括在一些实施方式中，而不被包括在其他实施方式中。因此，前文描述主要以示例目的被提供，并且不应解释为如其在权利要求中被提出般限制本发明的范围。

[0153] 本文包括的实例和示例通过示例而非限制的方式示出了本主题可实践的具体实施方式。如述，其他实施方式可以被采用和由其衍生，从而可以在不脱离本公开的范围的情况下进行结构和逻辑替换和改变。本发明主题的这些实施方式在本文中可以单独地或共同地用术语“发明”指代，这仅出于方便目的并且不意图自愿将本申请的范围限于任何单个发明或发明思路，如果多于一个事实上被公开。因此，尽管本文已经示例和描述了具体实施方式，但经计算实现相同目的的任何布置都可以代替所示具体实施方式。本公开旨在覆盖各种实施方式的任何和所有调整或变型。在阅读以上描述后，以上实施方式的组合以及本文中未具体描述的其他实施方式对于本领域技术人员将是显而易见的。本文所公开的方法包括从业者采取的某些操作；但是，其也可以包括这些操作的任何第三方指令，无论是明示还是暗示。例如，诸如“透皮地刺激传入周围神经”的操作包括“指示刺激传入周围神经”。

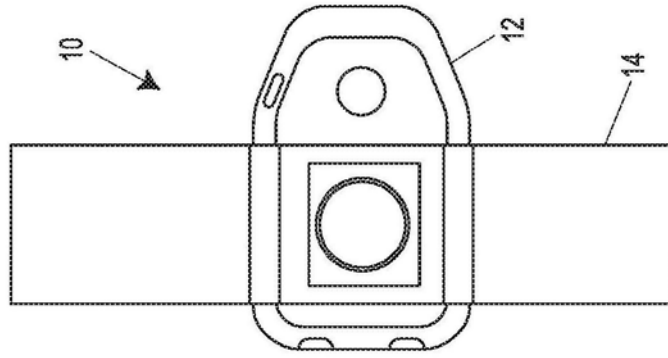


图1A

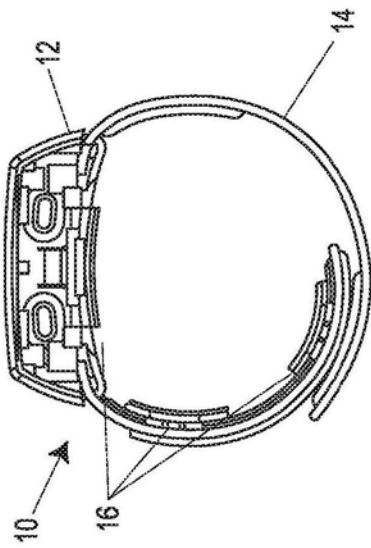


图1D

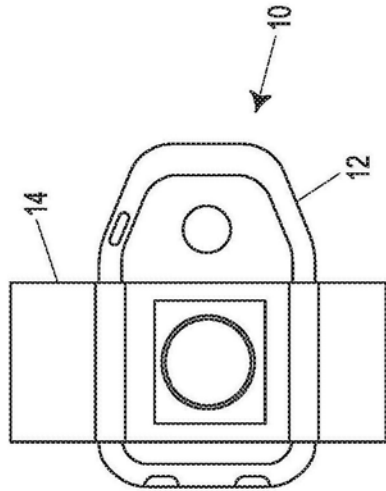


图1B

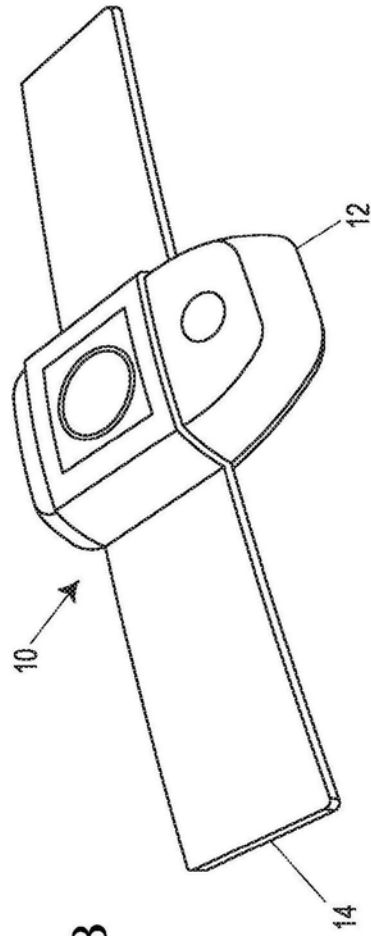


图1C

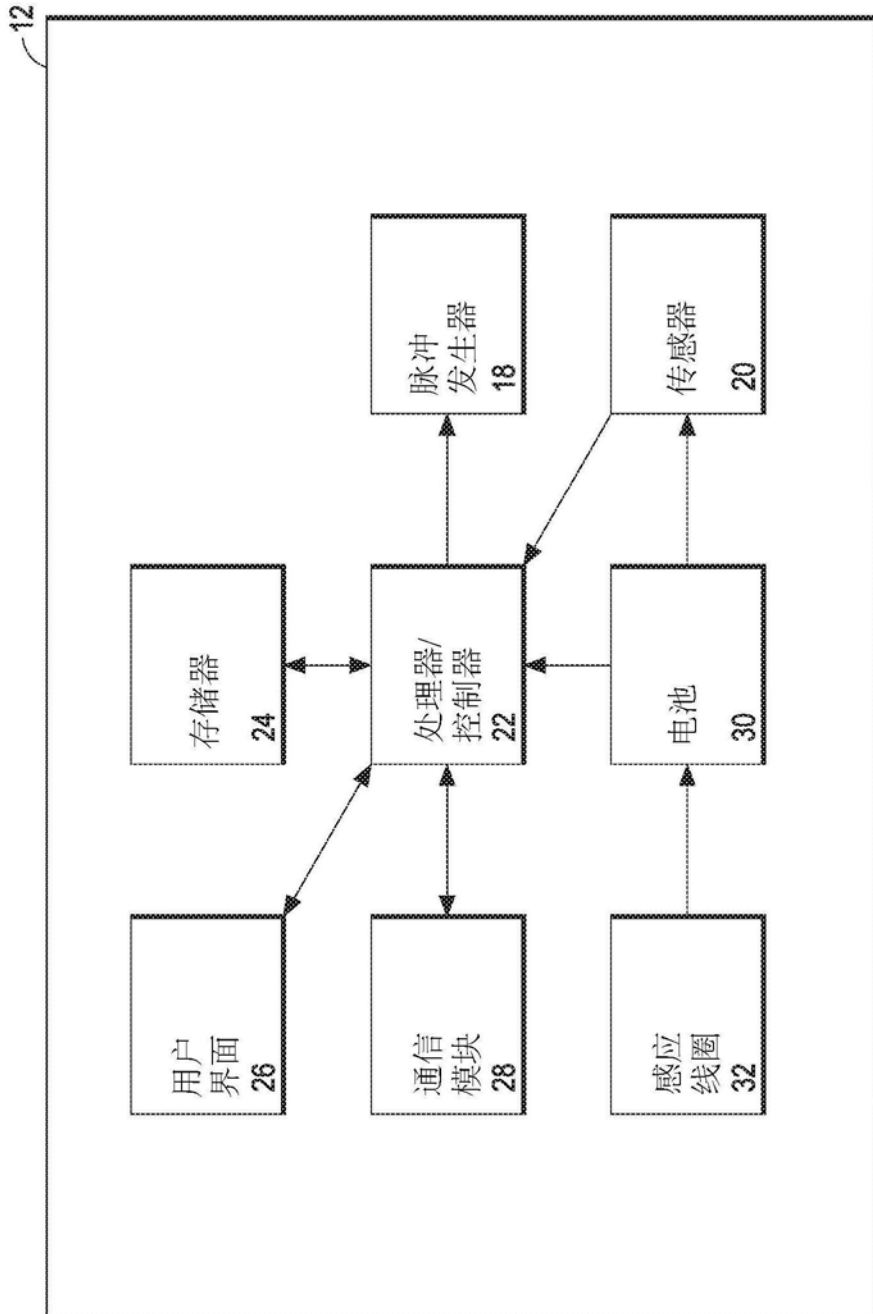


图1E

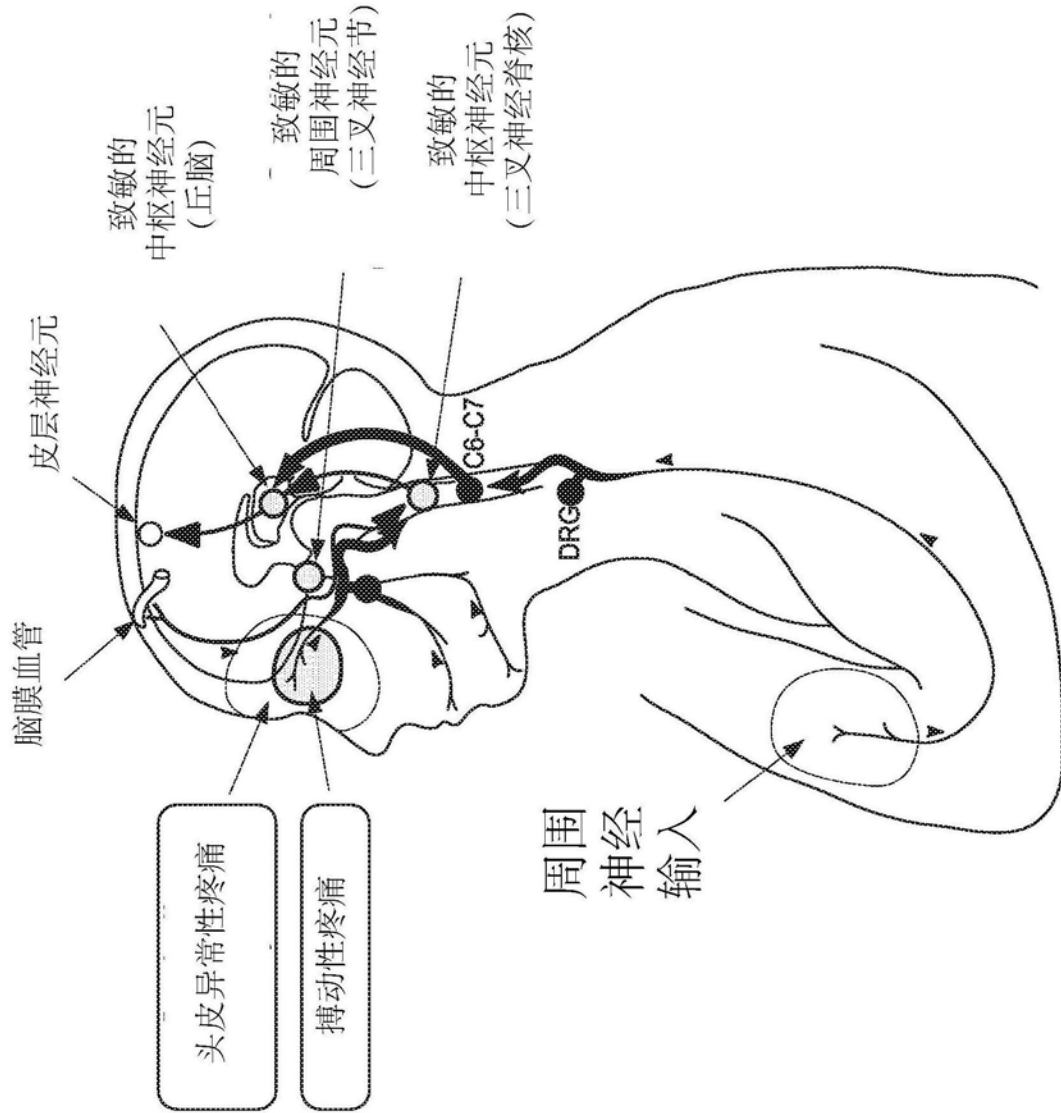
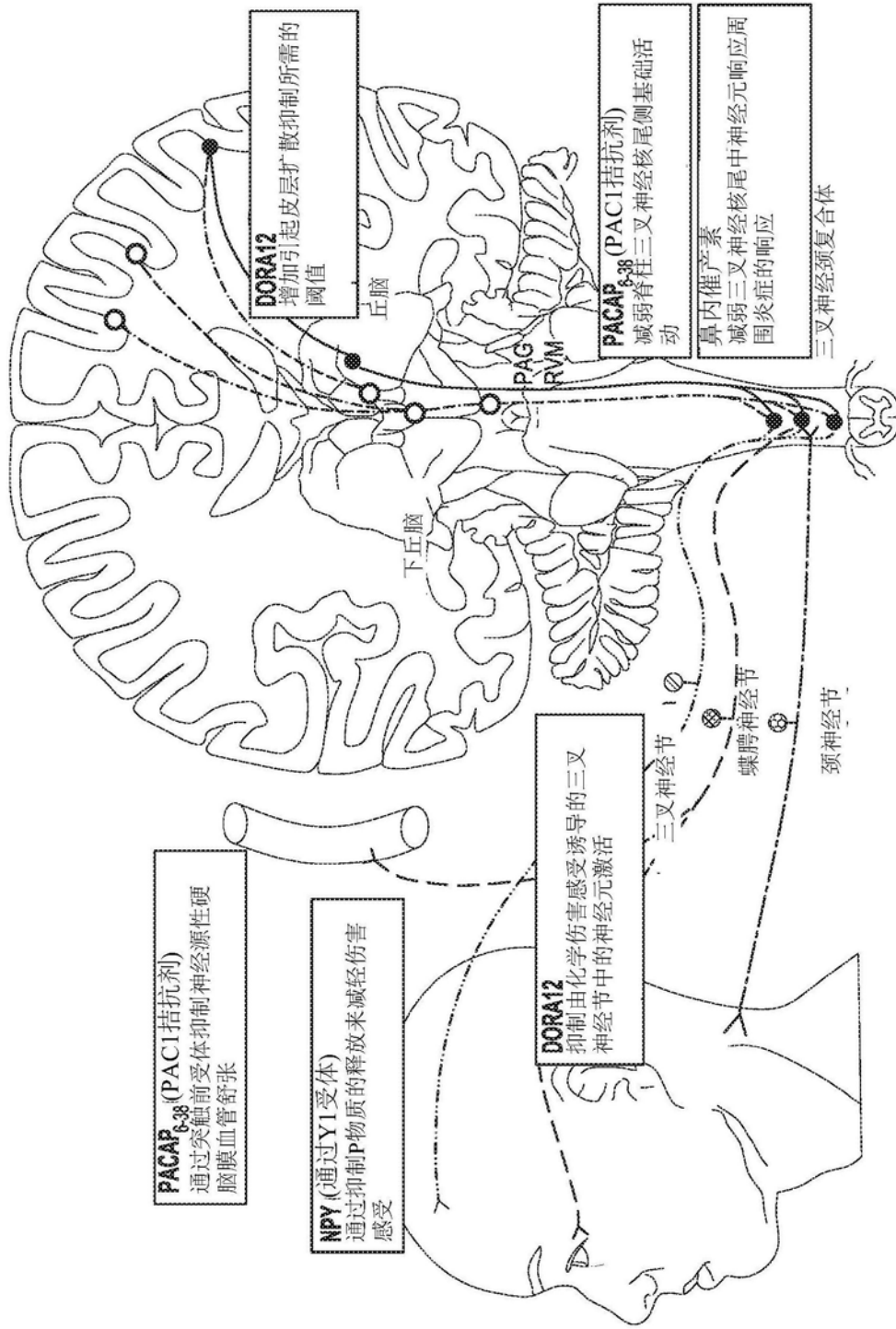
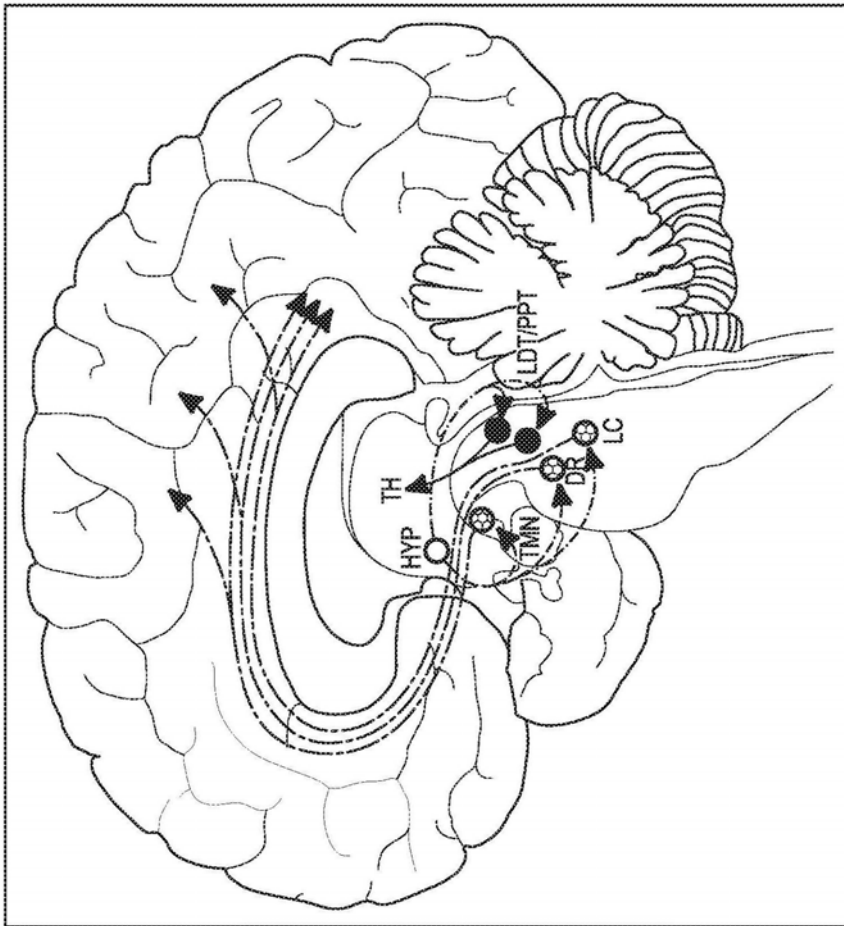


图1F



下丘脑药理学干预对偏头痛相关的脑处理的影响。PACAP=垂体腺苷酸环化酶激活肽1;DORA=硬脑膜食欲肽受体拮抗剂;PAG=导水管周围灰质;RVM=延脑头端腹内侧面

图1G



-提升唤醒促进网络的食欲肽能调控。下丘脑的食欲肽能神经元(红色)发送兴奋性投影至唤醒促进单胺能核(绿色)和背外侧被盖(LDT)/脚桥被盖(PPT)核(蓝色)。由此,食欲肽能神经元加强唤醒网络,并且在发作性睡眠中证明了这种调控性控制丧失,从而使睡眠唤醒调控被分裂。食欲肽投影在调节唤醒中的作用突显了其在偏头痛患者的唤醒不足(疲劳)中的潜在作用。因此,下丘脑的食欲肽能信号改变会使唤醒促进网络失稳,导致疲劳,这得到硬脑膜食欲肽受体拮抗剂的已知嗜睡作用的进一步支持。

图1H

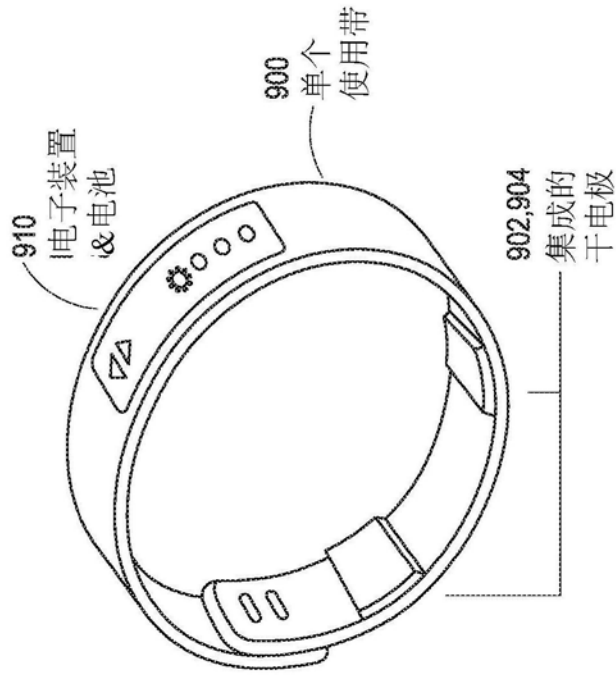


图2A

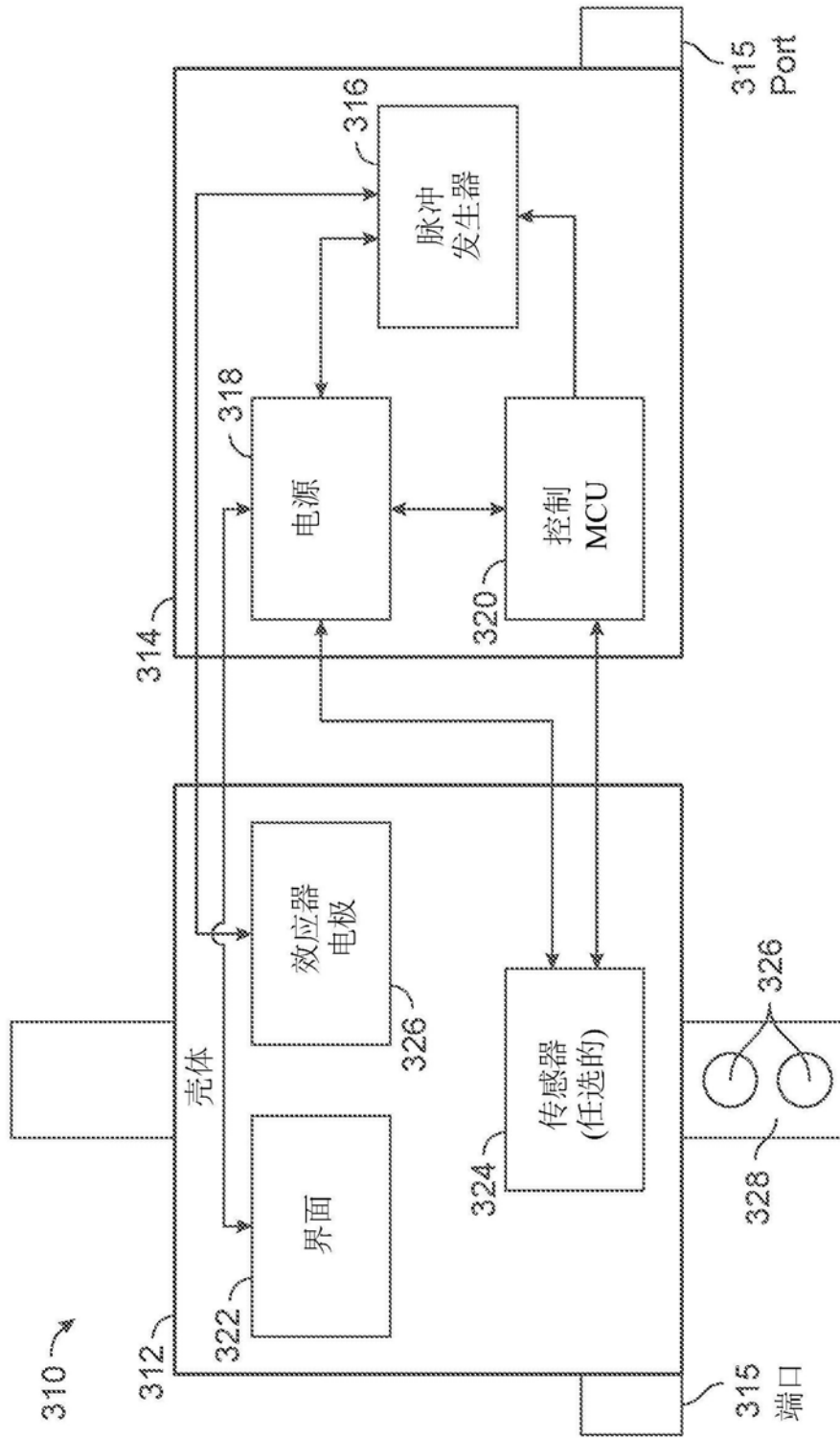


图3A

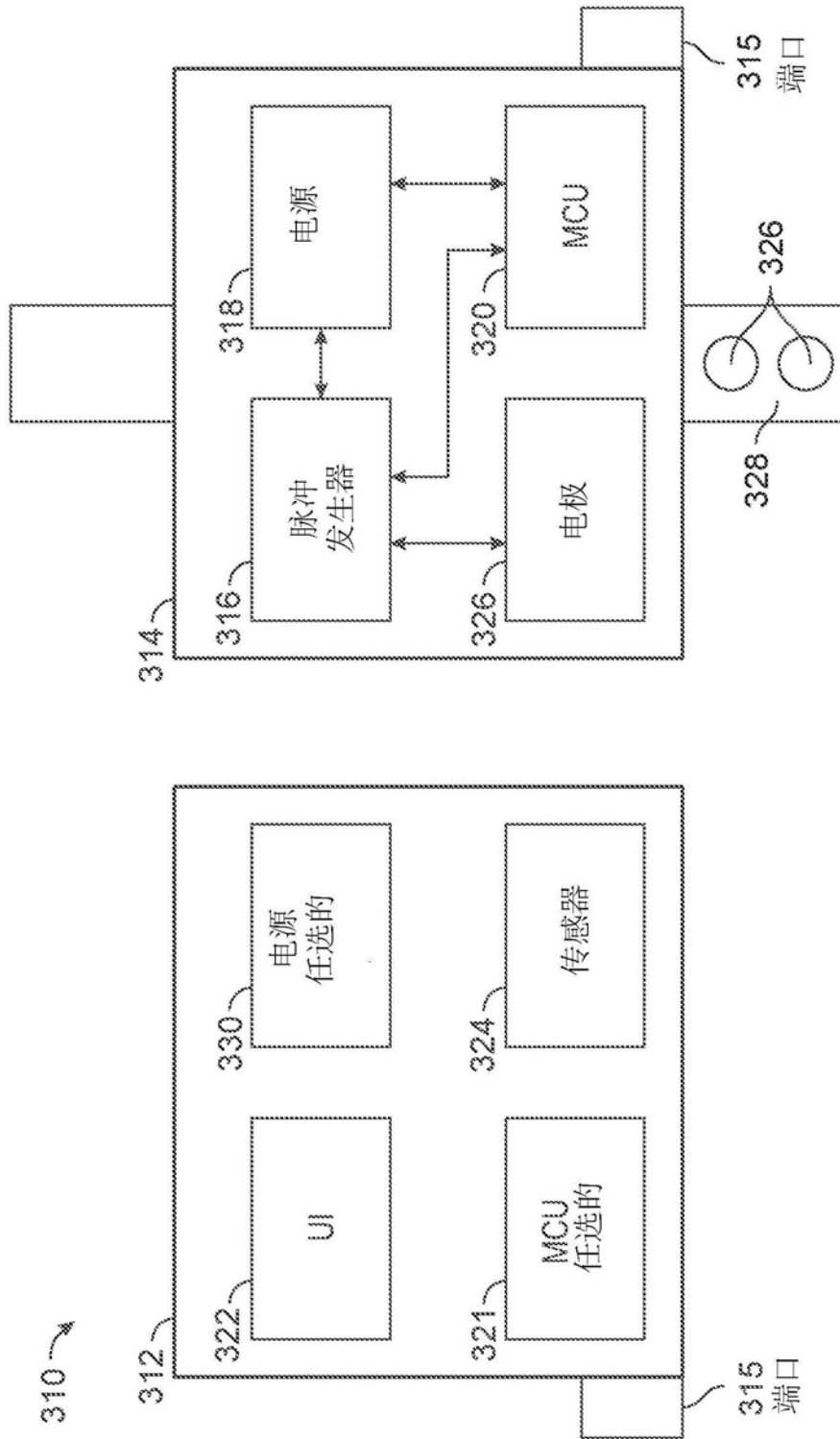


图3B

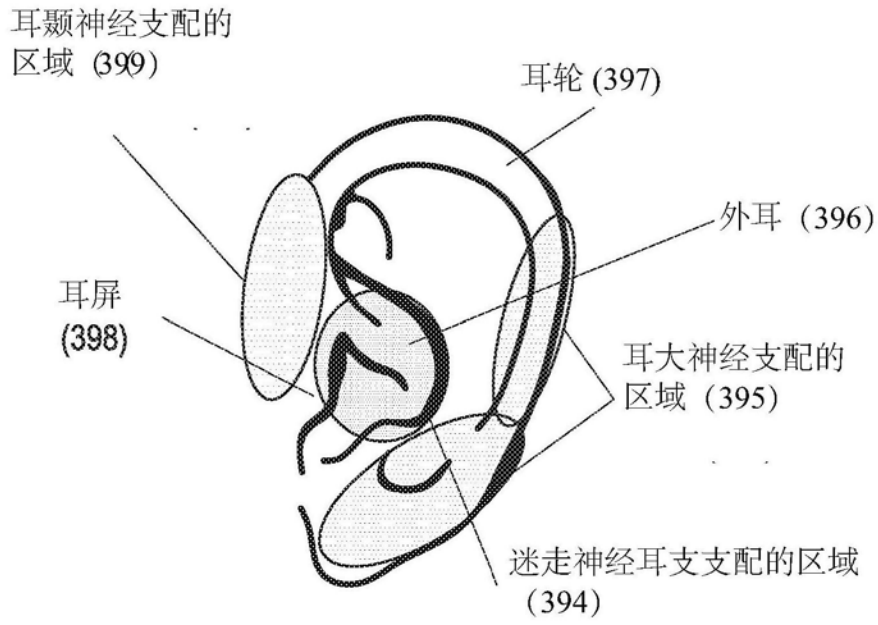


图3C

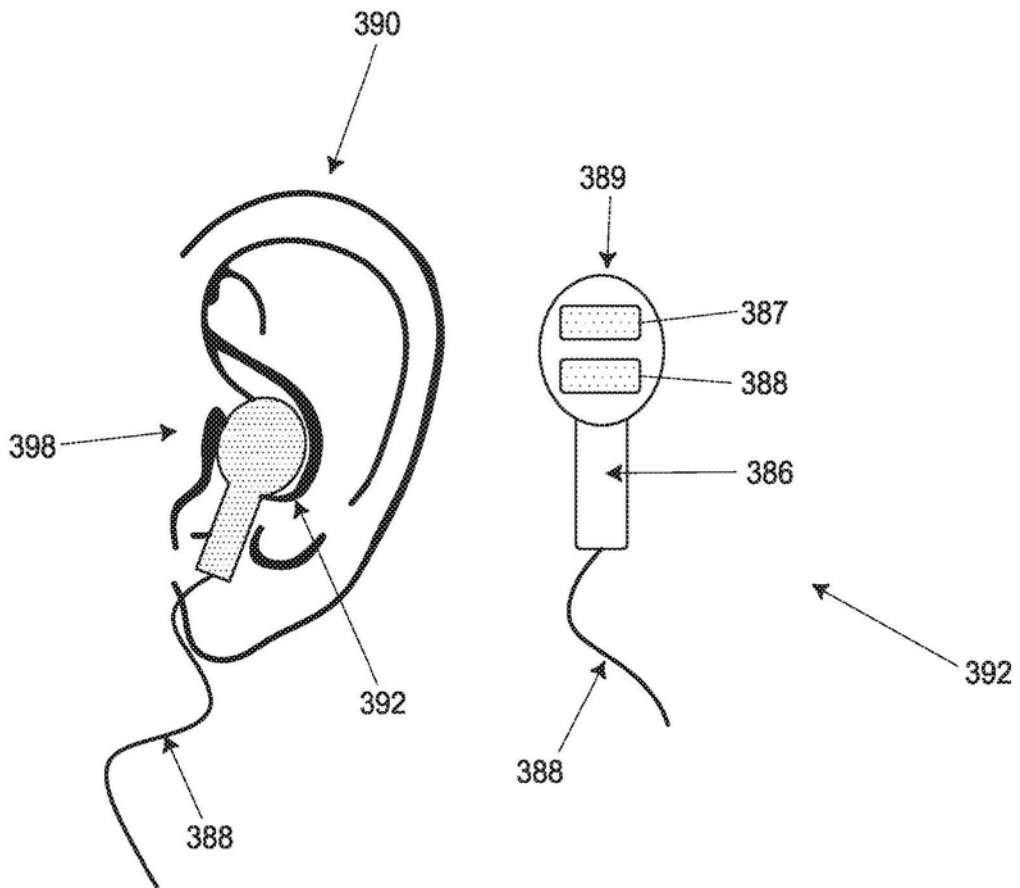


图3D



图4A

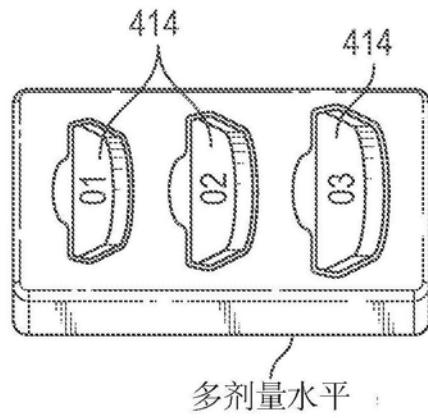


图4B

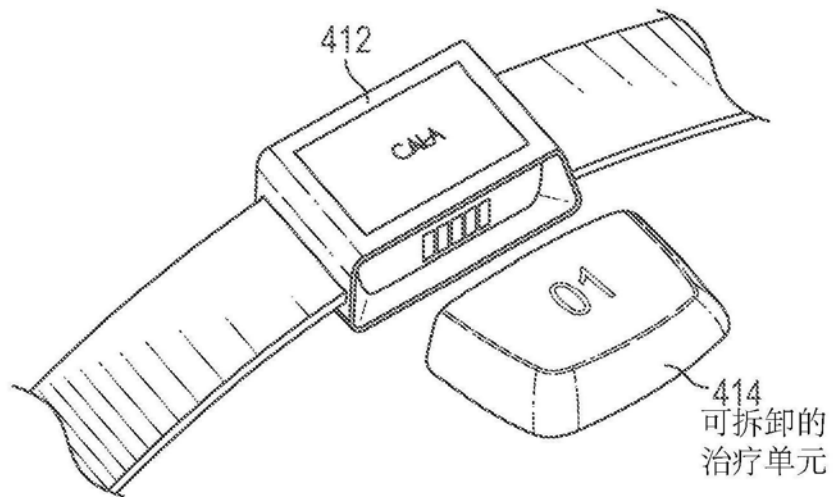


图4C

治疗单元的
承载箱

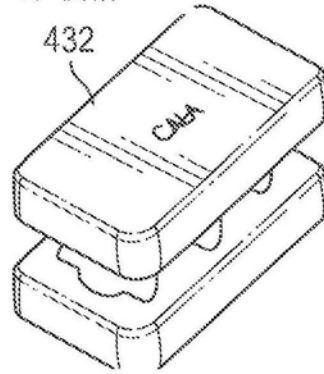


图4D

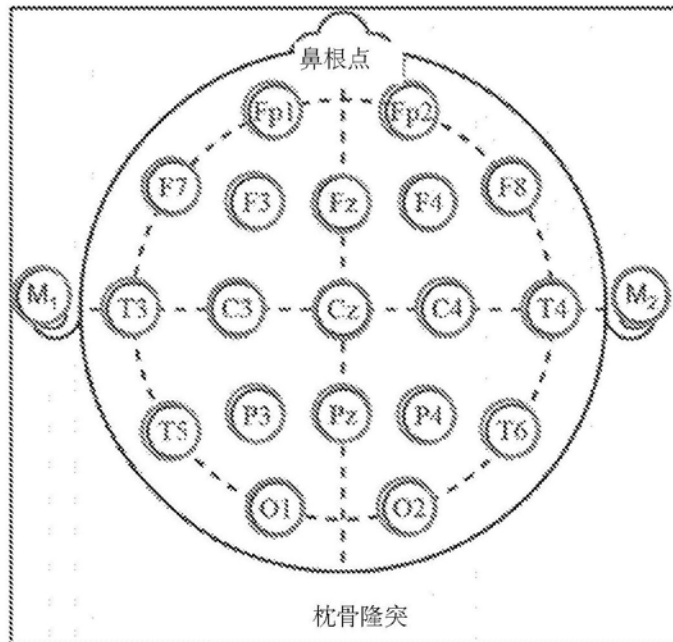


图4E

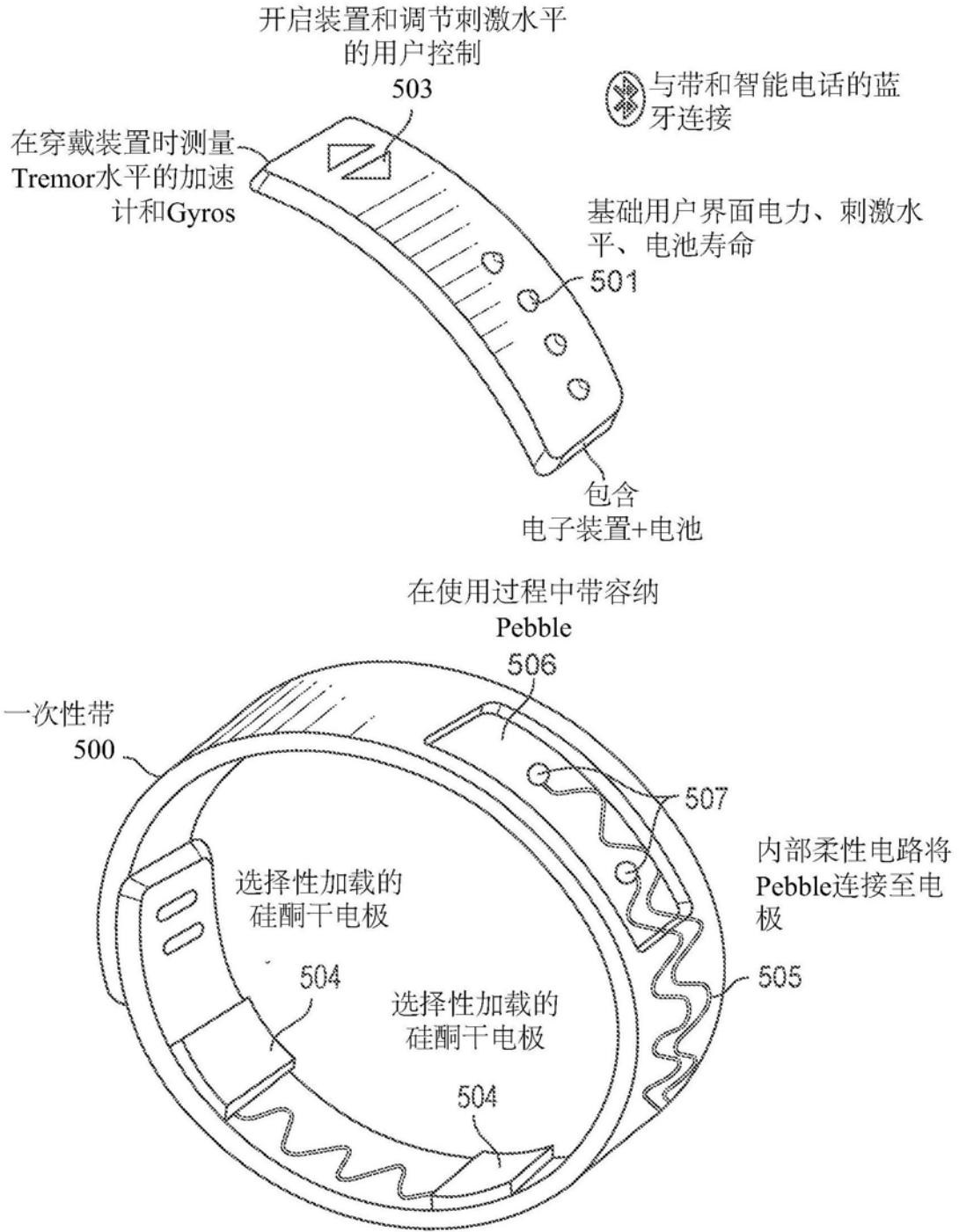


图5A

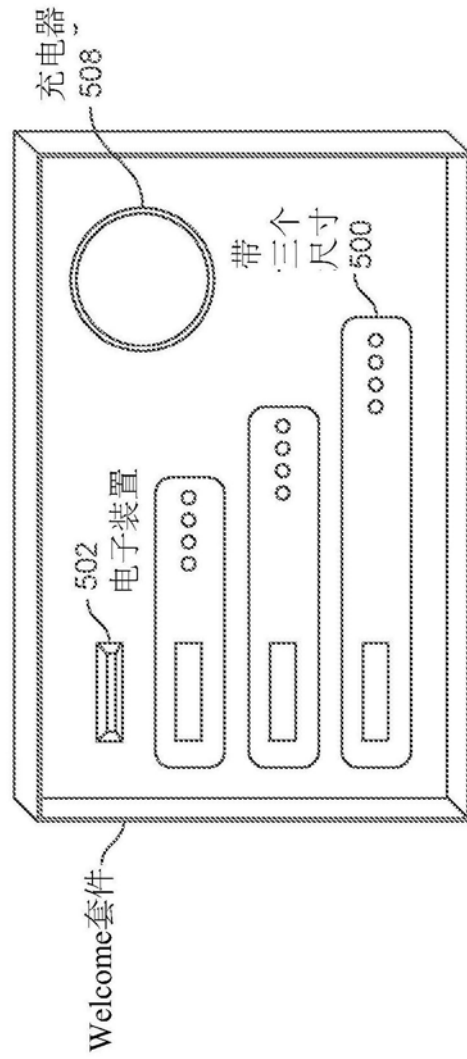


图5B

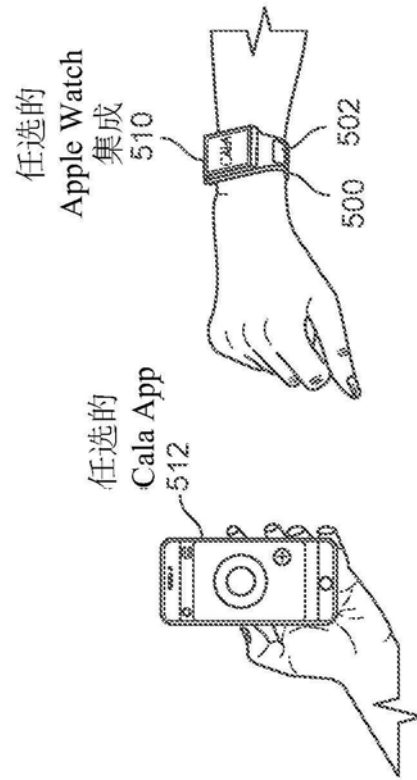


图5C

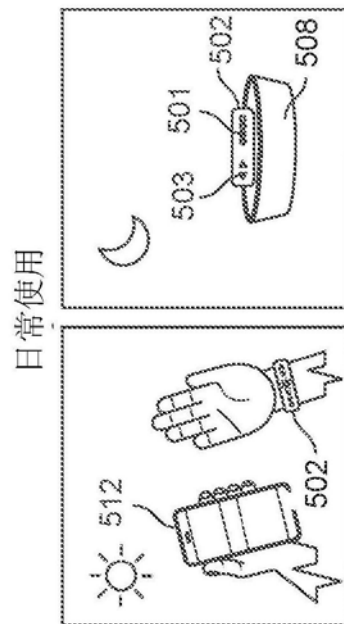


图5D

图5E

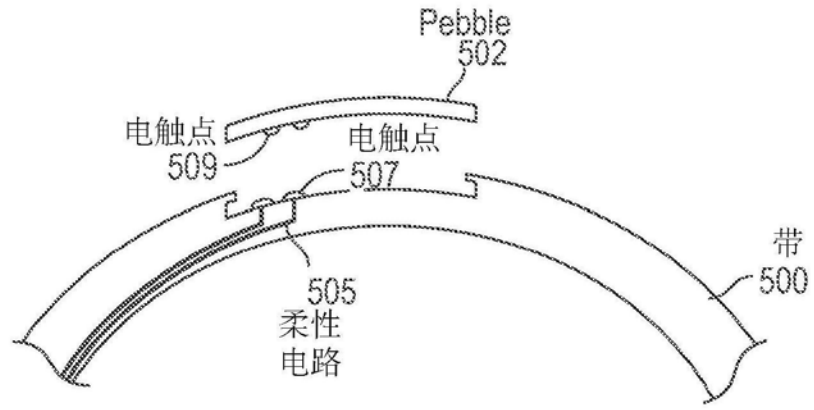


图5F

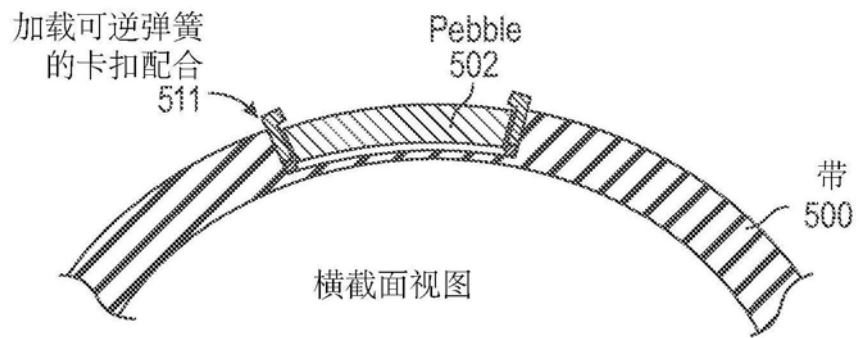


图5G

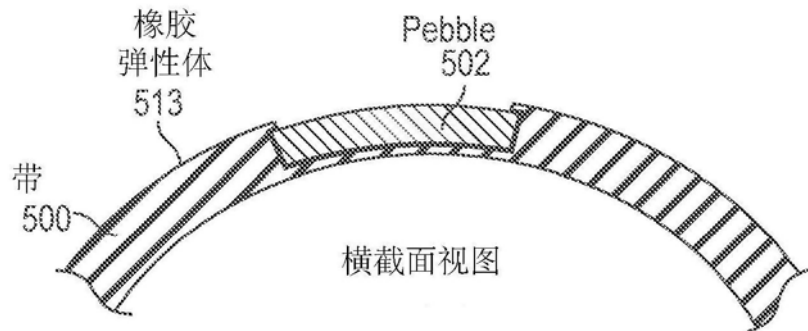


图5H

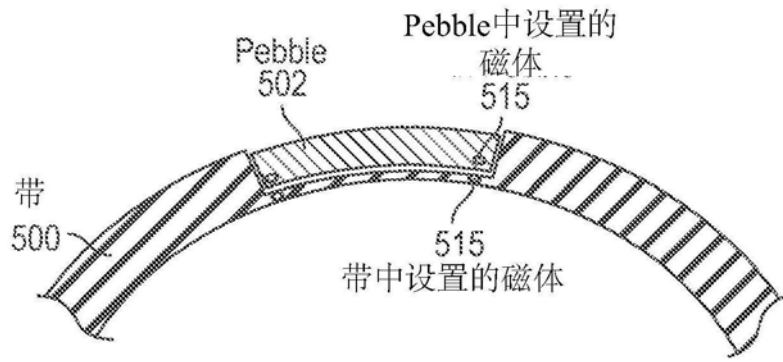


图5I

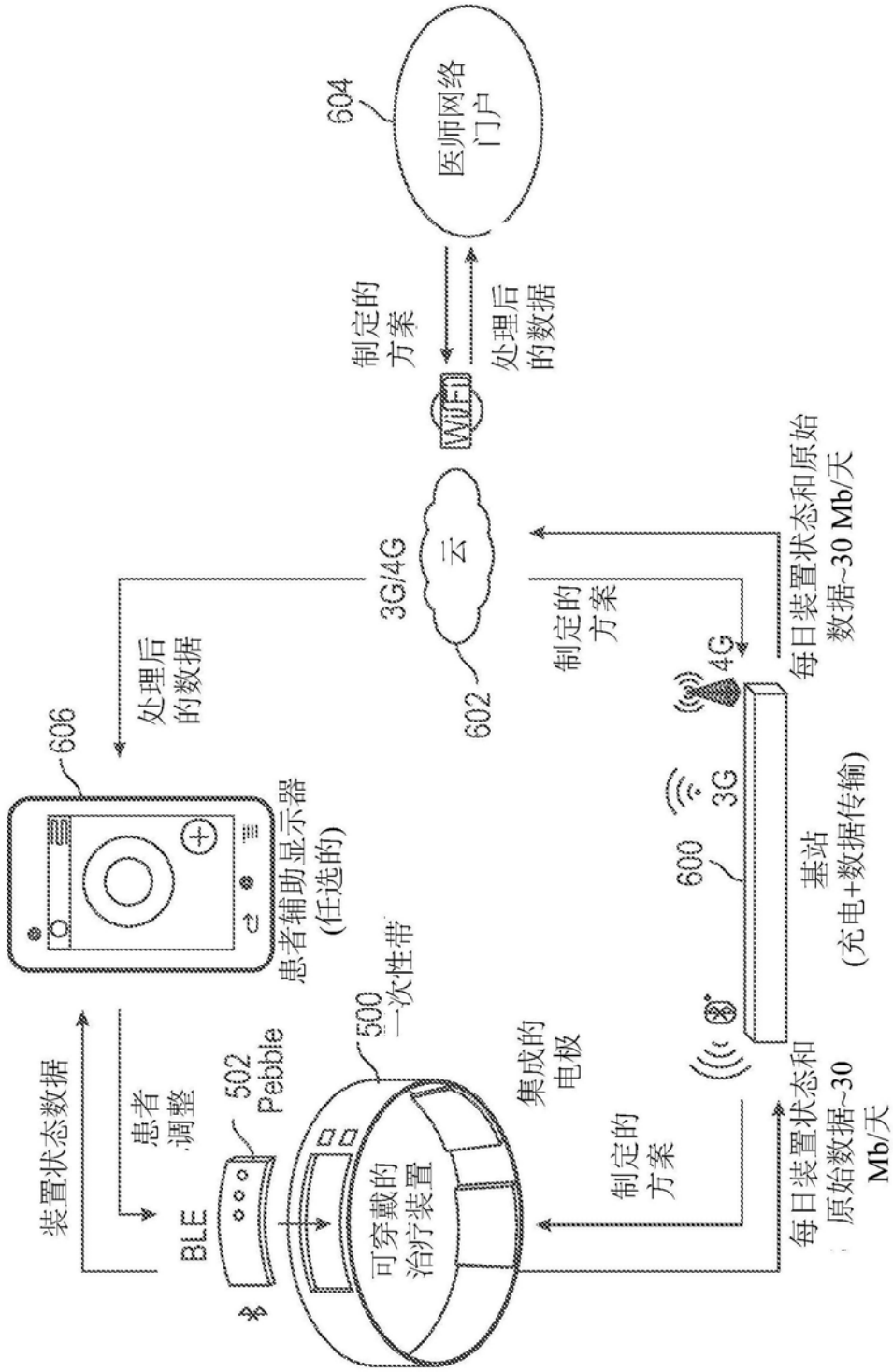


图6

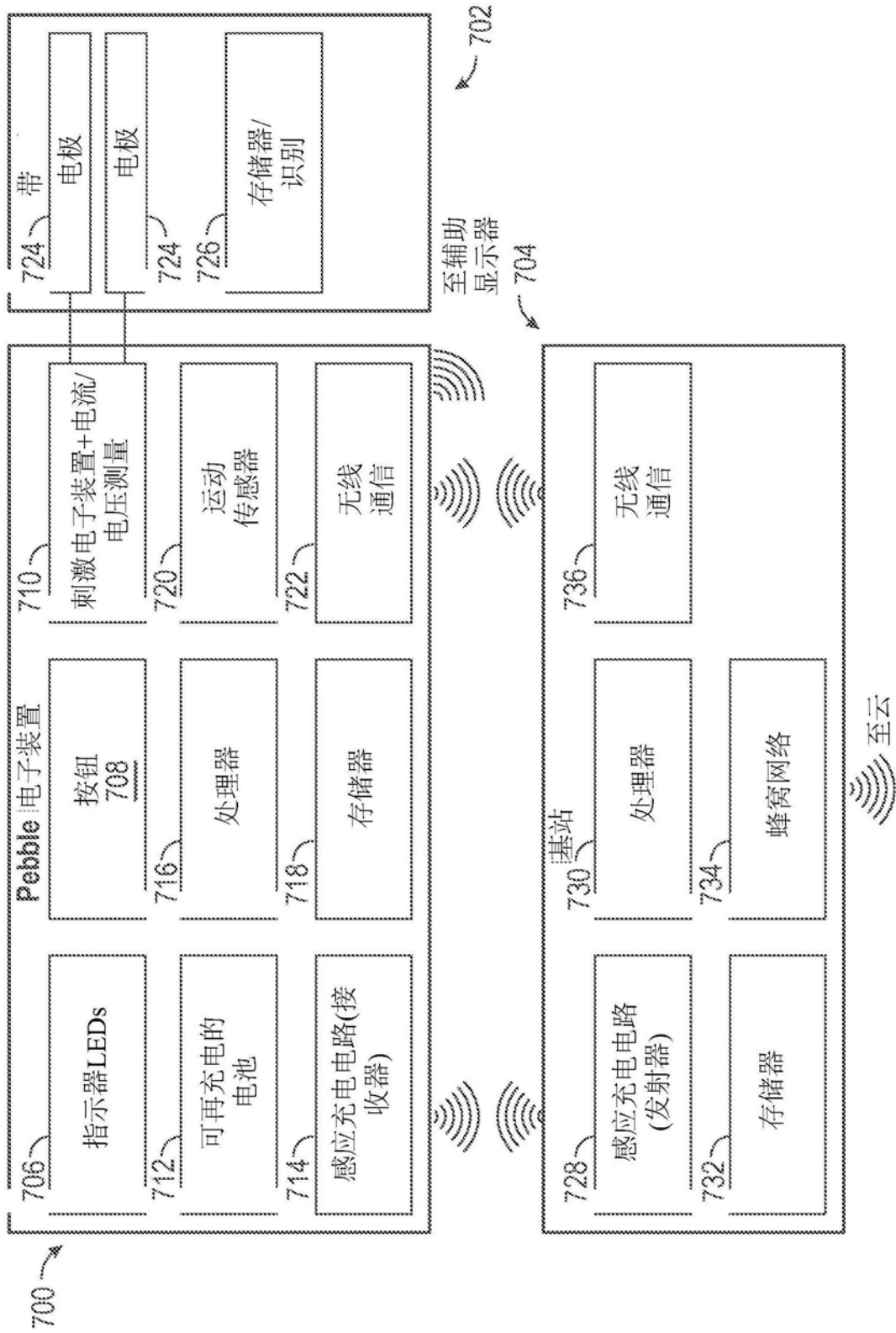
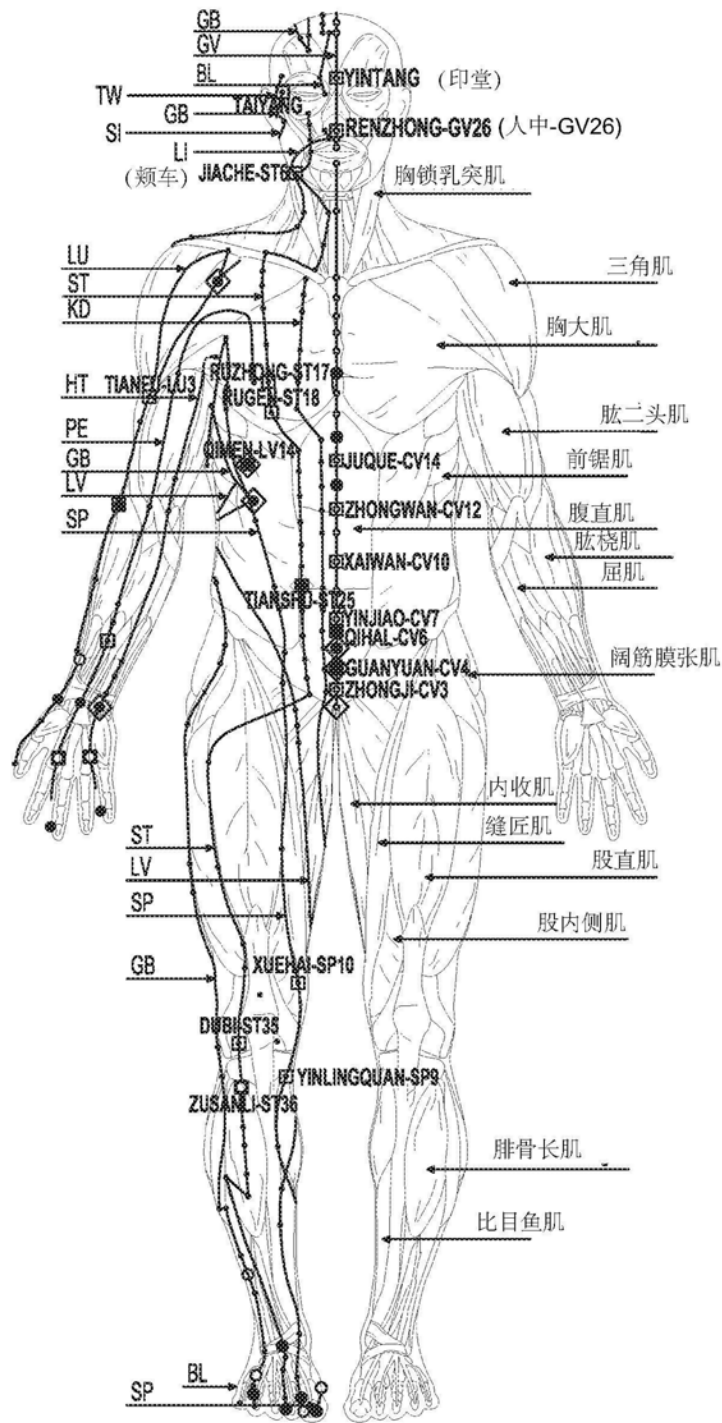


图7

人体经络



前视图

左 - 浅表阴经

右 - 浅表肌肉组织

臂阴经&时辰

LU - 肺经 早3-5点

HT - 心经 早11点-晚1点

LV - 肝经 早1-3点

腿阴经&时辰

SP - 脾经 早9-11点

KD - 肾经 晚5-7点

PE - 心包经 晚7-9点

CV - 任脉 (中心线)

图8A

