



# (12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 114768089 A

(43) 申请公布日 2022. 07. 22

(21) 申请号 202210387134.8

(22) 申请日 2014.01.21

(30) 优先权数据

61/754,945 2013.01.21 US

61/786,549 2013.03.15 US

61/815,919 2013.04.25 US

61/822,215 2013.05.10 US

61/857,248 2013.07.23 US

(62) 分案原申请数据

201480005343.5 2014.01.21

(71) 申请人 卡拉健康公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 K·H·罗森布鲁斯 S·德尔普

J·帕德利 V·拉雅瑟克哈

T·阿尔特曼

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 李辉 苏耿辉

(51) Int.Cl.

A61N 1/02 (2006.01)

A61N 1/04 (2006.01)

A61N 1/08 (2006.01)

A61N 1/18 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

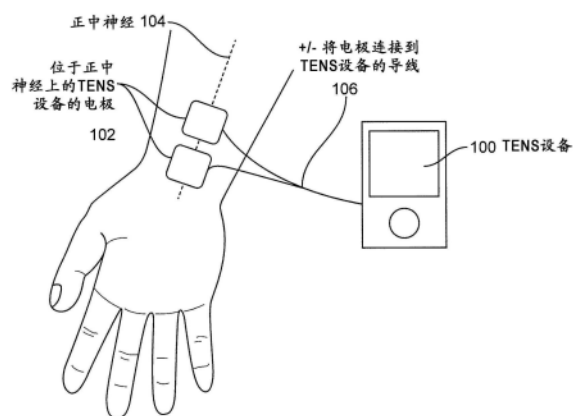
权利要求书1页 说明书27页 附图26页

(54) 发明名称

用于控制震颤的设备和方法

(57) 摘要

本公开涉及用于控制震颤的设备和方法。一种外周神经刺激器可以用来刺激外周神经以治疗特发性震颤、帕金森震颤、和其它形式的震颤。外周神经刺激器可以是一种非侵入性表面刺激器或植入式刺激器。刺激可以是电的、机械的、或化学的。可以使用具有反馈的开环系统或闭环系统来递送刺激。



1. 一种减少患者中的震颤的方法,所述方法包括:  
将第一外周神经效应器放置在相对于第一外周神经的第一位置;  
通过所述第一外周神经效应器向所述第一外周神经递送第一刺激;以及  
通过修改所述患者的神经网络动力学来减少所述震颤的振幅。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述放置步骤包括将所述第一外周神经效应器放置在所述患者的皮肤上并且所述第一刺激是被施加到皮肤表面的电刺激。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述第一刺激具有从约0.1mA到10mA的振幅以及从约10Hz到5000Hz的频率。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述放置步骤包括将所述第一外周神经效应器植入所述患者中并且所述第一刺激是电刺激。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述第一刺激具有小于约3mA的振幅以及从约10Hz到5000Hz的频率。
6. 根据权利要求1所述的方法,还包括:  
使用测量单元感测所述患者的四肢的运动以生成运动数据;以及  
根据所述运动数据来确定震颤信息。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述递送步骤包括基于所述震颤信息来递送所述第一刺激。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述震颤信息包括从所述患者的四肢的休息位置的最大偏差。
9. 根据权利要求7所述的方法,其中所述震颤信息包括所述患者的四肢的休息位置。
10. 根据权利要求6所述的方法,其中所述震颤信息包括震颤频率、相位和振幅。

## 用于控制震颤的设备和方法

[0001] 本申请是申请号为“201480005343.5”，申请日为“2014年01 月21日”，发明名称为“用于控制震颤的设备和方法”的发明专利 申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2013年1月21日提交的美国临时申请第 61/754,945号、于2013年3月15日提交的美国临时申请第61/786,549 号、于2013年4月25日提交的美国临时申请第61/815,919号、于2013 年5月10日提交的美国临时申请第61/822,215号、以及于2013年7月23日提交的美国临时申请第61/857,248号的优先权，其每篇以整 体内容通过引用并入本文。

[0004] 通过引用的合并

[0005] 本说明书中提及的所有出版物和专利申请均以相同的程度通 过引用并入本文中，如同每个单独的出版物或专利申请被具体和单独 地指示以通过引用并入一样。

### 技术领域

[0006] 本发明的实施例总体涉及用于治疗震颤的系统、设备、和方法，并且更具体地涉及用于通过刺激外周神经来治疗震颤的系统、设备和 方法。

### 背景技术

[0007] 特发性震颤 (ET) 是最常见的运动障碍，在美国，影响估计1000 万患者，其中由于老龄人口而数量日渐增长。ET的发病率随年龄增 加而升高，从65岁以上的人口的6.3%增加到95岁以上的人口的20 %以上。ET特征在于不自主的振荡性运动，典型地在4到12Hz之间。它可以产生声音中的振荡以及头部和四肢的不需要的运动。手和前臂 的震颤尤其普遍并且成问题，因为它使得其难以书写、打字、吃饭和 饮水。不同于存在于休息时的帕金森震颤，特发性震颤是姿势性的和 动作性的，从而意味着震颤分别是由相对重力保持肢体或在运动期间 而诱发的。

[0008] 患有ET的残疾是可变的，并且范围从当诸如书写和自给的任务 由于手和臂不受控制的运动而变得不可能时感到窘迫到不能独立生 活。尽管患有ET的许多患者的高发病率和残疾，但是还没有足够 的治疗选择来解决震颤。

[0009] 已经发现，用来治疗震颤的药物（例如，普萘洛尔和普里米酮）可以有效减少仅60%的患者中仅50%的震颤振幅。这些药物具有可 能是严重的并且不被许多患有ET的患者忍受的副作用。备选的治疗 是使用深度脑刺激 (DBS) 将刺激器外科手术植入大脑中，这能够有 效减少震颤振幅90%，但是它是带来重大风险并且不能被许多ET患 者忍受的高侵入性的外科手术程序。因此，ET患者非常需要减少震 颤而无药物副作用和脑外科手术风险的备选治疗。

[0010] 震颤对于患有直立性震颤、多发性硬化症和帕金森病的患者也是 一个问题。多种神经障碍包括诸如中风、酒精中毒、酒精戒除、外周神经病、威尔逊病、克雅氏病、格巴氏综合征和脆性X综合征的 震颤，以及脑肿瘤、低血糖、甲状腺机能亢进、甲状旁腺功

能减退症、胰岛素瘤、正常老化、和创伤性脑损伤的震颤。口吃或结巴也可以是 震颤的形式。在这些情况下,震颤的基础病因可以不同于ET;然而,对于这些情况中的一些情况,治疗选择也是有限的,并且需要备选的 治疗。

[0011] ET被认为是由与运动产生和控制相关联的回路动力学的异常所 引起的。先前的工作已经表明,这些回路动力学可以通过冷却、局部 止痛剂和振动来暂时改变。使用经皮电神经刺激(TENS)的电刺激 的先前所报道的工作没有改善震颤(Munhoz 2003)。因此,在我们 的临床研究中,令人惊奇的发现,与ET相关联的回路动力学可以被 外周神经仿真来改变,从而导致基本上减少患有ET的患者的震颤。

[0012] 本发明是一种沿着感觉神经向中枢神经系统发送信号以便修改 异常网络动力学的新型外周刺激设备。随着时间推移,该刺激对异常 网络中的神经放电(natural firing)归一化并且减少震颤。尽管DBS 直接刺激脑部,但是我们的外周刺激通过沿着连接外周的感觉神经向 脑部发送信号来影响异常脑部回路动力学。该方法是非侵入性的,并 且期望避免DBS的外科手术风险和相关联的认知性、表述性和空间 记忆发音障碍、共济失调或步态障碍的问题。外周神经刺激可以通过 退相(dephasing)、覆盖或者阻碍异常脑部回路动力学来有效地治疗 震颤。覆盖、阻碍或训练脑部以忽略异常脑部回路动力学跟随针对传统DBS的机制的假设。

[0013] 或许与我们的方法最紧密有关的技术是经皮电神经刺激 (TENS)。高频TENS (50到250Hz)通常用来治疗疼痛,其中假 设刺激大的有髓鞘的外周本体感受纤维(A-β)阻止疼痛信号进入。尽管使用用于疼痛控制的TENS所实现的不一致的临床结果已经导致 很多对其用于治疗疼痛的质疑,但是已经档案充分记录的是,表面电 刺激刺激A-β神经元。A-β神经元将本体感受的感觉信息传送到在 包括ET和帕金森氏病在内的疾病中异常的相同脑部回路中。在不受 任何所提出的作用机制限制的情况下,这导致我们提议神经刺激可以 用来刺激A-β神经并且由此改善震颤。该提议特别令人惊讶,因为 Munhoz等人的先前研究没有发现在应用TENS之后所测试的任何震 颤参数中的任何显著改善。参见Munhoz等人“Acute Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Tremor”,Movement Disorders,18 (2),191-194 (2003)。

## 发明内容

[0014] 本发明涉及用于治疗震颤的系统、设备、和方法,并且更具体地 涉及用于通过刺激外周神经来治疗震颤的系统、设备、和方法。

[0015] 在一些实施例中,提供了一种减少患者中震颤的方法。该方法包 括:将第一外周神经效应器放置在相对于第一外周神经的第一位置; 通过第一外周神经效应器向第一外周神经递送第一刺激;以及通过修 改患者的神经网络动力学来减少震颤振幅。

[0016] 在一些实施例中,放置步骤包括将第一外周神经效应器放置在患 者皮肤上以及第一刺激是施加到皮肤表面的电刺激。

[0017] 在一些实施例中,第一刺激具有从约0.1mA到10mA的振幅以 及从约10Hz到5000Hz的频率。在一些实施例中,第一刺激具有小 于约15mA、14mA、13mA、12mA、11mA、10mA、9mA、8mA、7mA、6mA、5mA、4mA、3mA、2mA或1mA的振幅。

[0018] 在一些实施例中,放置步骤包括将第一外周神经效应器植入患者 中以及第一刺

激是电刺激。

[0019] 在一些实施例中,植入步骤包括将第一外周神经效应器注入患者中。在一些实施例中,第一刺激具有小于约3mA的振幅以及从约10 Hz到5000Hz的频率。在一些实施例中,第一刺激具有小于约5mA、4mA、3mA、2mA或1mA的振幅。

[0020] 在一些实施例中,外周神经效应器包括电源。

[0021] 在一些实施例中,该方法还包括:通过位于外部定位的电源向第一外周神经效应器无线地供电。

[0022] 在一些实施例中,第一刺激是振动触觉的。

[0023] 在一些实施例中,第一刺激是化学的。

[0024] 在一些实施例中,该方法还包括:使用测量单元感测患者四肢的运动以生成运动数据;以及从运动数据确定震颤信息。

[0025] 在一些实施例中,递送步骤包括:基于震颤信息递送第一刺激。

[0026] 在一些实施例中,震颤信息包括针对患者四肢从休息位置的最大偏差。

[0027] 在一些实施例中,震颤信息包括针对患者四肢的休息位置。

[0028] 在一些实施例中,震颤信息包括震颤频率、相位和振幅。

[0029] 在一些实施例中,递送第一刺激的步骤包括:递送多个刺激突发,在该刺激突发之间具有可变的时间延迟。

[0030] 在一些实施例中,该方法还包括:将第二外周神经效应器放置在相对于第二外周神经的第二位置;以及通过第二外周神经效应器向第二外周神经递送第二刺激。

[0031] 在一些实施例中,该方法还包括:确定患者震颤的周期,其中递送第二刺激的步骤包括:将第二刺激的递送从第一刺激的递送偏移震颤周期的预定分数或倍数。

[0032] 在一些实施例中,该方法还包括:退相(dephase)患者脑部中的神经网络的同步性。

[0033] 在一些实施例中,第一位置和第二位置位于相邻的手指上。

[0034] 在一些实施例中,第一外周神经和第二外周神经是相邻的神经。

[0035] 在一些实施例中,第一外周神经是正中神经并且第二外周神经是尺骨神经或桡骨神经。

[0036] 在一些实施例中,第一外周神经和第二外周神经是躯体特定区域相邻的。

[0037] 在一些实施例中,第一刺激具有低于感觉阈值的振幅。

[0038] 在一些实施例中,第一刺激大于15Hz。

[0039] 在一些实施例中,第一外周神经携带来自患者四肢的本体感受信息。

[0040] 在一些实施例中,该方法还包括:确定第一刺激在减少震颤振幅上的效力持续时间;以及在效力持续时间期满之前,递送第二刺激。

[0041] 在一些实施例中,确定效力持续时间的步骤包括:分析在预定时间段上施加的多个刺激应用。

[0042] 在一些实施例中,确定效力持续时间的步骤还包括:确定针对患者的活动简档(profile)。

[0043] 在一些实施例中,确定效力持续时间的步骤还包括:确定震颤的简档。

[0044] 在一些实施例中,活动简档包括关于咖啡因和酒精消耗的数据。

- [0045] 在一些实施例中,该方法还包括:将传导通路增强器放置在第一外周神经上。
- [0046] 在一些实施例中,传导通路增强器是传导纹身。
- [0047] 在一些实施例中,传导通路增强器包括一个或多个传导条。
- [0048] 在一些实施例中,第一位置选自手腕、前臂、腕管、手指和上臂组成的组。
- [0049] 在一些实施例中,提供了一种用于治疗患者中震颤的系统。该设备可以包括决策单元;和接口单元,该接口单元适于向外周神经递送电刺激,该接口单元包括与决策单元通信的第一外周神经效应器,该第一外周神经效应器包括至少一个电极;其中决策单元包括处理器和存储指令的存储器,该指令当被处理器执行时使得决策单元:通过第一外周神经效应器向第一外周神经递送第一电刺激,该电刺激被控制器配置为通过修改患者的神经网络动力学来减少患者四肢中的震颤。
- [0050] 在一些实施例中,第一电刺激具有小于约10mA的振幅以及从约10Hz到5000Hz的频率。在一些实施例中,该振幅小于约15mA、14mA、13mA、12mA、11mA、10mA、9mA、8mA、7mA、6mA、5mA、4mA、3mA、2mA、或1mA。
- [0051] 在一些实施例中,接口单元还包括与决策单元通信的第二外周神经效应器,第二外周神经效应器包括至少一个电极,其中存储器存储指令,该指令当被处理器执行时还使得决策单元:通过第二外周神经效应器向患者四肢中的第二外周神经递送第二电刺激。
- [0052] 在一些实施例中,该指令当被处理器执行时使得决策单元:递送第二电刺激,该第二电刺激从第一电刺激在时间上偏移震颤周期的预定分数或倍数。
- [0053] 在一些实施例中,第一外周神经效应器适于被放置在第一手指上并且第二外周神经效应器适于被放置在第二手指上。
- [0054] 在一些实施例中,第一外周神经效应器包括以线性阵列布置的多个电极。在一些实施例中,多个电极被间隔开约1mm到100mm。
- [0055] 在一些实施例中,第一外周神经效应器包括以二维阵列布置的多个电极。
- [0056] 在一些实施例中,存储器存储指令,该指令当被处理器执行时还使得决策单元:基于第一外周神经效应器在患者四肢上的位置选择多个电极的子集,其中每次第一外周神经效应器被定位或重新定位在四肢上时,就会发生多个电极的子集的选择。
- [0057] 在一些实施例中,多个电极沿着第一轴线被间隔开约1mm到100mm并且沿着垂直于第一轴线的第二轴线被间隔开约1mm到100mm。在一些实施例中,电极中的一些电极彼此相邻以形成条。在一些实施例中,该间隔可以小于约100mm、90mm、80mm、70mm、60mm、50mm、40mm、30mm、20mm、10mm、5mm、4mm、3mm、2mm或1mm。
- [0058] 在一些实施例中,该系统还包括测量单元,其中存储器存储指令,该指令当被处理器执行时还使得决策单元:使用测量单元测量患者四肢的运动以产生运动数据;以及基于运动数据的分析来确定震颤频率和幅度。
- [0059] 在一些实施例中,运动数据的分析包括:运动数据的频谱功率的频率分析。
- [0060] 在一些实施例中,频率分析限于约4Hz到12Hz之间。在一些实施例中,频率分析限于近似关注的一个震颤或多个震颤的所期望的频率范围。
- [0061] 在一些实施例中,运动数据的分析在运动数据的预定的时长上完成。
- [0062] 在一些实施例中,决策单元还适于基于运动数据确定震颤相位信息以及基于震颤相位信息来递送第一电刺激。

[0063] 在一些实施例中,震颤相位信息包括峰值震颤偏差,决策单元还适于在与峰值震颤偏差相对应的时间递送第一电刺激。

[0064] 在一些实施例中,存储器存储指令,该指令当被处理器执行时还使得决策单元:递送作为多个电刺激突发的第一电刺激,该多个电刺激突发具有在该电刺激突发之间可变的时间延迟。

[0065] 在一些实施例中,存储器存储指令,该指令当被处理器执行时还使决策单元:基于所确定的震颤频率设置第一电刺激的参数。

[0066] 在一些实施例中,存储器存储指令,该指令当被处理器执行时还使得决策单元:基于所确定的震颤幅度设置第一电刺激的参数。

[0067] 在一些实施例中,存储器存储指令,该指令当被处理器执行时还使得决策单元:比较所确定的震颤幅度与预定的阈值;并且其中当所确定的震颤幅度超过预定的阈值时,递送第一电刺激。

[0068] 在一些实施例中,电极适于通过患者皮肤递送第一电刺激。

[0069] 在一些实施例中,电极适于被植入并且递送电刺激。在一些实施例中,决策单元包括适于接收来自用户的输入以调整第一电刺激的参数的用户接口。

[0070] 在一些实施例中,存储器还存储一个或多个预定的刺激协议的库。

[0071] 在一些实施例中,接口单元与决策单元集成。

[0072] 在一些实施例中,接口单元和决策单元彼此分离并且具有分离的外壳。

[0073] 在一些实施例中,决策单元被配置为无线地提供功率到接口单元或与接口单元通信。

[0074] 在一些实施例中,该系统还包括位于决策单元中的测量单元。

[0075] 在一些实施例中,该系统还包括位于接口单元中的测量单元。

[0076] 在一些实施例中,决策单元是选自智能电话、平板电脑和膝上型电脑组成的组的计算设备。

[0077] 在一些实施例中,该系统还包括与计算设备通信的服务器,该服务器被配置为从计算设备接收运动数据连同递送到患者的电刺激的历史。

[0078] 在一些实施例中,服务器被编程为:将所接收的运动数据和递送到患者的电刺激的历史添加到存储来自多个患者的数据的数据库。

[0079] 在一些实施例中,服务器被编程为:将所接收的运动数据和递送到患者的电刺激的历史与存储在数据库中的数据进行比较;基于所接收的运动数据和递送到患者的电刺激的历史与存储在数据库中的数据的比较结果,确定经修改的电刺激协议;以及向计算设备传输经修改的电刺激协议。

[0080] 在一些实施例中,电子装置是柔性的,并且设置在柔性衬底上,其可以是套、垫、带或者其它外壳。

[0081] 在一些实施例中,提供了一种用于监测患者四肢中震颤的系统。该系统可以包括具有用于捕获运动数据的惯性运动单元、电源和无线发射器和接收器的接口单元,该接口单元适于佩戴在患者四肢上;以及与接口单元通信的处理单元,该处理单元被配置成接收来自接口单元的运动数据,其中处理单元被编程为:基于运动数据的分析在预定的时间段上确定震颤签名和简档。

- [0082] 在一些实施例中,处理单元是移动电话。
- [0083] 在一些实施例中,该系统还包括与移动电话通信的服务器,该服务器被配置成从移动电话接收运动数据。
- [0084] 在一些实施例中,处理单元被进一步编程为比较震颤幅度和预定的阈值。
- [0085] 在一些实施例中,处理单元被进一步编程为当震颤幅度超过预定的阈值时,生成警报。
- [0086] 在一些实施例中,预定的阈值可由患者进行调整。
- [0087] 在一些实施例中,处理单元被编程为提示患者录入活动数据,该活动数据包括活动的描述和活动发生的时间。
- [0088] 在一些实施例中,处理单元被编程为将活动数据与所确定的震颤频率和幅度相关。
- [0089] 在一些实施例中,活动数据包括咖啡因或酒精的消耗。
- [0090] 在一些实施例中,活动数据包括药物的消耗。
- [0091] 我们已经发明了一种有效减少震颤而无药物副作用和脑部手术风险的外周神经刺激设备和方法。我们的方法是安全的,并且在一些实施例中,是非侵入性的,并且有效减少震颤。在一些实施例中,该设备可以通过改变与特发性震颤、帕金森震颤、和其它震颤相关联的神经回路动力学来工作。该设备简单易用、舒适、并且可调整以实现对于每个患者的最佳治疗。

## 附图说明

- [0092] 本发明的新颖特征在所附权利要求中特别阐述。通过参照以下阐述了其中使用了本发明的原理的说明性实施例的详细描述和附图可以更好地理解本发明的特征和优点,其中:
- [0093] 图1图示向正中神经递送刺激以减少震颤的一个实施例。
- [0094] 图2图示在(A)轻度、(B)中度和(C)重度ET患者中的外周神经刺激的实施例的治疗效果。其呈现了其中通过配置频率为150Hz的刺激、300us、和接通时间为40分钟的刺激减少患有特发性震颤的患者的震颤振幅的临床研究的结果。在关断刺激之后,即刻观察到如通过比较ET患者能够画出螺旋形所示的震颤减少。
- [0095] 图3A-3C图示由从图2中的受试者B的陀螺数据计算出的腕弯曲-伸展。3A示出了治疗前的震颤;图3B示出了紧接治疗后的震颤的减少;图3C示出了治疗后震颤减少被保持20分钟。
- [0096] 图4图示中度ET患者的无效治疗的示例。
- [0097] 图5图示在患者上可以定位震颤改变系统的各种位置。
- [0098] 图6图示支配手和它们的远端分支的主要神经。
- [0099] 图7A-7D是图示震颤改变系统的各种实施例的框图。
- [0100] 图8A图示用来刺激不同手指中的神经的电极对的实施例,其中这两个电极均位于手指上。图8B图示刺激不同手指中的神经的备选装置,其中第二电极位于手腕上。图8C图示将电极放置在水腕上以靶向不同深部神经(underlying nerves)的实施例。图8D图示各种刺激位点。



[0101] 图9A是示出了退相接收来自两个手指的感觉输入的脑部区域 的刺激方案的实施例的示图。图9B是示出了退相接收来自四个手指 的感觉输入的脑部区域的刺激方案的实施例的示图。

[0102] 图10A-10C图示手的位置可以确定最佳刺激工作周期和定时

[0103] 图11图示随时间而改变频率的可变的刺激的实施例。

[0104] 图12是示出了刺激器为化学的并且两个神经调节化学物质可 以被混合以提供定制的化学刺激的实施例的附图。

[0105] 图13示出了各种形式的用户控件。

[0106] 图14A-14L图示震颤改变系统的各种非侵入性或侵入性实施例。图14E是示出了其中刺激器为机械的实施例的附图。图14H图示形状因 子为腕表的设备的实施例。图14I图示图14H所示的设备的背部,示出 了为与用户的接口的电极。图14J图示卡扣到设备外壳的腕表形状因子 的位置中的一次性电极接口的实施例。图14K图示允许把一次性电极接 口卡扣到以腕表形状因子的设备外壳中的自对齐卡扣特征的实施例。图14L是示出了在其中效应器是电的设备的实施例中沿着脊柱可能放置电 极的附图。

[0107] 图15A-15C图示电极阵列的各种实施例。

[0108] 图16A-16D图示传导性油墨纹身的各种实施例。

[0109] 图17是示出了将加速度计定位在手或手腕上用于测量患者的 活动和震颤的实施例的示图。

[0110] 图18图示针对震颤集中在6.5Hz的患者的陀螺运动数据的频 谱分析的示例。

[0111] 图19图示姿势性震颤和动作性震颤的相关性。

[0112] 图20图示能够记录并向诸如智能电话的数据门户设备传输诸 如震颤特点和刺激历史的数据的实施例,该数据门口设备向基于云的 服务器传输数据。

[0113] 图21是示出了监控、整合、分析和显示用来通知用户或改善 刺激的数据的流程图。

[0114] 图22是示出了反馈逻辑的流程图。

[0115] 图23是示出了其中刺激器是至少部分皮下地植入的电极的实 施例的附图。

[0116] 图24A-24D图示允许无线供电和控制的可植入设备和皮肤表 面设备的各种实施例。

[0117] 图25A-25F图示用于植入式电刺激的电极的各种几何形状。

[0118] 图26A-26B图示用来与设备交互的控制模块的两个优选实施 例。用于震颤设备的控制系统利用反馈来修改刺激。它是其中基于活 动和震颤的测量而调整的刺激的闭环。

## 具体实施方式

### [0119] 术语的定义

[0120] 如本文所使用的,术语“刺激”和“刺激器”通常是指向所靶 向的区域的神经组织递送信号、刺激、或者脉冲。这种刺激对神经元 活动的影响被称为“调节”;然而,为了简单起见,术语“刺激”和 “调节”、及其变型在本文中有时可以互换使用。向神经组织递送信 号的影响可以是刺激性的或抑制性的并且可以加强神经元活动的急 性和/或长期变化。例如,“刺激”或“调节”神经组织的影响可以包 括以下影响中的一个或多个:(a) 去极化神经

元使得神经元放电 (fire) 动作电位, (b) 超极化神经元以抑制动作电位, (c) 耗尽 神经元离子储备以抑制放电动作电位, (d) 利用本体感受输入进行 改变, (e) 影响肌肉收缩, (f) 影响神经递质释放或摄取的变化, 或 (g) 抑制放电。“本体感受”是指一个人对其自己身体部位的相 对位置的感觉或移动其身体部位所采用的努力。本体感受可以另外被 称为躯体感觉、动觉感觉或触觉感觉。“本体感受器”是向神经系统 提供本体感受信息的感受器并且包括肌肉、关节、韧带和腱中的伸展 感受器以及对于压力、温度、光和声音的感受器。“效应器”是设备 调节靶神经所借助的机构。例如,“效应器”可以是神经的电刺激或 本体感受器的机械刺激。

[0121] “电刺激”是指对所靶向的区域的软组织和神经施加电信号。“振动触觉刺激”是指本体感受器的刺激,如通过对所靶向的区域的 软组织和神经施加生物机械负荷。施加“热刺激”是指所靶向的区域 的诱发的冷却或加热。施加“化学刺激”是指递送化学药剂、药物或 药物制剂,该化学药剂、药物或药物制剂能够刺激暴露于这些药剂的 神经或神经组织的神经元活动。这包括影响神经递质在神经元、处理 并且通过电信号和化学信号传输信息的电可兴奋细胞中的释放或摄 取的局部麻醉剂。“云”是指使用诸如互联网的实时协议进行通信以 分析、显示和跨分布式设备交互数据的计算机网络。

#### [0122] 临床研究

[0123] 我们在临床研究中评价使用外周神经刺激来改变与ET相关联 的回路动力学的方法。如图1所示,使用位于手腕的手掌侧上的表面 电极102递送经皮电神经刺激(TENS)的设备100用频率为150Hz 脉冲宽度为300微秒的方波来刺激正中神经104持续40分钟。在本 实施例中,导线106用来将设备100连接到电极102。令人惊奇的发 现,震颤减少了,因为先前的工作报道使用TENS的外周神经刺激没 有改善震颤(上文所引用的Munhoz 2003)。

[0124] 电刺激有效地减少患有震颤的严重程度从轻度至重度的受试 者的震颤。使用广泛使用的动作性震颤测量来评价动作性震颤:Fahn Tolosa Marin测试的阿基米德螺旋形 绘制任务。通过测量佩戴在手背 上的陀螺仪的角速度来评价姿势性震颤。

[0125] 在图2中分别被表示为受试者A、B和C的三名患者示出了在 刺激之前和之后患有轻度、中度和重度ET的受试者所绘制的螺旋形。患有轻度、中度和重度震颤的受试者的姿势性震颤分别减少了70%、78%和92%。姿势性震颤也可以随着电刺激而减少,并且在治 疗结 束后,这种影响维持长达45分钟。图3A-3C示出了对如从来自图2 的作为代表性示例的受试者B的陀螺数据所确定的腕弯曲-伸展的影 响。15分钟的治疗将震颤振幅从 $0.9^{\circ}$  (图3A) 减少到 $0.2^{\circ}$  (图3B)。通过40分钟的治疗维持这种震颤振幅的减少。治疗之后花费20分 钟 的测量显示震颤振幅持续减少并且维持在 $0.2^{\circ}$  (图3C)。震颤减少 在受试者之间是可变的。如图4所示,一些受试者对治疗没有反应。

[0126] 通过施加电刺激减少患有ET的受试者的震颤来实现最佳治疗 结果。该刺激能够在治疗期间、紧随治疗之后、和治疗之后的高达二 十分钟内减少震颤。为了能够长期使用并且允许患有ET的患者将治 疗融入到他们的生活中,重要的是使系统方便使用并且长期有效。下 面的创新和设备就实现了该目标。

#### [0127] 设备位置

[0128] 该设备刺激感觉神经以便修改异常网络动力学。随着时间,该 刺激对异常网络中的神经放电归一化并且减少震颤。优先地,所刺激 的神经是携带来自受震颤影响的肢体的

感觉本体感受信息的神经。该神经可以被直接调节,诸如通过沿着或邻近携带本体感受信息的神经的任何位置的电刺激。可选地,靶神经可以被间接调节,诸如通过刺激刺激靶神经的本体感受器。图5示出了到携带来自肢体或声带或喉的本体感受信息的神经的接入点。这些接入点可以包括但不限于手指(510)、手(520)、腕(530)、下臂(540)、肘(550)、上臂(560)、肩(570)、脊柱(580)或颈(590)、足、脚踝、小腿、膝盖或大腿。影响本体感受的神经可以包括例如手、臂、和脊柱区域、或沿着肌肉或关节内的正中神经、尺骨神经、桡骨神经、或其他神经。靶向神经的这些区域可以包括臂丛、正中神经、桡骨神经、和尺骨神经、真皮神经、或关节空间神经。这些区域还可以靶向包括肩肌肉、臂肌肉和前臂、手、或手指肌肉在内的肌肉组织。通过非限制性的示例,肩肌肉可以包括三角肌、大圆肌和冈上肌。臂肌肉可以包括喙肱肌和肱三头肌。前臂肌肉可以包括桡侧腕长伸肌、拇长展肌、尺侧腕伸肌、和尺侧腕屈肌。

[0129] 在优选的位置中,设备与用户的震颤的上肢的真皮表面接口并且对选自由臂丛、正中神经、桡骨神经、和尺骨神经或皮肤上或关节内的上肢的肌肉组织中的易兴奋结构组成的组的神经束施加神经调节信号。

[0130] 本体感受器可以在例如肌肉、腱、关节、皮肤、和内耳中发现。限定用于直接调节的候选神经的准则包括要被减少的震颤的位置和神经到皮肤表面的接近度、本体感受纤维的高密度、以及离易兴奋疼痛接受器或肌肉的距离。靶向手腕的正中神经和靶向肘的尺骨神经通过这些准则排名高。限定用于间接本体感受调节的候选位置的准则包括本体感受器的密度和类型。帕西尼氏小体提供关于触摸的信息;当由于肌肉拉伸而导致机械门控离子通道打开时,肌梭通过触发肌梭传入神经中的动作电位来提供关于肌肉长度变化的信息;高尔基腱器官提供关于肌肉紧张的信息。这些结构也可以被刺激以改变回路动力学并且减少震颤。

[0131] 设备靶向突触在异常脑回路上的特定神经。该突触可以是直接的、或通过多个中继突触进行。图6示出了将本体感受信息传输到橄榄体-小脑网络中的一组代表性神经,该网络在ET中是异常的。这些神经包括(620)正中神经和(630)尺骨神经的(610)远端分支和主枝,以及(650)桡骨神经的(640)远端分支和主枝。在优选的实施例中,该设备靶向输入来自手、腕和前臂的本体感受信息的神经。

[0132] 在另一实施例中,本文所描述的任何部件的组合可以用来影响与声音震颤相关联的神经,包括但不限于诸如喉上神经或喉返神经的迷走神经的分支。

[0133] 设备部件:各种实施例

[0134] 图7A-7D是图示震颤改变系统700的一些实施例的概念示图。系统700包括外壳720、一个或多个效应器730、与效应器730电通信的一个或多个控件740、以及一个或多个电源750。在一些实施例中,外壳720可以包括接口760。该接口便于效应器耦合到患者。例如,接口可以提供设备和患者神经之间的物理的、电的、化学的、热的或磁的连接。在一些实施例中,外壳720还可以包括检测震颤的传感器780、存储器770、显示器790和处理器797。在本实施例中,设备可以包括耦合到可以执行其它部件的计算和控制的效应器的处理器797。该设备还可以包括存储在可以包含预先加载的调节协议的处理器797或存储器770上的数字库。该设备可以包括与处理器797通信并且可以被用户用来控制刺激参数的控件模块740。该控件允许用户调整设备的操作。例如,该控件可以被配置为接通设备、关

断设备、调整效应器的诸如强度的参数。设备可以包括连接到处理器797的传感器780,处理器797可以检测预先定义的参数的信息并且向处理器797传输所述参数信息。该设备可以包括连接到传感器780和处理器797的数据存储器单元770;并且电源750可以连接到处理器。

[0135] 设备可以进一步包含与用户通信并且报告设备的状态的显示器或指示器790。指示器优选地是发光二极管(LED)或一些视觉指示器但可以备选地是音频指示器。该信息可以包括电池能量或刺激状态。

[0136] 该设备可以没有效应器730。它可以是诊断非治疗设备。在优选的实施例中,接口单元704可能被佩戴在震颤肢体上以跟踪随时间变化的震颤。向设备的用户提供反馈可以使他们知道他们的震颤并且允许随时间变化的监测。即使在没有治疗刺激的情况下,该生物反馈还可以帮助一些个体减少他们的震颤。可选地,设备可以不具有传感器780。它可以是治疗非诊断设备。

[0137] 为了使设备小巧和简单,这些部件中的许多部件可以被容纳在分离的单元中。在决策单元702中可以远程进行处理、控制和可能的传感,从而使得接口单元704提供与患者的治疗接触为对于多种应用(图7B-7D)是紧凑的、简单的和柔性的。该决策单元702可以是针对该应用而设计的新设备,或者它也可以集成到诸如智能电话的现有技术中。这将允许系统在降低成本和减小尺寸的情况下为鲁棒性的手持形状因子。

[0138] 在图7B中示出的优选的实施例中,接口单元704为植入物;效应器730提供神经的电刺激;从外部设备无线传输指令集和功率。可选地,所植入的接口单元704可以利用板上电池供电。可选地,所植入的接口单元704可以包含用于直接检测震颤或由神经电图(ENG)或肌电图(EMG)检测到的神经肌肉活动的传感器780。

[0139] 在图7C中所示的优选的实施例中,接口单元704被佩戴在身体的表面上;效应器730提供深部神经的电刺激或附近本体感受器的振动触觉刺激。传感器780可以包括运动传感器,该运动传感器包括加速度计、陀螺仪和磁强计。

[0140] 在图7D中所示的优选的实施例中,感测运动、温度等等的一个或多个传感器单元780可以被佩戴在身体中的不同位置处。效应器730和决策单元702是佩戴在身体上的与传感器780不同的位置处的分离的实体。如果神经的刺激出现在震颤不能同样被容易地或精确测量的位置,则这是有用的。例如,放置在手腕的下侧上用于减少手部震颤的刺激设备700非常有效。然而,可以证明使用加速度计或陀螺仪测量来自手腕的手部震颤比较困难;分离地放置在手掌上或手套中的手背上或者作为戒指佩戴在手指中的其中一个上的传感器单元对于手部震颤显示出更大的灵敏性,因为其位于腕关节外。

[0141] 效应器:一般的 效应器可以用于调节刺激所指向的上肢区域中的神经组织。例如,效应器可以修改神经中的神经元信号和/或修改本体感受信息的流动或内容。可以经皮地或皮下地递送效应器。一个或多个效应器可以用来影响神经。在一些实施例中,效应器可以对神经兴奋。在其它实施例中,效应器可以对神经抑制。在一些实施例中,系统可以用来在治疗的一些部分期间刺激神经并且在治疗的其它部分期间抑制神经。

[0142] 效应器:电刺激

[0143] 在一些实施例中,效应器可以是电刺激器。电效应器可以包括电极、电极对、电极阵列或任何能够向所需位置递送电刺激的设备。电刺激可以是经皮的或皮下的。例如,经

皮电刺激可以用放置在皮肤 表面上的电极实现,而皮下电刺激则可以用位于接近神经的所植入的 电极实现。

[0144] 刺激参数可以被自动调整或由用户控制。刺激参数可以包括接 通/关断、持续时间、强度、脉冲率、脉冲宽度、波形、以及脉冲斜坡 接通和关断。在一个优选的实施例中,脉冲率可以近似为50Hz到 5000Hz,并且优选频率约为50Hz到300Hz、或150Hz。优选的脉 冲宽度范围可以从50 $\mu$ s到500 $\mu$ s (微秒),并且优选脉冲宽度可以 近似为300 $\mu$ s。电刺激的强度可以从0mA到500mA变化,并且优 选电流可以近似为1mA到6mA。这些优选设置获取自上述临床研 究,其提供针对时间段所维持的震颤中有价值的减少。我们注意到,可以在不同患者中 并用不同电刺激方法来调整电刺激;因此,这些优 选的设置是非限制性的示例。强度调整的增量可以为0.1mA到1.0 mA。在一个优选的实施例中,刺激可以持续近似10分钟到1小时。

[0145] 在一个优选的实施例中,电极可以与用户在一个或多个神经上 的皮肤表面处接触,一个或多个神经可以包括正中神经、挠骨神经、和尺骨神经。电极可以采用有电极对的 配置,其中一个电极在近端(靠 近肘部),另一个在远端(靠近手部)。电极可以与相对的电 极通信。电极对可以具有电流通过其中的正电荷或负电荷的极性。

[0146] 效应器可以包括两个电极,每个电极具有正极性或负极性,或 者电极阵列可以包括多个电极对,其中每对被独立地编程或相对于其 它对电极被非独立地编程。作为示例,程序可以允许在不同时间循环 刺激诸如尺骨神经、然后正中神经、然后挠骨神经、或其任 何组合的 不同神经。

[0147] 电刺激可以被设计成通过干扰本体感受输入、诱发补偿性肌肉 收缩、或通过这两种方法的组合来抑制震颤。电极可以被能够通过 与 上肢的真皮表面接口的刺激器传导电信号的任何等同材料替代。电极 可以被附接到控件单元740,其可以经由电极向放置电极 的区域和紧 密围绕的区域中的软组织和神经施加电刺激。在实施例的另一个变型 中,几个电极可以被放置到所靶向的区域的组合。

[0148] 连接到并由处理器控制的函数发生器可以起到调节电刺激参 数的作用。函数发生器优选为任意波形发生器,其使用直接数字合成 技术以生成能够由振幅表描述的任何波形。参数选自包括但不限于频 率、强度、脉冲宽度或脉冲持续时间和总持续时间在内的 组。优选地,输出具有由最大输出电压设置的功率极限。在优选的实施例中,数字 地存储的协议通过各种刺激参数循环,以防止患者适应环境。电刺激 的变化由函数发生器来实现。

#### [0149] 优化刺激:退相

[0150] 在优选的实施例中,刺激被设计成退相脑部中的同步性。退相 异常回路的概念跟随最近的工作,其显示神经重新训练减少网络倾向 于落入异常节律。有趣的是,运动障碍常常与脑部回路中的异常周期 性同步放电相关联。在帕金森病中,该回路处于基底神经节 中。在 ET中,它为橄榄体-小脑回路。如显示出在手和前臂肌肉中观察到的 震颤与脑部中的病理节律放电同步的很多研究所支持的,这些反常振 荡被认为是推动震颤。最近的DBS 研究显示,相邻对电极上的低电 压相移突发(称为协调复位)可以减少异常脑部网络中的 同步,并且 显示这减少了帕金森震颤。应用协调复位理论来治疗耳鸣支持使用突 触刺激来重新训练神经网络的概念。

[0151] 本文所公开的设备提供若干个优于高频TENS刺激的优点,包 括使用较低功率(导

致延长的电池寿命、来自运动征召和收缩的更少不适、来自感觉刺激的更少不适)、相邻神经中的活动放电的抑制更少(通过消耗或其它机制)、以及维持更持久的效果,从而设备只需间歇地用来训练神经回路动力学或维持训练神经回路动力学。设备以其靶向神经亚群来减少群体的同步的方式来刺激神经集合。例如,这可以通过刺激手上的不同手指来实现。图8A是示出了设备的优选的实施例的示图,其中手指上的(810)阳极和(820)阴极电极对用来刺激每个手指中的本体感受神经(正中神经、挠骨神经和尺骨神经)的分支。阳极(远端)和阴极(近端)的布置被设计成诱发朝向脑部行进的神经脉冲。由于脑部的躯体特定组织,所以每个手指上的唯一刺激模式将向脑部中的特定亚群的神经元发送唯一信号,其中来自不同相邻或附近的身体部位的信号在脑部中的附近位置突触。在备选的实施例中,阳极和阴极位置可以颠倒,以抑制感觉脉冲向脑部的通路(逆向碰撞)。图8B示出了备选布置,其中在手指上仅有(830)单个电极并且(840)第二电极位于手腕上。对于本领域的技术人员来说,应该理解的是,手指仅仅表示一个可能的靶集合,并且不同位置可以类似地为所使用的靶相邻神经元亚群。在图8C中所示的备选的实施例中,电极位于手腕上的不同位置上以靶向(850)正中神经、(860)尺骨神经和(870)挠骨神经。对于本领域的技术人员来说,应该理解的是,输入也可以位于其它位置上或输入到异常脑部回路中的神经的分支上。该位置可以在患有震颤的肢体的相同或相对的侧上。该位置可以在皮肤的表面上、穿过皮肤、或者植入。图8D图示可以经受延迟或偏移震颤周期 $T$ (例如如图所示9)的预定分数或倍数的刺激的各种刺激位点。

[0152] 设备使用被设计成退相、覆盖或模糊异常网络的刺激方案。图9A是示出了退相接收来自两个位点的感觉输入的脑部区域的样品刺激方案的概念示图。例如,两个位点可以是图8A到8D中所示的手指中的两个手指。位点1之后,位点2处的刺激被延迟 $T/2$ ,其中 $T$ 为天然震颤周期。例如,如果震颤为8Hz,则周期为125ms并且位点2处的刺激将被延迟62.5ms。刺激被设计成复位神经元的相位,这可以使用高频刺激(大于100Hz)或DC脉冲来实施。图9B是示出了退相接收来自四个位点的感觉输入的脑部区域的样品刺激方案的概念示图,其中随后的位点被延迟 $T/4$ 。在另一个实施例中,不同位置处的刺激在参数上是可变的,除了诸如频率或脉冲宽度、或这些的组合的定时之外。这些变化类似地被设计成通过退相、覆盖或者模糊异常网络动力学来重新训练脑部。在又一个实施例中,刺激可以发生在单个位置处,但参数随时间而变化。例如,它可以在频率上每隔几秒变化或接通和关断。在又一个实施例中,刺激是恒定的并且在单个位置处。在这些实施例中的优选的实施例中,位置在靠近手腕的正中神经处。

[0153] 优化刺激:亚感觉的 强度小于感觉阈值的刺激将避免可以与外周神经刺激相关联的不适(刺痛、麻木、疼痛)。因为精确的电极位置、大小和表面接触对刺激水平和接收刺激的解剖结构具有大的影响,所以针对每位患者甚至针对每次会话,感觉阈值可能都需要被校准。可以通过用户手动设置刺激参数或以其它方式指示其感觉阈值来进行这种校准。对于该设备,另一个可能的机制是,自动扫过刺激参数范围并且患者选择最舒适的参数值集。对于患者,另一个可能的机制是,从提供有效和舒适的刺激的先前选择的参数值集中选择。在一些实施例中,电极垫可以包括诸如利多卡因的局部止痛剂,以减少刺激造成的不适,从而提高患者所忍受的感觉阈值。在一些实施例中,局部止痛剂可以使用控释构造(controlled release formation)而被递送,以在要佩戴电极垫的持续时间内提

供疼痛缓解,该持续时间可以为数天、数周或数月。由于更大的刺激强度和/或与局部止痛剂的协同作用,其可以减少一些患者的震颤,所以这样的方法可以提供更舒适或更好的治疗效果。

**[0154] 优化刺激:高频率**

[0155] 可选地或附加地,刺激波形可以是非常高的频率,典型地在 kHz 及以上,以使刺激没有被用户感觉到,或者感觉到非常少。非常高频率的刺激被认为使传导阻滞。然而,在阻滞之前,有包括神经的强去极化在内的起始响应。为了有效地实施非常高频率的刺激而不引起患者的不适,优选的是消除该起始响应。这可以通过在初始刺激期间冷却神经来进行。运动神经通常由大约15Hz及以下的刺激来刺激,而感觉神经通常由大约50Hz及以上的刺激来刺激。在一些实施例中,可能希望特别地刺激大于15Hz阈值的运动神经元刺激以避免引起肌肉收缩。

**[0156] 优化刺激:被触发**

[0157] 可选地或附加地,触发对震颤相位的刺激可以改善效能。这种刺激的目标是打破运动单元的节律带动(rhythmic entrainment)。更有效的治疗可以允许较低水平的刺激以在较少的不适的情况下实现类似的治疗益处。特发性震颤基本上是谐振回路中的反馈问题。来自震颤的刺激定时离相可以通过改变回路动力学(例如通过移位反馈环路上的增益)来减少震颤。

[0158] 如图10B所示,高频率刺激突发可以被定时为出现在手腕处于其最大弯曲或伸展(图10A)的时候。在示例中(图10C)中,突发已经被移位到随机相位。手的位置(图10A)可以确定最佳刺激工作周期和定时,诸如(图10B)用最大震颤偏差刺激偏共振或(图10C)用可变时间延迟突发以避免与震颤共振。

[0159] 可选地或附加地,刺激可以是杂乱无序的或可变的。杂乱无序、随机或可变的刺激的目标是防止习惯化和减少回路中的共振。例如,这可以通过随时间而改变刺激频率和/或通过叠加较高和较低频率分量(如图11所示)来实现。

[0160] 可选地或附加地,刺激可以为高频交流电流。因为它们沿着轴突传输并且可以调整回路动力学,所以这已经显示出阻断动作电位。

[0161] 在一些实施例中,如上所述的刺激参数可以根据预定的顺序循环以确定最佳刺激参数。在一些实施例中,刺激参数的有效性可以随时间而进行监控以确定刺激参数的特定集是否正在失去有效性。在一些实施例中,当刺激参数的特定集的有效性已经减少预定量时,可以根据预定的顺序改变或循环刺激参数。例如,如果刺激正在被触发到震颤的相位,则该刺激可以在随机或可变时间延迟的情况下递送,或者如果该刺激正在使用所设置的振幅和/或频率,则该刺激可以被改变成杂乱无序、随机或可变形态以防止或破坏“习惯化”。在一些实施例中,根据诸如每天预定小时数、或每周预定天数、或包括当日时间的某个其它预定的间隔的预定的例程可以利用随机或可变类型的刺激参数。

**[0162] 效应器:振动触觉刺激**

[0163] 效应器可以通过包括振动触觉或触觉感觉的机械刺激本体感受器。该机械刺激可以包括力、振动和/或运动。效应器通过刺激高尔基腱器官(GTOs)或帕西尼氏小体来诱发靶神经中的动作电位。机械效应器可以包括例如小型电机;压电体;由质量块和移动该质量块以使振动性刺激被施加到身体的效应器组成的一个或多个振动触觉单元;安装



在轴上以使当轴旋转时产生振动性刺激的偏心质量块；或超声电机，但其可选地为磁流变液 (MRF) 效应器或电活性聚合物 (EAP) 效应器。

[0164] 振动性刺激最佳为250Hz，与帕西尼氏小体(也称为环层小体)的最佳灵敏度相对应。该帕西尼氏小体为感测触摸和振动的皮肤中的神经末梢。小体的变形打开了压力敏感型钠离子通道以引起动作电位。可选地，振动可以小于50Hz以刺激对轻触敏感的手指中的迈斯纳小体(也称为触觉小体)。

[0165] 该机械型刺激器可以起到通过若干种方法减少震颤的作用。一种方法可以是向脑部传输模糊或修改从震颤肌肉传输的驱动本体感受信号的本体感受信号。另一种方法可以是阻抗控制。结点阻抗可以通过经皮神经刺激改变共同收缩肌肉、影响肌肉僵硬并因此影响肌肉收缩。另一种方法可以通过神经刺激产生与震颤性收缩相对的补偿性的肌肉收缩。优选地，刺激器例如通过弹性或维可牢 (Velcro) 带被牢固地粘贴在真皮表面上。

[0166] 效应器：化学的、热的和其它

[0167] 本文中的示例已经主要描述了如电或振动触觉的刺激。然而，可替换地，可以使用其它可以在患者的舒适性、便携性、安全性或成本方面提供显著益处的效应器来实现刺激。

[0168] 在实施例的另一个变型中，效应器可以是提高或降低神经元放电阈值的神经调节化学制品。在本发明中使用的化学制品可以是包括但不限于“卡因”族的局部麻醉剂。该“卡因”族的麻醉剂可以包括但不限于苯佐卡因、布比卡因、布他卡因、卡比松卡因(carbisocaine)、氯普鲁卡因、赛普鲁卡因(ciprocaine)、狄布卡因、依替卡因、庚卡因(heptacaine)、左布比卡因、利多卡因、盐酸利多卡因、马比佛卡因、美索卡因、丙胺卡因、普鲁卡因、丙泮卡因、罗哌卡因、和丁卡因。其它化学族可以包括薄荷醇族的那些、或来自四川胡椒子的 $\alpha$ -羟基山椒醇、或辣椒素，所有这些已知影响外周感觉神经。

[0169] 图12示出了可以通过贴片经皮递送化学刺激的化学刺激器或者可以通过显微注射进行递送的刺激器。优选地，预先加载的协议可以是预定的一种或多种化学物质的组合物。在本发明中，局部麻醉剂可以已知用于其它适应症并且用于仿真的所推荐的剂量已经被测试并且批准用于治疗其它适应症。例如，局部麻醉剂利多卡因可以以2到10重量%进行给药。可选地，利多卡因可以与其它麻醉剂结合给药。如图12所示，两个神经调节化学物质被混合，以提供定制的组合物。化学刺激器可以作为包括2.5重量%的利多卡因和2.5重量%的丙胺卡因的组合物进行给药。可选地，化学刺激器可以作为包括0.1到5重量%的利多卡因和0.1到5重量%的丙胺卡因的组合物进行给药。

[0170] 化学刺激器可以为来自四川胡椒子的 $\alpha$ -羟基山椒醇。该 $\alpha$ -羟基山椒醇可以包含在赋形剂或载体中。该赋形剂可以包括凝胶、乳膏、油、或其它液体。如果递送方法是经皮贴片，则化学试剂的制剂优选是乳膏或凝胶。用户可以通过控件模块740(图7)选择组合物。如果递送方法是显微注射，则制剂可以优选是溶液。

[0171] 在一些实施例中，效应器可以是诱发冷却或加热的温度效应器732(图7)。该效应器可以通过直接冷却神经或间接通过冷却臂的相邻肌肉、皮肤或其它部分来调节神经元放电。温度效应器可以包括例如压电体(例如珀尔帖冷却瓷砖(Peltier cooling tiles))、循环流体、压缩的可膨胀气体、冷却的或加热的固体材料或蒸发材料。冷却效应器的一个示例可以是如美国公开号2010/0107657中所公开的那样，其通过引用并入本文。



作为可以通过附接(诸如臂带)以将刺激器贴附到真皮表面或通过植入物附接到真皮表面的贴片,可以应用加热或冷却。

[0172] 在具有热刺激器的实施例中,优选地,预先加载的协议可以是预定刺激温度和相关的刺激持续时间。优选地,预先加载的协议可以要求热冷却持续时间为15分钟和冷却温度在15到25℃的范围内。刺激持续时间可以被预先编程为(但不限于)近似5分钟到30分钟。最大刺激长度应当被用户很好的忍受而不引起任何肌肉或神经损伤。在刺激器为热刺激器的实施例中,温度传感器可以起到检测有效冷却温度的作用。有效的冷却或加热温度可以是用户所感受到的温度,但这并不必与所施加的温度相同。如果温度传感器确定有效温度达到阈值(其范围可以从5℃到大于或小于针对特定协议的所施加的温度),则处理器797(来自图7)可以修改所述协议来冷却或加热多于最初经编程以补偿有效冷却和预期冷却之间的差异。

[0173] 可选地,本发明可以应用包括声的(使用超声刺激来刺激指尖处的感觉神经)、振动的、触觉的、发光的(例如,暴露在经光遗传学修改的神经中的光)、磁力地(magnetically,例如通过快速切换RF场)或这些机制的组合的其它效应器。

[0174] 形状因子:普通可穿戴刺激器

[0175] 参照图14A-E,图7的系统700可以是非侵入性的、完全可植入的、或部分可植入的。例如,非侵入性实施例可以包括诸如套1400、或贴片1410、或手套的非侵入性外壳。在这种非侵入性实施例中,外壳的接口与患者的外部部位进行通信。在一些实施例中,系统部件的一个或多个部件可以被植入1420。例如,效应器和/或外壳接口的至少一部分可以在接触点处被植入患者中,同时电源在患者体外。

[0176] 非侵入式系统外壳可以有助于保持接口和/或效应器非常接近患者。该套可以覆盖伸展很长的臂或者可以是窄带。该套可以覆盖肢体的任何部位的圆周的至少一部分或者该套可以覆盖肢体的任何部位的整个圆周。该套的作用可以是维持外部设备相对于植入物的位置。维持该位置的目的可以包括实现良好的功率传递、可靠通信或其它目的。

[0177] 外壳可以由任何适合实现所需性能的材料制成。例如,外壳材料可以是柔性和/或可拉伸材料、聚合物或织物。外壳可以包括诸如维可牢、系带、栓扣和/或结的紧固件,以将该设备紧固到患者。外壳可以包括多层和/或被配置成保持如本文公开的系统的各种部件的口袋。

[0178] 在有或无护理人员的协助的情况下,系统可以由患者进行定位。在一些实施例中,系统可以具有辅助机构以将其定位在手臂上,诸如压力响应按扣和/或自对准磁铁。在诸如套1400的一些实施例中,系统可以滑到(类似于运动套)肢体的末端上或包裹在手臂周围或自包裹(类似于按扣带)在手臂周围。

[0179] 在一些实施例中,外壳可以采用贴片1410的形式。例如,外壳贴片1410可以使用可移除的或可降解的粘合剂被紧固到患者的皮肤。该贴片可以在不同时间佩戴,包括但不限于只在刺激阶段期间佩戴的贴片和留在适当位置几天、几周、或者几个月的贴片。该贴片还可以被机械地、化学地、或电地附接。这种实施例包括但不限于将贴片紧固在所需要的位置中的订书针、细绳、或磁铁。

[0180] 在一些实施例中,非侵入性系统可以包括接口,该接口与患者通信,但是其中外壳不附接到患者。例如,该系统可以是患者交互的外部设备。例如,外壳可以是患者可以放

置肢体的开口的或闭合的管状结构。如图14D所图示,另一示例包括与患者可以在其上放置肢体的至少一部分的诸如腕垫或支撑的垫1430或支撑结构相似的外部设备。

[0181] 在一个实施例中,外壳1450可以具有佩戴在用户的手腕或臂上的如图14H-K所示的腕表的配置。外壳1450可以包含与外壳分离、部分分离、或连接到外壳并且可以与用户交互的接口1452。该接口1452可以连接到外壳1450并且在使用一段时间之后可以丢弃。接口的电极1454可以被布置成条并且可以被布置在阳极/阴极对中。还可以使用如本文所描述的其他电极配置。该时间段可以是一次使用之后、或在数分钟、数小时、数天、数星期、或数月的周期上多次使用之后。该接口本身可以是腕带的整个部分或可以是腕带的一部分或者被附接到腕带。腕带本身可以是接口的一部分或者是外壳的一部分、或两者。在一个示例中,通过包括稍微弯曲以使得当其运动时,腕带包裹成围绕手腕的圆形的弹性材料的特征,有或无接口的腕带可以扣在手腕周围。在另一个示例中,有具有形状记忆的温度敏感材料(如镍钛合金),从而当设备与皮肤接触时,有或无接口的腕带可以改变形状以包裹在患者手腕周围。在另一个示例中,有或无接口的腕带具有在腕带内部或外部的一个或多个金属导线,其在当移动时保持新形状以允许用户将设备放置在手腕上并且增加力量将腕带成形到用户的独特解剖结构上。在另一个示例中,有或无接口的腕带部分地或完全地包裹在手腕周围。这种包裹可以在相同的轴线上、或可以是螺旋式包裹。

[0182] 一次性或非一次性的接口可以以许多不同的方式连接到外壳,该许多不同的方式包括但不限于可以包括或者不包括自对齐特征的按扣特征、维可牢、压配合、磁铁、温度、粘合剂。连接可以在一个或多个多维度或轴线上。作为示例,图14J和图14K示出了一个有自对齐片段的可能的实施例,该自对齐片段可以是磁铁,该磁铁可以在三个维度上将接口连接到身体。该对齐片段的圆形形状可以在一个平面内允许第一维度对齐。可以偏离对齐片段的圆形特征的对齐片段的杆形部可以在适当的轴线上对齐接口。对齐片段的整体形状可以在最后的维度上对齐接口,其在该实施例的特定示例中是深度。外壳可以具有连接可以连接到的该形状的匹配特征。可能的是,连接特征可以颠倒,并且对齐片段可以放置在外壳上,并且形状的匹配特征放置在接口上。对齐片段的这些连接可能在外壳或接口部件中的一个、两个或没有一个上具有或不具有磁铁。

[0183] 可选地,外部设备可以为没有佩戴在身体上的对象。例如,它可以具有移动电话的形状因子并且患者将设备随身携带在他们的口袋、包、手或以诸如在桌面上运输并支撑蜂窝电话的其它方式。它可以被设计成位于家具表面上患者希望他们的震颤受控的位置,诸如在餐厅桌处、在厨房内、或他们的更衣室内。

[0184] 如图14L所示,本发明的另一个优选的实施例可以包括具有沿着脊柱施加的一个或多个电极的刺激设备1460。该刺激设备可以用于刺激神经递质的释放并且通过神经调节沿着脊柱定位的神经减少震颤。刺激可以影响神经递质的释放和摄取,从而影响支配震颤区域的神经。优选地,电极被放置在颈椎根,优选C1到C8,但最优选地C5和C8之间处的真皮表面上。优选地,这些电极为贴片电极。优选地,操作单元可贴附到用户并且为了简易连接,将电极连接到操作单元的引线优选地被磁化。该操作单元可以连接到处理器并且由该处理器控制。由于电极优选地沿着脊柱(用户背侧)放置,可分开且便携式控制模块可以更方便用户操作。

[0185] 在一个实施例中,电极可以放置在围绕颈部和肩部C2到C8区域的脊柱的任一侧

上。电极可以距离脊柱近似100cm到1cm放置，并且可以彼此间隔开200cm到5cm放置。刺激参数可以包括相位持续时间为500 $\mu$ s到30 $\mu$ s，优选地，其可以为300 $\mu$ s到60 $\mu$ s（微秒）。脉冲率的范围可以从10Hz到5000Hz，并且优选范围可以为50Hz 到200Hz、或150Hz。循环时间可以是连续的，或可以范围从5秒 到1小时。优选的循环时间可以近似为5秒到20秒、或10秒。电刺激的持续时间范围可以从每天5分钟至24小时。优选范围可以包括 30分钟到60分钟，重复近似每天10次，或优选范围可以是每天近似 40分钟至1小时，并且每周重复一次到每天一次。振幅（其可以与强度互换使用）可以范围从0.1mA到200mA，并且优选范围可以从1mA到10mA。在对用户的震颤有效果之前，用户可以使用设备的时间可以是一天至1个月，或可以优选范围从2天到4天。

[0186] 形状因子：针对电刺激

[0187] 传统的TENS设备通常难以定位、笨重和不舒适。下文的创新 是使其容易地快速应用、调整仿真器以控制ET并且使得患者能够分 开且舒适地使用它的解决方案。

[0188] 采用传统的TENS设备，很难适当地确定贴纸电极(sticker electrode)的尺寸和位置以最佳地靶向所需神经。较小的电极增加靶 神经处的电流密度，但是在有较小的垫的情况下，它们很有可能错过 神经，并且来自较小的电极的更高的电流密度会引起不适。更大的垫 更容易定位，但是需要更大的功率并且更可能无意地刺激相邻的组织。以下创新解决这些挑战并且实现一致的、有效的、舒适的和安全 的刺激。

[0189] 代替仅使用单个电极作为阴极和单个电极作为阳极，如图 15A-15C所示，该设备可以包含电极阵列1500。虽然为了清楚起见，在患者的皮肤上单独地示出了电极，但是在实践中，电极阵列可以集 成到如本文所述的套、柔性垫或衬底、或其它形状因子中。每次设备 被重新定位或不基于所检测到的刺激需求时，可以选择电极的适当组 合。刺激可以使用单个电极作为阳极和阴极，或者可以使用电极的组 合来成形仿真场。基于来自设备中的传感器的反馈（见下文），电极 选择可以是自动的。可选地，电极选择可以由用户手动地进行。例如，用户可以通过电极组合循环，直到他们发现提供最佳震颤减少或实现 正确放置的诸如在有正中神经感觉刺激的情况下发生的一样的第一 手指（食指）和第二手指中的刺痛的替代品的组合为止。图15A图示 二维离散电极阵列1500。可选地，电极中的一些电极可以组合成线性 行，以使二维阵列是由多行电极形成。图15B图示可以作为如图所示 的带、或贴片、垫、套等等佩戴的线性电极阵列1500。图15C图示 可以用来保持电极阵列1500的外壳1502。

[0190] 可选地，来自不良定位的电极的电刺激可以通过修改电极和靶 神经之间的传导通路而被重定向到靶神经。例如，如图16A-16D所图 示，可以由传导性材料制成的传导通路增强器1600可以被放置在患 者皮肤上、嵌入到皮肤中、植入、或者上述的组合，以便增强电刺激 从电极1602到靶神经1604的传导。该传导通路增强器可以被放置在 神经上和/或跨过神经放置。例如，在一个实施例中，传导性油墨的纹 身可以将脱靶刺激朝向正中神经引导。比相邻的结构更具传导性的纹 身（即，血管、神经）将提供最小阻力的路径并且重定向电流。为了 放置或定位传导性纹身，首先明确地识别靶神经。然后，将传导性纹 身放置在靶神经上。如图16A-16D所示，传导性纹身可以包括穿过神 经的多个传导性条。在一些实施例中，该条可以彼此平行并且横向地 穿过神经。在其它实施例中，条可以形成具有位于神经上的中心的星 形或网状图案。在其它实施例中，条也可以放置在神经上并且平行于 该

神经(未示出)。

[0191] 为了用户采用,可穿戴设备应该是分立的和舒适的。在图14B 和14F所示的优选的实施例中,例如,效应器是电的,并且皮肤贴片 具有以预定图案形式印刷到柔性衬底上来制作类似于绷带的“第二皮肤”的单个电极或多个电极电子产品。为了最佳舒适度和表面附着,诸如弹性和刚度的机械特点应匹配到皮肤。用于表面电刺激的回路和 布线可以印刷或蚀刻到柔性材料中,以使该设备符合身体或身体内的 组织。例如,它可以是印刷在诸如塑料的柔性衬底上的铜。

[0192] 在图14G所示的另一个实施例中,设备可以位于身体表面上但 包含经皮穿透元件1470,以改善对神经的影响。这些元件可以是微针,用于改善刺激和/或药物递送。在一些实施例中,经皮穿透元件可以形成放置在皮肤表面上并且穿透皮肤的微电极阵列。微电极阵列可以用 作类似于微针,并且可以改善从电极到神经的信号传输以及改善皮肤 的渗透性以改善局部药物递送。

#### [0193] 传感器:传感器的类型

[0194] 设备或系统可以包括传感器。用于监控震颤的传感器可以包括 单轴加速度计或多轴加速度计、陀螺仪、倾角计(以测量和校正由设 备定向的缓慢变化而产生的重力场的变化)、磁强计的组合;光纤电 测角计,光学跟踪或电磁跟踪;检测震颤肌肉的放电的肌电图(EMG); 电神经图(ENG)信号;通过诸如脑电图(EEG)的技术进行的皮质 记录或非常接近神经的植入物上的直接神经记录。图17示出了(1710) 手或(1720)手腕上的运动传感器的代表性位置。其它跟踪位置可以 包括手指或其它身体部位。

[0195] 来自这些震颤传感器的数据用来测量患者的诸如振幅、频率和 相位的当前和历史震颤特点。这些传感器还可以用于确定活动,诸如 以区分不自主运动(例如,震颤)和自主运动(例如,饮水、书写) 或震颤相对于当日时间或诸如睡眠/醒来周期的其它所检测到的活动 的存在和不存在。

[0196] 设备还可以包括提供性能和使用数据的传感器,包括当佩戴设 备的时候(例如来自温度传感器)、设备的位置(例如,来自GPS)、电池电平、或视频记录。在另一个实施例中,传感器为测量冷却的肢 体的温度的温度传感器。在另一个实施例中,传感器包括视频记录。在另一个实施例中,使用来自诸如智能电话的现有硬件的传感器。例 如,震颤可以使用智能电话上的加速度计或通过分析智能电话屏幕上 跟踪的线让患者参加诱发震颤的书写任务而进行测量。

#### [0197] 传感器:提取震颤的算法

[0198] 算法将用来从由传感器提供的数据流中提取关于震颤的信息。震颤可能不基于其时域信号、频域信号、振幅、或放电模式(例如, 突发、尖峰)进行识别。例如,在图18中,对陀螺运动数据的频谱 功率的频率分析表明震颤在近似6.5Hz(见下方曲线中的最大功率) 时居中。

[0199] 运动数据可以作为每个原始传感器信道或通过融合多个传感 器的原始信号采用。作为一个示例,多轴加速度计数据可以被合并成 单个数值用于分析。该算法将提取4到12Hz范围内的运动数据,以 便移除不可归因于震颤的运动。这可以通过使用陷波滤波器、低通滤 波器、加权频率傅立叶线性组合器、或小波滤波器的任意组合进行。由于每个患者具有主要震颤频率,所以该范围可以基于患者的震颤或 震颤历史的特定知识来窄化。例

如,对于患有6Hz震颤的患者,分析算法可以仅提取5到7Hz范围内的运动数据。可选地,如果患者已知具有弯曲并伸展手腕最大值为5°的震颤,则分析算法确定所测量的45°手腕弯曲的运动可能是由于有意的总动作而非震颤导致的。可选地,该算法将通过识别时间周期来采样运动数据来很可能与姿势保持或动作性细微运动任务相对应。

[0200] 一旦适当的运动数据被提取出来,则算法将分析震颤的关键特点,包括振幅、中心频率、频率扩展、振幅、相位和频谱功率。

[0201] 传感器融合技术也可以用来分析震颤的不同方面。例如,附接到手背面的多轴加速度计和陀螺仪可以被组合以减少噪声和漂移并且确定手在空间中的准确定向。如果第二对多轴加速度计和陀螺仪也在手腕上使用,则在震颤期间可以确定手腕的关节角度和位置。这可以隔离什么刺激了哪些神经导致控制震颤的不同肌肉群的阻尼。

[0202] ET患者具有他们的震颤的两个部分。在有意运动期间存在动作性震颤并且因为该动作性震颤影响人们完成日常任务(如饮水、吃饭、书写和穿衣)的能力,所以他们对生活质量有主要影响。在对抗重力保持静止位置期间存在姿势性震颤。尽管不太影响生活质量,但是它们令人尴尬。在病程中姿势性震颤通常较早存在,并且被认为推动动作性震颤。两个部分通常在4到12Hz的范围内,其中较老的患者经历较低频率的震颤。

[0203] 检测姿势性和动作性震颤比检测休息性震颤挑战更大。休息性震颤存在于包括帕金森氏症的其它运动障碍中并且可以容易通过分析仅存在肢体处于休息时的震颤进行识别。因为需要将由于震颤而导致的运动和由于任务而导致的运动分离,所以从运动数据中提取动作性震颤是有挑战性的。

[0204] 因为在动作任务期间的加速度计/陀螺数据被参与到任务中的运动破坏,所以识别姿势性震颤可能比动作性震颤更容易。据认为,因为人们在生命中经常患有姿势性震颤早于患有动作性震颤并且他们的频率大约相等,所以姿势性震颤可以推动动作性震颤。在我们的临床研究中,我们发现,如图19所示,姿势性震颤和动作性震颤的相关性支持使用姿势性震颤数据来分析或治疗动作性震颤的这种理论。

[0205] 传感器:数据存储和使用

[0206] 如图20所示,刺激设备2000可以包含硬件、软件和固件来记录和向数据门户设备2002(诸如智能电话、蜂窝电话、平板计算机、膝上型计算机、台式计算机或使用诸如蓝牙的无线通信协议的其它电子设备)传输诸如震颤特点、刺激历史、性能、该设备的使用和/或控制的数据。

[0207] 使用ET患者所使用的设备所记录的数据可以被存储在智能电话上,该智能电话将该数据传输到基于云的数据库/服务器2004,或者ET患者所使用的设备可以直接将数据传输到基于云的数据库/服务器2004,从而使得能够进行包括跟踪震颤、优化刺激、与护理人员 and 医师的共享、和构建社区的很多活动。该数据可以向控制器提供信息,实时反馈给患者、护理人员 and/或临床医生,或者可以存储该数据以向患者、护理人员 and 临床医生提供历史数据。存储在云2004上的数据可以由多个用户2008在多个平台2006上查看。此外,云2004上的数据可以被合并并且由计算设备2010进行分析。

[0208] 对于震颤,每隔几个月、或可能每年、当他们拜访他们的医师时,通常对患者进行监控。这种监控通常是高度主观的。而且,震颤严重程度可以显著地受到包括睡眠模式、情绪状态、先前的身体活动,咖啡因摄取、食物、服药等等的许多因素影响。

[0209] 这种不经常的和不准确的监控限制患者、他们的护理人员 and 医 师理解患者的ET的严重程度和发展以及各种治疗和行为的效 果的能 力。这些因素可以与由设备提供的刺激的效果交互,并且难以检测这 些交互作用。这些交互作用可以被识别,以优化治疗并且帮助患者更 好地理解它们的行为如何影响他们的震颤。

[0210] 在图21A所示的一个实施例中,使用可以是IMU、电极、或 任何先前讨论的其它传感器的传感器来监控2100震颤。该监控可以 是连续的或在离散时间周期期间。来自这些传感器的数据被2110分 析以识别震颤特点(振幅、频率等)随时间的变化。结果被记录并且2120被显示给用户。该2110分析和/或2120显示可以在刺激设备本 身上进行或者通过向诸如智能电话或计算机的次级设备传送原始或 所分析的数据进行。

[0211] 在另一个实施例中,2101行为数据还可以被收集,以使该分 析可以检查震颤历史和用户行为之间的关系。行为数据可以包括咖啡 因、酒精、药物的消耗以及焦虑水平。然后,该系统可以警告患者行 为和震颤之间的交互作用。

[0212] 在其中设备是治疗性的(即,如果它具有效应器)的另一个实 施例中,2102刺激历史可以被收集,以使该分析可以检查刺激历史和 震颤特点之间的关系。

[0213] 图21B所示的实施例增加了2140上传到云。2140上传和2110 分析的顺序可以调换,以便在上传之前在板上进行分析(未示出)。使用云使得结果能够在包括智能电话、平板电脑、膝上性电脑和台式 计算机的各种联网设备上向用户2120显示;或者向诸如2150医师或 护理人员的其它用户显示;或跨过多个患者用于2160合并分析。

[0214] 图21C示出了合并后的数据的一些潜在用途,包括基于诸如他 们的震颤特点、地域、年龄和性别的特征将患者2170连接到类似患 者或者2180改进刺激算法。

[0215] 图21D示出了图21A-C所示的数据监控和分析如何用来在闭 环中调整刺激参数。这样,该算法检测变量之间的交互作用以优化治 疗。

[0216] 该设备可以包含刺激的闭环控制,以自适应地响应于所检测的 震颤或活动水平。该设备使得通过活动传感器的震颤的感测、刺激参 数的数据日志和系统性调整能够实现最佳的震颤减少。图26A为示出 了这种检测和响应系统的基本部件的控制示图。该 (2650) 靶向限定 了所预期的简档。例如,在ET患者中,该简档可以不存在震颤,并 且在PD患者中,该简档可以不存在震颤或刚性。(2650) 靶向和 (2660) 检测之间的 (2670) 误差被送入 (2680) 控制器,其修改 (2690) 输出。(2680) 控制器可以包括处理器和存储器。除错误和测量之外, (2680) 控制器算法还可以将测量、刺激和活动的历史输入其算法中。输出 (2690) 对刺激进行修改。如果效应器是电的,则这可以包括修 改刺激的波形、频率、相位、位置和/或振幅。在优选的实施例(图 15)中,设备包含小电极阵列并且输出修改选择使用哪个电极作为阳 极和阴极。然后,这些修改的效果由测量设备 (2660) 进行检测并且 重复该过程。在有预定次数(例如每小时或每天)之间的周期延迟, 或者响应于由用户生成的信号(诸如预定义的运动序列或按钮按下) 的情况下,(2660) 检测和/或 (2690) 输出修改可以实时地连续发生。可选地,控制器可以提醒患者手动修改刺激参数。该闭环可以用于自 动自校准。

[0217] 图26B图示示出了该检测和响应系统的基本部件的控制示图, 它类似于图26A所示的描述,但现在具有位于内部的和外部定位的部 件。

[0218] 控制在行为上还可以考虑其它模式,更类似于前馈控制器 2640。例如,吃饭时间的典型模式可能导致效应器在特定时间更为主 动地放电以减少用于那些活动的震颤。同

样,人们可以基于他们每天 的活动在时间表中指示他们是否想在某些时间段增加治疗,例如他们 是否发表演讲或有其它引起焦虑的事件。这种类型的信息也可以由控 制单元获得并且随时间而进行了解。如图20和图21所示,通过其它 移动技术和可以集成到基于云的患者数据库中的诸如Azumio, Jawbone、Fitbit等等的的应用收集诸如睡眠、食物摄取,特别是酒精和 咖啡因消耗、锻炼历史、情绪状况,特别是焦虑水平、以及药物使用 的其它数据。用户可以被提示录入这样的数据(诸如拍摄一顿饭的照片以使用成像处理应用确定食物摄取)。数据库将组合离散事件(例如,咖啡因摄取的时间和数量)和时间系列数据(例如,震颤测量)。算法将检查患者行为、刺激、和震颤之间的关系。这些将优化刺激并 且提醒患者影响震颤的行为。这将允许对震颤进行单独优化的治疗并 且前馈到系统中。

[0219] 在一些实施例中,在预定时间通过设备或蜂窝电话可以提示用 户执行特定任务,其可以针对折磨患者的震颤的类型而定制,诸如对 于ET以特定姿势保持手臂,或对于帕金森氏病将手臂处于静止位置。在此期间,传感器可以记录震颤。在一些实施例中,可以附加地或可 选地指示患者消耗咖啡因或记录自从他们最后消耗咖啡因已经经过 的时间段。该数据可以用来确定咖啡因如何影响震颤、治疗方案 (treatment protocol) 和刺激参数的功效、效力持续时间等。在一些 实施例中,在刺激后的预定量的时间(诸如刺激后的10分钟、20分 钟、30分钟、和/或60分钟)可以提示患者。该时间可以根据刺激后 的所测量的震颤减少的持续时间进行调整。

[0220] 设备将具有板上数据日志,并且可以将该信息传输到诸如智能 电话或因特网使能的充电和同步站的外部数据门户设备。该传输可以 是无线的或直接的。外部设备具有更大的存储容量并且允许向云中的 数据库传输。外部设备可以分析该板上数据并且在屏幕上或使用诸如 发光二极管(LED)灯的指示器来呈现信息,或者数据可以在刺激设 备本身上显示。

[0221] 云中的数据将可在包括智能电话、平板电脑和计算机在内的多 个平台上查看。该数据可由包括用户、他或她的医师、护理人员或家 庭成员在内的多个人查看。这将提供患者的震颤的更加综合的图片并 且使得治疗能够被优化。在一些实施例中,查看该数据的用户也可以 对数据添加评论和注释,其可以标记有制作评论或注解的用户的标 识,和制作评论或注解的时间。在一些实施例中,制作注释的能力可 以局限于诸如患者的医师的健康护理提供者、和患者。

[0222] 在一些实施例中,对数据的访问局限于健康护理提供者和患 者。通过要求用户建立安全用户名和密码以访问该数据来限制访问。在一些实施例中,患者还可以提供诸如家人和朋友的其它人对该数据 的访问。

[0223] 用于优化的算法:

[0224] 我们的数据表明,在一些患者中使用TENS设备的刺激非常有效,在其它患者中有些效果、以及在其它患者中无效。然而,优化仿 真参数(仿真强度、频率、波形、工作周期、相位调整等等)使得设 备能够实现在每个患者感到最舒适的情况下,最大地减少震颤,并且 允许该设备随时间进行调整以对回路动力学、设备定位、患者状态等 等进行响应。图22示出了用于设备的决策算法/控制器。

[0225] 在一个实施例中,优化算法通过初始化一个或多个参数2200 来启动,其可以包括刺激振幅、期望频率、接通持续时间、关断持续 时间、和期望的刺激效果延迟时间。接着,传



感器检测2202并记录 震颤特点,包括震颤振幅、频率、相位、和本文所描述的其它特点。所检测到的震颤特点2202与所期望的目标震颤特点2204比较,其可以没有震颤或减少震颤。比较步骤2206可以确定所检测到的震颤特点和目标震颤特点之间的误差或差别,并且确定震颤或减少的震颤是否存在2208,或换言之,所检测到的震颤是否满足或超过目标条件。如果没有检测到震颤,或更一般地,如果没有超过预定的目标震颤条件,则算法循环返回到检测步骤2202。如果检测到震颤,或更一般地,如果超过预定的目标震颤条件,则刺激可以被接通2210。一旦刺激已经超过所设置的接通持续时间2212,则刺激被关断2214,并且算法继续进行回到检测步骤2202。在接通刺激的同时,设备可以将所记录的数据上传2218到云或其它设备用于进一步处理。一旦刺激已经被关断2214,则算法可以监控关断持续时间2216,并且一旦关断持续时间已经消逝,则可以继续上传数据2218。可选地,即使在关断时间已经消逝之前,还可以上传数据。可以包括咖啡因或酒精摄取、焦虑的感觉、和可以影响震颤的其它事件在内的由用户报告的事件2220也可以被录入到系统中并且发送到云。该数据可以由可以使用包括机器学习算法在内的各种算法来优化刺激参数的控制器2222处理。一旦参数被优化,就设置2224新的刺激参数。还可以向患者发送可以用所测量的震颤突出显示或关联在由用户报告的事件中识别的各种行为的报告2226。

[0226] 在一个实施例中,刺激算法被设计来优化治疗“接通”时间。该优化算法可以找到输出的最佳解决方案,包括但不限于在特定任务期间、在一天的特定时间、在特定位置中或简单地优化震颤的整个日常最小化而控制震颤。该算法可以自校准以调整刺激参数,该刺激参数包括但不限于频率、振幅、脉冲宽度、用于阴极和阳极的电极选择和/或接通和关断刺激的定时。该算法可以响应用户输入或可以完全被预先编程。该算法可以是学习算法以随时间定制刺激来对患者的震颤或由患者限定的需求进行实时调整。刺激可以被触发接通或关断,响应于包括但不限于用户输入(例如,接通或和关断设备)、自从先前使用的定时、当日时间、震颤检测(例如,通过加速度计)、电记录、或基于先前描述的算法或者其它输入在内的输入。作为示例,用户可以使用语音激活来关断设备以利用治疗窗(即,关断刺激后震颤减少的时间)来提供有意运动所需的稳定性的时间间隔。在另一个示例中,用户咬下或使用由放置在口腔内部或外部的设备所检测的舌头肌肉,其将用信号通知以关断刺激并且允许用户稳定手臂以使得在稳定性的情况下能够执行有意动作。在一些实施例中,系统和算法可以基于对震颤参数和所测量的患者的活动的分析来检测震颤的类型,诸如在姿势性震颤和动作性震颤之间进行区分。在一些实施例中,刺激参数可以部分地基于所检测到的震颤类型来确定。

[0227] 在一些实施例中,系统可以由事件触发来控制。事件触发可以包括限定的运动、温度、声音激活、GPS位置、或基于由传感器接收的数据或其任何组合。例如,在诸如分别在震颤已经开始或结束之前的有意运动期间可以接通或关断设备。在另一示例中,当达到指定温度时,接通或关断设备。系统可以动作以实现所需的震颤抑制简档。例如,控件可以在所需的震颤抑制周期期间激活设备;在所需的震颤抑制周期之前,作用持续到使用该设备之后;和/或响应于震颤检测。

#### [0228] 基于社区数据的优化

[0229] 目前,对震颤的时间过程了解很少。尽管创建单个患者的数据库会提高我们减少该患者的震颤的能力,但是将个体患者数据组合到包括来自许多患者的记录在内的数据



库中使得更强大的统计方法能够被应用来识别最佳刺激参数。在一些实施例中,可以组合来自患有相同类型的震颤的患者的数据。在一些实施例中,来自每个患者的震颤数据可以包括可搜索的和可分类的元数据,其允许在数据库中收集 按需地要被分类、搜索和/或重新组织的数据。元数据可以包括震颤类型(震颤振幅、震颤频率、震颤时间存在等等)、姓名、年龄、种族、性别、位置、时间、食物和饮料消耗(特别是咖啡因和酒精)、活动历史(锻炼、睡眠等等)、服药、过去的治疗、以及当前的治疗。

[0230] 相对于图20和图21如上所述的系统可以适于来自进入数据库 的许多患者的数据,并且该算法可以对大数据集合进行操作。

#### [0231] 社区构建

[0232] 患有ET的个体感觉被与它们震颤相关联的残疾隔离。因此, 他们被高度激励以满足患有ET的其它人。存在组织会议和使得患有 ET的患者能够谈论他们的事宜(issues)并且讨论可能的解决方案的 积极的并日渐增长的支持组。因为患有ET的一些患者很难开车, 所以出席这些会议可能是有挑战性的。而且,参加支持组的特定物理位置内的个体可以具有彼此不同的症状,并且他们缺乏识别彼此最相似的其它患者的能力。

[0233] 算法可以帮助个体找到具有相似简档的ET社区的成员。例如, 算法可以基于他们的年龄、震颤严重程度、震颤特征、治疗成功、治疗类型、服药类型、位置(基于地址或GPS)、和其它特点表征患者。这将帮助他们相互通信并且共享来自针对患有ET的特定患者或护理人员定制的中心社区网站的信息。例如,系统可以识别地理位置内的 患者或识别离特定患者预定距离内的其他患者。患者可以选择连接在 线ET社区并且使他们的位置可在系统上搜索。针对患者,系统可以 识别预定距离内的现有ET社区支持组。

#### [0234] 其它处理器,库,数据存储:

[0235] 如图7A-7D所示,例如,处理器797可以用于对数据进行操作、执行计算、和控制震颤减少设备的其它部件。优选地,它可以是 具有外围设备或微控制器的微处理器。例如,处理器可以经由控件模块740接收来自用户的输入并且可以控制执行如由用户选择的刺激。在另一个实施例中,处理器797可以执行由用户选择的预定义的刺激 协议。这些刺激协议可以在刺激协议的数字库798中找到,其可以加载在处理器797中或存储在外部存储器中,如EEPROM、SD卡等等。处理器797还可以接收来自传感器780的信息并且在板上处理该信息并对刺激进行相应地调整。通过其需要进行的信号处理程度和需要控制的外围设备的数量和类型来确定对处理器的选择。例如,可以通过 诸如USB、UART、SPI、I2C/TWI的任何公知的标准执行与外周设备的通信。处理器还可以使用蓝牙、Wifi等等与其它设备部件进行无线 通信。处理器可以是板上设备,或震颤数据可以经由处理单元和刺激 单元之间的无线链路进行传输。

[0236] 在具有电刺激器730的实施例中,预先加载的协议798可以是 电刺激或电刺激的序列。电刺激或电信号是指电脉冲或电脉冲的模式。电刺激可以包括诸如脉冲频率、振幅、相位、脉冲宽度、或持续 时间的电刺激参数。这些参数可以预定义或者由用户控制。

[0237] 数据存储单元770可以用于将关于设备的操作统计和关于设备的使用统计优选地存储在NAND闪存中。NAND闪存为非易失性的数据存储设备,其不需要电源来保持所存储的信息,并且可以被电 性地擦除和重写。在一些情况下,有利的是,采用微型SD卡形式的该存储器是可移除的。

[0238] 电源:

[0239] 如图7A-7D所示,例如,效应器可以被电性地耦合到一个或多个电源。电源750起到对设备供电的作用。电源750可以被连接到处理器797并且提供能量用于处理器运行。优选地,电源是可再充电的和可拆卸的,因为这使该设备能够重复使用。优选地,该电源为电池。通常使用包括铅酸、镍镉(NiCd)、镍金属氢化物(NiMH)、锂离子(Li-离子)和锂离子聚合物(Li-离子聚合物)在内的化学物质的若干种不同组合。优选地,对电池进行再充电的方法依附墙壁插座或其它上电设备、太阳能、射频、和电化学。备选电源是超级电容器。超级电容器可以分为三个不同族:双层电容器、伪电容器、和混合型电容器。优选地,超级电容器可以由包括活性炭、石墨烯、碳纳米管、碳化物衍生碳、碳气凝胶、固体活性炭、可调的纳米多孔碳、和基于矿物的碳在内的纳米多孔材料制成。超级电容器提供的优点是比电池更快地充电以及对多个充电和放电循环的耐受性。可选地,因为超级电容器对大量充电-放电循环的耐受性使它们非常适合与电池并联并且在功率密度方面提高电池性能,所以电池和超级电容器可以结合使用。可选地,电源可以驾驭(harness)来自身体的能量。在一些实施例中,电源可以被动作性运动、热能、和/或声音驾驭。可选地,电源可以包括到诸如常用器具的外部电源的插头。

[0240] 在一个实施例中,特别的充电站或电子狗(dongle)可以用来对设备进行再充电。特别的充电站的益处是它还可以有助于经由Wifi或另一个通信协议将来自设备的数据上传到网络。

[0241] 植入物:

[0242] 在一些实施例中,系统的至少一部分是可植入的。所植入的刺激器可以提供比表面刺激更好的控制和舒适性,因为它被定位得更接近神经并避免刺激皮肤传入神经。

[0243] 刺激外周神经来控制手震颤的方法引入了对于适当的所植入的刺激器的特定要求。首先,植入物应该很小,以最小化用来定位植入物的程序的侵入性并且使其适合植入。其次,由于刺激可以响应于所检测到的震颤或用户输入,所以植入物应当能够接收来自外部设备的通信。第三,设备应该容许定位外部设备的可变性。

[0244] 可以植入任何数量的本文所公开的系统部件。在一些实施例中,外壳、接口、效应器和电源被植入并且控制器在患者外部。在这样的实施例中,控制器可以例如与效应器无线通信。在其它实施例中,电源在患者外部。

[0245] 设备可以皮下植入、部分植入、或者可以经皮(通过皮肤)、可以在皮肤的表面上或不会与身体接触。它可以是这些设备的组件,诸如与所植入的部件通信或为之提供电源的表面部件。如果它被植入,则设备可以植入神经、肌肉、骨骼、韧带或其它组织中或周围。

[0246] 在一个实施例中,植入物被定位在腕管中或附近以影响穿过腕管的神经。在另一个实施例中,植入物位于上臂中二头肌之间的正中神经上或附近。在另一个实施例中,植入物位于前臂或手腕中的正中神经、挠骨神经或尺骨神经上或附近。在另一个实施例中,植入物位于臂丛上或附近以影响从臂向中枢神经系统穿过的本体感受神经。

[0247] 可以放置或血管内递送所植入的部分以影响植入物的效果范围内的区域中的神经。在一个示例中,设备被放置在锁骨下动脉或静脉中或穿过该锁骨下动脉或静脉以影响臂丛的神经。

[0248] 如图23所示,用于用户的减少特发性震颤的可控设备的优选的实施例包括至少

部分皮下地植入以刺激所靶向的神经的由生物相容性材料制成的电极2310;外部操作单元2320,其包含用户控件接口,通过引线连接到所植入的电极2310。该设备还可以包含可以包括执行计算并且控制其它部件的处理器797在内的其它元件;处理器控制的函数发生器;包含预先加载的调制协议的存储在处理器或存储器上的数字库799;与检测预定义的参数并且将该参数信息传输到处理器的连接到处理器797或与处理器797通信的传感器780;连接到传感器和处理器的数据存储单元770;和电源750。

[0249] 在该实施例中,所植入的电极2310可以用于向所靶向的神经提供直接电刺激。由于电极至少部分地植入到身体中并且将保持一段延长的时间段(优选若干年),所以电极可以由具有合适的电学特性并且生物相容的材料制成。优选地,该电极2310的材料选自包括硅酮、PTFE、聚对二甲苯、聚酰亚胺、聚酯酰亚胺、铂、陶瓷、和金、或诸如胶原或透明质酸的天然材料的组。电极2310可以具有变化的形状和尺寸,但重要的是接触感兴趣的神经。电极的形状包括平面柄(shanks)、简单均匀的微细线(microwires)、以及从较宽底座渐缩成尖端的探针。电极可以具有近端和远端。远端可以接触神经,并且可以适于向所选择的神经递送神经刺激脉冲。引线的近端可以适于连接到由处理器797运行的外部操作单元。

[0250] 在实施例的变型中,可以有连接到不同神经束的多个引线。在另一个变型中,如图24A-24D所示,可以与植入物无线通信。可以是微电极或微刺激器的植入物2400可以使用针插入来接近神经插入。针2402可以插入患者中接近或靠近靶神经2404,然后该植入物可以从针推出。植入物2400可以与诸如本文所描述的决策单元的位于外部的设备2406通信、与该位于外部的设备2406传送和接收数据、以及由该位于外部的设备2406供电。

[0251] 在一个实施例中,接口可以是植入的神经套箍(nerve cuff)。该套箍可以完全地或者部分地环绕神经。套箍可以借助关断蝶形臂电极而被附接到神经。在另一个实施例中,接口可以是神经抵接件(abutment)。该抵接件可以非常接近神经或可以沿着神经放置。套箍可以起到在设备和神经之间提供良好接触或非常贴近的作用。在另一个实施例中,接口可以锚固在神经或神经周围的鞘上。例如,设备可以包裹在神经或神经鞘周围、可以系于、夹持于、使用小倒钩束缚于或化学融合于神经或神经鞘。套箍、线圈、抵接件或锚固均起到在设备和神经之间提供良好接触或非常贴近的作用。这些实施例中的一些实施例在图25A-25F中进行了描绘。

[0252] 例如,图25A-25C图示可以是如图所示的多线圈电极、或单线圈电极的线圈电极接口的实施例。在一些实施例中,线圈电极2500可以由诸如镍钛合金的形状记忆材料制成,并且在插入和植入前可以具有放松的直配置、以及在暴露于体温后的盘绕的配置。图25D和图25E图示可以至少部分环绕神经的蝶形套箍式电极2510的实施例。如在其它实施例中,接口可以包括单个或多个电极,并且可以由形状记忆材料制成以在递送期间为开口配置并且在植入后为包裹在神经周围的闭合配置。图25F图示具有能够抵接神经并沿该神经放置的线性电极阵列2520的接口的实施例。

[0253] 插入植入物的方法可以涉及局部或全身麻醉。该植入物可以通过皮肤中的诸如针或缝合线的一个或多个穿孔递送,或它可以是在皮肤中制作的敞开切口以进入靶区域,或者它可以包括这两种方法。在一个实施例中,设备可以通过将设备的全部或其部分穿过神经周围和/或围绕诸如血管或腱的组织植入。

[0254] 在一个实施例中,植入物可以包括沿着血管通路定位的两个电极。该通路可以沿着手掌弓并且电极可以位于肱动脉和腋动脉中。电极之间的流体柱可以携带电并且刺激相邻的神经。电极可以在血管通路(如支架)的内部,或在血管通路的外部,类似于血管包裹物。在一个实施例中,该设备可以是能够与外部设备双向通信的植入物。实施例可以包括存储器。外部“收听者”设备也可以是电源。植入物可以向“收听者”传送诸如它的电源储备或使用历史的信息。在另一个实施例中,该设备为能够感测神经或相邻的神经上的活动并且该信息报告给收听者的植入物。

[0255] 在另一个实施例中,用来放置该设备的一个设备或多个设备可以使用超声进行指导。超声可以用来测量血管、神经或其它组织的贴 近度,或表征相邻的组织的位置。

[0256] 在另一个实施例中,用于刺激的电极可以作为液体注入。在另一个实施例中,电极可以是柔性的并且被递送到粘性介质(如透明质酸)中。在另一个实施例中,电极可以由在37℃呈现其形状的镍钛合金制成。这将允许在诸如细长配置的一个配置中注入或插入电极以适配入针中,然后当被加热到体温时,采用它们的形式。这些示例中的一些示例在图25中描绘。

[0257] 植入物可以包含必要的部件用于植入物、外部功率传输、通信系统、和/或存储可编程刺激参数的电子产品之间的单向或双向通信。设备可以包含通过射频电感耦合接收来自外部天线的命令和功率信号的无线微模块。如果效应器是电的,则植入通信信道可以包括信息,该信息包括刺激频率、延迟、脉冲宽度和接通/关断间隔。

[0258] 经皮充电或供电通过消除需要大电源(例如电池)来缩小植入物的尺寸,并且消除需要更换整个电源进行重复手术。外部部件可以用来诸如通过射频(RF)功率传送来无线地供电内部部件。例如,外部设备可以发射内部部件使用共振线圈接收的射频功率。该功率可以在多种波长(包括但并不限于射频和微波频谱,其范围为3kHz到300 GHz)下传输。可选地,内部设备可以包含电池。外部设备可以佩戴或携带在身体上,或者它可以是附近的环境中,诸如在附近的桌或墙壁上。它可以是便携式的或固定的。设备可以包含电容式能量存储模块电极,当其放电时,该电容式能量存储模块电极起刺激作用。如果供电本身驱动刺激简档,则电子产品可以被显著简化。电容器在允许交流电流通过的同时,阻止直流电流。当电容器达到其介电击穿时,该电容器放电并且释放刺激脉冲。

[0259] 植入物还可以诸如使用神经电图(ENG)或肌电图(EMG)信号或加速度计或上述的组合来直接感测震颤。在这种情况下,由于微电极和宏电极分别是优选用于感测和刺激,所以植入物可以包括多个电极。设备还可以包括传送所检测到的事件的植入通信信道。

[0260] 在上文已经公开了震颤改变设备和使用它的方法的各种实施例。这些各种实施例可以单独使用或组合使用,并且在不偏离本发明的范围的情况下,可以对实施例的单个特征的各种变化进行改变。例如,各个方法步骤的顺序在一些实例中可以改变,和/或一种或多种可选的特征可以添加到或从所描述的设备中消除。因此,以上提供的对实施例的描述不应被解释为不适当地限制如在权利要求书中阐述的本发明的范围。

[0261] 在分离的实施例的上下文中的本说明书中所描述的某些特征也可以在单个实施例中组合实施。相反地,在单个实施例的上下文中描述的各种特征也可以分离地或者以任意适当的子组合在多个实施例中实施。而且,尽管在上文中特征被描述为在某些组合中起

作用且 甚至最初如此被要求保护,但是在一些情况下可以将所要求保护的组 合中的一个或更多个特征从该组合中去除,并且所要求保护的组合可 以针对子组合或子组合的变型。

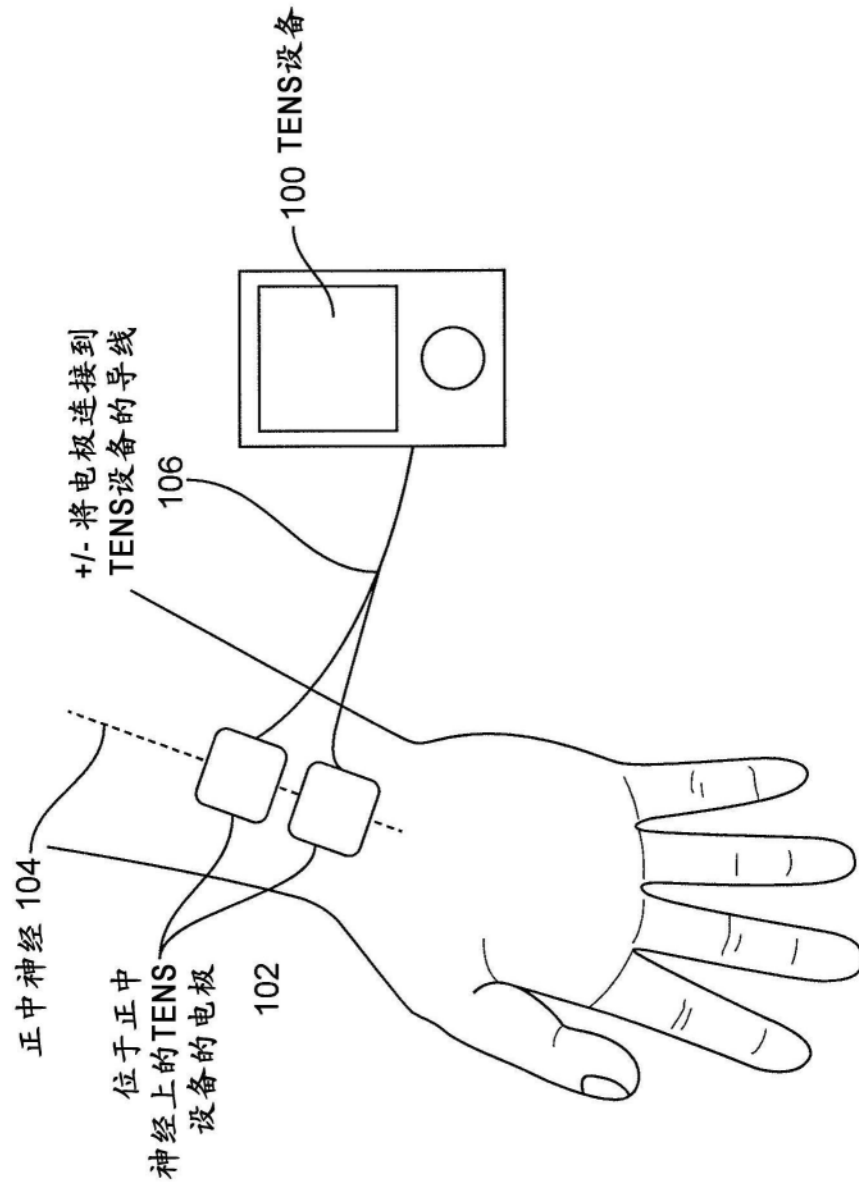


图1

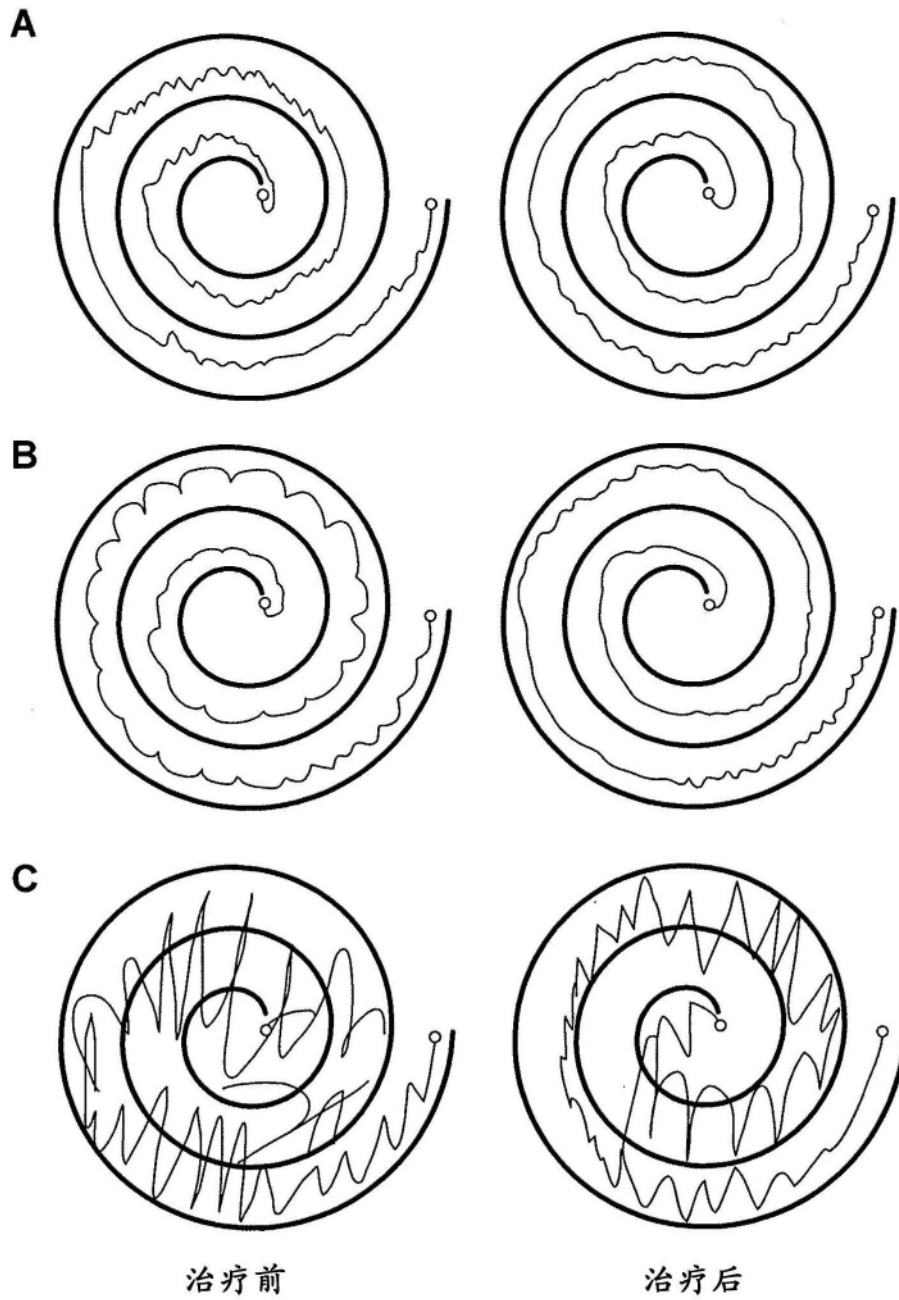


图2

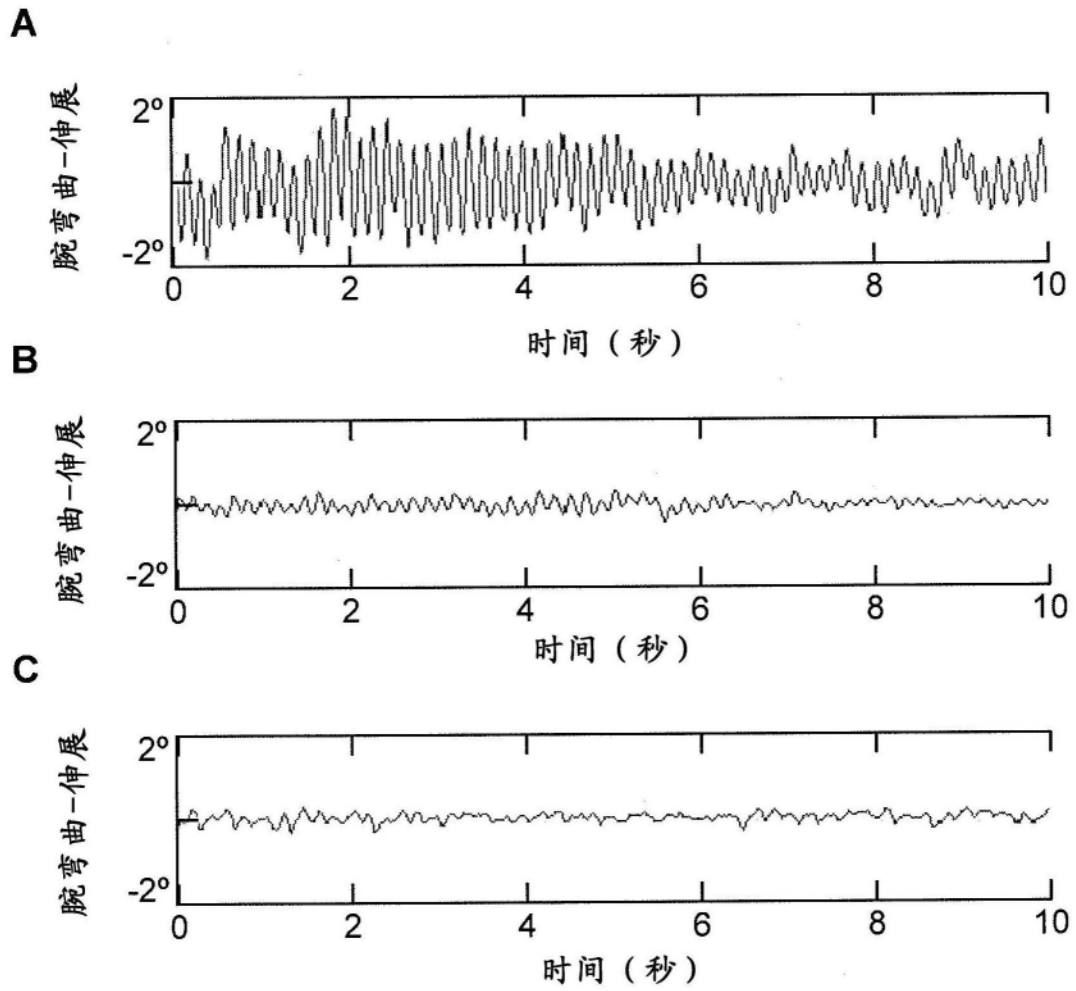


图3

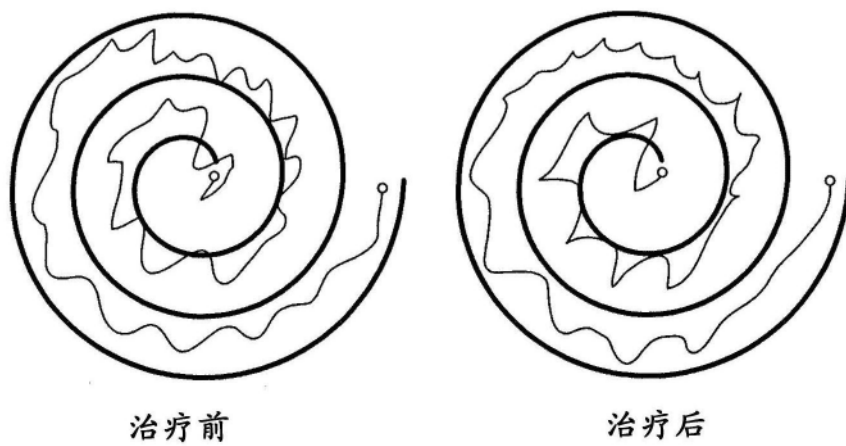


图4



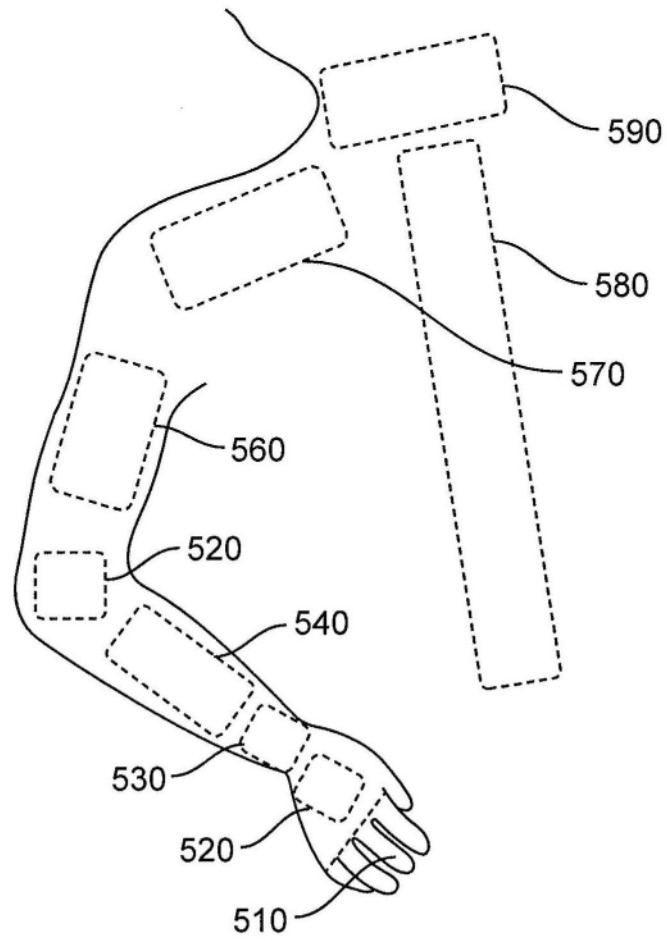


图5

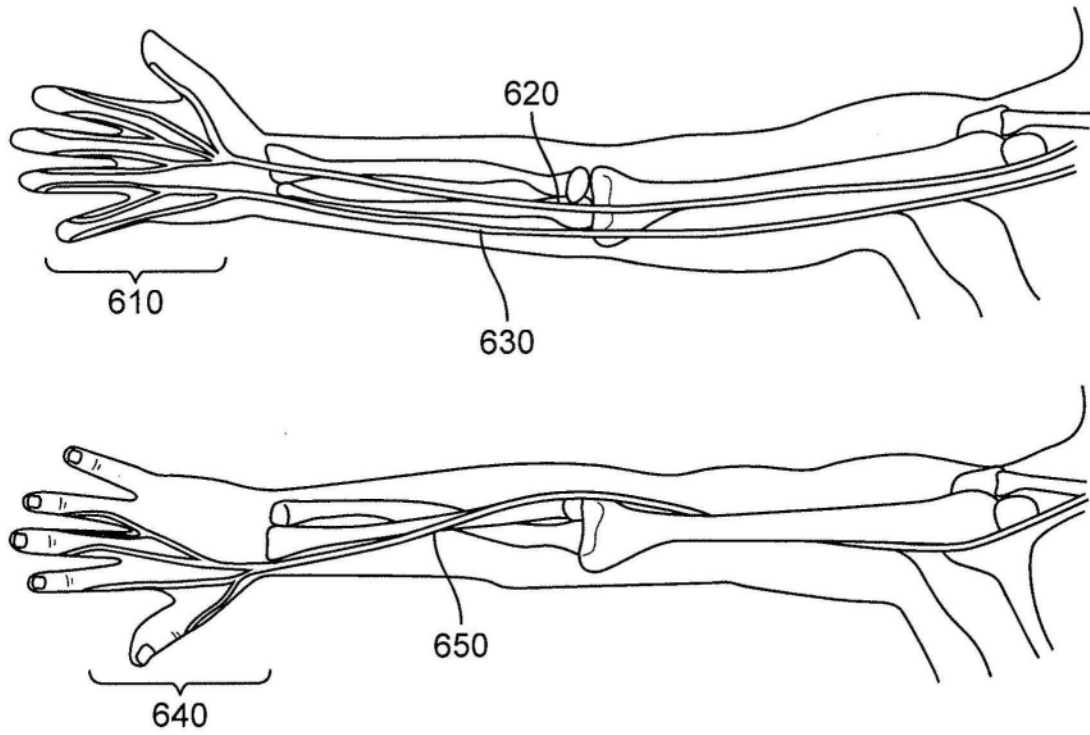


图6

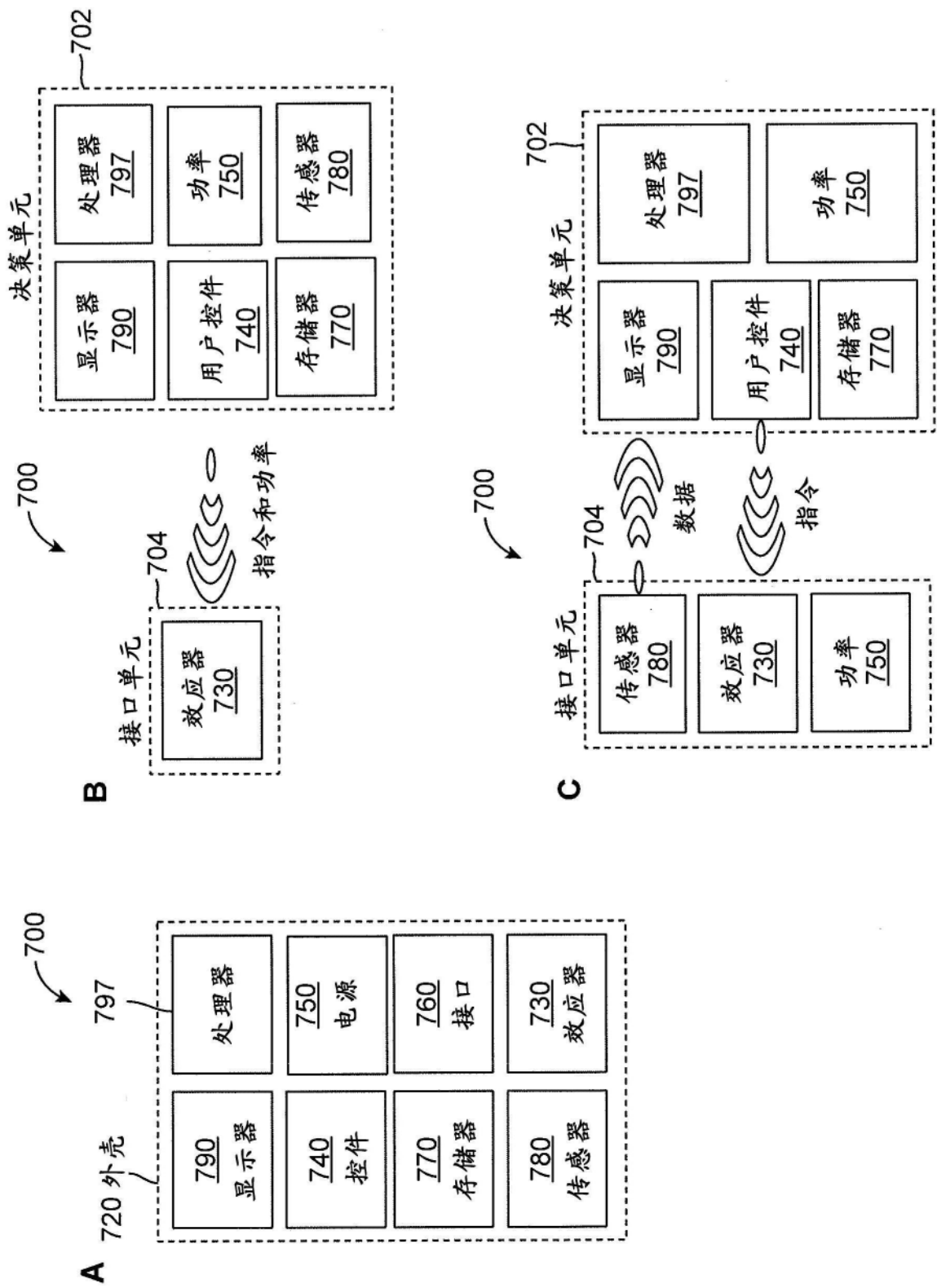


图7

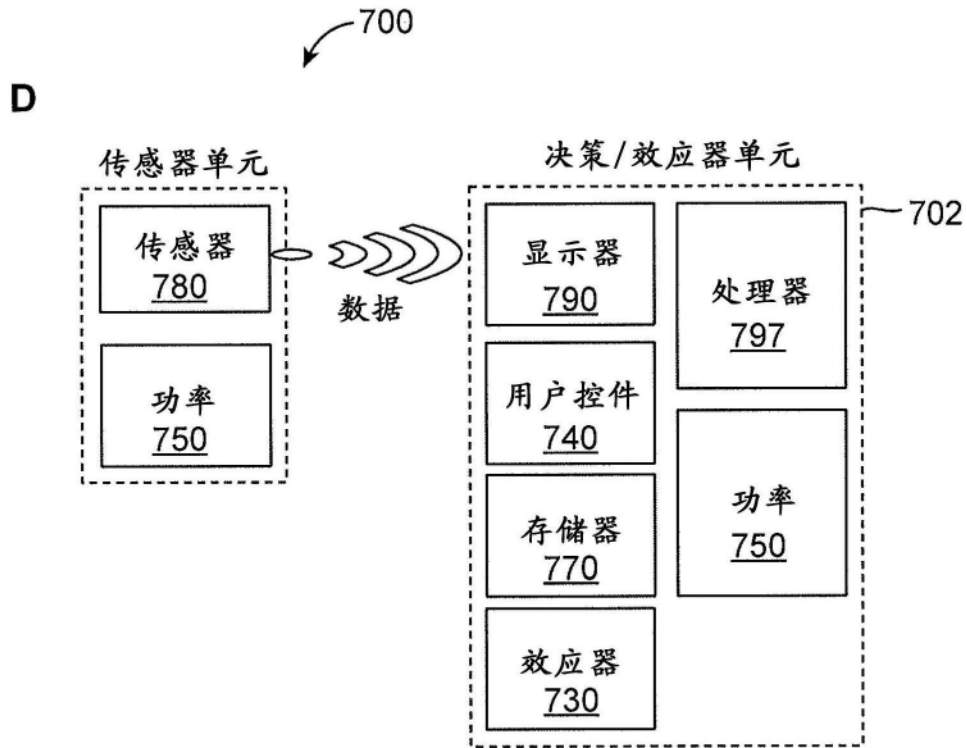


图7(续)

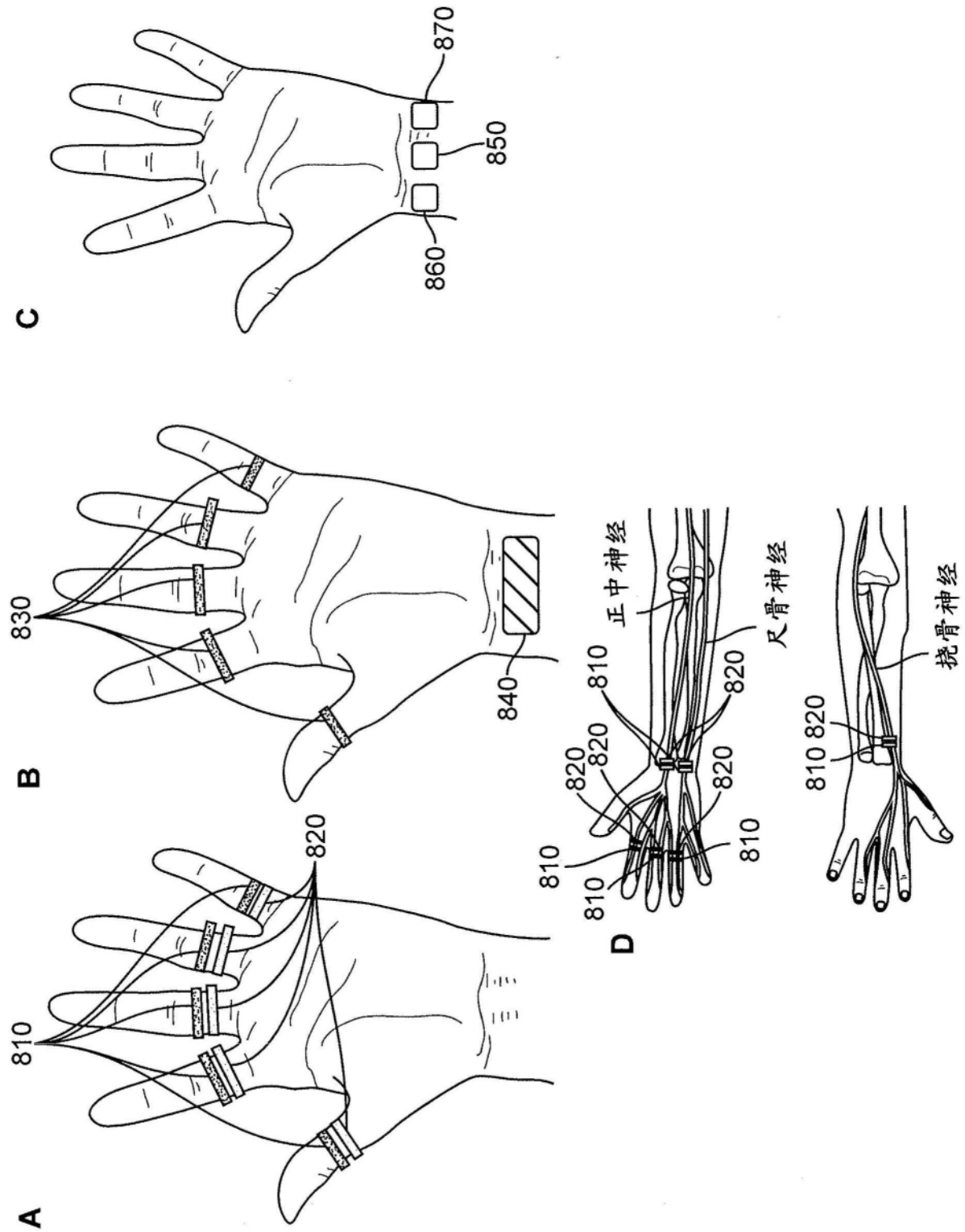


图8

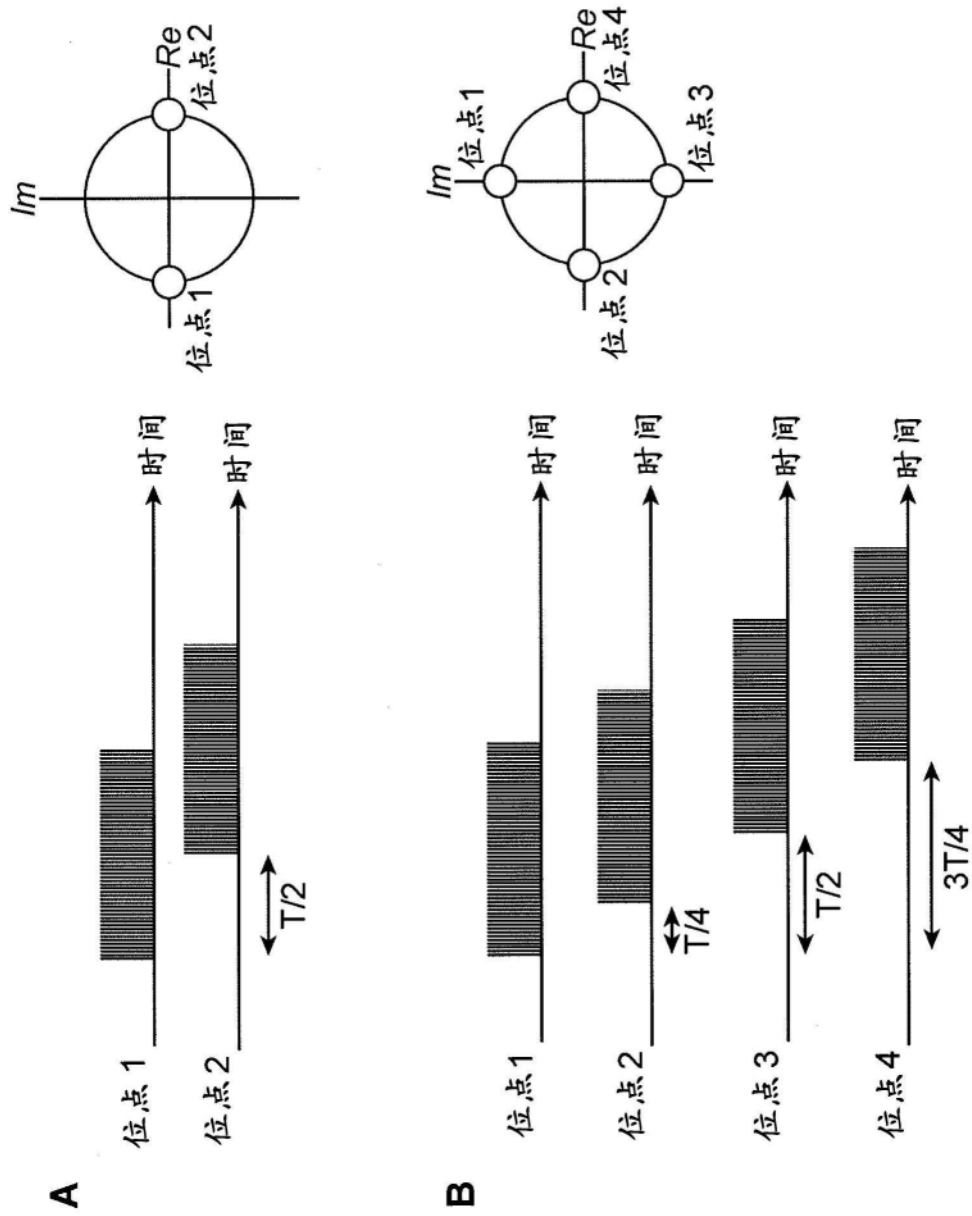


图9

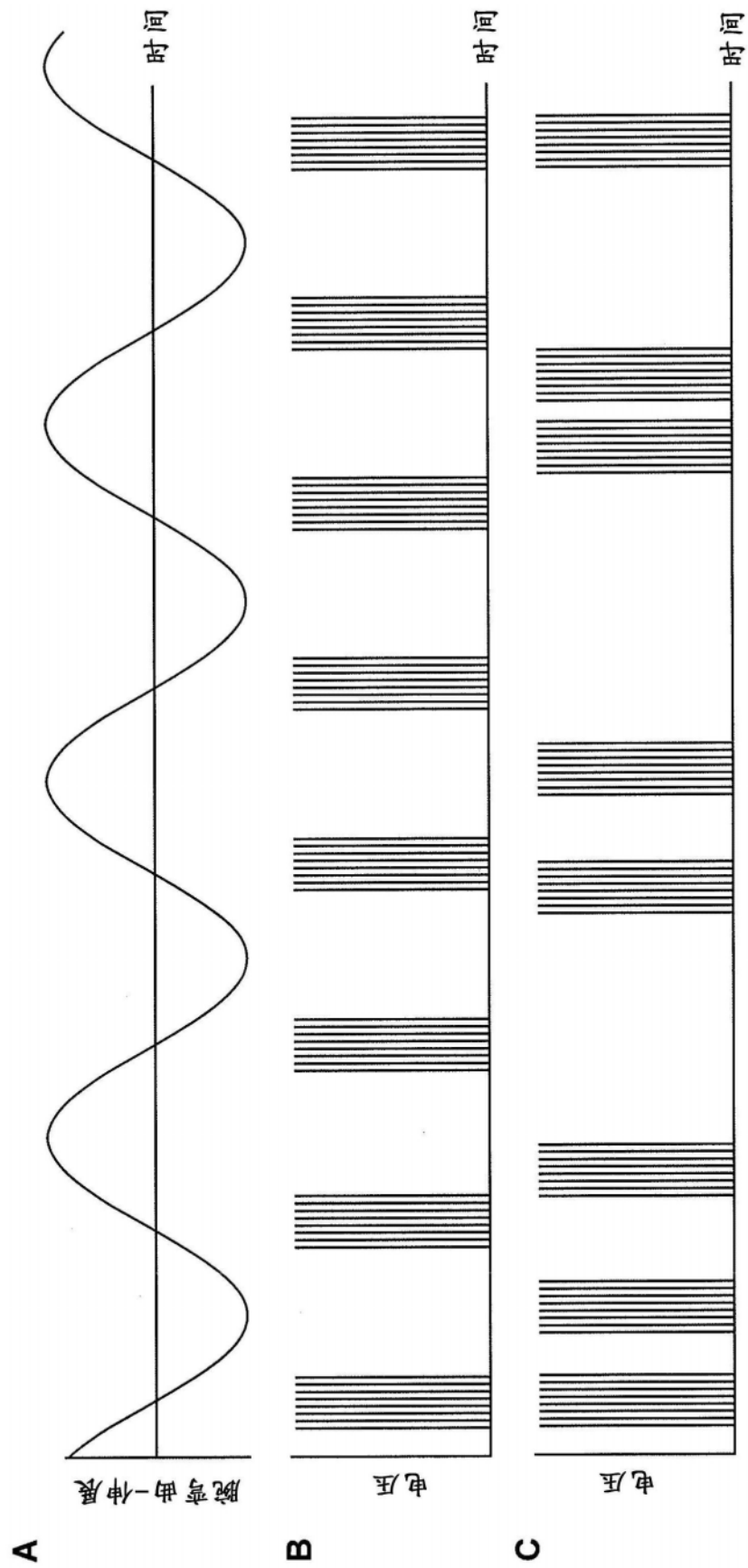


图10

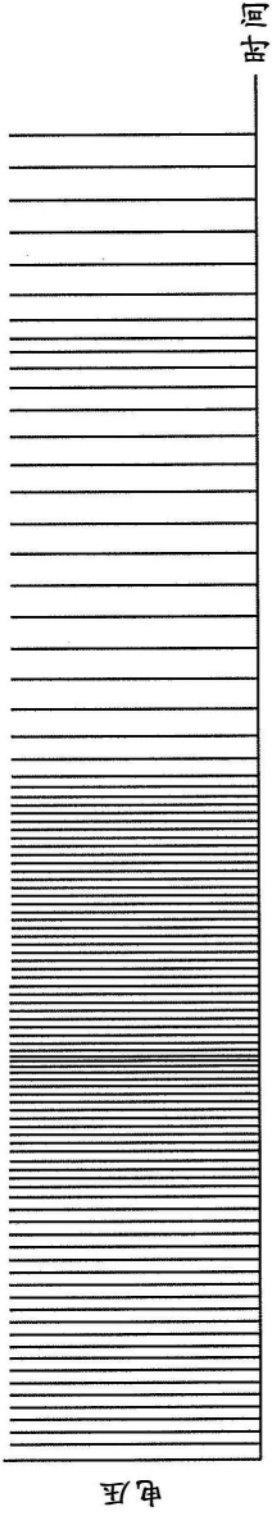


图11



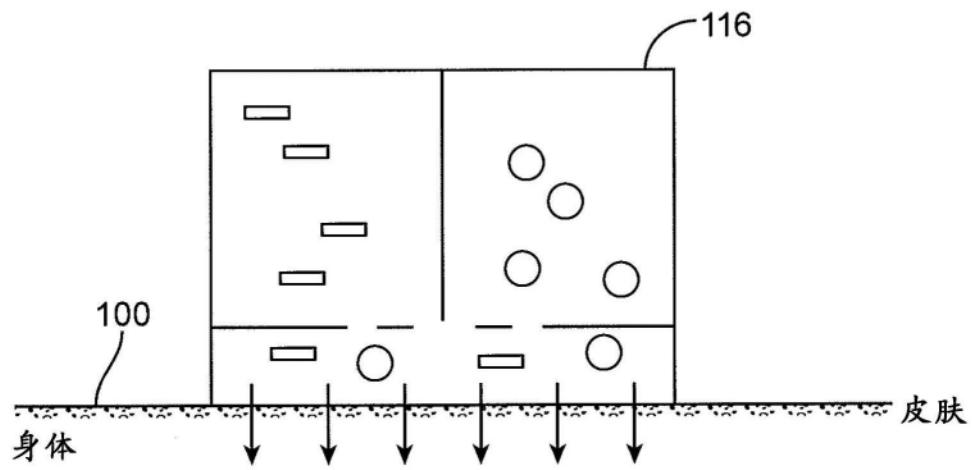


图12

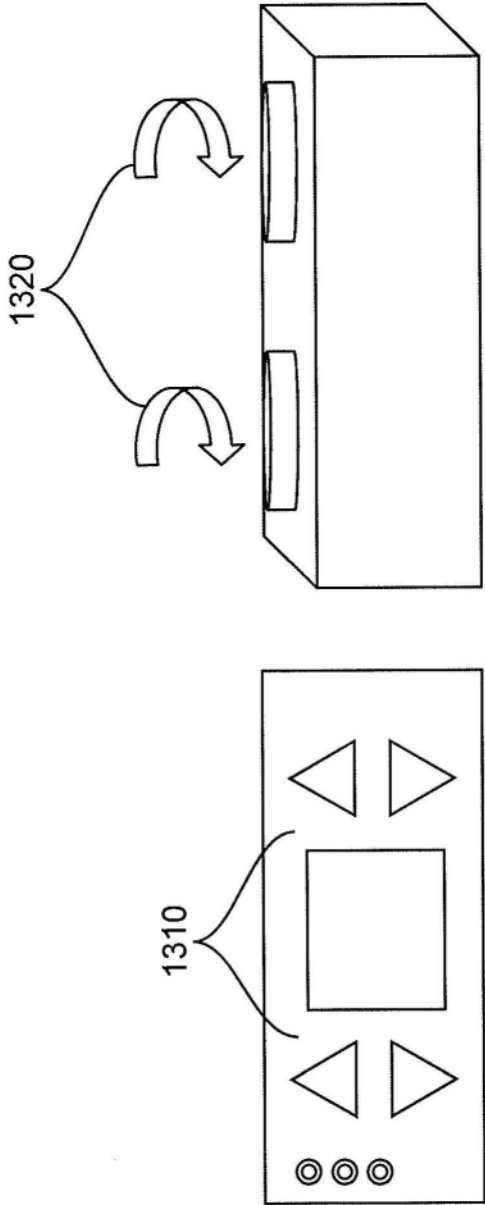


图13

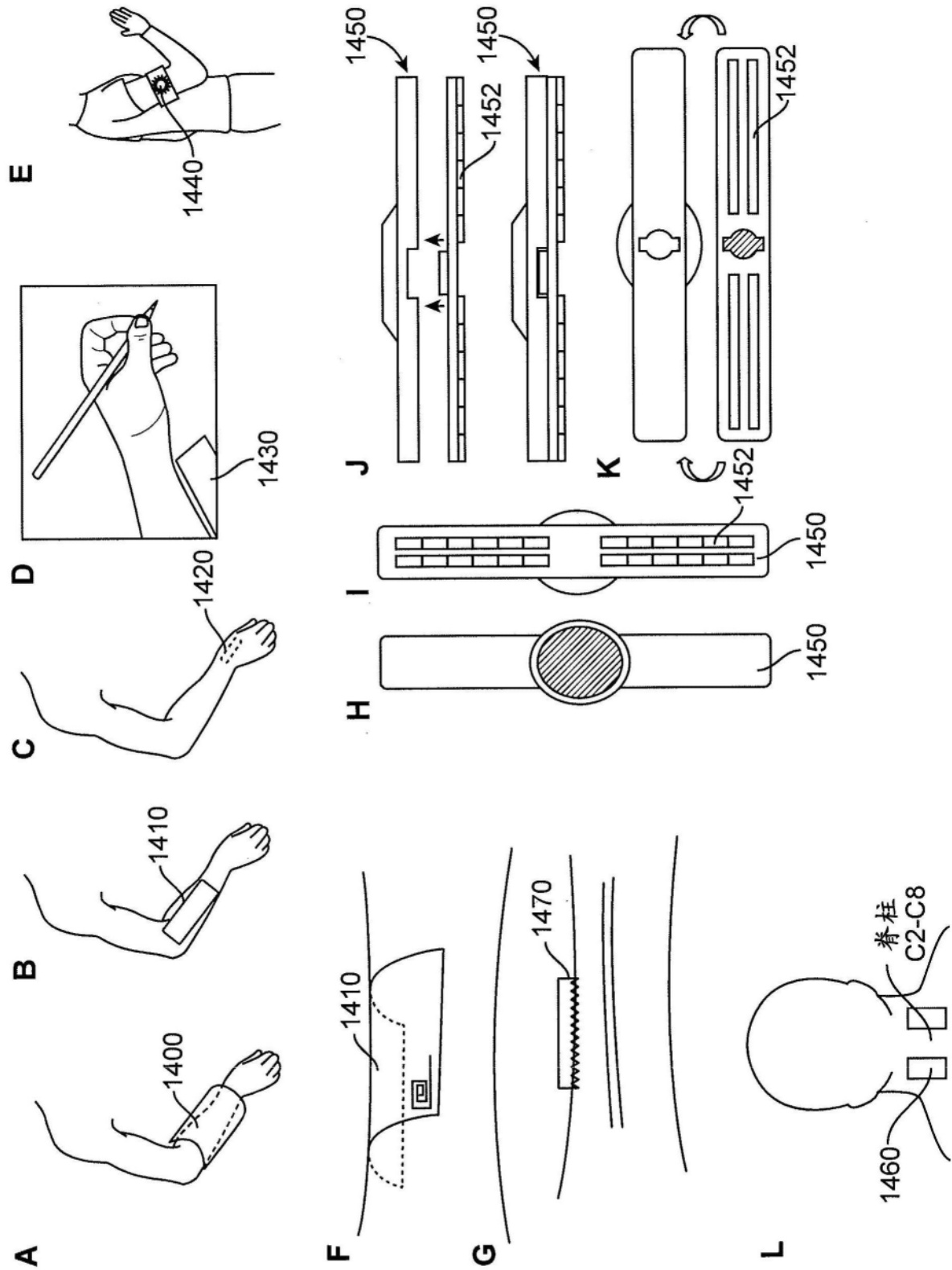


图14

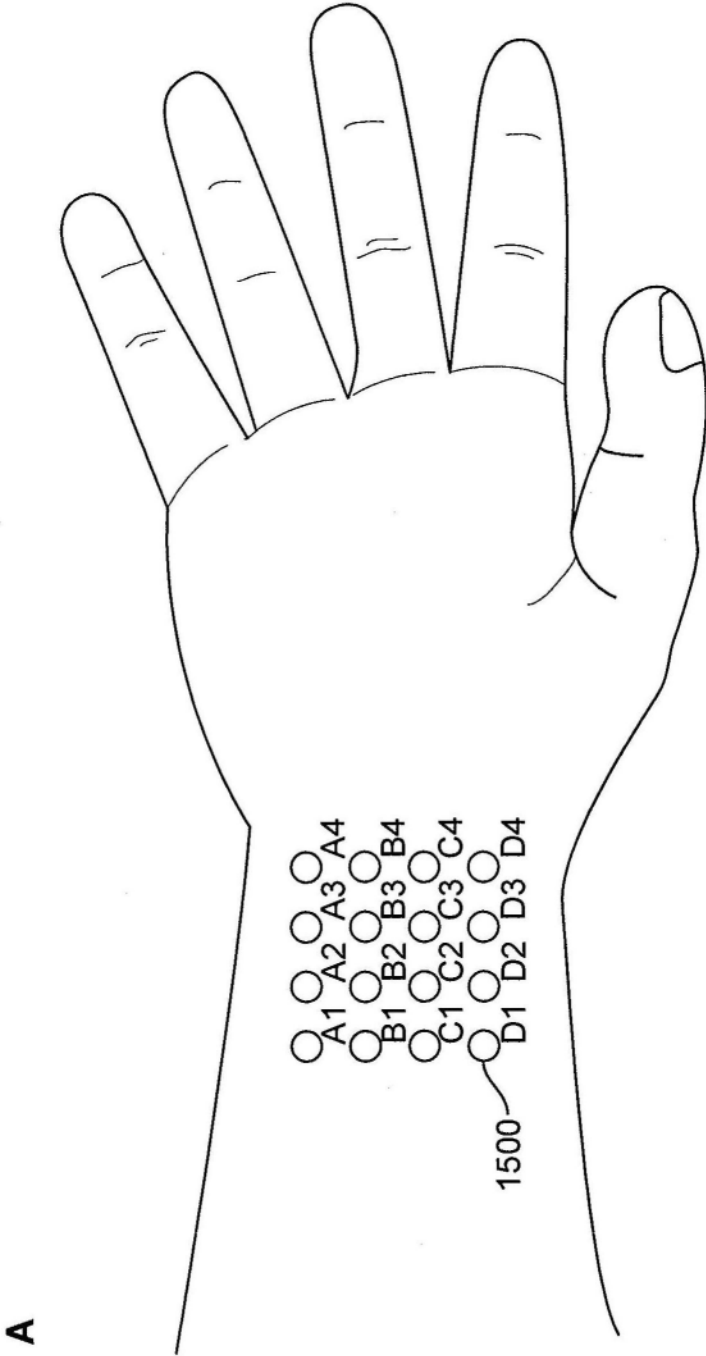


图15

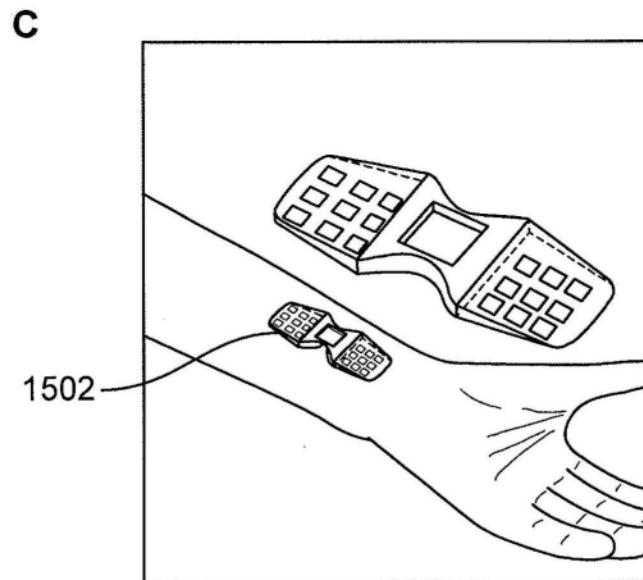
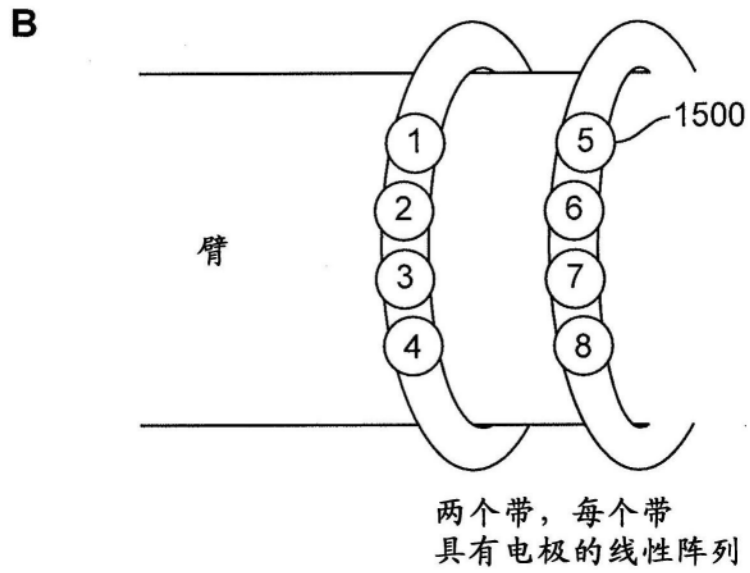


图15 (续)

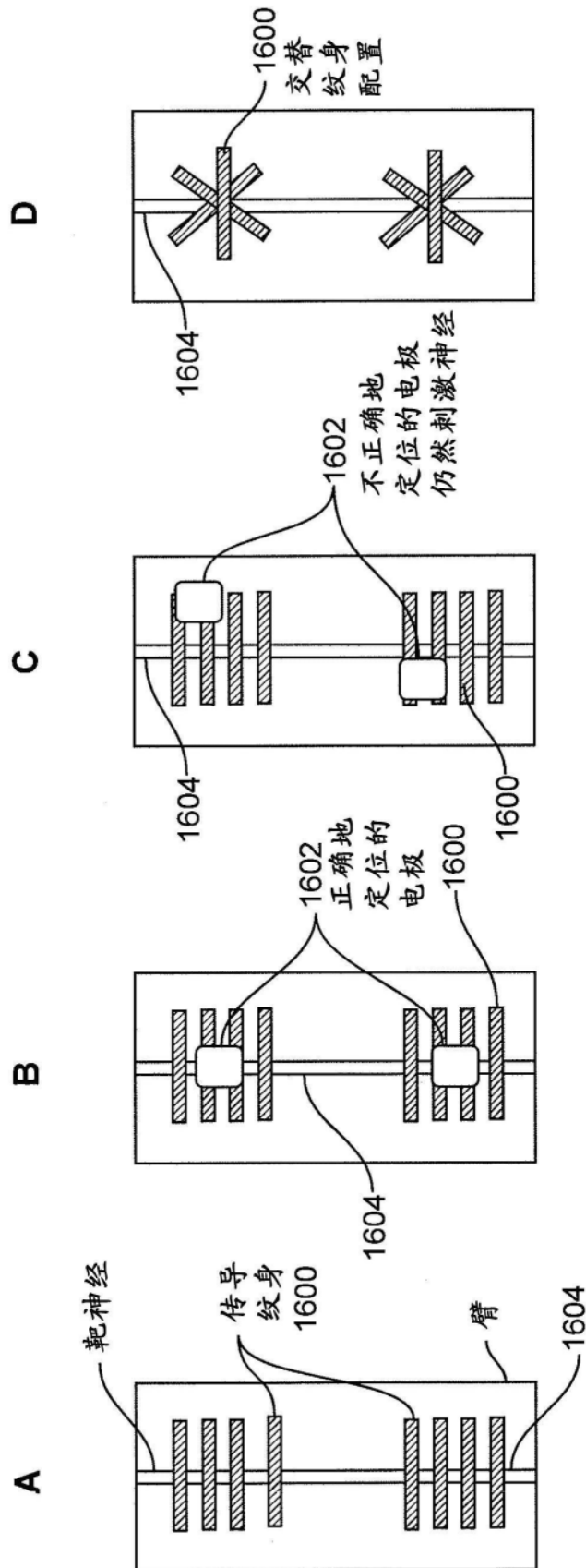


图16

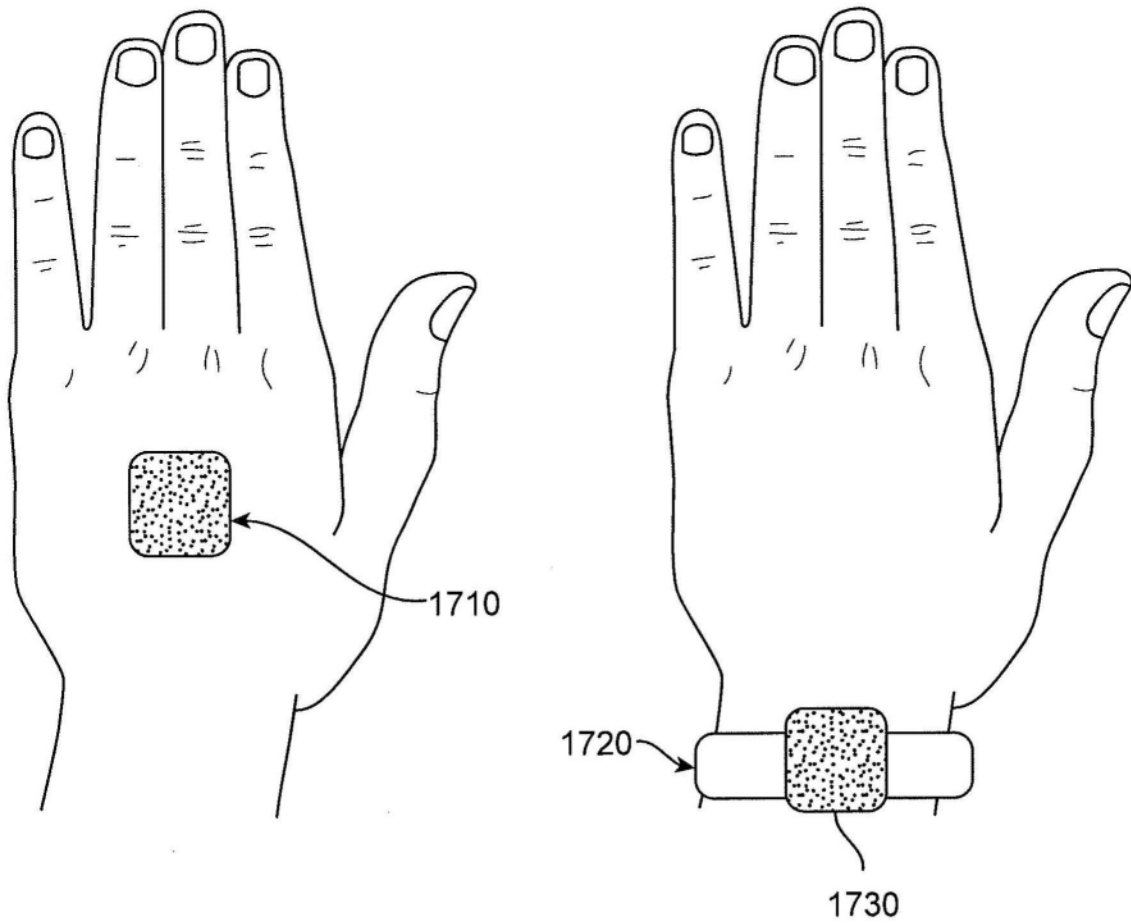


图17

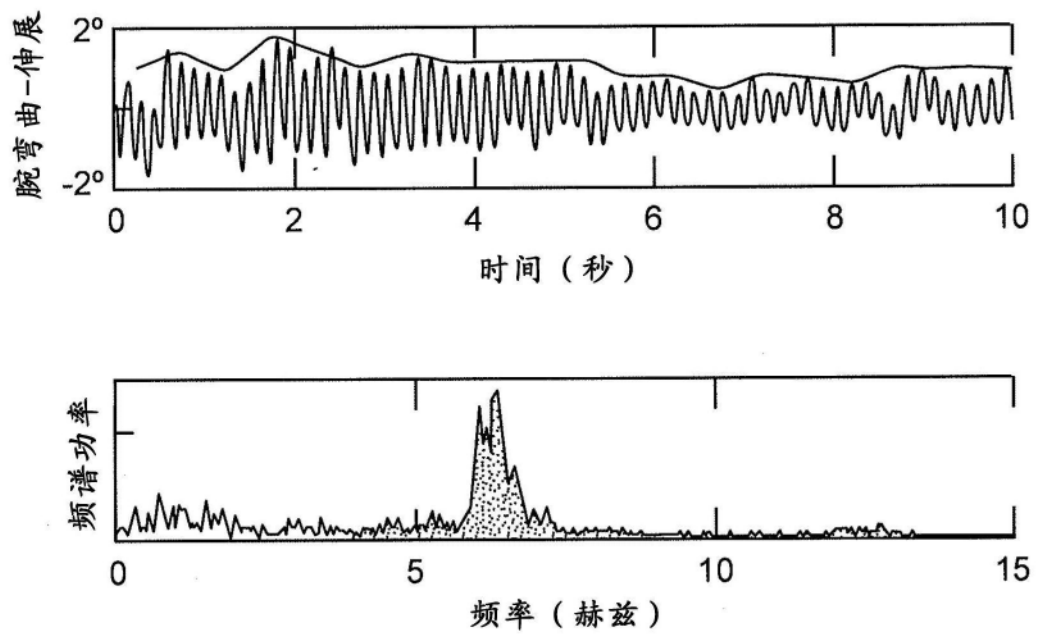


图18

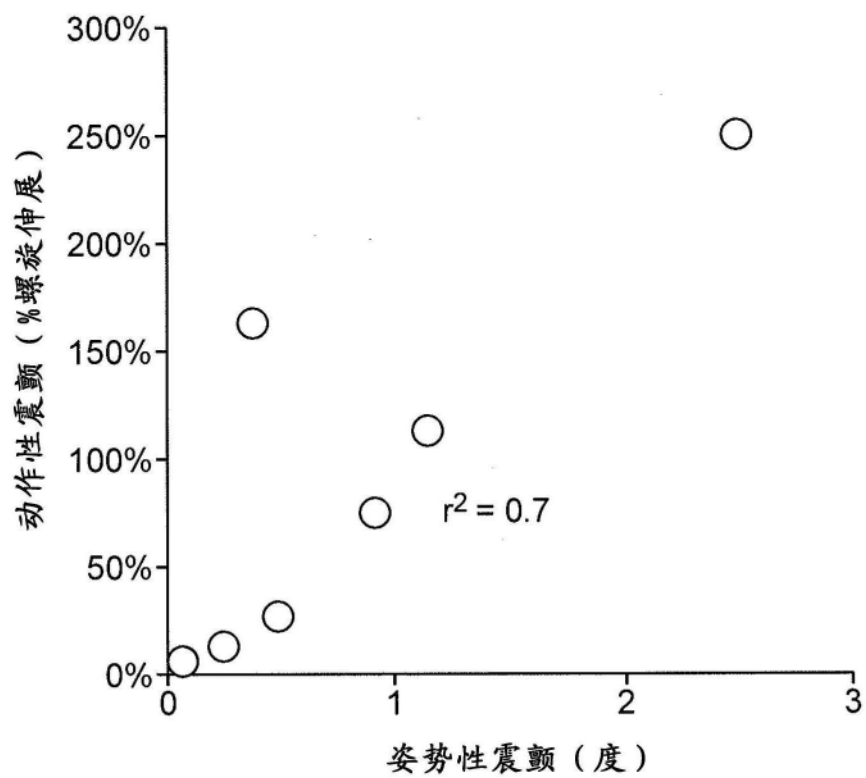


图19



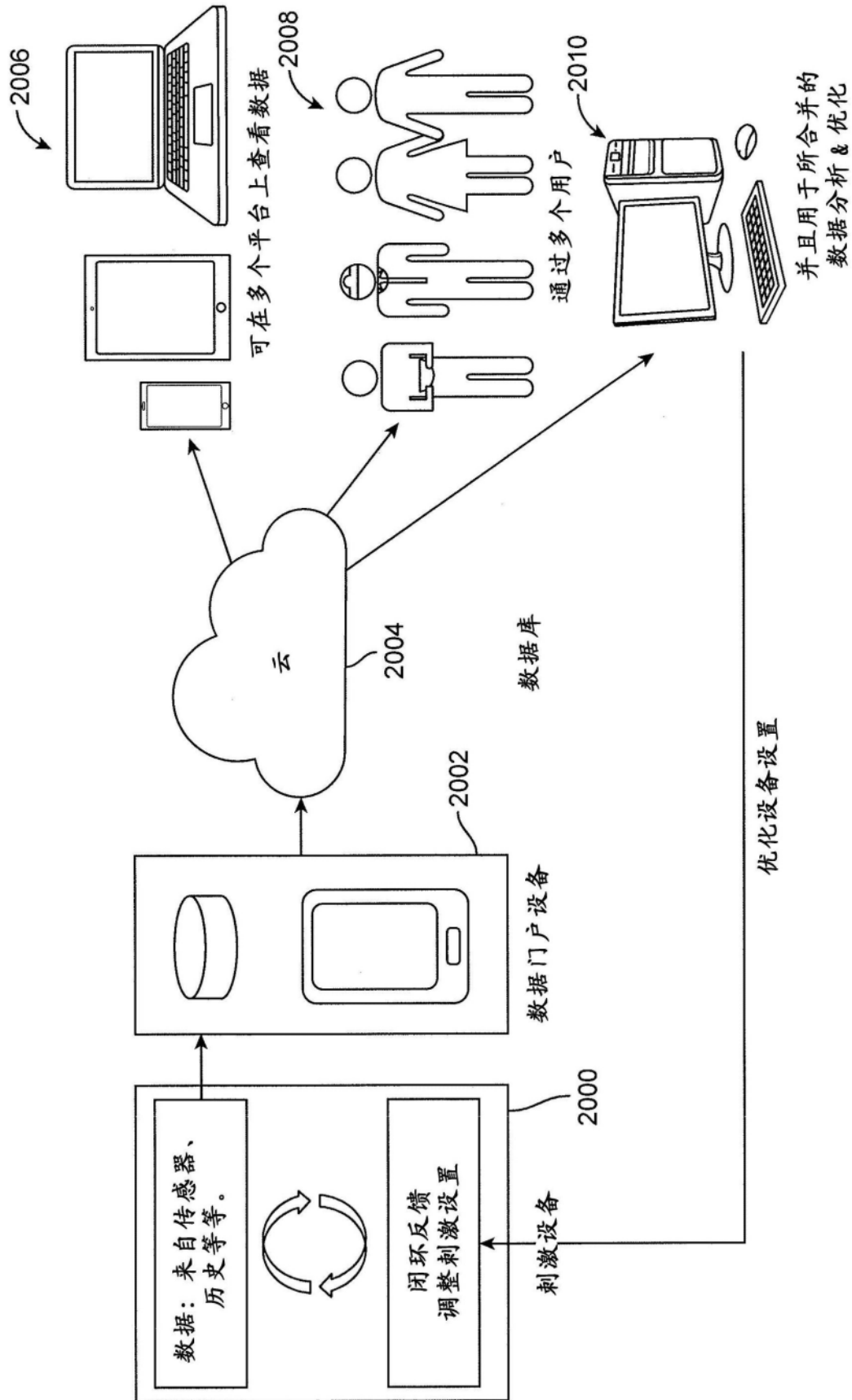


图20

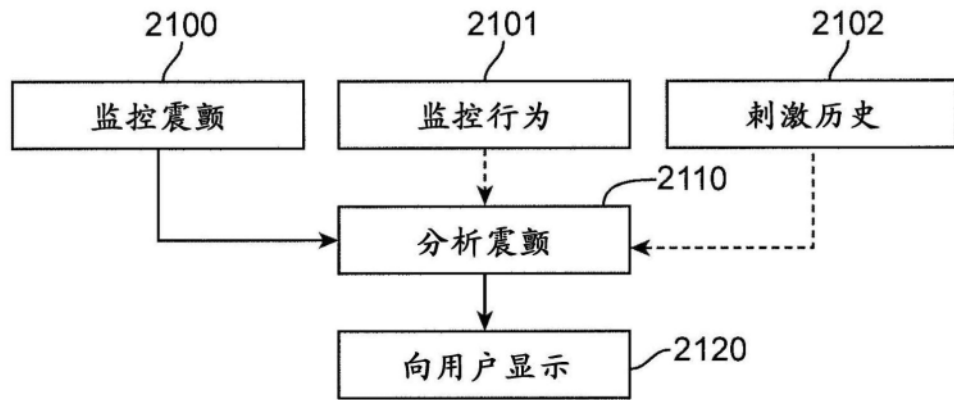
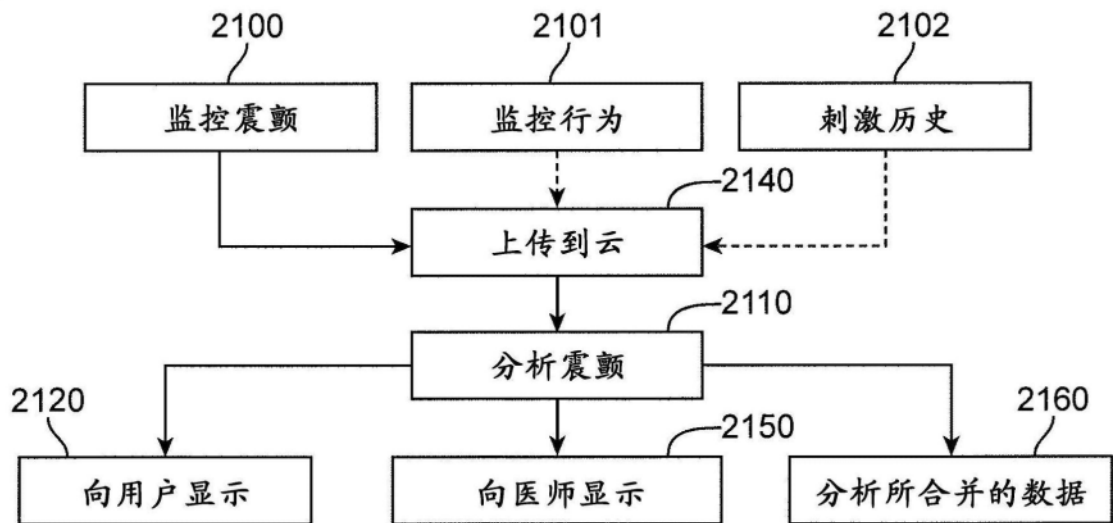
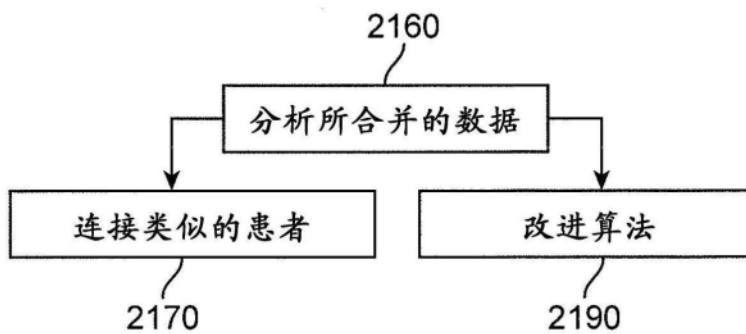
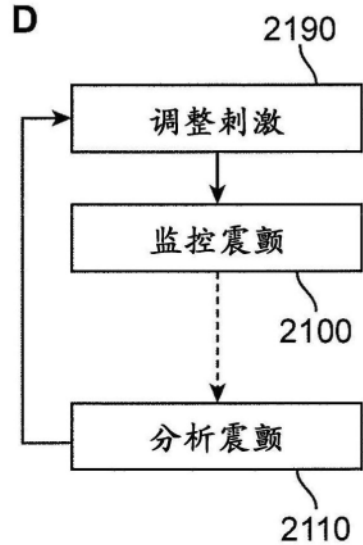
**A****B****C****D**

图21

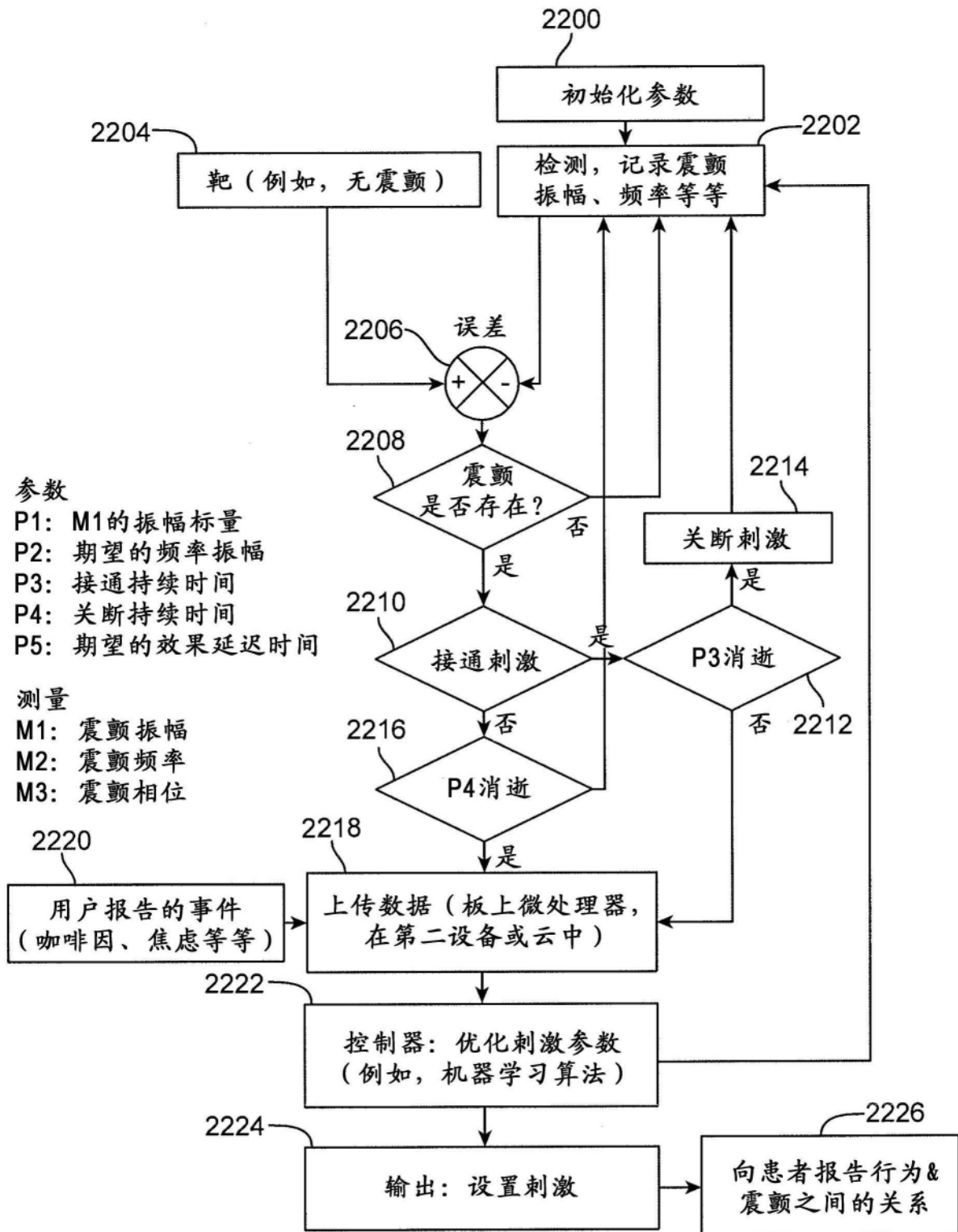


图22

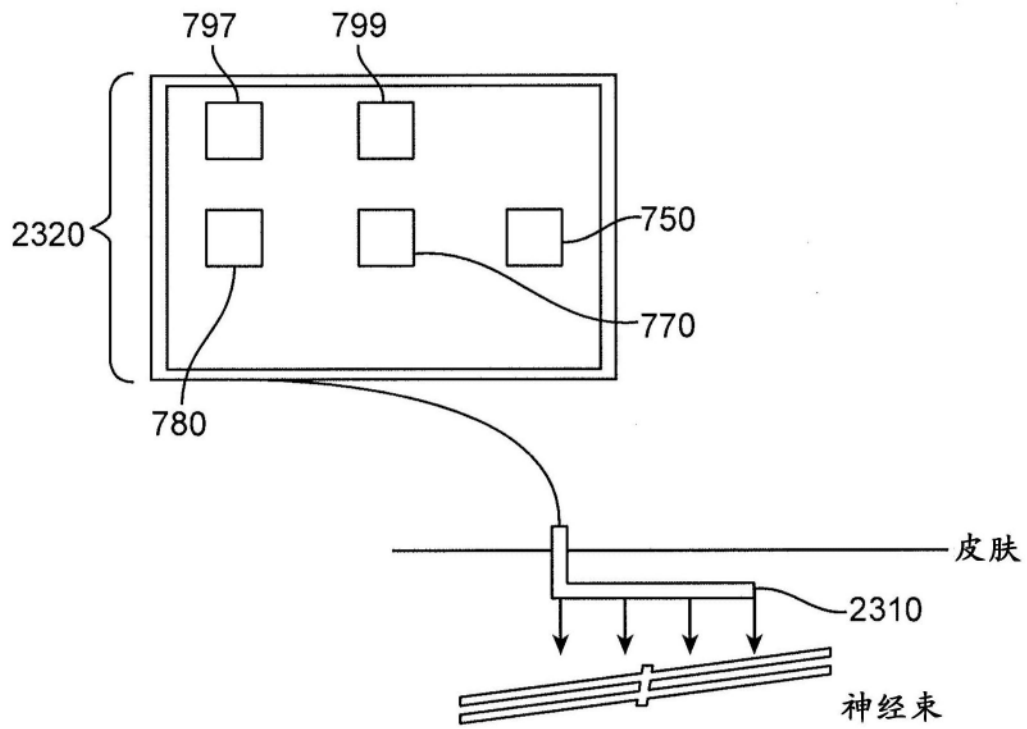


图23

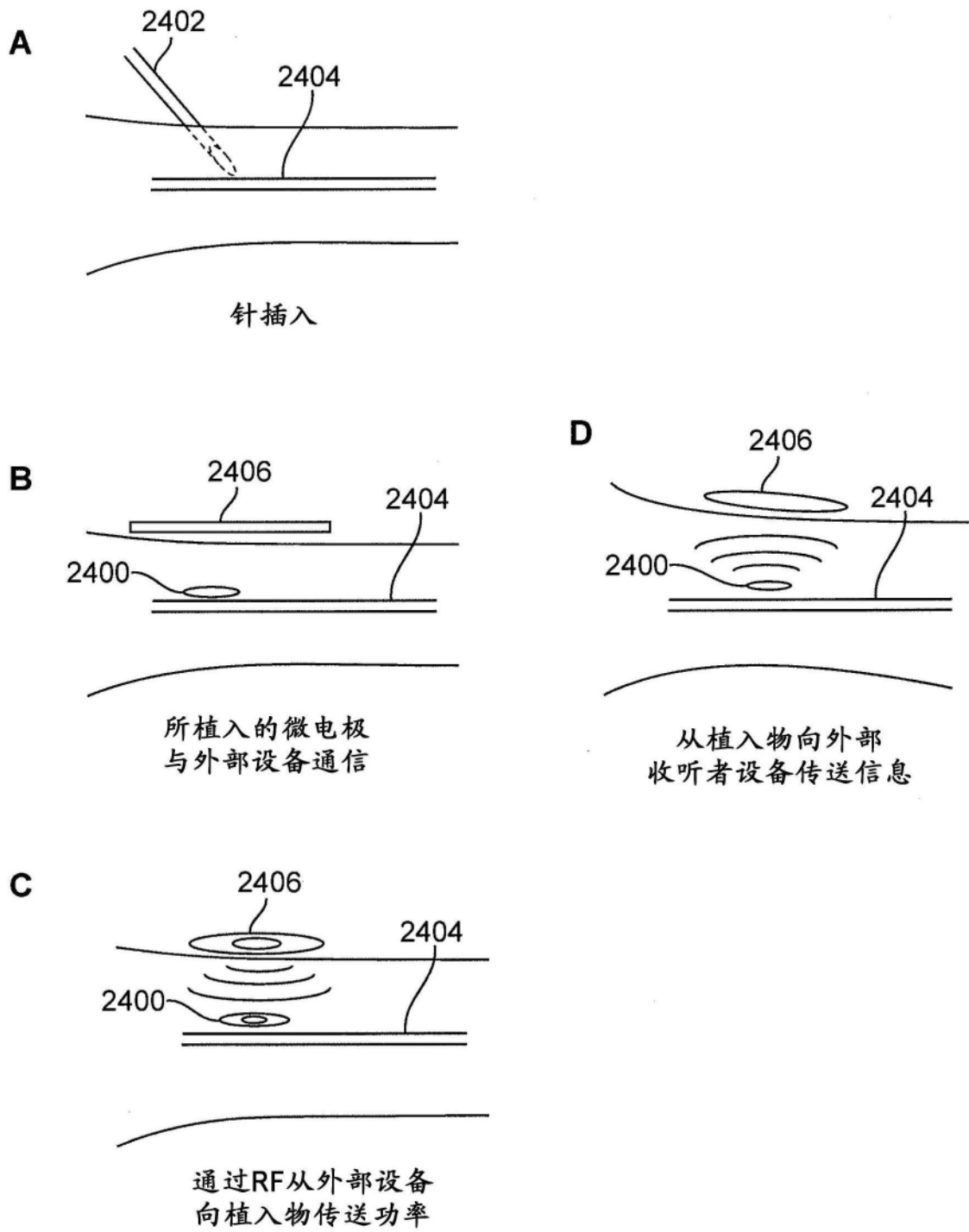
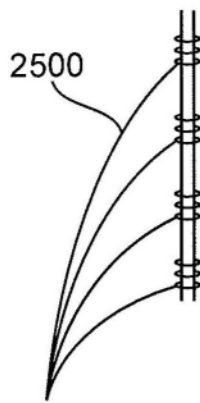
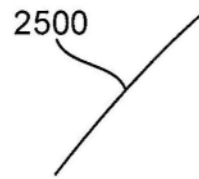


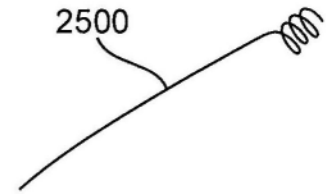
图24

**A**

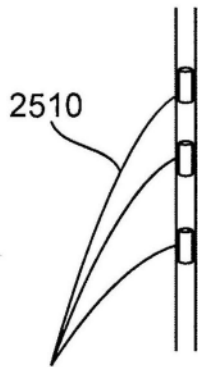
缠绕在神经  
周围的多电极线圈

**B**

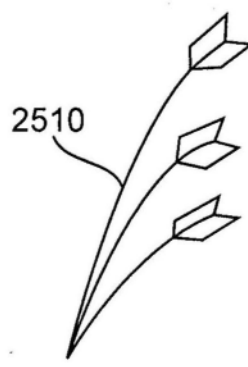
插入前放松的配置  
(镍钛合金)

**C**

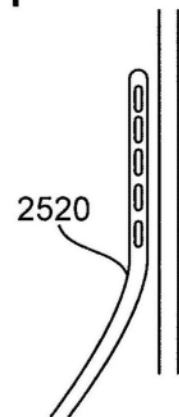
暴露在体温后

**D**

部分环绕神经的  
蝶形线圈

**E**

开口配置

**F**

线性阵列

图25

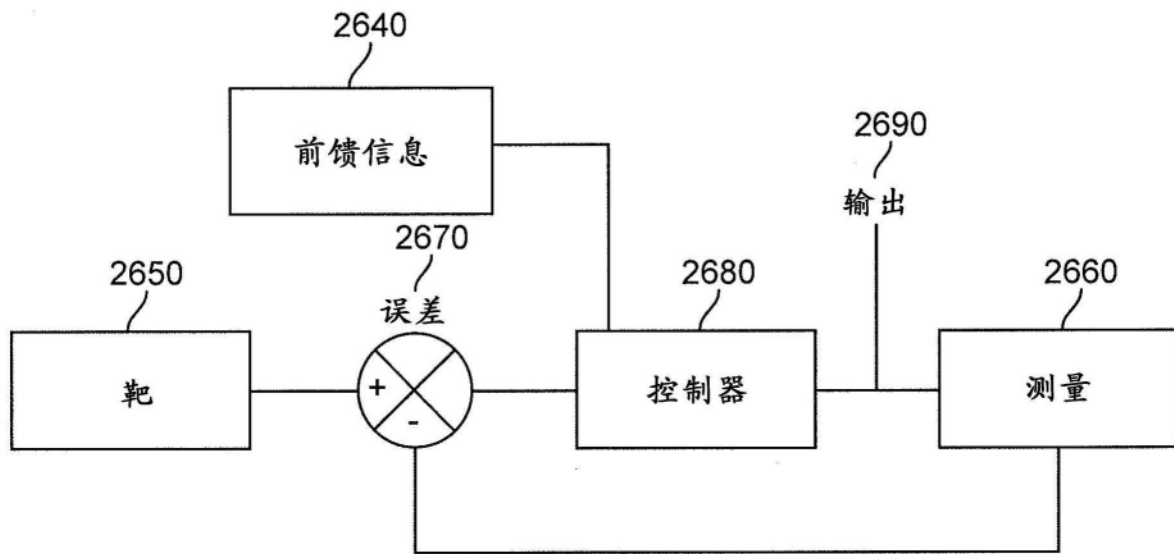
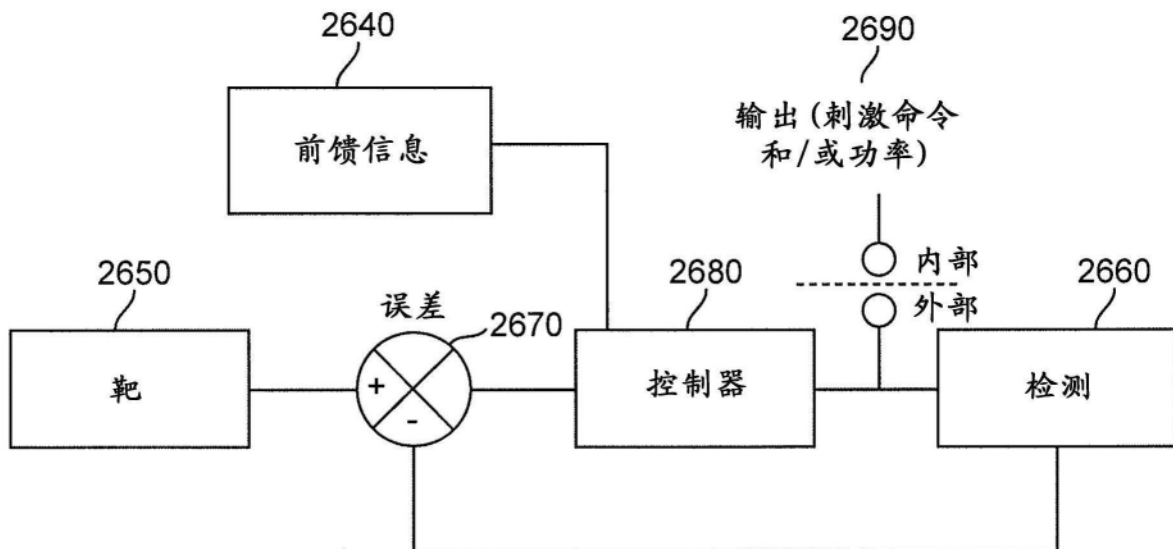
**A****B**

图26