(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109803717 B
(45)授权公告日 2024.01.09

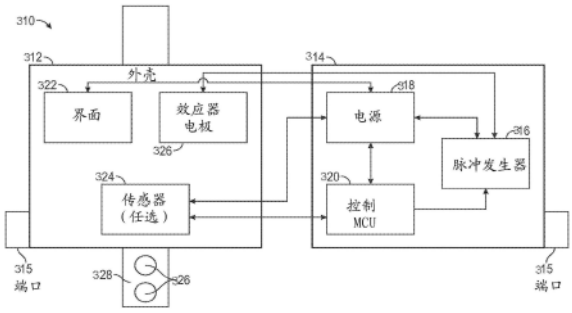
(21)申请号 201780063186.7
(22)申请日 2017.08.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109803717 A
(43)申请公布日 2019.05.24
(30)优先权数据
62/379,253 2016.08.25 US
62/423,169 2016.11.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/048424 2017.08.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/039458 EN 2018.03.01
(73)专利权人 卡拉健康公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 S·R·哈姆纳 K·H·罗森布卢特 S·H·王 E·K·罗斯
(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 张全信 董志勇
(51)Int.Cl.
A61N 1/00(2006.01)
(56)对比文件
US 2001020177 A1,2001.09.06
US 2002165586 A1,2002.11.07
US 2015148878 A1,2015.05.28
US 2008288016 A1,2008.11.20
US 2008208282 A1,2008.08.28
US 2012290036 A1,2012.11.15
WO 2013173727 A1,2013.11.21
审查员 黄智舜
权利要求书4页 说明书34页 附图50页

(54)发明名称

通过周围神经刺激治疗心脏机能障碍的系统和方法

(57)摘要

公开了用于治疗和预防心脏节律障碍和/或高血压的系统和方法,更具体地,通过非侵入性周围神经刺激治疗包括心房颤动在内的心脏节律障碍以及高血压的系统和方法。



CN 109803717 B

1.用于刺激神经的A-α、A-β、A-δ或C-纤维中的一个或多个以治疗心脏心律失常或高血压的可穿戴经皮系统,包括:

控制器,其包括脉冲发生器;

第一周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;

第二周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上,其中所述第二周围神经不同于所述第一周围神经;和

至少一个生物医学传感器或数据输入源,其配置为提供关于血压、心率、心率变异性、压力或心脏不同步测量的至少一种的反馈;

其中所述控制器配置为生成第一电神经刺激信号至所述第一周围神经效应器以经皮地刺激与所述心脏心律失常或高血压相关的第一周围神经,

其中所述控制器配置为生成第二电神经刺激信号至所述第二周围神经效应器以经皮地刺激与所述心脏心律失常或高血压相关的第二周围神经,

其中所述控制器配置为至少部分基于所述反馈调整所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号中的至少一个以调节所述患者的血压、心率、心率变异性、压力或心脏不同步的至少一种,

其中所述第一电神经刺激信号刺激所述第一周围神经的一个或多个纤维,和

其中所述第一电神经刺激信号或所述第二电神经刺激信号的至少一个刺激A-α、A-β、A-δ或C-纤维中的一个或多个。

2.权利要求1所述的系统,其中所述反馈包括心率变异性。

3.权利要求1所述的系统,其中所述反馈包括皮肤电反应。

4.权利要求1所述的系统,其中所述第一周围神经选自正中神经、桡神经和尺神经。

5.权利要求1所述的系统,其中所述第一周围神经包括内侧皮神经。

6.权利要求1所述的系统,其中所述第一周围神经选自胫神经、隐神经、腓总神经、股神经、骶神经、坐骨神经和腓肠神经。

7.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号刺激所述第一周围神经的A-α纤维。

8.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号刺激所述第一周围神经的A-β纤维。

9.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号刺激所述第一周围神经的A-δ纤维。

10.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号刺激所述第一周围神经的C纤维。

11.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号包括突发刺激。

12.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号包括双相方波形。

13.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号包括在50μs和100μs之间的脉冲宽度。

14.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号包括在150μs和200μs之间的脉冲宽度。

15.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号包括在300μs和400μs之间的

脉冲宽度。

16.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号包括正弦波形。

17.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号包括2,000Hz的频率。

18.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号包括250Hz的频率。

19.权利要求1所述的系统,其中所述第一电神经刺激信号包括5Hz的频率。

20.用于治疗心脏心律失常或高血压的可穿戴系统,包括:

控制器,其包括脉冲发生器;

第一周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;

第二周围神经效应器,其配置为定位在所述患者的四肢上的患者皮肤上,其中所述第二周围神经不同于所述第一周围神经;和

至少一个生物医学传感器或数据输入源,其配置为提供关于血压、心率、心率变异性、压力或心脏不同步测量的至少一种的反馈信息;

其中所述控制器配置为生成第一电神经刺激信号至所述第一周围神经效应器以经皮地刺激与所述心脏心律失常或高血压相关的第一周围神经,

其中所述控制器配置为生成第二电神经刺激信号至所述第二周围神经效应器以经皮地刺激与所述心脏心律失常或高血压相关的第二周围神经,

其中所述控制器配置为至少部分基于所述反馈调整所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号中的至少一个以调节所述患者的血压、心率、心率变异性、压力或心脏不同步的至少一种,

其中所述控制器配置为协调所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号,使得来自所述第一周围神经效应器的刺激和来自所述第二周围神经效应器的刺激同时激活臂神经丛,

其中所述系统进一步配置为包括以下的任意一个或多个:

(i)所述第一电神经刺激信号刺激所述第一周围神经的A-α或A-β纤维的至少一个;

(ii)所述第一电神经刺激信号刺激所述第一周围神经的A-α、A-β、A-δ或C-纤维中的仅一个;和

(iii)所述第二电神经刺激信号刺激所述第二周围神经的A-δ或C-纤维。

21.权利要求20所述的系统,其中所述控制器配置为同时递送所述第二电神经刺激信号与所述第一电神经刺激信号。

22.权利要求20所述的系统,其中所述控制器配置为递送所述第二电神经刺激信号与递送所述第一电神经刺激信号在时间上偏移。

23.权利要求22所述的系统,其中所述控制器配置为递送所述第二电神经刺激信号与递送所述第一电神经刺激信号在时间上偏移1.0毫秒到2.1毫秒之间。

24.权利要求20-23中任一项所述的系统,其中所述控制器配置为以交替模式递送所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号。

25.权利要求24所述的系统,其中所述模式在4Hz和12Hz之间的交替频率下递送。

26.权利要求20-23中任一项所述的系统,其中所述控制器配置为以节律模式递送所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号。

27.权利要求26所述的系统,其中所述节律模式与测量的心脏节律事件定时或同步。

28.权利要求20所述的系统,其中所述控制器配置为以伪随机模式递送所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号。

29.权利要求20所述的系统,其中所述控制器配置为基于所接收的关于所述患者的自主平衡的反馈调整所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号中的至少一个。

30.权利要求20所述的系统,其中所述反馈包括所述患者的测量的心率变异性。

31.权利要求30所述的系统,其中所述反馈包括所述患者的心率变异性的绝对低频率与绝对高频率的比率。

32.权利要求20-23中任一项所述的系统,其中所述控制器配置为接收关于所述第一周围神经和所述第二周围神经的神经传导速度的记录的测量值,并且基于所述记录的测量值协调所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号。

33.用于治疗心脏心律失常或高血压的可穿戴系统,包括:

第一周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;

第二周围神经效应器,其配置为定位在所述患者的耳朵的耳屏上,其中所述第二周围神经不同于所述第一周围神经;和

至少一个生物医学传感器或数据输入源,其配置为提供反馈;

其中控制器配置为生成第一电神经刺激信号至所述第一周围神经效应器以经皮地刺激与所述心脏心律失常或高血压相关的第一周围神经,

其中所述控制器配置为生成第二电神经刺激信号至所述第二周围神经效应器以经皮地刺激与所述患者的副交感神经通路相关联的第二周围神经以修改与所述心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路,

其中所述控制器配置为至少部分基于所述反馈调整所述第一电神经刺激信号和所述第二电神经刺激信号中的至少一个以平衡所述患者的副交感神经和交感神经的神经系统活动。

34.权利要求33所述的系统,其中所述控制器配置为在识别所述患者中的异常交感神经活动后调整所述第一电神经刺激信号。

35.权利要求33或34所述的系统,其中所述控制器配置为在识别所述患者中的异常副交感神经活动后调整所述第一电神经刺激信号。

36.用于治疗心脏心律失常或高血压的组合药物疗法和电刺激系统,包括:

可穿戴设备,其包括:

控制器;

第一周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;

第二周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;和

至少一个生物医学传感器或数据输入源,其配置为提供反馈信息;

其中所述控制器配置为通过刺激A-α纤维、A-β纤维、A-δ纤维或C-纤维中的一个或多个,生成第一电神经刺激信号经皮地至所述第一周围神经效应器以刺激第一周围神经和第二电神经刺激信号经皮地至所述第二周围神经效应器以刺激第二周围神经,足以修改与所述心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路,

其中所述第二周围神经不同于所述第一周围神经,

和强心苷,用于施用至所述患者。

37.权利要求36所述的系统,其中所述强心苷包括地高辛。

38.权利要求37所述的系统,其中所述地高辛以62.5mcg或更少的剂量提供。

39.权利要求37所述的系统,其中所述地高辛以31.25mcg或更少的剂量提供。

40.权利要求37所述的系统,其中所述地高辛以16mcg或更少的剂量提供。

41.权利要求37所述的系统,其中所述地高辛以8mcg或更少的剂量提供。

通过周围神经刺激治疗心脏机能障碍的系统和方法

[0001] 通过引用任何优先权申请并入

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求2016年8月25日提交的美国临时申请号62/379,253和2016年11月16日提交的美国临时申请号62/423,169的作为非临时申请的权益,两者都以其全部通过引用并入本文。根据37CFR 1.57在随本申请提交的申请数据表中确定了外国或国内优先权要求的任何和所有申请在此通过引用并入。

[0003] 背景

技术领域

[0004] 本发明的实施方式一般地涉及心脏机能障碍(包括节律障碍和高血压)的治疗,更具体地涉及通过非侵入性周围神经刺激治疗心脏节律障碍(包括心房颤动)以及高血压的系统和方法。

背景技术

[0005] 心脏的主要功能是将氧合血液泵送到全身,并将脱氧血液泵回肺部。通过在规律和连续的基础上在心脏内四个腔室的协调收缩来实现泵血。内在传导系统在心脏内起源并传导有节奏的电信号,其驱动协调收缩。然而,为了响应外部因素,心率和收缩性受自主神经系统和内分泌系统调节。具体而言,自主神经系统可以调节体内的心率、血压、呼吸率、体温和其他内脏活动以维持稳定性。

[0006] 心脏的正常搏动模式或节律的变化称为心脏节律障碍或心律失常;下文,心律失常和节律障碍同义使用。心脏节律障碍可能发生在心房、心室水平或由电脉冲开始的交接处出现。基于搏动故障的起源的这些广泛分组基于异常心脏搏动的确切模式进一步分类为子组。房性心律失常可表现为例如心房扑动、心房颤动、多灶性房性心动过速或房性过早收缩。室性心律失常可表现为例如过早心室收缩、室性心动过速、扭转型室性心动过速或心室颤动。交接处心律失常可以以室上性心动过速的形式存在,诸如PSVT或过早交接处收缩。心脏阻滞——部分(第一度、第二度(莫氏I和莫氏II))或第三度完全心脏阻滞(这是心动过缓的病症)——也是心律失常的一种类型。

[0007] 心脏节律障碍在美国超过5%的人群中普遍存在,并导致显着的死亡率和发病率。心脏节律障碍与中风、心力衰竭和高血压相关并且是其主要的危险因素。由于心脏节律障碍如此普遍,许多研究和开发都集中在寻找新的和改进的降低血压的方式。

[0008] 根据节律障碍的类型,疗法可以是施用药物和/或电操作和/或手术。抗心律失常药物通常与抗血栓(anti-clotting)或抗凝血药结合使用。除药物外,某些人通过电极在内部或外部施加电刺激而积极获益。通过经由外部除颤器或自动植入式心脏复律器-除颤器(AICD)的心脏复律和除颤的电刺激可以是治疗心室颤动的一线疗法,心脏颤动是心脏节律障碍的危及生命的特定症状。利用起搏器的临时或永久性心脏起搏是某些心脏心律失常的另一种疗法。手术选择包括导管消融术,其通常用于治疗心房颤动。然而,对于许多患者,这些治疗的功效要么不充分,要么随着时间的推移而降低。此外,抗心律失常药物可具有若干

短期和长期副作用和/或药-药相互作用,所以需要用于治疗心脏机能障碍的新系统和方法。

[0009] 高血压是一种具有长期较高血压的病症,与许多心血管疾病(诸如冠状动脉疾病、中风、心力衰竭和外周血管疾病)以及其他疾病(诸如视力减退和慢性肾病)相关联并且是其主要危险因素。这些疾病,特别是心血管疾病,在美国和世界其他地区的死亡率和发病率中占很大百分比。由于高血压如此普遍,据估计超过10亿成年人患有高血压,许多研究和开发都集中在寻找新的和改进的降低血压的方式。

[0010] 心室不同步是心脏中不同心室收缩的定时的差异或缺乏同步。大的收缩定时的差异可降低心脏功效并与心力衰竭相关,其中高血压是主要的可预防原因之一。因此,不同步的测量可以用作高血压疗法的有效结果量度。

[0011] 治疗包括生活方式改变诸如锻炼、饮食改变和减肥。其他治疗主要包括各种类型的药物。通常,这些治疗组合使用。然而,对于许多患者,这些治疗的功效要么不充分,要么随着时间的推移而降低。

[0012] 因此,期望提供治疗心脏机能障碍(包括高血压和/或心律失常)的额外方式,其可以代替其他高血压和/或心律失常治疗或与其组合使用。

发明内容

[0013] 本发明的一些实施方式一般地涉及心脏节律障碍和/或高血压的治疗,更具体地涉及通过非侵入性周围神经刺激治疗高血压和/或心脏节律障碍(包括但不限于心房颤动)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中心脏节律障碍的系统。该系统可以包括周围神经刺激器,其包括脉冲发生器和至少两个电极,其配置为将电刺激递送至患者肢体中的神经、穴位(acupressure point)或经络。在一些实施方式中,刺激可以足以减少以下一项或多项:血压、心脏心律失常的发生率、心脏心律失常的持续时间和心脏复律。该系统还可以包括一个、两个或更多个传感器。刺激器和/或传感器可是在患者内可植入的或可穿戴的。在一些实施方式中,刺激器和/或传感器可以是透皮的或经皮的。

[0014] 在一些实施方式中,用于心脏机能障碍的治疗的系统和方法可以包括本文说明书中所公开的任意数量的特征。

[0015] 在一些实施方式中,本文公开的是用于利用选择性激活治疗心脏心律失常和/或高血压的经皮方法。该方法可以包括,例如,将第一周围神经效应器定位在患者的四肢上的患者皮肤上;将第一电神经刺激信号经皮地递送至第一周围神经效应器以刺激第一周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。第一电神经刺激信号可以优先地或选择性地仅激活第一周围神经的A-α、A-β、A-δ、B或C-纤维中的一个或多个。第一周围神经可以是上肢神经,诸如,例如,正中神经、桡神经、内侧皮神经、外侧皮神经、肌皮神经或尺神经;或者下肢神经诸如,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突发或连续刺激,以及具有在一些情况下可以是双相方波或正弦波的所选波形。例如,脉冲宽度可以在约50μs和约100μs之间、在约150μs和约200μs之间、在约300μs和约400μs之间、或者包括上述值中任何两个的其他范围。在一些实施方式中,电刺激信号可具有约5Hz、约250Hz或约2,000Hz的频率。在一些实施方式中,第一周围神经效应器可包括至少第一和第二电极。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,该方法可以包括将第二周围神经效应器定位在患者的四肢上的患者皮肤上;并且将第二电神经刺激信号经皮地递送至第二周围神经效应器以刺激第二周围神经足以修改至少一个脑或脊髓自主反馈回路并平衡患者的副交感神经或交感神经的神经系统活动。第二周围神经可以与第一周围神经不同,并且例如选自本文其他地方描述的任何神经。该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的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、测温和ECG信息中的至少一种的传感器接收数据。该方法还可以包括将任何数量的周围神经效应器定位在以下中的一个或多个之上: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皮区(dermatome)。在一些实施方式中,周围神经效应器可以定位在患者的四肢上,偏移一个或多个神经,例如正中神经、桡神经或尺神经,并且针对目标神经,诸如皮神经。待治疗的心律失常可以是,例如,心房颤动、心房扑动、室上性心动过速或室性心动过速。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-纤维中的仅一个。

[0016] 在一些实施方式中,本文还公开了用于利用选择性激活治疗心脏心律失常或高血压的可穿戴经皮系统。该系统可以包括任何数量的以下特征,或者说明书中其他地方公开的其他特征。该系统可包括例如控制器;第一周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;和/或至少一个生物医学传感器或数据输入源,其配置为提供反馈信息。控制器可以配置为生成第一电神经刺激信号经皮地至第一周围神经效应器以刺激第一周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。第一电神经刺激信号可以优先地或选择性地激活第一周围神经的A-α、A-β、A-δ或C-纤维中的一个或多个。该系统还可以包括第二周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上。控制器可以配置为生成第二电神经刺激信号经皮地至第二周围神经效应器以刺激第二周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。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-纤维中的一个或多个。反馈信息可以包括例如心率变异性和/或皮肤电反应。第一周围神经可以是上肢神经,诸如,例如,正中神经、桡神经、内侧皮神经、外侧皮神经、肌皮神经或尺神经;或者下肢神经,诸如,例如,胫神经、隐神经、腓总神经、股神经、骶神经、坐骨神经以及腓肠神经。第一电神经刺激信号可以包括突发或连续刺激,以及具有在一些情况下可以是双相方波形或正弦波的所选波形。脉冲宽度可以在例如约50μs和约100μs之间、约150μs和约200μs之间、约300μs和约400μs之间、或包括上述值中任何两个的其他范围。在一些实施方式中,电刺激信号可具有约5Hz、约250Hz或约2,000Hz的频率。在一些实施方式中,第一周围神经效应器可包括至少第一和第二电极。在一些情况下,电极可以沿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,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;并且配置为将第二电神经刺激信号经皮地递送至第二周围神经效应器以刺激第二周围神经足以修改至少一个脑或脊髓自主反馈回路并平衡患者的副交感神经或交感神经神经系统活动。第二周围神经可以与第一周围神经不同,并且选自例如本文其他地方描述的任何神经。该系统还可以配置为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的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、测温和ECG信息中的至少一种的传感器接收数据

[0017] 本文还公开了用于治疗心脏心律失常或高血压的方法,其可包括下述中的一个或多个:将第一周围神经效应器定位在患者的上肢上的患者皮肤上,以刺激患者的选自正中神经、桡神经和尺神经中的一个的第一周围神经;将第二周围神经效应器定位在患者的上肢上的患者皮肤上,以刺激不同于第一周围神经的第二周围神经;将第一电神经刺激信号经皮地递送至第一周围神经效应器以刺激第一周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路;和/或将第二电神经刺激信号经皮地递送至第二周围神经效应器以刺激第二周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。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时激活臂神经丛。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同时发生。递送第二电神经刺激信号可以与递送第一电神经刺激信号在时间上偏移,在一些情况下,诸如在大约1.0毫秒到大约2.1毫秒之间。该方法还可以包括执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。可以由第一周围神经和第二周围神经的测量的神经传导速度来确定偏移。神经刺激信号可以以交替和/或节律模式递送,诸如,在约4Hz和约12Hz之间的交替频率下。可以为心脏节律事件定时交替频率。神经刺激信号可以以伪随机模式递送,和/或基于接收的关于患者的自主平衡的反馈进行调整。反馈可以包括例如患者的测量的心率变异性,诸如患者的心率变异性的绝对低频率与绝对高频率的比率。第一周围神经效应器和第二周围神经效应器跨越患者上的多个皮区,诸如本文提到的任何皮区。可以以预定的间隔刺激皮区。

[0018] 在一些实施方式中,本文还公开了用于治疗心脏心律失常或高血压的可穿戴系统。该系统可以包括任何数量的以下特征,或者说明书中其他地方公开的其他特征。该系统可包括任何数量的控制器;第一周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;第二周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;和至少一个生物医学传感器或数据输入源,其配置为提供反馈信息。控制器可以配置为生成第一电神经刺激信号经皮地至第一周围神经效应器以刺激第一周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。控制器还可以配置为生成第二电神经刺激信号经皮地至第二周围神经效应器以刺激第二周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。控制器还可以配置为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时激活臂神经丛,诸如与递送第一电神经刺激信号同时或基本上同时。控制器可以配置为递送第二电神经刺激信号,在时间上与递送第一电神经刺激信号偏移,诸如在大约1.0和大约2.1毫秒之间。控制器可以配置为以交替的、随机的、伪随机的和/或节律的模式递送电神经刺激信号,诸如以大约4Hz和大约12Hz之间的交替频率。节律模式可以与测量的心脏节律事件定时或同步。控制器可以配置为基于接收到的关于患者的自主平衡的反馈来调整第一电刺激信号和第二电神经刺激信号中的至少一个。反馈可以是例如患者的测量的心率变异性,例如患者的心率变异性的绝对低频率与绝对高频率的比率。控制器可以配置为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的测量值,并且基于记录的测量值协调第一电神经刺激信号和第二电神经刺激信号。

[0019] 在一些实施方式中,本文公开了治疗心脏心律失常或高血压的方法。该方法可包

括任意数量的以下步骤:将第一周围神经效应器定位在患者的上肢上的患者皮肤上,以刺激患者的选自正中神经、桡神经和尺神经中的一个的第一周围神经;将第二周围神经效应器定位在患者的耳朵的耳屏上,以刺激与患者的副交感神经通路相关联的第二周围神经;将第一电神经刺激信号经皮地递送至第一周围神经效应器以刺激第一周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路;并将第二电神经刺激信号经皮地递送至第二周围神经效应器以刺激第二周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。第一电神经刺激信号和第二电神经刺激信号可以配置为平衡患者的副交感神经和交感神经的神经系统活动。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整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整第二电神经刺激信号。

[0020] 在一些实施方式中,本文还公开了用于治疗心脏心律失常或高血压的可穿戴系统。该系统可以包括任何数量的以下特征,或者说明书中其他地方公开的其他特征。该系统可包括第一周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;第二周围神经效应器,其配置为定位在患者的耳朵的耳屏上;和/或至少一个生物医学传感器或数据输入源,其配置为提供反馈信息。控制器可以配置为生成第一电神经刺激信号经皮地至第一周围神经效应器以刺激第一周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。控制器还可以配置为生成第二电神经刺激信号经皮地至第二周围神经效应器以刺激与患者的副交感神经通路相关联的第二周围神经以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。控制器还可以配置为调整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的神经系统活动。控制器可以配置为在识别患者中的异常交感神经和/或副交感神经活动后调整第一电神经刺激信号。

[0021] 本文还公开了用于治疗心脏心律失常或高血压的方法。该方法可包括任何数量以下步骤:评估受试者的交感神经和副交感神经活动中的至少一个并确定受试者中的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,则刺激与臂神经丛可操作地连接的相关联的第一神经足以对心脏心律失常或高血压具有治疗效果;和如果存在异常副交感神经活动,则刺激耳朵的耳屏足以对心脏心律失常或高血压具有治疗效果。刺激可以在一些情况下仅仅是电经皮的刺激,可以包括激发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耳朵的耳屏二者。评估受试者的交感神经和副交感神经活动中的至少一个包括测量受试者中的HRV——诸如用腕戴式装置,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中正中神经、桡神经、尺神经、中侧皮神经(median cutaneous)、外侧皮神经或本文所讨论的其他神经。

[0022] 本文还公开了用于治疗心脏心律失常或高血压的方法,其可涉及电刺激第一周围神经;评估受试者的交感神经和副交感神经活动中的至少一个并确定受试者中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个调整电刺激。调整电刺激可以包括识别患者中的异常交感神经或副交感神经活动,以及调整第一神经的刺激频率,和/或中断第一神经的电刺激;以及启动第二神经的电刺激。

[0023] 一些实施方式涉及使用组合药物疗法和经皮电刺激治疗心脏心律失常和高血压中的至少一种的方法,其包括任意数量的以下步骤:向患者施用一定量的强心苷;将第一周围神经效应器定位在患者的四肢上的患者皮肤上;和将第一电神经刺激信号经皮地递送至第一周围神经效应器,以刺激第一周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。强心苷可以是地高辛。

[0024] 本文还公开了用于治疗心脏心律失常或高血压的组合药物疗法和电刺激系统,其可包括例如说明书中公开的任何数量的特征。该系统可以包括,例如,可穿戴设备,其包括控制器;第一周围神经效应器,其配置为定位在患者的四肢上的患者皮肤上;以及至少一个生物医学传感器或数据输入源,其配置为提供反馈信息。控制器可以配置为生成第一电神经刺激信号经皮地至第一周围神经效应器以刺激第一周围神经足以修改与心脏心律失常或高血压相关的至少一个脑或脊髓自主反馈回路。该系统还可以包括用于以诸如大约或小于大约62.5mcg、31.25mcg、16mcg、8mcg或更低的剂量施用给患者的强心苷,诸如地高辛。

[0025] 在几个实施方式中,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,使得动作电位在相同时间或基本相同的时间到达相同的靶位置(例如,在臂神经丛中)的本文所描述的实施方式可以具有以下一个或多个优点:较大的治疗益处,较少的不适;较少的电流使用(如,较少的电力和改善的电池寿命);由于前述造成的患者依从性的增加的可能性。在几个实施方式中,包括多个周围神经刺激以利用调制交感神经神经系统的至少一个周围神经和调制副交感神经神经系统的至少一个周围神经促进交感迷走神经(sympathovagal)平衡的本文所描述的实施方式可以有利地具有响应于检测到的交感神经和/或副交感神经的过度活动,选择性地调制自主神经系统的交感神经和/或副交感神经臂的能力。在几种实施方式中,周围神经刺激在与药物疗法(包括强心苷,诸如地高辛)组合时可有利地具有协同作用。效果可包括对疗法增强的反应,实现该效果所需的较少剂量的强心苷,以及从而降低不良反应等。

附图说明

[0026] 在所附权利要求中具体阐述了本发明的非限制性新颖特征。通过参考下面的详细描述以及附图,可以获得对本发明的一些实施方式的特征和优点的更好的理解,下面的详细描述阐述了利用本发明的原理的说明性实施方式:

[0027] 图1示意性地图解了选择周围神经、脊髓水平、交感神经链和心脏之间的关系。

[0028] 图1A-1E图解了提供靶向个体神经的周围神经刺激以降低心脏不同步和/或血压的装置和系统的实施方式的各种视图。

[0029] 图2A和2B图解了周围神经刺激的实施方式,其中通过沿神经纵向放置的电极刺激正中神经(图2B)对通过在手腕周围圆周分布的电极阵列激发正中神经(图2A)。

[0030] 图2C图解了可以配置为以定时方式类似地刺激多个皮区的系统的实施方式。

[0031] 图2D-2S的图描绘了用于靶向上肢的各种神经和/或皮区的各种选择。

[0032] 图2T图解了根据本发明的一些实施方式具有微处理器和开关的刺激器的方框图。

[0033] 图2U图解了根据本发明的一些实施方式可以设置在可穿戴带上的具有电极的刺激器的实施方式。

[0034] 图2V图解了可以提供靶向一个、二个或更多个个体神经的周围神经刺激的系统和

方法。

[0035] 图3A和3B图解了形成两部分治疗系统的监测单元和疗法单元的各种实施方式。

[0036] 图3C示意性图解了与耳屏相关的选定的解剖学。

[0037] 图3D图解了耳屏刺激装置的实施方式。

[0038] 图4A-4D图解了具有单个监测单元和多个疗法单元的两部分系统的实施方式。

[0039] 图5A-5I图解了可穿戴疗法系统的另一实施方式。

[0040] 图6图解了使用云端在疗法系统和医师之间接收和发送数据的可穿戴疗法系统的实施方式。

[0041] 图7是图解了图6中所示的疗法单元、带和基站的个体零件的方框图。

[0042] 图8和9图解了可以用作刺激位置的人体经络点。

[0043] 图9A图解了患者的血压轮廓连同可以用于调制刺激的各种血压阈值。

[0044] 图10A-10D图解了可以穿戴刺激器和传感器的手腕和臂上的各个位置。

[0045] 图11图解了双臂中神经的双侧刺激的实施方式。

[0046] 图12图解了神经回路,其中周围的传入神经(包括但不限于正中神经)支配下丘脑的弓状核。不受理论的限制,弓状核的调制可以经由中脑的腹侧导水管周围灰质和髓质中缝苍白核至延髓腹外侧头端(rostral ventrolateral medulla)(RVLM)的下行输入降低升高的交感神经流出。

[0047] 图12A示意性图解了与正中神经相关联的神经通路。

[0048] 图12B示意性地图解了与桡神经相关联的神经通路。

[0049] 图13A和13B图解了选择性激活神经纤维的刺激模式的实施方式。

[0050] 图13C和13D图解了选择性激活神经纤维的电极对齐的实施方式。

[0051] 图14A-14C图解了根据本发明的一些实施方式的突发模式。

[0052] 图14D示意性图解了自主反射回路。

[0053] 图14E-14G图解了根据本发明的一些实施方式刺激周围神经的电极配置的实施方式。

[0054] 图15示意性图解了根据本发明的一些实施方式的引发顺序。

[0055] 图16A-16C是根据本发明的一些实施方式的包括可能治疗步骤的流程图。

[0056] 图17示意性图解了根据本发明的一些实施方式患有心脏机能障碍的受试者的诊断、评估和开处方流程图。

具体实施方式

[0057] 一些心脏疾病,如高血压和心脏节律障碍,可以由自主神经活动的不平衡——即自主神经系统内交感神经和副交感神经活动的不平衡——驱动。这种不平衡可能源于自主神经系统的交感神经和/或副交感神经肢体的过度活动或活动不足。影响自主神经系统的电刺激(包括本文公开的系统和方法)可通过恢复自主神经系统的平衡来提供治疗益处,从而减轻与这些心脏疾病相关联的症状负担。

[0058] 自主神经活动已被证明是心脏节律障碍的重要触发因素。人体皮肤充分受到自主神经的支配,并且对如本文所公开的神经或经络点的刺激可以潜在地有助于治疗心脏节律障碍。例如,在周围或远端肢体的传入神经——包括但不限于正中神经——通过神经回路

连接到下丘脑的弓状核。不受理论的限制,弓状核的调制通过以下通路中的任何一个或两个降低升高的交感神经流出:从垂体腺下行输入到神经内分泌或激素系统,和经由中脑的腹侧导水管周围灰质和髓质中缝苍白核至延髓腹外侧头端(RVLM)的下行输入。该通路可以通过胆碱能mu受体。

[0059] 可选地或另外地,刺激臂、腿、颈或耳屏中的外周皮纤维可调制脊髓的C8-T1水平下的星状神经节活动,以通过颈动脉窦神经减少升高的交感神经流出和/或增加迷走神经张力。不受理论的限制,图1示意性地图解了选择周围神经、脊髓水平、交感神经链和心脏之间的关系。图中左侧显示的是周围神经,其包括肌皮神经(在C5-C7处支配)、桡神经(在C5-T1处支配)、正中神经(在C5-T1处支配)、尺神经(在C8-T1处支配)和内侧皮神经(在C8-T1处支配)。延髓与迷走神经可操作地连接,其具有例如,在心脏的SA和AV结中的副交感神经作用。颈神经节是交感神经神经系统的椎旁神经节。来自胸脊髓的神经节前神经可以以其神经节后纤维或神经进入颈神经节和突触。颈神经节有三个椎旁神经节:邻近C2&C3的上颈神经节;通过邻近颈动脉的通路突出至目标(心脏、头部、颈部)的节后轴突;邻近C6的中颈神经节(最小);靶向心脏和颈部;以及下颈椎神经节。下神经节可与第一胸神经节融合以形成单一结构,星状神经节——邻近C7;靶向心脏、下颈、手臂、后颅动脉。例如,从宫颈交感神经神经节出现的神经有助于心脏丛。星状神经节(或颈胸神经节)是由下颈神经节和第一胸神经节融合形成的交感神经神经节。从胸神经节出现的是胸内脏神经(心肺,较大、较小和最小内脏神经),其有助于为腹部结构提供交感神经支配。如图1所示,周围神经刺激可以对自主神经系统具有实质性的临床作用,并从而对心脏和心血管系统具有重大影响。

[0060] 可选地或另外地,并且不受理论的限制,电刺激可通过上肢和下肢中穴位(诸如Ht7、Pc6、Gb34、Sp6、Ki6等)的肌筋膜或皮刺激引起神经激素反应。神经激素反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)。炎性细胞因子可包括白介素、高迁移率族-框(box)蛋白1和/或肿瘤坏死因子α。神经激素反应还可以由正中神经、桡神经、尺神经或迷走神经、皮神经或交感神经的传入和/或传出神经刺激引起。在一个实施方式中,与治疗前相比,使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种或多种减少至少约5%、10-20%、20-40%、40-60%或更多(包括其中的重叠范围)。

[0061] 可选地或另外地,并且不受理论的限制,臂、腿、颈或耳屏中的自主或内脏传出神经纤维的逆向刺激可调制交感神经流出和/或调制迷走神经张力。具体而言,交感神经传出可以通过靶向身体周围的c-纤维来特异性地刺激。

[0062] 可选地或另外地,并且不受理论的限制,周围神经的电刺激——体细胞的、自体的、传入和/或传出,可以减少肺静脉的散发性电活动,其引发并维持心脏节律障碍。

[0063] 如图1A-1E中所示,例如,一些实施方式涉及提供靶向个体神经的周围神经刺激的装置和系统。一些实施方式涉及装置和系统10,其允许对个体进行电治疗的定制和优化。具体地,所描述的装置10可以被配置用于电刺激肢体上可接触的正中神经、桡神经、尺神经、腓神经、隐神经、胫神经和/或其他神经或经络,用于治疗心脏节律障碍,其包括但不限于心房颤动(诸如慢性或阵发性心房颤动)和其他心律失常,和/或减少心脏不同步和/或高血压。可以使用本文公开的系统和方法治疗的心律失常的其他非限制性实例可包括例如长QT综合征、扭转型室性心动过速、过早心房收缩、徘徊心房起搏器、多焦房性心动过速、心房扑

动、室上性心动过速(包括PSVT)、AV结折返心动过速、交接处心律、交接处心动过速、过早交接处复合体、过早心室收缩、加速特发性心律、单态室性心动过速、多态室性心动过速和心室颤动。靶向那些特定的神经并利用适当定制的刺激导致更有效的疗法(如,减少的心律失常发作(episode)诸如纤维颤动或颤动发作和/或较短的颤动发作持续时间;减少的心律失常的心悸/感觉;与治疗前相比(有或没有停止心律失常)改善的心律失常的速率控制,诸如心率减少约或至少约10%、20%、30%、40%或更多;预防或降低栓塞事件诸如与心房颤动相关的中风的发生率;和/或调制,如,降低收缩压、舒张压和/或平均血压)。在一些实施方式中,疗法可以预防或降低药物或电子心脏复律后持续性心房颤动(AF)的人中纤维颤动的复发率;或阵发性AF患者中的颤动发作次数和持续时间,包括但不限于减少消融手术后心律失常反复发作的次数。在一些实施方式中,疗法可以减少或消除患者可能需要针对其潜在的心律失常服用的药物的数量、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、两种或更多种治疗剂组合时,疗法可以具有出乎意料的协同效应,治疗剂诸如速率控制剂(例如,β受体阻滞剂诸如例如阿替洛尔、美托洛尔、普萘洛尔、卡维地洛;钙-通道阻滞剂诸如例如硝苯地平、氨氯地平、地尔硫卓或维拉帕米;或强心苷诸如地高辛)和/或抗心律失常剂(如,奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺、利多卡因、美西律、氟卡尼、普罗帕酮、索他洛尔、伊布利特、多非利特、胺碘酮或决奈达隆)。在一些实施方式中,可以口服、静脉内或其他途径施用强心苷诸如地高辛,连同本文所述的周围神经刺激方案,用于治疗心脏心律失常、心脏不同步和/或高血压的意料外地协同有益效果。不受理论的限制,洋地黄苷和强心苷(有时称为地高辛或脱乙酰基木糖苷C)可以调制人类的动脉压力反射机制。压力感受器反射的减弱可导致连续和过度的交感神经活动,这又可导致心率、血压的增加以及心脏节律障碍的开始和维持。异常的压力感受器功能可能与钠-钾ATP酶泵的激活升高相关;洋地黄苷和强心苷起到降低这种升高的激活作用,其导致压力感受器的敏感性增加,包括对刺激的敏感性增加。因此,调制压力感受器的周围神经的电刺激,如臂的中位、桡侧、尺骨或皮肤纤维,可以与洋地黄苷和强心苷具有出乎意料的协同作用,以抑制升高的交感神经活动;糖苷类增加压力感受器反射的敏感性,且刺激激活压力感受器反射。通过降低所需的糖苷剂量来治疗心脏机能障碍,诸如高血压或心脏节律障碍,这种协同效应可以是有利的,因为地高辛的治疗指数非常窄,并且在仅为治疗血浆浓度范围两倍的血浆浓度下可能发生严重的毒性作用。在一些实施方式中,施用至患者的强心苷,诸如地高辛的剂量可远低于常规处方,如约或小于约3、2.8、2.6、2.4、2.2、2.0、1.8、1.6、1.4、1.2、1.0、0.8、0.6、0.4或0.2mcg/kg/天。在一些实施方式中,强心苷的剂量可以滴定至低于治疗剂的血液水平,例如,约或小于约1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1ng/ml。在一些实施方式中,地高辛以约或小于约250mcg、125mcg、62.5mcg、31.25mcg、16mcg、8mcg、4mcg、2mcg、1mcg或更少的施用的单剂型(例如片剂)提供。

[0064] 在周围或远端肢体中的传入神经,包括但不限于正中神经,经由神经通路连接到下丘脑的弓状核,如图12A中示意性图解的。不受理论的限制,但在一些情况下,弓状核的调制可以经由两个通路减少升高的交感神经流出:(1)从垂体腺下行输入到神经内分泌或激素系统;(2)经由中脑的腹侧导水管周围灰质和髓质中缝苍白核至延髓腹外侧头端(RVLM)的下行输入。这种通路也可以经由胆碱能mu-受体。

[0065] 不受理论限制,桡神经刺激可以通过抑制孤束核和迷走神经核,抑制主动脉压迫

神经,从而抑制副交感神经心脏输入来预防心律失常;正中神经刺激可以通过激发弓状核-经周围灰质核中缝通路,抑制延髓腹外侧头端(rVLM),从而抑制交感神经心脏输入来预防心律失常,如图12B中示意性所示的。可选地,正中神经、桡神经和/或尺神经刺激可经由涉及星状神经节的神经通路调制交感神经流出;耳屏神经刺激经由迷走神经直接调制迷走神经张力。结合起来,两个部位的刺激可以恢复自主平衡。

[0066] 图1A-1E图解了提供靶向个体神经的经皮周围神经刺激以治疗心脏节律障碍、减少心脏不同步和/或降低血压的装置和系统10的实施方式。在一些实施方式中,装置10设计成佩戴在手腕或手臂上。在一些实施方式中,位于手表式外壳12中的电子设备测量血压并且还生成电刺激波形。带14和/或外壳12中的电触点将刺激波形传输到一次性电极16。带12中的触点的位置被布置成使得在手腕处靶向一个或多个特定神经,诸如正中神经、桡神经和/或尺神经。电子设备外壳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测量的心脏节律和/或血压特征和历史的反馈。

[0067] 在一些实施方式中,治疗装置10是腕戴式装置,例如可以包括1)环绕手腕的电极16的阵列,2)皮肤界面以确保与人的良好电接触,3)电子设备盒或外壳12,其包含刺激器或脉冲发生器18、传感器20和其他相关电子设备,诸如用于执行指令的控制器或处理器22、用于储存指令的存储器24、可包括显示器和按钮的用户界面26、通信模块28、可以是可充电的电池30、和任选地用于为电池30充电的感应线圈32等,以及4)用于将所有零件保持在一起并将该装置牢固地固定在个体的手腕周围的带。

[0068] 通常对于手腕中的神经激发,两个电极200'沿着神经以至少1cm的合理间隔纵向放置,如图2B所示,其通常导致放置电极的至少1cm的带宽。这种定位的目的是使电场202'穿透到组织中以使下面的神经204去极化。利用两个相邻的电极200',仅存在刺激电流的浅穿透。相反,如图2A所示,利用围绕手腕圆周放置并在手腕的相对侧上被激发的电极200,电场202延伸穿过手腕,并且这使得能够激发组织中更深的神经204。因此,圆周阵列是紧凑的,允许与电极宽度大致相同尺寸的带宽度,并因此对于可穿戴设备是有利的。在一些实施方式中,具有阵列的可配置性的优点在于可以到达相同的神经,但是以比传统的正中神经激发更紧凑的形式因子。本文所描述的装置可以描述和图解具有圆周或纵向放置的电极,但应该理解,装置可以使用任一种电极配置。另外,装置可以描述和显示具有2个、3个或更多个电极,但是应该理解装置可以仅具有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为仅刺激单个神经,诸如正中神经,和一些装置可以被设计为刺激多于一个神经。

[0069] 图2C图解了如此系统,该系统可以配置为以定时方式利用嵌入穿过手臂的套管中的电极阵列通过以规则间隔刺激相邻电极对而类似地刺激多个皮区,使得沿神经的特定点被刺激。可以刺激携带感觉信息的手臂中的皮区,包括例如C5(肘部及上方的上肢侧面);C6(前臂和手的桡侧);C7(中指);C8(小指上的皮肤和每只手的内侧面);T1(前臂的内侧);和T2(手臂的内侧和上侧面以及腋窝区域)。

[0070] 在一些实施方式中,电极可以被定位以选择性地靶向手臂中的特定神经或与神经支配进入脊髓的水平相关联的特定皮区。图2D-2S的图示描绘了靶向这些神经或区域的各种选择。在一些情况下,为了刺激特定神经,有源电极可以直接在神经上对齐,使得电流路径从有源电极通过神经(和周围组织)流动至返回电极。连同电极对准或配置,神经的成功刺激取决于各种因素,包括电极的大小和形状,刺激波形参数,诸如脉冲宽度和频率,以及

刺激的振幅。使用22mm×22mm尺寸的电极,例如,将有源电极在内侧上或侧面上位移离开目标神经例如,大约、最小大约或不大于约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更大mm(或包含任何两个上述值的范围)可以排除刺激神经,而是刺激相邻皮区的皮肤纤维。

[0071] 此外,可能需要更高的电流水平经皮地刺激皮肤表面下更深处的神经。正中神经、桡神经和尺神经趋向于更靠近手臂更远端的皮肤表面(即靠近手腕),因此在一些情况下,选择性地靶向手臂上的更近端皮区以避免刺激主要神经可以是有利的。

[0072] 为了刺激皮区,有源电极可以放置在皮区的如此区域内,该区域不直接在相邻神经上方,诸如在一些情况下,在内侧或侧面上距离脱靶(off-target)神经偏移大约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15mm(或包括任何两个上述值的范围)。图2D-2S描绘了各种电极配置,包括其中有源电极和返回电极与神经的轴突对齐的直线(in-line)配置,以及有源电极和返回电极位于手臂的相对侧上的圆周配置。图2D图解了用于靶向桡神经、正中神经和/或尺神经的有源电极和返回电极的目标刺激位置和横向放置的实施方式;而图2E图解了用于靶向C6、C8和T1皮区的有源电极和返回电极的目标刺激位置和横向放置的实施方式。

[0073] 图2F图解了用于正中神经的目标横向电极配置的实施方式,而图2G图解了用于T1皮区的目标横向电极配置的实施方式。

[0074] 图2H图解了用于桡神经的目标横向电极配置的实施方式,而图2I图解了用于C8皮区的目标横向电极配置的实施方式。

[0075] 图2J图解了用于尺神经的目标电极横向配置的实施方式,而图2K图解了用于C6皮区的目标横向电极配置的实施方式。

[0076] 图2L图解了用于靶向桡神经、正中神经和/或尺神经的有源和返回电极的目标刺激位置和直线放置的实施方式;而图2M图解了用于C6、C8和T1皮区的有源和返回电极的目标刺激位置和直线放置的实施方式。

[0077] 图2N图解了用于正中神经的目标直线电极配置的实施方式,而图2O图解了用于T1皮区的目标直线电极配置的实施方式。

[0078] 图2P图解了用于桡神经的目标直线电极配置的实施方式,而图2Q图解了用于C8皮区的目标直线电极配置的实施方式。

[0079] 图2R图解了用于尺神经的目标电极直线配置的实施方式,而图2S图解了用于C6皮区的目标直线电极配置的实施方式。

[0080] 在一些实施方式中,刺激三个或更多个电极可用于刺激两个或更多神经或皮区。在如图2T所示的一些实施方式中,用于驱动阵列的电子设备和电路1200可包括适应性开关,其允许通过打开或关闭每个通道中的开关1210在给定时间将每个个体电极1202连接到刺激器1208的两个触点1204、1206中的任一个。每个通道可以包括DC阻断电路1212,因为电荷平衡对于防止皮肤刺激和烧伤是可以重要的,并且还可以是由电流IO限制器1214单独电流限制的,从而防止可能引起伤害或不适的电流浪涌。对特定患者或患者组,该电流限制可以设置为预定耐受性阈值。

[0081] 存在许多晶体管电路或比如多熔丝的零件以限制或关掉至特定节点的电流。这些电路及其零件,诸如刺激器、开关和电流限制器,可以由微处理器1216实时控制和/或编程。开关矩阵15允许多个电极在给定时间连接到同一个刺激器触点,以获得最大的灵活性。另外,可以在刺激器的正和负触点之间切换电极以产生双极脉冲。

[0082] 图2U显示了具有集成电极902、904的可穿戴带900的实施方式。集成电极902、904可以是干电极,其通过嵌入带中的柔性电路与可拆卸控制器910电通信。在一些情况中,干电极可更适合长期使用电极,其可以在需要更换带之前使用数月,例如至少1、2或3个月。在一些实施方式中,带可以是单次使用带,其可以在更换之前使用相对长的时间段。

[0083] 在一些实施方式中,本文公开了用于刺激多个神经以治疗心脏机能障碍的系统和方法。刺激2个、3个或更多个神经或皮区,诸如正中神经、中侧皮神经、桡神经和/或尺神经,可用于治疗病症,诸如心脏节律障碍。在一些情况下,双神经刺激可以通过在臂神经丛处的作用协同地增加疗法的效果,臂神经丛位于个体神经在脊髓附近会聚的近端位置。例如,在一个实施方式中,本文所公开的装置用于在两个不同时间刺激位于距离臂神经丛一定距离的两个神经(包括但不限于正中神经、桡神经、尺神经或中侧皮神经),其中,最终,来自两个或更多神经的信号基本上同时(例如,小于约2ms、1ms、0.5ms、0.4ms、0.3ms、0.2ms、0.1ms、0.09ms、0.08ms、0.07ms、0.06ms、0.05ms、0.04ms、0.03ms、0.02ms、0.01ms或更小)刺激臂神经丛,但在一些情况下可能更高。在一个实施方式中,两个神经(在刺激定时方面)偏移0.1-3.0ms。在一个实施方式中,在位于距离目标(包括但不限于臂神经丛)一定距离处的两个、三个、四个或更多神经在不同时间刺激,从而在基本相同的时间击中目标。在一些实施方式中,包括结合下面的图2V公开的那些,系统可以配置为分别独立地控制第一目标神经(包括刺激参数诸如频率和本文列出的其他参数)和第二目标神经的刺激。换句话说,第一目标神经和第二目标神经可以用相同或不同的参数刺激,并且可以同时或以交替或其他方式刺激。在一些实施方式中,刺激系统可以包括多个独立的刺激电路,或者具有控制器的公共电路,该控制器配置为针对一个、两个或更多个神经切换刺激参数。

[0084] 在一些实施方式中,如图2V中示意性图解的,系统1400可以使用三个电极:定位在第一神经(如胫神经1402)上方的第一电极1404、定位在第二神经(如隐神经1408)上方的第二电极1406,以及定位例如在腿的外侧上与前两个电极1404、1406相对的第三电极1410。该第三电极1410将用作其他两个电极1404、1406的共用阴极。三个电极1404、1406、1410可以以这样的方式取向:使得前两个电极1404、1406中的每一个和共用阴极1410之间的电场分别穿过胫神经1402和隐神经1408。在一些实施方式中,也可以刺激支配腿部的其他神经,包括例如,腓总神经、股神经、骶神经、坐骨神经和腓肠神经。

[0085] 本发明的实施方式可以包括装置和系统和方法,其测量和收集生物数据(例如,心率、心率变异性、ECG、皮肤电反应、温度和血压),分析数据以解释这些测量值可如何影响心脏节律和/或血压,并提供靶向一个或多个个体神经(诸如正中神经、尺神经和/或桡神经)的周围神经刺激,以治疗或预防心脏节律障碍,减少心脏不同步,和/或降低血压,其中基于测量的数据可以或可以不修改所施加的刺激。

[0086] 疗法系统的实施方式可以是灵活的或可适应穿戴在身体的各个位置上以接近特定神经,诸如手腕或肘部的正中神经或膝盖或脚踝附近的隐神经或胫神经;或各种神经,诸如桡神经和/或尺神经,或各种穴位或经络点,如图8A和8B所示。

[0087] 在一些实施方式中,电极可以定位用于肌筋膜神经支配,优选靠近内关穴(Neiguan)或PC 5-6或PE5或PE6穴位,其距手腕褶皱近侧约3个手指宽度。可选地,电极可以定位在手臂的远端,此处正中神经更接近皮肤表面,这需要更少的功率并且可以提供更舒适的经皮刺激。

[0088] 疗法系统的实施方式可以包括任意数目的以下三个零件：(1)具有传感器、电路，并且任选地可以具有电源和/或微控制器的监测单元，(2)具有刺激器(如，脉冲发生器)、电路、电源和微控制器的疗法单元，以及(3)具有电极和用于将电极电连接到疗法单元的电连接的皮肤界面。在一些实施方式中，所有三个零件是可以可逆地附接至彼此以形成可穿戴疗法系统的单独零件。在一些实施方式中，所述零件的任何两个可以组合或集成在一起以形成可穿戴的两部分系统，其可以可逆地附接至彼此。应当注意，一些功能可以交叉，例如皮肤界面的电极用作传感器以测量例如电活动(例如EMG和ECG)和阻抗。在一些实施方式中，可拆卸的零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进行再循环。在一些实施方式中，传感器可以是分开的，例如测量血压的围绕手臂的具有压力传感器的带，其可以与刺激器无线通信。

[0089] 在一些实施方式中，疗法系统的一些或所有零件可以是可植入的、透皮的和/或经皮的。例如，刺激电极可以植入在目标神经附近。可以通过有线连接或无线地将电力递送至电极。植入电极可以具有各种形状以引导电流流向目标神经，包括但不限于神经箍或可以是圆柱形或扁平(板形)的电极。刺激电极也可以被透皮地或经皮地插入。可选地，传感器，诸如心脏监测器，可植入在使得它们能够连续测量电活动(如，环路记录器)的位置，比如在胸部中或在手腕中、透皮的和/或经皮的。植入的零件还可以通过有线连接或无线地与疗法系统的其他零件通信。

[0090] 如图3A所示的一个实施方式是两部分系统310，其包括在一些实施方式可穿戴的监测器单元312和疗法单元314。在一些实施方式中，疗法单元314可以是可拆卸的并且可以可逆地附接至可穿戴的监测器单元312。疗法单元314可包含电刺激信号发生器316、电源318和控制刺激的微处理器和/或微控制器320。疗法单元314可以可逆地连接至可穿戴监测器312并且与其直接和/或无线地通信。在一些实施方式中，疗法单元314可以与可穿戴监测器单元312保持分开并且可以与可穿戴监测器单元312无线通信。在一些实施方式中，疗法单元314可具有数据/电源端口315，诸如USB端口，其允许用户为电源318充电，更新微控制器320上的软件和/或参数，和/或检索来自可穿戴监测器单元312和/或疗法单元314上的存储器中的数据。在一些实施方式中，数据/电源端口可位于可穿戴监测器单元312上或可穿戴监测器单元312和疗法单元314两者上。在一些实施方式中，可穿戴监测器单元312和/或疗法单元314可以与外部计算装置无线通信以更新软件和/或参数和/或检索数据。

[0091] 在一些实施方式中，可穿戴监测器单元312可具有带有用户界面322的外壳，其包围一个或多个传感器324。在一些实施方式中，可穿戴监测器312可用于测量心率、节律、血压或其他与心脏节律障碍、心脏不同步、心脏活动、高血压、心力衰竭或交感神经神经系统的反应有关或相关的测量值。在一些实施方式中，可穿戴监测器312可具有位于外壳的底座上的一个或多个电极326，其与患者的皮肤接触。另外或可选地，可穿戴监测器312可以具有带328或在带328的面向皮肤的一侧上具有一个或多个电极的其他固定特征。在一些实施方式中，可穿戴监测器单元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，可穿戴监测器单元312没有电源并且依赖于疗法单元314中的电源318来供电。在其他实施方式中，可穿戴监测器单元312和疗法单元314都具有电源。在一些实施方式中，只有可穿戴监测器单元312具有电源，并且疗法单元依赖于来自监测单元的电力。

[0092] 在一些实施方式中，如图3B所示，疗法单元314’可以直接与穿戴者的皮肤接触，并

且具有使用电极326对目标神经(诸如正中神经、绕神经和/或尺神经)提供电刺激的能力。在一些实施方式中,疗法单元314'具有2个或3个电极,或至少2或3个电极。这些电极326可以位于疗法单元314'的外壳上和/或疗法单元314'也可以具有带有电极326的带328或固定特征。在一些实施方式中,当疗法单元314'具有电极326时,可穿戴监测器单元312'不具有电极。在一些实施方式中,监测器单元和疗法单元二者都可以具有电极。如上所述,疗法单元314'可具有刺激器316、电源318和微控制器320。可穿戴监测器单元312'可具有用户界面322和一个或多个传感器324,并且任选地具有电源330和微控制器321。在一些实施方式中,当监测器单元具有电源330和/或微控制器321时,疗法单元不具有电源和/或微控制器。在一些实施方式中,可穿戴监测器单元312'是智能手表或其他可穿戴设备,例如Apple Watch或基于Android的智能手表,其具有允许可穿戴设备与疗法单元通信并且作为监测器单元的应用。在一些实施方式中,可穿戴监测器单元312'可以与疗法单元314'无线地通信,并且这些装置中的一个或两个也可以与外部计算装置无线地通信。在一些实施方式中,可穿戴监测器单元312'和疗法单元314'中的一个或两个可以具有数据/电源端口315。在一些实施方式中,可穿戴监测器单元312和疗法单元314'可以通过数据/电源端口315彼此连接。

[0093] 在一些实施方式中,传感器可以位于疗法单元而不是监测单元之中或之上。在一些实施方式中,传感器可以位于疗法单元和监测单元两者上。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设备上,诸如,可以穿戴在手臂、腿、颈部或胸部周围的带上的传感器,或者植入体内的传感器,其可通过有线或无线连接与疗法单元和/或监测单元进行通信。

[0094] 在一些实施方式中,监测器单元可以由用户携带在例如用户的手或口袋中,而不是被穿戴。例如,用户携带的监测器单元可以是智能手机,例如Android智能手机或iPhone。

[0095] 在一些实施方式中,当可穿戴监测器单元利用传感器之一进行测量时,两部分系统或监测器单元可以指示用户执行动作,诸如坐下和放松手臂,或保持静止或试图保持静止。

[0096] 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,用户界面可包括一个或多个按钮、拨号盘和/或键盘。

[0097] 在一些实施方式中,例如,电极可以是干触点(如,织物、金属、硅氧烷或任何其他浸渍有导电填料的塑料,或其组合),使用导电凝胶(如,水凝胶),或具有湿电极表面(如,具有水或导电液体或凝胶的海绵),或具有细微针。在一些实施方式中,电极可具有泡沫背衬。

[0098] 在一些实施方式中,监测器单元可以是具有带有用户界面的外壳的可穿戴监测器。外壳可以使用多个传感器收集、存储和分析关于穿戴者的生物测量值,其包括但不限于血压、运动(如,加速度计、陀螺仪、磁力计、弯曲传感器)、肌肉活动(如,使用电极的EMG)、心血管节律测量(如,心率、心率变异性、或心室和/或心房不同步,其使用电极测量ECG,心脏节律异常)、皮肤电导(如,皮肤电导反应、皮肤电反应,使用电极)、呼吸率、皮肤温度、瞳孔直径和睡眠状态(如,清醒、轻度睡眠、深度睡眠、REM)。可以使用基于光学、电学和/或加速度计的传感器记录心脏节律测量值。特别是,研究已经表明,压力水平的增加可增加血压。活动诸如锻炼,也可以影响心率和/或节律,和/或影响血压——测量加速度计(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标准化。此外,高血压与心力衰竭相

关——利用ECG传感器测量心室不同步可以帮助确定刺激对长期降低高血压的有效性。因此,使用标准统计分析、机器学习、深度学习或大数据技术,诸如逻辑回归或朴素贝叶斯分类器,这些生物测量值可以被分析以评估人的状态,如压力水平,这又可以作为心脏节律障碍、心脏不同步和/或血压增加的预测因子。在一些实施方式中,装置可以基于一个或多个生物测量值的测量,人的状态的确定,和/或心脏节律障碍、心脏不同步和/或血压变化的预测来提供刺激。

[0099] 在一些实施方式中,反应性可能取决于活动。例如,在可能因活动而加剧的心律失常中,运动传感器诸如加速度计或陀螺仪可以例如感测一个人是否在锻炼。在此期间,装置可以打开以提供适当的刺激。在一些实施方式中,一旦活动完成,装置可以关闭。在一些实施方式中,传感器可以在无活动时段期间(如,当受试者正在睡觉时)激活刺激。

[0100] 在一些实施方式中,刺激的反应性可取决于容纳在装置中的一个、两个或更多个传感器以收集、存储和分析关于佩戴者的生物测量值,包括但不限于运动(如,加速计、陀螺仪、磁力计、弯曲传感器)、地面作用力或足部压力(如,力传感器或压力鞋垫)、肌肉活动(如,EMG)、心血管测量值(如,心率、心率变异性(HRV)、光体积描记术(PPG)或心室和/或心房不同步,其使用电极测量ECG和/或心脏节律异常)、皮肤电导(如,皮肤电导反应、皮肤电反应)、呼吸率、皮肤温度、瞳孔直径和睡眠状态(如,清醒、轻度睡眠、深度睡眠、REM)。使用标准统计分析、机器学习、深度学习或大数据技术,诸如逻辑回归或朴素贝叶斯分类器,可以分析这些生物测量值以评估穿戴者的活动状态,诸如久坐与活跃,压力水平等,其又可以作为血压变化、心脏心律失常或心脏不同步的预测因子。

[0101] 交感神经和副交感神经活动可通过几种方法测量,包括显微神经测量(MSNA)、儿茶酚胺测试、心率、HRV或皮肤电反应。HRV可以提供快速且有效的体内自主活动的近似值。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。例如,通过记录装置诸如胸带或手指传感器,可以准确地捕获心率。连续RR间隔之间的差异可以提供一个人的心脏健康和自主活动的图片。一般而言,更健康的心脏在连续的RR间隔之间具有更多的变异性。这种心搏间(interbeat)数据也可用于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,心跳频率可以分成不同的频带。高频信号(~0.15-0.4Hz)几乎可以完全反映副交感神经活动,而低频信号(~0.04-0.15Hz)可以代表交感神经和副交感神经活动的混合。因此,采用高频(HF)与低频(LF)信号的比率可以产生一个人的交感神经紧张(tone)的近似值。在一些实施方式中,除了频域方法之外,还可以在时域、几何域方法下分析HRV。在一些实施方式中,增加的心率变异性可以表示增加的副交感神经反应和/或减少的交感神经反应。降低的心率变异性可以表示减少的副交感神经反应和/或增加的交感神经反应。在一些实施方式中,系统可以感测HRV的增加或减少超过基线值约或大于约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%、100%或更多(或目标期望的HRV值),并相应地构成一个、两个或更多个刺激模态参数的变化。在一些实施方式中,一个、两个或更多个刺激模态可以被配置为调制,诸如增加或减少对与交感神经和/或副交感神经神经系统相关联的一个或多个神经(例如,周围神经)的刺激,并且通过感测副交感神经或交感神经紧张的增加或减少,可以确认对疗法的反应,其包括但不限于HRV的增加或减少,HRV的高频含量的变化,以及HRV的高频和低频含量的比的变化。在一些实施方式中,可以通过脉冲体积描记术测量的心率变异性的频率分析来评估副交感神经和交感神经活动的平衡,其

中LED光源和光学传感器设置在测量由于靶向膝盖周围的主要血管之一(或其他实施方式中的手臂或颈部中)的血液流动引起的光水平波动的装置中,所述主要血管可包括以下中的一个或多个:股、腘、胫、胫后、胫前和/或下行膝动脉或静脉。在一些实施方式中,可以使用基于加速计的传感器或利用基于电的传感器测量心率,类似于单导联或多导联ECG监测器。

[0102] 心率的光学测量中的大的误差源是由于为测量值的光学传感器和血管之间的相对运动而产生的运动伪影。在一些实施方式中,光学心率传感器在外壳的接触穿戴者皮肤的侧面具有粘合剂,以减少传感器与目标血管之间的相对运动。

[0103] 与对照相比,患有心血管疾病的受试者中的HRV测量可能显著不同。通过频域分析,心跳频率可以分成不同的频带。高频信号(在约0.15Hz和约0.4Hz之间)几乎可以完全反映副交感神经活动,并且低频信号(在约0.04Hz和约0.15Hz之间)可以代表交感神经和副交感神经活动的混合。在一些实施方式中,采用高频(HF)与低频(LF)信号的比率产生一个人的交感神经紧张的近似值。还可以估计超低频(VLF)信号(在约0.004Hz和约0.040Hz之间)以评估副交感神经活动。还可以估计频域中的HRV的总功率以评估自主活动。

[0104] 交感神经和副交感神经功能也可以被估计,例如通过分析平均正常到正常的间隔,如测量的心脏节律的相邻QRS复合波(complex)之间的所有间隔,包括大于50毫秒的连续NN间隔的间隔差异的数量;连续NN间隔的均方差的平方根,以及NN间隔的标准偏差。

[0105] 在一些实施方式中,交感神经活动也可以使用更传统的技术进行评估,诸如在释放之前和开始把手锻炼之前测量血压变化,或者在将手浸入冷水浴之前和之后测量血压变化(例如,冷加压测试)。副交感神经活动可以通过测量深呼吸期间的心率反应,或从躺卧或坐姿到站立(体位性)的心率反应,或通过使用例如倾斜台改变人体的取向来评估。在瓦尔萨尔瓦动作(例如,吹入水银压力计并保持大约或至少约40mmHg的压力)或体位性心率反应(例如,从躺卧或坐姿到站立)期间可以评估交感神经和副交感神经活动两者。

[0106] 在一些实施方式中,在装置中设置一个、两个或更多个额外的传感器,包括与穿戴者的皮肤接触以测量心脏活动的电和/或加速度计传感器或测量血管中变化的压力传感器,其与光学传感器组合使用以提高心率测量的保真度。

[0107] 在一些实施方式中,系统和装置具有存储器和处理器,以从传感器数据中提取RR间隔,计算RR间隔的变异性,将数据转换为频域,并计算高频信号、低频信号以及高频和低频信号的比。在一些实施方式中,系统可以存储心脏事件,诸如心律失常、心动过速、心动过缓等。

[0108] 在一些实施方式中,心率传感器可以存储指定时间段的收集数据,以采集心率变异性计算的适当日期。指定的时间段在一些情况下可以在1-60秒的范围内,并且可以延长到10分钟或更长。

[0109] 在一些实施方式中,皮肤电活动,又称为皮肤电反应或皮肤电导反应,例如,可以使用传感器,诸如电极测量;此后,皮肤电反应和皮肤电活动同义使用。皮肤电反应是由情绪压力引起的皮肤电阻的变化,并且是用灵敏的电流计可测量的。不受理论限制,皮肤电阻随着皮肤中汗腺的状态而变化。出汗由交感神经神经系统控制,和皮肤电导可以是心理或生理唤醒的指示。如果交感神经神经系统被高度唤醒,那么汗腺活动也会增加,其又增加皮肤电导。以这种方式,皮肤电导可以是情绪和交感神经反应的量度,并且反馈数据可以被发

送到控制器,控制器又将调制刺激,例如,以减少交感神经的神经系统活动。与可感测的交感神经和/或副交感神经的神经系统活动相关联的其他非限制性参数包括例如在白天和/或夜晚的特定时间期间出汗,如例如通过EEG头带检测(以确定交感神经和/或副交感神经活动何时特别高或低,并且潜在地关联睡眠状态诸如阶段1、2、3、4或REM)的睡眠状态和/或运动。在一些实施方式中,诊断和/或组合诊断/刺激装置可以被配置为测量人的心率和皮肤电反应以改善对人的自主活动的估计;当施加治疗时——包括但不限于刺激的频率、刺激的突发的协调、所选择的神经目标、刺激疗程(session)持续时间或日刺激的时间,这种自主活动的估计又可以用于调整施加的刺激。在一些实施方式中,可穿戴装置诸如腕戴装置可以包括皮肤电活动(EDA)传感器和心率传感器。这种数据组合在一些实施方式中可以有利地和协同地提供比单独的单一测量值提高的交感神经和副交感神经活动的估计。在一些实施方式中,系统可包括多个传感器以测量皮肤电活动结合心率和HRV。来自多个传感器的数据可以由硬件或软件处理器分析并组合以提供交感神经和/或副交感神经活动的更准确的估计。在一些实施方式中,EDA和HR传感器可以设置在腕戴设备中,该腕戴设备经由有线或无线连接与刺激器通信或者将数据发送到集中式远程服务器(如,云端)。刺激参数,诸如频率或脉冲宽度等,神经目标位置(例如,胫神经和/或隐神经例如)或给药方案(例如,刺激疗程的持续时间或日时间)可以基于交感神经和/或副交感神经活动的估计来调整。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心室和/或心房不同步或心脏节律异常的发作,并且该装置可以开始刺激以预防或减少不同步事件的持续时间。可以实时或在随后的刺激疗程中进行调整。在一些实施方式中,刺激频率可以调整为增加或减少由单个特定神经或多个神经调制的自主活动。例如,在一些实施方式中,对目标神经的相对低频率的刺激(如,低于阈值,如大约5Hz)可潜在地抑制神经,并从而减少交感神经活动,而更高频率的刺激(如,高于阈值,如大约5Hz)可潜在地激发神经并因此增加交感神经活动。另外,可以调整刺激波形的脉冲宽度以招募或多或少的特定纤维类型,包括皮肤纤维,其可以抑制交感神经活动。利用相同或其他目标神经可以发生相同的效果以调节副交感神经活动。换句话说,在一些实施方式中,对目标神经的相对低频率的刺激(如,低于阈值,如大约5Hz)可能潜在地抑制神经,并由此减少副交感神经活动,而更高频率刺激(如,高于阈值,如大约5Hz)可潜在地激发神经并因此增加副交感神经活动。不受理论的限制,取决于刺激参数,例如,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,刺激隐神经可以影响交感神经活动,并且刺激胫神经可以影响副交感神经活动。

[0110] 不受理论的限制,包括心房颤动在内的一些心律失常可以通过迷走神经和交感神经活动的同时放电来触发,其导致自主神经系统的两臂不平衡。在一些实施方式中,系统和方法可以包括使用心率变异性、皮肤电反应和心律失常(例如,心房颤动事件)的测量来评估交感迷走神经平衡,以确定对周围刺激的反应的可能性。例如,可以在手腕上穿戴装置,其结合传感器和刺激装置,传感器测量心率(诸如基于光学的传感器)和/或皮肤电反应以评估交感迷走神经平衡并检测心律失常,例如心房颤动事件。该装置可以测量HRV和/或GSR,并在指定的时间段例如1-3天或1周内检测心房颤动事件,以基于对交感迷走神经平衡的评估和心律失常事件的检测调整刺激参数(例如,刺激频率、交替频率、刺激持续时间、日刺激时间)。在一些实施方式中,在上肢和/或下肢中的一个、两个或更多个神经的刺激可以

与迷走神经的耳分支刺激组合,如通过耳屏,以调节迷走神经活动并恢复自主神经系统的平衡。图3C图解了耳朵390的选择解剖结构,包括耳朵390的相对内侧(medial)区域——其通常由耳颞神经399、耳屏398、耳轮(helix)397、外耳396支配,通常在耳朵的下侧和外侧边缘处的由大耳神经395支配的区域,以及更集中并且通常在耳屏398附近的由迷走神经394的耳分支支配的区域。

[0111] 例如,耳屏的刺激可以通过塞子、耳机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非侵入地发生。图3D图解了耳屏刺激器392的实施方式,其具有位于耳朵390的耳屏398中的耳塞配置。刺激器392可以如图所示为有线的,或者在其他实施方式中为无线的。刺激器392可包括远端耳受器(receptacle)部分389,其可包括阴极387和阳极388,靠近受器部分389的衬套(hub)386,以及至电磁能量源(诸如电能)的导管388。在一些实施方式中,耳屏刺激器392包括一个或多个传感器,用于测量与刺激和/或本文其他地方所描述的生理功能相关的参数。耳屏刺激器392可以是单侧或双侧的(如,放置在双耳中)。

[0112] 在一些实施方式中,系统可以包括无线地彼此通信并提供同步的模式化刺激的多个刺激器。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,系统可以包括靶向正中神经的在手腕上的刺激器和靶向迷走神经的耳分支的在耳朵中的刺激器。系统中的每个刺激器可以通过有线或无线连接彼此通信。多个刺激器可以为多个神经提供同步刺激。例如,刺激可以是突发、偏移或在多个神经之间交替。

[0113] 装置还可以响应于症状的多次发作,包括胸痛、呼吸困难、头晕和/或心悸,在一些情况下表示存在心律失常、心脏不同步和/或异常血压。如果在一日内更多发作发生,则可以通过例如增加刺激的振幅、刺激的持续时间或治疗疗程的数量来增加治疗。

[0114] 可以以各种方式检测症状的发作数量,以控制由系统和设备施加的刺激。在一些实施方式中,患者可以在移动设备上输入与心脏症状相关的事件,包括但不限于胸痛、呼吸困难、头晕和/或心悸事件。

[0115] 系统的一个实施方式可以在服务器系统(如,云端)上集中存储来自多个穿戴者的生物测量值,以及关于每个用户的其他相关人口数据,包括年龄、体重、身高、性别、种族等。从多个穿戴者收集的数据可以使用标准统计分析、机器学习、深度学习或大数据技术进行分析,诸如逻辑回归或朴素贝叶斯分类器(或其他分类器),以通过确定生物测量值与其他记录事件和心脏节律障碍、心脏不同步和/或血压升高之间的相关性来提高心脏节律障碍、心脏不同步、血压或血压改变的预测。这些相关性可用于实时设定由疗法单元施加的刺激波形的参数,确定施加刺激疗法的最佳时间,和/或修改(adapt)由疗法单元施加的刺激波形。

[0116] 在该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)跟踪患者的顺应性;(2)与心脏节律障碍、心脏不同步和/或血压的测量相结合来评估治疗效果,以及(3)确定或预测心脏节律障碍、心脏不同步、血压或血压变化。可以以多种方式检测并记录药物的剂量和消耗,包括(1)使用视觉扫描仪在每次药物消耗时在药丸包或瓶子上记录标记,(2)具有力传感器的智能药丸帽和无线发射器检测每次从药瓶中消耗药物,(3)具有与药丸相似的尺寸和形状的RFID芯片,其与每剂药物一起消耗,通过消化激活并与监测器装置通信,(4)嵌入糖丸中的RFID芯片,其与每剂药物一起消耗,通过消化激活

并与监测器装置通信,(5)具有可视编码的药丸,每次药物消耗时由监测器单元上的相机扫描和记录,或(6)通过使患者将药物消耗记载到装置中。

[0117] 系统还可以通过在设备上的输入在每个刺激疗程之后或指定周期(如,一天或一周或一个月)结束时记载患者满意度,该输入提供另一条信息以帮助反馈疗法的施加。在一些情况下,如果人满意,则疗法保持在当前刺激波形和水平下。在其他情况下,这可能意味着可能需要优化刺激治疗,例如,通过改变刺激参数,诸如波形频率或振幅。

[0118] 在一些实施方式中,可穿戴监测器可以具有视觉、听觉、触觉(如,挤压带)或振动触觉提示,以基于对生物测量值的分析来通知穿戴者关键事件,包括但不限于心脏节律障碍、心脏不同步、血压或血压升高、和/或压力水平、心率、心率变异性或其他参数的增加的预测。提示系统还可以通知穿戴者由穿戴者设置的其他预定事件或提醒。提醒系统用于以更加谨慎、个性化的方式向穿戴者通信信息,诸如心律失常(诸如心房颤动、高血压或其他预定事件)的存在,而不会引起社交场合中其他人的注意。

[0119] 在一些实施方式中,可穿戴监测器和/或疗法单元的形式可以是腕带或手表、戒指、手套、臂套或臂带或袖带、膝盖带、袜子、腿套或腿箍、耳机/头部收音器、头带、项链或颈带、或贴合身体上多个位置的柔顺贴片。

[0120] 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、处理和分析生物测量值,连同穿戴者输入的其他数据。

[0121] 在一些实施方式中,可穿戴监测器可以接收关于事件的用户输入,包括饮食史、药物史、咖啡因摄入、酒精摄入、钠摄入量等。监测器可以使用加速度计来测量特定的移动、手势或敲击模式,以记录在特定提示下的用户输入。其他触摸传感器,诸如电阻条或压敏屏幕,可用于测量特定手势以记录用户输入。这些记录用户输入的基于手势的测量值最小化将用户数据输入设备所需的步骤的复杂性。数据可以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。

[0122] 在一个实施方式中,可穿戴监测器和/或疗法单元可以与其他应用程序(诸如日历和活动日志)连接以同步和跟踪事件,或者可以保存已保存的日历并将其存储在设备上。在一些实施方式中,可穿戴监测器和/或疗法单元可以与例如,具有这些应用程序的各种计算装置通信,诸如智能电话、智能手表、平板电脑、膝上型计算机或台式计算机。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。

[0123] 在一个实施方式中,监测器单元和/或疗法单元可以具有GPS或类似装置以跟踪位置并评估穿戴者的活动。GPS测量可以与绘图或位置系统组合以确定穿戴者活动的背景(如,健身房、办公室、家庭)或确定特定活动例如跑步或骑行期间的高度变化。

[0124] 在如图4A-4D所示的一些实施方式中,单个监测器单元412可以与具有不同尺寸、形状、颜色、标记和/或能力的多个疗法单元414一起使用,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,使得更小或更大的疗法单元是更期望的并且给予佩戴者选择以满足他们在不同场景中的需要。在一些实施方式中,疗法单元412还可以具有不同的程序,包括可以针对不同类型的治疗定制的不同刺激参数和/或治疗法。例如,一种疗法单元可以定制以治疗心脏节律障碍、心脏不同步,而其他疗法单元可用于治疗高血压。在一些实施方式中,疗法单元可以各自定制以提供不同强度的治疗,诸如,一个单元用于心脏节律障碍、心脏不同步和/或高血压的轻度治疗,另一个用

于高血压的重度和积极治疗,或者对于各种使用模式或给药方案,诸如一个单元用于每日刺激和一个单元用于每周刺激。疗法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。携带箱432可用于容纳一组疗法单元,例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疗法单元,以治疗心脏节律障碍、心脏不同步和/或高血压。

[0125] 在一个实施方式中,疗法单元具有可以同时为多个疗法单元充电的唯一充电站。充电站可以具有到疗法单元的定制直接电连接,或者可以非常接近地无线为疗法单元充电。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。

[0126] 在一个实施方式中,可穿戴监测器可以跟踪由疗法单元提供的关于刺激的参数,包括刺激的时间、刺激疗程的持续时间和疗法单元使用的功率。该数据可以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/或传输到外部计算装置。

[0127] 在一个实施方式中,疗法单元可以使用开关或电传感器来检测电极的连接:(1)以确保合适且唯一的电极被安装(即,不使用不同或不正确类型的电极)通信唯一的代码,例如通过RFID、编码的EEPROM芯片、基于电阻或电容的ID、二进制识别器或表面图案(2)以调节每个电极的使用次数或电极的寿命以防止过度使用,以及(3)以防止在没有电极的情况下使用装置以防止小冲击。在一些实施方式中,疗法单元和/或监测器单元可以具有可以被发送到彼此或者被彼此接收或者被发送到外部计算装置的识别器。识别器可以允许一个单元确定其他装置的特征、能力和/或配置,包括上面描述电极配置,以便可以使用适当的治疗参数,以及零件的使用寿命或有效期,这可以基于电压测量、时间、疗法疗程的数目或其他参数。在一些实施方式中,代替使用识别器,一个装置的特征、能力和/或配置可以传输到另一个装置——或者直接从一个装置传输至另一个装置,或者通过进入用户界面,或通过外部计算装置。

[0128] 疗法系统的其他零件——包括带、疗法单元、监测单元、皮肤界面——可以各自具有执行上面描述的功能的一个或多个识别器。这些识别器可以编码如本文所描述的各种信息,以及预定的给药方案、启动程序、校正程序或特定参数。识别器可以与存储编码信息的查找表相关联。

[0129] 在一些实施方式中,可穿戴监测器和/或疗法单元可以与外部计算机或装置(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。监测器和外部装置之间的通信可以是直接的物理连接,或者利用无线通信连接,诸如蓝牙或GSM或蜂窝。

[0130] 在装置的一个实施方式中,疗法单元在疗法单元和穿戴者的手腕之间具有电极阵列和一个或多个传感器,诸如压力传感器,以测量在电极处和/或周围的皮肤界面的接触压力。皮肤界面的一致压力对于干电极材料的舒适性是尤其关键的。可以分析该压力数据以确定阵列中的哪些电极刺激适当的神经或检测由于运动或其他病症导致的皮肤接触的变化并将电极阵列的刺激切换到最佳位置。这些方法用于(1)评估电极接触不良,和(2)基于压力测量调整刺激振幅。

[0131] 增加装置和穿戴者皮肤之间的接触压力和/或以足够接触压力或高于接触压力阈值用电极刺激可以:(1)增加接触的表面积,其减少不适,(2)激活深部躯体疼痛周围神经纤维,其可以减少来自刺激的不适,其激活浅表痛纤维,(3)减少所需的刺激振幅,因为它改善靶向的神经的刺激(如,电极通过压缩周围组织在物理上更接近神经),或(4)减少皮肤运动

的影响。

[0132] 在一些实施方式中,可以选择性地激活一个或多个神经中的特定纤维类型(如,在这种特定纤维类型中创建动作电位)以通过特异性地调制自主神经系统的交感神经和副交感神经肢体来恢复自主平衡(如,A-α、A-β、A-δ、B和/或C纤维中选择性地仅一个或多于一个)。在一些实施方式中,系统和方法不刺激或基本上不刺激A-α、A-β、A-δ、B纤维或C纤维。

[0133] 不受理论的限制,刺激浅表和/或皮传入和/或传出神经可以通过抑制孤束核和迷走神经核,抑制主动脉减压神经,从而抑制副交感神经心输入来预防心律失常;刺激深传入和/或传出神经可以通过激发弓状核-腹水管周灰质-核中缝通道,抑制延髓腹外侧头端(rVLM)和从而抑制交感神经心输入来预防心律失常。浅表纤维是较细(如,更小直径)传入,其将感觉信息中继至浅表背角,浅表背角是背角和脊柱灰质的不同区域;深纤维是较厚(例如,较大直径)传入,其将感觉信息中继至深背角。

[0134] 一些实施方式可包括优先刺激皮纤维(例如,A-α、A-β、A-δ和/或C纤维)以抑制经由星状神经节的交感神经活动。刺激手腕处选择的皮肤纤维可以通过内侧皮神经和臂神经丛的内侧索来携带感觉信息,其在C8-T1水平下支配脊髓;刺激又通过星状神经节或颈胸神经节调制心脏交感神经活动,其是C7-T1水平下的交感神经神经的集合。在一些实施方式中,周围神经效应器可以定位在如患者皮肤上,诸如在前臂的内侧,以刺激中侧皮神经但不刺激或基本上不刺激正中神经、桡神经或尺神经,或者至少优先地刺激内侧皮神经。在一些实施方式中,外侧皮神经和/或肌皮神经或其特定纤维可以被优先地或特异性地刺激。在一些实施方式中,仅激活单一类型的神经纤维,而其他类型未被激活。例如,在一个实施方式中,仅A-α纤维被激活但B纤维未被激活。在一个实施方式中,1-5种类型的纤维被激活,同时使一种或多种纤维类型失活(或功能上未刺激)。在一些实施方式中,失活纤维不激励(fire)或携带动作电位。在一些实施方式中,A-α、A-β、A-δ、B纤维或C纤维中的一种或多种被激活或未被激活。在一些实施方式中,一个或多个纤维被优先地激活,使得特定周围神经的一种或多种纤维类型的许多或部分相对于该周围神经的其他纤维和/或靠近目标周围神经的其他周围神经被刺激。在一些实施方式中,神经的一种或多种纤维类型的超过大约50%、60%、70%、80%、90%、95%或基本上所有纤维被激活,同时小于约50%、40%、30%、20%、10%、5%或更少的另一纤维类型被激活,使得相对于同一神经的一种或多种不同纤维类型和/或靠近目标周围神经的其他周围神经存在一种或多种纤维类型的优先激活。

[0135] 各种神经纤维类型的选择性激活可以以各种方式完成。在一些实施方式中,可以控制刺激参数(诸如双相方波的脉冲宽度(在图13A中示意性地示出))以选择性地激活特定纤维类型(如,不激活其他纤维类型)。例如,大约50-100μs的脉冲宽度可选择性地刺激较大A-α纤维;大约150-200μs的脉冲宽度可选择性地刺激较小的A-δ纤维;和大约300-400μs的脉冲宽度可选择性地刺激甚至更小的C纤维。

[0136] 在一些实施方式中,可以控制正弦波模式的频率(图13B中示意性地示出)以选择性地激活特定的纤维类型。例如,大约2000Hz、大约250Hz和大约5Hz的频率可分别选择性地激活A-β、A-δ和C传入纤维。

[0137] 在一些实施方式中,装置可包括配置为通过沿神经轴突的长度对齐电极来选择性地刺激浅表神经纤维(如,更靠近皮肤表面的纤维)的电极。先前描述的图2A示意性地图解了手腕上的实例。在一些实施方式中,装置的电极可以选择性地配置为通过横向对齐跨越

肢体的电极来选择性地刺激深神经纤维(如,更远离皮肤表面的纤维)。先前描述的图2B示意性地图解了手腕上的实例。

[0138] 在一些实施方式中,装置可包括多个电极,如,四个电极,其中第一电极对以指定的第一频率f Hz刺激,和第二电极对以略高于或低于第一对的第二频率f±x Hz刺激。在一些实施方式中,第二频率可以不同于第一频率,但在第一频率的大约±20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的范围内。

[0139] 在一些实施方式中,如图13C所示,电极对可以在肢体上间隔开,使得刺激波形通过利用两个波形的频率之间的差的频率产生刺激的干涉模式(如,xHz)在特定的交叉点处组合以靶向肢体中的深纤维。

[0140] 一些实施方式可以涉及选择以提高刺激的效率和功效的刺激模式(如,突发、脉冲模式、随机、伪随机或噪声)。在一些实施方式中,如图13D中示意性图解的,电极阵列可以沿着神经的轴突对齐,其以规则的间隔刺激相邻的电极对,使得沿着神经的特定点以例如,大约1cm/s至约10cm/s之间的速度被刺激。在一些实施方式中,可以以突发模式提供刺激,其中突发可以是节律性的(如,以规则的间隔)或伪随机的。在一些实施方式中,可以提供刺激波形,其将组合超慢刺激频率(0.01-0.1Hz)与较高频率刺激(1-200Hz),或组合较低频率(1-200Hz)和超高频率(1000-10kHz)。

[0141] 在一些实施方式中,本文公开的是可穿戴系统和方法,其可以以突发模式的形式(如,θ突发模式)利用经皮感觉刺激,以改善心脏节律障碍、心脏不同步、高血压和/或各种其他病症,包括但不限于本文公开的那些。非侵入性周围神经θ突发刺激在一些情况下在比连续刺激更有效地驱动皮质或脊柱可塑性以减少症状并改善个体的生活质量方面可能是有效的。

[0142] 在一些实施方式中,刺激涉及周围神经的电磁刺激模式。模式化刺激可以是突发刺激,诸如以规则间隔重复的开/关模式(例如,开启10ms,关闭20ms等),或者非突发模式刺激,例如在一些实施方式中非突发模式刺激可以是更复杂的,诸如随机模式或正弦包络。电磁刺激可包括例如电能、机械能(如,振动)、磁能、超声能、射频能、热能、光能(诸如例如红外或紫外能量)和/或微波能或其组合。在一些实施方式中,刺激仅限于电能(如,不施加磁能或其他类型的能量)。外周刺激可包括经皮的、透皮的和/或植入的刺激。

[0143] 在一些实施方式中,刺激涉及周围神经(包括传入和/或传出神经)的非侵入性经皮的电模式化或突发刺激。不受理论的限制,但与常规或持续刺激相比,周围神经的突发刺激可以出乎意料地导致以下的一种或多种:更大的功效;更大的可塑性;增加的耐受或耐受性;减少的习惯性的效果;增加的舒适;和/或减少的达到相同有益效果所需的治疗时间。周围神经(包括传入神经)的突发刺激在一些情况下可以通过远程加速一个或多个中枢神经系统(如脑和/或脊髓)电路的可塑性来递送更有效的治疗,换句话说,在神经回路中创造可塑性持续远远超过刺激疗程的持续时间的一段时间,诸如,例如,大约或至少大约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,周围刺激对于用户而言比中枢刺激(例如,经颅刺激和/或脊柱刺激)更方便和舒适,并且可以更适合于家庭和门诊(ambulatory)使用。

[0144] 在一些实施方式中,突发刺激包括θ突发刺激。θ突发刺激(TBS)是使用通过变化的

突发间(inter-burst)间隔分开的高频脉冲的重复刺激的模式化形式。最初用于诱导海马学习和记忆研究中的长期加强作用,已经证明以重复磁刺激(rTMS)形式的θ突发刺激在运动、感觉和视觉皮质中非侵入性诱导人类的可塑性。根据各种参数,包括刺激的持续时间和连续性,可以观察到长期加强作用或压抑(LTP/LTD)样效应,其是突触功效的替代量度。疗程数量和各个刺激的疗程之间的隔开间隔也可以对诱导的反应的持续时间产生影响。在刺激之前或刺激期间肌肉松弛的水平也可以影响可塑性诱导的所得方向或振幅,这暗示了稳态机构到位(in place),其根据先前的突触活动调整可塑性阈值。用θ突发刺激证明神经系统可塑性的有效调制可以对治疗各种神经系统疾病具有很好的潜力,并且可以对其他中枢神经回路具有影响。

[0145] 在一些实施方式中,θ突发刺激可采取间歇θ突发刺激(iTBS)、连续θ突发刺激(cTBS)和中间θ突发刺激(imTBS)的形式。在图14A中图解了iTBS、cTBS和imTBS的非限制性实例。每个图示了TBS的实例,其包括在50Hz下的3个刺激的突发(每个刺激之间20ms),其以200ms(5Hz)的突发间间隔重复。在iTBS实例模式中,大约每10秒重复大约2秒的TBS系列(train),持续总共190秒(600个脉冲)。在imTBS实例模式中,每15秒重复大约10秒的TBS系列,持续总共11秒(600个脉冲)。在cTBS模式中,给出40秒的不中断的TBS系列(600个脉冲)。可以根据期望的临床结果来选择突发模式(或两个或更多个突发模式的组合)。在一些情况下,cTBS可以是抑制性的,iTBS可以是激发性的,和imTBS可以既不是激发性的也不是抑制性的,但这可以根据参数而变化。在一些实施方式中,第一神经(如,正中神经、尺神经或桡神经)的抑制性刺激可单独使用或与第二神经(如,正中神经、尺神经或桡神经)的激发性刺激组合使用,诸如以恢复或改善交感神经和副交感神经的平衡。在一些实施方式中,可以通过调整刺激波形的频率或脉冲宽度来控制神经的抑制性或激发性刺激。

[0146] 在一些实施方式中,每个突发可以包括多个刺激,例如大约或至少大约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100或更多个刺激。每个突发可具有相同,或者不同数量的刺激。

[0147] 在一些实施方式中,突发内(intraburst)频率可以是大约或至少大约10Hz、20Hz、30Hz、40Hz、50Hz、100Hz、250Hz、500Hz、1kHz或更高。在一些实施方式中,突发内频率可以在大约10Hz和大约20kHz之间变化。突发内频率也可以在突发期间以随机或伪随机方式变化,以减少习惯性和/或增加舒适度。在其他实施方式中,突发内频率可以在大约10Hz和大约250Hz之间、大约50Hz和大约150Hz之间、大约10Hz和大约100Hz之间、大约100Hz和大约150Hz之间、大约50Hz和大约250Hz之间或大约50Hz到大约1000Hz之间,从而最大化震颤减少、提高舒适性、减少习惯性和/或降低电刺激装置的功耗。

[0148] 在一些实施方式中,突发间频率可以在大约1Hz到大约20Hz之间,诸如在大约4Hz(每个突发的开始之间250ms)和大约12Hz(83ms)之间,诸如在大约4Hz(250ms)和大约8Hz(142ms)之间,其通常被接受为θ频带频率,包括约5Hz(200ms),或在一些实施方式中,在大约3.5Hz和大约7.5Hz之间,或在大约6Hz和大约10Hz之间。

[0149] 在一些实施方式中,疗程间频率可在大约1分钟和大约12小时之间,诸如大约5分钟和大约120分钟之间,大约5分钟和大约60分钟之间,大约10分钟和大约30分钟之间,大约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,或并入任何两个上述值的范围。

[0150] 在一些实施方式中,可以使用称为四脉冲刺激的重复模式化刺激,其包括以大约0.2Hz重复一段时间(诸如大约30分钟)的短间隔频率(1.5ms的刺激间间隔)的四个脉冲。四脉冲刺激已显示诱导延长的可塑性。使用该范例的突发内频率的变化可以影响诱导的可塑性的方向。这些重复的小脉冲可以是2-10个脉冲或更多个之间的任意。

[0151] 除了θ突发刺激之外的其他突发模式也可以替代地或另外地使用。一些非限制性实例包括δ(0-4Hz)、α(8-12Hz)、β(12-30Hz)和γ(30-100Hz)突发间频率。在一些实施方式中,周围突发刺激可包括正弦、方形、矩形、三角形、锯齿形或其他波形。

[0152] 在一些实施方式中,突发经皮的周围电刺激在一些情况下可优选超过突发经皮的周围磁刺激。在一些情况中,经皮的周围电刺激可能是有利的,因为磁性θ突发可需要更大的功率和/或是更重的装置。电刺激可以有利地通过控制电极之间的电流流动或通过使用透皮针来提供门诊和家庭使用(ambulatory home use),以及对靶向神经的更精确的刺激。在一些实施方式中,可以以固定的突发频率提供刺激,而不测量/调整与受试者相关的生理或病理参数或症状的测量频率。

[0153] 在一个实施方式中,如图14B和14C所示,为延长可塑性的持续时间,可改变刺激的各个疗程的定时。疗程间间隔可在约1分钟的下阈值和约24小时的上阈值之间。θ突发刺激疗程间间隔变化可具有改变刺激疗程之间分开间隔的显著作用。延长症状改善的持续时间可提高慢性重复刺激的耐受性。在一些实施方式中,疗程间间隔可以在下阈值和上阈值之间随机化。在一些实施方式中,疗程间间隔可以从下阈值或值增加到上阈值或值。在一些实施方式中,疗程间间隔可以从上阈值或值减少至下阈值或值。在一些实施方式中,疗程间间隔可以根据预定的算法或时间表进行变化。在一些实施方式中,疗程间间隔可以根据基于来自加速度计或肌电图的数据的反馈而改变。在一些实施方式中,疗程间间隔可以根据基于跟踪症状和/或自主活动的测量值(例如,HRV、EDA)的反馈而改变。还可以使用机器学习算法优化间隔,诸如深度学习、朴素贝叶斯网络、神经网络和/或众包或来自多个用户的其他汇总数据集(例如,装置使用、症状跟踪、自主活动),其中数据存储在远程集中服务器(例如,云端)上。

[0154] 在一些实施方式中,可以以节律模式或伪随机模式执行手腕中的神经(例如,桡神经、正中神经和/或尺神经)的交替刺激。不受理论的限制,在节律模式下的突发可以通过促进皮质脊髓回路的可塑性来提高治疗益处的效率。节律或伪随机突发模式可以防止神经的习惯性,其会随着不断的刺激而发生。在一些实施方式中,节律突发模式可以与由系统中的心率监测器检测到的心脏节律事件同步,所述事件包括但不限于心动周期的电相,诸如P波、R波、QRS复合波(complex)、ST段、T波等。不受理论的限制,对内侧神经、桡神经和/或尺神经的交替突发刺激可通过具有增加对髓质中孤束核(NTS)输入和影响NTS神经元投射到背侧迷走神经核(DVN)和疑核(NA)的抑制迷走神经传出神经元的活动的协同作用预防心律失常。这些迷走神经传出神经元将迷走神经紧张传播到窦房结(SA)。内侧神经、桡神经和/或尺神经的交替突发刺激也可以激发NTS神经元向尾侧腹侧髓质(CVLM)发送激发性投射。CVLM抑制延髓腹外侧头端(RVLM),其是脊髓的中间外侧细胞柱(IML)中交感神经神经节前神经元的激发性驱动的主要来源。这种反射回路的示意图在图14D中图解。该抑制可以降低交感神经活动。该刺激模式可以改善交感迷走神经平衡,以减轻心脏节律障碍的负担。

[0155] 不受理论的限制,在内侧神经、桡神经和/或尺神经上的交替突发刺激可以通过具

有增加经由臂神经丛的星状神经节输入以抑制交感神经活动或经由颈动脉窦神经调制迷走神经紧张的协同效应来预防心律失常。

[0156] 在一些实施方式中,可以组合正中、桡和/或尺神经刺激以在臂神经丛处产生协同效应。正中神经、桡神经和尺神经利用进入不同的目标位置和器官的通路支配在臂神经丛处的不同水平的脊髓。一些实施方式可以同时或延迟地向正中神经、桡神经和/或尺神经提供定时刺激,以控制臂神经丛内的靶向,以在臂神经丛处提供神经激活的协同效应,其导致星状神经节和交感神经链。该协同效应可以提供更大治疗益处以及更少的不适和更少的电流的优点(例如,更少的功率持续更长的电池寿命)。刺激的定时可以是同时的,或者具有延迟,以解决不同神经的传导速度的差异,使得信号同时到达臂神经丛。不受理论的限制,但同时或几乎同时激活臂神经丛可以增强通过通路至星状神经节的刺激,并增加交感神经神经系统的效果(例如,抑制)。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51m/s、60m/s和63m/s。基于从第1百分位女性到第99百分位男性的从手腕到臂神经丛的神经长度的变化,这将需要正中神经和桡神经之间的刺激延迟大约1.3至大约1.7毫秒,正中神经和尺神经之间的刺激延迟大约0.3和大约0.4ms之间,桡神经和尺神经之间的刺激延迟大约1.6ms和大约2.1ms之间。在一些实施方式中,第一神经和第二神经之间的刺激延迟可以在大约0.3ms和大约1.7ms之间,或者在大约0.2ms和大约2.0ms之间,在大约1.2ms和大约2.1ms之间,或者在大约1ms和大约2ms之间。对于组合的正中神经、桡神经和/或尺神经的下阈值刺激可以有利地需要利用在臂神经丛处产生的协同效应对个体神经进行下阈值刺激。在一些实施方式中,系统可以包括神经传导速度测量,其通过在神经(一个或多个)的远端部分上施加刺激源和在神经(一个或多个)的近端部分上施加测量电极来测量个体的神经传导速度,以及基于个体化测量修改定时延迟。

[0157] 在一些实施方式中,系统可以包括电极配置以利用交替模式刺激神经(例如,桡神经、正中神经和/或尺神经),交替模式可以是节律或伪随机的。对于节律交替模式,交替频率可以在1-100Hz的范围内,已经显示通过促进皮质脊髓回路的可塑性来提高疗法效率。在一些实施方式中,装置实施方式可包括电极配置以基于自主平衡的评估交替刺激神经(如,桡神经、正中神经和/或尺神经)并调整刺激参数(如,刺激频率、交替频率、刺激的持续时间、日刺激时间),自主平衡的评估例如,通过测量心率变异性(HRV)和分析交感迷走神经平衡作为绝对低频率(LF)与绝对高频率(HF)功率的比率,或者如本文其他地方所提到的测量的HRV的LF/HF。

[0158] 如图14E-14G中示意性图解的,装置的一个方面是仅使用三个电极来电刺激两个神经(如,正中神经和桡神经),其中电极302、304放置在皮肤上或靠近两个神经306、308中的每一个和第三电荷平衡电极300放置在身体部分(如,手腕)的与两个神经306、308相对侧。图14E显示了用户手腕的背侧(左侧)和腹侧(右侧),并且图解了用于靶向两个神经的用户的手腕上的三个电极300、302、304的放置实例。三个电极300、302、304可全部可操作地连接到单个控制器301,如图14E中示意性图解的,用于调节神经的靶向刺激。在一些实施方式中,第三电极300(如,电荷平衡电极)可以大致放置在手臂或手腕的背侧的纵向中线上。在一些实施方式中,第一电极302可以大致放置在手臂或手腕的腹侧的纵向中线上以靶向正中神经。在一些实施方式中,第二电极304可以放置在电荷平衡电极300和腹侧放置的电极302之间以靶向桡神经。在一些实施方式中,可以放置又另一个电极(未示出)以靶向尺神经

或者靶向尺神经的电极可以代替靶向正中神经306的第一电极302或者靶向桡神经308的第二电极304。

[0159] 图14F和14G图解了在患者的手腕或手臂的远端观察横向截面平面中电荷平衡电极300、腹侧放置的电极302和桡侧电极304关于正中神经206和桡神经208的位置。电极200、202、204被定位使得在到手臂或手腕的横向截面平面的投影中,在连接正中神经306与电荷平衡电极300的中心的线和连接正中神经306与腹侧放置电极303的中心的线之间存在90度至180度角α1,以及在连接桡神经308与电荷平衡电极300的线和连接桡神经308与桡侧电极304的线之间存在90度到180度角α2。角α1和α2各自可以沿逆时针方向(如图14F中的α1所示)或顺时针方向(如图14G中的α1所示)测量。更一般地,电极300、302、304可以间隔开预定距离,使得当电极300、302、304围绕患者的手腕圆周定位时,在每个电极对与其目标神经之间形成的角度之一介于大约90度和180度之间。这种取向导致电极对的每个电极通常放置在目标神经的相对侧上。换句话说,目标神经大致定位在电极对之间。

[0160] 可以通过引发刺激疗程来调制个体刺激疗程的效果,在图15中图解了其实例。根据Bienenstock-Cooper-Munro(BCM)理论,突触活动的先前历史可能影响对可塑性诱导范例的反应。引发协议可以改变刺激波形参数,包括强度(如,刺激振幅)、刺激频率、刺激持续时间和/或引发疗程和刺激疗程之间的持续时间间隔,对随后的θ突发刺激疗程的影响具有随后变化。波形参数可以以舒适或增加舒适度的方式改变。固定频率下的重复周围神经刺激可对神经回路兴奋性(如,运动皮质或脊髓反射回路)有影响,这取决于频率是低(3-10Hz)还是更高(50-200Hz或更高)。取决于对利用突发刺激(如,θ突发)的脑兴奋性的期望效果,使用如固定频率刺激的初始引发疗程可以允许控制可塑效果的方向或水平。在一些实施方式中,每个刺激疗程可以先于引发疗程。在一些实施方式中,引发疗程可以仅在一些但不是所有刺激疗程之前,诸如每隔一个刺激疗程。在一些实施方式中,可以基于来自传感器的反馈来递送引发疗程,诸如加速度计、陀螺仪、肌电图、HRV监测器或EDA传感器。例如,如果由传感器测量的交感神经活动的量大于或小于一天中的平均交感神经活动,则引发疗程的持续时间可以增加。引发疗程的持续时间可以长达刺激疗程的持续时间,或大约、至少大约或不超过大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%或刺激疗程的持续时间。在一些实施方式中,可以改变刺激的突发内频率(201)以节省功率或提高刺激的功效。突发内频率可以是例如本文其他地方所公开的。

[0161] 在一些实施方式中,刺激频率可以通过噪声分类来确定,包括白噪声(所有频率具有相同的能量,不依赖于频率)、灰噪声(所有频率具有相同的响度,不依赖于频率)、粉红噪声(功率以与1/f成比例的比率降低)、红色或褐色噪声(功率以与$1/f^2$成比例的比率降低)或黑噪声(功率以与$1/f^3$成比例的比率降低)。

[0162] 在一个实施方式中,疗法单元具有可充气的腕带或臂袖带的形式,其由柔韧的气密材料制成。可充气带或袖带是有利的,尤其是具有干电极或皮肤界面材料,以施加一致的压力来保持皮肤和电极之间的良好接触和一致性。用户致动或激活小泵以利用空气填充球囊并增加压力以增加接触的表面积,这减少了不适。在一些实施方式中,泵被集成到腕带中并且可以由用户机械地致动或者由电池供电。在其他实施方式中,泵可以与腕带分开。在一些实施方式中,带或袖带可包括血压传感器。

[0163] 在一个实施方式中,具有可充气腕带或臂袖带的疗法单元除了刺激电子设备和电

极之外还具有压力传感器,诸如压阻式换能器,以测量心率、血压或其他心脏参数。也可以使用其他类型的心脏或血压传感器,例如麦克风以检测血流的声音。可充气带或袖带可以充气至减慢肢体中的血流的压力,然后可以降低压力直到麦克风检测到血流。该单元可以穿戴在手腕、前臂、肘部、上臂或腋窝下,以找到刺激和血压测量的理想目标,如图10A-10D所示。在一些实施方式中,系统可以将功能分离为单独的装置。例如,手腕穿戴装置可用于刺激正中神经,而穿戴在手臂上的臂袖带可用于测量血压,和穿戴在心脏之上的躯干上的装置可用于测量心率、心率变异性和不同步。图10A图解了腕带装置1090的实施方式。图10B图解了前臂上的臂袖带1092的实施方式。图10C图解了肘部处的臂袖带1092的实施方式。图10D示出了腋窝下方或上臂上的臂袖带1094的实施方式。

[0164] 在一个实施方式中,压力由带内的柔顺材料、这样的软开孔泡沫或微型弹簧阵列(如弹簧针)提供。

[0165] 图5A-5I图解了两部分疗法系统的另一实施方式,其包括一次性带500和可以可逆地附接至一次性带500的疗法单元502。一次性带500可以具有设置在带的面向皮肤或内部表面上的两个或更多个电极504和用于可逆地接收疗法单元502的受器506或接收部分。在带500内是导线和/或导电迹线,其形成从电极504延伸到受器506的柔性电路505,用于当疗法单元502设置在受器506中时将电极504电连接到疗法单元502。在一些实施方式中,柔性电路505的导线和/或导电迹线以波浪形或起伏形模式布置,以便提高其弯曲能力。在如图5F所示的一些实施方式中,受器506可具有一个或多个电接触点(contact point),诸如一个或多个销孔507,用于接收来自疗法单元502的一个或多个互补电触点,诸如销509。柔性电路505可以延伸到销孔507,使得当销插入销孔时形成电连接。在一些实施方式中,如图5G-5I所示,受器506可具有夹子、挡缘、磁体、搭扣配合、扭转配合、钩子、闩锁、滑动机构或其他固定特征,用于将疗法单元502可逆地固定到带500上。图5G图解了夹子511,其可以或可以不被弹簧加载,以形成围绕疗法单元502的搭扣配合。图5H图解了受器的开口周围的柔性凸缘513,其可以用于在将疗法单元502插入受器506之后将其保持住。图5I图解了可以放置在疗法单元502和受器中的互补位置中的磁体515。在一些实施方式中,夹子、磁体、搭扣配合机构、扭转配合机构、钩子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/或导电迹线电连接到电极。电极504可以是干电极或可以涂布有导电凝胶。

[0166] 在一些实施方式中,疗法单元502可包括可充电的电池和用于通过电极向患者的神经递送电刺激的电子设备。电子设备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,诸如血压传感器和/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,或者测量不同步的一个、两个或更多个ECG电极。在一些实施方式中,装置能够感测电极的阻抗,从而评估电极与皮肤界面的完整性。在一些实施方式中,可以存在电指示(如,芯片的读数,连接器上的传感器的推入等)以检测带和疗法单元之间的连接的完整性。在一些实施方式中,疗法单元502可以具有一个或多个LED、迷你OLED屏幕、LCS或指示器501,其可以指示疗法单元502的状态,诸如疗法单元502是否连接到带500,疗法单元502的电池中剩余的电量,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,是否正在执行校正程序,是否疗法单元502正在初始化,疗法单元502是否与另一装置诸如智能手表和/或智能手机配对,电池是否正在充电等。在一些实施方式中,疗法单元502还可以包括用户界面503,诸如一个或多个按钮。

[0167] 图5B图解了包括可以被发送至用户的腕戴装置的套件(kit)。该套件可包含多个不同尺寸、形状、颜色等的带500,以适应具有不同手腕尺寸或其他身体部位尺寸(诸如脚踝、手臂、手指和腿)的患者,以及适应不同类型的连接附件,例如辅助显示器(如,智能手表)。在一些实施方式中,套件具有三个带以适应大多数手腕尺寸。在一些实施方式中,套件具有两个带以覆盖大部分尺寸。另外,套件可以包含一个或多个电子单元502。如果套件中提供多个电子单元502,则不同电子单元502的电池容量可以不同以适应不同的使用类型。例如,相对低容量的电池可用于按需刺激,而相对高容量的电池可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,仅提供单个电子单元。在其他实施方式中,提供多个电子单元,同时提供单个带。套件还可以包括充电器508以为疗法单元502充电。在一些实施方式中,充电器508可以为疗法单元502进行感应充电。在其他实施方式中,充电器508可以利用可以插入治疗单元中的电源端口的充电电缆为疗法单元充电。在一些实施方式中,疗法单元502可以与充电器508对接以进行充电。

[0168] 图5C图解了如此实施方式,其中智能手表510(诸如Apple Watch)可逆地或永久地固定到带500上,带500还可以具有疗法单元502。在一些实施方式中,智能手表510可以为疗法单元502提供显示器和用户界面。智能手表510可以无线地,诸如通过蓝牙或Wi-Fi,或通过智能手表中的数据端口和疗法单元502中的数据端口的直接连接,与疗法单元502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,以传输数据或更新疗法单元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和疗法单元502永久地固定或集成在一起,而智能手表510可逆地附接至带500。智能手机512和/或智能手表510可以包括应用程序,其可以通过云端或计算机下载,配置为与疗法单元502接合(interface)。

[0169] 图5D和5E图解了可穿戴的两部分系统可以在一整天中穿戴和使用。当疗法单元的电池中剩余的电量低时,可以用充电器508为疗法单元502再充电。可以在晚上或无论何时电池电量低或需要时进行充电。在一些实施方式中,可以在充电之前从带上移除疗法单元。在一些实施方式中,用户可以将低电荷疗法单元与高充电疗法单元交换,使得用户可以始终穿戴疗法单元。

[0170] 在一些实施方式中,图5B中图解的套件可用作诊断试验套件。患者最初可以穿戴疗法系统大约、至少大约或不超过大约1天至大约90天,或大约或至少大约1、2、3、4、5、6、9、12或更多个月,或持续预定的时间长度。该初始时期用于利用疗法单元和/或带中的传感器收集数据,从而表征心脏节律、血压曲线或其他相关测量值或其他疾病,并评估患者在试验时期期间对疗法的反应,从而识别患者对各种治疗的反应如何。传感器数据可以存储在疗法单元的存储器中,和/或可以通过网络传输到云端或服务器或传输到另一个计算装置,其可以由患者的医师、公司或另一个第三方访问。

[0171] 本文公开了通过恢复交感神经和副交感神经的神经系统活动的平衡——包括但不限于减少与神经心脏回路相关的交感神经和/或副交感神经神经系统激活——可治疗与心脏机能障碍相关的疾病的方法的其他具体实例。

[0172] 图16A图解了根据本发明的一些实施方式的用于治疗心脏节律障碍、高血压或其他心脏机能障碍的治疗方案的实例的流程图。可以由装置自动执行任何数量的步骤,该装置包括存储器和用于接收反馈信息和执行这些步骤的处理器。在一些实施方式中,交感神

经和副交感神经活动可以在基线时期期间(如,在一些实施方式中从大约24小时到大约30天)使用测量心率、心率变异性和/或皮肤电活动的传感器进行评估1600。心率和HRV可以以各种方式测量,和评估交感神经过度活动或活动不足1602,包括腕戴装置中的光学传感器,测量电活动变化的胸带或贴片,在手指上穿戴的脉氧计等。交感神经和副交感神经活动也可以使用皮肤电活动传感器测量,如本文其他地方所述的。在一些实施方式中,单个装置可以包括光学心率传感器和皮肤电活动传感器,以提高交感神经和副交感神经活动的估计。如果识别出异常交感神经活动(如,来自HRV和/或其他自主测量),则可以启动正中神经、尺神经或桡神经刺激(或刺激其他神经,例如,如本文所公开的与交感神经活动相关联的其他神经)1604。如果识别出异常的副交感神经活动,则可以启动耳屏神经刺激(或刺激其他神经,例如,如本文所公开的与副交感神经活动相关联的其他神经)1606。在刺激一段时期(例如,大约1-4周)之后,可以重新评估自主功能如HRV的受控测量1607。

[0173] 在一些实施方式中,在初始刺激之前评估交感神经和副交感神经活动以选择特定神经目标、刺激波形、刺激器参数或刺激的剂量(如,日时间、刺激的持续时间,每天或每周的次数)。在其他方法中,以试验方式应用默认刺激1608,并且可以测量HRV并且在选择的疗法时期期间(例如,大约1-4周)跟踪症状1609。如果存在可接受的治疗响应,则继续疗法1610,并且只有当人对治疗没有响应时才评估交感神经和副交感神经活动1612,如图16B和图16C所示图解的。如果识别出异常的副交感神经活动,则可以启动耳屏神经刺激(或刺激其他神经,例如,如本文所公开的与副交感神经活动相关的其他神经)1614。如果识别出异常交感神经活动——尽管正中神经(或刺激其他神经,例如,如本文所公开的与交感神经活动相关联的其他神经),则可以修改正中神经的刺激参数1618。然后可以在随后的疗法时期期间(如,在一些情况下大约1-4周)测量HRV或其他参数1620。在其他方法中,交感神经和副交感神经活动在初始治疗时期期间的一天或多天内进行评估,以测量自主活动的任何变化。

[0174] 在一些实施方式中,如果一个人对疗法没有反应,则可以改变许多参数来修改疗法,其包括但不限于增加或减少,或以其他方式改变以下任何数量:疗程的持续时间(如,20-120分钟);每天或每周的疗程的次数(如,每天2次至每周3次);刺激的日或夜的次数;刺激频率;突发或其他刺激模式(包括突发频率);神经目标(如,正中神经或耳屏);和/或刺激振幅。

[0175] 图17示意性地图解了根据本发明的一些实施方式的对具有心脏机能障碍的受试者的诊断、评估和开处方的流程图。医师可以诊断受试者,然后使用评估套件,其可以包括自主神经系统活动监测装置,诸如连续或间歇性腕戴HRV监测器,以及用于跟踪心脏症状(包括AF事件)的应用程序。医师可以查看评估数据并基于评估数据规定定制疗法。

[0176] 在一些实施方式中,可以基于由疗法系统收集和存储的测量和数据来调整由疗法单元施加的治疗疗程的频率和持续时间或波形的性质(如,脉冲宽度、频率和振幅)。例如,如果装置每天收集和存储的心脏节律障碍、心脏不同步和/或血压测量高于特定阈值,则可以增加治疗疗程的频率。一旦心脏节律障碍、心脏不同步和/或血压下降到阈值以下,则可降低治疗频率,如图9A所示。可以基于心脏节律障碍和/或心脏不同步的现有分类建立多个阈值,包括但不限于R波到R波(RR)间隔中的变异性(也称为心率变异性)。例如,当RR间隔增加到特定阈值以上时,可以例如施加刺激或修改参数。还可以建立多个阈值,例如,基于高

血压或心房颤动的现有分类,例如,如下表所描述的。

[0177] 表1

顶数(收缩压)单位(mm Hg)	底数(舒张压)单位(mm Hg)	高血压类别*
120 以下	和 80 以下	正常血压
120-139 之间	或 80-89 之间	高血压前期
140-159 之间	或 90-99 之间	高血压 1 期
160 或更高	或 100 或更高	高血压 2 期

[0178]

[0179] 对于心房颤动,度量可以包括心房颤动症状评分或心房颤动负担,其可以是持续时间、频率和其他负担变量的集合体。度量还可以包括,例如,与心房颤动相关联的中风风险因子评分,包括CHADS评分,如CHA2DS2-VASc评分,其考虑任何数量的中风风险因子,诸如,例如,充血性心力衰竭的存在或不存在、高血压、年龄大于或等于75岁、糖尿病、先前中风、TIA或血栓栓塞事件、血管疾病(如周围动脉疾病、心肌梗死、主动脉斑块)、年龄65-74岁;或性别类别(如,男性或女性)。

[0180] 在一些实施方式中,心脏节律障碍和/或心脏不同步测量可以利用胸部处或附近处或手腕上的传感器测量,其包括但不限于桡动脉脉搏、或脚中的足背或胫后脉搏。

[0181] 在一些实施方式中,在闭环系统中,心脏监测器可以检测心动过缓并调整刺激的参数,诸如振幅或频率,或施加刺激的持续时间或次数。如果迷走神经紧张增加太多,则可出现心动过缓,因此在一些情况下目的可以是限制过度刺激。

[0182] 在一些实施方式中,患者可以将套件返还给医师或套件制造商,并且可以从系统检索数据并发送给患者的医师。

[0183] 使用来自系统的数据,医师可以表征患者的心脏节律障碍或心脏不同步、或高血压、血压或其他疾病,生成诊断,并确定对患者的适当治疗,其可包括选择适当的疗法系统和刺激参数,和/或药物的变化。

[0184] 图6图解了用于使用可穿戴疗法装置治疗高血压或另一疾病或病症的系统的实施方式。如上所述,疗法装置可具有两个部分,带500和疗法单元502。可以替换上述套件中的充电器的基站600可以用于为疗法装置充电以及接收和发送数据到疗法装置和云端602。基站600和疗法装置之间的通信可以是无线的,诸如通过蓝牙和/或Wi-Fi,和基站600和云端602之间的通信可以通过蜂窝网络——使用3G或4G连接,或例如使用DSL或电缆或以太网通过有线连接到互联网。医师或其他用户可以使用在线门户网站或医师门户网站604查看和/或检索存储在云端602上的数据。此外,医师可以通过云端602和基站600使用门户网站604规定和/或修改疗法单元502上的治疗方案。

[0185] 在一些实施方式中,基站600用于接收和传输可需要高带宽的相对大量的数据,诸如传输来自疗法装置的原始数据,该原始数据可以是大约10到100Mb/天,或大约10、20、30、40或50Mb/天。在一些实施方式中,数据可以存储在基站600的存储器中,并以另一个间隔传输,例如每周一次或每周两次,利用放大传输带宽。原始数据的高带宽传输可以每天在治疗

装置正在充电时进行,例如在常规充电时期期间的夜晚。在一些实施方式中,原始数据可以由云端和/或医师处理成处理过的数据并发送回疗法装置。

[0186] 在一些实施方式中,系统可以任选地包括便携式计算装置606,诸如智能手机或平板电脑,以为患者提供辅助显示器和用户界面,并运行应用程序以更容易地控制疗法装置并查看原始和处理过的数据。便携式计算装置可以用于使患者或医师对疗法装置进行调整,诸如调整刺激参数和剂量,并且可以从疗法装置接收装置状态数据,其包括与装置相关的数据,诸如何时装置使用、误差、疗法参数诸如振幅以及何时设定和递送它们。在一些实施方式中,便携式计算装置606可以通过蜂窝网络和/或通过互联网连接例如使用Wi-Fi从云端602接收处理过的数据。

[0187] 图7图解了可以包括在疗法单元700、带702和基站704中的各种零件。这些零件在上面和下面作为一个特定实施方式详细描述。例如,疗法单元700包括一个或多个指示器706——其可以是LED,以及用户界面708——其可以例如是按钮。疗法单元700还可以具有带有刺激电子设备的刺激器710,并且可以包括测量电流和电压的能力。疗法单元700还可以具有电池712,电池712可以是可充电的并且可以使用充电电路714再充电,充电电路714可以是电感的。疗法单元710可进一步包括处理器716和存储器718,以存储和执行程序和指令以完成本文所述的功能。疗法单元710还可以包括传感器720诸如血压传感器,和通信模块722,其可以是无线的并且可以与基站704和/或辅助显示器/计算装置通信。

[0188] 带702可以具有电极724并且还可以包括储存识别信息的存储器,或可以包括一些如本文所述的其他形式的识别器726。

[0189] 基站704可以包括充电电路728,充电电路728也可以是电感的并且可以将功率传输到疗法单元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,以与云端通信,以及另一通信模块734,其可以是无线的并且用于与疗法单元通信。

[0190] 在一些实施方式中,装置可以是心率监测器、ECG监测器或穿戴在身体上的其他心脏监测器,或血压袖带,每个可包括集成的神经刺激器。在一些实施方式中,神经刺激器和心脏监测器和/或血压装置可以是无线通信的单独装置。在一些实施方式中,装置可以在分钟、小时、天、周和/或月的过程中测量心脏节律和/或血压,以确定患者的心脏节律障碍、心脏不同步和/或血压是否增加、减少或保持不变。在一些实施方式中,心脏节律和/或血压测量在窗口内进行时间平均,其可以是数天、数周或数月。在一些实施方式中,传感器,诸如运动传感器、IMU或GPS,可用于检测可影响心脏节律和/或血压测量的患者活动。在一些实施方式中,当患者活动时不进行心脏节律和/或血压测量。在一些实施方式中,仅在患者活动传感器确定患者处于静止时才进行心脏节律和/或血压测量。在一些实施方式中,传感器可以是测量可以与压力相关的皮肤电反应,和心脏节律、血压和/或交感神经活动变化的电极。在一些实施方式中,心脏节律和/或血压在每天的同一时间以相同的条件测量,以提高测量一致性并降低变异性。在一些实施方式中,刺激器施加至一个手腕或手臂,以刺激手臂中的一个周围神经诸如正中神经,或特定的神经位置诸如穴位或经络。

[0191] 在其他实施方式中,将刺激器施加至两个手腕/手臂以双侧刺激手腕和/或手臂中的神经,如图11所示的正中神经或穴位。在一些实施方式中,装置可以穿戴在手腕、前臂或上臂周围,或腿部的膝盖以下、膝盖以上、或脚踝附近,或耳朵或耳屏上。在一些实施方式

中,两个双侧装置可以同时操作以同时刺激两个神经。每个装置的刺激参数可以相同,也可以不同。两个装置可无线通信以使装置之间的波形同步或偏移。波形可以被偏移以影响心跳的起搏(即,左心室和右心室的收缩的定时),以改善与心力衰竭相关联的不同步、心律失常或心脏组织的收缩特性等。在一些情况下,心脏节律的起搏可以通过影响与迷走神经相关联的神经动力学或通过心脏的直接电活动来实现。在一些实施方式中,两个双侧装置可以以交替方式操作,使得一次只有一个装置递送刺激。交替装置可以每小时、每天、每周或每月交替刺激;并且可以基于血压的测量来修改交替的频率。

[0192] 在一些实施方式中,本文所述的装置的刺激参数是如下振幅:大约1mA至大约20mA之间,例如大约1mA至大约10mA之间,或大约2mA至大约5mA之间。在一些实施方式中,频率可以在大约1Hz至大约100kHz之间,大约1Hz至大约150Hz之间,或大约1Hz至大约10Hz之间。在一些实施方式中,脉冲宽度可以为大约10μs至大约1000μs。在一些实施方式中,脉冲间隔可以从大约0μS到大约1000μs。在一些实施方式中,频率可以是高频刺激,并且包括从大约100Hz到大约100kHz的频率。在一些实施方式中,刺激波形是双相的(即,脉冲的正部分之后基本上立刻是脉冲的负部分,或反之亦然)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弯曲波形,其中可以存在到最大振幅或从最大振幅起的斜升和/或斜降时期。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,非对称波形可以被配置为电荷平衡,使得正向脉冲下的面积可以等于负向脉冲下的面积。在一些实施方式中,前导脉冲具有正极性或负极性。

[0193] 当特征或元件在本文中被称为在另一特征或元件“上”时,它可以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。相反,当特征或元件被称为“直接在”另一特征或元素上时,则不存在中间特征或元件。还应该理解,当一个特征或元件被称为“连接”、“附接”或“偶联”到另一个特征或元件时,它可以直接连接、附接或偶联到另一个特征或元件或可以存在中间特征或元件。相反,当特征或元件被称为“直接连接”、“直接附接”或“直接偶联”到另一特征或元件时,则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显示,但是如此描述或显示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,对与另一特征“相邻”设置的结构或特征的引用可具有与相邻特征重叠或位于相邻特征之下的部分。

[0194] 本文使用的术语仅用于描述特定实施方式的目的,并不意图限制本发明。例如,如本文所用,单数形式“一(a,an)”和“该”也旨在包括复数形式,除非上下文另有明确说明。将进一步理解,当在本说明书中使用时,术语“包括”和/或“包含”规定所述特征、步骤、操作、元件和/或零件的存在,但不排除存在或添加一个或多个其他特征、步骤、操作、元件、零件和/或其组。如本文所使用,术语“和/或”包括一个或多个相关所列项目的任何和所有组合,并且可以缩写为“/”。

[0195] 为了便于描述,本文可以使用空间相对术语,诸如“之下”,“以下”,“下”,“之上”,“上”等,以描述一个元件或特征与另一个元件(或多个)或特征(或多个)的关系,如图所图解的。应当理解,除了图中所描绘的取向之外,空间相对术语还旨在包括使用或操作中的装置的不同取向。例如,如果图中的装置被倒置,则描述为在其他元件或特征“之下”或“下方”的元件将被定向在其他元件或特征“之上”。因此,示例性术语“之下”可以包括之上和以下的取向。装置可以以其他方式取向(旋转90度或在其他方位),并且相应地解释本文使用的

空间相对描述符。类似地,除非另有明确说明,否则本文使用术语“向上”、“向下”、“垂直”、“水平”等仅用于解释的目的。

[0196] 尽管本文可以使用术语“第一”和“第二”来描述各种特征/元件(包括步骤),但是这些特征/元件不应受这些术语的限制,除非上下文另有说明。这些术语可用于将一个特征/元件与另一个特征/元件区分开。因此,下面讨论的第一特征/元件可以被称为第二特征/元件,并且类似地,下面讨论的第二特征/元件可以被称为第一特征/元件,而不脱离本发明的教导。

[0197] 在整个说明书和所附权利要求中,除非上下文另有要求,否则词语“包括(comprise)”和变化诸如“包括(comprises,comprising)”意味着可以在方法和物品中共同结合使用各种零件(例如,包括装置和方法的组合物和设备)。例如,术语“包括”将被理解为暗示包括任何所述的元件或步骤,但不排除任何其他元件或步骤。

[0198] 如本文说明书和权利要求书中所使用的,包括如在实施例中使用的并且除非另有明确说明,否则所有数字可以被读作如同以“大约”或“大致”一词开头,即使该术语没有明确地出现。当描述量级和/或位置以指示所描述的值和/或位置在合理的预期值和/或位置范围内时,可以使用短语“大约”或“大致”。例如,数值的值可以是所述值的+/-0.1%(或值的范围)、所述值的+/-1%(或值的范围),所述值的+/-2%(或值的范围),所述值的+/-5%(或值范围),所述值的+/-的10%(或值范围)等。除非上下文另有说明,否则本文给出的任何数值还应理解为包括大约或大致该值。例如,如果公开了值“10”,则也公开了“大约10”。本文引用的任何数值范围旨在包括其中包含的所有子范围。还应理解,当公开值时,“小于或等于”该值、“大于或等于该值”和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,如果公开值“X”,则也公开了“小于或等于X”以及“大于或等于X”(例如,其中X是数值)。还应理解,在整个申请中,数据以多种不同格式提供,并且该数据表示端点和起始点,以及数据点的任何组合的范围。例如,如果公开了特定数据点“10”和特定数据点“15”,则应理解大于、大于或等于、小于、小于或等于、和等于10和15,以及10和15之间也被视为公开。还应理解也公开了两个特定单元之间的每个单元。例如,如果公开了10和15,则也公开了11、12、13和14。

[0199] 尽管上面描述了各种示例性实施方式,但是在不脱离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许多改变。例如,在可选实施方式中,通常可以改变执行各种所述方法步骤的顺序,并且在其他可选实施方式中,可以完全跳过一个或多个方法步骤。各种装置和系统的任选特征实施方式可以包括在一些实施方式中而不包括在其他实施方式中。因此,前面的描述主要是出于示例性目的而提供,并且不应该被解释为限制如权利要求中所阐述的本发明的范围。

[0200] 本文包括的实例和图示通过说明而非限制的方式示出了可以实施主题的特定实施方式。如上所述,可以使用并从其衍生出其他实施方式,使得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。本发明的主题的这种实施方式可以在本文中由术语“发明”单独或共同提及,仅仅是为了方便而不是为了将本申请的范围自愿地限制于任何单个发明或发明构思,如果实际上已经公开了多于一个的话。因此,尽管在此示出和描述了特定的实施方式,但是为实现相同目的而计算的任何布置可以代替所示的特定实施方式。本公开旨在涵盖各种实施方式的任何和所有改编或变化。在阅读以上描述后,上述实施方式

和本文未具体描述的其他实施方式的组合对于本领域技术人员将是显而易见的。本文公开的方法包括从业者采取的某种动作;然而,它们还可以包括任何第三方对那些动作的指示,无论是明示还是暗示。例如,动作诸如“透皮地刺激传入周围神经”包括“指导传入周围神经的刺激”。

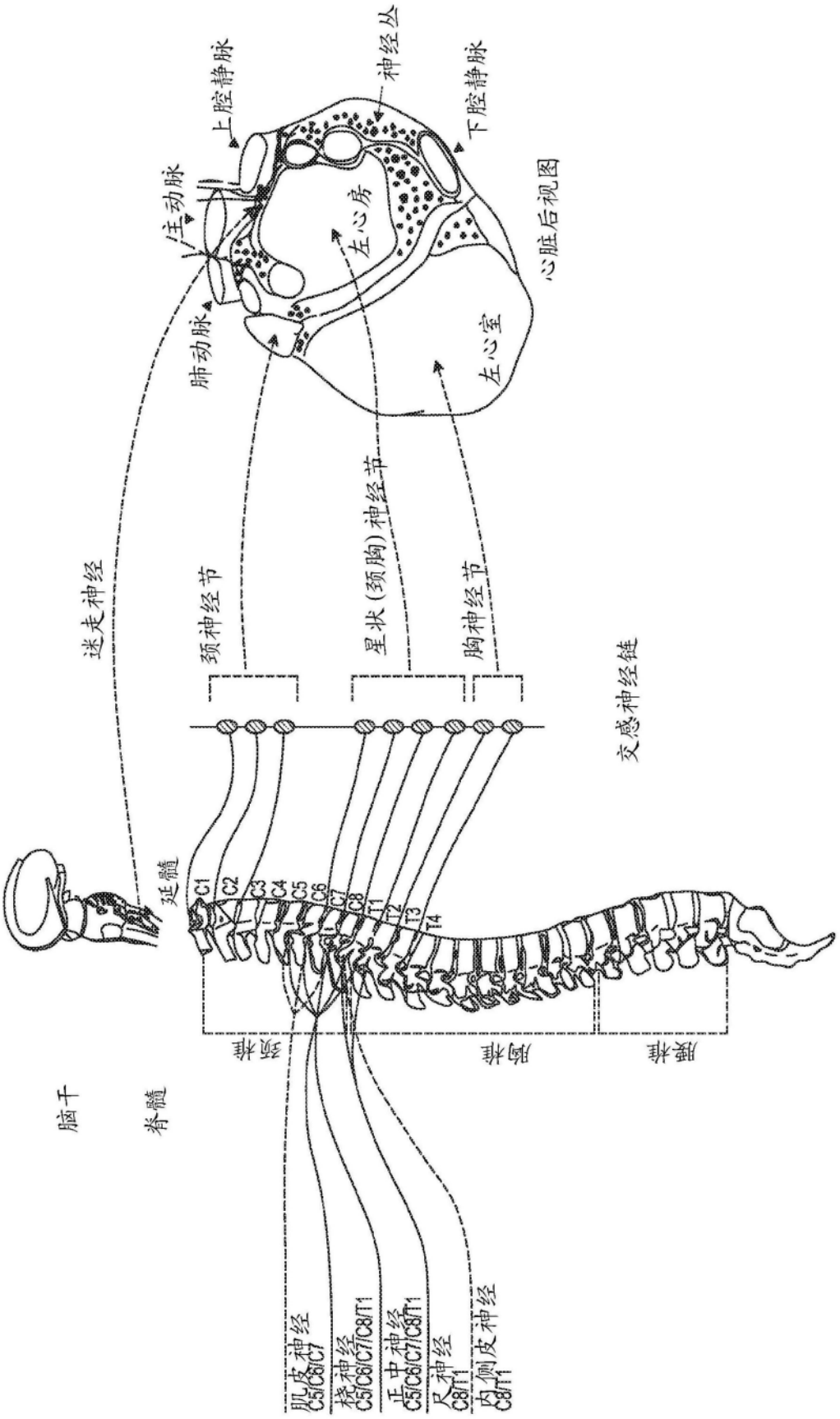

上腔静脉
神经丛
下腔静脉
主动脉
左心房
心脏后视图
肺动脉
左心室
迷走神经
颈神经节
星状(颈胸)神经节
胸神经节
交感神经链
延髓
C1
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
T1
T2
T3
T4
颈椎
胸椎
腰椎
脑干
脊髓
肌皮神经
C5/C6/C7
桡神经
C5/C6/C7/C8/T1
正中神经
C5/C6/C7/C8/T1
尺神经
C8/T1
内侧皮神经
C8/T1

图1

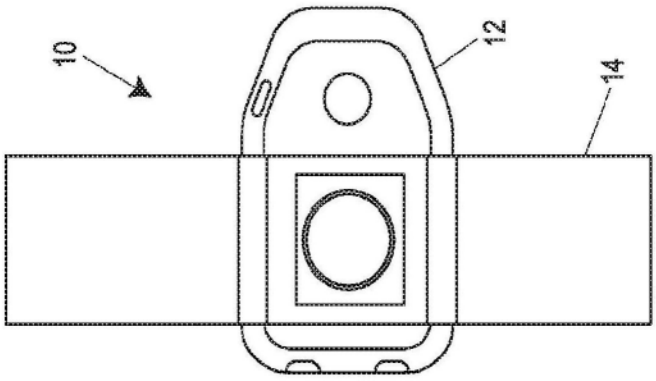


图1A

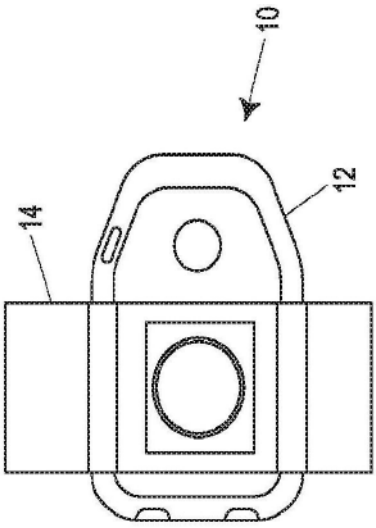


图1B

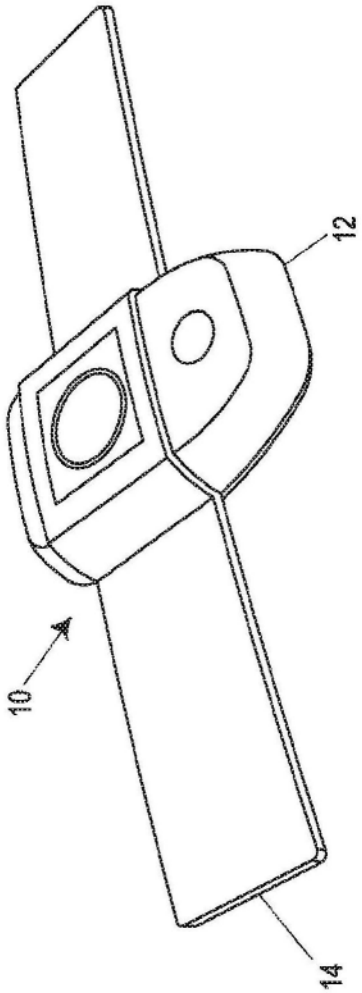


图1C

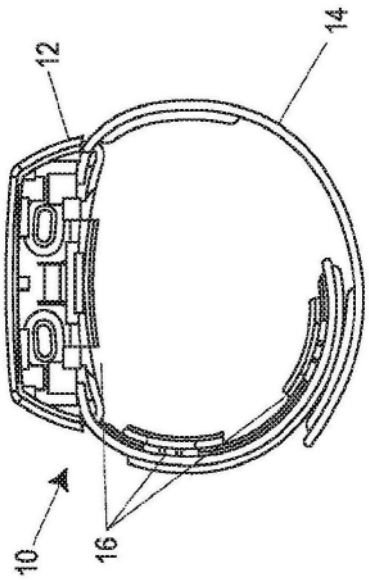


图1D

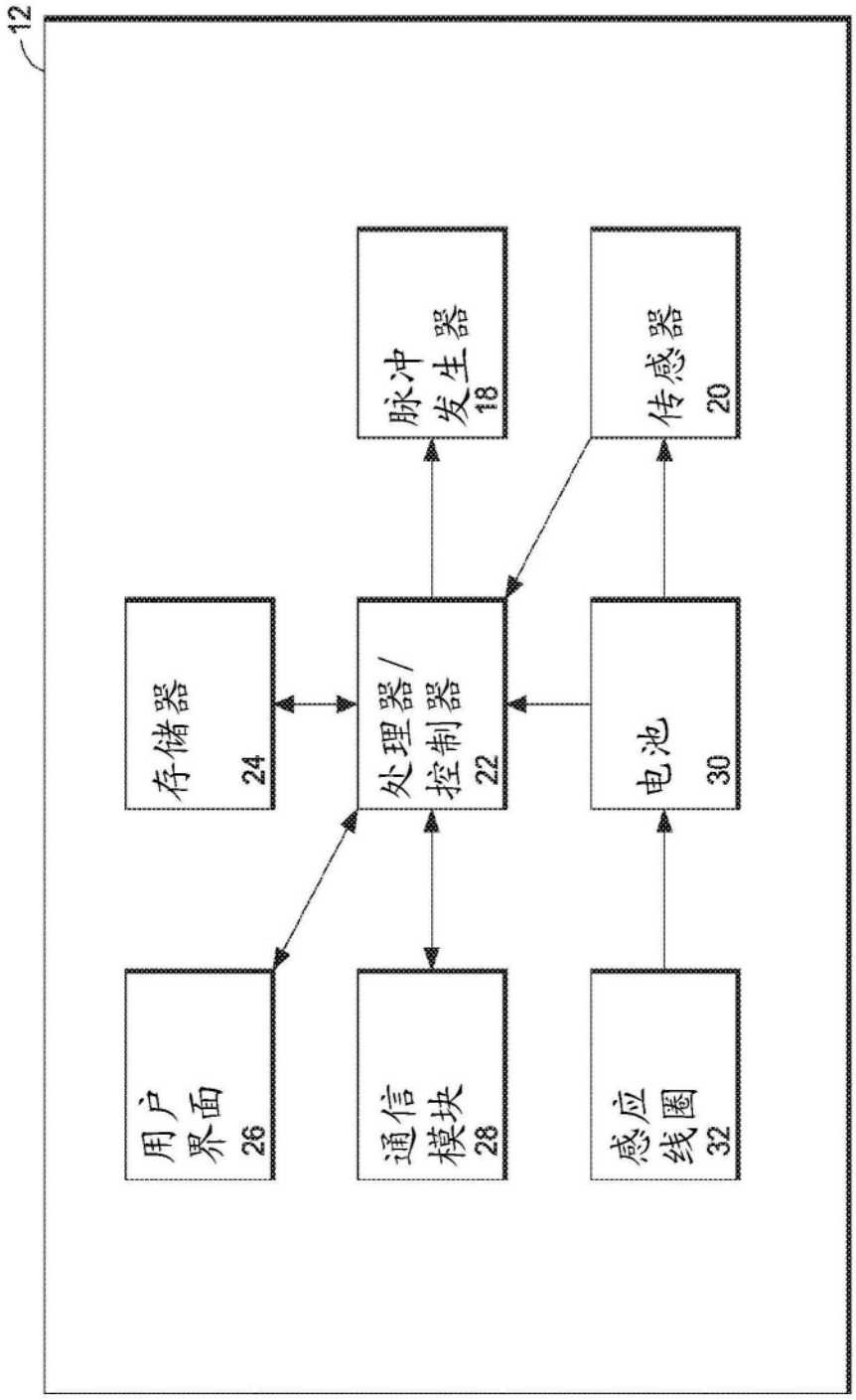


图1E

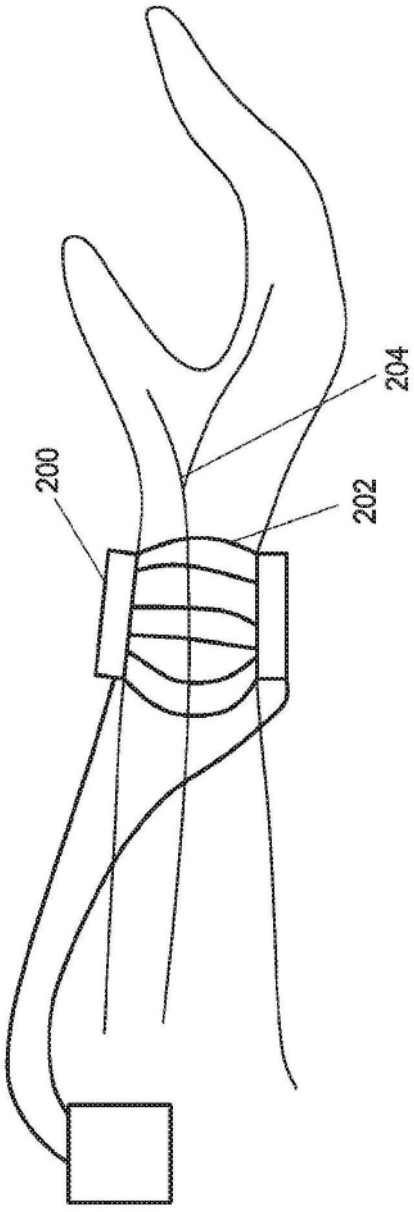


图2A

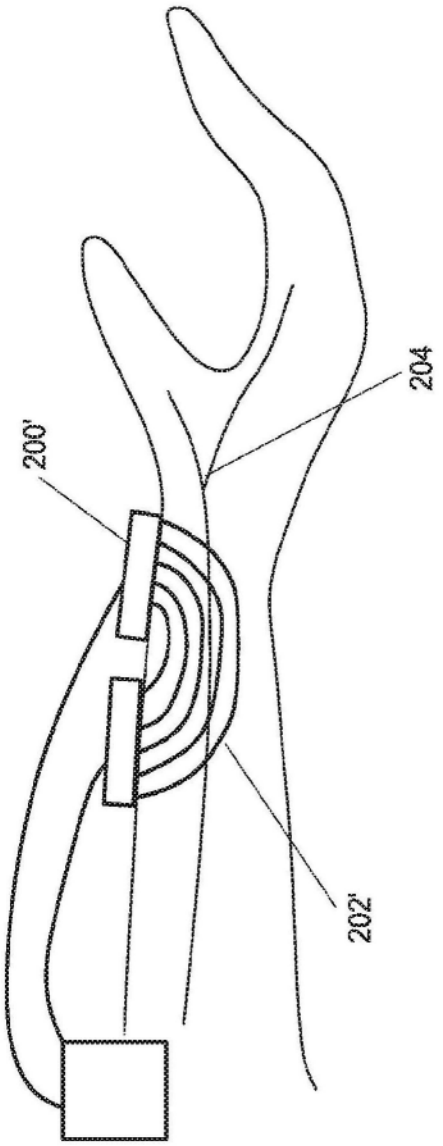


图2B

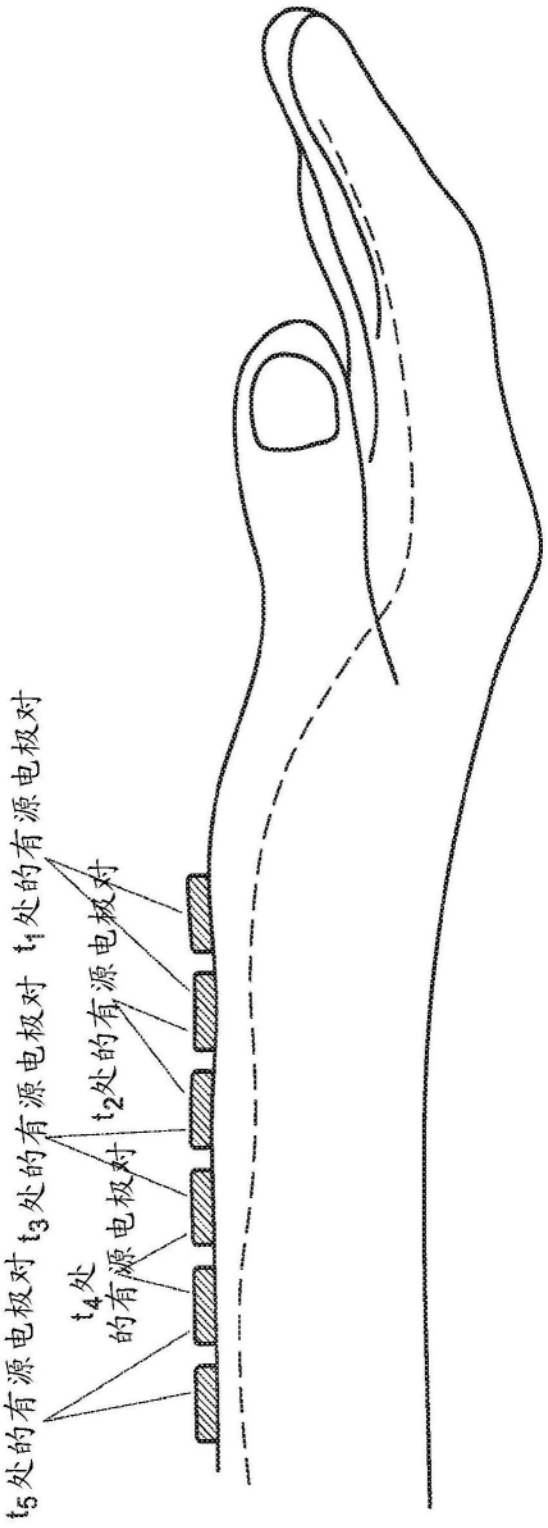


图2C

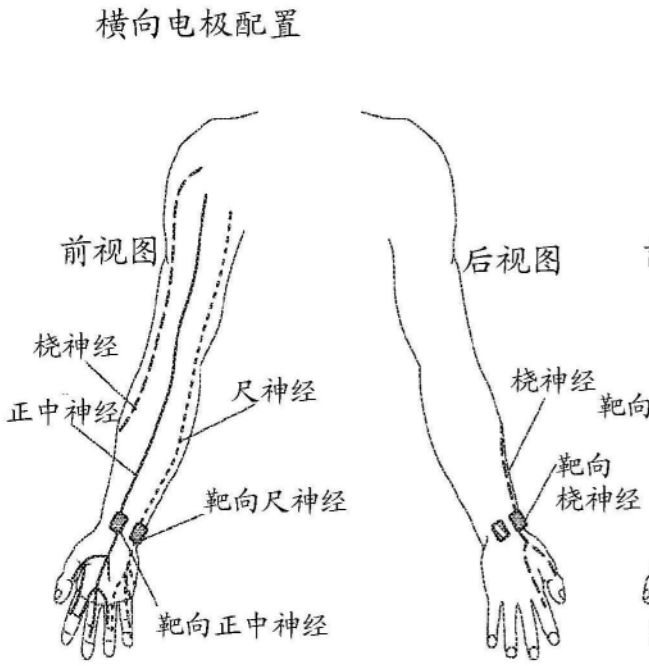


图2D

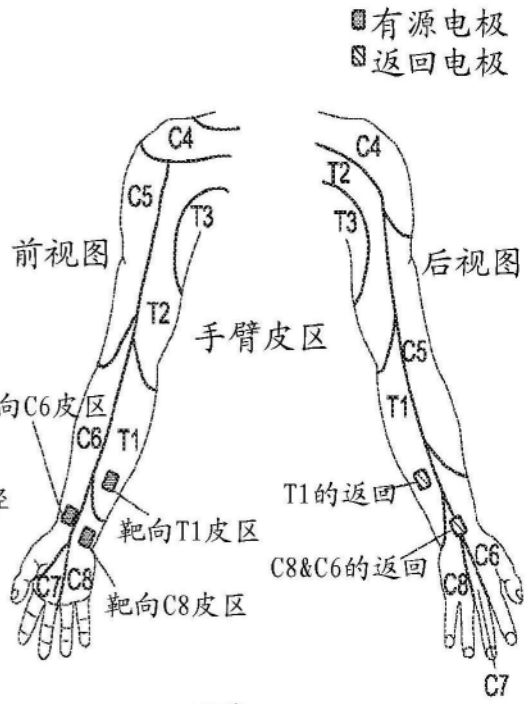


图2E

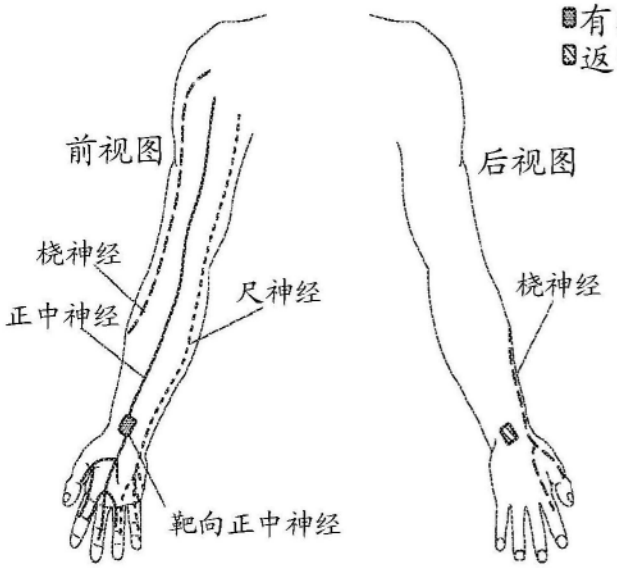


图2F

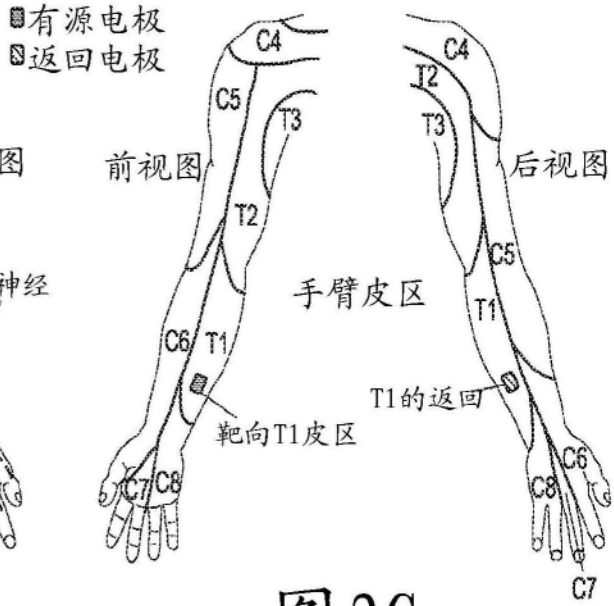


图2G

用于桡神经的横向电极配置

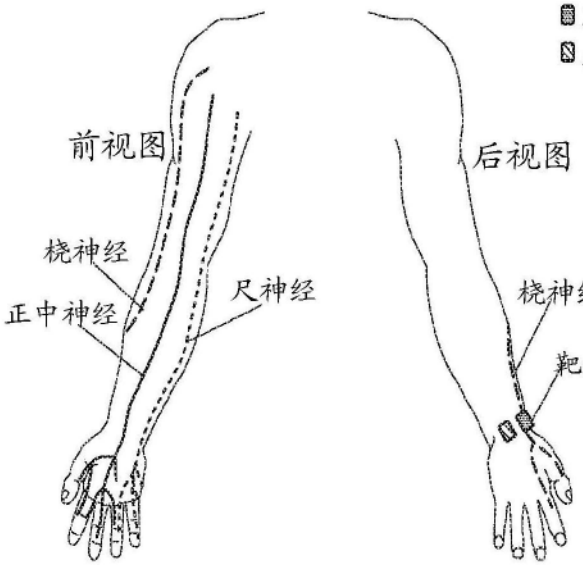


图2H

用于C8的横向电极配置

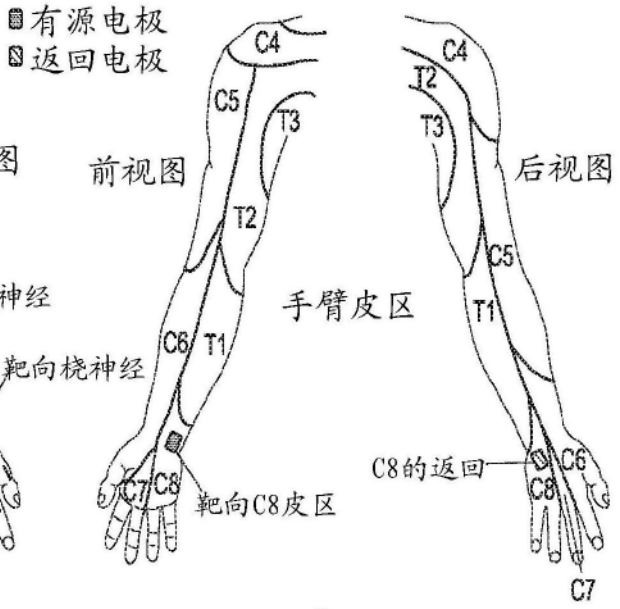


图2I

用于尺神经的横向电极配置

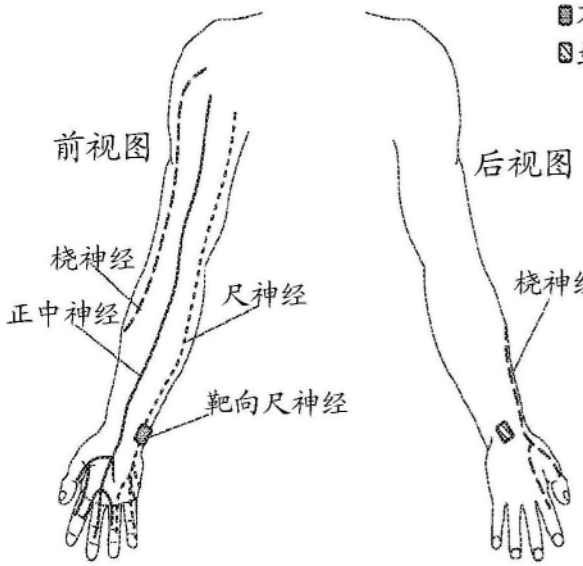


图2J

用于C6的横向电极配置

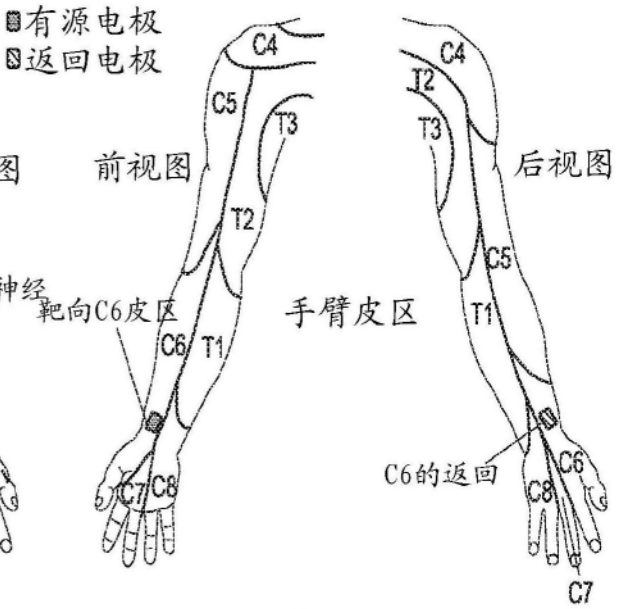


图2K

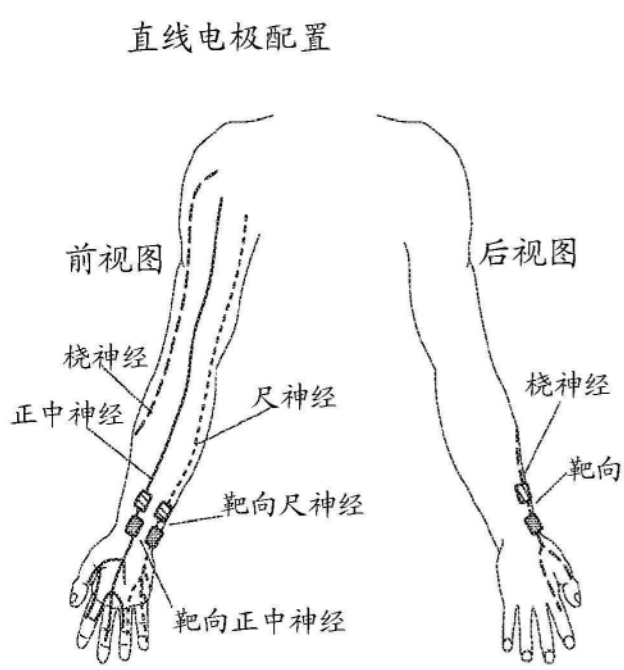


图2L

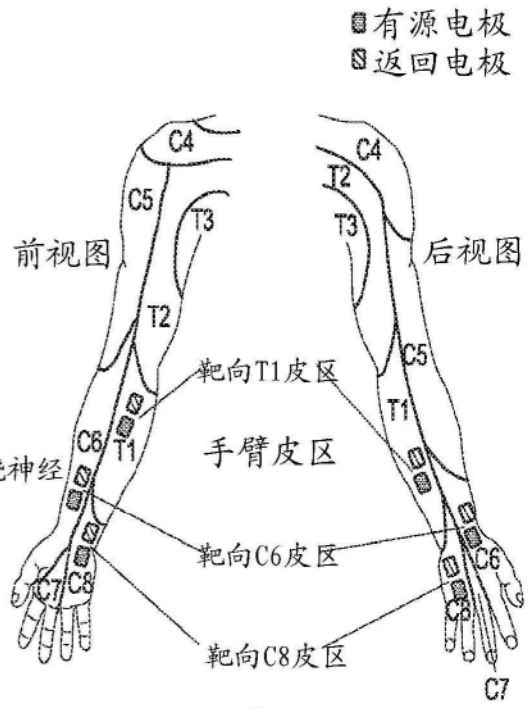


图2M

用于正中神经的直线电极配置

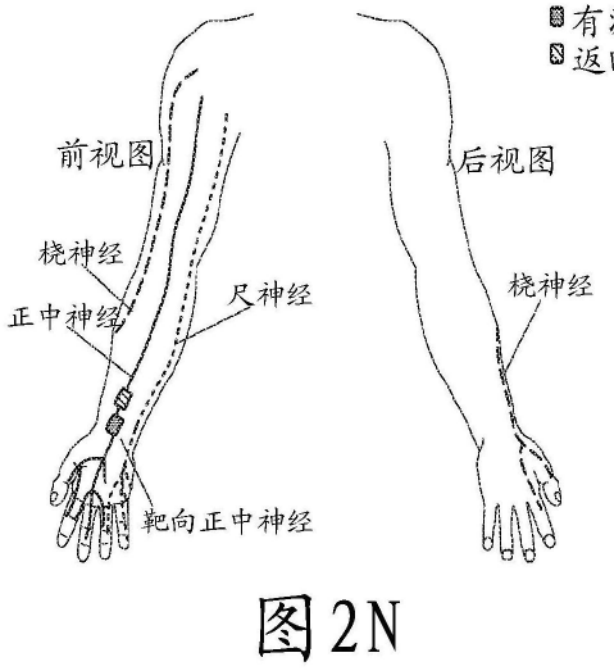


图2N

用于T1的直线电极配置

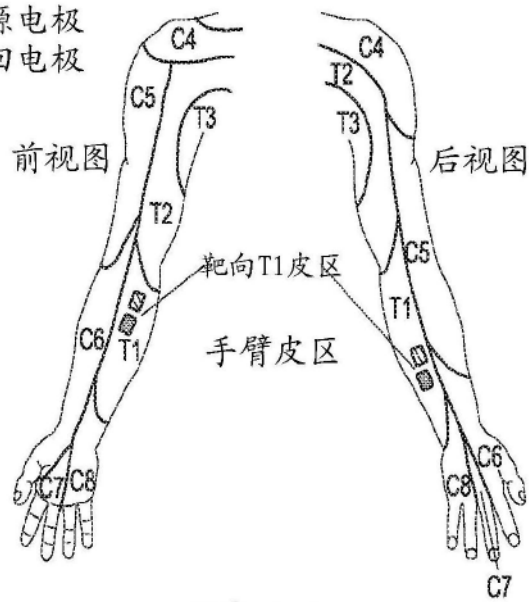


图20

用于桡神经的直线电极配置

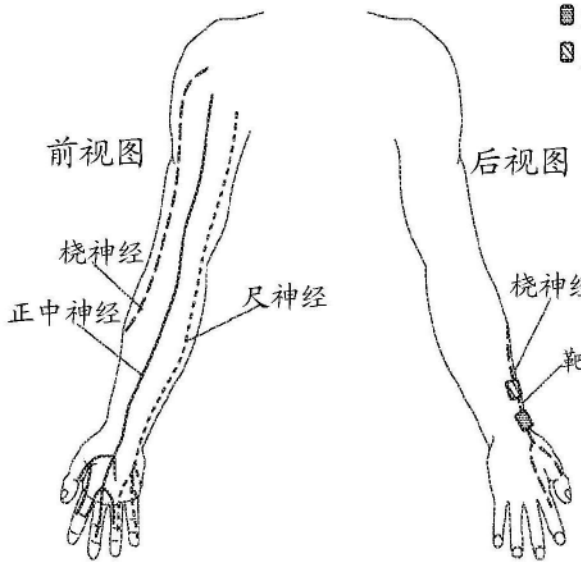


图2P

用于C8的直线电极配置

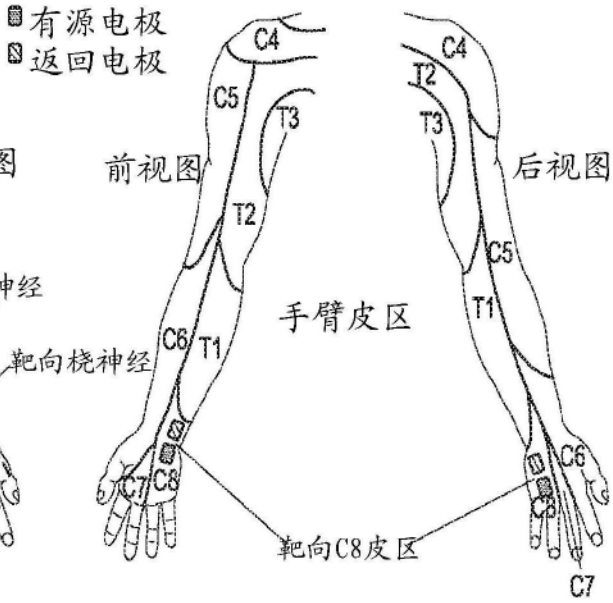


图2Q

用于尺神经的直线电极配置

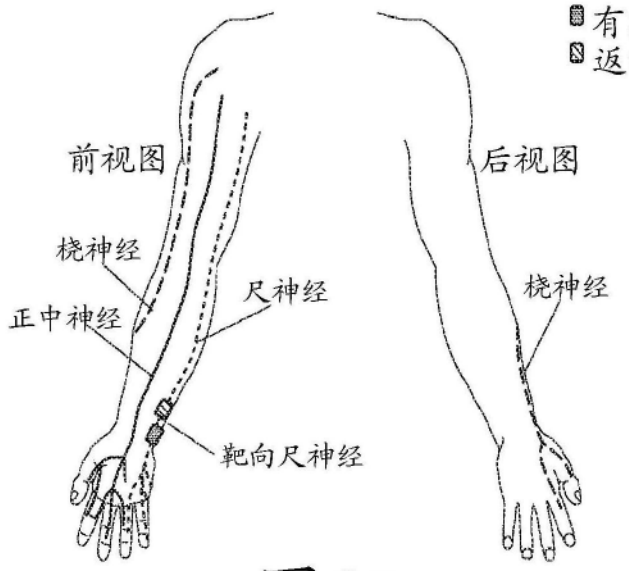


图2R

用于C6的直线电极配置

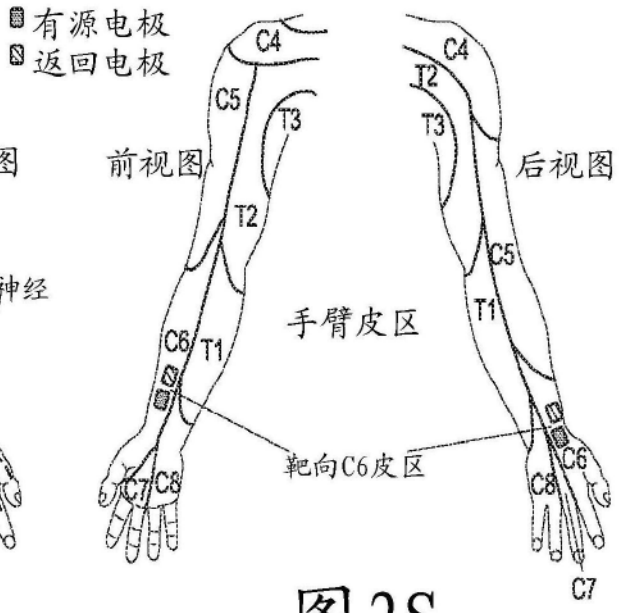


图2S

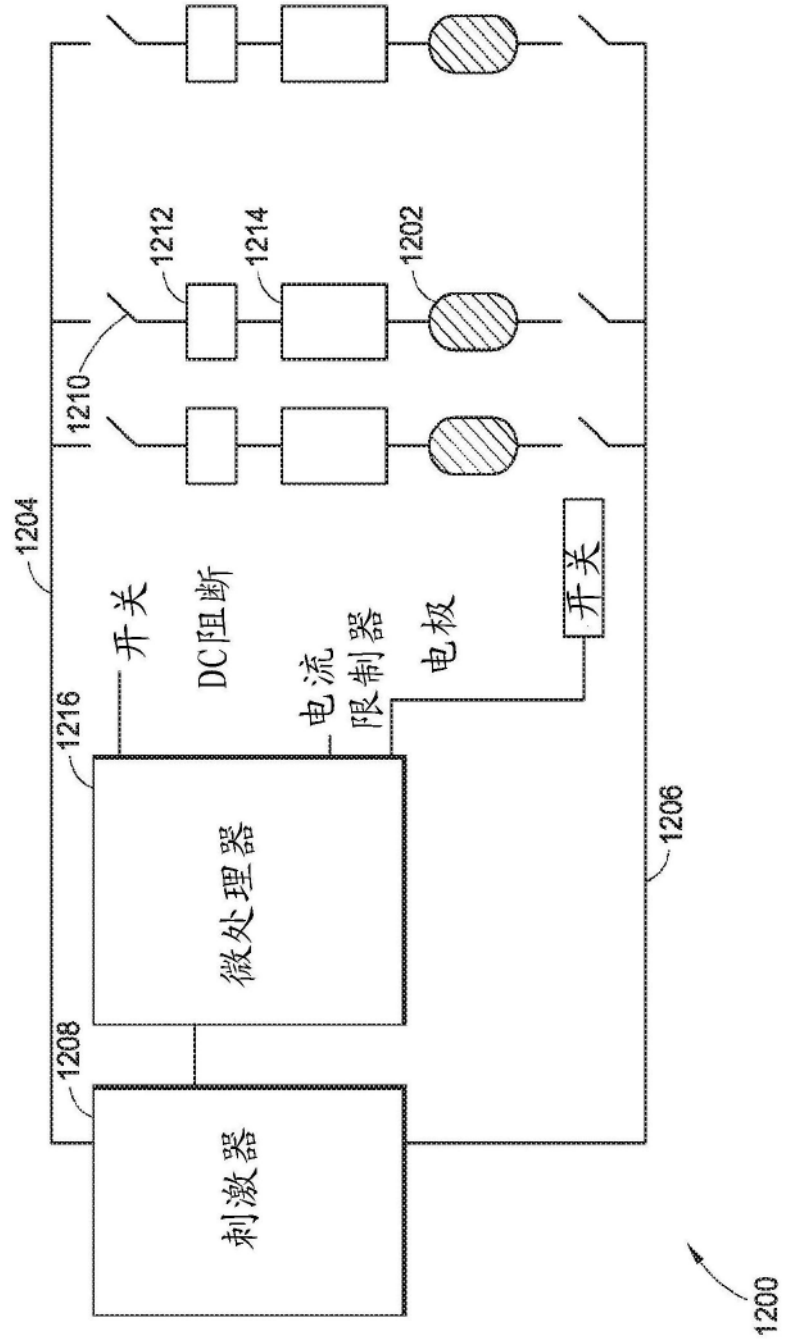

1212
1214
1202
1210
1204
开关
DC阻断
电流
限制器
电极
开关
1216
微处理器
1206
1208
刺激器
1200

图2T

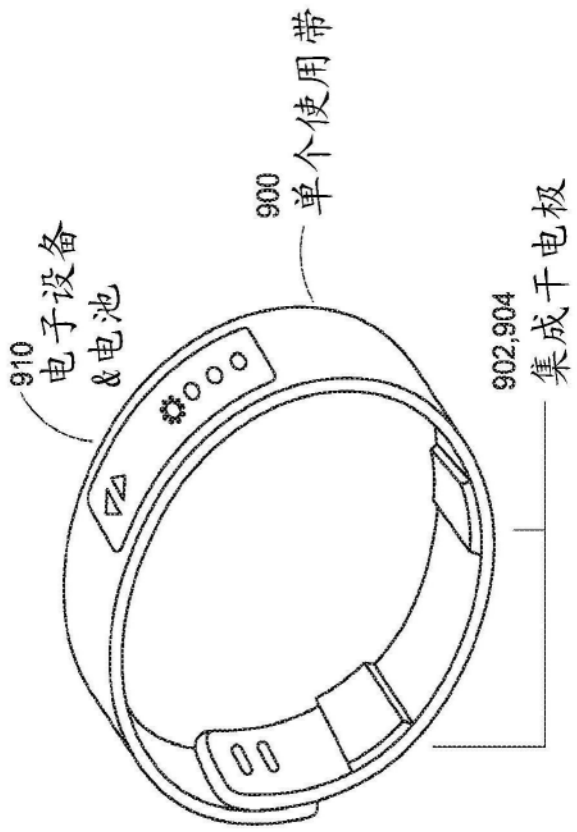


图2U

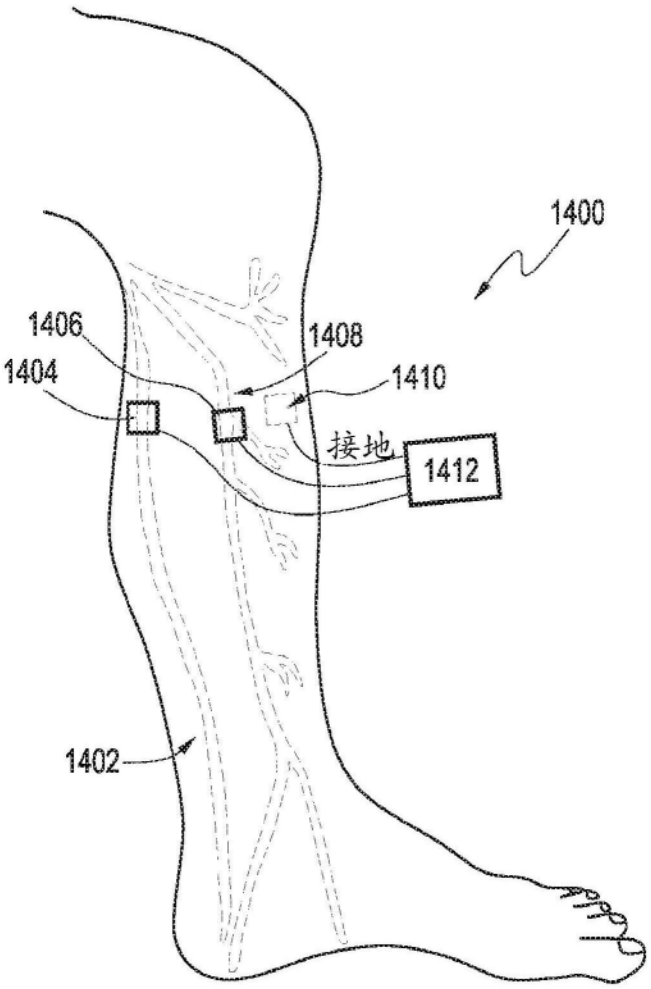


图2V

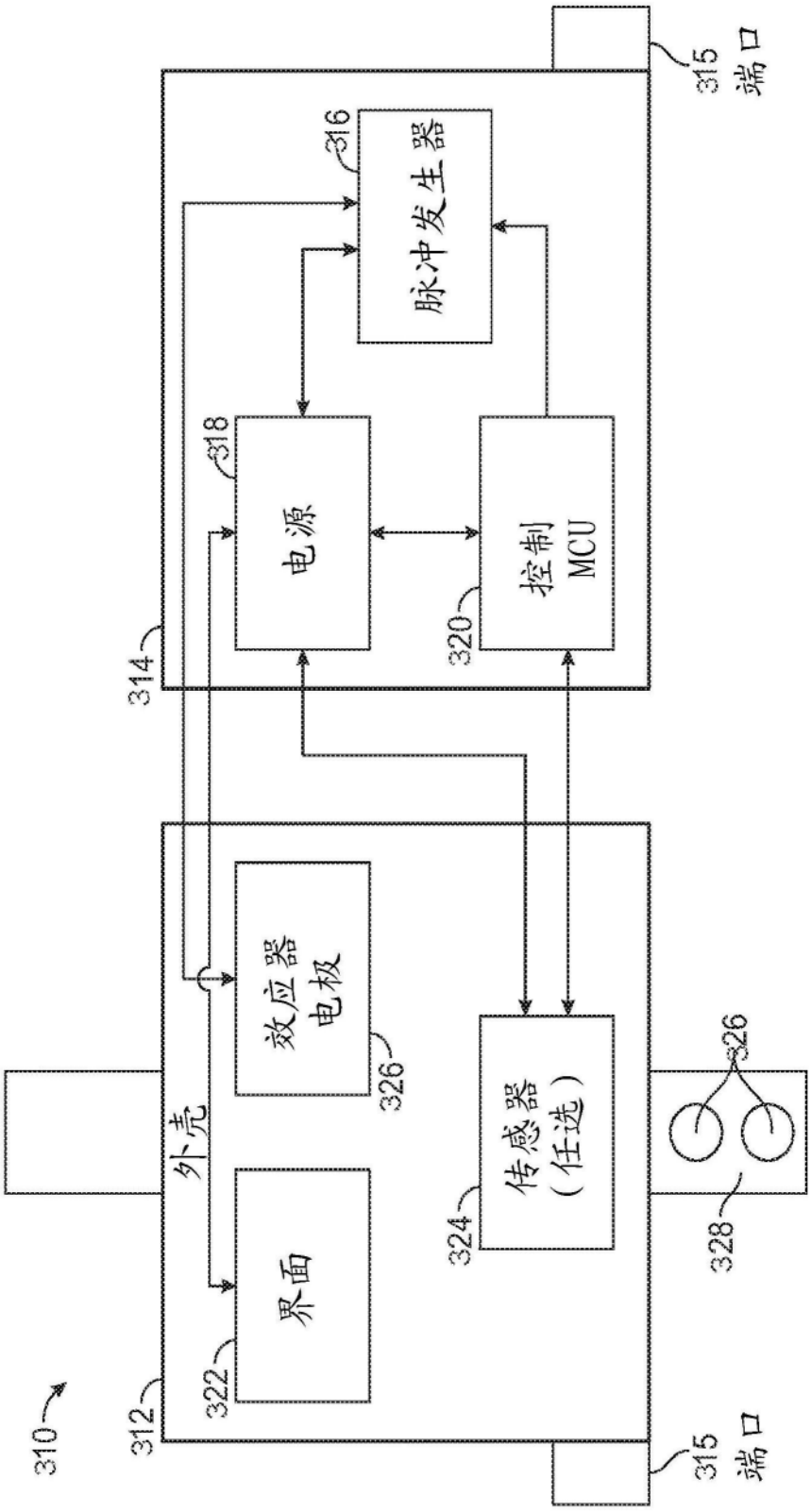

310
312
314
315
端口
316
脉冲发生器
318
电源
320
控制MCU
322
界面
324
传感器（任选）
326
效应器电极
328
外壳

图3A

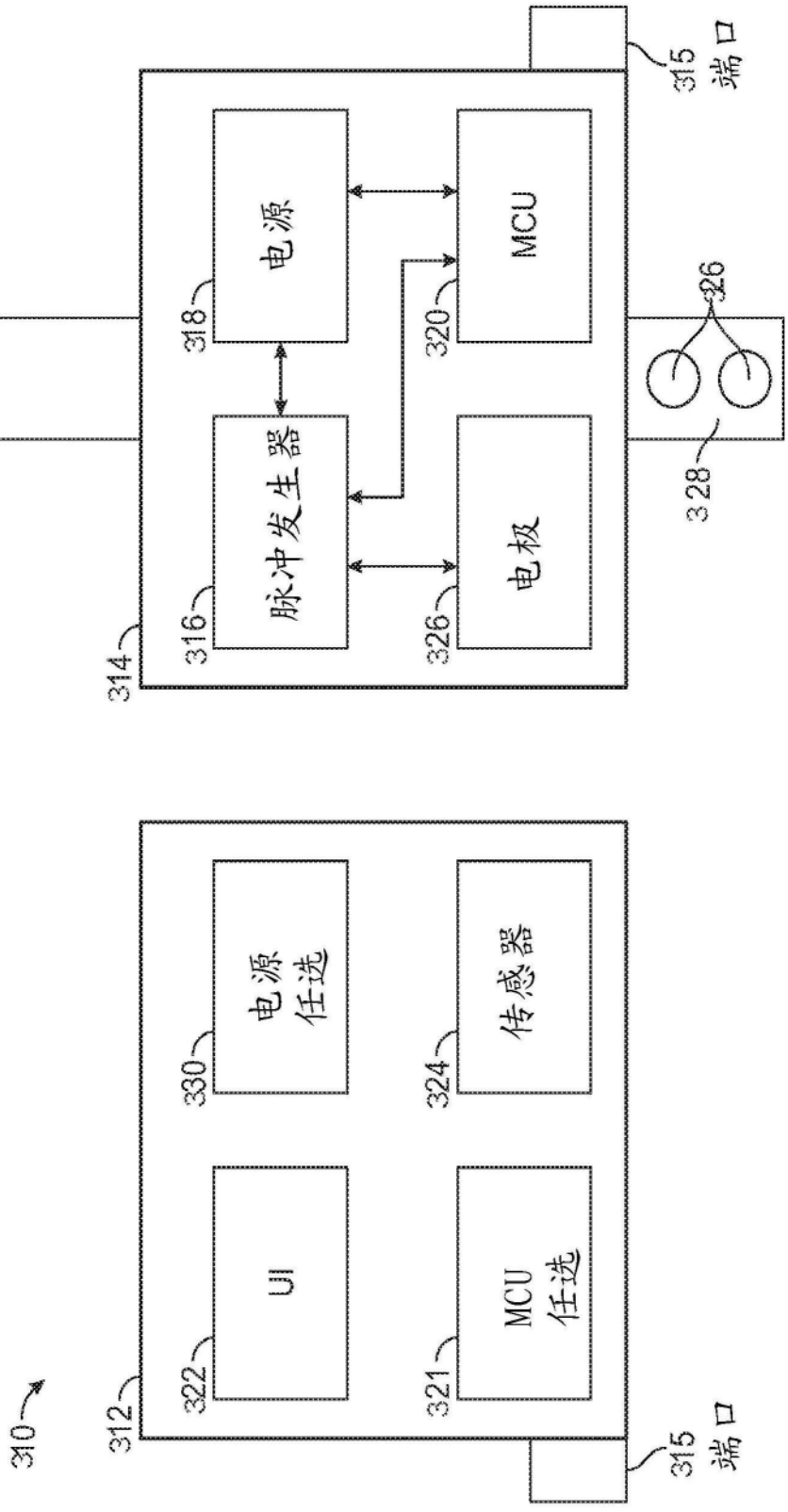

310
312
314
315
端口
315
端口
316
脉冲发生器
318
电源
320
MCU
321
MCU
任选
322
UI
324
传感器
326
电极
328
326
330
电源
任选

图3B

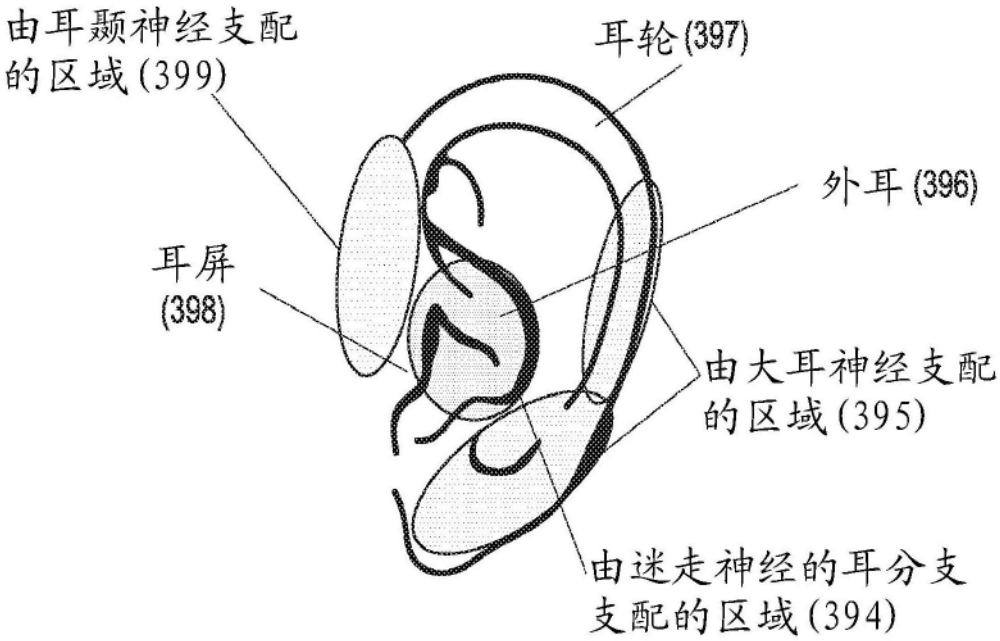

由耳颞神经支配的区域(399)
耳轮(397)
外耳(396)
耳屏(398)
由大耳神经支配的区域(395)
由迷走神经的耳分支支配的区域(394)

图3C

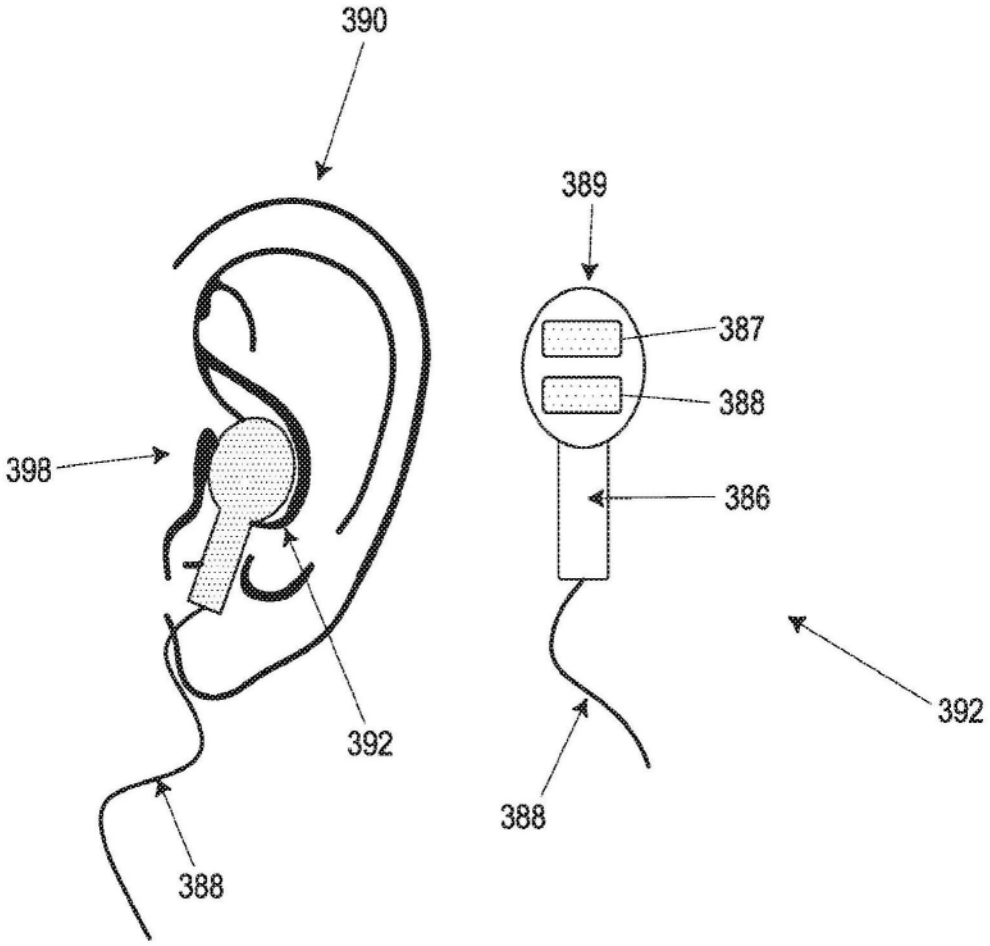

390
389
387
388
386
398
392
388
392
388

图3D



图4A

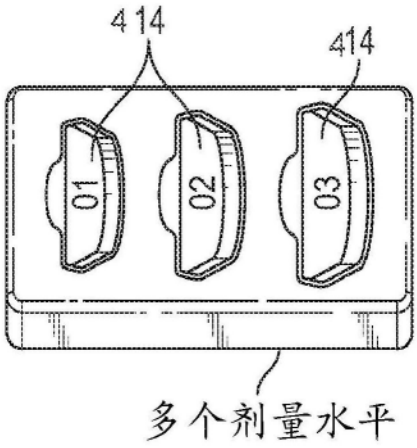


图4B

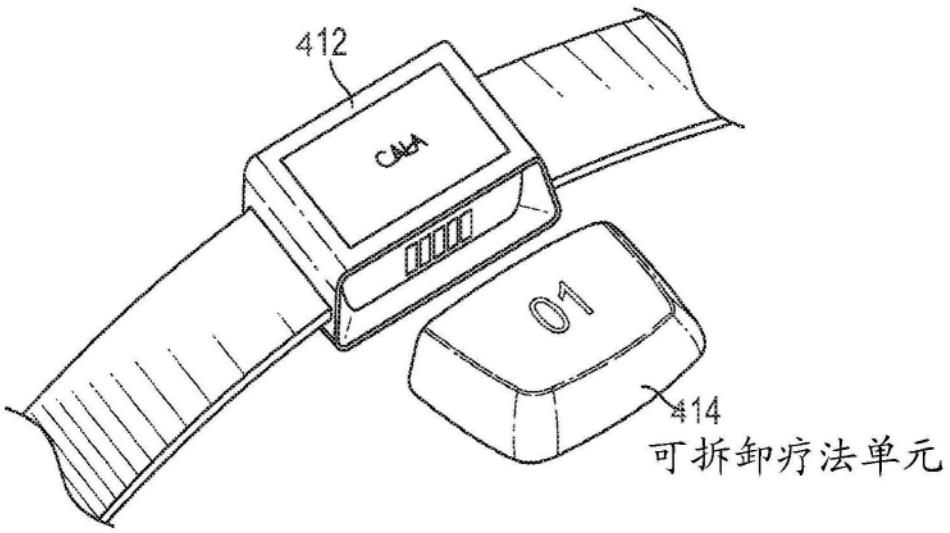


图4C

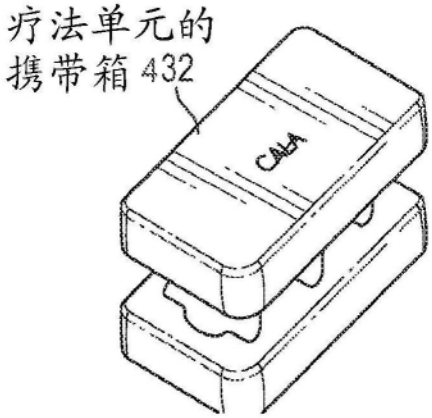


图4D

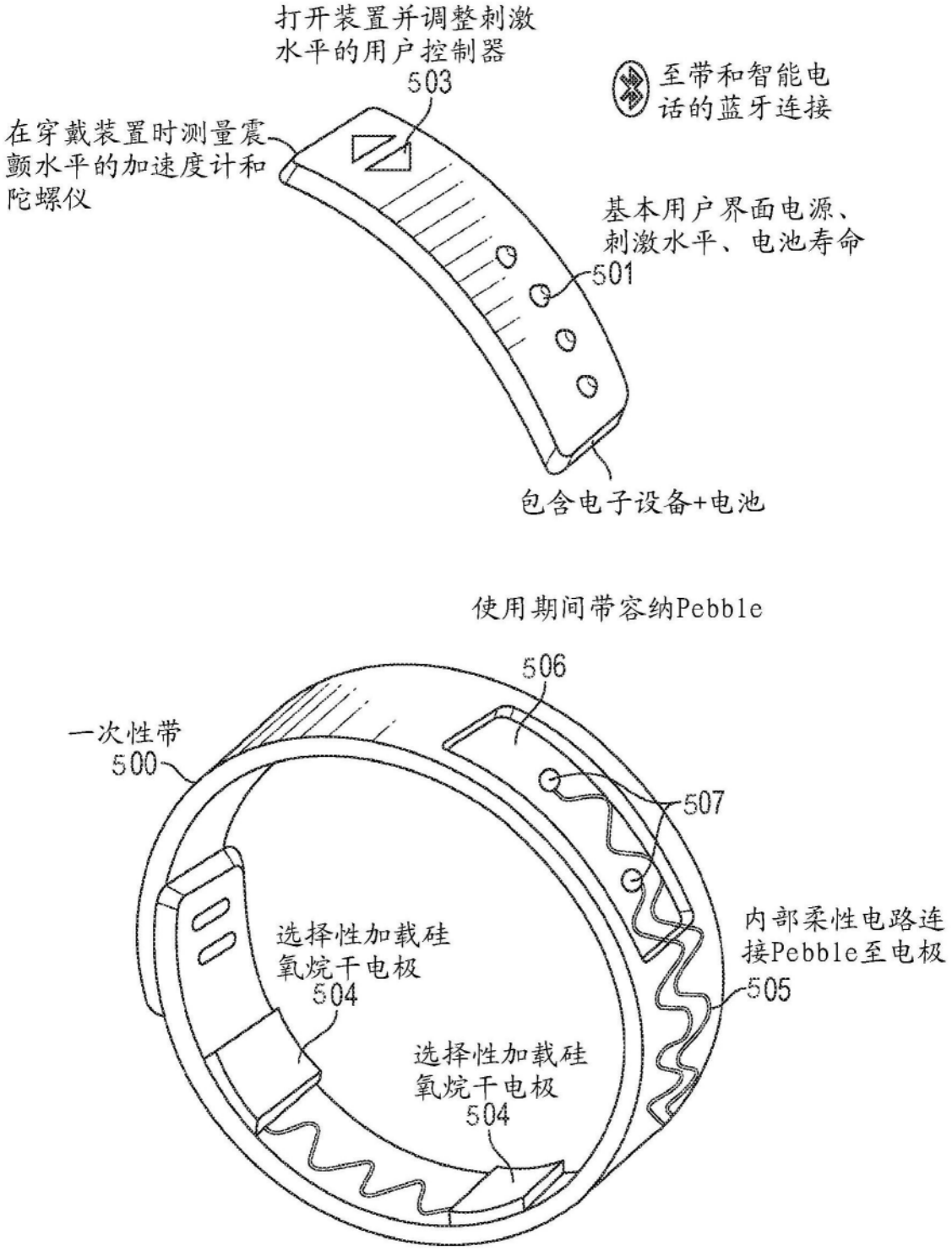

打开装置并调整刺激水平的用户控制器
503
至带和智能电话的蓝牙连接
在穿戴装置时测量震颤水平的加速度计和陀螺仪
基本用户界面电源、刺激水平、电池寿命
501
包含电子设备+电池
使用期间带容纳Pebble
506
一次性带
500
507
内部柔性电路连接Pebble至电极
505
选择性加载硅氧烷干电极
504
选择性加载硅氧烷干电极
504

图5A

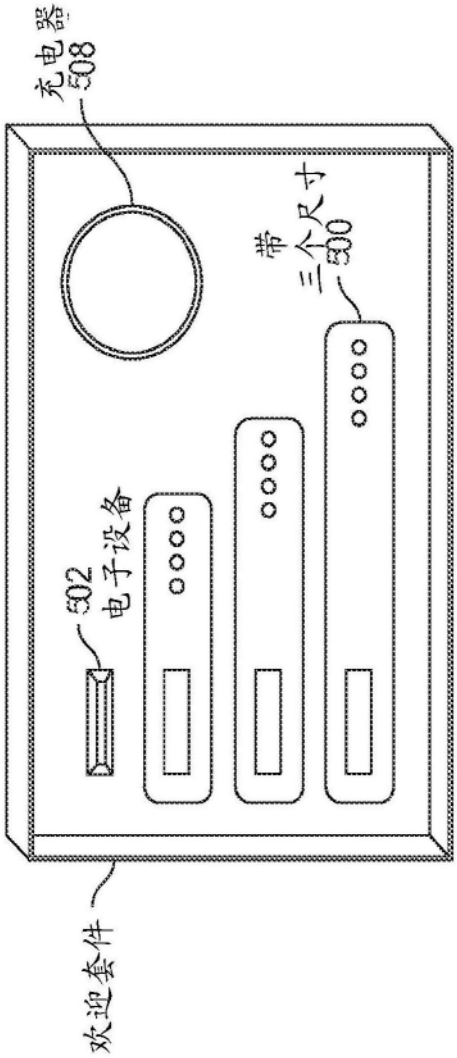


图5B

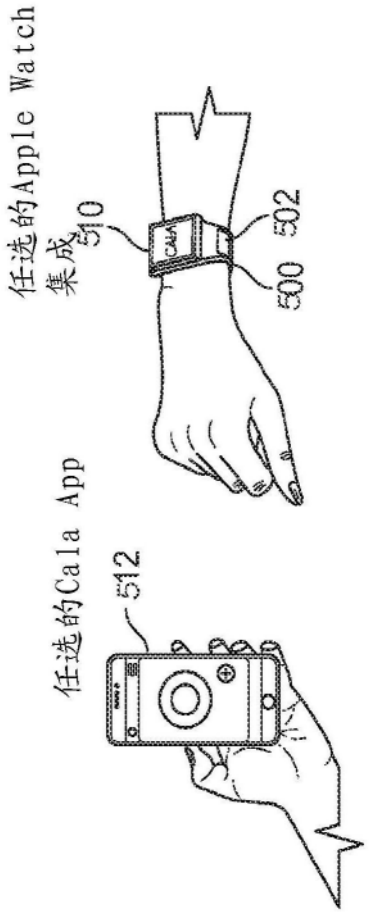

任选的Apple Watch
集成
510
502
500
任选的Cala App
512

图5C

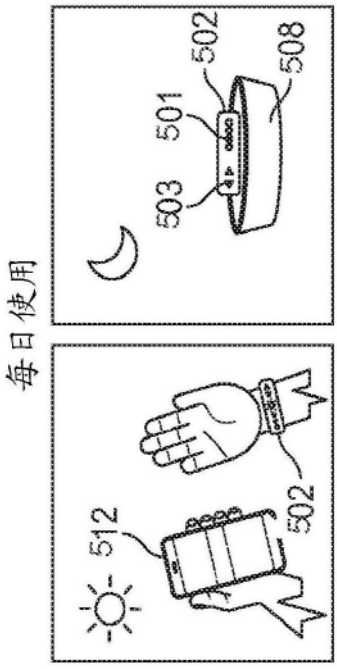

每日使用
512
502
503
501
502
508

图5D 图5E

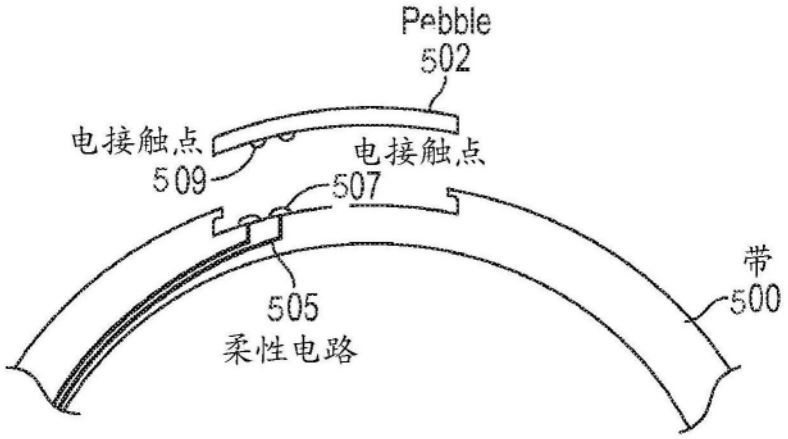

Pebble
502
电接触点
509
电接触点
507
带
500
505
柔性电路

图5F

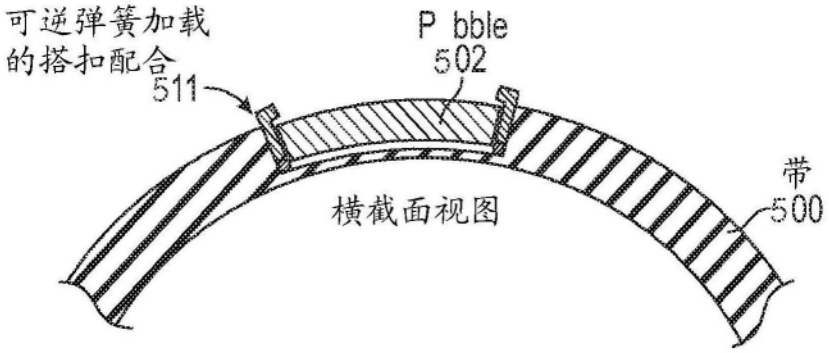

可逆弹簧加载
的搭扣配合
511
P bble
502
带
500
横截面视图

图5G

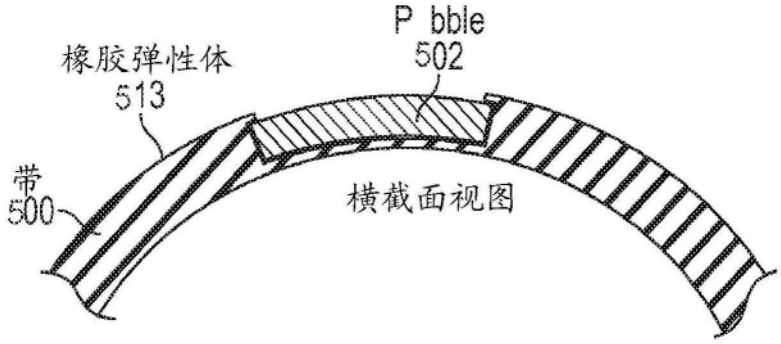

橡胶弹性体
513
P bble
502
带
500
横截面视图

图5H

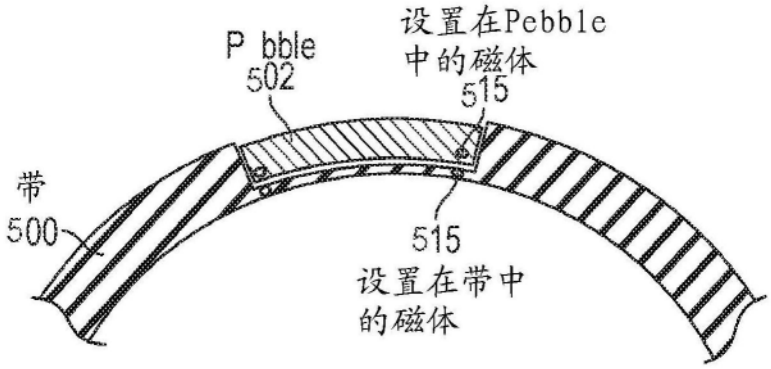


图5I

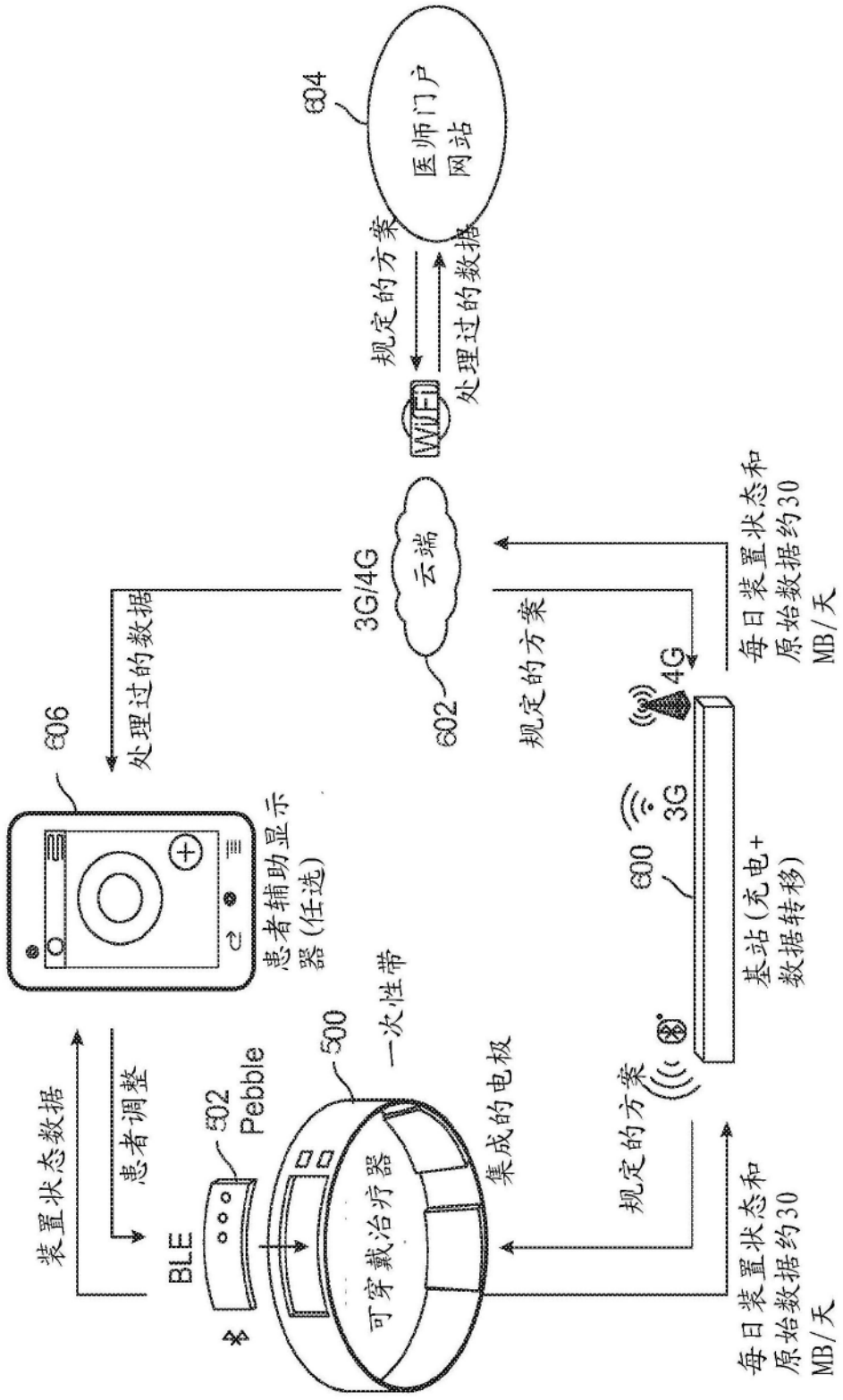

604
医师门户网站
规定的方案
处理过的数据
WiFi
3G/4G
云端
602
606
处理过的数据
患者辅助显示器(任选)
装置状态数据
患者调整
BLE
602
Pebble
500
一次性带
可穿戴治疗器
集成的电极
600
3G
4G
规定的方案
基站(充电+数据转移)
每日装置状态和原始数据约30 MB/天
每日装置状态和原始数据约30 MB/天

图6

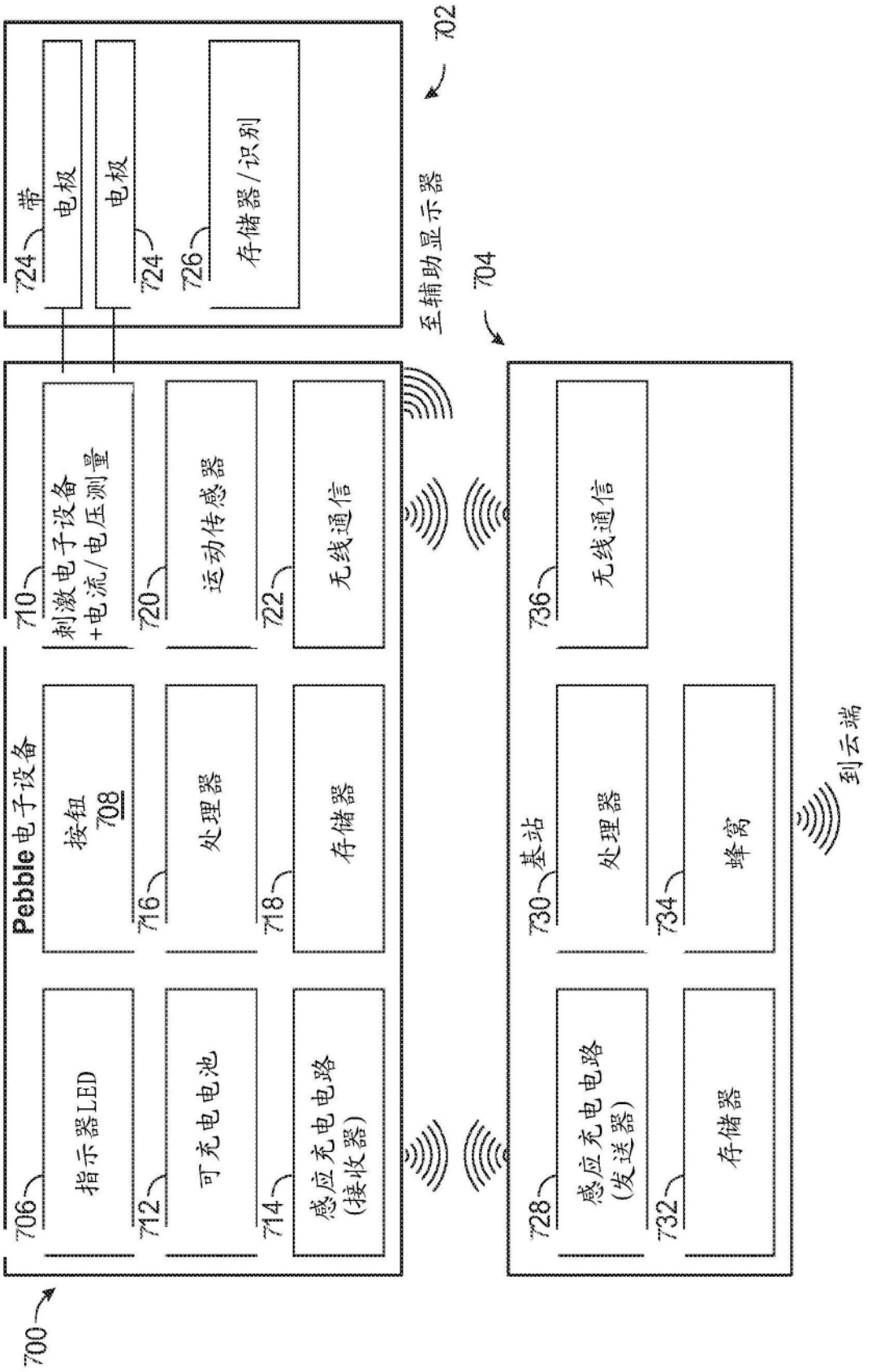
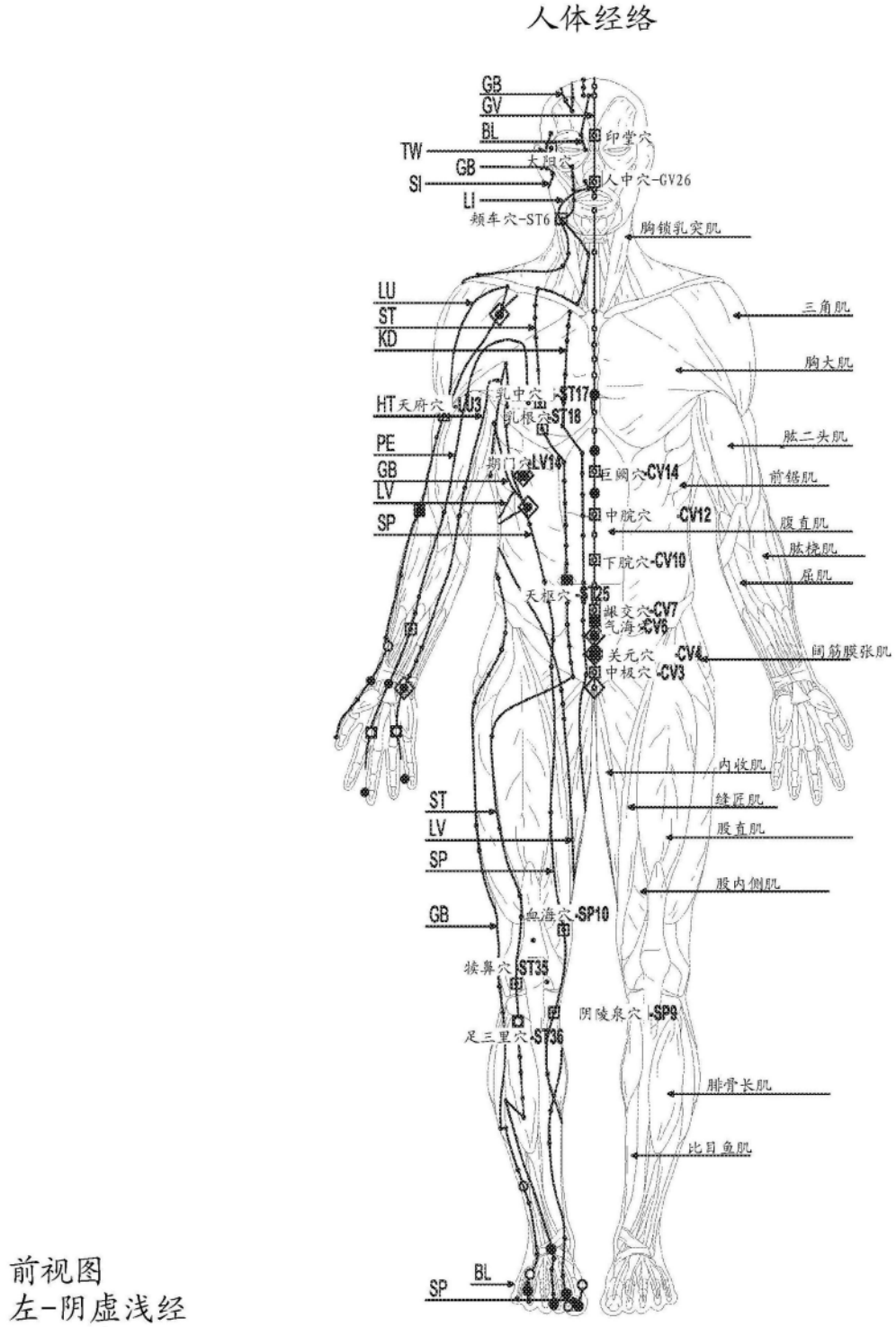

700
Pebble电子设备
706
指示器LED
712
可充电电池
714
感应充电电路
(接收器)
按钮
708
716
处理器
718
存储器
710
刺激电子设备
+电流/电压测量
720
运动传感器
722
无线通信
至辅助显示器
704
702
724
带
电极
724
电极
726
存储器/识别
基站
730
处理器
734
蜂窝
736
无线通信
728
感应充电电路
(发送器)
732
存储器
到云端

图7

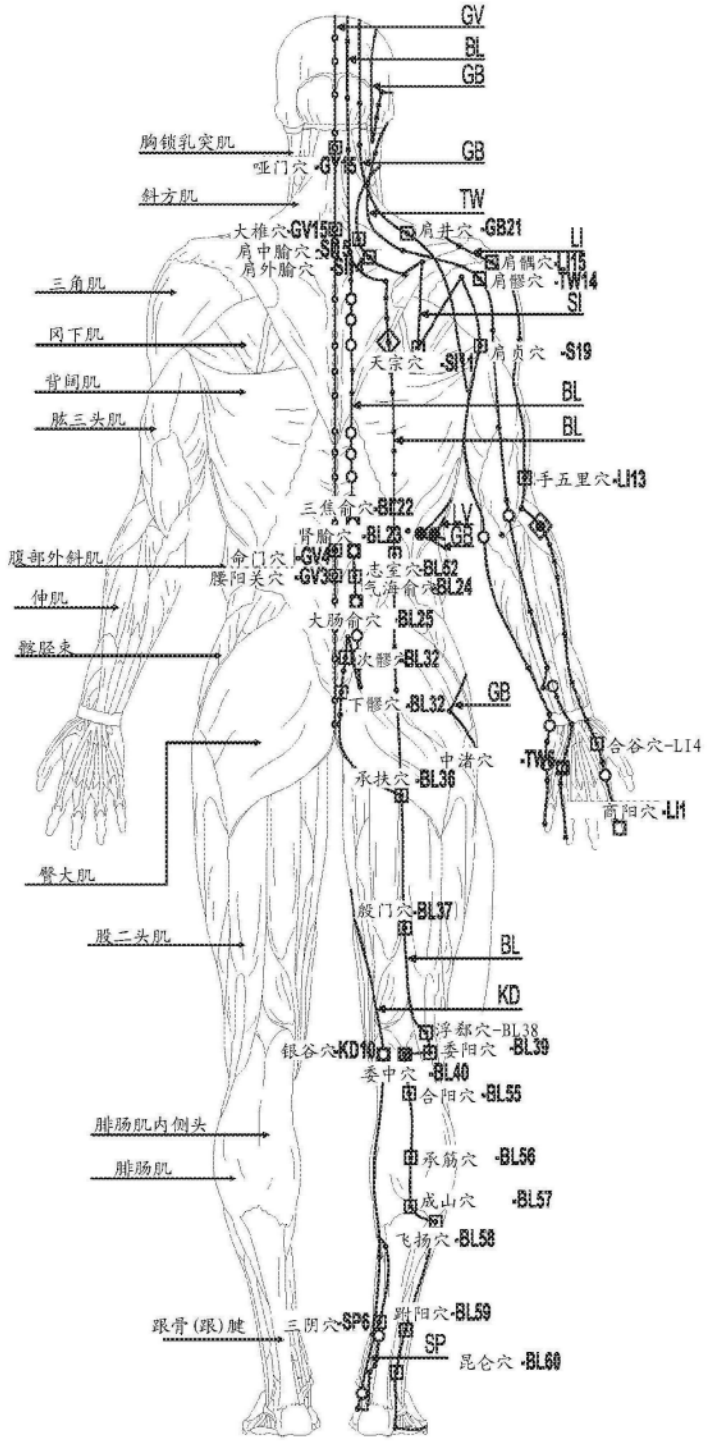


前视图
左-阴虚浅经
右-浅表肌肉组织

手臂阴经&时辰	腿阴经&时辰
LU-肺经 3-5 AM	SP-脾经 9-11AM
HT-心经 11AM-1PM	KD-肾经 5-7PM
LV-肝经 1-3AM	PE-心包经 7-9PM

CV-任脉（中线）

图8



前视图
左-浅表肌肉组织
右-阳虚浅经

手臂阳经&时辰	腿阳经&时辰
LI-大肠 1-3 PM	ST-胃经 7-9AM
SI-小肠 1-3 PM	BL-膀胱经3-5PM
TW-三焦 9-11PM	GB-胆囊经11PM-1AM

GV-督脉（中线）

图9

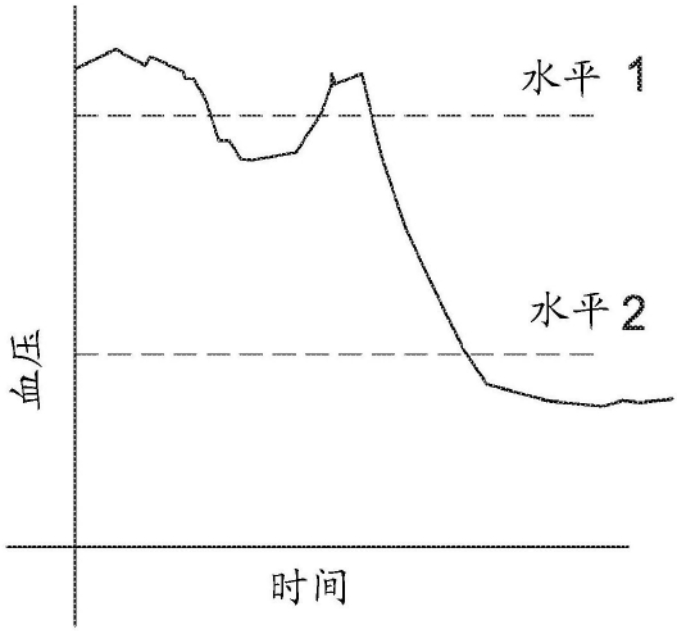


图9A

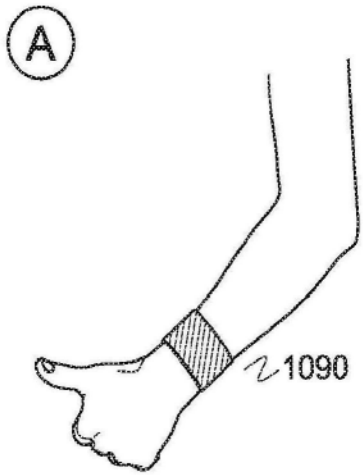


图10A

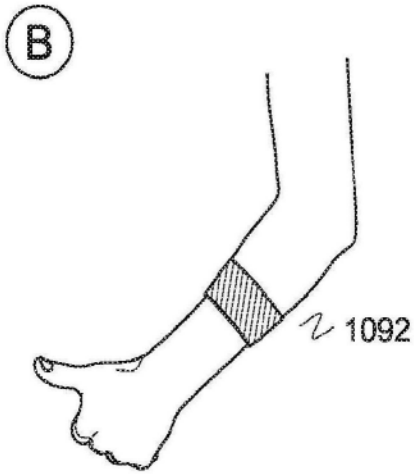


图10B

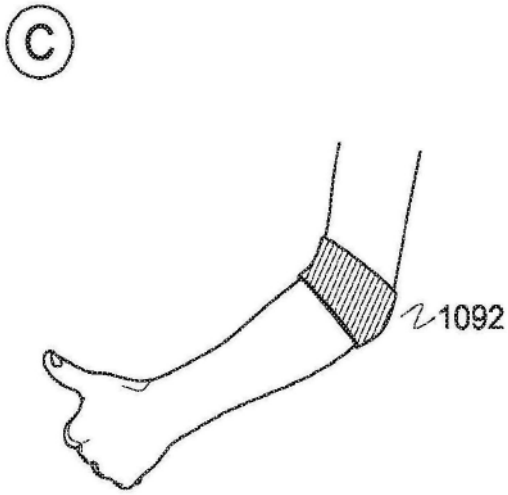


图10C

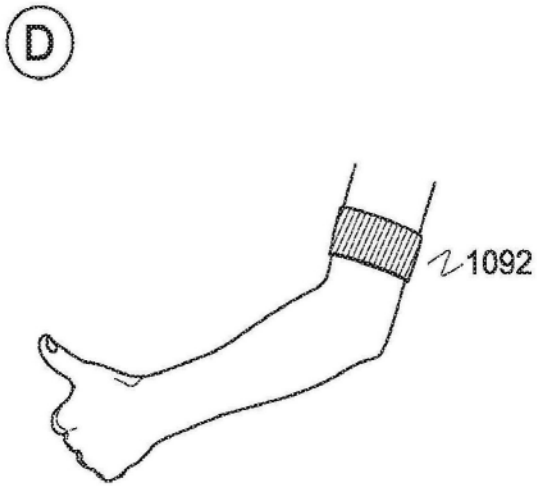


图10D

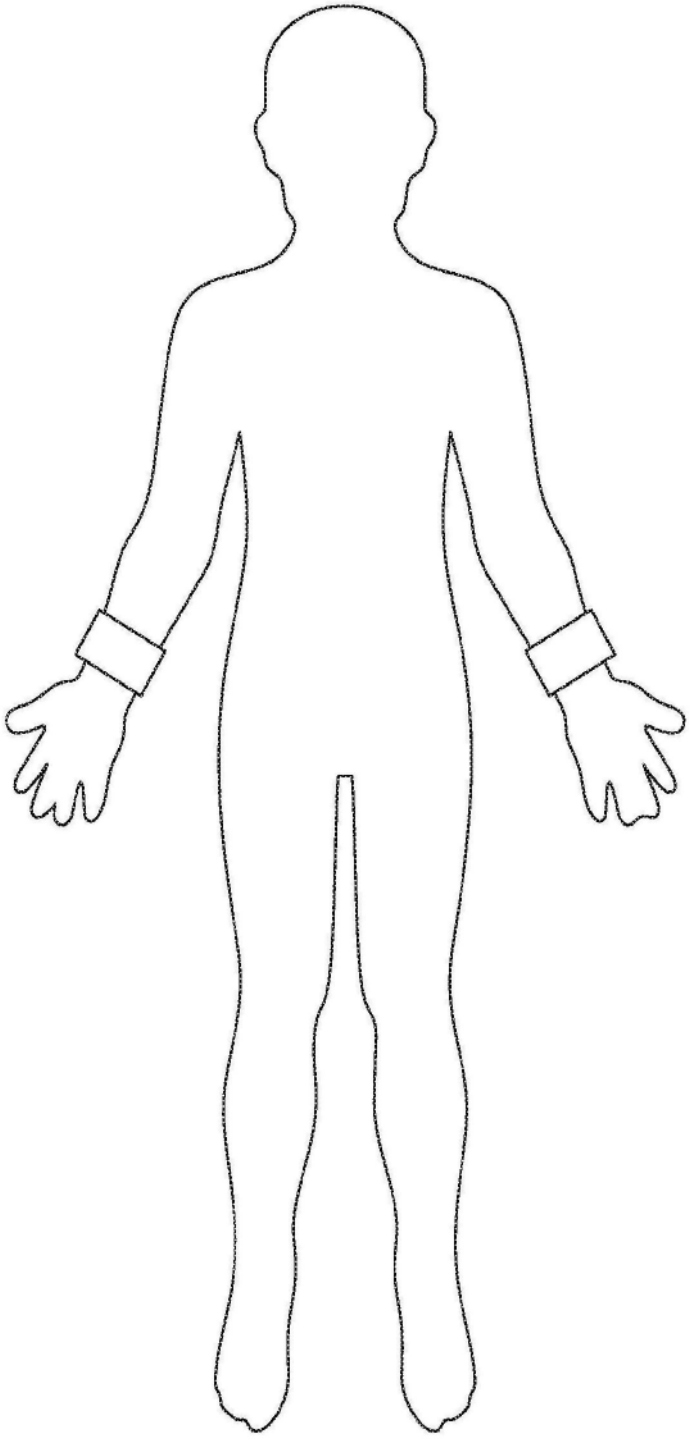


图11

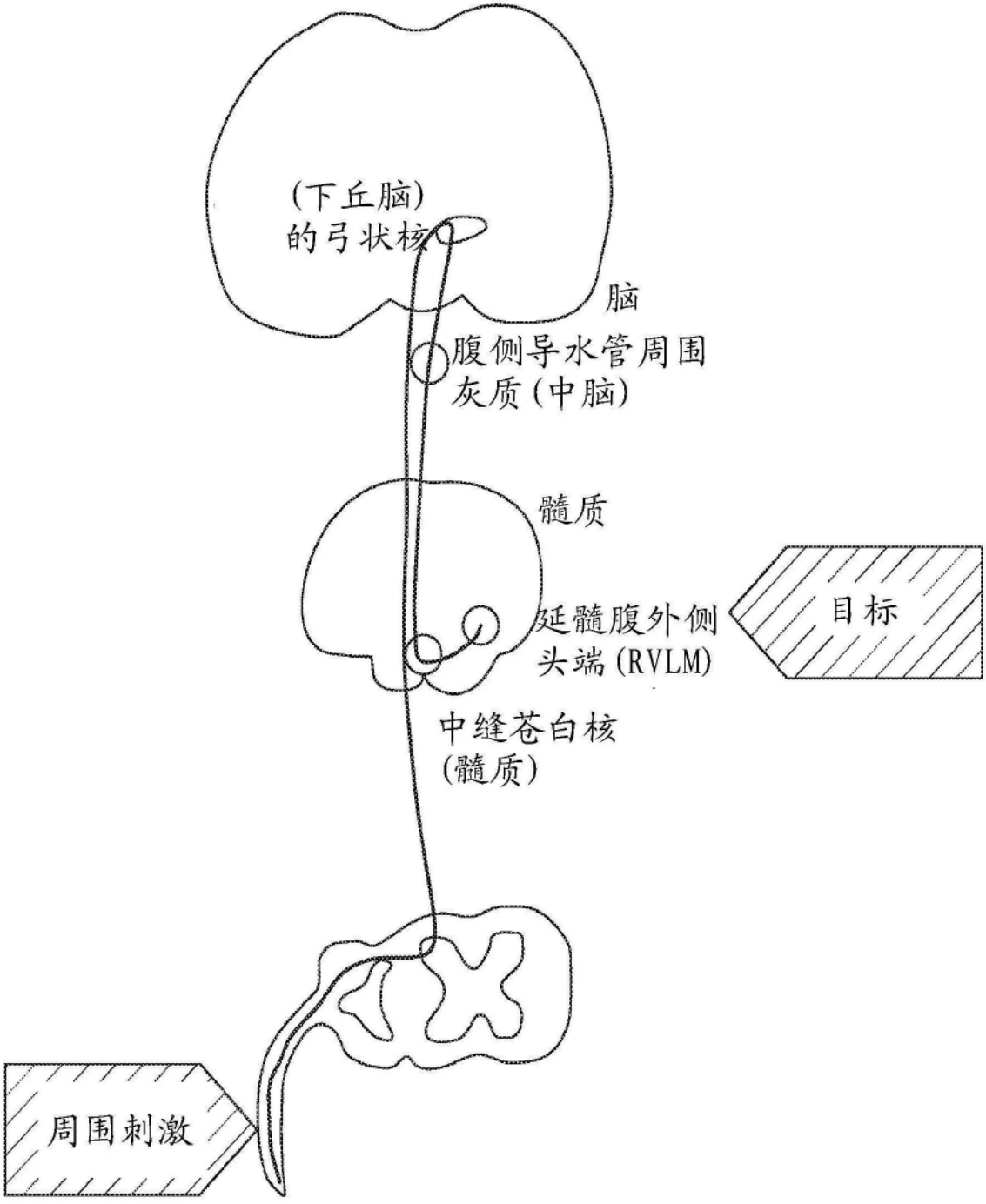


图12

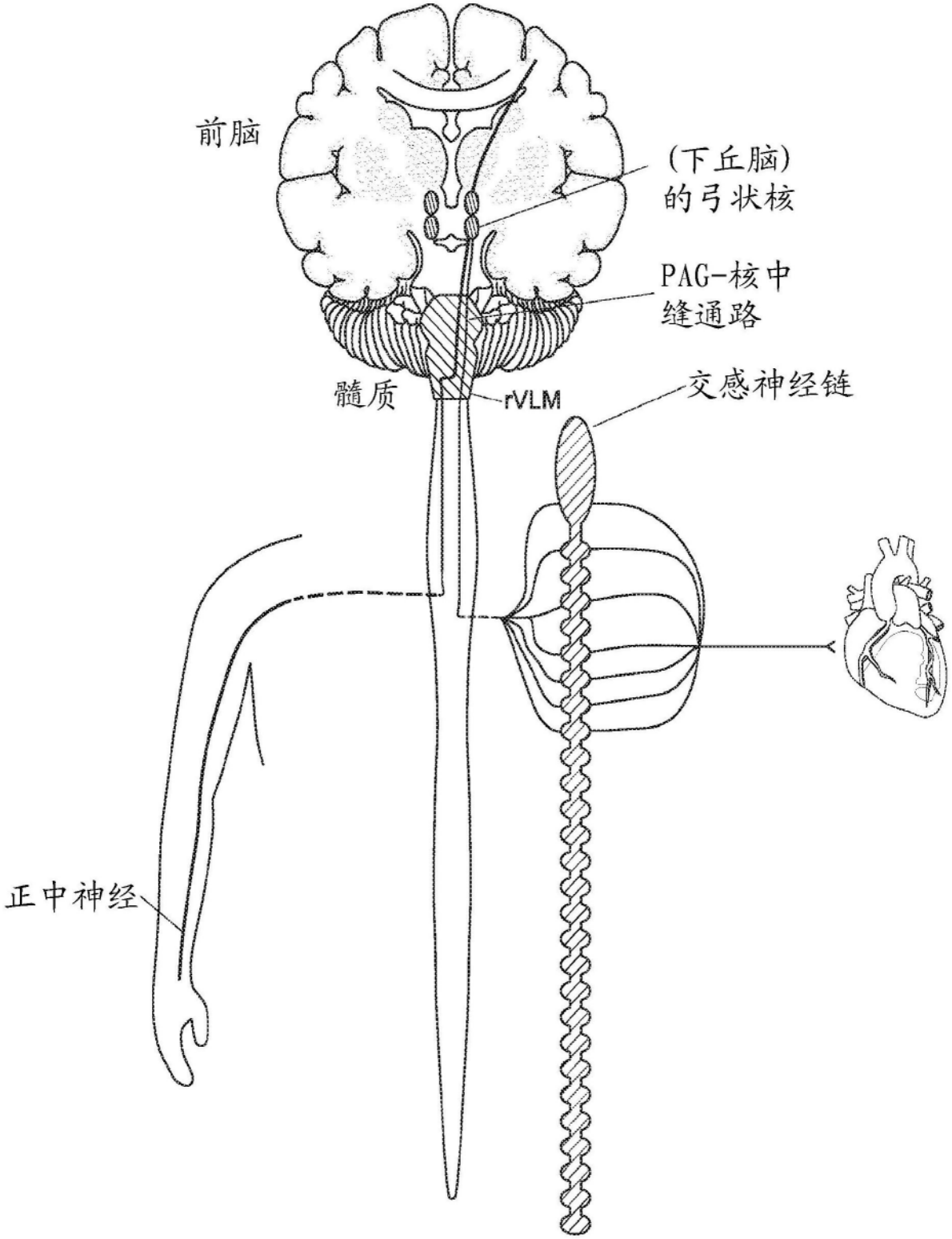


图12A

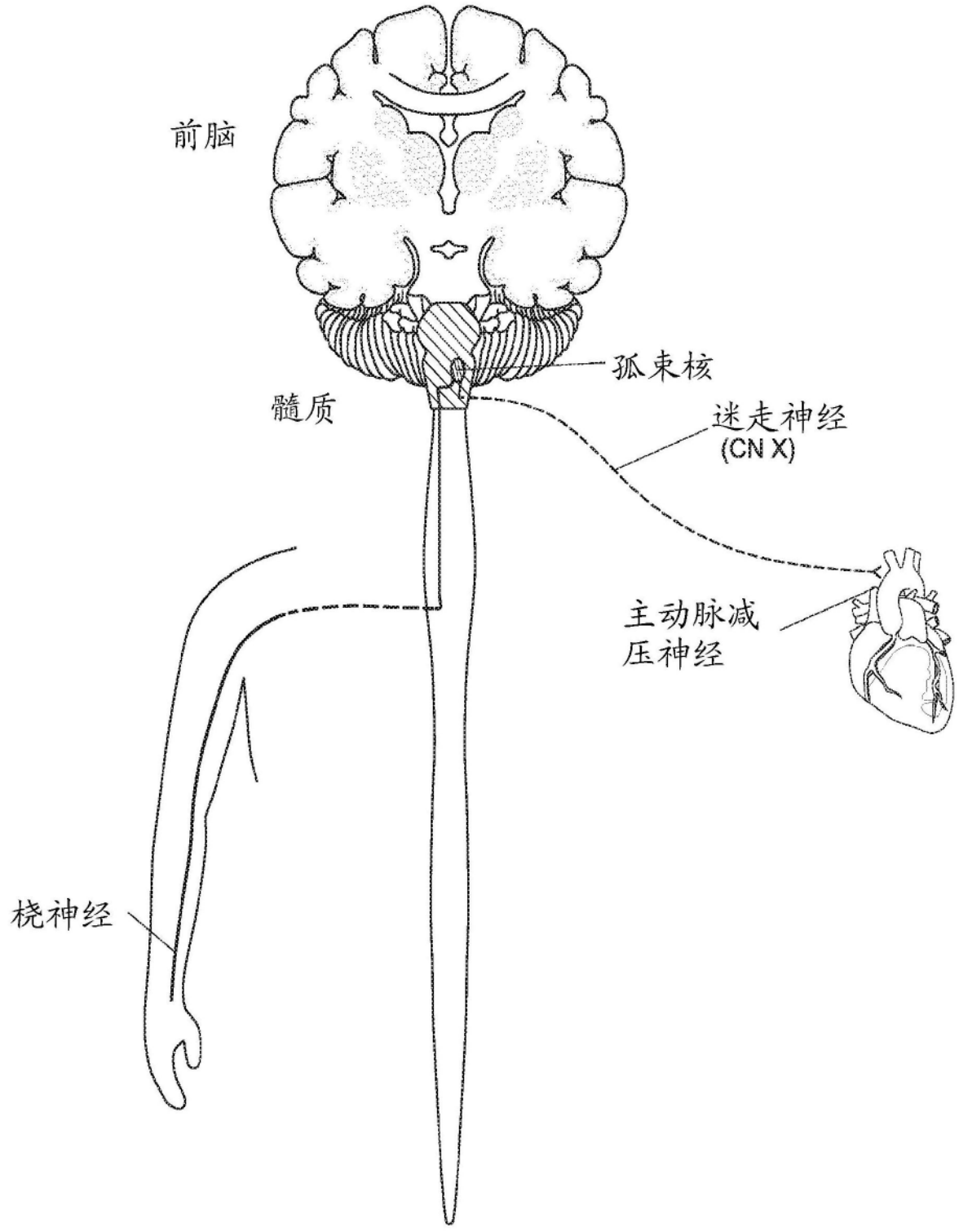


图12B

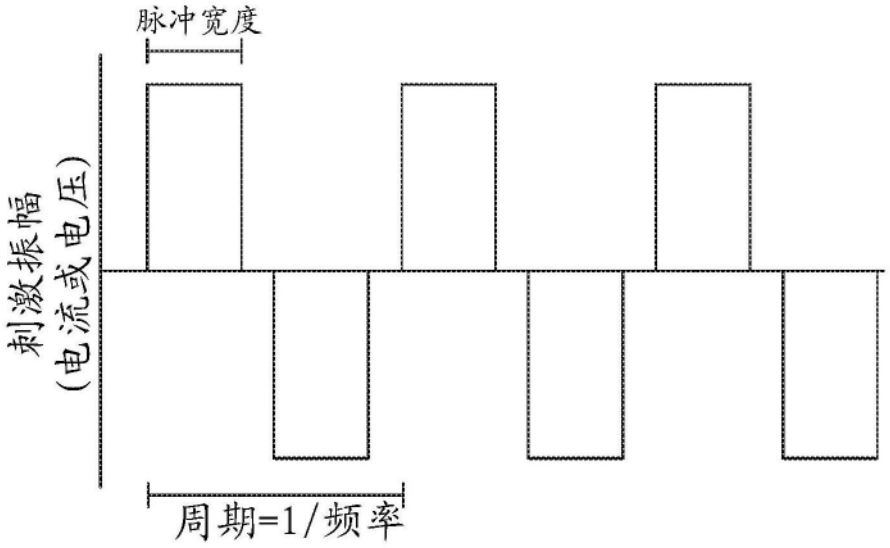


图13A

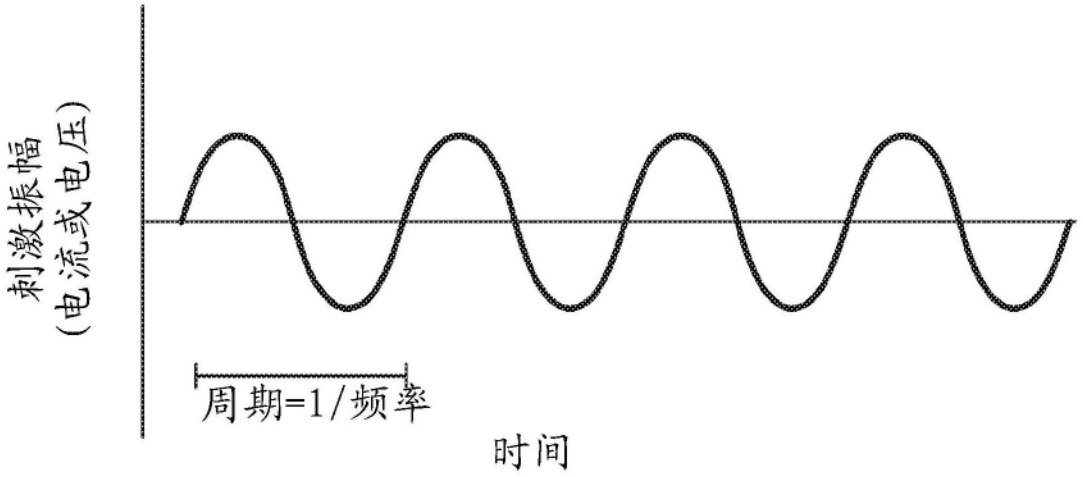


图13B

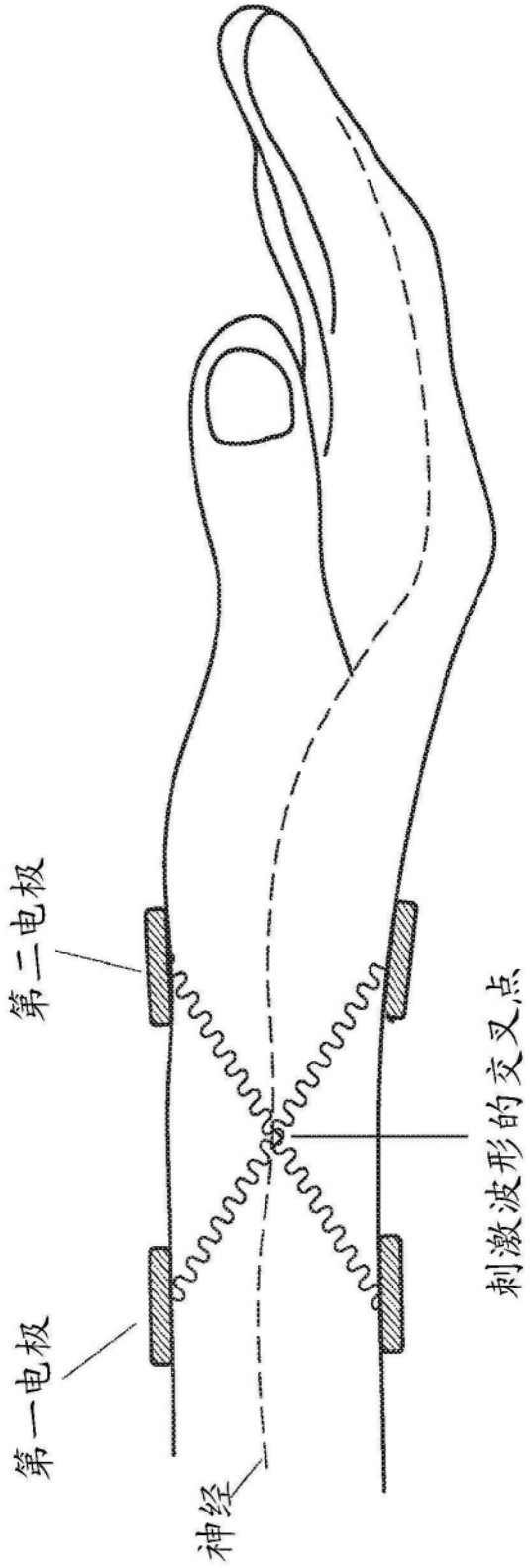


图13C

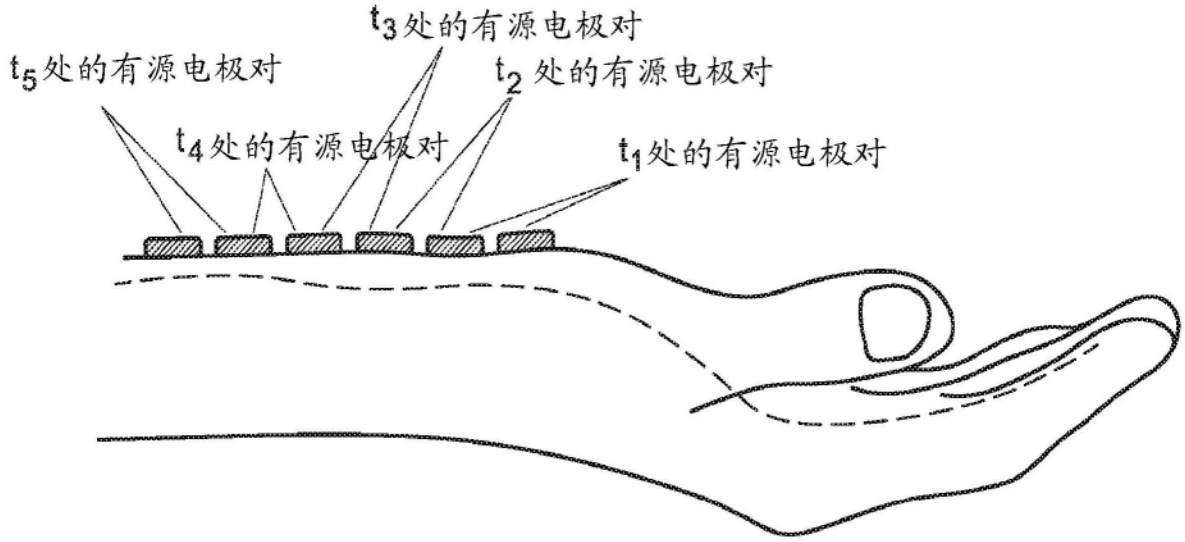

t3处的有源电极对
t5处的有源电极对
t2 处的有源电极对
t4处的有源电极对
t1处的有源电极对

图13D

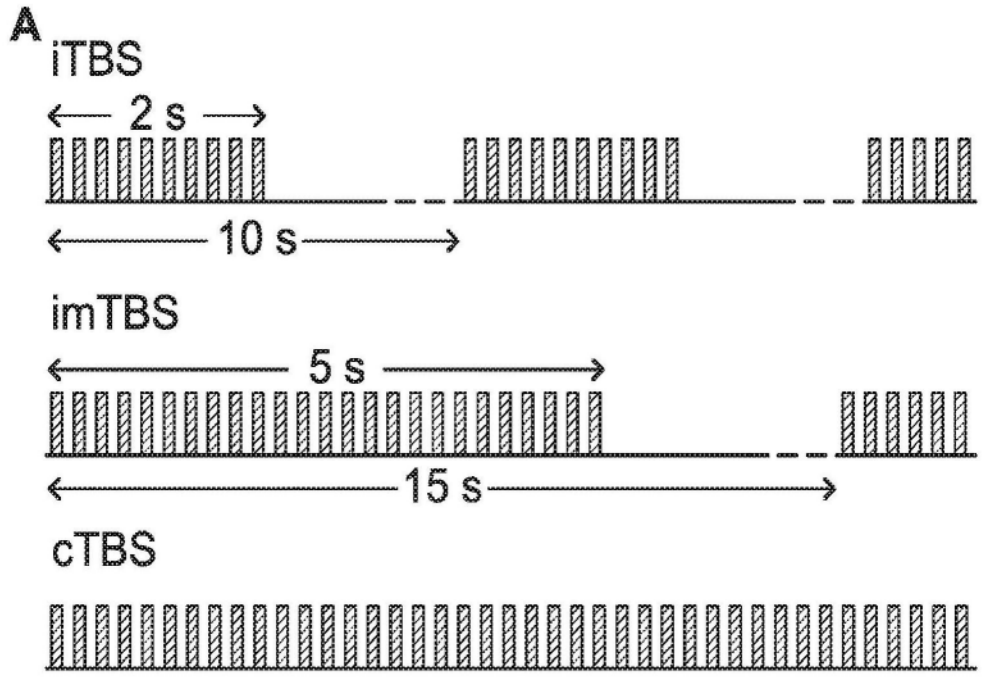

A
iTBS
2 s
10 s
imTBS
5 s
15 s
cTBS

图14A

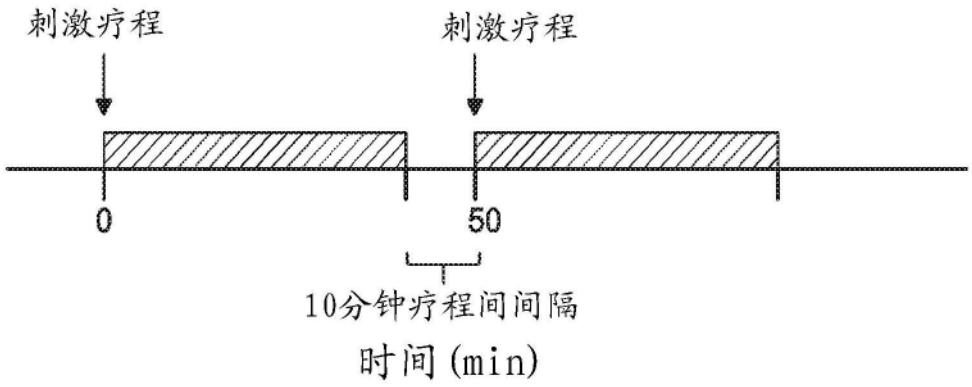

刺激疗程
刺激疗程
0
50
10分钟疗程间间隔
时间(min)

图14B

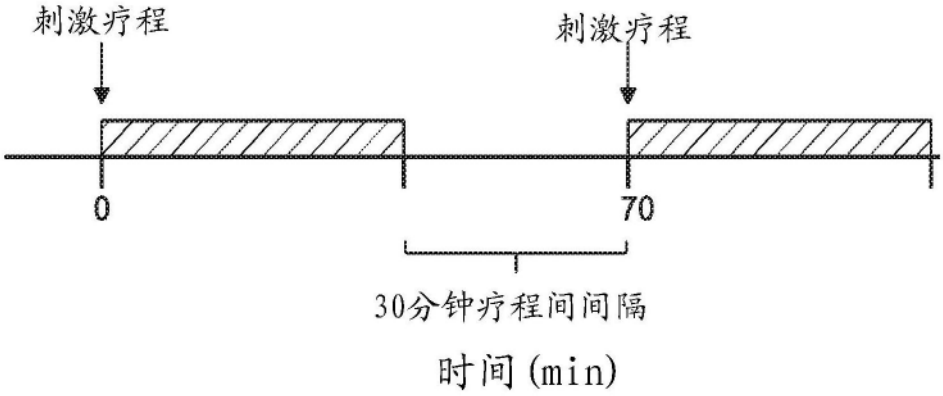

刺激疗程
刺激疗程
0
70
30分钟疗程间间隔
时间(min)

图14C

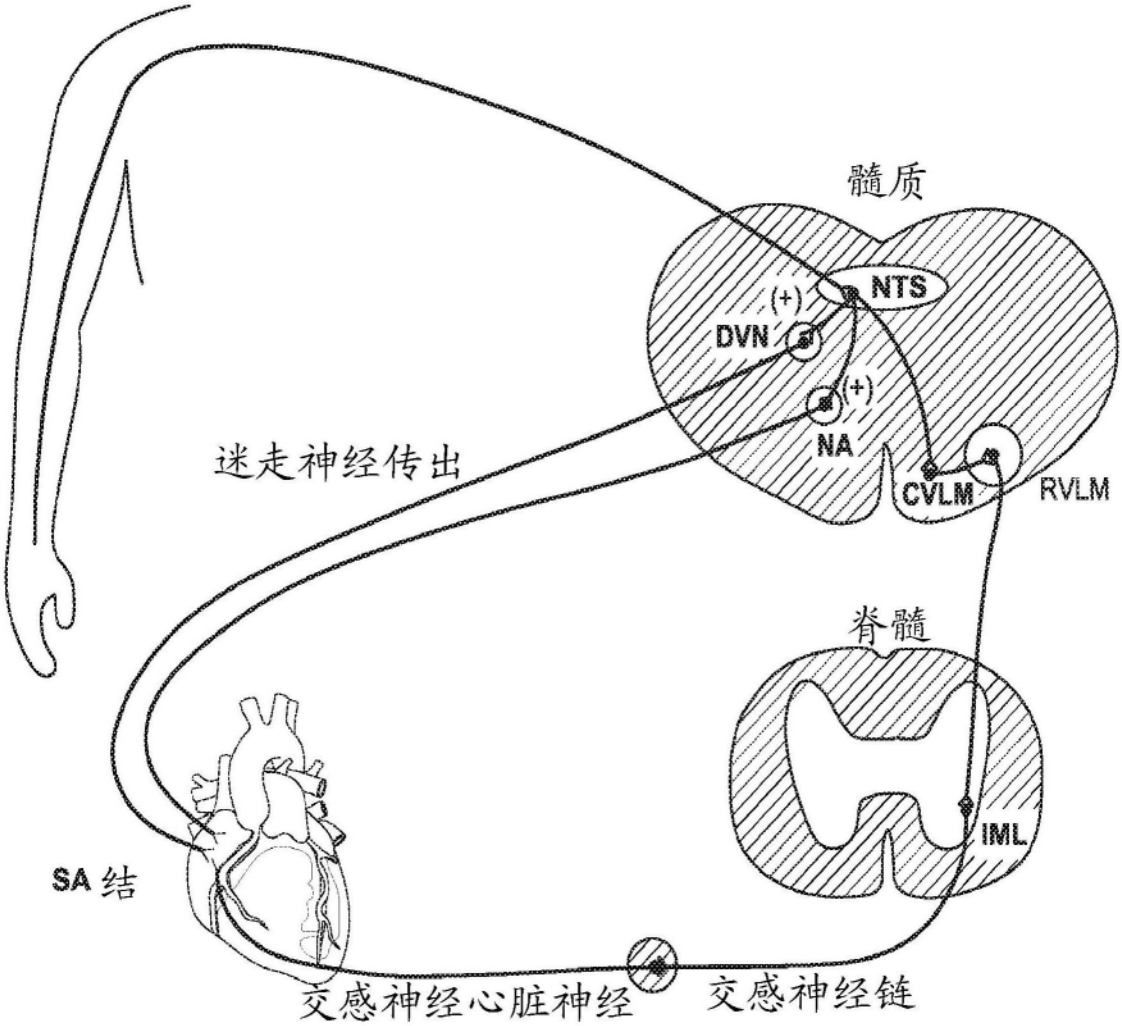


图14D

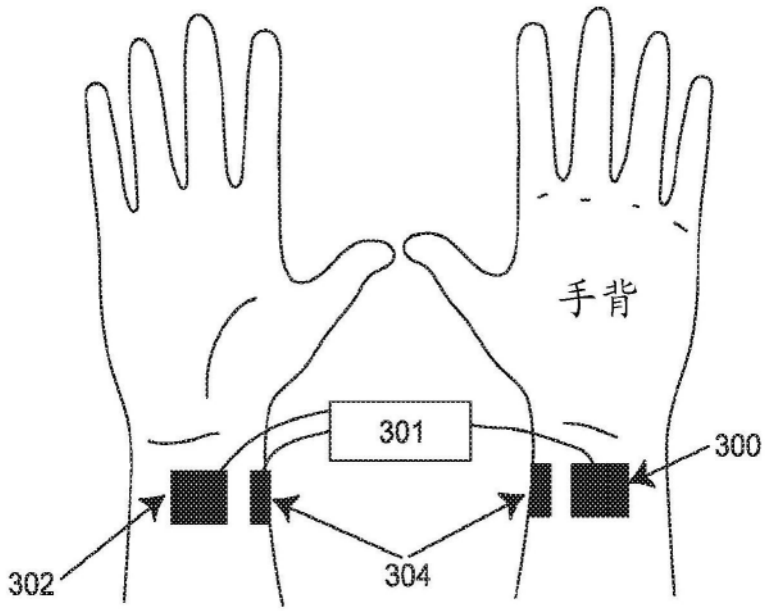


图14E

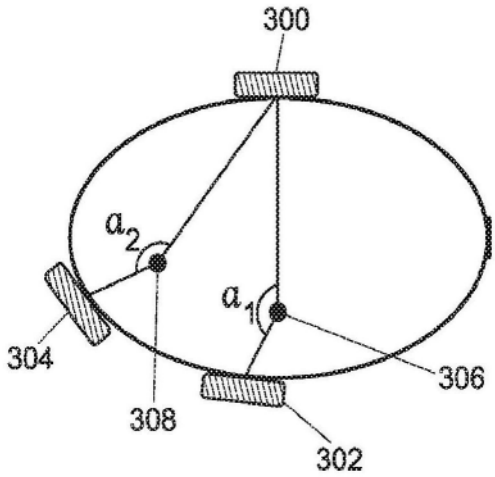


图14F

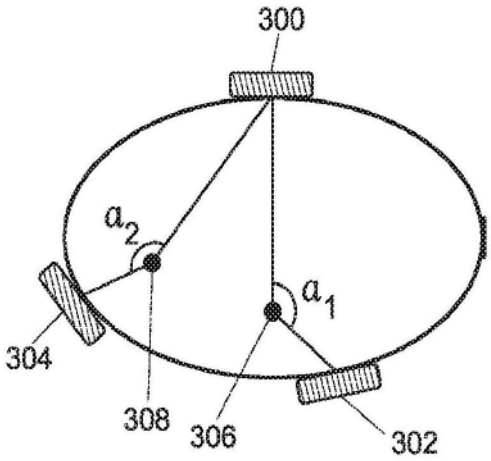

300
a_2
a_1
304
308
306
302

图14G

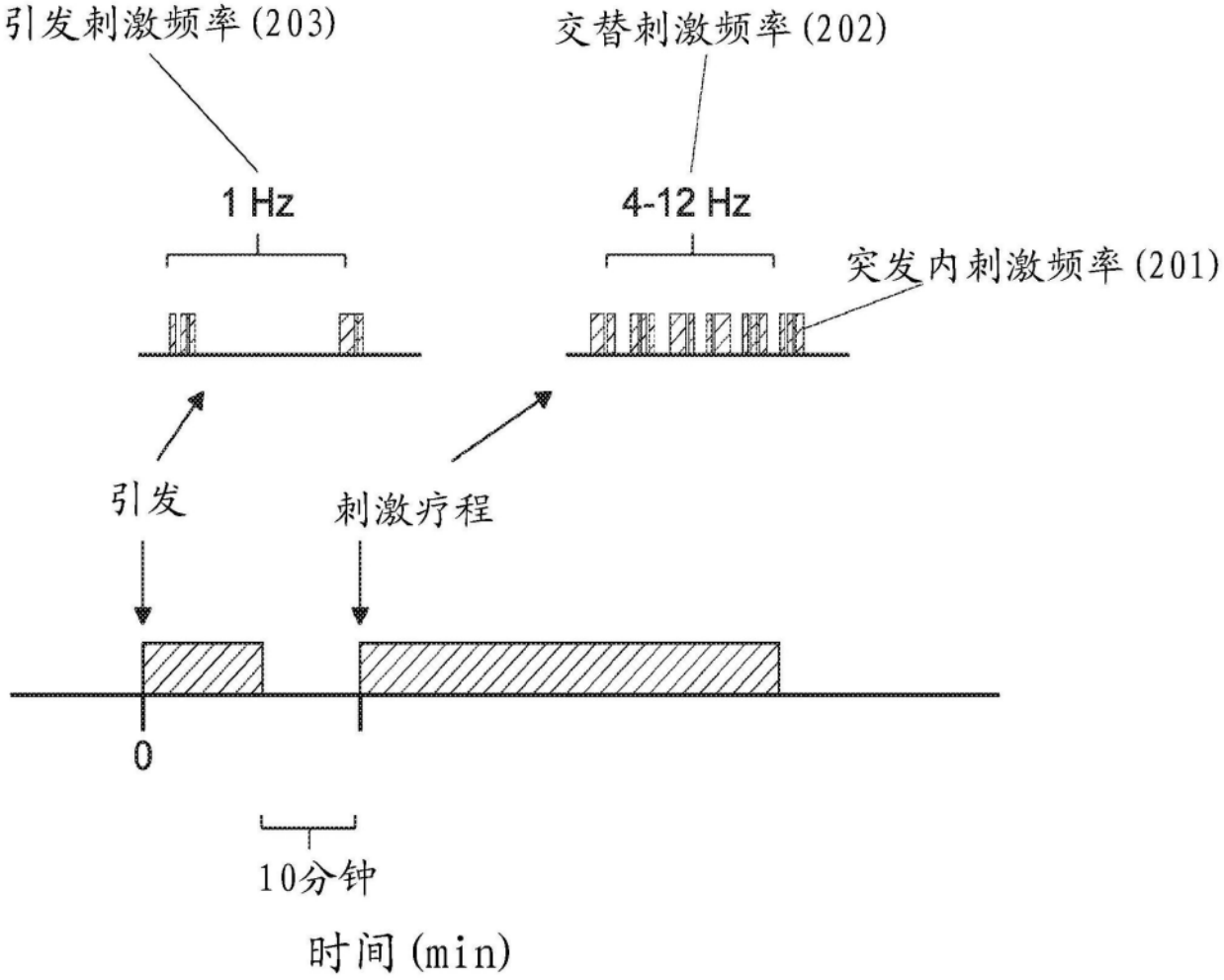

引发刺激频率(203)
交替刺激频率(202)
1 Hz
4-12 Hz
突发内刺激频率(201)
引发
刺激疗程
0
10分钟
时间(min)

图15

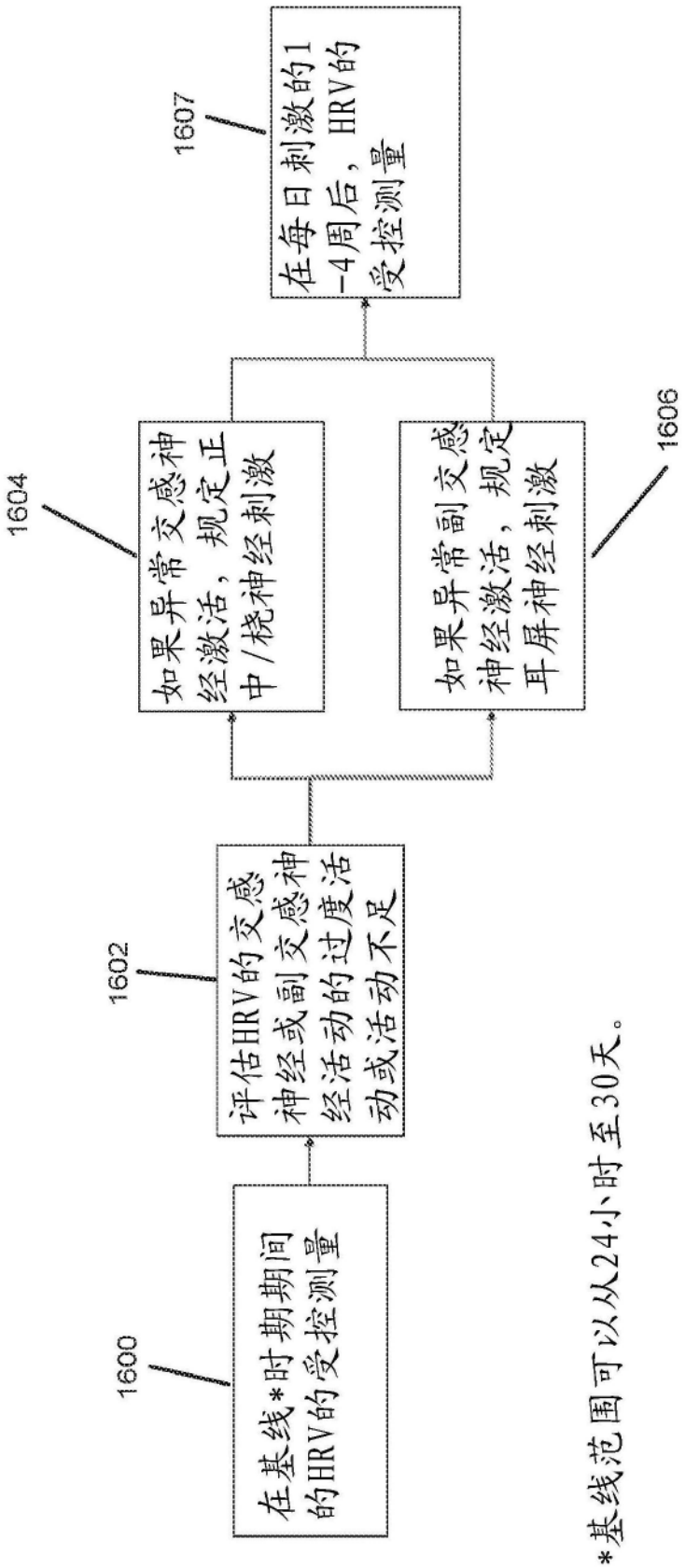

1600
在基线*时期期间的HRV的受控测量
1602
评估HRV的交感神经活动或副交感神经活动的过度活动或活动不足
1604
如果异常交感神经激活，规定正中/桡神经刺激
1606
如果异常副交感神经激活，规定耳屏神经刺激
1607
在每日刺激的1-4周后，HRV的受控测量
*基线范围可以从24小时至30天。

图16A

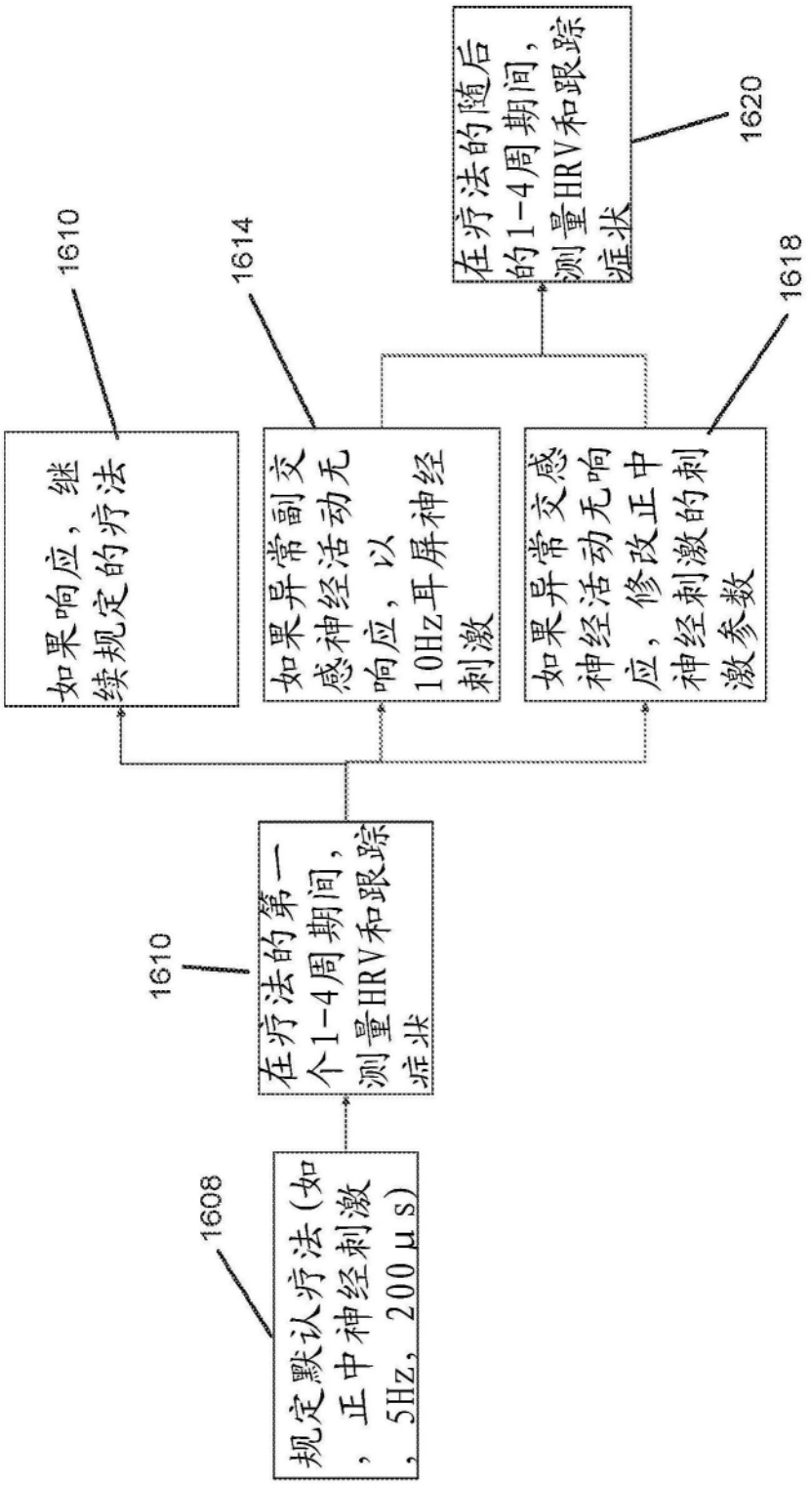

规定默认疗法(如，正中神经刺激，5Hz，200μs)
1608
在疗法的第一个1-4周期间，测量HRV和跟踪症状
1610
如果响应，继续规定的疗法
1610
如果异常副交感神经活动无响应，以10Hz耳屏神经刺激
1614
如果异常交感神经活动无响应，修改正中神经刺激的刺激参数
1618
在疗法的随后的1-4周期间，测量HRV和跟踪症状
1620

图16B

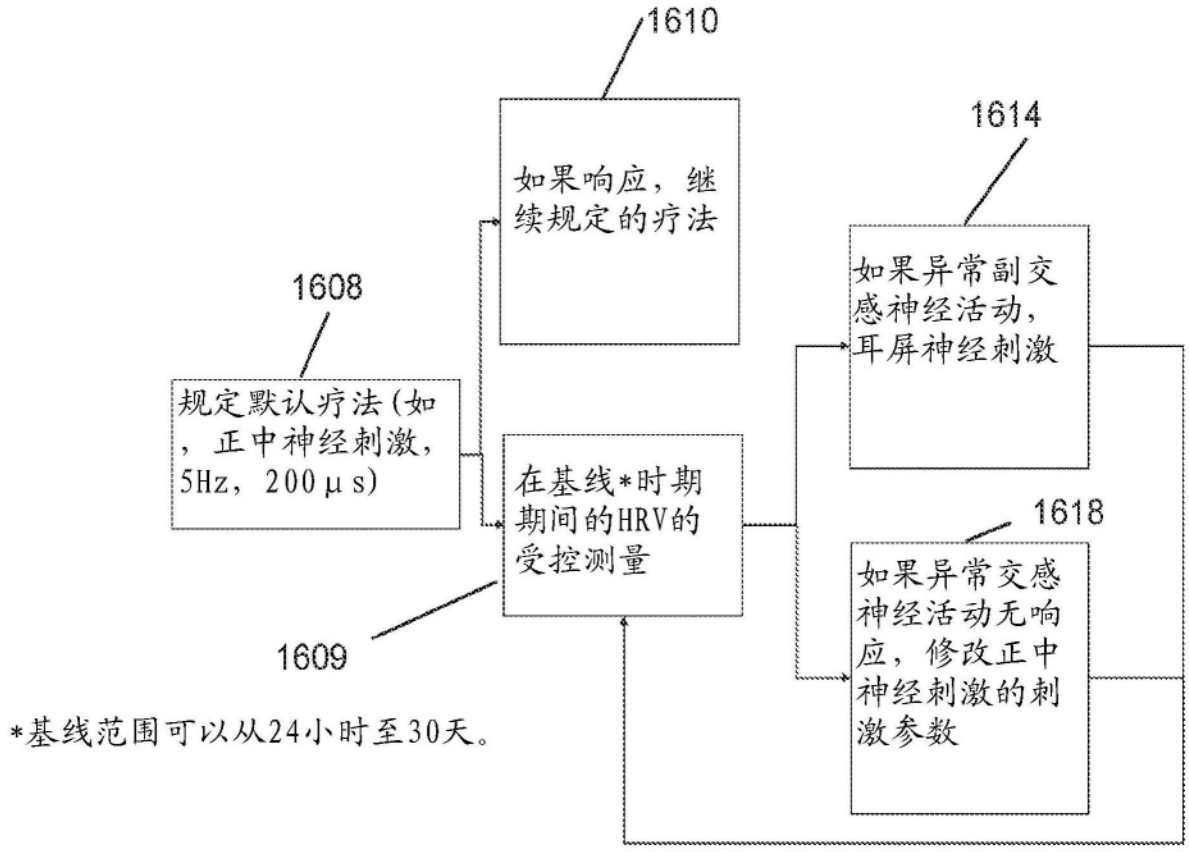

1610
如果响应，继续规定的疗法
1614
如果异常副交感神经活动，耳屏神经刺激
1608
规定默认疗法(如，正中神经刺激，5Hz，200μs)
在基线*时期期间的HRV的受控测量
1618
如果异常交感神经活动无响应，修改正中神经刺激的刺激参数
1609
*基线范围可以从24小时至30天。

图16C

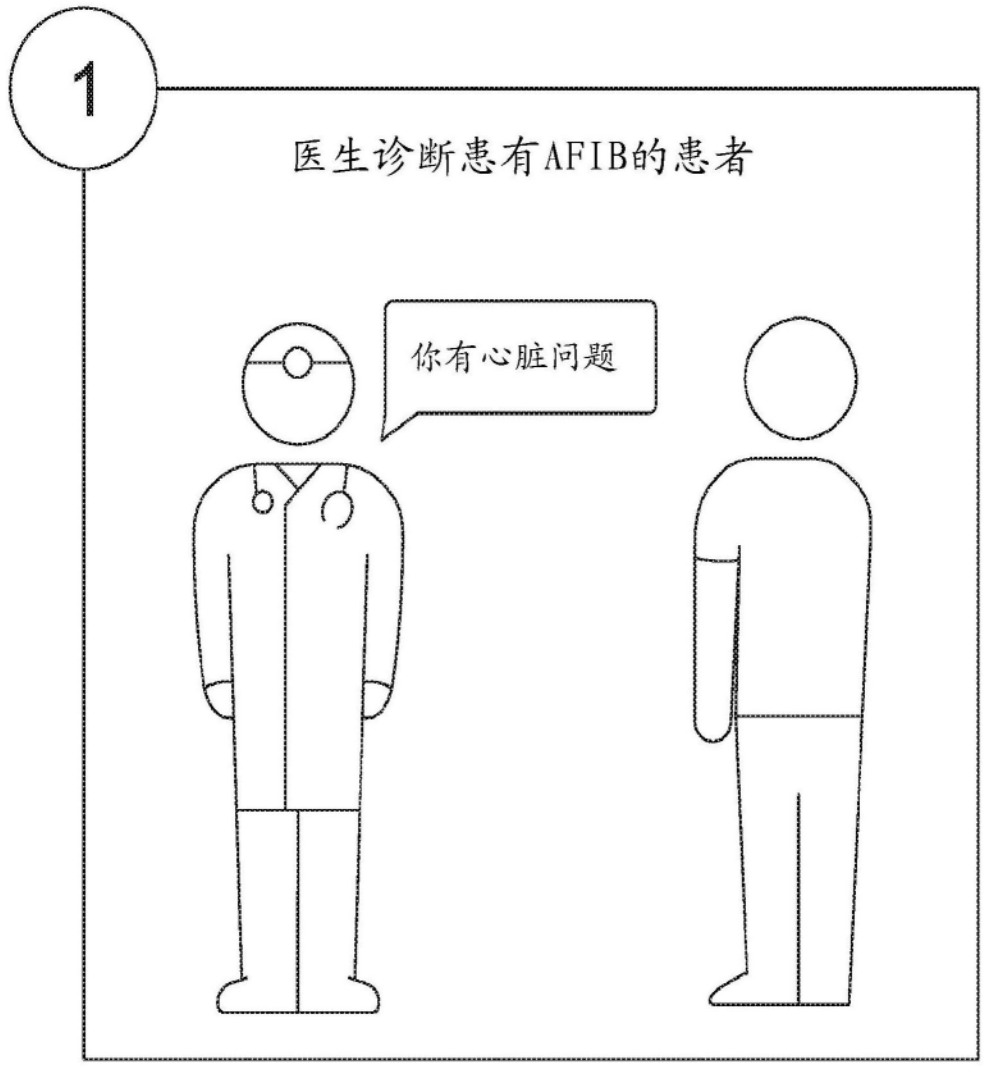


图17

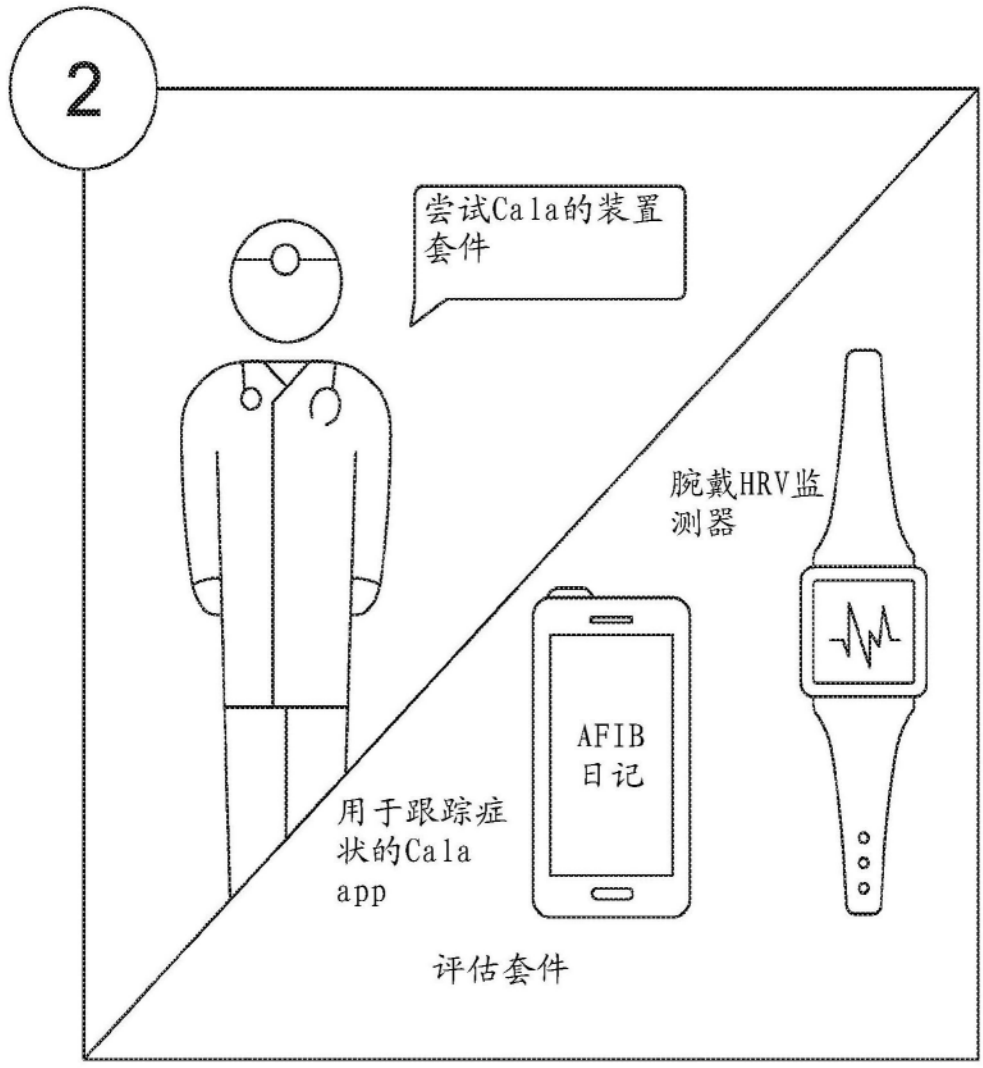


图17(继续)

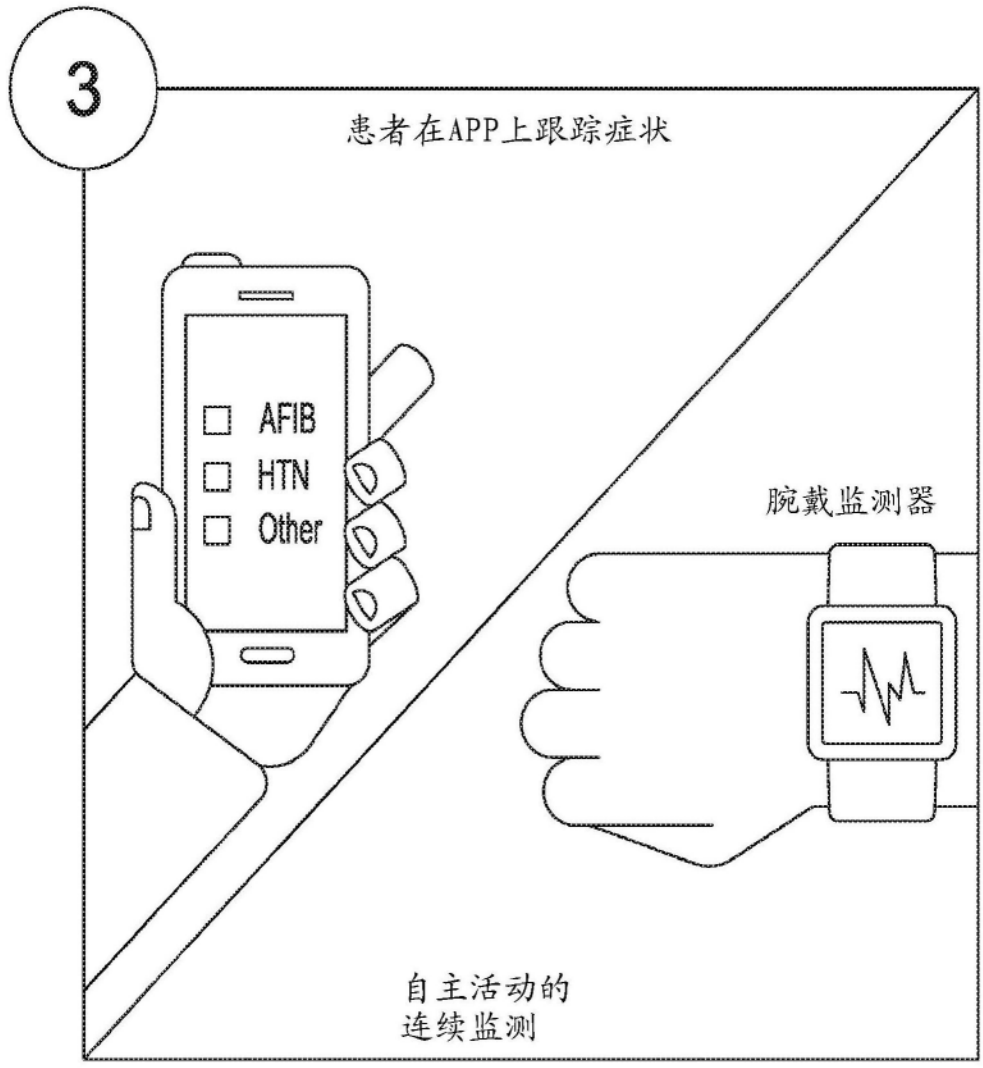


图17(继续)

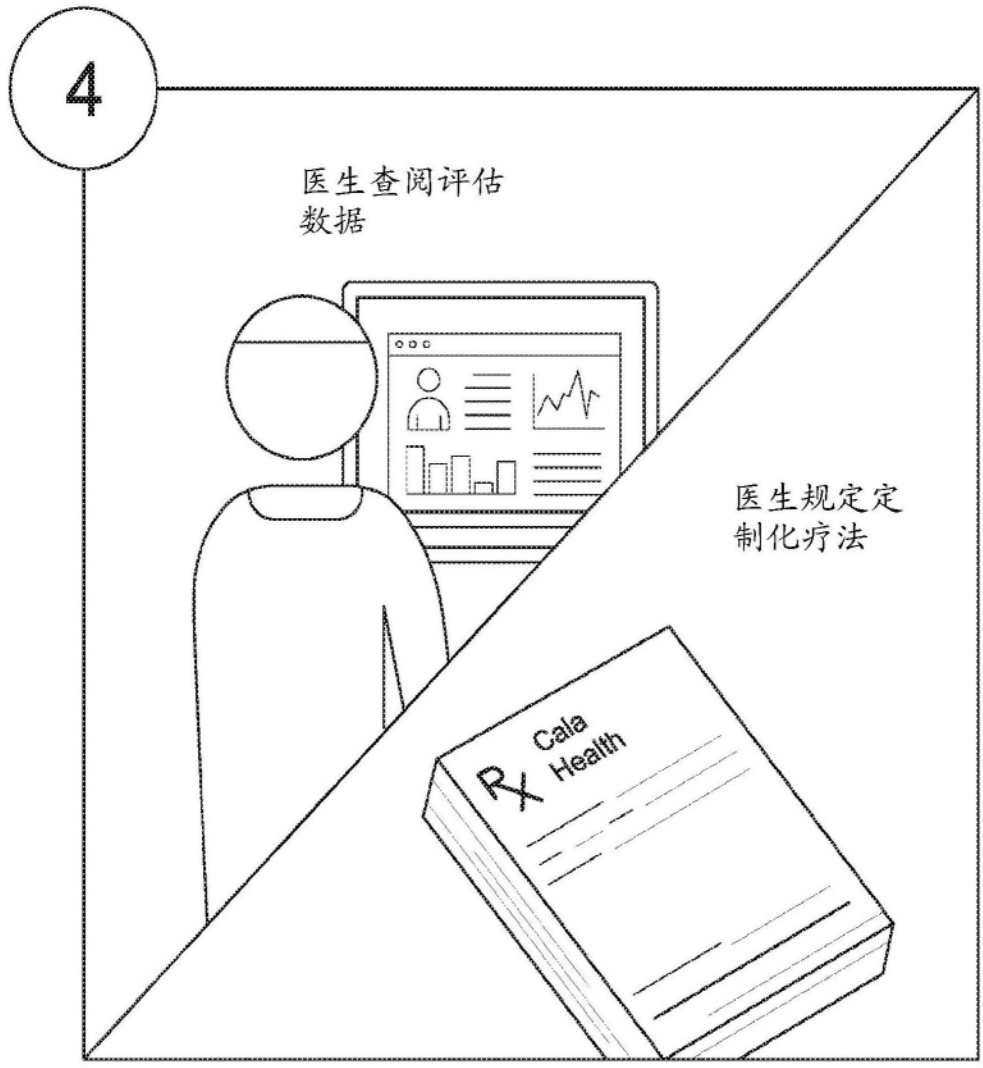


图17(继续)