



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0104189
(43) 공개일자 2022년07월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61N 1/36 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)
A61B 5/024 (2006.01) A61B 5/026 (2006.01)
A61B 5/08 (2006.01) A61B 5/1455 (2006.01)
A61M 21/00 (2006.01) A61N 1/04 (2006.01)
G16H 20/30 (2018.01)

(52) CPC특허분류

A61N 1/36036 (2017.08)
A61B 5/01 (2021.01)

(21) 출원번호 10-2022-7019382

(22) 출원일자(국제) 2020년11월19일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년06월08일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/082688

(87) 국제공개번호 WO 2021/099466

국제공개일자 2021년05월27일

(30) 우선권주장

19383020.5 2019년11월20일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

자나스팀 에스에이알엘

스위스 에팔린게스 1066 루트 데 라 코니시 3 바
이오폴 파크

(72) 발명자

라라야, 이나키

스페인 부르라다 - 나바라 31600 플라자 루벤 벨
로키 4 5씨

로페즈 페르난데즈, 미구엘

스페인 기종 - 아스투리아스 33391 카미노 데 알
바틸로 23

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 광장리앤코

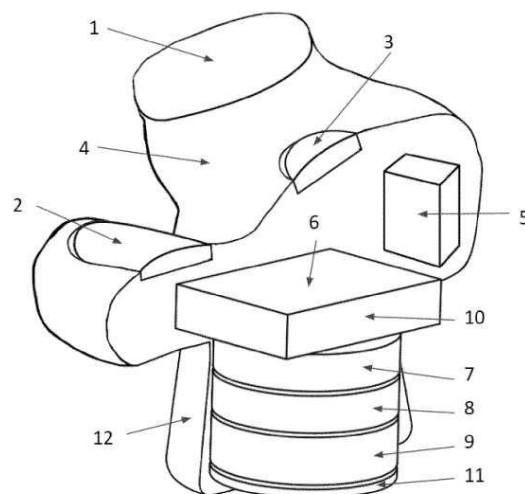
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 귀 신경 자극 장치, 시스템 및 관련 방법

(57) 요약

본 발명은 사용자가 착용할 수 있고 사용자 귀의 미주 신경의 이개 분지(ABVN; Auricular Branch of Vagus Nerve)를 자극하도록 구성된 귀 신경 자극 장치(1)에 관한 것으로: 장치(1)는 이갑개정(cymba) 내 및 이갑개강(cavum conchae)의 공동 내에 각각 위치하도록 설계된 적어도 2개의 전극(2, 3)을 포함하고; 전극(2, 3)은 전압 차이가 그들 사이에 적용될 때 각각 이갑개정 및 이갑개강의 신경 분지를 전기적으로 자극한다. 본 발명은 추가적으로 기재된 귀 신경 자극 장치(1) 및 충전 케이스(13)를 포함하는 귀 신경 자극 시스템에 관한 것으로서, 장치(1)는 내부 배터리(10)를 충전할 수 있고, 장치(1)는 자극 동안 광혈류측정기 또는 바이오센서(5)에 의해 캡처된 데이터를 케이스(13)로 방출하고 클라우드(15)의 전용 플랫폼으로 전송한다. 본 발명은 또한 기재된 귀 신경 자극 시스템의 작동 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61B 5/0261 (2013.01)

A61B 5/14551 (2013.01)

A61N 1/0456 (2013.01)

A61N 1/0476 (2013.01)

A61N 1/36003 (2013.01)

A61N 1/3601 (2013.01)

A61N 1/36021 (2013.01)

A61N 1/36025 (2013.01)

A61N 1/36031 (2017.08)

(72) 발명자

버메조, 페드로 에밀리오

스페인 레가네스 - 마드리드 28914 칼레 과다라마
16

가르시아 데 구르투베이, 이나키

스페인 시주르 메노르 - 나바라 31190 파세오 데
론세스바예스 117

파레, 알베르토

스페인 알콜레지 - 레리다 25660 칼레 메르세 로도
레다 57

명세서

청구범위

청구항 1

이갑개정(cymba) 내 및 이갑개강(cavum conchae)의 공동 내에 각각 위치하도록 설계된 적어도 2개의 전극(2, 3)을 포함하고;

이때, 전극(2, 3)은 각각 이갑개정 및 이갑개강의 신경 분지를 전기적으로 자극하는 것인,

사용자가 착용할 수 있고 사용자의 귀에서 미주 신경의 이개 분지(ABVN)을 자극하도록 구성된, 귀 신경 자극 장치(1)로서,

장치(1)는 이어몰드(4) 및 소형화된 페이스플레이트(12)를 포함하는 무선 이어버드로 구성되고;

전극(2, 3)은 이갑개정 전극(2)이 사용자 귀의 거의 전체 이갑개정 표면을 덮는 넓은-표면 전극이 되도록 사용자의 귀 해부학에 맞춤형된 이어몰드(4)에 배열되고;

소형화된 구성을 갖는 광혈류측정기 또는 바이오센서(5)가 이어몰드(4) 내부에 배열되고;

소형화된 페이스플레이트(12)의 내부에 ITE(In The Ear) 구성 또는 BTE(Behind The Ear) 구성 둘 다를 강성 요소와 가요성 요소를 결합하는 인쇄 회로 기판(PCB)에 구축된 전자 회로(6)의 모든 요소를 통합하는 것

을 특징으로 하는, 귀 신경 자극 장치(1).

청구항 2

제1항에 있어서,

전극(2, 3)은 그래핀, 생체적합성 금속, 무독성 금속, 3D 인쇄용 전도성 생체적합성 잉크 또는 가요성 전도성 생체적합성 중합체로 이루어지고, 이어몰드(4)는 생체적합성 및 바람직하게는 열탄성 재료로 만들어짐에 따라 체온을 획득함으로써 사용자의 귀에 대한 착용감을 향상시키는, 귀 신경 자극 장치(1).

청구항 3

제1항에 있어서,

광혈류측정기 또는 바이오센서(5)는 환경 온도 및 사용자의 온도를 측정하고, 환자 또는 사용자의 귀의 가장 표면에 있는 모세혈관을 통해 순환하는 헤모글로빈 및 옥시헤모글로빈의 양을 추정하기 위해, 이러한 데이터는 심박수, 심박수 변동성(HRV) 및 산소 포화도를 계산하고 사용자 또는 환자의 호흡 단계(호기 또는 흡기)를 감지하는 데 사용되고;

광혈류측정기 또는 바이오센서(5)에 의해 수행된 측정은 임의의 주어진 시간에 각 사용자에게 가장 적합한 전하를 결정하는 데 사용되는,

귀 신경 자극 장치(1).

청구항 4

제1항에 있어서,

전자 회로(6)는

장치(1)의 모든 기능을 제어하는 중앙 회로(7);

배터리(10)에서 공급되는 전압을 높이는 전압 증폭기(8);

충전기 케이스에 위치한 추가 코일에 의해 생성된 자기장을 수신하는 코일(11)에서 생성된 전류를 이용하는 충전기 회로(9);

코일(11)에서 생성된 전류로 재충전 가능한 배터리(10)

를 포함하는, 귀 신경 자극 장치(1).

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

전자 회로(6)는

가변 지속 시간, 강도, 버스트 및 펄스의 빈도, 버스트 당 펄스 수, 펄스 폭 및 펄스 지연 등을 사용하여 자극 패턴을 생성하고;

사용자의 호기와 동기화된 자극 패턴을 생성하고;

각 자극에 가해지는 전하량과 일일-누적 전하량을 조절하고;

무선 연결을 통해 외부 장치와 데이터를 교환하고;

충전 케이스(13)와 데이터를 교환하고;

충전 케이스로 전자기 유도에 의해 배터리(10)를 무선 충전하도록 구성되는,

귀 신경 자극 장치(1).

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

귀 신경 자극 장치에 의해 수행되는 자극은 사용자의 호기-호흡 단계와 동기화되는, 귀 신경 자극 장치(1).

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

전류의 세기, 펄스 폭 및 펄스의 반복 주파수가 가변적인 복수의 자극 프로토콜을 구현하는 것을 특징으로 하고;

자극 프로토콜은 직사각형, 2상, 대칭 및 음과 양의 펄스 사이의 지연을 갖는 파형을 기반으로 하는,

귀 신경 자극 장치(1).

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

자극 프로토콜은 하기 유형:

- 펄스 버스트의 연속 인가로 구성된 BEAT 유형 프로토콜,
 - 사용자가 정지 시간 동안 숨을 들이쉬고 자극 동안 숨을 내쉬도록, 자극 순간과 정지 순간을 결합한 BFS(Breathing Focused on Stimulation) 유형 프로토콜,
 - 사용자의 호기 시에만 자극을 주는 EVANS(Exhalation Vagus Auricular Nerve Stimulation) 유형 프로토콜
- 중 임의의 것인, 귀 신경 자극 장치(1):

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

전극(2, 3)에 인가된 전하량은 필요한 치료 용량에 따라 각 사용자에게 대해 개인화되는, 귀 신경 자극 장치(1).

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

자극의 강도가 설정된 대로 유지되도록 하기 위해, 전극(2 및 3)에 인가된 전압차는 전극이 피부와 접촉하는 임피던스에 대해 실시간으로 조정되는, 귀 신경 자극 장치(1).

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 귀 신경 자극 장치(1); 및

전자기 유도에 의해 무선으로 배터리(10)를 충전하기 위해 사용하지 않을 때 장치(1)가 보관되고, 장치(1)가 자극 동안 광혈류계 또는 바이오센서(5)에 의해 캡처된 데이터를 케이스(13)로 방출하고 클라우드(15)의 전용 플랫폼으로 전송하는 충전 케이스(13)

를 포함하는, 귀 신경 자극 시스템.

청구항 12

제11항에 있어서,

신경 자극 장치(1)가 사용자와 상호작용할 수 있게 하는 스마트폰 애플리케이션을 추가로 포함하는, 신경 자극 장치(1)를 포함하는 귀 신경 자극 시스템.

청구항 13

자극 전 하기 비치료적 단계를 포함하는, 제11항 또는 제12항에 따른 귀 신경 자극 시스템의 작동 방법:

- 사용자가 일련의 개인 데이터를 입력하는 스마트폰 또는 웹용 애플리케이션을 사용하여 시스템에서 계정을 생성하는 단계;
- 시스템이 각 자극 세션에 인가할 초기 전하 값과 최대 일일 전하를 사용자 프로필과 통계 연구에 따라 할당하는 단계;
- 사용자가 애플리케이션에 로그인하고 장치(1)에 연결하여 일련 번호를 사용자 계정과 일치시킴으로써, 장치(1)과 사용자를 연결하는 단계;
- 애플리케이션이 사용자에게 자신의 '지각 및 통증 역치'를 설정하도록 요청하고 애플리케이션은 두 역치를 기반으로 자극이 효과적이면서도 편안하도록 자극 강도가 배치되어야 하는 범위를 설정하는 단계;
- 사용자가 자극 프로토콜을 선택하는 단계.

청구항 14

자극 후 하기 비치료적 단계를 포함하는, 제11항 또는 제12항에 따른 귀 신경 자극 시스템의 작동 방법:

- 장치(1)가 충전 케이스(13) 또는 스마트폰 애플리케이션(14)에 광혈량측정기 또는 바이오센서(5)에 의해 저장된 판독값을 포함하는 세션 데이터를 다운로드하고, 장치(1)의 배터리(10)가 또한 충전되는 단계;
- 충전 케이스(13) 또는 스마트폰 애플리케이션(14)이 각 자극 세션의 데이터를 클라우드로 전송하여, 데이터가 적절하게 분석될 수 있도록 하는 단계;
- 클라우드(15)의 플랫폼이 전송된 세션의 데이터를 저장하는 단계;
- 알고리즘이 각 사용자에게 요구되는 전하량을 최적화하기 위해 모든 데이터를 분석하여 필요할 경우 수정될 수 있도록 하는 단계;
- 심장 활동의 지속적인 모니터링을 위해 추가 알고리즘이 장치에서 얻은 클라우드 플랫폼에서 사용할 수 있는 데이터를 기반으로 스트레스 피크를 방지하는 자극 세션을 권장하는 알림을 앱으로 전송할 수 있는 단계.

청구항 15

비치료적 자극 동안 하기 단계를 포함하는, 제11항 또는 제12항에 따른 귀 신경 자극 시스템의 작동 방법:

- 충전 케이스(13)에서 제거되면 장치(1)를 자동으로 활성화하는 단계;
- 광혈량측정기 또는 바이오센서(5)의 근접검출기가 귀 내부의 정확한 위치를 자동으로 확인하는 단계;
- 정의된 자극 조건에 따라 비치료적 자극을 자동으로 시작하는 단계;
- 사용자의 귀에 입력된 전하량을 자동으로 모니터링하는 단계;

- 지정된 값에 도달하거나 최대 일일에 도달하거나 사용자가 장치(1)를 제거하면 자극을 자동으로 중지하는 단계;
- 광혈량측정기 또는 바이오센서(5)가 사용자의 온도, 헤모글로빈 및 옥시헤모글로빈 판독값을 저장하는 단계.

청구항 16

제15항에 있어서,

비치료적 자극의 자극 조건은 신체적 및 인지적 수행을 향상시키기 위해 사용되는, 귀 신경 자극 시스템의 작동 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

수행 향상은 학습 과정의 개선, 주의력과 집중 기술의 개선, 발산적 사고의 개선, 반응 선택 과정의 향상, 운동 학습의 향상, 운동 부하에 대한 운동 선수의 적응 최적화, 근육 성장의 향상 및 체중 조절 중 임의의 것인, 귀 신경 자극 시스템의 작동 방법.

청구항 18

치료적 자극 동안 하기 단계를 포함하는, 제11항 또는 제12항에 따른 귀 신경 자극 시스템의 작동 방법:

- 충전 케이스(13)에서 제거되면 장치(1)를 자동으로 활성화하는 단계;
- 광혈량측정기 또는 바이오센서(5)의 근접검출기가 귀 내부의 정확한 위치를 자동으로 확인하는 단계;
- 정의된 자극 조건에 따라 치료적 자극을 자동으로 시작하는 단계;
- 사용자의 귀에 입력된 전하량을 자동으로 모니터링하는 단계;
- 지정된 값에 도달하거나 최대 일일에 도달하거나 사용자가 장치(1)를 제거하면 자극을 자동으로 중지하는 단계;
- 광혈량측정기 또는 바이오센서(5)가 사용자의 온도, 헤모글로빈 및 옥시헤모글로빈 판독값을 저장하는 단계.

청구항 19

제18항에 있어서,

치료적 자극의 자극 조건을 사용하여 간질, 만성 스트레스, 당뇨병 전증, 비만, 우울증, 만성 이명, 편두통, 허혈성 뇌졸중 후 재활, 만성 염증 완화, 근육 재생 및 성장, 심실 부정맥, COVID-19와 관련된 호흡기 증상 중 적어도 하나를 치료할 뿐만 아니라, 알츠하이머병 및 기타 치매 유형 환자를 돕기 위한 연상 기억력을 향상시키는 것인, 귀 신경 자극 시스템의 작동 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 연결된 귀 신경 자극 장치에 관한 것이다. 본 발명은 또한 더 높은 효율을 갖고 개인화될 수 있는 귀 신경 자극 장치를 포함하는 귀 신경 자극 시스템에 관한 것으로, 각 사용자 및 각 사용자의 요구사항에 적합하다. 본 발명은 또한 그러한 시스템의 작동을 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

미주 신경(VN)은 가장 긴 뇌신경이며 여러 시스템의 조절과 항상성 유지에 관여한다. 경추 미주 신경 자극(VNS)은 지효성 치료법으로, 1997년 치료 불응성 간질 치료, 2005년 만성 치료 저항성 우울증에 대해 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다. 그러나, 수술 위험과 잠재적 부작용이 그 적용을 제한했다. 이러한 장벽을 극복하기 위해, 일부 비침습적 경피 미주 신경 자극(taVNS) 방법이 개발되어, 목이나 외이에서 경추 VN을 표면적으로 자극했다.

- [0003] 귀에 대한 taVNS의 근거는 귀 영역의 특정 부분이 미주 신경(ABVN)의 이개 분지 전체에 걸쳐 구심성 VN 분포를 갖는다는 점과, 이러한 영역의 전기 자극이 뇌간 및 중심 구조의 VN 경로에서 활동 변화를 생성하여 침습적 VNS와 유사한 조절 효과를 생성할 수 있음을 보여주는 해부학적 연구를 기반으로 한다.
- [0004] 미주 신경은 심박수, 위장 운동 및 분비, 체장 내분비 및 외분비 분비, 간 포도당 생성 및 기타 내장 기능을 제어하여 대사 항상성을 조절한다. 추가적으로, 미주 신경은 병원체의 침입과 조직 손상 동안 선천적 면역 반응과 염증을 조절하는 신경 반사 메커니즘인 염증 반사의 주요 구성 요소이다.
- [0005] TaVNS는 간질, 당뇨병 전증, 우울증, 만성 이명, 편두통, 허혈성 뇌졸중 후 재활, 심실 부정맥, COVID-19와 관련된 호흡기 증상 및 연상 기억력 향상 알츠하이머병 및 기타 치매 유형 환자를 돕기 위해 사용되었다. 그러나, VNS는 원래의 치료적 적용 이상의 이점을 보여주었다.
- [0006] **미주 신경 자극. 신경해부학적 네트워크 개요.**
- [0007] VNS(침습 및 taVNS 모두)의 치료 기전은 중추 신경계에서 노르아드레날린, γ -아미노부티르산(GABA) 및 아세틸콜린(ACh)의 농도 이동에 의해 매개되는 것으로 생각되며, 이는 대뇌 피질에서 신경가소성 변화를 유도한다.
- [0008] 고립로의 핵, 또는 고립로핵(NTS; nucleus tractus solitarius)은 대부분의 구심성 감각 섬유의 수용자이지만, 미주 신경은 또한 동측돌기를 맨아래구역(area postrema), 미주 신경의 등쪽운동핵, 수질망상체, 척수삼차핵으로 보낸다. NTS는 다양한 필수 기능을 위한 중요한 처리 및 중계 중추이므로, 이러한 미주 신경 투사 외에도, 설인두, 안면 및 삼차 신경 및 수많은 뇌 영역의 입력을 통합한다. NTS는 안면핵, 삼차신경핵, 설하핵, 미주 신경의 등쪽운동핵, 의문핵, 상완주위핵, 교뇌, 및 수질의 배쪽 표면에 위치한 호흡 및 심혈관 중추와 같은 뇌의 확산 영역으로 단일시냅스 투사를 보낸다. 추가적으로, 뇌간의 모노아민 핵, LC(locus coeruleus) 및 등쪽핵은, NTS로부터 직접 및/또는 간접 투사를 받는다. 전뇌 및 변연계 구조는 또한 말단 선조의 기저핵, 뇌실주위, 배내측 및 아치형 시상하부 핵, 시상전 및 뇌실주위 시상 핵, 중심 편도체 핵을 포함하는 NTS 투사를 받는다. VNS 후에는, 증가된 GABA 신경 전달 물질 농도가 설명된 경우 뇌 피질도 영향을 받는다.
- [0009] 미주 신경을 자극한 후 수많은 구조의 활동이 해킹되기 때문에, 수많은 신체 및 뇌 기능이 변화하고 그 중 일부는 신체 및 인지 능력을 향상시킬 수 있다. 이러한 변화는 많지만, 회복, 인지 및 운동 능력 향상, 스트레스 조절, 체중 및 체성분 조절의 네 가지 그룹으로 분류할 수 있다.
- [0010] **회복.**
- [0011] 운동의 유익한 메커니즘 중 하나는 규칙적으로 수행할 때 염증이 감소한다는 것이다. 임상 연구에 따르면 꾸준한 운동은 일부 염증성 사이토카인을 감소시키고 이러한 이유로 건강을 증진할 수 있다. 다른 한편, 운동을 거의 또는 전혀 하지 않으면 염증 증가를 촉진한다. 그러나, 높은 수준의 운동은 높은 수준의 염증을 촉진하고 회복에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 엘리트 운동선수에게는 염증 유발 인자와 항염 인자 사이의 균형이 매우 중요하다.
- [0012] 염증은 일반적으로 국부적이고 일시적인 현상이며, 소실된 후 면역 및 생리학적 항상성이 회복된다. 이 반응은 일부 스포츠에서 특히 중요하다. 예를 들어, 역도 선수는 들어올릴 때 근육을 분해하기 위해 일부 염증에 의존한다. 그런 다음 그들은 근육의 재생을 허용하기 위해 휴식을 취하고, 그러면 근육이 점점 더 커지고 강해진다. 따라서, 염증이 정상화될 수 있도록, 무거운 물건을 든 후에 며칠을 쉬거나 다른 신체 부위를 훈련하는 것이 중요하다. 그렇지 않으면, 추가 운동과 염증은 이러한 정상적인 회복을 허용하지 않으며 궁극적으로 근육 손상을 초래할 수 있고 염증이 전신적으로 문제를 일으키기 시작할 수 있다.
- [0013] 급성 염증은 강화를 허용하지만, 만성 염증은 손상을 준다. 이 염증은 대부분의 그러나 특히 가장 까다로운 스포츠와 엘리트 운동선수에서 설명되었다. 철인 3종 경기에서, 한 연구는 테스토스테론 및 테스토스테론:코티솔 비율의 감소와 함께 크레아틴 키나제, C 반응성 단백질, 알도스테론 및 코티솔의 극도로 큰 증가를 설명하였다. 또 다른 연구에서는 이러한 피험자들의 레이스 직후 매개변수를 평가했으며 총 백혈구 수, 골수과산화효소, 다형핵 엘라스타제, 코티솔, 크레아틴 키나제 활성, 미오글로빈, IL-6, IL-10 및 고감도 C 반응성 단백질은 상당히 증가하는 반면, 테스토스테론은 레이스 전에 비해 현저히 감소함을 입증하였다. 또 다른 연구는 철저한 운동이 운동으로 인한 조직/장기 손상과 관련된 전신 염증 반응을 유도한다는 것을 입증하였다. 특히, 마스터 조절 인자인 핵인자(erythroid-derived 2)-유사 2(Nrf2)의 활성화는 전-염증성 유전자 및 항산화 효소 발현 조절에 직접적 또는 간접적으로 관여하는 반면, 핵 인자- κ B(NF- κ B)는 염증유발 유전자 발현을 조절한다.
- [0014] 이 염증 성분은 일주일 이상 지속되며, 이 기간이 지나야만 운동 선수가 완전한 훈련을 계속할 수 있다. 그러나

이러한 회복 기간은 경기 유형(사이클리스트), 챔피언십 기간에 많은 경기를 치르는 것(야구, 축구, 농구) 때문에 또는 결과를 개선하기 위해 더 자주 훈련해야 하기 때문에 대부분의 엘리트 운동선수에게 너무 길다. 따라서, 이러한 회복 기간을 줄이는 전략 개발은 이러한 프로에게 매우 유용할 수 있으며 VNS는 이 시간을 단축하는 역할을 할 수 있다.

[0015] 운동선수의 이러한 만성 전염증 상태는 최근 몇 년 동안 널리 연구되었다. 전염증성 사이토카인은, 케모카인, 활성 산소 종, 질소 중간체 및 기타 염증 분자와 함께 세포의 병원체 제거, 혈관 확장, 호중구 모집, 증가된 혈관 투과성 및 C 반응성 단백질 및 응고 분자와 같은 급성기 단백질의 유도에 결정적으로 관련되어 있다. 이러한 전염증 진행은 일반적으로 IL-10, TGF- β , 가용성 사이토카인 수용체 및 기타 항염증 분자의 방출에 의해 균형을 이루지만, 엘리트 선수에서 일반적으로 발생하는 것처럼, 운동이 빈번하고 강렬할 때 전염증 캐스케이드가 우세하고 전신적 불완전한 근육 회복을 반영하는 가능한 만성 염증이 지속된다.

[0016] 이러한 방해된 면역 조절은 지속적인 전염증성 사이토카인 활성화 및 과도하거나 만성 염증을 유발할 수 있다. 이 상태는 프로 운동선수의 회복을 방해할 수 있을 뿐만 아니라 패혈증, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환 및 기타 염증성 및 자가면역 장애를 포함한 다양한 질병 증후군과 관련될 수 있다. 미주 신경은 염증이 더 이상 필요하지 않을 때 염증 세포와 염증 사이토카인의 방출을 조절하는 데 도움이 될 수 있다.

[0017] 신체 운동에 대한 신체의 적응은 자율 신경계(ANS)의 교감 및 부교감(미주 신경) 분지에 의해 조절되며 일반적으로 박동 변화 편차(beat-to-beat variation)인 심장 박동 변동성(HRV; heart rate variability)으로 측정된다. 미주 신경 활동은 일반적으로 운동 후에 자극되지만, 프로 운동선수의 경우 격렬한 운동을 종료한 후에는 미주 신경 활동이 손상되고 자율신경계 조절이 지연되어 HRV 감소에 반영되는 반면, 맥관구조의 조기 회복인 운동 후 저혈압은 여전히 보존되어 있다. 이는 프로 선수에서 자율 신경계 조절이 손상되고 ANS의 교감 신경이 우세하다는 것을 의미하며, 이는 장기간의 전염증 상태 및 관련 합병증과 관련될 수 있다. 또 다른 연구는 운동선수에게서 이러한 교감신경이 우세하게 나타나는 데 걸리는 시간을 평가했으며, 특히 미주 신경 활동 감소로 인한 상대적 교감신경 우세로의 이동이, 특히 약 8년 동안 프로 수준에서 경쟁한 후에, 명백하게 나타났다는 사실을 확인하였다.

[0018] 일부 저자는 이러한 교감신경 우세와 운동선수에게서 자주 관찰되는 일부 건강 문제 사이의 관계를 확립한다. Aubert, et al, 2001은 HRV가 특히 지구력 훈련을 받은 운동선수에서 만성 운동의 영향을 받고 특히 유산소 운동이 심혈관 위험 프로파일에 유익한 영향을 미칠 수 있다고 결론 내렸다. 그러나, 규칙적인 신체 운동이 심혈관 질환 위험을 분명히 감소시키에도, 장기간의 지구력 스포츠 연습은 심방세동(AF)의 위험 요소로 인식되어 왔다. 다른 한편, Cole et al, 1999는 운동량과 무관하게 전반적인 사망률의 강력한 예측인자로서 단계별 운동 후 첫 1분 동안 심박수의 지연된 감소로 평가되는 감소된 미주 신경 활동을 고려하였고, 감소된 미주 신경 긴장도와 심근 관류 결핍의 존재 및 운동 중 심박수 변화와의 관계를 확립했다.

[0019] VNS는 염증성 질환을 치료하는 효능이 입증되었으며 엘리트 운동선수의 만성 전염증성 질환을 예방하는 것으로 가정된 새로운 전략이다. 사실, VNS는 항염증성 사이토카인 IL-10의 수준을 증가시키고 TNF- α , IL-1 β 및 IL-6과 같은 전염증성 사이토카인과 같은 다른 물질을 감소시킨다. 이러한 특정 전염증성 사이토카인, IL-6, IL-8 및 TNF- α 는 모든 프로 축구 선수에서 상당히 증가한다.

[0020] 최근 몇 년 동안 미주 신경 활동이 만성 염증과 반비례한다는 연구가 점점 더 많아지고 있으며, 이는 면역 반응의 미주 신경 조절이 연령, 성별, 인종, 교육 연수, 흡연, 고혈압 및 백혈구 수를 포함하는 인구통계학적 및 건강 특성과 무관하게 심리사회적 요인을 염증성 질환의 위험에 연결하는 경로를 나타낼 수 있다는 가능성을 높인다. 간질 환자에게 이식 가능한 미주 신경 자극 장치는 말초 혈액에서 TNF- α 의 생성을 억제하는 것으로 나타났다.

[0021] 치료용 VNS는 미주 신경의 원심성 섬유와 구심성 섬유를 모두 활성화한다; 그러나 미주 신경 구심성 자극에 기인하는 효과는 불분명하다. 비록 그들 중 일부는 여전히 논쟁의 여지가 있지만, 여러 경로를 통해 매개되는 것으로 보인다. 첫 번째 경로는 항염증성 시상하부-뇌하수체-부신 축으로 미주 신경 구심성 섬유에 의해 자극되어 코티솔을 감소시킨다. 콜린성 항염증 경로라고 하는 두 번째 경로는 대식세포와의 시냅스 접합부에서 아세틸콜린(ACh)을 방출하는 장 뉴런과 시냅스를 이루는 미주 신경 원심성 섬유를 통해 매개된다. ACh는 대식세포의 α -7-니코틴성 ACh 수용체(α 7nAChR)에 결합하여 TNF- α 의 방출을 억제한다. 마지막 경로는 VN이 비장 교감 신경을 자극하는 비장 교감 신경 항염증 경로이다. 비장 신경 말단에서 방출된 노르에피네프린(노르아드레날린)은 ACh를 방출하는 비장 림프구의 β 2 아드레날린 수용체와 연결된다. 마지막으로, ACh는 α -7-니코틴성 ACh 수용체를 통해 비장 대식세포에 의한 TNF α 의 방출을 억제한다. VN 자극은, 침습적 또는 비침습적 절차로서, 점점 더 빈

변해지고 있으며 만성 염증을 완화시키는 이 요법의 잠재적 효과를 평가하기 위한 여러 임상 시험이 진행 중이다. 사실, 이것은 염증 반응을 제어하기 위한 잠재적인 치료 접근법의 새로운 범위를 제공한다.

[0022] **인지 및 운동 능력 향상.**

[0023] 인지 및 운동 기술은 모든 사람의 일상 생활에서 중요하다. 주의력, 집중력, 기억력, 반응 시간 또는 특정 운동 능력을 개선하는 것은 일부 활동에서 경쟁 우위가 될 수 있다.

[0024] VNS는 특정 뉴로트로핀, 특히 뇌 유래 신경영양 인자(BDNF) 및 기본 섬유아세포 성장 인자(bFGF)의 증가와 관련이 있으며, 이는 성체 쥐 해마의 신경 발생에 영향을 주어, 기억력을 증가시킬 수 있다. BDNF는 뇌 손상에 대한 보호 메커니즘에 역할을 할 수 있으며 특히 격투 스포츠에서 높은 주의력과 집중력의 발생 및 유지에 기여한다. BDNF가 이의 수용체인 TrkB와 VNS에 결합하면 BDNF뿐만 아니라 이의 수용체인 TrkB의 생성을 자극시켜 작용을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

[0025] VNS는 뇌에서 노르에피네프린(NE)을 증가시키는 것으로 알려져 있다. NE는 집중하고 전념하는 데 도움이 될 수 있는 관련 없는 정보의 억제제를 포함하는 인지 제어의 여러 측면을 개선하는 것으로 생각된다. 의사 결정에서 관련 없는 정보를 억제하는 것은 골프, 야구, 농구, 축구 또는 전투와 같은 특정 스포츠 전반에 걸쳐 필수적인 일상 기술이다. 한 연구는 VNS가 산만 방해 간섭을 억제하고 인지 제어를 증가시키는 능력을 개선하는 것을 입증하였다. 또 다른 연구에서는 VNS가 작업 기억 수행을 개선하고, 작업 기억에 의존하는 하위 작업의 오류를 줄였으며 주의를 산만하게 하는 요소에 대한 반응 시간을 증가시키는 것을 입증하였다. 최근 연구에 따르면 만성 VNS는 외국어와 같은 일부 학습 과정을 개선하는 데 사용될 수 있다.

[0026] 사실, 만성 VNS는 주의력과 집중력을 개선하고 건강한 피험자뿐만 아니라 불안성 우울증과 같은 일부 신경 장애에서도 주의를 산만하게 하는 것을 방지한다. VNS가 인가되었을 때, 이 환자들에서 지속적인 임상 및 인지 개선이 나타났으며, VNS 치료 시작 후 1개월 만에 일부 정신 기능이 개선되었다.

[0027] 창의성은 복잡하고 빠르게 변화하는 세상에서 가장 중요한 인지 능력 중 하나이다. 이전 증거에 따르면 GABA는 발산적 사고에 관여하지만 수렴적 사고에는 관여하지 않는다. 결과는 가짜 자극에 비해 활성 taVNS, 향상된 발산적 사고 및 창의성과 관련된 것을 입증한다. 한 연구에 따르면 GABA(taVNS의 가능성 있음)는 높은 선택 요구(확산적 사고)에서 경쟁 옵션 중에서 선택하는 능력을 지원하지만 프로 운동 선수에게도 중요할 수 있는 낮은 선택 요구(수렴적 사고)에서는 지원하지 않는다. 또 다른 연구는 taVNS가 선택 요구가 특히 높을 때 응답 선택 프로세스를 향상시키는 것을 입증하였다.

[0028] 그러나 VNS는 인지 능력뿐만 아니라 운동 능력도 향상시킬 수 있다. 운동 능력 향상은 운동 피질 가소성과 관련이 있다. 사실, 이 운동 피질 가소성은 새로운 기술과 적응을 습득하는 능력과 관련이 있다. 더 높은 운동 가소성은 운동 학습을 향상시키는 것으로 생각된다.

[0029] VNS가 운동 피질에서 이러한 가소성을 증가시키면, 이러한 운동 능력을 개선하는 데 도움이 될 수 있다. VNS가 운동 피질의 가소성을 자극하고 운동 능력을 개선할 수 있다는 가능성에 대한 증거는 없지만, 뇌 손상 환자의 운동 가소성을 개선한 경험은 많다. VNS와 재활 개입은 만성 뇌졸중에서 운동 회복을 개선한다. 이러한 환자의 경우, taVNS와 같은 비침습적 접근 방식은 안전하고, 내약성이 좋으며 잔여 약점이 있는 환자의 운동 기능을 개선한다. 또 다른 연구는 VNS와 재활 요법이 플라시보 그룹과 비교하여 외상성 뇌 손상의 운동 결과를 개선했음을 입증하였다.

[0030] **스트레스 조절.**

[0031] 심리적 스트레스 및 회복 모니터링은 건강, 웰빙 및 성과에 대한 핵심 문제이다. 사람들은 만성 스트레스를 유발하고 정상적인 수행을 방해할 수 있는 다양한 상황과 조건에 자주 노출된다. 이러한 스트레스 상황은 자율 신경계 활동과 호르몬 반응에 영향을 미친다. 사실, Iellamo, et al, 2003은 그들의 연구에서 엘리트 운동선수의 경쟁 스트레스에 반응하여 기능하는 신경과 시상하부-뇌하수체-부신 축의 해리, 그리고 자율 심장 조절을 보존하고 생산성과 수행에 영향을 미치는 동안 경쟁이 스트레스 관련 호르몬의 생리학을 선택적으로 변경할 수 있는 상당한 정도를 지적하였다.

[0032] 만성 스트레스는 수면 부족과도 관련이 있다. Nedelec, et al, 2015는 연구에서 엘리트 축구 선수의 수면 부족이 경기 후 회복 과정의 결과에 해로울 수 있으며, 그 결과 근육 글리코겐 보충 장애, 근육 손상 복구 장애, 인지 기능 변화 및 정신적 피로를 증가시키는 것을 보여주었고, 이는 만성 스트레스를 치료하는 또 다른 이유가 될 수 있으며 이러한 방식으로 회복과 수행 능력을 향상시킬 수 있다.

- [0033] 만성 스트레스는 미주 신경 긴장도 감소, 반응 시간 증가 및 의사 결정 장애와 관련이 있다. 일부 운동 선수는 빽빽한 일정을 소화하고 미주 신경 긴장도를 감소시키고 의사 결정 과정을 손상시키고 반응 시간을 증가시켜 결국 신체적 및 인지적 수행을 손상시킬 수 있는 중요한 심리적 압박을 받고 있다. 만성 미주 신경 자극은 미주 신경 긴장도의 감소를 역전시킬 수 있으므로, 이러한 수행 장애를 역전시킬 수 있다.
- [0034] 미주 신경 긴장도 감소와 만성 스트레스 사이의 이러한 관계는 다른 상황에서도 기록되었다. Zanstra et al, 2006은 정신적으로 힘든 근무일 동안 번아웃과 통제 사이의 작업 수행과 관련 교감-미주 신경 반응 패턴의 차이를 연구했으며 번아웃 그룹이 교감신경-미주 신경 균형에서 교감신경이 우세함을 시사하였다. 번아웃은 노력의 증가를 경험했고 근무 시간이 끝날 때 더 피곤하였다.
- [0035] TaVNS는 단독으로 또는 스트레스에 노출된 후 교감신경을 감소시키고 부교감신경 기능을 향상시켜 자율신경의 조절을 유도하며, 이는 엘리트 운동선수뿐만 아니라 현재 사회에서 상당한 비율의 인구에서 스트레스를 줄이는데 사용될 수 있다. 자율신경의 이러한 조절은 심장의 교감-미주 신경 조절을 평가하는 데 널리 사용되는 간단하고 비침습적인 기술인 심박수 변동성(HRV)의 스펙트럼 분석으로 평가할 수 있다. 부분적으로는 현재 웨어러블 장치의 사용 증가로 인해 그 도입이 증가하고 있다. 만성 스트레스를 받으면, 교감신경계가 과도하게 활성화되어 신체적, 심리적, 행동적 이상을 유발한다. 현재의 신경생물학적 증거는 HRV가 스트레스의 영향을 받고 심리적 건강과 스트레스의 객관적인 평가를 위한 사용을 지지함을 시사한다. 증가된 직업적 스트레스는 감소된 HRV, 특히 감소된 부교감신경 활성화와 관련이 있는 것으로 나타났다. 일부 연구에서는 HRV를 사용한 자율신경계 조절장애에 대해 설명하고, 이러한 자율신경계 변화는 수행 수준과 관련이 있다. HRV의 측정은 훈련에 대한 개인의 적응을 모니터링하기 위한 편리한 비침습적 평가 도구로 종종 고려된다. 미주 신경에서 유도된 HRV 지수의 감소와 증가는 지구력 훈련 요법에 대해 각각 부정적인 적응과 긍정적인 적응을 나타내는 것으로 시사된다.
- [0036] HRV는 훈련 과정을 방해하지 않고 훈련 부하에 대한 선수의 적응을 측정하는 데 사용할 수 있다. 최근 몇 년 동안 점점 더 많은 연구는, 육체적 또는 정신적 피로와 만성 스트레스의 징후로 간주되는 교감신경 우세는 운동선수의 경기력에 해로울 수 있으며, 이러한 방식으로 VNS는 이러한 비정상적인 우세를 되돌릴 수 있음을 입증했다. 사실, 프리시즌 동안 높은 미주 신경 활동을 유지하는 것도 더 나은 결과와 관련이 있다. 과도하게 훈련된 운동선수에서 관찰된 심장 자율신경계 불균형은 HRV의 변화를 의미하고 따라서 심박수 변동성은 운동선수의 과훈련을 감지하는 데 유용한 정보를 제공할 수 있으며 운동선수의 훈련 프로그램을 최적화하기 위한 귀중한 인접 도구가 될 수 있다. 다른 한편, 운동 후 초기의 심박수 회복(HRR)은 주로 부교감신경 재활성화에 의존한다. 따라서 지구력 훈련을 받은 운동선수의 운동 후 초기에 가속된 HRR은 증강된 부교감신경 재활성화에 기인할 수 있다.
- [0037] 만성과 관련된 다른 바이오마커도 그 상태를 치료하는 역할을 보여주는 taVNS에 의해 수정하였다. 타액 알파 아밀라아제와 코티솔은 만성 스트레스를 치료하기 위해 taVNS의 사용을 지원하는 가짜와 비교하여 taVNS를 사용하여 수정하였다.
- [0038] **체중 및 신체구성.**
- [0039] 최근 미주 신경은 체중조절과 근육보존에 관여하고 있다. 장을 지배하는 미주 신경은 신진대사를 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 그것은 장과 뇌 사이의 영양소의 양과 유형에 대한 주변 정보를 전달한다. 영양 상태에 따라, 미주 신경 구심성 뉴런은 음식 섭취를 억제하거나 자극할 수 있는 두 가지 다른 신경화학적 표현형을 나타낸다. 칼로리가 풍부한 식단의 만성 섭취는 말초 신호에 대한 미주 신경 구심성 뉴런의 민감도와 옥시제닉 수용체 및 신경 펩티드의 구성적 발현을 감소시킨다. 미주 신경 구심성 신호전달의 이러한 파괴는 과식과 비만을 유발하기에 충분하다. 나아가, 미주 신경의 신경 조절은 비만 치료에 사용될 수 있다. 비록 메커니즘은 잘 이해되지 않았지만, 미주 신경 자극은 고지방식이에 대한 반응으로 체중 증가를 방지한다. 소규모 임상 연구에서, 우울증이나 간질이 있는 환자에서 미주 신경 자극이 체중 감소를 촉진하는 것이 입증됐으며, 미주 신경 기능 장애는 더 높은 체질량 지수와 관련이 있다. 결론적으로 미주 신경이 비만의 발달에 관여한다는 강력한 증거가 있으며 비만 치료의 매력적인 표적임이 증명되고 있다.
- [0040] 동물 모델에 대한 다른 연구에서는 체질량에 영향을 미치는 미주 신경의 중요성을 강조하였다. 돼지에서, VNS는 체중 증가와 등지방 증가를 약화시켜 허리 지방 깊이/허리 근육 비율을 낮추었다. 쥐에서, VNS는 비만 동물의 음식 섭취를 조절할 수 있다. 이러한 연구는 신경 자극을 매우 효과적인 체중 조절과 연관시킨다. 체중 감소의 이유는 알려져 있지 않지만, 쥐에서 VNS에 의해 유도된 체지방 감소는 중추 및 말초 매개체의 작용으로 인해 발생할 수 있다. VNS와 관련된 감소된 사료 전환 효율은 시상하부 BDNF, 장간막 지방 조직에서 엔도카나비노이드 톤의 하향 조절 및 간에서 지방산 산화의 PPAR α 의존적 증가에 의해 매개될 수 있으며, 이는 공동 작용으로 거

식증 효과와 에너지 소비 증가를 설명할 수 있다.

- [0041] 그러나, 미주 신경은 체중뿐만 아니라 신체구성과 관련이 있으며, 이는 운동 선수에게 또 다른 흥미로운 매개변수인 지방 비율을 조절한다. 사실, 교감신경-미주 신경 불균형은 남성 환자의 근감소증과 관련이 있는 것으로 보인다. 이 아이디어는 VNS가 근육 소모가 있고 말초 교감 신경 유출이 증가한 환자에 대한 치료적 접근이 될 수 있음을 시사한다. VNS는 가짜 VNS에 비해 세포 사멸, 괴사 및 염증 세포 침윤을 유의하게 감소시켰다. VNS 치료는 또한 염증 반응을 감소시키고 산화 스트레스를 완화하며 혈관 내피 기능을 개선하였다.
- [0042] 골격근은 장기간의 운동 후에 상당한 수준의 IL-6을 생성 및 방출하므로 마이오카인으로 고려된다. 다른 한편, 근육도 사이토카인의 중요한 표적이다. IL-6 신호전달은 근육 줄기 세포의 증식 능력 조절을 통한 비대성 근육 성장 및 근형성의 자극과 관련이 있다. IL-6의 추가적인 유익한 효과에는, IL-6을 합성하고 방출하기 위해 능동적으로 수축하는 근육의 능력과 관련된 에너지 대사 조절이 있다. 역설적으로, 위축 및 근육 소모 촉진과 같은 IL-6에 대한 해로운 작용도 제안되었다. IL-6, COX-2 및 uPA와 같은 일부 염증성 사이토카인은 엘리트 운동선수에게서 흔히 볼 수 있는 과훈련에 의해 유도된 골격근 성장 억제에 역할을 할 수 있으며 VNS에 의해 역전될 수 있다.
- [0043] 추가적으로, 근육 재생 및 성장은 IL-10의 손실로 인해 크게 느려진다. IL-10은 생체 내에서 손상된 근육에서 근육 대식세포의 M1 표현형에서 M2 표현형으로의 전환을 조절하는 데 중심 역할을 하며, 이러한 전환은 근육의 정상적인 성장과 재생에 필요하다. VNS는 또한 IL-10 수치를 증가시켜 근육 재생 및 성장에 참여하는 것으로 입증되었다.
- [0044] VN은 또한 근육 성장 또는 손실과 관련된 일부 호르몬의 방출과 관련이 있다. 다른 한편, 테스토스테론 분비는 미주 신경에 의해 조절된다고 생각된다. 동물을 대상으로 한 연구에 따르면 미주 신경절제술을 시행한 오른쪽 쥐에서 테스토스테론 농도가 크게 감소했으며, 테스토스테론에 대한 다양한 반응은 다양한 미주 신경 반응과 관련이 있었다. 따라서, 더 많은 연구가 필요하지만, VNS는 운동 선수가 근육 성장을 증가시키는 데 도움이 될 수 있다. 다른 한편, VN은 인지, 학습 및 기억, 수면-각성 주기, 미각, 보상 행동 및 포도당 대사와 같은 여러 기전과 관련된 호르몬인 그렐린의 분비와 관련이 있다. 이 호르몬은 근육 성장과 분명히 관련이 있는 물질인 성장 호르몬의 분비와도 관련이 있다. 그러나, VNS와 그렐린 및 렙틴 평형 간의 관계는 복잡하며 더 많은 연구가 필요하다. VNS와 IGF-I 농도 사이의 관계도 평가할 필요가 있는데, 이는 이 호르몬이 근육 성장의 핵심 요소이며 IGF-1이 혈장과 수준과 VNS를 낮춤을 시사하는 연구는 단 하나뿐이기 때문이다.
- [0045] US 2012/0035680(A1) 및 WO 2019/014250(A1)은 사용자의 폐 활동을 고려하여 미주 신경의 귀가지의 구심성 섬유를 전기적으로 자극하는 장치가 기재되어 있다 (Respiratory-gated Auricular Vagal Afferent Nerve Stimulation - RAVANS). 자극의 제어는 한쪽에는 자극 전압을 인가하는 2개의 전극에, 다른 한쪽에는 스트레인 게이지가 있는 호흡 벨트에 연결된 전기 회로, 비강 기류 감지기(US 2012/0035680(A1)) 또는 폐 활동과 관련된 전기 신호를 보내는 혈압을 측정하도록 구성된 펄스 센서(WO 2019/014250(A1))를 사용하여 수행된다. 사용자가 여러 장치를 휴대하고 연결해야 한다는 사실은 장치의 사용성을 크게 떨어뜨린다.
- [0046] 이 장치는 미주 신경의 귀 가지의 구심성 섬유 영역에 부착된 두 개의 전극을 포함하며, 여기서 전극은 "전도성 물질로 만든 작은 디스크로 접촉 밴드를 사용하여 환자에게 부착한다. 유사하게, 미리 결화된 원형 또는 구형은/염화은 전극을 사용할 수 있다."로 기재되었다.
- [0047] WO 2019/005774(A1)에는 미주 신경의 귀가지를 포함하는 말초 신경의 경피적 전기 자극 장치가 기재되어 있다. 이 장치는 제어 유닛과 귀 위 또는 귀에 위치할 하우징으로 구성되며, 제어 유닛에 연결된 두 개의 전극이 있으며, 이 하우징은 전극에 인가되는 전류를 조절할 수 있다. 제어 유닛 또는 하우징에는 사용자의 생리적 매개변수를 측정하기 위한 센서가 장착될 수 있으며, 이를 기반으로 자극 매개변수를 조정할 수 있다. 이러한 매개변수에는 심박수 변동성(HRV) 및 산소 포화도가 포함된다.
- [0048] 본 문서는 "환자 귀의 목표 부분과 맞물리는 C자형 단면을 갖는 원통형 인터페이스 부재의 외주에" 위치하는 한 쌍의 전극을 개시한다.
- [0049] 따라서 기재된 장치는 전극 홀더용 표준 기하학 하우징을 사용하며, 이는 인간 귀의 큰 해부학적 가변성으로 인해 자극될 영역과의 접촉이 충분히 양호할 것을 보장하지 않는다. 게다가, 개시된 장치는 표준 전극 기하학을 사용하고 역시 해부학적 가변성으로 인해 접촉이 충분히 넓고 우수한 품질일 것을 보장하지 않는다. 위의 두 가지 특성은 자극을 덜 효과적이고 편안하게 만든다. 다른 한편, 본 문서는 자극이 양극인지 음극인지에 대해 언급하지 않는다. 자극 펄스와 복귀 펄스 사이의 지연 추가도 언급되지 않는다.

- [0050] EP3100764(A1)는 두 개의 전극을 사용하여 이갑개정의 신경 분과만을 자극하는 세르보메드(Cerbomed)의 신경 자극 장치를 보여준다. 그러나, 이 두 전극은 단락을 방지하기 위해 사이에 공간을 확보한 이갑개정에 맞아야 하므로 작다. 다른 한편으로는 사용자의 이갑개정의 다양한 기하학적 구조에 적응하는 데 한계가 있는 표준 지지대에 위치하므로, 많은 경우에 이갑개정과 전극의 접촉이 매우 불량하다. 두 특성 모두 이갑개정의 자극 영역을 매우 작게 만들고 장치의 일반적인 효율성을 감소시킨다. 추가적으로, 장치의 모든 전자장치는 외부(귀강 바깥)에 있으며, 이는 장치 전체를 매우 부피가 크고 사용하기 불편하게 만드는 배선, 연결 등에 대한 상당한 필요성을 의미한다.
- [0051] PCT/EP2015/001279는 EP3100764(A1)의 것과 유사한 신경 자극이기의 자극 패턴을 개시한다. 이는 양의 펄스(양극 자극)로 시작하는 사다리꼴의 비대칭 2상 파동이다. 양극 자극으로 발생하는 탈분극은 음극 자극(파형이 음의 펄스로 시작됨)으로 인한 탈분극의 약 1/7에서 1/3로 추정된다.
- [0052] 이러한 알려진 장치는 신경 말단을 자극하는 수단으로 전류를 사용한다. 그러나, 출원인이 수행한 해부학적 연구에 따르면 귀 부위의 신경 말단은 기계적 및 열적 자극에 각각 반응하는 기계 수용체 및 열 수용체에 대응한다. 따라서, 미세한 접촉이나 진동과 같은 기계적 자극으로 이러한 신경 말단을 활성화하는 것도 가능하며 더 효율적인 장치를 만들고 사용자에게 더 쉽게 적응할 수 있다. 나아가, 알려진 장치는 ABVN의 농도가 높지 않거나 농도가 전혀 없는 영역에서 귀의 신경을 자극하여 비효율적인 장치를 초래한다. 더욱이, 각 사용자에게 맞도록 이러한 장치를 올바르게 개조하는 개인화가 핵심이며, 당업계에 알려진 장치에서는 제공되지 않는다.
- [0053] 본 발명의 목적은 더 높은 효율을 가지며, 착용하기 편안하고 각 사용자 및 각 사용자의 요구 사항에 적응할 수 있도록 개인화될 수 있는 갖는, 이갑개정 및 이갑개강의 신경 분지를 자극하는 웨어러블 연결 귀 신경 자극 장치이다.
- [0054] 본 발명은 또한 본 명세서의 나머지 부분에서 나타날 다른 목적 및 다른 문제의 해결을 목표로 한다.
- 발명의 내용**
- [0055] 전술한 선행 기술에 비추어, 본 발명의 목적은, 첫 번째 양태에 따라, 무선 이어버드 또는 사용자가 착용할 수 있는 귀로 구성되고 미주 신경의 귀 가지(ABVN; Auricular Branch of Vagus Nerve)를 자극하도록 구성된 귀 신경 자극 장치; 이갑개정에 위치하도록 설계된 적어도 하나의 전극과 이갑개강에 다른 전극을 포함하는 장치를 제공하는 것이다. 이갑개정 전극은 이갑개강 전극에 대해 전압 차이가 인가될 때 영역에 존재하는 ABVN을 자극하기 위해 이갑개정의 전체 영역을 사용한다.
- [0056] 바람직하게는, 전극은 그래핀, 티타늄, 니켈 티타늄(니티놀), 백금, 백금-이리듐과 같은 생체적합성 금속, 금과 같은 무독성 금속, 3D 인쇄용 전도성 생체적합성 잉크 또는 해부학적 구조에 적응하는 가요성 전도성 생체적합성 폴리머로 만들어진다. 따라서 환자의 귀에 양호한 편안함과 완벽한 적응을 제공한다.
- [0057] 통상적으로, 귀 신경 자극 장치는 전극이 배열되는 이어몰드를 더 포함하고, 이어몰드는 전극과 자극 구역 사이의 양호한 접촉을 달성하기 위해 사용자의 해부학적 구조에 맞춤화된다.
- [0058] 바람직하게는, 본 발명의 귀 신경 자극 장치는 환자 또는 사용자의 귀의 가장 표면에 있는 모세혈관을 통해 순환하는 헤모글로빈 및 옥시헤모글로빈의 양을 추정하는 광혈류측정기 또는 바이오센서를 추가로 포함하고, 이러한 데이터는 심박수, 심박수 변동성(HRV) 및 산소 포화도를 계산하고 사용자 또는 환자의 호흡 단계(호기 또는 흡기)를 감지하는 데 사용된다.
- [0059] 이 적용에서 장치는 또한 호기 중에 선택적으로 자극할 수 있도록 흡기/호기 단계를 감지하지만, 이는 귀 자체에서 측정을 수행할 수 있도록 하는 광혈류측정기 기술로 수행된다. 후자를 통해 우리는 귀의 외이 내부에 수용할 수 있는 동일한 회로에 자극 회로, 호흡 위상 감지 장치(센서) 및 컨트롤러를 통합할 수 있다.
- [0060] 통상적으로, 광혈류측정기 또는 바이오센서는 사용자의 낮은 심박수(서맥)를 감지하도록 구성되며, 이 경우 장치의 자극은 심장학적 위험을 피하기 위해 중지된다.
- [0061] 바람직하게는, 본 발명의 귀 신경 자극 장치에서, 그것에 의해 수행되는 자극은 사용자의 호기-호흡 단계와 동기화된다.
- [0062] 본 발명의 귀 신경 자극 장치는 통상적으로 BEAT, BFS 및 EVANS의 3가지 유형의 자극 프로토콜을 구현하며, 이들 모두에 가변적인 자극 매개변수가 있다.

- [0063] 바람직하게는, 자극 프로토콜은 직사각형, 2상, 대칭 파형 및 음과 양 펄스 사이의 지연을 기반으로 한다.
- [0064] 바람직한 일 실시양태에서, 자극 프로토콜은 펄스 버스트의 연속 인가로 구성된 BEAT 유형이다.
- [0065] 또 다른 실시양태에서, 자극 프로토콜은 자극 순간과 정지 순간을 결합한 BFS(Breathing Focused on Stimulation; 자극에 초점을 맞춘 호흡)이어서, 사용자는 정지 시간 동안 숨을 들이쉬고 자극 동안 숨을 내쉰다. 이러한 유형의 프로토콜을 사용하면 사용자가 자극에 더 쉽게 주의를 집중할 수 있으므로 명상 효과의 이점을 얻을 수 있다. 또한 호흡 시간을 연장하고 느린 호흡의 이점을 추가할 수 있다. 이러한 방식으로, 프로토콜 BFS는 이완, 명상 및 느린 호흡의 유익한 효과를 추가한다.
- [0066] 또 다른 실시양태에서, 자극 프로토콜은 EVANS(Exhalation Vagus Auricular Nerve Stimulation; 호기 미주 신경 자극) 유형으로, 자극은 역시 사용자의 호기와 동기화되지만 자극기는 호흡 주기를 감지하고 호기 중에만 자극하기 때문에, 사용자의 주의가 필요하지 않다. 이러한 방식으로, 자극기는 호흡과 동기화하여 자극을 담당하기 때문에 사용자는 다른 활동에 주의를 기울일 수 있다.
- [0067] 바람직하게는, 각 자극에서 각 사용자에게 인가되는 전하는 개인화될 수 있다. 처음에는, 각 사용자의 프로필에 따라 전하가 할당되지만 바이오, 센서가 수집한 데이터를 분석하여 주입할 전하를 맞춤화할 수 있다. 자극기는 세션의 설정 전하에 도달하면 자극을 중지하여 인가된 전하를 추적한다. 장치가 초과하지 않도록 제어할 최대 일일 용량을 할당하는 것도 가능하다.
- [0068] 두 번째 목적에 따르면, 본 발명은 귀 신경 자극 장치 및 이 장치가 내부 배터리를 충전할 수 있는 충전 케이스를 포함하는 귀 신경 자극 시스템에 관한 것이며, 여기서 장치는 자극 동안 광혈량측정기에 의해 캡처된 데이터를 케이스로 방출하고 클라우드의 전용 플랫폼으로 보낸다.
- [0069] 통상적으로, 본 발명의 귀 신경 자극 시스템은 사용자가 신경 자극기와 상호작용할 수 있게 하는 스마트폰 애플리케이션을 추가로 포함한다.
- [0070] 클라우드 플랫폼은 또한 시계, 팔찌 또는 반지와 같은 심장 활동을 지속적으로 모니터링하기 위해 장치에서 얻은 데이터를 통합할 수 있다. 이러한 데이터의 분석을 통해, 예를 들어, 사용자 스트레스의 진화 패턴이 어떤 것인지 알 수 있고 높은 피크를 방지하기 위한 개인화된 자극 치료를 정의할 수 있다.
- [0071] 세 번째 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 귀 신경 자극 시스템의 작동 방법에 관한 것이다:
- [0072] 자극 전.
- [0073] - 각 자극 세션에 인가할 전하 값과 각 사용자에게 따른 일일 최대 전하, 설정 단계;
- [0074] - 사용자에게 의한 자극의 지각 및 편안함의 역치 정의.
- [0075] - 사용자에게 의한 자극 프로토콜의 선택;
- [0076] 자극.
- [0077] - 장치가 사용자의 귀에 배열되면, 자극으로 시작하여 세션에 할당된 전하에 도달하거나 최대 일일 전하에 도달할 때까지 계속됨; 자극은 치료적 또는 비치료적 목적을 가질 수 있음.
- [0078] - 자극 동안, 바이오센서는 사용자의 판독값을 저장함;
- [0079] 자극 후.
- [0080] - 자극이 완료되면 장치가 세션 데이터를 충전 케이스에 다운로드하고 장치의 배터리도 재충전됨;
- [0081] - 충전 케이스는 각 자극 세션의 데이터를 클라우드로 전송하여 정보를 적절하게 분석할 수 있음;
- [0082] - 클라우드의 플랫폼은 전송된 세션의 데이터를 저장함;
- [0083] - 알고리즘이 각 사용자에게 요구되는 전하량을 최적화하기 위해 모든 데이터를 분석하여 원하는 경우 수정할 수 있도록 함.
- [0084] - 추가 알고리즘은 심장 활동의 지속적인 모니터링을 위해 장치에서 얻은 클라우드 플랫폼에서 사용할 수 있는 데이터를 기반으로 스트레스 피크를 방지하는 자극 세션을 권장하는 알림을 앱으로 전송할 수 있음.

도면의 간단한 설명

- [0085] 본 발명의 추가 특징, 이점 및 목적은 첨부된 도면과 함께 취해질 때 본 발명의 비제한적인 실시양태에 대한 다음의 상세한 설명을 읽을 때 당업자에게 명백해질 것이다:
- 도 1: 자극을 받을 수 있는 인간의 다양한 귀 부위의 상세도
- 도 2: 본 발명의 바람직한 제1실시양태에 따른 귀 신경 자극 장치의 주요 구성요소를 보여주는 투시도.
- 도 3: 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 바람직한 제1실시양태에 따른 귀 신경 자극 장치의 측면 투시도.
- 도 4: 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 바람직한 제1실시양태에 따른 귀 신경 자극 장치의 환자의 귀에 놓일 위치에서 본 투시도.
- 도 5: 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 바람직한 제1실시양태에 따른 귀 신경 자극 장치의 바닥 위치에서 본 투시도.
- 도 6: 본 발명의 연결된 귀 신경 자극 시스템의 구성요소에 대한 구성도.
- 도 7: 귀 뒤(Behind The Ear; BTE)에 전자 장치가 있는 도 2에 대한 대안적인 구현 모드인, 본 발명의 귀 신경 자극 장치의 투시도.
- 도 8a: 본 발명의 귀 신경 자극 장치의 자극 패턴을 나타내는 그래프.
- 도 8b: 환자의 호기에 동기화된 본 발명의 귀 신경 자극 장치의 자극 패턴을 보여주는 그래프.
- 도 9a: 본 발명의 귀 신경 자극 장치의 인쇄 회로 기판(PCB)의 첫 번째 예시적인 레이아웃으로, 불연속 선은 가요성 부분을 나타내고 연속 선은 강성 부분을 나타냄.
- 도 9b: 인쇄 회로 기판(PCB)의 두 번째 예시적인 레이아웃.
- 도 10: 본 발명의 귀 신경 자극 장치와 선행 기술의 자극 장치를 비교하여 인가된 귀 자극에 의해 유도된 미주 감각 유발 전위(VSEP; 미주 감각 유발 전위)를 보여주는 그래프.
- 도 11: 이갑개정의 표면을 특징짓는 랜드마크와 길이.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0086] 본 발명의 목적은 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이 이갑개정 및 이갑개강 안에 존재하는 ABVN의 자극을 최적화하는, 환자가 착용할 수 있는 연결된 귀 신경 자극 장치(1)다.
- [0087] 본 발명의 귀 신경 자극 장치(1)는 장치(1)가 환자의 귀에 배열되는 바람직한 제1실시양태에 따라 도 2에 도시된 바와 같이 다음 구성요소를 포함한다:
- [0088] - 이갑개정(100% ABVN의 유일한 귀 영역)의 전체 섹션을 차지하는 전극(2). 바람직한 실시양태에서, 이 전극은 ABVN의 활성화를 최대화하기 위해 음극 자극이 인가되는 작업 전극으로 구성된다.
- [0089] - 이갑개강(45% ABVN이 있는 귀 영역)에 전극(3)을 배치한다. 바람직한 실시예에서, 이 전극은 음극 자극에 의해 생성된 전압차를 인가하기 위한 기준 역할을 한다.
- [0090] - 전극은 일반적으로 그래핀, 티타늄, 니켈 티타늄(니티놀), 백금, 백금-이리듐과 같은 생체적합성 금속, 금과 같은 무독성 금속, 3D 인쇄용 전도성 생체적합성 잉크 또는 해부학적 구조에 적응하는 가요성 전도성 생체적합성 중합체를 사용하여 제조된다. 따라서 환자의 귀에 좋은 편안함과 완벽한 적응을 제공한다.
- [0091] - 이어몰드(4): 이 부분은 전극(2, 3)의 위치가 이갑개정 및 이갑개강 자극 최대화에 적절하도록 하기 위해 각각 이갑개정 및 이갑개강 전극(2, 3)의 지지대로 사용된다. 본 발명의 장치(1)에 있는 이 이어몰드(4)의 장점은 사용자의 해부학적 구조에 맞춤 제작되어 각 환자 또는 사용자의 해부학적 구조에 최적으로 맞도록 개인화되고 성형될 수 있다는 점이다. 이어몰드 재료는 생체적합성 및 바람직하게는 열탄성이어서 이어몰드가 체온을 획득함에 따라 사용자의 귀에 대한 착용감을 개선한다.
- [0092] - 광혈류측정기 또는 바이오센서(5): 이 센서는 환경 온도 및 사용자의 온도를 측정하고 장치(1)가 그 또는 그녀에게 배열되면 환자 또는 사용자의 귀의 가장 표면에 있는 모세혈관을 통해 순환하는 헤모글로빈 및 옥시헤모글로빈의 양을 추정하는 역할을 한다. 이러한 데이터는 다른 생물의학적 변수 중에서 심박수, 심박수 변동성(HRV) 및 산소 포화도를 계산하고 사용자 또는 환자의 호흡 단계(호기 또는 흡기)를 감지하는 데 사용될 수 있다.

다.

- [0093] 이 광혈류측정기 또는 바이오센서(5)는 사용자의 매우 낮은 심박수를 감지할 수 있다. 이것이 감지되는 경우 장치(1)는 자동으로 자극을 중지하도록 구성된다.
- [0094] 추가적으로, 센서에 의해 수행된 측정을 통해 미주 신경 활성화를 달성하기 위해 주어진 시간에 각 사용자에게 얼마나 많은 전하가 인가되어야 하는지 알 수 있다. 이것은 당업계에 알려진 다른 기준 장치보다 훨씬 더 높은 효율 수준에 도달하는 자극 치료를 개인화할 수 있게 한다.
- [0095] 더욱이, 광혈류측정기 또는 바이오센서(5)는 또한 장치(1)의 자극을, 미주 신경의 보다 효율적인 활성화를 얻는 것을 목표로 오직 사용자의 호기와만 자동으로 동기화하기 위한 목적으로 착용한 환자 또는 사용자의 호흡 단계(호기 또는 흡기)를 감지할 수 있다.
- [0096] - 전자 회로(6): 귀 신경 자극 장치(1)에는 전자 회로(6)가 장착되어 있어 아래와 같은 기능을 개발할 수 있다.
- [0097] - 전극(2 및 3) 사이에 전압차를 인가하여 가변 지속 시간, 강도, 버스트 및 펄스의 빈도, 버스트 당 펄스 수, 펄스 폭, 펄스 지연 등을 사용하여 자극 패턴 생성.
- [0098] - 사용자의 호기와 동기화된 자극 패턴 생성.
- [0099] - 각 자극에 가해지는 전하량과 일일-누적 전하량 조절.
- [0100] - 무선 연결을 통해 외부 장치와 데이터 교환.
- [0101] - 충전 케이스와 데이터 교환.
- [0102] - 충전 케이스로 전자기 유도에 의해 배터리(10)를 무선 충전.
- [0103] - 페이스플레이트(12): 귀 신경 자극 장치(1)에는 전자 회로(6)를 보호하는 페이스플레이트(12)가 장착되어 있어 사용자의 귀와 충전 케이스(13)에서 장치를 쉽게 장착 및 제거할 수 있다.
- [0104] 더욱이, 외부 충전 케이스(13) 및 외부 클라우드(15)에 대한 장치(1)의 스마트폰용 내부 애플리케이션(14)의 연결은 도 6에 도시된 바와 같이 본 발명에 따른 완전한 귀 신경 자극 시스템을 구성한다.
- [0105] - 충전 케이스(13): 귀 신경 자극 장치(1)는 전자기 유도에 의해 무선으로 배터리(10)를 충전하는 케이스(13)에 사용되지 않을 때 보관된다. 장치(1)는 사용 시 자극 동안 광혈류측정기 또는 바이오센서(5)에 의해 캡처된 데이터를 이 케이스(13)로 방출하고 외부 클라우드(15)의 전용 플랫폼으로 전송한다.
- [0106] - 스마트폰용 애플리케이션: 귀 신경 자극 장치(1)에는 환자 또는 사용자가, 예를 들어 특정 자극 매개변수를 구성하는 것과 같이 신경 자극 장치(1)와 상호 작용할 수 있게 해주는 스마트폰 애플리케이션(14)이 있다. 앱(14)은 클라우드(15)의 전용 플랫폼과 데이터를 교환하여 자극 동안 광혈류측정기 또는 바이오센서(5)에 의해 캡처된 데이터가 전송되는 플랫폼으로 데이터를 교환한다.
- [0107] - 자극 프로토콜: 귀 신경 자극 장치(1)는 복수의 전하-제어 자극 프로토콜을 구현한다. 바람직하게는, 이러한 자극 프로토콜은 음극 자극 프로토콜이다. 전극-피부 접촉의 임피던스에 따라 실시간으로 변화하는 이갑개강 전극(3)에 대하여 이갑개강 전극(2)에 전압차를 인가하여 전하를 주입한다. 인가된 전압 차는 첫 번째 펄스와 두 번째 펄스 사이에 지연이 있는 직사각형의 2상 대칭 파이다(도 8a 참조). 파형의 첫 번째 펄스, 또는 자극 펄스는, 신경 말단에서 활동 전위의 개시와 같은 원하는 생리학적 효과를 이끌어내는 데 사용되며, 두 번째 펄스, 또는 반전 펄스는, 자극 펄스 동안 발생하는 전기화학적 과정을 역전시키는 데 사용된다. 자극 펄스는 양의 펄스(양극 자극)보다 신경 말단의 더 빠른 탈분극을 달성하므로 음(음극 자극)이다. 양극 자극으로 발생하는 탈분극은 음극 자극으로 인한 탈분극의 대략 1/7에서 1/3로 추정된다(Daniel R. Merrill et al. 2004). 따라서, 음극 자극은 신경 말단을 임계값으로 가져오기 위해 더 적은 전류를 요구한다. 자극과 역전 펄스 사이에 지연을 추가하면 임계값을 감소시켜 신경 말단의 활동 전위를 달성하는 데도 기여한다. 그러나, 지연은 자극 펄스에 의해 유발된 패러데이 반응의 산물이 조직 손상을 유발할 수 있는 수준으로 축적되는 것을 방지하기 위해 너무 길어서는 안 된다. 0~150 μ s 사이의 지연 값이 적절한 것으로 고려된다.
- [0108] 자극 프로토콜에는 펄스 버스트가 포함되어 자극 효과를 개선한다. 지속적인 자극에 대한 반응으로 감각 귀의 미주 신경 말단에서 촉발된 활동 전위는 이러한 충동의 리드미컬한 순서보다는 전신 조절이나 뇌 활동에 영향을 미칠 가능성이 적다. 이는 점진적인 자연 감각 정보는 비점진적 임펄스의 점진적인 시간 밀도로 코딩되고, 마찬가지로, 임펄스의 순간 주파수로 코딩되기 때문이다. 다른 한편, 매우 많은 수의 뉴런과 정교한 처리를 가진 뇌

는 단일 또는 수 개의 충동에 합리적으로 반응하지 않고 일련의 충동에 합리적으로 반응할 가능성이 높다. 자극 프로토콜은 초당 1~10개의 버스트를 포함할 수 있다.

[0109] 전류의 강도, 펄스의 폭 및 주파수도 자극 프로토콜에서의 변수이다. 자극 강도는 실험적으로 이 범위에서 사용자에게 편안한 방식으로 신경 말단의 효과적인 자극을 생성하기에 충분하다는 것이 입증되었기 때문에 0과 5mA 사이에서 다양할 수 있다. 펄스 폭은 일반적으로 여기될 섬유의 유형을 결정한다. 즉, 짧은 펄스는 쉽게 여기할 수 있는 두꺼운 섬유만 동원하는 반면 긴 펄스는 두꺼운 섬유와 가는 섬유를 모두 동원한다. ABVN은 주로 섬유 Aβ, Aδ 및 C로 구성된다(Safi et al., 2016). Aβ는 3 내지 6 μm의 직경을 가지며 국소적인 통증, 온도 및 접촉을 전달한다. C형은 직경이 0.4 내지 1.2 μm이고 확산성 통증과 온도를 전달한다. 자극에서는, Aδ 나 C가 아닌 Aβ를 활성화시키는 것이 바람직하므로, 자극 펄스는 짧아야 한다. 50 내지 250 μs 사이의 값이 적절할 수 있음이 증명되었다. 자극의 또 다른 중요한 매개변수는 초당 펄스 수 또는 빈도로, 값에 따라 한 유형 또는 다른 유형의 섬유가 활성화되기 때문이다. 자극 프로토콜의 주파수 변화 범위는 1 내지 30Hz이다.

[0110] 다른 자극 프로토콜은 개념적으로 세 가지 양식으로 그룹화할 수 있다:

[0111] - 환자의 호흡을 고려하지 않은 BEAT 프로토콜.

[0112] - 사용자가 호흡 리듬을 수용할 수 있도록 지침을 설정하는 BFS 프로토콜.

[0113] - 장치가 사용자의 흡기와 호기를 자동으로 감지하고 호기 동안에만 자극하는 EVANS 프로토콜.

[0114] BEAT 유형 프로토콜은 위의 범위 내에서 가변 매개변수로 펄스 버스트를 인가한다(도 8a 참조). BSF 및 EVANS 프로토콜도 가변 매개변수가 있는 펄스 버스트를 인가하지만 사용자 호기 동안에만 인가된다(도 8b 참조). BSF에서 사용자가 호기를 자극의 순간에 맞게 조정하고 EVANS에서는 장치가 호기를 감지하고 자극을 이와 동기화한다.

[0115] 본 발명의 귀 신경 자극 장치(1)는 광혈량측정기 또는 바이오센서(5) 덕분에 사용자가 숨을 내쉴 때 감지하도록 구성된다. 자극 세션의 지속 시간은 세션에 할당된 전하(분량)와 사용자가 선택한 자극 강도에 따라 다르다. 처음에는, 각 사용자의 프로필에 따라 전하가 할당되지만, 바이오센서(5)에 의해 캡처된 데이터 분석을 기반으로 인가할 전하를 맞춤화할 수 있다. 자극기는 세션의 설정 전하에 도달하면 자극을 중지하여 인가된 전하를 추적한다. 장치가 초과하지 않도록 제어할 최대 일일 용량을 할당하는 것도 가능하다.

[0116] 본 발명의 귀 신경 자극 장치(1)는 도 2 내지 5에 나타난 바와 같이, 바람직한 실시양태에 따라 기재되었다: 이 실시양태에 따르면, 장치(1)의 전자 장치는 사용자 귀 안(ITE; In The Ear)에 위치한다. 그러나, 본 발명의 장치(1)의 다른 가능한 실시양태는 도 7에 나타난 바와 같이, 사용자의 귀 뒤에(BTE; Behind The Ear) 배치되도록 장치를 구성하는 것이다. 장치의 구성요소는 바람직한 구성(도 2 내지 5에 표시됨)과 동일하지만 구성이 달라 장치를 사용자의 귀 뒤에 배열할 수 있다. 이렇게 하면, 장치의 전자 부품이 사용자의 귀 뒤에 배열되어 외부에서 보이지 않는다. 더욱이, 사용자는 이 BTE 구성이 매우 편하다.

[0117] 본 발명의 장치의 전자 회로(6)는 각각 다른 예시적인 레이아웃을 도시하는 도 9a 및 9b에 도시된 바와 같이, 강성 부품과 가요성 부품을 결합하는 인쇄 회로 기판(PCB) 상에 설치된다. 부품은 도 2 내지 5의 ITE(귀 안; In The Ear) 구성 및 도 7의 BTE(귀 뒤; Behind The Ear) 구성 둘 다를 페이스플레이트(12)에 삽입될 수 있는 어셈블리를 형성하도록 적층될 수 있다. 전자 회로(6)는 다음 요소로 구성된다:

[0118] ● 스마트폰과 충전기 케이스의 통신, 자극 패턴의 생성 및 피부-전극 접촉 임피던스에 따라 전극(2 및 3)에 인가되는 전압차의 조정 등 기기의 모든 기능을 제어하는 중앙회로(7).

[0119] ● 배터리에 의해 공급되는 전압을 주어진 시간에 필요한 전압 차이를 전극(2 및 3)에 인가하는 데 필요한 수준으로 높이는 전압 증폭기(8).

[0120] ● 코일(11)에서 발생하는 전류를 이용하는 충전기 회로(9).

[0121] ● 코일(11)에서 생성된 전류로 재충전이 가능한 배터리(10).

[0122] ● 충전기 케이스에 위치한 코일이 생성하는 자기장을 받아 전류를 발생시켜 배터리를 재충전하는 코일(11).

[0123] 도 10은 a) 미주 신경 말단이 없는 엽에서, b) 하나는 이갑개강 안의 작업 전극으로, 다른 하나는 이갑개강 안의 상대 전극으로 사용되는, 2개의 큰 전극을 갖는 본 발명의 대상의 전극 배열에 따르고, c) 이갑개강에 2개의 작은 전극이 있는 세르보메드(Cerbomed) 자극기(EP3100764에 개시된 선행 기술 장치에 해당)의 전극 배열에 따

라, 인가된 귀 자극에 의해 유도된 미주 감각 유발 전위(VSEP)를 보여준다. 전기 ABVN 자극을 통한 미주 감각 유발 전위(VSEP) 및 원거리 전위로서 두피 위에서 EEG 전극으로 측정하는 것은 미주 신경 반응을 평가하는 또 다른 방법인 것으로 입증되었다(Fallgatter AJ et al, 2003, Lewine JD. et al., 2019). 그래프는 국제 10-20 EEG 측정 시스템의 C3-F3 지점 사이의 신경 전기 활동을 측정하여 얻은 것이다. 신경 활동은 귀의 전기 자극에 대한 응답으로 고립로(NTS)의 핵에서 생성된 시냅스 후 전위에 의해 생산된다(도 1b 참조). 표시된 그래프는 최소 50개의 전기 자극 펄스를 인가한 후 신경 반응(미주 신경 감각 유발 전위-VSEP)을 평균화하여 얻은 것이다. VSEP의 진폭은 자극의 효과를 나타낸다. 26명의 지원자의 측정에서 얻은 결과는 본 발명에 표시된 대로 수행된 자극이 세르보메드(Cerbomed)(선행 기술)의 자극에 의해 생성된 것보다 2.9배 더 큰 진폭을 갖는 미주 신경 유발 전위를 생성함을 나타낸다.

[0124] 본 발명의 귀 신경 자극 장치(1)는 하기에 설명되는 바와 같이, 특히 안전성, 효율성, 편안함, 사용성 및 개인화와 관련하여 당업계에 공지된 다른 신경 자극 장치에 대한 몇 가지 이점을 제공한다:

[0125] **안전성.** 자극기(1)에 포함된 광혈류측정기 또는 바이오센서(5)는 매우 낮은 심박수를 예상하고 자극을 중지하여 위험한 상황을 예방할 수 있도록 한다. 다른 한편, 회로(6)는 사용자에게 유입되는 일일 전하를 추적하여, 한도를 초과하는 것을 방지한다. 그것은 또한 전극이 피부와 접촉하는 임피던스에 따라 전극(2 및 3)에 인가되는 전압차를 실시간으로 조정하여, 전기충공과 같은 효과로 인해 임피던스가 급격히 떨어지면 인가 전류가 위험한 한계까지 상승하는 것을 방지한다.

[0126] **효율성.** 미주 감각 유발 전위로 수행된 연구는 이갑개정 전체를 덮는 하나의 전극(전극(2))과 이갑개강의 다른 전극(전극(3))을 사용한 자극이 이갑개정에 위치한 두 개의 전극을 사용한 자극보다 3.9배 더 큰 미주 신경 활성화와 관련된 뉴런 반응을 얻는다는 결론을 내렸다. 그 이유 중 하나는 이갑개정에 두 개의 전극(100% 미주 신경 점유)이 있는 경우 두 전극 사이에 최소한의 간격이 있어야 하므로 이갑개정의 전체 표면이 잘 사용되지 않기 때문이다.

[0127] 일반적으로 전체 귀의 해부학과 마찬가지로, 이갑개정의 표면은 매우 가변적이다. 326명의 지원자를 대상으로 수행한 인체 측정 연구(Wonsup Lee, et al, 2018)에서 상방 이갑개강과 전방 이갑개정(SC-AC) 사이, 후방 외이와 전방 이갑개정(PC-AC) 사이의 길이가 측정되었다(도 11 참조).

[0128] 결과는 다음과 같다:

길이	연령대			
	20s (n=133)	30s (n=73)	40s (n=55)	50s (n=57)
상방 이갑개강에서 전방 이갑개정(SC-AC)	6,3 ± 1,5 mm	6,3 ± 1,7 mm	6,4 ± 1,3 mm	6,6 ± 1,4 mm
후방 외이에서 전방 이갑개정(PC-AC)	16,3 ± 2,0 mm	15,8 ± 1,9 mm	15,4 ± 1,6 mm	14,9 ± 1,7 mm

[0129]

[0130] 성별 차이 측면에서, SC-AC 및 PC-AC의 평균 길이는 남성이 여성보다 길며, 전자는 18%, 후자는 7%만큼이다.

[0131] 본 발명의 귀 신경 자극기(1)는 이갑개정의 자극을 최대화하도록 설계되었다. 본 명세서에서 '사용자 귀의 거의 전체 이갑개정 표면을 덮는 넓은-표면 전극'이라는 용어를 사용할 때, 그것은 이갑개정 표면의 75% 이상을 차지하는 전극(2)을 의미한다. 따라서 인체 측정 기준과 위의 표에 표시된 수치를 고려하여 전극(2)의 표면은 사용자의 연령, 성별, 크기 등의 변수에 따라 25mm²에서 45mm² 사이의 표면을 갖는다.

[0132] 전극(3)은 45%가 자극되는 미주 신경 말단인 이갑개강에 위치한다.

[0133] 전극(2)과 전극(3)은 전극과 자극될 영역 사이의 가능한 최상의 접촉 품질을 보장하기 위해 사용자의 해부학적 구조에 맞춤화된 이어몰드(4)에 배치된다.

[0134] 다른 한편, Merrill, et al, 2005에 따르면 음극 자극(자극 펄스가 음수)은 양극 자극보다 3 내지 7배 더 효과

적이며 자극 펄스와 반전 펄스 사이에 지연을 추가하면 조직 손상이 감소하고 자극의 효과를 개선한다.

- [0135] 본 발명의 귀 신경 자극기 장치(1)는 전극(2)(이갑개정)에 음극 자극 패턴과 자극 펄스와 반전 펄스 사이의 지연을 구현한다(도 8a 참조).
- [0136] 추가적으로, 장치(1)는 자극이 사용자의 호기와 동기화되어 부교감 신경 활성화를 향상시키는 BSF 또는 EVAN 프로토콜을 실행할 수 있다. 호기 동안, 동맥 압수용기의 활성화는 신경근(NTS; Nucleus Tractus Solitarii)의 2차 뉴런의 흥분을 유발하며, 이는 차례로 전운동성 심장미주 신경 뉴런의 발화율을 증가시킨다. 또한, 흡기 동안, NTS는 수질의 배쪽 호흡 핵으로부터 억제 입력을 받아, 호흡 부비동 부정맥(RSA; respiratory sinus arrhythmia)을 유발할 수 있는 심장미주 신경 유출을 감소시킨다. 등쪽 수질 미주 신경 계통은 호흡과 함께 작동하므로, 호흡의 호기 단계에 대한 미주 신경 구심성 자극을 차단하면 ABVN 자극과 심장 미주 신경 조절에 미치는 영향이 최적화된다.
- [0137] 편안함. 경피적 전기 자극은 전류 밀도(단위 면적당 전류의 양)가 너무 높을 때 육신거리는 느낌을 생성한다. 이 불쾌한 감각을 피하는 방법은 전류를 넓은 접촉면에 고르게 인가하는 것이다. 이를 달성하기 위해, 본 발명의 장치(1)는 각각의 사용자를 위해 형상이 맞춤화된 이어몰드(4)에도 배치되는 넓은 표면 전극을 사용한다. 이 방식으로, 전극과 자극영역 사이의 접촉영역이 넓고 품질이 좋아 전류가 어느 지점에 과도하게 집중되지 않고 흐를 수 있다.
- [0138] 사용성. 현재 당업계에 알려진 대부분의 귀 신경 자극기는 귀의 일부에 전압차를 인가하는 액세서리가 케이블로 연결되어 있는 대형 발전기로 구성되어 있다. 세트의 부피와 무게는 휴대성을 제한하고 결과적으로 사용 가능성을 제한한다. 그러나, 본 발명의 귀 신경 자극 장치(1)는 착용하기 편한 작고 가벼운 장치로 개발되었다. 더욱이, 무선 이어버드 또는 귀고리로 구성되어 사용자가 친숙한 제품으로 인식하므로 사용의 채택이 매우 간단하다. 이와 관련하여, 소형화된 페이스플레이트(12)가 내부에 다른 장치 또는 시스템과 무선으로 연결할 수 있는 인쇄 회로 기판(PCB)에 구축된 전자 회로(6)의 모든 요소를 통합한다는 기술적 특성을 강조하는 것도 중요하다.
- [0139] 개인화. 본 발명의 귀 신경 자극 장치(1)는 다음에 설명될 바와 같이 2가지 유형: 해부학적 및 치료적 맞춤화를 포함한다:
- [0140] ● 해부학적 맞춤화는 사용자의 귀에 닿는 모양을 맞춤화하는 것으로 구성된다. 이를 달성하기 위해, 사용자의 귀에서 샘플을 채취한 다음 스캔한다. 또 다른 옵션은 사용자의 귀를 3D로 직접 스캔하는 것이다. 두 옵션에 의해 생성된 3D 형상은 전자 회로(6)와 함께 페이스플레이트(12)가 추가되고, 자극 장치(1)가 제조되는 맞춤형 이어몰드(4)를 생성하는 데 사용된다.
- [0141] ● 치료적 개인화는 사용자의 호흡과 동기화된 방식으로 자극에 의해 도입된 전하 및 사용자의 호흡과 자극할 가능성을 개인화하는 것으로 구성된다 (EVANS/BFS 프로토콜).
- [0142] 추가적으로, 사용자가 시계, 팔찌 또는 반지와 같은 심장 활동을 지속적으로 모니터링하는 장치의 데이터를 통합하는 경우, 이러한 데이터를 분석하면, 예를 들어, 사용자의 스트레스 변화 패턴을 파악하고 높은 피크를 방지하기 위한 개인화된 자극 치료를 정의할 수 있다.
- [0143] 본 발명의 귀 신경 자극 장치(1)는 연결된 장치이며, 두 경로를 통해 연결된다. 다른 한편, 스마트폰용 애플리케이션에 무선으로(예: 블루투스를 통해) 연결할 수 있으며, 이는 차례로 클라우드의 소프트웨어에 연결된다. 다른 한편, 충전 케이스(13)는 광혈량측정기 또는 바이오센서(5)에 의해 포착된 데이터를 포함하는 자극기 사용 데이터를 전송할 수 있도록 클라우드의 소프트웨어에 연결된다.
- [0144] 더 넓은 의미에서, 앞서 기재된 바와 같이, 본 발명은 설명된 귀 신경 자극 장치(1), 외부 충전 케이스(13), 및 올바른 연결 및 매개변수화를 위한 클라우드 소프트웨어에 대한 장치의 내부 애플리케이션 연결을 포함하는 귀 신경 자극 시스템에 관한 것이다.
- [0145] 본 발명에 따른 귀 신경 자극 시스템의 작동 방법은 여러 단계를 포함하며, 이제 상세하게 기재된다.
- [0146] 자극 전.
- [0147] 1. 사용자는 스마트폰 또는 웹용 애플리케이션을 사용하여 시스템에 계정을 생성한다. 등록을 위해, 사용자는 일련의 개인 데이터를 요청받는다.
- [0148] 2. 시스템은 사용자 프로필에 따라 각 자극 세션에 인가할 초기 전하 값(치료 용량 또는 비치료 용도의 기준

값)과 최대 일일 전하를 할당한다. 자극전하의 초기값과 최대 일일 전하량은 통계적 연구에 기초하여 할당된다. 그러나 자극기가 사용됨에 따라 광혈량측정기 또는 바이오센서(5)에 의해 캡처된 데이터 분석을 통해 이러한 값을 맞춤화할 수 있다.

[0149] 3. 등록이 완료되면, 사용자는 애플리케이션에 로그인하고 장치(1)에 연결하여 일련 번호를 사용자 계정과 일치시켜 장치(1)가 사용자와 연결된다.

[0150] 4. 애플리케이션은 사용자에게 '지각 및 통증 역치'를 설정하도록 요청한다(이는 나중에 변경할 수 있음). 통증 역치는 Aβ 유형 섬유가 자극되고 Aδ 및 C 유형 섬유가 자극되기 시작했음을 나타낸다. 두 역치 값으로, 애플리케이션은 자극이 효과적이면서도 편안하도록 자극 강도가 배치되어야 하는 범위를 설정한다. 사용자는 이제 앱에서 설정한 범위 내에서 가장 편안한 자극 강도를 선택할 수 있다. 이 강도 값은 사용자가 원할 때마다 수정할 수 있지만, 항상 앱에서 설정한 범위 내이다.

[0151] 5. 사용자는 사용 가능한 자극 프로토콜(BEAT, BFS 또는 EVANS 유형)에서 자극 프로토콜을 선택한다. 앱은 선택한 프로토콜의 데이터를 장치(1)로 전송한다. 이제부터 자극기는 스마트폰에 연결할 필요 없이 자율적으로 작동할 수 있다. 이것은 사용자가 자극 프로토콜이나 자극 강도를 변경하려는 경우에만 필요하다.

[0152] 자극.

[0153] 1. 사용자가 충전 케이스(13)에서 장치(1)를 꺼내면, 케이스(13)에 연결된 마그네틱 스위치에 의해 장치(1)를 감지하여 활성화된다. 또한 광혈량측정기 또는 바이오센서(5)의 근접검출기 덕분에 귀 안에 있을 때를 감지한다. 자극기가 사용자의 귀에 잘 배치되어 전극과 자극 구역의 접촉 임피던스가 좋은 경우, 장치(1)가 정의된 자극 조건에 따라 자동으로 자극하기 시작한다. 자극은 치료적 또는 비치료적 목적을 가질 수 있다.

[0154] 2. 장치 (1)은 사용자의 그것이 귀에 삽입하는 전하를 추적한다. 지정된 값(치료 용량 또는 비치료 용도의 참조 값)에 도달하면, 자동으로 중지된다. 또한 최대 일일 한도에 도달하거나 사용자가 장치를 제거하면 중지된다(이는 광혈량측정기(5)의 근접검출기에 의해 감지됨).

[0155] 3. 자극 동안, 광혈류측정기 또는 바이오센서(5)는 사용자의 온도, 헤모글로빈 및 옥시헤모글로빈 판독값을 저장한다.

[0156] 자극 후.

[0157] 1. 자극이 완료되면, 장치(1)는 세션 데이터(요일 및 시간, 자극 시간, 자극 매개변수 및 바이오센서 데이터)를 충전 케이스(13) 또는 스마트폰 애플리케이션(14)에 다운로드하고 다음 세션을 준비한다. 또한 장치(1)의 배터리(10)가 케이스(13)에서 무선으로 충전된다.

[0158] 2. 충전 케이스(13) 또는 스마트폰 애플리케이션(14)은 각 자극 세션의 데이터를 클라우드로 전송하여, 정보를 적절하게 분석할 수 있다.

[0159] 3. 클라우드의 플랫폼은 전송된 세션의 데이터를 저장한다.

[0160] 4. 알고리즘은 모든 데이터를 분석하여 각 사용자에게 필요한 전하량을 최적화한다. 변경하기로 결정되면, 플랫폼은 새로운 값을 애플리케이션에 전송하여 이러한 새로 수정된 값으로 다음 자극이 수행되도록 한다.

[0161] 5. 사용자가 시계, 팔찌 또는 반지와 같은 심장 활동을 지속적으로 모니터링하는 장치에서 얻은 클라우드 플랫폼에서 사용할 수 있는 데이터를 가진 경우, 추가 알고리즘은 스트레스 피크를 방지하는 자극 세션을 권장하는 알림을 앱에 보낼 수 있다.

[0162] 본 발명이 바람직한 실시양태를 참조하여 설명되었지만, 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 당업자에 의해 많은 수정 및 변경이 이루어질 수 있다.

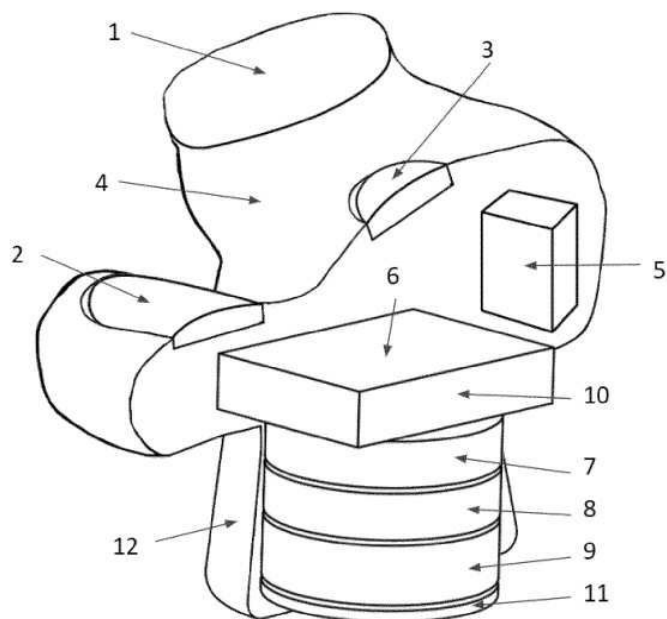
[0163]

도면

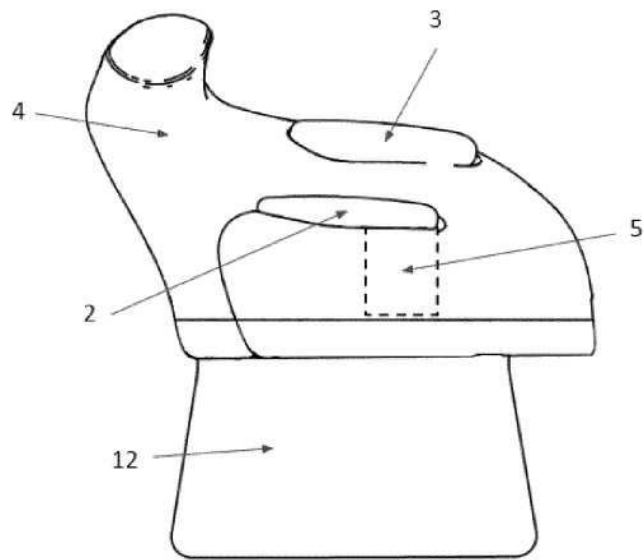
도면1



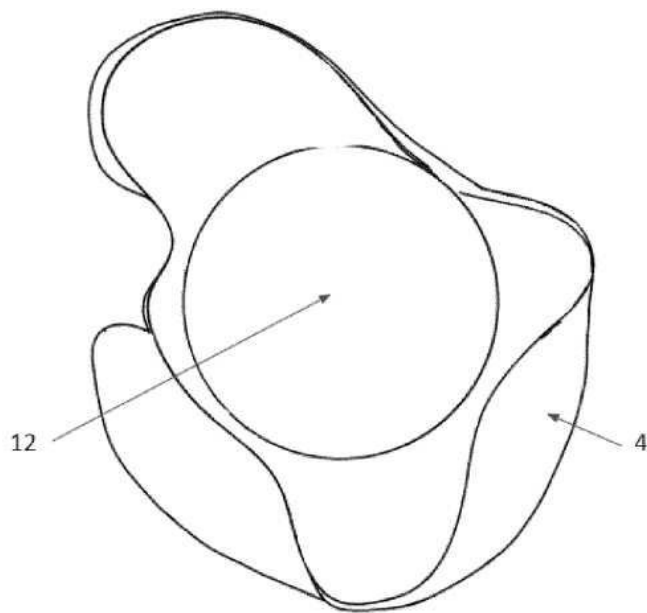
도면2



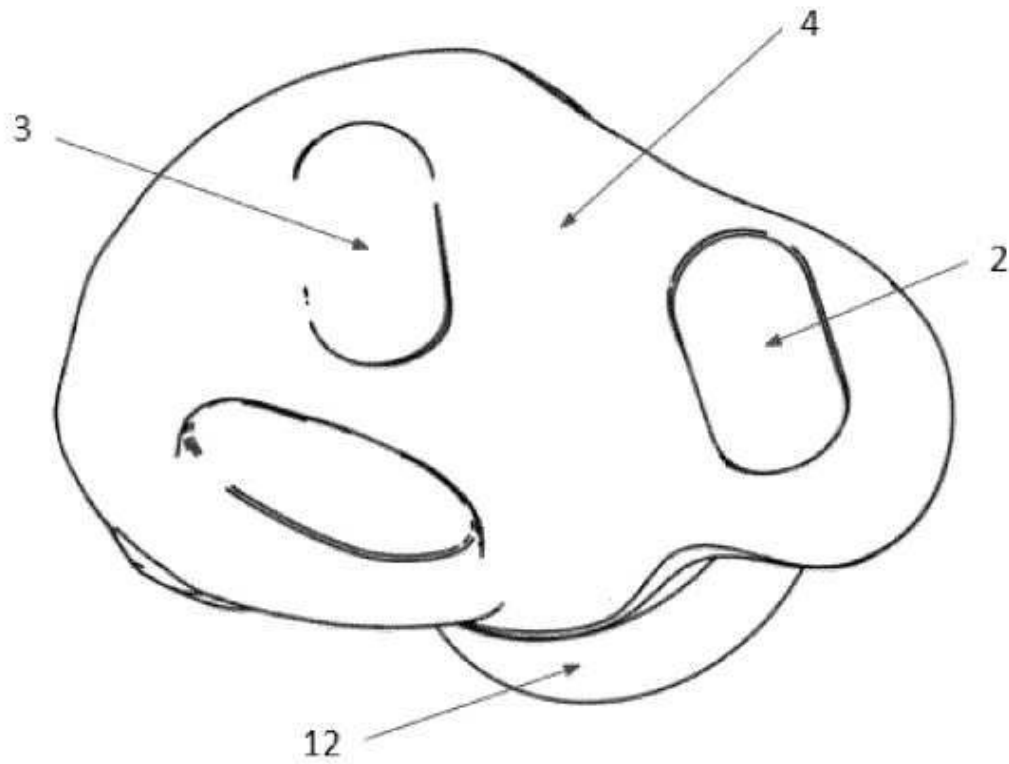
도면3



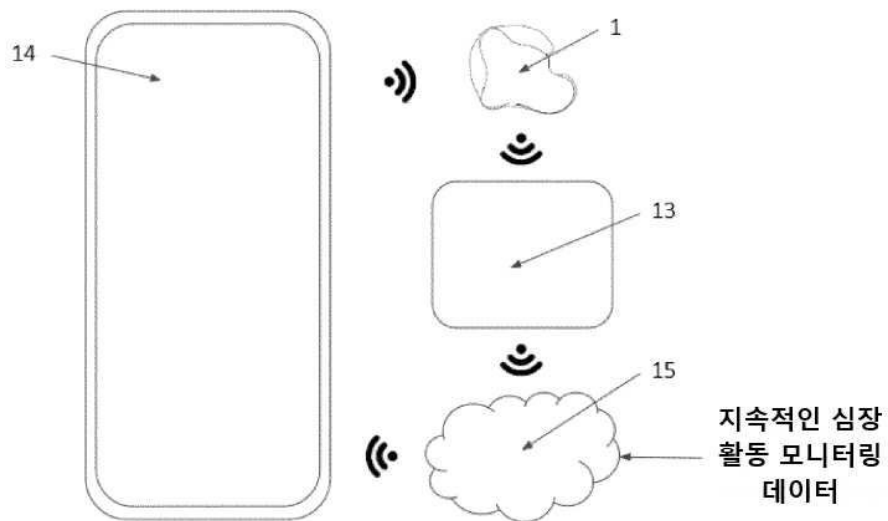
도면4



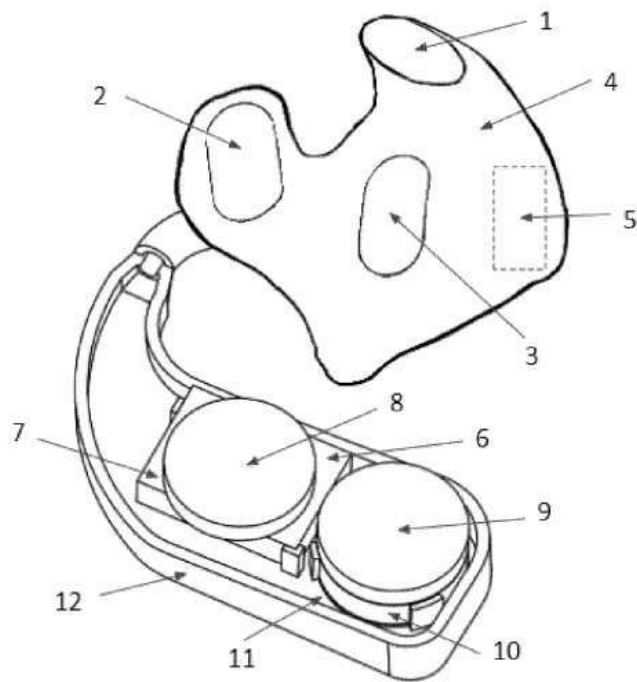
도면5



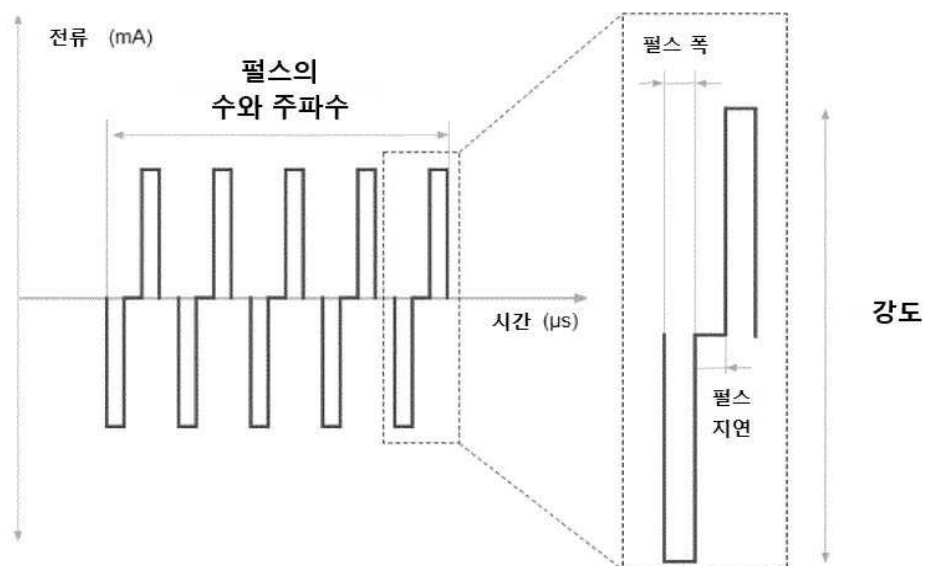
도면6



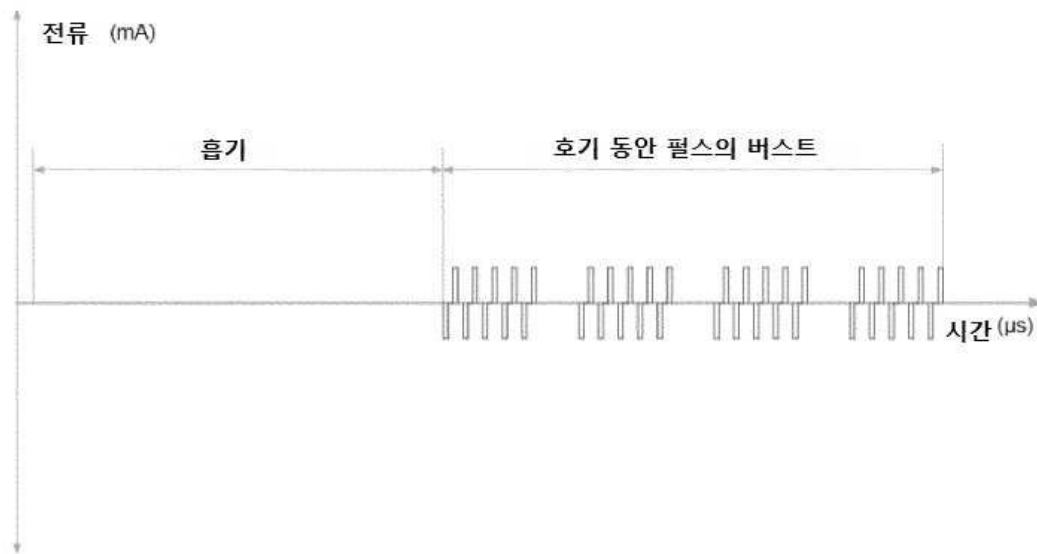
도면7



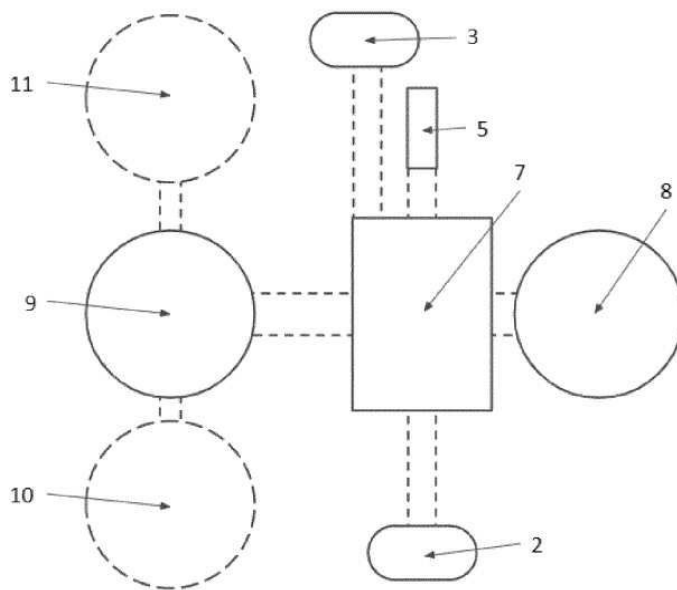
도면8a



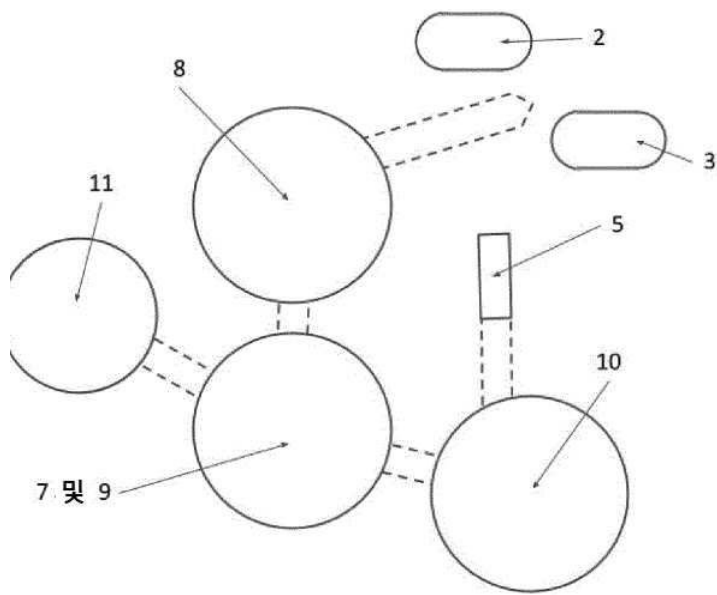
도면8b



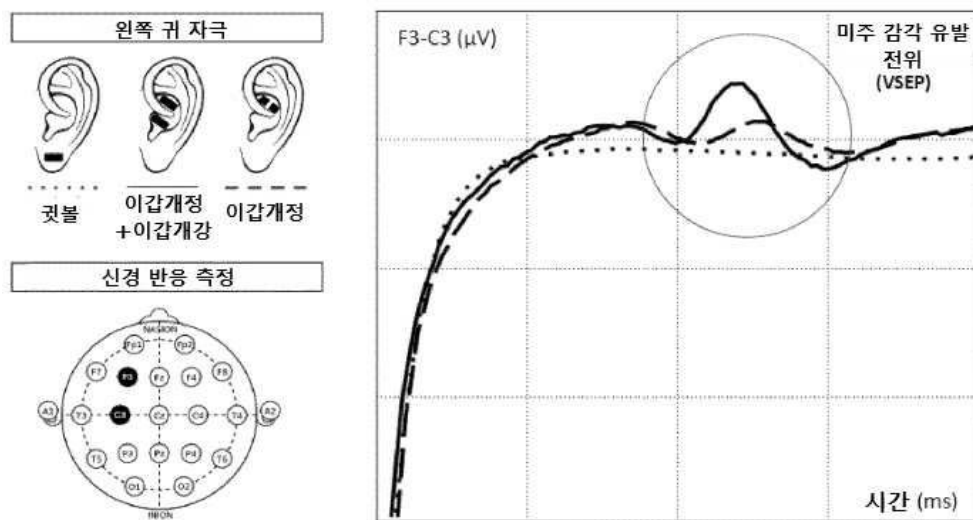
도면9a



도면9b



도면10



도면11

