



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107106843 A

(43)申请公布日 2017.08.29

(21)申请号 201580068998.1

(22)申请日 2015.10.22

(30)优先权数据

62/067,416 2014.10.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.06.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/057023 2015.10.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/065215 EN 2016.04.28

(71)申请人 奥库利维公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 M·弗兰克 J·D·劳丁

J·沃德尔 M·J·霍尔德布鲁克

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 钟守期 关丽丽

(51)Int.Cl.

A61N 1/36(2006.01)

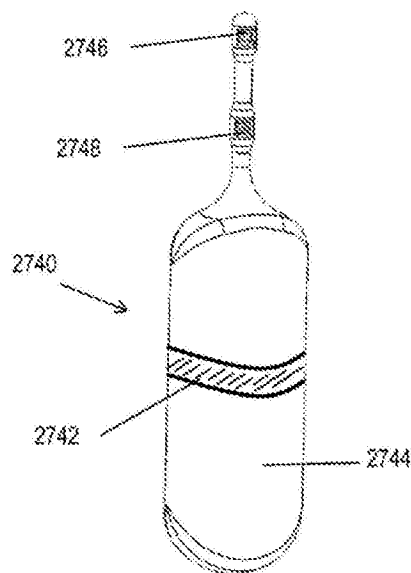
权利要求书2页 说明书33页 附图41页

(54)发明名称

用于治疗干眼症的刺激装置和方法

(57)摘要

本文描述了用于治疗干眼症、眼疲劳或诸如由隐形眼镜引起的其他形式的眼部不适的装置和其使用方法。所述方法通常包括对位于眼部或鼻部区域中的一个或多个解剖结构施加空间和/或时间模式化的刺激。电刺激可以引起激活泪腺的反射,或者直接激活泪腺或支配泪腺的神经以产生泪液。所述装置可以是可植入的或手持式的,并且可以被配置成传递所描述的空间和/或时间模式化的刺激模式。



1. 一种用于治疗有需要的患者的干眼症的方法,所述方法包括:
使所述患者的鼻粘膜与第一电极接触;以及
将电流从所述电极传递通过所述患者的组织到返回触点,
其中所述电极位于刺激器的刺激器探针的鼻部插入叉上,并且所述返回触点位于所述刺激器的刺激器主体上,并且其中所述刺激器探针可以可逆地附接到所述刺激器主体。
2. 根据权利要求1所述的方法,其进一步包括将电流从所述第一电极传递通过所述患者的组织到第二电极,其中所述第二电极位于所述鼻部插入叉上。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中将电流同时从所述第一电极传递到所述返回触点并从所述第一电极传递到所述第二电极。
4. 根据权利要求2所述的方法,其中将电流依序从所述第一电极传递到所述返回触点并从所述第一电极传递到所述第二电极。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一电极接触前鼻腔中的鼻粘膜。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述第一电极在所述鼻腔的中鼻甲或下鼻甲前的位置处接触鼻粘膜。
7. 一种用于使用刺激器来治疗患有干眼症的患者方法,所述刺激器包括刺激器主体和刺激器探针,其中所述刺激器探针包括鼻部插入叉,所述鼻部插入叉包括第一电极和第二电极,所述方法包括:
将所述鼻部插入叉插入所述患者的鼻孔中;
将所述第一电极和所述第二电极放置成与所述患者的隔膜的第一侧上的鼻粘膜接触;
将返回触点放置成与所述患者的组织接触;以及
将电刺激波形从所述第一电极传递到所述第二电极,并且从所述第一电极传递到所述返回触点。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述第一电极和第二电极沿着所述鼻部插入叉的长度纵向间隔。
9. 根据权利要求7所述的方法,其中所述第一电极和第二电极围绕所述鼻部插入叉的周缘径向间隔。
10. 根据权利要求7所述的方法,其中没有电极被放置成与在所述患者的所述隔膜的第二侧上的鼻粘膜接触,并且其中传递所述电刺激波形导致双侧流泪。
11. 一种用于将电刺激传递到患者的鼻粘膜的装置,所述装置包括:
刺激器探针,其包括鼻部插入叉,其中所述鼻部插入叉的远侧部分包括第一和第二电极,其中所述第一电极被配置成传递电流;
返回触点,其位于所述鼻部插入叉的基部处的所述刺激器探针上;以及
使用者接口,其被配置成允许所述患者调整在所述第一和第二电极之间以及在所述第一电极和所述返回触点之间传递的电流流量。
12. 根据权利要求11所述的装置,其中所述第一和第二电极包括水凝胶。
13. 根据权利要求12所述的装置,其中所述返回触点包括水凝胶。
14. 根据权利要求11所述的装置,其中所述返回触点具有环形形状并且被配置成接触鼻孔处的组织。
15. 一种用于将电刺激传递到患有干眼症的患者鼻粘膜的装置,所述装置包括:

第一鼻部插入叉,其被配置成插入第一鼻孔中,其中所述第一鼻部插入叉包括第一电极;以及

第二鼻部插入叉,其被配置成插入第二鼻孔中,其中所述第二鼻部插入叉包括第二电极;以及

使用者接口,

其中所述装置被配置成传递双相电荷平衡脉冲波形,并且其中所述使用者接口被配置成允许所述患者调整所述波形的振幅:持续时间纵横比。

16. 一种增加患者中泪液产生的方法,所述方法包括:

使用包括至少三个电触点的装置来将电刺激传递到患者的组织,其中所述电刺激在传递期间在所述至少三个电触点之间采取一条或多条路径,并且其中所述电刺激的所述一条或多条路径在传递期间随时间变化。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述电刺激在所述至少三个电触点之间采取两条路径,使得第一电流量采取第一路径,并且第二电流量采取第二路径,并且其中所述第一量与所述第二量的比率在传递期间随时间变化。

18. 根据权利要求16所述的方法,其中所述装置是可植入的。

19. 根据权利要求17所述的方法,其中由使用所述装置的使用者接口的所述患者改变所述第一量与所述第二量的所述比率。

20. 根据权利要求16所述的方法,其中所述装置具有单个鼻部插入叉,并且其中所述鼻部插入叉包括两个电极。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述装置包括刺激器主体,其中所述刺激器主体包括电触点,所述电触点被配置成传递电流或充当返回触点。

用于治疗干眼症的刺激装置和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年10月22日提交的并且标题为“STIMULATION PATTERNS”的美国临时专利申请号62/067,416的优先权,该申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本文描述了用于治疗干眼症或眼疲劳的装置和其使用方法。所述方法通常包括对位于眼部或鼻部区域中的一个或多个解剖结构施加空间和/或时间模式化的刺激。电刺激可以引起激活泪腺的反射,或者可以直接激活泪腺或支配泪腺的神经以产生泪液。

背景技术

[0004] 干眼病(“DED”)是影响全世界数百万人的一种病症。北美有4000多万人患有某种形式的干眼症,并且全世界还有数百万人患干眼症。DED是由对眼睛表面上的天然泪膜的破坏引起,并且可能导致眼部不适、视觉障碍以及视力相关的生活质量的降低。已表明,诸如驾驶、电脑使用、家务和阅读等日常生活活动也受到DED的负面影响。患有严重DED病例的患者有严重的眼部健康缺陷诸如角膜溃疡的风险,并且可能感受到与中度-重度心绞痛相当的生活质量缺陷。

[0005] DED本质上是渐进的,并且通常是由眼睛表面上的泪液覆盖不足引起的。此较差的泪液覆盖阻止眼部表面的健康气体交换和营养物运输,促进细胞干燥,并形成较差的视力折射表面。较差的泪液覆盖率通常由以下各者引起:1)从泪腺的水液性泪液产生不足(例如,继发于绝经后激素缺乏症、自身免疫性疾病、LASIK手术等),和/或2)由睑板腺功能障碍引起的水液性泪液的过度蒸发。转而,低泪液量导致诱发眼部表面炎症的高渗性环境。此炎症反应诱发表面细胞的凋亡,这转而阻止泪膜在眼部表面上的适当分布,使得任何给定的泪液量变得不太有效。开始恶性循环,其中可能接着发生更多的炎症并引起进一步的表面细胞损伤等。此外,由于眼睛表面的感觉神经元被损坏,所以控制反射泪液激活的神经控制环被破坏。因此,分泌较少的泪液,并且第二个恶性循环形成,其导致疾病的进一步发展(较少的泪液导致神经细胞损失,神经细胞损失导致更少的泪液等)。

[0006] 虽然存在广泛的DED治疗方法,但是这些治疗方法没有对病症提供充分的治疗。治疗选项包括:人造泪液替代品、软膏、凝胶、热敷剂、环境修复剂、局部环孢素、 ω -3脂肪酸补充剂、泪点塞和保湿室护目镜。患有严重疾病的患者可进一步用泪点灼烧术、全身性胆碱能激动剂、全身性抗炎药、粘液溶解剂、自体血清泪液、PROSE巩膜隐形眼镜和睑缘缝合术进行治疗。尽管有这些治疗选项,DED仍继续被认为是眼科中治疗最差的疾病之一。因此,将期望对于干眼症进行更有效的治疗。

发明内容

[0007] 本文描述了通过向位于眼部或鼻部区域中的解剖结构提供电刺激来治疗一种或多种病症(诸如干眼症、眼疲劳、减少由佩戴隐形眼镜引起的不适等)的方法。示例性解剖结

构包括这些区域内的神经、肌肉、粘膜组织、皮肤感觉结构(诸如Parcian小体、Merkel细胞等)。电刺激在被传递到如本文所述的某些目标时,通常能够启动激活泪腺以产生泪液的反射回路。反射回路可以包括对神经的直接刺激或对皮肤感觉细胞的刺激,所述皮肤感觉细胞转而激活神经,然后神经产生对大脑的感觉输入,或对激活例如眼睛附近的肌肉的神经的运动输入,这转而向大脑提供感觉输入以及对反射回路的启动以激活泪腺。当电刺激被传递到如本文所述的其他特定目标时,电刺激可以此外或另选地能够直接驱动支配泪腺的传出纤维来产生泪液。

[0008] 更具体地,描述了通过空间控制电刺激的传递和/或通过修改电波形的参数以产生传入或传出输入来产生流泪(泪液产生)的方法。这些方法通常将电流流引导通过特定路径和/或随时间修改电流路径。所述方法也可以优化感觉到的感觉异常的波形,例如眼睑和/或眼睑附近、眉毛以及头部的颞区和额区的痒感、抽搐感和/或振动感。发明人进行的实验已发现,这些感觉与流泪紧密相关联。

[0009] 使用本文公开的刺激,据信感觉神经被激活以将输入发送到大脑以产生流泪。此外或另选地,刺激可以激活运动神经,运动神经引起眼眶、鼻子、嘴部和/或额面或颞面附近的肌肉振动,以便产生刺痛或抽搐或振动的感觉作为效应,其启动反射路径,并且从而导致流泪。

[0010] 当施加电刺激时,可以采用可植入的或手持式装置。在一些手持式变型中,装置可以包括刺激器主体和刺激器探针。刺激器探针可以可释放地连接到刺激器主体,并且在一些情况下,刺激器主体是可重复使用的并且刺激器探针是一次性的。在一些变型中,装置进一步包括使用者接口。使用者接口可以包括一个或多个操作机构来调整刺激的一个或多个参数。此外或另选地,使用者接口可以包括一个或多个反馈元件。

[0011] 在包括刺激器探针的手持式变型中,刺激器探针可以包括一个或多个鼻部插入叉,并且刺激器主体可以包括控制子系统以经由刺激器探针来控制将被传递给患者的刺激。在这些变型中的一些中,刺激器探针包括单个鼻部插入叉,而在其他变型中,刺激器探针包括至少两个鼻部插入叉。刺激器探针可以包括至少一个电极,并且可以包括多个电极。电极可以包括水凝胶,或者在其他变型中,电极包括铂、铂-铱、金或不锈钢中的一者或多者。装置的一些变型可以包括不位于鼻部插入叉上的返回触点,诸如刺激器主体或刺激器探针上的返回触点。

[0012] 施加到解剖结构的电刺激通常包括定义波形的多个波形参数。电刺激的传递可能有助于通过引起流泪增加或修改流泪泪液的成分来治疗DED,并且可能产生由患者感觉到的感觉异常。这些波形可能能够在施加刺激期间和/或之后增加泪液输出以及患者舒适度。在一些变型中,刺激是双相脉冲波形,其可以是但无需是对称的。双相脉冲波形的频率在一些变型中可以在30Hz和80Hz之间。

[0013] 在其他变型中,装置可以包括可植入的微型刺激器和外部控制器。可用于施加本文所述的电刺激的示例性可植入装置公开在2012年4月6日提交的且标题为“Stimulation Devices and Methods”的美国专利申请号13/441,806中,其全部内容以引用的方式并入本文中。可用于施加本文所述的电刺激的示例性手持式装置以及另外的示例性可植入装置公开于2014年4月18日提交的且标题为“Nasal Stimulation Devices and Methods”的美国专利申请号14/256,915中,其全部内容以引用的方式并入本文中。

[0014] 通常,本文公开的方法包括:对眼部区域或鼻部区域中的解剖结构施加电刺激以激活泪腺,其中电刺激由多个波形参数定义;以及使用电刺激来增加泪液产生。在一些情况下,所述方法可以包括空间控制刺激传递以瞄准特定解剖结构和/或随时间修改电流路径。所述方法可进一步包括通过评估眼部区域或鼻部区域中所感觉到的感觉异常而确认对泪腺的激活。

[0015] 受刺激的解剖结构可以是眼部区域或鼻部区域中的神经、皮肤感觉细胞(Parcian小体、Merkel细胞等)、肌肉或诸如粘膜或粘膜下层的组织。例如,解剖结构可以是鼻睫神经、筛前或筛后神经、或者滑车下神经。在一些变型中,解剖结构是眼部区域或鼻部区域中的肌肉。在一些变型中,解剖结构包括眼部区域或鼻部区域中的粘膜表面或粘膜下层表面。在一些情况下,解剖结构可以是鼻部或眼部无毛皮肤中的皮肤感觉细胞,其自然地感觉到诸如压力、振动、刺痛、温度或疼痛的机械输入。

[0016] 如本文进一步描述,可以空间控制用于刺激的电流流动。电流可以在特定触点之间被驱动并因此通过特定路径被驱动穿过组织,并且可以经由不同路径随着时间被驱动穿过组织以在空间上使刺激模式化。可以针对特定患者优化波形参数的电流导引和/或时间模式化以激活泪腺以产生泪液并在该患者中引起感觉异常。也可以基于诸如临床标志物的其他因素,包括但不限于生长因子水平和/或渗透摩尔浓度,来确定其中波形参数中的至少一个随时间调制的电流导引和/或时间模式化。

[0017] 定义刺激波形的多个波形参数可以选自由开/关持续时间、频率、脉冲宽度、振幅和形状组成的组。也可以使用其他合适的波形参数。例如,可以通过将振幅与脉冲宽度相乘计算而得的电荷注入可被用作波形参数。在一些变型中,多个波形参数是选自由开/关持续时间、频率、脉冲宽度、振幅和形状组成的组。在这些变型中的一些中,开/关持续时间的范围为开约0.1到5.0秒,和关约0.1到5.0秒。在这些变型中的一些中,开/关持续时间为开1.0秒,和关1.0秒。在这些变型中的一些中,开/关持续时间为开5.0秒,和关5.0秒。在这些变型中的一些中,频率的范围为约10到200Hz。在这些变型中的一些中,频率的范围为约30到150Hz。在这些变型中的一些中,频率的范围为约50到80Hz。在一些变型中,频率是30Hz。在一些变型中,频率是70Hz。在一些变型中,振幅的范围为约0.1到10mA。在这些变型中的一些中,最大振幅的范围为约1到3mA。在一些变型中,脉冲宽度和振幅产生具有三角形、矩形或正方形形状的波形。在一些变型中,连续施加电刺激。在其他变型中,电刺激具有开和关周期。

[0018] 可以使用包括存储在存储器中的多个组合的刺激器来施加电流导引和/或空间或时间模式化的特定组合。所存储组合的选择可以是随机的、预定的或由使用者控制的。在一些情况下,所存储组合可以是患者优化的波形。

[0019] 本文描述了治疗有需要的患者中的干眼症的方法。在一个变型中,所述方法可以包括使患者的鼻粘膜与电极接触;以及将电流从电极传递通过患者的组织到返回触点,其中电极位于刺激器的刺激器探针的鼻部插入叉上,并且返回触点位于刺激器的刺激器主体上,并且刺激器探针可以可逆地附接到刺激器主体。所述方法可以进一步包括将电流从电极传递通过患者的组织到第二电极。第二电极可以位于鼻部插入叉上。在一些情况下,电流同时从电极传递到返回触点和到第二电极;在其他情况下,电流依序从电极传递到返回触点和到第二电极。电极可以接触前鼻腔中的鼻粘膜,并且在一些情况下可以接触鼻腔的中

鼻甲或下鼻甲前的位置处的鼻粘膜。

[0020] 此处也描述了使用包括刺激器主体和刺激器探针的刺激器来治疗患有干眼症的患者的方法,其中所述刺激器探针包括鼻部插入叉,所述鼻部插入叉包括第一电极和第二电极。所述方法可以包括将鼻部插入叉插入患者的鼻孔中;将第一电极和第二电极放置成与患者的隔膜的第一侧上的鼻粘膜接触;将返回触点放置成与患者的组织接触;以及将电刺激波形从第一电极传递到第二电极并从第一电极传递到返回触点。第一和第二电极可以沿着鼻部插入叉的长度纵向间隔,或者它们可以围绕鼻部插入叉的周缘径向间隔。在所述方法的一些变型中,没有电极被放置成与患者的隔膜的第二侧上的鼻粘膜接触,并且传递电刺激波形导致双侧流泪。

[0021] 此处也描述了用于增加患者中泪液产生的方法。所述方法可以包括:使用包括至少三个电触点的装置来将电刺激传递到患者组织,其中所述电刺激在传递期间在所述至少三个电触点之间采取一条或多条路径,并且其中所述电刺激的所述一条或多条路径在传递期间随时间变化。电刺激可在所述至少三个电触点之间采取两条路径,使得第一量的电流采取第一路径,并且第二量的电流采取第二路径。在一些情况下,第一量与第二量的比率在传递期间随时间变化。所述比率在一些情况下可以由使用装置的使用者接口的患者改变。所述装置可以是可植入的,或者其可以是手持式的。所述装置的一些变型具有单个鼻部插入叉,所述单个鼻部插入叉可以包括一个电极、两个电极或更多个电极。所述装置的一些变型包括刺激器主体,所述刺激器主体包括电触点,所述电触点被配置成传递电流或充当返回触点。

[0022] 在一些变型中,本文所述的方法包括对眼部区域或鼻部区域中的解剖结构施加模式化的电刺激以激活泪腺;以及使用所述模式化的电刺激增加泪液产生,其中所述模式化的电刺激包括具有阴极和阳极脉冲对的双相波形。在一些变型中,脉冲对的子集具有前导阴极脉冲,并且脉冲对的子集具有前导阳极脉冲。在一些变型中,每个脉冲具有持续时间和振幅,其中每个脉冲的持续时间与振幅的比率是可随时间变化的。在一些变型中,双相波形是电荷平衡的。在这些变型中的一些中,阴极脉冲的持续时间与振幅的比率根据具有指数增加相位和指数下降相位的函数随时间变化。在这些变型中的一些中,阴极脉冲的持续时间与振幅的比率根据锯齿函数随时间变化。在这些变型中的一些中,阴极脉冲的持续时间与振幅的比率根据正弦函数随时间变化。

[0023] 在一些变型中,本文所述的方法包括将刺激装置植入于受试者的眼部区域或鼻部区域中以激活泪腺;从刺激装置施加模式化的电刺激;以及使用模式化的电刺激增加泪液产生,其中泪液产生是双侧的。在一些变型中,受试者双眼中的泪液产生大致相等。本文所述的方法的一些变型包括将刺激传递到受试者的眼部区域或鼻部区域以激活泪腺,其中刺激是电波形,并且使用模式化的电刺激增加泪液产生,其中泪液产生是双侧的。在一些变型中,刺激是单侧传递的。

[0024] 波形的频率、峰到峰振幅和脉冲宽度可以是恒定的,但是在一些变型中,刺激器可以被配置成改变波形的频率、振幅和/或脉冲宽度。此变型可根据预定计划发生,或者可被配置成在给定参数内随机发生。例如,在一些变型中,波形可以被配置成使得波形的峰到峰振幅随时间变化(例如,根据具有拍频的正弦函数、锯齿函数或指数函数);在一些变型中,波形可以被配置成使得波形的频率随时间变化(例如,根据正弦函数、锯齿函数或指数函

数);或者在一些变型中,波形可以被配置成使得波形的脉冲宽度随时间变化(例如,根据正弦函数、锯齿函数或指数函数)。在一些变型中,采用可变基频的矩形刺激脉冲。在其他变型中,可以如针对矩形刺激脉冲所述来使用和调制三角形刺激脉冲。

[0025] 在一些变型中,本文所述的方法包括用于引起流泪的方法。在一些变型中,所述方法包括向患有干眼症的患者传递电刺激,其中所述电刺激从手持式刺激器传递,并且其中所述电刺激包括具有在传递期间变化的脉冲宽度的波形。在一些变型中,所述方法包括使用手持式刺激器来向患有干眼症的患者传递电刺激,其中所述电刺激可以是包括至少第一预设波形和第二预设波形的多个预设波形中的一个;以及在传递电刺激的同时,将电刺激从第一预设波形改变到第二预设波形。电刺激可以由患者从第一预设波形改变到第二预设波形。

[0026] 在一些变型中,本文所述的方法包括向患有干眼症的患者提供装置,其中所述装置被配置成将多个电波形传递到患者中的解剖目标;以及基于在波形传递期间感觉到的所感觉的感觉异常的量而指示患者选择多个波形中的一个或多个。在这些变型中的一些中,解剖目标可以是鼻粘膜。在这些变型中的一些中,解剖目标可以是筛前神经。在这些变型中的其他变型中,解剖目标可以是在眼部区域中。在这些变型中的一些中,多个波形中的至少一者可以具有随时间变化的脉冲宽度。在这些变型中的一些中,脉冲宽度可以根据指数函数随时间变化。

[0027] 在一些变型中,本文所述的方法包括通过使用模式化的波形减少患者对眼部、眼眶或鼻部区域中的电刺激的适应的方法。

[0028] 在一些变型中,本文所述的方法包括优先激活不同解剖结构的方法,包括植入刺激装置;传递具有双相脉冲的波形;以及通过修改波形来激活不同的解剖结构。在一些变型中,通过调整双相脉冲的振幅来修改波形。在一些变型中,通过调整双相脉冲的阴极脉冲和阳极脉冲的顺序来修改波形。

[0029] 此处也描述了用于将电刺激传递到患者的鼻粘膜的装置。装置可以包括刺激器探针,所述刺激器探针包括鼻部插入叉,其中所述鼻部插入叉的远侧部分包括第一和第二电极。第一电极可以被配置成传递电流。装置也可以包括位于鼻部插入叉的基部处的刺激器探针上的返回触点,并且也可以包括使用者接口,所述使用者接口被配置成允许患者调整第一电极和第二电极之间以及第一电极和返回触点之间传送的电流量。第一电极、第二电极和/或返回触点可包括水凝胶。在一些变型中,返回触点具有环形形状。返回触点可以被配置成接触鼻孔处或附近的组织。

[0030] 用于将电刺激传递到患有干眼症的患者鼻粘膜的装置也可以包括第一鼻部插入叉、第二鼻部插入叉和使用者接口。第一鼻部插入叉可以被配置成插入第一鼻孔中并且可以包括第一电极。第二鼻部插入叉可以被配置成插入第二鼻孔中,并且可以包括第二电极。装置可以被配置成传递双相电荷平衡脉冲波形,其中使用者接口被配置成允许患者调整波形的振幅:持续时间纵横比。

[0031] 本文进一步公开了用于产生和施加电刺激波形的系统。所述系统通常可以包括一个或多个电极和控制器,其中所述控制器包括可编程存储器,所述可编程存储器被配置成存储多个模式化的刺激波形。所述刺激波形可能或可能不与感觉到的感觉异常相关联。控制器也可以被配置成执行通过多个刺激选项循环的程序。可以包括使用者接口,并且使用

者接口以这样的方式配置:允许患者选择所存储的多个刺激中的一个或多个。

[0032] 在一些变型中,刺激器被配置成植入于眼部区域或鼻部区域中。在这些变型中的一些中,刺激器被配置成放置于粘膜表面上或粘膜下层组织内。可以例如包括一个、两个、三个或更多个主动电极的刺激器也可被配置成放置在鼻腔或窦腔内。在其他变型中,控制器被配置成放置在眼部区域或鼻部区域外部。在一些变型中,电刺激通过设置在鼻腔或窦腔内的电极施加。在一些变型中,模式化的电刺激由植入在泪腺附近的电极施加。在一些变型中,系统被配置用于激活皮肤传感器或神经纤维,所述神经纤维支配粘膜表面中或粘膜下层组织内的皮肤传感器。在一些变型中,系统被配置用于激活皮肤传感器或神经纤维,所述神经纤维支配组织诸如眼部区域、前额或头部的颞区的皮肤和肌肉中的皮肤传感器。

[0033] 在一些变型中,模式化的电刺激由包括存储在存储器中的多个模式化刺激波形的刺激器施加。在这些变型中的一些中,从多个所存储的模式化刺激波形随机地选择所施加的模式化的刺激。在这些变型中的一些中,多个所存储的模式化刺激波形是患者优化的波形。在一些变型中,所施加的模式化的刺激存储在存储器中作为患者优化的波形。

[0034] 在一些变型中,本文所述的系统包括一个或多个刺激电极和控制器,其中控制器包括被配置成存储与感觉到的感觉异常相关联的多个模式化的刺激波形的可编程存储器。在一些变型中,一个或多个刺激电极被配置用于植入于眼部区域或鼻部区域中。在这些变型中的一些中,控制器被配置成放置在眼部区域或鼻部区域外部。在一些变型中,一个或多个刺激电极被配置成放置在粘膜表面上或粘膜下层组织内。在一些变型中,一个或多个刺激电极被配置成放置在鼻腔或窦腔内。

[0035] 在一些变型中,可编程存储器能够存储多达10个模式化的刺激波形。在一些变型中,系统进一步包括用于选择所存储的多个模式化波形中的一个或多个的使用者接口。在一些变型中,控制器被配置成执行通过多个波形参数选项循环的程序。

[0036] 在一些变型中,本文所述的装置包括:手持式刺激器,其包括刺激器主体,所述刺激器主体包括使用者接口;和刺激器探针,其包括鼻部插入叉,所述鼻部插入叉包括电极。刺激器可以被配置成传递多个电波形,并且使用者接口可以被配置用于选择多个电波形中的一个。每个波形可以具有脉冲形状、最大振幅、脉冲宽度或随时间调制的频率中的至少一个。在这些变型中的一些中,每个波形具有脉冲形状、最大振幅、脉冲宽度或随时间调制的频率中的至少两个。在一些变型中,每个波形具有随时间调制的脉冲形状。在一些变型中,波形包括:第一周期,其包括两相电流受控波形;和第二周期,其包括后继电压受控相位的电流受控相位。

附图说明

[0037] 图1示出了在周围神经系统的各种神经节和中枢神经系统核中处理的感觉输出的动作的所提出的路径。

[0038] 图2A-2C描绘了示例性可植入的微型刺激器。

[0039] 图3描绘了用于可植入的微型刺激器的示例性外部控制器。

[0040] 图4A-4C描绘了示例性手持式刺激器。

[0041] 图5A-5C示出了示例性波形。

[0042] 图6A-6D示出了随时间变化的示例性振幅变化。

- [0043] 图7A-7D示出了随时间变化的示例性脉冲宽度变化。
- [0044] 图8示出了根据指数函数定义脉冲宽度增加和衰减的示例性函数。
- [0045] 图9示出了流程图,其示出了用于确定患者优化的波形的方法。
- [0046] 图10示出了示例性形状调制。
- [0047] 图11示出了示例性脉冲宽度调制。
- [0048] 图12A-12E示出了振幅和频率波形参数的示例性调制。
- [0049] 图13A-13E描绘了示例性波形,其示出了随时间同时调制的多个参数。
- [0050] 图14A描绘了在于30Hz下施加的刺激(非模式化的)下感觉到的感觉异常。图14B示出了用波形模式化获得的示例性移动感觉异常。图14C示出了用波形模式化获得的另一示例性移动感觉异常。图14D描绘了通过波形模式化感觉到的感觉异常。
- [0051] 图15是将来自基础流泪(左,无刺激)与30Hz非模式化波形刺激(中间)与模式化的患者优化的刺激波形(右)的流泪结果进行比较的条形图。
- [0052] 图16A示出了无刺激、30Hz非模式化刺激和患者特定模式化波形的双侧Schirmer评分。图16B示出了无刺激、30Hz非模式化刺激和患者特定模式化波形的对侧Schirmer评分。
- [0053] 图17A-17B示出了对30Hz非模式化刺激(17A)和患者特定模式化波形(17B)的双侧反应。
- [0054] 图18示出了对兔子左前额神经区域的刺激的Schirmer评分。
- [0055] 图19A-19B示出了示例性鼻部插入叉的远侧部分。
- [0056] 图20示出了具有两个鼻部插入叉的示例性手持式鼻部刺激器的远侧部分。
- [0057] 图21A-21B描绘了具有单个鼻部插入叉的示例性手持式鼻部刺激器的透视图。
- [0058] 图22A示出了示例性鼻部插入叉的远侧部分。图22B示出了图22A的鼻部插入叉的横截面视图。
- [0059] 图23A示出了具有两个鼻部插入叉的示例性手持式鼻部刺激器的远侧部分。图23B示出了图23A的手持式鼻部刺激器的剖视图。
- [0060] 图24描绘了具有单个鼻部插入叉的示例性手持式鼻部刺激器的透视图。
- [0061] 图25示出了示例性鼻部插入叉的远侧部分。
- [0062] 图26示出了具有单个鼻部插入叉的示例性手持式鼻部刺激器的透视图。
- [0063] 图27A-27C、28A-28B和29A-29B是具有返回触点的示例性手持式鼻部刺激器的透视图。
- [0064] 图29C-29E示出了图29A-29B的手持式鼻部刺激器的配置的示意图。
- [0065] 图30A描绘了包括两个鼻部插入叉的示例性手持式刺激器。图30B-30E描绘了可以如何在图30A的刺激器的电极之间驱动电流的变型。
- [0066] 图31描绘了可以如何在具有单个鼻部插入叉的示例性手持式刺激器的电极和返回触点之间驱动电流。
- [0067] 图32A-32B示出了可以如何在具有两个鼻部插入叉的示例性手持式刺激器的电极之间驱动电流。图32C示出了图32A-32B的刺激器的电路的一部分的示意图。图32D示出了图32A-32B的刺激器的电路的替代配置的一部分的示意图。
- [0068] 图33示出了图23A-23B的刺激器的剖视图,其中描绘了可以如何在电极之间引导

电流。

具体实施方式

[0069] 本文描述了通过向位于眼部或鼻部区域中的解剖结构提供电刺激来治疗一种或多种病症(诸如干眼症、眼疲劳、由佩戴隐形眼镜引起的不适等)的装置、系统和方法。具体地,本文公开的方法通常包括对眼部区域或鼻部区域中的解剖结构施加电刺激以激活泪腺,其中电刺激由多个波形参数定义。电刺激可能导致诸如在刺激传递期间或之后泪液产生增加的效果。

[0070] 通常,本文公开的方法包括电刺激神经、肌肉(因此经由肌梭和高尔基体肌腱受体间接刺激神经,从而将感觉信息提供回到中枢神经系统)和/或眼睛的眼眶中或鼻粘膜和鼻粘膜下层的腺体。使用该方法,可以以某种方式激活神经组织。例如,参考图1,本发明人假设,如果电极直接激活神经,那么在鼻内位置102处或在眼部位置104处的激活引起动作电势从激活点逆向和顺向运行,并且如果激活腺体和肌肉以引起对大脑的感觉输入,那么在传入神经上顺向运行。如由箭头106、108、110和112所示,对大脑的感觉输入在途经几个神经节之后,到达脑桥中的泪腺核。此处,可能的是,神经计算和数据减少在信息进一步递送到大脑感觉皮层的区域之前,发生在每个神经节以及脑桥中的核中。因此,直接或间接地激活神经组织可能导致中枢神经系统(例如,大脑、脊髓、可能周围神经系统中的神经节)中的电路对输入作出反应。然后,来自脑干118的输出可以如箭头114所示将反馈发送到泪腺。

[0071] 示例性刺激器

[0072] 本文所述的刺激波形可以经由植入或非植入的(例如,手持式)刺激器传递。

[0073] 示例性可植入微型刺激器

[0074] 当使用可植入刺激器施加本文所述的刺激波形时,刺激器可以包括微型刺激器,所述微型刺激器包括壳体和连接到壳体的对应和互补的柔性延伸部,从而形成单一微型刺激器。实施例示于图2A-2C中。如图所示,微型刺激器200可以包括壳体202和连接到壳体202的柔性延伸部204。壳体202可以是隔绝密封的,并且可以在其中包含刺激电路的一些或全部。微型刺激器200可以包括任何合适的刺激电路,诸如在美国专利申请号13/441,806中描述的那些刺激电路,该申请的全部内容先前以引用的方式并入本文。壳体202可以由一种或多种金属(例如,钛)或其他生物相容性材料形成。

[0075] 延伸部204可以由柔性材料诸如硅酮形成,并且可以包括第一电极206、第二电极208和线圈210。尽管被示为具有两个电极,但是可植入刺激器也可以具有更少(例如,一个)或更多(例如,三个、四个、五个、六个或更多个)电极。当可植入刺激器包括多个电极时,可以通过将电流传递到各种电极/从各种电极传递电流来控制穿过组织的电流路径,其可以随时间变化。在一些变型中,延伸部204可以是模制部件,诸如模制硅酮。延伸部可以具有与壳体对应且互补的形状,使得所述延伸部和壳体一起具有一体形状,如图2A-2B中所示。当植入于组织中时,柔性延伸部204可以适形于解剖结构的一个或多个部分(例如,眼眶或泪腺)。图2B示出了微型刺激器200的侧视图。如图所示,延伸部204的厚度可以小于壳体202的厚度,并且可以增加至壳体202的厚度。另外,延伸部204的宽度在图2A中被示为大于壳体202的宽度,并且可以减小至壳体202的厚度。

[0076] 电极206和208以及线圈210可以经由一个或多个馈通装置连接到微型刺激器电

路。例如,图2C示出了其中延伸部204被移除的壳体202的透视图。如图所示,壳体202可以包括延伸穿过壳体202的多个馈通装置212。一个或多个元件(例如,电极206或208中的一个或线圈210)可以通过连接到馈通装置212而连接到隔绝密封的刺激电路。另外,一些馈通装置212可以包括绝缘构件214,所述绝缘构件可以使馈通装置212与壳体202电隔离。美国专利申请号13/441,806(其全部内容先前以引用的方式并入本文)和美国专利申请号14/256,915(其全部内容先前以引用的方式并入本文)中描述了可传递本文所述的电刺激的这种和其他可植入刺激器。

[0077] 当刺激器是可植入微型刺激器时,系统可以进一步包括控制器,所述控制器可以与微型刺激器通信以传输和/或接收功率、信息等。例如,在其中刺激系统包括具有无源刺激电路(或否则不包括电池或内部电源的刺激电路)的微型刺激器的变型中,控制器信号可以经由控制器的输出信号为刺激器供电。控制器可以无线地和/或经由有线连接与微型刺激器通信。控制器可以被配置为植入于体内,或者可以被配置成留在身体外部。控制器可以是一次性的,可以是可重复使用的,或者可以是部分可重复使用的。在一些情况下,控制器可以是可再充电的。

[0078] 图3描绘了示例性外部控制器。如图所示,刺激系统300包括控制器302,所述控制器包括手持式装置。可以使控制器302处在植入的微型刺激器306附近,并且所述控制器可以产生由植入的微型刺激器306接收的输出信号308。植入的微型刺激器转而可以产生用于刺激解剖目标的刺激信号310,如本文更详细描述。美国专利申请号13/441,806中描述了可用于传递本文所述的电刺激的这种和其他控制器,该申请的全部内容先前以引用的方式并入本文。

[0079] 可以选择微型刺激器的长度和宽度来允许微型刺激器的一部分放置在泪腺上、部分在泪腺内或周围,或者邻近于期望组织诸如泪腺或期望被刺激的神经,诸如但不限于鼻睫神经或筛前神经。在美国专利申请号13/441,806(其全部内容先前以引用的方式并入本文)、美国专利申请号14/256,915(其全部内容先前以引用的方式并入本文)以及2014年3月12日提交的并且标题为“Implant Delivery Devices, Systems, and Methods”的美国专利申请号14/207,072(其全部内容先前以引用的方式并入本文)中更详细地描述了这些植入位置中的一些。

[0080] 微型刺激器可以使用传递系统注射到患者内。传递系统可以包括插入装置(诸如导管、微型刺激器可拆卸地附接到其上的轴件等)和/或解剖工具。在一些变型中,插入装置是12或更大号的针。在其他变型中,插入装置包括套管。在一些变型中,插入装置可以包括活塞组件,所述活塞组件在一些变型中可以是弹簧动力式的。微型刺激器可以被装载到插入装置中,并且插入装置可以插入到插入路径中。在其中微型刺激器被植入眼部区域中的一些变型中,使用眼睛角落处的解剖标志,传递装置(例如,针)可以定位在泪腺附近,并且微型刺激器可以使用传递装置进行部署。解剖标志包括但不限于侧眼角、睑缘、泪腺的眼叶、眶缘、眼眶的高宽比上的骨突起、血管床等。在一些变型中,可以通过以下动作植入微型刺激器:抬起眼睑,形成穿过眼睑下面的结膜的插入路径,以及将微型刺激器推进到插入路径中。插入路径可以使用解剖工具形成。在一些变型中,插入路径可以使用插入工具的解剖元件形成。在一些变型中,插入路径可以形成在骨膜和眶骨之间。在其他变型中,插入路径可以形成在骨膜和泪腺之间。微型刺激器可以具有一个或多个特征以促进微创检索。美国

专利申请号14/207,072(其全部内容先前以引用的方式并入本文)描述了可用于植入本文所述的微型刺激器的插入装置的其他变型。

[0081] 示例性手持式刺激器

[0082] 此处描述的刺激器也可以是手持式的。手持式刺激器可以包括刺激器主体和刺激器探针。刺激器探针可以包括配置成插入受试者的鼻孔中的至少一个鼻部插入叉。刺激器主体可以被配置成产生刺激,所述刺激可以经由鼻部插入叉传递到受试者。刺激器主体可以包括控制子系统和电源,它们可一起产生并控制刺激。

[0083] 手持式刺激器的一个变型示于图4A-4C中。这些图分别示出了手持式刺激器400的透视图、剖视后视图和剖视侧视图。刺激器400包括刺激器主体402和刺激器探针404。刺激器主体402可以包括前壳体438、后壳体440和近侧壳体442,它们可以装配在一起以限定体腔454。体腔454可以包含控制子系统和电源452。

[0084] 刺激器主体可以包括使用者接口,所述使用者接口包括用于调整刺激的一个或多个参数的一个或多个操作机构,如下文更详细描述。操作机构可以向控制子系统提供信息,控制子系统可以包括处理器、存储器和/或刺激子系统。在一些变型中,操作机构可以包括第一和第二按钮,例如,如图4A和4C中以414和416所示。在一些变型中,按下第一按钮可以打开刺激器和/或改变刺激波形,而按下第二按钮可以关闭刺激器和/或改变刺激波形。此外或另选地,使用者接口可以包括一个或多个反馈元件(例如,基于光、声音、振动等)。如图4A中所示,使用者反馈元件可以包括基于光的指示器,图中示为指示器418,其可以向使用者提供信息。应当理解,这些特征可以存在于此处所包括的每个手持式刺激器装置中。

[0085] 对于本文所述的每个手持式刺激器,在一些变型中,刺激器主体和刺激器探针可以是可逆地可附接的。刺激器中的一些或全部可以是一次性的,并且刺激器的一些或全部可以是可重复使用的。例如,在其中刺激器探针可释放地连接到刺激器主体的变型中,刺激器主体可以是可重复使用的,并且刺激器探针可以是一次性的并且被定期更换。在这些变型中的一些中,所述装置包括停用机构,所述停用机构阻止刺激器探针在从刺激器主体断开连接之后重新连接到刺激器主体时向受试者传递刺激。此外或另选地,所述装置可以包括锁定机构,所述锁定机构阻止刺激器探针在从刺激器主体断开连接之后重新连接到刺激器主体。在一些变型中,所述装置进一步包括可拆卸的保护帽盖。本文所述的刺激器可以具有如在美国专利申请号14/256,915(其全部内容先前以引用的方式并入本文)中更详细描述的另外特征。

[0086] 对于本文所述的每个手持式刺激器,刺激器探针可以包括至少一个鼻部插入叉。在图4A-4C中所示的手持式刺激器变型中,例如,刺激器探针404可以包括两个鼻部插入叉406和408。鼻部插入叉在插入患者鼻孔中时可以是自对准的。刺激器探针404可进一步包括脊部420,所述脊部可以允许患者更容易抓握探针404。鼻部插入叉可以被配置成至少部分插入患者的鼻腔中。鼻部插入叉可以从刺激器探针的基部构件延伸并且可以包括在其远端处具有远侧部分的细长部分。鼻部插入叉的长度宜足够长,使得叉可以到达一系列患者中的期望的刺激位置(例如,高于小柱的鼻粘膜,诸如在鼻骨和上侧软骨之间的界面附近)。鼻部插入叉可以包括柔性材料(例如,柔性聚合物,诸如热塑性弹性体(例如,热塑性弹性体合金(例如,Versaflex™)、热塑性聚氨酯等)、硅酮等)以便允许鼻部插入叉在插入使用者的鼻腔中时自对准到期望的刺激位置和/或在正常使用和插入期间和/或在突然移动期间(例

如,打喷嚏)对鼻部组织无创伤。这也可以改善使用者的舒适度。在一些变型中,材料的期望硬度可以在约40D和约90D之间、在约50D和约80D之间、在约60D和约70D之间、或为约65D。除了具有可能对鼻部组织无创伤的材料性质之外,还可能期望鼻部插入叉的远侧尖端具有圆形边缘,以帮助最小化叉前进到鼻中期间组织损伤的风险。

[0087] 在一些变型中,远侧部分可以具有大于接近远侧部分的叉的细长部分的直径(或最大横截面尺寸)的直径(或最大横截面尺寸)。这可以允许远侧部分的一部分(例如,下文描述的一个或多个电极)与受试者的组织发生接触,而细长部分不与受试者的组织接触。例如,鼻部插入叉在远侧部分处的直径在一些情况下可以在约3mm和约7mm之间,而细长部分的直径在接近远侧部分处可以在约1mm和约6mm之间。更具体地,在一些变型中,鼻部插入叉的直径可以为约5mm,并且细长部分的直径可以为约3mm。细长部分的近侧部分可朝向刺激器探针的基部构件向外张开(即,具有增加的直径或最大横截面尺寸),在一些变型中,所述近侧部分可充当止挡件以限制鼻部插入叉可以前进到使用者的鼻子中的距离。

[0088] 每个鼻部插入叉可以包括至少一个电极。每个电极可以连接到引线,所述引线可以直接或间接连接到控制子系统和电源,使得电刺激可以从控制子系统行进通过引线,并且通过电极,如美国专利申请号14/256,915中更详细描述,其全部内容先前以引用方式并入本文。

[0089] 电极可以具有任何合适的设计。例如,电极可以包括圆柱形表面的圆弧,可以是椭圆形、球形、卵形等。电极可以具有任何合适的长度,诸如在约1mm和约10mm之间、在约3mm和约7mm之间、约5mm、或大于约10mm。电极可以定位在鼻部插入叉的任何合适的纵向部分上,并且对于包括多个电极的鼻部插入叉,可以沿着鼻部插入叉间隔。当刺激器探针前进到鼻子中时,电极沿着叉的位置可以至少部分确定电极相对于组织的放置。在一些变型中,电极可以位于沿着叉的中间位置处。电极可以位于与叉的远侧尖端相距任何合适的距离处,诸如与叉的远侧尖端相距的距离在约0.1mm和约4mm之间、在约4mm和约8mm之间、或大于8mm(例如,与远侧尖端相距1cm)。在一些变型中,电极可以位于与叉的远侧尖端相距约2.5mm处。在其中电极被配置成传递电流的一些变型中,电极可以被定位成使得当插入鼻腔中时,电极能够到达鼻粘膜或其他期望被刺激的区域。在一些变型中,从刺激器探针的基部构件到配置成传递电流的电极的纵向中心(即,电极中心可以插入到鼻腔中的最远处)的距离可以在约25mm和约45mm之间。在其他变型中,从刺激器探针的基部构件到至少一个电极的纵向中心的距离可以在约30mm和约40mm之间。例如,在一些变型中,从刺激器探针的基部构件到至少一个电极的纵向中心的距离可以是约32.5mm。然而,应当理解,电极可以位于其他位置处,特别是当电极被配置为返回电极时。电极也可以连接到鼻部插入叉的远侧端部。通常,当电极定位在叉的远侧端部处时,可能期望电极没有边缘或具有圆形边缘,以帮助最小化电极前进到鼻子中期间的组织损伤的风险。

[0090] 在一些变型中,电极包括水凝胶,所述水凝胶在2015年2月24日提交的标题为“Polymer Formulations for Nasolacrimal Stimulation”的美国专利申请号14/630,471(其全部内容以引用的方式并入本文)中进行了更详细地描述。然而,应当理解,本文所述的电极可以包括其他导电材料,诸如金属(例如,不锈钢、钛、钽、铂或铂-铱、其他合金等)、导电陶瓷(例如,氮化钛)、液体、凝胶等。在一些变型中,电极可以包括一种或多种材料,所述材料被配置成促进刺激器探针的电极和组织之间的电接触(即,电极的全部或电极的一部

分,诸如覆盖物)。在一些情况下,由组织提供的阻抗可以至少部分取决于鼻腔中流体样材料(例如,粘液)的存在或不存在。材料可以通过在电极和组织之间提供湿接口来帮助最小化对受试者组织阻抗的影响,这可以用于使电极所经受的阻抗正规化。这可能转而使使用者感受到的输出和感觉正规化。

[0091] 本文所述的刺激器可以包括至少一根引线,所述引线被配置成将电极电连接到刺激器主体电路。引线可以至少部分延伸穿过鼻部插入叉,并且可以由一种或多种导电材料(例如,不锈钢、钛、铂或铂-铱、它们的其他合金等)、导电陶瓷(例如,氮化钛)形成,并且可以被定位成使得引线的至少一部分接触电极以在引线和电极之间提供传导路径。在一些变型中,引线可以包括弹簧,但是应当理解,引线也可以包括导电环、柱等。

[0092] 在图4A-4C的示例性手持式刺激器400中,探针404包括鼻部插入叉406上的第一电极410和鼻部插入叉408上的第二电极412。如图4B中的刺激器400的剖视图中所示,电极410和412分别连接到位于叉406和408内的引线430和432。引线430和432转而分别连接到连接器422和424。连接器422和424延伸穿过近侧壳体442中的内腔408和410,并且可以直接或间接地连接到控制子系统和电源452。因此,电刺激可以从控制子系统行进通过连接器422和424,通过引线430和432以及通过电极410和412。

[0093] 虽然刺激器400被示为具有两个鼻部插入叉,每个包括单个电极,但是在其他变型中,刺激器可以包括单个鼻部插入叉,和/或可以在鼻部插入叉上包括多个电极。在于鼻部插入叉上包括多个电极的一些变型中,电极可以沿着鼻部插入叉的长度纵向间隔,使得它们被配置成当插入鼻孔中时接触前鼻腔内不同深度处的鼻部组织。图19A示出了这样一个鼻部插入叉1900的远侧端部的实施例,其包括远侧电极1902和近侧电极1904。如图所示,每个电极包括由包括弹簧的引线接触的水凝胶,但是应当理解,电极和引线可以具有如本文所述的其他配置。图20示出了两个鼻部插入叉2006和2008的示例性手持式刺激器2000的一部分,每个鼻部插入叉包括两个这样的电极:位于叉上更近侧的第一电极2010和2014,以及位于叉上更远侧的第二电极2012和2016。

[0094] 虽然图19A和20将远侧和近侧电极示为分开的距离比每个电极的长度短,但是应当理解,电极可以纵向分开任何合适的距离。例如,图19B示出了鼻部插入叉1950的远侧端部的实施例,其包括分开比每个电极的长度更长的远侧电极1952和近侧电极1954。图21A-21B示出了另一示例性刺激器2100,其包括刺激器主体2102和包括单个鼻部插入叉2106的刺激器探针2104,其中鼻部插入叉包括沿着叉纵向间隔开的两个电极。如图21A中所示,鼻部插入叉2106可以包括沿着鼻部插入叉纵向分开比电极的长度更大的距离的第一电极2110和第二电极2112。如图所示,每个电极包括由包括弹簧的引线接触的水凝胶,但是应当理解,电极和引线可以具有如本文所述的其他配置。

[0095] 在其他变型中,一个以上电极可以沿着鼻部插入叉的长度位于同一纵向位置处。在这些变型中,电极可以在鼻部插入叉的周缘周围的不同位置处,即,围绕鼻部插入叉径向间隔开,使得它们被配置成当鼻部插入叉插入鼻孔中时,在前鼻腔内的相同深度处的不同位置处接触鼻部组织。例如,当放入鼻孔时,电极可能面向鼻子的前部,并且另一个电极可能面向隔膜。在一些情况下,每个电极可以包括部分圆筒(例如,约10度和180度之间的圆弧)。图22A示出了这种鼻部插入叉2200的远侧端部的实施例,其包括由垂直肋2206分开的电极2202和2204。图22B示出了鼻部插入叉2200的横截面视图。图23A和23B分

别示出了包括两个鼻部插入叉2306和2308的手持式刺激器2300的透视图和剖视图,每个鼻部插入叉具有由垂直肋分开的第一和第二电极。更具体地,每个鼻部插入叉分别包括一对电极2310、2312和2314、2316。电极对2310、2312和2314、2316沿着鼻部插入叉的长度位于相同的纵向位置处,围绕周缘间隔。举另一例,图24示出了示例性刺激器2400,其包括刺激器主体2402和包括单个鼻部插入叉2406的刺激器探针2404,其中鼻部插入叉包括围绕鼻部插入叉的周缘径向间隔的第一和第二电极2410和2412。尽管图22-24中的每个电极被示为包括由包括弹簧的引线接触的水凝胶,但是应当理解,电极和引线可以具有如本文所述的其他配置。

[0096] 在另外的变型中,电极可以沿着鼻部插入叉的长度纵向间隔,也可以围绕鼻部插入叉的周缘径向地间隔。图25示出了这样的鼻部插入叉2500的远侧端部的实施例,其包括三个电极:远侧电极2502和由垂直肋2508分开的第一和第二近侧电极2504和2506。如图所示,电极2504和2506具有共同的纵向位置(即,邻近于彼此水平定位)并且相对于电极2502位于近侧。图26示出了示例性手持式刺激器2600,其包括刺激器主体2602和包括单个鼻部插入叉2606的刺激器探针2604,其中鼻部插入叉包括既沿着叉的长度纵向间隔又在叉的周缘周围径向地间隔的电极。电极2610位于电极2612和2614远侧处,电极2612和2614围绕鼻部插入叉2606径向地间隔并由垂直肋2616分开。尽管图25-26中的每个电极被示为包括由包括弹簧的引线接触的水凝胶,但是应当理解,电极和引线可以具有如本文所述的其他配置。

[0097] 应当理解,尽管上述实施例在鼻部插入叉上包括一个、两个或三个电极,但是鼻部插入叉可以具有更多(例如,四个、五个、六个或更多个)电极,所述电极可以以任何合适的布置沿着鼻部插入叉纵向和/或围绕鼻部插入叉径向间隔。在一些情况下,每个电极可以具有单独的引线,而在其他电极中,一个或多个电极可以具有电连接的引线(即,可能处于相同的电势)。

[0098] 此外或另选地,手持式刺激器的一些变型可以包括不位于鼻部插入叉上的返回触点,所述返回触点可以提供替代的或另外的电流路径。例如,手持式刺激器可以包括位于刺激器探针的基部构件上或刺激器主体上的返回触点。返回触点可以被配置成与各种解剖部位接触,诸如但不限于靠近鼻孔开口、小柱、人中或上唇的手或组织区域。此外,应当理解,在本文所述的配置中,返回触点可以替代地被配置成传递电流。

[0099] 例如,图27A-27B示出了示例性手持式鼻部刺激器,每个刺激器包括单个叉和不位于鼻部插入叉上的返回触点。图中示出了手持式鼻部刺激器2700和2740,每个鼻部刺激器具有分别位于刺激器主体2704和2744上的返回触点2702和2742。因此,返回触点可以被配置成与使用者的手接触,而有源电极2706和2746、2748被配置成与鼻粘膜接触。图27C示出了鼻部刺激器2720,其包括各自具有电极的两个鼻部插入叉,并且包括位于刺激器主体2724上的返回触点2722。如图27A-27C中所示,包括位于刺激器主体上的返回触点的手持式刺激器可以具有位于鼻部插入叉上的任何合适数量的电极,诸如每个叉一个(27A和27C)、两个(图27B)、三个、四个、五个、六个或更多个有源电极。

[0100] 图27A-27C中的返回触点被示为每个返回触点包括围绕刺激器主体的带,但是被配置成接触使用者的手的返回触点可以具有任何合适的形状。例如,返回触点可以包括多个相交带,以适应使用者可能握住刺激器所用的各种方式;或者在相同电势处围绕刺激器

主体间隔的多个带或表面。可能期望的是,返回触点的总表面积足够大以将阻抗减小到电流可以通过返回触点被驱动而不超过最大电压的点。返回触点可以包括任何合适的材料,诸如但不限于一种或多种导电材料,诸如金属(例如,不锈钢、钛、钽、铂或铂-铱、其他合金等)、导电陶瓷(例如,氮化钛)或水凝胶。

[0101] 在其他变型中,返回触点可以位于刺激器探针的基部构件上,靠近鼻部插入叉的基部。例如,图28A和28B示出了鼻部刺激器2800和2820,每个鼻部刺激器具有分别位于刺激器探针2806和2826上、靠近鼻部插入叉2804和2824的近侧端部的返回触点2802和2822。返回触点2802和2822被示为在鼻部插入叉的近侧端部附近具有环形形状,使得返回触点被配置成在鼻部插入叉插入鼻腔中时接触鼻孔开口附近的组织区域。通过将返回触点定位在鼻孔开口附近,可能在仅具有单个鼻部插入叉(即,仅在隔膜的一侧上具有一个或多个电极,与隔膜的每一侧上具有至少一个电极形成对比)时,使电流流过隔膜的期望部分。应当理解,在其他变型中,返回触点可以具有其他合适的形状,诸如多个带或接触点。如图28A-28B中所示,包括位于鼻部插入叉基部附近的返回触点的手持式刺激器可以具有位于鼻部插入叉上的任何合适数量的电极,诸如每个叉一个(图28A)、两个(图28B)、三个、四个、五个、六个或更多个电极。应当理解,虽然图28A-28B示出了位于包括单个鼻部插入叉的刺激器的鼻部插入叉的近侧端部附近的返回触点,但是返回触点也可以定位在包括两个鼻部插入叉的刺激器的一个或两个鼻部插入叉的近侧端部附近。

[0102] 在另外的变型中,返回触点可以位于刺激器探针的基部构件上,远离鼻部插入叉的近侧端部。例如,图29A-29B示出了手持式刺激器,其包括配置成插入第一鼻孔中的单个鼻部插入叉和配置成抵靠皮肤和/或鼻粘膜接触第二鼻孔开口附近的组织区域的返回触点。图29A描绘了包括单个刺激器探针2908的手持式刺激器2900。刺激器探针2908包括具有单个电极2906的单个鼻部插入叉2904。刺激器探针2908的基部构件2912包括返回触点2910。刺激器2900可以被配置成使得当鼻部插入叉2904插入第一鼻孔中时,返回触点2910与第二鼻孔开口附近的组织区域接触。图29B示出了类似的手持式刺激器2950,其包括刺激器探针2958,所述刺激器探针包括:包括两个电极2956和2962的单个鼻部插入叉2954,以及包括返回触点2960的基部构件2952,所述返回触点被配置成接触第二鼻孔开口附近的组织区域。

[0103] 在图29B中所示的变型中,引线可以具有各种布置,使得每个电极或返回触点可以处于不同的电势,或者两个电极可以处于相同的电势。例如,连接到每个电极2956、2962和返回触点2960的引线在一些变型中可以是分开的,如图29C中示意性所示。在其他变型中,两个电极2956、2962中的一个可以具有与返回触点2960共用的引线,如图29D中示意性所示,使得电极和返回触点处于相同的电势。在另外的变型中,两个电极2956、2962可以具有共同引线,如图29E中所示。电阻器可以任选地位于电极和返回触点之间,或者在两个电极之间,这可能影响电流传递的分布。例如,图29C示出了位于电极2962和返回触点2960之间的电阻器2964。这些各种布置可能影响电流的空间传递,如本文更详细描述。

[0104] 空间控制

[0105] 本文所述的电极和返回触点可以允许刺激器的刺激传递为空间受控的。也就是说,可以通过驱动电极或返回触点之间的特定电流路径来实现电流导引,并且在一些情况下,流过组织的电流的路径可以随时间变化以实现空间模式化。在一些情况下,可以单独地

控制由每个电极传递的电流或向每个电极传递的电流,以便实现这些效果。例如,每个电极可以在任何给定时间传递相同或不同的波形或不传递波形,并且每个电极的刺激传递可随时间变化。电流导引可以允许电流路径和沿着每条路径的电流量被控制。电流导引可以使得组织的特定区域能够成为刺激的目标,并且空间模式化可能影响受试者对刺激的感知并且可以减少适应。空间模式化可以随着时间向不同组织提供神经激活(例如,向不同组的神经分支,诸如鼻粘膜内的筛前神经)。在一些情况下,例如,这可以解释为类似于具有单条固定电流路径的系统的物理运动,从而减少使用者移动鼻子内的电极来激活不同组的神经纤维的需要。

[0106] 在一些变型中,示例性解剖目标可以包括神经、肌肉、粘膜或粘膜下层组织(例如,鼻或鼻窦粘膜或粘膜下层)、有光泽的多毛皮肤中的感觉细胞、腺体或参与流泪或腺体血管舒张过程的患者可能会被电刺激的其他结构。例如,解剖结构可以包括但不限于泪腺、一个或多个睑板腺、泪管、皮肤受体(机械受体、梅氏小体、神经腱梭、高尔基腱器官、尼氏小体、牵张受体、尼氏小体终器、帕奇尼小体终器、毛囊受体、游离神经末梢、温度受体、球状或克劳泽氏小体、伤害受体)、副交感神经、纤维和神经突、交感神经、纤维和神经突、泪腺支、泪腺神经、泪道动脉及其分支的血管周围神经、支配睑板腺的神经纤维、泪腺的肌上皮细胞、泪腺的腺泡细胞或泪腺的导管细胞。在其他变型中,解剖结构是滑车下神经。在其他变型中,解剖结构是皮肤受体,其负责感测随时间力或温度的变化;或者是皮肤区域中的一组皮肤受体,其报告通过移动在皮肤中生长的毛发直接或间接施加到皮肤上的力的变化;或者是支配皮肤受体的神经,其报告施加于皮肤或皮肤中的毛发的力的变化,或包括粘膜的皮肤、鼻子中的粘膜下层或眼睛中的结膜的温度变化。

[0107] 在一些情况下,可能期望将本文所述的电刺激传递到支配泪腺组织的一根或多根神经。在其他情况下,可能期望将本文所述的电刺激传递到鼻粘膜。这可能通过激活鼻泪反射而引起流泪。在一些情况下,目标区域可以包括由鼻睫神经的筛前分支支配的组织。在另一个变型中,解剖结构是筛后神经。在一些情况下,鼻粘膜的目标区域可能高于小柱。在一些情况下,其可能靠近鼻骨的下端(即,在鼻骨与上侧软骨之间的界面附近)。因此,刺激可以在约20mm和约35mm之间传递到患者的鼻腔中,在一些情况下经由约25mm和约35mm之间的电极进入患者的鼻腔中。在其他情况下,目标区域可以是小柱。可能期望刺激在鼻腔的前部、鼻孔内和鼻甲之前传递,并且在一些情况下,在中鼻甲前面的位置处,或在下鼻甲前面的位置处传递。刺激可以至少部分通过隔膜的组织或靠近隔膜传递,并且在一些情况下可能需要引导刺激,使得一部分导向鼻子的前部。这可以允许有选择地激活在隔膜前部(例如,三叉神经的眼支)的神经,同时最小化朝向鼻中隔的后部的神经的激活,这可以减少可能由于对支配牙齿的神经的刺激而出现的副作用,并且可以减少鼻液溢。在一些情况下也可能期望引导刺激以便减少可能由于对嗅觉区域的刺激而出现的消极副作用。

[0108] 实现对这些目标区域中的一个或多个的刺激的一种方式可以是电流导引。例如,电流可以被引导以在路径中流动,使得其集中在目标神经(例如,筛前神经)所在的区域(例如,隔膜的某些部分)中,同时避免刺激可能引起不适或不必要的不愉快的感觉的区域(例如,支配牙齿的三叉神经的部分)。通过以这种方式导引电流,可以用否则可能无法实现优先激活的波形来实现特定神经的优先激活。

[0109] 在包括一个或多个鼻部插入叉的手持式刺激装置中,例如,可以使用电流导引来

驱动同一叉上的电极之间的电流,并且另外或另选地,在包括两个鼻部插入叉的装置中,来驱动在不同叉上的电极之间的电流。如本文所述,手持式刺激装置也可以包括一个或多个返回触点,以提供另外的可能的电流路径。空间控制可以允许电流路径和沿着每条路径的电流量被控制,并且可以允许这些路径随时间变化。通过控制电流路径,可以瞄准特定的组织区域。在一些变型中,可以使用电流导引来调整对组织的期望区域的刺激传递位置,而不必移动植入或临时插入的刺激器。

[0110] 在一些情况下,电流导引可以通过具有每条路径具有单独电流源的隔离电路来实现,其中每个电路是浮动的而没有共同接地。在其他情况下,可以使用单个电流源,基于多条路径的阻抗值来实现电流导引。在某些情况下,也可以使用可以位于波形发生器内部的多路复用器来执行电流导引。在其他情况下,其可以使用频率选择性来实行,例如通过不同的电极连接到具有不同谐振频率的接收器线圈,使得控制器频率的小的变化可以允许电极有选择地传递刺激。

[0111] 举一个空间控制的实施例,图30A描绘了包括两个鼻部插入叉3002和3004的说明性刺激器3000,每个鼻部插入叉分别包括两个电极3006、3008和3010、3012。电流导引可以用于经由四个电极之间的各种路径驱动电流,包括在两个鼻部插入叉之间、在相同的鼻部插入叉上的电极之间或两者之间的路径,这可能导致刺激不同的解剖目标。

[0112] 图30B-30E示出了可以如何在电极之间引导电流的变型。在一些变型中,电流可以被引导成从叉3002上的一个或多个电极流动到叉3004上的一个或多个电极。例如,在图30B中,电流由电极3006传递,而电极3008不传递任何电流。来自电极3006的电流被引向用作返回电极的电极3010和3012,使得电流的一部分(例如,50%)从电极3006流动到电极3010,并且电流的一部分(例如,50%)从电极3006流动到3012。在图30C中,电流也从一个鼻部插入叉被驱动到另一个鼻部插入叉,但是在这种配置中,电极3006和3008都传递电流,并且电极3010和3012都用作返回电极,使得总电流的一部分(例如,50%)从电极3006流动到3010,并且总电流的一部分(例如,50%)从电极3008流动到电极3012。在图30D中,电流从一个鼻部插入叉引导到另一个鼻部插入叉,并且电极3006和3008都传递电流,并且电极3010和3012均用作返回电极。然而,与图30C的实施例相比,总电流的一部分(例如,50%)从电极3006流动到3012,并且总电流的一部分(例如,50%)从电极3008流动到3010。应当理解,在这些实施例中,不需要在路径之间平均划分电流,并且较多的电流可被引导通过两条路径中的一条。

[0113] 在图30B-30D的实施例中,电流从第一叉3002上的电极被驱动到第二叉3004上的电极,而在其他变型中,电流可以被引导在相同叉上的电极之间。例如,在图30E中,电流由电极3006传递,并且相同叉上的电极3008和另一叉上的电极3010上用作返回电极。也就是说,电流的一部分(例如,80%)可以从第一叉3002上的电极3006行进到第二叉3004上的电极3010,而其余部分(例如,20%)可以从电极3006行进到电极3008,两个电极都位于第一叉3002上。在图30B-30E中所示的每个布置中,所述的电流导引可以通过以下方法来实现:例如通过具有每条路径都具有单独电流源的隔离电路,其中每个隔离电路都是浮动的而没有共同接地。图30B-30E中的电流引导的每个配置可能导致隔膜附近和隔膜内的不同解剖目标被刺激。

[0114] 也可以在位于鼻部插入叉上的一个或多个电极和一个或多个返回触点之间导引

电流。返回参考图29A-29B的手持式鼻部刺激器,图29C-29E的每个电配置可能导致电流传递的不同空间配置,并且因此导致不同解剖目标被刺激。例如,图29C示出了位于电极2962和返回触点2960之间的电阻器2964。在这种配置中,如果电极2956传递电流,那么与没有电阻器2964的配置相比,电阻器2964的存在导致较少的电流从电极2956被驱动到电极2962,并且较多的电流从电极2956被驱动到返回触点2960。因此,当鼻部插入叉2954插入鼻孔中,使得电极2956和2962与鼻粘膜接触时,与没有电阻器2964的配置相比,更多的电流可以被驱动通过隔膜。在一些变型中,电阻器可以是可变的。其可以通过使用来控制,使得使用者可以调整刺激效果。

[0115] 举另一例,图31示出了使用手持式刺激器3150经由多条路径进行的电流导引,所述手持式刺激器包括:鼻部插入叉3152,鼻部插入叉包括第一和第二电极3154和3156;以及返回触点3160,其被配置成与使用者的手接触,而第一和第二电极与使用者的鼻粘膜接触。如图所示,电流可以被导引成使得一部分(例如,70%)从电极3156行进到鼻部插入叉3152上的电极3154,如箭头3162所示,而一部分(例如,30%)从电极3156行进到刺激器主体3158上的返回触点3160,如箭头3164所示。因此,横跨目标神经(例如,筛前神经)的区域,可能存在较高的电流密度,并且因此存在较高的电压降,而较低的电流密度将通过其他区域。应当理解,箭头3162、3164和表示本文电流路径的其他箭头不旨在说明电流通过组织的确切物理路径,而是旨在说明相对于装置的电流的起点和返回。电流从原点行进到返回时通过组织的实际路径将取决于组织形状和性质。

[0116] 电流被导引通过的路径可以随时间改变以空间地模式化刺激传递。也就是说,例如,在第一时间周期期间,可以经由第一组路径来驱动电流,并且在第二时间周期期间,可以经由第二组路径来驱动电流。这可能产生移动刺激的感觉,这可以减少患者对刺激的适应。例如,手持式鼻部刺激器3000可以被配置成通过图30B-30E中所示的电流导引模式以预定方式、随机地或在使用者控制下循环。

[0117] 举另一例,图32A-32B示出了包括第一鼻部插入叉3202和第二鼻部插入叉3204的刺激器3200。第一鼻部插入叉3202包括第一电极3206和第二电极3208,而第二鼻部插入叉3204包括单个电极3210。刺激器3200可以具有第一配置(示于图32A中),其中电流从第一鼻部插入叉3202上的电极3206流动到第二鼻部插入叉3204上的电极3210;以及第二配置(示于图32B中),其中电流从第一鼻部插入叉3202上的电极3208流动到第二鼻部插入叉3204上的电极3210。为了在第一配置和第二配置之间进行切换,刺激器3200可以包括图32C中示意性地示出的开关3222,从而允许选择输出3224,其导致从电极3206的电流传递;或允许选择输出3226,其导致从电极3208的电流传递。图32C中所示的变型也示出了下文更详细讨论的两个信号发生器3212和3214,但是应当理解,刺激器可以包括更少或更多个信号发生器。例如,图32D示出了用于刺激器的电路的替代配置的一部分的示意图,所述刺激器包括单个信号发生器3252,来自所述信号发生器的输出可以经由多路复用器3260的选择器开关3258和3250引导到第一输出3254或第二输出3256。输出3254可以前进到第一电极(例如,电极3206),并且输出3256可以前进到第二电极(例如,电极3208)。

[0118] 通过在来自不同电极的电流传递之间切换,电流路径可以随时间变化,这可能允许随时间刺激不同的组织区域。这可以转而减少适应和/或可以允许瞄准特定的解剖区域。在一些情况下,可能期望临时瞄准特定区域。例如,对CN-V2进行周期性部分激活可以减少

需要打喷嚏的感觉,其否则可能在刺激筛前神经期间被感觉到。

[0119] 类似地,图33示出了图23A-23B的刺激器2300的剖视图。如图33中所示,刺激器2300可以被配置成使得可以经由各种路径导引电流。例如,从第一鼻部插入叉上的电极2312流出的电流可以经由路径3202被驱动到第二鼻部插入叉上的电极2316;经由路径3206被驱动到第二鼻部插入叉上的电极2314;或经由路径3204被驱动到第一鼻部插入叉上的电极2310。

[0120] 在一些变型中,电流可以经由各种路径依序导引。这种类型的空间模式化可以在包括单个电流源的刺激器中实现,所述电流源用于驱动相对于共同接地的两个或更多个电极。这可以使用例如多路复用器来实施。电流也可以经由各种路径同时导引。这种类型的电流导引可以在包括多个独立的或电浮动的电流源的刺激器中实现。在这些变型中,多路复用器也可以用于控制哪些电极从每个源接收电流。

[0121] 虽然上文讨论的各图示出了对手持式鼻部刺激器的电流导引的施加,但是应当理解,可以使用其他装置诸如本文所述的可植入刺激器(例如,植入于眼部或鼻部区域中的刺激器)来施加电流导引。在不移动电极接触点的情况下瞄准组织的特定区域的能力在相对于组织具有固定位置的可植入刺激器的情况下可能是特别有用的。

[0122] 当刺激器被配置用于刺激传递的空间模式化时,空间模式化可以具有任何合适的参数。例如,电流传递可以按预定频率(诸如约每0.5秒、1秒、2秒、5秒、10秒或更长时间)在两条或更多条路径之间切换。在其他变型中,使用者可能能够使用诸如本文所述的使用者接口的使用者接口在两条或更多条路径之间切换。在另外的变型中,临床医生可以为个体患者选择路径。例如,当刺激器是可植入刺激器时,临床医生可能能够在植入后选择路径,使得被刺激的组织可以在植入后被调整而不必调整植入部位。

[0123] 波形

[0124] 由本文所述的刺激器传递的电刺激波形可以针对特定治疗方案和/或特定患者而进行调整。在被配置成经由两条或更多条路径传递电流的刺激器的变型中,可以经由每条路径传递不同的波形,并且经由每条路径传递的波形可以随时间变化。返回图32C,刺激器可以包括被配置成产生第一波形的第一信号发生器3212和被配置成产生第二波形的第二信号发生器3214。多路复用器3230可以具有对应的第一和第二选择线3218和3220。结合上述开关3222,多路复用器3230可以允许来自任一信号发生器的波形被传递到鼻部插入叉3202的任一电极或者传递到返回电极3228。虽然图32C仅示出了两个信号发生器和两个输出,但是应当理解,可以将类似的配置用于任何数量的信号发生器和输出。由每个信号发生器产生的波形可以具有任何合适的参数,并且可以是本文更详细描述的任何波形。

[0125] 如本文更详细描述,当采用电刺激波形的时间模式化时,可以调制波形参数诸如形状、频率、振幅和脉冲宽度。波形的频率、脉冲宽度和/或振幅可以以锯齿、正弦形式等线性地、呈指数地调制,或者它们可以随机调制。刺激也可以被中断作为时间模式化的部分。也就是说,刺激可以处于开/关状态,例如持续1秒开/1秒关,5秒开/5秒关等。也可以使用以有节奏的或非确定性、无节奏的方式进行的波形形状(例如,矩形对三角形对指数的)调制。因此,可以实现时间波形模式化的许多变型。应当理解,这些参数随时间以重复方式变化的组合也可以被认为是时间模式化。在一些情况下,可以采用随机时间模式化。时间模式化可能有助于防止患者习惯于所施加的刺激(即,可能有助于防止患者在刺激期间对刺激减轻

的反应)。

[0126] 在一些情况下,可能需要配置刺激波形以最小化副作用。在一些情况下,可能需要促进对较大直径的神经(例如,三叉神经的传入纤维)的刺激,这可以促进治疗效果,同时减少对较小神经的刺激(例如,a- δ 纤维、c纤维、交感神经纤维和副交感神经纤维),这可能导致疼痛、不适或粘液产生。通常,对于较小的脉冲宽度,较大直径的神经的激活阈值可能小于较小神经纤维的激活阈值。相反,对于较大的脉冲宽度,较大直径的神经的激活阈值可能大于较小神经纤维的激活阈值。因此,在一些情况下,可能期望选择优选地致动较大直径的神经的脉冲宽度。在一些变型中,脉冲宽度可以在50 μ s和约1200 μ s之间。举另一例,某些波形可以最小化对行进到牙齿的三叉神经(例如,CN V2)的分支的激活。这些波形可能包括脉冲宽度范围为30 μ s到300 μ s,频率范围为10Hz到150Hz,振幅范围为0.1mA至5mA的波形。

[0127] 可以以规则或不规则的间隔周期性地传递刺激。可以以规则或不规则的间隔周期性地传递刺激突发。在刺激过程期间可以修改刺激振幅、脉冲宽度或频率。例如,刺激振幅可以在一段时间内从低振幅斜升到更高的振幅。在其他变型中,刺激振幅可以在一段时间内从高振幅斜降到较低振幅。刺激脉冲宽度也可以在一段时间内从低脉冲宽度斜升到更高的脉冲宽度。刺激脉冲宽度可以在一段时间内从高脉冲宽度斜降到较低的脉冲宽度。斜坡周期可以在1秒和15分钟之间。另选地,斜坡周期可以在5秒和30秒之间。

[0128] 本文所述的时间模式化的刺激波形可以用于增加患者的舒适度和/或可以用于改善刺激的功效,并且因此下文描述可以单独使用或组合使用来增加舒适度和/或功效的波形参数。

[0129] 应当理解,此处描述的波形可以经由多极配置,诸如双极、三极、四极或更多极配置或具有远侧返回的单极配置来传递。波形可以是正弦、准正弦、方波、锯齿、斜坡或三角波形、其截短形式(例如,当到达特定振幅时波形平稳的地方)等,如本文更详细描述。

[0130] 形状

[0131] 在一些情况下,波形的形状或其调制可影响刺激的舒适度和/或功效。当刺激器(电极装置)被配置成产生基于脉冲的电波形时,脉冲可以是任何合适的脉冲(例如,方形脉冲、半正矢脉冲等)。由这些波形传递的脉冲可以是双相的、交替单相的或单相的等。当脉冲是双相的时,脉冲可以包括具有相反极性的一对单相部分(例如,第一相位和与第一相位极性相反的电荷平衡相位)。双相脉冲的每个相位可以是电压受控的或电流受控的。在一些变型中,双相脉冲的第一相位和电荷平衡相位都可以是电流受控的。在其他变型中,双相脉冲的第一相位和电荷平衡相位都可以是电压受控的。在另外的变型中,双相脉冲的第一相位可以是电流受控的,并且双相脉冲的第二相位可以是电压受控的,反之亦然。在一些情况下,电流受控的双侧刺激和电压受控的电荷平衡的组合可以允许单侧刺激,并且通过修改波形形状,可以允许在刺激区域之间,例如当电极位于每个鼻孔中时在鼻孔之间进行切换,如本文所述。

[0132] 在其中波形包括双相脉冲的一些变型中,可能期望将双相脉冲配置为电荷平衡的,使得由双相脉冲传递的净电荷近似为零。在一些变型中,双相脉冲可以是对称的,使得第一相位和电荷平衡相位具有相同的脉冲宽度和振幅。具有对称双相脉冲可以允许相同类型的刺激被传递例如到每个鼻腔。第一相位的脉冲可以刺激鼻子的第一侧(同时向鼻子的第二侧提供电荷平衡相位),而相反相位的脉冲可以刺激鼻子的第二侧(同时向鼻子的第一

侧提供一个电荷平衡相位)。

[0133] 在其中波形包括双相脉冲的其他变型中,双相脉冲可以是不对称的,其中第一脉冲的振幅和/或脉冲宽度可以不同于电荷平衡相位的振幅和/或脉冲宽度。即使双相脉冲是不对称的,双相脉冲也可以是电荷平衡的。例如,阴极脉冲可以具有比阳极脉冲更低的振幅但更长的持续时间,或者阴极脉冲可能具有比阳极脉冲更高的振幅但更短的持续时间。在这两种情况下,对于每个脉冲,电荷注入(振幅持续时间)可以相等,使得由双相脉冲传递的净电荷近似为零。

[0134] 可以改变波形的形状以优先激活电极附近的组织。例如,图5A-5C示出了被配置成优先激活两个电极中的一个附近的组织并且其中优先激活可以随着时间从附近的一个电极移动到另一个电极的示例性波形。在其中刺激器是配置为在每个鼻孔中具有电极的手持式刺激器的变型中,例如,此优先激活可以允许优先激活两个鼻孔中的一个中的组织,这可以随时间变化。例如,图5A示出了双相电荷平衡波形518的变型,其中脉冲的纵横比(振幅:持续时间)随时间变化。图中示出了具有第一模式的波形,其中与后继阳极脉冲相比,前导阴极脉冲具有更大的振幅和更短的持续时间。此模式在510和514所示的时间周期内找到。波形具有第二模式,其中与后继阳极脉冲相比,前导阴极脉冲具有较小的振幅和更长的持续时间。此模式在512和516所示的时间段内找到。应当理解,每个时间周期可以具有任何合适的持续时间,并且因此包括任何合适数量的脉冲。举一例,每个时间周期可以持续约1秒。在其他实施例中,每个时间周期可以持续少于1秒、约1到约5秒、约5到约10秒、约10到约20秒或更长时间。

[0135] 在一些变型中,波形可以以突然的方式在两个纵横比之间转变。在其他变型中,转变可以是渐变的,其中阴极脉冲的纵横比可以随时间增加,然后随时间减小,而阳极脉冲的纵横比可以随时间减小,然后随时间增加。图5B示出了在纵横比之间逐渐转变的波形520的实施例。这些增加和减少可以具有任何合适的形式,诸如线性增加和减少或正弦增加和减少。在其他变型中,转变可以具有锯齿形状,其中阴极脉冲的纵横比随时间逐渐增加,而阳极脉冲的纵横比随时间逐渐减小,然后阴极脉冲的纵横比突然减小,而阳极脉冲的纵横比突然增加。

[0136] 在一些变型中,极性在其中阴极脉冲是第一脉冲的模式和其中阳极脉冲是第一脉冲的模式之间来回切换。例如,图5C示出了这种刺激波形522的说明性版本。如图所示,由502和506指示的时间周期可以具有阴极脉冲,然后是阳极脉冲,而由504和508指示的时间周期可以具有阳极脉冲,然后是阴极脉冲。应当理解,每个时间周期可以具有任何合适的持续时间。举一例,每个时间周期可以持续约1秒。在其他实施例中,每个时间周期可以持续少于1秒、约1-5秒、约5-10秒、约10-20秒或更长时间。在一些变型中,每个时间周期可以持续单对脉冲,使得刺激波形包括两个阳极脉冲和两个阴极脉冲的重复模式。

[0137] 虽然具有可变振幅:持续时间纵横比的模式可以具有均匀的电荷注入,但是它们可以优先激活两个电极中的一个附近的组织。也就是说,当前导阴极脉冲具有比阳极脉冲更大的振幅和更短的持续时间时,波形可以优先激活阴极电极附近的组织;当前导阴极脉冲具有比阳极脉冲更小的振幅和更长的持续时间时,波形可以优先激活阳极电极附近的组织。如本文所述改变纵横比和切换极性可以增加流泪反应和/或改变由刺激产生的泪液组成。这可能是因为切换极性导致中枢神经系统感知到的刺激的非线性加法,以及因为切换

极性可以减少患者对刺激的适应。另外,本文所述的一些刺激器可以被配置成使得使用者可能能够改变双相波形的纵横比以便改变优先激活的位置或程度,诸如通过使用使用者接口。对于一些患者,调整纵横比可能导致更对称波形的感知和/或导致更对称的双侧治疗效果。在一些情况下,可能希望具有不对称的双侧治疗效果或单侧治疗效果,例如在一只眼睛中比另一只眼睛患有更严重的干眼症的患者中。在这些情况下,患者可以使用使用者接口来调整纵横比以实现期望的不对称效果。

[0138] 频率

[0139] 为了治疗干眼症或否则通过刺激组织产生流泪反应,本文所述的刺激器可以被配置成在适用于刺激目标组织(例如,神经)的频率下产生一个或多个波形。频率可能影响刺激的舒适度和/或功效。通常,频率优选地在约0.1Hz和约200Hz之间。在这些变型中的一些中,频率优选地在约10Hz和约200Hz之间。在这些变型中的一些中,频率优选地在约30Hz和约150Hz之间。在这些变型中的其他变型中,频率优选地在约50Hz和约80Hz之间。在这些变型中的其他变型中,频率优选地在约30Hz和约60Hz之间。在一些变型中,频率可以是约1.5Hz、约10.25Hz、约70Hz、约150Hz、约25Hz、约27.5Hz、约30Hz、约32.5Hz、约35Hz、约37.5Hz、约40Hz、约42.5Hz、约45Hz、约47.5Hz、约50Hz、约52.5Hz、约55Hz、约57.5Hz、约60Hz、约62.5Hz或约65Hz。在一些变型中,高频率(诸如在约145Hz和约155Hz之间的频率)对于每个脉冲来说用来刺激/激活目标组织可能太高。因此,刺激可以由患者解释为具有随机因素,这转而可能有助于减少患者的习惯。本文所述的频率可适用于刺激目标组织以启动激活泪腺以产生泪液的反射回路,和/或适用于直接驱动支配泪腺的传出纤维。在一些情况下,可以选择频率用于某些解剖目标的优先激活,如本文所述。

[0140] 振幅

[0141] 为了治疗干眼症或否则通过刺激组织产生流泪反应,本文所述的刺激器可以被配置成传递适用于刺激目标组织(例如,神经)的电流。其最大振幅或调制可以影响刺激的舒适度和/或功效。当刺激包括双相脉冲并且双相脉冲的第一相位是电流受控的时,第一相位可以优选地具有在约1.0mA和约10mA之间的振幅。这些范围内的振幅可以足够高以刺激目标组织,但足够低以避免对组织的任何显著加热、对组织的消融等。在一些变型中,振幅可以在约1.0mA和约5.0mA之间。在其他变型中,第一相位可以具有约0.1mA、约0.2mA、约0.3mA、约0.4mA、约0.5mA、约0.6mA、约0.7mA、约0.8mA、约0.9mA或约1.0mA的振幅。在一些变型中,振幅可以是可变的。例如,振幅可以在约1.3mA和约1.5mA之间、在约2.2mA和约2.5mA之间,在约3.2mA和约3.7mA之间、在约4.3mA和约5.0mA之间变化。当双相脉冲的第一相位是电压受控的时,第一相位可以优选地具有在约10mV和约100V之间的振幅。

[0142] 当刺激器被配置成传递基于脉冲的波形时,在一些变型中,脉冲的振幅可以随时间是恒定的。在其他变型中,脉冲的振幅可以随时间变化。这可以减少患者的适应。在一些变型中,脉冲的振幅可以从最小值增加(线性地、指数地等)到最大值,降低到最小值,并且根据需要重复进行。在一些变型中,脉冲的振幅可以根据正弦曲线而变化。在另一变型中,如图6A中所示,对于单个脉冲,振幅可以从基线振幅(A)周期性地增加到较高振幅(B)。在另一个变型中,如图6B-6C中所示,脉冲的振幅可以遵循在两个较低振幅(A,B)之间的周期性增加和减小的模式,并且对于单个脉冲(图6B)或对于多个脉冲(例如,两个脉冲)(图6C),周期性地增加到更高的振幅(C)。在另一个变型中,如图6D中所示,一个(或多个)较高振幅的

脉冲之前可以有短暂的暂停(即,无电流传递)。这些类型的振幅调制中的每一种可以单独实施或与任何其他类型的振幅调制组合实施,并且可以减少患者适应。

[0143] 在其中振幅随时间变化的一些变型中,振幅可以以适用于减少患者适应或增加患者舒适度的频率变化,诸如在约0.1Hz和约5Hz之间、在约1Hz和约5Hz之间、在约1Hz和2Hz之间、在约2Hz和3Hz之间、在约3Hz和4Hz之间,或在约4Hz和约5Hz之间。在一些变型中,振幅可以以约1.0Hz、约1.1Hz、约1.2Hz、约1.3Hz、约1.4Hz、约1.5Hz、约1.6Hz、约1.7Hz、约1.8Hz、约1.9Hz、约2.0Hz、约2.1Hz、约2.2Hz、约2.3Hz、约2.4Hz、约2.5Hz、约2.6Hz、约2.7Hz、约2.8Hz、约2.9Hz、约3.0Hz、约3.1Hz、约3.2Hz、约3.3Hz、约3.4Hz、约3.5Hz、约3.6Hz、约3.7Hz、约3.8Hz、约3.9Hz或约4.0Hz的频率变化。在其他变型中,刺激波形可以是调制的高频信号(例如,正弦的),其可以在上述范围的拍频下进行调制。在这种变型中,载波频率可以在约100Hz和约100kHz之间。

[0144] 脉冲宽度

[0145] 为了治疗干眼症或否则通过刺激组织产生流泪反应,本文所述的刺激器可以被配置成传递波形,其中第一相位可优选地具有在约1 μ s和约10ms之间的脉冲宽度。在这些变型中的一些中,脉冲宽度可以在约10 μ s和约100 μ s之间。在其他变型中,脉冲宽度可以在约100 μ s和约1ms之间。在另外的变型中,脉冲宽度可以在约0 μ s到约300 μ s之间。在另外的变型中,脉冲宽度可以在约0 μ s和500 μ s之间。如上所述,可能希望选择优选地致动较大直径的神经的脉冲宽度。在一些变型中,脉冲宽度可以在50 μ s和约1200 μ s之间。举另一例,30 μ s到300 μ s的脉冲宽度可以最小化行进到牙齿的三叉神经(例如,CN V2)的分支的激活。

[0146] 在一些变型中,脉冲宽度可以随时间是恒定的。在其他变型中,脉冲宽度可以随时间变化。随着时间的脉宽调制可增加刺激的功效和/或舒适度。在一些变型中,脉冲宽度可以从最小值增加(线性地、指数地等)到最大值、降低到最小值,并且根据需要重复进行。在一些变型中,脉冲宽度可以根据正弦曲线变化。在另一变型中,如图7A中所示,对于单个脉冲,脉冲宽度可以从基线脉冲宽度(A)周期性地增加到更长的脉冲宽度(B)。在另一个变型中,如图7B-7C中所示,脉冲宽度可以遵循两个较短脉冲宽度(A,B)之间的周期性增加和减小的模式,并且对于单个脉冲(图7B)或对于多个脉冲(例如,两个脉冲)(图7C),周期性地延长到较长的脉冲宽度(C)。在另一个变型中,如图7D中所示,一个(或多个)较长的脉冲宽度脉冲之前可以有短暂的暂停(即,无电流传递)。这些类型的脉冲宽度调制中的每一种可以单独实施或与任何其它类型的脉冲宽度调制结合实施。在任何形式的脉冲宽度调制中,脉冲宽度可以以任何合适的频率变化。在一些变型中,脉冲宽度可以以约0.1Hz、约0.2Hz、约0.3Hz、约0.4Hz、约0.5Hz、约0.6Hz、约0.7Hz、约0.8Hz、约0.9Hz、约1Hz、约1.1Hz、约1.2Hz、约1.3Hz、约1.4Hz或约1.5Hz的频率变化。在一些变型中,脉冲宽度以约0.5Hz和1Hz之间的速率的调制可能是期望的,以增加患者在刺激期间的舒适度。

[0147] 在一些变型中,脉冲宽度的增加和减小可以由刺激器实施的功能来定义。例如,脉冲宽度可以由函数来定义使得脉冲宽度呈指数变化。在一个变型中,定义脉冲宽度的函数可以包括两个相位:第一相位,在所述第一相位期间,前导脉冲的脉冲宽度随时间增加;以及第二相位,在所述第二相位期间,前导脉冲的脉冲宽度随时间减小。在第一相位期间,前导脉冲的脉冲宽度根据指数函数接近最大脉冲宽度,其中在时间t, PW{t}由等式定义

$$[0148] \quad PW(t) = (PW_{max} - PW_{min}) \left(1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)}\right)$$

[0149] 其中 PW_{max} 是最大允许脉冲宽度, PW_{min} 是最小允许脉冲宽度,并且 τ 是时间常数。

[0150] 一旦预定时间量过去(时间常数 τ 的倍数),则脉冲宽度调制可以进入第二相位。在第二相位期间,前导脉冲的脉冲宽度遵循指数方程式呈指数地从其最大值衰减到最小值

$$[0151] \quad PW(t) = (PW_{max} - PW_{min}) \left(e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)}\right)$$

[0152] 在经过预定的时间(时间常数 τ 的倍数)之后,脉冲宽度调制可以重新进入第一相位,并且循环可以重复进行。次级(电荷平衡)脉冲的脉冲宽度相应地增加并减小以保持充电完全平衡。 PW_{max} 、 PW_{min} 和 τ 可以具有实现本文所述的脉冲宽度的任何合适的值,但是在一个实施例中,波形可以具有300 μ s的 PW_{max} 、0 μ s的 PW_{min} 和1/5 μ s的 τ 。在其他变型中,例如, PW_{max} 可以是约100 μ s、约200 μ s、约300 μ s、约400 μ s或约500 μ s; PW_{min} 可以是约0 μ s、约10 μ s、约50 μ s或约100 μ s;并且 τ 可以是约1/3 μ s、约1/4 μ s、约1/5 μ s或约1/6 μ s。图8中示出了定义指数增加和衰减脉冲宽度的示例性函数。

[0153] 开/关周期

[0154] 在一些情况下,本文所述的波形可以以连续的方式传递,而在其他情况下,波形可以以具有开周期和关周期的非连续方式传递,这可以减少患者的适应。示例性的开/关持续时间包括但不限于1秒开/1秒关、1秒开/2秒关、2秒开/1秒关、5秒开/5秒关、0.2秒开/0.8秒关、少于1秒开/少于10秒关。

[0155] 示例性波形

[0156] 应当理解,可以组合上述波形参数和参数变化中的任一者以产生如本文所述的时间模式化的波形,并且这些波形可以由本文所述的任何刺激器传递。例如,在其中波形包括双相脉冲的变型中,双相脉冲可以具有任何合适的频率、脉冲宽度和振幅。刺激振幅、脉冲宽度和频率在脉冲与脉冲之间可以是相同的,或者可以随时间变化,如本文更详细描述。这些参数的组合可以增加刺激的功效和/或舒适度,并且在一些情况下,如本文更详细描述,个体患者的功效和/或舒适度可能不同。按照装置类型分类的示例性波形参数如表1中所列。

[0157] 表1. 示例性波形参数

[0158]

装置类型	波形参数				
	刺激目标	开/关	频率(Hz)	脉冲宽度(PW)	振幅(mA)
眼部刺激器 (可植入的)	眼眶神经 (传入和传出)	恒定开	30	固定为从 50 μ s 到 1200 μ s	0.1 到 10
		1 秒开/1 秒关	30		
		5 秒开/5 秒关	30		
		1 秒开/1 秒关	70		
		1 秒开/1 秒关	155		
		恒定开	以三角方式从 30 调制到 70		
		恒定开	30	按 0.5 Hz 从 50 μ s 三角调制到最大 PW	
		恒定开	30	按 1 Hz 从 50 μ s 三角调制到最大 PW	
		恒定开	70	按 0.5 Hz 从 50 μ s 三角调制到最大 PW	
鼻部刺激器 (手)	内部和外	恒定开	30		
		恒定开	50		
		恒定开	80		

[0159]	持式或可植入的)	部鼻部神经 (例如,筛前神经)	恒定开	150	0 μ s 到 300 μ s	0.1 到 10
			1 秒开/1 秒关	30		
			1 秒开/1 秒关	50		
			1 秒开/1 秒关	80		
			恒定开	30		
			1 秒开/1 秒关	70		

[0160] 在其中波形是交替单相脉冲波形的变型中,由刺激器传递的每个脉冲可以具有单个相位,并且连续脉冲可以具有交替极性。通常,交替单相脉冲以给定的频率(诸如上面列出的一个或多个频率,诸如在30Hz和80Hz之间)成对地传递,并且可以在该对的第一和第二脉冲之间具有脉冲间间隔(例如,约100 μ s、在50 μ s和150 μ s之间等)。每个脉冲可以是电流受控的或电压受控的,并且连续的脉冲无需是电流受控的或是电压受控的。在其中脉冲波形是充电平衡的一些变型中,波形可以包括在传递一对单相脉冲之后的无源电荷平衡相位,这可以允许波形补偿脉冲之间的电荷差。

[0161] 当配置成传递电刺激波形的刺激器定位成将电极放置于鼻中隔的任一侧上时,交替单相脉冲可以促进对鼻部组织的双侧刺激。第一相位的脉冲可以刺激鼻子的第一侧(同时向鼻子的第二侧提供电荷平衡相位),而相反相位的脉冲可以刺激鼻子的第二侧(同时向鼻子的第一侧提供电荷平衡相位),因为神经可能对阳极和阴极脉冲作出不同反应。脉冲间间隔可以给出由第一相位脉冲提供的刺激的时间,以在由相反相位脉冲反转之前激活/偏振目标神经。

[0162] 包括本文所述的波形的刺激可以使用刺激器,诸如本文根据美国专利申请号13/441,806(其全部内容先前以引用的方式并入本文中)和美国专利申请号第14/256,915号(其全部内容先前以引用的方式并入本文中)中所描述的治疗方案描述的刺激器,而传递到这些解剖目标。

[0163] 患者优化的波形

[0164] 发明人的实验已经发现,在一些情况下,可以通过识别特定患者的一个或多个患者优化的波形来增加由刺激引起的流泪,其中患者优化的波形可以包括本文所述的波形参数的组合。因此,需要用于识别患者优化的波形的的方法。发明人进行的实验还发现,感觉到的感觉异常与流泪密切相关,并且因此患者对感觉异常的感知可用于识别患者优化的波形。图9中示出了用于在具有植入于眼部区域中的微型刺激器的患者中获得患者优化波形的示例性方法。对于每个个体来说,可能需要执行此方法以增加刺激的有效性(例如,增加流泪)。刺激波形和/或电流导引也可以被配置成优化有效性的某些临床指标,包括但不限于生长因子水平和/或渗透摩尔浓度。

[0165] 如图所示,可以通过使用本文所述的刺激器将包括波形的电刺激传递到患者来评估波形以确定其是否是患者优化的波形。所述方法可以包括首先传递最低振幅和/或脉冲

宽度的波形,并且当振幅和/或脉冲宽度增加时询问患者的感觉反馈。所述方法然后可以包括在传递电刺激期间评估患者是否感觉到任何感觉。如果没有感觉到,则可以选择不同的波形(例如,具有不同的参数组合,诸如频率、振幅、脉冲宽度、开/关周期或对这些参数的时间调制)。所述方法可以进一步包括确保患者不会感到不适。如果患者感到不适,则可以用新的波形重新开始所述方法,或者可以减小振幅和/或脉冲宽度以减轻不适。类似地,所述方法可以包括确保在施加波形期间的感觉对患者而言是舒适的。可以调整振幅和/或脉冲宽度以实现患者舒适度。可以以患者的眼睛的睁开和闭合来评估舒适度。

[0166] 如果患者感知波形为当天感觉到的最舒适和/或最有效的波形;和/或如果患者感觉到他/她的眼睛变湿了;和/或如果患者感知到感觉异常,更特定地,如果发痒和振动都被感知为在眼睑中移动,那么波形可以被指定为患者优化的波形。如果患者在眼睑中感到发痒,但没有振动,则可以调整振幅和/或脉冲宽度以实现增加的发痒和/或振动感知。如果患者感知振动而不是发痒,则可以调整振幅和/或脉冲宽度以实现增加的振动移动(例如,在眼睑和眉毛之间)的感觉。也可能期望的是,在刺激传递结束之后,患者感觉到感觉(例如,发痒或振动)。在识别的患者优化的波形的每种情况下,可以测试较低的振幅和/或脉冲宽度以确定是否可以使用较低的振幅和/或脉冲宽度实现相同的感受。在配置为允许对电流路径进行空间控制的刺激器的变型中,患者优化也可以包括测试不同的电流路径或电流路径的组合。

[0167] 尽管图9中的方法是关于具有位于眼部区域中的可植入刺激器的患者来描述,但是应当理解,可以使用类似的方法来识别另一区域(例如,鼻部区域)中可植入刺激器或手持式刺激器的一个或多个患者优化的波形。一旦识别出一个或多个患者优化的波形,则可以将刺激器配置成传递波形。在一些变型中,可以使用外部装置来配置刺激器以传递所识别的波形。可以使用以下变型:其中系统包括用于与具有无源刺激电路的可植入刺激器一起使用的控制器、被配置成产生导致所识别的刺激波形的输出信号的控制器。

[0168] 具有多个波形的装置

[0169] 本文所述的刺激器的一些变型可以配置有多个波形,使得临床医生和/或患者可以从多个可用波形中选择期望的波形。例如,刺激器可以包括保存在芯片上的多个刺激波形。例如,可以在芯片上保存2、3、4、5、6、7、8、9、10或多于10个刺激波形。在一个变型中,将两到十个刺激波形保存在芯片上。在其他变型中,可以在装置芯片上保存两到八个刺激波形,或三到五个刺激波形。在一些变型中,可以由临床医生基于对特定患者的各种刺激波形的初始测试来预先选择保存在刺激器上的一组优选波形,诸如经由上述方法。其可利于使所保存的刺激波形为在患者中引起强的感觉异常的波形,因为本发明人的实验已经发现感测到的感觉异常与流泪更紧密相关联,如本文所述。在其他变型中,刺激器可以被预先配置有对于个体患者不是唯一的多个刺激波形。

[0170] 在一些变型中,对于白天提供的每个刺激,可以从所保存的多个波形中随机选择不同的波形。通过每次随机选择不同的波形,可以降低对任何特定刺激模式形成耐受性的患者的风险。在另一实施中,多路复用器可能用于提供内部保存的波形的不同组合以在组合来自不同重复波形的片段时,形成“准非重复”波形。通过将不同波形多路复用为一个组合波形,可以进一步限制对波形的习惯。对于具有多个可能的电流路径的刺激器,可以经由每条路径传递相同或不同的波形。

[0171] 在一些变型中,患者可以能够有选择地在保存在刺激器上的多个刺激波形之间进行选择,例如使用诸如如本文所述的使用者接口的使用者接口。在具有这样的使用者接口的变型中,使用者接口可以包括一个或多个操作机构,所述操作机构可以允许使用者(即,患者)控制刺激波形。例如,使用者接口可以包括一个或多个结构,诸如但不限于壳体的按钮、滑块、杠杆、触摸板、旋钮或可变形/可挤压部分,其可以允许使用者改变刺激波形。

[0172] 可以配置不同的波形,使得患者可以将它们感知为跨越一系列强度。在其中刺激器被配置成传递具有不同形状的波形的变体中,患者可能能够通过选择具有不同形状的波形(例如,从首先具有阴极脉冲的波形切换到首先具有阳极脉冲的波形)来改变由如本文所述的波形优先地刺激的组织。在一些变型中,当患者在第二或随后的治疗周期内打开刺激器时,刺激器可以最初打开到由患者先前选择的波形(例如,在先前治疗阶段期间使用的波形、多个治疗阶段期间最常用的波形等)。

[0173] 例如,在其中采用手持式鼻部刺激器的情况下,在使用者已经将刺激器的一部分放置成与鼻部组织接触之后,使用者可以通过在多个刺激波形之间改变来增加刺激的感知强度。患者可能希望增加刺激的强度,直到刺激引起优选的感觉异常(例如,麻刺感、痒感、刺痒感)而不引起不适。因此,患者可能能够自我确定适当的刺激强度并且将刺激自我调整到有效实现期望结果的波形(例如,泪液产生)。为了最小化不适,使用者可能希望缓慢地增加刺激的强度。一些患者可能会喜欢其感觉水平随着时间的推移而改变。他们可能想要以强烈的感觉开始,接着是薄弱的感觉。他们可能喜欢以薄弱的感觉(例如,轻痒)开始,接着是更强的临时感觉(例如,在非常短的时间内轻度不适)。一些患者可能能够在强烈和薄弱的感觉变化的情况下,在刺激期间减轻需要打喷嚏的感觉。

[0174] 在一个特定实施例中,本文所述的刺激器可以被配置成传递多个不同的波形,每个波形具有形状调制、最大振幅调制、脉冲宽度调制和频率调制中的一个或多个的组合,如本文所述。

[0175] 一个或多个波形可以具有随时间调制的脉冲形状。在图10中所示的变型中,脉冲形状可以在四个周期之间循环。第一周期可以包括具有对称相位的两相电流受控波形。第二周期可以包括电流受控的第一相位,随后是电压受控的第二相位。这可能有助于优先地刺激靠近一个电极的位置。第一相位可以具有由第一电极发起并由第二电极吸入的电流,而第二相位可以具有由第二电极发起并由第一电极吸入的电流。第三周期可以包括具有对称相位的两相电流受控的波形(即,第三周期可以与第一周期相同)。第四周期可以包括电流受控的第一相位,随后是电压受控的第二相位。第一相位可以具有由第二电极发起并由第一电极吸入的电流,而第二相位可以具有由第一电极发起并由第二电极吸入的电流。在每个周期中,脉冲可以是电荷平衡的。可以以任何合适的频率(诸如约0.1Hz)调制脉冲形状。

[0176] 一个或多个波形可以具有随时间调制的脉冲宽度。在一个变型中,电流受控相位的脉冲宽度可以从0 μ s调制到300 μ s。调制可以遵循描述脉冲宽度随时间的增加和减小的指数函数,如图11中所示,并且如关于图8更详细描述。

[0177] 一个或多个波形可以具有随时间调制的最大振幅。电流受控相位的振幅调制可以接近三角形、矩形或任何其他合适的形状。在各种频率下的示例性振幅调制示于图12A-12E中,图中示出了具有矩形形状的振幅调制(图12B)和近似三角形的振幅调制(12C-12E)。最

大振幅可以在任何合适的频率(诸如在约0.5Hz和约3Hz之间)下进行调制。应当理解,在一些其他变型中,最大振幅可以是恒定的,如图12A中所示。

[0178] 图13A-13E分别描绘了示例性波形1310、1320、1330、1340和1350,其中这些参数中的一个或多个随时间调制,其中每种类型的调制独立于其他类型的调制并且与其同时进行。图13E上的框1302、1304和1306分别突显形状、脉冲宽度和最大振幅的调制。在一些变型中(例如,13B-13E中的那些变型),所有三种形状、脉冲宽度和最大振幅随时间调制,但是应当理解,在波形的其它变型(例如,13A中的变型)中,这些参数中仅一个或两个可随时间调制。

[0179] 图13A-13E的五个波形可以在刺激器(例如,上文关于图4A-4C描述的刺激器400或上文关于图2A-2C描述的微型刺激器200)上可用,并且刺激器可以被配置成使得患者可以使用使用者接口(例如,包括两个按钮的接口)来在五个不同波形之间进行选择。在装置的一些变型中,当装置用于治疗周期、关闭并重新打开用于另外的治疗周期时,装置可以自动打开所使用的最后一个刺激设置。

[0180] 图13A中所示的设置1,可以具有30Hz的刺激频率;具有0.7mA的最小刺激电流振幅;具有0.7mA的最大刺激电流振幅,并且因此最大刺激电流振幅没有变化(如图12A中所示);具有0 μ s的最小脉冲宽度;具有300 μ s的最大脉冲宽度;具有1Hz的脉冲宽度调制频率(根据指数函数上升和下降,如图11中所示);每相具有0 μ C的最小电荷注入(在0 μ s脉冲宽度下);每相具有0.21 μ C的最大电荷注入(在0.7mA和300 μ s下);以及具有如上文关于图10所述调制的脉冲形状。

[0181] 图13B中所示的设置2可以具有37.5Hz的刺激频率;具有1.33mA的最小刺激电流振幅;具有1.5mA的最大刺激电流振幅;具有0.17mA的最大刺激电流振幅的变化;具有2.1Hz的振幅调制频率(如图12B中所示);具有0 μ s的最小脉冲宽度;具有300 μ s的最大脉冲宽度;具有1Hz的脉冲宽度调制频率(根据指数函数上升和下降,如图11中所示)。每相具有0 μ C的最小电荷注入(在0 μ s脉冲宽度下);每相具有0.45 μ C的最大电荷注入(在1.5mA和300 μ s下);以及具有如上文关于图10所述调制的脉冲形状。

[0182] 图13C所示的设置3可以具有45Hz的刺激频率;具有2.17mA的最小刺激电流振幅;具有2.5mA的最大刺激电流振幅,具有0.33mA的最大刺激电流振幅的变化,以及2.6Hz的振幅调制频率(如图12C中所示);具有0 μ s的最小脉冲宽度;具有300 μ s的最大脉冲宽度;具有1Hz的脉冲宽度调制频率(根据指数函数上升和下降,如图11中所示);每相具有0 μ C的最小电荷注入(在0 μ s脉冲宽度下);每相具有0.75 μ C的最大电荷注入(在2.5mA和300 μ s下);以及具有如上文关于图10所述调制的脉冲形状。

[0183] 图13D中所示的设置4,可以具有52.5Hz的刺激频率;具有3.2mA的最小刺激电流振幅;具有3.7mA的最大刺激电流振幅;0.5mA的最大刺激电流振幅的变化;以及2.8Hz的振幅调制频率(如图12D中所示);具有0 μ s的最小脉冲宽度;具有300 μ s的最大脉冲宽度;具有1Hz的脉冲宽度调制频率(根据指数函数上升和下降,如图11中所示);每相具有0 μ C的最小电荷注入(在0 μ s脉冲宽度下);每相具有1.11 μ C的最大电荷注入(在3.7mA和300 μ s下);以及具有如上文关于图10所述调制的脉冲形状。

[0184] 图13E中所示的设置5,可以具有60Hz的刺激频率;具有4.3mA的最小刺激电流振幅;具有5.0mA的最大刺激电流振幅;具有0.67mA的最大刺激电流振幅的变化;具有2.5Hz的

振幅调制频率(如图12E中所示);0 μ s的最小脉冲宽度;300 μ s的最大脉冲宽度;1Hz的脉冲宽度调制频率(根据指数函数上升和下降,如图11中所示);每相具有0 μ C的最小电荷注入(在0 μ s脉冲宽度下);每相具有1.5 μ C的最大电荷注入(在5.0mA和300 μ s下);以及具有如上文关于图10所述调制的脉冲形状。

[0185] 通过具有这些参数组合的波形,可以在具有简单的使用者接口和有限数量的设置的单个装置上提供大的参数空间。这可以增加具有有限数量的预设波形的单个装置向个体患者传递与其中对每个患者单独地调谐参数的波形一样有效或接近有效的波形。

[0186] 实施例

[0187] 以下实施例进一步说明了本文公开的电刺激模式及其效果,并且不应当以任何方式解释为限制其范围。

[0188] 实施例1:使用泪腺植入体进行刺激

[0189] 具有植入于眼部区域中的微型刺激器的患者用30Hz非模式化刺激(对照)和不同频率(30Hz、70Hz和155Hz)下的开/关模式(1秒开/1秒关、2秒开/2秒关、和5秒开/5秒关)进行测试。植入的微型刺激器具有图2A-2C中所示和本文所述的特征。

[0190] 患者对刺激的感知在30Hz非模式化波形对照和时间模式化的波形之间不同。具体地,接收30Hz的非模式化波形的3名患者在刺激周期内感觉到他们对波形的感知逐渐消失,而在接收时间模式化的波形时,没有患者报告在刺激周期内波形逐渐消失的感知。当刺激为30Hz,1秒开/关波形(“模式1”)时,3名患者感知波形为连续的,而15名患者感知波形为间歇性的。当刺激为30Hz,5秒开/关波形(“模式2”)时,所有患者感知波形为间歇性的。当刺激为70Hz,1秒开/关波形(“模式3”)时,2名患者感知波形为连续的,10名患者感知波形为间歇性的。患者报告,他们感知模式3比其他波形“更强效”、“更快”和“更急剧”。当刺激为155Hz,1秒开/关波形(“模式4”)时,患者是否感知波形为连续或间歇性的是取决于振幅的,并且是定性感知范围的,包括波形“较弱”、“强”、或是“捏”的报告。

[0191] 此外,患者报告感觉异常的质量和/或位置的变化。图14A描绘了在使用30Hz非模式化的波形进行刺激的情况下感觉到的感觉异常的区域1402。利用时间模式化的波形,患者感觉到感觉异常的移动(以振动和/或发痒的形式),如图14B中所示(振动和/或刺痛沿着眼睑沿箭头1404的方向移动)。一些患者在一个区域1408中感到持续存在的振动,并且在其他区域1406中持续地存在或部分出现并再出现感觉或痒感,如图14C中所示。其他患者经历了在时间模式化波形下具有感觉异常的受影响区域的增加,在图14D中,所述区域被示为沿着一个或两个眉毛和/或沿着鼻子或在鼻子中延伸的区域1410。

[0192] 刺激停止后的患者感知在30Hz非模式化波形和时间模式化波形之间也不同。尽管患者在停止对照后没有感觉到感觉异常,但患者报告在模式1、3和4停止后感知的刺痛感觉形式的感觉异常。

[0193] 与30Hz非模式化波形对照相比,Schirmer评分随着时间模式化波形而增加。对于模式1,三分之一的患者的Schirmer评分增加了50%。对于模式3,四分之三的患者Schirmer评分增加了50-100%。对于模式4,八分之三的患者Schirmer评分增加了100%或以上。

[0194] 一些时间模式化的波形还提供了另外的优点。例如,模式1比对照模式使用更少功率,同时也减少患者的适应性;并且模式4允许神经刺激和阻滞。

[0195] 实施例2:使用泪腺植入体进行刺激(2)

[0196] 在具有植入于眼部区域中的微型刺激器的患者中,时间模式化的波形的使用与基础流泪(对照1=无电刺激)相比和与30Hz刺激(非模式化)(对照2)相比产生如由Schirmer测试测得的流泪增加。植入的微型刺激器具有图2A-2C中所示和本文所述的特征。下文在表2中提供数据,并且将来自基础流泪的平均流泪结果(左侧,无刺激)与30Hz非模式化波形刺激(中间)与时间模式化的患者优化的刺激波形(右侧)进行比较的条形图示于图15中。基于表2中的数据,基础流泪的平均值为4.71mm,在30Hz下的非模式化刺激的平均值为4.96mm,并且当使用时间模式化的刺激时,平均值为8.29mm。总体来说,使用30Hz下的非模式化刺激的平均Schirmer评分与基础流泪相比增加约5%,而使用时间模式化波形的平均Schirmer评分与基础流泪相比增加约76%。因此,患者优化的模式化波形能够比30Hz非模式化波形增加更多的流泪量(在这种情况下超过70个百分点)。

[0197] 表2. 来自12名患者的Schirmer评分。

植入侧	基础 Schirmer 评分 (mm)			30 Hz 非模式化 Schirmer 评分 (mm)			模式化的 Schirmer 评分 (mm)			模式化波形
	L	R	平均	L	R	平均	L	R	平均	
R	8	5	6.5	3	4	3.5	8	5	6.5	将 30Hz 振幅调制约 30%
L	3	8	5.5	3	5	4	5	8	6.5	将 70Hz 振幅调制约 30%
L	3	2	2.5	3	5	4	3	8	5.5	70Hz 1 秒开, 1 秒关
L	2	3	2.5	5	5	5	5	3	4	将 70 Hz 振幅调制约 30%
L	12	18	15	10	9	9.5	13	19	16	将 30 Hz 振幅调制 100%
L	4	3	3.5	6	6	6	7	7	7	将 70Hz 振幅调制约 30%
R	2	3	2.5	3	3	3	8	7	7.5	30 Hz 1 秒开, 1 秒关
L	5	7	6	5	5	5	8	8	8	70Hz 1 秒开, 1 秒关
L	2	2	2	2	1	1.5	5	5	5	将 70Hz 振幅调制约 30%
R	4	2	3	12	6	9	18	12	15	30 Hz 5 秒开, 5 秒关
L	4	2	3	7	2	4.5	7	7	7	30 Hz 1 秒开, 1 秒关
L	4	5	4.5	5	4	4.5	7	16	11.5	随机的频率调制的 30 Hz 至 70 Hz

[0199] 时间模式化的波形也能够在刺激期间感觉不到感觉异常的患者或者仅经历短暂的感觉异常(例如,感觉到感觉异常的时间少于30秒、通常仅少于10秒,即使刺激是持续供应的)的患者中产生感觉异常。新获得的或重新获得的感觉异常进一步伴随着流泪的增加和患者满意度的提高。

[0200] 患者常常在刺激期间报告振动的感觉,并在刺激停顿期间以及在某些情况下在施用后刺激停止后的数秒或数分钟内报告刺痛的感觉(例如,在具有1秒开/1秒关模式的波形的关部分期间)。有几名患者报告感觉到振动或刺痛物体地沿着他们的眼睑和眉毛移动,在两种情况下甚至在他们的鼻子区域(鼻子外部和/或内部)中移动。患者接受一般是非常积极的。

[0201] 实施例3:使用泪腺植入体进行刺激(3)

[0202] 十九名患者具有植入于眼部区域中的微型刺激器。(其中十二名患者与实施例2中的患者相同)对于每名患者,通过调整波形频率、脉冲宽度和开/关周期来确定患者优化的时间模式化波形,同时收集患者反馈,以便最大化在眼眶区域中的所报告的感觉异常,如上所述。

[0203] 对每名患者使用相同的控制器/增能器来提供每个波形。每名患者测试的波形包括:

[0204] -30Hz

[0205] -30Hz,1秒开,1秒关

[0206] -30Hz,5秒开,5秒关

[0207] -70Hz,1秒开,1秒关

[0208] -30Hz,脉冲宽度从100%调制到0%,并在1秒内调制回到100%

[0209] -30Hz,脉冲宽度从100%调制到70%,并在1秒内调制回到100%

[0210] -70Hz,脉冲宽度从100%调制到70%,并在1秒内调制回到100%

[0211] -以近似线性的方式从30Hz调制到70Hz的频率,步长为5Hz(即,对于频率调制的增加部分,30Hz、35Hz、40Hz、50Hz、55Hz、60Hz、65Hz、70Hz),在1秒内上下调制(从70到30,并且在一秒内调制回到70)

[0212] -以随机方式从30Hz调制到70Hz的频率,分开5Hz频率(30Hz、35Hz、40Hz、45Hz、55Hz、60Hz、65Hz、70Hz)

[0213] 向患者询问每个波形的一系列问题,包括:

[0214] -波形是否引起不适;

[0215] -他们将如何比较来自这个波形的感觉与来自其他波形的感觉,包括30Hz非模式化波形,以及先前在同一天测试的任何其他波形;

[0216] -他们是否感到其眼睛变湿了;

[0217] -他们是否感觉到发痒和振动的组合;

[0218] -感觉到的感觉(发痒和/或振动)是否好像其正在移动(这表明适应的可能性较小);和

[0219] -感觉的位置。

[0220] 期望的是,患者上眼睑感觉到感觉,因为这被认为可能对应于激活眼眶中的泪腺和额神经。感觉越接近眼睛本身,并且感觉异常区域越大,则波形评级越优化。另外,在与三叉神经(CN V1)的眼支的感觉路径相对应的位置中被感知为发痒和振动感的混合的波形是期望的。这些位置不仅包括眼睑,还包括眉毛、前额的颞区域、鼻子(特别是鼻子内部)以及前额的某些区域。

[0221] 对于每名患者,记录三个Schirmer评分:无任何刺激的基础Schirmer评分(“基础Schirmer”)、在施加30Hz非模式化波形(“30Hz Schirmer”)期间的急性Schirmer评分,以及在对每名患者施加患者优化的模式化波形期间的急性Schirmer评分(“模式化的Schirmer”)。

[0222] 平均双侧30Hz Schirmer评分和平均双侧模式化的Schirmer评分均高于平均双侧基部Schirmer评分。平均双侧模式化的Schirmer评分高于平均双侧30Hz Schirmer评分。平均双侧Schirmer评分的具体数据示于图16A中。如图所示,15名患有严重DED的患者(定义为

具有<10mm的基础Schirmer评分)平均比30Hz Schirmer评分增加22%,并且比模式化的Schirmer评分的基础Schirmer评分增加78%。

[0223] 更多的患者表明,当使用患者优化的时间模式化波形刺激时双侧Schirmer评分比使用30Hz非模式化波形刺激时有所增加。如图17A-17B中所示,15名患有严重DED的患者中,无反应者的数量从使用30Hz波形的47%(如图17A中所示)下降到使用患者优化的时间模式化波形的20%(如图17B中所示)。

[0224] 同侧(即,与眼部植入体相同的一侧的眼睛),对侧(即,与眼部植入体相对的眼睛)和双侧(即,双眼平均)的Schirmer评分比较表明,来自单个眼部植入体的刺激导致双侧泪液产生,但是对于患者优化的时间模式化波形刺激,效果更显著。发现同侧30Hz Schirmer评分高于双侧30Hz Schirmer评分,表明30Hz刺激导致同侧眼睛中比对侧眼睛产生更多的泪液;并且相反,发现对侧30Hz Schirmer评分低于双侧30Hz Schirmer评分,这表明30Hz刺激导致对侧眼睛中比同侧眼睛中产生更少的泪液。

[0225] 相比之下,发现同侧和对侧模式化的Schirmer评分与双侧模式化的Schirmer评分类似。这表明时间模式化的刺激比30Hz刺激更好地刺激对侧眼睛的泪液产生,使得患者优化的时间模式化波形同样有效地刺激同侧和对侧眼睛的泪液产生。假设这是由反射性驱动(通过刺激泪腺和额神经激活)加上直接驱动(仅泪腺驱动)引起的结果。图16B示出了15名患有严重DED患者的对侧Schirmer评分。如图所示,对于30Hz Schirmer评分,患者比基础Schirmer评分平均增加了9%,对于模式化的Schirmer评分,患者比基础Schirmer评分增加了82%。

[0226] 通过线性地或随机地切换频率,患者感受到了振动和发痒的混合。通过改变到1秒开/1秒关的70Hz较高频率,调制频率(30至70Hz,增量为5Hz),和/或改变脉冲宽度,特定患者报告,除了振动以外的痒感、仅痒感或移动振动的印象(通常与发痒的移动感觉相结合)。还发现,具有患者优化的时间模式化波形的刺激允许患者找到用于保持增能器/控制器的位置,以便更快速和重复地耦合到植入体。

[0227] 实施例4:对鼻粘膜的电刺激

[0228] 使用如关于图4A-4C所述的装置将模式化波形传递到受试者的鼻粘膜。所传递的时间模式化波形包括图13A-13E中所示和本文所述的波形以及30Hz、70Hz和155Hz的波形,其中开/关周期为1秒开/关和5秒开/关。能够实现与非模式化刺激相同的水平的流泪输出,同时减少受试者打喷嚏的倾向。受试者还报告,鼻部按摩的感觉,在大多数情况下,其被认为是改善的感觉印象。此外,受试者能够在鼻部刺激期间使用增加的刺激振幅,从而导致增加的流泪而无不适,因为用于刺激的电荷的最大振幅仅施加很短的时间。受试者感受一般非常积极。

[0229] 实施例5:额神经刺激(兔)

[0230] 将细丝电极植入于兔子左额神经区域中,并以30Hz施加振幅在0.1mA至5.0mA之间的刺激。每次重复3次刺激和基线测量。如下文表3和图18中所示,尽管在30Hz(非模式化的)波形下观察到增加的流泪,但是使用时间模式化的刺激(每次开关周期为10秒),流泪的增加更加显著,其如由在刺激传递期间获得的Schirmer评分测得。

[0231] 表3.

[0232]

基线		模式化波形		30 Hz	
平均	标准偏	平均	标准	平均	标准

[0233]

无刺激
刺激眼睛

	值	差	值	偏差	值	偏差
右眼	5.5	0.7	7.8	0.4	5.3	3.2
左眼	5.0	1.4	16.5	2.8	9.0	2.8

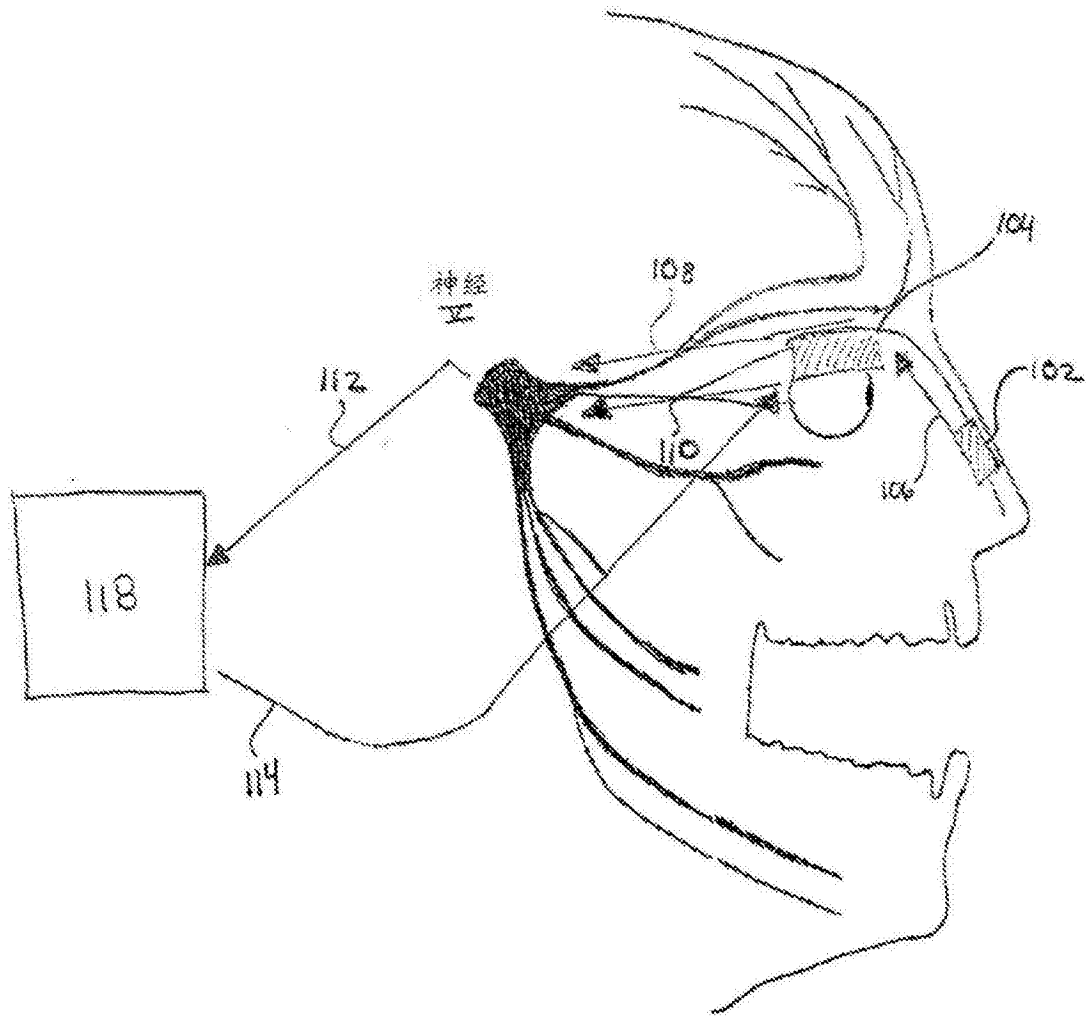


图1

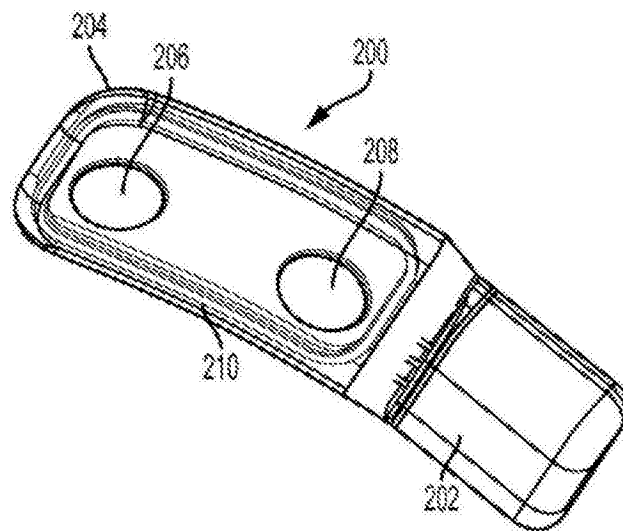


图2A

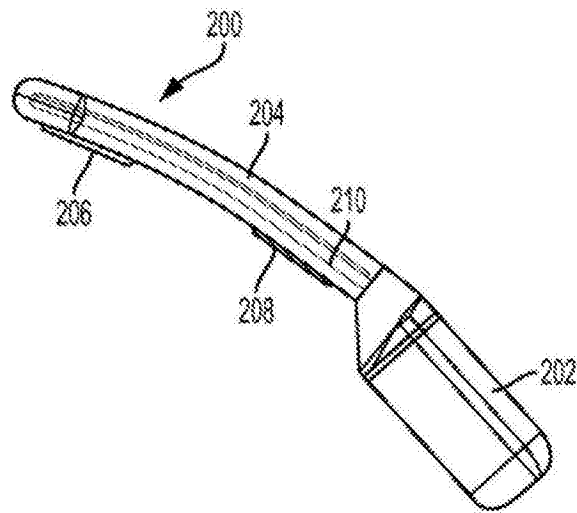


图2B

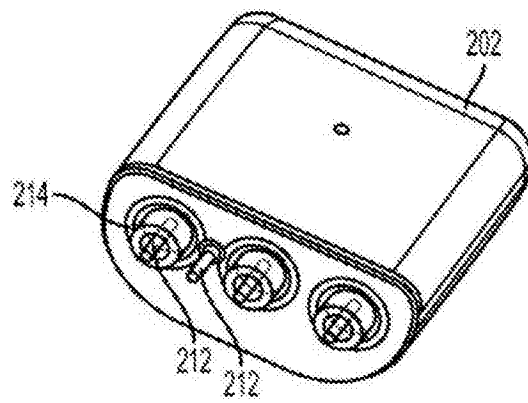


图2C

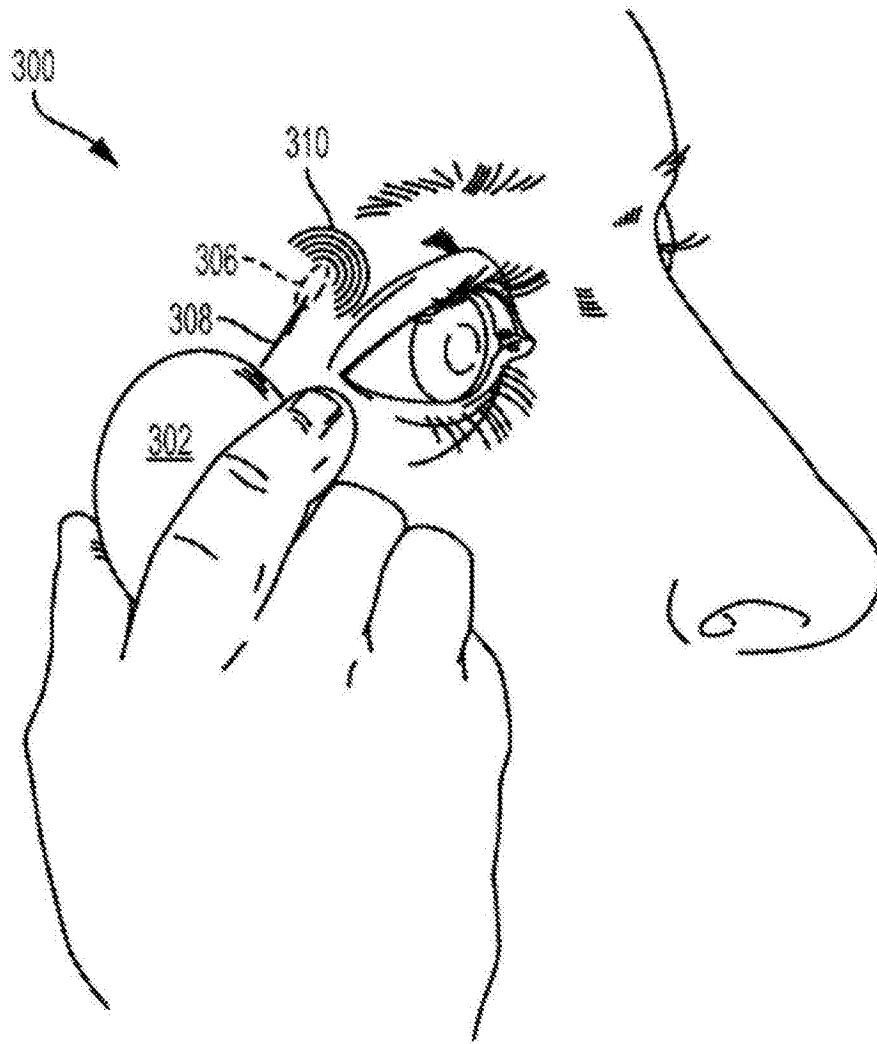


图3

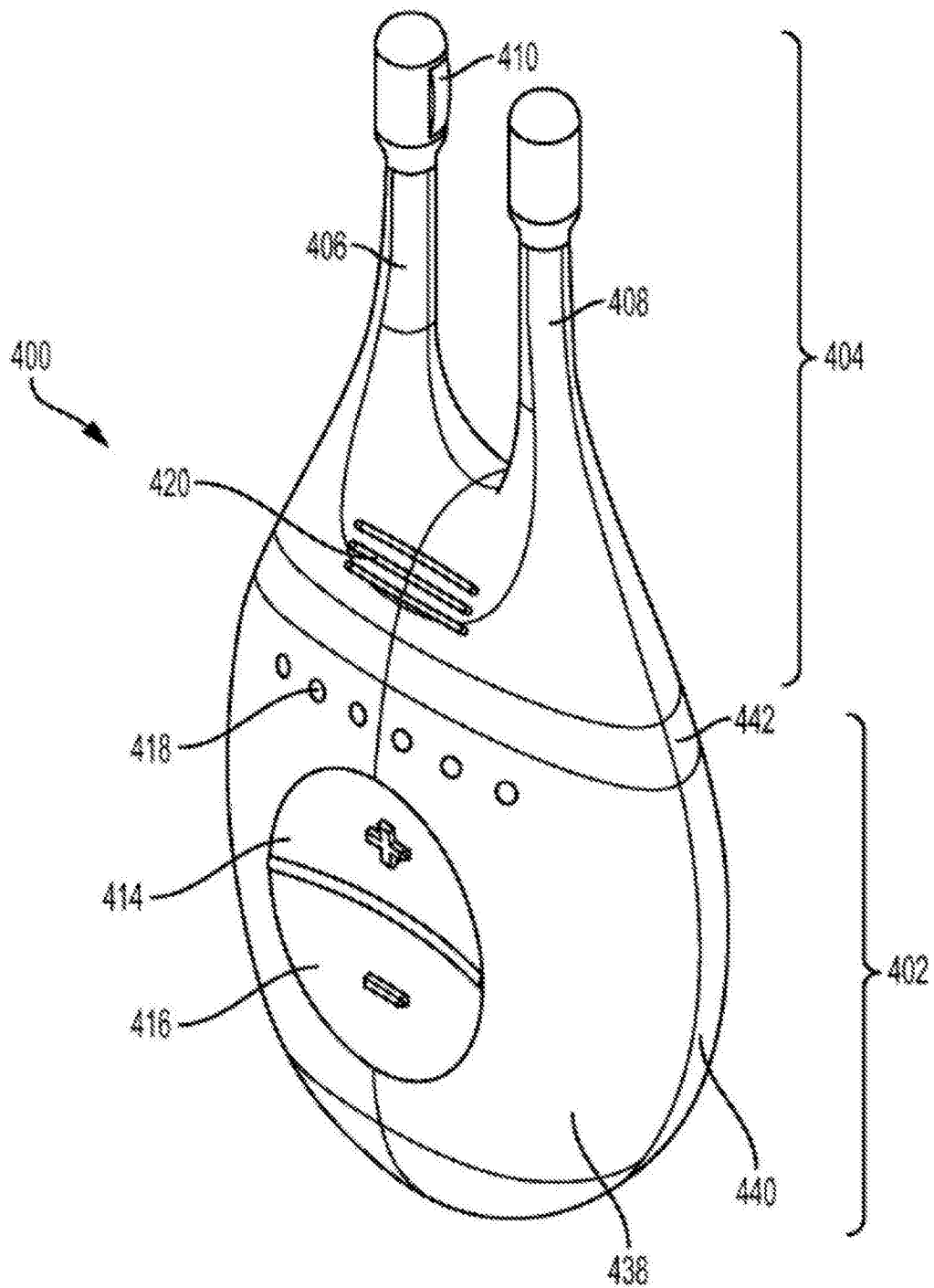


图4A

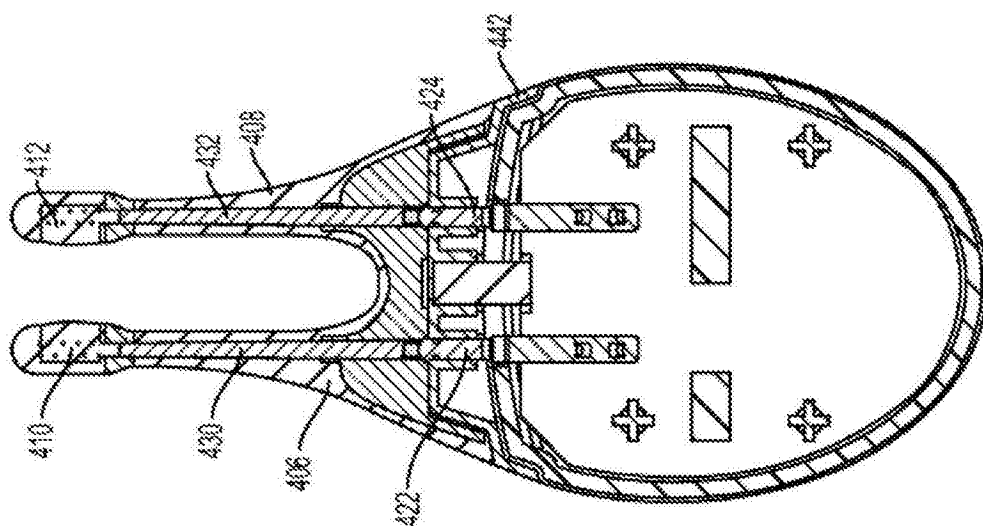


图4B

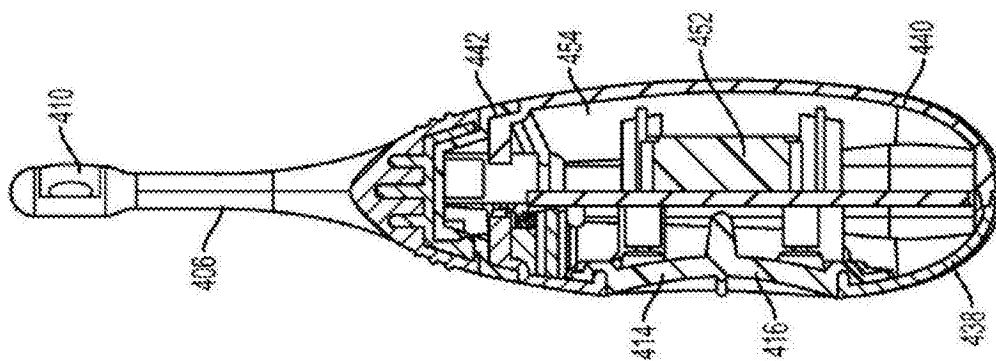


图4C

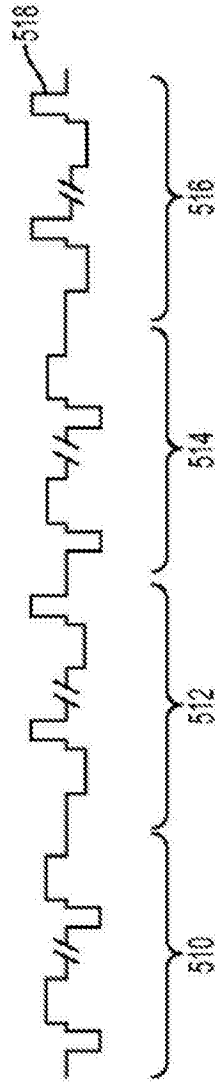


图5A

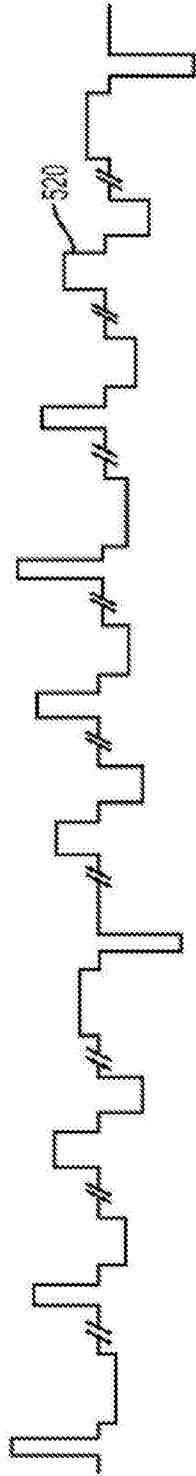


图5B

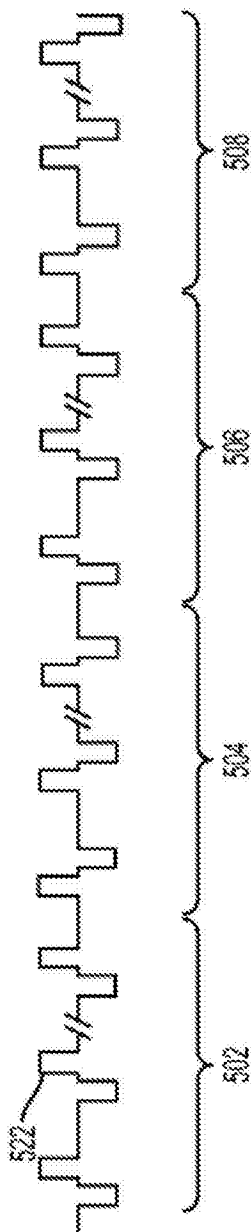


图5C

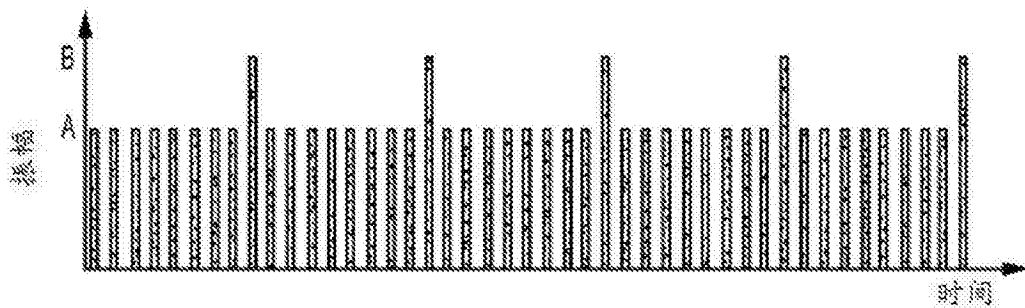


图6A

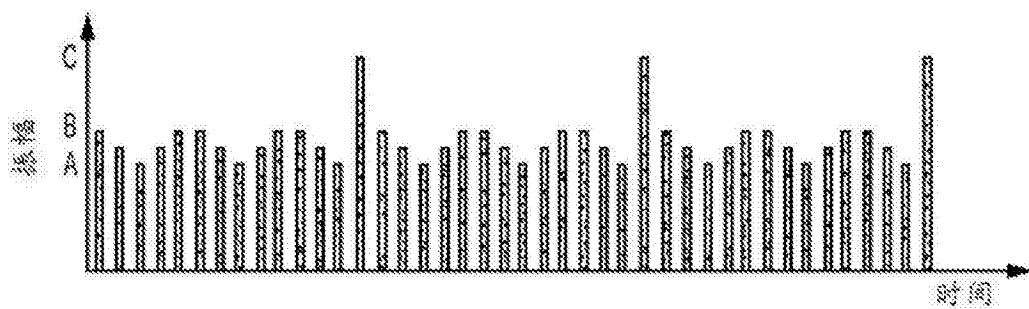


图6B

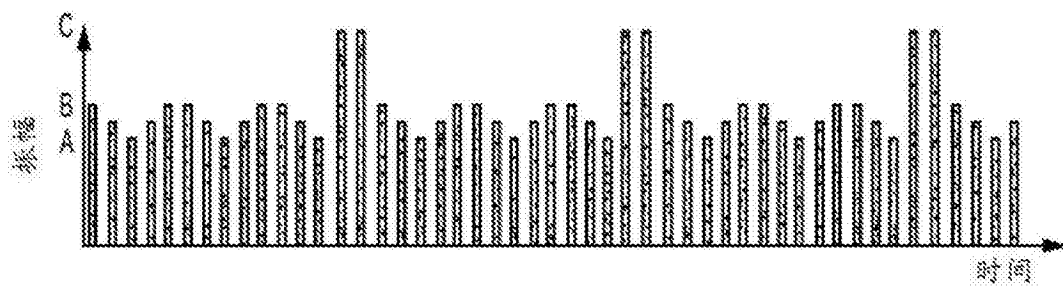


图6C

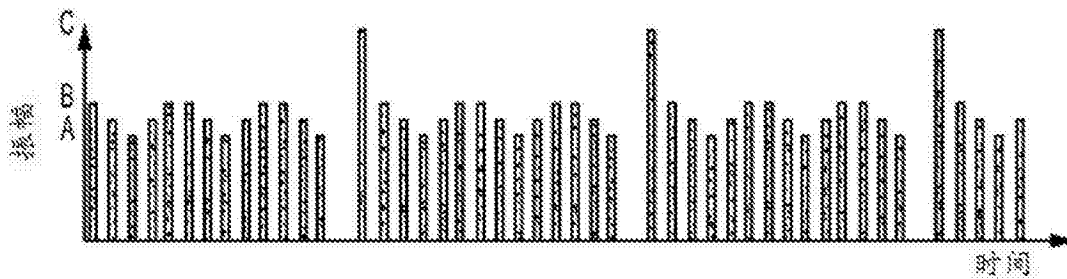


图6D

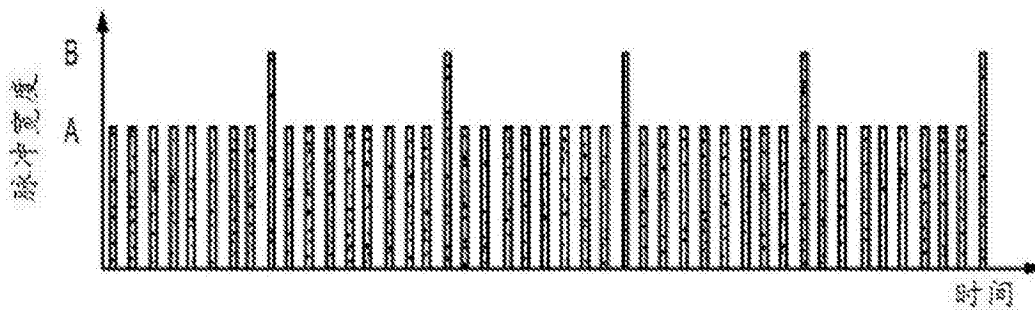


图7A

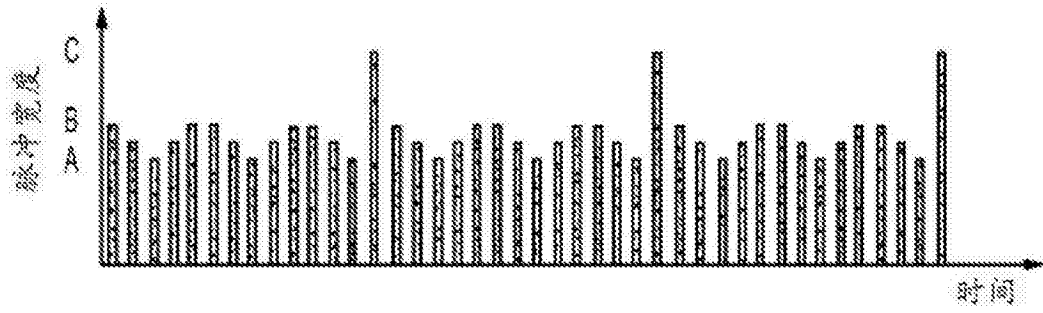


图7B

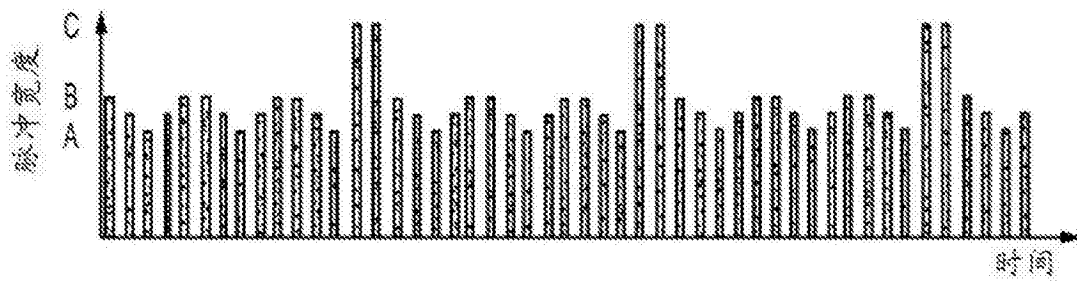


图7C

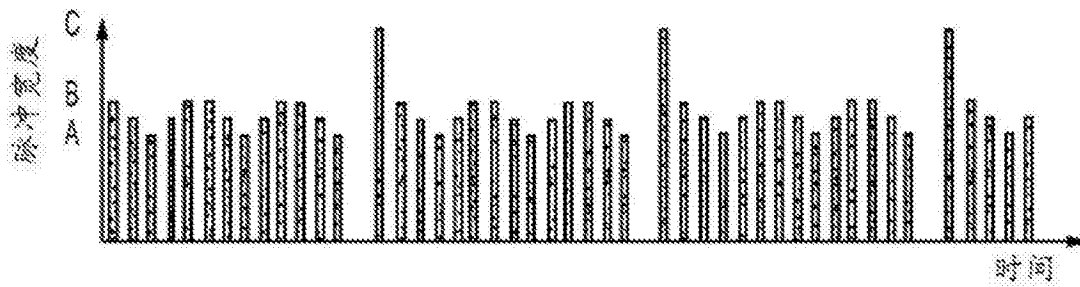


图7D

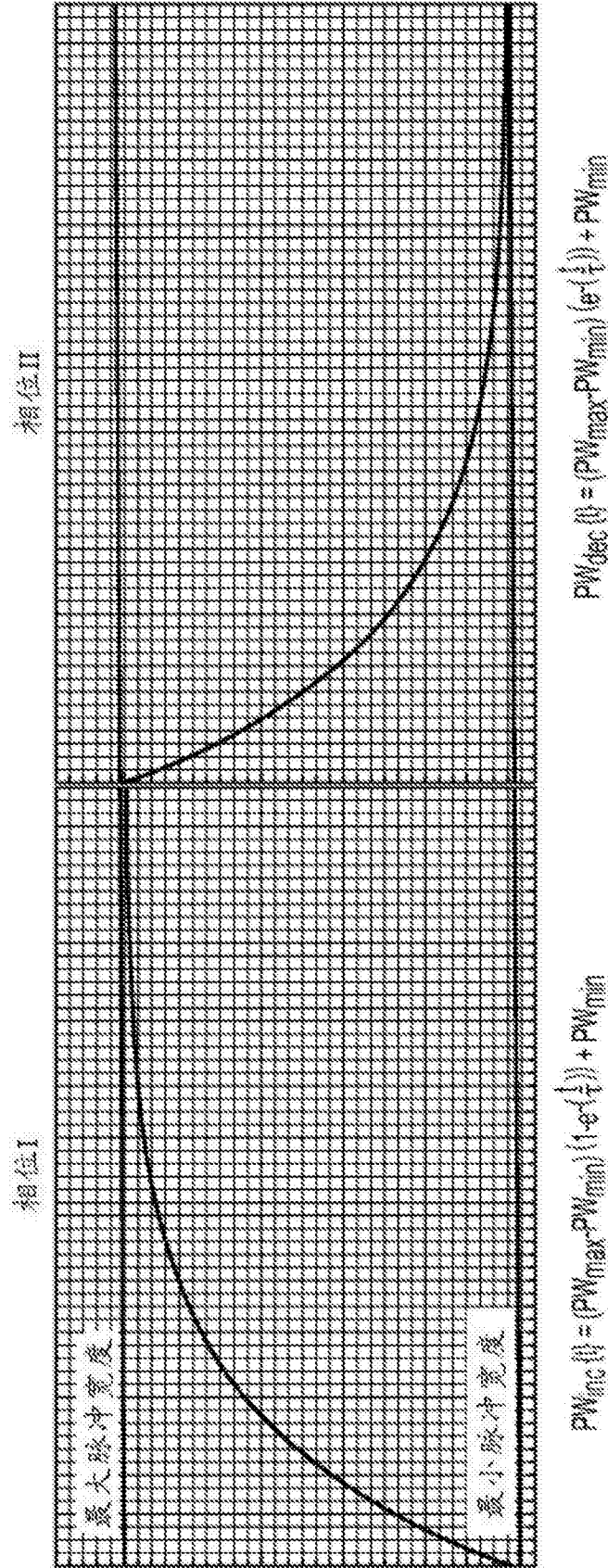


图8

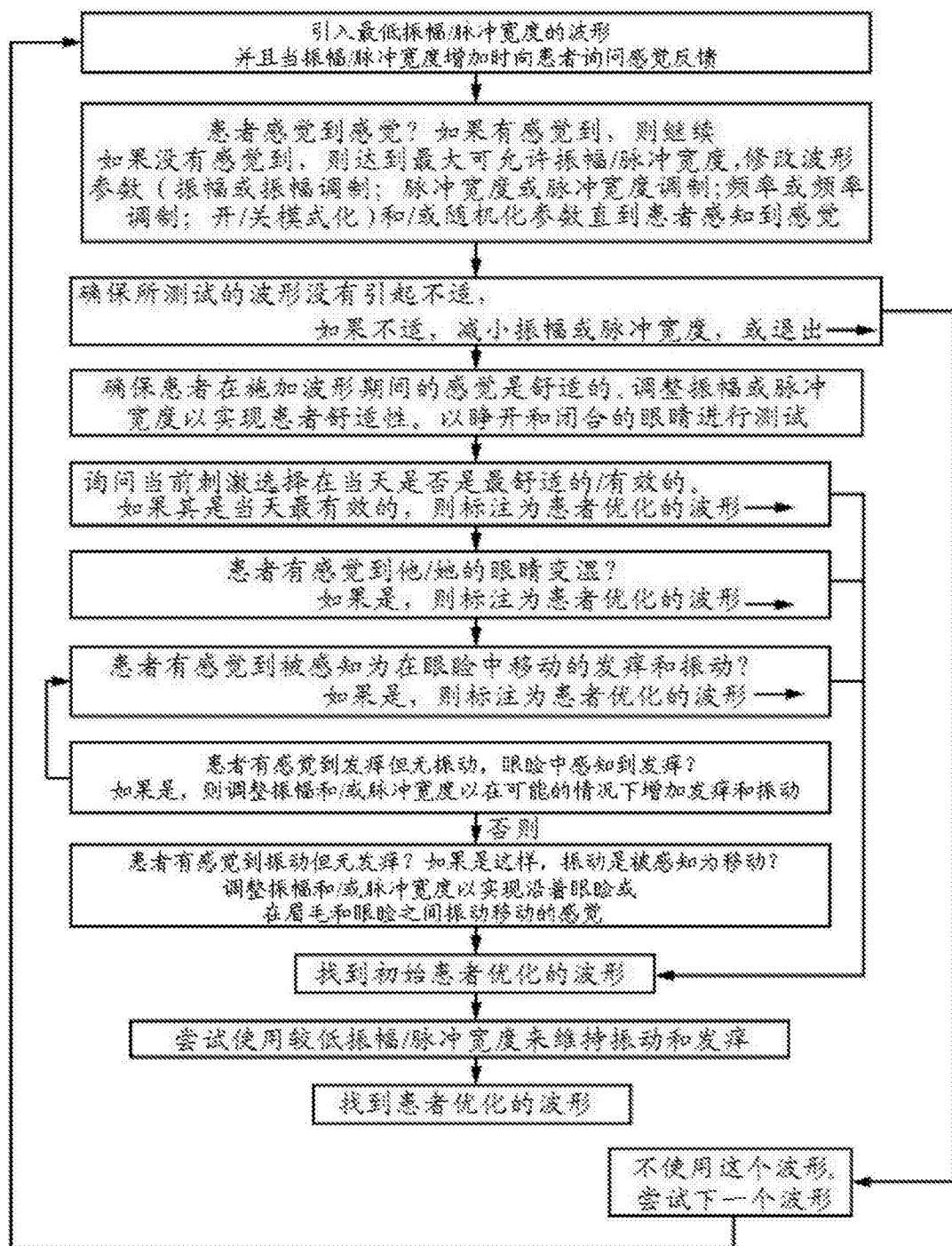


图9

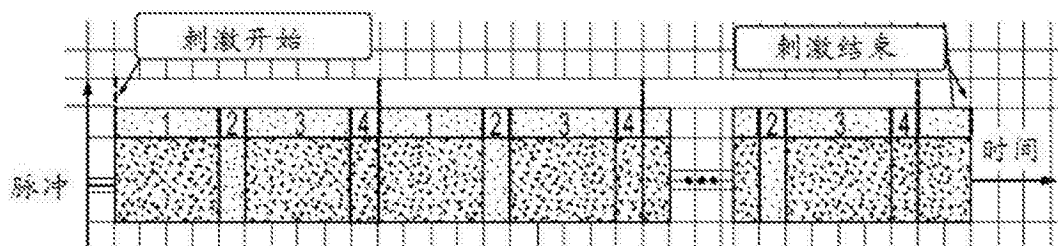


图10

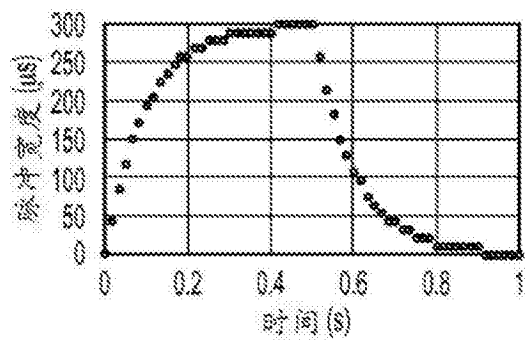


图11

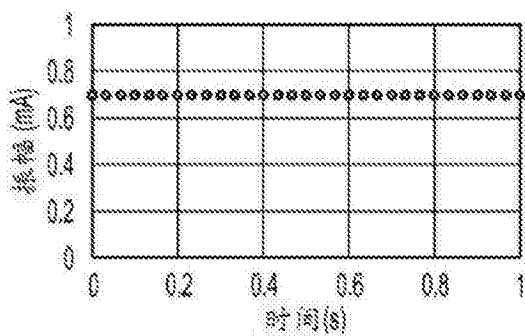


图12A

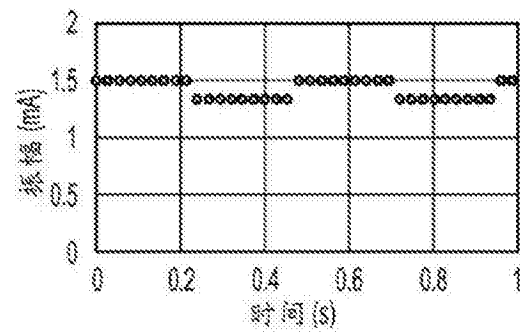


图12B

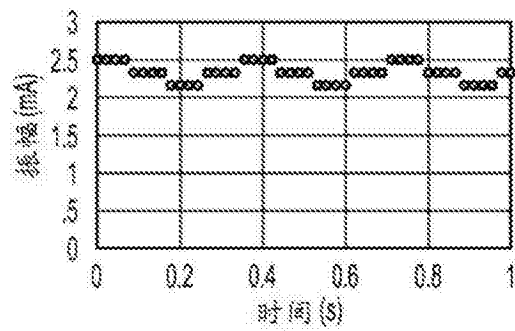


图12C

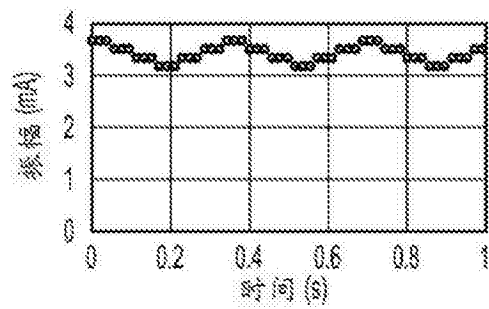


图12D

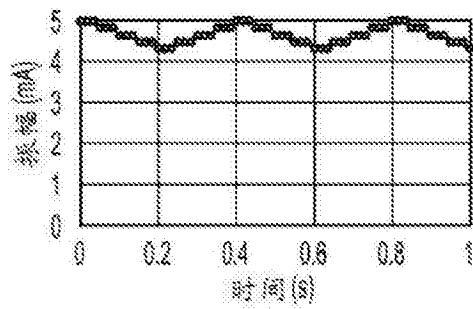


图12E

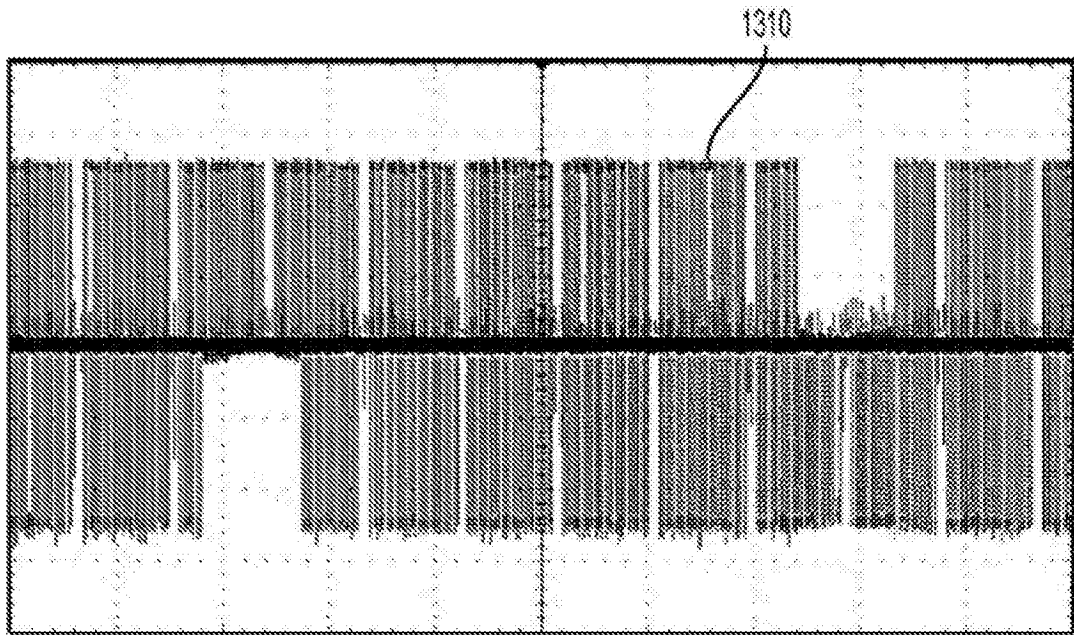


图13A

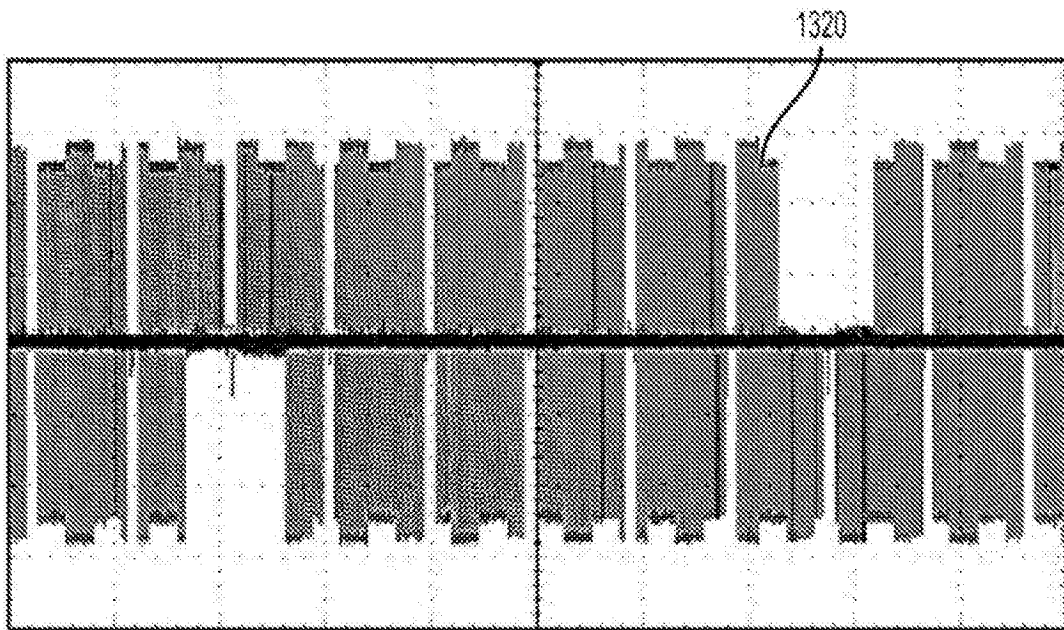


图13B

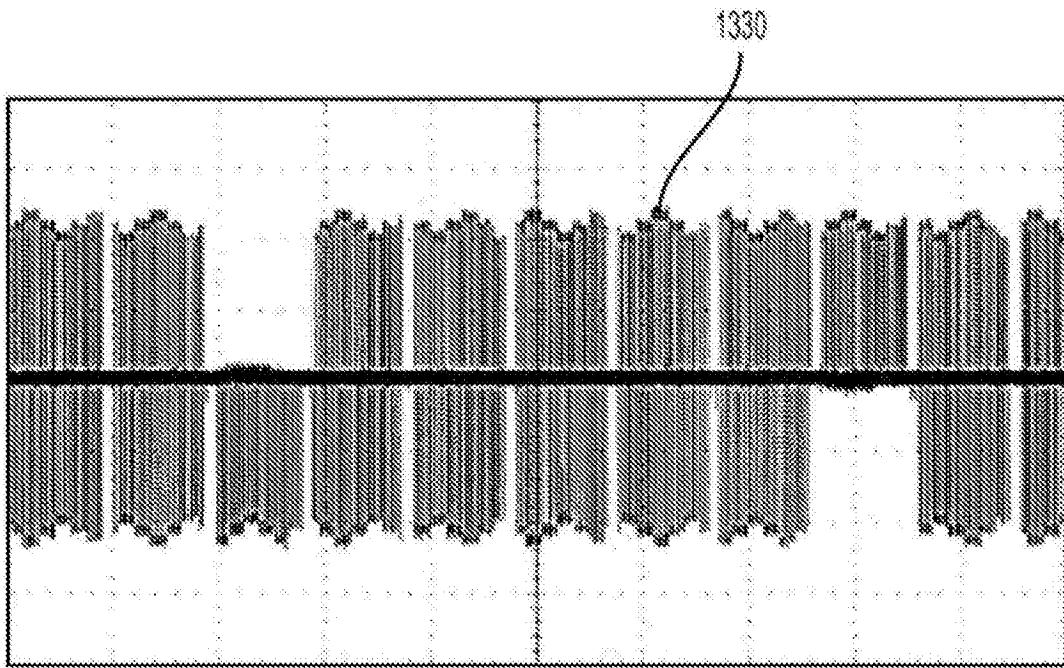


图13C

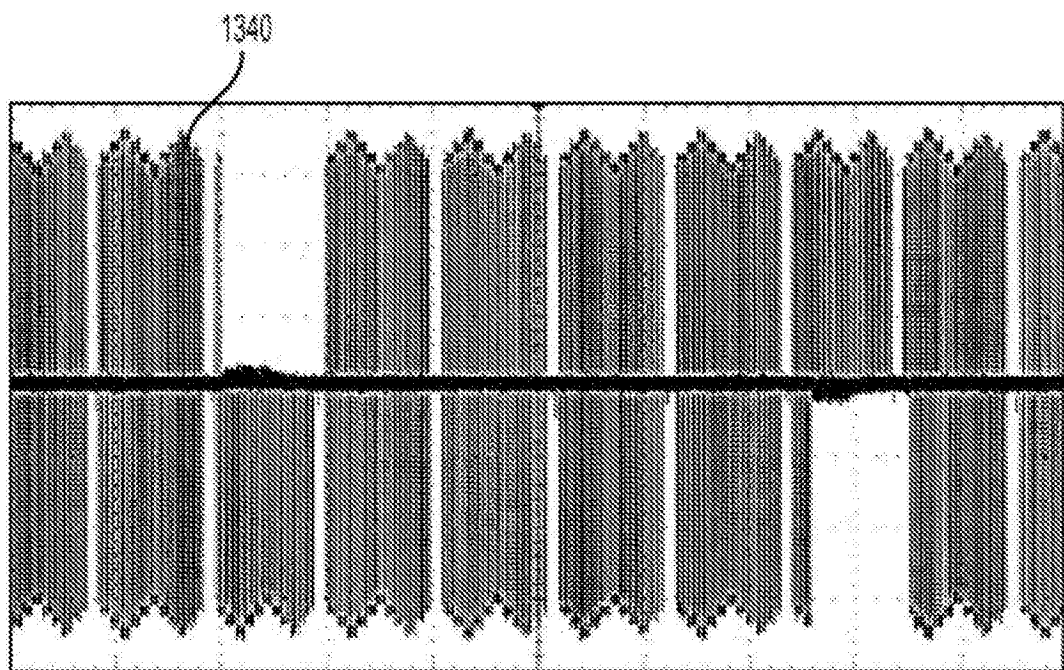


图13D

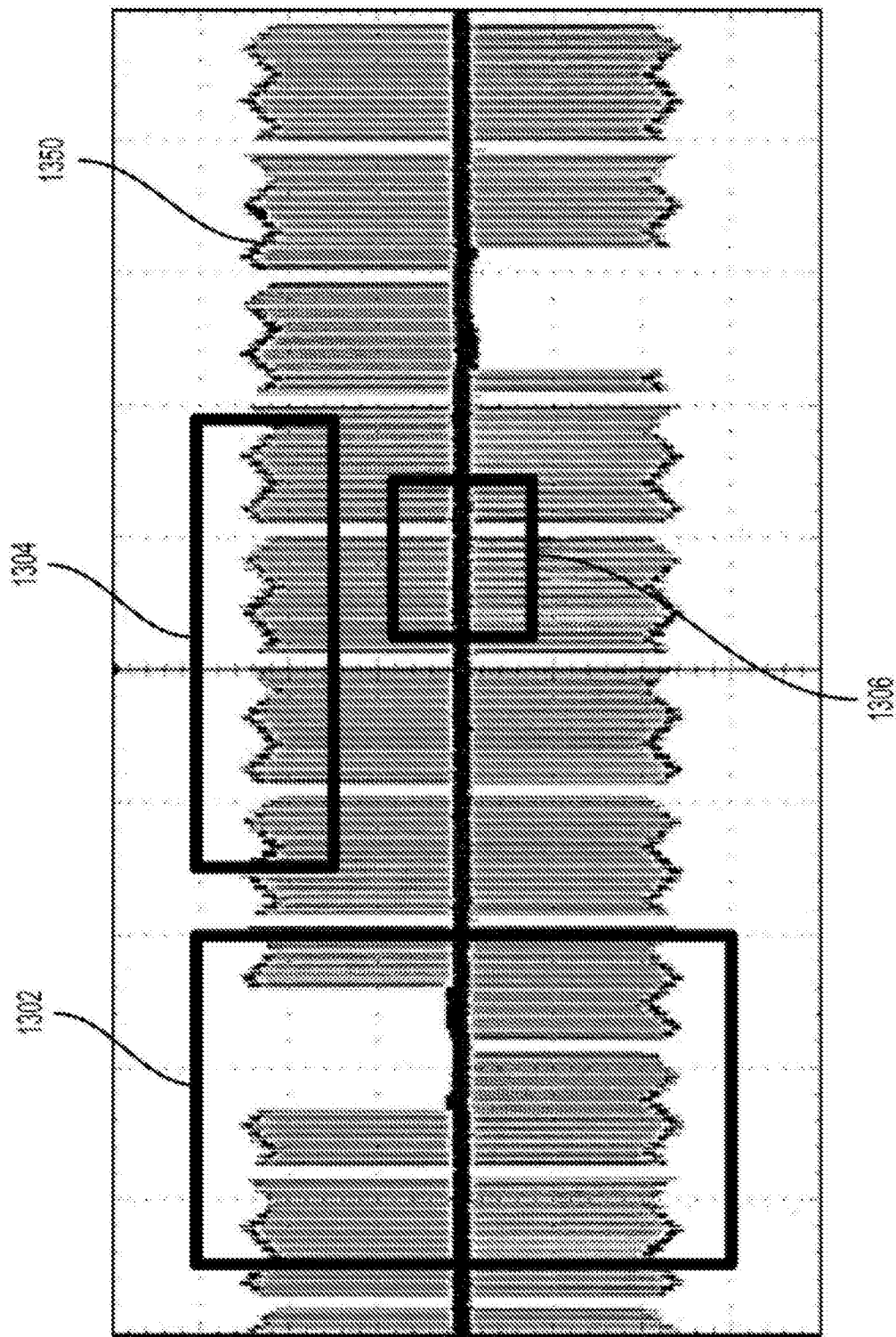


图13E

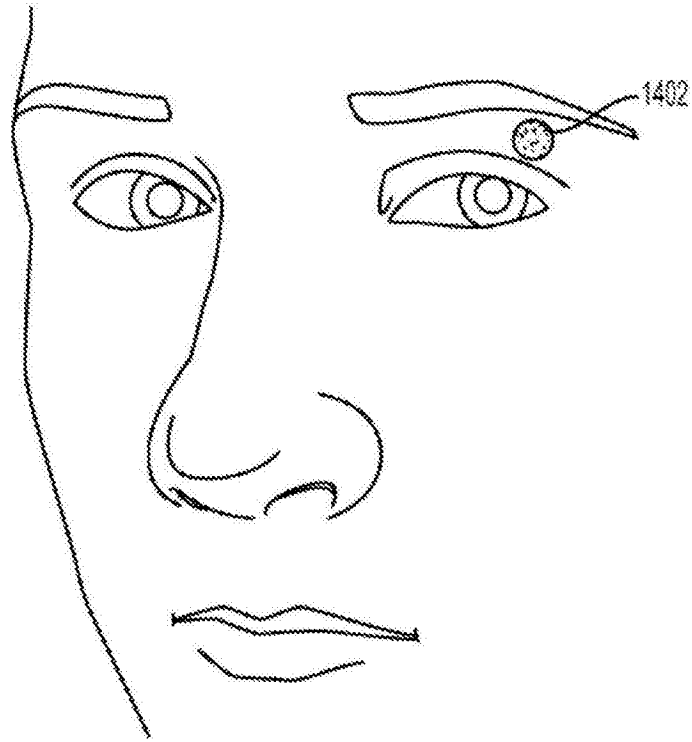


图14A

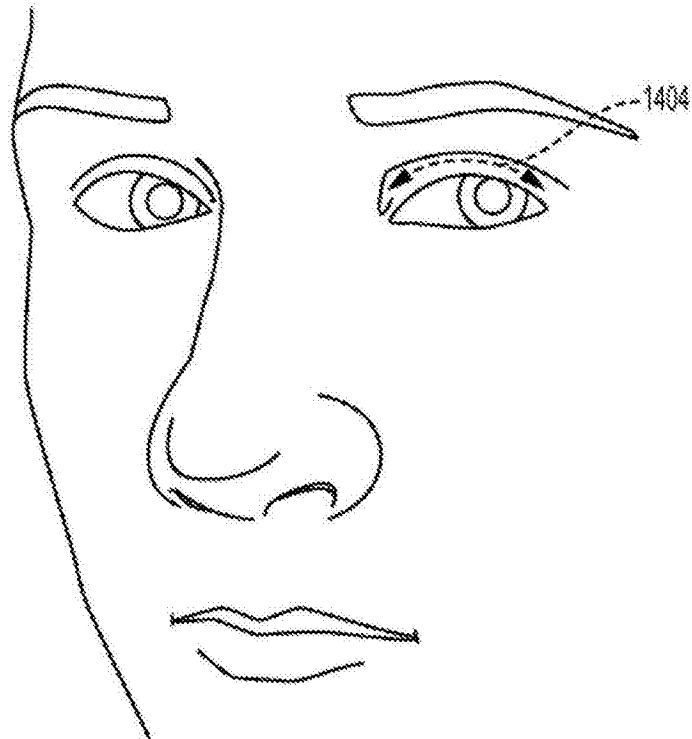


图14B

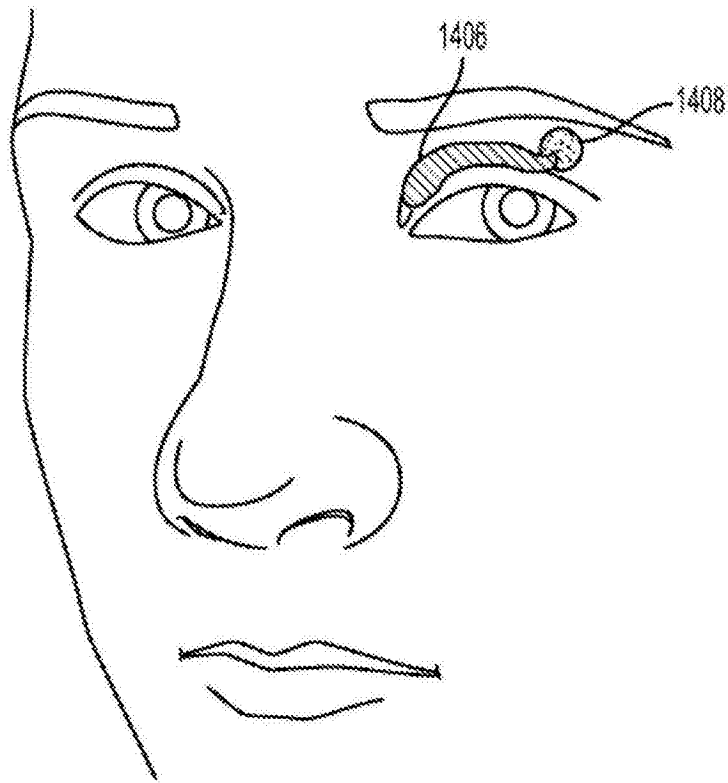


图14C

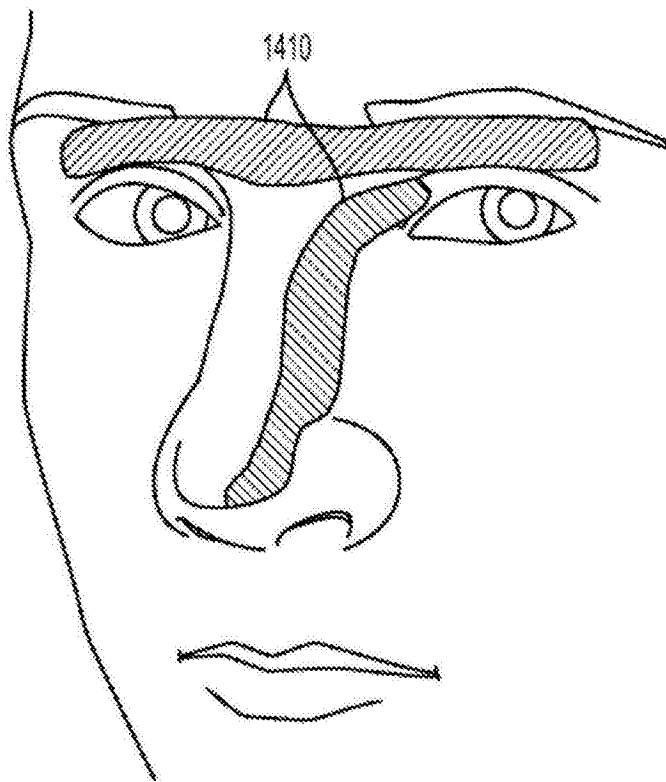


图14D

所有患者：模式化增加SCHIRMER评分

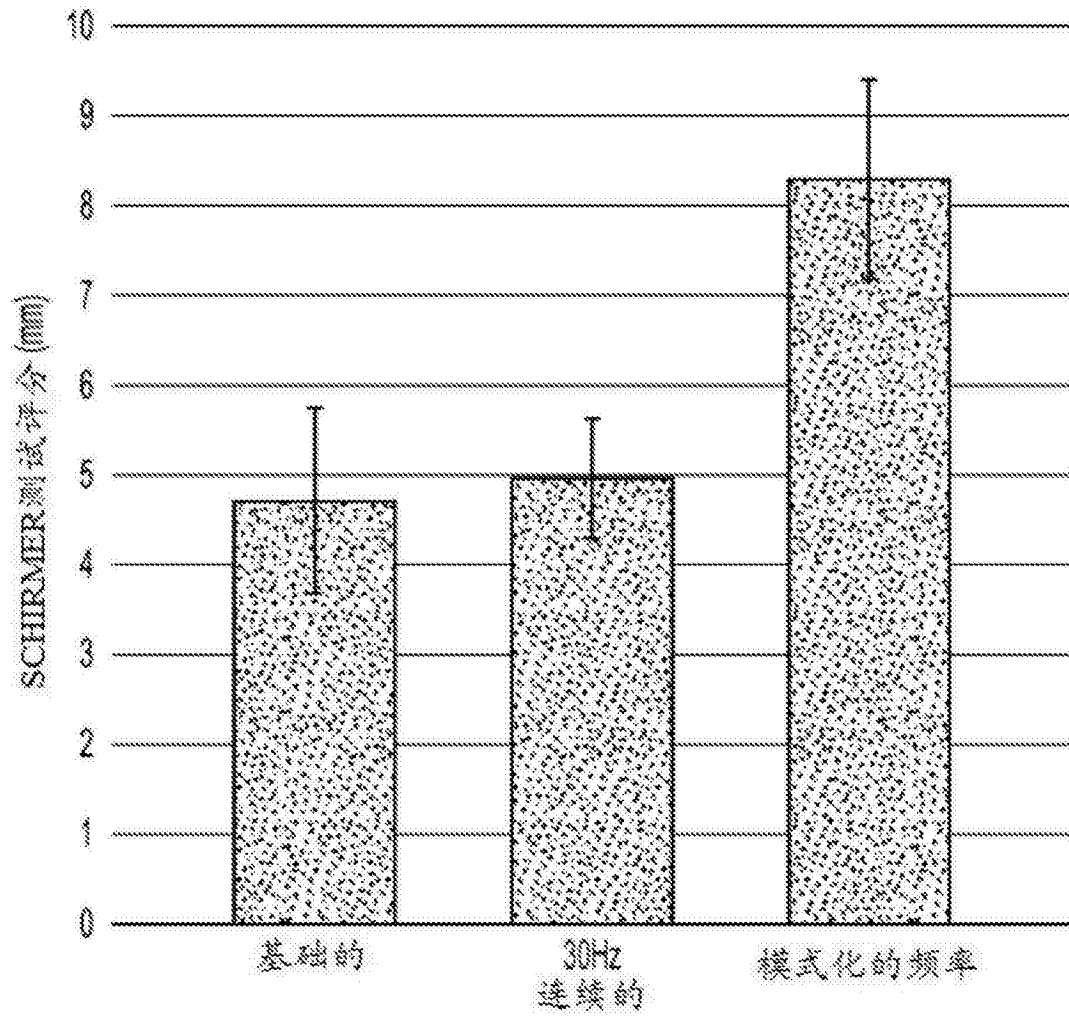


图15

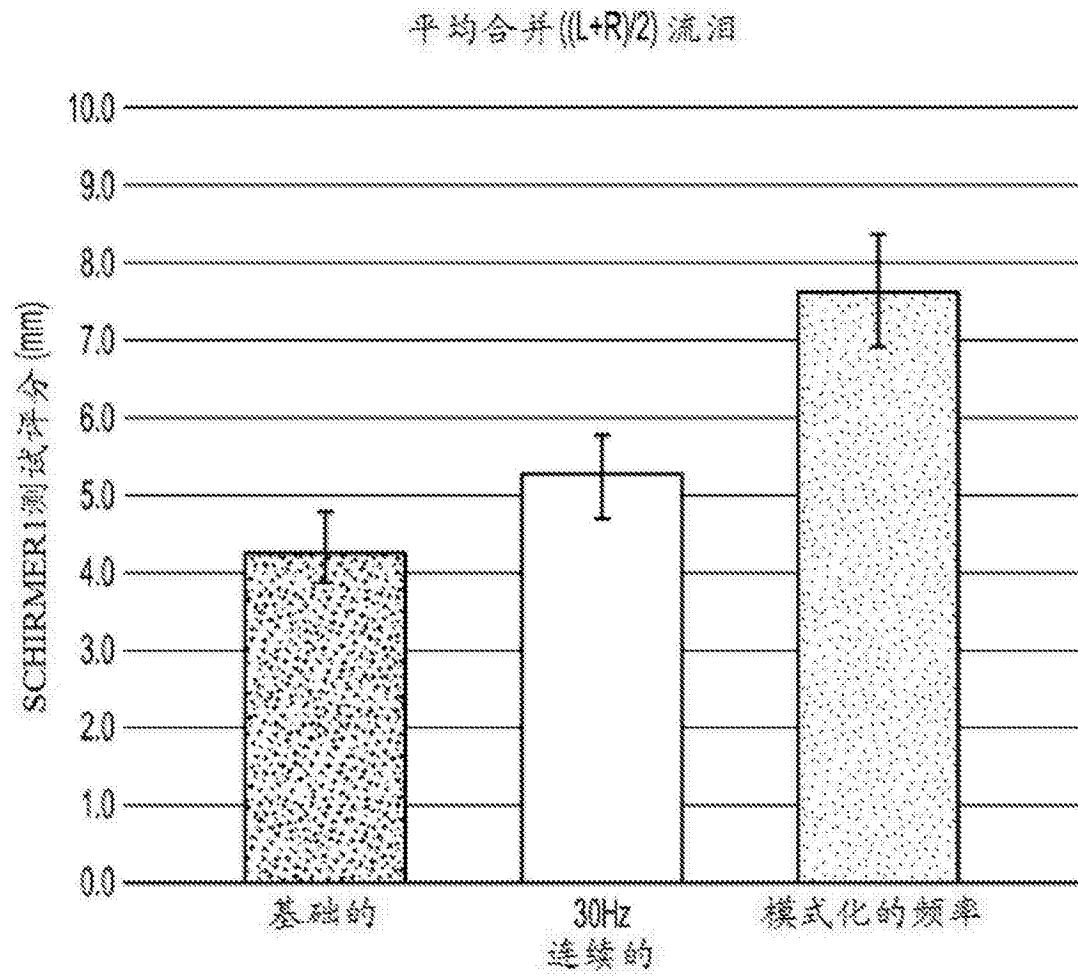


图16A

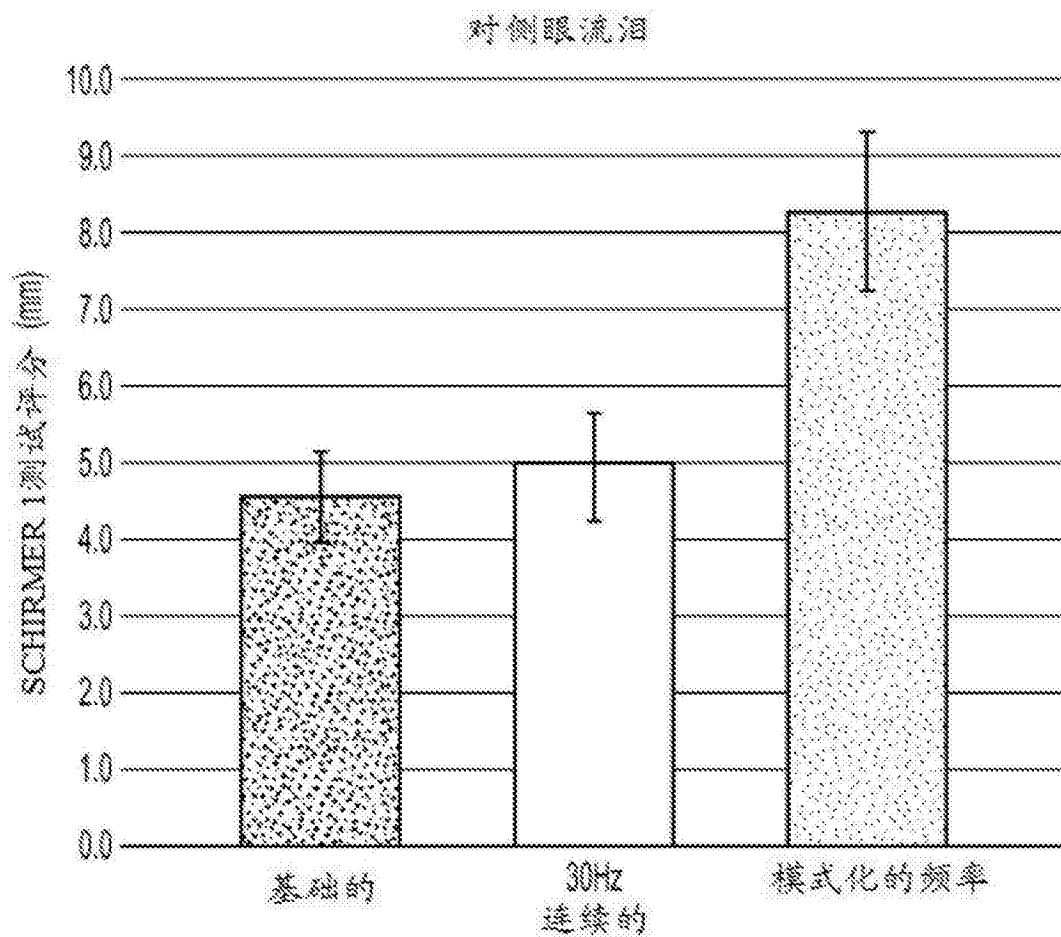


图16B

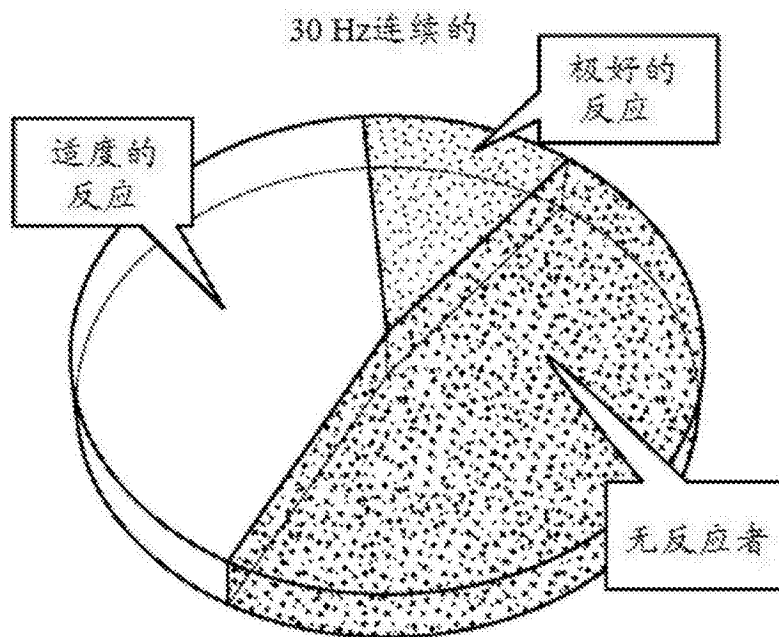


图17A

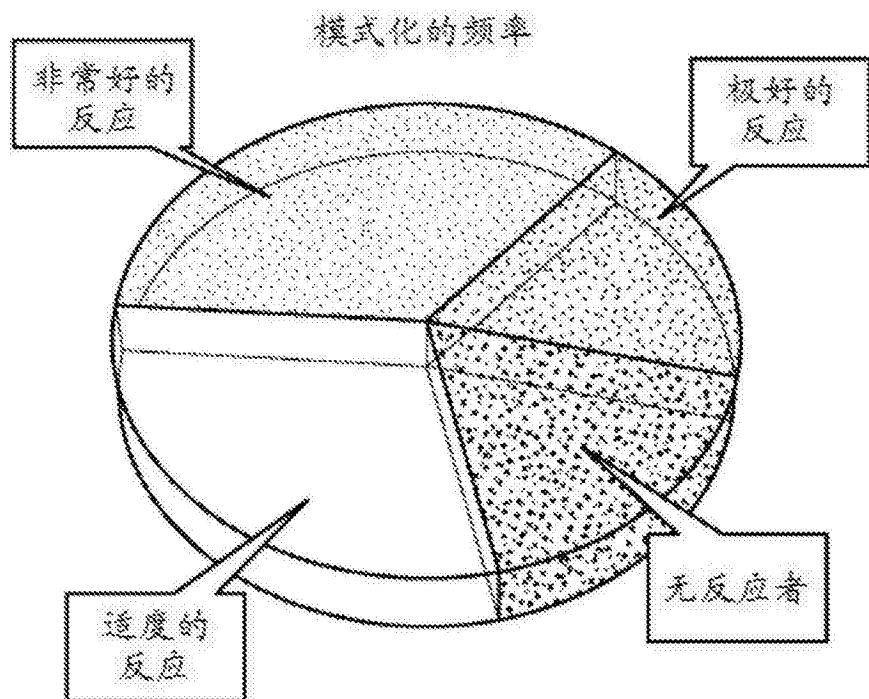


图17B

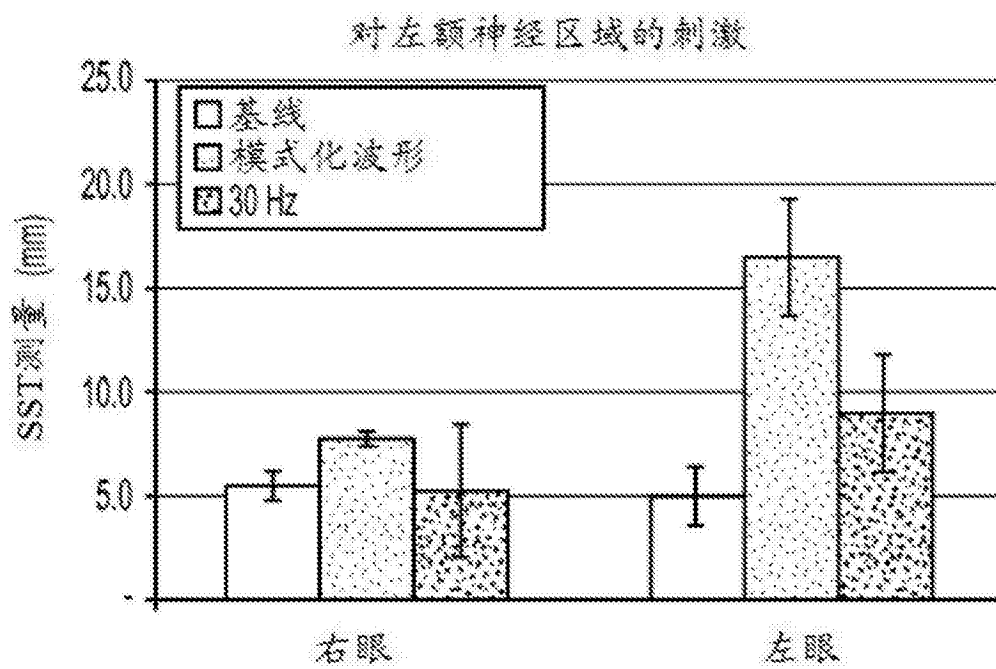


图18

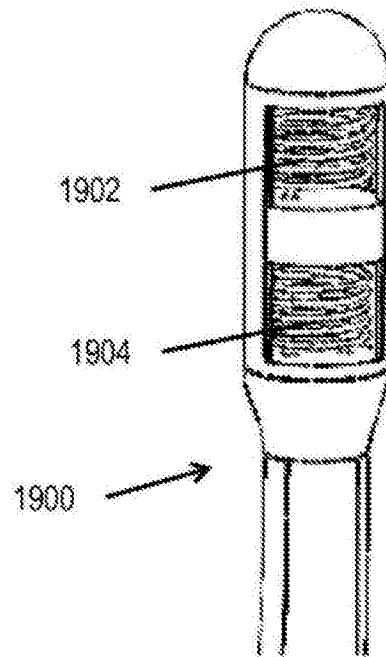


图19A

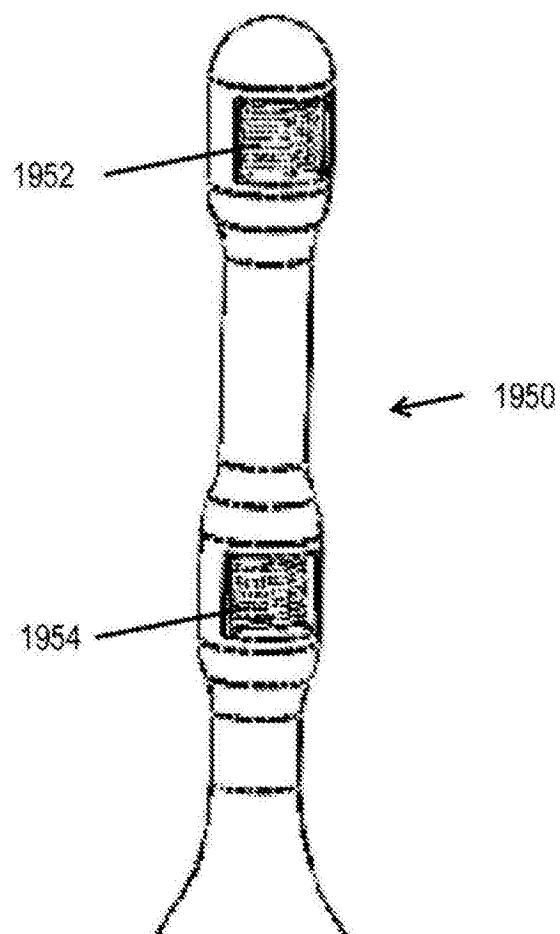


图19B

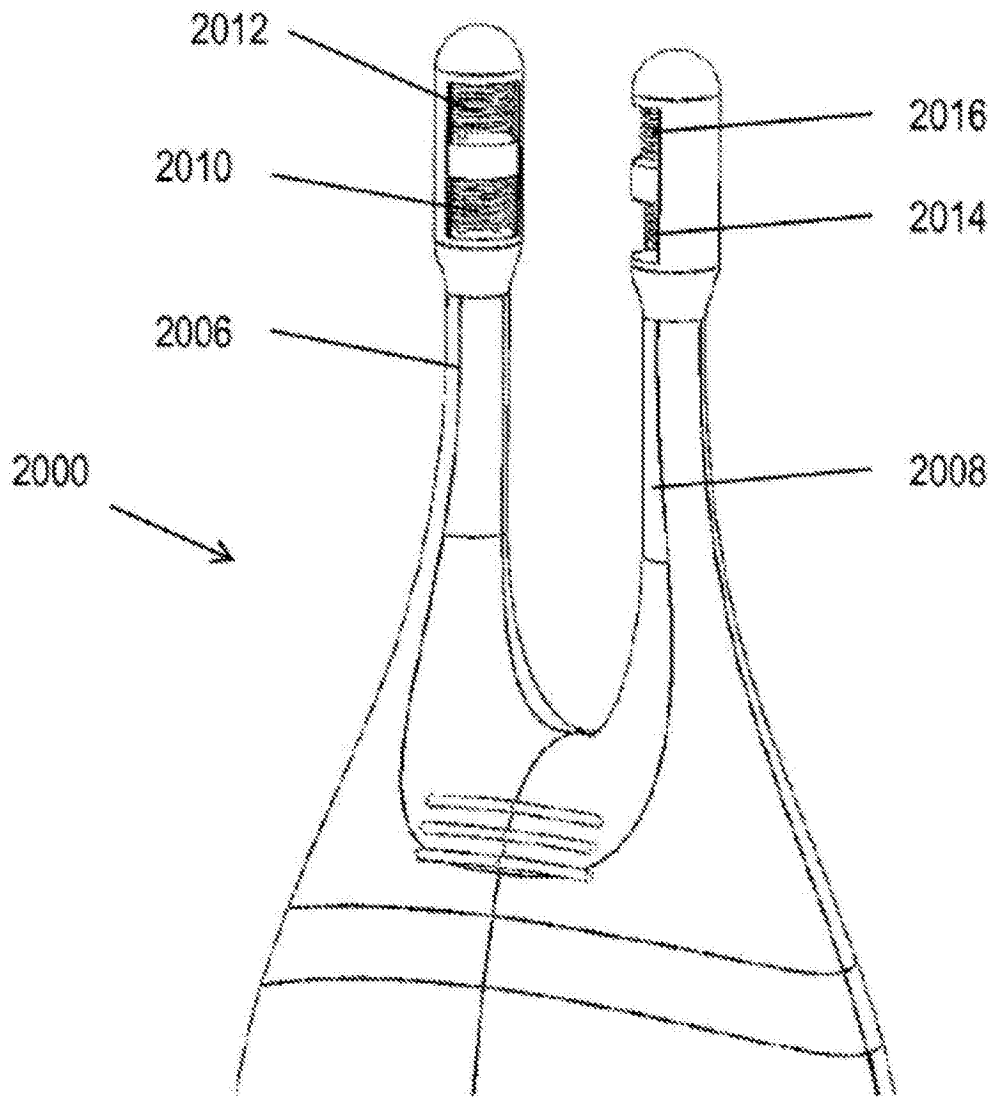


图20

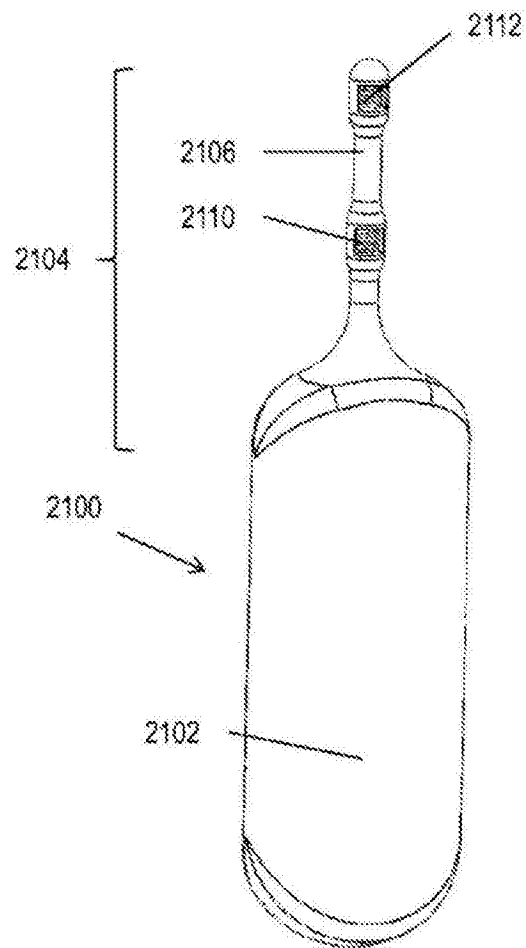


图21A

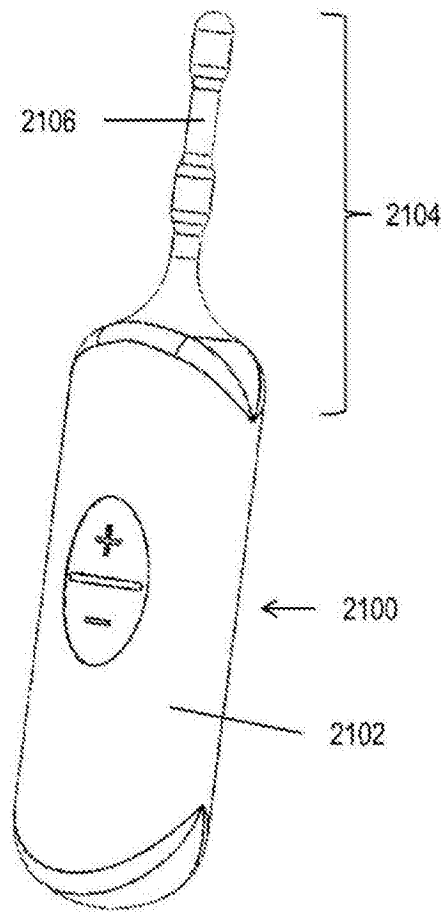


图21B

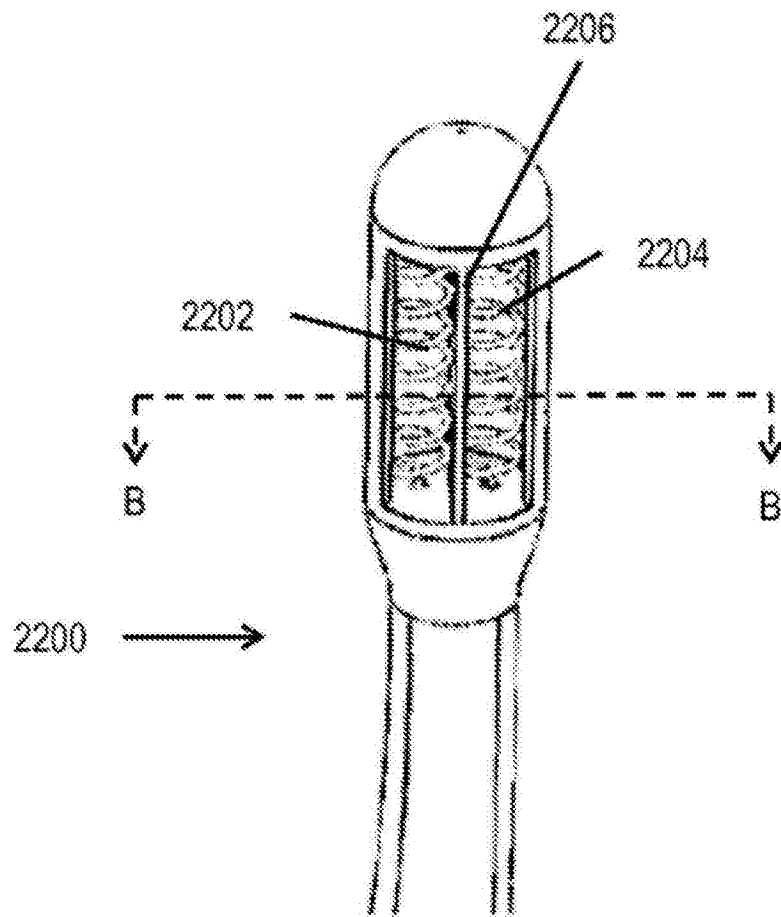


图22A

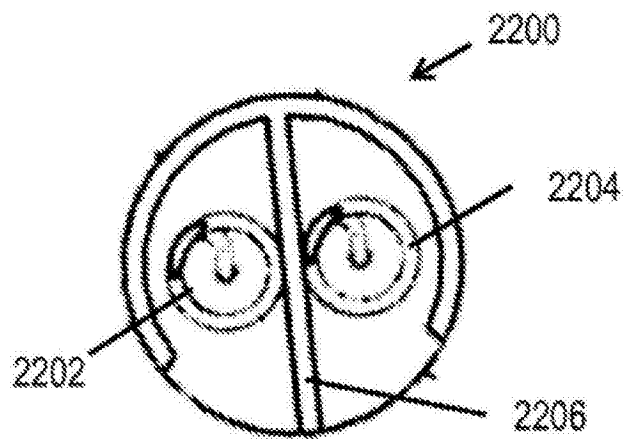


图22B

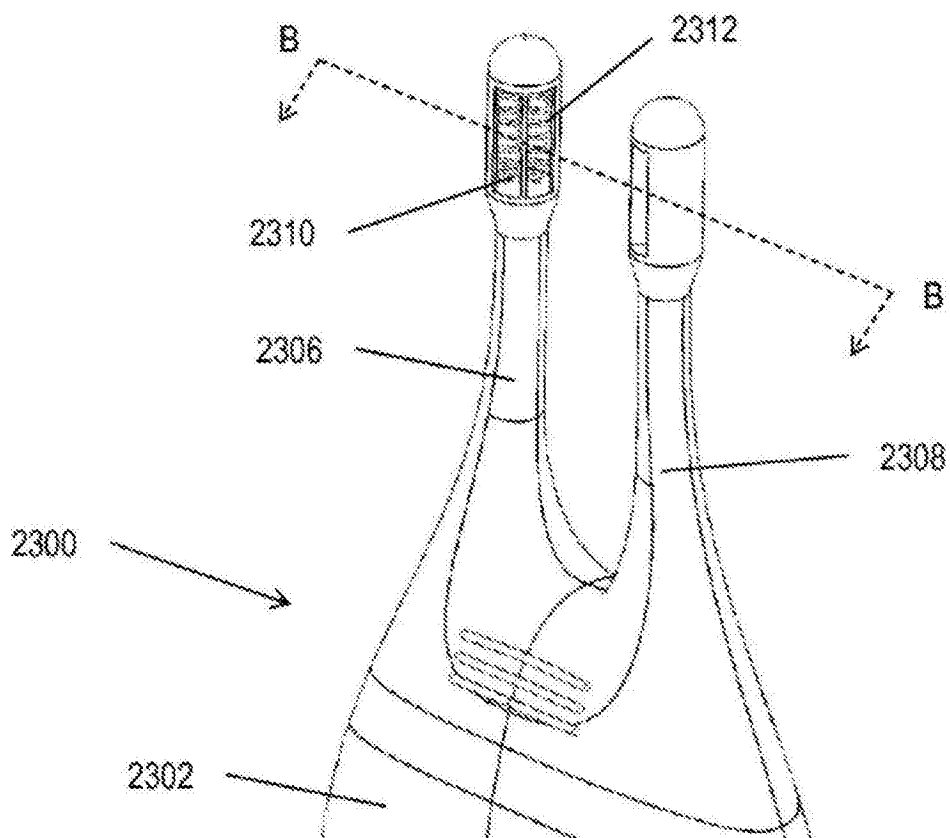


图23A

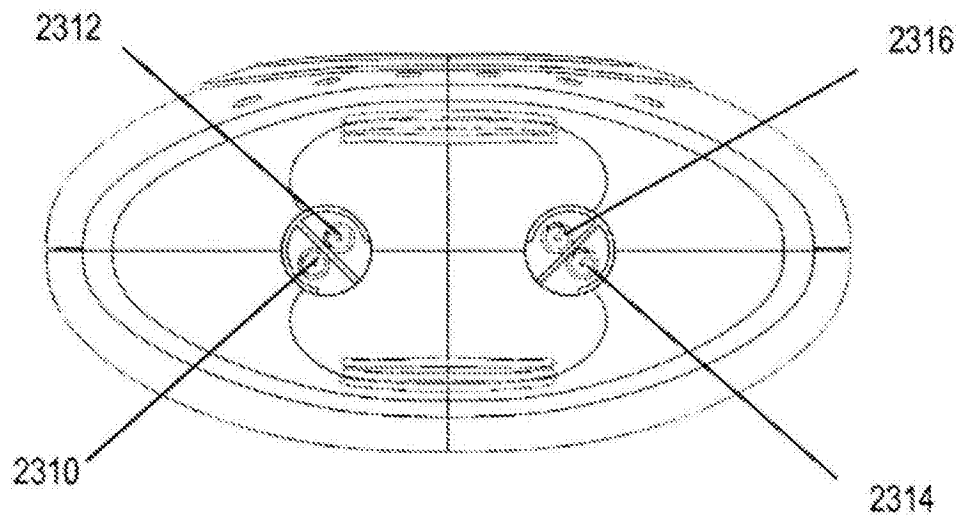


图23B

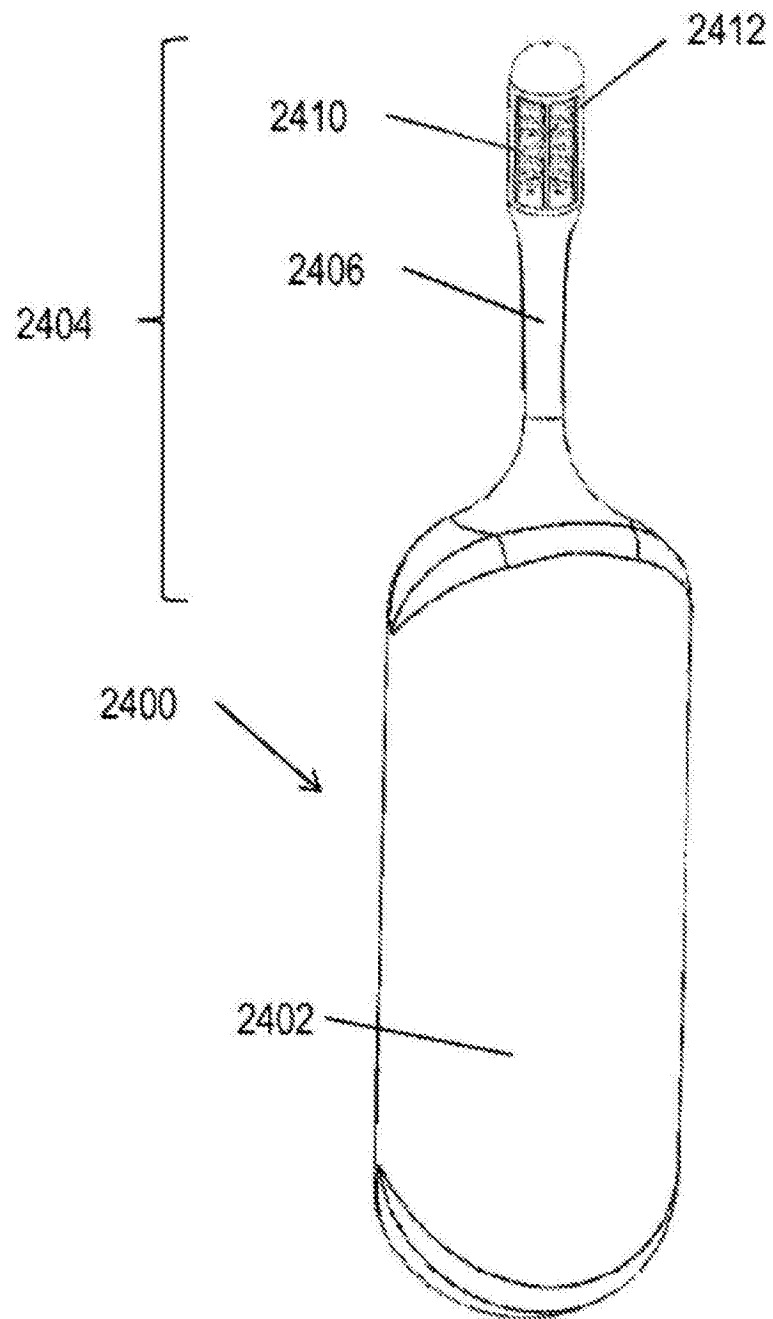


图24

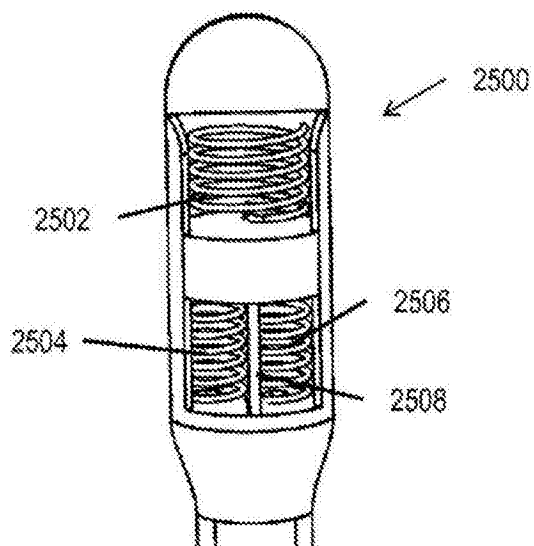


图25

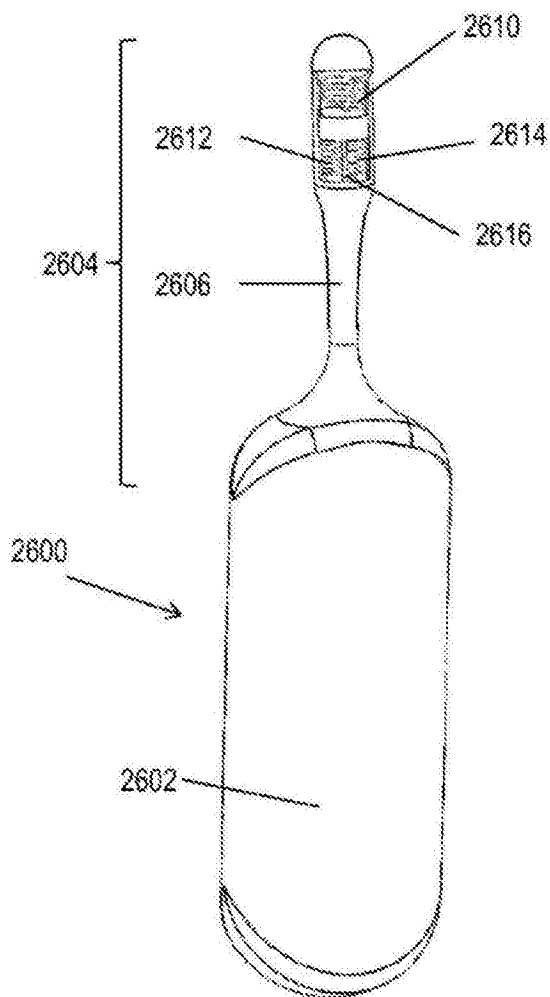


图26

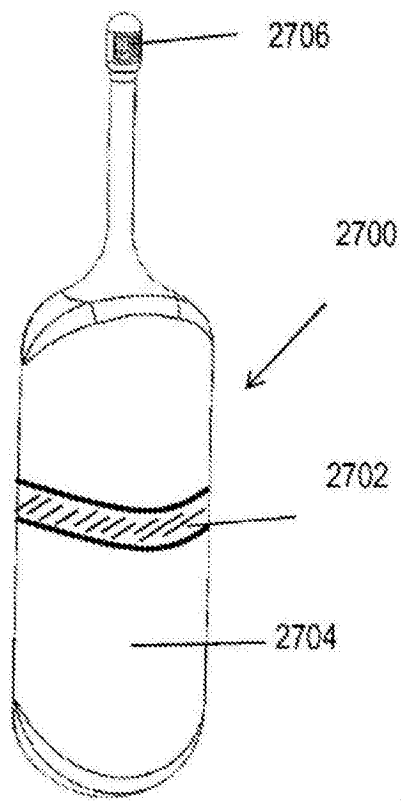


图 27A

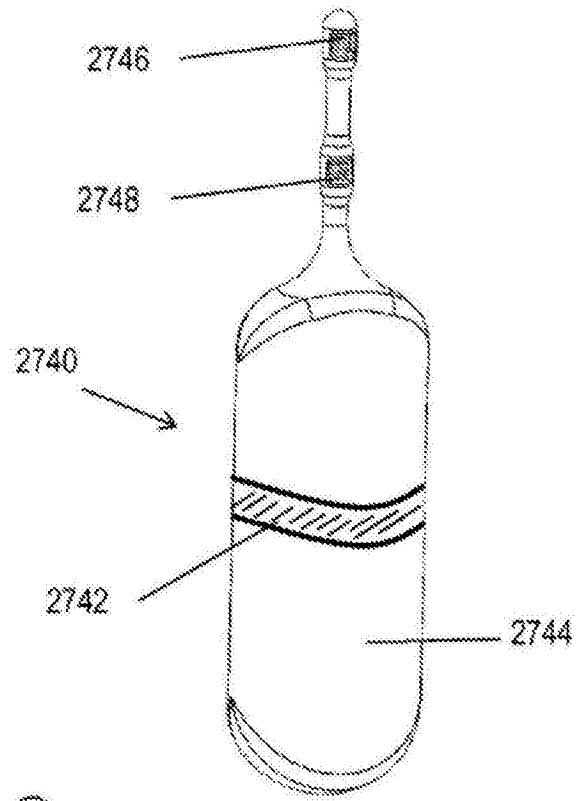


图 27B

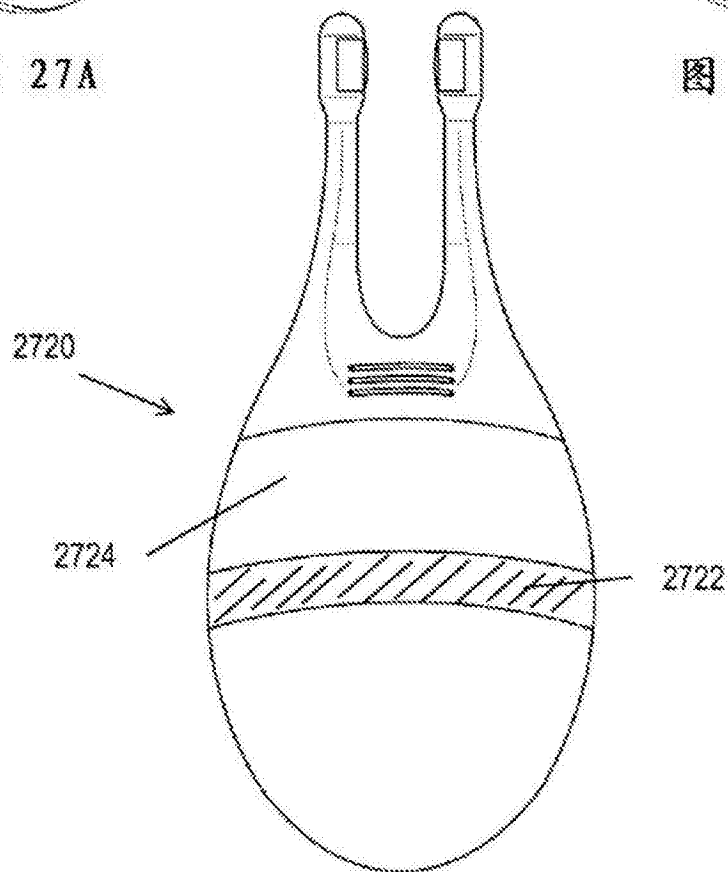


图 27C

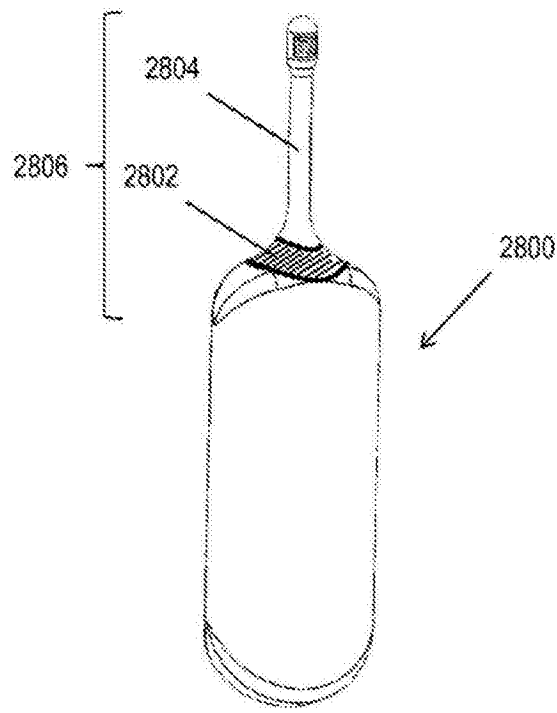


图28A

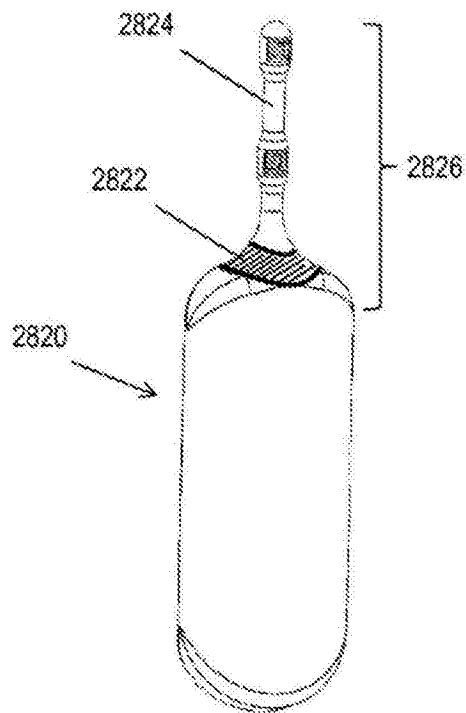


图28B

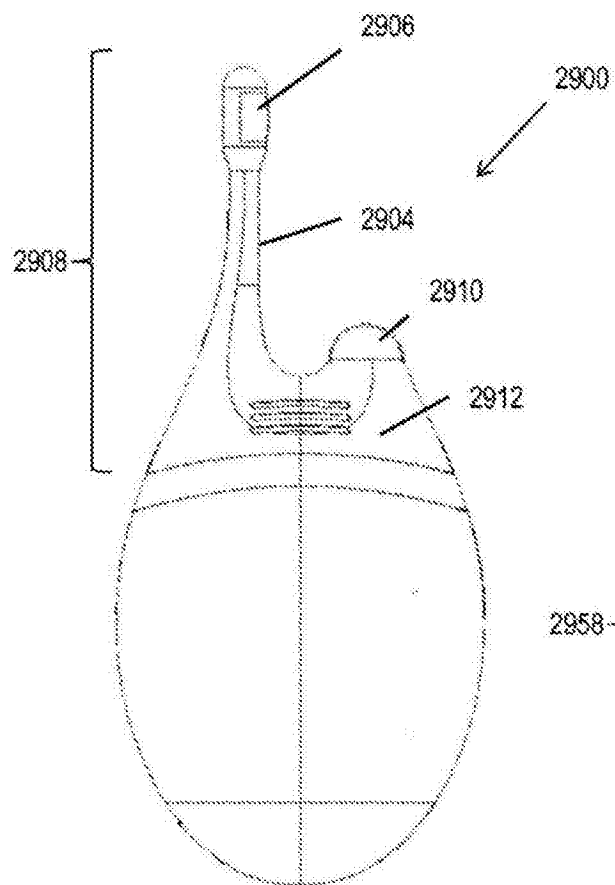


图 29A

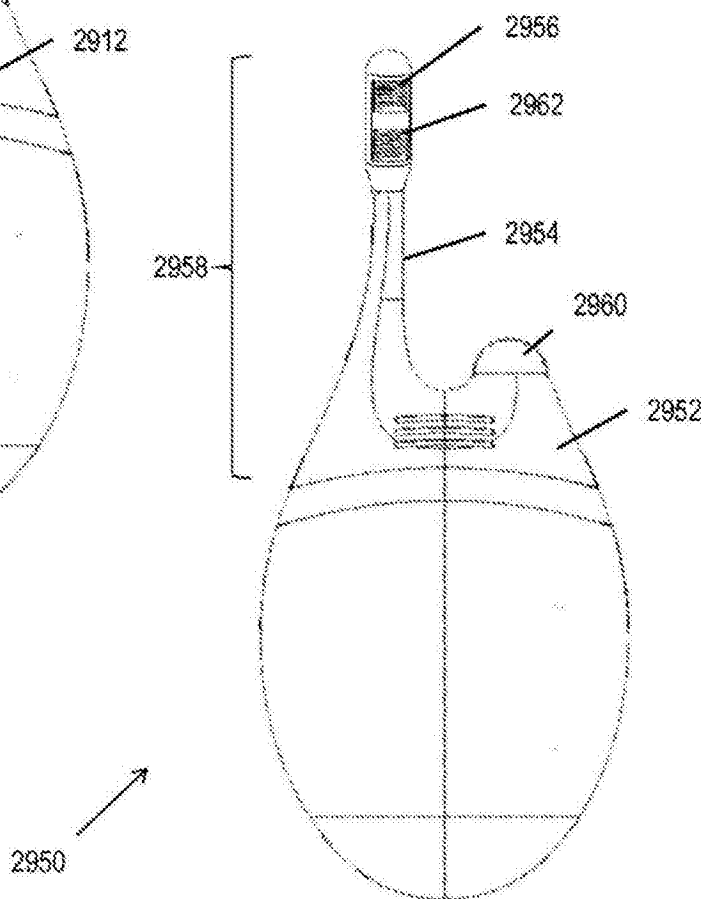


图 29B

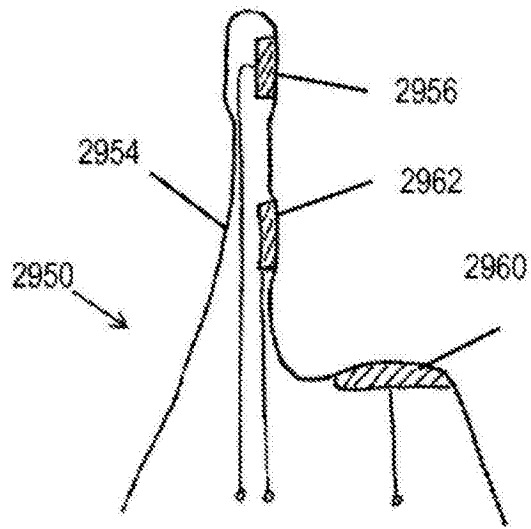


图 29C

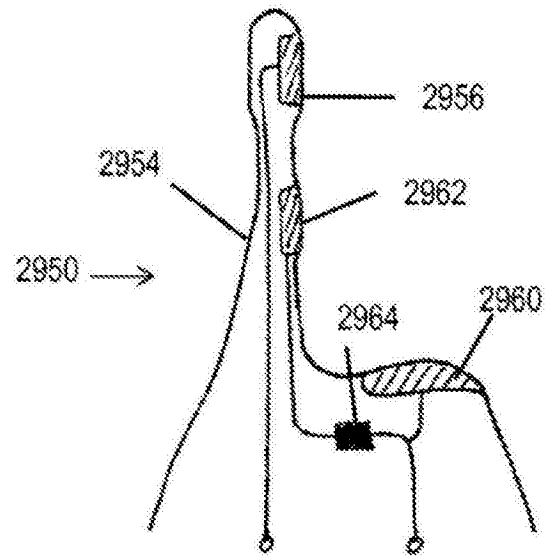


图 29D

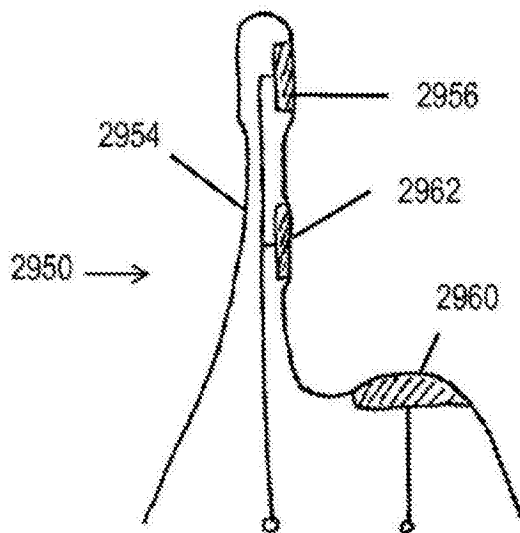


图 29E

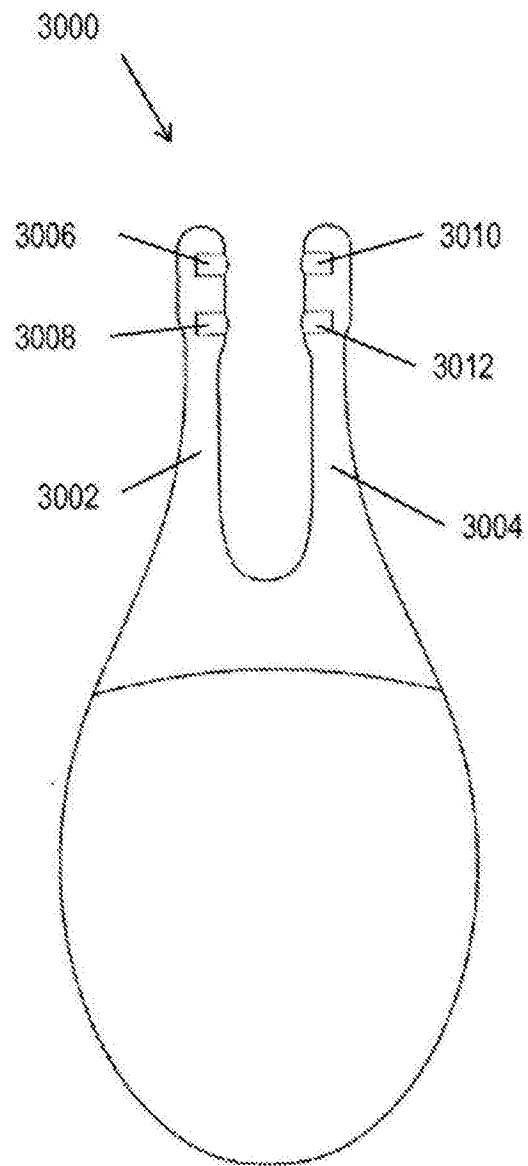


图30A

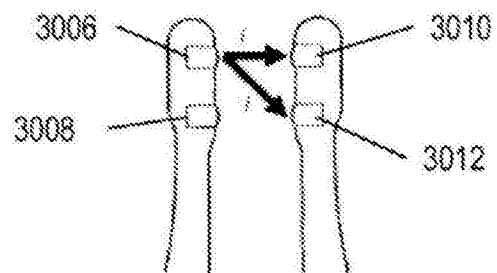


图30B

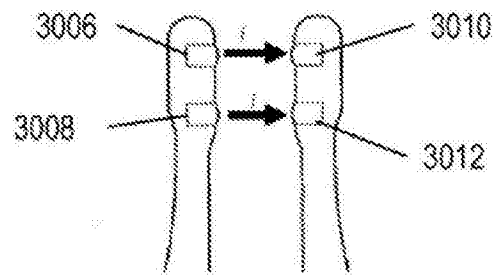


图30C

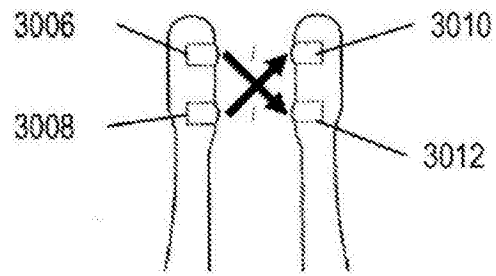


图30D

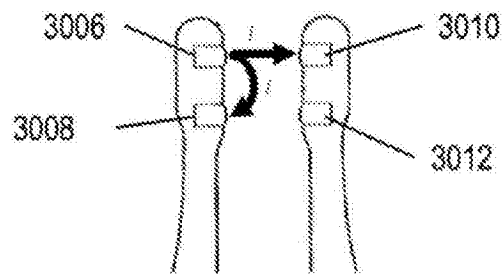


图30E

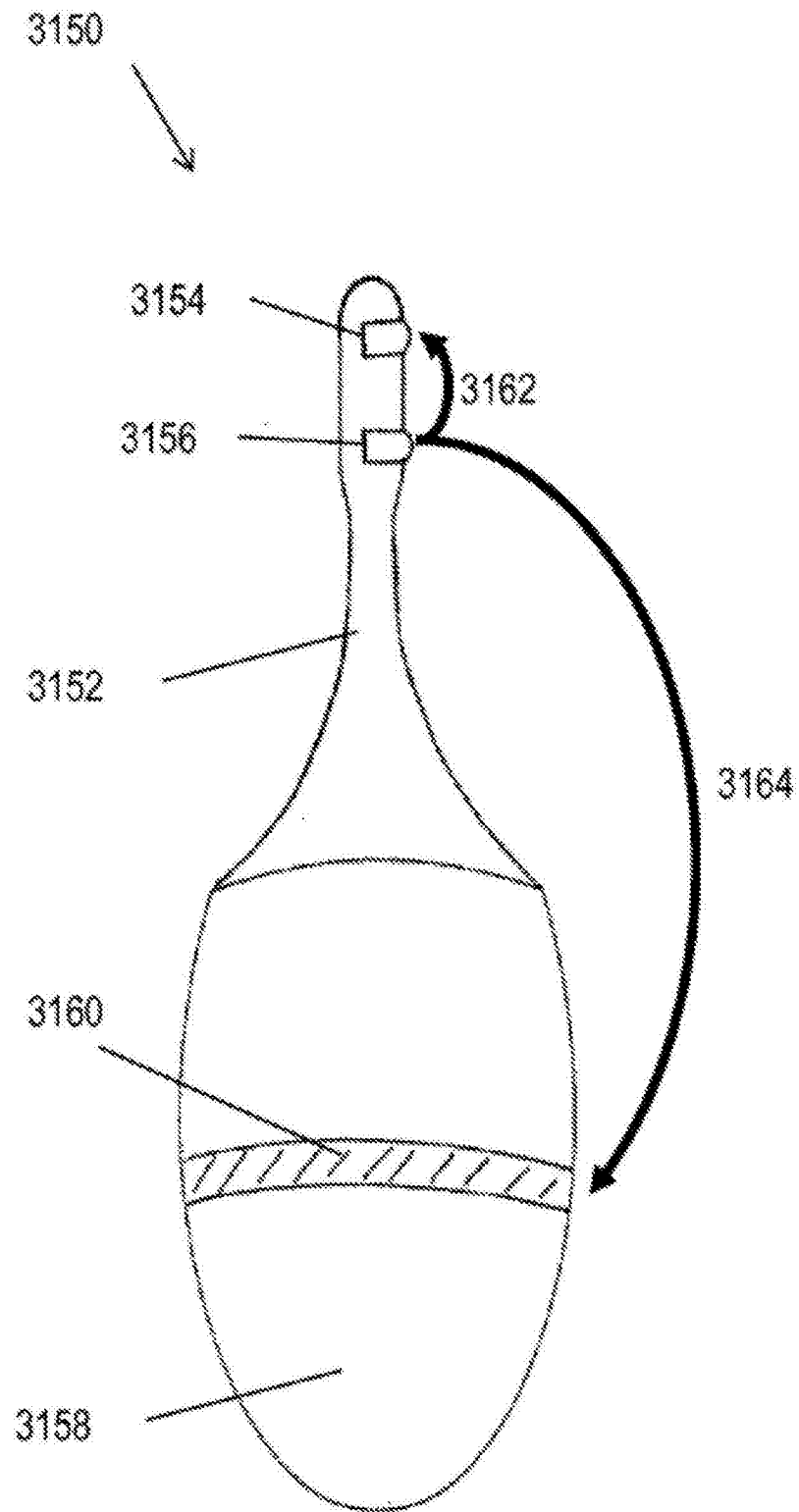


图31

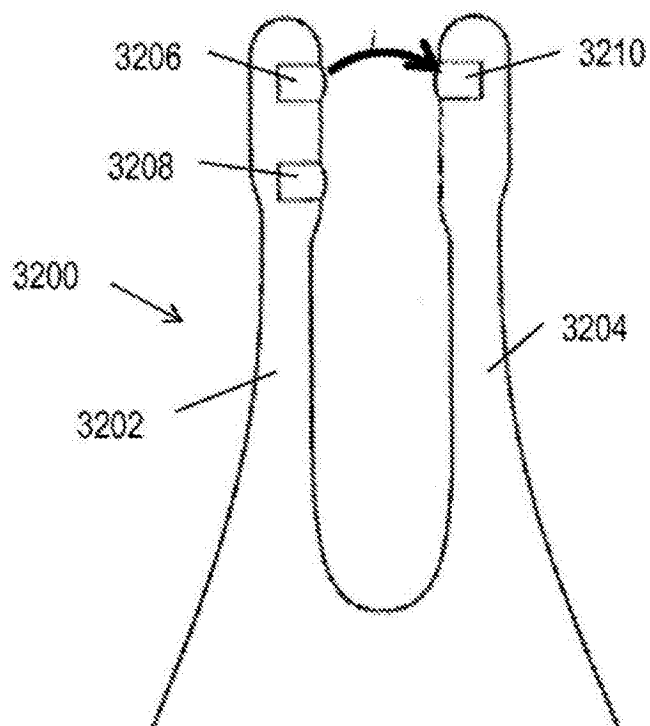


图32A

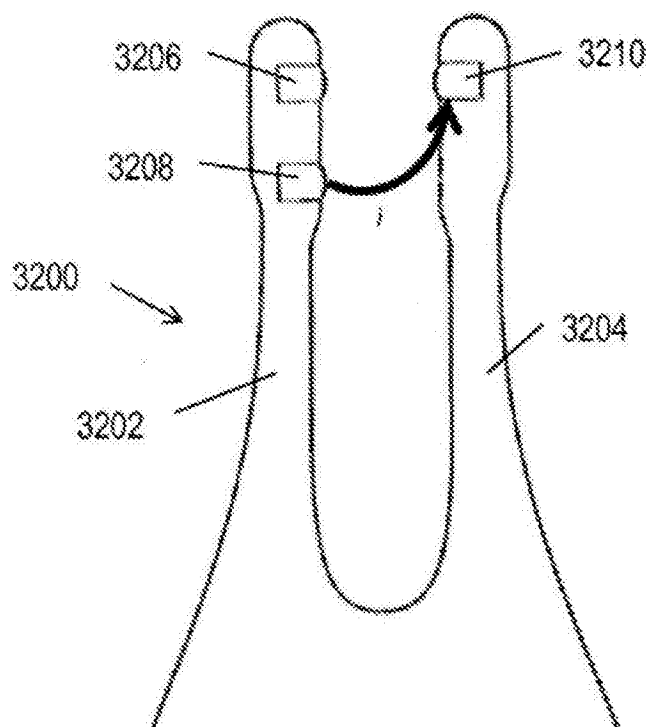


图32B

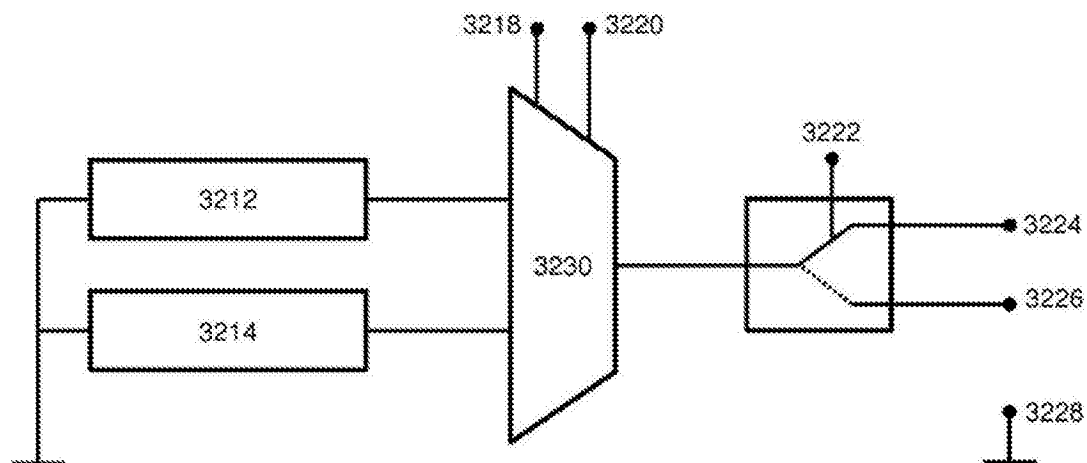


图32C

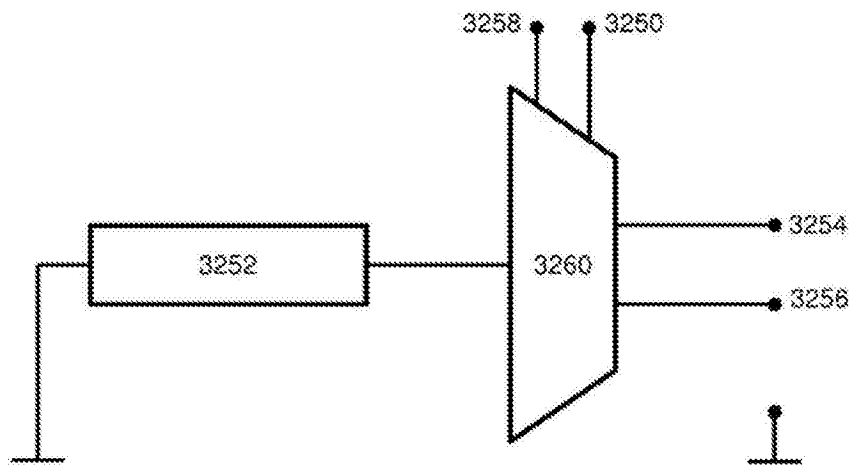


图32D

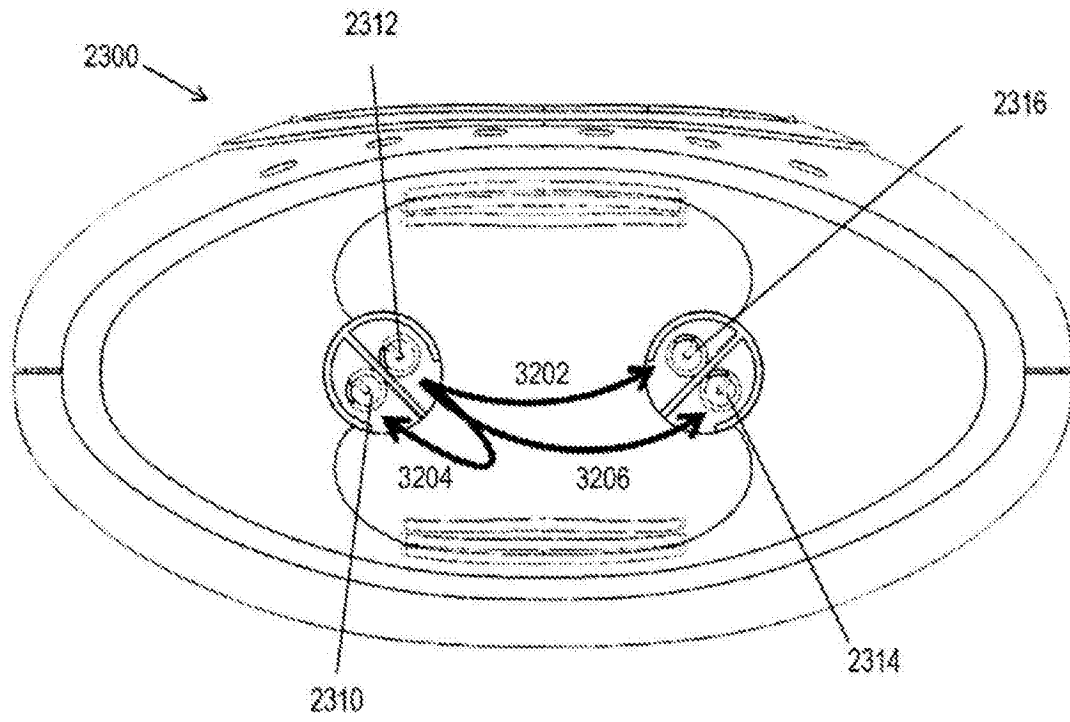


图33