



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118043105 A

(43) 申请公布日 2024. 05. 14

(21) 申请号 202280065962.8

(22) 申请日 2022.09.29

(30) 优先权数据

63/250,675 2021.09.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/059265 2022.09.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/053044 EN 2023.04.06

(71) 申请人 诺沃库勒有限责任公司

地址 瑞士卢塞恩

(72) 发明人 K·W·卡尔森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 钟茂建 吕传奇

(51) Int.Cl.

A61N 1/04 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

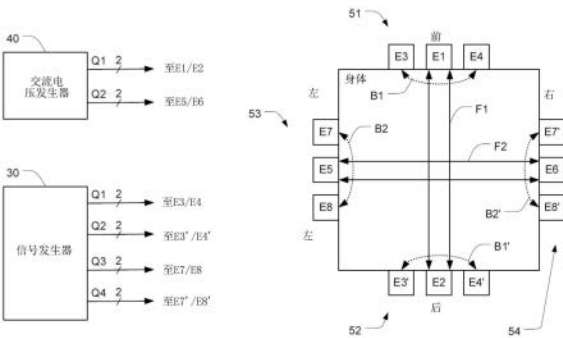
权利要求书5页 说明书12页 附图10页

(54) 发明名称

在使用交变电场治疗受试者的同时降低电
感

(57) 摘要

当使用交变电场治疗受试者时(例如,使用TT场治疗肿瘤),一些受试者在交变电场切换方向时经历电感觉效应。本申请描述了用于减少或消除这种电感觉的各种方法。更具体地,在使用交变电场的治疗过程期间,在多个时间间隔的每一个期间施加减少受试者感觉的附加电信号,并且这些附加电信号与相关神经细胞相互作用以减少感觉。



1. 一种用交变电场治疗受试者身体的目标区域的方法,所述方法包含:

在治疗过程期间向所述目标区域施加交变电场,其中所述交变电场具有介于50kHz与500kHz之间的频率;以及

在所述治疗过程期间的多个时间间隔的每一个期间向所述受试者身体施加电信号,其中所述电信号配置为当在所述治疗过程期间施加所述交变电场时减少所述受试者的感觉。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述交变电场具有在第一电极元件与第二电极元件之间穿过所述受试者身体的场线,且其中所述电信号在基本上垂直于所述场线的方向上行进穿过所述受试者身体。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述交变电场是通过在第一电极元件与第二电极元件之间施加交流电压来施加的,所述第一电极元件配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中,所述第二电极元件配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中,所述第一电极元件具有正面,

其中所述电信号被施加在第三电极元件与第四电极元件之间,所述第三电极元件配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中,所述第四电极元件配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中,其中所述第三电极元件具有带质心的正面,并且其中所述第四电极元件具有带质心的正面,并且

其中所述第三电极元件的所述正面的所述质心与所述第四电极元件的所述正面的所述质心之间的线基本上平行于所述第一电极元件的所述正面。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述交变电场的取向在所述治疗过程期间在至少两个不同方向之间重复地交替,其中所述电信号在所述治疗过程期间施加到所述受试者身体的多个不同区域,并且其中所述电信号到所述受试者身体的所述不同区域的所述施加与所述至少两个不同方向之间的所述交替同步。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述交变电场提供抗肿瘤效果。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述交变电场增加所述受试者血脑屏障的渗透性。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号增加神经纤维的动作电位阈值。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号阻断神经纤维的动作电位的传播。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号包含至少10个脉冲的序列。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述脉冲的每一个具有至少100 μ s的宽度。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述脉冲序列持续至少100ms。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述脉冲配置为提供电荷平衡波形。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号具有介于4kHz和30kHz之间的频率。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号具有1和2Hz之间的频率。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号具有介于0.1和30Hz之间的频率。

16. 根据权利要求13、14或15所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号具有0.5-10mA的振幅。

17. 根据权利要求13、14或15所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号是具有介于1和60s之间的持续时间的直流信号。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号是具有小于10s的持续时间的直流信号。

19. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号包括同时施加的多个不同信号。

20. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号包括顺序施加的多个不同信号。

21. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号包括顺序施加的多个不同信号,其间设置时间间隙。

22. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号包括介于2和5个之间的脉冲突发,其中,每个突发具有200-500 μ s的持续时间,其中,以10-60Hz的速率生成所述突发,并且其中,以200-400Hz的速率生成任何给定突发内的所述脉冲。

23. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号包含具有第一振幅和第一持续时间的阳极脉冲和具有第二振幅和第二持续时间的阴极脉冲。

其中所述第一持续时间是所述第二持续时间的至少两倍长,其中所述第一振幅小于所述第二振幅的一半,并且其中所述阳极脉冲电荷平衡所述阴极脉冲。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号还包含具有介于1和30kHz之间的频率的交流信号,所述交流信号以低神经纤维损伤的可能性延续神经纤维阻滞。

25. 根据权利要求23或24所述的方法,其中所述阴极脉冲以振幅斜升开始,以消除可能的单个神经纤维动作电位。

26. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号从零振幅偏移。

27. 根据权利要求1所述的方法,其中所述多个时间间隔的每一个具有介于3ms与600ms之间的持续时间。

28. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔之间不存在时间间隙。

29. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔之间插入多个时间间隙。

30. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔的至少一些时间间隔之间插入持续时间为至少15秒的时间间隙。

31. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述多个时间间隔期间不向所述目标区域施加所述交变电场。

32. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述时间间隔的至少一些时间间隔期间的所述电信号低于产生不希望的感觉的神经纤维的阈值。

33. 根据权利要求1所述的方法,其中在所述时间间隔的至少一些时间间隔期间的所述

电信号高于产生不希望的感觉的神经纤维的阈值。

34. 根据权利要求1所述的方法, 其中在所述时间间隔的至少一些时间间隔期间的所述电信号低于 $7-15\mu\text{m A-}\beta$ 神经纤维的阈值, 所述阈值产生振动和感觉异常中至少一种的感觉。

35. 根据权利要求1所述的方法, 其中在所述时间间隔的至少一些时间间隔期间的所述电信号高于 $7-15\mu\text{m A-}\beta$ 神经纤维的阈值, 所述阈值产生振动和感觉异常中至少一种的感觉。

36. 根据权利要求1所述的方法, 其中在所述多个时间间隔的每一个期间的所述电信号低于神经纤维的阈值, 所述阈值产生肌肉抽搐和收缩的至少一种。

37. 一种用交变电场治疗受试者身体的目标区域的装置, 所述装置包含:

具有在介于 $50-500\text{kHz}$ 之间的频率下操作的第一交流输出的交流电压发生器; 以及
信号发生器, 其配置为在治疗过程期间的多个第一时间的每一个期间产生第一电信号, 其中所述第一电信号配置为当在所述治疗过程期间施加第一交变电场时减少所述受试者的感觉。

38. 根据权利要求37所述的装置, 其中所述第一电信号配置为增加所述受试者身体中的神经纤维的动作电位阈值或阻断所述受试者身体中的神经纤维的动作电位的传播。

39. 根据权利要求37所述的装置, 进一步包含:

第一电极元件, 其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中; 以及第二电极元件, 其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中, 其中所述第一交流输出被施加在所述第一电极元件与所述第二电极元件之间; 以及

第三电极元件, 其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中; 第四电极元件, 其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中, 其中所述第一电信号被施加在所述第三电极元件与所述第四电极元件之间。

40. 根据权利要求39所述的装置, 其中所述第三电极元件与所述第一电极元件相邻且不同, 并且其中所述第四电极元件与所述第一电极元件相邻且不同。

41. 根据权利要求39所述的装置, 其中所述第一电极元件与所述第二电极元件是电容耦合的电极元件, 并且其中所述第三电极元件与所述第四电极元件是导电电极元件。

42. 根据权利要求39所述的装置, 其中所述第一电极元件与所述第二电极元件是电容耦合的电极元件, 并且其中所述第三电极元件与所述第四电极元件是使用铂-铱合金制成的导电电极元件。

43. 根据权利要求39所述的装置, 其中单个电极元件用作所述第一电极元件与所述第三电极元件两者。

44. 根据权利要求37所述的装置, 其中所述交流电压发生器具有以介于 $50-500\text{kHz}$ 之间的频率工作的第二交流输出, 并且其中所述交流电压发生器配置为在 (a) 激活所述第一交流输出和 (b) 激活所述第二交流输出之间重复交替, 以及

其中所述信号发生器进一步配置为在所述治疗过程期间的多个第二时间的每一个期间产生第二电信号, 其中所述第二电信号配置为当在所述治疗过程期间施加第二交变电场时减少所述受试者的感觉。

45. 根据权利要求44所述的装置, 进一步包含:

第一电极元件,其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中;以及第二电极元件,其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中,其中所述第一交流输出被施加在所述第一电极元件与所述第二电极元件之间;

第三电极元件,其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中;以及第四电极元件,其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中,其中所述第一电信号被施加在所述第三电极元件与所述第四电极元件之间;

第五电极元件,其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中;以及第六电极元件,其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中,其中所述第二交流输出被施加在所述第五电极元件与所述第六电极元件之间;以及

第七电极元件,其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中,以及第八电极元件,其配置为用于定位在所述受试者身体上或身体中,其中所述第二电信号被施加在所述第七电极元件与所述第八电极元件之间。

46. 根据权利要求45所述的装置,其中所述第三电极元件与所述第一电极元件相邻且不同,其中所述第四电极元件与所述第一电极元件相邻且不同,其中所述第七电极元件与所述第五电极元件相邻且不同,且其中所述第八电极元件与所述第五电极元件相邻且不同。

47. 根据权利要求45所述的装置,其中所述第一电极元件、所述第二电极元件、所述第五电极元件与所述第六电极元件是电容耦合的电极元件,且其中所述第三电极元件、所述第四电极元件、所述第七电极元件与所述第八电极元件是导电电极元件。

48. 根据权利要求45所述的装置,其中单个电极元件用作所述第一电极元件与所述第三电极元件两者,且其中另一单个电极元件用作所述第五电极元件与所述第六电极元件两者。

49. 根据权利要求37所述的装置,其中每个第一时间期间的所述第一电信号包含至少10个脉冲的序列。

50. 根据权利要求49所述的装置,其中所述脉冲的每一个具有至少100 μ s的宽度。

51. 根据权利要求50所述的装置,其中所述脉冲序列持续至少100ms。

52. 根据权利要求51所述的装置,其中所述脉冲配置为提供电荷平衡波形。

53. 根据权利要求37所述的装置,其中在每个第一时间期间所述第一电信号具有介于4kHz和30kHz之间的频率。

54. 根据权利要求37所述的装置,其中在每个第一时间期间的所述第一电信号具有介于1和2Hz之间的频率。

55. 根据权利要求37所述的装置,其中在每个第一时间期间的所述第一电信号具有介于0.1和30Hz之间的频率。

56. 根据权利要求53、54或55所述的装置,其中在每个第一时间期间的所述第一电信号具有0.5-10mA的振幅。

57. 根据权利要求53、54或55所述的装置,其中在每个第一时间期间的所述第一电信号是持续时间在1和60s之间的直流信号。

58. 根据权利要求37所述的装置,其中在每个第一时间期间的所述第一电信号是持续时间小于10s的直流信号。

59. 根据权利要求37所述的装置, 其中在每个第一时间期间的所述第一电信号包含具有第一振幅和第一持续时间的阳极脉冲和具有第二振幅和第二持续时间的阴极脉冲,

其中所述第一持续时间是所述第二持续时间的至少两倍长, 其中所述第一振幅小于所述第二振幅的一半, 并且其中所述阳极脉冲电荷平衡所述阴极脉冲。

60. 根据权利要求59所述的装置, 其中在每个第一时间期间的所述第一电信号进一步包含具有介于1和30kHz之间的频率的交流信号, 所述交流信号以低损伤神经纤维的可能性延续神经纤维阻滞。

61. 根据权利要求59或60所述的装置, 其中所述阴极脉冲以振幅斜升开始, 以消除可能的单个神经纤维动作电位。

62. 根据权利要求37所述的装置, 其中所述第一电信号在每个第一时间期间从零振幅偏移。

63. 根据权利要求37所述的装置, 其中每个第一时间具有介于3ms和600ms之间的持续时间。

在使用交变电场治疗受试者的同时降低电感

背景技术

[0001] 肿瘤治疗场(TT场)疗法是使用例如频率在100-500kHz(例如150-200kHz)之间的交变电场治疗肿瘤的已证实的方法。图1是用于递送TT场的现有技术Optune®系统的示意表示。TT场通过四个换能器阵列21-24被递送到患者,这四个换能器阵列被放置在患者的皮肤上靠近肿瘤(例如,如图2A-2D所示,用于患有胶质母细胞瘤的人)。换能器阵列21-24布置成两对,并且每个换能器阵列经由多线电缆连接到交流信号发生器20。交流信号发生器(a)在第一时间段期间通过一对阵列21、22发送交流电流,其感应具有通过肿瘤的第一方向的电场;然后(b)在第二时间段期间通过另一对阵列23、24发送交流电流,其感应具有通过肿瘤的第二方向的电场;然后在治疗期间重复步骤(a)和(b)。每个换能器阵列21-24包括多个(例如,介于9和20之间)电容耦合的电极元件,每个电极元件具有其上布置有介电层的导电基板。

[0002] 交变电场也可以用于治疗肿瘤以外的医学病症。例如,如美国专利第10,967,167号(其全文以引用的方式并入本文中)中所述,频率在75kHz与125kHz之间的交变电场可增加血脑屏障(BBB)的渗透性,使得例如化学疗法药物可以到达脑。

发明内容

[0003] 本发明的一个方面涉及用交变电场治疗受试者身体的目标区域的第一方法。第一种方法包含在治疗过程期间向目标区域施加交变电场,其中交变电场具有介于50kHz和500kHz之间的频率。第一种方法还包含在治疗过程期间的多个时间间隔的每一个期间向受试者身体施加电信号,其中电信号配置为当在治疗过程期间施加交变电场时减少受试者的感觉。

[0004] 在第一方法的一些实例中,交变电场具有在第一电极元件与第二电极元件之间穿过受试者身体的场线,且电信号在基本上垂直于场线的方向上穿过受试者身体。

[0005] 在第一方法的一些实例中,交变电场是通过在第一电极元件与第二电极元件之间施加交流电压来施加的,第一电极元件配置为用于定位在受试者身体上或身体中,第二电极元件配置为用于定位在受试者身体上或身体中。第一电极元件具有正面。电信号被施加在第三电极元件和第四电极元件之间,第三电极元件配置为用于定位在受试者身体上或受试者身体内,第四电极元件配置为用于定位在受试者身体上或受试者身体内。第三电极元件具有带质心的正面,第四电极元件具有带质心的正面。在这些情况下,第三电极元件的正面的质心与第四电极元件的正面的质心之间的线基本上平行于第一电极元件的正面。

[0006] 在第一方法的一些实例中,交变电场的取向在治疗过程期间在至少两个不同方向之间重复地交替,并且电信号在治疗过程期间施加到受试者身体的多个不同区域,并且其中电信号到受试者身体的不同区域的施加与至少两个不同方向之间的交替同步。

[0007] 在第一方法的一些实例中,交变电场提供抗肿瘤效果。在第一方法的一些实例中,交变电场增加受试者血脑屏障的渗透性。

[0008] 在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号增加神经纤维

的动作电位阈值。在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号阻断神经纤维的动作电位的传播。

[0009] 在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包含至少10个脉冲的序列。任选地,在这些情况下,每个脉冲具有至少100 μ s的宽度。任选地,在这些情况下,脉冲序列持续至少100ms。任选地,在这些情况下,脉冲配置为提供电荷平衡波形。

[0010] 在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号具有在4kHz和30kHz之间的频率。在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号具有1和2Hz之间的频率。在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号具有0.1和30Hz之间的频率。

[0011] 任选地,在前面段落中描述的情况下,在多个时间间隔的每一个期间的电信号具有0.5-10mA的振幅。任选地,在前面段落中描述的实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号是具有在1和60s之间的持续时间的直流信号。

[0012] 在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号是具有小于10秒的持续时间的直流信号。在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包括同时施加的多个不同信号。在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包括顺序施加的多个不同信号。在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包括顺序施加的多个不同的信号,设置有时间间隙。

[0013] 在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包括介于2和5之间的脉冲的突发,其中每个突发具有200-500 μ s的持续时间,其中以10-60Hz的速率生成突发,并且其中,以200-400Hz的速率生成任何给定突发内的脉冲。

[0014] 在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包含具有第一振幅和第一持续时间的阳极脉冲和具有第二振幅和第二持续时间的阴极脉冲。第一持续时间是第二持续时间的至少两倍长,第一振幅小于第二振幅的一半,并且阳极脉冲电荷平衡阴极脉冲。任选地,在这些情况下,在多个时间间隔的每一个期间的电信号还包含具有介于1和30kHz之间的频率的交流信号,交流信号以低神经纤维损伤的可能性延续神经纤维阻滞。任选地,在本段中上述的任何情况下,阴极脉冲以振幅的斜升开始,以消除可能的单个神经纤维动作电位。

[0015] 在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的每一个期间电信号从零振幅偏移。在第一方法的一些实例中,多个时间间隔的每一个具有介于3ms和600ms之间的持续时间。

[0016] 在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔之间不存在时间间隙。在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔之间插入多个时间间隙。在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔的至少一些时间间隔之间插入持续时间为至少15秒的时间间隙。

[0017] 在第一方法的一些实例中,在多个时间间隔期间不向目标区域施加交变电场。

[0018] 在第一方法的一些实例中,在至少一些时间间隔期间的电信号低于产生不希望的感觉的神经纤维的阈值。在第一方法的一些实例中,在至少一些时间间隔期间的电信号高于产生不希望的感觉的神经纤维的阈值。在第一方法的一些情况下,在至少一些时间间隔期间的电信号低于7-15 μ m A- β 神经纤维的阈值,阈值产生振动和感觉异常中的至少一种的感觉。在第一方法的一些情况下,在至少一些时间间隔期间的电信号高于7-15 μ m A- β 神经纤维的阈值,阈值产生振动和感觉异常中至少一种的感觉。在第一方法的一些实例中,在多

个时间间隔的每一个期间的电信号低于神经纤维的阈值,阈值产生振动和感觉异常中的至少一种。

[0019] 本发明的另一方面涉及一种用交变电场治疗受试者身体的目标区域的第一装置。第一装置包含具有以50-500kHz之间的频率操作的第一交流输出的交流电压发生器,以及配置为在治疗过程期间的多个第一时间的每一个期间生成第一电信号的信号发生器。第一电信号配置为当在治疗过程期间施加第一交变电场时减少受试者的感觉。第一电信号配置为增加受试者身体中的神经纤维的动作电位阈值或阻断受试者身体中的神经纤维的动作电位的传播。

[0020] 第一装置的一些实施例还包含:第一电极元件,其配置为用于定位在受试者身体上或身体中;以及第二电极元件,其配置为用于定位在受试者身体上或身体中,且第一交流输出被施加在第一电极元件与第二电极元件之间。这些实施例还进一步包含:第三电极元件,其配置为用于定位在受试者身体上或身体中;第四电极元件,其配置为用于定位在受试者身体上或身体中,且第一电信号被施加在第三电极元件和第四电极元件之间;

[0021] 任选地,在前面段落中描述的实施例中,第三电极元件与第一电极元件相邻且不同,并且第四电极元件与第一电极元件相邻且不同。任选地,在前面段落中描述的实施例中,第一电极元件与第二电极元件是电容耦合的电极元件,第三电极元件和第四电极元件是导电电极元件。任选地,在前面段落中描述的实施例中,第一电极元件与第二电极元件是电容耦合的电极元件,并且第三电极元件和第四电极元件是使用铂-铱合金制成的导电电极元件。任选地,在前面段落中描述的实施例中,单个电极元件用作第一电极元件与第三电极元件。

[0022] 在第一装置的一些实施例中,交流电压发生器具有以50-500kHz之间的频率操作的第二交流输出,并且交流电压发生器配置为在(a)激活第一交流输出和(b)激活第二交流输出之间重复交替。在这些实施例中,信号发生器进一步配置为在治疗过程期间的多个第二时间的每一个期间产生第二电信号,且第二电信号配置为当在治疗过程期间施加第二交变电场时减少受试者的感觉。

[0023] 任选地,在先前段落中描述的实施例可以进一步包含:(1)第一电极元件,其配置为用于定位在受试者身体上或身体中;第二电极元件,其配置为用于定位在受试者身体上或身体中的,其中第一交流输出被施加在第一电极元件与第二电极元件之间;(2)第三电极元件,其配置用于定位在受试者身体上或身体中;以及第四电极元件,其配置用于定位在受试者身体上或身体中,其中第一电信号被施加在第三电极元件和第四电极元件之间;(3)第五电极元件,其配置用于定位在受试者身体上或身体中;以及第六电极元件,其配置用于定位在受试者身体上或身体中,其中第二交流输出被施加在第五电极元件与第六电极元件之间;以及(4)第七电极元件,其配置为定位在受试者身体上或身体中,以及第八电极元件,其配置为定位在受试者身体上或身体中,其中第二电信号被施加在第七电极元件和第八电极元件之间。

[0024] 任选地,在前面段落中描述的实施例中,第三电极元件与第一电极元件相邻且不同,并且第四电极元件与第一电极元件相邻且不同。第七电极元件与第五电极元件相邻且不同,第八电极元件与第五电极元件相邻且不同。任选地,在前面段落中描述的实施例中,第一电极元件、第二电极元件、第五电极元件与第六电极元件是电容耦合的电极元件,并且

第三电极元件、第四电极元件、第七电极元件和第八电极元件是导电电极元件。任选地,在前面段落中描述的实施例中,单个电极元件用作第一电极元件与第三电极元件,另一个电极元件用作第五电极元件与第六电极元件。

[0025] 在第一装置的一些实施例中,每个第一时间期间的第一电信号包含至少10个脉冲的序列。任选地,在这些实施例中,每个脉冲具有至少100 μ s的宽度。任选地,在这些实施例中,脉冲序列持续至少100ms。任选地,在这些实施例中,脉冲配置为提供电荷平衡波形。

[0026] 在第一装置的一些实施例中,每个第一时间期间的第一电信号具有在4kHz和30kHz之间的频率。在第一装置的一些实施例中,每个第一时间期间的第一电信号具有介于1和2Hz之间的频率。在第一装置的一些实施例中,每个第一时间期间的第一电信号具有介于0.1和30Hz之间的频率。

[0027] 任选地,在前面段落中描述的实施例中,每个第一时间期间的第一电信号具有0.5-10mA的振幅。任选地,在前面段落中描述的实施例中,每个第一时间期间的第一电信号是持续时间介于1和60s之间的直流信号。在第一装置的一些实施例中,每个第一时间期间的第一电信号是持续时间小于10s的直流信号。

[0028] 在第一装置的一些实施例中,每个第一时间期间的第一电信号包含具有第一振幅和第一持续时间的阳极脉冲和具有第二振幅和第二持续时间的阴极脉冲。第一持续时间是第二持续时间的至少两倍长,第一振幅小于第二振幅的一半,并且阳极脉冲电荷平衡阴极脉冲。任选地,在这些实施例中,在每个第一时间期间的第一电信号进一步包含具有介于1和30kHz之间的频率的交流信号,交流信号以低损伤神经纤维的可能性延续神经纤维阻滞。任选地,在本段中上述的任何实施例中,阴极脉冲可以以振幅斜升开始,以消除可能的单个神经纤维动作电位。

[0029] 在第一装置的一些实施例中,每个第一时间期间的第一电信号从零振幅偏移。在第一装置的一些实施例中,每个第一时间具有介于3ms和600ms之间的持续时间。

附图说明

[0030] 图1是用于递送TT场的现有技术 Optune® 系统的示意表示。

[0031] 图2A-2D描绘了如何将四个TT场换能器阵列放置在受试者的头部用于治疗胶质母细胞瘤。

[0032] 图3描绘了用交变电场治疗受试者身体的目标区域的装置。

[0033] 图4描绘了用交变电场治疗受试者身体的目标区域的另一装置。

[0034] 图5描绘了电信号和交变电场之间的适当定时关系的一个示例。

[0035] 图6描绘了电信号和交变电场之间的适当定时关系的另一示例。

[0036] 图7描绘了电信号和交变电场之间的适当定时关系的另一示例。

[0037] 图8描绘了电信号和交变电场之间的适当定时关系的另一示例。

[0038] 图9描绘了电信号和交变电场之间的适当定时关系的示例。

[0039] 下面参考附图详细描述各种实施例,其中相同的附图标记表示相同的元件。

具体实施方式

[0040] 当使用交变电场治疗受试者时,较高的振幅与较高的治疗功效密切相关。然而,随

着交变电场的振幅增加,和/或随着交变电场的频率降低(例如,到100kHz附近),当交变电场切换方向时,一些受试者经历电感觉效应。这种电感觉可以是例如肌肉纤维的振动感觉、感觉异常和/或抽搐或收缩感觉。这些感觉可能阻碍一些受试者继续使用交变电场进行治疗。

[0041] 本申请描述了在用交变电场治疗受试者时减少或消除电感觉的各种方法。更具体地,在使用交变电场的治疗过程期间,在多个时间间隔的每一个期间施加减少受试者感觉的附加电信号。附加电信号配置为当在治疗过程期间施加交变电场时减少受试者的感觉。

[0042] 电感觉被认为源自交变电场和位于换能器阵列附近或邻近的神经细胞(即,神经元)之间的相互作用。不受这个理论的束缚,认为额外的电信号通过增加相关神经细胞的动作电位阈值和/或阻断神经纤维的动作电位的传播来减少受试者的感觉。

[0043] I. 可以减轻电感觉的电信号

[0044] 一种用于减少受试者感觉的方法是在多个时间间隔的每一个期间施加包含至少10个脉冲序列的电信号。在一些实施例中,这种电信号可包含至少12个脉冲、至少15个脉冲或至少20个脉冲的序列。在一些实施例中,这种电信号可包含10至15个脉冲的序列或10至20个脉冲的序列。在一些优选实施例中,这些脉冲的每一个具有至少100 μ s的宽度。在一些实施例中,这些脉冲的每一个具有至少150 μ s、200 μ s、250 μ s、300 μ s或400 μ s的宽度。在一些实施例中,这些脉冲的每一个具有100 μ s到500 μ s、100 μ s到250 μ s或100 μ s到200 μ s的宽度。在一些优选实施例中,脉冲序列持续至少100ms。在一些实施例中,脉冲序列持续至少150ms、200ms、250ms、300ms或400ms。在一些实施例中,脉冲序列持续100ms至500ms,100ms至250ms或100ms至200ms。

[0045] 在一些优选实施例中,脉冲配置为提供电荷平衡波形。在一些优选实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号具有介于4kHz和30kHz之间的频率,例如介于4kHz和20kHz之间、介于4kHz和10kHz之间、介于10kHz和20kHz之间、介于10kHz和30kHz之间、或介于20kHz和30kHz之间。在一些优选实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号具有介于1和2Hz之间的频率。在一些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号具有介于0.1和30Hz之间的频率(例如,0.1-1Hz、1-10Hz、10-20Hz或20-30Hz)。在一些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号具有0.5-10mA的振幅。在一些实施例中,振幅为0.5至1mA、1至2mA或2至10mA。在一些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号具有介于1和60s之间的持续时间。在一些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号具有小于10s的持续时间(例如,介于1和10s之间、介于1和2s之间、介于2和5s之间、或介于5和10s之间)。

[0046] 在一些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包括同时施加的多个不同信号。在一些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包括顺序施加的多个不同信号。在一些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包括顺序施加的多个不同的信号,设置有时间间隙。在一些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包括介于2和5之间的脉冲的突发,其中每个突发具有200-500 μ s的持续时间,其中以10-60Hz的速率生成突发,并且其中,以200-400Hz的速率生成任何给定突发内的脉冲。

[0047] 在一些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号包含具有第一振幅和第一持续时间的阳极脉冲和具有第二振幅和第二持续时间的阴极脉冲。第一持续时间是第二

持续时间的至少两倍长,第一振幅小于第二振幅的一半,并且阳极脉冲电荷平衡阴极脉冲。任选地,在这些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号还包含频率在介于1和30kHz之间(例如,介于1和5kHz之间、或介于5和30kHz之间)或介于0.1和30Hz之间(例如,0.1-1Hz、1-10Hz、10-20Hz、或20-30Hz)的交流信号,交流信号以低神经纤维损伤的可能性延续神经纤维阻滞。任选地,在本段中描述的任何实施例中,阴极脉冲以振幅斜升开始以消除可能的单个神经纤维动作电位。

[0048] 在一些优选实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号从零振幅偏移。在一些实施例中,多个时间间隔的每一个具有介于1ms和1000ms之间、介于1ms和750ms之间、介于1ms和500ms之间、介于1ms和10ms之间、介于10ms和50ms之间、介于100ms和250ms之间、或介于500ms和750ms之间的持续时间。在一些优选实施例中,多个时间间隔的每一个具有介于3ms和600ms之间的持续时间。

[0049] 另一种减少受试者感觉的方法是在多个时间间隔的每一个期间施加频率介于0.25和10Hz之间(例如,介于0.5和5Hz之间、或介于1和2Hz之间)的电信号。在这些实施例中,在多个时间间隔的每一个期间的电信号可以任选地从零振幅偏移。在这些实施例中,多个时间间隔的每一个可以具有介于100ms和30s之间、介于200ms和20s之间、介于500ms和20s之间、或介于500ms和10s之间的持续时间。

[0050] 在至少一些时间间隔期间施加的电信号可以低于产生不希望的感觉的神经纤维的阈值,或者可以高于阈值。在一些实施例中,最初在产生不希望的感觉的神经纤维的阈值以下施加电信号,并且在最初的电信号已经引起相关神经细胞的动作电位阈值增加之后,它们的振幅随后增加到阈值以上。在至少一些时间间隔期间施加的电信号可以低于7-15 μ m A- β 神经纤维的阈值,阈值产生振动和感觉异常中的至少一种的感觉,或者可以高于阈值。在一些实施例中,最初施加低于7-15 μ m A- β 神经纤维阈值的电信号,阈值产生振动和感觉异常中至少一种的感觉,并且在最初的电信号已经引起相关神经细胞的动作电位阈值增加之后,其振幅随后增加至高于该阈值。优选地,在多个时间间隔的每一个期间的电信号总是低于神经纤维的阈值,阈值产生振动和感觉异常中的至少一种。

[0051] II. 使用电感觉减轻信号的实施例

[0052] 图3描绘了用交变电场治疗受试者身体的目标区域的装置。图3的实施例包括产生频率介于50-500kHz之间的第一和第二交流输出的交流电压发生器40。在可选实施例中,频率可以介于50kHz和1MHz之间。交流电压发生器40的频率将取决于治疗的类型。例如,为了使用TT场治疗肿瘤,频率可以介于150和200kHz之间。或者,为了增加受试者血脑屏障的渗透性,频率可以在50kHz和200kHz之间,例如100kHz。

[0053] 在图3所示的示例中,第一组电极元件51(其包括第一电极元件E1)位于受试者身体的前侧,而第二组电极元件52(其包括第二电极元件E2)位于受试者身体的后侧。当交流电压发生器40的第一交流输出施加在第一组电极元件51中的电极元件E1和第二组电极元件52中的电极元件E2之间时,在方向F1(即,图3中的垂直方向)上通过目标区域感应出交变电场。交变电场的频率将与交流电压发生器40的频率相匹配。

[0054] 第一组电极元件51还包括第三电极元件E3和第四电极元件E4。信号发生器30配置为在治疗过程期间的多个第一时间的每一个期间产生第一电信号。第一电信号的性质如上面章节I。当来自信号发生器30的第一电信号施加在第三电极元件E3和第四电极元件E4之

间时,电信号将在这些电极元件E3、E4之间行进,如虚线B1所示。由信号发生器30产生的电信号配置为当在治疗过程期间施加交变电场时(例如,通过使用具有上述特性的脉冲序列)减少受试者的感觉。值得注意的是,当电极元件位于受试者身体的皮肤上时,电信号靠近受试者身体的表面行进。因为图3示例中的电极元件E3和E4邻近并位于第一电极元件E1的任一侧,所以在电极元件E3和E4之间行进的电信号将穿过电极元件E1下面的皮肤区域,并因此将减少在电极元件E1激活期间可归因于电极元件E1的电感应。注意,如本文所用,邻近意指附近;并且单词邻接不需要接触或邻接关系。

[0055] 类似地,第二组电极元件52包括邻近并位于第二电极元件E2的任一侧上的电极元件E3'和电极元件E4'。当在电极元件E3'和电极元件E4'之间施加来自信号发生器30的电信号(例如,如以上章节I中)时,电信号将在这些电极元件E3'、E4'之间行进,如虚线B1'所示。类似于在电极元件E3和E4之间行进的电信号(其减少了可归因于电极元件E1的电感觉),在电极元件E3'和E4'之间行进的电信号将穿过电极元件E2下方的皮肤区域,并且因此将在电极元件E2激活的时间期间减少可归因于电极元件E2的电感觉。

[0056] 交变电场具有在方向F1上在第一电极元件E1和第二电极元件E2之间穿过受试者身体的场线,并且电信号在基本上垂直于那些场线的方向B1上穿过受试者身体。如本文所用,“基本上垂直”意指在真实垂直的10°以内。注意,图3中描绘为曲线的电极元件E3和E4之间的电信号的路径B1未按比例绘制。实际上,这两个电极元件之间的电信号将非常靠近受试者身体的表面行进。

[0057] 通过在第一电极元件E1(其配置用于定位在受试者身体上或身体中)和第二电极元件E2(其也配置用于定位在受试者身体上或身体中)之间施加交流电压来施加交变电场。第一电极元件E1的正面是面向受试者身体的面。在第三电极元件E3(其配置用于定位在受试者身体上或身体中)和第四电极元件E4(其也配置用于定位在受试者身体上或身体中)之间施加电信号(例如,如以上在章节I中)。第三和第四电极元件每个都具有正面,该正面具有质心。第一、第三和第四电极元件E1、E3、E4之间的几何关系使得第三电极元件E3的正面的质心和第四电极元件E4的正面的质心之间的线将基本上平行于第一电极元件E1的正面。如本文所用,“基本上平行”意指在真实平行的10°以内。

[0058] 第三组电极元件53(其包括第五电极元件E5)位于受试者身体的左侧,第四组电极元件54(其包括第六电极元件E6)位于受试者身体的右侧。当介于第三组电极元件53中的电极元件E5和第四组电极元件54中的电极元件E6之间施加交流电压发生器40的第二交流输出时,在方向F2(即,图3中的水平方向)上通过目标区域感应出交变电场。交变电场的频率将与交流电压发生器40的频率相匹配。

[0059] 第三组电极元件53还包括第七电极元件E7与第八电极元件E8。信号发生器30配置为在治疗过程期间的多个第二时间的每一个期间产生第二电信号(例如,如以上在章节I中)。当来自信号发生器30的第二电信号施加在第七电极元件E7与第八电极元件E8之间时,电信号将在这些电极元件E7、E8之间行进,如虚线B2所示。图3示例中的电极元件E7和E8邻近并位于第五电极元件E5的任一侧上。类似于在电极元件E3和E4之间行进的电信号(其减少了可归因于电极元件E1的电感觉),在电极元件E7和E8之间行进的电信号将穿过电极元件E5下方的皮肤区域,并且因此将在电极元件E5激活的时间期间减少可归因于电极元件E5的电感觉。

[0060] 类似地,第四组电极元件54包括邻近并位于第六电极元件E6的任一侧上的电极元件E7'和电极元件E8'。当在电极元件E7'和电极元件E8'之间施加来自信号发生器30的电信号(例如,如以上章节I中)时,电信号将在这些电极元件E7'、E8'之间行进,如虚线B2'所示。类似于在电极元件E3和E4之间行进的电信号(其减少了可归因于电极元件E1的电感),在电极元件E7'和E8'之间行进的电信号将穿过电极元件E6下方的皮肤区域,并且因此将在电极元件E6激活的时间期间减少可归因于电极元件E6的电感。

[0061] 值得注意的是,因为某些电极元件仅用于施加交变电场,而其他电极元件仅用于施加电信号,所以每个电极元件的特性可针对其将使用的特定目的而优化。例如,第一、第二、第五和第六电极元件E1、E2、E5、E6可以是电容耦合的电极元件,而第三、第四、第七和第八电极元件E3、E4、E7、E8可以是导电电极元件(例如,使用铂-铱合金制成)。但是在可选实施例中,第一、第二、第五和第六电极元件E1、E2、E5、E6可以是导电电极元件。或者,第三、第四、第七和第八电极元件E3、E4、E7、E8可以是电容耦合的电极元件。

[0062] 交流电压发生器40可以配置为在(a)激活第一交流输出和(b)激活第二交流输出之间反复交替。交流电压发生器40可以每1秒或以不同的间隔(例如,在50ms和10s之间)在这两种状态之间切换。每当交流电压发生器40的第一输出有效时,在第一组电极元件51中的电极元件E1和第二组电极元件52中的电极元件E2之间施加交流,并且在方向F1(即,图3中的垂直方向)上通过目标区域感应交变电场。每当交流电压发生器40的第二交流输出有效时,在第三组电极元件53中的电极元件E5和第四组电极元件54中的电极元件E6之间施加交流,在方向F2(即,图3中的水平方向)上通过目标区域感应出交变电场。因此交变电场的取向将在方向F1和方向F2之间反复地来回交替。

[0063] 来自信号发生器30的电信号在治疗过程期间的多个时间间隔的每一个期间被施加到受试者身体。在一些实施例中,将电信号施加到受试者身体的不同区域与不同方向之间的交变电场的交替同步(例如,如下结合图5-9)。

[0064] 在许多解剖学位置中,优选使用其取向在不同方向之间交替的交变电场,如上。但是在其他解剖学位置(例如,在脊柱中),可以使用具有恒定取向的交变电场。在这些情况下,仅需要第一和第二组电极元件51、52,并且可以省略第三和第四组电极元件53、54。并且还可以省略信号发生器30和交流电压发生器40的驱动第三和第四组电极元件53、54的部分。

[0065] 在图3所示的示例中,第三和第四电极元件E3、E4与第一电极元件E1相邻且不同,电极元件E3'、E4'与第二电极元件E2相邻且不同,第七和第八电极元件E7、E8与第五电极元件E5相邻且不同,电极元件E7'、E8'与第六电极元件E6相邻且不同。但是在可选实施例中,单个物理电极元件可以同时用作这些电极元件中的多于一个,或者单个物理电极元件可以在不同时间用作这些电极元件中的多于一个。下面结合图4描述这种情况的示例。

[0066] 图4描绘了用交变电场治疗受试者身体的目标区域的另一装置。第一组电极元件51位于受试者身体的前侧,第二组电极元件52位于受试者身体的后侧。第三组和第四组电极元件53、54分别位于受试者身体的左侧和右侧。尽管图4仅示出了每组电极元件51-54中的三个电极元件,但是实际上,每组电极元件51-54可包括更多数量的电极元件。例如,每组电极元件51-54可包括以 3×3 阵列配置布置的9个电极元件,类似于图2A-2D中所示的配置。可替换地,每组电极元件51-54可包括不同数量(例如,介于4和30之间)的电极元件。

[0067] 图4的实施例包括产生频率在介于50-500kHz之间的第一和第二交流输出的交流电压发生器40。在可选实施例中,频率可以介于50kHz和1MHz之间。交流电压发生器40的频率将取决于治疗的类型。例如,为了使用TT场治疗肿瘤,频率可以介于150和200kHz之间。或者,为了增加受试者血脑屏障的渗透性,频率可以在介于50和200kHz之间,例如100kHz。

[0068] 图4的实施例还包括信号发生器30,其配置为在治疗过程期间的多个第一时间的每一个期间产生第一电信号(例如,如以上在章节I中)。第一电信号配置为当在治疗过程期间施加第一交变电场时(例如,通过使用具有上述特性的脉冲序列)减少受试者的感觉。信号发生器30还配置为在治疗过程期间的多个第二时间的每一个期间产生第二电信号。第二电信号配置为当在治疗过程期间施加第二交变电场时(例如,通过使用具有上述特性的脉冲序列)减少受试者的感觉。注意,虽然图4将交流电压发生器40和信号发生器30描述为两个不同的块,但是这两个块可以组合成单个硬件,特别是在从不与电信号同时施加交流电压的那些实施例中(例如,如下面结合图7和9)。

[0069] 特别地,图4的实施例包括一组开关60,其配置为响应于从控制器65接收的控制信号,将交流电压发生器40的特定输出或信号发生器30的特定输出路由到如下的每组电极元件51-54中的特定电极元件,以便实现如下的每个功能(即,功能#1-4)。该组开关60可以例如使用一组场效应晶体管或固态继电器来构造。

[0070] 功能#1-在方向F1上感应磁场:控制器65设置组60中的开关,使得交流电压发生器40的第一交流输出施加在第一组电极元件51中的所有电极元件和第二组电极元件52中的所有电极元件之间。这将在方向F1(即,图4中的垂直方向)上感应穿过身体中的目标区域的交变电场。交变电场的频率将与交流电压发生器40的频率相匹配。

[0071] 功能#2-在方向F2上感应磁场:控制器65设置组60中的开关,使得交流电压发生器40的第二交流输出施加在第三组电极元件53中的所有电极元件和第四组电极元件54中的所有电极元件之间。这将在方向F2(即,图4中的水平方向)上感应穿过目标区域的交变电场。交变电场的频率将与交流电压发生器40的频率相匹配。

[0072] 交流电压发生器40配置为在(a)激活第一交流输出和(b)激活第二交流输出之间反复交替。交流电压发生器40可以每1秒或以不同的间隔(例如,在50ms和10s之间)在这两种状态之间切换。在步骤(a)期间,开关组60在第一组电极元件51中的所有电极元件与第二组电极元件52中的所有电极元件之间路由交流电压发生器40的第一输出,并且在方向F1(即,图4中的垂直方向)上通过目标区域感应交变电场。在步骤(b)期间,该组开关在第三组电极元件53中的所有电极元件与第四组电极元件54中的所有电极元件之间路由交流电压发生器40的第二交流输出,并且在方向F2(即,图4中的水平方向)上通过目标区域感应交变电场。因此,交变电场的取向将在方向F1和方向F2之间反复地来回交替,这提供了期望的治疗效果(例如,治疗肿瘤或增加BBB的渗透性)。

[0073] 在步骤(a)期间,受试者可经历邻近第一和第二组电极元件51、52的电感觉。并且在步骤(b)期间,受试者可以经历与第三和第四组电极元件53、54相邻的电感觉。

[0074] 功能#3-减少第一和第二组电极元件51、52处的电感觉:可以通过在位于第一组电极元件内的不同电极元件之间施加电信号(例如,如以上在章节I中)来改善与第一组电极元件51相邻的电感觉。由信号发生器30产生的电信号配置为当在治疗过程期间施加交变电场时减轻受试者的感觉。以上讨论了这些电信号的一些特性,这些特性使得它们在减轻电

感觉方面更有效(例如,使用至少10个脉冲的序列,使用至少100 μ s的脉冲宽度,使脉冲序列持续至少100ms等)。下面结合图5-9讨论这些电信号相对于所施加的交变电场的定时。

[0075] 第一组电极元件51是前组。为了讨论的目的,假设第一组电极元件51是3 $\times$ 3阵列的电极元件。信号发生器30配置为在治疗过程期间的多个第一时间(例如,图5-9中标记为B1的时间)的每一个期间生成第一电信号(例如,如以上在章节I中)。响应于控制器65发出的命令,该组开关60将在前阵列左侧的所有电极元件和前阵列右侧的所有电极元件之间路由第一电信号。然后电信号将在这些电极元件之间(包括例如在元件E3和E4之间)行进,如虚线B1所示。这将减少第一组电极元件51处的电感觉。这些电信号的方向性基本上平行于第一组电极元件51内的电极元件的正面。

[0076] 减轻与第二组电极元件52相邻的电感觉类似于上述对第一组电极元件51的减轻。第二组电极元件52是后组。为了讨论的目的,假设第二组电极元件51是电极元件的3 $\times$ 3阵列。信号发生器30配置为在治疗过程期间的多个第一时间(例如,图5-9中标记为B1的时间)的每一个期间生成第一电信号(例如,如以上在章节I中)。响应于控制器65发出的命令,开关组60将在后阵列左侧的所有电极元件和后阵列右侧的所有电极元件之间路由第一电信号。然后电信号将在这些电极元件之间(包括例如在元件E3'和E4'之间)行进,如虚线B1'所示。这将减少第二组电极元件52处的电感觉。这些电信号的方向性基本上平行于第二组电极元件52内的电极元件的正面。

[0077] 功能#4-减少第三和第四组电极元件53、54处的电感觉:减轻与第三组电极元件53相邻的电感觉类似于上述对第一组电极元件51的减轻。第三组电极元件53是左组。为了讨论的目的,假设第三组电极元件51是3 $\times$ 3阵列的电极元件。信号发生器30配置为在治疗过程期间的多个第二时间(例如,图5-9中标记为B2的时间)的每一个期间产生第二电信号(例如,如以上在章节I中)。响应于控制器65发出的命令,开关组60将在左阵列前侧的所有电极元件和左阵列后侧的所有电极元件之间路由第二电信号。然后电信号将在这些电极元件之间(包括例如在元件E7和E8之间)行进,如虚线B2所示。这将减少第三组电极元件53处的电感觉。这些电信号的方向性基本上平行于第三组电极元件53内的电极元件的正面。

[0078] 减轻与第四组电极元件54相邻的电感觉类似于上述对第一组电极元件51的减轻。第四组电极元件54是右组。为了讨论的目的,假设第四组电极元件51是3 $\times$ 3阵列的电极元件。信号发生器30配置为在治疗过程期间的多个第二时间(例如,图5-9中标记为B2的时间)的每一个期间产生第二电信号。响应于控制器65发出的命令,该组开关60将在右阵列前侧的所有电极元件和右阵列后侧的所有电极元件之间路由第二电信号。然后电信号将在这些电极元件之间(包括例如在元件E7'和E8'之间)行进,如虚线B2'所示。这将减少第四组电极元件54处的电感觉。这些电信号的方向性基本上平行于第四组电极元件54内的电极元件的正面。

[0079] 值得注意的是,在该图4的实施例中,第一组电极元件51内的至少一些单独的电极元件用于在某些时间期间施加交变电场,并且还用于在其他时间期间(或与某些时间同时)施加电信号(例如,如以上章节I中)。对于第二组电极元件52内的至少一些单独的电极元件,第三组电极元件53内的至少一些单独的电极元件,以及第四组电极元件54内的至少一些单独的电极元件也是如此。但是在该图4实施例的变型中,某些电极元件可以仅专用于施加交变电场,而某些其他电极元件可以仅专用于施加电信号。在这些实施例中,可以调整电

极元件的特性以匹配将要施加的信号。例如,专用于施加交变电场的电极元件可以使用由薄介电层覆盖的导电垫来构造,而专用于施加电信号的电极元件可以使用没有介电层的导电垫(例如,使用铂-铱合金制成)来构造。

[0080] 图5描绘了电信号(其减小了受试者的感觉,例如,如以上在章节I中)和交变电场之间的适当定时关系的一个示例。如上面结合图3和4所解释的,交变电场的取向在方向F1和方向F2之间重复地来回交替。在图5的示例中,在沿方向F1施加交变电场的整个时间内施加来自信号发生器30的第一电信号B1,并且在沿方向F2施加交变电场的整个时间内施加来自信号发生器30的第二电信号B2,并且在任何两个相邻电信号之间不存在时间间隙。第一电信号B1将减小在方向F1上施加的交变电场的受试者感觉,而第二电信号B2将减小在方向F2上施加的交变电场的受试者感觉。特别地,在该示例中,电信号B1与方向F1上的交变电场同时施加,电信号B2与方向F2上的交变电场同时施加。

[0081] 图6描绘了电信号(其减小了受试者的感觉,例如,如以上在章节I中)和交变电场之间的适当定时关系的另一示例。如上面结合图3和4所解释的,交变电场的取向在方向F1和方向F2之间重复地来回交替。本发明人已经认识到,在给定方向上的交变电场刚接通之后的短时间内,电感觉更加显著。因此,可以仅在这些短时间段内施加电信号。在图6的示例中,在沿方向F1施加交变电场的每个时间的初始部分(例如,初始100-300ms)期间施加来自信号发生器30的第一电信号B1,并且在沿方向F2施加交变电场的每个时间的初始部分(例如,初始100-300ms)期间施加来自信号发生器30的第二电信号B2。因此,在该示例中,在任何两个相邻电信号之间插入时间间隙。第一电信号B1将减小在方向F1上施加的交变电场的受试者感觉,而第二电信号B2将减小在方向F2上施加的交变电场的受试者感觉。特别地,在该示例中,电信号B1与方向F1上的交变电场的开始同时施加,电信号B2与方向F2上的交变电场的开始同时施加。

[0082] 图7描绘了电信号(其减小了受试者的感觉,例如,如以上在章节I中)和交变电场之间的适当定时关系的另一示例。如上面结合图3和4所解释的,交变电场的取向在方向F1和方向F2之间重复地来回交替。如上,在给定方向上的交变电场刚接通之后的短时间内,电感觉更加显著。在该图7的示例中,在沿方向F1施加交变电场的每次开始之前施加来自信号发生器30的第一电信号B1,并且在沿方向F2施加交变电场的每次开始之前施加来自信号发生器30的第二电信号B2。第一电信号B1将减少将要沿方向F1施加的交变电场的受试者感觉,而第二电信号B2将减少将要沿方向F2施加的交变电场的受试者感觉。特别地,在该示例中,电信号B1在方向F1上在交变电场之前,并且电信号B2在方向F2上在交变电场之前。

[0083] 图8描绘了电信号(其减小了受试者的感觉,例如,如以上在章节I中)和交变电场之间的适当定时关系的另一示例。如上面结合图3和4所解释的,交变电场的取向在方向F1和方向F2之间重复地来回交替。本发明人已认识到,当电信号足够大时,电信号的电感觉阻断效应可在电信号被关断之后经受相当长的持续时间(例如,至少15s、至少30s、至少1min、至少5min或至多10min)。因此,可以间歇地施加第一和第二电信号,在连续出现之间插入的时间间隙例如为至少15秒的持续时间。在图8的示例中,在初始时间段期间施加来自信号发生器30的第一和第二电信号B1、B2,之后交变电场在方向F1和F2之间来回切换。第一电信号B1将减小在方向F1上施加的交变电场的受试者感觉,而第二电信号B2将减小在方向F2上施加的交变电场的受试者感觉。在电信号的长期效应消失之前(例如,在15秒时),重新施加来

自信号发生器30的第一和第二电信号B1、B2。在这个例子中,电信号B1和B2通常与交变电场同时施加。

[0084] 注意,图5-9所示的时间间隔没有按比例绘制。例如,虽然B1和B2间隔看起来比图8中的F1和F2间隔短,但是B1/B2间隔实际上可以具有与F1/F2间隔更长的持续时间(或相同的持续时间)。

[0085] 图9描绘了电信号(其减小了受试者的感觉,例如,如以上在章节I中)和交变电场之间的适当定时关系的另一示例。该示例类似于图8的示例,除了每当施加第一和第二电信号B1、B2时关断交变电场。

[0086] 虽然已经参考某些实施例公开了本发明,但是在不偏离本发明的范围和保护范围的情况下,对所描述的实施例的许多修改、改变和改变是可能的,如所附权利要求所限定的。因此,本发明不限于所描述的实施例,而是具有由以下权利要求的语言及其等价物定义的全部范围。

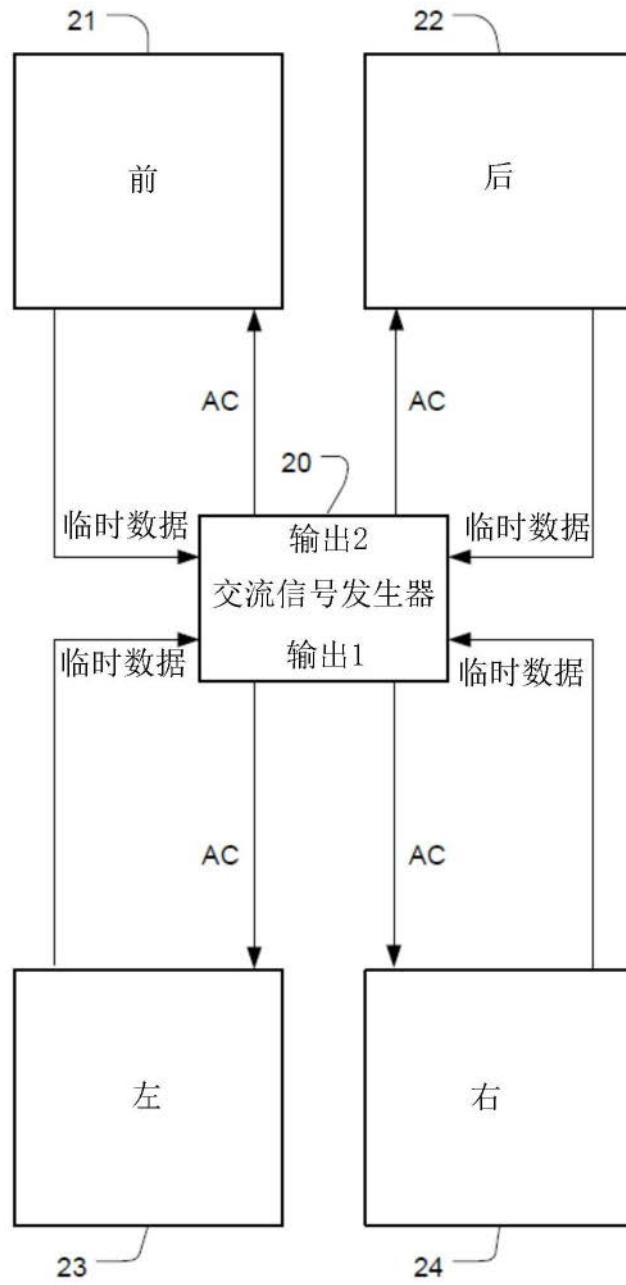


图1 (现有技术)

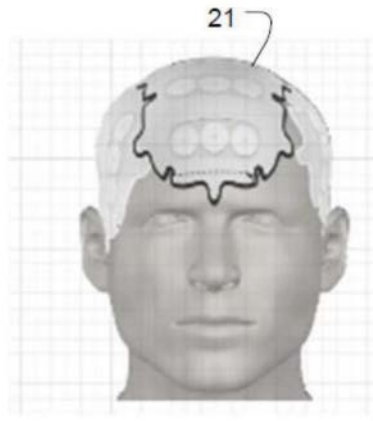


图2A

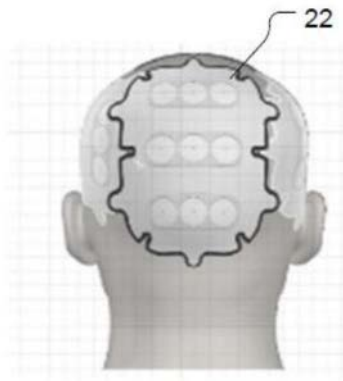


图2B

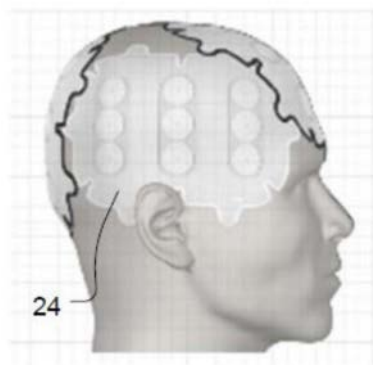


图2C

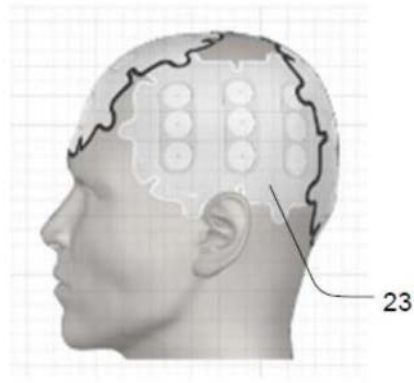


图2D

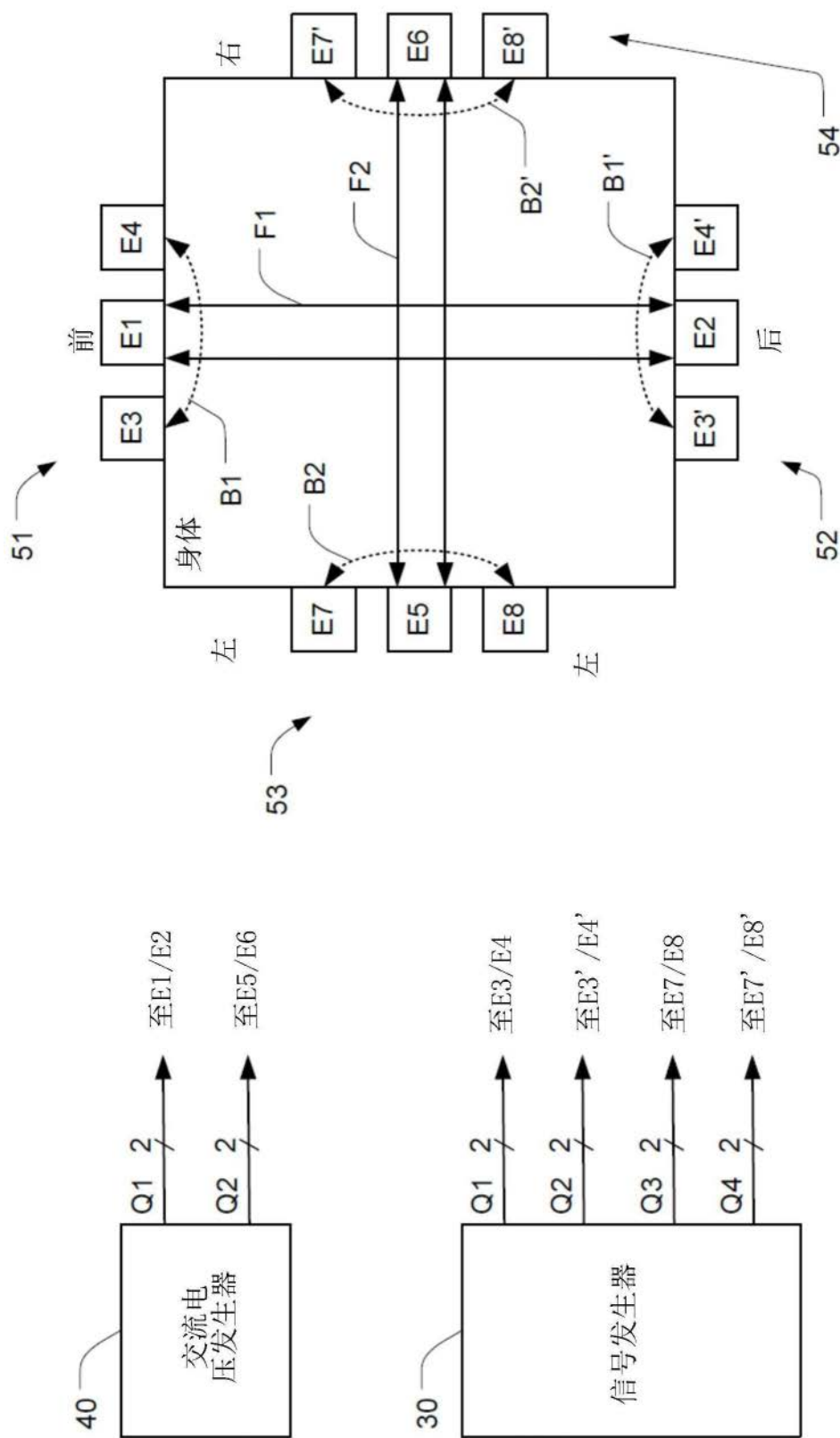


图3

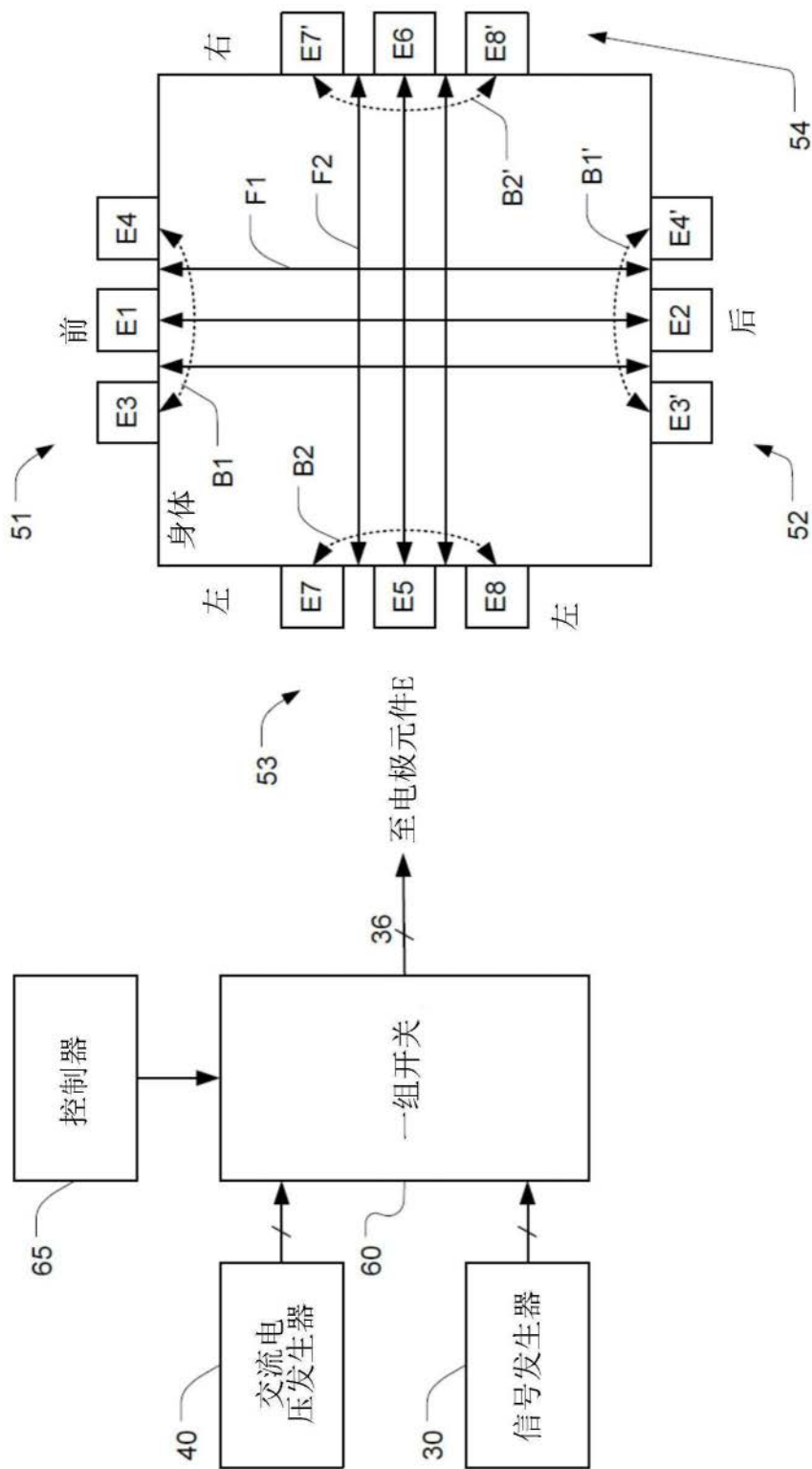


图4

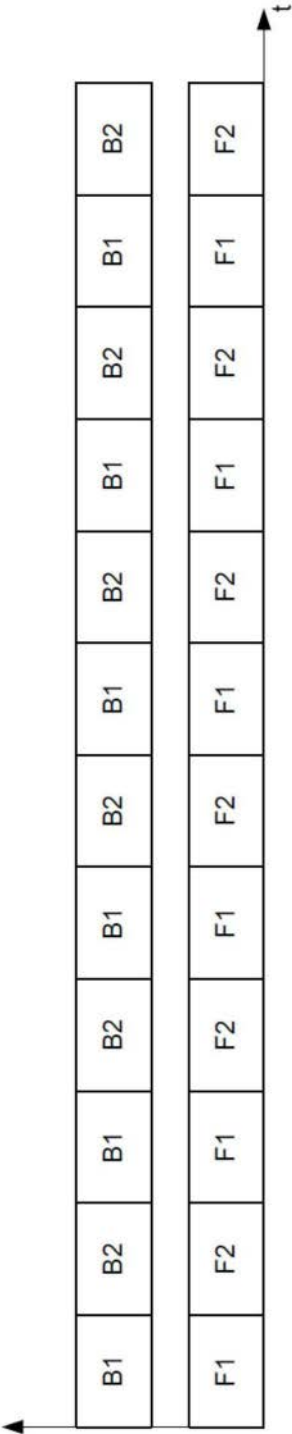


图5

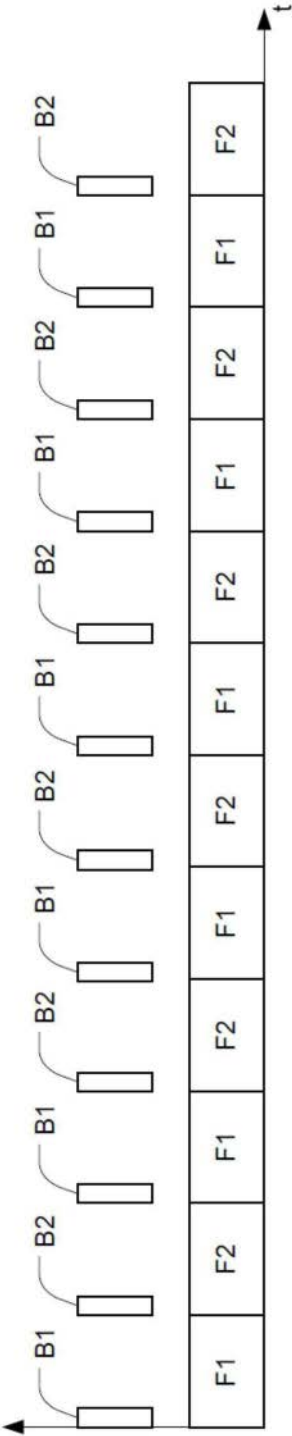


图6

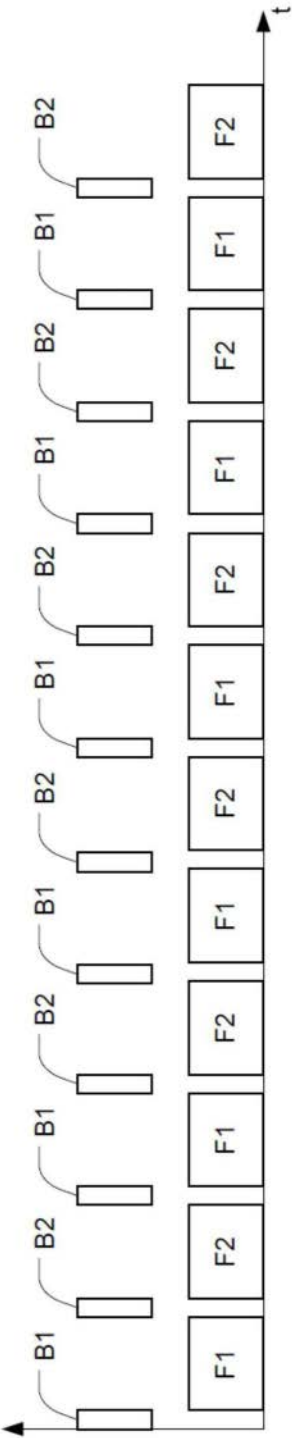


图7

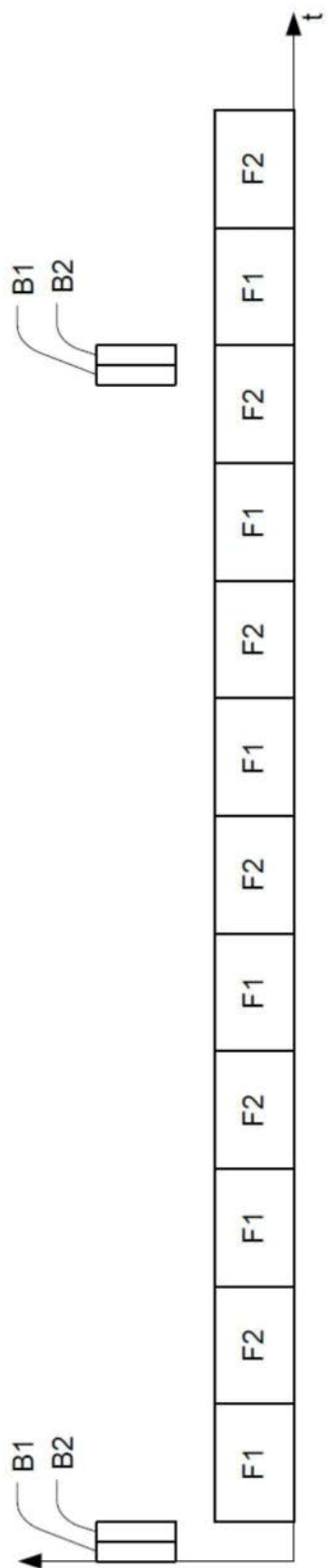


图8

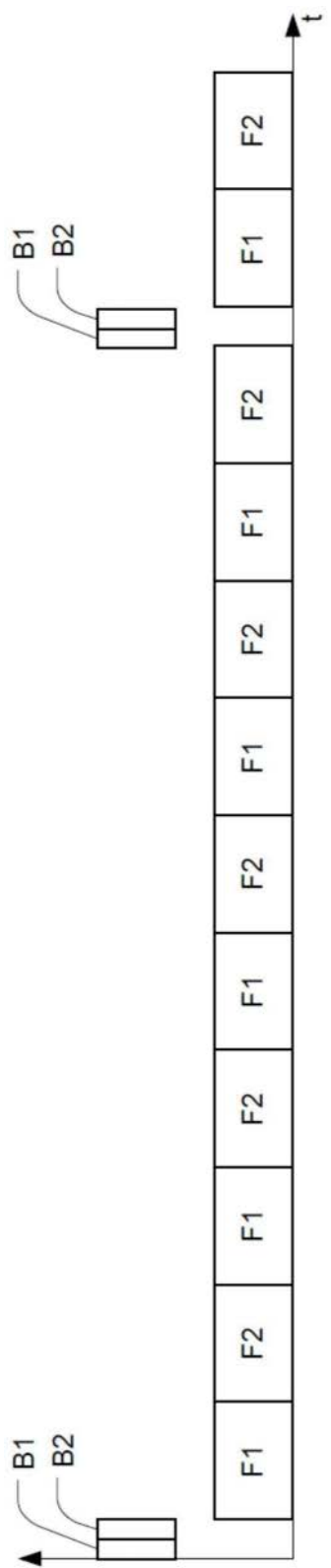


图9