



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0098780
(43) 공개일자 2014년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 1/06 (2006.01) A61N 1/32 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7015747
(22) 출원일자(국제) 2012년11월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년06월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/064874
(87) 국제공개번호 WO 2013/071307
국제공개일자 2013년05월16일
(30) 우선권주장
61/559,025 2011년11월11일 미국(US)

(71) 출원인
뉴로이네이블링 테크놀로지스, 인크.
미국, 캘리포니아 92677, 라구나 니구엘, 세인트 폴 레인 3
(72) 발명자
에저튼 빅터 레지
미국 캘리포니아주 90077 로스엔젤레스 린다 플로라 드라이브 2200
게라시멘코 유리 피
미국 캘리포니아주 90024 로스엔젤레스 레버링 애버뉴 아파트먼트 6 817
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김태홍, 김성기

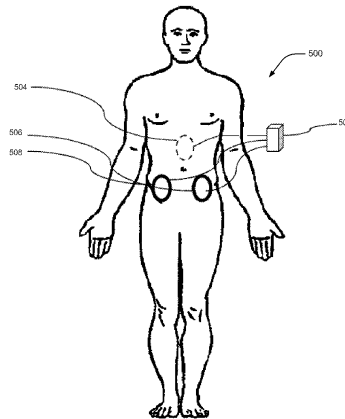
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **운동, 감각, 자율적, 성적, 혈관운동 및 인식 기능의 복원을 가능하게 하기 위한 비침습성 신경조절 디바이스**

(57) 요약

일 예시적인 실시예에서, 포유류 내의 운동 활동을 유도하기 위한 신경조절 시스템은 신호 발생기 및 전극과 협동하여, 중첩하는 고주파수 펄스를 갖는 신호를 포유류에 전달한다.

대표도 - 도5a



(72) 발명자

테라프란카 니콜라스 에이

미국 캘리포니아주 92677 라구나 니구엘 세인트 폴
레인 3

루 다니엘 씨

미국 캘리포니아주 90275 관초 팔로스 베르데스 비
아 리베라 30325

특허청구의 범위

청구항 1

포유류의 운동 활성을 유도하기 위한 신경조절 시스템으로서,

프로세서;

신호 발생기;

전극; 및

상기 프로세서에 의해 실행될 때, 상기 프로세서가, 상기 신호 발생기 및 상기 전극과 협동하여, 중첩하는 고주파수 펄스를 갖는 신호를 포유류에 전달하게 하는 명령을 저장하는 메모리 디바이스

를 포함하는 신경조절 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 포유류는 사람인 것인 신경조절 시스템.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 신호는 0.5 mA 내지 200 mA에서 전달된 0.5 Hz 내지 100 Hz 신호인 것인 신경조절 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 중첩하는 고주파수 펄스는 10 kHz 펄스인 것인 신경조절 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 중첩하는 고주파수 펄스는 5 kHz 펄스인 것인 신경조절 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 전달된 신호는 사용자의 목 위에 척추 주위에 인가되는 것인 신경조절 시스템.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 사용자의 목은 척수의 경부 및 뇌간을 포함하는 것인 신경조절 시스템.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 전달된 신호는 사용자의 아랫등 위에 척추 주위에 인가되는 것인 신경조절 시스템.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 아랫등은 요부, 요천부 및 척수의 천골부 중 적어도 하나를 포함하는 것인 신경조절 시스템.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 전달된 신호는 척수의 흉부에 인가되는 것인 신경조절 시스템.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 척수의 흉부는 T11 내지 T12 추골을 포함하는 것인 신경조절 시스템.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 포유류는 운동 완전 손상(motor complete) 및 운동 부분 손상(motor incomplete) 중 하

나로서 분류되는 척수 손상을 갖는 것인 신경조절 시스템.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 포유류는 뇌졸중 및 급성 외상 중 적어도 하나로부터의 손상인 허혈성 뇌손상을 갖는 것인 신경조절 시스템.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 포유류는 신경변성(neurodegenerative) 뇌손상을 갖는 것인 신경조절 시스템.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 신경변성 뇌손상은, 파킨슨병, 헌팅턴병(Huntington's disease), 알츠하이머병(Alzhiemers), 국소 빈혈, 뇌졸중, 근위축측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis: ALS), 원발측삭경화증(primary lateral sclerosis: PLS) 또는 뇌성마비와 같은 다른 신경계 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택된 조건과 연계된 뇌손상인 것인 신경조절 시스템.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 신경조절 시스템은 만성 통증 또는 경련을 치료하는데 사용되는 것인 신경조절 시스템.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 시스템은, 기립, 보행, 윌링 운동 패턴(waling motor pattern), 앉기, 눕기, 팔뻗기, 파지, 당기기 및 밀기 중 적어도 하나를 포함하는 운동 활성을 유도하는 것인 신경조절 시스템.

청구항 18

신경조절 시스템으로서,

프로세서; 및

상기 프로세서에 작동적으로 접속된 전극; 및

상기 프로세서에 의해 실행될 때, 상기 프로세서가, 상기 전극과 협동하여, 적은 피부 임피던스 및 무통 자극을 야기하는 1차 2상 저주파수 펄스를 중첩하는 10 kHz의 2차 고주파수 전기 펄스를 전달하게 하는 명령을 저장하는 메모리 디바이스

를 포함하는 신경조절 시스템.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 1차 2상 저주파수 펄스는 5 Hz 내지 40 Hz에서 전달되는 것인 신경조절 시스템.

청구항 20

제18항에 있어서, 1차 2상 저주파수 펄스를 중첩하는 5 kHz 내지 10 kHz의 전달된 2차 고주파수 전기 펄스가 척추 주위에서 인가되는 것인 신경조절 시스템.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 그 전체 내용이 본 명세서에 참조로서 함체되어 있는 2011년 11월 11일 미국 특허청에 출원된 미국 가특허 출원 제61/559,025호를 우선권 주장한다.

배경기술

[0003] 심각한 척수 손상(Serious spinal cord injury: SCI)은 미국에서 대략 130만명이 앓고 있고, 대략 12 내지

15,000명의 신규한 손상이 매년 발생하고 있다. 이들 손상 중에서, 대략 50%는 본질적으로 척수 병변의 레벨 미만의 감각 운동 기능(sensory motor function)의 완전 손실이 존재하는 완전 척수 손상이다.

[0004] 척수 네트워크(spinal network: SN)와 같은 경부 및 요추 확장 내에 위치한 척수의 개재뉴런(interneuron)에 의해 형성된 신경세포성 네트워크(neuronal network)는 자세, 상지(upper limb)의 운동 및 이동, 호흡, 삼킴(swallowing) 및 언어의 제어에 중요한 역할을 한다. 대부분의 연구자들은 인간을 포함하는 모든 포유류가 요천골 코드에 SN을 갖는다고 믿고 있다. Dimitrijevic, M.R, Gerasimenko, Yu., 및 Pinter, M.M.의 Evidence for a Spinal Central Pattern Generator in Humans, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998년, vol.860, p.360; Gurfinkel', V.S., Levik, Yu.S., Kazennikov, O.V., 및 Selionov, V.A.의 Does the Prime Mover of Stepping Movements Exist in Humans?, *Human Physiology*, 1998년, vol.24, no.3, p.42; Gerasimenko, Yu.P., Roy, R.R., 및 Edgerton, VR.의 Epidural Stimulation: Comparison of the Spinal Circuits That Generate and Control Locomotion in Rats, Cats and Humans, *Exp. Neurol.*, 2008년, vol.209, p.417을 참조하라. 일반적으로, SN의 활성화는 척추위로 그리고 말초 감각 입력에 의해 조절된다. 예를 들어 외상성 척수 병변의 결과로서, 두뇌와 척수 사이의 연결의 장애의 경우에, 운동 작업(motor task)은 요천골 및 경부 세그먼트 뿐만 아니라 뇌줄기의 경막외 전기 자극에 의해 가능하게 될 수 있다. 충분한 강도를 갖는 경막외 전기 척수 자극(epidural electrical spinal cord stimulation: eESCS)은 임상학적으로 완전한 척수 손상을 갖는 환자의 다리 근육에 근전도 검사(electromyographic: EMG) 패턴을 유도할 수 있다. Dimitrijevic, Gerasimenko, Yu., 및 Pinter의 supra; Minassian, K., Persy, I., Rattay, F, Pinter, M.M., Kern, H., 및 Dimitrijevic, M.R.의 Human Lumbar Cord Circuitries Can Be Activated by Extrinsic Tonic Input to Generate Locomotor-Like Activity, *Human Movement Sci.*, 2007년, vol.26, p.275를 참조하라. 그러나, 이 문헌에 설명된 접근법의 신규성은 소정의 신경운동 기능장애 후의 이동을 실제로 유도하지 않고 이동의 복원 또는 향상된 제어를 용이하게 하거나 가능하게 하는 생리학적으로 상태로 신경조절될 수 있다. Harkema, S., Gerasimenko, Y, Hodes, J., Burdick, J., Angeli, e., Chen, Y, Ferreira, e., Willhite, A., Rejc, E., Grossman, R.G., 및 Edgerton, VR.의 Epidural Stimulation of the Lumbosacral Spinal Cord Enables Voluntary Movement, Standing, and Assisted Stepping in a Paraplegic Human, *Lancet*, 2011년, vol.377, p.1938년. eESCS는 비침습적 방법이고 척수의 등면(dorsal surface) 상의 전극의 수술적 이식을 요구하는데, 이는 SN을 활성화하는 이 방법을 의사들에게 한정한다.

[0005] 최근에, 다리 근육 진동 및 척수 전자기 자극에 의해 SN을 활성화하기 위한 비침습적 방법이 제안되었다. 엉덩이 근육의 힘줄의 진동은 다리를 위한 외부 지지를 갖고 옆으로 누워있는 환자들의 비자발적인 보행 운동을 개시하는 것으로 발견되었다. Gurfinkel', V.S., Levik, Yu.S., Kazennikov, O.V, 및 Selionov, VA.의 Locomotor-Like Movements Evoked by Leg Muscle Vibration in Humans, *Eur. J Neurosci.*, 1998년, vol.10, p.1608; Selionov, VA., Ivanenko, Yu.P., Solopova, LA, 및 Gurfinkel', V.S.의 Tonic Central and Sensory Stimuli Facilitate Involuntary Air-Stepping in Humans, *J Neurophysiol*, 2009년, vol.101, p.2847을 참조하라. 게다가, 요추 척수의 입쪽 세그먼트의 전자기 자극은 다리를 위한 지지를 갖는 유사한 자세로 건강한 환자의 비자발적 보행 이동을 유발한다. Gerasimenko, Yu., Gorodnichev, R., Machueva, E., Pivovarova, E., Semenov, D., Savochin, A., Roy, R.R., 및 Edgerton, VR.의 Novel and Direct Access to the Human Locomotor Spinal Circuitry, *J Neurosci.*, 2010년, vol.30, p.3700; Gorodnichev, R.M., Machueva, E.M., Pivovarova, E.A., Semenov, D.V, Ivanov, S.M., Savokhin, A.A., Edgerton, VR., 및 Gerasimenko, Yu.P.의 A New Method for the Activation of the Locomotor Circuitry in Humans, *Hum. Physiol*, 2010년, vol.36, no.6, p.700을 참조하라. 진동 및 전자기 자극에 의해 유발된 보행형 이동은 명백하게 상이한 기원을 갖는다. 전자의 경우에, SN은 근육 수여자의 활성화에 주로 기인하여 구심 입력(afferent input)에 의해 활성화되고, 반면 후자의 경우에, 신경성 운동 네트워크는 직접 영향을 받는다. 이들 방법의 각각은 그 특이성을 갖는다. 예를 들어, 진동 근육 자극은 발목의 수반 없이 엉덩이 및 무릎 관절에서만 비자발적 운동 이동을 유발한다. 게다가, 이들 특징적 이동은 환자의 50%에만 유발될 수 있다. Selionov, Ivanenko, Solopova, 및 Gurfinkel', supra를 참조하라. 척수 전자기 자극이 비자발적 보행형 이동을 유발하는 환자의 백분율은 심지어 더 작았지만(10%), 이 경우에, 최종적인 이동의 동역학적 구조는 진동의 경우에서보다 큰 정도로 자연적인 랜덤 보행형 이동과 일치하였다. Gerasimenko, Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Savochin, Roy, 및 Edgerton의 supra; Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Ivanov, Savokhin, Edgerton, 및 Gerasimenko의 supra를 참조하라. 게다가, 척수 전자기 자극은 자극기의 기술적 능력에 의해 제한된다. 의사에 사용된 모델 자기적 자극기(예를 들어, Magstim Rapid)가 단지 단기-노출 자극 효과를 제공할 수 있다. 보행형 이동을 유발하는데 요구되는 파라미터(5 Hz 및 1.5 T)를 갖는 전자기 자극기는 단지 15 s 동안만 지속될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 신경조절 시스템 및 디바이스의 추가의 개선을 위한 요구가 존재한다.

과제의 해결 수단

[0007] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템이 적어도 하나의 선택된 기능장애 척수 회로 또는 다른 환자의 신체의 부분의 운동의 제어의 신경학적으로 유도된 소스를 갖는 척수를 갖는 포유류(예를 들어, 인간)와 함께 사용된다. 5 내지 40 Hz의 주파수를 갖는 T11 내지 T12 추골의 영역에 인가된 경피적 전기 척수 자극(transcutaneous electrical spinal cord stimulation: tESCE)은 이들의 다리가 중력-중립 위치에 현수된 상태로 건강한 환자 내의 비자발적 보행형 운동을 유도할 수 있다. 유발된 보행형 운동의 진폭은 증가하는 tESCS 주파수에 따라 증가할 수 있다. 유발된 보행형 운동의 주파수는 tESCS의 주파수에 의존하지 않을 수도 있다. 엉덩이, 무릎 및 발목 관절은 유발된 운동에 수반된다는 것이 나타나 있다. 결론적으로, 경피적 척수 자극(tESCS)은 척수 병리학의 재활에 있어서 비침습적 방법으로서 사용될 수 있다. 비한정적인 예로서, 경피적 전기 척수 자극(tESCS)의 인가는 부분적으로 척수의 후근(dorsal root) 및 회색질(gray matter)을 통해 척수 네트워크(spinal network: SN)를 활성화한다. 활성화될 때, SN은 (a) 기립(standing), 보행(steping), 팔뻗기(reaching), 파지(grasping), 한 다리 또는 양 다리의 자발적 위치 변화, 호흡, 삼킴, 언어 제어, 환자의 방광의 비움, 환자의 창자의 비움, 자세 활성화 및 운동 활성화 중 적어도 하나에 수반된 근육의 자발적 운동을 가능하게 하고, (b) 심장 혈관 기능, 체온 및 신진대사 프로세스 중 적어도 하나의 자율적 제어를 가능하게 하거나 개선시키고, (c) 자율 기능, 성기능, 혈관운동 기능 및 인식 기능 중 적어도 하나의 복원을 용이하게 하는 것을 돕고, 및/또는 (d) 통증 및 경련을 해소하고 그리고/또는 차단하는 것을 도울 수도 있다.

[0008] 마비는 운동 완전 손상 마비 또는 운동 불완전 손상 마비일 수도 있다. 마비는 운동 완전 손상 또는 운동 불완전 손상으로 분류된 척수 손상에 의해 유발될 수도 있다. 마비는 허혈성 또는 외상성 뇌손상에 의해 유발될 수도 있다. 마비는 뇌졸중 또는 급성 외상으로부터 발생된 허혈성 뇌손상에 의해 유발될 수도 있다. 다른 예로서, 마비는 신경변성 뇌손상에 의해 유발될 수도 있다. 신경변성 뇌손상은 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 알츠하이머병(Alzhiemers), 근긴장이상(dystonia), 국소 빈혈(ischemia), 뇌졸중(stroke), 근위축측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis: ALS), 원발측삭경화증(primary lateral sclerosis: PLS) 및 뇌성마비 중 적어도 하나의 연계될 수 있다.

[0009] 일 예시적인 실시예에서, 신경조절 시스템은 환자의 척수의 부분에 전기 자극을 인가하도록 구성된다. 전기 자극은 환자의 피부면에 인가된 표면 전극의 적어도 하나의 활성화에 의해 인가될 수도 있다. 이러한 전극은 척수의 흉부 영역, 경부 영역, 요천골 영역 및/또는 뇌줄기 중 적어도 하나의 위치될 수 있다. 전기 자극은 1 내지 200 mA에서 1 내지 40 Hz에서 전달될 수 있다. 전기 자극은 강직성 자극 및 간헐적 자극 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 전기 자극은 척수의 상이한 영역의 동시 또는 순차적 자극을 포함할 수 있다.

[0010] 일 예시적인 실시예에서, 마비가 척수를 따른 제1 위치에서 척수 손상에 의해 유발되는 경우에, 전기 자극은 환자의 두뇌에 대해 척수를 따른 제1 위치 아래의 제2 위치에서 환자의 척수 상에 있는 전극에 의해 인가될 수도 있다.

[0011] 일 예시적인 실시예에서, 방법은 하나 이상의 신경약학제를 환자에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 신경약학제는 세로노틴성 약물(serotonergic drug), 도파민성 약물(dopaminergic drug), 노르아드레날린성 약물(noradrenergic drug), GABA성 약물(GABAergic drug) 및 글라이신성 약물(glycinergic drug) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 비한정적인 예로서, 신경약학제는 8-OHDPAT, Way 100.635, Quipazine, Ketanserin, SR 57227A, Ondanesetron, SB 269970, Buspirone, Methoxamine, Prazosin, Clonidine, Yohimbine, SKF-81297, SCH-23390, Quinpirole 및 Eticlopride 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0012] 전기 자극은 파라미터값들의 세트에 의해 규정될 수 있고, 선택된 척수 회로의 활성화는 정량화 가능한 결과를 발생할 수도 있다. 일 예시적인 실시예에서, 신경조절 시스템은 각각의 반복에 의해 발생된 정량화 가능한 결과를 얻기 위해 상이한 세트의 파라미터값들을 갖는 전기 자극을 반복하고 사용하도록 구성된다. 그 후에, 머신 학습법(machine learning method)이 적어도 하나의 컴퓨팅 디바이스에 의해 실행될 수 있다. 머신 학습법은 척수에 인가된 전기 자극과 적어도 하나의 척수 회로의 활성화에 의해 발생된 정량화 가능한 결과 사이의 관계의 모델을 구축한다. 새로운 파라미터의 세트가 모델에 기초하여 선택될 수 있다. 비한정적인 예로서, 머신

학습법은 가우스 프로세스 최적화(Gaussian Process Optimization)를 구현할 수 있다.

- [0013] 일 예시적인 실시예에서, 신경조절 시스템은 신경학적으로 유도된 마비를 갖는 인간 환자에 있어서, 자세 및/또는 운동 활성화, 다리 위치의 자발적 운동, 하중을 지탱하지 않을 때, 향상된 환기, 삼킴, 언어 제어, 방광 및/또는 창자의 자발적 비움, 성기능의 복원, 심장혈관 기능의 자율적 제어, 체온 제어 및 정규화된 신진대사 프로세스로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 기능을 가능하게 하도록 구성된다. 방법은 표면 전극을 사용하여 환자의 척수를 자극하는 것을 포함하고, tESCS로 자극되는 동안 관련 자세 자기자극 신호, 운동 자기자극 신호 및 척추위 신호에 환자를 노출시키는 물리적 훈련을 환자에게 동시에 실시하는 것을 포함할 수 있다. 자극 및 물리적 훈련 중 적어도 하나는 환자 내의 척수 회로의 전기생리학적 특성을 실시간을 조절하고, 유발하거나 자극하고 따라서 척수 회로는 선택된 하나 이상의 기능이 용이해지는 환자의 영역으로부터 유도된 척추위 정보 및 자기자극 정보 중 적어도 하나에 의해 활성화된다.
- [0014] 선택된 하나 이상의 기능이 용이해지는 영역은 (a) 하지(lower limb), (b) 상지 및 언어를 제어하기 위한 뇌줄기, (c) 환자의 방광 및/또는 (d) 환자의 창자 및/또는 다른 말단 기관을 제어하는 척수의 하나 이상의 영역을 포함할 수 있다. 물리적 훈련은 기립, 보행, 착석, 눕기, 팔뻗기, 파지, 앉은 자세 안정화, 기립 자세 안정화, 언어 훈련, 삼킴, 씹기, 깊은 호흡 및 기침을 포함할 수 있다.
- [0015] 표면 전극은 단극 2상 구성(monopolar biphasic configuration)으로 자극된 하나 이상의 전극의 어레이를 포함할 수 있다. 이러한 표면 전극은 요추, 척수의 요천골 또는 천골부, 척수의 흉부, 척수의 경부 부분 및/또는 뇌줄기 중 적어도 하나 위에 배치될 수 있다.
- [0016] 자극은 연속적 자극 및/또는 간헐적 자극을 포함할 수 있다. 자극은 상이한 척수 영역의 동시 또는 순차적 자극을 포함할 수 있다. 선택적으로, 자극 패턴은 환자의 제어 하에 있을 수도 있다.
- [0017] 물리적 훈련은 운동 활성이 용이하게 되는 환자의 영역의 체중 지탱 위치 변화를 유도하는 것을 포함할 수 있다. 환자의 체중 지탱 위치 변화는 기립, 보행, 팔뻗기 및/또는 파지를 포함할 수 있다. 물리적 훈련은 로봇 안내식 훈련을 포함할 수 있다.
- [0018] 방법은 하나 이상의 신경약물을 투여하는 것을 또한 포함할 수 있다. 신경약물은 세로노틴성 약물, 도파민성 약물, 노르아드레날린성 약물, GABA성 약물 및 글라이신성 약물 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0019] 일 예시적인 실시예에서, 방법은 환자의 척수 상에 전극을 배치하는 것과, 운동 기능장애를 갖는 환자의 신체의 부분으로부터 유도된 신경학적 신호를 유도하도록 구성된 물리적 훈련을 보조하도록 구성된 훈련 디바이스 내에 환자를 위치설정하는 것과, 환자의 척수의 부분에 전기 자극을 인가하는 것을 포함한다.
- [0020] 다른 예시적인 실시예는 환자의 훈련을 물리적으로 보조하도록 구성된 훈련 디바이스, 환자의 척수에 인가되도록 구성된 표면 전극 어레이, 및 전극에 접속된 자극 발생기를 포함하는 시스템이다. 착수될 때, 물리적 훈련은 운동 기능장애를 갖는 환자의 신체의 부분으로부터 유도된 신경학적 신호를 유도한다. 자극 발생기는 전극에 전기 자극을 인가하도록 구성된다.
- [0021] 부가의 특징 및 장점이 본 명세서에 설명되고, 이하의 상세한 설명 및 도면으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 본 명세서에 개시된 시스템의 예시적인 실시예에 따른 예시적인 네트워크 통신 시스템의 고레벨 블록 다이어그램이다.
- 도 2는 본 명세서에 개시된 시스템의 예시적인 실시예에 따른 컴퓨팅 디바이스의 예를 도시하고 있는 상세 블록 다이어그램이다.
- 도 3은 본 명세서에 개시된 시스템의 일 예시적인 실시예에 따른 예시적인 신경조절 시스템의 블록 다이어그램이다.
- 도 4는 생성된 제1 신호 및 생성된 제2 신호를 전달하기 위한 예시적인 절차를 도시하고 있는 흐름도이다.
- 도 5a 및 도 5b는 복수의 전극의 예시적인 배열 또는 배치를 도시하고 있는 예시적인 신경조절 시스템의 개략도이다.
- 도 6은 상이한 유형의 전극의 대안적인 배열들의 개략도이다.

도 7은 포유류에 전달되는 예시적인 신호의 개략도이다.

도 8은 패널 (a) 및 (b)에서 1 Hz의 주파수 및 75 내지 100 mA의 진폭(기록의 좌측에 도시되어 있음)을 갖는 tESCS로 왼다리의 근육에서의 모터 응답을 도시하고 있다. 대퇴직근(m. rectus femoris) 및 대퇴이두근(m. biceps femoris)(각각, RF 및 BF)과, 전경골근(m. tibialis anterior) 및 비복근(m. gastrocnemius)(각각, TA 및 MG)에서의 응답이 도시되어 있다. 하부 기록의 우하부에서, 모든 근육에 대해 동일하게 ms 단위의 시간의 표시 및 mV 단위의 진폭의 표시가 제공되어 있다.

도 9a 및 도 9b는 5 및 30 Hz의 주파수를 갖는 tESCS에 의해 유발된 다리 근육의 전기 활성화 및 다리 관절의 운동을 도시하고 있다. 도 2a: 환자 R: 오른다리의 관절 운동의 시네마토그램(cinematograms) 및 오른다리 및 왼다리의 엉덩이 근육의 EMG가 도시되어 있다. EMG 하에서, 자극의 마크가 존재한다. 시네마토그램 및 EMG의 우측에는, 각도 도 및 mV 단위의 진폭의 수직 마크가 각각 존재한다. 기록의 기간은 40 s이다. 도 2b: 환자 S: 오른다리의 엉덩이 및 발목 근육의 EMG 및 오른다리와 왼다리의 무릎 관절의 고니오그램(gonoigram); 상부의 화살표는 자극의 시작 및 종료를 나타내고 있고, EMG 다음의 수평 및 수직 라벨은 각각 10 s 및 0.5 mV이고, 고니오그램의 우측으로의 수직 마크는 20 mV, H, 엉덩이; Kn, 무릎; Ank, 관절; RF, 대퇴직근; BF, 대퇴이두근; T A, 전경골근; M G, 비복근; (r) 우측; (l) 좌측.

도 10은 오른 다리에 부착된 반사성 마커의 EMG(좌측) 및 궤적; 자율 보행 이동(vol) 및 5 및 30 Hz의 주파수에서 tESCS에 의해 유발된 이동 중에 기록된 키네마토그램(kinematogram)을 도시하고 있다. 기록의 기간은 10 s이다. 흑색 및 회색 라인은 각각 관절각의 변화를 위한 캘리브레이션과 함께 엉덩이 및 무릎 관절의 이동을 나타내고 있다. 나머지 지시들은 도 2에서와 동일하다.

도 11은 패널 A 내지 E에서, 자율 보행 이동(vol) 및 5 및 30 Hz의 주파수에서 tESCS에 의해 유발된 이동 중에 관절간 협조를 도시하고 있다. 다리의 전방(패널 A) 및 후방 이동(패널 B) 각각의 시네마토그램을 처리함으로써 얻어진 하나의 보행 사이클 중에 오른다리의 이동의 재구성; 엉덩이 및 무릎 관절(패널 C), 무릎 및 발목 관절(패널 D)의 이동의 협조, 엄지발가락의 궤적(패널 E). 환자 R.

도 12는 패널 (a) 내지 (e)에서, 자극의 시작 후에 최초 15 s 동안에 기록된 5 내지 40 Hz의 주파수를 갖는 tESCS에 의해 유발된 엉덩이(H), 무릎(Kn) 및 발목(Ank)의 이동의 평균 진폭을 도시하고 있다. 좌표는 각도 도를 나타내고 있다. [패널 (a), (b)] 환자 S, 상이한 전략; [패널 (b)] 환자 R; [패널 (c)] 환자 B; [패널 (d)] 환자 E; [패널 (e)] 환자 G. 에리 바아, 표준 편차. 별표(asterisks), 5 Hz의 주파수를 갖는 tESCS 중에 기록된 진폭의 상당한 차이, $p \leq 0.05$.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명은 일반적으로 외상성 척수 손상, 비외상성 척수 손상, 뇌졸중, 운동 장애, 뇌손상 및 마비 및/또는 신경계 장애를 초래하는 다른 질병 또는 손상을 포함하는 손상 및 질병을 위한 신경학적 치료 및 재활의 분야에 관한 것이다. 척수 손상, 뇌손상 또는 임의의 다른 신경계 장애를 갖는 인간 환자에 있어서, 자세, 운동 및 팔, 몸통 및 다리의 자율적 이동의 복원, 및 자율, 성적, 혈관운동, 언어, 삼킴, 씹기, 호흡 및 인지 기능의 복원을 용이하게 하기 위한 시스템 및 디바이스가 제공된다.

[0024] 본 발명의 시스템은 네트워크 통신 시스템에서 즉시 실현될 수 있다. 예시적인 네트워크 통신 시스템(100) ["시스템(100)"]의 고레벨 블록 다이어그램이 도 1에 도시되어 있다. 본 예에서, 시스템(100)은 신경조절 시스템(102) 및 정보 처리 시스템(104)을 포함한다.

[0025] 정보 처리 시스템(104)은 이하에 더 상세히 설명되는 바와 같이 사용자 및 다양한 인터페이스 요소에 정보를 제공하기 위한 사용자 디스플레이를 통상적으로 포함하는 데스크탑 컴퓨터와 같은 다양한 디바이스를 포함할 수 있다. 정보 처리 시스템(104)은 휴대폰, 개인 휴대 정보 단말, 랩톱 컴퓨터, 태블릿 컴퓨터 또는 스마트폰을 포함할 수 있다. 몇몇 예시적인 실시예에서, 정보 처리 시스템(104)은 Apple Inc.의 iPhone™, iPod Touch™ 및 iPad™과 같은 임의의 모바일 디지털 디바이스를 포함할 수 있다. 또한, 정보 처리 시스템(104)은 Google Inc.의 Android™, Nokia Corporation의 Symbian™ 또는 Microsoft Corporation의 Window Mobile™ 운영 체제 또는 Research In Motion Limited의 Blackberry™ 등에 기초하는 스마트폰을 포함할 수 있다. 이들 실시예에서, 정보 처리 시스템(104)은 바람직하게는 다양한 애플리케이션 프로그램을 다운로드하고, 설치하고, 실행하도록 구성된다.

- [0026] 정보 처리 시스템(104)은 이들에 한정되는 것은 아니지만, 임의의 적합한 광대역 통신망 또는 근거리 통신망을 포함하는 소정의 다른 데이터 네트워크 또는 인터넷과 같은 하나 이상의 통신 채널(106)로의 접속을 통해 신경조절 시스템(102)과 통신할 수 있다. 본 명세서에 설명된 임의의 디바이스 및 시스템은 네트워크를 통하는 대신에 서로 직접 접속될 수도 있다는 것이 이해되어야 한다. 적어도 하나의 서버(108)는 네트워크 통신 시스템(100)의 부분일 수 있고, 신경조절 시스템(102) 및 정보 처리 시스템(104)과 통신할 수 있다.
- [0027] 정보 처리 시스템(104)은 복수의 상이한 신경조절 시스템(102)에서 다수의 사용자들과 상호 작용할 수 있다. 이에 따라, 정보 처리 시스템(104)은 대용량 저장 용량, 하나 이상의 고속 마이크로프로세서 및 하나 이상의 고속 네트워크 접속을 갖는 하이엔드 컴퓨터일 수 있다. 역으로, 예시적인 하이엔드 정보 처리 시스템(104)에 대해, 각각의 신경조절 시스템(102)은 더 적은 저장 용량, 단일 마이크로프로세서 및 단일 네트워크 접속을 포함할 수 있다.
- [0028] 본 명세서에 설명된 바와 같이 사용자는 본 명세서에 개시된 시스템을 사용하는 임의의 사람 또는 엔티티를 포함할 수 있고 광범위한 집단을 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, 본 명세서에 설명된 사용자들은 환자, 의사, 관리 사용자, 모바일 디바이스 사용자, 개인 및/또는 상업적 파트너를 포함하는 다양한 상이한 엔티티를 칭할 수도 있다. 본 명세서에서 사용자는 종종 환자로서 설명되지만, 환자는 대신에 본 명세서에 설명된 임의의 사용자일 수도 있다는 것이 또한 이해되어야 한다.
- [0029] 신경조절 시스템(102) 및/또는 서버(108)는 정보 처리 시스템(104) 및/또는 다른 정보 처리 시스템(104) 또는 서버(108)에 의한 사용을 위해 메모리 내에 파일, 프로그램, 데이터베이스 및/또는 웹페이지를 저장할 수 있다.
- [0030] 신경조절 시스템(102) 및/또는 서버(108)는 그 특정 운영 체제, 애플리케이션, 메모리, 하드웨어 등에 따라 구성될 수 있고, 프로그램 및 애플리케이션, 뿐만 아니라 다양한 관리 작업의 실행을 관리하기 위한 다양한 옵션을 제공할 수 있다. 정보 처리 시스템(104) 및/또는 서버(108)는 독립적으로 동작될 수 있는 적어도 하나의 다른 정보 처리 시스템(104) 및/또는 서버(108)와 적어도 하나의 네트워크를 통해 상호 작용할 수 있다. 개별의 별개의 엔티티에 의해 동작되는 정보 처리 시스템(104) 및 서버(108)는 소정의 합의된 프로토콜에 따라 함께 상호 작용할 수 있다.
- [0031] 예시적인 컴퓨팅 디바이스의 전기 시스템의 상세 블록 다이어그램이 도 2에 도시되어 있다. 예시적인 컴퓨팅 디바이스는 신경조절 시스템(102), 정보 처리 시스템(104) 및 서버(108)를 포함하는, 본 명세서에 설명된 임의의 디바이스 및 시스템을 포함할 수 있다. 본 예에서, 예시적인 컴퓨팅 디바이스는 어드레스/데이터 버스(206)에 의해 적어도 하나의 메모리 디바이스(208), 다른 컴퓨터 회로(210) 및 적어도 하나의 인터페이스 회로(212)에 전기적으로 접속된 적어도 하나의 프로세서(204)를 바람직하게 포함하는 메인 유닛(202)을 포함할 수 있다. 프로세서(204)는 INTEL[®] PENTIUM[®] 패밀리의 마이크로프로세서로부터의 마이크로프로세서와 같은 임의의 적합한 프로세서일 수 있다. 프로세서(204)는 하나 이상의 마이크로프로세서, 중앙 처리 유닛(central processing unit: CPU), 컴퓨팅 디바이스, 마이크로컨트롤러, 디지털 신호 프로세서 또는 유사 디바이스 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 메모리(208)는 바람직하게는 휘발성 메모리 및 비휘발성 메모리를 포함한다. 바람직하게는, 메모리(208)는 후술되는 바와 같이 시스템(100) 내의 다른 디바이스와 상호 작용하는 소프트웨어 프로그램(들)을 저장한다. 이 프로그램은 임의의 적합한 방식으로 프로세서(204)에 의해 실행될 수 있다. 예시적인 실시예에서, 메모리(208)는 클라우드 컴퓨팅이 신경조절 시스템(102), 정보 처리 시스템(104) 및 서버(108)에 의해 이용될 수도 있도록 "클라우드"의 부분일 수 있다. 메모리(208)는 또한 컴퓨팅 디바이스(102, 103, 104)로부터 검색되고 그리고/또는 입력 디바이스(214)를 통해 로딩되는 문서, 파일, 프로그램, 웹페이지 등을 지시하는 디지털 데이터를 저장할 수 있다.
- [0032] 인터페이스 회로(212)는 이더넷 인터페이스 및/또는 범용 직렬 버스(Universal Serial Bus: USB) 인터페이스와 같은 임의의 적합한 인터페이스 표준을 사용하여 구현될 수 있다. 적어도 하나의 입력 디바이스(214)가 데이터 및 명령을 메인 유닛(202) 내에 입력하기 위해 인터페이스 회로(212)에 접속될 수 있다. 예를 들어, 입력 디바이스(214)는 키보드, 마우스, 터치스크린, 트랙 패드, 트랙볼, 아이소포인트(isopoint), 이미지 센서, 문자 인식, 바코드 스캐너 및 음성 인식 시스템 중 적어도 하나일 수 있다.
- [0033] 도 2에 도시되어 있는 바와 같이, 적어도 하나의 디스플레이 디바이스(112), 프린터, 스피커 및/또는 다른 출력 디바이스(216)는 또한 인터페이스 회로(212)를 통해 메인 유닛(202)에 접속될 수 있다. 디스플레이 디바이스(112)는 음극선관(cathode ray tube: CRT), 액정 디스플레이(liquid crystal display: LCD) 또는 임의의 다른 적합한 유형의 디스플레이 디바이스일 수 있다. 디스플레이 디바이스(112)는 신경조절 시스템(102), 정보 처리

시스템(102) 및/또는 서버(108)의 동작 중에 시각적 디스플레이를 생성하도록 구성될 수 있다. 사용자 인터페이스는 링크, 버튼, 탭, 체크박스, 썸네일, 텍스트 필드, 드롭 다운 박스 등을 포함하는 사용자(114)로부터의 인간 입력을 위한 프롬프트를 포함할 수 있고, 텍스트, 동화상, 비디오, 오디오 및 애니메이션과 같은 사용자 입력에 응답하여 다양한 출력을 제공할 수 있다.

[0034] 적어도 하나의 저장 디바이스(218)가 또한 인터페이스 회로(212)를 통해 메인 디바이스 또는 유닛(202)에 접속될 수 있다. 적어도 하나의 저장 디바이스(218)는 하드 드라이브, CD 드라이브, DVD 드라이브 및 다른 저장 디바이스 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 저장 디바이스(218)는 신경조절 시스템(102), 정보 처리 시스템(104) 및/또는 서버(108)에 의해 사용될 수 있는 콘텐츠 데이터, 통계 데이터, 이력 데이터, 데이터베이스, 프로그램, 파일, 라이브러리, 가격 데이터 및/또는 다른 데이터 등과 같은 임의의 유형의 데이터를 저장할 수 있다.

[0035] 신경조절 시스템(102), 정보 처리 시스템(104) 및/또는 서버(108)는 또한 네트워크(106)로의 접속을 통해 다른 네트워크 디바이스(220)와 데이터를 교환할 수 있다. 네트워크 디바이스(220)는 특정 유형의 데이터, 특히 적어도 하나의 데이터 저장소(222)에 저장될 수 있는 대용량의 데이터를 저장하는데 사용될 수 있는 적어도 하나의 서버(226)를 포함할 수 있다. 서버(226)는, 사용자 데이터, 애플리케이션 프로그램 데이터, 콘텐츠 데이터, 통계 데이터, 이력 데이터, 데이터베이스, 프로그램, 파일, 라이브러리, 프라이싱(pricing) 데이터, 및/또는 다른 데이터 등을 포함하는 임의 종류의 데이터(224)를 포함할 수도 있다. 서버(226)는 대용량의 데이터를 수신하고, 전송하고, 처리하고, 저장하는 것에 관한 다양한 애플리케이션을 저장하고 동작할 수 있다. 적어도 하나의 서버(226)의 다양한 구성이 시스템(100)을 지원하고 유지하는데 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 몇몇 예시적인 실시예에서, 서버(226)는 개인, 관리 사용자 및/또는 상업적 파트너를 포함하는 다양한 상이한 엔티티에 의해 동작된다. 또한, 특정 데이터는 신경조절 시스템(102), 정보 처리 시스템(104) 및/또는 예를 들어 메모리(208) 또는 저장 디바이스(218)에 일시적으로 또는 영구적으로 서버(226) 상에 또한 저장되는 서버(108)에 저장될 수 있다. 네트워크 접속은 인터넷 접속, 디지털 가입자 라인(digital subscriber line: DSL), 전화 라인, 동축 케이블, 무선 접속 등과 같은 임의의 유형의 네트워크 접속일 수 있다.

[0036] 신경조절 시스템(102), 정보 처리 시스템(104) 및/또는 서버(108)로의 액세스는 적절한 보안 소프트웨어 또는 보안 수단에 의해 제어될 수 있다. 사용자의 액세스는 신경조절 시스템(102), 정보 처리 시스템(104) 및/또는 서버(108)에 의해 규정되고 특정 데이터 및/또는 동작에 한정될 수 있다. 이에 따라, 시스템(100)의 사용자는 신경조절 시스템(102), 정보 처리 시스템(104) 및/또는 서버(108)와 등록하도록 요구될 수도 있다.

[0037] 전술된 바와 같이, 신경조절 시스템(102), 정보 처리 시스템(104) 및/또는 서버(108) 내에 그리고/또는 서버(226) 내에 위치한 데이터를 관리하기 위한 다양한 옵션이 구현될 수 있다. 관리 시스템은 데이터의 보안을 관리할 수 있고 데이터 백업 프로세스를 용이하게 하는 것과 같은 다양한 작업을 성취할 수 있다. 관리 시스템은 로컬하게 그리고/또는 원격으로 데이터를 업데이트하고, 저장하고, 백업할 수 있다. 관리 시스템은 인터넷 및/또는 다른 네트워크(106)를 통해서와 같이, 임의의 적합한 데이터 전송 방법을 사용하여 데이터를 원격으로 저장할 수 있다.

[0038] 도 3은 예시적인 신경조절 시스템(300)을 도시하고 있는 블록 다이어그램이다. 도 3에 도시되어 있는 신경조절 시스템(300)은 신경조절 시스템(102)으로서 구현될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0039] 도 3에 도시되어 있는 바와 같이, 본 예에서, 신경조절 시스템(300)은 적어도 하나의 전극(308)에 작동적으로 접속된 신경조절 자극기 디바이스(302)를 포함할 수 있다. 신경조절 자극기 디바이스(302)는 임의의 적합한 방식으로 적어도 하나의 전극(308)에 접속될 수 있다. 일 예에서, 신경조절 자극기 디바이스(302)는 적어도 하나의 전극(308)에 직접 접속된다. 다른 예에서, 적어도 하나의 전극(308)이 이식되는 경우에, 신경조절 자극기 디바이스(302)는 무선 접속을 통해 적어도 하나의 전극(308)에 접속된다.

[0040] 도 3을 참조하면, 본 예에서, 신경조절 자극기 디바이스(302)는 제1 신호 발생기(304), 제2 신호 발생기(306) 및 데이터베이스 시스템(310)을 포함한다. 제1 신호 발생기(304), 제2 신호 발생기(306) 및 데이터베이스 시스템(310)은 특정 작업을 수행하는 필드 프로그램 가능 게이트 어레이(field programmable gate array: FPGA) 또는 응용 주문형 집적 회로(application specific integrated circuit: ASIC)와 같은 소프트웨어 및/또는 하드웨어 구성요소들을 포함할 수 있다. 제1 신호 발생기(304), 제2 신호 발생기(306) 및 데이터베이스 시스템(310)은 유리하게는 어드레스 가능 저장 매체 상에 상주하도록 구성되고 하나 이상의 프로세서 상에서 실행되도록 구성될 수 있다. 따라서, 제1 신호 발생기(304), 제2 신호 발생기(306) 및 데이터베이스 시스템(310)은 예로서, 소프트웨어 구성요소, 객체 지향성 소프트웨어 구성요소, 클래스 구성요소 및 작업 구성요소, 프로세스,

기능, 속성, 절차, 서브루틴, 프로그램 코드의 세그먼트, 드라이버, 펌웨어, 마이크로코드, 회로, 데이터, 데이터베이스, 데이터 구조, 테이블, 어레이 및 변수와 같은 구성요소를 포함할 수 있다. 구성요소 및 모듈에 제공된 기능성은 더 적은 수의 구성요소 및 모듈로 조합되거나 또한 부가의 구성요소 및 모듈로 분리될 수도 있다.

- [0041] 데이터베이스 시스템(310)은 광범위한 데이터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 데이터베이스 시스템은 이하의 데이터: 사용자 데이터, 애플리케이션 프로그램 데이터, 콘텐츠 데이터, 통계 데이터, 이력 데이터, 데이터베이스, 프로그램, 파일, 라이브러리, 가격 데이터 및/또는 다른 데이터 등 중 임의의 하나를 포함할 수 있다.
- [0042] 몇몇 예시적인 실시예에서, 적어도 하나의 전극(308)은 단일 또는 다중 어레이를 포함하고, 척수, 척수 신경(들), 척수근(들), 신경절, 말초신경(들), 뇌줄기 또는 골격근과 같은 타겟 영역을 덮는 피부 상에 배치될 수 있다.
- [0043] 몇몇 실시예에서, 적어도 하나의 전극은 도전성 겔 또는 수용성/염 용액의 저장조로 제조된다. 몇몇 실시예에서, 이식 가능한 전극은 실리콘과 같은 생체적합성 재료로 제조되고, 금 또는 플래티늄 와이어와 같은 불활성 금속이 매립될 수도 있다.
- [0044] 도 4에 도시되어 있는 바와 같이, 예시적인 프로세스(400)의 흐름도는 발생된 제1 신호 및 발생된 제2 신호 또는 중첩 신호를 전달하는 것을 포함한다. 프로세스(400)는 하나 이상의 메모리 내에 저장되어 하나 이상의 프로세서에 의해 실행되는 하나 이상의 소프트웨어 프로그램으로 구체화될 수 있다. 프로세스(400)는 도 4에 도시되어 있는 흐름도를 참조하여 설명되지만, 프로세스(400)와 연계된 동작을 수행하는 다수의 다른 방법이 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, 다수의 단계들의 순서는 변경될 수 있고, 설명된 단계들의 일부는 선택적일 수 있고, 부가의 단계들이 포함될 수도 있다.
- [0045] 더 구체적으로, 일 예에서, 신경조절 시스템은 블록 402에 의해 지시된 바와 같이, 제1 신호를 발생한다. 예를 들어, 제1 신호 발생기(302)는 40 Hz 2상 신호(biphasic signal)를 발생할 수도 있다.
- [0046] 블록 404에 의해 지시된 바와 같이, 신경조절 시스템은 제2 신호를 발생한다. 예를 들어, 제2 신호 발생기(304)는 중첩하는 10 kHz 신호를 발생할 수 있다.
- [0047] 블록 406에 의해 지시된 바와 같이, 신경조절 시스템은 발생된 제1 신호 및 발생된 제2 신호를 전달한다. 예를 들어, 신경조절 시스템은 척수 상에 위치한 전극을 통해, 중첩하는 10 kHz 신호를 갖는 발생된 40 Hz 2상 신호를 경피적으로 전달할 수 있다.
- [0048] 도 5a 및 도 5b는 복수의 전극의 예시적인 배열 또는 배치를 도시하고 있는 예시적인 신경조절 시스템(500)의 개략도이다. 본 예시적인 실시예에서, 신경조절 시스템(500)은 적어도 하나의 전극 또는 활성 전극(504), 제1 접지 전극(506) 및 제2 접지 전극(508)에 작동적으로 접속되는 경피적 전극 자극기(502)를 포함한다. 도 5b에 가장 양호하게 도시된 바와 같이, 본 예시적인 배열에서, 활성 전극(504)은 사용자의 몸통 위에 배치된다. 이러한 구성은 신경조절 시스템이 대칭 활성화를 전달하는 것을 가능하게 한다.
- [0049] 도 6은 상이한 유형의 전극의 대안적인 배열의 개략도이다.
- [0050] 활성 전극은 임의의 적합한 위치에 배치될 수 있다. 예를 들어, 도 6에 도시되어 있는 바와 같이, 활성 전극은 602a에 의해 도시되어 있는 바와 같이 사용자의 목을 덮어, 602b에 의해 도시되어 있는 바와 같이 사용자의 몸통을 덮어, 602c에 의해 도시되어 있는 바와 같이 사용자의 아랫등을 덮어, 그리고/또는 두개골의 기부(즉, 뇌줄기)를 덮어(도시 생략) 배치될 수 있다.
- [0051] 도 6에 도시되어 있는 바와 같이, 표재성 전극(superficial electrode)이 복수의 상이한 위치에 위치될 수 있다. 예를 들어, 표재성 전극(604a)이 목 또는 인후의 근육을 덮어 위치된다. 표재성 전극(604b)은 횡경막의 근육을 덮어 위치될 수도 있다. 표재성 전극(604c)은 신장 영역을 덮어 위치될 수 있다. 표재성 전극(604d)은 위장 영역을 덮어 위치될 수 있다. 표재성 전극(604e)은 치골 영역을 덮어 위치될 수도 있다. 표재성 전극(604f)은 팔뚝 또는 상완을 덮어 위치될 수도 있다. 표재성 전극(604g)은 이두근 또는 상완을 덮어 위치될 수도 있다. 표재성 전극(604h)은 전완을 덮어 위치될 수도 있다. 표재성 전극(604i)은 윗다리 또는 넓적다리를 덮어 위치될 수도 있다. 표재성 전극(604j)은 아랫다리 또는 종아리를 덮어 위치될 수도 있다. 표재성 전극(604k)은 아랫다리 또는 정강이를 덮어 위치될 수도 있다. 표재성 전극(604l)은 목 또는 인후의 근육을 덮어 위치될 수도 있다.
- [0052] 일 예시적인 실시예에서, 적어도 하나의 전극이 사용자에게 이식되도록 구성된다. 본 예에서, 시스템(100)은 적

어도 하나의 이식된 전극과 무선 통신하는 전기 자극기를 포함한다. 일 예시적인 실시예에서, 경피적 전기 자극기는 이식된 전극이 발생된 제1 신호 및 발생된 제2 신호를 전달하게 한다. 몇몇 실시예에서, 적어도 하나의 이식된 전극은 데이터를 기록하고 기록된 데이터를 전기 자극기에 무선 전송하도록 구성된다. 몇몇 실시예에서, 적어도 하나의 전극이 이식되는 경우에, 적어도 하나의 전극은 제2 발생된 신호가 아니라 제1 발생된 신호를 전달하도록 구성된다. 즉, 본 예에서, 제2 발생된 신호는 필요하지 않다.

- [0053] 몇몇 실시예에서, 시스템(100)은 그대로 본 명세서에 참조로서 합체되어 있는 미국 특허 제7,726,206호에 설명된 신발류와 같은 보조 또는 부수적 장비와 무선 통신하도록 구성된다. 보조 또는 부수적 장비는 약물 펌프, 약물 전달 시스템, 물리적 요법 또는 골격 지지 시스템 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0054] 전술된 바와 같이, 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 제1 신호 및 제2 신호를 발생하여 전달한다. 도 7은 적어도 하나의 전극을 통해 신경조절 시스템에 의해 전달된 신호의 일 예를 도시하고 있다. 본 예에서, 신호는 5 내지 10 kHz의 반송파 주파수로 채워진 0.3 내지 1.0 ms의 기간을 갖는 1 내지 40 쌍극 직사각형 자극이다. 도 7에 도시되어 있는 신호는 적은 피부 임피던스를 초래할 수도 있고, 더 큰 컴플라이언스 및 더 양호한 결과를 산출하는 더 편안하고 비교적 무통 처리이다.
- [0055] 일 예시적인 실시예에서, 신경조절 시스템은 전달된 신호의 전압을 설정하도록 구성된 트랜지스터(예를 들어, 푸시풀 트랜지스터)를 포함한다. 신호는 변압기를 통해 환자 채널 또는 전극에 결합될 수 있다. 스위치를 사용하여, 채널 또는 전극은 활성화되고 신호가 인가된다. 신경조절 시스템은 광결합기(opto-coupler) 전류 검출 회로를 포함할 수 있다. 신호는 기간, 펄스 주파수, 펄스 트레인 기간 및 펄스 트레인의 수가 변할 수도 있다.
- [0056] 일 예시적인 실시예에서, 운동을 위해, 전달된 신호는 10 kHz의 중첩 채움 주파수를 갖는 85 내지 100 mA에서 30 내지 40 Hz이다.
- [0057] 발생된 제2 또는 중첩 신호는 5 kHz 내지 10 kHz의 주파수를 가질 수 있다. 몇몇 실시예에서, 발생된 제2 신호는 5 kHz 내지 10 kHz로 조정 가능하다.
- [0058] 일 예시적인 실시예에서, 신경조절 시스템은 10 kHz의 반송파 주파수로 채워진 0.5 ms의 펄스 기간을 갖는 쌍극 직사각형 자극을 전달하도록 구성된다.
- [0059] 일 예시적인 실시예에서, 신경조절 시스템은 10 kHz의 반송파 주파수로 채워진 2상 자극을 전달하도록 구성된다. 본 예에서, 10 kHz의 반송파 주파수로 채워진 2상 자극은 환자의 통증 수용기의 민감도를 억제할 수 있다. 다른 예시적인 실시예에서, 신경조절 시스템은 5 내지 10 kHz의 반송파 주파수로 채워진 2상 자극을 전달하도록 구성된다.
- [0060] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 제1 발생된 신호 및 제2 발생된 신호를 합산하여 전극에 전달되는 신호를 발생한다. 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 제1 발생된 신호 및 제2 발생된 신호를 가산하거나 합산하도록 구성된 주파수 믹서를 포함한다.
- [0061] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 환자의 신체의 표면 상에 공간적으로 분리될 수 있는 2개 이상의 상이한 전극에 상이한 주파수를 송신하도록 구성된다.
- [0062] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 일 시간 지점에 제1 발생된 신호와 제2 발생된 신호 사이의 페이징(phasing)을 동기화한다. 몇몇 실시예에서, 더 높은 주파수가 더 낮은 주파수의 정수배인 경우에, 신경조절 시스템은 제1 발생된 신호와 제2 발생된 신호 사이의 페이징을 반복적으로 동기화한다.
- [0063] 일 예시적인 실시예에서, 전기 자극은 1 내지 100 Hz에서 그리고 30 내지 200 mA에서 전달된다.
- [0064] 일 예시적인 실시예에서, 전기 자극은 5 내지 40 Hz에서 그리고 0 내지 300 mA, 1 내지 120 mA, 20 내지 100 mA 및 85 내지 100 mA 중 하나에서 전달된다.
- [0065] 일 예시적인 실시예에서, 전달된 신호의 주파수는 조정 가능하다. 몇몇 실시예에서, 제1 발생된 신호의 주파수는 0.0 내지 40 Hz로 조정 가능하다.
- [0066] 몇몇 실시예에서, 전달된 신호의 펄스 기간은 조정 가능하다. 몇몇 실시예에서, 발생된 신호들 중 적어도 하나의 펄스 기간은 0.5 내지 3.0 ms로 조정 가능하다.
- [0067] 몇몇 실시예에서, 전달된 신호의 진폭의 양은 조정 가능하다. 몇몇 실시예에서, 진폭은 0 내지 300 mA로 조정 가능하다.

- [0068] 몇몇 실시예에서, 자극은 연속적이다. 몇몇 실시예에서, 자극은 간헐적이다.
- [0069] 몇몇 실시예에서, 시스템은 최적의 자극 패턴의 진행중인 식별을 가능하게 하고, (a) 자동 조절, (b) 직접 수동 제어 또는 (c) 무선 기술을 통한 간접 제어에 의해 자극 패턴의 조절을 허용한다.
- [0070] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 타겟 특정 신경 구성요소 또는 종말 기관에 선택되고 평가 및 시험의 응답에 기초하여 각각의 환자에 맞춤화된 파라미터를 사용하여 안전하고 효율적인 레벨로 자극기의 파라미터를 제어하고 자극을 조정하도록 구성된다.
- [0071] 몇몇 실시예에서, 시스템은 원하는 사전 결정된 자극 파라미터 또는 일련의 자극 파라미터를 갖는 신경계의 특정 구성요소를 타겟화한다. 일 예에서, 운동의 경우에, 단극 전극이 기준 전극이 복부 위에 배치된 상태에서 T11 내지 T12의 흉추골의 척추주위 공간 위에 배치되고, 시스템은 10 kHz의 중첩하는 고주파수 펄스를 갖는 85 내지 100 mA에서 5 내지 40 Hz 신호를 전달하도록 프로그램된다.
- [0072] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 적어도 하나의 센서를 포함한다. 일 예시적인 실시예에서, 신경조절 시스템은 적어도 하나의 센서에 의해 수집된 생리학적 데이터에 기초하여 자극 파라미터를 결정한다.
- [0073] 적어도 하나의 센서 어레이는 근전도 검사(Electromyography: "EMG") 센서, 관절각(또는 유연성) 센서, 가속도계, 자이로스코프 센서, 유동 센서, 압력 센서, 부하 센서, 표면 EMG 전극, 족력판 센서(foot force plate sensor), 신발내 센서(in-shoe sensor), 가속도계, 모션 캡처 시스템 및 환자의 신체에 인접하여 부착되거나 위치된 자이로스코프 센서 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0074] 자극 파라미터는 복수의 전극의 하나 이상의 쌍들에 전달된 하나 이상의 전기 펄스의 파형 형상, 진폭, 주파수 및 상대 페이징을 식별할 수 있다.
- [0075] 적어도 하나의 센서는 임의의 적합한 방식으로 신경조절 시스템에 접속될 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 센서는 유선을 통해 또는 무선으로 접속될 수 있다.
- [0076] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 적어도 하나의 기록 전극을 포함한다. 신경조절 시스템은 적어도 하나의 기록 전극으로부터 수신된 전기 신호를 수신하고 기록하도록 구성될 수 있다. 적어도 하나의 기록 전극은 전극 어레이 상에 위치될 수 있다. 전극 어레이는 제1 전극 어레이로 고려될 수 있고, 시스템은 제2 전극 어레이를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 기록 전극은 제1 전극 어레이와 제2 전극 어레이 중 적어도 하나 위에 위치될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 적어도 하나의 기록 전극으로부터 신호를 기록하도록 구성된 기록 서브시스템을 포함한다. 기록 서브시스템은 프로그램 가능 이득을 갖는 저노이즈 증폭기로서 구현될 수 있는 증폭기를 포함할 수 있다.
- [0077] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 복잡한 자극 패턴 단독에 의해 제공된 향상된 신경계 기능을 증대하도록 근육이 이동(예를 들어, 수축)하게 하는 복수의 근육 전극을 포함한다. 신경조절 시스템은 복수의 근육 전극에 전기 자극을 전달할 수 있다.
- [0078] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 전극에 작동적으로 접속된 자극기 디바이스를 포함한다. 자극기 디바이스는 신호 발생기 및 제어 모듈을 수용하도록 구성된 케이싱을 포함할 수 있다. 신호 발생기는 본 명세서에 설명된 신호를 신호 발생하도록 구성될 수 있다. 제어 모듈은 신호 발생기를 제어하도록 구성될 수 있다. 케이싱은 성형 플라스틱으로 제조될 수 있고, 단일의 환자 사용을 위해 콤팩트하고 휴대형으로 제조될 수 있다.
- [0079] 신경조절 시스템은 센서로부터 수신된 신호에 기초하여 머신 학습법을 수행함으로써 자극 파라미터들의 세트를 결정하도록 구성될 수도 있다. 일 예에서, 머신 학습법은 가우스 프로세스 최적화를 구현한다.
- [0080] 일 예시적인 실시예에서, 신경조절 시스템은 복수의 전극을 포함한다. 본 예에서, 신경조절 시스템은 전극들 중 선택된 하나 이상을 통해 자극 또는 발생된 신호를 전달한다.
- [0081] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 이하의 특성들 또는 특징들: (a) 신경자극기 디바이스가 착용 가능하게 하는 폼팩터(form factor), (b) 재충전형 배터리를 갖는 전력 발생기, (c) 2차 백업 배터리, (d) 하나 이상의 합성 폴리머 재료로부터 제조된 패키지 내에 캡슐화된 전자 및/또는 기계 구성요소, (d) 프로그램 가능 자동 조절, (e) 필드 전위를 기록하는 능력, (f) 독립적으로 또는 다른 이식된 또는 외부 디바이스와 협조 방식으로 동작하는 능력, 및 (g) 무선 기술을 통해 데이터를 송신하고, 저장하고, 수신하는 능력 중 적어도 하나를 갖고 구성될 수 있다.
- [0082] 몇몇 실시예에서, 시스템은 필드 전위, 유발된 전위를 발생하고 기록하고 그리고/또는 세포 및 신경 회로의 멤

브레인 전위를 조절하는 능력을 갖는 개루프 및 폐루프 가능성이 가능하다.

- [0083] 몇몇 실시예에서, 자극기 디바이스는 재충전형 배터리 또는 AC 전류를 포함한다. 몇몇 실시예에서, 자극기 디바이스는 듀얼 전원(예를 들어, 백업 배터리)을 포함한다. 몇몇 실시예에서, 시스템은 재충전형 배터리를 갖는 전력 발생기를 포함한다.
- [0084] 몇몇 실시예에서, 비침습성 신경자극기 또는 신경조절 디바이스가 외상후 통증, 만성 통증, 신경병증, 신경통, 간질, 연축 및 파킨슨병과 연계되거나 연계되지 않는 떨림과 같은 다양한 징후 또는 조건을 치료하기 위해 환자에 요법을 전달하는데 사용될 수 있다.
- [0085] 달리 정의되지 않으면, 본 명세서에 사용된 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.
- [0086] 용어 "운동 완전 손상(motor complete)"은 척수 손상과 관련하여 사용될 때, 병변 아래에 어떠한 운동 기능도 존재하지 않는 것을 지시한다(예를 들어, 어떠한 운동도 척수 병변 아래의 척수 세그먼트에 의해 신경자극된 근육에 자율적으로 유도될 수 없음).
- [0087] 용어 "단극 자극"은 로컬 전극과 공통 이격된 리턴 전극 사이의 자극을 칭한다.
- [0088] 용어 "자율 기능"은 대체로 의식의 레벨 아래에서 제어되는 신경계에 의해 제어된 기능을 칭하고, 통상적으로 내장 기능을 수반한다. 예시적인 자율 기능은 창자, 방광 및 체온의 제어를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0089] 용어 "성기능"은 발기를 지속하고, 오르가즘(남성 또는 여성)을 갖고, 생육성 정자를 생성하고, 그리고/또는 성적 각성과 연계된 관찰 가능한 생리학적 변화를 경험하는 능력을 칭한다.
- [0090] 용어 "인식 기능"은 사람의 주위 환경의 각성상태 및 주어진 환경에서 효과적으로, 행동적으로 그리고 정신적으로 기능하는 능력을 칭한다.
- [0091] 척수의 경피적 전기 자극(transcutaneous electrical stimulation: tECS)은 포유류(예를 들어, 인간 또는 비인간 포유류) 내의 활성화 운동 회로를 유도할 수 있다는 것이 발견되었다. 예를 들어, 40 내지 70 mA에서 T11 내지 T12 추골 상에 척추 주위에서 인가된 5 내지 40 Hz에서의 연속적인 tECS는 이들의 다리들이 중력 의존성 위치에 있는 상태로 환자들의 보행 운동과 같은 비자발적 운동을 유도한다. 5 Hz로부터 30 Hz로의 tECS의 주파수의 증가는 유발된 보행 운동의 진폭의 증대를 초래한다. 만성 척수 고양이(Th8에서의 척수 절단 후에 3주)에서, L5에서의 tECS(5 Hz의 주파수 및 3 내지 10 mA의 범위의 강도)는 시험된 동물의 모두(N=4)에서 후지(hindlimb) 근육에 EMG 보행 패턴을 유발하고, tECS에 의해 생성된 운동형 운동은 체중 지탱형이 아니다.
- [0092] 비한정적인 예로서, 경피적 전기 자극은 척수 손상, 뿐만 아니라 다른 신경계 손상 및 질병을 겪고 있는 환자의 운동 및 다른 신경계 기능의 복원을 용이하게 하도록 인가될 수 있다. 성공적인 인가는 신경계 손상 및 질병의 재발에 광범위한 사용을 위한 디바이스를 제공할 수 있다.
- [0093] 신경조절 시스템은 척수 손상, 뇌손상 또는 다른 신경계 질병 또는 손상을 갖는 포유류 환자(예를 들어, 인간)의 운동을 용이하게 할 수도 있다. 특정 실시예에서, 신경조절 시스템은 자극이 환자 내의 선택된 척수 회로들의 전기생리학적 특성을 조절하여 이들 회로가 자기자극 유도 정보에 의해 활성화되고 그리고/또는 척추위로부터 입력될 수 있도록 하는 표면 전극을 사용하여 환자의 척수를 자극하도록 구성된다. 몇몇 실시예에서, 자극은 척수의 감각-운동 회로가 위치되는 영역의 물리적 훈련(예를 들어, 운동)에 의해 수반될 수도 있다.
- [0094] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 기립 및/또는 보행 중에 하지를 그리고/또는 팔뚝기 및/또는 파지 조건 중에 상지를 제어하는 자기자극 및 척추위 정보를 조절하는 전극으로 척수를 자극하도록 구성된다. 예를 들어 하중의 양, 속도 및 보행의 방향과 같은 외부 조건을 수용하는 방식으로 그리고 협조된 방식으로 또는 하중이 기립 이벤트를 지시하는 2개의 하지 상에 동등하게 분산되어 보행을 지시하는 하중을 교번하는지 또는 팔뚝기 및 파지의 의도를 신호화하는 보행 또는 자세 조정을 감지하는지 여부로 근육의 활성화를 안내하는 것은 자기자극 및 피부 감각 정보이다.
- [0095] 운동을 직접적으로 유도하는 운동 뉴런의 특정 자극을 수반하는 접근법들과는 달리, 본 명세서에 설명된 신경조절 시스템은 척수 회로가 운동을 제어하는 것을 가능하게 한다. 더 구체적으로, 본 명세서에 설명된 신경조절 시스템은 자기자극 정보를 해석하고 기능적인 방식으로 그 자기자극 정보에 응답하는 그 능력 및 척수 회로를 활용한다. 몇몇 실시예에서, 이는 실제 운동이 직접 자극(예를 들어, 특정 운동 뉴런의)에 의해 유도/제어되는

다른 접근법에 대조적이다.

- [0096] 몇몇 예시적인 실시예에서, 환자는 심각하게 유도저혈압 신경운동 장애를 갖는 개인의 팔 및/또는 다리의 운동을 용이하게 하기 위해 예를 들어 요천골 척수 및/또는 경부 척수 위에 표재성으로 배치된 전극을 통해 자극의 부위, 모드(들) 및 강도를 선택하는 능력을 제어하고 선택적 자극을 제공하는 하나 이상의 표면 전극이 장착된다. 환자는 발생기 제어 유닛이 제공되고, 전극(들)이 장착되고, 이어서 운동(예를 들어, 보행 및 기립 및/또는 팔 및/또는 손 운동)의 용이성을 위한 가장 효과적인 환자 특정 자극 패러다임을 식별하도록 시험된다. 이들 자극 패러다임을 사용하여, 환자는 척수 자극을 받게 되는 동안 반복적 재활 프로그램에서 기립 및 보행, 팔 뻗기 또는 파지 및/또는 호흡 및 언어 요법을 연습한다.
- [0097] 용이하게 하도록 요구되는 손상의 부위/유형 및 운동 활성화에 따라, 특정 척수 자극 프로토콜은 요천골, 가슴 및/또는 경부 척수 및/또는 뇌줄기를 따른 특정 자극 부위; 요천골, 가슴 및/또는 경부 척수 및/또는 뇌줄기를 따른 특정 자극 부위의 특정 조합; 특정 자극 진폭; 특정 자극 극성(예를 들어, 단극 및 쌍극 자극 양식); 특정 자극 주파수 및/또는 특정 자극 펄스폭을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0098] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 환자가 가정 환경에서 사용하고 이를 제어할 수 있도록 설계된다.
- [0099] 몇몇 실시예에서, 접근법은 활성화의 보행 패턴 또는 기립 패턴을 전기적으로 유도하는 것은 아니고, 환자가 이들의 신체 위치를 조작할 때, 척수 회로에 의해 즉시 인식될 수 있는 다리(또는 팔)로부터 자기자극 정보를 수용할 수 있도록 이를 가능하게 하고/용이하게 하는 것이다. 다음에, 척수는 보행하는지 기립하는지 또는 아무 것도 하지 않는지를 인지한다. 달리 말하면, 이는 자극 패턴이 개시된 후에 이들이 선택할 때 환자가 보행을 시작하거나 기립하거나 팔을 뻗고 파지하는 것을 가능하게 한다.
- [0100] 더욱이, 본 명세서에 설명된 신경조절 시스템은 운동 완전 손상으로 분류되는, 즉 병변 아래의 운동 기능이 없는 척수 손상된 환자에서 효과적이다. 몇몇 실시예에서, 활성화된/자극된 전극(들) 및/또는 임의의 하나 이상의 전극의 원하는 자극 및/또는 자극 진폭(강도)의 특정 조합이 예를 들어 환자에 의해 실시간으로 변경될 수 있다. 펄프 제어는 자기자극 입력의 피드백 및 피드포워드 처리의 소스로서 척수 회로를 결합함으로써 그리고 선택된 신체 세그먼트로부터의 시각적 및/또는 동적 및/또는 동역학적 입력에 기초하여 자극 파라미터의 미세 조정 조절을 자발적으로 부여함으로써 프로세스에 임베드될 수 있다.
- [0101] 몇몇 실시예에서, 신경조절 시스템은 비자발적 운동 능력을 갖는 환자가 효과적인 기립 및/또는 보행 및/또는 팔뻗기 및/또는 파지를 실행할 수 있도록 설계된다. 게다가, 본 명세서에 설명된 접근법은 심각하지만 완전은 아닌 손상을 갖는 개인의 복원을 용이하게 하는데 있어서 중요한 역할을 담당할 수 있다.
- [0102] 일부 실시예에서, 신경조절 시스템은 일부 기본적 자세와, 운동과, 팔뻗기 및 파지 패턴을 사용자에게 제공할 수 있다. 일부 실시예에서, 신경조절 시스템은 미래 회복 전략을 위해 건조 블록을 제공할 수 있다. 동물 및 일부 예비 인간 연구(이하 참조)의 특정 성공에 기초하여, 적절한 척수 회로의 효과적 경피 자극을 물리적 재건 및 약리적 개입과 조합하는 전략은 완전한 SCI 인간 환자를 위해 실용적 요법을 제공할 수 있다. 이러한 접근법은 체중 지탱 기립, 보행 및/또는 팔뻗기 또는 파지를 가능하게 하기에 충분할 수 있다. 이러한 기능은 완전한 마비 또는 다른 신경운동 기능장애를 갖는 SCI 환자에게 운동에 참여하는 능력을 제공할 수 있으며, 이는 그 물리적 및 정신적 건강을 위해 매우 유익한 것으로 알려져 있다. 일부 실시예에서, 신경조절 시스템은 도움이 되는 보조 보행기의 도움으로 운동을 가능하게 할 수 있다. 모든 운동의 완전한 회복은 커녕, 심지어 간단한 기립 및 짧은 기간 보행도 이들 환자의 자율성 및 삶의 품질을 증가시킨다. 여기에 설명된 신경조절 시스템(예를 들어, 경피적 전기 자극)은 이동의 더 길고 더 미세한 제어를 가능하게 할 수 있는 직접 뇌-척수 인터페이스를 위한 방식을 연다.
- [0103] 본 명세서에 설명된 신경조절 시스템이 완전한 척수 손상을 참조로 설명되어 있지만, 이들이 부분적 척수 손상을 갖는 환자, 뇌손상(예를 들어, 허혈, 외상적 뇌손상, 뇌졸중 등)을 갖는 환자 및/또는 신경퇴행 질환(예를 들어, 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근위축측삭경화증(ALS), 원발측삭경화증(PLS), 뇌성마비 등)을 갖는 환자에 적용될 수 있다.
- [0104] 일부 실시예에서, 신경조절 시스템은 물리적 훈련[예를 들어, 엄밀히 감시되는(로봇식) 물리적 훈련]과 연계하여 및 선택적으로, 약리학적 기술과 조합하여 사용될 수 있다. 신경조절 시스템은 척수 회로가 센서 입력 및 척수 손상 아래의 회로에 대한 뇌로부터의 새롭게 형성된 기능적 연결을 제어 신호의 소스로서 사용할 수 있게 한다. 따라서, 이 접근법은 척수를 유도하여 이동을 직접 유도하게 하는 대신, 이동을 제어하기 위해 척수에 척추위 연결 및 자연적 센서 입력을 가능화 및 용이화하도록 설계된다. 즉, 신경조절 시스템은 이들을 교체 또

는 무시하는 대신, 포스트-SCI가 존재하는 척수의 고유한 신경 제어 메커니즘을 향상시킨다.

- [0105] 요추 척수에 의한 센서 입력의 처리: 제어의 소스로서 구심의 사용
- [0106] 일부 시스템에서, 신경조절은 운동 활동의 척추 제어를 활용한다. 예로서, 인간 척수는 보행 같은 이동과 연계된 센서 입력을 수신할 수 있으며, 이 센서 정보는 하지 상에 부여되는 부하의 레벨 및 보행의 적절한 속도를 수용하도록 운동 출력을 조절하기 위해 사용된다. 또한, 인간 요추 척수는 중앙-패턴-생성-유사 특성을 갖는다. 따라서, 하지의 진동은 하지의 외측광근의 진동, 경피적 자극 및 대퇴의 신장에 의해 간단히 유도될 수 있다. 신경조절 시스템은 완전한 또는 불완전한 SCI 환자의 인간 척수가 특정 이동(예를 들어, 기립, 보행, 팔뻗기, 파지 등)을 생성하기 위해 필요한 운동 풀 사이의 신경근 활동의 패턴을 제어하기 위해 사용될 수 있는 자기자극 및 체지각 정보를 수용 및 가로챌 수 있다. 본 명세서에 설명된 신경조절 시스템은 예로서, 경피 자극, 물리적 훈련 및 선택적으로 약리학의 조합된 접근법을 통해 순환성 보행 이동을 생성하는 기존 척수 회로의 동작을 촉진 및 적응시킨다.
- [0107] 임상적으로 완전 병변에 후속한 인간의 보행 및 기립의 촉진
- [0108] 포유류의 이동은 센서 정보와 상호 작용하는 중심 패턴 생성이 가능한 고유 발진 척추 신경 네트워크에 기인한다(Edgerton 등, J. American Paraplegia Soc, 14(4) (1991), 150-157; Forssberg, J. Neurophysiol, 42(4): 936-953 (1979); Grillner and Wallen, Annu. Rev. Neurosci., 8: 233-261 (1985); Grillner 및 Zangger, Exp Brain Res, 34(2): 241-261 (1979)). 이들 네트워크는 운동 신경에 의해 실행되는 리듬 운동 패턴 및 복합 자세의 타이밍의 생성시 중요한 역할을 한다.
- [0109] 상술한 바와 같이, 본 명세서에 설명된 신경조절 시스템은 운동 활성화와 조합하여 척수의 하나 이상의 영역의 자극을 수반할 수 있다. 운동 활성화와 조합한 척수 자극은 환자의 척수 회로의 전기생리학적 특성의 조절을 초래하며, 그래서, 이들은 운동 활성화가 촉진되는 환자의 영역으로부터 유도된 고유감각 정보에 의해 활성화된다. 또한, 약리학적 보조제와 조합한 척수 자극 및 운동 활성화는 환자의 척수 회로의 전기생리학적 특성의 조절을 초래하며, 그래서, 이들은 운동 활성화가 촉진되는 환자의 영역으로부터 유도된 고유감각 정보에 의해 활성화된다.
- [0110] 관심 영역의 운동 활성화는 예로서, 물리적 테라피스트에게 알려진 다수의 방법 중 임의의 것에 의해 달성될 수 있다. 예시로서, 가혹한 SCI 이후 개인은 트레드밀 및 수동 보조 상에서 체중 지지를 가질 때 기립 및 보행 패턴을 생성할 수 있다. SCI를 갖는 인간 환자의 기립 및 보행 훈련 동안, 환자는 직립 위치에서 트레드밀 (treadmill) 상에 배치될 수 있고, 무릎 좌굴 및 몸통 접힘이 회피되는 최대 부하에서 하네스 내에 현수될 수 있다. 예로서, 환자의 배후에서 각 다리에 위치한 트레이너는 필요시 각 특정 임무를 위한 적절한 사지 운동 및 활동학의 유지를 돕는다. 양측성 기립 동안, 양 다리는 동시에 부하를 받으며, 비록 플렉서의 동시 활성화도 발생할 수 있지만, 신장은 주도적 근육 활동 패턴일 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 보행 동안 다리는 교번적 패턴으로 부하를 받으며, 신장근 및 각 사지 내의 플렉서 활성화 패턴은 또한 스윙을 통해 자세로부터 다리가 이동됨에 따라 교번된다. 부하 및 보행 속도에 관련된 구심 입력은 이들 패턴에 영향을 줄 수 있고, 훈련은 이들 패턴을 개선시키고 임상적으로 완전한 SCI 환자에서 기능하는 것으로 나타났다.
- [0111] 요추 척수의 경피 자극
- [0112] 상술한 바와 같이, 특정 이론에 구속되지 않고, 물리적 훈련과 조합한 경피 자극(예를 들어, 흉부 척수에 걸쳐)은 완전한 SCI 이후의 인간 환자의 보행 및 기립의 회복을 촉진할 수 있다.
- [0113] 척수 전기 자극은 통증 및 경직의 억제를 위해 인간에 성공적으로 사용될 수 있다[예를 들어, Johnson and Burchiel, Neurosurgery, 55(1): 135-141 (2004); discussion 141-142; Shealy 등, AnesthAnalg, 46(4): 489-491 (1967); Campos 등, Appl. Neurophysiol. 50(1-6): 453-454 (1987); Dimitrijevic 및 Sherwood, Neurology, 30 (7 Pt 2): 19- 27 (1980); Barolat Arch. Med. Res., 31(3): 258-262 (2000); Barolat, J. Am. Paraplegia Soc, 11(1): 9-13 (1988); Richardson 등, Neurosurgery, 5(3): 344-348 참조]. 자극 파라미터를 최적화하기 위한 최근의 노력은 경피 척수 자극의 이득에 초점을 둔 다수의 연구를 초래하였다. 전극의 위치 및 그 자극 파라미터는 운동 응답의 규정에 중요하다. 본 명세서에 설명된 바와 같은 표면 전극(들)의 사용은

특정 자극 부위의 선택 및 변경을 촉진하고, 매우 다양한 자극 파라미터의 적용을 촉진한다.

- [0114] 이하의 비제한적 예는 예시적 목적을 위해 제공된다.
- [0115] 예 1: 척수의 경피 전기 자극: 인간의 보행 패턴 생성기의 활성화를 위한 비침습적 도구
- [0116] 경피 전기 척수 자극(tESCS)에 의한 SN을 활성화하기 위한 비침습적 방법이 본 예에 예시되어 있다. 이 방법은 T11-T12 척추의 영역에 적용된 단일 진피 전기 자극이 건강한 환자(Courtine, G., Harkema S.J, Dy, C.J., Gerasimenko, Yu.P., 및 Dyhre-Poulsen, P., Modulation of Multisegmental Monosynaptic Responses in a Variety of Leg Muscles during Walking and Running in Humans, J Physiology, 2007, vol. 585, p. 1125 참조) 및 임상적으로 완전한(ASIA A) 척수 손상을 갖는 환자의 기단 및 말단 다리 근육의 단시냅스 반사를 유발한다는 것을 보여주는 우리의 연구에 기초한다. Dy, C.J., Gerasimenko, YP., Edgerton, VR., DyhrePoulsen P., Courtine G., Harkema S., Phase-Dependent Modulation of Percutaneously Elicited Multisegmental Muscle Responses after Spinal Cord Injury, J Neurophysiol, 2010, vol. 103, p. 2808 참조바란다. eESCS가 단시냅스 및 다시냅스 반사를 통해 SN에 영향을 준다는 것을 고려하여(상술한, Minassian, Persy, Rattay, Pinter, Kern, 및 Dimitrijevic 참조) 우리는 비침습적 tESCS가 SN을 신경조절하기 위한 효과적 방식일 수 있다는 것을 제시한다.
- [0117] 실험
- [0118] 6명의 건강한 성인 남자 환자를 실험하였다(Velikie Luki State Academy 체육 교육 및 스포츠학과의 학생 및 스태프). 이들은 실험에 참여에 대한 그 정보 서면 동의를 제공하였다. 실험은 대학의 윤리위원회에 의해 승인되었고 헬싱키 선언의 요건을 충족하였다.
- [0119] 환자는 그 발을 분리된 판들 상에 놓은 상태로 그 좌측 측면의 침상(couch) 상에 누웠으며, 이 별개의 판은 스윙 같은 로프로 실험실의 천정에 고리에 부착되었다. 오른(상부)다리는 정강이 영역에서 직접적으로 지지되었다. 왼(하부)다리는 수평 판에 부착된 회전 프레임에 배치되었다. 이들 상태에서, 환자는 그 다리를 최대 진폭을 통해 이동시켰다: 지시에 따라서, 환자는 신속히 놓고 척수의 전기적 자극에 의해 유발되는 운동을 조장하지도 않고 그에 맞서지도 않았다.
- [0120] tESCS는 KULON 자극기(St. Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, St. Petersburg, 러시아)를 사용하여 수행되었다. 자극은 애노드로서 장골 능선 위의 피부 상에 대칭적으로 배치된 전도성 판(Ambu, Ballerup, 독일)으로 이루어진 두 개의 5.0 x 10.2 cm 직사각형 판과 캐소드로서 극상 돌기(T11 및 T12) 사이의 피부 상의 중심선에 배치된 2.5 cm 라운드 전극(Lead-Lok, Sandpoint, 미국)을 사용하여 실시되었다. 10 kHz의 반송파 주파수로 채워진 상태로, 0.5 ms의 기간으로 보행형 이동이 쌍극 직사각형 자극에 의해 유발되었으며, 자극의 강도는 30 내지 100 mA 범위였다. 자극 주파수는 1, 5, 10, 20, 30, 및 40 Hz였고, 노출 기간은 10 내지 30s의 범위였다. 각각의 자극 내의 고주파수 자극 동안, 진폭이 100 mA 이상으로 증가되었을 때에도 tESCS는 통증을 유발하지 않으며, 자극의 주파수 및 진폭에 대한 유도된 이동의 의존성을 상세히 연구할 수 있게 한다.
- [0121] 양 다리의 근육의 EMG(대퇴직근, 대퇴이두근, 전경골근 및 비복근)는 양극 표면 전극에 의해 기록되었다. EMG 신호는 ME 6000 16-채널 원격 신경근전도검사법(Mega Win, 핀란드)을 사용하여 기록되었다. 무릎 관절의 굴곡-신장 이동은 측각기를 사용하여 기록되었다.
- [0122] Qualisy 비디오 시스템(스웨덴)은 다리 운동의 운동 파라미터를 기록하기 위해 사용되었다. 빛 반사 마커가 신체의 피벗 지점에 부착되었으며, 이 피벗 지점은 어깨, 대퇴, 무릎 및 발목 관절의 회전축과 일치한다. 대퇴 관절의 각도 이동은 상완의 외측 상과, 전절 및 대퇴의 외측 상과 상의 마커의 위치로부터 계산되었다. 전절, 대퇴의 외측 상과 및 측부 발목에 부착된 마커는 무릎 관절의 이동을 설명하기 위해 사용되었다. 발목 관절의 이동은 대퇴, 측부 발목 및 엄지발가락의 외측 상과 상에 위치한 마커에 의해 추산되었다. 일 전체 단계 사이클 내의 이동의 재구성 이 특수 소프트웨어에 의해 수행되었다. 발끝의 이동을 기록하기 위해, 우측 발의 엄지 발가락 상에 마커가 고정되었다.
- [0123] EMG의 기록은 보행형 운동 파라미터의 기록과 동기화되었다. 평균 사이클 기간 및 각도 이동의 진폭은 10-12 사이클로부터 계산되었다. 보행 사이클의 기간은 대퇴, 무릎 및 발목 관절의 각도 이동의 두 개의 최대값 사이

의 간격에 기초하여 계산되었다. 대퇴 및 무릎 관절 사이의 위상 이동은 이들 관절의 각도 이동의 최대값 사이의 간격으로부터 계산되었다.

[0124] 데이터의 통계학적 처리는 표준 소프트웨어 패키지를 사용하여 수행되었다.

[0125] 결과

[0126] 5-40 Hz 주파수의 경피 전기 척수 자극은 6 환자 중 5에서 불수의 다리 이동을 유도하였다. 불수의 이동을 유도했던 자극의 임계 강도는 50 -60 mA이고, 자극의 주파수에 의존하였다. 1Hz의 주파수에서 tESCS는 70-80 mA의 임계치로 다리 근육에 반사 응답을 유발하였다(도 8a).

[0127] 1 Hz의 주파수 및 75-100 mA의 강도에서 tESCS에 대한 우측 다리의 근육의 EMG 응답의 원래의 기록이 도 8에 도시되어 있다. 증가하는 자극 강도는 응답의 진폭의 증가를 초래하였다. 먼저, 대퇴 근육(대퇴직근 및 대퇴이두근)이 운동 반응에 수반되었으며, 이어서, 생크 근육(전경골근 및 비복근)이 수반되었다(도 8b). 각 자극에 대한 응답은 약 12 - 15 ms의 지연 기간으로 조기 단일연접 응답(동일한 바가 상술한 Courtine, Harkema, Dy, Gerasimenko, 및 Dyhre-Poulsen에 나타나 있음)으로 구성되었다. 증가하는 자극 강도는 명백히 다시냅스인, 수십 밀리초의 잠복 주기로 대퇴이두근(플렉서)의 응답을 야기하였다. 따라서, 저주파수(1 Hz)의 tESCS는 다시냅스 및 다시냅스 성분을 포함하는 다리 근육의 반사 응답을 유도하였다.

[0128] 5 내지 40 Hz의 전체 범위의 주파수에서 경피 전기 척수 자극은 5 환자에서 보행 이동을 유발하였다(도 9). 서로 다른 주파수의 자극에서 보행 이동을 유발하는 tESCS의 기능에 약간의 변동성이 존재하였다. 두 환자(R 및 S)에서, 보행 이동은 5-40 Hz의 범위의 모든 테스트 주파수에서 tESCS에 의해 유발되었으며, 환자 K 및 G에서, 이들은 5, 10, 20 및 30 Hz의 주파수에서 기록되었고, 환자 B에서, 이들은 5와 30 Hz의 주파수에서 기록되었다. 이동 개시의 잠복 주기는 자극의 주파수에 의존하지 않았으며, 0.2-2.5 s의 범위였다. 자극의 시작시의 환자 S, G 및 R의 이동의 진폭은 점진적으로 최대치까지 증가되었고, 그 종료 이후, 이는 점진적으로 감소되었다. 환자 K 및 V에서, 이동은 진행중인 tESCS의 배경에 대해 종결되었고, 보행형 패턴의 기간은 약 10-20 s였다. 환자 R 및 S에서, 이동은 자극의 전체 기간 동안 지속되고, 그 종료 이후 2-4 s에 종결되었다.

[0129] 사용된 주파수 각각에서 최초 및 최종 15 s 자극 동안 계산된 대퇴, 무릎 및 발목 관절의 이동의 평균 진폭의 쌍 단위 비교는 자극의 시작 및 종료점에서 유도된 이동의 진폭의 편차의 가능성을 결정할 수 있게 하였다(아래, 표 1 참조). 두 개의 실험에 기초하여 계산된 환자 C를 위한 가능성의 2개 열은 자극의 시작 및 종료시 진폭의 변화의 서로 다른 방향을 보여준다. 표에서, 자극의 종료시의 이동의 진폭이 시작시에서보다 현저히 클 때의 경우는 볼드체이고, 자극의 종료시 이동의 진폭이 시작시보다 현저히 낮을 때의 경우는 이탤릭체이다. 데이터에 따라서, 환자는 두 개의 그룹으로 분할되었다. 제1 그룹(환자 R, S)에서, 보행 이동은 연구된 주파수의 전체 범위(5 - 40 Hz)에서의 자극에 의해 유발되었고, 자극의 시작시 성장하는 동안 이동의 진폭은 그 종료 이후 쇠퇴되었다. 제2 그룹(환자 K, V)에서, 이동은 제한된 주파수 세트 및 관련성으로 유도되었다. 이들 편차는 양자 모두를 표피의 전기 전도성의 개별 특성 및 척수 연결의 특성에 관련될 수 있다.

[0130] tESCS에 의해 유발되는 다리의 불수의 이동은 완전히 보행 이동의 특성을 따른다(도 10). 수의 보행 이동 같이, tESCS에 의해 유발되는 불수의 이동은 좌측 및 우측 다리의 유사 근육의 교대 수축과, 대퇴 및 정강이의 길항근의 교대를 반드시 포함한다(대퇴직근 및 대퇴이두근, 비복근 및 정강이의 삼두근). 대퇴 및 무릎 관절 운동을 반영하는 곡선에서 명백히 볼 수 있는 바와 같이, tESCS에 의해 유발된 및 자율적인 양자 모두의, 이들 관절의 이동은 위상 이동(대퇴의 운동 이전의 무릎의 운동)으로 발생한다.

[0131] 아래의 표는 tESCS 동안 최초 및 최종 15 s에서 측정된 이동의 평균 진폭의 유사성의 가능성을 보여준다. 환자 S를 위해, 자극의 두 개의 다른 경우가 나타나있다.

표 1

[0132]

		자극의 주파수				
환자	관절	5 Hz	10 Hz	20 Hz	30 Hz	40 Hz
S.(1)	H	0.08	0.16	0.20	0.005	0.1
	Kn	0.003	0.26	0.41	0.03	0.0003
	Ank	0.08	0.07	0.18	0.20	0.07
S.(2)	H	0.01	0.001	0.004	0.82	0.92

	Kn	0.04	0.001	0.002	0.0004	0.12
	Ank	0.002	0.0006	0.002	0.001	0.08
R.	H	0.07	0.05	0.14	0.27	0.007
	Kn	0.0001	0.001	0.03	0.01	0.15
	Ank	0.02	0.008	0.003	0.47	0.68
K.	H	0.99			0.002	
	Kn	0.03			0.008	
	Ank	0.21			0.001	
B.	H	0.03	0.16	0.27	0.68	
	Kn	0.12	0.06	0.04	0.02	
	Ank	0.05	0.99	0.15	0.001	
G.	H	0.004	0.16	0.21	0.16	
	Kn	0.05	0.08	0.24	0.26	
	Ank	0.005	0.05	0.29	0.009	

[0133] 주의: H, 대퇴 관절, Kn, 무릎 관절, Ank, 발목 관절. $p \leq 0.05$ 인 경우는 볼드체 및 이탤릭체이다. 다른 설명은 텍스트에 있다.

[0134] 발의 끝(엄지발가락)의 궤적 및 운동학적 분석에 기초하여 재구성된 tESCS에 의해 유도된, 이동 및 자율적 보행 이동(도 11a) 동안 우측 다리의 3개 관절의 보행 사이클이 도 11에 도시되어 있다. 자율적 보행 이동에서와 같이, tESCS에 의해 유도되는 보행 이동에서, 다리 전방을 지탱하는 페이즈 및 후방 다리 이동 동안 지지 위상은 구별된다(도 11a, 도 11b). 자율 이동 동안, 무릎 및 발목 관절의 패턴은 유도된 이동 동안보다 더욱 복잡하다. 유발된 이동 동안 관절 사이의 좌표는 자율 이동 동안 관찰된 것과 매우 다르다(도 11c, 도 11d). 동일한 바는 모든 3개 관절의 이동의 상호 작용으로부터 초래되며, 엄지발가락에 부착된 마커를 사용하여 기록되는 다리의 말단 영역의 이동에 대해서도 그러하다(도 11f). 자율 이동의 말단 지점의 궤적은 타원처럼 보인다(도 11f). tESCS에 의해 유도된 이동의 말단 지점의 궤적은 현저한 수직 이동 없이 전후로 다리가 이동하는 상태에서 합류 타원으로서 고려된다.

[0135] 보행 이동의 주파수는 자극의 주파수에 의존하지 않는다. 환자(R, S, K, B 및 G)의 보행 이동의 평균 주기는 각각 2.72 ± 0.14 , 2.39 ± 0.55 , 2.42 ± 0.15 , 3.22 ± 0.85 및 1.9 ± 0.09 s이다.

[0136] 상술한 바와 같이, 대퇴, 무릎 및 발목 관절의 이동의 평균 진폭의 쌍 단위 비교는 다른 환자의 자극의 최초 및 최종 15s에서 계산되었으며, 자극 주파수에 무관하게, 이동 진폭이 현저히 증가하거나 감소할 수 있다는 것을 보여주었다. 자극의 시작시, 모든 관절에 대하여 모든 환자에서 자극의 주파수 증가에 따라 증가하는 이동의 진폭의 경향이 존재한다(도 12). 그러나, 자극의 종료시, 이동의 진폭은 자극 주파수에 독립적이었다. 모든 관절에서, 5 Hz의 자극 주파수에서 최소의 이동이 관찰되었다(도 12b, 12d). 예외로서, 단 하나의 경우에, 환자 S.가 자극되었을 때, 대퇴 관절의 이동의 진폭은 자극 주파수의 증가와 함께 증가하였고, 무릎 및 발목 관절의 이동의 진폭은 주파수 증가에 따라 감소하였다(도 12, 표 1, 환자 S. (1)). 전체 다리의 이동의 진폭을 반영하는 이 환자의 엄지발가락의 이동 궤적이 도 12a에 도시되어 있다. 이 경우에, 10, 20, 30 및 40 Hz의 자극 주파수에서, 발의 끝의 이동의 진폭은 5 Hz에서보다 각각 15.0, 19.9, 15.3, 16.4배였다. 도 12b에 도시된 경우에, 이는 각각 5 Hz에서보다 3.5, 9.4, 11.3 및 80.7배 컸다. 따라서, 이 환자에서, 자극 주파수의 증가에 따라, 다리 이동의 진폭은 어떠한 경우에도 감소하지 않으며, 이는 5 Hz의 주파수에서 최소치였다.

[0137] 도 12b 및 도 12d에 도시된 경우에, 주파수의 증가는 발목 관절의 이동 진폭의 현저한 증가를 초래하였다. 자극의 주파수를 통해 발목 관절의 이동을 제어하는 가능성은 진동 유도 보행 이동에서 조절되지 않은 발목 관절과는 달리 tESCS의 장점이었다. 상술한 Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Ivanov, Savokhin, Edgerton, 및 Gerasimenko 참조바란다.

[0138] 설명

[0139] 허리 확장의 경피 전기 자극은 이동하는 트레드밀 상에서의 보조식 보행 이동 동안 완전 또는 부분 척수 손상을 갖는 환자의 다리 근육의 EMG 활동의 패턴을 강화시킬 수 있다. 상술한 Minassian, Persy, Rattay, Pinter,

Kern, 및 Dimitrijevic 참조바란다. 그러나, 자율 보행 이동은 이전에 이 부류의 환자에서 경피 자극에 의해 성공적으로 유발되지 않았었다. 요추 확장의 입쪽 세그먼트에 적용된 경피 전기 자극(T11-T12 척추의 영역)은 중력-중립 위치에서 그 다리가 현수된 상태에서 건강한 환자의 불수의 보행 이동을 유도하였다. 이 현상은 연구된 6 환자 중 다섯에서 관찰되었다. tESCS는 불편함을 유발하지 않았고, 통증 수용체의 감도를 억제하는 10 kHz의 반송파 주파수로 채워진 이상 자극이 사용되었을 때 환자에 의해 쉽게 맞춤화되었다.

[0140] tESCS에 의해 야기되는 응답의 반사 특성의 증거.

[0141] T11-T12 척추의 영역에서 단일 경피 전기 자극은 단시냅스 반사에 대응한 지연 주기를 갖는 다리 근육의 응답을 유발한다. 상술한 Courtine, Harkema, Dy, Gerasimenko, 및 Dyhre-Poulsen 참조바란다. 이들 응답은 큰 직경의 후근 구심(dorsal root afferents)의 활성화에 기인하는 것으로 가정된다. 상술한 Minassian, Persy, Rattay, Pinter, Kern, 및 Dimitrijevic; Dy, C.J., Gerasimenko, YP., Edgerton, VR., Dyhre-Poulsen P., Courtine G., Harkema S., Phase-Dependent Modulation of Percutaneously Elicited Multisegmental Muscle Responses after Spinal Cord Injury, *J Neurophysiol.*, 2010, vol. 103, p. 2808; de Noordhout, A., Rothwell, J.e., Thompson, P.D., Day, B.L., 및 Marsden, e.D., Percutaneous Electrical Stimulation of Lumbosacral Roots in Man, *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1988, vol. 51, p. 174; Troni, W., Bianco, e., Moja, M.C., 및 Dotta, M., Improved Methodology for Lumbosacral Nerve Root Stimulation, *Afuscle Nerve*, 1996, vol. 19, no.Iss. 5, p. 595; Dyhre-Poulsen, P., Dy, e.l., Courtine, G., Harkema, S., 및 Gerasimenko, YU.P., Modulation of Multi segmental Monosynaptic Reflexes Recorded from Leg Muscles During Walking and Running in Human Subjects, *Gait Posture*, 2005, vol. 21, p.66 참조바란다. 이들 응답의 단시냅스 특성은 근육 힘줄 또는 쌍 자극의 진동이 응답을 억제한다는 사실에 의해 확인되었다. 제2 자극에 대한 응답은 50 ms의 자극들 사이의 지연에 의해 쌍을 이룬 tESCS 동안 건강한 인간(상술한 Courtine, Harkema, Dy, Gerasimenko, 및 Dyhre-Poulsen; Dy, Gerasimenko, Edgerton, Dyhre-Poulsen, Courtine, Harkema 참조) 및 경막외 자극 동안(상술한 Gerasimenko, Lavrov, Courtine, Ronaldo, Ichiyama, Dy, Zhong, Roy, 및 Edgerton 참조) 위들에서 억제되었다는 것을 이전에 보여주었다. 이 굴절 주기는 배쪽뿌 또는 복근 활성화의 운동 신경의 직접적 활성화의 가능성을 배제한다. Struijk, I.I., Holsheimer, I., 및 Boom, H.B.K., Excitation of Dorsal Root Fibers in Spinal Cord Stimulation: A Theoretical Study, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1993, vol. 40, no. 7, p. 632 참조바란다. 또한, 진동 테스트 동안 응답의 단시냅스 특성이 나타나 있다. 진동은 일치하는 근육의 단시냅스 반사 경로를 억제한다는 것이 잘 알려져 있다. Mao, e.e., Ashby, P., Wang, M., 및 McCreary, D., Synaptic Connections from Large Muscle Afferents to the Motoneurons of Various Leg Muscles in Man, *Exp. Brain Res.*, 1984, vol. 56, p. 341 참조바란다. Achilles 힘줄의 진동 동안 정강이 근육의 tESCS에 의한 응답의 억제는 직접적으로 이들 응답의 단시냅스 특성을 보여준다. 건강한 환자(상술한 Courtine, Harkema, Dy, Gerasimenko, 및 Dyhre-Poulsen 참조) 및 척수 손상을 갖는 환자(상술한 Dy, Gerasimenko, Edgerton, Dyhre-Poulsen, Courtine, Harkema 참조)의 보행 동안 tESCS에 의해 유발되는 클래식 단시냅스 H-반사 및 반사 응답의 조절의 유사성은 또한 경피 자극에 대한 응답의 단시냅스 특성을 지원한다. 양 경우에, 반사의 조절의 진폭은 각 근육의 활성화 레벨에 비례 및 위상 의존한다. 상술한 데이터 모두는 tESCS에 의해 유도되는 H-반사 및 반사 응답의 신원을 나타낸다.

[0142] tESCS에 의해 영향을 받는 플렉서 근육에서, 단시냅스 반사는 때때로 단시냅스 성분에 추가로 기록된다(도 8). 이전에, 단일 경막외 자극 동안 온전한 척추 동물 플렉서의 단시냅스 반사를 기록하였다. 상술한 Gerasimenko, Lavrov, Courtine, Ronaldo, Ichiyama, Dy, Zhong, Roy, 및 Edgerton; Lavrov, I., Gerasimenko, YU.P., Ichiyama, R., Courtine G., Zhong H., Roy R., 및 Edgerton R.V, Plasticity of Spinal Cord Reflexes after a Complete Transection in Adult Rats: Relationship to Stepping Ability, *J Neurophysiol*, 2006, vol. 96, no. 4, p. 1699 참조바란다. 상술한 데이터 모두는 tESCS가 단시냅스 및 단시냅스 신경망을 활성화할 수 있다.

[0143] 보행 이동을 유발하는 경피 자극의 특성

[0144] 이전 실험은 요추 척추의 개시 운동 이동의 입쪽 세그먼트가 개시 운동 이동의 트리거의 역할을 수행할 수 있다는 것을 보여주었다. Deliagina, T.G., Orlovsky, G.N., 및 Pavlova, G.A., The Capacity for Generation of Rhythmic Oscillations Is Distributed in the Lumbosacral Spinal Cord of the Cat, *Exp. Brain Res.*, 1983, vol. 53, p. 81 참조바란다. 척추 환자에서(Dimitrijevic, M.R, Gerasimenko, Yu., 및 Pinter, M.M.,

Evidence for a Spinal Central Pattern Generator in Humans, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, vol. 860, p. 360 참조), 그리고, 척추 쥐(Ichihama, R.M., Gerasimenko, YU.P., Zhong, H., Roy, R.R., 및 Edgerton VR., Hindlimb Stepping Movements in Complete Spinal Rats Induced by Epidural Spinal Cord Stimulation, *Newosci. Lett.*, 2005, vol. 383, p. 339)에서, EMG 활동의 보행 패턴은 L2 세그먼트의 경막의 자극에 의해 유발되었다. 우리의 실험에서, T11-T12 척추의 영역에서 경피 전기 자극을 사용하였으며, 이는 척수의 L2-L3 세그먼트의 피부 돌출에 대응한다. 그 다리가 외부적으로 지지되어 있는 건강한 환자의 이 영역의 전자기 자극은 외부적으로 보행 이동을 개시할 수 있다는 것을 보여주었다. 상술한 Gerasimenko, Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Savochin, Roy, 및 Edgerton; 상술한 Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Ivanov, Savokhin, Edgerton, 및 Gerasimenko 참조바란다. 이들 데이터는 척수의 입쪽 요추 세그먼트가 운동 기능의 트리거의 역할을 수행하는 분산식 심박조절 및 패턴 생성 시스템을 갖는 SN의 구조적 및 기능적 배향에 대한 현재의 개념과 일치한다(McCrea, D.A. 및 Rybak, LA., Organization of Mammalian Locomotor Rhythm and Pattern Generation, *Brain Res. Rev.*, 2008, vol. 57, no. 1, p. 134 참조).

[0145] 자극의 주파수는 운동 출력의 중요한 특성이다. 보행 이동은 5-40 Hz의 범위의 자극 주파수에 의해 야기된다. 비록 보행 사이클의 기간이 미소하게 변하지만, 고주파수 자극(30-40 Hz)에 의해 유도되는 보행 이동의 진폭은 일반적으로 저주파수 자극(5 Hz)에 의해 유도된 이동의 것보다 일반적으로 더 높았다. 광범위한 주파수가 보행 이동을 효과적으로 유도할 수 있다는 사실은 아마도 완전한 척수 및 그 경로의 기능 상태에 기인한다. 예로서, 척추 환자에서, 경막의 자극을 사용한 보행 이동의 개시를 위한 유효 주파수 범위는 30-40 Hz)였고(상술한 Dimitrijevic, Gerasimenko, 및 Pinter에 따라서); 뇌저거 고양이에서, (우리의 데이터에 따르면) 5 Hz의 주파수가 운동 유발에 가장 효과적이었다(상술한 Gerasimenko, Roy, 및 Edgerton 참조).

[0146] 보행 이동을 유발하는 경피 전기 자극의 강도(50-80mA)는 척추 환자의 보행 이동을 개시하는 경막의 자극의 강도보다 대략 10배 높다. 상술한 Dimitrijevic, Gerasimenko, 및 Pinter 참조바란다. 배근이 양 유형의 자극을 위한 주 타겟인 경우, 경피 전기 자극에 의해 이들을 활성화하도록 전류가 강하여야 한다는 것에 동의한다. 따라서, 자극의 위치, 주파수 및 강도는 tESCS에 의한 SN의 활성화를 결정하는 인자라는 것이 결론이다.

[0147] tESCS에 의해 유발되는 보행 리듬의 근원

[0148] 대부분의 환자에서, 대퇴 및 무릎 관절의 불수의 보행 이동은 자극의 시작 이후 2-3s의 지연으로 tESCS에 의해 개시되었다. 통상적으로, 대퇴 및 무릎 관절의 이동의 진폭은 발목 관절의 후속 개입과 함께 매끄럽고 점진적으로 증가한다(도 9). 다리 근육의 다른 모터 풀의 점진적 개입으로 불수의 보행 이동의 개시의 유사한 특성이 또한 근육의 진동(상술한 Gurfinkel', Levik, Kazennikov, 및 Selionov; 상술한 Selionov, Ivanenko, Solopova, 및 Gurfinkel'; 상술한 Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Ivanov, Savokhin, Edgerton, 및 Gerasimenko 참조) 및 경막의 척수 자극 동안 관찰되었다. 상술한 Dimitrijevic, Gerasimenko, 및 Pinter; 상술한 Minassian, Persy, Rattay, Pinter, Kern, 및 Dimitrijevic 참조바란다. 이는 경피 전기 자극 및 경막의 자극이 척수에 진입하는 배근 구심의 활성화를 통해 SN에 영향을 준다는 것을 제안한다. 배근 및 척수에 추가로, 척수의 직접적 자극은 또한 피라미드 및 그물척수로, 복근, 운동 신경, 배각 및 교감 트랙을 활성화할 수 있다. Barolat, G., Current Status of Epidural Spinal Cord Stimulation, *Neurosurg. Quart.*, 1995, vol. 5, no. 2, p. 98; Barolat, G., Epidural Spinal Cord Stimulation: Anatomical and Electrical Properties of the Intraspinal Structures Relevant To Spinal Cord Stimulation and Clinical Correlations, *Neuromodul. Techn. Neur. Intelf-*, 1998, vol. 1, no. 2, p. 63 참조바란다. tESCS 동안, 전류는 척추열 전극 하에서 높은 밀도로 척수에 수직으로 분산된다. 상술한 Troni, Bianco, Moja, 및 Dotta 참조바란다. 이 자극은 명백히 뇌척수 유체 내에 침지된 배근을 명백히 활성화하지만, 매우 더 낮은 전도도를 가지는 척수 신경은 그렇지 않다. Holsheimer, J., Computer Modeling of Spinal Cord Stimulation and Its Contribution to Therapeutic Efficacy, *Spinal Cord*, 1998, vol. 36, no. 8, p. 531 참조바란다. 우리는 tESCS가 활동시 가장 큰 직경을 갖는, 그리고, 따라서, 최저 임계치를 갖는 그룹 Ia 및 Ib의 구심, 이어서, 그룹 II의 구심, 그리고, 다시냅스 반사를 완화시키는 척추 개재뉴런을 동반한다. 플렉서 근육의 야기된 전위에서 다시냅스 구성요소의 존재는 이들이 SPG에 참여한다는 것을 확인한다. 따라서, tESCS가 다른 척추 신경 시스템을 활성화하지만, 그 다시냅스 및 다시냅스 돌출부를 갖는 배근이 이들 중 주된 것이라는 것을 확인한다. tSECS에 의해 유발되는 보행 리듬의 형태의 다시냅스 및 다시냅스 구성요소의 기여도는 알려져 있지 않다.

[0149] 우리의 연구에서, 단일 펄스 자극은 연구된 다리 근육의 대부분에서 다시냅스 반사를 초래하였다. 그러나, 불

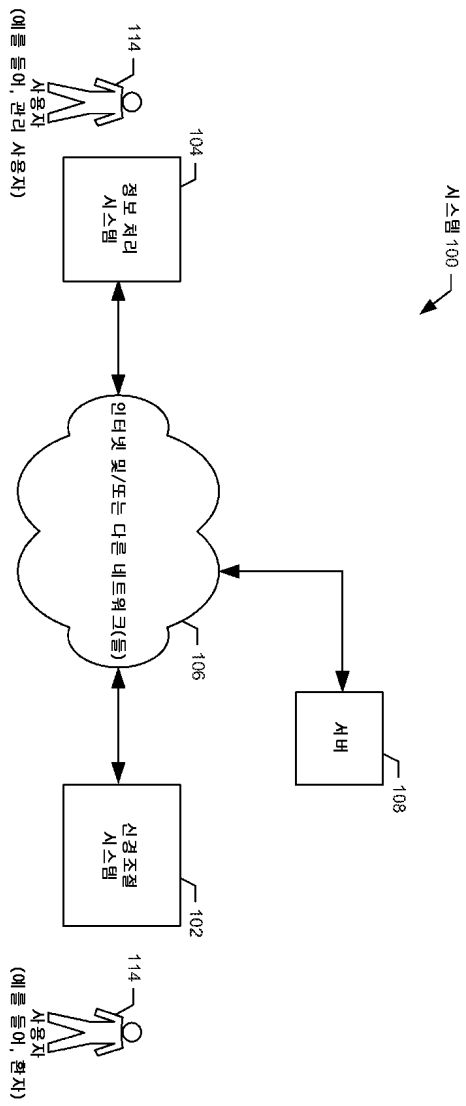
수의 보행 이동을 유도한 연속 tESCS에 의해 야기되는 근전도 트레인은 척추 쥐에서와 같이, 환자의 척추 경막의 자극 동안 단시냅스 반사의 진폭 조절에 의해 형성되지 않는다. 상술한 Gerasimenko, Roy, 및 Edgerton 참조바란다. 우리의 데이터는 근전도 트레인 내의 활동은 자극 의존성이 아니며, 즉, EMG 트레인은 별개의 반사 응답으로 구성되지 않았다. 유사하게 자극 독립적 EMG 트레인은 척추 전자기 자극에 의해 불수의 이동 동안 관찰되었다. 상술한 Gerasimenko, Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Savochin, Roy, 및 Edgerton; 상술한 Gorodnichev, Machueva, Pivovarova, Semenov, Ivanov, Savokhin, Edgerton, 및 Gerasimenko 참조바란다. 대조적으로, 보행 이동은 쥐 및 척추 환자의 경막의 척추 자극에 의해 유발된다. 상술한 Gerasimenko, Roy, 및 Edgerton 참조바란다. 신장근에서, EMG 트레인은 주로 단시냅스 반사로 구성되며, 플렉서 근육에서, 다시냅스 굴절은 EMG 트레인에서 주도적이다. Gerasimenko, Y.P., Ichiyama, R.M., Lavrov, LA., Courtine, G., Cai, L., Zhong, H., Roy, R.R., 및 Edgerton, V. R., Epidural Spinal Cord Stimulation Plus Quipazine Administration Enable Stepping in Complete Spinal Adult Rats, *J Neurophysiol*, 2007, vol. 98, p.2525; Minassian, K., Jilge, B., Rattay, F., Pinter, M.M., Binder, H., Gerstenbrand, F., 및 Dimitrijevic, M.R., Stepping-Like Movements in Humans with Complete Spinal Cord Injury Induced by Epidural Stimulation of the Lumbar Cord: Electromyographic Study of Compound Muscle Action Potentials, *Spinal Cord* 2004, vol.42, p. 401 참조바란다. 단일 피부 및 단일 경막의 척추 각각이 동일한 단시냅스 반사를 건강한 환자와 척추 환자에게 유발하는 방식은 명확하지 않지만, 연속적 자극은 다른 메커니즘을 통해 그 보행 이동을 선택한다. 건강한 환자에서, tESCS는 신경 운동 네트워크의 흥분도를 증가시키며, 진동 유도 보행 이동의 경우와 동일한 방식으로 그 활성화를 트리거한다. 상술한 Selionov, Ivanenko, Solopova, 및 Gurfinkel' 참조바란다. 그러나, tESCS가 불수의 보행 이동을 선택하는 방식을 상세히 이해하기 위해 추가적 연구가 필요하다.

[0150] 이 연구에서, tESCS에 의해 인간의 운동 척추 신경망에 대한 새로운 비침습적 접근이 설명되었다. 고주파수 반송파로 채워진 양극 펄스를 생성하는 자극기의 특수한 디자인은 척수가 비교적 통증이 없이 척수를 자극하고 불수의 보행 이동을 선택할 수 있게 한다. 우리의 연구의 근본적 중요성은 척수의 구조에 대한 비침습적 영향을 사용하여 이 SN과 결합할 가능성의 증거 및 보행 패턴을 조화시킬 수 있는 인간의 SN의 존재에 유리한 새로운 데이터에 있다. 이는 척수 손상 및 다른 신경운동 기능장애 이후 환자의 재건 및 운동 회복을 위한, 그리고, 건강한 환자의 운동 거동의 조절의 배경이 되는 메커니즘을 연구하기 위해 전기적 척수 자극의 경피적 기술의 광범위한 사용에 대한 전망을 증가시킨다.

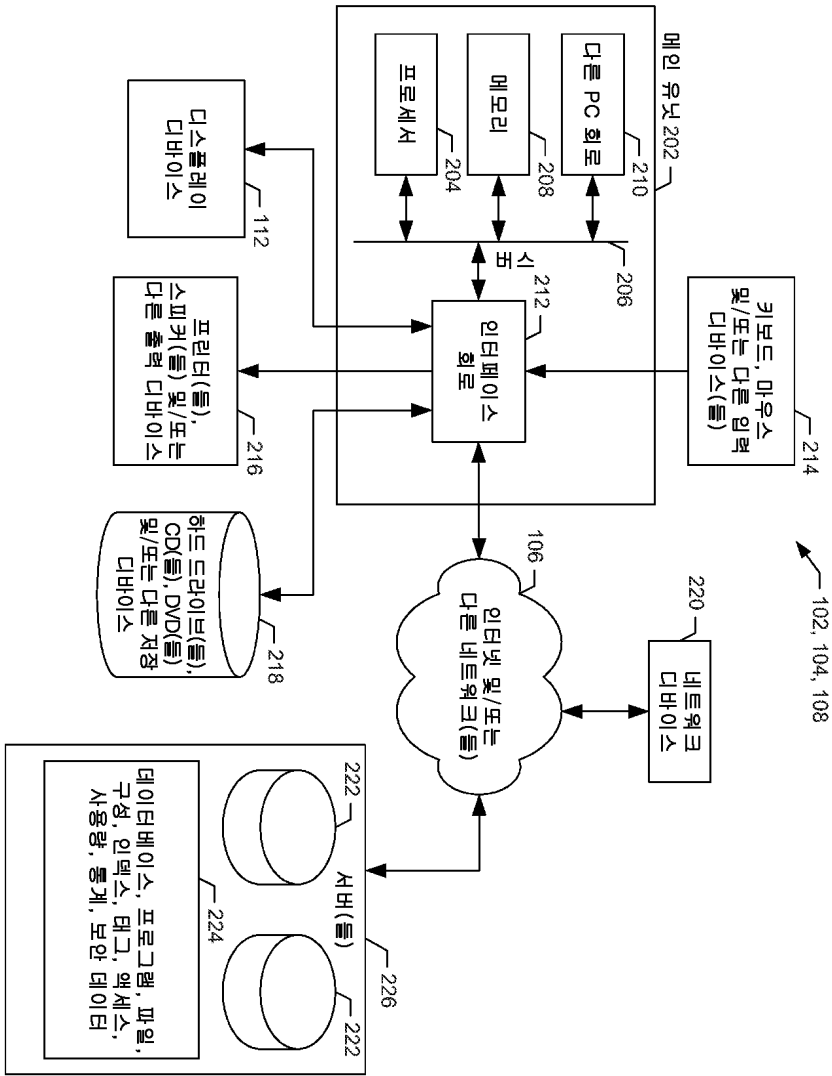
[0151] 여기서 설명된 예 및 실시예는 단지 예시의 목적을 위한 것이며, 본 기술 분야의 숙련자는 그 도움으로 다양한 변형 및 변경을 안출할 수 있을 것이며, 이는 첨부된 청구범위의 이러한 용례 및 범주의 개념 및 범주 내에 포함된다. 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 통합되어 있다.

도면

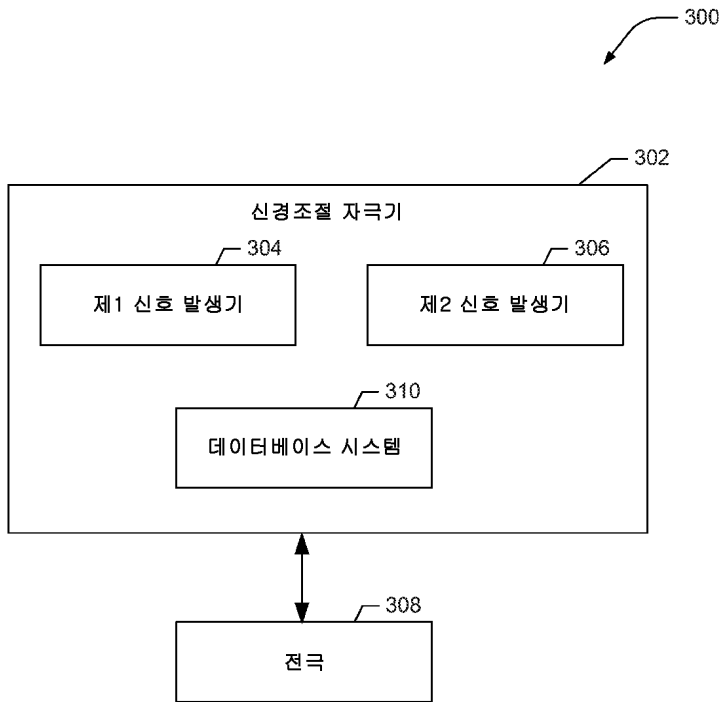
도면1



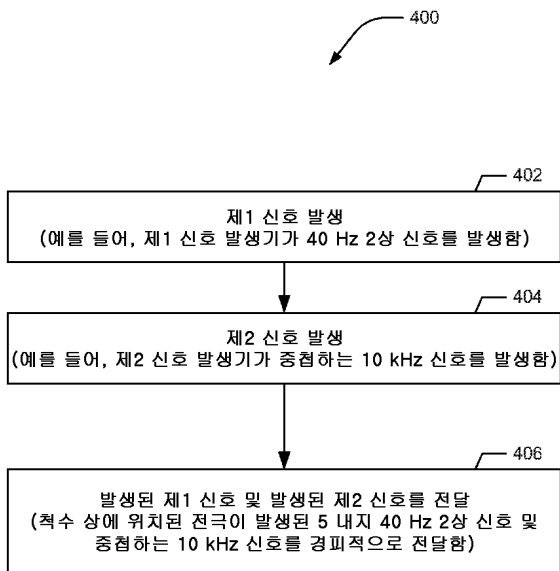
도면2



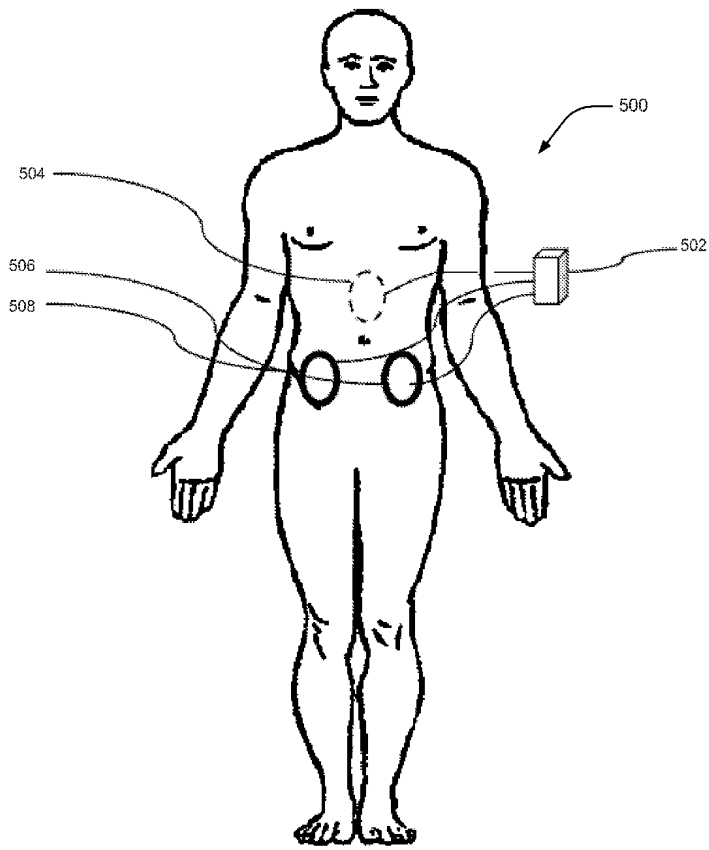
도면3



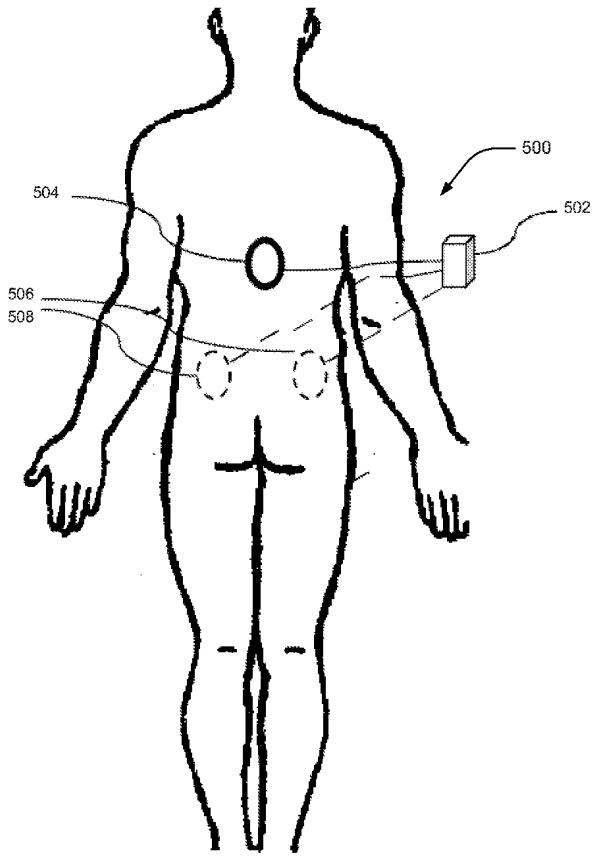
도면4



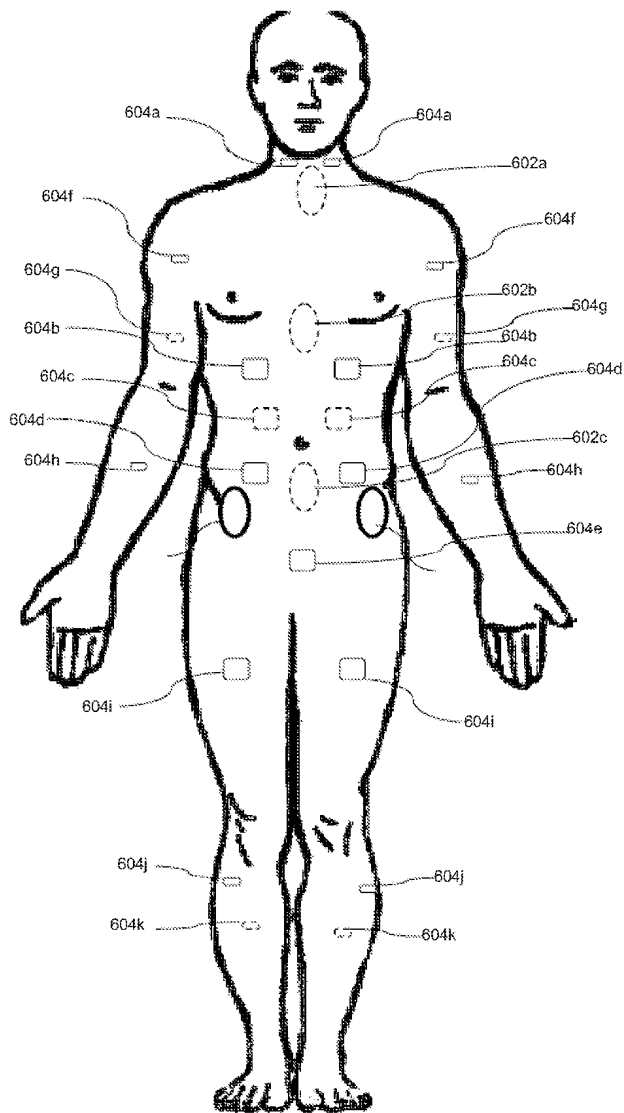
도면5a



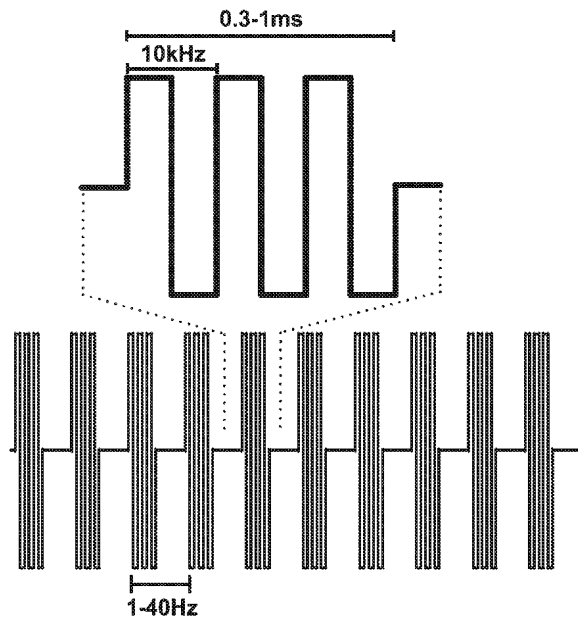
도면5b



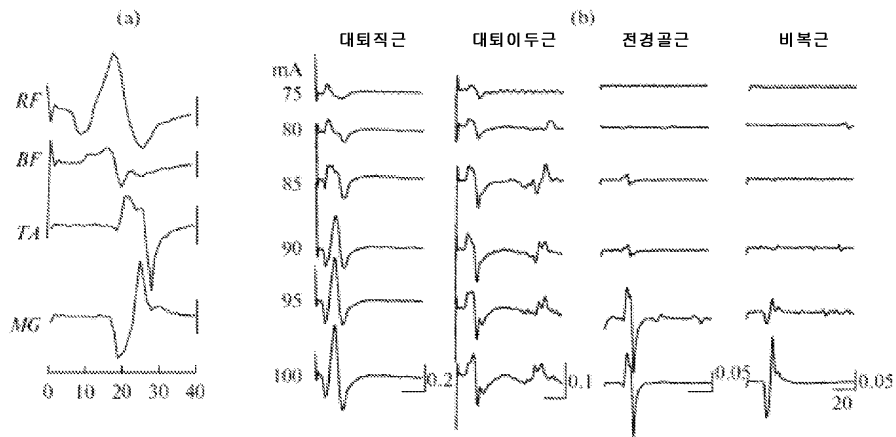
도면6



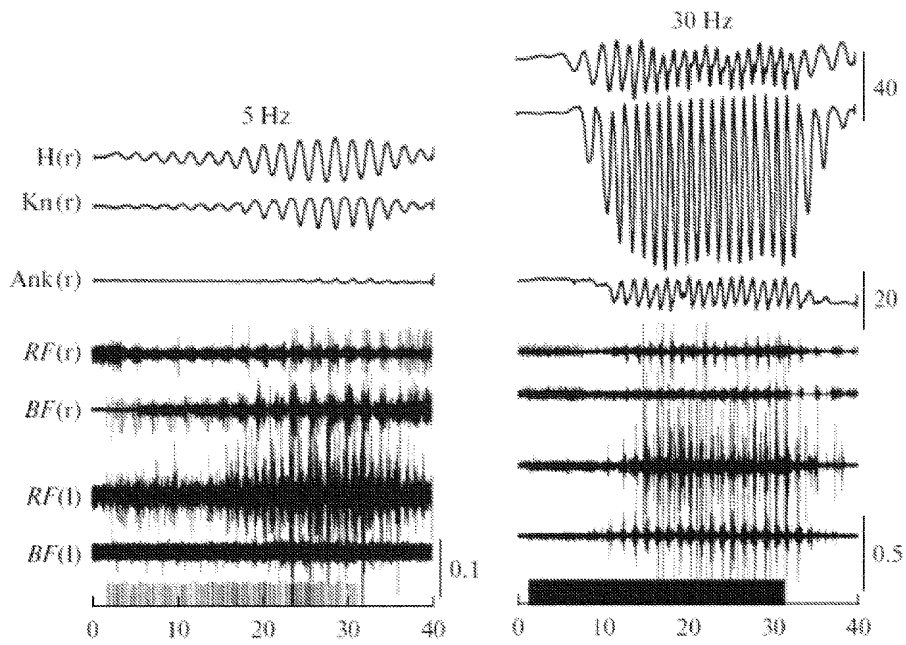
도면7



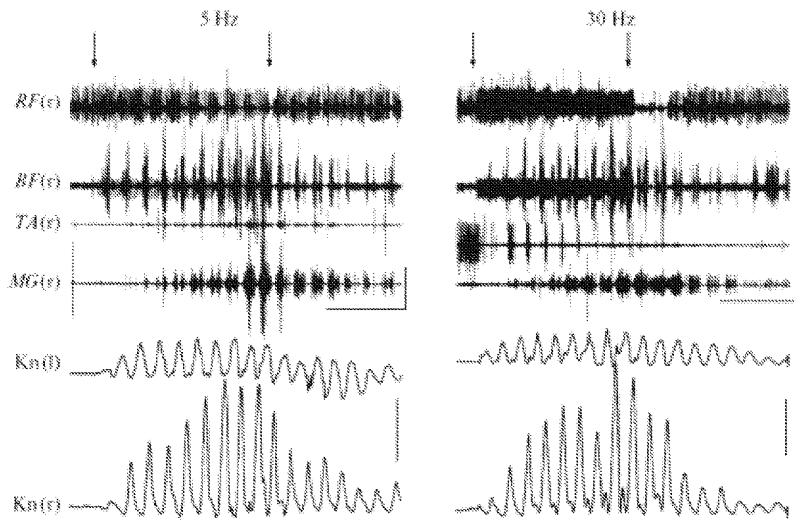
도면8



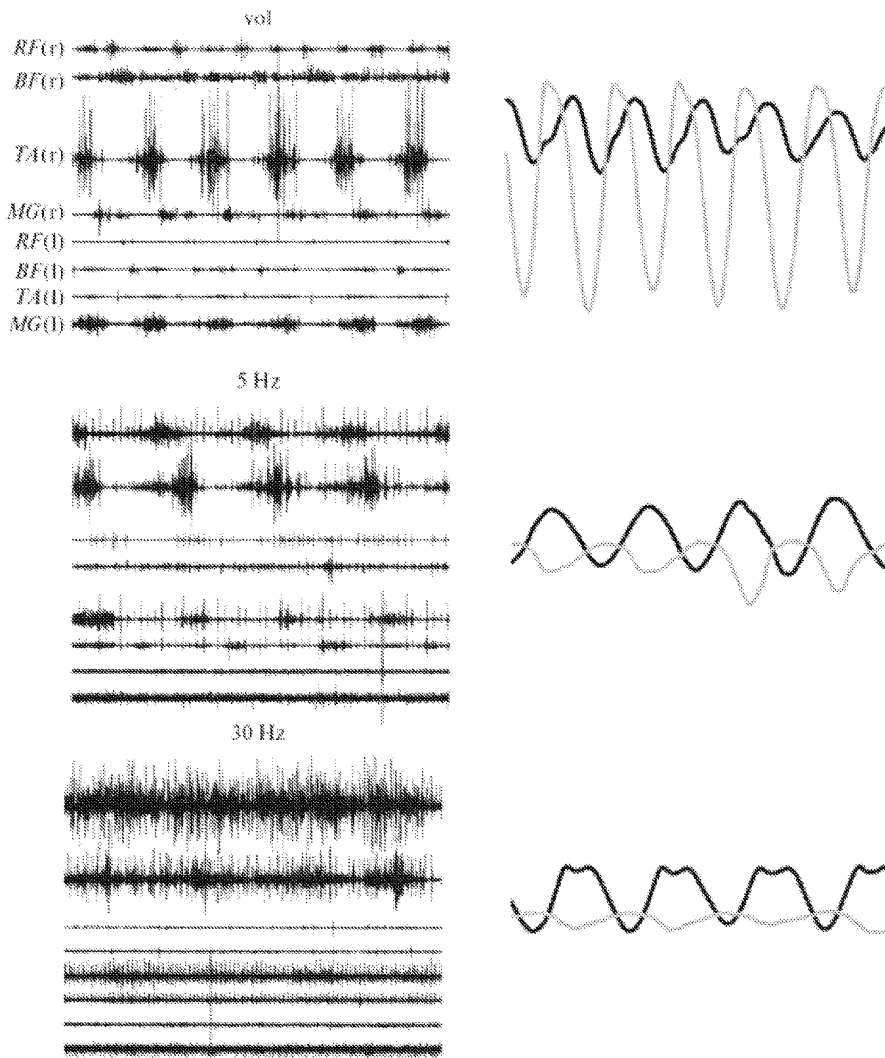
도면9a



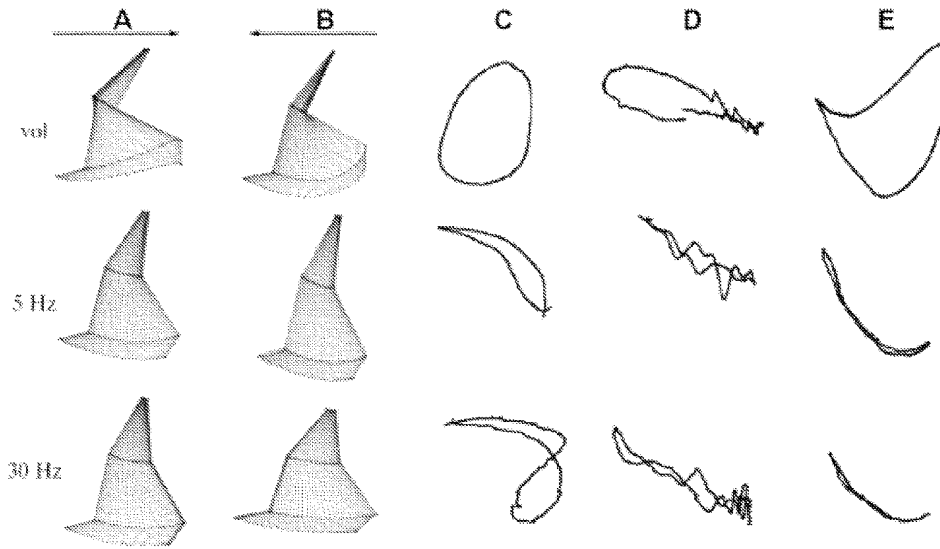
도면9b



도면10



도면11



도면12

