



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110809486 B

(45) 授权公告日 2024.10.11

(21) 申请号 201880035842.7

(22) 申请日 2018.04.02

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110809486 A

(43) 申请公布日 2020.02.18

(30) 优先权数据
62/481,006 2017.04.03 US
62/534,074 2017.07.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.11.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/025752 2018.04.02

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/187241 EN 2018.10.11

(73) 专利权人 卡拉健康公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S·R·哈姆纳 S·H·Y·王
K·H·罗森布卢特 P·林
S·麦利卡 E·K·罗斯

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 姚远

(51) Int.Cl.
A61N 1/36 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2012101326 A1, 2012.04.26

审查员 赵喆

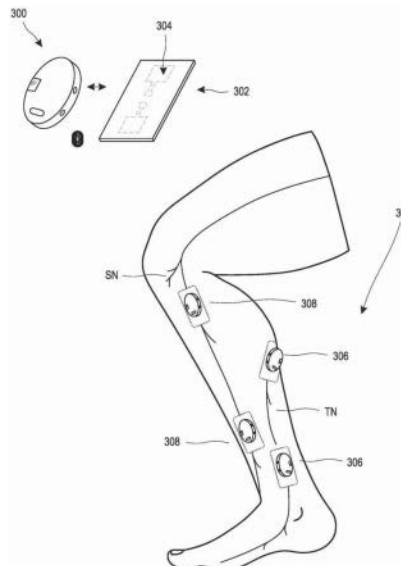
权利要求书6页 说明书34页 附图43页

(54) 发明名称

用于治疗与膀胱过度活动症相关的疾病的周围神经调节系统、方法和装置

(57) 摘要

在一些实施方式中,系统和方法可包括具有导电皮肤界面的可穿戴装置,所述导电皮肤界面通过经皮表面刺激器使下面的神经兴奋。装置的尺寸可针对一系列用户尺寸来设定,其中将刺激电极定位以靶向适当的神经,如隐神经和/或胫神经。刺激可包括短阵快速脉冲刺激,并且涉及接收关于患者的自主神经系统活动的输入,并基于该输入来修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路,以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。



1. 用于对第一传入下肢神经和第二传入下肢神经进行双重经皮刺激并且用于治疗患者中的泌尿症状的可穿戴装置,所述装置包括:

控制器;

第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节第一传入下肢神经的至少一个刺激电极,其中所述第一传入下肢神经是以下中的至少一种:

隐神经,

胫神经,和

腓神经;

第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节第二传入下肢神经的至少一个刺激电极,

其中所述第二传入下肢神经与所述第一传入下肢神经不同,

其中所述第二传入下肢神经是以下中的至少一种:

胫神经,

隐神经,和

腓神经;以及

被配置以提供反馈信息的至少一个生物学传感器或数据输入源;

其中所述控制器包括处理器和存储器,用于从所述传感器接收所述反馈信息,当所述处理器执行所述反馈信息时,使所述装置:

至少部分地基于所述反馈信息调整第一电刺激和第二电刺激的一个或多个参数;和

通过所述第一周围神经效应器向所述第一传入下肢神经递送所述第一电刺激和通过所述第二周围神经效应器向所述第二传入下肢神经递送所述第二电刺激,以通过修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路并调节交感神经和副交感神经活动来减少泌尿症状,

其中所述装置不被配置用于植入所述患者内,

其中所述第一电刺激和所述第二电刺激都包括短阵快速脉冲刺激。

2. 权利要求1所述的可穿戴装置,其中所述短阵快速脉冲刺激包括 θ 短阵快速脉冲刺激。

3. 权利要求1所述的可穿戴装置,其中所述短阵快速脉冲刺激包括连续性 θ 短阵快速脉冲刺激。

4. 权利要求1所述的可穿戴装置,其中所述短阵快速脉冲刺激包括间歇性 θ 短阵快速脉冲刺激。

5. 权利要求4所述的可穿戴装置,其中间歇性 θ 短阵快速脉冲刺激包括居间性 θ 短阵快速脉冲刺激。

6. 权利要求1所述的可穿戴装置,其中所述第一周围神经效应器不物理连接至所述第二周围神经效应器。

7. 权利要求1所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激对所述第一传入下肢神经是刺激的。

8. 权利要求1所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激对所述第一传入下肢神经是抑制的。

9. 权利要求1所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激对所述第一传入下肢神经是刺激的,而所述第二电刺激对所述第二传入下肢神经是抑制的。

10. 权利要求1所述的可穿戴装置,其中所述装置进一步被配置以在递送所述第一电刺激之前递送启动电神经刺激,其中所述启动电神经刺激是非0短阵快速脉冲刺激。

11. 权利要求1所述的可穿戴装置,其中所述装置进一步被配置以使到达所述第一传入下肢神经的所述第一电刺激与到达所述第二传入下肢神经的第二电刺激交替。

12. 权利要求1-11中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括实时反馈信息。

13. 权利要求1-11中任一项所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激具有约5Hz和约30Hz之间的频率。

14. 权利要求1-11中任一项所述的可穿戴装置,其中所述第二电刺激具有约10Hz和约20Hz之间的频率。

15. 权利要求1-11中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括所述患者的自主神经系统活动。

16. 权利要求1-11中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括心率变异性。

17. 权利要求1-11中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括关于所述患者的夜尿症事件的信息。

18. 权利要求1-11中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括关于患者睡眠状态的信息。

19. 用于治疗患者中的泌尿症状的可穿戴系统,所述系统包括:

被配置以可操作地彼此通信的第一控制器和第二控制器,所述第一控制器和所述第二控制器彼此不物理通信;

第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节与膀胱功能相关的第一传入神经通路的至少一个刺激电极;

其中所述第一传入神经通路是以下中的至少一种:

隐神经,

胫神经,和

腓神经;

第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节与膀胱功能相关的第二传入神经通路的至少一个刺激电极,其中所述第二传入神经通路是以下中的至少一种:

胫神经,

隐神经,和

腓神经;以及

被配置以提供反馈信息的至少一个输入源;

其中所述第一控制器和所述第二控制器各自包括处理器和存储器,用于从所述至少一个输入源接收反馈信息,当所述处理器执行所述反馈信息时,使所述系统:

至少部分地基于所述反馈信息调整第一电刺激的一个或多个参数;

至少部分地基于所述反馈信息,独立于所述第一电刺激调整第二电刺激的一个或多个参数;

通过所述第一周围神经效应器向所述第一传入神经通路递送所述第一电刺激,以通过

修改与膀胱功能有关的第一大脑或脊髓自主反馈回路来减少泌尿症状;和

通过所述第二周围神经效应器向所述第二传入神经通路递送所述第二电刺激,以通过修改与膀胱功能有关的第二大脑或脊髓自主反馈回路来减少泌尿症状,

其中调整所述第一电刺激和所述第二电刺激的一个或多个参数有助于平衡交感神经和副交感神经系统活动,

其中所述第一电刺激和所述第二电刺激都包括短阵快速脉冲刺激,

其中所述系统不被配置用于植入所述患者内。

20. 用于对第一传入下肢神经和第二传入下肢神经进行双重经皮刺激并且用于治疗患者中的泌尿症状的可穿戴装置,所述装置包括:

控制器;

第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节所述第一传入下肢神经的至少一个刺激电极,其中所述第一传入下肢神经是以下中的至少一种:

隐神经,

胫神经,和

腓神经;

第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节所述第二传入下肢神经的至少一个刺激电极,其中所述第二传入下肢神经是以下中的至少一种:

隐神经,

胫神经,和

腓神经;以及

被配置以提供反馈信息的至少一个生物学传感器或数据输入源,所述反馈信息包括自主神经系统活动,包括所述患者的心率变异性信息和皮肤电活动信息两者;

其中所述控制器包括处理器和存储器,用于从所述至少一个生物学传感器接收所述反馈信息,当所述处理器执行所述反馈信息时,使所述装置:

至少部分地基于所述反馈信息调整第一电刺激和第二电刺激的一个或多个参数;和

通过所述第一周围神经效应器向所述第一传入下肢神经递送所述第一电刺激和通过所述第二周围神经效应器向所述第二传入下肢神经递送所述第二电刺激,以通过修改与膀胱功能有关的大脑或脊髓自主反馈回路并平衡交感神经和副交感神经活动来减少泌尿症状,

其中所述装置不被配置用于植入所述患者内。

21. 权利要求20所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激和所述第二电刺激都包括短阵快速脉冲刺激。

22. 权利要求21所述的可穿戴装置,其中所述短阵快速脉冲刺激包括连续性 θ 短阵快速脉冲刺激。

23. 权利要求20或22所述的可穿戴装置,其中所述第一周围神经效应器不物理连接至所述第二周围神经效应器。

24. 权利要求20或22所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激对所述第一传入下肢神经是刺激的。

25. 权利要求20或22所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激对所述第一传入下肢神

经是抑制的。

26. 权利要求20或22所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激对所述第一传入下肢神经是刺激的,而所述第二电刺激对所述第二传入下肢神经是抑制的。

27. 权利要求20-22中任一项所述的可穿戴装置,其中所述装置进一步被配置以在递送所述第一电刺激之前递送启动电神经刺激,其中所述启动电神经刺激是非 θ 短阵快速脉冲刺激。

28. 权利要求20-22中任一项所述的可穿戴装置,其中所述装置进一步被配置以使到达所述第一传入下肢神经的所述第一电刺激与到达所述第二传入下肢神经的所述第二电刺激交替。

29. 权利要求20-22中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括实时反馈信息。

30. 权利要求20-22中任一项所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激具有约5Hz和约30Hz之间的频率。

31. 权利要求20-22中任一项所述的可穿戴装置,其中所述第二电刺激具有约10Hz和约20Hz之间的频率。

32. 权利要求20-22中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括关于所述患者的夜尿症事件的信息。

33. 权利要求20-22中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括关于患者睡眠状态的信息。

34. 用于对第一传入下肢神经进行经皮刺激以治疗患者中的泌尿症状的可穿戴装置,所述装置包括:

控制器;

第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节所述第一传入下肢神经的至少一个刺激电极;

刺激器,其被配置以通过所述第一周围神经效应器向所述第一传入下肢神经递送第一电刺激,以通过修改与膀胱功能有关的大脑或脊髓自主反馈回路并平衡交感神经和副交感神经活动来减少泌尿症状;和

被配置以提供反馈信息的至少一个生物医学传感器或数据输入源;

其中所述装置不被配置用于植入所述患者内,

其中所述第一电刺激包括短阵快速脉冲刺激,和

其中所述控制器包括处理器和存储器,用于从所述至少一个生物医学传感器接收所述反馈信息,当所述处理器执行所述反馈信息时,使所述装置至少部分地基于所述反馈信息调整所述第一电刺激的一个或多个参数。

35. 权利要求34所述的可穿戴装置,其中所述短阵快速脉冲刺激包括 α 、 δ 、或 θ 短阵快速脉冲刺激。

36. 权利要求34-35中任一项所述的可穿戴装置,其中所述短阵快速脉冲刺激包括 θ 短阵快速脉冲刺激。

37. 权利要求34-35中任一项所述的可穿戴装置,其中所述短阵快速脉冲刺激包括间歇性、居间性、或连续性 θ 短阵快速脉冲刺激。

38. 权利要求34-35中任一项所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激包括在第一低预定值至第二高预定值的范围内调节的刺激参数,其中所述刺激参数选自脉冲宽度、频率和振幅。

39. 权利要求34-35中任一项所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激对所述第一传入下肢神经是刺激的。

40. 权利要求34-35中任一项所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激对所述第一传入下肢神经是抑制的。

41. 权利要求34-35中任一项所述的可穿戴装置,其中所述装置进一步被配置以在递送所述第一电刺激之前递送启动电神经刺激,其中所述启动电神经刺激是非 θ 短阵快速脉冲刺激。

42. 权利要求34所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括实时反馈信息。

43. 权利要求34-35和42中任一项所述的可穿戴装置,其中所述第一电刺激具有约5Hz和约30Hz之间的频率。

44. 权利要求34-35和42中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括所述患者的自主神经系统活动。

45. 权利要求34-35和42中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括心率变异性。

46. 权利要求34-35和42中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括关于所述患者的夜尿症事件的信息。

47. 权利要求34-35和42中任一项所述的可穿戴装置,其中所述反馈信息包括关于患者睡眠状态的信息。

48. 用于治疗患者中的泌尿症状的可穿戴系统,所述系统包括:

第一控制器和第二控制器,其被配置以可操作地彼此通信,所述第一控制器和所述第二控制器彼此不物理通信;

与所述第一控制器可操作地连接的第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节与膀胱功能相关的第一传入神经通路的至少一个刺激电极;和

与所述第二控制器可操作地连接的第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节所述与膀胱功能相关的第二传入神经通路的至少一个刺激电极;

其中所述第二传入神经通路与所述第一传入神经通路不同,

被配置以提供反馈信息的至少一个生物学传感器或数据输入源;

与所述第一控制器可操作地连接的第一刺激器,所述第一刺激器被配置以通过所述第一周围神经效应器向所述第一传入神经通路递送第一电刺激,以通过修改与膀胱功能有关的第一大脑或脊髓自主反馈回路来减少泌尿症状,其中所述第一控制器被配置以基于从所述至少一个生物学传感器或数据输入源接收的所述反馈信息调整所述第一电刺激的一个或多个参数;

与所述第二控制器可操作地连接的第二刺激器,所述第二刺激器被配置以通过所述第二周围神经效应器向所述第二传入神经通路递送第二电刺激,以通过修改与膀胱功能有关的所述第一大脑或脊髓自主反馈回路来减少泌尿症状,其中所述第二控制器被配置以基于从所述至少一个生物学传感器或数据输入源接收的所述反馈信息调整所述第二电刺激

的一个或多个参数；

其中调整所述第一电刺激和所述第二电刺激的一个或多个参数有助于平衡交感神经和副交感神经系统活动，

其中所述第一电刺激和所述第二电刺激都包括短阵快速脉冲刺激。

49. 权利要求48所述的可穿戴系统，其中所述第一控制器和所述第二控制器各自包括处理器和存储器，用于从所述至少一个生物医学传感器或数据输入源接收所述反馈信息，当所述处理器执行所述反馈信息时，使所述可穿戴系统：

至少部分地基于所述反馈信息调整所述第一电刺激的一个或多个参数；和

至少部分地基于所述反馈信息，独立于所述第一电刺激调整所述第二电刺激的一个或多个参数。

50. 权利要求48-49中任一项所述的可穿戴系统，其中所述至少一个生物医学传感器或数据输入源包括至少一个生物医学传感器。

51. 权利要求48-49中任一项所述的可穿戴系统，其中所述反馈信息包括所述患者的自主神经系统活动。

52. 权利要求48-49中任一项所述的可穿戴系统，其中所述反馈信息包括所述患者的心率变异性信息。

53. 权利要求48-49中任一项所述的可穿戴系统，其中所述反馈信息包括关于所述患者的夜尿症事件的信息。

54. 权利要求48-49中任一项所述的可穿戴系统，其中所述反馈信息包括关于患者睡眠状态的信息。

55. 权利要求48-49中任一项所述的可穿戴系统，其中所述反馈信息包括关于患者的眨眼反射的信息。

用于治疗与膀胱过度活动症相关的疾病的周围神经调节系统、方法和装置

[0001] 引用并入

[0002] 本申请作为非临时申请,根据35U.S.C.119(e)要求保护2017年4月3日提交的美国临时申请号62/481,006和2017年7月18日提交的美国临时申请号62/534,074(两者均通过引用以其全部内容并入)的权益。本申请还涉及2017年1月20日提交的PCT申请号PCT/US2017/014431,其作为非临时申请,根据35U.S.C.§119(e)要求保护2016年1月21日提交的美国临时申请号62/281,606、2016年6月20日提交的美国临时申请号62/352,462、和2016年7月21日提交的美国临时申请号(每一个均特此通过引用以其全部内容并入)的权益。

背景技术

发明领域

[0003] 本发明在一些方面上涉及用于治疗膀胱过度活动症(overactive bladder)和相关病况的系统和方法。

[0004] 相关技术的描述

[0005] 膀胱过度活动症(OAB)是一种常见的、影响男性和女性的泌尿综合症,患病率预计为人口的16%。在六个国家(加拿大、德国、意大利、西班牙、瑞典和英国),OAB的年总费用负担预计高达39亿美元。膀胱过度活动症的症状包括无法控制的立即(被称为紧迫)排尿的欲望,随之而来的可能有或者可能没有尿液非自愿流失(尿失禁)、白天排尿频率增加、和/或由于紧迫感而从睡眠中醒来的频率增加,又被称为夜尿症。夜尿症是一种医学病况,其导致需要在夜间醒来两次、三次或更多次以进行排尿。下尿路(LUT)功能障碍可能是各种非神经学或神经学原因继发的,包括中风、脊髓损伤、多发性硬化或神经退行性病况,例如帕金森病。膀胱过度活动症的标准医学治疗选择包括诸如限制流体摄入、定时排泄、或盆腔肌肉锻炼等行为策略,或向膀胱注射抗毒蕈碱药物或肉毒杆菌毒素等药理学疗法。然而,口服药物可能不完全有效,而且带来不良副作用的高风险,导致不耐受和频繁停药。需要有减少副作用的有效疗法。

发明内容

[0006] 在一些实施方式中,本文公开了用对隐神经和胫神经的双重经皮刺激来治疗患者中的泌尿症状的方法。方法在一些实施方式中可包括任意数量的以下项目:将第一周围神经效应器定位在患者的皮肤上,以刺激患者的隐神经;将第二周围神经效应器定位在患者的皮肤上,以刺激患者的胫神经;通过第一周围神经效应器,将第一电神经刺激信号经皮递送至隐神经;通过第二周围神经效应器,将第二电神经刺激信号经皮递送至胫神经;接收关于患者的自主神经系统活动的输入;和基于输入修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路,以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。在一些实施方式中,方法不利用任何可植入部件,并且只涉及经皮刺激。第一周围神经效应器和第二周围神经效应

器两者都可被定位在患者的膝盖近侧。第一电刺激信号可以不同于第二电刺激信号。第一电刺激信号可具有不同于第二电刺激信号的第二频率的第一频率。第一电刺激信号可具有不同于第二电刺激信号的振幅。第一或第二频率可以是,例如,约10Hz至约20Hz。第一或第二频率可以是,例如,约5Hz至约30Hz。接收关于患者的自主神经系统活动的输入可包括任意数量的以下项目:从测量患者的自主神经系统活动的传感器接收数据;从测量患者的心率变异性 (variability) 的传感器接收数据;从测量血液流动特性并且被布置在患者的膝盖近侧的血管近侧的光学传感器接收心率变异性数据;从测量患者的皮肤电反应的传感器接收数据;接收关于患者的泌尿症状的数据;和/或接收关于患者的夜尿症发作的数据。

[0007] 本文还公开了用于对隐神经和胫神经双重经皮刺激和用于治疗患者中的泌尿症状的可穿戴装置。在一些实施方式中,装置可包括任意数量的以下部件:控制器;第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节隐神经的至少一个刺激电极;第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节胫神经的至少一个刺激电极;和被配置以提供反馈信息的至少一个生物学传感器或数据输入源。控制器可包括处理器和存储器——用于从传感器接收反馈信息,当处理器执行反馈信息时,使装置至少部分地基于反馈信息调整第一电刺激和第二电刺激的一个或多个参数;和/或通过第一周围神经效应器将第一电刺激递送至隐神经和通过第二周围神经效应器将第二电刺激递送至胫神经,以通过修改与膀胱功能有关的大脑或脊髓自主反馈回路并平衡交感神经和副交感神经活动来减少泌尿症状。在一些实施方式中,装置不被配置用于植入患者体内。反馈信息可包括实时反馈信息。第一电刺激可具有例如约10Hz和约20Hz之间的频率。第二电刺激可具有例如约5Hz和约30Hz之间的频率。反馈信息可包括患者的自主神经系统活动。反馈信息可包括心率变异性。反馈信息还可包括关于患者的夜尿症事件的信息。反馈信息还可包括关于患者睡眠状态的信息。

[0008] 在一些实施方式中,本文公开了治疗患者中的泌尿症状的方法。方法可包括任意数量的以下项目:将第一电极相对于第一传入周围神经 (afferent peripheral nerve) 定位在皮肤表面上的第一位置;将第二电极相对于第二传入周围神经定位在皮肤表面上的第二位置;将第三电极定位在皮肤表面上与第一电极和第二电极间隔开的第三位置;通过第一电极将第一刺激递送至第一周围神经;和通过第二电极将第二刺激递送至第二周围神经。在一些实施方式中,第三电极是第一电极和第二电极的单公共回流电极 (其可被称为反电极或接地电极)。在一些实施方式中,第一电极、第二电极和第三电极被定位使得第一电极和第三电极之间的电场穿过第一传入周围神经,从而优先刺激第一传入周围神经,并且使得第二电极和第三电极之间的电场穿过第二传入周围神经,从而优先刺激第二传入周围神经。第一刺激和第二刺激可以修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路。在一些实施方式中,第一传入周围神经包括胫神经。在一些实施方式中,第二传入周围神经包括隐神经。症状可包括,例如,膀胱过度活动症、夜尿症、尿急、尿失禁、和/或尿频。在一些实施方式中,第一电极、第二电极和第三电极都被连接在可穿戴装置上并定位在患者的膝盖、踝、和/或脚的近侧和远侧的小腿 (calf) 上。

[0009] 在一些实施方式中,本文公开了治疗患者中的泌尿症状的方法。方法可包括任意数量的以下项目:将包括阳极和阴极的第一电极对相对于第一周围神经定位在皮肤表面上的第一位置;将包括阳极和阴极的第二电极对相对于第二周围神经定位在皮肤表面上的第

二位置;通过第一电极对将第一刺激递送至第一周围神经;和通过第二电极对将第二刺激递送至第二周围神经。在一些实施方式中,第一电极对和第二电极对被定位使得第一电极对之间的电场穿过第一周围神经,并且使得第二电极对之间的电场穿过第二周围神经。第一刺激和第二刺激可以修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路。

[0010] 本文还公开了治疗患者中的泌尿症状的系统,其在一些实施方式中可包括任意数量的以下项:可穿戴壳体,其被配置以定位在患者的膝盖或踝近侧的患者小腿上;第一电极,其被配置以相对于第一传入周围神经定位在皮肤表面上的第一位置;第二电极,其被配置以相对于第二传入周围神经定位在皮肤表面上的第二位置;第三电极,其被配置以定位在皮肤表面上与第一电极和第二电极间隔开的第三位置;控制器,其被配置以通过第一电极将第一刺激递送至第一周围神经;和通过第二电极将第二刺激递送至第二周围神经,以修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路。第三电极可以是第一电极和第二电极的单公共回流电极。第一电极、第二电极和第三电极可被配置以定位使得第一电极和第三电极之间的电场穿过第一传入周围神经,并且使得第二电极和第三电极之间的电场穿过第二传入周围神经。可穿戴壳体可被附接至第一电极、第二电极和第三电极中的每一个。在一些实施方式中,第一传入周围神经是胫神经,而第二传入周围神经是隐神经。

[0011] 本文还公开了治疗患者中的泌尿症状的系统,系统包括任意数量的以下项:第一电极对,其包括阳极和阴极,并且被配置以相对于第一传入周围神经定位在皮肤表面上的第一位置;第二电极对,其包括阳极和阴极,并且被配置以相对于第二传入周围神经定位在皮肤表面上的第二位置;控制器,其被配置以通过第一电极对将第一刺激递送至第一周围神经;和通过第二电极对将第二刺激递送至第二周围神经,以修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路。第一电极对和第二电极对可被配置以定位使得第一电极对之间的电场穿过第一周围神经,并且使得第二电极对之间的电场穿过第二周围神经。

[0012] 在一些实施方式中,本文公开了用于治疗患者中的泌尿症状的可穿戴装置。装置可包括任意数量的以下项:控制器;第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节与膀胱功能相关的第一传入神经通路的至少一个刺激电极;和第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节与膀胱功能相关的第二传入神经通路的至少一个刺激电极;和被配置以提供反馈信息的至少一个输入源。控制器可包括处理器和存储器——用于从输入源接收实时反馈信息,当处理器执行实时反馈信息时,使装置至少部分地基于反馈信息调整第一电刺激的一个或多个参数;至少部分地基于反馈信息,独立于第一电刺激使装置调整第二电刺激的一个或多个参数;通过第一周围神经效应器将第一电刺激递送至第一传入神经通路,以通过修改与膀胱功能有关的第一大脑或脊髓自主反馈回路来减少泌尿症状;和通过第二周围神经效应器将第二电刺激递送至第二传入神经通路,以通过修改与膀胱功能有关的第二大脑或脊髓自主反馈回路来减少泌尿症状。调整第一电刺激和第二电刺激的一个或多个参数可有助于平衡交感神经和副交感神经系统活动。

[0013] 在一些实施方式中,系统和方法可包括具有导电皮肤界面的可穿戴装置,导电皮肤界面由经皮表面刺激器来使下面 (underlying) 的神经兴奋。装置可针对一系列用户尺寸来设定尺寸,如在例如Rosenbluth等人的美国专利号9,452,287、Wong等人的PCT公开号W0 2015/187712、和PCT申请号PCT/US2016/037080 (每一个均通过引用以其全部内容并入) 所述的装置中刺激电极被定位以靶向适当的神经。

[0014] 在一些实施方式中,本发明描述了利用经皮感觉刺激以改善膀胱过度活动症和尿失禁的症状的可穿戴系统。在一些实施方式中,该系统的关键因素通过避免频繁的去诊所看医生以及使用通过皮肤胫神经调节或骶神经刺激的侵入性方面带来的不便,使得能够长期在家使用,以提高周围神经刺激的效力。一些实施方式可以有利地利用周围传入神经通路的经皮神经调节来非侵入性地影响与生理调节(如膀胱功能)相关的大脑或脊髓通路。

[0015] 可以很容易地融入个体生活中的可穿戴形式的长期周围神经刺激允许充分的活动性和易用性,可以提高尿神经调节的效力。但是,在家使用通过皮肤系统可能会给患者带来不便,并且在技术上也很困难。经皮神经调节是一种更适合在家使用的模态(形式, modality),但目前受到依赖长期日常使用需求的形状因素(form factor)的限制。此外,增加反应性和更频繁使用方面可以极大地提高此类长期使用装置的有效性和舒适性。

[0016] 周围神经刺激对膀胱功能的影响可仅在主动刺激期间发生,或者在刺激停止后可比刺激期长久。不同机制,如尿反射的调节或大脑或脊髓可塑性的诱导可能是造成这些实验和临床观察的原因。此外,刺激作用的发作可以急性发生(例如,在治疗期间、或紧随治疗发生),或者仅在若干刺激时段(疗程, sessions)后以慢性方式发生。例如,在每周刺激时段开始后,经皮胫神经和/或隐神经刺激对患者相关性结果的影响据估计可长达4-6周。根据潜在机制和有益效果的时间进程,刺激可需要以连续方式进行递送,如以骶神经刺激、以独立的预定时段(如每天一次)、或以按需、条件性方式。条件性刺激可根据患者控制,或者根据对非自愿逼尿肌收缩(involuntary detrusor contraction, IDC)(其是导致尿急症状或演变到坦率失禁(frunk incontinence)的原因)的自动检测来识别尿急的感觉。

[0017] 在动物和人体实验研究中,可以选择几种周围神经作为尿神经调节的目标,包括胫骨、阴部和生殖器背侧神经,已证明它们对膀胱功能具有急性和慢性影响。隐神经可以急剧降低膀胱的过度兴奋性。隐神经是支配小腿内侧(medial lower leg)上的皮肤的纯粹的感觉神经。它靠近皮肤表面,使其成为经皮刺激的有利目标。选择性刺激胫神经和隐神经可以减少膀胱过度活动症的症状。在一些实施方式中,本文公开了可穿戴装置,其用于在用户中通过对传入周围神经的经皮电刺激来引导诱导神经可塑性。装置可包括任意数量的以下项:控制器;第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节第一传入周围神经的至少一个刺激电极;和被配置以提供反馈信息的至少一个生物学传感器或数据输入源。控制器可包括处理器和存储器——用于从传感器接收反馈信息,当处理器执行反馈信息时,使装置至少部分地基于反馈信息调整第一电刺激的一个或多个参数;和/或通过第一周围神经效应器将第一电刺激递送至第一传入周围神经。第一电刺激可包括被配置以诱导神经可塑性的模式化的电刺激,如短阵快速脉冲(burst)(例如,θ短阵快速脉冲)电刺激。在一些实施方式中,刺激可以是连续性、间歇性、或居间性(intermediate)的θ短阵快速脉冲刺激。装置还可以被配置为在第一电刺激信号之前递送启动电神经刺激信号(priming electrical nerve stimulation signal),启动电神经刺激信号可以是非θ短阵快速脉冲刺激信号。装置可以进一步包括第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节第二传入周围神经的至少一个刺激电极,并且所述电极被配置以将第二电神经刺激信号经皮递送到用户的传入周围神经。信号可包括,例如,电学θ短阵快速脉冲刺激。本文还公开了用于治疗膀胱过度活动症的方法,其可包括评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一个,并确定对象中交感神经或副交感神经过度活动的存在;并且不受理论的限制,如果

存在异常交感神经活动,则以足以对膀胱过度活动症产生治疗效果的方式刺激隐神经;和/或如果存在异常副交感神经活动,则以足以对膀胱过度活动症产生治疗效果的方式刺激胫神经。在一些实施方式中,刺激仅包括电经皮刺激。刺激可包括抑制或使隐神经、胫神经、骶神经、腓神经或其它目标神经中任一个或两者的神经活动兴奋。对象的交感神经和副交感神经活动可包括通过如腕戴式装置来测量心率变异性(HRV)。其它参数(如心率和皮肤电活动)可另外测量或可选测量。HRV可于初始刺激之前和/或之后在膀胱充盈程序(如尿动力膀胱造影术)中测量。本文在一些实施方式中还公开了用于治疗膀胱过度活动症的方法,其可包括电刺激与膀胱功能相关的第一神经;评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一个,并确定对象中是否存在交感神经或副交感神经过度活动;评估膀胱过度活动症的症状学;和根据评估交感神经和副交感神经活动中的至少一个和膀胱过度活动症的症状学来调整电刺激。调整电刺激可包括,例如,识别患者中的交感神经或副交感神经过度活动并调整第一神经的刺激频率;和/或中止与膀胱功能相关的第一神经的电刺激;和开始与膀胱功能相关的第二神经的电刺激。在一些实施方式中,第一电刺激包括随机刺激参数,其包括脉冲宽度、频率和振幅中的一个或多个。

[0018] 在一些实施方式中,本文还公开了用对第一传入下肢神经和第二传入下肢神经的双重经皮刺激来治疗患者中的泌尿症状的方法。方法可包括任意数量的以下项目:将第一周围神经效应器定位在患者的皮肤上,以刺激患者的第一传入下肢神经;将第二周围神经效应器定位在患者的皮肤上,以刺激患者的第二传入下肢神经;通过第一周围神经效应器将第一电神经刺激信号经皮递送至第一传入下肢神经;通过第二周围神经效应器将第二电神经刺激信号经皮递送至第二传入下肢神经;接收关于患者的自主神经系统活动的输入;和基于输入修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路,以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。方法在一些情况下利用任何可植入部件或者不利用任何可植入部件。在一些实施方式中,方法涉及经皮刺激。第一电刺激信号和第二电刺激信号可包括短阵快速脉冲电刺激信号,其中短阵快速脉冲电刺激信号诱导神经可塑性。短阵快速脉冲刺激信号可包括,例如, α 、 δ 、或 θ 短阵快速脉冲刺激,例如,连续性、间歇性、或居间性 θ 短阵快速脉冲刺激。第一电刺激可包括在第一低预定值至第二高预定值的范围内调节的刺激参数,其中刺激参数选自脉冲宽度、频率和振幅。第一周围神经效应器可被物理连接,或者不被物理连接至第二周围神经效应器。第一电刺激信号对第一传入下肢周围神经可以是刺激或抑制的。在一些情况下,第一电刺激信号对第一传入下肢周围神经可以是刺激的,而第二电刺激信号对第二传入下肢周围神经可以是抑制的。方法还可包括在第一电刺激信号之前递送启动电神经刺激信号。启动电神经刺激信号可以是非 θ 短阵快速脉冲刺激信号。方法还可包括使到达第一传入下肢周围神经的第一电神经刺激信号与到达第二传入下肢周围神经的第二周围神经信号交替。第一传入下肢周围神经可以是例如隐神经和胫神经中的一个。方法可治疗各种病况,包括用户的膀胱过度活动症、夜尿症或压迫性尿失禁。方法还可包括递送大脑刺激以诱导大脑中的振荡活动;和使到达第一传入下肢周围神经的第一电神经刺激信号与大脑中的振荡活动同步。方法还可包括向大脑递送非侵入性经颅直流刺激或非侵入性经颅磁刺激;和使经颅刺激与到达第一传入下肢周围神经的第一电神经刺激信号同步。方法可进一步包括在第一电刺激信号之前递送启动刺激。递送启动刺激可包括向大脑递送非侵入性经颅直流刺激和/或非侵入性经颅磁刺激。第一周围神经效应器和第二周

围神经效应器都可被定位在患者的膝盖下方和/或在患者的踝上方。第一电刺激信号可与第二电刺激信号相同或不同。第一电刺激信号具有第一频率、脉冲宽度、振幅、和/或其它参数——不同于第二电刺激信号的第二参数。第一频率在一些情况下可以是约5Hz至约30Hz。第二频率在一些情况下可以是约10Hz至约20Hz。接收关于患者的自主神经系统活动的输入包括从测量患者的自主神经系统活动(如患者的心率变异性)的传感器接收数据。心率变异性数据可接收自测量血液流动特性并且布置在患者膝盖近侧的血管近侧的光学传感器。数据还可接收自测量患者的皮肤电反应的传感器。输入还可以是患者的泌尿症状,和/或患者的夜尿症发作。

[0019] 在一些实施方式中,还公开了用于对第一传入下肢神经和第二传入下肢神经进行双重经皮刺激和用于治疗患者中的泌尿症状的可穿戴装置。装置可包括以下中的任意项:控制器;第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节隐神经的至少一个刺激电极;第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节胫神经的至少一个刺激电极;和被配置以提供反馈信息的至少一个生物学传感器或数据输入源。控制器可包括处理器和存储器——用于从传感器接收反馈信息,当处理器执行反馈信息时,使装置:至少部分地基于反馈信息调整第一电刺激和第二电刺激的一个或多个参数;和/或通过第一周围神经效应器将第一电刺激递送至第一传入下肢神经和通过第二周围神经效应器将第二电刺激递送至第二传入下肢神经,以通过修改与膀胱功能有关的大脑或脊髓自主反馈回路并平衡交感神经和副交感神经活动来减少泌尿症状。装置可被配置用于植入患者内,或者在一些情况下可不被配置用于植入患者内。第一电刺激和第二电刺激都可包括短阵快速脉冲刺激,如,例如,连续性、间歇性、和/或居间性 θ 短阵快速脉冲刺激。第一周围神经效应器在一些情况下可不被物理连接至第二周围神经效应器。第一电刺激对第一传入下肢周围神经可以是刺激或抑制的。在一些情况下,第一电刺激信号对第一传入下肢周围神经是刺激的,而第二电刺激信号对第二传入下肢周围神经是抑制的。装置可进一步被配置以在递送第一电刺激之前递送启动电神经刺激,如非 θ 短阵快速脉冲刺激。装置还可进一步被配置以使到达第一传入下肢周围神经的第一电神经刺激信号与到达第二传入下肢周围神经的第二周围神经信号交替。反馈信息在一些情况下可以是实时反馈信息。第一电刺激可具有例如约5Hz和约30Hz之间的频率。第二电刺激可具有例如约10Hz和约20Hz之间的频率。反馈信息可包括任意数量的以下项目:患者的自主神经系统活动;心率变异性;患者的夜尿症事件;和/或关于患者睡眠状态的信息。

[0020] 在一些实施方式中,本文公开了用对第一传入下肢神经和第二传入下肢神经的双重经皮刺激来治疗患者中的泌尿症状的方法。方法可包括提供包括任意数量的本文公开的元件的可穿戴装置;将第一周围神经效应器定位在患者的皮肤上,以刺激患者的第一传入下肢神经;将第二周围神经效应器定位在患者的皮肤上,以刺激患者的第二传入下肢神经;通过第一周围神经效应器将第一电神经刺激信号经皮递送至隐神经;通过第二周围神经效应器将第二电神经刺激信号经皮递送至胫神经;接收关于患者的自主神经系统活动的输入;和基于输入修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路,以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。在一些实施方式中,方法不利用任何可植入部件,并且只涉及经皮刺激。第一电刺激信号和第二电刺激信号可包括短阵快速脉冲电刺激信号,其中短阵快速脉冲电刺激信号诱导神经可塑性。在一些实施方式中,使用包括任意数量的本文

公开的部件的装置可基于输入来修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路,以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动并诱导患者中的神经可塑性。

[0021] 本文还公开了用于治疗患者中的泌尿症状的可穿戴系统。装置可包括任意数量的以下项:被配置以可操作地彼此通信的第一控制器和第二控制器,第一控制器和第二控制器彼此不物理通信;第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节与膀胱功能相关的第一传入神经通路的至少一个刺激电极;第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节与膀胱功能相关的第二传入神经通路的至少一个刺激电极;和被配置以提供反馈信息的至少一个输入源。第一控制器和第二控制器每一个都可包括处理器和存储器——用于从输入源接收实时反馈信息,当处理器执行实时反馈信息时,使装置:至少部分地基于反馈信息调整第一电刺激的一个或多个参数;至少部分地基于反馈信息,独立于第一电刺激调整第二电刺激的一个或多个参数;通过第一周围神经效应器将第一电刺激递送至第一传入神经通路,以通过修改与膀胱功能有关的第一大脑或脊髓自主反馈回路来减少泌尿症状;和/或通过第二周围神经效应器将第二电刺激递送至第二传入神经通路,以通过修改与膀胱功能有关的第二大脑或脊髓自主反馈回路来减少泌尿症状。调整第一电刺激和第二电刺激的一个或多个参数可有助于平衡交感神经和副交感神经系统活动。第一电刺激和第二电刺激都可包括短阵快速脉冲刺激。

[0022] 在一些实施方式中,本文还公开了用对第一传入下肢神经和第二传入下肢神经的双重经皮刺激来治疗患者中的泌尿症状的方法。方法可包括任意数量的以下项目:将第一周围神经效应器定位在患者的皮肤上,以刺激患者的第一传入下肢神经;将第二周围神经效应器定位在患者的皮肤上,以刺激患者的第二传入下肢神经;通过第一周围神经效应器将第一电神经刺激信号经皮递送至第一传入下肢神经;通过第二周围神经效应器将第二电神经刺激信号经皮递送至第二传入下肢神经;接收关于患者的自主神经系统活动的输入,其中输入包括患者的心率变异性和皮肤电活动两者;和基于输入修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路,以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。心率变异性和皮肤电活动输入可接收自患者上的腕戴式装置、患者的下肢上的装置、来自耳戴式(ear-worn)装置、或其它部位。第一电刺激和第二电刺激都可包括短阵快速脉冲刺激,如,例如,连续性、间歇性、和/或居间性 θ 短阵快速脉冲刺激。第一周围神经效应器在一些情况下可不被物理连接至第二周围神经效应器。第一电刺激对第一传入下肢周围神经可以是刺激或抑制的。在一些情况下,第一电刺激信号对第一传入下肢周围神经是刺激的,而第二电刺激信号对第二传入下肢周围神经是抑制的。装置可进一步被配置以在递送第一电刺激之前递送启动电神经刺激,如非 θ 短阵快速脉冲刺激。装置还可被进一步被配置以使到达第一传入下肢周围神经的第一电神经刺激信号与到达第二传入下肢周围神经的第二周围神经信号交替。反馈信息在一些情况下可以是实时反馈信息。第一电刺激可具有例如约5Hz和约30Hz之间的频率。第二电刺激可具有例如约10Hz和约20Hz之间的频率。反馈信息可包括任意数量的以下项:患者的自主神经系统活动;心率变异性;患者的夜尿症事件;和/或关于患者睡眠状态的信息。

[0023] 在一些实施方式中,本文还公开了用于对第一传入下肢神经和第二传入下肢神经进行双重经皮刺激和用于治疗患者中的泌尿症状的可穿戴装置。装置可包括控制器;第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节第一传入下肢神经的至少一个刺激电

极;第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节第二传入下肢神经的至少一个刺激电极;和被配置以提供反馈信息的至少一个生物学传感器或数据输入源,反馈信息包括自主神经系统活动,其包括患者的心率变异性信息和皮肤电活动信息两种。控制器可包括处理器和存储器——用于从传感器接收反馈信息,当处理器执行反馈信息时,使装置至少部分地基于反馈信息调整第一电刺激和第二电刺激的一个或多个参数;和/或通过第一周围神经效应器将第一电刺激递送至第一传入下肢神经和通过第二周围神经效应器将第二电刺激递送至第二传入下肢神经,以通过修改与膀胱功能有关的大脑或脊髓自主反馈回路并平衡交感神经和副交感神经活动来减少泌尿症状。装置可被配置用于植入患者内。第一电刺激和第二电刺激都可包括短阵快速脉冲刺激,如,例如,连续性、间歇性、和/或居间性 θ 短阵快速脉冲刺激。第一周围神经效应器在一些情况下可不被物理连接至第二周围神经效应器。第一电刺激对第一传入下肢周围神经可以是刺激或抑制的。在一些情况下,第一电刺激信号对第一传入下肢周围神经是刺激的,而第二电刺激信号对第二传入下肢周围神经是抑制的。装置可进一步被配置以在递送第一电刺激之前递送启动电神经刺激,如非 θ 短阵快速脉冲刺激。装置还可被进一步被配置以使到达第一传入下肢周围神经的第一电神经刺激信号与到达第二传入下肢周围神经的第二周围神经信号交替。反馈信息在一些情况下可以是实时反馈信息。第一电刺激可具有例如约5Hz和约30Hz之间的频率。第二电刺激可具有例如约10Hz和约20Hz之间的频率。反馈信息可包括任意数量的以下项目:患者的自主神经系统活动;心率变异性;患者的夜尿症事件;和/或关于患者睡眠状态的信息。

[0024] 本文在一些实施方式中还公开了用对第一传入下肢神经和第二传入下肢神经的双重刺激来治疗患者中的泌尿症状的方法。方法可包括以下中的任意项目:将第一周围神经效应器定位在患者上,以刺激患者的第一传入下肢神经;将第二周围神经效应器定位在患者上,以刺激患者的第二传入下肢神经;通过第一周围神经效应器将第一电神经刺激信号递送至第一传入下肢神经;通过第二周围神经效应器将第二电神经刺激信号递送至第二传入下肢神经;接收关于患者的自主神经系统活动的输入;和基于输入修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路,以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。在一些实施方式中,第一电刺激信号和第二电刺激信号包括短阵快速脉冲电刺激信号。短阵快速脉冲电刺激信号可诱导神经可塑性。

[0025] 本文在一些实施方式中还公开了用于治疗膀胱过度活动症的方法。方法可包括以下中的任意项目:评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一个,并确定对象中交感神经或副交感神经过度活动的存在;只要异常交感神经活动存在,就以足以对膀胱过度活动症具有治疗效果的方式刺激第一下肢传入神经;和只要异常副交感神经活动存在,就以足以对膀胱过度活动症具有治疗效果的方式刺激第二下肢传入神经。在一些情况下,刺激可仅包括电经皮刺激。刺激可涉及使第一下肢传入神经或第二下肢传入神经的神经活动兴奋和/或对其抑制。在一些实施方式中,第二下肢传入神经可关于第一下肢传入神经处于不同的(例如,对侧)肢体。如果异常交感神经活动和异常副交感神经活动之一或两者存在,则刺激可涉及使第一下肢传入神经或第二下肢传入神经的神经活动兴奋。评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一个可包括如经由腕戴式或其它装置来测量对象中的HRV。方法还可包括测量对象中的心率和/或皮肤电活动。可在例如尿动力膀胱造影术的膀胱充盈程序中测量HRV,其可在初始刺激之前或之后进行。

[0026] 本文还公开了用于治疗膀胱过度活动症的方法,其包括任意数量的以下项目:电刺激与膀胱功能相关的第一神经;评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一个并确定对象中是否存在交感神经或副交感神经过度活动;评估膀胱过度活动症的症状学;和/或基于评估交感神经和副交感神经活动中的至少一个和膀胱过度活动症的症状学来调整电刺激。调整电刺激可包括识别患者中的交感神经或副交感神经过度活动;中止与膀胱功能相关的第一神经的电刺激;和/或开始与膀胱功能相关的第二神经的电刺激。第一和/或第二神经可以是例如隐神经、胫神经、骶神经、腓神经、或骶神经。刺激可包括,例如,仅电经皮刺激。评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一个可包括如经由腕戴式装置来测量对象中的HRV。方法还可包括测量对象中的心率和/或皮肤电活动。可在例如尿动力膀胱造影术的膀胱充盈程序期间测量HRV,其可在初始刺激之前或之后进行。

[0027] 本文公开了经皮刺激传入下肢神经来治疗患者中的泌尿症状的方法。方法可包括,例如,将第一周围神经效应器定位在患者的皮肤上,以刺激患者的传入下肢神经;通过第一周围神经效应器将第一电神经刺激信号经皮递送至传入下肢神经;接收关于患者的自主神经系统活动的输入;和基于输入修改与膀胱功能有关的至少一个大脑或脊髓自主反馈回路,以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。方法在一些情况下可以不利用任何可植入部件,并且只涉及经皮刺激。第一电刺激信号可包括可诱导神经可塑性的短阵快速脉冲电刺激信号。

[0028] 在一些实施方式中,刺激可以是连续性、间歇性、或居间性的 θ 短阵快速脉冲刺激。装置还可被配置以在第一电刺激信号之前递送启动电神经刺激信号,其可以是非 θ 短阵快速脉冲刺激信号。装置可进一步包括第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节第二传入周围神经的至少一个刺激电极,并所述电极被配置以将第二电神经刺激信号经皮递送至用户的传入周围神经。信号可包括,例如,电学 θ 短阵快速脉冲刺激。本文还公开了用于治疗膀胱过度活动症的方法,其可包括评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一个并确定对象中交感神经或副交感神经过度活动的存在;和如果异常交感神经活动存在,就以足以对膀胱过度活动症具有治疗效果的方式刺激隐神经;和/或如果异常副交感神经活动存在,就以足以对膀胱过度活动症具有治疗效果的方式刺激胫神经。在一些实施方式中,刺激包括仅电经皮刺激。刺激可包括抑制隐神经、胫神经、或者其它目标神经中的任一个或两者的神经活动或使其兴奋。对象的交感神经和副交感神经活动可包括如经由腕戴式装置来测量HRV。其它参数(如心率和皮肤电活动)可以另外测量或可选测量。可在初始刺激之前和/或之后,在诸如尿动力膀胱造影术的膀胱充盈程序期间测量HRV。本文在一些实施方式中还公开了用于治疗膀胱过度活动症的方法,其可包括电刺激与膀胱功能相关的第一神经;评估对象的交感神经和副交感神经活动中的至少一个并确定对象中是否存在交感神经或副交感神经过度活动;评估膀胱过度活动症的症状学;和基于评估交感神经和副交感神经活动中的至少一个和膀胱过度活动症的症状学来调整电刺激。调整电刺激可包括,例如,识别患者中的交感神经或副交感神经过度活动,并调整第一神经的刺激频率;和/或中止与膀胱功能相关的第一神经的电刺激;和开始与膀胱功能相关的第二神经的电刺激。在一些实施方式中,方法还可包括向大脑递送非侵入性经颅直流刺激或非侵入性经颅磁刺激;和使经颅刺激与到达第一传入下肢周围神经的第一电神经刺激信号同步,和/或在第一电刺激信号之前递送启动刺激,包括向大脑递送非侵入性经颅直流刺激或非侵入性经

颅磁刺激。第一周围神经效应器可被定位在患者的膝盖下方,但又在患者的踝上方。接收关于患者的自主神经系统活动的输入可包括,例如,从测量患者的自主神经系统活动、心率变异性、活动(例如,花费的步数和/或行走的距离)和/或皮肤电反应的传感器接收数据。心率变异性数据可接收自测量血液流动特性并布置在患者膝盖近侧的血管的近侧的光学传感器。输入还可包括关于患者的泌尿症状、活动、和/或夜尿症发作的数据。

[0029] 在一些实施方式中,本文公开了用于经皮刺激第一传入下肢神经以治疗患者中的泌尿症状的可穿戴装置。装置可包括控制器;第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节第一传入下肢神经的至少一个刺激电极;和刺激器,其被配置以通过第一周围神经效应器将第一电刺激递送至第一传入下肢神经,以通过修改与膀胱功能有关的大脑或脊髓自主反馈回路并平衡交感神经和副交感神经活动来减少泌尿症状。装置在一些实施方式中不被配置用于植入患者内。第一电刺激可包括短阵快速脉冲刺激,如 α 、 δ 、或 θ 短阵快速脉冲刺激,例如,间歇性、居间性、和/或连续性的 θ 短阵快速脉冲刺激。装置还可包括被配置以提供反馈信息的一个或多个生物学传感器或数据输入源。控制器可包括处理器和存储器——用于从传感器接收反馈信息,当处理器执行反馈信息时,使装置至少部分地基于反馈信息调整第一电刺激的一个或多个参数。第一电刺激可包括在第一低预定值至第二高预定值的范围内调节的刺激参数。刺激参数可包括以下中的一个或多个:例如,脉冲宽度、频率和振幅。第一电刺激对第一传入下肢周围神经可以是刺激或抑制的。装置可进一步被配置以在递送第一电刺激之前递送启动电神经刺激,如非 θ 短阵快速脉冲刺激。反馈信息可包括实时反馈信息。第一或第二电刺激可具有例如约5Hz和约30Hz之间的频率。反馈信息可包括患者的自主神经系统活动、心率变异性、夜尿症事件、和/或患者睡眠状态。

[0030] 在一些实施方式中,本文公开了用于治疗患者中的泌尿症状的可穿戴系统。装置可包括任意数量的以下项:被配置以可操作地彼此通信的第一控制器和第二控制器,第一控制器和第二控制器彼此不物理通信;第一周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节与膀胱功能相关的第一传入神经通路的至少一个刺激电极;第二周围神经效应器,其包括被配置以定位从而经皮调节与膀胱功能相关的第一传入神经通路的至少一个刺激电极;被配置以提供反馈信息的至少一个输入源;和/或刺激器,其被配置以通过第一周围神经效应器将第一电刺激递送至第一传入神经通路,以通过修改与膀胱功能有关的第一大脑或脊髓自主反馈回路来减少泌尿症状;和通过第二周围神经效应器将第二电刺激递送至第一传入神经通路,以通过修改与膀胱功能有关的第一大脑或脊髓自主反馈回路来减少泌尿症状。调整第一电刺激和第二电刺激的一个或多个参数可有助于平衡交感神经和副交感神经系统活动。第一电刺激和第二电刺激都可包括短阵快速脉冲刺激。第一控制器和第二控制器每一个都可包括处理器和存储器——用于从输入源接收实时反馈信息,当处理器执行实时反馈信息时,使装置至少部分地基于反馈信息调整第一电刺激的一个或多个参数,和/或至少部分地基于反馈信息,独立于第一电刺激调整第二电刺激的一个或多个参数。输入源可包括,例如,至少一个生物学传感器。反馈信息可包括,例如,患者的自主神经系统活动、患者的心率变异性信息、患者的夜尿症事件、患者睡眠状态、或患者眨眼反射。

附图说明

[0031] 图1示例了与膀胱功能相关的非限制性结构和通路。

- [0032] 图1A和1B示例了根据本发明的一些实施方式的刺激波形的实例。
- [0033] 图1C-1G示例了根据本发明一些实施方式的潜在穴位(针刺点, acupuncture points)的非限制性实例。
- [0034] 图2示意性示例了根据本发明的一些实施方式的并入刺激方案的流程图。
- [0035] 图2A示意性示例了具有多个刺激器壳体的刺激系统,刺激器壳体可包括或可操作地连接至具有电极和皮肤接触表面的贴片。
- [0036] 图2B示意性示例了三叉神经通路。
- [0037] 图3示例了根据本发明的一些实施方式的被配置以定位在膝盖近侧的小腿带刺激器。
- [0038] 图4A-4B示例了根据本发明的一些实施方式的踝刺激器。
- [0039] 图5A-5C示例了用于神经刺激的潜在的电极放置位置的非限制性实施方式。
- [0040] 图6-7示例了根据本发明的一些实施方式的具有粘性电极的刺激装置的视图。
- [0041] 图8示例了根据本发明的一些实施方式的附贴至患者的薄的、绷带样电极。
- [0042] 图9示例了末梢(distal)隐神经传感和/或刺激技术的实施方式。
- [0043] 图10示例了根据本发明的一些实施方式的包括壳体的刺激装置。
- [0044] 图10A示例了具有可单独寻址的元件的电极阵列的实施方式。
- [0045] 图10B示例了刺激系统的实施方式,刺激系统包括踝或其它期望的解剖学位置上的可穿戴装置以及目标神经周围的植入的刺激电极。
- [0046] 图11A-11E和12A示例了可被提供的靶向一个、两个、或更多个单独神经的周围神经刺激的系统和方法。
- [0047] 图12和13显示了根据本发明的一些实施方式的布置在可穿戴带(或套筒(sleeve))上(可以是周向或非周向的)并在踝、膝盖、腿、或其它身体部位周围穿戴的电极。
- [0048] 图14和15示例了具有可被配置以独立刺激多个神经的至少三个电极的刺激系统的实施方式。
- [0049] 图16A-16C示例了根据本发明的一些实施方式的关于隐神经刺激的临床数据。
- [0050] 图17A-17F示例了根据本发明的一些实施方式的关于胫神经刺激的临床数据。
- [0051] 图17G-17I示例了根据本发明一些实施方式的关于涉及用于治疗膀胱病症的刺激的治疗方法的流程图。
- [0052] 图17J-17K示例了根据本发明一些实施方式的关于膀胱过度活动症疗法的诊断、评估和开处方的流程图和图解。
- [0053] 图17L-17M示例了根据本发明一些实施方式的关于对象使用定制的膀胱过度活动症治疗用成套工具(treatment kit)的流程图和图解。
- [0054] 图18A示例了间歇性 θ 短阵快速脉冲刺激(iTBS)、连续性 θ 短阵快速脉冲刺激(cTBS)、和居间性 θ 短阵快速脉冲刺激(imTBS)的非限制性实例。
- [0055] 图18B和18C示例了改变时段间间隔的刺激时段的定时方面的两个潜在的非限制性变型。图18B示例了时段之间有10分钟间隔的两个刺激时段;图18C显示了时段之间有30分钟间隔的两个刺激时段。
- [0056] 图19示例了恰好在 θ 短阵快速脉冲刺激或其它周围神经刺激范例之前施加启动刺激时段以在中枢神经系统中诱导塑性效果的实施方式。该示例是启动刺激时段的单一实

例,因为启动方案在强度(例如,刺激振幅)、刺激频率、刺激的持续时间、和启动时段与刺激时段之间的持续时间间隔方面可以变化。

[0057] 图19A示例了结合周围神经的 θ 短阵快速脉冲刺激来施加非侵入性经颅刺激的系统的实施方式。在该实施方式中,经颅刺激器与周围神经刺激器无线通信。周围神经刺激器可在所示的下肢、或另外位置上。

具体实施方式

[0058] 如本文所用,术语“刺激”和“刺激器”通常是指向目标区域的神经组织递送信号、刺激或脉冲。这种刺激对神经元活动的影响术语上被称为“调节”,而为了简便,术语“刺激”和“调节”,及其变体在本文中有时可互换使用。向神经组织递送信号的效果可以是兴奋性的或抑制性的,并且可以赋予神经元活动的急性和/或长期变化。例如,“刺激”或“调节”神经组织的效果可包括以下一种或多种效果:(a)使神经元去极化,使得神经元发放(fire)动作电位,(b)使神经元超极化以抑制动作电位和任选地在超极化事件终止后的阳极断开激发(anode break excitation),(c)耗尽神经元离子存储以抑制发放动作电位,(d)改变感觉输入(包括本体感受),(e)影响肌肉收缩,(f)影响神经递质释放或摄取的变化,或(g)抑制发放。“感觉输入”是指将感觉信息传递到其它神经、脊髓、大脑、或中枢神经系统的受体、神经、和/或神经元。“本体感受”是指一个人对自己身体部位的相对位置的感觉或对自己身体部位的移动所作的努力。本体感受也可以称为躯体感觉、动觉、或触觉。“本体感受器”是向神经系统提供本体感受信息的感受器,并且包括肌肉、关节、韧带和肌腱中的拉伸感受器,以及对压力、温度、光和声音的感受器。“效应器”是装置调节目标神经的机构。例如,“效应器”可以是神经的电刺激或本体感受器的机械刺激。

[0059] “电刺激”是指将电信号施加于目标区域的软组织和神经。“云”是指使用实时协议(如互联网)对横跨所分布的装置的数据分析、显示、和与之交互的计算机通信的网络。

[0060] 用于控制泌尿症状的疗法的一些形式包括电神经调节,包括经皮(transcutaneous)和/或通过皮肤(percutaneous)周围神经刺激和/或植入性阴部或骶神经刺激。泌尿系统的神经调节在控制下尿道症状方面可以是高效的。尿反射的调节在一些实施方式中可以通过刺激腰骶传入通路来完成。骶神经调节可包括通过外科手术将植入物放置在S3骶骨孔的水平,并且可以是高效且持久的,但需要侵入性程序。刺激可以连续性地和开环(open-loop)地进行。骶刺激可导致脊椎或脊髓上水平的排尿反射的调节。尽管骶神经刺激被认为是相对持久的,但它具有侵入性和副作用,包括臀、下肢或骨盆疼痛、导线(lead)部位感染、和尿、肠或性功能方面的负面变化。装置相关的并发症包括电池故障、导线迁移、或效能丧失,需要修正或移去装置。

[0061] 在一些情况下,也可以利用间歇性胫神经刺激来实现膀胱功能障碍的调节。刺激的急性效果可包括膀胱测压测量(包括膀胱容量)的改善。可以例如每周以30分钟时段,使用通过皮肤针电极来进行刺激。由于刺激不是连续性的,因此可存在延滞效应(carry-over effect)。通过皮肤胫神经刺激的效果可以在例如12周后维持,但此后每个月都需要持续安排时段以维持效力。虽然尚不清楚脊髓反射或大脑网络是否是造成这种效果的原因,但是对胫神经的刺激可导致抑制膀胱活动的脊髓根L4-S3刺激。刺激期后,延滞效应的存在表明了脊髓或大脑水平的可塑性机制。

[0062] 一个、两个、或更多个目标靶神经的经皮刺激,例如,隐神经和/或胫神经刺激可以不同的成功水平来控制尿失禁症状。然而,在一些实施方式中,可优选经皮刺激。基于家庭的刺激的可行性受到装置形状因素和现有装置有限的编程可行性的限制。

[0063] 在一些实施方式中,胫神经和/或隐神经水平的更多连续性刺激可以潜在地提高针对如,例如,尿失禁的病况的周围神经刺激的效力。植入的通过皮肤胫神经刺激器可以是有效和安全的。一些实施方式可以使用例如约1kHz和约100kHz之间、1Hz和约100Hz之间、约1Hz和约50Hz之间、约5Hz和约30Hz之间、或约10Hz和20Hz之间的刺激频率持续特定的时间段:如在感觉或低感觉(sub-sensory)阈值处或者在患者可忍受的运动收缩阈值以下的情情况下约、至少约、或不超过约20、30、40、50或60分钟。在一些情况下,改变刺激的规律性和刺激波形的频率可以提高耐受性或效力。提高刺激频率可以更有效,但可能需要更长期的家用便携式系统才能提供整天的连续性经皮刺激。

[0064] 以在感觉阈值以下的强度或以高频率(例如,约1kHz至约100kHz之间)进行刺激可以避免与周围神经刺激有关的不适(刺痛、麻木、疼痛)。由于确切的电极位置,尺寸和表面接触对刺激水平和接收刺激的解剖结构产生很大影响,因此可需要针对每个患者甚至每个时段来校准感觉阈值。该校准可以通过用户手动设置刺激参数或以其它方式指示其感觉阈值来完成。另一可能的实施方式是让装置自动扫过一系列刺激参数,并且患者选择最舒适的一组参数值。另一可能的实施方式是让患者从一组先前选择的提供有效而舒适刺激的参数值中进行选择。

[0065] 在一些实施方式中,本文公开了周围神经刺激器以改善包括但不限于泌尿功能障碍的病况。刺激可以靶向与膀胱功能相关的一根、两根、三根或更多根神经。神经可包括例如胫神经或胫后神经(其可分支到内侧和外侧足底神经分支)以及跟骨神经。隐神经是股神经皮支。其它神经例如包括,例如阴部神经、骨盆神经、生殖器背神经(dorsal genital nerve)、肛门外括约肌神经、和生殖器背神经。在一些实施方式中,可以类似于通过皮肤胫神经刺激的方式但是以非侵入性且更长久的方式经皮刺激胫(例如,后胫)神经。在一些实施方式中,系统和方法仅包括经皮(transcutaneous)元件,而没有任何植入的和/或通过皮肤(percutaneous)组件。在一些实施方式中,待刺激的神经(一根或多根)仅是下肢周围传入神经,而不是脊神经。

[0066] 不受理论的限制,膀胱的自愿控制在很大程度上可由自主神经系统(ANS)介导。ANS保持平衡,这对于人体器官的正常运行很重要。例如,腹下神经(交感神经)和骨盆神经(副交感神经)既可有关膀胱充盈的信息传携至大脑,也可以共同作用来实现控制排尿的放松-收缩机制。图1示例了与膀胱功能有关的非限制性结构和通路。

[0067] 脑桥排尿中枢(PMC)的激活导致膀胱的副交感神经激活。这继而使膀胱中的肌肉收缩,并使尿道的肌肉松弛。当包括导水管周灰质(PAG)的CNS结构接收膀胱不再充盈的信号时,排尿指令停止。

[0068] 副交感神经和交感神经系统不适当的激活和抑制可导致膀胱充盈感、紧迫感、感觉上的不适、和/或不自愿的排尿。影响自主神经活动的周围刺激可用于调节或中断排尿反射回路,以纠正膀胱功能异常。这种调节可以通过例如刺激隐神经、胫神经、或两者的结合来实现。在一些实施方式中,系统和方法使用被设计为使异常网络移相(dephase)、覆盖(override)或模糊的刺激方案。在一些实施方式中,系统和方法使用被设计为恢复排尿反

射回路的交感神经和副交感神经活动平衡的刺激方案。有利地,某些实施方式利用对一根、两根或更多根周围神经的经皮传入刺激来调节与膀胱功能相关的大脑或脊髓通路、和/或刺激部位(一个或多个)远侧的器官或靶标。

[0069] 通常,交感神经纤维起源于脊髓的T11至L2节段,而副交感神经纤维起源于S2至S4脊髓节段。交感神经纤维行进穿过腹下神经和肠系膜下神经节,而副交感神经纤维在骨盆神经和丛中进行。在一些情况下,该副交感神经调节的有效频带可以位于例如10至20Hz的频带附近,而在一些情况下,交感神经调节的频带可以高达30Hz或低至5Hz。不受理论的限制,在一些情况下,较高的频率可带来舒适的益处,而较低的频率可带来更好的保留益处。

[0070] 在一些实施方式中,系统和方法涉及刺激参数,其包括频率和远侧肢体的表面上的空间选择性,以选择性地调节和平衡交感神经和副交感神经系统。

[0071] 不受理论的限制,第一目标神经(如隐神经)的刺激可以提供膀胱回路的交感调节。具体地,调节电刺激以使目标神经(例如,隐神经)中的大的有髓纤维兴奋,可以向腰丛提供躯体传入输入,从而经由腹下神经介导通往膀胱回路的交感神经输入。交感神经通过释放去甲肾上腺素使膀胱的逼尿肌松弛,从而激活 β 肾上腺素能受体,并通过激活 α 肾上腺素能受体使内在的尿道括约肌松弛。使膀胱松弛并使内在括约肌收缩,可以在膀胱循环的充盈和存储期间提供舒适。第二目标神经(例如,胫神经)的刺激可以提供膀胱回路的副交感神经调节。具体地,调节电刺激以使胫神经中大的有髓纤维兴奋,可以向骶丛(骶排尿中枢)提供躯体传入输入,从而通过释放胆碱能递质,经由骨盆神经来介导通向膀胱回路的副交感神经。也可存在从骨盆底的躯体传出神经(efferents)到尿道外括约肌的输入,并调节膀胱充盈的传入感觉。由于这些回路的广泛连接和基于回路的机制,在一些实施方式中,上述所有机制都可以调节对信号进行协调和定时的中枢皮层和脑桥排尿中枢。

[0072] 系统可以在一系列预先规定的程序上运行,所述程序改变刺激参数并且单独地或组合地靶向一根或多根神经,从而改善特定患者中的膀胱过度活动症的症状,例如不管它们的挑战主要是白天的尿急、夜间醒来(夜尿症)、还是失禁。可选地,系统可以关于多种参数呈闭环,所述参数包括:对象的症状史,包括夜间醒来事件,或机载装置或二级装置指示的手动输入式排尿(manually entered urination);膀胱或一般回路中的交感神经和副交感神经紧张的直接检测,包括HRV和皮肤电反应;和/或基于装置的先前使用的闭环。

[0073] 在一些实施方式中,神经刺激可与一种、两种或更多种膀胱过度活动症的药理学疗法协同结合,包括但不限于抗胆碱能药物(例如,奥昔布宁(oxybutynin)、托特罗定(tolterodine)、曲司氯铵(trospium)、达非那新(darifenacin)、索非那新(solifenancin)、和/或弗斯特罗定(fesoterodine))、 β -3肾上腺素能药物(例如,米拉贝隆(mirabegron))、解痉药(例如,黄酮哌酯(flavoxate))、和/或抗抑郁药物(例如,三环类抗抑郁药物,如地昔帕明(desipramine)或米帕明(imipramine))、激素(如雌激素和/或孕激素)、或肉毒杆菌毒素。

[0074] 长期、非侵入性刺激的使用可涉及以舒适的方式使感觉神经元兴奋的某些波形特性。所使用的刺激频率可以例如在约1Hz与约500Hz之间的范围内(如,例如,在约5Hz与约30Hz之间,如,在约10Hz与约20Hz之间)或在约1kHz与约100kHz之间,以优先影响适当的目标。在一些实施方式中,如图1A中示意性所示,波形可以是双相矩形的或电荷平衡的,以使对皮肤的刺激最小化。在一些实施方式中,波形也可以是不对称的,特别是在刺激例如在

2018年1月11日公布的PCT公开号WO 2018/009680(通过引用以其全部内容并入)中所描述的一根、两根、三根或更多根神经的情况下。在一些实施方式中,可以改变波形形状和上升边,以提高患者的舒适性和对治疗的耐受性。在一些实施方式中,如图1B所示,波形可包括在矩形信号内部携带的较高频率的正弦波。可以将反向波形之间的间隔调整为允许电荷平衡的值,同时允许第一波形的兴奋性作用不被第二波形立即消除(无效,negate),而是平衡界面处的电荷以减少皮肤刺激并改善舒适性。在一些情况下,0毫秒到300毫秒之间的间隔是有效的。可以调整波形振幅,使其在最小感觉阈值以上能够感知,但患者又非不能忍受。

[0075] 在一些实施方式中,效应器对于神经可以是兴奋性的。在其它实施方式中,效应器对于神经可以是抑制性的。在一些实施方式中,系统可用于在治疗的一些部分期间使神经兴奋并在治疗的其它部分期间抑制神经。

[0076] 在一些实施方式中,波形(包括本文所述的那些)可随时间修改,以使诸如习惯化的某些影响最小化。减少习惯化的一种方式是通过修改刺激的频率、脉冲宽度、振幅、或短阵快速脉冲模式。例如,随机化或伪随机化参数(如,例如,频率或脉冲宽度)可以减少习惯化。使用高斯分布进行随机化在一些情况下可以是有效的,并且可以用于诸如随机波形的波形中。减少习惯化的另一种方式是将频率降低到某个阈值以下,如,例如,人类不趋于习惯的某个阈值——不超过约60Hz、55Hz、50Hz、45Hz、或40Hz。

[0077] 改变诸如振幅的其它参数可以是提高波形舒适性的一种方式。例如,可以基于产生强烈的感官知觉和感觉异常而不引起运动收缩所必需的阈值来调整刺激的振幅。在一些实施方式中,对肌肉的刺激可导致不愉快的痉挛感觉。也可以在整个时段期间,根据人的位置或动作将该振幅调节为适当的舒适值。

[0078] 本文所述的刺激波形可以响应于系统中的不同输入,例如连续地施加到诸如胫神经和/或隐神经的目标神经,或者可以以适于施加各种持续时间的刺激的方式或通过调整刺激波形的特性(包括但不限于振幅、频率和脉冲宽度)来提供。在一些实施方式中,系统可包括闭环控制,利用由装置测量的一个或多个信号或由患者或医师输入到该装置中的反馈来调节刺激,以提高效力。信号或输入可包括例如任意数量的以下项:装置上随载的(on-board)或连接在数字生态系统中的传感器;评估自主神经功能、反射环完整性或兴奋性——利用心率变异性,测量肌肉交感神经活动(MSNA),和/或通过发送刺激信号并使用EMG测量响应来测量h反射。在一些实施方式中,信号或输入还可包括睡眠传感器组,其包括但不限于加速计、陀螺仪、基于红外线的运动传感器、和/或床垫下的压力传感器,以测量夜间运动作为夜尿症事件的量度。例如,患者可以在睡眠时穿戴刺激器,而作为即将到来的夜尿症事件的指示的夜间不安可以触发治疗。运动传感器组(例如,加速计、基于IR的运动传感器等)可对在某人感到紧迫感时通常可见的腿部快速往复运动进行测量。可以使用EEG带来测量不同的睡眠状态。患者和/或医师输入可以向装置或另一连接的装置提供关于治疗的有效性和/或满意度的反馈。并且,可以追踪刺激装置的使用;并且可以基于患者所呈现的症状或治疗的结果来改变特定的刺激程序(例如,一特定组的刺激参数)。

[0079] 在一些实施方式中,刺激器可以是具有传感器的系统的一部分,用以评估睡眠状态并基于穿戴者的睡眠状态来调节刺激。传感器可包括运动传感器(例如,人体穿戴的加速计和陀螺仪,或经由视频或红外进行的无线运动追踪)、温度传感器(用于测量人体温度)、床垫下的压力传感器(用于测量运动)、心率传感器(用于测量HRV)和其它传感器(用于测量

交感神经和副交感神经活动)、和/或EEG传感器(用于测量大脑活动),从而评估穿戴者的睡眠状态。例如,如果夜尿症事件在慢波睡眠期间发生,此时副交感神经活动可被升高,则调节刺激参数以影响副交感神经活动,而反之对于交感神经活动亦然。

[0080] 在一些实施方式中,可以出于短期益处来提供第一刺激频率,并且可以出于长期益处来提供与第一刺激频率不同(例如,更高或更低)的第二刺激频率。例如,在一些情况下,10Hz刺激可以提供短期益处,而20Hz刺激可以提供长期益处。作为一个实例,可以在用于急性疗法的治疗的初期(例如,3周)提供10Hz刺激,然后可以为了长期维持或病况治疗来提供20Hz刺激,反之亦然,这取决于所期望的临床结果。在一些实施方式中,特定的交感神经和/或副交感神经系统靶标和回路可以根据患者潜在的自主神经系统活动而被具体地靶向以向上或向下调节交感神经和/或副交感神经系统活动。在例如本文其它地方公开的直接或间接测量交感神经和/或副交感神经系统活动的数据和/或传感器的使用,可用作至硬件和/或软件控制器中的闭环反馈输入,以修改刺激参数(包括基于实时的情况)。

[0081] 在一些实施方式中,可以将治疗(例如,刺激)施加约,至少约或不超过约一天5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时或更长时间。在一些实施方式中,如在睡眠期间和/或在清醒时间期间对患者进行夜间治疗。根据所期望的临床结果,可以每天或每周、每隔一天、每三天、每周或以其它间隔重复治疗1、2、3、4、5或更多次。

[0082] 在一些实施方式中,响应性可取决于一天中的不同时间。例如,患者或医师(或算法)可以预先安排全天中不同的不定期(episodic)治疗时段,并且装置可以在一天中那些不同的时间提供治疗刺激。在一个实例中,在那一天中以规律或不规律的间隔,以与典型的排尿量有关的频率施加治疗。在夜尿症的治疗中,可以在一个人的睡眠期间将刺激定时为定期(periodic)间隔。在一些实施方式中,基于交感神经或副交感神经活动的自然昼夜模式来应用刺激方案以恢复自主神经调节异常。还可以以人为输入的或机器对前些天排尿事件的学习所预测的不规律间隔来进行治疗。在一些实施方式中,可以在早晨施加第一频率(例如,10Hz或20Hz)疗法实现白天急性时间的缓解,并且可以在睡前提供第二不同的较高或较低频率(例如,20Hz或10Hz)疗法实现较长的夜晚时间的缓解。

[0083] 在一些实施方式中,响应性可以取决于活动。例如在夜尿症中,诸如加速计或陀螺仪之类的运动传感器可以感测人是否在情绪波动(stirring),这可以指示期望的潜在性排尿。在此期间,装置可以打开以提供适当的刺激。在一些实施方式中,一旦完成排尿,装置就可以关闭。

[0084] 在一些实施方式中,刺激的响应性可取决于装置中容纳的一个、两个或更多个传感器,以收集、存储和分析关于穿戴者的生物学测量,包括但不限于运动(例如,加速计、陀螺仪、磁力计、弯曲传感器)、地面反作用力或脚压力(例如,力传感器或压力鞋垫)、肌肉活动(例如,EMG)、心血管测量(例如,心率、HRV)、皮肤电导率(例如,皮肤电导响应、皮肤电响应)、呼吸速率、皮肤温度和睡眠状态(例如,清醒、轻度睡眠、深度睡眠、REM)。使用标准的统计学分析技术(如逻辑回归或朴素贝叶斯分类器(Naïve Bayesian classifier)),可以对这些生物学测量进行分析,以评估穿戴者的活动状态,如久坐vs活动、应激水平和/或膀胱流量等,进而可以用来预测尿急性增加。

[0085] 交感神经和副交感神经活动可以通过几种方法来测量,包括微神经电图

(microneurography) (MSNA)、儿茶酚胺测试、心率、HRV、或皮肤电响应。HRV可以提供对身体内的自主神经活动快速且有效的估计 (approximation)。可以通过分析心跳之间的时间间隔 (也称为RR间隔) 来确定HRV。可以通过诸如胸带或手指传感器之类的记录装置来准确地捕获心率。连续的RR间隔之间的差可以提供一个人的心脏健康状况和自主神经活动的图像。总的来说,健康的的心脏在连续的RR间隔之间具有更大的可变性。这种心搏 (interbeat) 数据还可以用来表示个体的交感神经和副交感神经活动水平。通过频域分析,心跳频率可以分为不同的带。高频信号 (~0.15-0.4Hz) 几乎只能反映副交感神经活动,而低频信号 (~0.04-0.15Hz) 则可以表示交感神经和副交感神经活动的混合体。因此,取高频 (HF) 与低频 (LF) 信号之比可以得出一个人的交感神经紧张。在一些实施方式中,除了频域方法之外,HRV还可以例如在时域、几何域方法下进行分析。在一些实施方式中,增加的心率变异性可以表示增加的副交感神经响应和/或减少的交感神经响应。降低的心率变异性可表示降低的副交感神经响应和/或增加的交感神经响应。在一些实施方式中,系统可感测到HRV基于基线值 (或目标期望的HRV值) 增加或减少约或大于约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、75%、100%或更高,并因此执行一个、两个或更多个刺激模态参数的更改。在一些实施方式中,可以将一种、两种或更多种刺激模态配置为调节,如增加或减少对与交感神经和/或副交感神经系统相关的一根或多根神经 (例如,周围神经) 的刺激,并且可以通过感测副交感神经或交感神经紧张的增加或减少来确认对疗法的响应,包括但不限于HRV的增加或减少、HRV的高频含量变化以及HRV的高频与低频含量之比的变化。在一些实施方式中,可以通过利用LED光源和布置在装置中的光学传感器经脉搏体积描记术所测量的心率变异性进行频率分析来评估膀胱反射回路的副交感神经和交感神经活动的平衡,所述光学传感器测量由以膝盖周围的主要血管中的一条为目标的血流引起的光水平的波动,所述血管可包括以下中的一种或多种:股、腓、胫、胫后、胫前、和/或降膝动脉或静脉。

[0086] 在一些实施方式中,用于非侵入性地测量眼肌运动和/或眨眼反射的系统或方法可以用作诊断膀胱过度活动症或其它病况的生物标记 (例如,可用于告知疾病状态诊断的生物标记)、监测膀胱过度活动症或其它病况的疗法的进展或效力、和/或用作对疗法的闭环调整的反馈参数。不受理论的限制,涉及排尿控制的中枢,如脑桥排尿中枢的内侧和外侧区域,位于脑桥被盖的网状结构中,并且在解剖学上紧密靠近控制眼肌运动和/或用于协调眨眼反射的区域。因此,这种生物标记可用于考量 (gauge) 整合在脑桥结构中或由脑桥结构介导的功能。例如,相比于参考值,增加的眨眼等待时间 (如约或至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%或更多) 在一些情况下可与膀胱过度活动症有关。在一些实施方式中,出于比较目的,可以将诸如眨眼时间之类的患者的基线眼肌运动参数与在治疗期间或治疗之后的患者的参数/时间进行比较。一些实施方式可涉及例如:视频眼睛追踪或眨眼 (如,通过照相机,包括网络照相机、平板电脑或智能手机照相机,或包括照相机的可穿戴装置,例如,头饰 (如帽子)、眼镜 (如修改后的谷歌眼镜等)); 基于眼部的偶极的眼肌记录的眼电描记术; 在头部上,控制眨眼的肌肉 (如眼轮匝肌和提上睑肌) 的EMG; 系统,所述系统引起眨眼 (如明亮的光或一阵空气进入眼睛), 然后使用照相机或EMG测量眨眼的等待时间; 和/或用 (如经皮施加到眶上神经的) 主动刺激信号测量眨眼反射并记录眼轮匝肌的神经活动。

[0087] 在一些实施方式中,可以利用本文开公的任何形式的刺激,将刺激施加到一个、两

个或更多个穴位(针刺点,acupuncture points)。在一些实施方式中,待刺激的穴位可包括任意一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、或任意其它数量的以下项:BL18(肝俞)、BL23(肾俞)、BL27(小肠俞);BL28(膀胱俞);BL32(次髎);BL33(中髎);BL53(胞育);CV2(曲骨);CV3(中极);CV4(关元);CV5(石门(Shinen));CV6(气海);GB34(阳陵泉);KI7(复溜);KI10(阴谷);LR1(大敦);LR2(行间);LR8(泉(Quan));N-BW-38(Xiajiaoshu);SP6(三阴交);SP9(阴陵泉);和/或ST28(水道)。在一些实施方式中,待刺激的点包括BL18、BL23、BL28和CV2。在一些实施方式中,待刺激的点包括ST28、SP6、BL23、BL28、BL32、BL33、BL53、CV3和N-BW-38。在一些实施方式中,待刺激的点包括SP6、BL23、BL27、BL28、BL33和CV4。在一些实施方式中,待刺激的点包括SP9、LR1、LR2、CV4和CV6。在一些实施方式中,待刺激的点包括SP6、SP9、BL23、CV3和CV6。在一些实施方式中,待刺激的点包括SP9和GB34。在一些实施方式中,待刺激的点包括SP9、KI7、KI10和LR8。在一些实施方式中,待刺激的点是单独的CV5或单独的BL39,或其组合。根据期望的临床结果,刺激点的其它排列也是可能的。图1C-1G示例了根据本发明的一些实施方式的可以被刺激的潜在穴位的非限制性实例。

[0088] 心率的光学测量中的大的误差源是光学传感器和被测量的血管之间的相对运动而导致的运动假象。在一些实施方式中,光学心率传感器在壳体的一侧上具有与穿戴者的皮肤接触的粘合剂,以减少传感器与目标血管之间的相对运动。

[0089] 在一些实施方式中,一个、两个或更多个另外的传感器被布置在装置中,包括与穿戴者的皮肤接触以测量心脏活动的电传感器或用于测量血管变化的压力传感器,以与光学传感器结合使用以提高心率测量的保真度。

[0090] 在一些实施方式中,系统和装置具有存储器和处理器,以从传感器数据中提取RR间隔、计算RR间隔的可变性、将数据转换到频域、和计算高频信号、低频信号以及高频信号和低频信号的配比(ration)。

[0091] 在一些实施方式中,心率传感器可以存储所收集的数据特定的时间段,以汇集足够的日期以进行心率变异性计算。在一些情况下,特定的时间段的范围可以在1到60秒之间,并且可能会延长到10分钟或更长。

[0092] 在一些实施方式中,例如可以使用诸如电极之类的传感器来测量皮肤电活动,也称为皮肤电反应或皮肤电导反应。皮肤电反应是由情绪压力引起的皮肤的电阻的变化,并且可以用例如灵敏的电流计来测量。不受理论的限制,皮肤电阻随皮肤中的汗腺的状态变化。出汗是由交感神经系统控制的,而皮肤电导率可以表示心理或生理刺激。如果高度激发交感神经系统,则汗腺活动也增加,进而增加皮肤电导率。以这种方式,皮肤电导率可以是情绪和交感神经反应的量度(其可以被测量),并且反馈数据可被发送到控制器,其反过来将调节刺激以例如减少交感神经系统活动。可以感测到的与交感神经和/或副交感神经系统活动相关的其它非限制性参数包括,例如,在白天和/或晚上的特定时间出汗、例如由EEG头带检测(以确定交感神经和/或副交感神经活动特别高或低,并潜在地将睡眠状态(如阶段1、2、3、4或REM)与夜尿症相关联)的睡眠状态、和/或运动。在一些实施方式中,诊断和/或组合诊断/刺激装置可被配置以测量人的心率和皮肤电反应,以提高对人的自主神经活动的估计。在一些实施方式中,诸如腕戴式装置的可穿戴装置可包括皮肤电活动(EDA)传感器和光学心率传感器。在一些实施方式中,数据的这种组合可以比单独的单个量度有利地和协同地提供对交感神经和副交感神经活动的提高的估计。在一些实施方式中,系统可包括

多个传感器,以结合心率和HRV来测量皮肤电活动。来自多个传感器的数据可以被硬件或软件处理器分析,并被组合以提供对交感神经和/或副交感神经活动的更准确的估计。在一些实施方式中,EDA和HR传感器可被布置在腕戴式装置中,腕戴式装置通过有线或无线连接与刺激器通信或将数据发送到集中式远程服务器(例如,云)。可以基于交感神经和/或副交感神经活动的估计来调整刺激参数、神经目标位置(例如,胫神经和/或隐神经)或给药方案(例如,刺激时段的持续时间或频率)。可以实时地或在随后的刺激时段中进行调节。在一些实施方式中,可以调整刺激频率,以增加或减少由单根具体神经或多根神经调节的自主神经活动。例如,在一些实施方式中,目标神经的相对低频刺激(例如,在阈值以下,例如,约5Hz)可以潜在地抑制神经,因而减少交感神经活动,而较高频率刺激(例如,在阈值以上,例如,约5Hz)可以潜在地使神经兴奋,因而增加交感神经活动。对于调节副交感神经活动来说,相同或其它目标神经可以发生相同的效果。换句话说,在一些实施方式中,对目标神经的相对低频的刺激(例如,在阈值以下,例如,约5Hz)可以潜在地抑制神经,因而减少副交感神经活动,而较高频率刺激(例如,在阈值以上,例如,约5Hz)可以潜在地使神经兴奋,因而增加副交感神经活动。不受理论的限制,例如根据刺激参数,在一些情况下,刺激目标神经可以增加或减少交感神经活动、副交感神经活动,或两者。在一些实施方式中,隐神经的刺激可影响交感神经活动,并且胫神经的刺激可影响副交感神经活动。

[0093] 装置还可以对症状(包括膀胱过度活动症)发作的次数响应。如果一天中发生更多发作,则可以通过增加刺激的振幅、刺激的持续时间、或治疗时段数来提高治疗。

[0094] 可以通过各种方式来检测诸如膀胱过度活动症等症状发作的次数,以控制系统和装置所施加的刺激。在一些实施方式中,患者可以在移动装置上输入与膀胱过度活动症的症状有关的事件,包括但不限于膀胱排尿事件、尿急事件或失禁事件。在一些实施方式中,诸如GPS的装置上的位置服务可以检测人何时进入建筑物或卫生间。

[0095] 在一些实施方式中,可以将关于膀胱排尿的信息与对人已经消耗的液体的量的理解相结合,以更好地施加期望的治疗量。例如,在个人消耗更多饮料的日子里,可以预期会有更多的膀胱排尿。图2示意性示例了根据本发明一些实施方式的并入刺激方案的流程图。可以在一天之内手动或电子记录(如在框200所示的软件应用中)患者摄入饮料的时间、数量和类型。知道何时消耗以及消耗了什么,可以用来预测人的膀胱应该何时排空以及排空多少,并且一定量的治疗可以因此被施加。有关人体中一定量液体的处理时间的信息可用于通过文献研究利用患者的其它信息(如性别、体重和身高,并使用初始骨盆超声程序测量膀胱尺寸)进行预期。可以在单个装置内或利用另一个单独的装置(例如,移动电话)实现对(框202中所示的)数据的处理和整合(consolidation),以预期所需的治疗量和治疗时间。以这种方式,可基于人经历的发作的次数,相应地施加刺激204。

[0096] 记录消耗饮料的时间和类型的一种方法是通过例如在智能手机、平板电脑或其它装置上的日志或日记。对此实现的另一方法是使用诸如智能杯的装置识别一天中所消耗的饮料的类型和数量,并将该信息同步到系统或装置。该信息可有利地是一天中消耗的液体量的自动日志。

[0097] 膀胱控制和舒适性需要膀胱反射回路的交感神经、副交感神经、躯体传出和传入神经支配的精妙平衡。在一些实施方式中,可变频率刺激器与三个或更多个电极电气连接,以靶向对膀胱反射回路提供交感神经、副交感神经和躯体输入的至少两根神经。在一些实

施方式中,装置被布置在恰好装配在膝盖下方的膝盖条带(knee strap)中,具有紧固机构条带以将装置牢固地保持在身体上。在一些实施方式中,由粘性水凝胶构造的电极被布置在装置的外壳中,从而使装置粘附到穿戴者的皮肤。在一些实施方式中,系统可包括多个刺激器,所述刺激器彼此无线通信并提供同步的连续性或有模式化的刺激。在一些实施方式中,多个刺激器可以与多个电极对电气连接,以同时刺激多根神经。系统中的每个刺激器都可以通过有线或无线连接彼此通信。多个刺激器可以向多根神经提供同步刺激。刺激可以是例如多根神经之间的短阵快速脉冲(burst)、偏移(offset)、或交替(alternating)。图2A示意性示例了具有多个刺激器壳体300的刺激系统301,刺激器壳体300可包括或可操作地连接至具有电极304和皮肤接触表面的贴片302。如图所示,每个单独的刺激器306(所示定位刺激胫神经TN)或刺激器308(所示定位刺激隐神经SN)可以例如经皮放置在膝盖下方和/或踝上方。刺激器可放置得足以刺激隐神经和/或胫神经。在一些情况下,可将刺激器放置在膝盖和踝之间,如放在小腿近侧(如在小腿部分近侧最多25%内,或在小腿部分近侧最多25%和50%之间)、小腿远侧(如小腿部分远侧最多25%,或在小腿侧部分远侧最多25%至50%之间)、或其组合。刺激器可以在物理上彼此分离、或组合成单个壳体,如小腿带或本文其它地方所述的其它形状因素。

[0098] 在一些实施方式中,系统和方法可以刺激与膀胱功能有关的多根神经,包括但不限于在不同解剖位置的周围神经。例如,刺激可包括在患者的一个或多个肢体上的一个或多个神经目标,以及在患者头部上的一个或多个神经目标。一些实施方式可涉及与经由周围神经靶标的脑桥核刺激相协调来刺激本文其它地方公开的隐神经、胫神经和/或其它神经,以控制涉及排尿的中枢。相对于脑桥排尿中枢的刺激,隐神经、胫神经和/或其它神经的刺激可以是同时的、重叠的、或在不同的时间,如以本文其它地方公开的间隔。涉及排尿控制的中枢,例如脑桥排尿中枢的内侧和外侧区域位于脑桥被盖的网状结构中,所述网状结构在解剖学上紧密靠近由三叉神经和面神经支配的区域。图2B示意性示例了三叉神经通路,包括脊髓丘脑束;内侧闭环;三叉神经的脊髓束的核;半月神经节;三叉神经的运动核;三叉神经的中脑核;丘脑;和投射感觉区域。三叉神经和/或面神经的刺激例如如经皮或通过皮肤地影响排尿中枢的神经调节可以提供对在膀胱过度活动症方面失调的中枢另外的生理控制,从而在一些情况下产生协同且出乎意料地有益临床结果。在一些实施方式中,刺激三叉神经的一个、两个或更多个分支(例如,眼神经(V1)、上颌神经(V2)、和/或下颌神经(V3))。在一些实施方式中,代替地或另外地,可以刺激面神经的一个、两个或更多个分支(例如,耳后神经、颞支、颧支、颊支、下颌缘支和/或颈支),以调节与排尿有关的控制中枢。

[0099] 在一些实施方式中,如图3中示意性所示,神经刺激器可以设计为小腿带357,其附接有刺激器外壳359,并配置以恰好位于膝盖的远侧,用于经皮刺激胫神经和隐神经。如图4A-4B中所示,神经刺激器可包括具有刺激器盒402(图4A中所示)或踝固具(ankle brace)(图4B中所示)的踝固具或踝带400。此形状因素还可扩展到例如袜子、鞋、靴子或长筒袜。这些形状因素在一些情况下可以是有利的,因为它们紧凑并且不必干扰步态。电极可以例如以导电聚合物或银织物的形式集成到衣服中。在一些实施方式中,可以利用干电极(如包括导电背衬层(例如,如布置在柔性聚合物基材上的金属箔材料)和布置在导电背衬层上的皮肤接触层的干电极),其可包括例如聚合物、塑料或橡胶材料,和导电填料材料(例如,粉末、细颗粒材料、金属、碳、其混合物,或用导电涂层处理的多孔材料)——基本上均匀分散在整

个硅酮、塑料或橡胶材料中。在一些实施方式中,皮肤接触层具有未涂有水凝胶或液体的面向皮肤的表面。在一些实施方式中,干电极可如于2016年12月9日提交的美国临时申请号62/432,519中公开的那样(通过引用以其全部内容并入本文)。

[0100] 在一些实施方式中,固具或袜子的编织式样(weave)可被设计为在膝盖、小腿、踝、或装置的其它期望的区域处提供紧绷的压力,类似于常见于踝带式袜子中的编织式样。电极也可以由例如常规水凝胶制成。在一些情况下,可需要诸如尼龙搭扣(威扣, Velcro)之类的搭扣(卡扣, clasp)或紧固元件,因为在粘性电极的情况下,装置无法轻易在脚上滑动。在一些实施方式中,例如膝盖、小腿、踝固具或踝带的实施方式可以延伸至处于脚的顶部(背侧)或底部(腹侧)表面上的电极位置。在一些情况下,脚底上带有电极的袜子可用于通过该袜子与位于踝附近的电子模块连接。

[0101] 图5A-5C示例了用于神经刺激的潜在电极放置位置的非限制性实施方式。传感器系统(包括本文公开的那些)可以通过有线或无线方式与刺激器502通信。胫刺激器的电极放置可以改变,其中电极500沿胫神经(图5A)放置、放置在脚的底部(图5C)、或放置在踝的任一侧或被附接至刺激器(图5B)。

[0102] 在一些实施方式中,如果电极606是粘性的,如图6-7的实施方式所示,则可以制成绷带形式的装置600,装置600周向或非周向地包围身体部位如四肢的一部分。条带可以是任何形状,包括环形、正方形、矩形、三角形、或其它形状。在一些情况下,电子器件可以位于可移除壳体602内,当丢弃一次性用品时,可移除壳体602可以从整个装置600可移除地附接到部位604。图6是底视图,而图7是装置600的顶视图。

[0103] 在另一实施方式中,如图8所示,可以将薄的、绷带样电极802附贴至患者。电源可耦接自松散地包裹在目标身体区域(如例如膝盖或踝)周围(就像膝盖带、大腿带、小腿带、踝带800或袜子),或者位于大体邻近电极是鞋侧面的电池源。在一些实施方式中,可以诸如经由感应充电将电源无线地递送至电极802。这种配置在一些实施方式中可以是有利的,就在于可以将一次性用品制成非常薄的,即使一次性用品非常粘(类同于粘性绷带),也可以提高皮肤界面的舒适性。如果将电极绷带放置在脚的底部,则该实施方式也可适用。在一些情况下,电子器件可以位于/夹在鞋的顶部或鞋的鞋底中。在一些实施方式中,电子器件壳体可以与粘性的水凝胶贴片直接电气连接,所述粘性的水凝胶贴片在刺激时段后是可移除的且是一次性的。贴剂可以持续,例如约、至少约、或不超过约一个时段、一天或上至2周或更长时间。在一些实施方式中,贴片可以包含无源电子部件(包括电容器或电阻器)或者有源电子部件(如存储器或RFID标签),以独特地(uniuely)识别附接至刺激器的贴片的类型(例如,用于特定神经目标(如隐神经或胫神经)的贴片)或具体的刺激波形(如约10Hz或约20Hz,或其组合)。

[0104] 在动物和人类实验研究中,除胫神经外,或代替胫神经的几根周围神经可充当泌尿神经调节的目标,包括阴部和生殖器背侧神经,对膀胱功能具有急性和/或慢性影响。隐神经刺激可以急性或慢性地降低膀胱过度兴奋性。隐神经是支配(innervate)小腿内侧上的皮肤的纯粹的感觉神经。在一些实施方式中,它位于皮肤表面近侧使其成为经皮刺激的可有利目标。隐神经的选择性刺激在一些实施方式中可以有利地减少膀胱过度活动症症状。在一些实施方式中,可以以特定的相同或不同频率,独立地靶向周围神经,以证明膀胱过度活动症的急性或慢性缓解,和/或改变交感神经和/或副交感神经活动。

[0105] 周围神经刺激对膀胱功能的影响在一些实施方式中可仅在主动刺激期间发生,或者可以在刺激停止后比刺激期长久。可以使用本文公开的系统和方法来触发不同的机制,如尿反射的调节或大脑和/或脊髓可塑性的诱导。此外,在一些情况下,刺激效果的发作可急性地发生或仅在几次刺激时段后以慢性方式发生。例如,在一些实施方式中,在每周刺激时段开始后,经皮或通过皮肤胫神经刺激对患者相关结果的影响据估计为4-6周。根据潜在机制和有益效果的时间进程,刺激可需要以连续方式进行递送,如以骶神经刺激、以独立的预定时段或以按需、条件性方式。条件性刺激可根据患者控制,或者根据对非自愿逼尿肌收缩(其是导致尿急症状或演变到坦率失禁的原因)的自动检测来识别尿急的感觉。

[0106] 在一些实施方式中,条件性刺激生殖器背侧神经和/或阴部神经可以是有利的。可选地或另外地,可以利用连续性刺激控制膀胱症状。在一些实施方式中,条件性刺激的优点可包括对症状控制的定制、电池寿命的提高、以及在连续性刺激的情况下习惯化风险的降低。用于膀胱过度活动症的患者控制的条件性刺激装置可以有效地抑制在发展为失禁之前的紧迫症状。

[0107] 刺激频率可以根据期望的临床结果而变化。在一些实施方式中,可以使用相对较高的频率,如约10Hz与约33Hz之间、约10Hz与约30Hz之间、约10Hz与约20Hz之间、或约20Hz与约33Hz之间、或者约或至少约10Hz、15Hz、20Hz、25Hz、30Hz、33Hz、35Hz、或更高。刺激频率也可以针对特定的目标神经进行调整。在一些实施方式中,较低刺激速率(如2Hz)可以对膀胱功能具有兴奋作用并且使尿失禁恶化。然而,在一些实施方式中,可以利用约或不大于约10Hz、9Hz、8Hz、7Hz、6Hz、5Hz、4Hz、3Hz、2Hz或1Hz的频率。在一些实施方式中,刺激频率可以在kHz范围内,如,例如,约1kHz与约100kHz之间,如约10kHz与约50kHz之间。在一些实施方式中,刺激可以是规律的、不规律的或随机的。在一些实施方式中,可针对一根、两根或更多根神经,从例如约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50Hz中选择一个频率或多个频率。在一些实施方式中,相同或不同频率或频率范围中的两个或更多个可以应用于相同或不同目标神经。

[0108] 小腿中刺激的确切位置可以根据期望的目标而变化。例如,可以在踝水平处或膝盖后面刺激胫神经。由于隐神经区域位于小腿内侧,因此在一些情况下,可在踝处或更靠近膝盖处来实现对神经的刺激。

[0109] 在一些实施方式中,隐神经刺激可以代替胫神经刺激或与胫神经刺激相结合地使用来治疗膀胱过度活动症和/或尿失禁。隐神经延伸(runs)穿过大腿,沿着膝盖的内侧下降,沿着小腿的胫骨侧下降,并分成两个分支,一个分支沿着胫骨继续下降,延伸到踝,而另一分支穿过踝的前部并沿脚的内侧延伸。

[0110] 在一些实施方式中,可将穿戴在踝或小腿或膝盖或大腿周围的刺激器用于刺激隐神经并且可选地还刺激胫神经。在其它实施方式中,可以在腿或脚的任意其它部位周围穿戴刺激器,以便在其它位置刺激隐神经。刺激器的电极(一个或多个)可被放置在隐神经附近或上方。

[0111] 在一些实施方式中,刺激可以是电的,并且可以利用放置在患者皮肤上的电极经皮提供。在一些实施方式中,隐神经刺激可以是被患者激活的。在一些实施方式中,隐神经刺激可以是自动的和/或被患者激活的。在一些实施方式中,对隐神经的刺激可以仅由患者激活,这意味着仅在患者清醒时才提供刺激。如果需要在患者入睡时进行刺激,则可以提供

自动刺激方案。

[0112] 图9示例了末梢隐神经感测和/或刺激技术的实施方式。在一些实施方式中,可以以仰卧、直立或坐姿进行治疗。在一些实施方式中,可以使用条形电极(例如,3cm)。参考电极(R)可以位于内踝最高隆起(prominence)的略微前方,在踝和胫骨前肌腱之间。有源电极(A)可以定位在胫骨前肌腱近侧并略微向内侧。可以将回路(return)(例如,接地电极(G))放置在例如记录电极和阴极之间。关于刺激点(S),可以将阴极(C)放置在例如有源电极近侧14cm处,深至(deep to)胫骨内侧边界。阳极(A)可以例如位于近侧。在一些实施方式中,装置设置可包括以下中的任意项:灵敏度——2-5 μ V/分度(division),低频滤波器——20Hz,高频滤波器——2kHz,扫描速度——1毫秒/分度。在一些实施方式中,可通过腰骶丛的后分区(posterior division)测试L3和L4神经根。在一些实施方式中,可以不需要感测及其相关部件,如参考电极(R)。

[0113] 在一些实施方式中,图10中示意性地示例了用于刺激一根、两根或更多根神经的装置。装置10可包括壳体20和一个、两个或多个效应器30、电源50和/或控制器40。在一些实施方式中,装置还包括一个或多个传感器70。效应器可包括脉冲发生器和用于递送电刺激的电极,和/或可以是用于递送诸如振动刺激之类的机械刺激的机械刺激器。传感器可包括,例如加速计、陀螺仪和电极,以测量包括神经活动和肌肉活动的电活动。

[0114] 在一些实施方式中,如图10A所示,装置可包括电极1000的2D或3D阵列,使得可以对刺激进行靶向。元件1002可以是可单独寻址的,使得可以在飞行中或针对每个时段对刺激的位置进行调整,如电子参考(electronic referencing)。可选地,元件可以被配置用于个体用户,如其中电极连接被切割或拼接以定制装置的机械配置。

[0115] 图10B示例了刺激系统1001的实施方式,刺激系统1001包括在踝或其它期望的解剖位置上的可穿戴装置1010,以及在诸如胫神经等目标神经1030周围植入的刺激电极1020。在另一实施方式中,可穿戴装置可以是包括皮下、经皮和/或通过皮肤部件的刺激系统的部件。例如,可穿戴装置可以与植入的刺激装置通信,以向装置供电并对其进行控制。另外,可植入电极可以由可充电电池供电,所述电池容纳在植入物内,并由外部电源或可穿戴装置进行无线充电。可选地,可穿戴物可含有用于在患者指导或健康保健环境下导向通过皮肤针的位置的引导阵列。

[0116] 在一些实施方式中,可以通过外部刺激单元对刺激神经的植入的电极供电,并且使用电容性或电感性耦接件(coupling)将刺激脉冲直接耦接至电极和神经。在一些实施方式中,可穿戴装置可以与外部计算机或装置(例如,平板电脑、智能手机、智能手表或定制基站)通信以存储数据。可穿戴装置与外部装置之间的通信可以是直接的物理连接,或者可以是无线通信连接,如,例如蓝牙、Wi-Fi、Zigbee、GSM、或蜂窝网络。在一些实施方式中,系统经由应用或其它移动数字交互与诸如智能电话之类的外部、便携式计算装置通信。装置可用于追踪用户输入或从生物传感器自动捕获的相关事件的信息,如自上次排尿和流体摄入以来的时间,或预测尿失禁或尿急的即将发作的生物计量数据。该信息可用于使环路闭合,以调整刺激参数(波形、振幅、开/关)或建议用户行为。

[0117] 在一些实施方式中,可穿戴装置可具有GPS或类似装置,以追踪穿戴者的位置并评估其活动。GPS测量可以与地图或定位系统结合使用,以确定穿戴者活动的背景(例如,健身房vs办公室),或者确定特定活动(如跑步或骑行)期间海拔的变化。

[0118] 在一些实施方式中,可穿戴装置可以追踪关于由刺激单元提供的刺激的参数,包括刺激的时间、刺激时段的持续时间和刺激单元使用的功率。该数据可以存储在可穿戴装置中的存储器上,由可穿戴装置处理,和/或传输到外部计算装置。

[0119] 刺激单元可以使用开关或电传感器来检测电极的连接,以:(1) 确保安装正确且独特的(unique)电极(例如,不使用不同或错误类型的电极),从而例如经由RFID通信独特代码,(2) 调节每个电极的使用次数,以防止过度使用,和/或(3) 防止在无电极的情况下使用装置,以防止轻微震动。

[0120] 在一些实施方式中,系统可包括提高皮肤舒适性的部件(features)。一种解决方案是在低频差拍(low frequency beats)(10至200Hz)上使用高频载波(例如,kHz,如1kHz或更高),或放置电极,使得两个波形的相互作用结合在一起而产生低频差拍。

[0121] 在一些实施方式中,如图11A-11E中所示,可以提供靶向一根、两根或更多根单独神经的周围神经刺激的系统和方法。在一些实施方式中,系统10可以允许定制和优化对个体的经皮电治疗。具体地,所述装置10用于电刺激一根、两根或更多根神经。例如,两电极的实施方式可用于刺激胫神经和/或隐神经。在一些实施方式中,靶向这些特定神经并利用适当定制的刺激可以导致更有效的治疗。在一些实施方式中,目标神经可包括腿中的神经,例如胫神经和/或隐神经,其可用于治疗膀胱过度活动症。在一些实施方式中,装置10可被配置以穿戴在腿、膝盖或踝上,并且可以由壳体12和带14或套筒形成。在一些实施方式中,位于壳体12中的电子器件和传感器可以测量本文所述的膀胱充盈的指示或膀胱过度活动症的其它症状。电子器件可包括例如脉冲发生器、控制器、和一个、两个或更多个传感器,如用于测量神经活动的加速计和/或陀螺仪和/或电极。带14和/或壳体12中的电触点和/或迹线将刺激波形从脉冲发生器传输到电极16,电极16可以是一次性的。可以布置带12中的接触位置,使得特定神经(如胫神经和/或隐神经,或包括本文公开的神经的其它神经)被靶向。壳体12还可具有数字显示屏,以将关于刺激和传感器数据的反馈提供给装置的穿戴者。

[0122] 在一些实施方式中,本文公开了一种双重神经刺激器,其中整个装置或其部分被配置以恰好定位在膝盖的下方以靶向隐神经和胫神经,所述双重神经刺激器包括用于测量心率变异性的缓慢变化以评估自主神经调节异常的传感器(例如,以平衡交感神经和副交感神经活动),和/或用于测量整体活动的加速计(accelerometry),其中基于传感器数据控制所靶向的神经和刺激的频率。根据需要,可以独立地打开或关闭对目标神经中的每一根的刺激,并且可以独立调整刺激频率,以因诸如膀胱过度活动症之类的病况而提供症状的急性或慢性缓解。

[0123] 在一些实施方式中,治疗装置10可以是可穿戴装置,其包括含有刺激器或脉冲发生器18的电子器件盒或壳体12、传感器20和其它相关电子器件(如用于执行指令的控制器或处理器22、用于存储指令的存储器24、可包括显示器和按钮的用户界面26、通信模块28、可以充电的电池30、和任选地用于对电池30充电的感应线圈32等)。装置10还可包括例如带或套筒,以将所有部件保持在一起并将装置牢固地固定在个人的腿、膝盖、脚或踝的周围。装置还可以包括例如在带或套筒上的一对电极。

[0124] 图12和13中显示了另外的系统和装置实施方式,其显示了电极可被布置在可穿戴带(或套筒)上,可穿戴带(或套筒)可以是周向的或非周向的,并且围绕踝、膝盖、腿或其它身体部位穿戴。可穿戴带可包括可移除/可拆卸控制器,如题为“SYSTEMS AND METHOD FOR

PERIPHERAL NERVE STIMULATION TO TREAT TREMOR WITH DETACHABLE THERAPY AND MONITORING UNITS”的国际申请号PCT/US2016/37080中进一步描述的(其出于所有目的而通过引用以其全部内容并入本文)。如所示,可穿戴带具有两个电极,可用于刺激上至两根神经。然而,其它实施方式可以具有N个电极以刺激上至N根神经,或具有N+1个电极以刺激N根神经(例如,2个电极刺激上至1根神经;3个电极刺激2根神经;或4个电极刺激3根神经)。

[0125] 图12示例了具有一次性电极802、804的可穿戴带800。一次性电极802、804可以涂覆有或覆盖有导电水凝胶,并且可被布置在条带806上,条带806可被可移除地附接到可穿戴带800上,可穿戴带800可具有用于接收条带806的容槽(receptacle)808。条带806和带800可以具有电触点和柔性电路,使得电极被电气连接至控制器810。为了适应各种身体部位尺寸,一次性条带806可被提供有各种电极间距。这允许一种带尺寸适应不同身体部位尺寸的用户。由于水凝胶会变干,因此如图12所示,水凝胶涂覆的电极可更适合与可移除电极一起使用,可移除电极可被定期(如每1、2、3、4、5、6或7天)布置和更换。

[0126] 在一些实施方式中,刺激三个或更多个电极可用于刺激两根或更多根神经。在如图12A所示的一些实施方式中,用于驱动阵列的电子器件和电路1200可包括适应性开关,适应性开关通过打开或关闭每条通道中的开关1210,在给定时间允许每个单独的电极1202被连接至刺激器1208的两个触点(contacts)1204、1206中的任一个。每条通道可包括DC闭锁电路1212,因为电荷平衡对于防止皮肤刺激和灼烧是重要的,并且电荷平衡还单独受电流I0限制器1214电流限制,以防止可能造成伤害或不适的电流浪涌。可针对特定患者或患者群组,将电流限制设置为预定耐受性阈值。

[0127] 存在多个晶体管电路或诸如多晶硅熔线(polyfuses)之类的部件来限制或关闭流向特定节点的电流。这些电路及其部件(如刺激器、开关和电流限制器)可以由微处理器1216实时控制和/或是可编程的。15个开关矩阵允许在给定时间将多个电极连接至相同的刺激器触点,以实现最大的灵活性。另外,可以在刺激器的正触点和负触点之间切换电极,以产生双极脉冲。

[0128] 图13显示了具有集成电极902、904的可穿戴带900的实施方式。集成电极902、904可以是通过嵌入带中的柔性电路与可拆卸控制器910电通信的干电极。在一些情况下,干电极可更适于长期使用的电极,这种电极可以在需要更换带之前使用数月,如至少1、2或3个月。在一些实施方式中,带可以是一次性使用的带,在更换之前可以使用相对较长的时间段。

[0129] 在一些实施方式中,本文公开了用于刺激多根神经以治疗包括但不限于膀胱过度活动症的病况的系统和方法。对2、3或更多根神经(如隐神经和胫神经)的刺激可用于治疗诸如膀胱过度活动症的病况。双重神经刺激在一些情况下可以通过协同地结合例如隐神经和胫神经刺激的效果来协同地提高治疗效果。在一些实施方式中,包括结合下文图14和15而公开的那些实施方式,系统可被配置以分别独立地控制第一目标神经和第二目标神经的刺激(包括诸如频率的刺激参数和本文所列的其它项)。换句话说,可以用相同或不同的参数刺激第一目标神经和第二目标神经,并且可以同时或以交替或其它方式刺激第一目标神经和第二目标神经。在一些实施方式中,刺激系统可包括多个独立的刺激电路,或具有被配置以切换一根、两根或更多根神经的刺激参数的控制器的共有电路。

[0130] 在一些实施方式中,如图14示意性所示,系统1400可利用三个电极:位于第一神经

(例如,胫神经1402)上方的第一电极1404,位于第二神经(例如,隐神经1408)上方的第二电极1406,和第三电极1410(位于例如腿的外侧,与前两个电极1404、1406相对)。该第三电极1410将充当其余两个电极1404、1406的共有阴极。三个电极1404、1406、1410可以这种方式定向:使得前两个电极1404、1406中的每一个和共有阴极1410之间的电场分别穿过胫神经1402和隐神经1408。

[0131] 图15所示的另一种可能的配置利用了四个电极。类似于图14所示的实施方式,使用了三条通道:第一个靶向胫神经1402,第二个靶向隐神经1408,和一个充当共有阴极1410。然而,电子器件中的阴极可在两个共有电极1411、1413之间分离,每一个充当其余两个电极1404、1406的阴极。因此,第一电极1404位于胫神经1402上方,其中第一阴极电极1411直接位于胫神经1402下方,而第二电极1406位于隐神经1408上方,其中第二共有电极1413直接位于隐神经1408下方。每个电极对1404、1411和1406、1413可以这种方式定向:使得两个电极(神经上方的电极及其相应的共有电极)之间的电场穿过预期的神经(例如,胫神经或隐神经)。

[0132] 进行了为期4周的经皮隐神经刺激的概念验证(POC)研究,并招募了7名对象。使用行业标准的OAB-V8筛选和一周的基线数据对资格进行了确认。对象每天受到60分钟的隐神经刺激处理。收集的数据包括每周3天的排尿日记,以及在为期4周的约见中进行的ICIQ-SF和OAB-Q患者评估。研究数据显示在图16A-16C中。图16A示出了条形图,其显示了患者在每日治疗经过1周后的响应,快于所报道的针对通过皮肤刺激的4周响应。所有对象均得到改善,并且轻度至中度失禁的4名对象几乎完全缓解了失禁。图16B表明夜尿症总体上也得到改善。图16C显示了OAB-q量表(膀胱过度活动症生活质量的既定量表)的结果,并证明了生活质量得到临床上显著的改善(例如,10分或更多)。

[0133] 进行了为期4周的经皮胫神经刺激的概念验证(POC)研究,并招募了4名对象。使用行业标准的OAB-V8筛选和一周的基线数据对资格进行了确认。对象每天受到60分钟的胫神经刺激。收集的数据包括频率、失禁和夜尿症数据。研究数据显示在图17A-17F中。图17A示出了对象基线参数的表,包括OAB-V8评分、24小时内的频率、失禁和夜尿症比率。图17B示出了夜尿症、失禁和频率的响应者比率表。图17C示出了包括频率、失禁和夜尿症在内的泌尿参数改善的表。如图17D、17E和17F中的图所示,每24小时的尿频发作、每24小时的失禁发作和每24小时的夜尿症发作总体上随着刺激而得到改善。

[0134] 如上所述,HRV可与交感神经和副交感神经活动直接相关。不受理论的限制,交感神经和副交感神经活动在患有膀胱过度活动症的对象中可能是异常的,这是由自主神经系统控制的膀胱反射回路的失调。在患有OAB的对象中,由于排尿后活动增加,副交感神经(例如,骨盆神经)可导致逼尿肌收缩。这种副交感神经过度活动会导致膀胱在充盈之前再次收缩。在患有OAB的对象中,当膀胱充盈时,交感神经活动会增加,导致感觉上的紧迫。交感神经过度活动在无逼尿肌过度活动的情况下可与OAB相关,而副交感神经过度活动在逼尿肌过度活动的情况下可与OAB相关。

[0135] 与对照相比,在患有OAB的对象中,在膀胱充盈和排尿期间的HRV测量可能显著不同。通过频域分析,心跳频率可以分为不同的带。高频信号(约0.15Hz和约0.4Hz之间)几乎只能反映副交感神经活动,而低频信号(约0.04Hz和约0.15Hz之间)可以表示交感神经和副交感神经的混合体。在一些实施方式中,取高频(HF)与低频(LF)信号之比可以得出近似的

一个人的交感神经紧张。也可以评估非常低频 (VLF) 信号 (约0.004Hz和约0.040Hz之间), 以评估副交感神经活动。还可以评估频域中HRV的总功率, 以评估自主神经活动。

[0136] 交感神经和副交感神经功能也可以例如通过分析平均正常-正常间隔 (例如, 所测量的心律的相邻QRS复合波 (complexes) 之间的所有间隔) 来评估, 包括大于50毫秒的连续性NN间隔的间隔差的数量; 连续性NN间隔的均方差的平方根; 以及NN间隔的标准差。

[0137] 在一些实施方式中, 也可以使用更传统的技术来评估交感神经活动, 如在释放之前和在开始进行握力运动 (hand grip exercise) 之前测量血压变化, 或者在将手浸入冷水浴 (例如冷压测试) 中之前和之后测量血压变化。副交感神经活动可通过测量深呼吸期间的心率响应或从躺姿或坐姿后站立 (直立体位 (orthostatics)) 的心率响应进行评估。交感神经和副交感神经活动均可在瓦耳萨耳瓦手法 (例如, 吹入水银压力计并维持约或至少约40mmHg的压力) 或 (例如, 对从躺姿或坐姿后站立) 直立体位心率响应期间进行评估。

[0138] 本文公开了可以通过恢复对交感神经和副交感神经系统活动的平衡来治疗与膀胱功能障碍有关的障碍的方法学的其它具体实例, 包括但不限于减少与神经膀胱回路有关的交感神经和/或副交感神经系统激活。

[0139] 图17G示出了根据本发明的一些实施方式的用于治疗OAB或另一种膀胱障碍的治疗方案的实例的流程图。在一些实施方式中, 可以使用测量心率和心率变异性的传感器, 在膀胱充盈周期期间评估交感神经和副交感神经活动 (框1700)。受控测量可以使用尿动力膀胱造影术或对象排尿的程序, 然后以特定速率消耗流体, 直到需要排尿为止。心率和HRV可以以各种方式测量, 包括腕戴式装置中的光学传感器、测量电活动变化的胸带或贴片、戴在手指上的脉搏血氧仪等 (框1702)。交感神经和副交感神经活动也可以使用如本文其它地方所述的皮肤电活动传感器来测量。在一些实施方式中, 单个装置可包括光学心率传感器和皮肤电活动传感器, 以改善对交感神经和副交感神经活动的估计。如果识别到交感神经过度激活 (例如, 从HRV和/或其它自主神经测量), 则可以开始隐神经刺激 (例如, 仅隐神经刺激而无胫神经刺激) (框1704)。如果识别到副交感神经过度激活, 则可以开始胫神经刺激 (例如, 仅胫神经刺激而无隐神经刺激) (框1706)。在刺激一段时间之后 (如每天刺激, 例如1-4周后), 可对自主膀胱功能进行另外的受控测量 (例如, 膀胱充盈期间对HRV的受控测量) (框1708)。

[0140] 在一些实施方式中, 在初次刺激之前评估交感神经和副交感神经活动以选择特定的神经目标、刺激波形、刺激器参数、或刺激的剂量 (例如, 一天中的时间、刺激的持续时间、每天或每周的次数)。在其它实施方式中, 以试验方式施加默认刺激 (default stimulation), 并且只在人对治疗无响应的情况下才评估交感神经和副交感神经活动, 如图17H和图17I所示。如图17H的非限制性流程图算法所示, 可以开出默认疗法处方 (prescribed), 例如以10Hz进行隐神经刺激 (框1710)。在治疗的最初1-4周内可以追踪HRV和症状 (框1712)。如果获得了对疗法的适当响应, 则可以按处方继续疗法 (框1714)。如果对疗法没有响应或响应不足, 并且发现副交感神经过度激活, 则可以中止初始疗法, 和/或可以加入例如10Hz的胫神经刺激 (框1716)。如果对疗法无响应并且发现交感神经过度激活, 则可以将疗法变为以不同频率 (例如, 20Hz) 进行隐神经刺激 (框1718)。可以在随后1-4周的治疗期间追踪HRV和症状 (框1720)。如图17I的另一非限制性流程图算法所示, 可以开出默认疗法处方, 例如以10Hz进行隐神经刺激 (框1722)。如果获得了对疗法的适当响应, 则可以

按照处方继续疗法(框1724)。如果对疗法无响应或响应不足,可在膀胱充盈程序中对HRV进行受控测量(框1726)。如果发现副交感神经过度激活,则可以中止初始疗法,和/或可以加入例如10Hz的胫神经刺激(框1728)。如果对疗法无响应并且发现交感过度激活,则可以将疗法变为以不同的频率(例如,20Hz)进行隐神经刺激(框1730)。如果对疗法持续无响应或响应不足,则可在膀胱充盈程序中对HRV进行受控测量(框1732)。在一些实施方式中,在一天内或在多天内,在治疗的初期评估交感神经和副交感神经活动,以测量任何自主神经活动变化。在一些实施方式中,患者可以手动地或在纸上、在随载的刺激装置上、或在诸如智能电话、平板电脑、膝上型计算机等要与例如诸如HRV和自主神经活动变化的参数相关联的外部计算装置上追踪膀胱症状。

[0141] 在一些实施方式中,如果人对疗法没有响应,则可以改变多种参数以修改疗法,包括但不限于增加或减少,或者以其它方式改变任何数量的以下项:时段的持续时间(例如,20-120分钟);每天或每周的时段数(例如,每天2次至每周3次);白天刺激或晚上刺激的时间;刺激频率;短阵快速脉冲或其它刺激模式(包括短阵快速脉冲频率);神经目标(例如,隐神经或胫神经);和/或刺激振幅。

[0142] 图17J-17K示意性地示例了根据本发明的一些实施方式的患有OAB的对象的诊断、评估和开具处方(prescription)流程图。医师可以诊断患有OAB的对象(框1734、1742),然后利用评估用成套工具(assessment kit)(框1736、1744),评估用成套工具可以包括自主神经系统活动监测装置(如,例如连续性或间歇性腕戴式HRV监视器)和用于追踪膀胱功能的应用(其可以包括症状和排尿日记、流体摄入以及由患者输入的其它功能)(框1738、1746)。医师可以查看评估数据并根据评估数据开出定制的疗法(框1740、1748)。

[0143] 图17L-17M示意性地示例了根据本发明的一些实施方式的患有OAB的对象的日常使用的流程图。定制的疗法成套工具(therapy kit)可如,例如基于从图17J-17K中的流程图接收的信息而被运送至对象(框1750、1758)。患者可应用可包括贴片的可穿戴刺激装置用于定期(例如,每日)疗法(框1752、1760)。刺激装置可包括一个、两个、或更多个日抛型水凝胶或其它贴片(框1754、1762),并且可具有电源,如用户可以定期充电的电池。在一些实施方式中,系统可包括睡眠追踪装置,如无线睡眠监测器(例如用于追踪夜尿症事件)(框1756、1764)。

[0144] 在一些实施方式中,本文公开了可利用短阵快速脉冲模式(例如, θ 短阵快速脉冲模式)形式的经皮感觉刺激来改善膀胱过度活动症和各种其它病况的症状(包括但不限于本文公开的那些)的可穿戴系统和方法。非侵入性周围神经 θ 短阵快速脉冲刺激可有效地促进皮层或脊髓可塑性,从而减少症状并提高个体的生活质量。

[0145] 在一些实施方式中,刺激涉及周围神经的电磁刺激的模式。模式化刺激可以是短阵快速脉冲刺激(如以规律性间隔重复的开/关模式(例如,开启持续10ms,关闭持续20ms等)),或是在一些实施方式中可更复杂的非短阵快速脉冲模式化刺激(如,例如随机模式或正弦曲线包络(sinusoidal envelope))。电磁刺激可包括例如电能、机械能(例如,振动)、磁能、超声能、射频能、热能、光能(如,例如红外或紫外线能)和/或微波能,或其组合。在一些实施方式中,刺激仅限于电能(例如,不施加磁能或其它类型的能量)。周围刺激可包括经皮、通过皮肤和/或植入刺激。

[0146] 在一些实施方式中,刺激涉及对周围神经(包括传入和/或传出神经)的非侵入性

经皮电模式化或短阵快速脉冲刺激。不受理论的限制,但与常规或连续性刺激相比,短阵快速脉冲刺激周围神经可出乎意料地导致以下一种或多种:效力更大;可塑性更大;耐受性或容忍性增加;习惯化的影响减少;舒适性提高;和/或获得相同有益效果所需的治疗时间减少。短阵快速脉冲刺激周围神经(包括传入神经)可在一些情况下通过远程加快一个或多个中枢神经系统(例如,大脑和/或脊髓)回路的可塑性来递送更有效的治疗,换句话说,在神经回路中产生可塑性的持续时间比刺激时段的持续时间更长,如,例如约或至少约6小时、12小时、24小时、2天、3天、4天、5天、6天、7天、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、9个月、12个月、18个月、24个月、36个月或甚至更长时间。在一些情况下,周围刺激比中枢刺激(例如,经颅刺激和/或脊髓刺激)对使用者来说更方便和舒适,并且可更适合家庭和非卧床使用。

[0147] 在一些实施方式中,短阵快速脉冲刺激包括 θ 短阵快速脉冲刺激。 θ 短阵快速脉冲刺激(TBS)是重复刺激的模式化形式,其使用通过变化的短阵快速脉冲间隔而分开的高频脉冲。最初用于海马学习和记忆研究的长时程增强诱导,重复磁刺激(rTMS)形式的 θ 短阵快速脉冲刺激已被证明非侵入地诱导人类在运动、感觉和视觉皮层方面的可塑性。根据各种参数(包括刺激的持续时间和连续性),可观察到类似长时程增强或抑制(LTP/LTD)效应,这是突触效力的替代量度。时段的数量和刺激的各时段之间的间隔时间也会影响所诱导的响应的持续时间。刺激之前或期间的肌肉放松水平也会影响可塑性诱导的结果导向或幅度,表明存在根据先前的突触活动来调整可塑性阈值的体内平衡机制。 θ 短阵快速脉冲刺激所证明的神经系统可塑性的有效调节,在治疗各种神经学障碍方面具有巨大潜力,并可对其它中枢神经回路产生影响。

[0148] 在一些实施方式中, θ 短阵快速脉冲刺激可以采取间歇性 θ 短阵快速脉冲刺激(iTBS)、连续性 θ 短阵快速脉冲刺激(cTBS)和居间性 θ 短阵快速脉冲刺激(imTBS)的形式。iTBS、cTBS和imTBS的非限制性实例在图18A中示出。分别示例了TBS的实例,包括50Hz(各刺激之间20ms)下3刺激的短阵快速脉冲,其以短阵快速脉冲间隔之间200ms(5Hz)进行重复。在iTBS实例模式中,总共190秒(600个脉冲),约每10秒重复约2秒的TBS序列(train)。在imTBS实例模式中,总共11秒(600个脉冲),每15秒重复约10秒的TBS序列。在cTBS模式中,给出了40秒的不间断的TBS序列(600个脉冲)。可根据期望的临床结果选择短阵快速脉冲模式(或两个或更多个短阵快速脉冲模式的组合)。在一些情况下,cTBS可以是抑制性的,iTBS可以是兴奋性的,而imTBS既不是兴奋性的也不是抑制性的,但这会因参数而异。在一些实施方式中,可以单独使用第一神经(例如,隐神经或胫神经)的抑制性刺激,或与第二神经(例如,隐神经或胫神经)的兴奋性刺激组合使用,从而诸如恢复或改善交感神经和副交感神经平衡。在一些实施方式中,可以通过调整刺激波形的频率或脉冲宽度来控制神经的抑制性或兴奋性刺激。

[0149] 在一些实施方式中,各短阵快速脉冲可包括多个刺激,如约或至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100或更多个刺激。各短阵快速脉冲都可具有相同的刺激或可变数量的刺激。

[0150] 在一些实施方式中,内短阵快速脉冲(intraburst)频率可为约或至少约10Hz、20Hz、30Hz、40Hz、50Hz、100Hz、250Hz、500Hz、1kHz或更大。在一些实施方式中,内短阵快速脉冲频率可在约10Hz和约20kHz之间变化。内短阵快速脉冲频率还可在短阵快速脉冲期间

以随机或伪随机方式变化,以减少习惯化和/或提供舒适性。在其它实施方式中,内短阵快速脉冲频率可在:约10Hz和约250Hz之间、约50Hz和约150Hz之间、约10Hz和约100Hz之间、约100Hz和约150Hz之间、约50Hz和约250Hz之间、或约50Hz至约1000Hz之间,以最大化对震颤的减少、提高舒适性、减少习惯化、和/或减少电刺激器装置的能耗。

[0151] 在一些实施方式中,间短阵快速脉冲(interburst)频率可在约1Hz到约20Hz之间,如在约4Hz(各短阵快速脉冲的开始之间250ms)和约12Hz(83ms)之间,如在约4Hz(250ms)和约8Hz(142ms)之间(其通常被认为是 θ 带频,包括约5Hz(200ms)),或者在一些实施方式在于约3.5Hz和约7.5Hz之间,或在约6Hz和约10Hz之间。

[0152] 在一些实施方式中,间时段(inter-session)频率可在约1分钟和约12小时之间,如约5分钟和约120分钟之间、约5分钟和约60分钟之间、约10分钟和约30分钟之间、约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、75、90、120、180、240、300、360、420、480、540、600、660、或720分钟,或包括上述值中任意两个的范围。

[0153] 在一些实施方式中,可以使用被称为四脉冲刺激的重复的模式化刺激,其包括以短间隔频率(1.5ms的刺激间间隔),以约0.2Hz重复一段时间(如约30分钟)的四个脉冲。四脉冲刺激据显示诱导出延长的可塑性。使用此范例的短阵快速脉冲内频率的变化会影响所诱导的可塑性的方向。这些重复的小脉冲可在2-10个脉冲之间,甚至更多。

[0154] 替代地或另外地,也可使用除 θ 短阵快速脉冲刺激外的其它短阵快速脉冲模式。一些非限制性实例包括 δ (0-4Hz)、 α (8-12Hz)、 β (12-30Hz)和 γ (30-100Hz)间短阵快速脉冲频率。在一些实施方式中,周围短阵快速脉冲刺激可包括正弦曲线形、正方形、矩形、三角形、锯齿形或其它波形。

[0155] 在一些实施方式中,短阵快速脉冲经皮周围电刺激在一些情况下优于短阵快速脉冲经皮周围磁刺激。在一些情况下,经皮周围电刺激可以是有利的,因为磁 θ 短阵快速脉冲可能需要更多的能量和/或成为更重的装置。通过控制电极之间的电流流动或通过使用通过皮肤针,电刺激可有利地提供非卧床家用,以及对目标神经的更精确刺激。在一些实施方式中,可以以固定的短阵快速脉冲频率提供刺激,而无需测量/调整与对象相关的生理或病理参数或症状的测量频率。

[0156] 在一个实施方式中,如图18B和18C所示,刺激的各个时段的定时可以改变,以延长可塑性的持续时间。时段间的间隔可在近似1分钟的下限阈值和近似24小时的上限阈值之间。 θ 短阵快速脉冲刺激时段间间隔变化可产生改变刺激时段之间的间隔时间的显著效果。症状改善的持续时间的延长可提高慢性重复刺激的耐受性。在一些实施方式中,时段间隔可以在下限阈值和上限阈值之间随机。在一些实施方式中,时段间隔可从下限阈值或值增加到上限阈值或值。在一些实施方式中,时段间隔可以从上限阈值或值减小到下限阈值或值。在一些实施方式中,可根据预定算法或时间表来改变时段间隔。在一些实施方式中,可根据基于来自加速计或肌电图的数据的反馈来改变时段间间隔。在一些实施方式中,可根据基于追踪症状和/或自主神经活动的测量(例如,HRV,EDA)的反馈来改变时段间间隔。也可以使用机器学习算法(如深度学习)、朴素贝叶斯网络、神经网络和/或来自多个用户的众包的或以其它方式聚集的数据集,用存储在集中式远程服务器(例如,云)上的数据(例如,装置使用情况、症状追踪、自主活动)来优化间隔。

[0157] 单独刺激时段的效果可通过启动刺激时段来调节,图19中示例了一个实例。根据

Bienenstock-Cooper-Munro (BCM) 理论, 突触活动的先前历史可影响对可塑性诱导范例的响应。启动方案可改变刺激波形参数, 包括强度 (例如, 刺激幅度)、刺激频率、刺激的持续时间、和/或在启动时段和刺激时段之间的持续时间间隔, 以及对随后 θ 短阵快速脉冲刺激时段的影响发生变化的刺激时段。波形参数可以以舒适或提高舒适性的方式变化, 如先前在美国申请号62/208,965中所述的。根据频率是低 (3-10Hz) 还是高 (50-200Hz或更高), 固定频率的重复周围神经刺激可影响神经回路的兴奋性 (例如, 运动皮层或脊髓反射回路)。根据通过短阵快速脉冲刺激 (例如 θ 短阵快速脉冲) 对大脑兴奋性的期望效果, 使用例如固定频率刺激的初始启动时段可允许控制塑性效果的方向或水平。在一些实施方式中, 各刺激时段可在启动时段之前。在一些实施方式中, 启动时段可仅在某些但并非全部刺激时段之前, 如每隔一个刺激时段。在一些实施方式中, 可基于来自诸如加速计、陀螺仪、肌电图、HRV监测器的传感器或EDA传感器的反馈来递送启动时段。例如, 如果传感器测得的交感神经活动量大于或小于一天中的平均交感神经活动量, 则启动时段的持续时间会增加。启动时段的持续时间可长达刺激时段的持续时间, 或约、至少约、或不超过约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的刺激时段的持续时间。在一些实施方式中, 刺激的短阵快速脉冲内频率 (201) 可以改变, 以节省能量或提高刺激的功效。短阵快速脉冲内频率可以例如是本文其它地方所公开的。

[0158] 在一些实施方式中, 本文公开了根据本发明的一些实施方式的用于短阵快速脉冲刺激一根、两根或更多根神经的装置。装置可包括壳体和一个、两个或更多个效应器、电源、和/或控制器。在一些实施方式中, 装置还包括一个或多个传感器。效应器可包括脉冲发生器和用于递送电刺激的电极, 和/或可以是用于递送机械刺激 (如, 例如振动刺激) 的机械刺激器。刺激可以是例如本文其它地方公开的短阵快速脉冲/模式化的电刺激。传感器可包括例如加速计、陀螺仪和电极, 以测量包括神经活动和肌肉活动的电活动。

[0159] 在一些实施方式中, 周围神经短阵快速脉冲电刺激可用于刺激与膀胱功能有关的一根、两根或更多根神经, 并且出乎意料地有效地在膀胱神经回路中产生可塑性。在一些实施方式中, 例如, 周围神经可以是隐神经和/或胫神经中的一个或多个。这样的系统和方法可与2017年1月20日提交的PCT申请号PCT/US2017/014431 (其通过引用以其全部内容并入本文) 中的系统和方法结合或修改以与之一起使用。

[0160] 在一些实施方式中, 公开了一种通过对神经 (如隐神经或胫神经) 进行经皮刺激来治疗患者中的泌尿症状的方法。方法可包括将第一周围神经效应器定位在患者的皮肤上以刺激患者的隐神经、通过第一周围神经效应器经皮地向隐神经递送第一短阵快速脉冲 (例如, θ 短阵快速脉冲) 电神经刺激信号、和接收与患者的自主神经系统活动有关的输入, 以产生塑性效果并调节与膀胱相关的神经网络。输入可用于修改刺激波形或其它参数, 如位置、定时、频率、振幅等, 如本文其它地方所公开的。在一些实施方式中, 方法不利用任何可植入的部件, 而仅涉及经皮刺激。

[0161] 在一些实施方式中, 本文公开了一种涉及隐神经和胫神经的双重经皮电短阵快速脉冲刺激的方法。方法可包括将第一周围神经效应器定位在患者的皮肤上以刺激患者的隐神经; 将第二周围神经效应器定位在在患者的皮肤上以刺激患者的胫神经; 通过第一周围神经效应器经皮地向隐神经递送第一短阵快速脉冲电神经刺激信号; 通过第二周围神经效应器经皮地向胫神经递送第二脉冲电神经刺激信号; 接收与患者的自主神经系统活动有关

的输入;和基于输入来修改与膀胱功能在可塑性方面有关的至少一个大脑或脊髓自主神经反馈回路,以平衡患者的副交感神经和交感神经系统活动。在一些实施方式中,可以将诸如短阵快速脉冲之类的模式化刺激施加至一根、两根或更多根神经。不受理论的限制,每根单独的神经都可以调节生理反射回路的不同方面(例如,胫神经可以调节副交感神经反射回路,而隐神经可以调节交感神经反射回路)。

[0162] 在一些实施方式中,固具或袜子的编织式样可被设计为在膝盖、小腿、踝、或装置的其它期望的区域处提供紧绷的压力,类似于常见于踝带式袜子中的编织式样。电极也可以由例如常规水凝胶制成。在一些情况下,可需要诸如尼龙搭扣之类的搭扣或紧固元件,因为在粘性电极的情况下,装置无法轻易在脚上滑动。在一些实施方式中,例如膝盖、小腿、踝固具或踝带的实施方式可以延伸至处于脚的顶部(背侧)或底部(腹侧)表面上的电极位置。在一些情况下,脚底上带有电极的袜子可用于通过该袜子与位于踝附近的电子模块连接。

[0163] 组合疗法

[0164] 在一些实施方式中,短阵快速脉冲周围神经刺激可与中枢神经系统刺激配对/组合以产生预料不到的协同效果。例如,短阵快速脉冲周围神经刺激可与非侵入性大脑刺激装置或侵入性大脑刺激装置组合,并且还可包括反馈装置(例如传感器)和控制器,以使周围神经刺激装置与中枢神经系统刺激装置之间的刺激同步。

[0165] 在另一实施方式中,系统可包括非侵入性经颅刺激器,非侵入性经颅刺激器利用具有例如电极1902的沿帽(hat)、帽子(cap)、头带形式的经颅交替颅刺激(TACS),与处于另一位置(如图19A所示的下肢,或在膝盖、小腿、踝、脚、或其它所需位置)的周围刺激器1901相结合。不受理论的限制,经颅交流刺激会干扰正在进行的皮层节律,并使大脑中的振荡同步或不同步。可以使用的频率的范围很宽,并且可以从低频(约1-2Hz到约5kHz)变化。通过使用TACS,以设定频率(如 α 频率(8-12Hz)或本文公开的其它频率)驱动大脑的振荡,可以使周围神经刺激器的刺激脉冲的定时与大脑中的振荡活动同步并增强可塑性的诱导。周围神经刺激器也可以以各种形状因素位于其它位置(如手指或手腕),以针对不同病况来刺激各种神经,如PCT申请号PCT/US2016/045038、美国专利号9,452,287和美国公开号2017/0157398中描述的(其通过引用以其全部内容并入本文)。

[0166] 在另外的实施方式中,可以施加经颅直流刺激(tDCS)或经颅磁刺激(TMS)来改变大脑的兴奋性并调节可塑性诱导的效力。经颅直流刺激在头皮上方利用微弱的电流(大致1-2mA),并且已显示影响潜在皮层网络的兴奋性。另外,可以施加脊髓或脊髓神经回路的电或磁刺激来改变不在大脑中的中枢神经回路(如中枢模式发生器)的兴奋性。也可利用包括光学、超声等的其它CNS刺激装置。

[0167] 在一些实施方式中,可以修改电刺激波形的脉冲宽度,以刺激影响疾病所影响或与之相关的大脑的特定区域或核的神经纤维。还可以根据适当的刺激持续时间曲线修改周围系统中的振幅,以选择正确的神经类型。

[0168] 在一些实施方式中,经颅刺激器和周围刺激器可进行有线或无线通信,以使中枢和周围系统中不同刺激的定时同步。在一些情况下,例如,TAC可以在周围刺激之前被激活,以使振荡同步。然后,周围 θ 短阵快速脉冲刺激与TAC结合,将改变与膀胱过度活动症或其它障碍相关的神经回路动力学。

[0169] 在另一实施方式中,可以用神经刺激植入物将 θ 短阵快速脉冲刺激模式施加至较

深的神经,例如骶神经或阴部神经,以改善与膀胱过度活动症、压迫性尿失禁、下尿路症状、或其它膀胱疾病相关的症状。

[0170] 当部件(feature)或元件在本文中被称为在另一特征或元件“上”时,其可以直接在另一部件或元件上,或者也可以存在中间部件和/或元件。相比而言,当部件或元件被称为“直接在”另一部件或元件“上”时,则不存在中间部件或元件。还应理解,当部件或元件被称为“连接”、“附接”或“耦接”至另一部件或元件时,其可以直接连接、附接或耦接至另一部件或元件,或者可以存在中间部件或元件。相比而言,当部件或元件被称为“直接连接”、“直接附接”或“直接耦接”至另一部件或元件时,则不存在中间部件或元件。尽管关于一个实施方式进行了描述或显示,但是如此描述或显示的部件和元件还可以应用于其它实施方式。本领域的技术人员还将理解,对与另一部件“相邻”布置的结构或部件的提及可具有与相邻部件重叠或作为其基础(underlie)的部分。

[0171] 本文使用的术语学仅出于描述特定实施方式的目的,并且不意图限制本发明。例如,如本文使用的,单数形式“一个”、“一种”和“所述”也意图包括复数形式,除非上下文另外明确指出。将进一步理解的是,当本说明书中使用术语“包括”时,则规定了所述特征、步骤、操作、元件和/或部件的存在,但不排除存在或增加一个或多个其它特征、步骤、操作、元件、部件、和/或其群组。如本文所使用的,术语“和/或”包括一个或多个相关联的所列项目的任意和所有组合,并且可以缩写为“/”。

[0172] 为了便于描述,本文中可以使用空间相对性术语,如“在……下”、“在……下方”、“下”、“上方”、“上”等,以描述一个元件或部件与另一元件(一个或多个)或部件(一个或多个)的关系,如附图所示。将理解的是,除了附图中描绘的定向之外,空间相对性术语还意图涵盖装置在使用或操作时的不同定向。例如,如果附图中的装置被倒置,则被描述为在其它元件或部件“下”或“之下”的元件则会被定向为在其余元件或部件“上方”。因此,示例性术语“在……下”可包括上方和下方两个定向。可以以其它方式对装置定向(旋转90度或以其它定向),并据此解释本文所用的空间相对性描述语。类似地,除非另外具体指出,否则在本文中仅出于解释的目的而使用术语“向上”、“向下”、“垂直”、“水平”等。

[0173] 尽管本文中可以使用术语“第一”和“第二”来描述各种部件/元件(包括步骤),但是除非上下文另外指出,否则这些部件/元件不应受这些术语的限制。这些术语可以用于将一个部件/元件与另一部件/元件区分开。因此,在不脱离本发明的教导的情况下,下面讨论的第一部件/元件可以被称为第二部件/元件,而类似地,下面讨论的第二部件/元件可以被称为第一部件/元件。

[0174] 纵观本说明书和所附权利要求中,除非上下文另外要求,否则词语“包括”以及诸如“包含”之类的变型意味着可以在方法和物品中共同使用各种部件((例如,包括装置和方法的组合物和设备)。例如,术语“包括”将被理解为暗示包括任意所述的要素或步骤,但不排除任意其它要素或步骤。

[0175] 如在说明书和权利要求书中使用的,包括在实施例中使用的,并且除非另有明确规定,否则所有数字都可以被读作好像由词语“约”或“近似”开头,即使该术语没有明确出现。当描述量级和/或位置时,可以使用短语“约”或“近似”来表示所描述的值和/或位置在值和/或位置的合理预期范围内。例如,数值可以是所述值(或值的范围)的 $\pm 0.1\%$ 、所述值(或值的范围)的 $\pm 1\%$ 、所述值(或值的范围)的 $\pm 2\%$ 、所述值(或值的范围)的 $\pm 5\%$ 、

所述值(或值的范围)的 $\pm 10\%$ 等。本文给出的任何数值应理解为包括约或近似该值,除非上下文另外指出。例如,如果公开了值“10”,则也公开了“约10”。本文限定的任何数值范围意图包括其中包含的所有子范围。还应理解,当公开值“小于或等于”该值时,还公开了“大于或等于该值”以及值之间的可能范围,如本领域技术人员正确理解的那样。例如,如果公开了值“X”,则还公开了“小于或等于X”以及“大于或等于X”(例如,其中X是数值)。还应理解,在整个申请中,以多种不同形式提供数据,并且该数据表示端点和起点以及数据点的任意组合的范围。例如,如果公开了特定数据点“10”和特定数据点“15”,则应理解,大于、大于或等于、小于、小于或等于、以及等于10和15视为与10和15之间一同被公开。还应该理解,也公开了两个特定单位之间的每个单位。例如,如果公开了10和15,则也公开了11、12、13和14。

[0176] 尽管上文描述了各种示例性实施方式,但在不脱离如权利要求所描述的本发明的范围的情况下,可以对各种实施方式进行多种改变中的任一种。例如,在可选实施方式中,可以经常改变执行所描述的各种方法步骤的顺序,而在其它可选实施方式中,可以完全跳过一个或多个方法步骤。本文公开的方法包括从业者采取的某些动作;然而,它们也可以包括这些动作的任何第三方说明,无论是明示还是暗示。例如,诸如“刺激周围神经”的动作包括“对刺激周围神经作出指令”。一些实施方式中可包括各种装置和系统实施方式的任选特征,而在其它实施方式中可以不包括。因此,前面的描述主要是为了示例性目的而提供的,并且不应解释为限制权利要求中所阐述的本发明的范围。

[0177] 本文包括的实例和示例通过图示而非限制的方式显示了可以实践本主题的特定实施方式。如所提及的,可以利用并从中得出其它实施方式,从而可以在不脱离本公开的范围的情况下进行结构和逻辑上的替换和改变。仅为方便起见,本文中单独地或共同地用术语“发明”来指代本发明主题的这些实施方式,而不意图将本申请的范围主动限制为任意单一的发明或发明构思(如果本发明实际公开了不止一个的话)。因此,尽管本文中已经示例和描述了具体实施方式,但是为达到相同目的而计算的任何布置都可以代替所示的具体实施方式。本公开意图涵盖各种实施方式的任意和所有修改或变型。在阅读了以上描述后,以上实施方式的组合以及本文中未具体描述的其它实施方式对于本领域技术人员将是显而易见的。

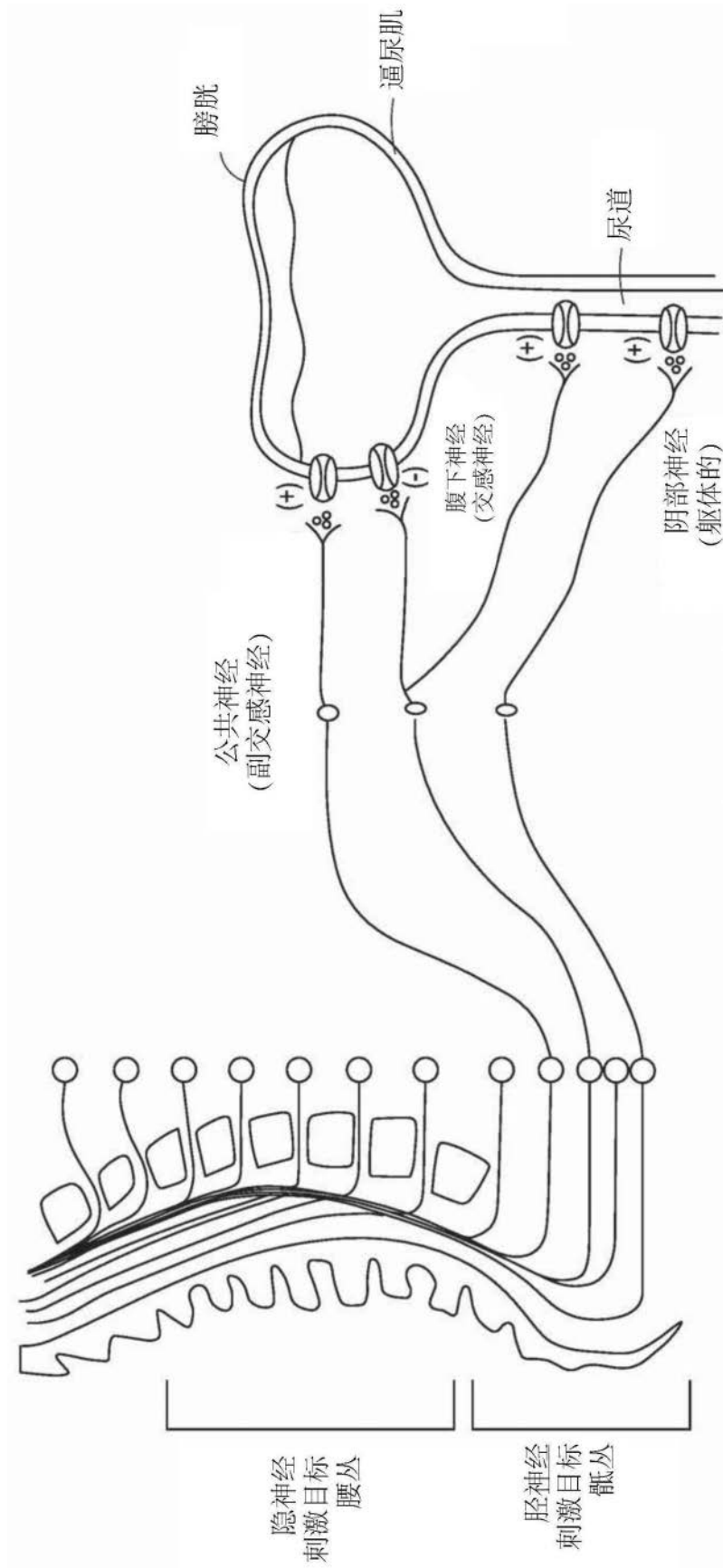


图1

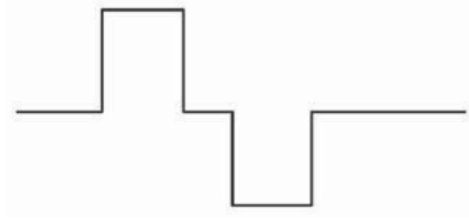


图1A

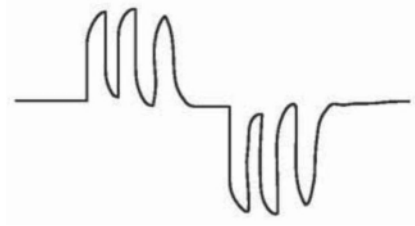


图1B

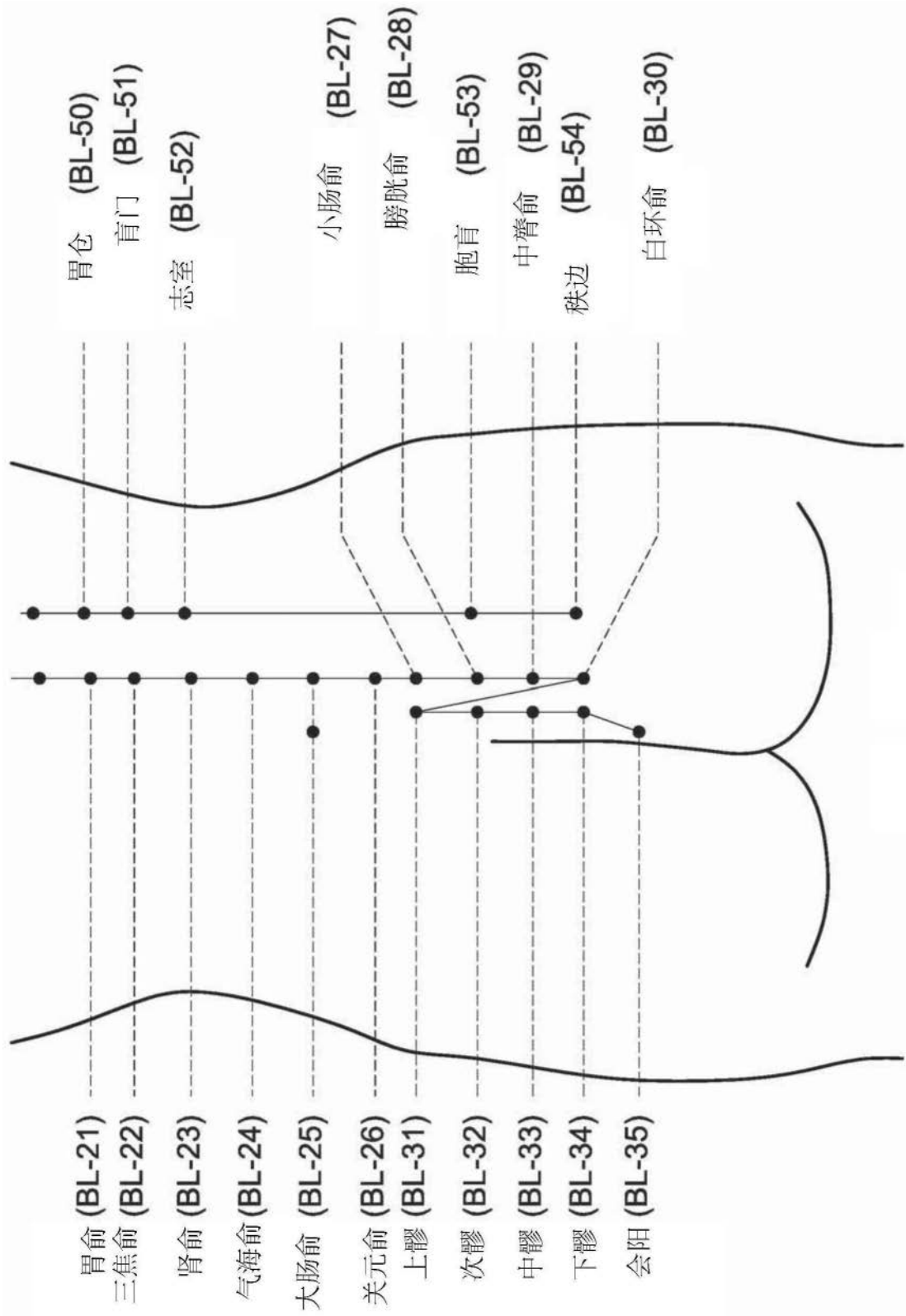


图1C

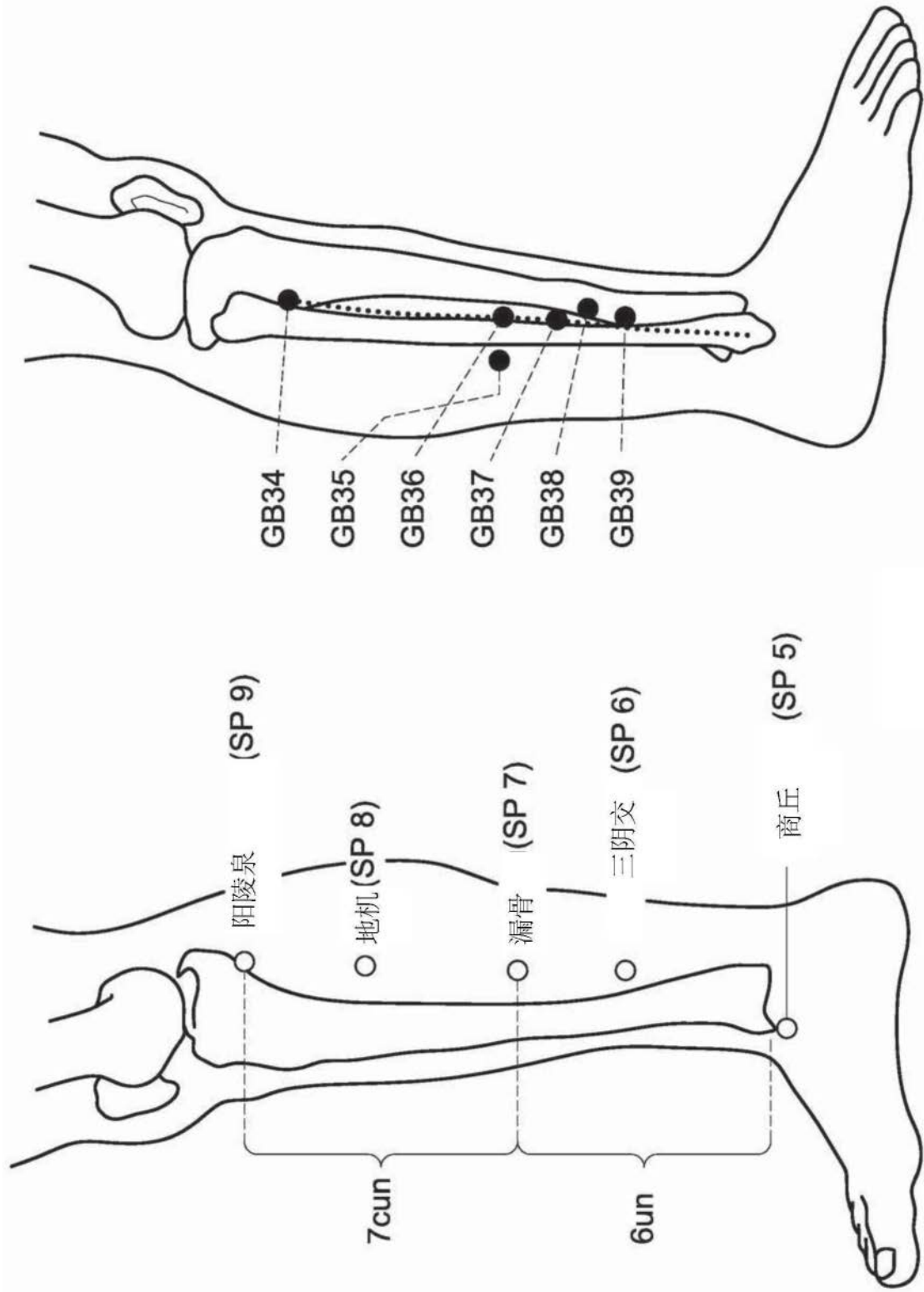


图1D

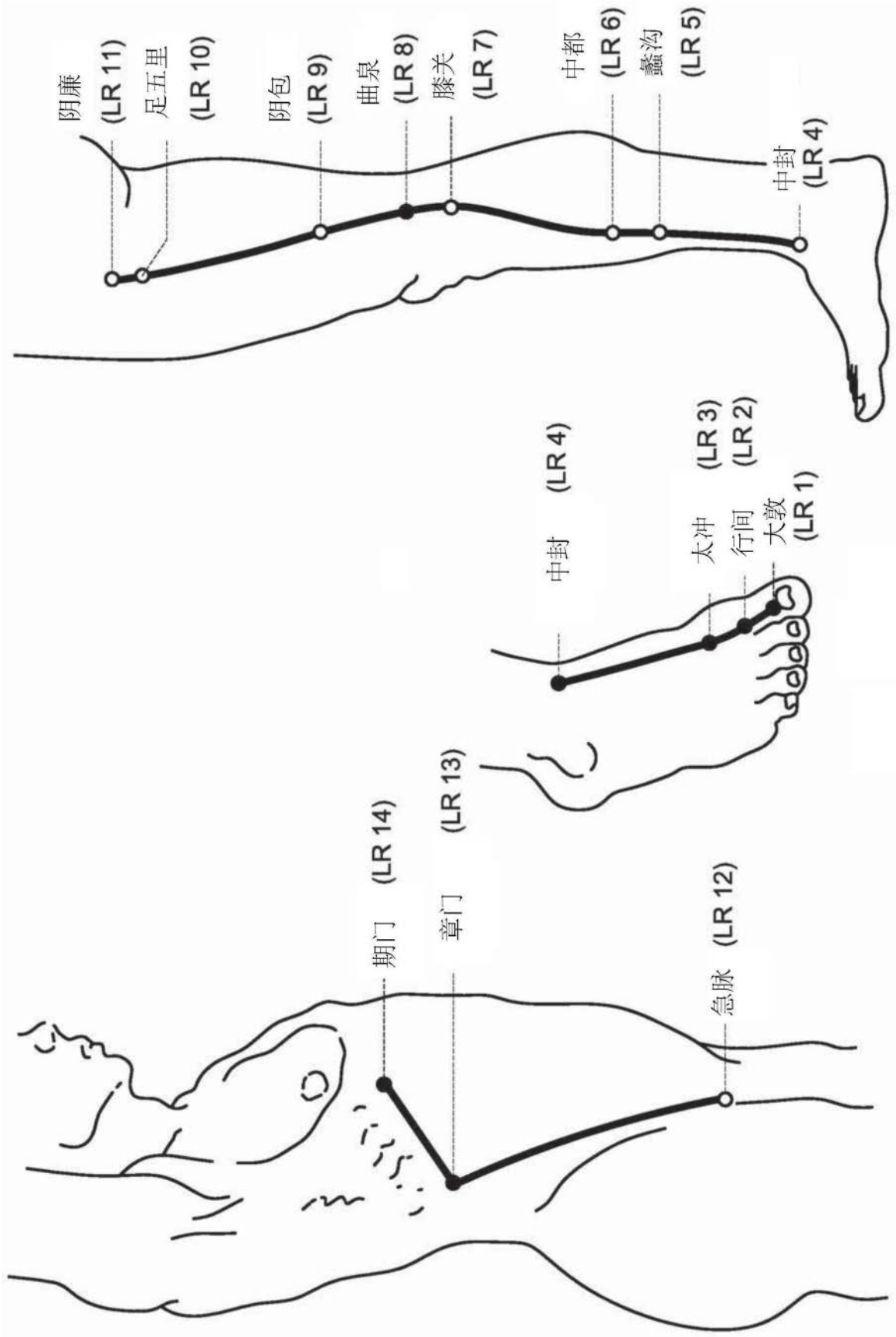


图1E

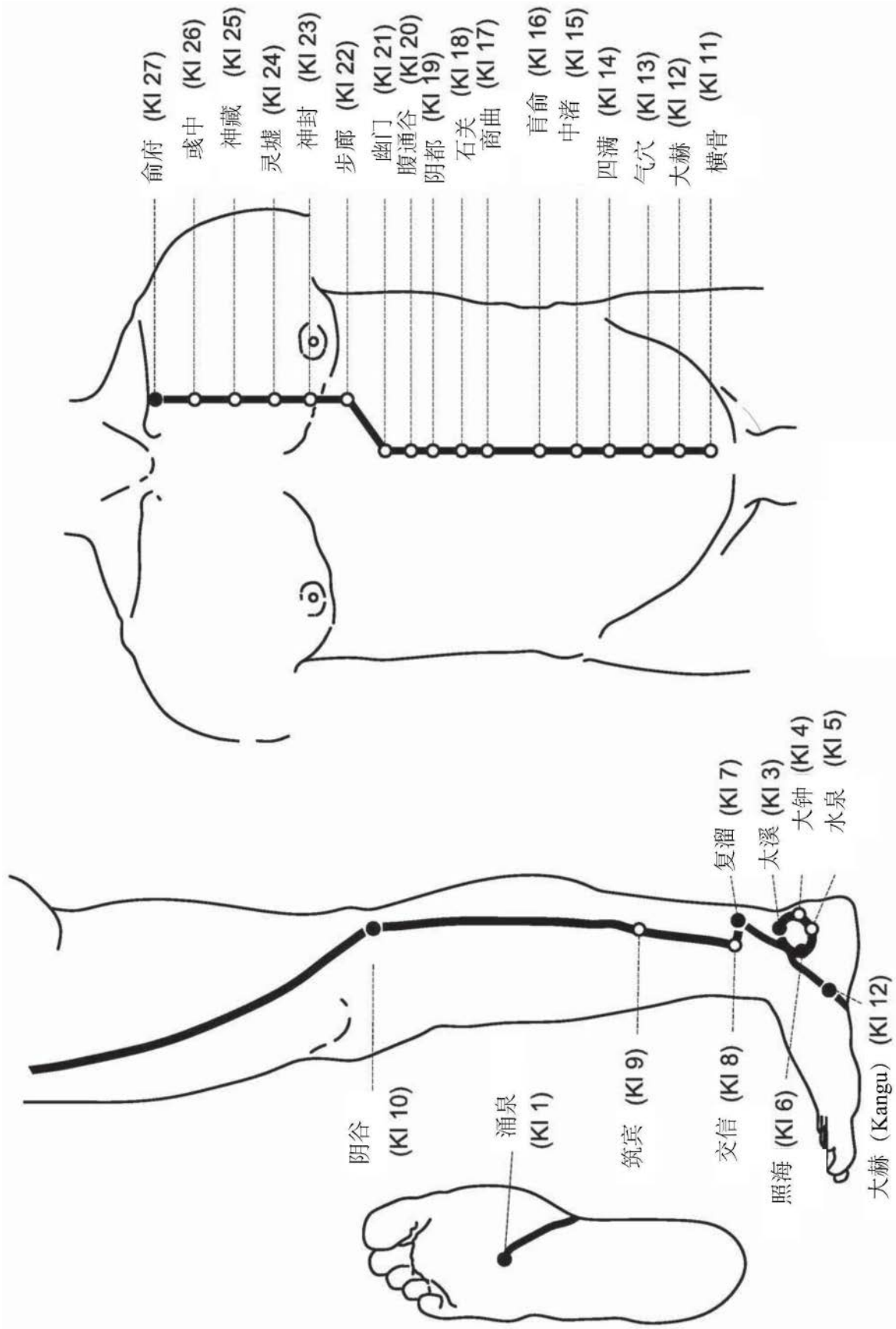


图1F

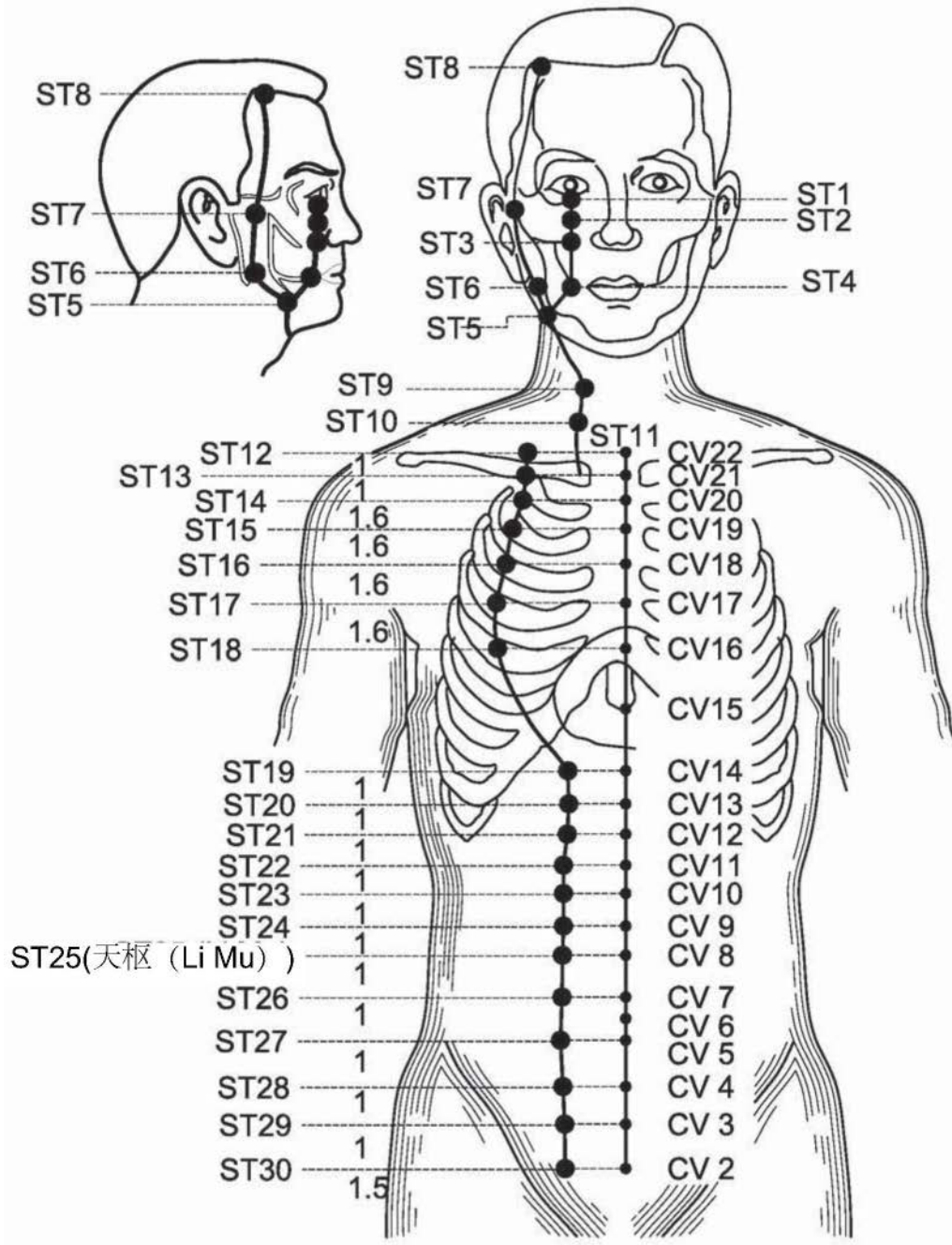


图1G



图2

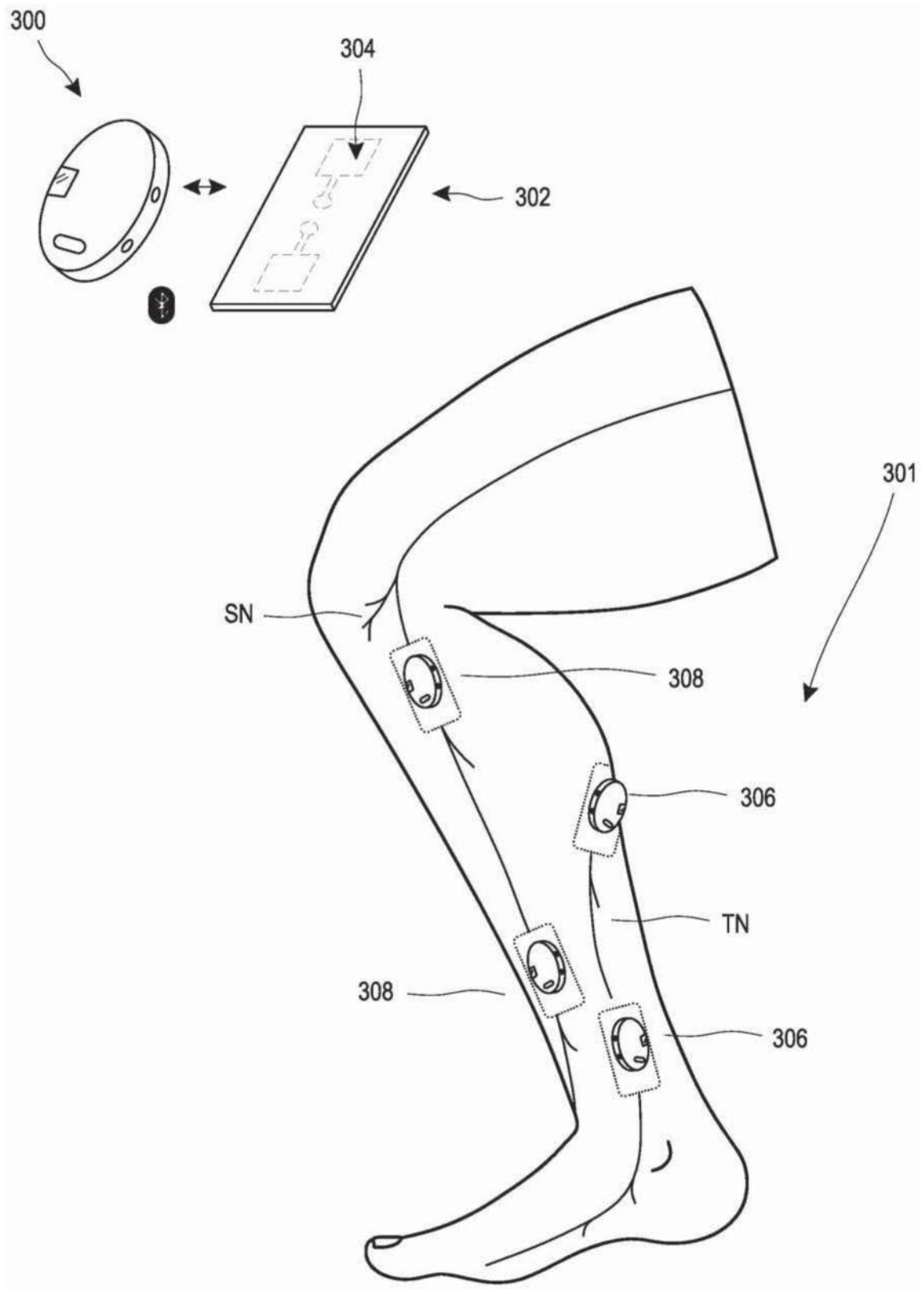


图2A

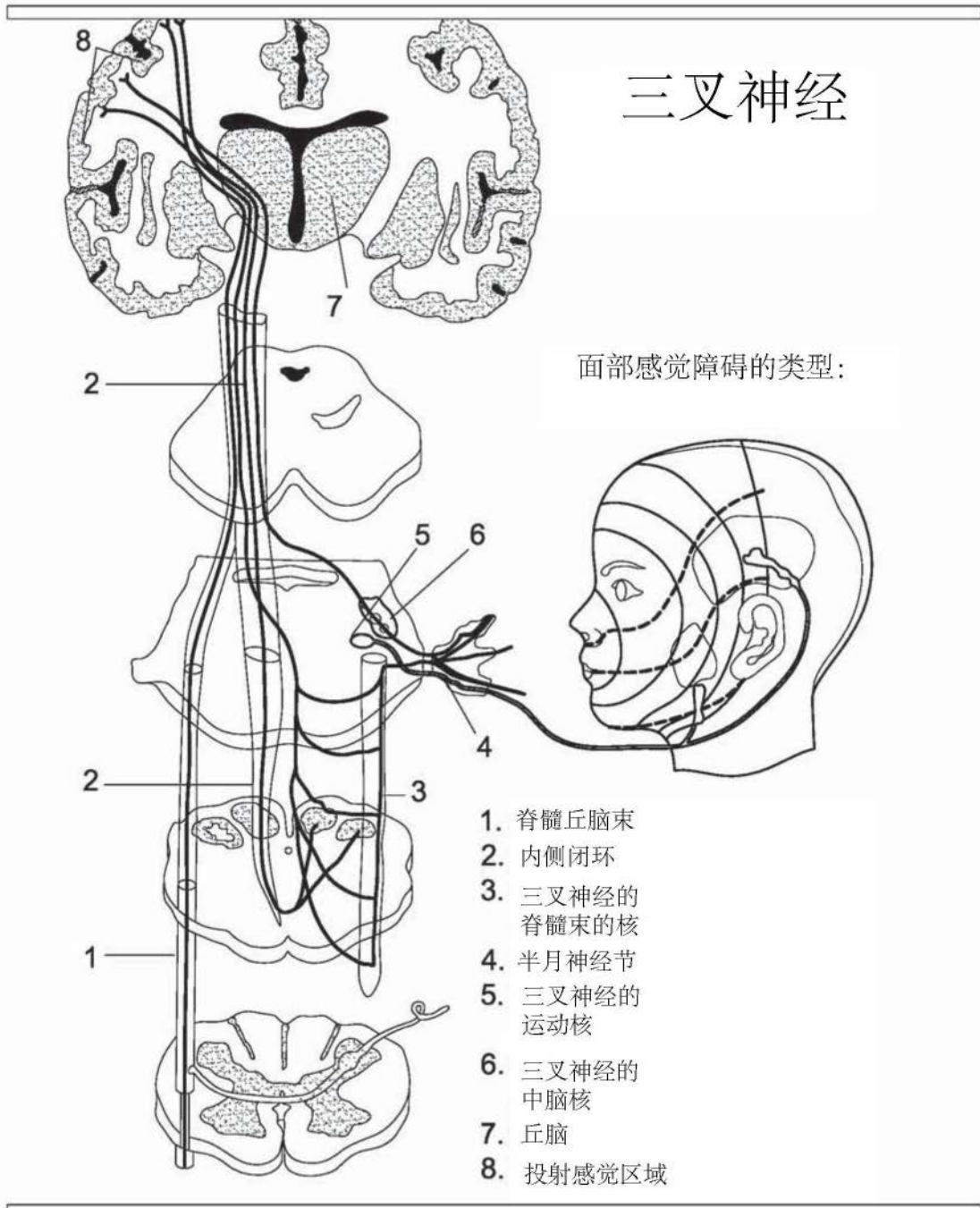


图2B

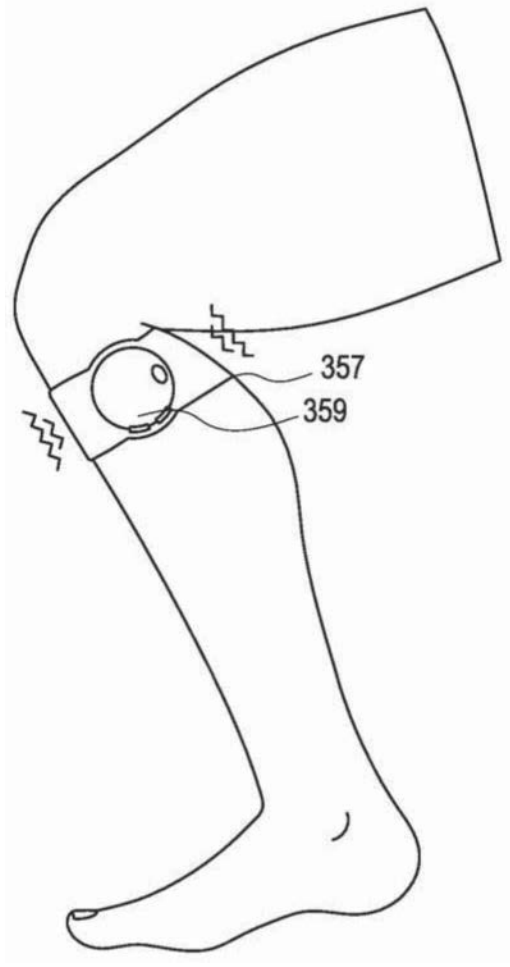


图3

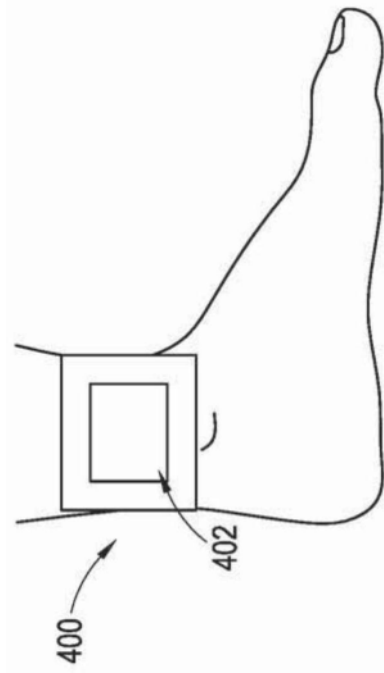


图4A

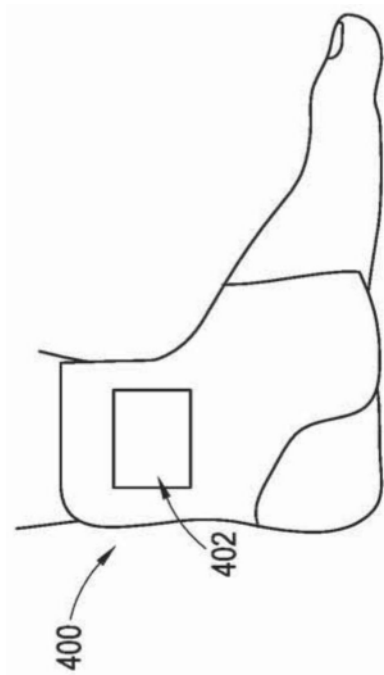


图4B

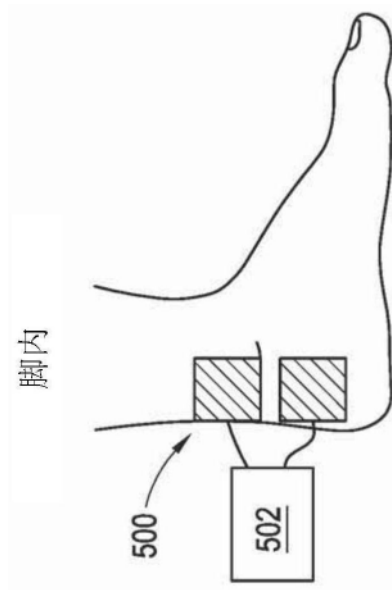


图5A

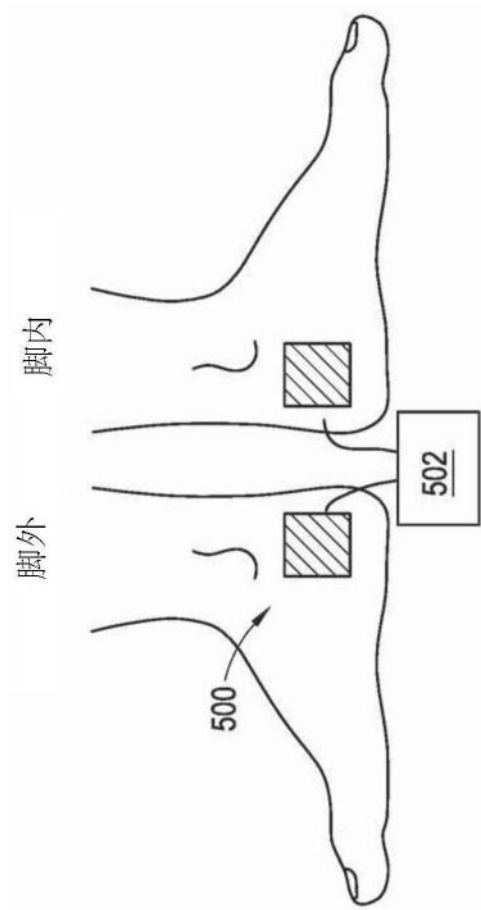


图5B

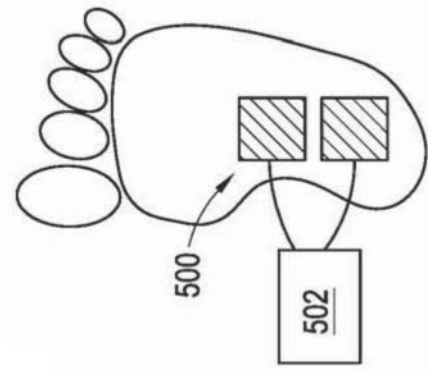


图5C

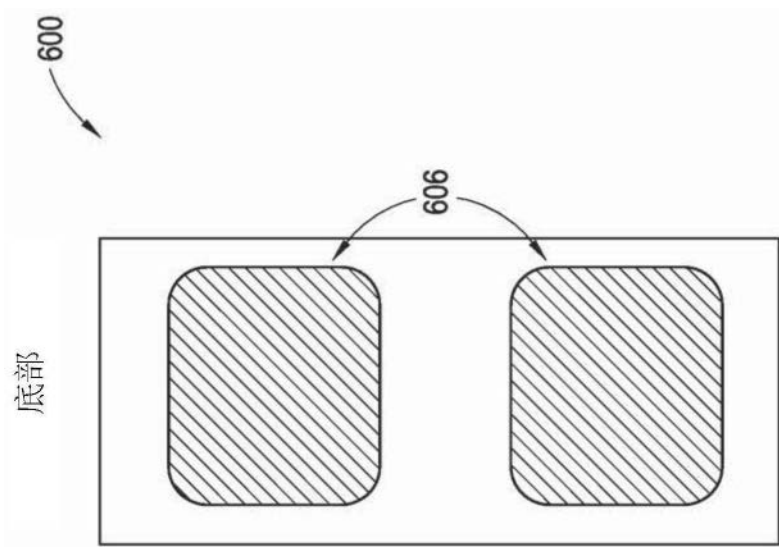


图6

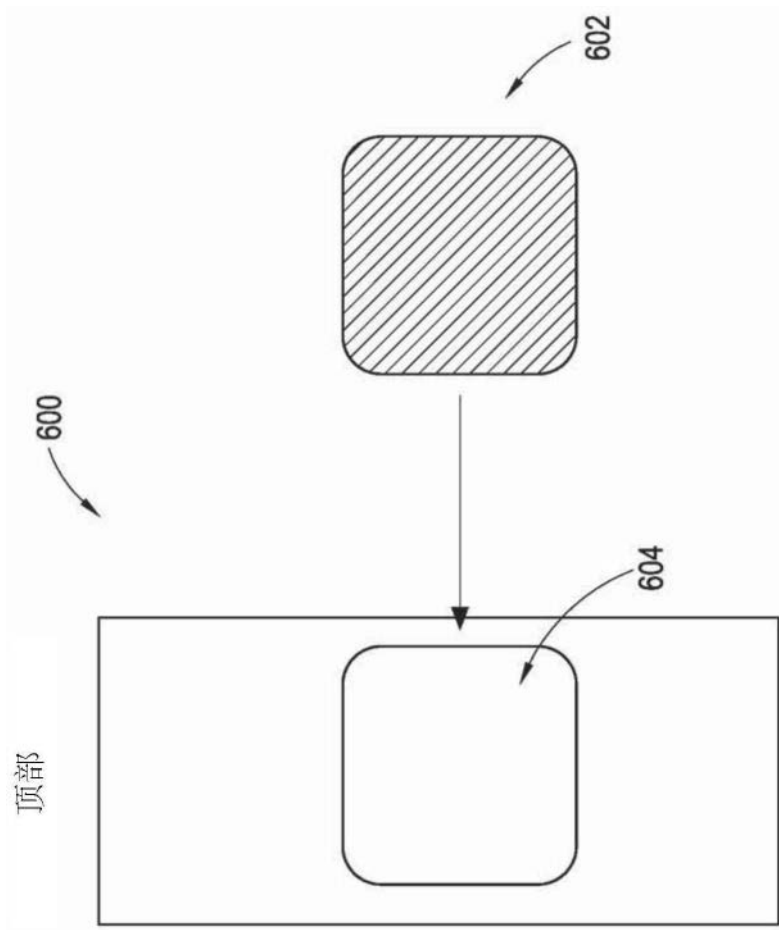


图7

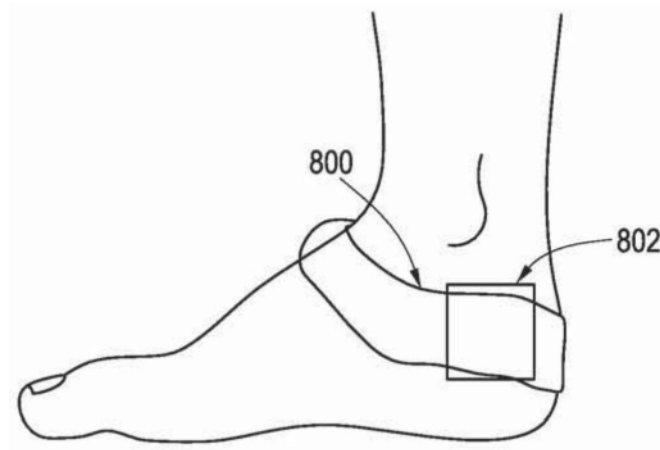


图8

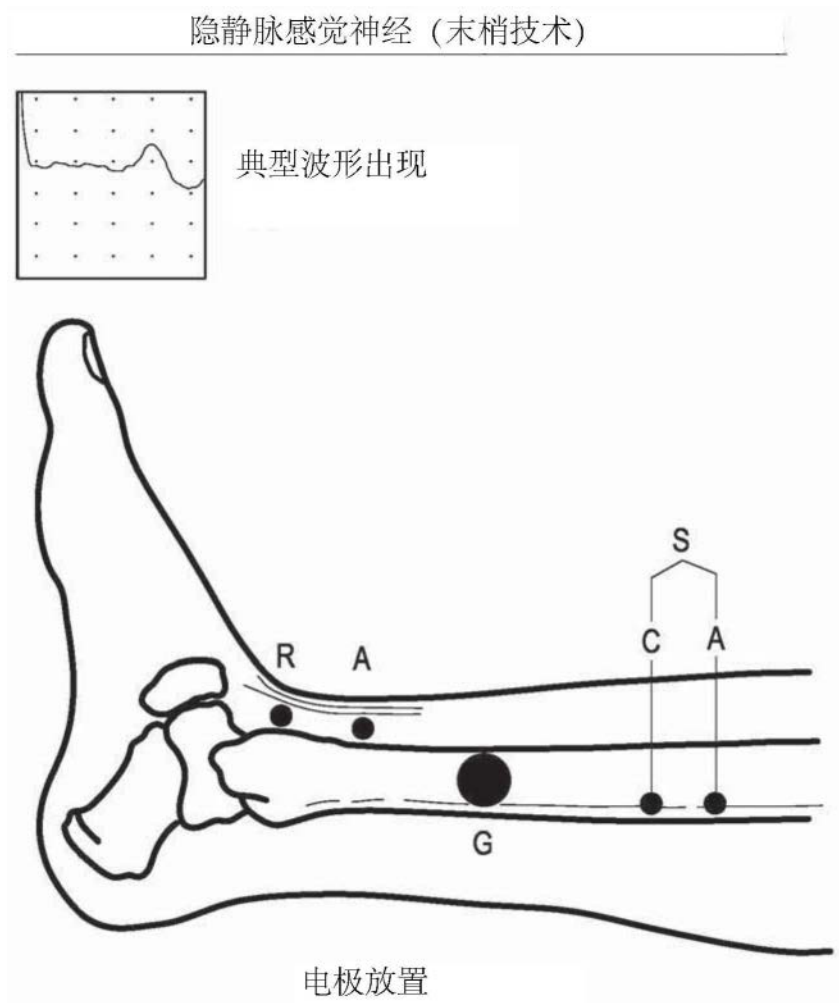


图9

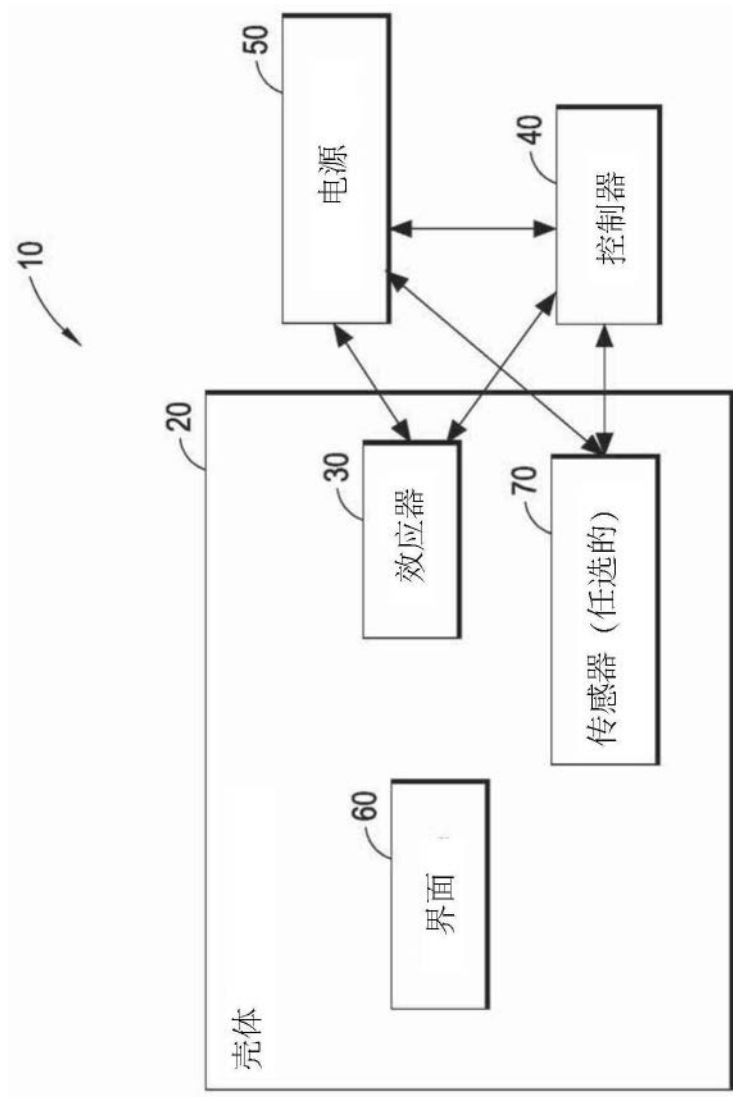


图10

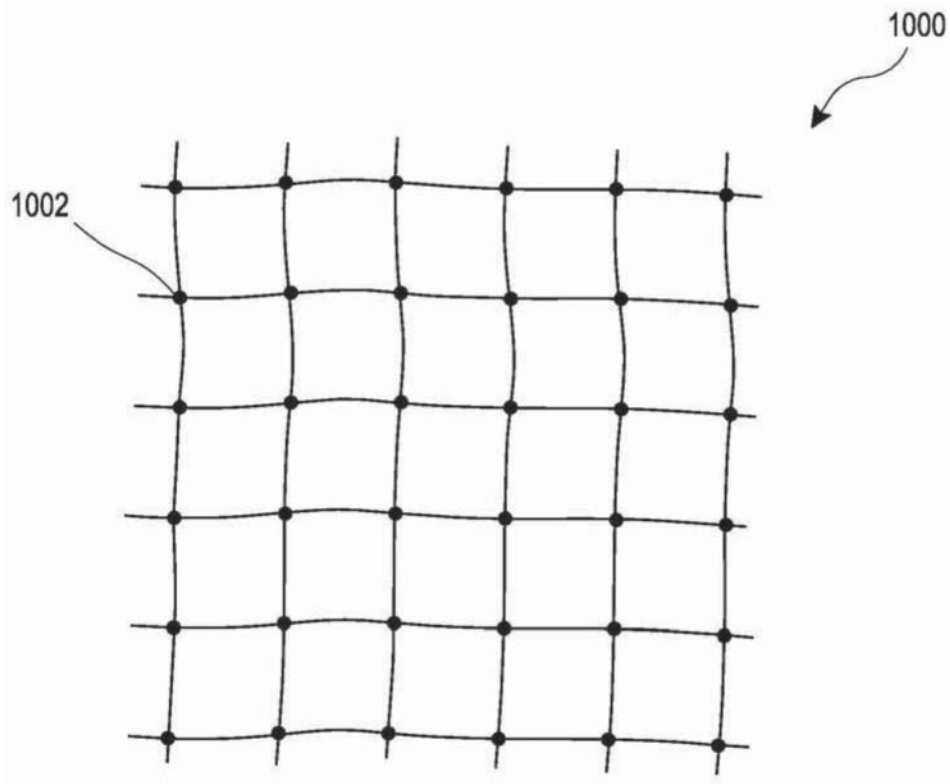


图10A

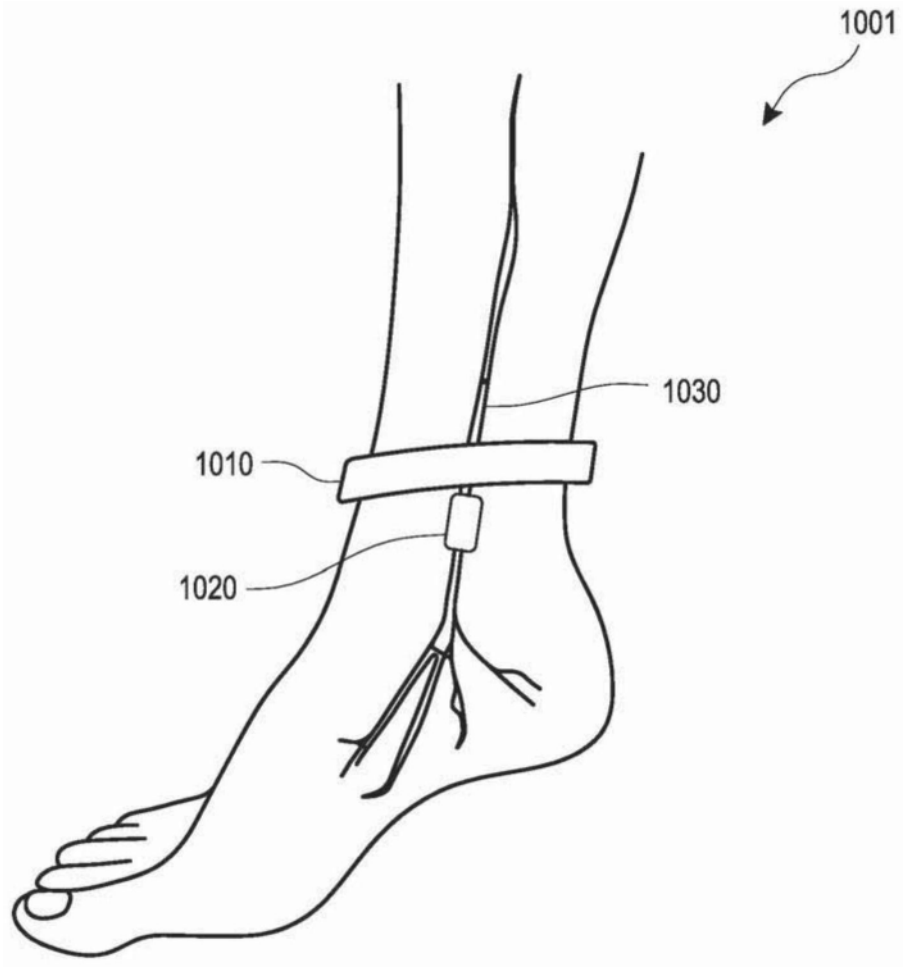


图10B

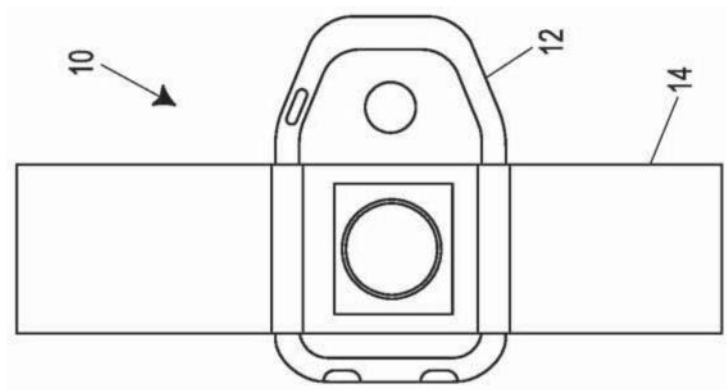
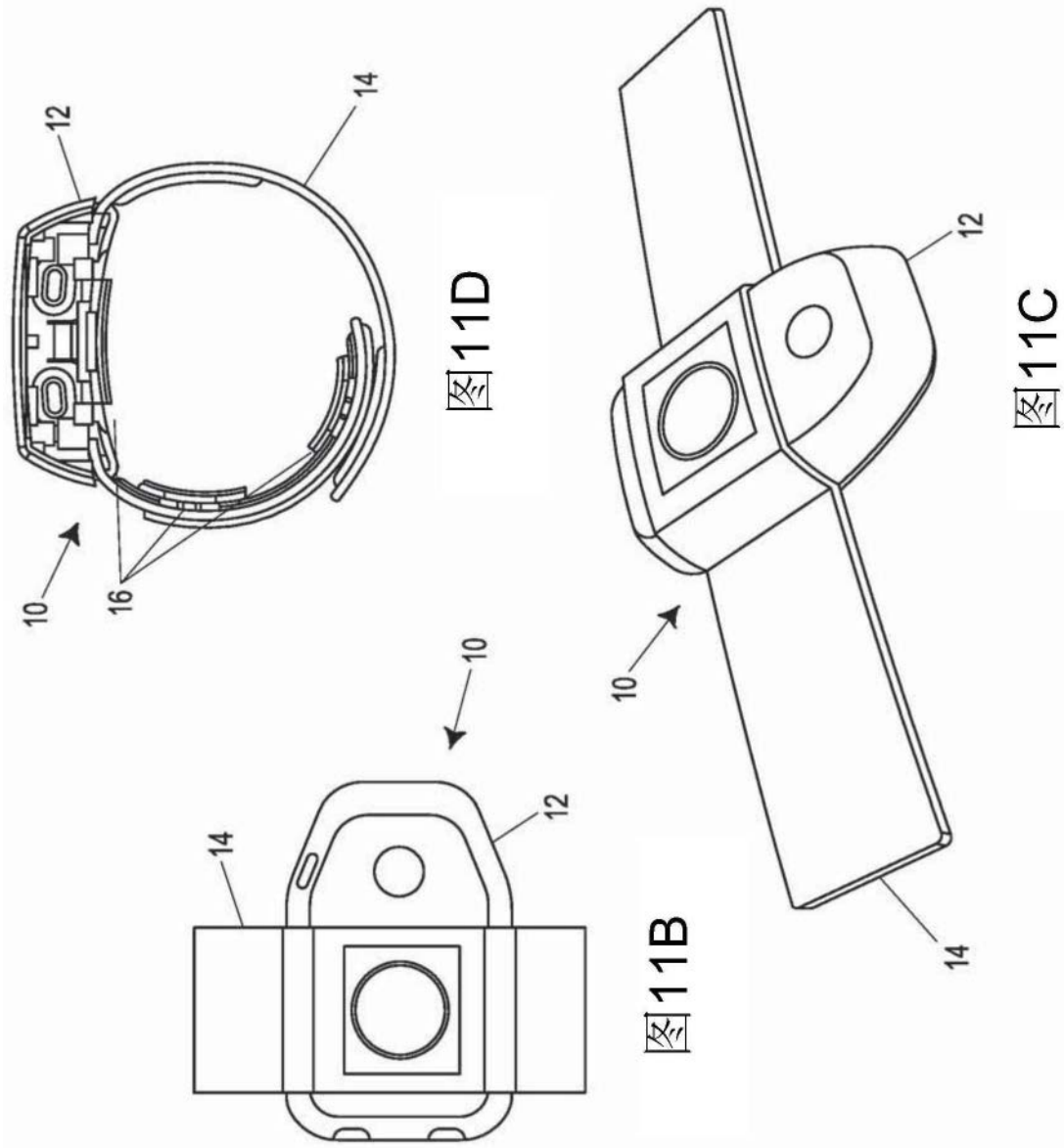


图11A



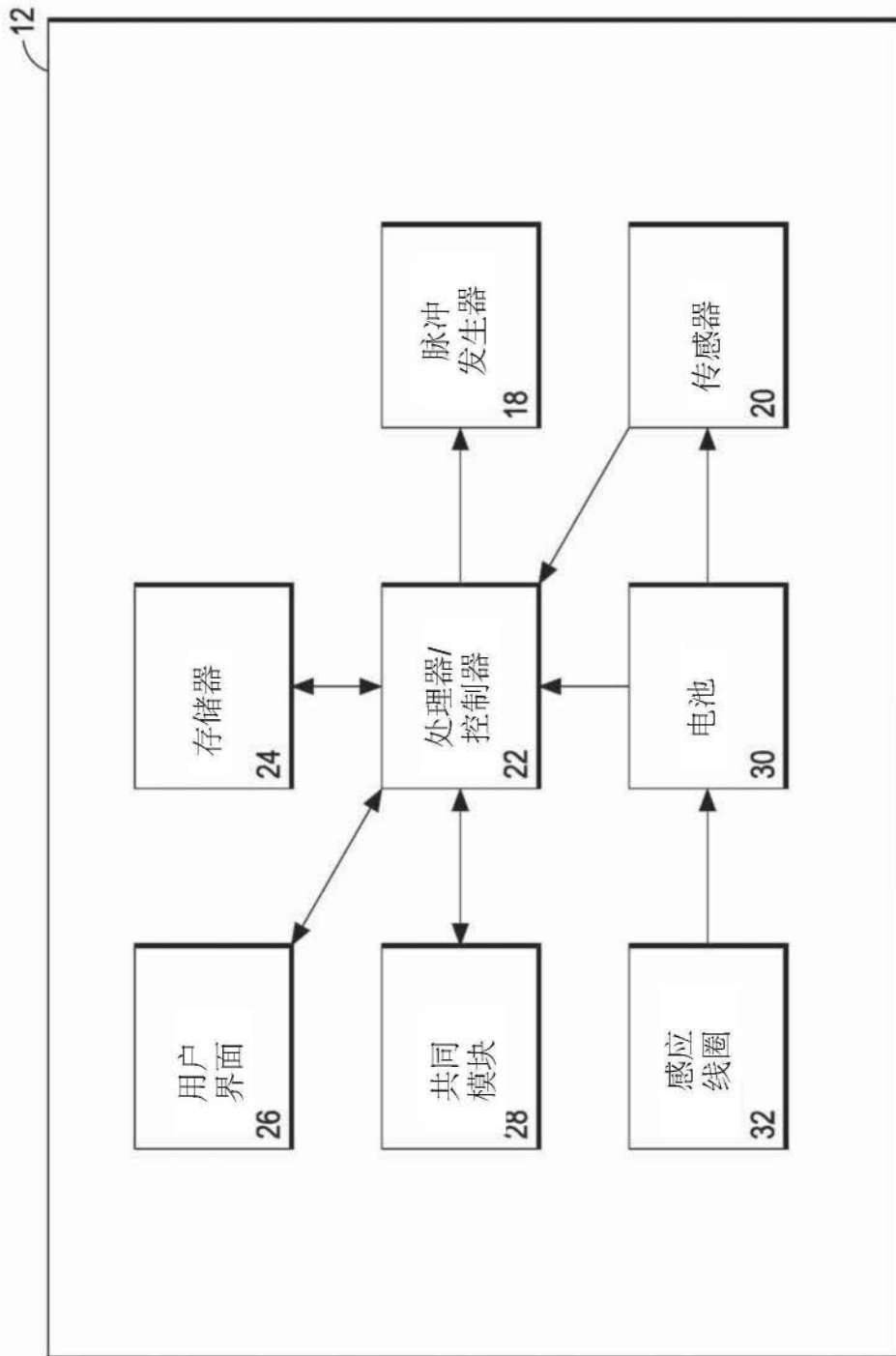


图11E

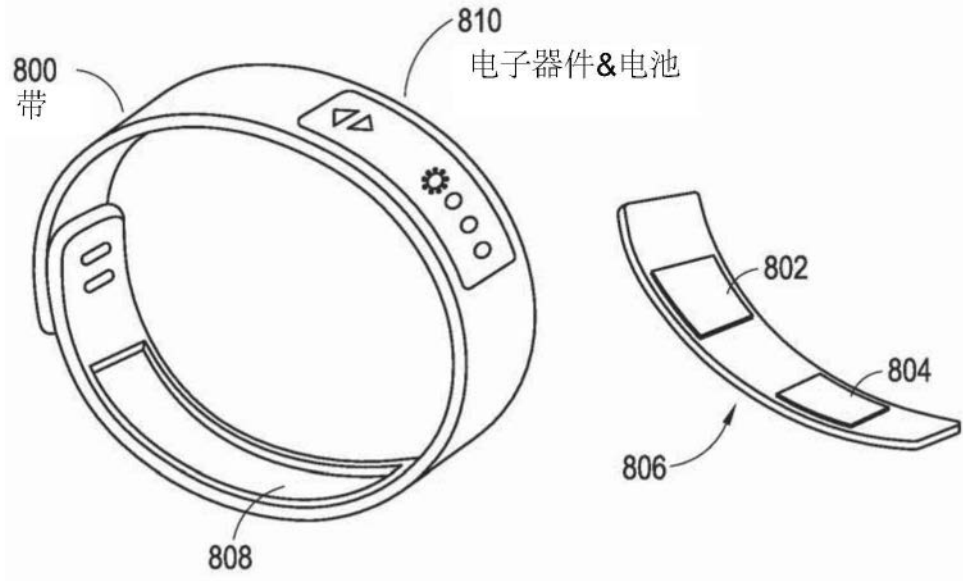


图12

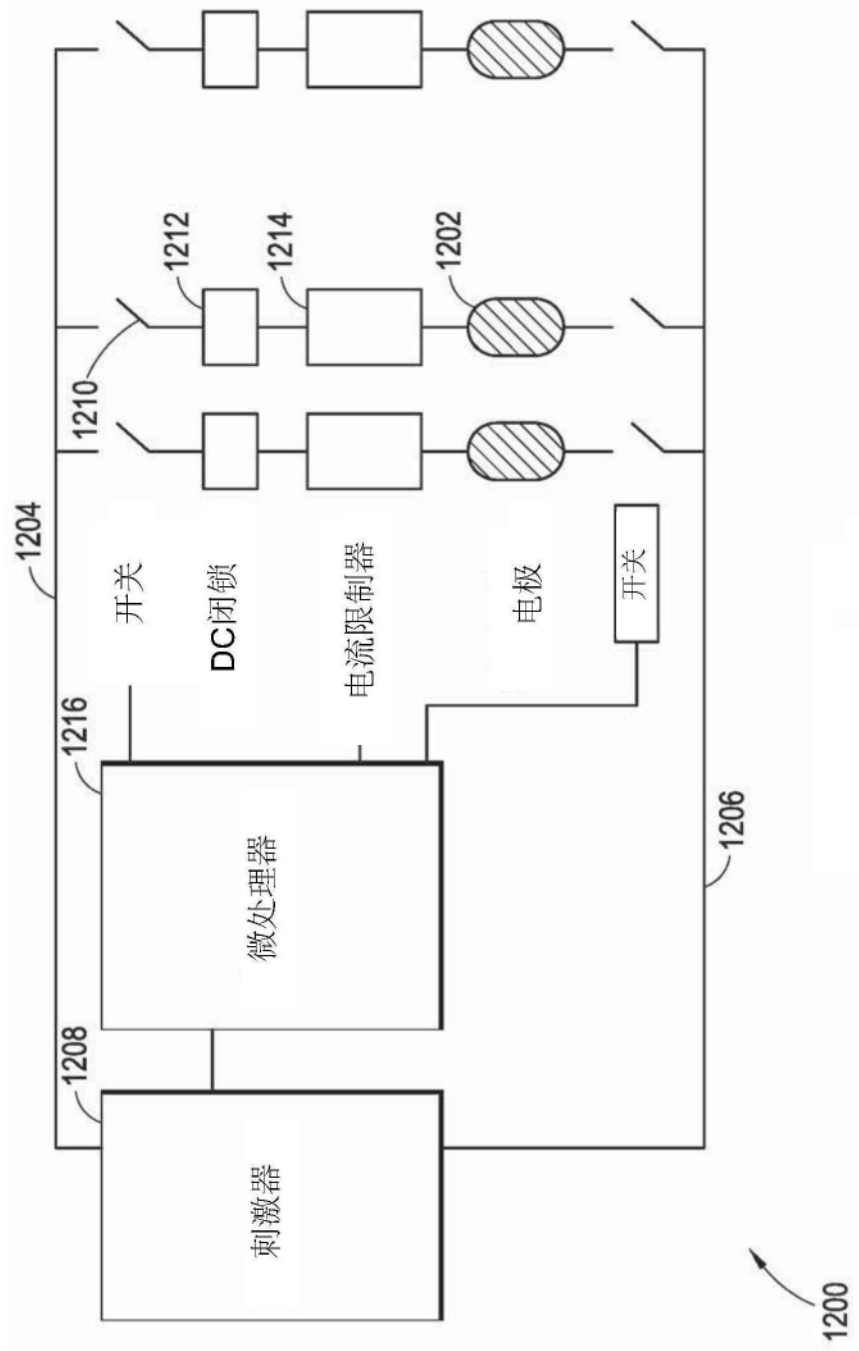


图12A

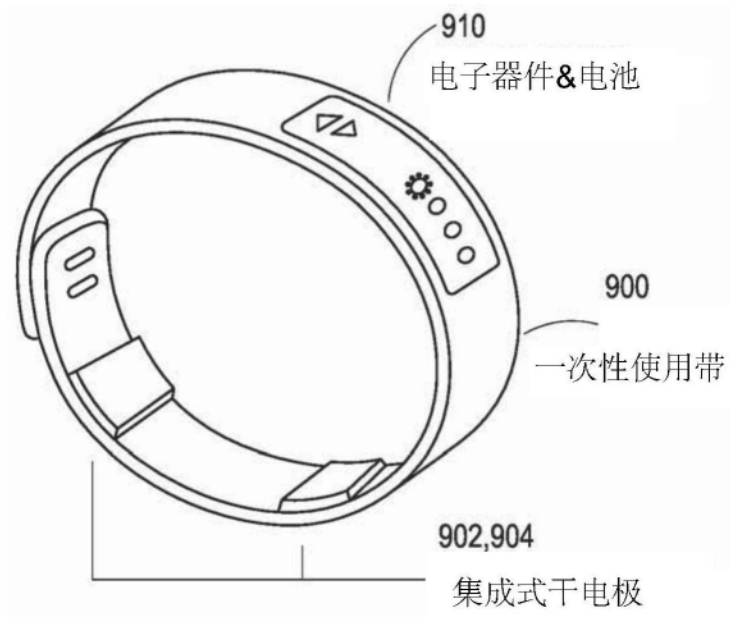


图13

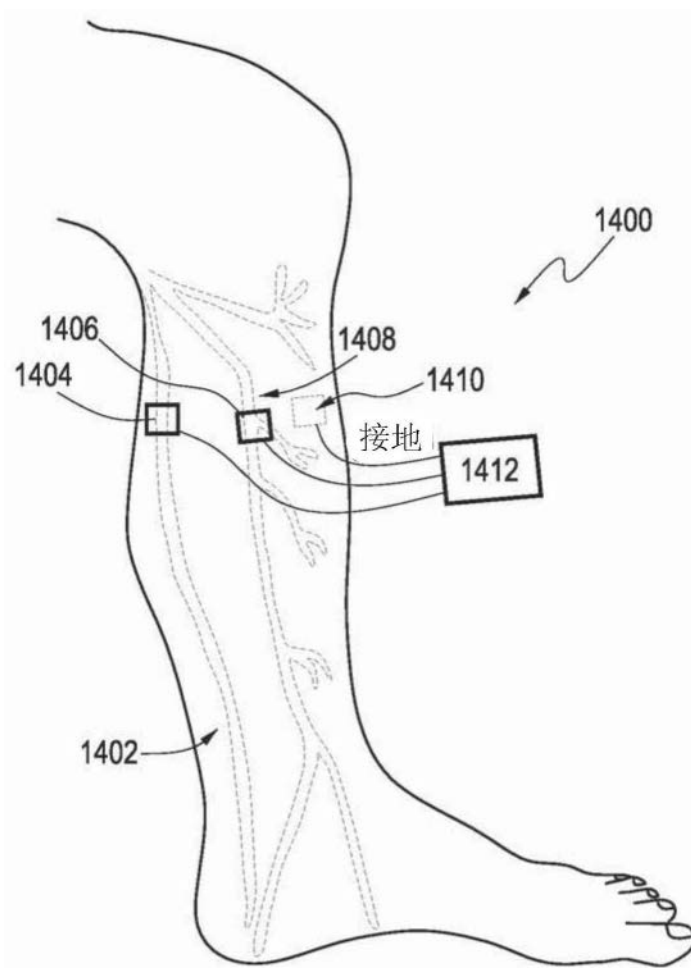


图14

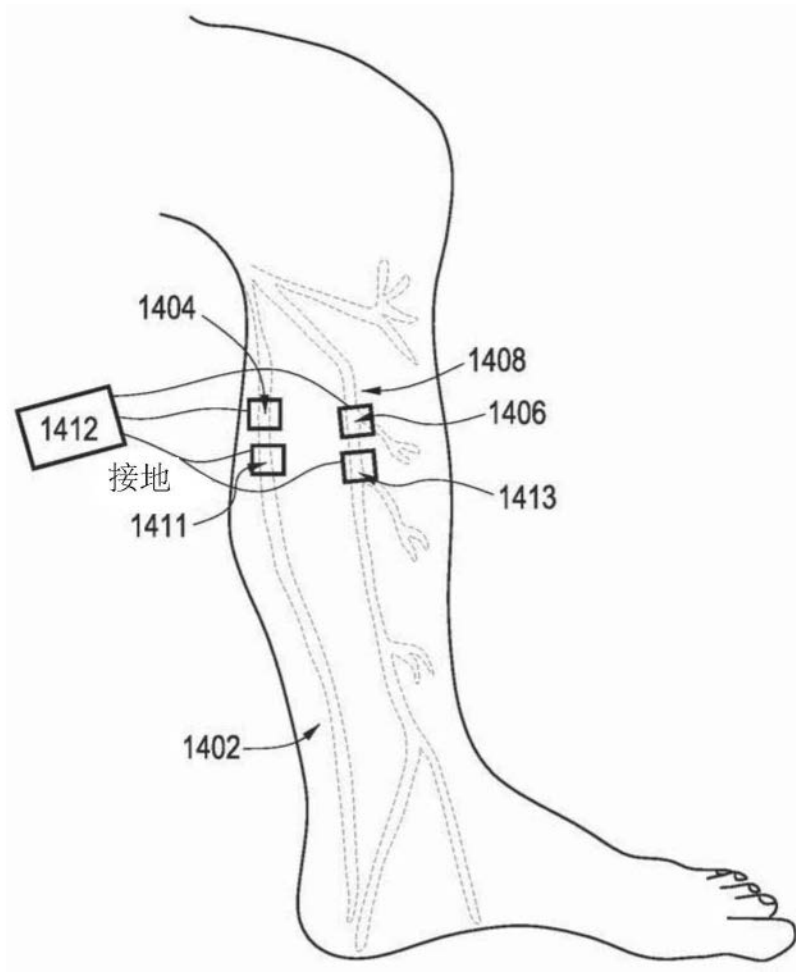


图15

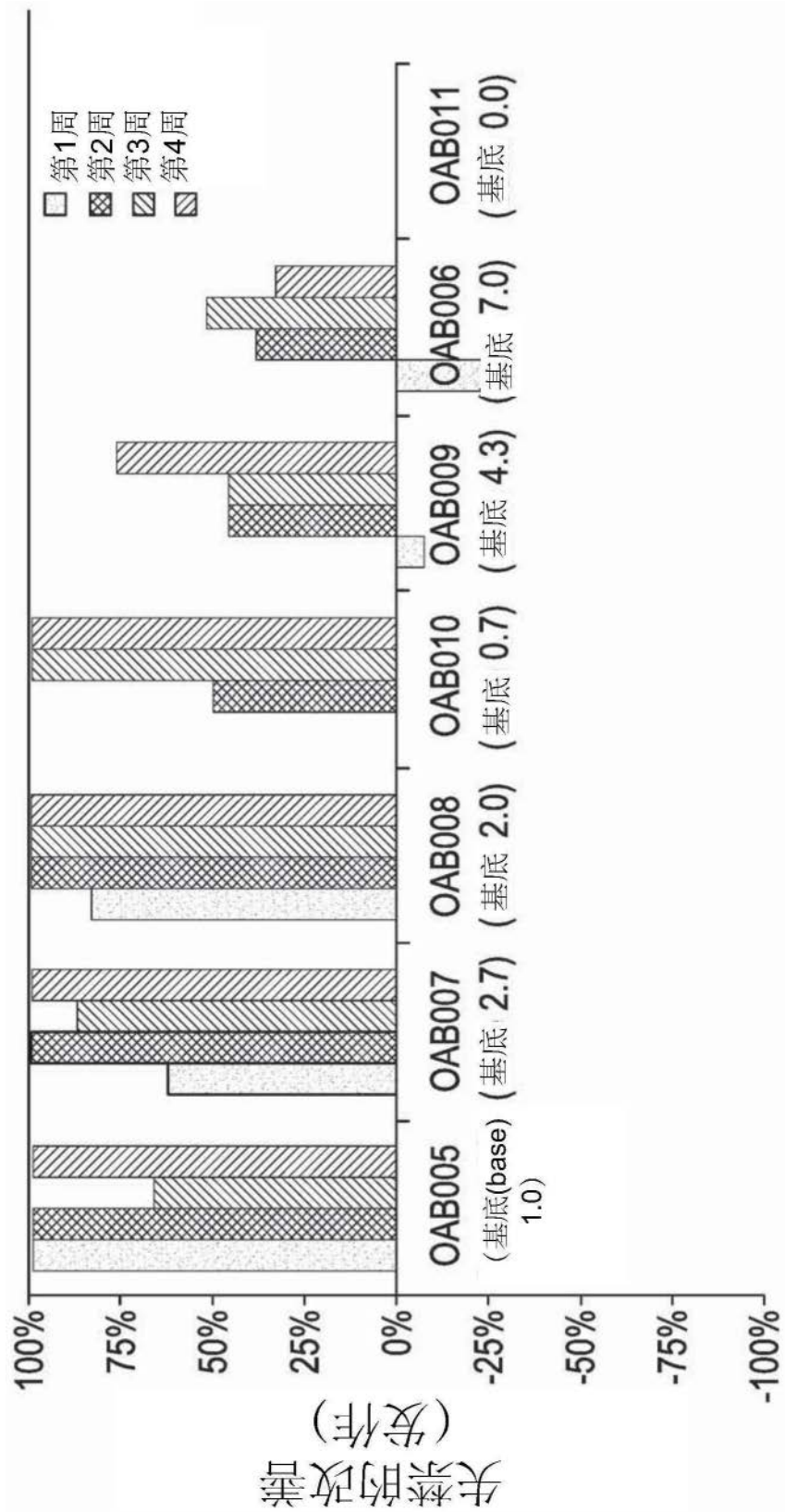


图16A

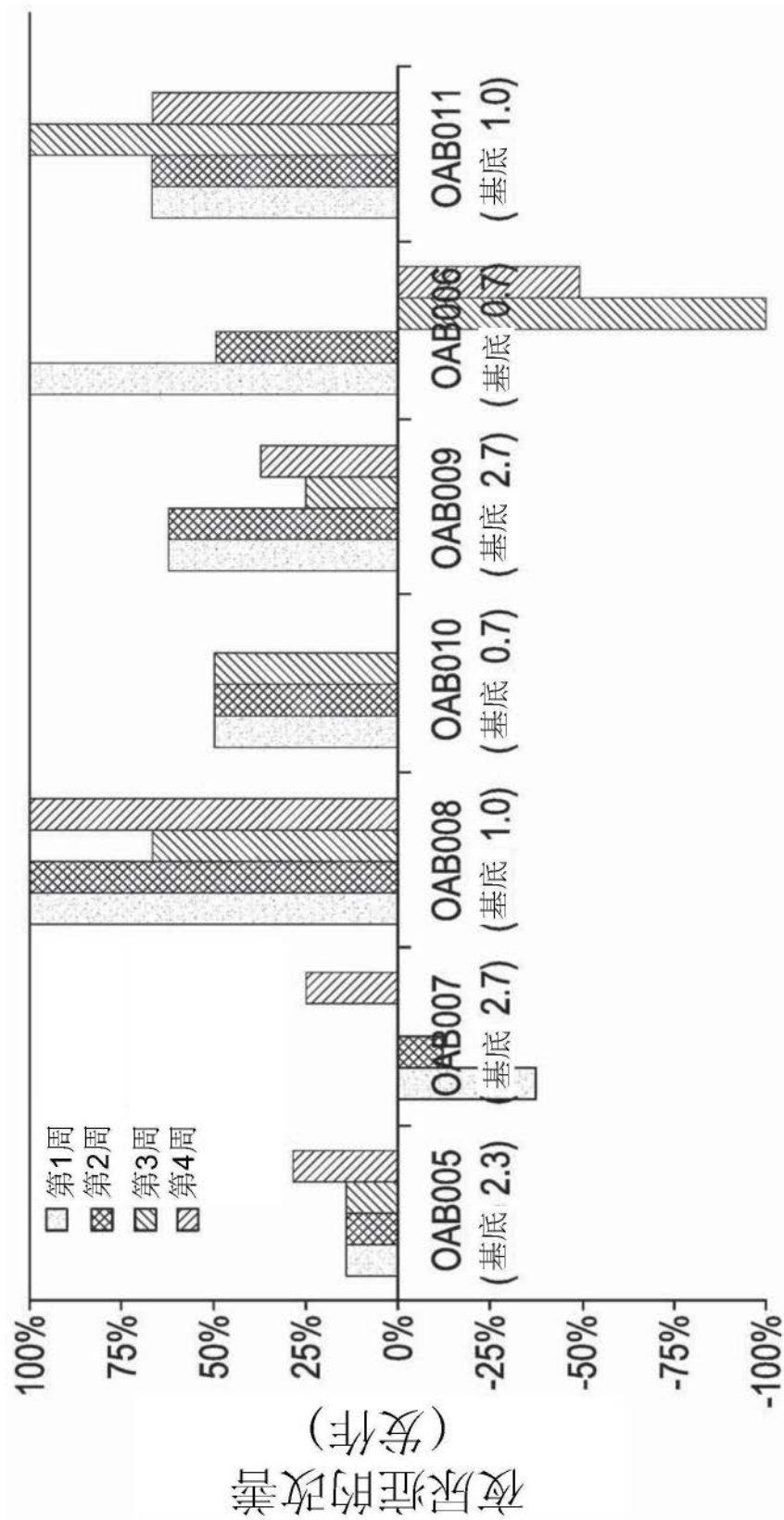


图16B

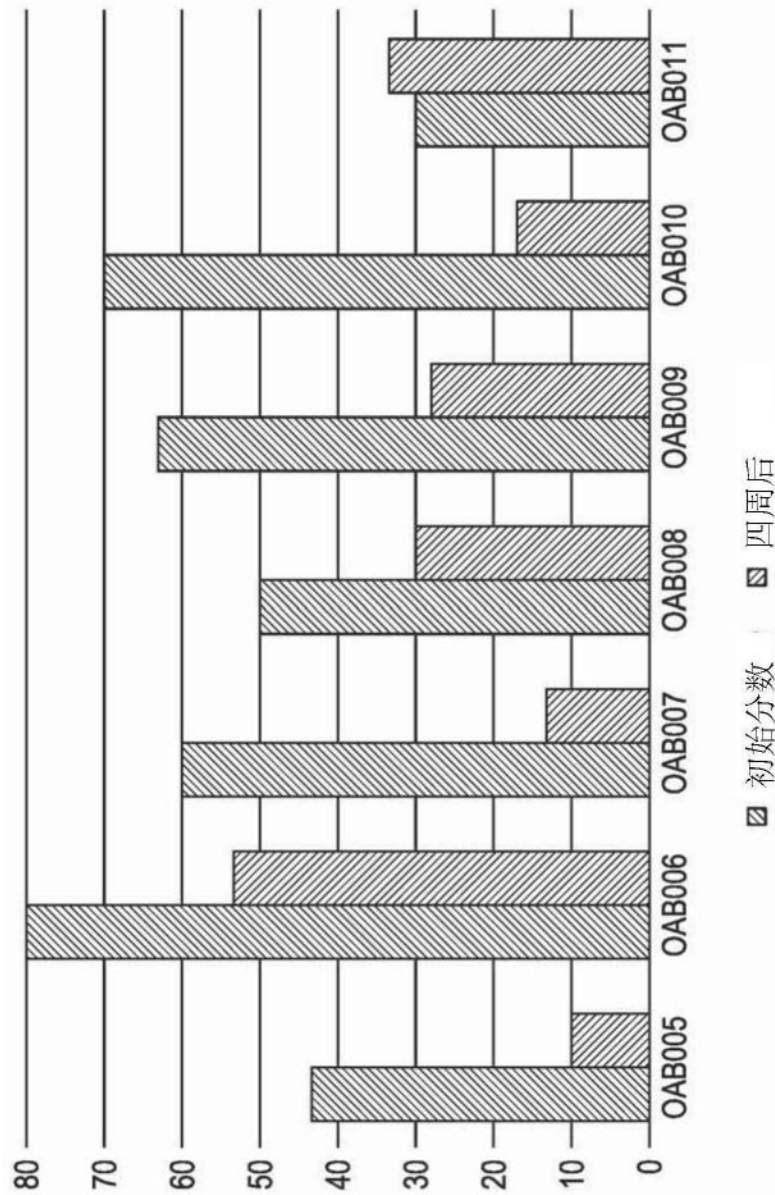


图16C

对象基线参数

年龄 (岁)	73.5 (\pm8.4) N = 4
OAB-V8 分数*	21.5 (\pm7.5)
频率 (发作/24小时)	11.7 (\pm 0.5)
失禁 (发作/24小时)	2.4 (\pm 1.0)
夜尿症	2.7 (\pm 2.0)

* OAB-V8 分数 > 8 符合膀胱过度活动症

图17A

响应者比率

	夜尿症	失禁	频率
响应者比率	4/4 (100%)	2/3 (67%)*	3/4 (75%)

响应者比率：症状参数改善 > 30%；对于夜尿症和失禁，观察到所有对象中有50%的改善

* 一名对象未患有尿失禁

图17B

泌尿参数的改善

	基线	后刺激 (4周)
频率 (发作/24小时)	11.7 (± 0.5)	8.9 (± 2.0)
失禁 (发作/24小时)	2.4 (± 1.0)	1.3 (± 0.3)
夜尿症	2.7 (± 2.0)	1.4 (± 0.4)

图17C

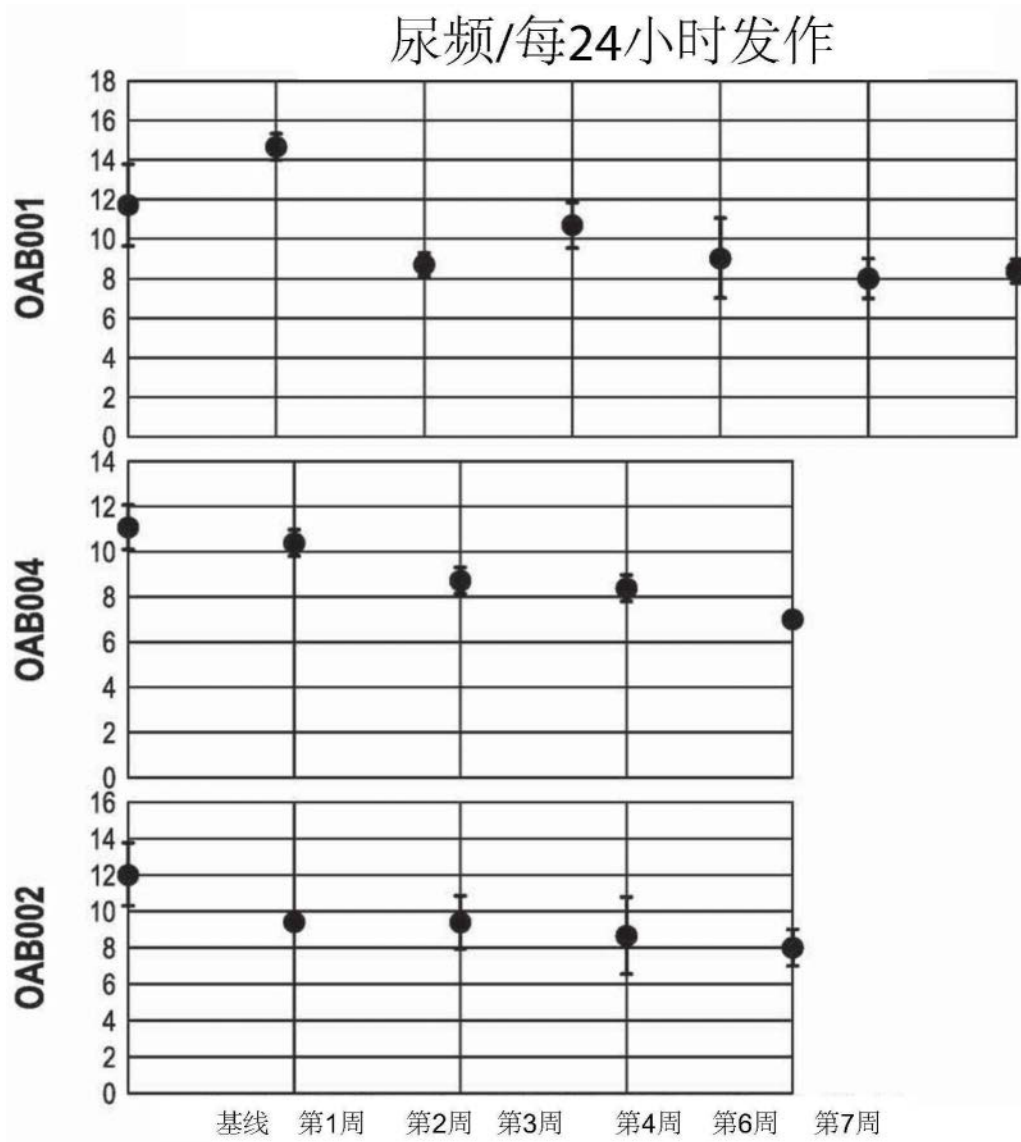


图17D

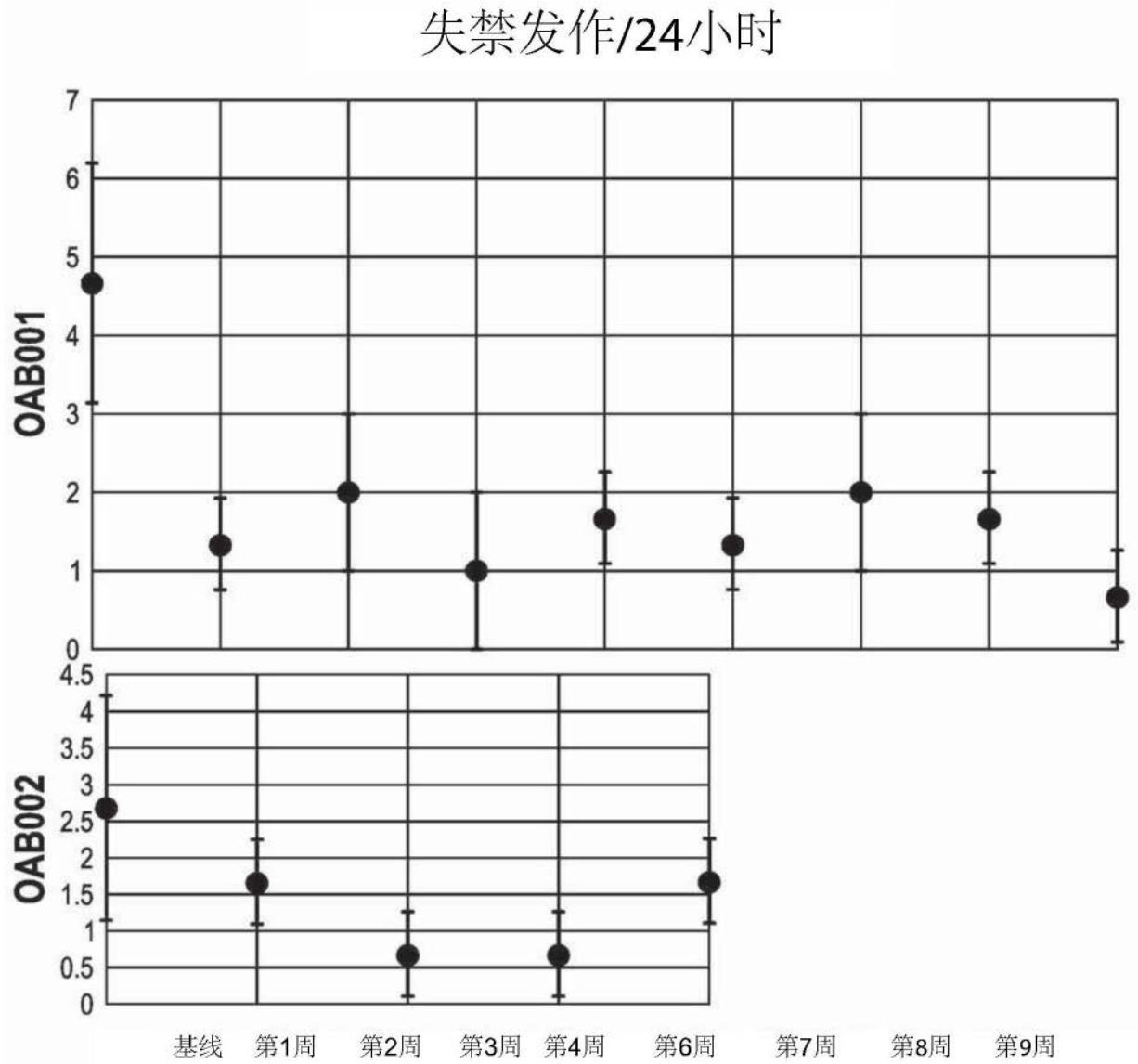


图17E

夜尿症发作

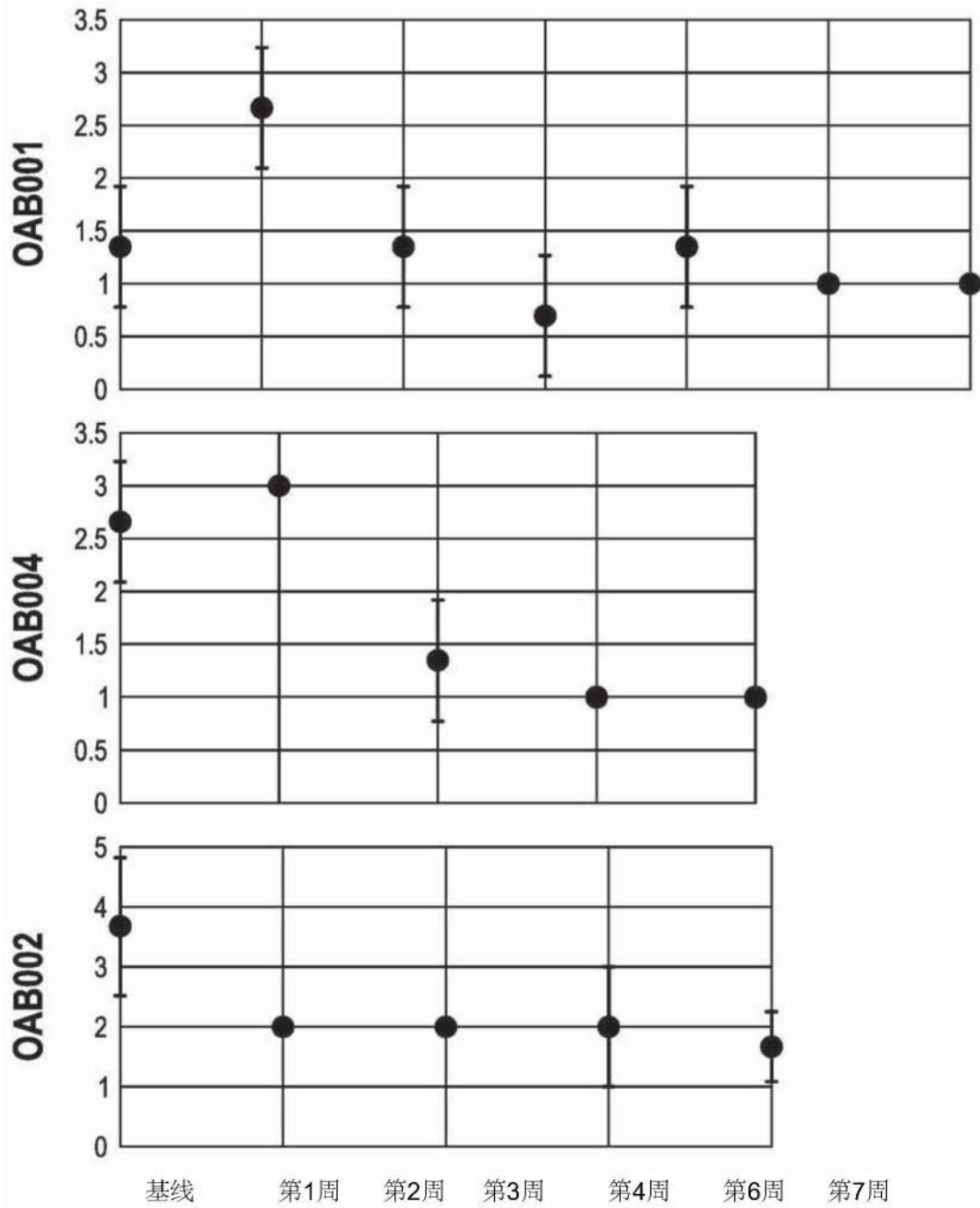


图17F

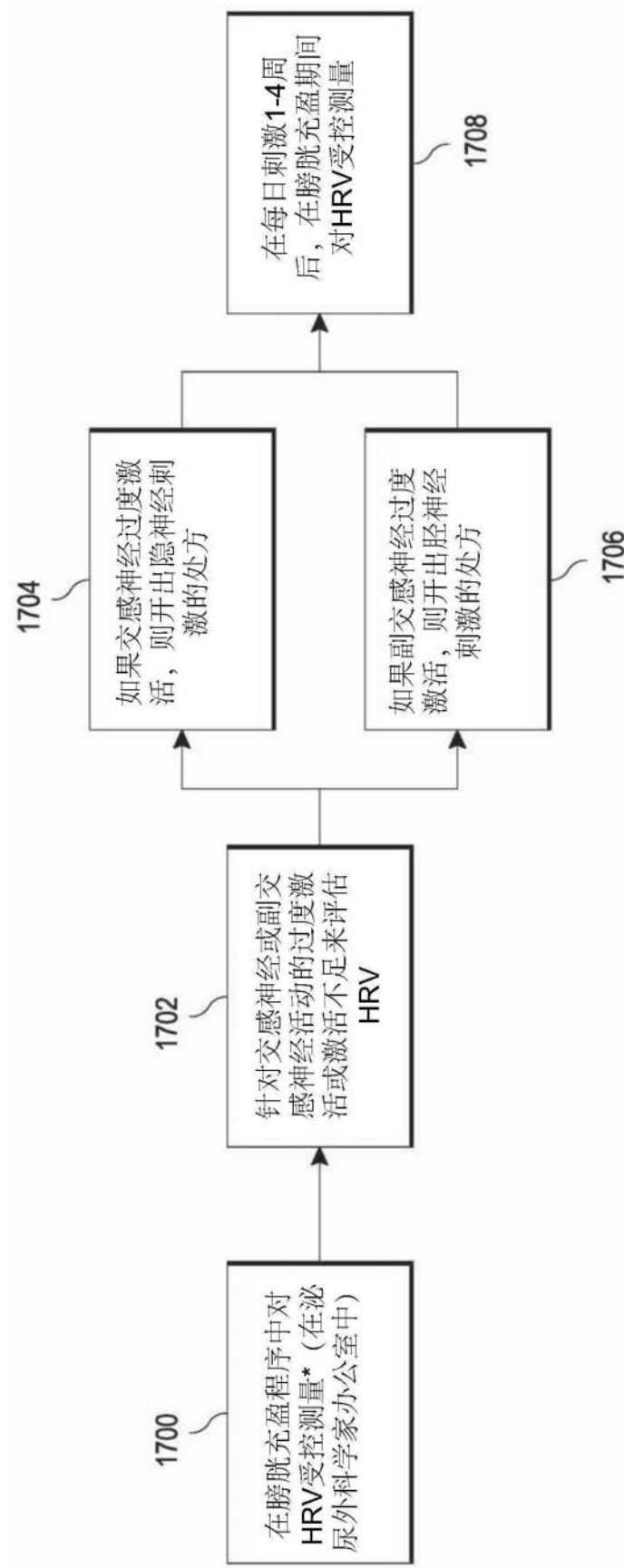


图17G

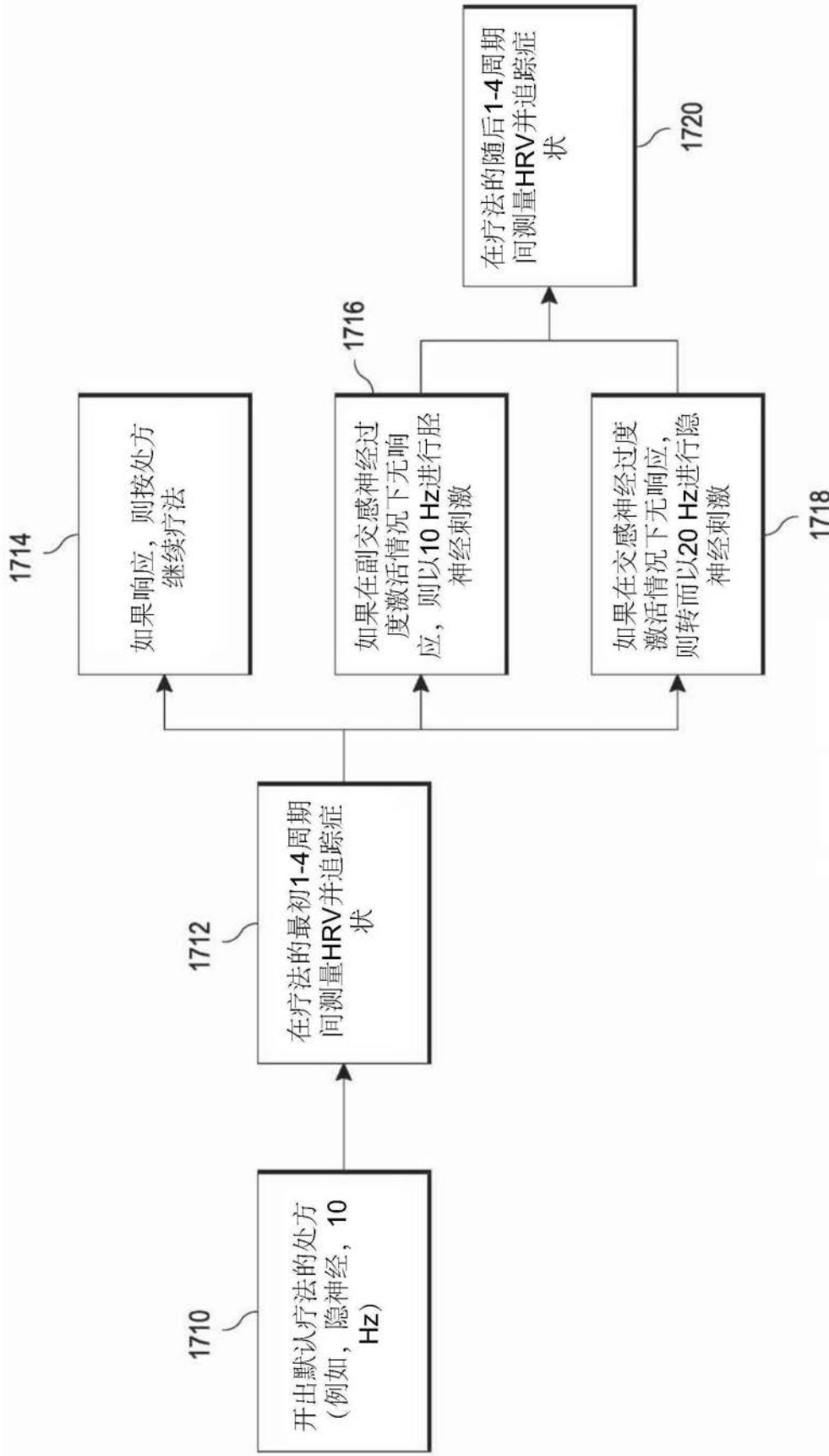


图17H

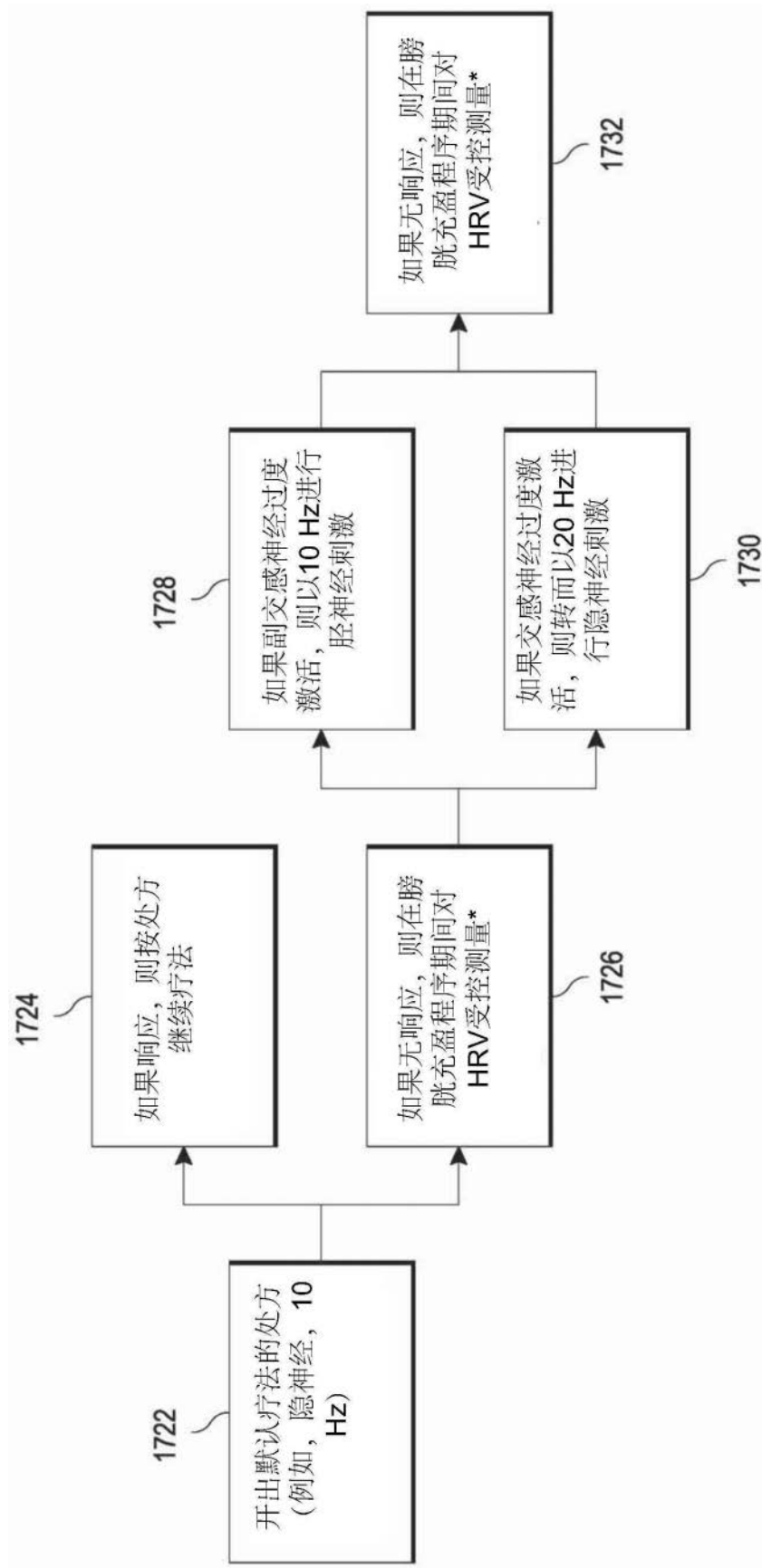


图171

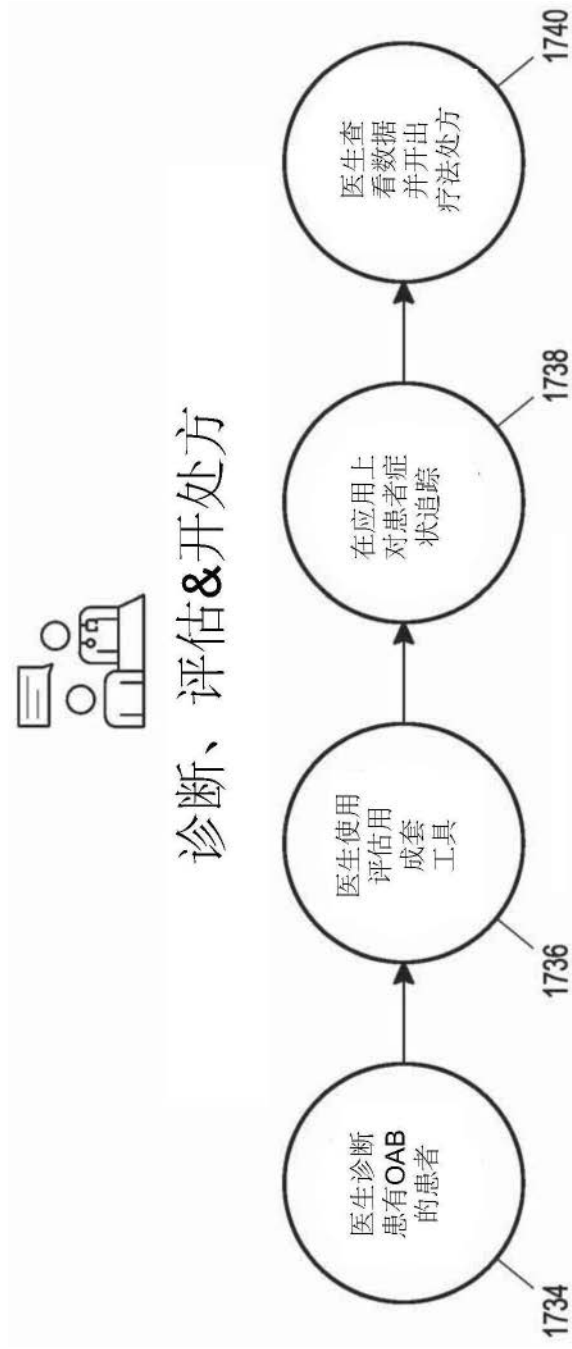


图17J

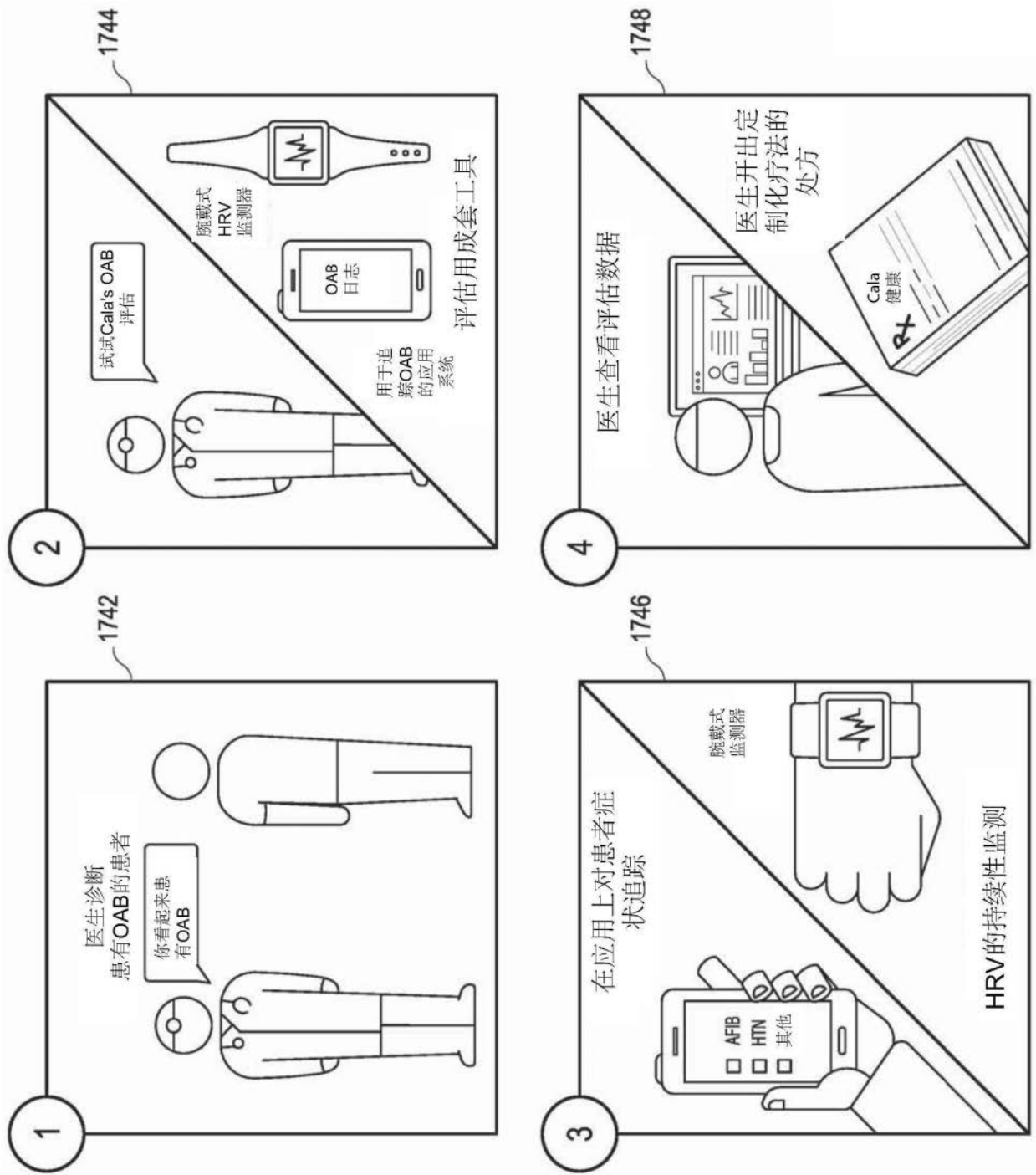


图17K

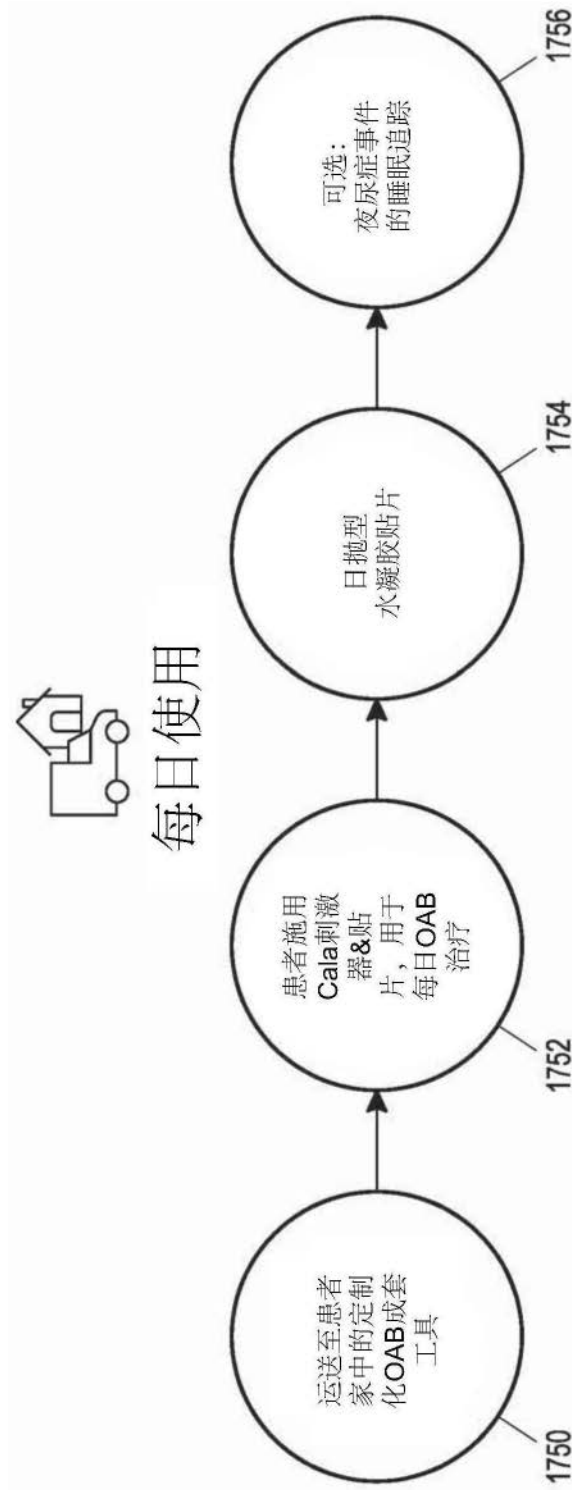


图17L

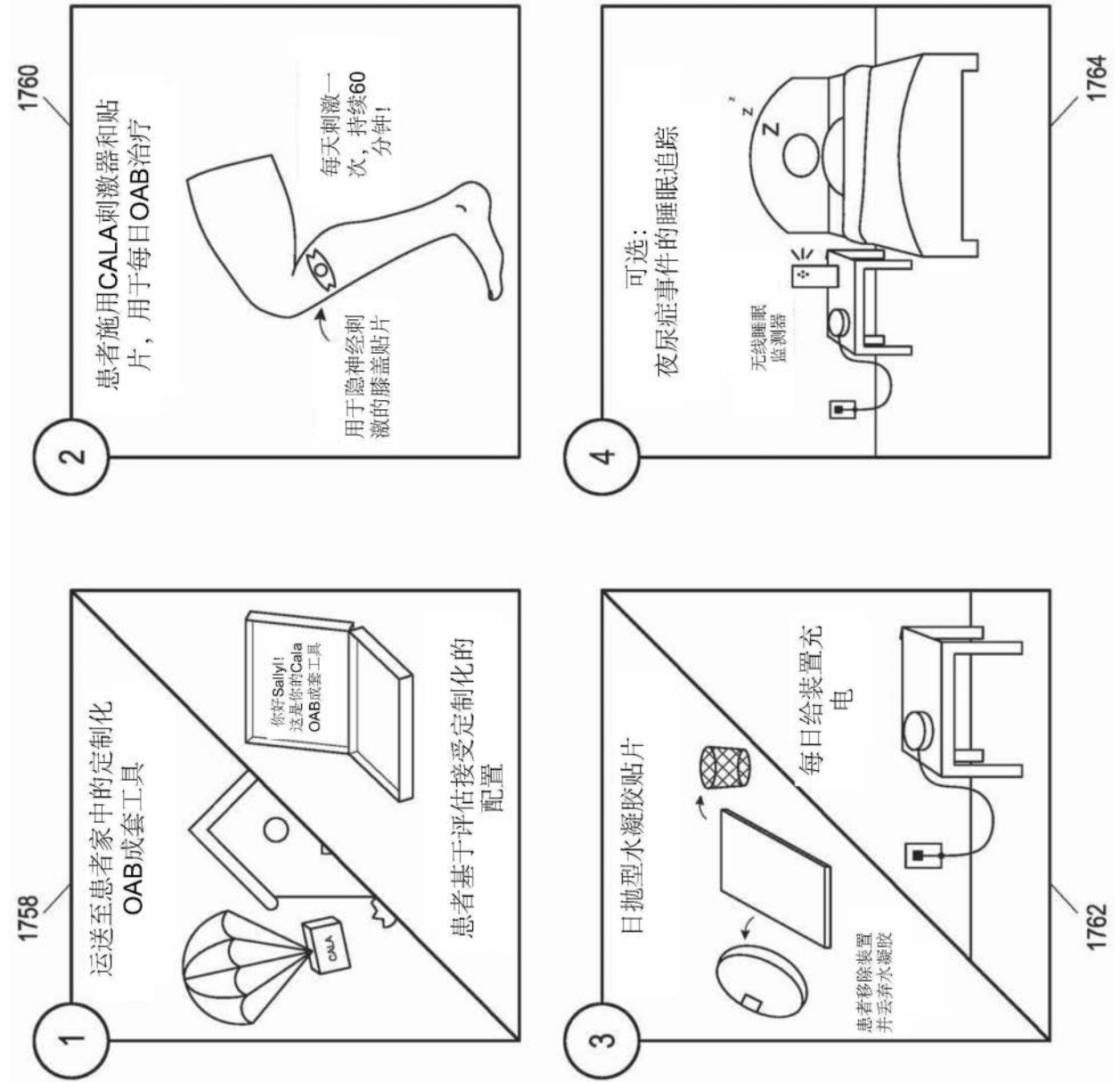


图17M

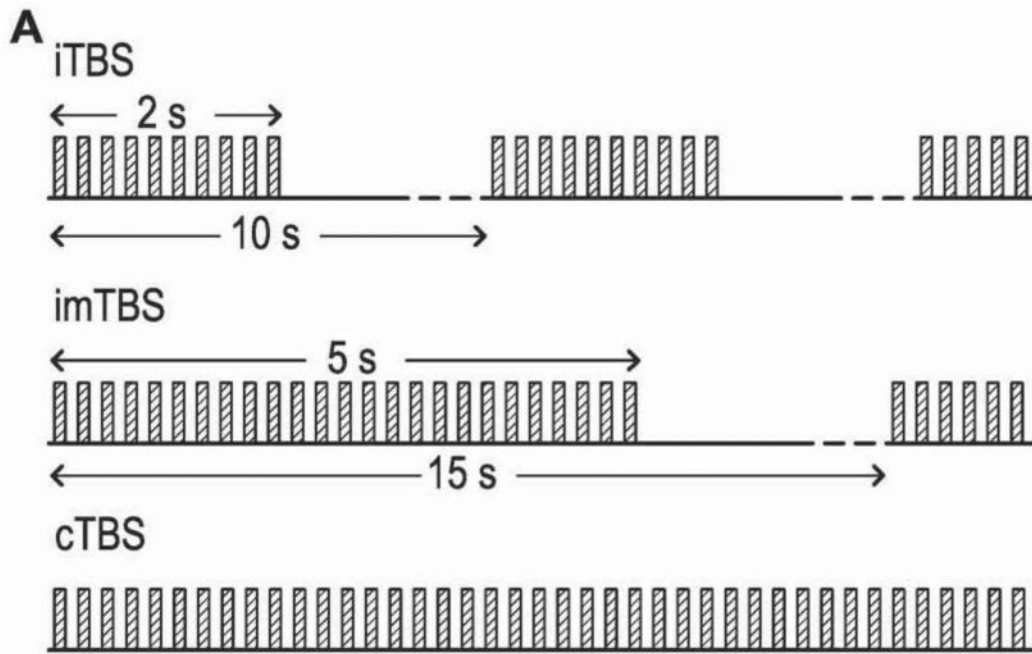


图18A

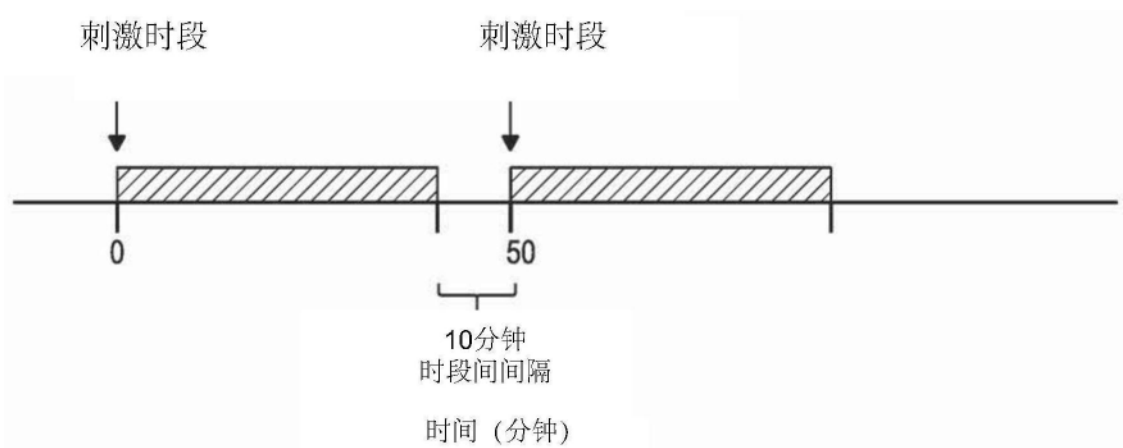


图18B

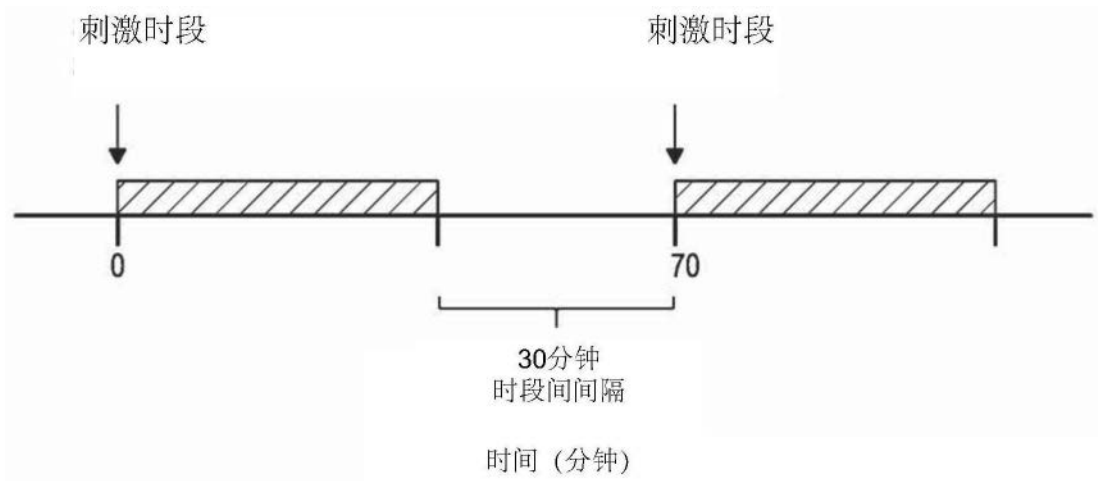


图18C

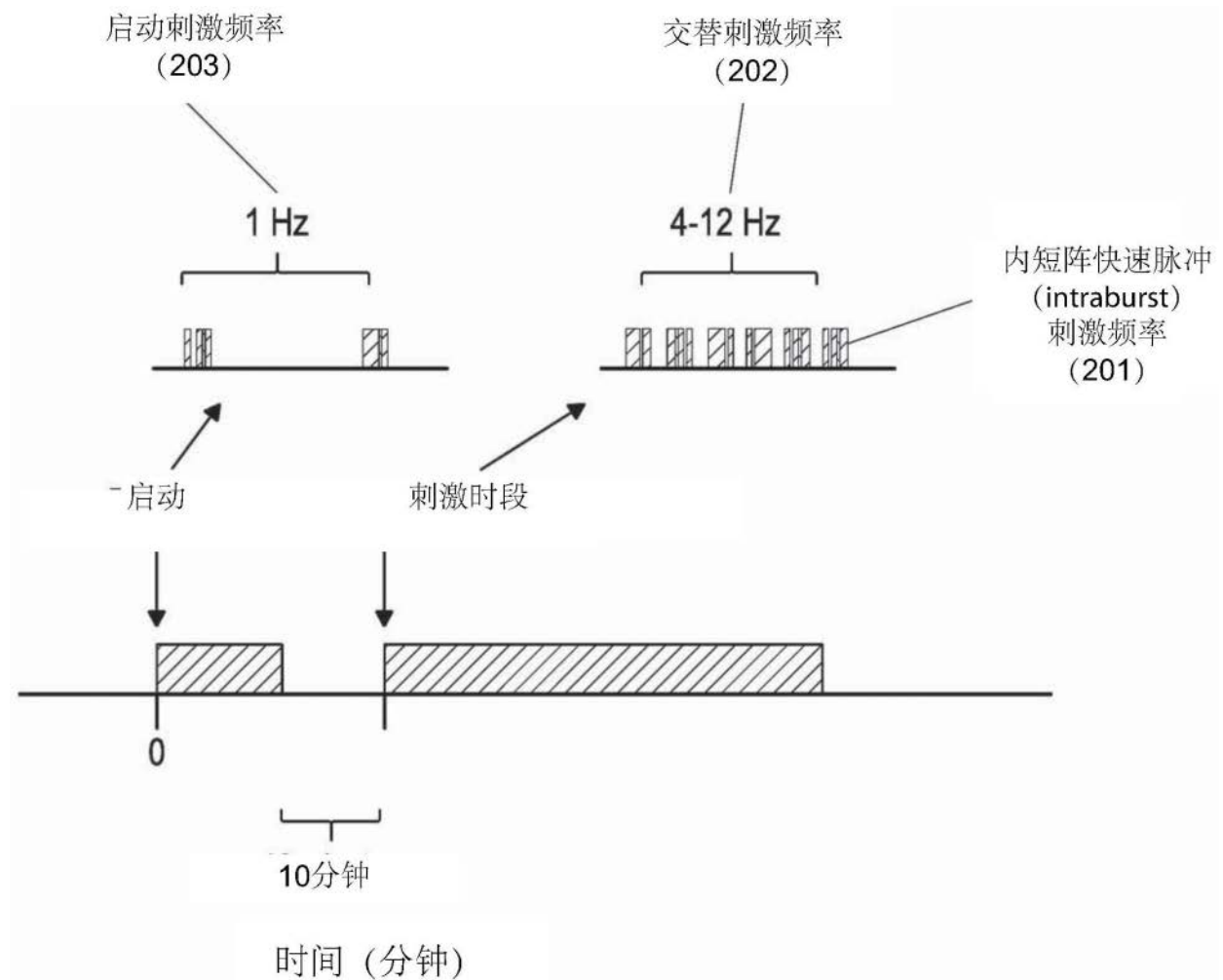


图19

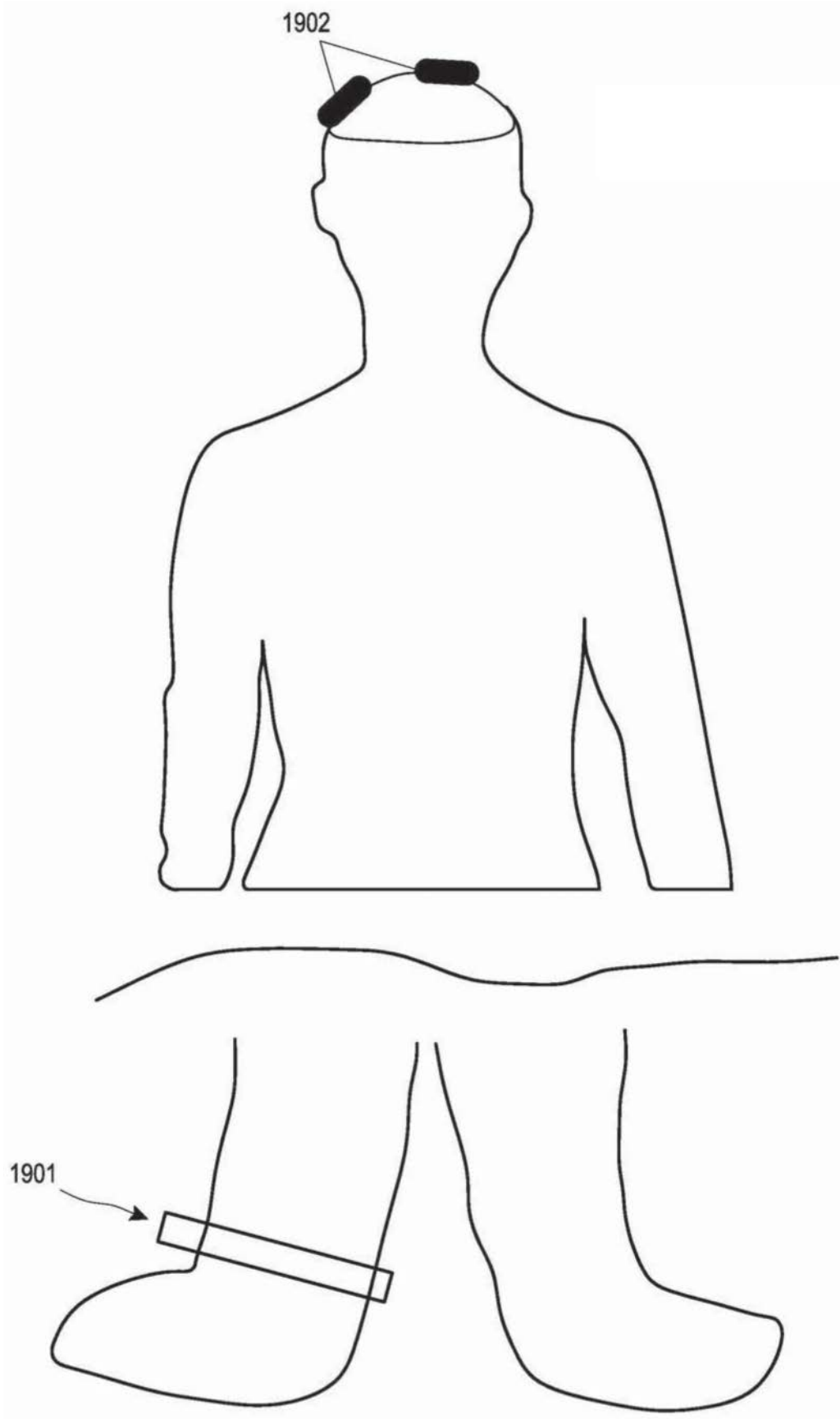


图19A