



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111655325 A

(43)申请公布日 2020.09.11

(21)申请号 201880087546.1

(22)申请日 2018.12.17

(30)优先权数据

62/607,297 2017.12.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.07.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/066096 2018.12.17

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2019/126080 EN 2019.06.27

(71)申请人 丹·萨克斯

地址 美国明尼苏达州

申请人 奥汉·索伊肯

(72)发明人 丹·萨克斯 奥汉·索伊肯

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

代理人 章蕾

(51)Int.Cl.

A61N 1/04(2006.01)

A61N 1/36(2006.01)

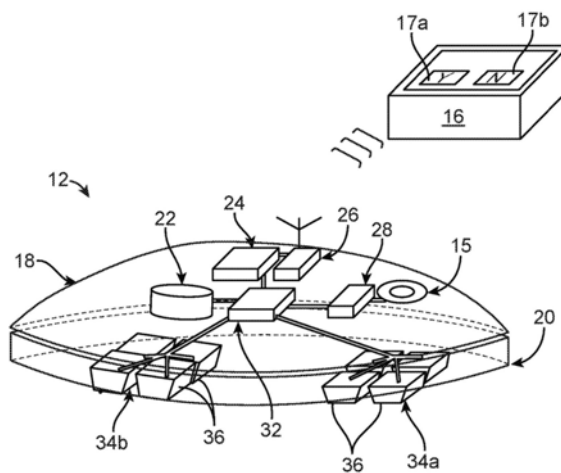
权利要求书4页 说明书35页 附图30页

(54)发明名称

用于治疗性肌肉刺激的器件、系统和方法

(57)摘要

本发明描述用于提供肌肉收缩刺激疗法以使用皮肤贴片或可植入刺激器来治疗多种疾病的器件、系统和方法,所述疾病包含心力衰竭、2型糖尿病和外周血管疾病,所述皮肤贴片或可植入刺激器包含多个电极、处理器、刺激电路、一或多个传感器和用于患者界面单元的程序,其中所述处理器经过编程以响应于不良生理响应的指示而控制对所述多个电极的子集和所述刺激电路的操作的选择。可通过使用所述一或多个传感器监测受试者的生理参数、通过经由所述患者界面单元程序从所述受试者导入输入或其组合来确定患者不适的所述指示。还提供用于响应于来自所述一或多个传感器的反馈和/或通过使用来自所述受试者的直接输入而自动地优化由所述刺激电路应用的刺激参数的器件、系统和方法。



1. 一种用于刺激与受试者的骨骼肌中的一或多个相关联的神经组织的系统,其包括:
 - 多个电极;
 - 开关电路,其耦合到所述多个电极;
 - 刺激电路,其以操作方式耦合到所述开关电路;
 - 处理器,其以操作方式耦合到所述刺激电路和所述开关电路,所述处理器经过编程以对所述开关电路进行配置以选择用以提供对与一或多个骨骼肌相关联的神经组织的电刺激的所述多个电极的子集从而改善选自以下组成的群组当中的病症:胰岛素抵抗、脂肪肝、肥胖症、骨关节炎、肌肉减少症、肢体无力、有氧失调、癌症、心力衰竭、慢性静脉功能不全、深静脉血栓、外周动脉疾病、淋巴水肿或高血压,其中所述处理器经过编程以对所述受试者经历的不良生理响应的指示作出响应;和
- 非暂时性媒体,其含有患者界面单元程序,所述患者界面单元程序配置成用于与患者界面单元一起使用以用于控制所述处理器、开关电路和刺激电路的操作。
2. 根据权利要求1所述的系统,其进一步包括耦合到所述处理器的传感器。
3. 根据权利要求2所述的系统,其中所述传感器监测生理参数且产生输出,且所述处理器分析所述输出以确定所述不良生理响应的指示。
4. 根据权利要求2所述的系统,其中所述传感器监测生理参数且产生输出,且所述处理器分析所述输出以控制所述刺激电路的操作。
5. 根据权利要求4所述的系统,其中所述生理参数指示肌肉疲劳且所述处理器响应于所述输出而调整所述刺激电路的操作。
6. 根据权利要求4所述的系统,其中所述传感器产生ECG信号,且所述处理器响应于所述ECG信号而通过所述刺激电路来控制对所述多个电极的所述子集的电刺激的施加。
7. 根据权利要求2所述的系统,其中所述传感器选自以下组成的群组:EMG器件、红外传感器、MMG器件、阻抗器件和生命体征监测器。
8. 根据权利要求1所述的系统,其中所述患者界面单元程序提供患者输入界面,其中所述不良生理响应的指示由所述受试者经由所述患者输入界面输入。
9. 根据权利要求1所述的系统,其中所述多个电极、刺激电路和处理器安装在包括具有皮肤接触表面的衬底的皮肤贴片上。
10. 根据权利要求9所述的系统,其进一步包括安置于所述皮肤接触表面上的生物相容性凝胶。
11. 根据权利要求9所述的系统,其中所述衬底包括包含所述多个电极的一次性部分和支撑所述开关电路、所述刺激电路和所述处理器的可再用部分,所述一次性部分和所述可再用部分配置成可拆卸地耦合在一起。
12. 根据权利要求11所述的系统,其进一步包括安置于所述一次性部分上的RFID组件。
13. 根据权利要求9所述的系统,其中所述多个电极以彼此间隔开的两个群组布置于所述皮肤接触表面上。
14. 根据权利要求13所述的系统,其中第一群组和第二群组各自含有三到五个电极。
15. 根据权利要求14所述的系统,其中所述处理器在多个电极的所述子集的选择期间改变在电刺激的施加期间在所述第一群组和所述第二群组的个别电极之间确立的电流路径。

16. 根据权利要求1所述的系统,其中所述刺激电路将交流电电压施加到所述多个电极。

17. 根据权利要求16所述的系统,其中所述刺激电路以50与150Hz之间的频率提供在3与35伏之间的电压下的刺激。

18. 根据权利要求9所述的系统,其中所述皮肤贴片进一步包括收发器,所述处理器经过编程以控制所述收发器的操作以当智能器件正运行所述患者界面单元程序时与所述智能器件无线通信。

19. 根据权利要求9所述的系统,其中所述皮肤贴片进一步包括用于从外部源无线地接收能量的电感电路。

20. 根据权利要求1所述的系统,其中所述处理器经过编程以响应于所述不良生理响应的指示而自动地确定用于与所述刺激电路一起使用的刺激值的最优设置。

21. 根据权利要求9所述的系统,当所述皮肤贴片应用于所述受试者的皮肤时,多个电极配置成穿透受试者的角质层。

22. 根据权利要求9所述的系统,其进一步包含配置成与所述皮肤贴片间隔开地定位于所述患者上的独立传感器,所述独立传感器配置成当所述智能器件正运行所述患者界面单元程序时与所述处理器或所述智能器件通信。

23. 根据权利要求9所述的系统,其中所述系统包含两个或更多个皮肤贴片,所述患者界面单元程序配置成当在所述智能器件上执行时通过所述两个或更多个皮肤贴片来协调所述电刺激的施加。

24. 根据权利要求9所述的系统,其中所述衬底配置成柔性地贴合所述受试者的身体结构。

25. 一种用于刺激与受试者的骨骼肌中的一或多个相关联的神经组织的系统,其包括:

可植入刺激器,其包括:

细长构件,其配置成在与一或多个骨骼肌相关联的神经组织附近皮下植入;

多个电极,其安装在所述细长构件上;

开关电路,其耦合到所述多个电极;

刺激电路,其以操作方式耦合到所述开关电路;

处理器,其安置于所述细长构件内且以操作方式耦合到所述刺激电路和所述开关电路,所述处理器经过编程以对所述开关电路进行配置以选择用以提供电刺激的所述多个电极的子集从而改善选自以下组成的群组当中的病症:胰岛素抵抗、脂肪肝、肥胖症、骨关节炎、肌肉减少症、肢体无力、有氧失调、癌症、心力衰竭、慢性静脉功能不全、深静脉血栓、外周动脉疾病、淋巴水肿或高血压,其中所述处理器经过编程以对所述受试者经历的不良生理响应的指示作出响应;和

非暂时性媒体,其含有患者界面单元程序,所述患者界面单元程序配置成用于与智能器件一起使用以用于控制所述可植入刺激器的操作。

26. 根据权利要求25所述的系统,其中所述可植入刺激器进一步包括耦合到所述处理器的传感器。

27. 根据权利要求26所述的系统,其中所述传感器监测生理参数且产生输出,且所述处理器分析所述输出以确定不良生理响应的所述指示。

28. 根据权利要求26所述的系统,其中所述传感器监测生理参数且产生输出,且所述处理器分析所述输出以控制所述刺激电路的操作。

29. 根据权利要求28所述的系统,其中所述生理参数指示肌肉疲劳且所述处理器响应于所述输出而调整所述刺激电路的操作。

30. 根据权利要求28所述的系统,其中所述传感器产生ECG信号,且所述处理器响应于所述ECG信号而通过所述刺激电路来控制对所述多个电极的所述子集的电刺激的施加。

31. 根据权利要求26所述的系统,其中所述传感器选自由以下组成的群组:EMG器件、红外传感器、MMG器件、阻抗器件和生命体征监测器。

32. 根据权利要求25所述的系统,其中所述患者界面单元程序提供患者输入界面,其中所述不良生理响应的指示由所述受试者经由所述患者输入界面输入。

33. 根据权利要求25所述的系统,其进一步包括配置成将所述可植入刺激器保持在适当位置的多个锚定器。

34. 根据权利要求25所述的系统,其中所述细长构件是柔性的。

35. 根据权利要求25所述的系统,其进一步包括安置于所述可植入刺激器内的电池。

36. 根据权利要求25所述的系统,其中所述多个电极以彼此间隔开的两个群组布置于所述细长构件的外部上。

37. 根据权利要求25所述的系统,其中第一群组和第二群组各自含有三到五个电极。

38. 根据权利要求25所述的系统,其中所述处理器在多个电极的所述子集的选择期间改变在电刺激的施加期间在所述第一群组和所述第二群组的个别电极之间确立的电流路径。

39. 根据权利要求38所述的系统,其中所述多个电极的第一群组充当阳极且所述多个电极的第二群组充当阴极。

40. 根据权利要求25所述的系统,其中所述刺激电路将交流电电压施加到所述多个电极。

41. 根据权利要求40所述的系统,其中所述刺激电路以50与150Hz之间的频率提供在3与35伏之间的电压下的刺激。

42. 根据权利要求25所述的系统,其中所述可植入刺激器进一步包括收发器,所述处理器经过编程以控制所述收发器的操作以当智能器件正运行所述患者界面单元程序时与所述智能器件无线通信。

43. 根据权利要求25所述的系统,其中所述可植入刺激器进一步包括用于从外部源无线地接收能量的电感电路。

44. 根据权利要求43所述的系统,可植入刺激器包含用于存储经由所述电感电路无线地转移到所述可植入刺激器的能量的电容器。

45. 根据权利要求43所述的系统,其中所述外部源安置于使得所述受试者能够斜躺的表面内。

46. 根据权利要求25所述的系统,其中所述处理器经过编程以响应于不适的指示而自动地确定用于与所述刺激电路一起使用的刺激值的最优设置。

47. 根据权利要求25所述的系统,其进一步包含配置成在与所述可植入刺激器间隔开的方位处定位于所述患者上的独立传感器,所述独立传感器配置成当所述智能器件正运行

所述患者界面单元程序时与所述处理器或所述智能器件通信。

48. 根据权利要求25所述的系统,其中所述系统包含两个或更多个可植入刺激器,所述患者界面单元程序配置成当在所述智能器件上执行时通过所述两个或更多个可植入刺激器来协调所述电刺激的施加。

用于治疗性肌肉刺激的器件、系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年12月18日提交的第62/607,297号美国临时专利申请的优先权，其全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本申请涉及医疗器件和用于刺激腿部和其它肢体的肌肉以改善肌紧张、减少萎缩、改善2型糖尿病中的葡萄糖摄取且提供其它健康益处的方法。更具体来说，本申请涉及用于对神经组织进行电调制以在减少患者不适且改善患者安全时产生骨骼肌的肌肉收缩的器件和方法。

背景技术

[0004] 绝大多数全球健康问题源于若干共同社会趋势—越来越多的老年人口、越来越多的久坐人口和越来越多的肥胖人口。现代社会中越来越多的人并没有得到足够量的身体运动，且这种缺乏运动导致多种健康问题，包含肥胖症、非酒精性脂肪肝病、II型糖尿病、代谢综合征、心脏病、心力衰竭、中风、高血压、关节病(joint condition)、关节炎、某些形式的癌症，以及可能许多其它非常明显的健康问题。即使有这些流行病，但不管由于时间约束、缺少动机或身体限制，许多人仍选择不运动，相信其不能或实际上不能充分地运动。

[0005] 骨骼肌是人体中的最大器官。在运动提供的许多益处中，一组关键益处仅仅从人体中的骨骼肌的收缩产生，所述骨骼肌尤其是下肢的大肌肉，诸如臀肌、四头肌、腓绳肌和腓肠肌。骨骼肌的收缩在骨骼系统中起许多作用，包含骨骼移动、关节稳定以及骨骼、软骨、韧带和肌腱的重塑。慢性肌肉收缩也可提高肌肉强度、持久性、神经激动(neural drive)、运动控制和本体感觉。

[0006] 另外，骨骼肌在其它器官系统的生理机能中起重要作用。举例来说，收缩骨骼肌改善心脏健康，影响体温，将血液从外周泵送到躯干，帮助淋巴液循环，减小脂肪组织量，调节代谢，且分泌称为肌肉激素(myokine)的多种蛋白质。这些肌肉激素中的一些主要影响肌肉生理机能，而其它另外影响其它组织和器官。经由分泌肌肉激素，骨骼肌与整个人体中的组织通信，所述组织如肝脏、脂肪、心脏、大脑和脉管。收缩下肢肌肉帮助有效地将血液泵送回到心脏，心脏随后通过肺动脉将血液泵送到肺部且通过主动脉泵送到人体的其余处。在现代社会中如此多人通过选择或由于身体限制过着久坐的生活的情况下，肌肉量和肌肉收缩减少。

[0007] 此外，许多慢性医学病症与肌肉量、肌肉强度和功能能力的减退相关联，包含1型糖尿病、2型糖尿病、肥胖症、男性的性腺功能低下症、生长激素缺乏症、甲状腺功能亢进症、神经变性病、高皮质醇症、维生素D缺乏症、骨质疏松、类风湿性关节炎、外周动脉疾病、COPD、充血性心力衰竭、晚期肾脏疾病、肝硬化、癌症和HIV。

[0008] 一种已经研究的引起受试者中的肌肉收缩的方法是神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation;NMES)。NMES涉及出于引起肌肉收缩的目的而

刺激肌肉近侧或嵌入于肌肉内的神经。研究人员已发现使用NMES器件来刺激下肢肌肉的收缩可对健康产生明显积极效果。专利文献描述试图向患者提供这些益处的数个先前已知的NMES系统。举例来说,Crowe等人所著的第7,257,448号美国专利描述用于刺激如腓绳肌和四头肌的肌肉以增大卡路里消耗和改善健康的装置和方法,其中选择性地向阵列中的个别电极供能以诱发肌肉颤抖,且通过监测患者的心血管响应来控制装置的操作。所述专利确认患者疼痛和不适可限制所描述系统的效用,但并不解决如何滴定(titrate)所施加脉冲以实现足够肌肉活化而避免患者不适。

[0009] Van Herk所著的第8,145,318号美国专利描述具有经由交叉开关耦合到刺激信号产生器的可选电极的阵列且包含用于检测肌肉活动的传感器的装置,所述传感器的输出可由患者使用以确认电极定位且测量肌肉组织活动。Kolen等人所著的第8,909,334号美国专利描述类似系统,其中反馈系统用于分析用以经由刺激提供疼痛抑制的电刺激点的适合性。所述专利均不解决由刺激造成的患者不适的减少或如何减少此类疼痛以改善患者依从性。

[0010] Minogue等人所著的第8,209,030号美国专利描述具有一组固定大小的可更换可选择性致动的电极的服装,其中服装配置成当安置于患者的腿部上时提供可重复定位。Lee等人所著的第8,620,439号美国专利描述包含EMG传感器和其它传感器的腹肌刺激系统,其输出用于计算用于调整刺激方案的疲劳指数。

[0011] Fahey所著的第8,285,381号美国专利描述肌肉刺激系统,所述肌肉刺激系统具有耦合到刺激产生器的可选电极的阵列,进一步包含提供有助于电极选择的反馈的多个传感器,从而调整刺激参数且进一步可防止非所要病症的发生,如可导致昏迷或镇静的患者的灼痛的温度热点。Fahey所著的第8,892,210号和第9,302,104号美国专利两者描述对前述专利的系统的改善,包含用于优化刺激参数和/或刺激方位的方法和装置。同样是Fahey所著的第9,126,039号美国专利描述包含开关、冷却或镇痛系统的肌肉刺激系统,由此修改患者的组织的阻抗以调整电流密度且进而减少患者不适。

[0012] 虽然文献中认可NMES的益处,但先前已知的系统尚未克服NMES系统在引起不利地影响患者依从性的患者不适和此类系统的广泛使用方面的公认缺点。

[0013] 举例来说,Giggins等人所著的标题为“神经肌肉电刺激运动:在2型糖尿病管理中作为对常规运动的替代(Neuromuscular Electrical Stimulation Exercise:A Potential Alternative To Conventional Exercise In The Management Of Type 2Diabetes)”的文章,英国糖尿病杂志(British Journal of Diabetes), (2017) 17(2):46-51描述研究的结果,其中NMES刺激用作用于患有2型糖尿病的相对健康患者的身体运动的代替,且在身体组成和空腹血糖水平中产生明显改善。然而,如文章中所指示,研究仅招募男性参与者,因为小规模测试显示超重/肥胖女性患者不能很好地耐受NMES。因此,虽然前述文章示出NMES为治疗2型糖尿病带来希望,但先前已知NMES系统的缺点已示出此类系统不适用于可得益于此类治疗的大群预期目标群体。

[0014] 类似地,Maffiuletti等人所著的标题为“性别和肥胖症对电流阈值的影响(Effect Of Gender And Obesity On Electrical Current Thresholds)”的文章,肌肉与神经(Muscle&Nerve), (2011) 8:1-6描述性别和肥胖症对神经肌肉刺激的效力的影响,应注意,女性往往会在低于男性的阈值处经历疼痛和不适,且活化肌肉所需的电流阈值在肥胖

受试者中比非肥胖受试者更高,且肥胖受试者往往具有减小的电流耐受性。那些发现强调先前已知肌肉刺激系统的缺点,且加强对解决此类缺陷、改善患者依从性和扩展NMES系统的目标群体的改善型NMES系统的需要。

[0015] 最后,Nosaka等人所著的标题为“由电刺激引起的肌肉损害(Muscle Damage Induced By Electrical Stimulation)”,欧洲应用生理学杂志(Eur J Appl Physiol)(2011) 111:2427-2437描述NMES导致肌肉损伤的可能,包含横纹肌溶解,且警示必须小心地滴定和监测适于衰弱或老年患者的NMES方案以获得益处而不是引起损伤。

[0016] 因此,虽然前述研究极有前景,但先前已知的肌肉刺激器件和技术具有数个缺陷。如上所述的一个明显缺陷是由电刺激造成的不适。为了减少这种不适,临床医生通常将首先在患者上定位在运动神经为肌肉供电处的运动点,以便朝向靶标引导电刺激且进而使用引起肌肉收缩所需的最低幅度的刺激。然而,患者因表层中的感觉神经的不适通常要求在运动点附近放置电极与避免刺激疼痛感觉神经之间的折衷。因此,充分地刺激运动点以实现完全肌肉收缩而不引起患者疼痛可极具挑战性。且如由文献所显示,这种情形可在以下患者中特别具有挑战性:超重患者、肥胖患者、因慢性静脉功能不全或液体潴留而肢体肿胀的患者、焦虑患者或受外围或中枢神经系统的高敏感性困扰的患者。

[0017] 在经皮电刺激的现有方法的情况下,穿透皮肤层和皮下脂肪通常需要相对高电流强度(幅度)。传统NMES可在许多个体中在产生强肌肉收缩所需的高电流强度下引起不适或甚至明显疼痛。这是由于定位于皮肤表面与肌肉的神经分布(nerve supply)以及肌肉疼痛受体和纤维之间的感觉纤维的无意活化。一个人可使用的电流强度的程度受到患者不适限制。对于一些患者,电刺激的感觉是不可忍受的,且此类患者完全排斥NMES作为治疗选项。其它患者可对理想幅度或治疗持续时间具有低耐受性,且因此他们将接受可限制疗法的效力的次优治疗。

[0018] 目前可用技术的另一缺点是治疗疗程通常限于每疗程30到60分钟,一周三次历时4到8周。换句话说,NMES不用于长时间周期。除了疼痛之外,NMES也可引起其它非想要副作用,如皮肤刺激(irritation)、电皮肤损害、肌肉损害、肾脏损害和/或与刺激相关的生理代谢失调,尤其在患病或老年患者中。

[0019] NMES可对部分患者有效。然而,每个患者的生理机能彼此不同,有时极为不同。NMES通常涉及将能量递送通过多个组织层以达到靶神经组织,且患者的皮肤阻抗、重量、身高、身体组成、体脂百分比、肌肉量、水分含量和许多其它身体特性广泛不同。举例来说,如果目标是透皮调制肌肉下方的神经组织,那么能量必须穿过表皮、真皮、皮下脂肪、筋膜和肌肉。皮肤表面与靶神经组织之间的距离可在患者之间变化,且还对于给定患者,取决于组织水肿程度、肌肉收缩现状(其使肌肉较短和较厚)、肢体位置和电极在皮肤表面上的方位。举例来说,个体的皮下脂肪厚度不同。超重或肥胖的患者将具有比消瘦或正常重量的患者更厚的皮下脂肪层。此外,患有不同水平的组织水肿(例如,由于心力衰竭、液体的“第三间隙”、肾衰竭、营养不良、因IV液引起的医源性容量过负荷、不活动等所致的间质液)的患者将具有从皮肤表面到靶神经组织的不同距离。在神经的解剖学尺寸、方位和分支中也在患者之间存在变化。此外,神经直径、方位、分支、髓鞘化和密度对人与人不同。感觉和运动阈值受到年龄和性别影响。神经功能对患者彼此和由于给定患者的健康状态而对患者身体的一个部分与另一部分也不同。如多发性硬化症、糖尿病、吉兰-巴雷(Guillain-Barre)综合

征和癌症的慢性免疫疾病可引起神经功能不全,外伤、刺激或压迫综合征引起的急性神经损伤也可引起神经功能不全。由于这许多变量,需要针对每一患者调整能量递送治疗以适应患者的特定生理机能,从而最有效地引起可耐受又有效的肌肉收缩。目前可用的NMES器件和方法并不考虑这种变化。

[0020] 因此将有利的是具有用于刺激患者中的肌肉收缩的改善型器件、系统和方法。理想地,此类器件、系统和方法配置成使得其可由患者在家和其它方位中安全地使用。

[0021] 还将合乎需要的是提供用于进行可在延长持续时间内安全地执行的肌肉收缩治疗的系统和方法,使得患者可得益于较长期、持续的肌肉收缩疗法。

[0022] 将进一步合乎需要的是提供用于诱发可高度自定义的肌肉收缩的系统和方法,使得具有各种体型、组成、身体病痛或缺陷以及类似情况的患者可安全地接受疗法且具有最小或没有疼痛或其它副作用。理想地,可使此类器件、系统和方法适应于患者的改变位置,使得即使当其位置在疗法期间改变时也可耐受方式刺激运动点。

发明内容

[0023] 本申请描述用于刺激患者中的肌肉收缩以达到或保留一或多个健康益处的器件、系统和方法。如本揭示中所使用,词语“患者”意指任何人类或动物受试者。根据本发明的原理,肌肉收缩通过刺激神经组织诱发,所述神经组织在各种实施例中可以是神经干、神经分支、末端神经末梢、运动点、高尔基体(Golgi)受体、高尔基肌腱器官、肌梭或任何其它神经组织。神经组织可嵌入于如结缔组织、筋膜、韧带、肌肉、软骨、骨膜和骨骼的其它组织中。一般来说,本文中所描述的实施例包含一或多个刺激器、一或多个传感器、一或多个患者界面单元和用于处理来自其它组件数据和将信号提供到其它组件的至少一个处理器。

[0024] 刺激器例如可呈定位于应用于皮肤的贴片或服装上的电极、一或多个可植入电极、具有一或多个电极的经皮导线、磁性神经刺激器、超声波神经刺激器或类似结构的形式。传感器可包含肌肉收缩传感器、肌肉状况传感器、生命体征传感器、皮肤接触传感器、疗法端点传感器、运动传感器和/或类似物。根据本发明的原理建构的典型实施例可包含至少肌肉收缩传感器和用于感测例如肌肉疲劳、疼痛等的患者参数的至少一个其它传感器。

[0025] 在一些实施例中,一或多个刺激器、一或多个传感器、一或多个处理器和/或一或多个患者界面单元可组合一起于一个器件中。举例来说,在一个实施例中,多个刺激器、传感器和处理器可包含皮肤贴片中,且患者界面单元可与皮肤贴片无线地通信。此类实施例也可包含配置成附接到人体上的其它区域的一或多个分离传感器,如与皮肤贴片间隔开放置的心电图(electrocardiogram;ECG)器件或肌电图(electromyogram;EMG)器件。

[0026] 在下文参考随附图式进一步详细描述根据本发明建构的系统和器件以及其使用方法的这些和其它方面。

附图说明

[0027] 图1是根据一个实施例的肌肉收缩刺激系统的组件的示意图;

[0028] 图2是患者穿戴根据本发明的原理建构的肌肉收缩刺激系统的皮肤贴片实施例的示意图;

[0029] 图3是图2的肌肉收缩刺激系统的皮肤贴片实施例和患者界面单元的内部组件的

透视图；

[0030] 图4A和4B是一次性皮肤接触电极垫的两个替代实施例的底部透视图，其中的任一个可以是肌肉收缩刺激系统的皮肤贴片部分的部分；

[0031] 图5是从根据一个实施例的皮肤接触电极垫和外部壳体以下看的透视图；

[0032] 图6是具有设计成穿透皮肤表皮的角质层的电极的电极设计的图解；

[0033] 图7是示出用于肌肉刺激系统的处理器的控制和参数设置的患者界面单元的显示屏的视图；

[0034] 图8是其中RFID系统用于品牌保护和安全性的肌肉刺激皮肤贴片的替代实施例的图解；

[0035] 图9是根据本发明的一个实施例的肌肉收缩刺激系统的皮肤贴片上的电子组件的布局的平面视图；

[0036] 图10是说明肌肉收缩刺激系统的皮肤贴片部分的电子组件之间的电信号的流动的图式；

[0037] 图11是说明根据本发明的一个方面的用于递送肌肉收缩刺激疗法的方法的流程图；

[0038] 图12A和12B是说明在衬垫上的电极组之间行进的电流路径的电极垫的图解性透视图，其中电流路径由于去除在刺激疗法中采用的一些电极而改变；

[0039] 图13是说明本发明的替代肌肉收缩刺激方法的流程图；

[0040] 图14是说明本发明的另一替代肌肉收缩刺激方法的流程图。

[0041] 图15是根据本发明的一个方面建构的肌肉收缩刺激系统的电刺激单元的简化电路图；

[0042] 图16A和16B分别是适用于本发明的肌肉收缩刺激系统中的电极组的第一级(图16A)和第二级(图16B)以及其相关联开关的简化电路图；

[0043] 图17是说明适于与本发明的肌肉刺激系统一起使用的电刺激波形的细节的曲线图；

[0044] 图18是说明用于电刺激疗法的时序信号的曲线图；

[0045] 图19是说明由施加在图的上部部分中示出的电刺激产生的肌力的曲线图；

[0046] 图20是说明患者用户界面与多个肌肉收缩刺激贴片之间的无线连接配置的图式；

[0047] 图21A和21B分别是具有应用于其下肢的多个肌肉收缩刺激皮肤贴片的患者的侧视图和说明肌肉收缩疗法的时序的ECG追踪和图表；

[0048] 图22是说明用于根据本发明的一个方面的肌肉收缩刺激的时序窗的ECG追踪和心冲击图曲线；

[0049] 图23A到23D是用于随时间推移进行调整以适应患者的生理需求的收缩刺激程序的ECG追踪和肌肉收缩刺激疗法时序；

[0050] 图24是说明根据本发明的肌肉收缩刺激疗法时间线的图表；

[0051] 图25A和25B分别是具有经过放置以靶向股神经的肌肉收缩刺激贴片的患者的正视图和与底层身体结构有关的皮肤贴片的方位的示意图；

[0052] 图26是基于电路理论而正进行刺激的组织的估计模型的图解；

[0053] 图27A到27C说明基于电路理论而正进行刺激的组织的估计模型的简化版本；

[0054] 图28A和28B分别是当两对电极对称地定位时的组织中的电流密度的标准化强度的等高线图和当两对电极偏移地定位时的组织中的电流密度的标准化强度的等高线图,其中使用电子杂交(in silico)模型获得数据;

[0055] 图29是当两对电极对称地或偏移地定位时的组织中的最大电流密度的二维曲线图,其中使用电子杂交模型获得数据;

[0056] 图30是叠加在腿部的横截面的图式上方的当两对电极对称地或偏移地定位时使用电子杂交模型获得的在组织中的最大电流密度的二维曲线图;

[0057] 图31A和31B分别是当两对电极对称地定位时的组织中的电流密度的标准化强度的等高线图和当两对电极偏移地定位时的组织中的电流密度的标准化强度的等高线图,其中使用活体外模型获得数据;

[0058] 图32是示出在所进行以显示用于减小与电刺激的施加相关联的疼痛的方法中的一种的效用的活体内研究期间的电极放置的图式;

[0059] 图33是根据一个实施例的具有含有经过放置以靶向腿部肌肉的肌动图(mechanomyography;“MMG”)传感器的肌肉收缩刺激贴片的患者的侧视图;

[0060] 图34是在单个刺激疗程期间使用如图33中所描绘的系统从人的腿部肌肉收集的MMG信号的说明性时域曲线图;

[0061] 图35是对应于图34的时域曲线图的在单个刺激疗程期间从人的腿部肌肉收集的MMG信号的频域曲线图;

[0062] 图36是描绘在长刺激疗程期间从人的腿部肌肉收集的MMG信号的均方根(root-mean-square;“RMS”)值的曲线图,在其期间刺激幅度保持在最大收缩所需的刺激幅度以下;

[0063] 图37是描绘在三个不同频率下的MMG信号的功率含量的曲线图,其中在长刺激疗程期间从人的腿部肌肉收集MMG信号且刺激幅度保持在最大收缩所需的刺激幅度以下;

[0064] 图38是在长刺激疗程期间从人的腿部肌肉收集的MMG信号的RMS值,其中刺激幅度保持在最大收缩所需的刺激幅度以上;

[0065] 图39是在三个不同频率下的MMG信号的功率含量,其中在长刺激疗程期间从人的腿部肌肉收集MMG信号,其中刺激幅度保持在最大收缩所需的刺激幅度以上;

[0066] 图40是本发明的可植入肌肉收缩刺激器的轴向横截面图;

[0067] 图41A是人腿部的身体结构的截面视图。而图41B是植入有配置成无线地耦合到外部电子控制器的肌肉收缩刺激器的腿部的截面视图;

[0068] 图42是示出根据本发明的原理的用于启动图40的可植入肌肉收缩刺激器的外部控制器的腿部的侧视图;

[0069] 图43是用于控制图40的可植入肌肉刺激器系统且对所述可植入肌肉刺激器系统供电的替代系统的侧视图;

[0070] 图44是具有类似于图40的可植入肌肉刺激器的组件的柔性可植入肌肉收缩刺激器的轴向横截面图;和

[0071] 图45是示出图40中所描绘的肌肉收缩刺激器的植入的轴向横截面图。

具体实施方式

[0072] 除非另外定义,否则本文中所使用的所有技术和科学术语大体上具有与相关领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。

[0073] 冠词“一(a/an)”在本文中用来指所述冠词的一个或超过一个(即,指至少一个)语法宾语。举例来说,“一元件”意指一个元件或超过一个元件。

[0074] 术语“包括”包含但不限于在词语“包括”之后的任何物。术语的使用指示所列元件是必需或必选的,但其它元件是任选的且可或可不存在。

[0075] 术语“由……组成”包含且限于在短语“由……组成”之后的任何物。短语指示所限制元件是必需或必选的且不可存在其它元件。

[0076] 术语“组”意指来自同一类别的项中的一或多个。

[0077] “微处理器”是可经过编程以进行包含产生信号、收集输入、基于输入而作出决策和与系统中的其它器件通信的某些任务的电子器件。

[0078] “患者”是人类或动物受试者。患者可以是表现健康的个体、患有疾病的个体或正治疗急性病症或慢性疾病的个体。

[0079] 术语“电子件”指代包含无源组件(如电阻器、电容器、电感器和晶体)、有源组件(如放大器和晶体管)以及连接器、导体和天线的一组电子组件。

[0080] “肌电图”或EMG是在由自主动作或由电刺激触发的收缩期间由骨骼肌产生的电信号。

[0081] “心电图”或ECG是在由自主动作或由电刺激触发的收缩期间由心肌产生的电信号。

[0082] “脑电图”或EEG是在大脑的正常功能期间由大脑产生的电信号。

[0083] “肌动图(mechanomyogram)”或MMG是由肌肉产生的与身体运动成正比的电信号。

[0084] “心冲击图”是由心跳之后的血液的脉动流产生的在人体的各种部分处与组织的身体运动成正比的电信号。

[0085] “电极”用于将电流递送到人和动物的组织和/或用于感测由人和动物的组织产生的如心电图、肌电图和脑电图的电信号的导电或半导电元件。

[0086] “电噪声”或“噪声”是叠加在另一受关注信号上的非所要信号。

[0087] “加速计”是产生与器件的物理加速度成正比的电信号的器件。此类器件可对一个、两个或三个维度中的身体活动或围绕任何或所有三条轴线的旋转作出响应。

[0088] “温度传感器”是产生与器件的物理温度成正比的电信号的器件。其可以是半导电的热电偶、电阻温度检测器(resistance temperature detector;“RTD”)或热敏电阻器。

[0089] “组织阻抗”是当在组织上强加电信号时组织呈现的电阻的测量值。阻抗由包含分别对应于同相和异相分量的实分量和虚分量的复杂量组成。

[0090] 如上文所描述,神经肌肉电刺激(NMES)作为治疗模式具有数个缺点,因为其可引起多种不良生理响应。NMES治疗可以是疼痛的,且可能难以临床上刺激明显肌肉收缩而不也诱发患者中的疼痛。患者可具有可受刺激、灼烧或者受损的娇嫩皮肤。患者通常年老和/或患有可由NMES加剧的疾病。过量NMES可引起肌肉局部缺血、水肿或分解(横纹肌溶解症)。因此,用于提供NMES的当前系统和方法通常不是由患者长期时间自我给药的或不是由患有共病(co-comorbidity)的个体在家或门诊或医院外部使用的,这是由于多种副作用中的任

一个可发生。可由无监督NMES造成的副作用的实例包含生理代谢失调(心律不齐、低血压、高血压、心动过速、心动过缓、呼吸急促、肺换气不足、发热、低温症)、皮肤损伤、低血糖症、高血钾症、横纹肌溶解症、肾脏损害和在行走、驾驶或执行肌肉收缩可干扰的其它活动时的非想要肌肉收缩。长期NMES最终也将引起肌肉疲劳和退化。总之,不良生理响应可包含以下中的一或多个:疼痛、肌肉疼痛、皮肤疼痛、神经疼痛、皮肤刺激、皮肤灼烧、皮肤损伤、皮肤妥协、一或多种慢性疾病的恶化、一或多种并存病的恶化、肌肉局部缺血、肌肉水肿、肌肉疲劳、肌肉退化、横纹肌溶解症、生理代谢失调、心律不齐、低血压、高血压、心动过速、心动过缓、呼吸急促、肺换气不足、发热、低温症、低血糖症、高血钾症、低血钙症、血清电解质紊乱、肾脏损害、心肌缺血、受损心输出量、呼吸浅短、睡眠障碍或在执行肌肉收缩可干扰的其它活动时的非想要肌肉收缩。

[0091] 本申请描述用于通过刺激支配一或多个靶肌肉的一或多个靶神经组织来刺激患者中的肌肉收缩的器件、系统和方法。本文中所描述的实施例大体上包含刺激器、传感器、患者界面单元和处理器。下文针对多个替代实施例更详细地描述这四个组件中的每一个,包含应用于皮肤外部的器件和/或包含可植入组件。一般来说,本文中所描述的器件、系统和方法提供可每疗法疗程长期时间(例如1到8小时)应用的肌肉收缩疗法,准许更频繁疗法治程、更长过程的疗法和例如至少部分地通过患者在他/她的家或其它方便方位中给药和/或控制的更方便疗法。这种方便和更长由此更有效的治疗方案通过构建靶刺激的特征来实现,以最小化患者疼痛,提供更有效神经组织刺激和由此更有效的肌肉收缩,更改电场形状以调整以适应患者移动,且监测副作用和不良事件且视需要自动地调整电场形状、暂停刺激或关闭系统以提高安全性。

[0092] 为用于本发明的NMES系统,预期刺激参数包含在用于非强直脉冲串的2到10Hz或用于强直脉冲串的20到100Hz的范围内的使用频率,所述脉冲串具有足以诱发肌肉收缩的幅度和在0.2与1毫秒之间的脉冲持续时间。预期优选的脉冲形状应是正弦或方波形状,是电荷平衡的且包含经过选择以实现所要脉冲收缩目标而不过度疲劳或引起肌肉损害的占空比。

[0093] 当电脉冲穿过神经达到神经与靶肌肉之间的神经肌肉接头时,触发骨骼肌的自主收缩。骨骼肌的非自主收缩可通过使用电子电路将电脉冲供应到相同神经肌肉接头来诱发。为产生此类非自主收缩,附接到脉冲产生器的电极用于将脉冲递送到靶组织。

[0094] 用于刺激肌肉的电极可以是可植入的,也就是说,经由经皮或皮下放置的导线使得导线的电极安置于组织内,优选地在靶神经肌肉接头附近。替代地,电极可在外部,且应用于皮肤。在后一种情况下,刺激电流从一或多个电极进入组织,流动通过组织,使得电流的至少部分达到神经肌肉接头,且经由另一电极或另一些电极离开组织以返回到刺激器从而完成电路。

[0095] 直流电(即DC)的递送可损害组织。甚至电荷平衡的脉冲式电流已知是有害的,这是由于组织上剩余的所得净电荷造成离子不平衡,从而伤害电极附近的组织以及靶组织自身。因此,电荷平衡(即,具有交变极性)的脉冲或AC一般来说优选用于刺激可兴奋组织。

[0096] 刺激脉冲可具有任何形态,然而,具有正弦或矩形形状的脉冲大体上是优选的。组织对个别刺激脉冲的响应往往是二进制,也就是说,子阈值刺激通常并不引起肌肉收缩。个别刺激脉冲的强度可通过提高脉冲的幅度、延长其持续时间或两者来增大。脉冲的重复施

加形成称为脉冲串的模式。

[0097] 适于刺激组织的脉冲串可具有在1到25个或更多个的范围内的数个脉冲。一般来说,脉冲的每一相位(即正脉冲和负脉冲)持续50微秒到2毫秒,但NMES系统中使用的大多数脉冲通常具有200微秒与1毫秒之间的持续时间。为了产生双相刺激图案,第一脉冲后紧接相反极性的具有相等幅度的另一脉冲。在一些实施方案中,两个相位(即,正脉冲和负脉冲)的幅度不相等。在所述情况下,调整这些脉冲的持续时间以维持电荷平衡,使得具有较低幅度的脉冲具有较长持续时间且反之亦然。

[0098] 在串中以2到10Hz的速率重复的脉冲对可产生非准直收缩,其中由每一脉冲对的施加产生的肌肉的个别收缩可由患者感觉到。在较高速率下,肌肉一般在串中的脉冲对之间并不具有足够时间放松,且收缩开始重叠。当在20Hz或更高的速率下施加刺激时,大多数肌肉的个别收缩融合以形成准直收缩。只要继续施加刺激脉冲串,肌肉将保持收缩,但在几秒之后将开始疲劳,且可能需要增大刺激强度以主收缩。

[0099] 用于将电刺激递送到组织的电极可属于可极化或非可极化类型。无净电流释放到组织中的电极称为理想可极化电极。此类电极可模型化为纯电容器。一般来说,理想可极化电极的电容在10到30微法/cm²的范围内。由于可极化电极充当电容器,故其在电流注入到组织中时在组织-电极界面处产生电压。另一方面,理想非可极化电极允许电流无障碍地流动,且注入的电荷由组织中的离子接受。对于非可极化电极,在电流通过后,组织电极界面上的电压中的改变不发生,因此电极仍然对正递送到组织的电流的量不敏感。由于这一特性,非可极化电极一般用于用于将电刺激递送到组织的NMES系统且优选用于本发明。

[0100] 如下文所论述,适用于本发明的系统中的电极类型一般应由生物相容性材料、金属或金属合金制成,适于与皮肤长期(1到8小时)接触而不引起刺激,或适于用于需要可植入电极的那些实施例的植入。对于经皮刺激,电极优选地安置于可贴合患者的身体结构的柔性衬底上,且包含有助于电耦合到患者的皮肤而在邻近电极之间无过量串扰的生物相容性周围凝胶。

[0101] 经皮肌肉收缩模拟器、系统和方法

[0102] 现参看图1,根据本发明的原理建构的肌肉收缩刺激系统10的第一实施例包含刺激器11、处理器13、传感器15和患者界面单元。虽然在本申请中经常以单数形式指代这些组件(刺激器11、处理器13、传感器15和患者界面单元16)中的每一个,但本发明的系统可包含多个此类组件。在一些实施例中,刺激器11、处理器13、传感器15和/或患者界面单元16可组合一起在一个器件中。举例来说,在一个优选实施例中,多个刺激器11、处理器13和传感器15可包含于皮肤贴片12中。此类实施例也可包含用于附接到人体上的其它区域的一或多个分离传感器器件,如与皮肤贴片间隔开放置的心电图(ECG)器件、肌电图(EMG)或肌动图(MMG)器件。许多不同组合和配置是可能的,其中的几种在下文进一步加以论述。

[0103] 患者界面单元16包含加载到如智能手机、平板器件、笔记本电脑、台式计算机的任何器件上的合适程序或软件,其使得患者能够与系统的一或多个其它组件通信。替代地,患者界面单元16可以是经过编程以仅与肌肉收缩刺激系统10一起使用的专用器件。在优选实施例中,患者界面单元16可由患者使用以提供输入,所述输入指示在刺激神经组织期间或之后他/她是否感觉疼痛。举例来说,在检测到如心动过速、心率变异、血压或交感神经活动的疼痛标记之后可提示患者确认不适。替代地,患者可指示不适的感觉,其由处理器13使用

以调整所应用刺激方案。患者界面单元16还可配置成用于其它用途,如允许患者将其它信息输入到系统10,打开和关闭系统,调整由刺激器11提供的刺激电流的量,查看患者的生命体征和/或其它生理信息,和/或查看关于正由系统10递送的疗法的信息。处理器13从传感器15和患者界面单元16接收信号,处理那些信号,且将关于何时和如何刺激神经组织以促进肌肉收缩的信号提供到刺激器11。

[0104] 本发明的系统10提供优于先前和目前可用NMES器件的数种独特改进。举例来说,系统10配置成从患者界面单元16接收指示患者感觉疼痛的输入且使用所述信息来自定义用于特定患者的身体结构和生理机能的使用刺激器11的神经组织刺激。系统10还包含不仅可感测靶肌肉何时收缩(和收缩量)的传感器15以及感测患者的至少一个其它参数的传感器的组合,其输出用于增强肌肉收缩治疗的安全性和/或功效。举例来说,在各种实施例中,传感器15可用于感测患者的生命体征、肌肉疲劳或损害、指示已达到临床端点的生理体征和/或类似物。传感器(如加速计)可用于检测患者是否正尝试改变位置,如从斜躺位置移动到坐立位置,或从坐落位置移动到站立位置。感测数据随后可由系统10使用以自动地暂停、调整或关闭肌肉收缩疗法。因此,系统10提供针对每一患者的自定义肌肉收缩刺激疗法,具有内置的安全性和功效特征,使得肌肉收缩疗法可在较长时间周期内和在较长过程的治疗内在医院或门诊外部或在具有减少直接主管的临床配置中安全地使用。

[0105] 系统10的另一优点是其可用于在疗法疗程期间治疗同一患者的多个肌肉群。常规NMES系统已知靶向单个肌肉群,如四头肌。为使用常规NMES系统刺激四个大肌肉,如两个四头肌和两个腓绳肌,患者通常将必须布线至少八个电线和八个分离电极,其将使这类系统的初始布线过程和维护具有挑战性、耗时且繁琐(由此将此类治疗降低到仅医疗机构)。相反地,本发明的系统10配置成用于例如在循序的远侧到近侧刺激图案中在一个肌肉群上或在多个肌肉群上使用,以帮助将血液从腿部泵送到躯干。在一些实施例中,系统10通过提供皮肤贴片中的所有电子组件且使皮肤贴片与患者界面单元16无线地通信来实现这种情况。

[0106] 与骨骼肌的经皮电刺激的使用相关联的两个共同问题是无意刺激接近皮肤表面的感觉神经(引起疼痛)和难以确定捕获/刺激运动点的电极的正确放置。这在未由药物进行镇静的患者中特别重要。系统10通过允许患者将反馈输入到系统10中且自动地关闭系统10中的某些刺激电极直到实现疼痛减小与临床上明显肌肉收缩的所要组合为止来解决这些问题。替代地,其它实施例可提供检测有害刺激的一或多个传感器,且响应于此类传感器输出而自动地关闭系统10中的某些刺激电极直到实现感觉刺激与临床上明显肌肉收缩的可接受组合为止。

[0107] 系统10也解决用于肌肉收缩疗法的长期无监督电刺激的安全性。在优选实施例中,系统10使用由传感器15提供的信息以确定肌肉疲劳、肌肉损害和类似情况,如横纹肌溶解症,且响应于此类传感器输出而更改或停止刺激方案。如但不限于加速计、EMG传感器、压力传感器、阻抗传感器或肌电图传感器(如振动检测器、麦克风或超声波传感器)的传感器15可用于这一目的。

[0108] 因此,在患者进食、阅读、看电视、休息、睡眠和/或类似情况时,根据本发明的原理建构的肌肉收缩刺激系统10的实施例可用于比常规系统更长的时间周期,例如每次1到8小时或更长。优选地,肌肉收缩刺激系统10配置成由患者自我给药或至少由患者关闭和打开,进而有助于在长期过程的治疗内在家使用,以便相较于先前已知NMES系统更有效地达到所

要健康益处。系统10不仅感测肌肉收缩和指示不安全状况的参数,且还可感测已在个别治疗疗程内实现的一或多个治疗目的。举例来说,如果系统用于治疗患者中的2型糖尿病,那么系统可在系统感测到患者的葡萄糖水平已达到靶水平后自动地停止刺激肌肉收缩。在一些实施例中,系统可检测肌肉疲劳且暂停刺激或改变刺激参数以允许肌肉恢复。又替代或另外地,一些实施例可改变刺激位点以允许一组肌纤维休息,而刺激一组不同的纤维。在所刺激肌肉发生受损血液供给的患者中,局部缺血可在受损血液供给远侧的组织中出现,这是由于需氧量可超过供应。为解决这种情况,系统10的实施例可包含局部缺血传感器,其使用红光和近红外光谱中在LED光来持续地或间歇地测量氧饱和度变化(SpO₂)。基于传感器的输出,系统可在检测到肌肉局部缺血后暂停肌肉收缩刺激。替代地,系统可包含乳酸根传感器,使得当乳酸根水平开始上升在基线以上时(即,当乳酸产生比人体可清除其更快时),系统暂停刺激肌肉收缩。在又另一实施例中,出于相同目的,EMG可用于确定肌肉局部缺血和乳酸累积。

[0109] 现参看图2,描述应用于患者P的肌肉收缩刺激系统10的示范性实施例。系统10包含应用于患者的皮肤的刺激/感测贴片12、与贴片12分离且间隔开的至少一个传感器14和允许患者P与系统10的其它组件通信的患者界面单元16。举例来说,在适于放置ECG监测器的电极的位置处,示出应用于患者P的四头肌肌肉上方(在大腿的皮肤上)的贴片12,且示出应用于患者的胸部上方的传感器14。优选地,贴片12定位于患者身体上的方位处使得其可用于刺激底层神经组织。在一些实施例中,这一神经组织可以是运动点,其中神经插入到肌肉组织中。在其它实施例中,靶神经组织可沿神经的更近侧,如神经根、背根神经节(dorsal root ganglion; DRG)、神经干、一或多个神经分支。在又其它实施例中,贴片12可应用于人体的任一肌肉群上方或多个肌肉群上方,以靶向一或多个特定神经组织。

[0110] 如上文所解释,可通常有利的是刺激下肢的如臀肌、四头肌、腓绳肌和/或腓肠肌的一或多个肌肉的收缩。在此类情况下,多个贴片可单独地应用于那些肌肉群或所述肌肉中的任一个上方。举例来说,患者可同时穿戴多个皮肤贴片12,其中每一贴片12定位于他的两个肢体上的臀肌、四头肌、腓绳肌和/或腓肠肌中的每一个上方,即,总共八个皮肤贴片12。在其它实施例中,可能有利的是通过将一或多个贴片12放置在臀部内的用以靶向坐骨神经的神经干上方(例如股神经上方的腹股沟区中)或其它肌肉/神经干靶标上方来刺激这些或其它肌肉的收缩。在又其它实施例中,可提供更大贴片器件,其中每一贴片器件配置成覆盖超过一个肌肉群和超过一个靶神经组织。根据各种实施例,可单独地或作为多个贴片12的套组提供贴片12。举例来说,如下文关于图20所描述,可经由无线网络连接多个贴片。因此,虽然图2仅示出应用于患者P的一个四头肌肌肉上方的一个皮肤贴片12,但应理解,可使用任何数目、配置和放置的一或多个皮肤器件12。

[0111] 本文中在下文描述的许多示范性实施例涉及包含一或多个皮肤贴片的系统。然而,在替代实施例中,可使用如但不限于一或多个可植入电极、具有一或多个电极的经皮导线、磁性神经刺激器和超声波神经刺激器和/或类似物的不同类型的刺激器来实现神经组织刺激。在一些实施例中,可植入器件可包含一或多个传感器和包含于皮肤贴片12中的可能一或多个其它特征。

[0112] 现参看图3,更详细地描述具有传感器15的皮肤贴片12和患者界面单元16。如图2中所描绘的系统10可包含适于检测患者P的数个生理参数中的任一个的与皮肤贴片12的处

理器通信的一或多个额外传感器14、患者界面单元16或两者。如本揭示中所描述,一或多个传感器15与一或多个分离传感器器件14的各种组合可设置于系统10中。因此,如果在一个实施例中,将传感器描述为可能传感器14,那么在替代实施例中,可包含所述传感器作为皮肤贴片12的传感器15。相反情况可在其它实施例中为真,且一般来说,任何给定实施例可包含皮肤贴片12中的任何数目、类型和组合的一或多个传感器15和分离传感器14。

[0113] 一个优选类型的传感器14可以是肌肉状况传感器,其允许系统10当肌肉状况从基线状态退化时暂停刺激神经组织。肌肉状况传感器的实例可包含EMG器件(其可用于检测肌肉疲劳、局部缺血或乳酸)、红外传感器(其可用于检测血液中的乳酸)和ECG器件、MMG器件或用以检测横纹肌溶解症的标记的肌肉阻抗器件。分离传感器器件14的另一实例可包含任何类型的生命体征传感器,其可用于在患者P变得生理上不稳定的情况下通过系统10暂停刺激。此类传感器包含但不限于ECG器件、脉搏血氧计、血压监测器、经胸阻抗监测器、电感体积描记法器件、热敏电阻/温度计、如脉冲计数器的基本生命体征监测器件和类似物。此类器件可用于监测例如脉搏率、心律、心律不齐、血压、收缩压、舒张压、平均动脉压、脉压、静脉压、心肌缺血、呼吸速率和/或体温。分离传感器器件14的又另一实例可包含疗法达成(或“治疗端点”)传感器,其检测可由系统10使用来确定何时已达到预定义量的刺激时间或临床功效端点的一或多个生理体征或参数。举例来说,此类传感器可测量胰岛素敏感性、血糖水平、交感神经活动、迷走紧张(vagal tone)、交感神经激动(sympathetic drive)、心率变异性、血压、组织水肿或类似物。如从这些实例可看出,分离传感器器件14可包含配置成用于放置在人体上的任何方位处的任何合适患者传感器或传感器的组合。

[0114] 患者界面单元16可包含硬件组件、软件组件或两者。确切地说,本发明的患者界面单元无需包含硬件,但可由合适应用程序组成,所述应用程序可被下载以与常规智能手机、平板计算机、笔记本电脑、台式计算机或提供无线连接的其它可编程器件一起使用。在替代实施例中,患者界面单元16可以是配置成仅与系统10一起使用的专属器件或可包含一或多个其它硬件组件。因此,一般来说,患者界面单元16可以是任何硬件、软件或其组合,其允许患者P将信息输入到系统10中且在一些实施例中从系统10接收信息。患者界面单元16优选地经由无线连接与皮肤贴片12通信。在替代实施例中,然而,患者界面单元16可经由电线连接到皮肤贴片12或可经由扩展坞来插入皮肤贴片12。在又另一替代实施例中,患者界面单元16可仅仅是皮肤贴片12的外部表面上的按钮(或多个按钮),如每当患者P响应于神经刺激而感觉疼痛时他/她可按压的按钮。在大多数实施例中,患者界面单元16至少允许患者P在神经刺激或所刺激肌肉收缩期间或之后通知系统10他/她经历了疼痛。系统10可随后使用信息来自定义刺激方案以减少或消除由患者P感觉到的疼痛。

[0115] 在一些实施例中,长持续时间电极可用于递送疗法。在这种情况下,电极是可重复使用的,因此很少有原因安置皮肤贴片。然而,患者界面单元可维持正递送的疗法的日志,所述信息可从患者界面单元的存储器直接或远端地检索到。从患者界面单元检索的疗法日志可用于确定个人与规定疗法方案的相容性,且进行任何必要修改以改善结果。疗法日志信息也可用于实现“每点击付费(fee per click)”商业模式,其中患者、家庭成员、医生、支付方或雇主将周期性地添加资金到患者的治疗账户,每一治疗疗程中将从所述治疗账户扣除或借记。

[0116] 在具有可重复使用电极的一实施例中,多种支付方法可用以购买治疗疗程信用,

包含信用卡、借记卡、支票账户、礼品卡、移动电话账单、贝宝 (Paypal)、网上银行或网上零售支付法,如苹果账户 (Apple ID)、亚马逊账户 (Amazon ID) 或讯佳普账户 (Skype ID)。为促进相容性,也可向患者提供用于批量购买治疗疗程的优惠。也可向患者收取每日费用、每周费用、月费、季度费用或年费而非每点击付费基础。经常性基于时间的费用(类似于每月健身俱乐部会员或对有线电视的订购)可促进某些患者有规律地使用器件而非产生对定期使用的财务抑制。在患者的治疗疗程的账户中的资金已耗尽后,界面单元将不可用直到将额外资金添加到账户为止。支付机构也可包含每点击付费与订购模型的组合,或以一个付费计划开始且随后基于患者依从性或个体、家庭成员、临床医生、雇主或支付方的偏好而切换到另一付费计划的模型。系统还可以类似于耐用医疗设备的方式租用给患者。

[0117] 再次参看图3,贴片12包含外部衬底18、组织接触衬底20和分别与其耦合的多个组件。在替代实施例中,外部衬底18和组织接触衬底20可组合为单个整块衬底。换句话说,虽然通常本文中贴片12描述为两件式衬底实施例,但在替代实施例中,贴片可包含单件式衬底。在一些实施例中,外部衬底18设计成可重复使用,而组织接触衬底20设计成接触患者的皮肤且是可弃的(在一或多次使用之后)。在这种情况下,两个衬底18、20能够可拆卸地耦合到彼此使得其可易于通过患者分离以用于安置组织接触衬底20。替代地,两个衬底18、20可重复使用,或两个衬底18、20可以是一次性的。在一个优选实施例中,外部衬底18容纳电源22、控制单元24、通信单元26、信号处理器28、传感器15和电刺激单元32。组织接触衬底20在这个实施例中包含多个电极组34a和34b,其中的每一个说明性地包含四个电极。所有这些组件可以任何合适方式附接到衬底18和20,如通过将组件嵌入在衬底18、20的层之间或用粘着剂将所述组件附接到衬底18、20。

[0118] 组织接触衬底20优选地是柔性和可伸缩的,使得其可贴合上覆于靶肌肉的患者皮肤且随肌肉收缩与肌肉一起移动。组织接触衬底20可例如由大体上非导电的一或多种聚合材料制成,所述聚合材料如但不限于橡胶、聚乙烯、聚丙烯或任何其它绝缘材料,包含纤维素。外部衬底18也可以是柔性和可伸缩的,但在一些实施例中,其可在某种程度上比组织接触衬底20更硬、更厚和/或更耐用。组织接触衬底20也通常将包含用于将贴片12粘附到患者皮肤的生物相容性粘着表面,所述表面将覆盖有保护盖直到准备使用为止。此类粘着表面为人所熟知。组织接触衬底20也可具有两个粘着表面,一侧用于附接到皮肤且相对侧用于附接到外部衬底18。理想地,所有皮肤贴片12可长期时间穿戴,例如一天或更长。在一些实施例中,皮肤贴片12可在淋浴或泡澡时穿戴。在其它实施例中,仅组织接触衬底20可在淋浴或泡澡时穿戴,且在沐浴时去除外部衬底18。

[0119] 电极组34a和34b说明性地各自包含四个经皮电极36。虽然具有四个电极36的两个电极组34a、34b各自示出于这个实施例中,但替代实施例可具有超过两个电极组和/或对于每一组比四个电极更多或更少。提供每贴片两个电极组34a、34b可在刺激电流的简化和可控性方面具有若干优点,但任何其它合适的替代实施例涵盖在本发明的范围内。一般来说,一个电极组34a、34b的总面积可足够大以递送足以刺激支配一或多个骨骼肌的神经组织的电流,所述一或多个骨骼肌是治疗性施加的靶标。为最小化正施加的电流密度,且因此,最小化患者的不适,每一电极组34a、34b可具有至少约20平方厘米且优选地至少约30平方厘米的总活性表面积。

[0120] 现在参看图4A和4B,描述与替代电极组接触的组织两个替代实施例。图4A和4B

的衬底120和220分别包含电极组134a、134b、234a、234b的对应替代配置。在一些实施例中，个别电极中的一些可需要在疗法期间关闭以通过重新引导组织内的刺激电流来最小化疼痛感觉。在此类情况下，可能优选的是刺激起效时的电极组的总表面面积大于刺激一或多个靶肌肉的运动点或神经分布所需的最小表面面积。举例来说，在图4B的实施例中，组织接触衬底220上的每一电极组234a、234b可包含各自具有4平方厘米的尺寸的九个电极36，从而每一电极组234a提供36平方厘米的初始总表面面积。虽然图3的电极组34a和34b和图8B的电极组234a和234b按方形图案排列，但在替代实施例中，电极可按任何其它常规图案或不对称布置来布置。举例来说，如图4A中所示出，五个电极的两个电极组134a、134b各自可设置于组织接触衬底120上。在其它替代实施例中，可使用给定电极组中的任何定向、数目、形状和间距的电极。

[0121] 图3和4的电极36可由任何合适导电材料制成，所述导电材料如但不限于碳黑。在一些实施例中，电极36可涂布有导电凝胶，如氯化银凝胶。在替代实施例中，其中电极是可植入的，此类电极可由金属（如金或银）或金属合金（如铂-铱）或导电聚合物（如那些含有碳黑的导电聚合物）或碳与石墨的组合构成。每一电极36的大小可在约2平方毫米到约6平方厘米的范围内。此外，电极36可具有任何合适形状，如但不限于方形（如所说明）、圆形、椭圆形（ellipse）、卵形（oval）、曲线三角形、四叶形或任何多边形，如三角形、矩形、平行四边形、梯形、菱形、五边形、六边形等等。为了防止经由断开电极36的非有意刺激，组织接触衬底20上的给定电极组34a、34b中的电极36之间的最小分离度可以是大致0.5mm。为了提供皮肤表面下方的神经组织的所要刺激以促进肌肉收缩，当从每一组34a、34b的中心测量时，电极组34a、34b将通常彼此隔开至少约3cm。

[0122] 如图5中所示出，组织接触衬底20的每一电极36可经由分离电极连接器100耦合到安置于外部衬底18上的电子件。在各种实施例中，电极连接器100可以是卡扣连接器、微型香蕉（mini-banana）连接器或其它合适的连接器。替代地，皮肤贴片12可包含一个整块衬底而非分离的组织接触衬底20和外部衬底18。在此类实施例中，整个皮肤贴片12可以是可重复使用或一次性的，且电极36可永久地附接到安置于贴片上的电子件。

[0123] 参考图6，在一些实施例中，电极可由从贴片的皮肤接触表面突出的大量导电段组成。这种设计允许电极穿过表皮层，而非仅仅接触皮肤的角质层。除了提供与导电组织的更好接触之外，图6的设计预期提供电刺激的更均一递送。电极任选地可预涂布有液体或凝胶以递送镇痛剂或如新霉素或多粘菌素的抗生素。

[0124] 再次参看图3，电源22可附接到外部壳体18/嵌入于外部壳体18中，或替代地，附接到组织接触衬底20/嵌入于组织接触衬底20中。举例来说，电源22可以是9伏电池、钮扣电池、可再充电电池或任何其它类型的电池。在其它实施例中，电源22可以是定位于外部壳体18的外部表面上的一或多个光伏面板。在又一实施例中，外部壳体18可包含用于将智能手机（或其它电源）附接到皮肤贴片12的插塞，且智能手机（或其它电源）可用于为电源22充电或可甚至用作电源22。在又一实施例中，磁耦合可用作电源22。在所述实施例中，发射器线圈可放置于外部衬底18上方或相隔一定距离为皮肤贴片12供电。在再一实施例中，功率可通过将动能转换成电流产生，所述电流可存储在电容器上。作为另一替代方案，皮肤贴片22可通过将附接到其的电源线插入到电源（如电插座或分离电源）中来供电。

[0125] 安置于贴片12上的传感器15可以是一或多个器件。说明性地，将传感器15描述为

安置于皮肤贴片12上,但在替代实施例中,一或多个传感器15可配置成用于放置在患者上的远离皮肤贴片12隔开的分离方位中(即,图2的一或多个分离传感器器件14)。下文描述的大多数(如果并非所有)传感器可包含于系统10中作为皮肤贴片12的部分,作为一或多个分离传感器14,或两者。在任何给定实施例中,可使用一或多个传感器15和一或多个分离传感器器件14的任何组合。为易于描述和理解,传感器器件在下文将称为传感器15,以下具体实施例中的任一个可组合于肌肉收缩刺激系统10中的任何合适组合中。

[0126] 如上所述,安置于皮肤贴片12上的优选传感器15是肌肉收缩传感器。这可以是例如感测与肌肉收缩相关联的运动的加速计。另一类型的传感器15是肌肉完整性传感器,其可感测肌肉何时开始分解,如在横纹肌溶解症期间。横纹肌溶解症的标记(其中的任一个可由一或多个传感器15感测)包含高血钾症(可经由ECG感测)、低血钙症(可经由ECG感测)、肌肉水肿(可经由肌肉阻抗感测)、升高的肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase;CPK)水平(从损坏肌肉释放的CPK)或指示肌肉损害的EMG或MMG读数。另一示范性类型的传感器15是肌肉疲劳传感器。传感器15替代地可包含一或多个生命体征传感器,其监测呼吸速率、心跳速率、血压或温度。生理参数也可用于指导疗法或用于安全性目的。举例来说,ECG信号可用于使骨骼肌的收缩的时序与心搏周期同步,例如在心力衰竭疗法中。另一方面,任何时候心跳速率超出预定义限制,疗法均可出于安全性而自动地关闭。其它生理参数包含交感神经激动、此类心率变异性、竖毛(鸡皮疙瘩)、出汗和肌肉交感神经活动的标记。

[0127] 传感器15也可包含皮肤接触传感器。此类传感器15定位于贴片12的皮肤接触表面上,接近一或多个电极36,且配置成检测在组织接触衬底20/电极36与患者的皮肤之间是否已进行足够接触。如果实现足够接触,那么可开始疗法,但如果没有形成足够接触,那么患者可在患者界面单元16上接收指示他/她需要重新定位、施加压力或调整皮肤贴片12的消息。

[0128] 在其它实施例中,传感器15可用于感测一或多个代谢参数,如经由可植入、经皮(percutaneous)、经皮(transcutaneous)或角膜血糖监测器检测到的葡萄糖水平。对于设计成治疗糖尿病的疗法来说检测葡萄糖水平的改变可具重要性,使得疗法可基于葡萄糖水平而滴定和/或当达到最终目标时终止。疗法可与各种胰岛素递送方法集成,所述方法包含注射、基于递送的泵送以及吸入和口服调配物。此外,此类信息可提供到医疗保健专业人员,以帮助其基于每一个体的特定需要而使他/她的治疗个性化。在一些实施例中,当葡萄糖降低于设定水平(例如100mg/dL)时,或在已达到胰岛素敏感性的阈值后,可达到糖尿病疗法的“最终目标”。胰岛素敏感性的标记包含皮肤交感神经活动、运动神经传导速度、RR间期(与胰岛素抵抗的内稳定模型评估HOMA-IR负相关)和肌肉捕获阈值(随血液胰岛素增加而增大)。

[0129] 传感器15也可包含检测如位置和活动相关测量值的生物力学参数的一或多个感测器件。举例来说,如果传感器15检测到患者正行走,那么系统10可经过编程以停止肌肉收缩刺激,使得其并不干扰行走动作。局部心冲击图可用于检测肢端处的血压的到达。测角仪可用于测量关节(例如膝盖、臀部等)的角度。

[0130] 多种不同类型的传感器15中的任一个可用于检测上文所描述的患者参数中的一或多个。阻抗传感器例如使用在电极组之间测量的电阻抗来确保电极与皮肤电接触且检测组织体积和组织组成中的改变。在肌肉的收缩期间,肌肉的形状和组成两者改变,其继而改

变阻抗信号。举例来说,当收缩时,肌肉含有更少血液,其可检测到为总体导电性的减小,这是由于血液的电导率是大约0.8西门子/米,而肌肉的电导率是大约0.1西门子/米。类似地,电阻抗的突然增大可指示与组织的电极接触过弱。当使用胸部区域附近的电极进行阻抗感测时,如当使用ECG传感器时,经胸阻抗测量的所得改变可用于确定患者的呼吸速率。

[0131] 温度传感器可用于测量环境温度,和/或估计由所刺激肌肉产生的卡路里热量。此外,局部温度中的改变可能由于电极36下的局部变热,其可由于导电凝胶的损耗,从而指示需要替换皮肤贴片12。

[0132] EMG传感器在骨骼肌收缩时使用电极来检测来自骨骼肌的信号。肌电图将不仅示出肌肉正收缩,而且也将指示由电刺激的施加产生的肌肉收缩的强度。引发的骨骼肌响应示出两个相异特征,称为M波和H波。M波在电刺激的施加之后5毫秒内到达,且其幅度与肌肉收缩的强度成正比。H波在电刺激的施加之后20毫秒出现,且其幅度随肌肉收缩的强度增大而减小。在一个实施例中,M波的幅度用于估计骨骼肌收缩的强度。在其它实施例中,M波幅度与H波幅度的比率用于测量肌肉收缩。

[0133] ECG传感器可用于检测心肌的电活动,且确切地说,使用两个或三个电极来检测P、QRS和T波。在一些实施例中,皮肤贴片12可包含ECG传感器,以便检测心脏信号使得系统10将知晓患者何时可已将皮肤贴片12意外放置于心脏上方。在此类个例中,系统10将检测心脏的附近现状且将不允许自身活化/刺激。ECG监测器也可以是分离传感器器件14的实例,如先前所论述。

[0134] 压力传感器也可在一些实施例中用于测量外部压力中的改变。举例来说,如果外部衬底18通过覆盖整个肢端的弹性绷带固持在适当位置,那么肌肉的收缩将引起所测量压力的增大。测角仪可在一些实施例中用于测量关节屈曲或伸展角度,如肘部、肩部、腕部、脚踝、臀部或膝盖的角度。基于关节角度,控制单元24可调整刺激幅度或指示患者改变关节角度。

[0135] 加速计可用于监测运动且产生帮助检测肌肉收缩的信号。举例来说,在收缩后,骨骼肌松散,从而引起肌肉在径向方向上的扩展。因此,收缩越强,来自加速计的信号将越强。在各种实施例中,可使用一维、二维或三维加速计,以及其任何组合。

[0136] 根据各种替代实施例,任何其它合适的传感器15可用于系统10。举例来说,可使用超声波或超声波传感器来测量肌肉中的血液流动,其将不仅示出在肌肉中由收缩引起的血量的即时改变,且还将示出血管床在肌肉的长期收缩之后的电阻的改变。类似地,可监测传入和传出神经的电活动以分析施加到感测方位近侧和远侧的肌肉的电刺激的结果。来自传感器的信号在呈现给控制单元24之前由信号处理单元28处理。

[0137] 本发明可有利地使用的传感器中的一个是在收缩期间检测肌肉的机械运动的肌动图(MMG)传感器。MMG传感器可以是一种类型的麦克风或加速计。其一般放置在肌肉上方以受到刺激使得收缩可由MMG传感器检测到和记录。来自MMG传感器的信号可由信号处理器处理以提取待由控制单元24解译的均方根(RMS)和频域功率信息。MMG传感器可向控制单元提供多种类型的反馈,包含收缩和肌肉疲劳状态的强度。

[0138] 信号处理单元28来自一或多个传感器15和一或多个分离传感器器件14的信号提取信息且将所得数据呈现给控制单元24。信号处理单元28表示在上文参考图1大体上描述的处理器16的一个实施例;替代地,信号处理单元28和控制器24一起可视为对应于图1的

处理器16。信号处理单元28可使用阻抗传感器来提取电阻抗的绝对值,其可用于确认肌肉收缩以及分析给定肌肉收缩的强度。这种信息也可用于估计在肌肉收缩期间改变的组织体积(体积描记法)。替代地,信号处理单元28可使用组织阻抗信号来确定产生阻抗信号的组织含量。由于组织的导电性改变,取决于组织类型,我们可确定组织组成的改变。举例来说,以下组织的导电性的大致值是:血液0.8西门子/米;骨骼0.02西门子/米;脂肪0.05西门子/米;心肌0.1西门子/米;和骨骼肌0.1西门子/米。在肌肉的收缩期间,肌肉中的血液量减小,进而引起组织导电性减小或阻抗增大。

[0139] 信号处理单元28也可执行额外功能。其可从温度传感器提取温度信息且在对所述温度信息进行低通过滤之后将其呈现给控制单元24。信号处理单元28可处理来自EMG传感器的信号从而以光谱方式分析信号,使得所得频域信号可用于检测疲劳发作。举例来说,当肌肉疲劳时,中心频率移位,其可解译为需要终止疗法的状况,或改变刺激频率以延长治疗疗程。信号处理单元28也可处理来自EMG传感器的信号以计算以下的估计值:多个EMG的互相关,EMG的自相关和光谱密度,以及EMG的周期频率光谱密度。来自这些测量的信息可由控制单元24使用以推断正刺激的骨骼肌的疲劳状态。

[0140] 信号处理单元28也可用于处理来自ECG传感器的信号以提取由系统10使用的信息,如心跳速率。心跳速率检测可通过测量心电图的R-R间期来执行。如果确定心跳速率超出预定义范围,那么假定存在危险状况,且疗法优选地由控制单元24停止。信号处理单元28也可寻找“峰值(peaked)”T波和缩短的QT间期,以延长PR间期和P波损耗,且随后扩宽QRS波群,最终呈“正弦波”形态,其所有可以是由横纹肌溶解症引起的高血钾症的体征。信号处理单元28可寻找QRS波群变窄、减小的PR间期、T波平坦化和倒置、QT间期延长、显著U波外观以及延长的ST持续时间和ST下降,其所有可以是由横纹肌溶解症引起的低血钙症的体征。

[0141] 信号处理单元28可从应变计压力传感器提取信息且在对所述信息进行低通过滤之后将其呈现给控制单元24,使得可推断收缩的强度。也可从测角仪提取关节角度信息且在对所述关节角度信息进行低通过滤之后将其呈现给控制单元24,使得可计算关节的屈曲或伸展的角度。信号处理单元28也可从加速计提取加速度信息且在对所述加速度信息进行低通过滤之后将其呈现给控制单元24,使得可从所得迹线的峰值来计算肌肉收缩的强度。信号处理单元28可从MMG信号提取疲劳信息且将其呈现给控制单元24,使得治疗疗程可在对肌肉的任何损害发生之前终止。另外,收缩的速率可用于分析肌肉疲劳的状态。

[0142] 通信单元26提供控制单元24与患者界面单元16之间的双向通信。此类通信可使用如USB、I2C、SPI或RS-232的有线技术或无线地实现。可使用如但不限于WiFi、蓝牙或ZigBee的技术或通过其它射频(radio frequency;RF)、光学或声学电信方法来确立无线连接。

[0143] 控制单元24负责协调皮肤贴片12的如电刺激单元32和通信单元26的其它组件的操作。其也控管疗法协议的执行。控制单元24可包含组合逻辑电路或微处理器电路,如PIC 16F690,以及其它组件,如存储器芯片。控制单元24产生控管后续图中示出的开关的操作必须的逻辑信号,所述开关将电极互连到刺激单元32。

[0144] 在一些实施例中,控制单元24可驱动电刺激单元32以产生用于疼痛抑制的高频刺激。这种刺激可不同于用于使骨骼肌的运动点兴奋的刺激。举例来说,可在约10KHz到约200KHz的范围内的频率下施加高频刺激。电刺激单元32也可递送具有低频率方波和高频率正弦波突发的组合波形,其中高频率正弦波突发穿透到组织深处且引起运动点的刺激。在

所述情况下,组合波形可周期性地中断以用于感测EGM和ECG波形。在其它实施例中,控制单元24可驱动电刺激单元32以减小电刺激的频率从而在较高频率下的刺激之后减少肌肉疲劳。控制单元24也可在一段时间之后使电刺激单元32减小刺激幅度。

[0145] 患者界面单元16可在一些实施例中是下载以供在智能手机、平板电脑、笔记本电脑或其它智能器件上使用的应用程序。其它类型和配置的患者界面单元16可用于系统10的替代实施例中,包含专用器件。在其最简单形式中,如图3中所描绘的患者界面单元16可包含智能手机屏幕(或其它触摸屏)上的“疼痛”按钮17a,其由患者在他/她响应于系统10进行的神经刺激而感觉疼痛的任何时候按压。所说明的实施例还包含“不疼痛”按钮17b,其是任选的。替代实施例可包含允许患者输入其它信息和/或调整治疗的额外特征,以便打开和关闭系统10,设置疗法的时序,调整收缩的强度和/或频率、脉冲宽度、脉冲形状、脉冲频率、脉冲串率、脉冲串持续时间、占空比、波形、电压等。一些实施例也可将信息提供到患者,如生理信息(脉冲、血压、肌肉疲劳等)和/或关于他/她正接受的疗法的信息。然而,所有这些进一步特征是任选的。

[0146] 在一些实施例中,在经由电气开关、触摸屏或语音辨识来输入患者响应时,患者界面单元16可在数字显示器、音频通道上或通过照明标志向患者提供指令和问题。在一些实施例中,患者界面单元16能够在具有唯一码时处置例如至多16个外部封装,即,贴片12和/或传感器14。患者界面单元16可收集关于系统10操作、患者依从性和/或患者结果的数据,且其可存储此类信息。患者界面单元16也可录入肌肉训练的状态、正施加的刺激的和持续时间和/或对治疗的患者依从性。这种所记录信息中的任一个可通过经由有线或无线网络对其进行下载来使得对医疗专业人员持续地或周期性地可用。此外,所得数据可发射到中央位置(central location)以用于对临床位点的总体评估和最终分布。中央计算仓库上运行的算法可用于确定用于刺激的最佳实践和用于在医疗器件的将来版本中实施的患者结果。患者界面单元16也可用于基于特定疗法方案而控管用于患者的刺激图案。视需要,同时刺激或循序或随机地刺激所有肌肉。此外,刺激器可使刺激位点交替,如使正刺激的腿部交替,以减少疲劳,从而延长治疗持续时间和/或适应患者的生理需求。在具有有源医疗器件的患者中,所述有源医疗器件如心脏起搏器、可植入心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator;ICD)、心脏再同步疗法(cardiac resynchronization therapy;CRT)器件以及组合器件,如CRT-D,或胰岛素泵或持续葡萄糖监测器,患者界面单元16可配置成与一或多个有源医疗器件通信,以获得重要信息,如ECG的心跳速率和时序,如标记通道和血糖水平。

[0147] 现参看图7,描述患者界面单元的另一示范性实施例的显示器202。将患者界面单元200描绘为运行加载到智能手机上的应用程序的常规智能手机。在这个实施例中,显示器202包含开始按钮204、停止按钮206、近侧疼痛按钮208、远侧疼痛按钮210、刺激幅度窗212、加速计窗214和治疗状态窗216。在这个实施例中,因此,患者界面单元200允许患者经由按钮204和206来停止和开始疗法疗程,且经由按钮208和210来输入疼痛反馈。患者也可查看来自系统10的其余处(如来自皮肤贴片12)的信息,所述信息关于当前疗法疗程和在任何给定时间处哪些电极起作用。这一实例说明患者界面器件的任何给定实施例可包含用于接收患者输入且向患者提供信息的合适机构。

[0148] 系统10的皮肤贴片12可包含额外电子和/或机械特征。举例来说,如上文所描述,

皮肤贴片12可包含相同或不同类型的多个传感器15。皮肤贴片12也可包含作为组织接触衬底20的部分的在疗法期间冷却皮肤的冷却器件。此类冷却可帮助减轻疼痛和不适,可诱发皮肤中的血管收缩以帮助减少电极36下方的液体含量,或两者。冷却可使用化合物(如溶解于水中的离子盐或尿素或硝酸铵混合物)或经由机械器件(如帕尔贴(Peltier)冷却器或蒸发冷却器)来实现。冷却也可递送到相对于刺激电极的方位的范围,包含在远侧电极下、远侧电极之间、横向于远侧电极、邻近于远侧电极、远侧电极的近侧和近侧电极的远侧、远侧电极的远侧和近侧电极的近侧。

[0149] 皮肤贴片的长期使用是不合理的,这是由于凝胶可因死亡皮肤细胞或出汗而随疗法疗程的过程推移变得劣化,由此在皮肤贴片用于后续疗法疗程的情况下导致次优疗法。另外,不是真产品(例如仿冒或由不具有适当质检的未授权第三方制成)的皮肤贴片的使用还可能达不到患者安全性且降低正递送的疗法的功效。为解决这一问题,图8中所揭示的实施例包含嵌入式RFID芯片,其防止皮肤贴片的重复使用,同时还消除使用来自未批准来源的皮肤贴片的可能性。在此类实施例中,外部衬底可包含RFID读取器,其确认皮肤接触衬底是否是真的和/或先前使用的。RFID芯片与RFID读取器之间的连接可以是有线或无线链路。在任一情况下,外部衬底的控制单元可查询皮肤贴片的RFID芯片以获得独特皮肤贴片ID号或USPID。如果没有检测到RFID,那么将报告发送到患者界面单元以通知患者将新的未使用的真皮肤贴片耦合到外部衬底。如果USPID存在于皮肤接触衬底上且被读取到,那么将USPID发射到患者界面单元,所述USPID在患者界面单元中经历包含应用数学公式的测试以确定USPID是否是有效数字。如果USPID是有效数字,那么开始疗法疗程且将USPID存储于患者界面单元的非易失性存储器中。如果USPID不是有效的,或是先前由患者界面单元所见的数字,那么患者界面单元指示患者替换所述皮肤接触衬底。

[0150] 现参看图9,描述用于图3的皮肤贴片12的电子组件的示范性详细布局。各种电子组件可包含电源22(例如,9伏电池)、控制单元24、信号处理器28、通信单元26(包含天线)、传感器15(如上文所论述的加速计和/或一或多个其它传感器)和电极组34a、34b或用于电极的电触点,其中每一电极组包含六个电极36。皮肤贴片12可另外包含电压倍增器90、保持电容器92、耦合电容器94、96以及控制信号到电极组34a、34b的递送的两组开关98a、98b。

[0151] 现参看图10,描述皮肤贴片12内的信息流。来自传感器15的信息可由放大器80放大,其一起可称作感觉反馈单元82。所感测的放大信号传递到信号处理器28,且处理信号随后传递到控制单元24。控制单元24可将信号传输到通信单元26且从通信单元26接收信号,且通信单元26继而将信号发射到患者界面单元16和控制单元24且从患者界面单元16和控制单元24接收信号。基于输入到控制单元24的多种不同输入,如识别患者的信息、肌肉疲劳程度、是否开始或中止疗法等,控制单元将信号发送到电刺激单元32,其将信号提供到电极组34a、34b以刺激神经组织且由此刺激肌肉收缩。

[0152] 现参看图11,使用肌肉收缩系统10描述根据本发明的原理的肌肉收缩刺激方法。在方法40的第一步骤中,在步骤42处通过输入开始命令来启动系统10。在这个实施例中,在皮肤贴片12的初始化处,启动电极组34a、34b的所有电极36,且将刺激电压设置为最小值,如3伏。接下来,执行可包含测试刺激(朝向靶神经组织递送电流)的初始化步骤44,以检测皮肤贴片12是否充分地 and 正确地粘附到患者的皮肤从而能够递送刺激疗法。测试刺激也帮助确定患者是否将在刺激疗法期间感觉疼痛。如果测试刺激产生疼痛46,那么患者使用患

者界面单元16来输入对所述效果的反馈。在所述点处,控制单元24将在步骤48处从两个电极组34a、34b中的每一个去掉一个电极36,且将随后将新刺激电流递送到修正后的电极组34a、34b。如果患者在步骤46处同样报告疼痛,那么在步骤48处去掉另一电极36且再次递送电流。这种处理继续直到患者不再报告疼痛为止。如果没有其它电极36可去除,且患者仍报告明显疼痛感觉,那么指令可经由患者界面单元16提供到患者,以重新定位皮肤贴片12。方法40随后从以初始化步骤44开始重新开始。

[0153] 在步骤50处,肌肉收缩刺激系统10确定递送的电流是否产生令人满意的肌肉收缩。这通过来自信号处理单元28的反馈信号完成,所述信号处理单元28又从一或多个传感器15获得其输入。如果令人满意的收缩尚未实现,那么系统10在步骤52处增大刺激电压且重复电流的递送。在一些实施例中,可逐渐增大刺激幅度,直到肌肉收缩的强度足够为止。在替代实施例中,可使用对分搜索算法,在所述情况下,通过持续地分段刺激范围来发现正确刺激幅度。在已递送足以产生令人满意的收缩的电流且患者不报告疼痛后,随后系统10在步骤54处准备递送疗法。

[0154] 系统10随后在步骤56处递送肌肉收缩刺激疗法直到满足停用条件为止或患者在步骤58处经由患者界面单元16请求疗法停止。当达到这两个条件中的任一个时,疗法停止,步骤60。数个不同条件中的任一个可触发对疗法的停止。举例来说,可达到疗法的预定终止时间,可实现疗法目标,患者可开始移动,如行走或站立,或危险状况可发生。危险状况包含任何对肌肉的损害,如横纹肌溶解症、肌肉疲劳、恶化生命体征,如血压、心跳速率或呼吸速率的改变,或交感神经激动的改变的其它标记。

[0155] 作为初始化步骤44的部分或作为分离处理,方法40可包含一或多个额外测试刺激。可执行一个目的/类型的测试刺激以确认皮肤贴片12在所位置中充分地附接到皮肤以用于提供疗法。可执行另一目的/类型的测试刺激以确保皮肤贴片12不直接定位在心脏上方或离心脏过近,使得刺激可影响心脏功能。

[0156] 控制单元24在肌肉收缩刺激系统10和方法40的操作中扮演重要部分。举例来说,在一些实施例中,如果功率电平变得过低,那么所述控制单元24可监测电源22且发出警报。如果用户并不采取动作,那么控制单元24自动地关闭系统以防止任何错误操作。控制单元24可与患者界面单元16通信,以向用户提出问题,例如,“疼痛是否可耐受?”。控制单元24也可从患者界面单元16接收中断,如对终止疗法的请求。控制单元24与患者界面单元16之间的通信由通信单元26提供。控制单元24也可检查电极36的质量,以确保足够的安全界限。如果组织接触衬底20不是真部分或先前已经使用(且设计成一次性的),那么控制单元24可经由患者界面单元16向患者发出警报,从而要求用新的真部分替换组织接触衬底20。控制单元24可进行与来自传感器15和信号处理单元28的信号相关的额外任务。举例来说,控制单元24可计算心率变异性,这是由于心率变异性的降低对于患有各种病症的患者是非所要的。

[0157] 现在参看图12A和12B,描述描绘方法40的一部分的简化图。图12A示出具有从正电极组34a行进到负电极组34b的电流路径70的组织接触衬底20。在图12A中,启动每一电极组34a、34b的所有四个电极36。在这个实例中,电流路径70过浅且并不接触和刺激靶神经组织N。其也可(或替代地)是在所有电极36启动的情况下的递送电流引起患者感觉疼痛的情况。在图12B中,如由步骤48开始,在每一电极组34a、34b中关闭电极36a,其改变电流路径70的

形状和轨迹,由此接触和刺激靶神经组织N。如果图12B中所描绘的电流配置仍引起患者感觉疼痛,那么可接下来尝试新的打开和关闭电极36的配置。如上文关于图11所提及,可根据需要多次重复以下处理:递送刺激电流,接收关于肌肉收缩和患者疼痛的反馈,打开/关闭组34a、34b的电极36,和递送新的刺激电流。通过以这种方式打开和关闭电极组34a、34b中的各种电极36且通过每一新电极配置来递送测试刺激电流,可基于用以引起肌肉收缩的神经组织有效刺激且基于患者感觉到的最小疼痛而实现电极36的所要组合。系统10可使用用于选择关闭和/或打开哪些电极36的任何合适算法,以实现电极36的所要组合。

[0158] 根据本发明的另一方面,关于图13描述更详细的肌肉收缩刺激方法500。在方法500开始时,系统10处于闲置模式502中(L00)。在用户推按患者界面单元16上的开始按钮后,在步骤504处,系统移动到途径L01中。最初,在步骤506处包含所有电极区段(所有区段是有源的),且系统10移动到程序的途径L02。刺激幅度在步骤516处设置为最小值,其是最大值的10%,且系统10移动到途径L03。此时,递送刺激,步骤518,且测量来自传感器(例如,3D加速计)的数据。可使用在固件中实施的无限脉冲响应(IIR)滤波器来从原始加速度信号(X、Y和Z)的低通过滤版本确定总加速度。在刺激的推断(途径L04)之后,系统10查询患者界面单元16,以查看用户是否已推按指示与近侧电极组(步骤522处)或远侧电极组(步骤526)相关联的疼痛感觉的按钮(参见例如图7中的患者界面单元200)。如果患者在步骤522处报告针对近侧电极组的疼痛感觉(途径L05),那么在步骤520处重新布置近侧组中的电极区段的图案(途径L17),且从步骤516重新开始刺激过程(途径L02)。如果已在这一点上尝试所有近侧区段,步骤512,那么消息递送到患者界面单元16,指示用户重新定位器件,步骤508,至少其近侧部分,且系统返回到闲置状态502(途径L00)且将在此停留直到用户再次推按患者界面单元16上的开始按钮504为止。

[0159] 类似地,如果在步骤526处将疼痛报告为与远侧电极组相关联(途径L07),那么在步骤524处重新布置远侧组中的电极区段的图案(途径L13),且在步骤516处从程序方位重新开始刺激过程(途径L02)。如果已在这一点上尝试所有近侧区段,步骤514,那么消息递送到患者界面单元16,从而指示用户重新定位器件,在步骤510处,重新定位至少其远侧区段,且系统返回到闲置状态502(途径L00)且在此停留直到用户再次推按患者界面单元16上的开始按钮504为止。

[0160] 如果没有接收到疼痛指示,那么使用加速计确定的肌肉收缩的强度在步骤528处与最小值相比较(途径L08)。如果收缩足够强,那么推断肌肉已收缩(途径L10)。另外(途径L09),刺激幅度在步骤530处增大(途径L15)。如果刺激已处于最大可用电压,那么在步骤536处重新调整近侧和远侧电极的图案,且系统返回到步骤516(途径L02)。如果新刺激幅度小于最大所允许的(途径L10),那么查询患者界面单元16以确定用户是否已请求结束疗法,步骤534。如果检测到停止请求(途径L11),那么系统在步骤502处返回到闲置状态(途径L00)。否则,方法500返回到步骤518(途径L03)以用于接下来的刺激。有利地,前述算法自动地确定刺激阈值,从而允许递送最小能量到组织以实现所要治疗性结果。通过将刺激能量保持到引起肌肉收缩所需的最小能量,电池使用时间延长,且感觉神经以及非靶肌肉的运动神经的非有意刺激的他可能性减小。

[0161] 现参看图14,描述操作方法的修改版本,其提供类似于图13的方法500的益处,但另外消除对患者参与在确定理想电极图案和电流途径中的需要。实情为,图14的方法自动

地确定电极图案和刺激幅度。方法550在闲置状态下开始(步骤M00)且在此保留直到按压开始按钮为止。在按压开始按钮(在步骤M01处)后,算法以包含所有电极开始且将刺激幅度设置为最低设置(步骤M02),其后接刺激的递送(步骤M03)。在下一步骤(步骤M04)处,如下文所描述检测到患者的疼痛感觉的标记。也可使用疼痛感觉的多个标记。如果检测到足够疼痛(步骤M05),那么调整两个电极的图案(步骤M10)。如果尚未尝试所有电极,那么算法返回到从最低幅度开始的刺激(步骤M02)。如果已尝试电极图案的所有排列(步骤M11),那么指示受试者重新定位两个电极且系统恢复到闲置状态(步骤M00)直到受试者重新启动搜索算法为止。如果疼痛指示低(步骤M06),那么检查肌肉响应以确定收缩是否足够强以产生治疗效果。如果收缩的强度小于本申请所必要的强度,那么刺激幅度增大(步骤M08)。此时,如果刺激幅度已达到其最大,那么重新调整两个电极的图案(步骤M05)。如果刺激幅度仍低于所允许的最大幅度(步骤M07),那么执行检查以确定患者是否已请求停止疗法。如果存在对停止疗程的请求(步骤M09),那么系统恢复到闲置状态(步骤M00)。如果患者尚未请求结束疗程,那么算法继续递送刺激(步骤M03)。

[0162] 上文所描述的算法依赖于通过器件进行的疼痛标记或多个疼痛标记的自动检测。用于检测疼痛的各种选项是可用的,如使用传感器来检测交感神经活动的增加,其与疼痛发作和严重度相关。交感神经活动的测量包含心率变异性、可经由心电图(ECG)检测到的心跳速率的提高和呼吸速率的提高。可经由ECG,通过皮肤贴片加速计、胸壁的电阻抗、麦克风或呼吸监测领域中已知的其它技术来测量呼吸速率。交感神经活动的其它测量包含肌肉交感神经活动或交感神经活动。此类交感神经活动可经由针微神经图(needle microneurography),或更优选地经由交感神经活动的非侵入性测量使用表面电极来测量。交感神经活动也已知影响可经由皮肤导电性的波动经由皮肤贴片测量的汗腺活动。增加的交感神经活动也可导致竖毛(毛发倒竖),其引起皮肤表面上的“鸡皮疙瘩”。鸡皮疙瘩可经由皮肤阻抗检测到。电阻抗也通过鸡皮疙瘩的出现而在模拟电极皮肤贴片与皮肤表面之间增大。与交感神经活动关联的其它标记包含血压、平均动脉压、血管张力、血管硬度、毛细血管收缩(例如检测到为远侧手指或脚趾的组织苍白,或经由皮肤灌注传感器)和颈动脉-股动脉脉搏波速度。

[0163] 此外,可测量其它参数以提供疼痛的检测,包含经由面部EMG电极或视频屏幕(例如,智能手机、苹果手机(I-phone)、平板计算机、苹果平板电脑(I-pad)、笔记本电脑、网络摄像头等)监测面部表情。开始作苦相或皱眉或咬紧牙关可充当疼痛的标记。有害刺激也可引起经由摄影或视频图像可检测到的瞳孔扩大。脑电图描记术也可用于检测疼痛,这是由于EEG功率谱随疼痛而增大,且某些带宽可对疼痛特别灵敏,包含 δ 、 θ 和 α 带宽。

[0164] 现参看图15,描述用于电刺激单元32的实施例的简化电路图。如针对图9的布局所描述,电刺激单元32包含保持电容器92、耦合电容器94、96以及均提供两个电流114a、114b到电极组的一组开关112a、112b。图16A和16B描绘两组最末开关116a,电压在到达电极组34a、34b的电极36处之前传递通过所述开关。开关116a用于控制电极36的哪一子集将有效地参与刺激。

[0165] 图17描绘通过系统10经由电刺激单元32提供以产生所要肌肉收缩波形的刺激的图案。图18描绘经由开关112a、112b提供到系统的电极36以便实现所要波形的信号的图案。图19说明所要波形。

[0166] 在图17中, V_P 是有时称为阳极脉冲的第一脉冲 ($\Phi 1$) 的幅度, 而 V_N 是有时称为阴极脉冲的第二脉冲 ($\Phi 2$) 的幅度。通常, 但不始终, 选择相等的阳极和阴极脉冲的幅度, 但其极性彼此相对。 V_{P-P} 是所得波形的峰间幅度。由系统10产生的波形可呈如图17中所示出的脉冲串的形式, 其可对骨骼肌的刺激收缩有效。 T_1 是阳极脉冲的持续时间, T_2 是阴极脉冲的持续时间, T_3 是两个后续阳极脉冲之间的总经过时间, 且 T_4 是两个后续脉冲串之间的总经过时间。 N 是脉冲串中的脉冲的总数目。

[0167] 仍参考图15和17, 由系统10执行的第一任务是产生如由控制单元24确定的必要刺激电压。举例来说, 如果所要刺激电压是15伏, 那么其由可以是3伏的电源22使用电压倍增器90 (见图9) 产生。电压倍增器90可以是维拉德 (Villard) 级联电压倍增器、迪克逊 (Dickson) 电荷泵或任何其它类型的电压倍增器。所得电压 V_S 存储于保持电容器 C_H 上。在施加阳极脉冲期间, V_S 将是阳极脉冲的幅度, 即 V_P 。类似地, 在施加阴极脉冲期间, V_S 将是阴极脉冲的幅度, 即 V_N 。耦合电容器94和96确保递送到患者的刺激是电荷平衡的, 且随时间推移在任一电极组上不存在剩余净电荷。

[0168] 为了产生阳极脉冲, 电子开关 S_{1P} 和 S_{2N} 闭合, 而电子开关 S_{2P} 和 S_{1N} 保持切断。为了产生阴极脉冲, 电子开关 S_{1N} 和 S_{2P} 闭合, 而电子开关 S_{2N} 和 S_{1P} 切断。在所有其它时间期间, 所有四个开关保持切断。这种操作引起具有如图17中所示出的差分电压 $V_1 - V_2$ 的电压 V_1 和 V_2 的形成。用于电子开关 S_{1P} 、 S_{1N} 、 S_{2P} 、 S_{2N} 的操作的时序图示出于图18中。

[0169] 在电压 V_1 和 V_2 施加到电极组34a、34b之前, 其传递通过一组最末电子开关116a、116b, 如图16A和16B中所示出。如果图16A上示出的所有开关116a闭合 (S_{1A} 、 S_{1B} 、 S_{1C} 、 S_{1D}), 那么电极组34a的所有四个电极36将并联连接。类似地, 如果图16B上示出的所有开关116b闭合, 即 (S_{2A} 、 S_{2B} 、 S_{2C} 、 S_{2D}), 那么电极组34b的所有四个电极36将并联连接。组织中的所得电流将类似图12A中示出的一个。然而, 如果电子开关 S_{1B} 和 S_{2B} 切断, 而所有其它开关116a、116b保持闭合, 那么将从两个电极组34a、34b去除“B”电极36, 且组织中的所得电流将类似图12B中示出的一个。同样, 虽然这一实例和附图说明每电极组34a、34b具有四个电极36的实施例, 但任何其它合适数目的电极可用于每一组34a、34b。此外, 每一电极组34a、34b可具有多于或少于四个电极36, 和/或组中的不同数目的电极36可打开或关闭。另外, 电极数目和配置无需在两组34a、34b之间对称。

[0170] 相对于图20, 描述另一示范性肌肉收缩刺激系统300, 其中多个皮肤贴片12a到12e被使用且经由多模式无线网络彼此连接。皮肤贴片12a到12e可经由 ZigBee 连接334或其它无线协议无线地耦合在一起。贴片12a到12e中的一或多个可经由蓝牙链路332或其它无线协议与患者界面单元16通信。在所说明多模式无线网络中, 所有皮肤贴片12a到12e使用 ZigBee 网络334彼此连接。另外, 皮肤贴片12a充当 ZigBee 集线器且使用蓝牙链路332将所有通信反射到患者界面单元16。为了最好地与患者界面单元16通信, 皮肤贴片12a中的一个优选地假定 ZigBee 集线器的角色且与如智能手机的患者界面单元16通信。在从网络去除皮肤贴片12a到12e中的一个情况下, ZigBee 网路334具有能够自形成和自修复的优点。

[0171] 此外, ZigBee 系统使用低功率且适于低数据速率应用。每一皮肤贴片12a到12e可报告相关事件的时序, 如来自 ECG 的在肌肉和心脏收缩时的血压脉冲的到达, 所述时序均经由 ZigBee 集线器12a 与患者界面单元16之间的蓝牙链路332转送到患者界面单元16。患者界面单元16继而计算待递送到肌肉的刺激的必要时序且经由蓝牙链路332将那些值传送到

ZigBee集线器12a。ZigBee集线器经由ZigBee网络334将参数分布回到剩余单元。额外通信收发器可用以构建与可植入医疗器件(如起搏器、除颤器和CRT/CRT-D器件)的实时链路以协调刺激时序与心脏活动。此外,患者界面单元可与外部医疗器件(如可穿戴心率监测器、葡萄糖传感器或胰岛素泵)以及因特网上的其它站点(如电子医疗记录(electronic medical record;EMR)和数据库)通信。

[0172] 本发明的治疗性应用

[0173] 本发明的NMES系统预期在使自我给药肌肉收缩疗法更简单、更安全且具有改善临床结果方面找到广泛可应用性。下文提供用于肌肉收缩刺激系统10的实施例的可能临床应用的若干实例。以下实例仅出于说明的目的提供且并不意欲限制如由权利要求书所描述的本发明的范围。另外,虽然揭示可使用本申请的系统、器件和方法治疗的若干疾病的描述,但这些实例并不意欲是所有可能应用的穷尽性描述。许多其它疾病状态和疾病可使用本文中所描述的系统、器件和方法治疗。

[0174] A. 代谢障碍的治疗

[0175] 预期本发明的系统可有利地由罹患代谢障碍的大的患者群体使用,以补充现有运动程序或提供对不能够另外进行常规或繁重运动的患者的肌肉刺激。本发明的系统、器件和方法可为其提供治疗的可能代谢障碍的非限制性列表包含:

[0176] 1. 胰岛素抵抗. 胰岛素抵抗影响全球数百万人。随着人变得更肥胖,他或她逐渐变得更具胰岛素抵抗性,从而引起通常引起2型糖尿病的葡萄糖耐受性异常。随着疾病进展,个体可出现并发症,如视网膜病变、肾病变、神经病变、血管病变、心脏病和中风。运动有助于这些个体,这是因为急性肌肉收缩是骨骼肌葡萄糖摄取的强效刺激,且慢性运动刺激胰腺胰岛素分泌。使用肌肉收缩刺激系统10的肌肉收缩疗法的治疗性方案可改善2型糖尿病患者的体重、HbA1c(长期葡萄糖控制的标记)和总体健康。

[0177] 2. 脂肪肝. 非酒精性脂肪肝病(Non-alcoholic fatty liver disease;NAFLD)是影响北美20-30%人口的获得性代谢肝脏病症。NAFLD指代由肝脏细胞损伤的炎症反应表征的在简单脂肪肝到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis;NASH)的范围内的一系列肝脏病症。患有脂肪肝的5-20%的患者之间将出现NASH;这其中的10-20%发展成纤维化;这其中的<5%进展成肝硬化。在可逆NAFLD中体重减少起重要作用,且因此如运动和饮食控制的生活方式改变是对这些个体的建议干预。例如引导到臀部、四头肌、腓绳肌或腓肠肌的任何组合的使用肌肉收缩刺激系统10的肌肉收缩疗法的治疗性方案可在对抵抗生活方式建议或不能够运动的NAFLD患者中改善肝性脂肪变性且降低胰岛素抵抗和血清IL-6水平。

[0178] 3. 肥胖症. 肥胖症对患者具有严重身体、心理和经济影响,且对许多国家的医疗保健系统带来挑战。在美国大致35%的成人是肥胖的。有助于体重减轻的干预以行为改变开始,包含建议、营养建议和运动。出于与缺乏动机、缺乏时间或共病相关的原因,许多肥胖个体不能够维持长期运动计划。鉴于臀部和腿部肌肉的肌肉量,使用肌肉收缩刺激系统10的慢性每日疗程肌肉收缩疗法预期提高脂肪组织的代谢,减轻体重且帮助治疗超重患者的肥胖症。

[0179] B. 骨骼肌功能不全的治疗

[0180] 1. 骨关节炎. 膝盖是最常受骨关节炎(osteoarthritis;OA)影响的关节。由于老龄

化人口和肥胖症的增加率,预期OA的发病率将来会增大。患有膝盖OA的患者具有减小的膝盖伸肌强度,以及减小的肌肉厚度和肌纤维长度。使用肌肉收缩刺激系统10的肌肉收缩疗法的治疗性方案可减轻膝盖疼痛且改善患有膝盖OA的患者的肌肉量和功能。使用系统10的肌肉收缩疗法还可减轻臀部疼痛且改善患有臀部OA的患者的肌肉量和功能。

[0181] 2. 肌肉减少症. 老龄化与骨骼肌肉量的逐渐损耗相关联。这种肌肉量的损耗减小强度且削弱功能能力。快速肌肉损耗是在由于损伤或疾病而肢体固定或卧床休息之后的老年人的共同问题。缓解肌肉萎缩需要在不使用时段期间维持一定水平的身体活动。因此,使用肌肉收缩刺激系统10的肌肉收缩疗法的常规持续方案可缓解老年患者、ICU患者和从手术中恢复的患者的肌肉量和/或强度的损耗。

[0182] 3. 神经肌肉训练. NMES是物理疗法的标准工具,例如,以改善在中风、头部创伤或手术之后的肢体无力。理疗师可使用肌肉收缩刺激系统10来治疗肌肉萎缩,增大肌肉量,改善肌肉强度,且增大肌耐力。系统10还可用于提高肌肉的神经激动,改善本体感觉,改善运动控制,且有助于或再教育自主运动功能。

[0183] C. 用以改善有氧适能的治疗

[0184] 1. 有氧运动. 有氧运动是用于维持健康且改善患有慢性疾病(如COPD或冠状动脉疾病)的患者的心脏功能的关键部分。如果个体由于损伤或疾病而不能进行有氧运动,那么系统10可用作运动的替代以避免或逆转有氧失调。实际上,肌肉收缩刺激系统10可用于诱发氧吸收(V_{O_2}),提高心跳速率,且增加血液乳酸根,所有改变类似于由有氧运动产生的那些改变。

[0185] 2. 癌症. 运动可因多种原因而提高癌症患者的存活率。有较好身体条件的患者更可能接受二线和三线治疗,且较好地能够耐受和完成化学疗法的过程。此外,运动可通过影响药物分布、药效动力学和代谢来加强细胞毒性化学疗法的效果。瘦体质和身体功能的改善还可影响疾病风险和存活率。系统10有利地可用于癌症患者以改善功能和可能存活率。

[0186] D. 循环障碍的治疗

[0187] 心力衰竭. 反搏术(counter-pulsation)是一种用以减少心脏工作量的循环辅助的方法。主动脉内气球泵(intra-aortic balloon pump;“IABP”)提供这一益处,但因为IABP的放置要求侵入性植入,故其保留用于ICU中的代偿失调患者。非侵入性外部反搏术系统已知将患者的腿部包住在气动袖带中,所述气动袖带在心搏周期的心脏舒张期间提供循序充气(远侧到近侧)。外部反搏术被FDA批准用于治疗心力衰竭、不稳定性心绞痛、急性心肌梗塞和心源性休克,且其在医院或诊疗室处执行。其包含大的工作台、液压系统和计算机界面。使用肌肉收缩刺激系统10的肌肉收缩疗法的治疗性方案可提供类似于外部反搏术的益处。

[0188] E. 外周血管疾病的治疗

[0189] 1. 慢性静脉功能不全(Chronic Venous Insufficiency;CVI). 当腿部静脉中的静脉瓣不有效地工作时,使得血液难以返回到心脏, CVI发生。瓣损害可由于衰老、长期坐或站立或引起深静脉血栓(deep vein thrombosis;DVT)的行动不便而发生。瓣功能不全导致静脉高血压,其是大多数CVI症状的基础。患者可出现腿部肿胀、腿部疼痛、皮肤渗液和溃疡。使用肌肉收缩刺激系统10的肌肉收缩疗法的治疗性方案可改善血液动力学参数,减轻腿部水肿,且改善对脚部的皮肤的血液供给。

[0190] 2.防止深静脉血栓(DVT).在长期固定期间,个体有出现DVT的风险,如果其行进到肺部(肺栓塞),那么其潜在危及生命。为防止静脉郁滞(venous stasis),固定的患者可具有围绕腿部放置的循序压缩器件(sequential compression device;SCD),其通过空气周期地充气以将静脉血液从腿部引导到躯干。使用肌肉收缩刺激系统10的肌肉收缩疗法的治疗性方案(尤其关于腓肠肌)可用于在卧床休息期间改善来自腿部的血液流动且由此防止DVT。

[0191] 3.外周动脉疾病(Peripheral artery disease;PAD).超过八百万美国人且全球超过2亿人受PAD困扰,所述PAD以腿部动脉的病变或阻塞或部分地阻塞为特点。这一数目可能随着人口老龄化而上升。典型症状是跛行,即,受影响动脉的远侧的肌肉群在劳累时的不适。一线疗法是在监督下行走直到疼痛点,随后休息直到疼痛减弱为止,随后再次行走,重复所述顺序20到60分钟每疗程每周至少3次。这种运动引起腿部中的侧支血管往来(to from),其可补偿阻塞动脉。人出现PAD时的平均年龄是70岁。许多这些患者受混杂疾病困扰,所述疾病如COPD、心力衰竭、关节炎或使得难以参与行走运动计划的其它病症。此外,跛行不适可阻止所述患者维持慢性运动计划。使用肌肉收缩刺激系统10的肌肉收缩疗法的治疗性方案可在这些PAD患者中用作运动的替代。

[0192] 4.淋巴水肿.淋巴系统经由淋巴管来循环淋巴液,其排入淋巴结中。手术、辐射、癌症或感染引起的淋巴管或淋巴结的去除、损害或阻塞可干扰淋巴从肢体返回,从而引起肢体肿胀。系统10可与一或多个肢体一起使用以帮助淋巴从肢体返回到躯干,进而减少肢体肿胀。

[0193] F.交感神经激动的改善

[0194] 高血压.机械敏感的伸展感受器定位于心脏、大静脉、主动脉和肺部的血管中。这些伸展感受器感测中央血量和压力的改变。中央量(压力)的增加增大迷走神经传入神经放电,从而反射性减少交感神经活动(sympathetic nerve activity;SNA)。这种现象称为心肺压力反射。与肌肉收缩相关联的中央血量的增加活化心肺压力感受器且抑制SNA。使用肌肉收缩刺激系统10的肌肉收缩疗法的治疗性方案可用于减少SNA以改善与SNA的增加相关的多种病症,包含高血压。

[0195] 如上文所提及,本发明的肌肉收缩刺激系统和方法可用于治疗数种医学病症中的任一个,以加强物理疗法,从而充当身体运动和/或任何其它合适疗法的替代以益于给定人类或动物受试者。以下内容是使用系统10的三个示范性治疗性实例。

[0196] 实例1:用于治疗心力衰竭的肌肉收缩刺激

[0197] 现参看图21到24,描述适于治疗心力衰竭的肌肉收缩刺激系统400和方法的示范性配置。心力衰竭是其中心肌不能够泵送足以满足人体的生理需求的量的血液的病症。其是尚无已知治愈方法的进行性疾病,在美国影响超过5百万个体。心力衰竭患者的平均预期生存时间从诊断时是大约五年。传统治疗旨在通过减小后负荷(例如减小动脉压)和增大心肌的收缩性来改善心脏功能。尽管此类治疗,但心力衰竭患者最终死于这种疾病。

[0198] 肌肉收缩刺激系统400可配置成且用于通过刺激下肢的肌肉的收缩来治疗心力衰竭患者以帮助将血液泵送回到心脏。这允许心脏急性地“休息”。随着长期使用,有可能肌肉收缩刺激系统可允许心脏重塑,进而减小舒张末期容量且改善左心室射血分数。在一个实施例中,皮肤贴片412a到412d可放置在腓肠肌(贴片412a)、腓绳肌(贴片412b)、臀肌(贴片

412c) 和四头肌 (贴片412d) 上方。电刺激可通过系统400循序施加到这些肌肉群,以腓肠肌开始且朝向头部向上移动肢端,由此使肌肉朝向心脏朝上挤压血液。图21B中的时序图说明患者的ECG信号422,连同由系统400提供到患者神经组织的刺激脉冲420,以示出皮肤贴片412a到412d的刺激的大致时序。施加到腓肠肌的电刺激标注为“A”且在ECG的T波之后不久出现。接下来,刺激腓绳肌和四头肌,其标注为“B”。最后,刺激臀肌,其标注为“C”。

[0199] 肌肉收缩系统400可使用包含产生肌肉颤搐的非准直频率(4到12Hz)和产生融合收缩的准直频率(20到100Hz)的多种频率。对于其中目的是促进来自腿部的液体的循环(例如心力衰竭、慢性静脉功能不全、深静脉血栓的预防和外周动脉疾病)的应用,预期优选地使用20到75Hz的准直频率。

[0200] 参考图22,为了安全和有效地通过腿部肌肉的电刺激治疗心力衰竭,重要的是确定且正确地施加到肌肉的电刺激的施加。举例来说,如果骨骼肌刺激在心室收缩之后恰好引起肌肉收缩,那么此类刺激将增大心脏后负荷且不合期望地增大心脏上的工作量;此类刺激时序还可引起二尖瓣反流。确定骨骼肌刺激的理想时序的任务通过患者之间的变化、其对心跳速率的相依性和患者位置进一步复杂化。

[0201] 如上文所描述的系统400可使用皮肤贴片12中的一或多个传感器15、一或多个分离传感器14和信号处理单元28来确定骨骼肌刺激相对于心搏周期的正确时序。举例来说,ECG器件、血压测量器件和/或一或多个加速计可用于监测患者的ECG信号422和局部心冲击图信号424。ECG信号422可用作用于产生所有后续事件(如图21B中的刺激脉冲A、B和C)的时序的参考。在开始时,可测量QRS或T波与局部心冲击图424的峰值之间的延迟,而患者在休息且刺激没有施加到腿部肌肉(图22上的T10)。局部心冲击图424的峰值指示收缩压波已到达局部位置,例如大腿上部处。肌肉的刺激应仅在这个峰值T11之后的一段时间开始,但不迟于T12,如图22中所示出。可在T11到T12的时间间隔内安全地刺激骨骼肌。

[0202] 可使用来自传感器14和15的额外信息来确定在时间间隔T11到T12内刺激的准确时间。在疗法变得有效后,心跳速率和动脉压两者将减小。因此,控制单元24可扫描在T11到T12的时间间隔内施加的电刺激的时间,同时监测血压或心跳速率。然后,可将产生心跳速率或血压中的最大下降的延迟选择作为刺激骨骼肌的优选延迟。

[0203] 在一优选实施例中,骨骼肌刺激可经过定时以在心脏舒张开始处发生且在心脏收缩开始处停止以提供反搏术支持。这种刺激方案预期会增加舒张压,减轻左心室后负荷,且增大静脉回流。当心脏处于放松状态且冠状动脉中的电阻处于最小值时,增加舒张压在心脏舒张期间将大量血液取代回到冠状动脉中。冠状动脉灌注压中的所得增大可增大通过侧支血管的血液流动,或加强冠状侧支血管的发育。另外,当左心室收缩时,其针对减小后负荷而起作用,这是由于反搏术将有助于从主动脉排空血量。用于这个实施例的临床应用将包含心绞痛、心力衰竭、缺血性中风、勃起功能障碍和急性心肌梗塞。

[0204] 在另一实施例中,骨骼肌刺激可经过定时以在心脏收缩期间发生且在同一或后续心搏周期的心脏舒张期间结束,以便将血液流动引导到卡车的头部和器官。此类刺激方案预期有利于要求增大其血管内流体体积的患者,包含如下壁心肌梗塞、出血、脱水、败血症的病症。

[0205] 现参看图23A到23D和24,控制单元24还可确定刺激下肢的骨骼肌的速率。举例来说,可随时间推移对患者使用训练方案,以帮助缓慢地调节肌肉。此类训练可极有利于通常

不习惯于任何运动或仅最低限度地运动的心力衰竭患者。在图23A到23D中所说明的一个训练方案中,控制单元24确定是否应在任何给定心搏周期期间施加刺激。在图23A中说明的疗法的初期期间,仅在四个连续心搏循环中的一个期间施加电刺激。稍后,随着患者的肌肉变适应,可在三个连续心搏周期的一个输出期间(图23B),随后每个其它心搏周期(图23C),且最后在每一个心搏周期后(图23D)刺激肌肉收缩。可基于编程参数、由医师输入的参数、由患者做出的决策、编程治疗算法和/或由系统400的一或多个传感器14、15感测的肌肉疲劳而通过控制单元24做出用以加速刺激的时序的决策。

[0206] 图24说明用于心力衰竭患者的第二示范性治疗方案。在这种情况下,电刺激在整个方案中的每个其它心搏周期期间施加到骨骼肌(图24中的表的行1到4),但每心搏周期的刺激脉冲的数目随时间推移增大。在训练方案的早期期间,如前两周,施加仅单个脉冲。这说明于图24的表的第一行中且将还是用于图17中示出的波形的 $N=1$ 的等效物。随着骨骼肌变换且变得较不容易疲劳,脉冲的数目(N)增大,形成较强和持续的收缩。此外,当存在对如由心跳速率中的突然增大所指示的增大心输出量的强烈需求时,控制单元24可切换到刺激图案,其中在每一心搏周期期间刺激骨骼肌,如图24的底部行所描绘。

[0207] 实例2:治疗II型糖尿病

[0208] 胰岛素抵抗指代组织(如骨骼肌、脂肪细胞和肝脏)中的胰岛素作用受损。在胰岛素抵抗性状态中,减少且延迟胰岛素刺激的骨骼肌对葡萄糖的摄取。骨骼肌中的胰岛素抵抗与许多疾病状态相关联,包含心力衰竭、血脂异常、慢性肾衰竭、正常衰老、肥胖症和2型糖尿病。糖尿病是影响全球数百万人的复杂疾病。预测到2050年美国的3分之1成人将患有糖尿病。肥胖症在大部分情况下扮演角色。随着人变得更肥胖,其进入更具胰岛素抵抗性状态,从而引起葡萄糖耐受性异常,其可引起2型糖尿病发作。随着疾病进展,并发症风险增大。并发症包含视网膜病变、肾病变、神经病变和血管病变,从而引起心脏病和中风。

[0209] 将运动考虑为用于患有2型糖尿病的个体的一线治疗,这是因为其增大葡萄糖转运过程对骨骼肌中的胰岛素的敏感性。运动期间的肌肉收缩是对骨骼肌葡萄糖摄取的比胰岛素更强效的刺激。慢性常规运动使得影响葡萄糖代谢的增大肌肉量的适应性响应。慢性运动还影响由葡萄糖刺激的胰脏胰岛素分泌。用于2型糖尿病的运动指南建议在一周的大多数天数进行常规、中等强度、持久性类型的身体活动30到60分钟每日。然而,患者坚持运动计划的动机是低的。约70%的成人未能满足建议的30分钟常规运动目标,且大致40%并不参加任何种类的身体活动。患有2型糖尿病的个体通常超重,且可受到关节炎、尴尬或缺乏外出或去体育馆进行室外运动的动机困扰。所述个体还可以是老年人或残疾人。

[0210] 本发明的肌肉收缩刺激方法、器件和系统可用于通过模拟经由刺激肌肉收缩的运动来治疗2型糖尿病患者。如上文所论述,本发明的肌肉收缩系统可使用多种频率。非准直频率(4到12Hz)的使用产生肌肉颤搐,而准直频率(20到100Hz)产生融合收缩。5Hz下的刺激将允许肌肉颤搐之间的完全放松。肌肉颤搐之间的放松对实现最大能量消耗是重要的,这是由于缩短肌纤维(肌动肌球蛋白横桥周期)比维持缩短的肌肉长度消耗更多ATP。此外,非准直刺激在相当水平的耗氧量下比准直刺激更不疲劳。为最大化如2型糖尿病、脂肪肝和肥胖症的病症中的代谢效果和能量消耗,肌肉收缩系统应通过包含多个大肌肉群来在4到6Hz的频率、长治疗疗程(大于60分钟)和训练频率5到7次每周下最大化刺激的肌肉量。

[0211] 另一考虑因素是存在特定针对治疗2型糖尿病的安全性问题;本发明的肌肉收缩

刺激系统独特地配置成帮助管理那些问题。举例来说,当血糖浓度下降到70mg/dL以下的值时,产生称为低血糖症的病症,通常还涉及心跳速率中的显著增加,一种称为心动过速的病症。系统10可配置成使用ECG器件来监测受试者的心跳速率,且如果心跳速率升高到某一值以上,那么可将心跳速率中的增加解译为低血糖症的标识符,所述标识符随后可用于终止疗法。胰岛素抵抗的内稳定模型评估(HOMA-IR)指数的增大值跨不同类别的身体质量指数和血压与明显较高血压水平和减小R-R间期、中风指数、心脏指数、射血前期和左心室射血时间相关联。因此,当检测到血压减小或R-R间期增大、中风指数、心脏指数、射血前期或左心室射血时间时,疗法疗程可结束。

[0212] 可用以监测安全操作的另一反馈机制是使用皮肤阻抗的电容组件来提供对血糖浓度中的改变的测量。同样,在20KHz到100KHz的频率范围内测量的皮肤电容中的任何明显下降可解译为指示低血糖症发作和需要终止疗法。使用定位于表层管(如头静脉)上方的叉指式电极来最好地进行这种类型的测量。大体上可预期35皮法(pF)的基线电容值。在治疗时段期间,血糖水平预期对患有II型糖尿病的患者降低。通常,2mmol/升的血糖水平减小由3.5pF的电容下降指示。因此,在一个实施例中,系统配置成监测电容值中的改变且将皮肤电容中的减小解释为血糖水平中的降低。当将电容的值减小所要量,例如3.5pF时,随后可假设血糖水平已降低2mmol/升且可结束疗法疗程。

[0213] 在另一实施例中,控制单元可配置成终止递送到疲劳的肌肉群的刺激,但同时将这一信息传送到患者界面单元。如果计划的疗法持续时间中存在剩余时间或疗法目标仍未实现,那么可开始另一群肌肉的刺激。所刺激肌肉群之间的这种转变可以若干方式中的任一个实现:如果贴片经过定位使得其覆盖疲劳肌肉群和新肌肉群两者,那么贴片中的电极可以电气方式重新配置成捕获新肌肉群而非先前一个。替代地,患者界面单元可指示患者将皮肤贴片重新定位到更接近新肌肉群的方位且新的阈值确定过程开始,如上文所述。最后,患者可在训练疗程的开始时最初放置多个皮肤贴片,使得当在第一肌肉群中检测到疲劳状况时,患者界面单元可从一个肌肉群自动地切换到下一个。本发明的特定实施例利用如先前所描述的疲劳传感器。

[0214] 在其中患者还具有心脏刺激器(如起搏器、ICD、CRT、CRT-D或皮下ICD)的情况下,起搏阈值中的改变可用作血糖水平的检测器。在这种情况下,患者界面单元16可与心脏刺激器通信,获得起搏阈值信息,且将捕获阈值的任何增大解释为葡萄糖水平中的下降。

[0215] 并入在根据本发明的原理建构的系统中的反馈系统还使得医疗专业人员能够确定给定疗法疗程是否已起作用。举例来说,如果在心跳速率、血压或在整个给定疗法疗程中的皮肤电阻的电容组件中不存在改变,那么血糖水平可能还并不明显改变,其继而指示胰岛素抵抗不明显降低。基于这一类型的数据报告,医疗专业人员可选择增大正刺激的肌肉或肌纤维的数目,延长规定疗法持续时间,或切换到更剧烈的刺激方案。

[0216] 上文所描述的反馈系统还允许特定针对治疗给定疾病状态的疗法的理想递送。举例来说,为了降低胰岛素抵抗,有可能使用骨骼肌的次最大收缩,其继而将延迟肌肉中的疲劳发作,从而增加总体治疗益处且减少患者不适。然而,对于具有治疗益处的次最大收缩,可有必要周期性地添加最大收缩。这所有可通过使用传感器中的任一个(如加速计或MMG传感器)借助于信号处理单元实现,从而允许控制单元控管整个疗法疗程。举例来说,控制单元可经过编程以增大在监测肌肉收缩的强度时施加的刺激的强度。这可通过测量MMG

信号的RMS值或其50Hz下的功率来完成以确定收缩的强度。当刺激幅度中的增大并不引起肌肉收缩强度中的进一步增大时,控制单元可确定已实现最大收缩。此时,刺激幅度可减小以减小肌肉收缩的强度,其继而将延迟疲劳发作。为了确保理想治疗益处且测试肌肉疲劳状态,控制单元将刺激强度周期性地(例如每15分钟)增大到最大收缩所需的强度,测量收缩的强度且随后减小刺激强度。控制单元可当以下中的任一个发生时终止疗法:完成预编程疗法持续时间,检测到肌肉疲劳,检测到安全性问题(如本申请中其它处所提及),患者变得可走动,或患者输入用于终止疗程的请求。

[0217] 实例3:用于治疗关节炎的肌肉收缩刺激

[0218] 膝盖的骨关节炎(OA)是进行性的与年龄有关的病症,其可导致疼痛、残疾和最终膝关节置换手术。其是50岁以上人的慢性残疾的主要原因,从而引起增大疼痛、无力和进一步疼痛的周期。膝盖OA在行走、爬楼梯和内务处理的功能障碍方面比任何其它疾病承载更多责任。

[0219] 除了影响骨骼结构之外,OA影响神经肌肉系统。患者通常患有四头肌、膝盖伸肌无力。肌无力可与肌肉量减小和/或对四头肌的神经激动下降相关联。四头肌减弱已与本体感觉、关节稳定性和减震的降低相关,从而引起进一步关节退变和后续疼痛。

[0220] 膝盖骨关节炎的治疗旨在减轻疼痛且改善功能的度量,如强度、神经运动控制和关节运动范围。一线疗法是运动,或旨在改善膝盖的伸肌强度的监督物理疗法。然而,疼痛和关节硬度可使患者难以参与在传统强度训练和物理疗法计划中。疼痛可引起强度训练的剂量不足。此外,监督运动疗法对于患者是劳动密集、耗时、昂贵和通常后勤上具有挑战性的。许多患有骨关节炎的患者是久坐的、不愿意或不能够维持长期物理疗法计划。

[0221] 本文中所述的肌肉收缩刺激系统10和方法可用于治疗许多患者的OA。系统10和方法40可用于增大强度、持久性、神经激动、活化时间、本体感觉、肌肉架构、肌肉厚度、横截面积、肌纤维长度、生物力学以及肌腱、韧带、筋膜、结缔组织和软组织的强度。通过系统10进行治疗可增大肌肉强度,促进较快行走且使个体更容易执行每日生活活动,如从坐落位置站立或爬楼梯而不加重膝盖疼痛。较强膝盖伸肌被认为减小膝关节处的冲击力且可减少疼痛的机械刺激。

[0222] 治疗OA中的运动功效(和NMES)与频率、强度和计划持续时间有关。较差依从性、较短治疗疗程、减小重复数目或次优水平的肌肉收缩将降低运动计划的功效。系统10和方法40配置成允许较长治疗疗程、较长总体治疗计划持续时间以及患者遵循和坚持的较简单和更容易的方案。当用于OA疗法时,系统10可包含特定针对关节测量的一或多个传感器15、14,如测角仪,且在一些实施例中,系统10可用于在疗法之前或期间确定靶关节屈曲和/或伸展。刺激器11,如皮肤贴片12可放置在下肢的任何或所有大肌肉群上。在一些实施例中,可能有利的是刺激对抗肌肉,如腘绳肌,以平衡四头肌收缩。

[0223] 用于OA的收缩刺激系统的一个实施例将使用20到75Hz的准直频率,其中打开时间是4到10秒,且关闭时间是4到10秒。对于臀部OA,或对于臀部手术之后的康复,将刺激臀肌。对于膝盖OA,或对于膝盖手术之后的康复,将刺激四头肌,或四头肌和腘绳肌两者。

[0224] 模拟器11还可在替代实施例中包含例如锚定于腹股沟韧带或放置在股神经附近的股静脉内的单个股神经刺激器或一或多个植入电极。由于股神经支配延伸膝盖的肌肉,故可直接刺激股神经以捕获多个肌肉而非刺激那些肌肉的个别神经肌肉接头。由于神经更

接近腹股沟区域附近的皮肤定位,故刺激器贴片可放置在所述方位处,如图25A和25B中所展示。确切地说,在图25A中,根据本发明建构的皮肤贴片12安置在腹股沟区域附近。图25B描绘皮肤贴片12安置于其上的皮肤S底层的身体结构,包含股神经FN、股动脉FA、股静脉FV、股鞘FS、脂肪F、腹股沟韧带IL、髂筋膜FI、髂腰肌IM、耻骨肌PM。取决于个体的身体质量指数(body mass index;BMI),这个区中的神经深度已知是2到7cm,其中大部分变化是由于皮肤以下的脂肪层的厚度。

[0225] 刺激还可例如使用来自一或多个加速计的反馈来进行协调使得其施加到不同肌肉以最小化置于膝关节上的横向和旋转力。可采用安全性特征和先前描述的传感器中的任一个,包含例如当患者站立或行走时停止刺激的自动关闭功能。一些实施例可使用电阻抗波谱学来测量膝关节中和周围的肿胀程度,其可用作反馈以确定何时结束、暂停或调整疗法。系统10和方法40的这些和其它特征可不仅应用于治疗膝盖OA而且还应用于治疗任何其它关节,如但不限于肩部、肘部、臀部和踝关节。

[0226] 理论建模和实验结果

[0227] 进行一系列研究以分析本发明的肌肉收缩刺激系统和方法的可行性,包含组织中的电流分布的理论分析、有限元分析、使用身体模型的活体外研究和人类受试者上进行的活体内实验。下文描述这些研究。

[0228] 为确定通过将刺激电极重新配置到横向相邻位置来减少感觉神经的无意刺激的可能,开发组织中的电流传输的数学模型,其描绘于图26中。在这个模型中,使用标注为 R_1 的电阻器来表示与皮肤表面平行的横向阻抗,而将垂直于皮肤表面的阻抗模型化为标注为 R_2 的电阻器。假定电流源421将电流注入到标注为 V_1 的节点中且将待避免的节点标注为 V_2 。对于本研究,假定返回电极远离节点 V_1 定位,因此电流主要流入组织中。比率 V_2/V_1 因此对应于当一个节点远离待避免的节点横向地移动时的刺激幅度中的减小。

[0229] 由于图26中示出的模型的几何形状是对称的,故其可简化为图27A中示出的模型,其中标注为 R_Y 的电阻器表示当电流朝下行进到组织中时电流可见的阻抗。由于兴趣在于单个节点 V_2 ,故需要研究电阻器梯的仅一半而不损失准确度,如图27B中所展示。图27B的电阻器梯是无限一个,意谓其延伸到无限。在梯的每一级处,存在延伸到图的右手侧的另一无限电阻器梯。此外,可见于梯的每一级处的无限电阻器梯是相同的,且其可以 R_X 表示。 R_X 的值可确定如下:

$$[0230] \quad R_X = R_1 + R_X / R_Y \quad [等式1]$$

$$[0231] \quad R_X = R_1 + \frac{R_X R_Y}{R_X + R_Y} \quad [等式 2]$$

$$[0232] \quad R_X = \frac{R_1(R_X + R_Y) + R_X R_Y}{R_X + R_Y} \quad [等式 3]$$

$$[0233] \quad R_X^2 + R_X R_Y = R_1 R_X + R_1 R_Y + R_X R_Y \quad [等式4]$$

$$[0234] \quad R_X^2 - R_1 R_X - R_1 R_Y = 0 \quad [等式5]$$

[0235] 求解 R_X :

$$[0236] \quad R_X = \frac{R_1 \pm \sqrt{R_1^2 + 4 R_1 R_Y}}{2} \quad [等式 6]$$

[0237] 或

$$[0238] \quad R_x = \frac{R_1}{2} \left[1 \pm \sqrt{1 + 4 \frac{R_Y}{R_1}} \right] \quad [等式 7]$$

[0239] 且因为负电阻是不可能的,

$$[0240] \quad R_x = \frac{R_1}{2} \left[1 + \sqrt{1 + 4 \frac{R_Y}{R_1}} \right] \quad [等式 8]$$

[0241] 在使用以上等式确定 R_x 的值后,模型可如图27C中所描绘进一步简化。在所述情况下,比率 V_2/V_1 可计算如下:

$$[0242] \quad \frac{V_2}{V_1} = \frac{R_Y // R_x}{1 + R_Y // R_x} \quad [等式 9]$$

[0243] 以上等式的检查指示比率 V_2/V_1 始终小于一,从而指示待避免的节点(即 V_2)处的兴奋将始终小于刺激节点(即 V_1)处的兴奋。为了估计减小的数值,可假定所有方向上的电阻是恒定的,即

$$[0244] \quad R_1 = R_Y = R_C \quad [等式 10]$$

[0245] 随后,合并等式8与10,

$$[0246] \quad R_x = \frac{R_C}{2} [1 + \sqrt{5}] = 1.618 R_C \quad [等式 11]$$

[0247] 且

$$[0248] \quad R_Y // R_x = \frac{1}{\frac{1}{R_C} + \frac{1}{1.618 R_C}} = 0.618 R_C \quad [等式 12]$$

[0249] 合并等式9与11,

$$[0250] \quad \frac{V_2}{V_1} = \frac{0.618 R_C}{1 + 0.618 R_C} = \frac{0.618}{1.618} = 0.38 \quad [等式 13]$$

[0251] 因此,通过等式13产生的数值指示电极从单个节点到另一节点的移位将兴奋幅度减小到小于原始值的40%。

[0252] 基于前述理论分析的结果,进行使用电子杂交模型的数值模拟以评估修改电极区段的图案来更改电流采用的路径的效用。模拟的结果描绘于图28A和28B中,所述结果使用自定义有限差分程序产生以使用变分方法求解2D拉普拉斯(Laplace's)等式。使用 70×70 网格来执行电子杂交模拟,得到4,900个等间隔节点,包含9,522个三角元件。图28A描绘用于将电流递送到组织中的一对电极元件A和B的电流密度的线条,其中C和D形成对立电极。如图28A中所示出,电极和对立电极对称地定位,从而相对于竖直线形成镜像。外圆表示所模拟组织的皮肤表面。圆内的曲线表示其中电流密度均一的具有按比例调整数值的区。圆内的字母“T”表示靶运动神经的方位。如将从图28A观测到,具有100相对幅度的刺激电流达到目标位置“T”。字母“S”表示感觉神经,其当刺激时引起不可接受的疼痛感觉。如图28A中所指示,感觉神经方位S处的电流强度的幅度是大约300个单位,对应于不可接受高的疼

痛水平。

[0253] 现参看图28B,电极元件C关闭且电极元件D与E配对。在这种情况下,电极对不再跨垂直轴线对称地定位,且所得电流路径更改。靶位置“T”仍接收在100个相对单位的幅度下的刺激。然而,感觉神经“S”现接收在小于200个相对单位的幅度下的刺激,所述幅度比在与图28A的电极布置相比较的所述方位处的兴奋量小得多。

[0254] 图29描绘用于图28A和28B的电极布置的最大电流路径中的改变。同样,对于两种情况,电流从由标注为A和B的所述对元件形成的电极进入组织。对于由电极对C和D形成的返回电极,以灰色方形说明最大电流的路径。对于由电极对D和E形成的返回电极,以黑色菱形说明最大电流的路径。如上文所描述,通过有源电极的选择来塑形电流路径。图30示意性地描绘更改当施加到人腿部时的最大电流路径的能力的优点,且包含叠加在人腿部的截面视图上方的使用有限差分法计算的最大电流路径的图像。

[0255] 使用活体外模型进一步评估来自电子杂交研究的结果。这一生理盐水模型允许使用 18×18 网格进行测量,使用表示组织的导电材料得到158个元件。在活体外研究期间收集的数据呈现于图31A和31B中。同样,均一电流强度的迹线绘制于测试区域内部且显示电流路径可如在图28A和28B的电子杂交研究期间所预测来修饰。

[0256] 为了进一步显示电流路径塑形的效用,进行活体内研究。在这种情况下,两组电极,每一组中四个定位于实验受试者的左腿上,如图32中所示出。四个电极431、432、433和434定位于膝盖附近且并联连接以形成用于刺激的极点中的一个。剩余四个电极436、437、438和439用于形成相对极点。在刺激电压升高到22伏以上后,受试者报告他的膝盖附近的疼痛感觉。随后,膝盖附近的电极中的每一个(即,431、432、433和434)一次一个地断开,且每次要求受试者描述他的疼痛水平。当电极434断开时,消除不适且升高刺激幅度直到可观测到强肌肉收缩而受试者没有感知到任何疼痛为止。

[0257] 以上描述的实验(即组织中的电流分布的理论分析、数字计算机上的有限元分析、使用身体模型的活体外研究和具有八个电极的急性活体内研究)均显示通过组织将刺激转向到神经肌肉靶来塑形电流路径同时避免疼痛传感器的刺激的可行性。

[0258] 在功能结果的另一调查中,两个健康白人成年男性连续两夜消耗预定餐食且禁食隔夜。在之后的早晨,进行抽血以测量空腹血浆胰岛素(fasting plasma insulin;FPI)浓度和空腹血浆葡萄糖(fasting plasma glucose;FPG)浓度,其继而用于计算基线HOMA-IR得分如下:

[0259]
$$\text{HOMA-IR} = (\text{FPI (mU/L)} \times \text{FPG (mmol/L)}) / 22.5 \quad [\text{等式14}]$$

[0260] 其中FPI是空腹血浆胰岛素浓度且FPG是空腹血浆葡萄糖浓度,其两者均测量来自血液样本。

[0261] HOMA-IR得分可解译如下:

[0262] HOMA-IR <2 指示正常胰岛素抵抗,

[0263] 在2与3之间的HOMA-IR是早期胰岛素抵抗的标识符,

[0264] 3到5的HOMA-IR是中等胰岛素抵抗的标识符,且

[0265] HOMA-IR >5.0 是严重胰岛素抵抗的标识符。

[0266] 两天后,两个受试者使用经由分离引线连接到Empi Continuum™神经肌肉刺激器的两个1平方英寸生理盐水浸泡的海绵来识别用于其四头肌的可耐受经皮肌肉刺激的运动

点。对区域进行干燥,标记有印墨,且随后在这些方位处涂覆粘着电极。还识别运动点且电极放置在腓绳肌上。在受试者睡觉时,将神经肌肉电刺激隔夜施加到两个腿部的四头肌和腓绳肌。之后的早晨执行第二静脉抽血以用于测量FPI和FPG浓度且计算HOMA-IR得分,从而产生表1列举的结果。这些测试数据指示,对于健康受试者,神经肌肉电刺激使受试者的HOMA-IR得分从基线降低。预期对于具有中等或重度基线胰岛素抵抗的受试者,HOMA-IR得分提高将类似或更好。

[0267] 表1

受试者 数目	日期 DD-MMM-YYYY	情况 基础/刺激	葡萄糖 mg/dL (G)	胰岛素 mIU/L (I)	HOMA-IR 得分 =(GxI)/405
[0268] 1	21-11-2015	基线	85	3.4	0.714
1	23-11-2015	刺激	82	3.0	0.607
2	21-11-2015	基线	88	4.9	1.065
2	23-11-2015	刺激	81	3.6	0.720

[0269] 在本发明人进行的另一研究中,两个电极放置在男性个体的左腿的四头肌上方,如图33中所描绘。受试者坐在地板上,他的腿部伸展,使得所有收缩是等容的,即收缩不引起肌肉的明显缩短。刺激器经过编程以产生在50Hz持续400微秒处双相脉冲在脉冲串之间,刺激保持关闭2秒,随后刺激脉冲的幅度斜升2秒。然后,刺激在1秒间隔期间在斜降之前继续总共3秒,其继而在下一刺激周期开始之前后接关闭时间的另一2秒第二间隔。

[0270] 应注意,具有30伏的幅度的产生肌肉颤抖的刺激指示30伏下的刺激低于最大收缩所必要的刺激。当刺激幅度升高到35伏时观测到完全强度收缩。图34示出用于单个周期的一部分的MMG信号的时域迹线,而图35示出对应频域迹线。可观测到,MMG信号中的主功率存在于50Hz(其是刺激频率)下,具有50Hz的整数倍的谐波,即,在100Hz、150Hz、200Hz等等下。

[0271] 参考图36和37,如图33中所示出来施加的来自MMG传感器的信号随收缩的强度增大而增强。因此,控制单元可经过编程以增大刺激幅度直到MMG信号中不存在对应增大为止,从而指示已达到最大收缩条件。

[0272] 更具体来说,图36示出刺激实验的每一周期中的MMG信号的均方根(RMS)值,当刺激幅度增大直到30伏时,引起颤抖,但没有肌肉的完全收缩。图37示出MMG信号在每一周期期间的功率值。通过为所选频率的 ± 5 Hz内的所有频率添加功率值来产生三个轨迹,一个用于50Hz,一个用于100Hz且一个用于150Hz。举例来说,用于50Hz的迹线示出在45Hz到55Hz的范围内的总功率。从图36和37中示出的轨迹可观测到,次最大收缩并不示出随时间推移的清楚趋势。

[0273] 图38和39示出,由于肌肉疲劳,来自MMG传感器的信号随收缩的强度减小而减弱。当检测到肌肉疲劳病症时,这种信息可由控制单元处理以暂停或终止疗法。更具体来说,图38示出刺激实验的每一周期中的MMG信号的均方根(RMS)值,如上文所描述,当刺激幅度增大直到35伏时,引起肌肉的完全收缩。图39示出MMG信号在每一周期期间的功率值。如从图38和39中示出的轨迹可观测到,最大收缩在肌肉疲劳时大致在两分钟的重复收缩内呈现达到稳定状态的衰减函数。

[0274] 可植入肌肉刺激系统和方法

[0275] 前述实施例的肌肉收缩刺激系统通常是针对经皮刺激,其中将皮肤贴片应用于患者的皮肤。在根据本发明的原理来构造的替代实施例中,可通过皮下植入用于刺激肌肉的电极来减轻疼痛感觉,其中电力经由可植入电源或无线地(例如通过感应能量传递)供应。

[0276] 现参考图40,描述可植入器件。可植入器件600包含四个电极604a、604b、604c和604d,且可使用电池或经由具有线圈T1和T2的电路630接收到的外部施加的射频(RF)信号来供电。线圈T1和T2还可用于与例如患者界面单元的外部器件通信。线圈T1和T2可在不同平面上构造(优选地正交定位)以形成分集接收器,其改善与沿不同平面定位的外部器件的通信。由线圈接收到的能量存储在电容器628上,直到需要生成将递送到组织的刺激为止。处理器624控制可植入器件600的操作,以及与外部器件的通信。一旦植入于组织中,器件600就使用卡钩622a、622b、622c和622d固定到目标组织。

[0277] 在一个优选实施例中,可植入器件600具有4mm(12French)的直径和4cm的长度,但可使用其它外部尺寸。可植入器件600有利地将电极定位在目标运动神经附近,从而降低感觉神经的非有意刺激的风险。此外,由于可植入器件600的迁移因卡钩622a、622b、622c和622d的存在而最小化,所以由错误定位电极引起的潜在误差大大减小。

[0278] 图41A描绘人腿部的径向横截面,而图41B描绘具有多个植入的器件600的相同径向横截面。对于这一实施例,用来为可植入器件600供能且与可植入器件600通信的外部线圈固定在由患者穿戴的服装610上。外部线圈由外部控制器612控制,所述外部控制器612经由接收到的630与可植入器件的控制器624通信。图42说明植入可植入器件600的患者腿部以及收发器线圈602,所述收发器线圈602可通过重力、束带或合适的服装保持在适当位置。收发器线圈602连接到外部控制器612,所述外部控制器612可为可植入器件600供应刺激参数、操作控制或能量。

[0279] 现参考图43,描述使用外部电子控制器激活患者P中的植入的肌肉收缩刺激器600的替代模式。在这一实例中,患者斜躺在包含外部线圈620的床618上,所述外部线圈620耦合到可植入器件600的接收器630。这一特定布置允许具有可植入器件600的患者在其休息或睡眠时收到治疗益处。虽然图43展示安置在床中的外部线圈630,但应理解,外部线圈可包含在准许患者躺着或坐着的任何其它结构中,包含但不限于椅子和沙发。

[0280] 图44展示替代可植入器件实施例。可植入器件700具有通过柔性区段701彼此连接的两个端部。柔性区段701也可纵向拉伸,从而允许器件连同其锚定于其内的组织一起运动。可植入器件700还减小卡钩622a、622b、622c和622d经历过大的力和断裂的可能性,或由于在植入之后未预见到的运动效应而可能导致可植入器件700突出穿过皮肤的可能性。

[0281] 图45描绘植入可植入器件600的方法。首先将可植入器件600装载到具有远侧开口端口803的注射器型部署器件802中。一旦医疗专业人员确定远侧开口端口803位于所要方位处,他或她就按压活塞804以从部署器件802弹出可植入器件600。一旦安置在组织中,卡钩622a、622b、622c和622d就扩张以将可植入器件600固定在适当位置且防止后续迁移。

[0282] 前述详细描述提供根据本发明的原理来构造的肌肉收缩刺激系统、器件和方法的数个不同的实施例和特征。对示范性实施例的描述是出于说明性目的而提供的,且不应解译为限制如在权利要求书中所描述的本发明的范围。举例来说,可在不脱离范围的情况下对给定实施例作出各种更改,例如部件的重新布置、部件的不同组合或类似物。

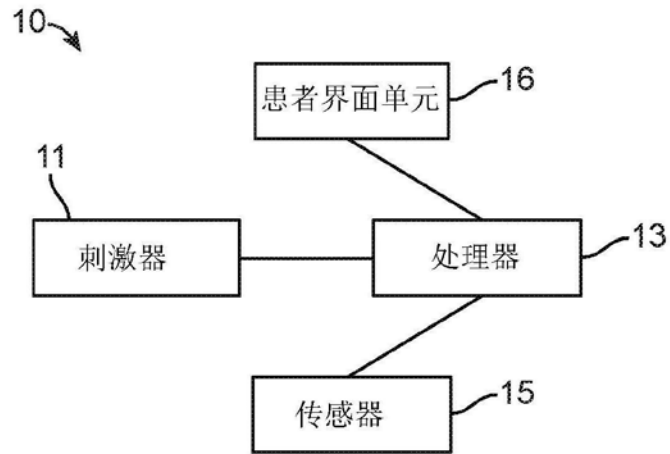


图1

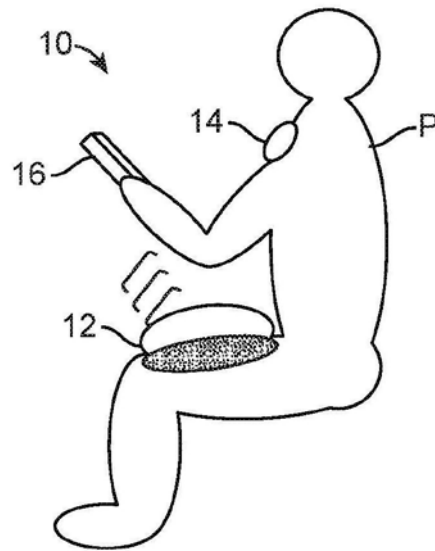


图2

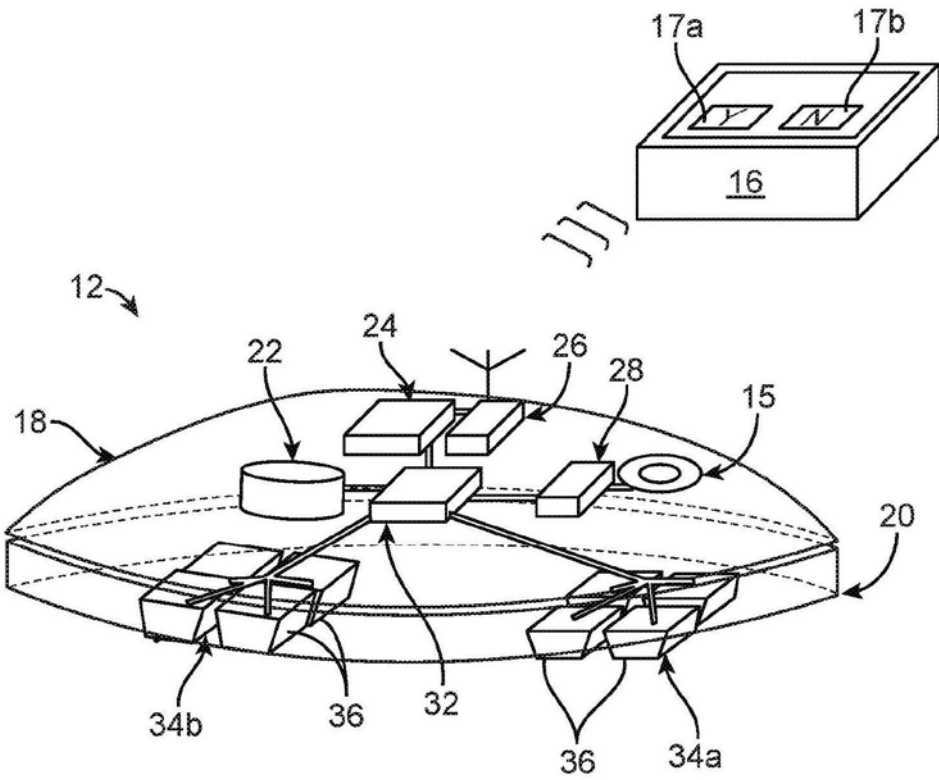


图3

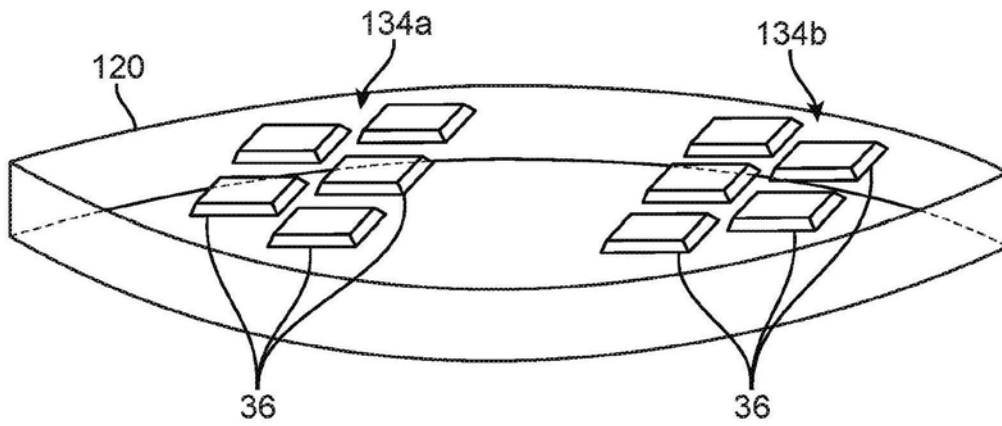


图4A

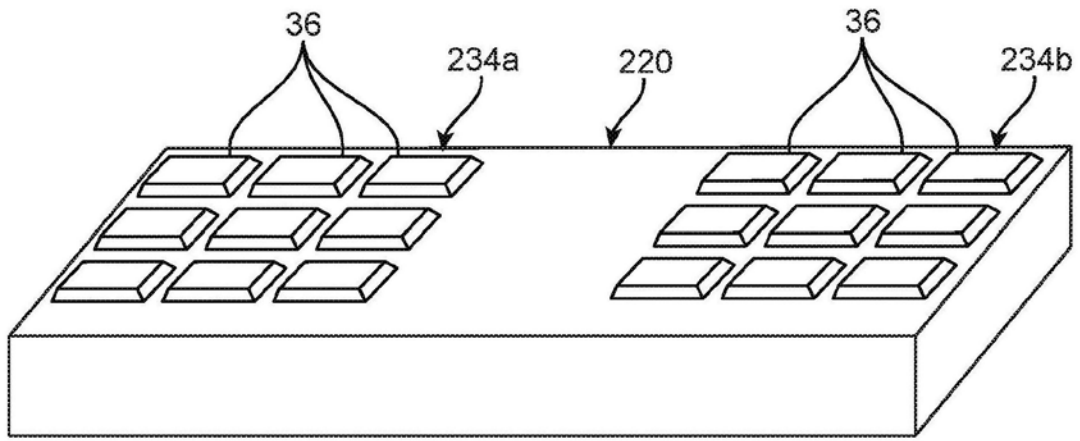


图4B

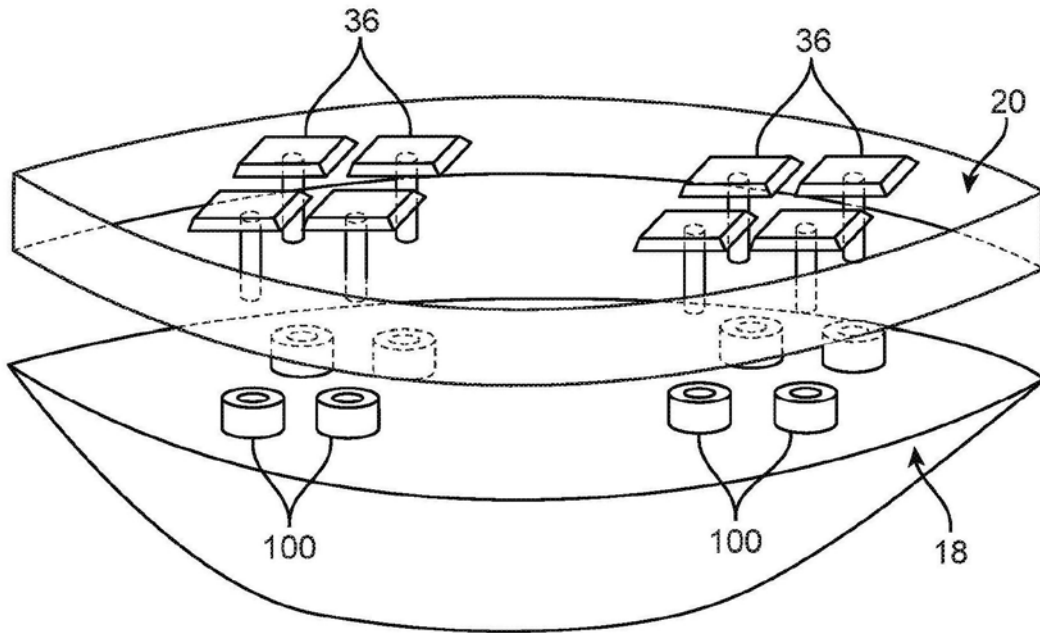


图5

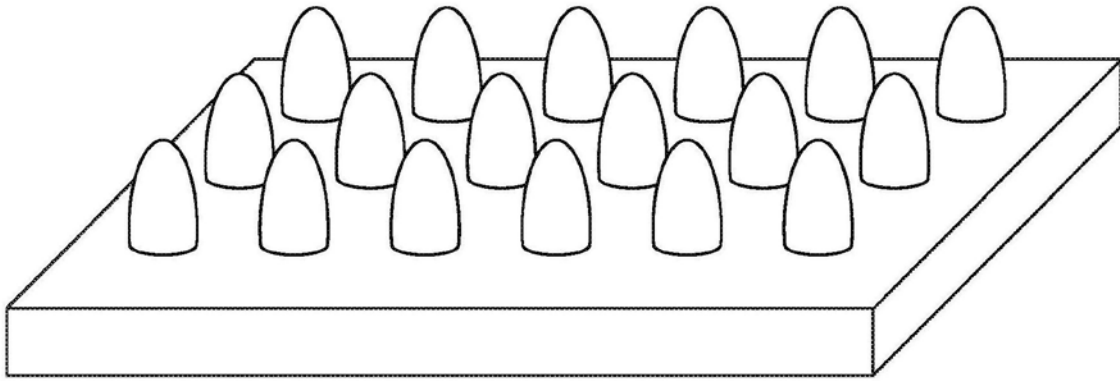
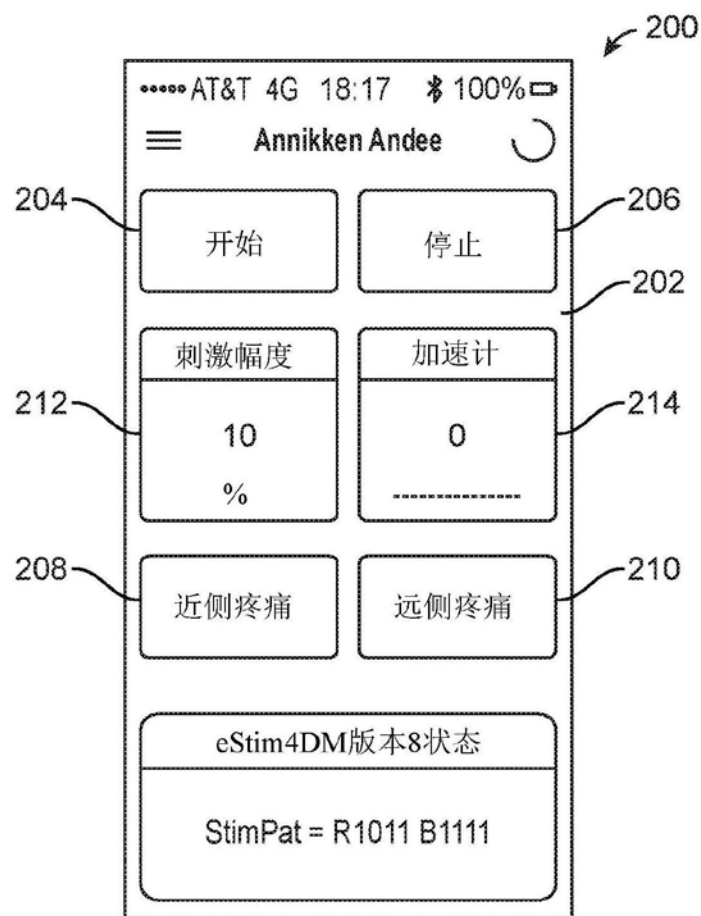


图6



经由蓝牙获得的状态信息正显示时的智能手机屏幕的特写镜头。

开始、停止、近侧疼痛和远侧疼痛是用于用户推按的按钮。刺激幅度、加速计和状态是诊断数据显示。

图7

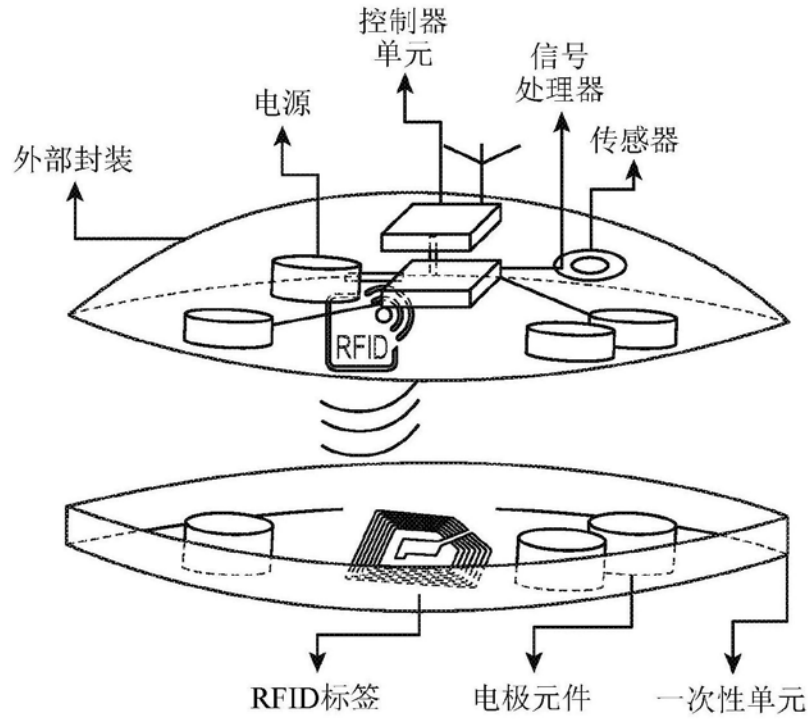


图8

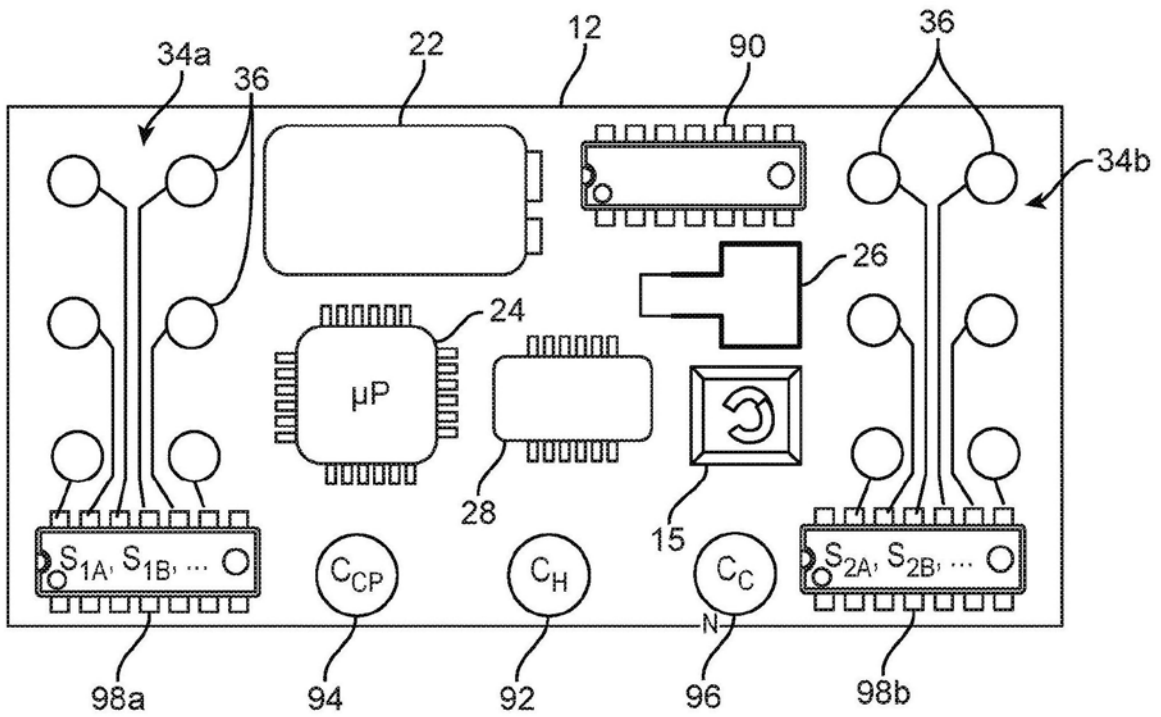


图9

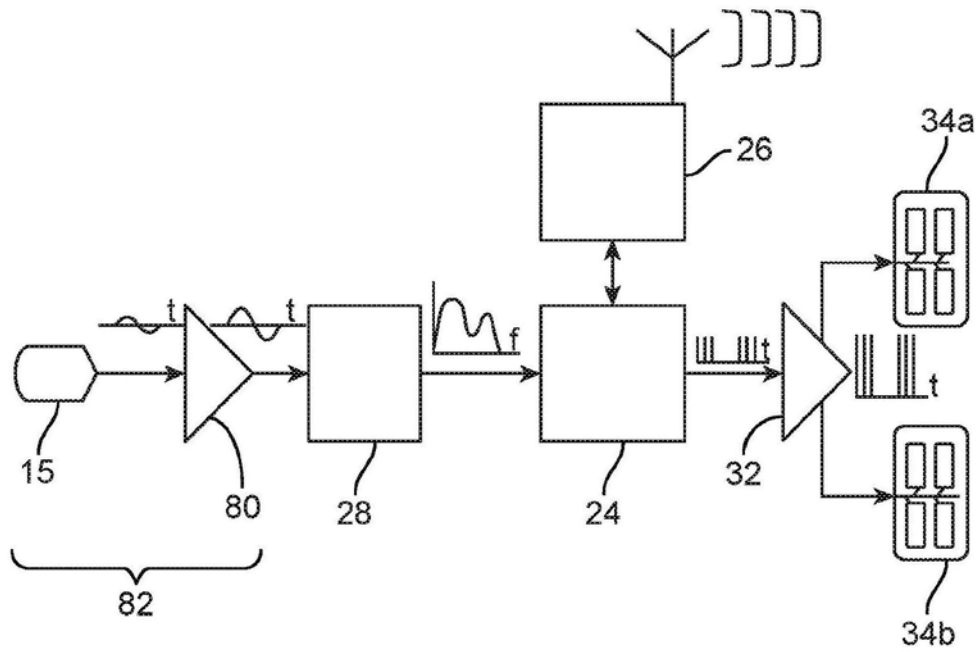


图10

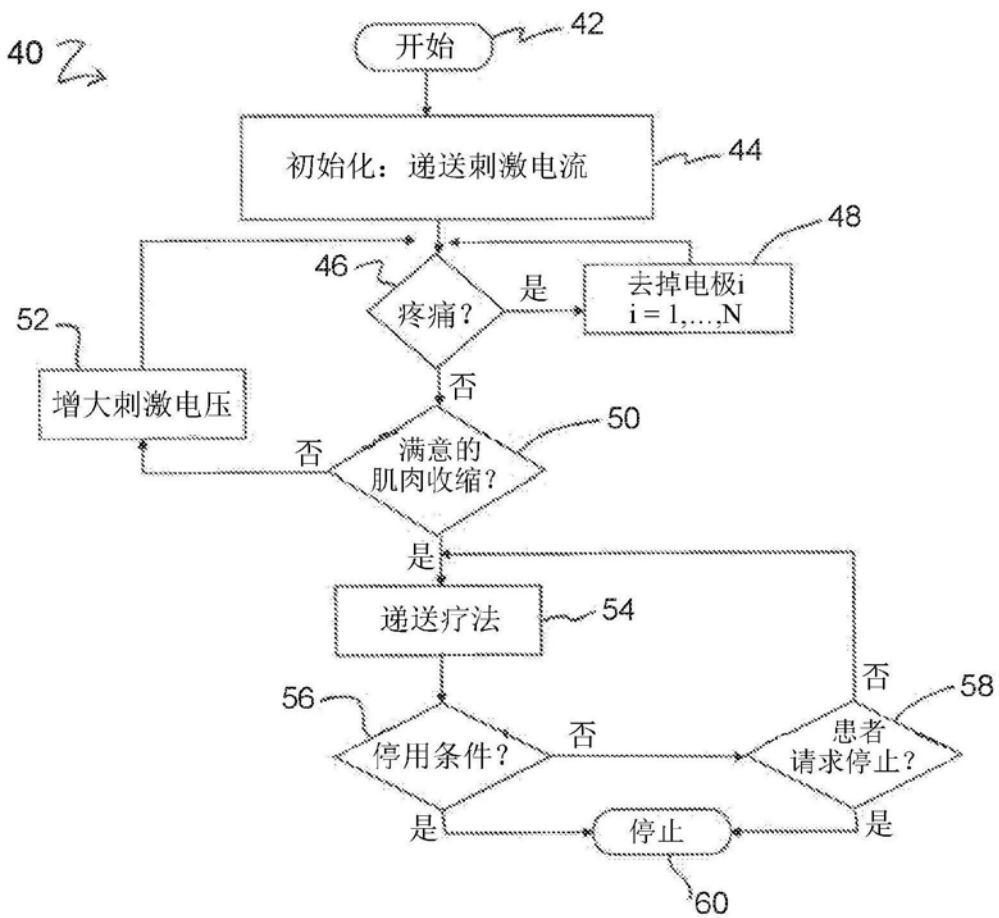


图11

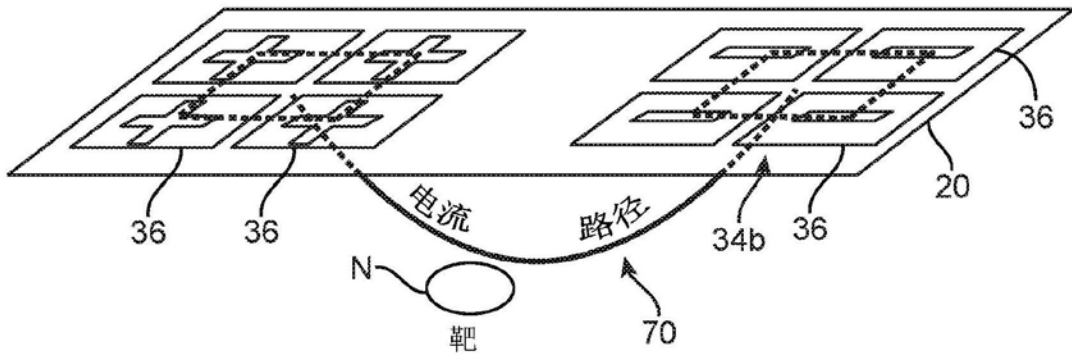


图12A

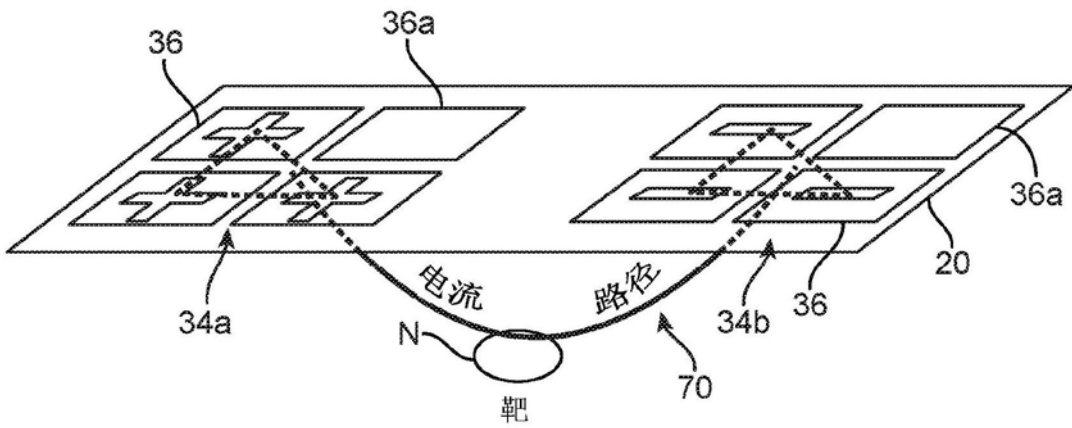


图12B

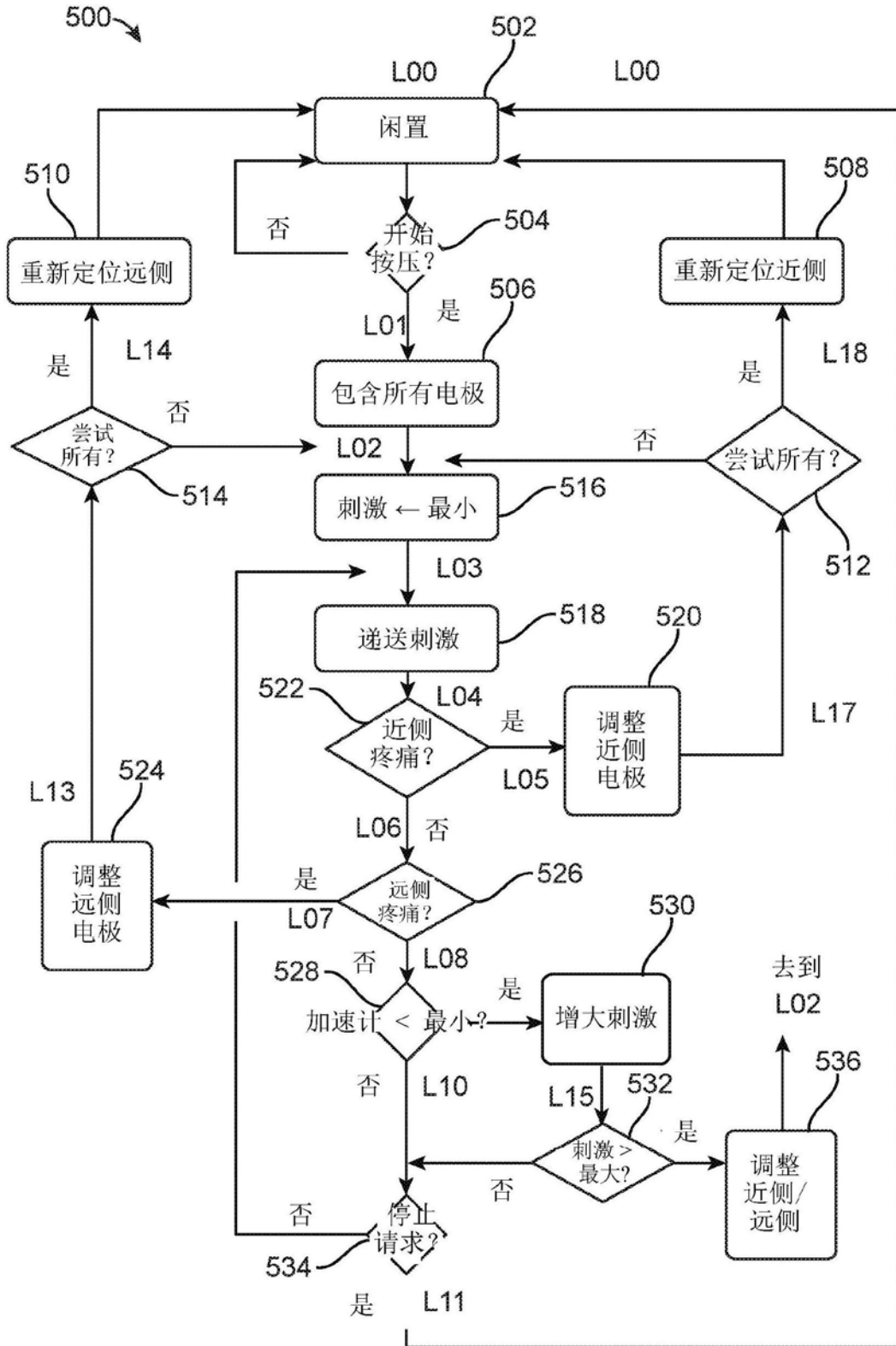


图13

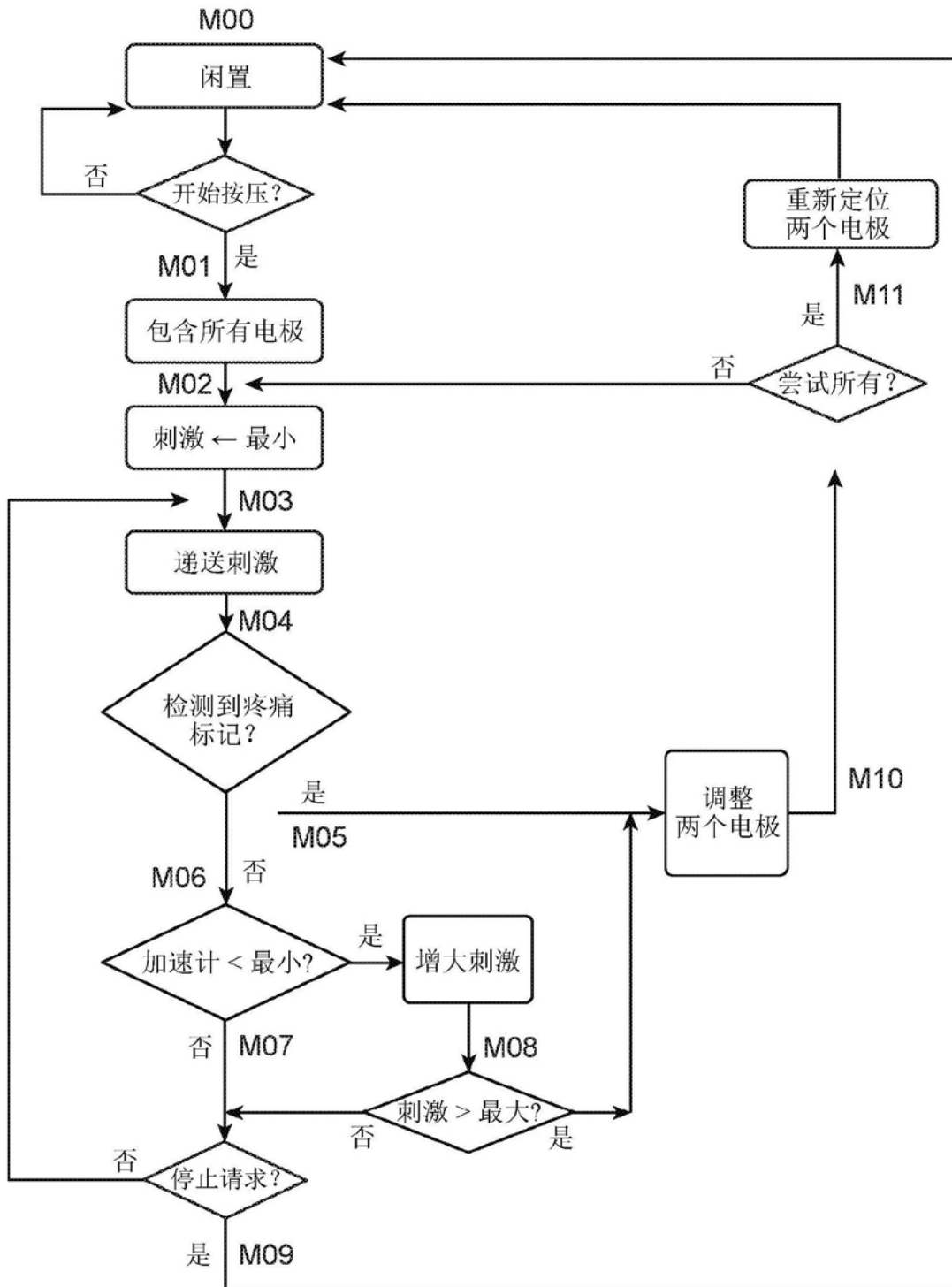


图14

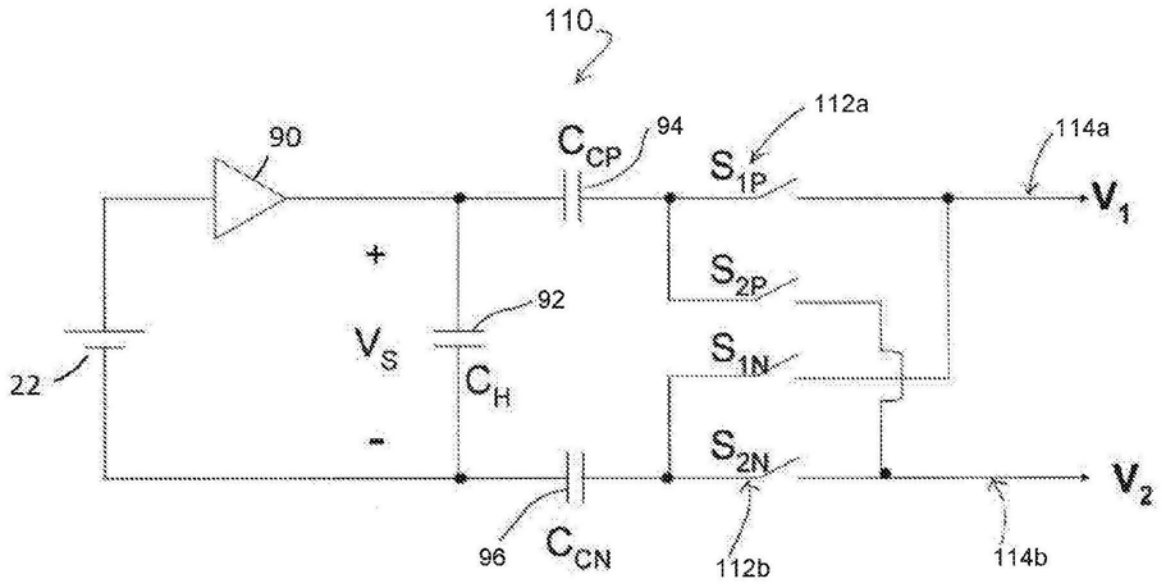


图15

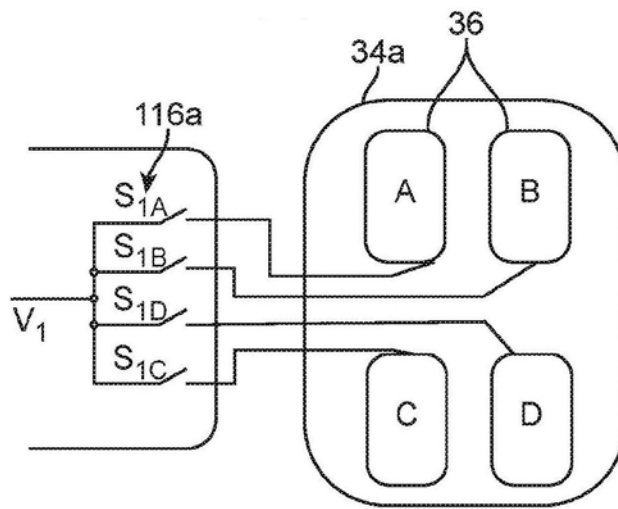


图16A

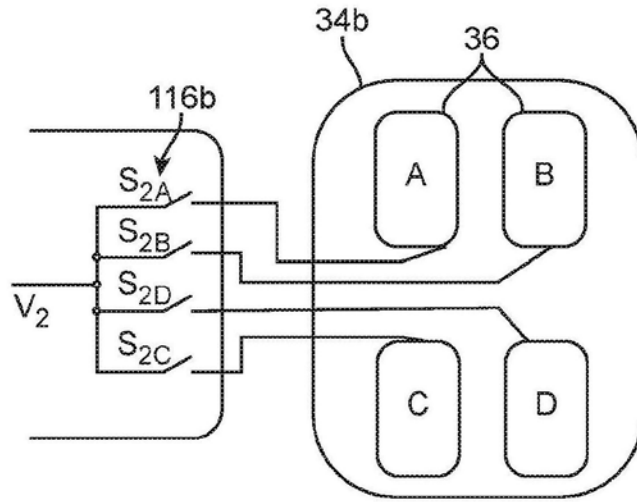


图16B

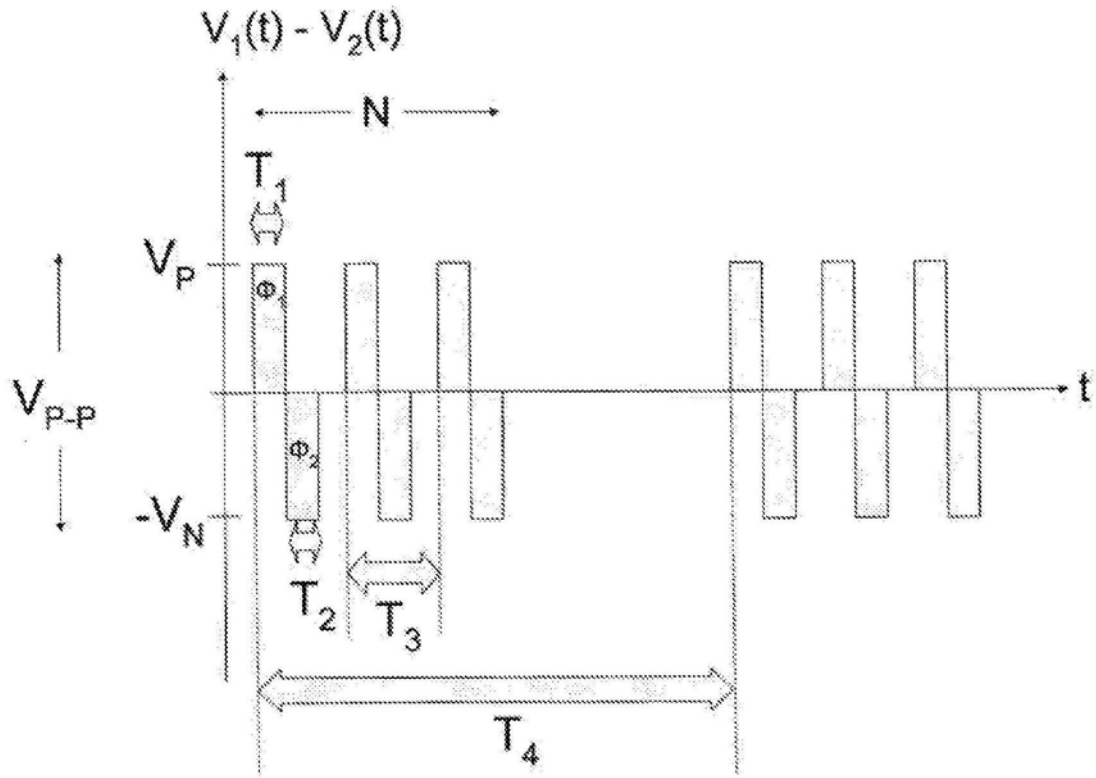


图17

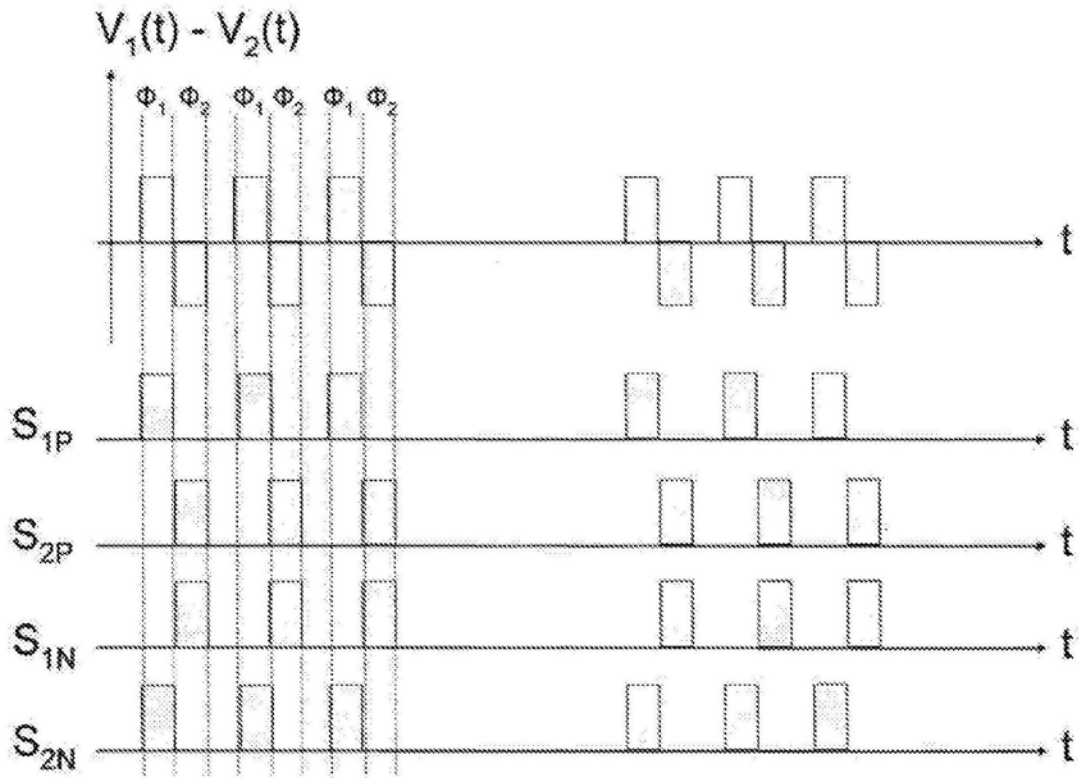


图18

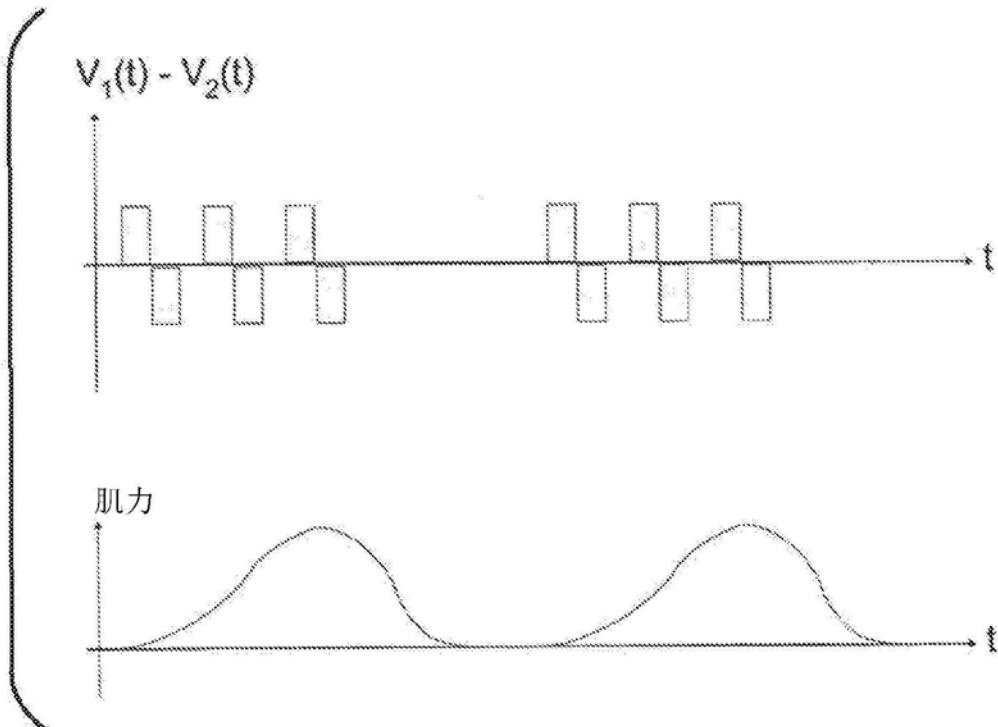


图19

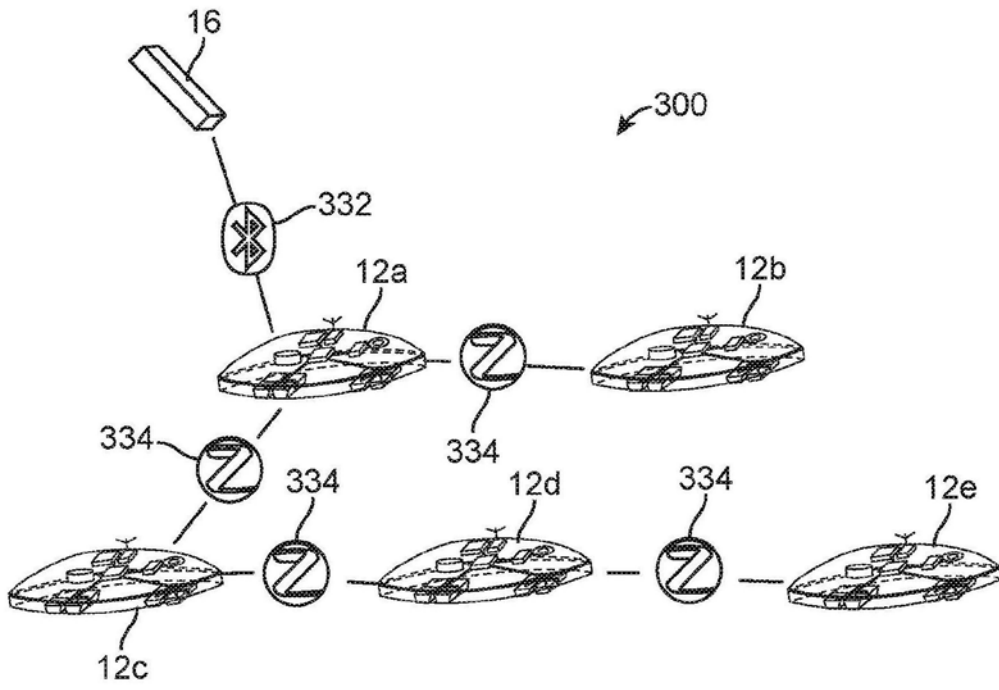


图20

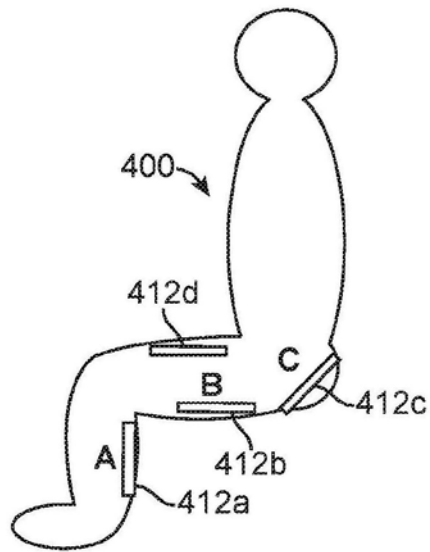


图21A

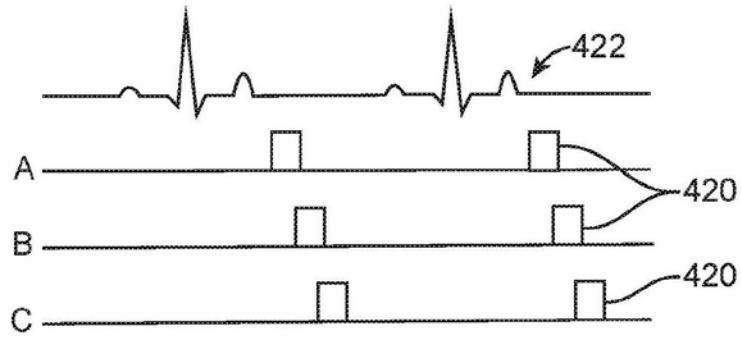


图21B

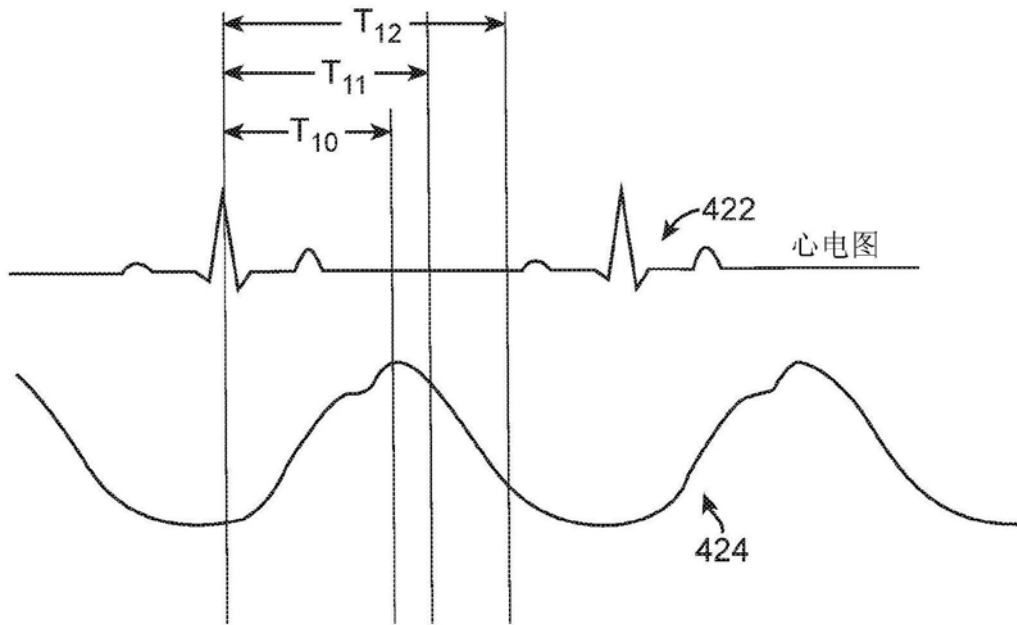


图22

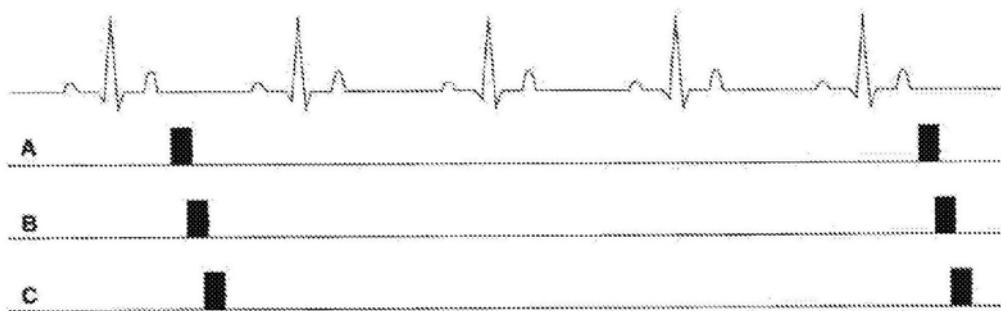


图23A

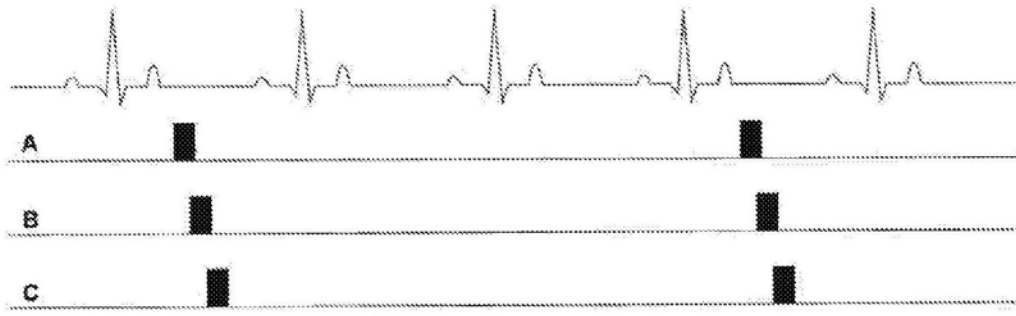


图23B

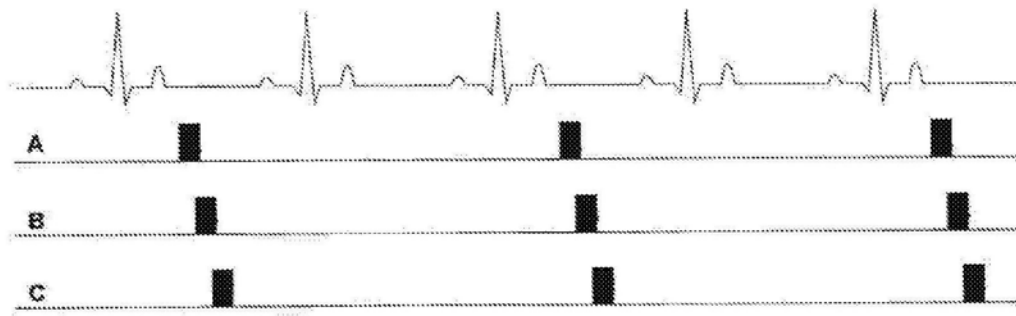


图23C

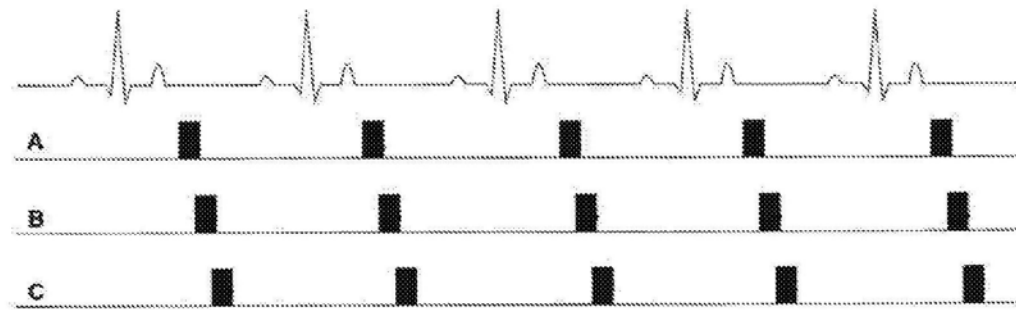


图23D

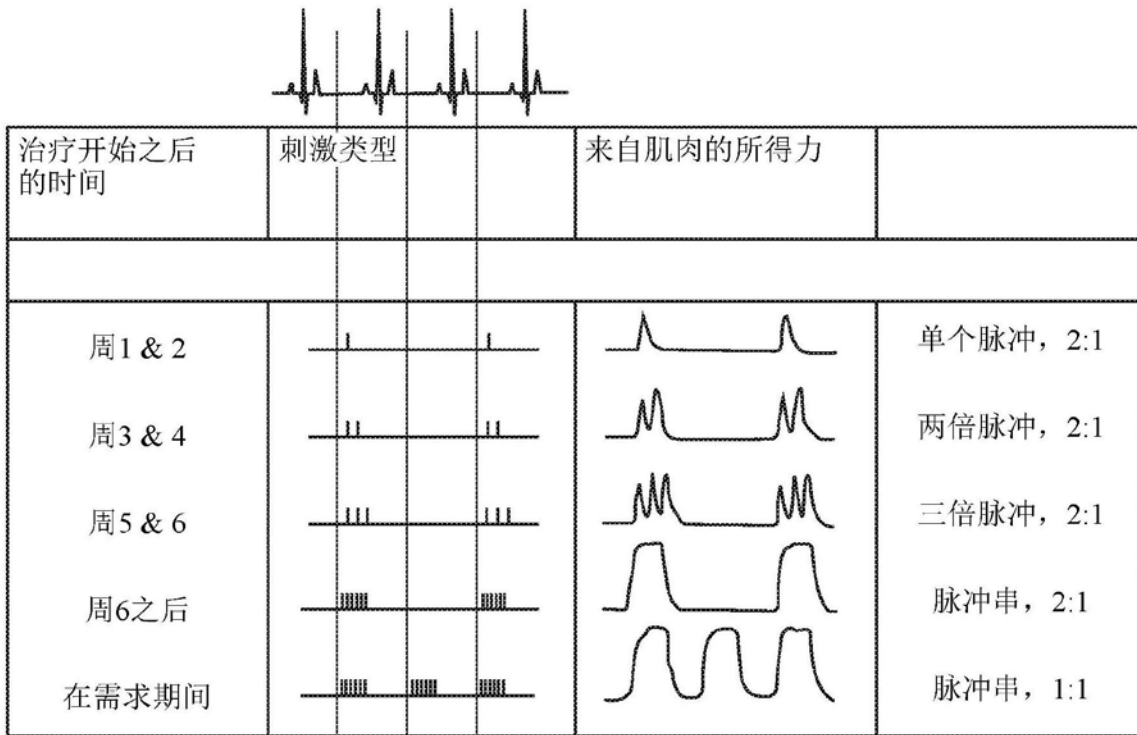


图24

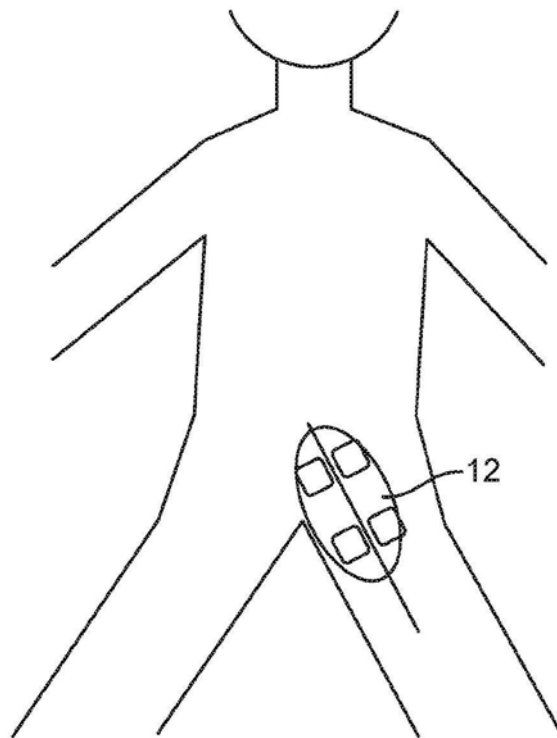


图25A

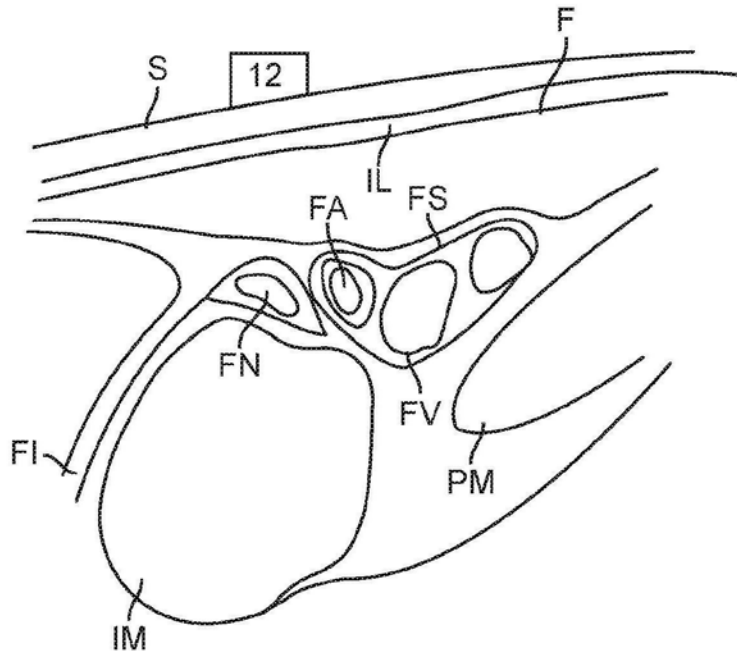


图25B

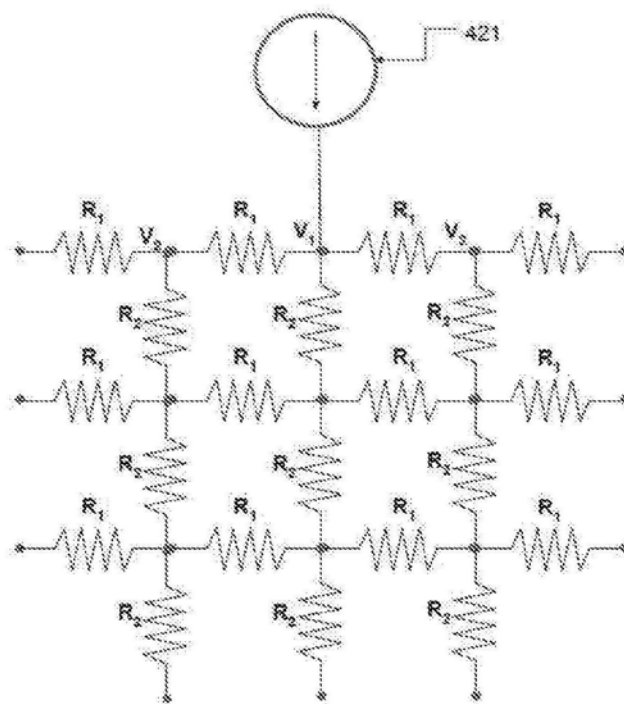


图26

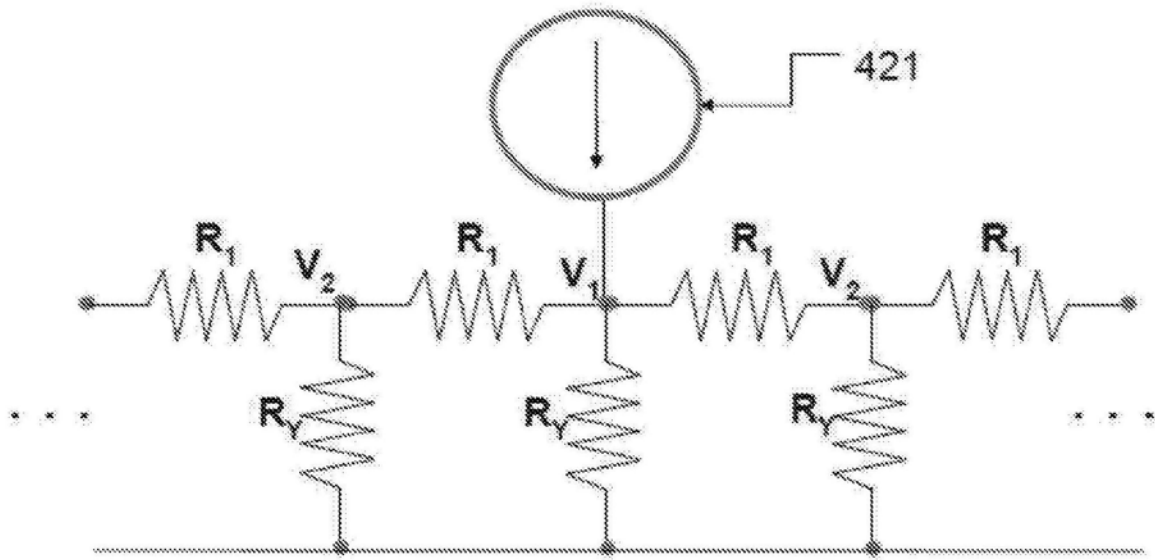


图27A

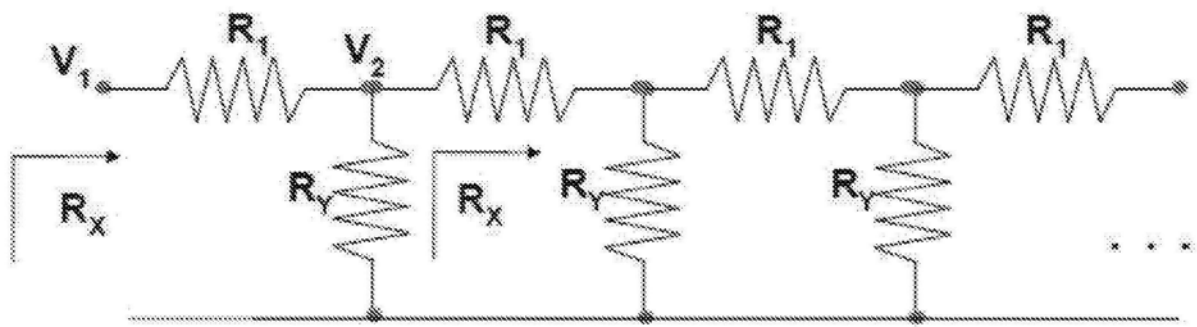


图27B

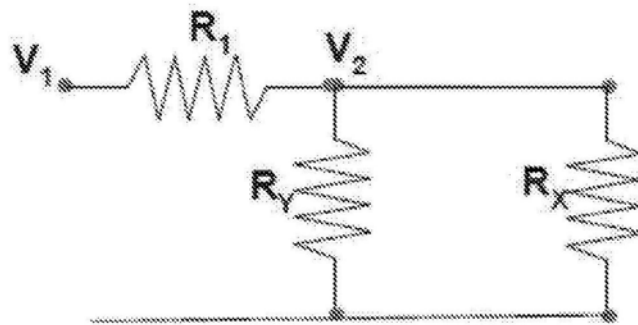


图27C

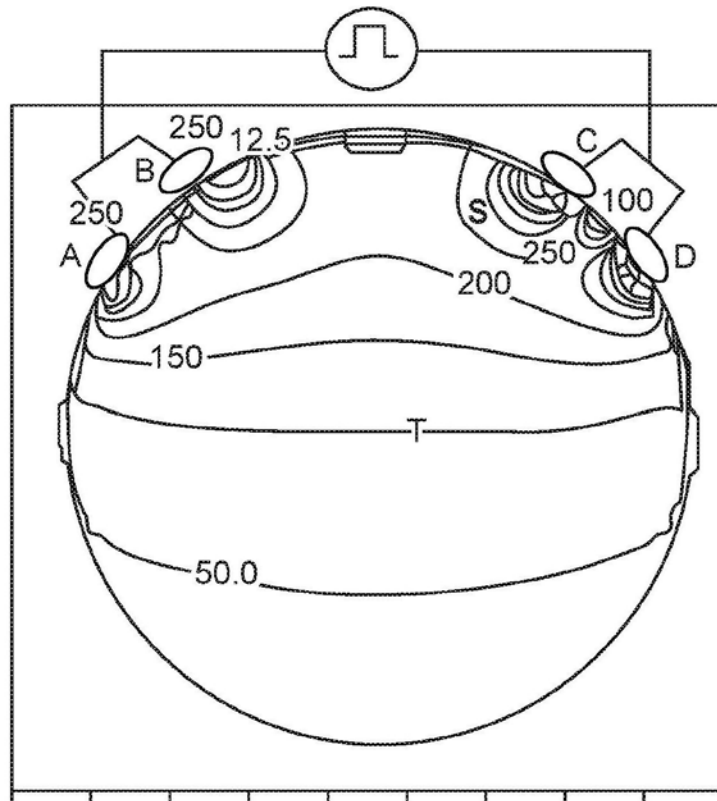


图28A

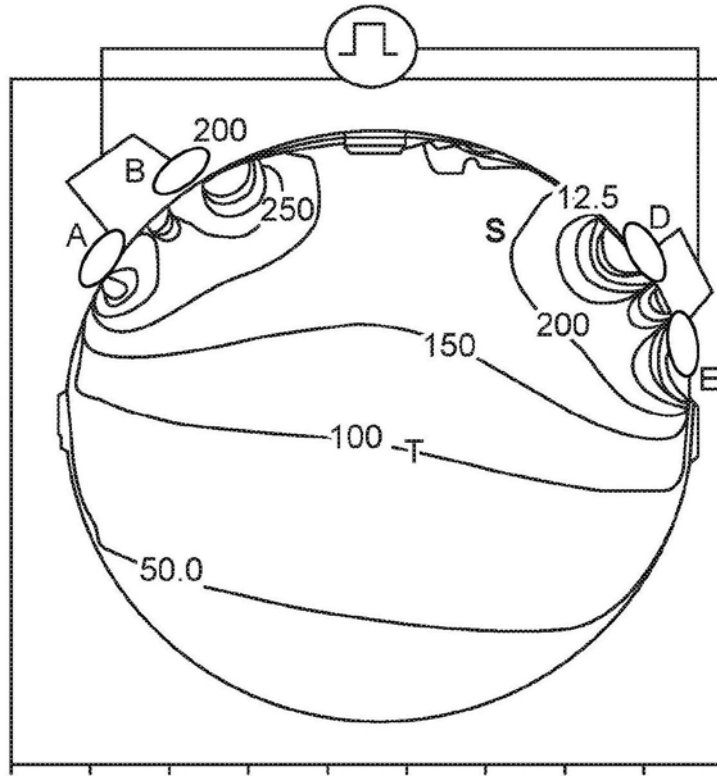


图28B

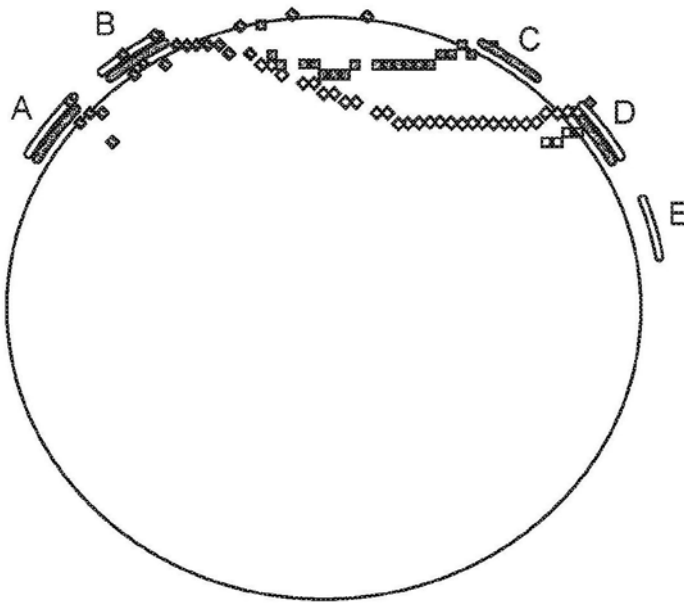


图29

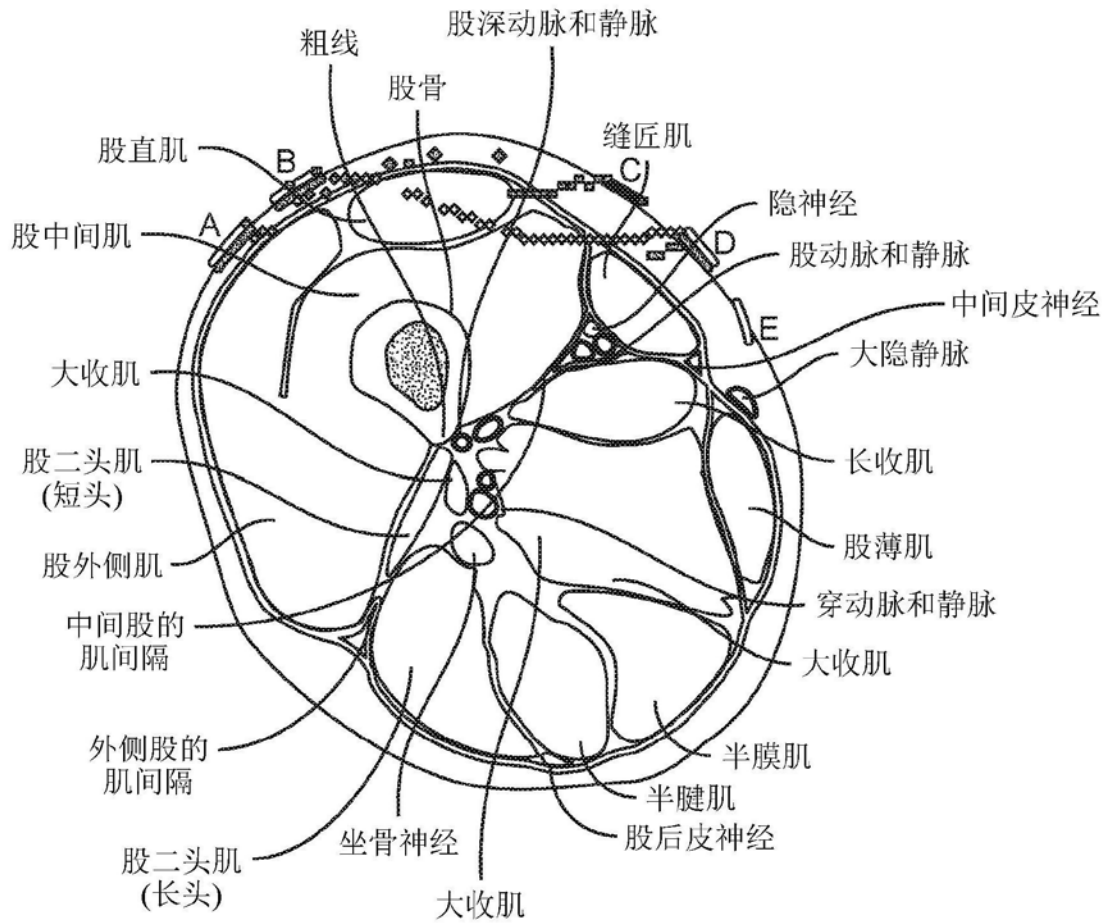


图30

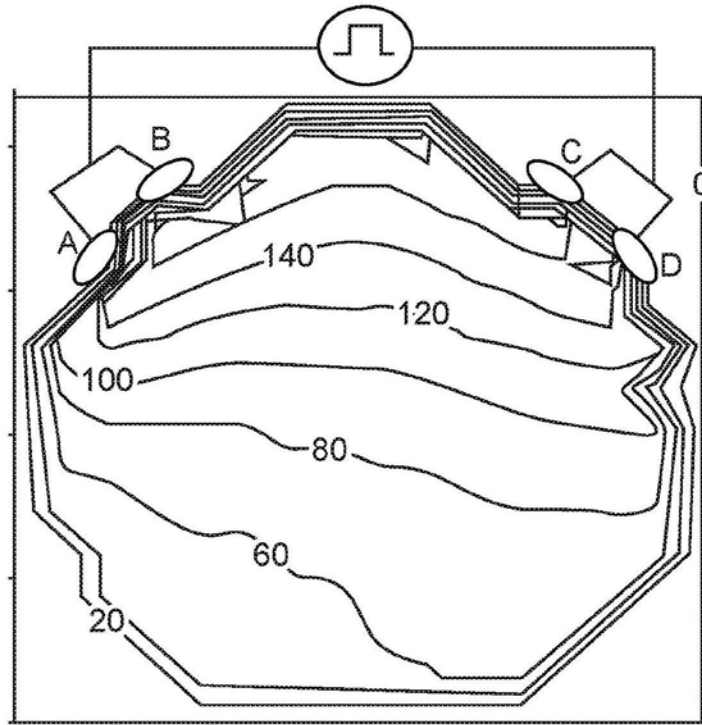


图31A

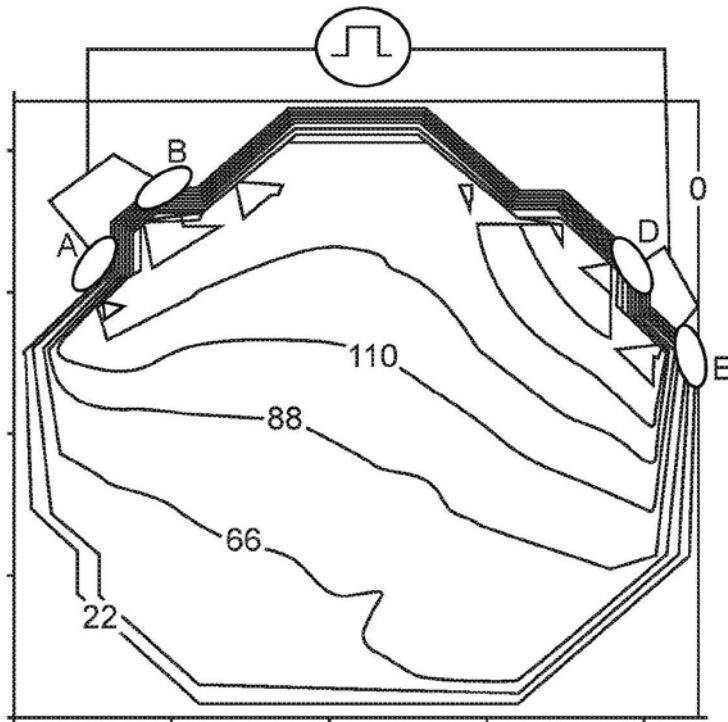


图31B

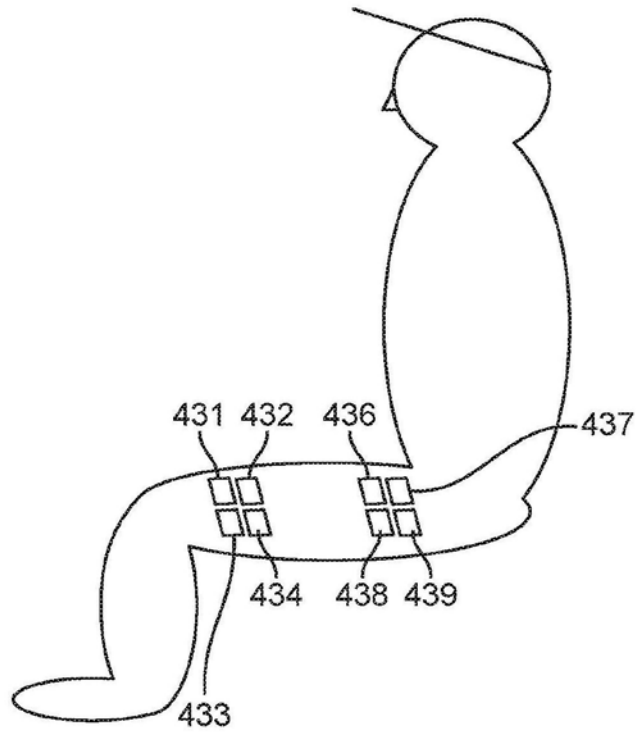


图32

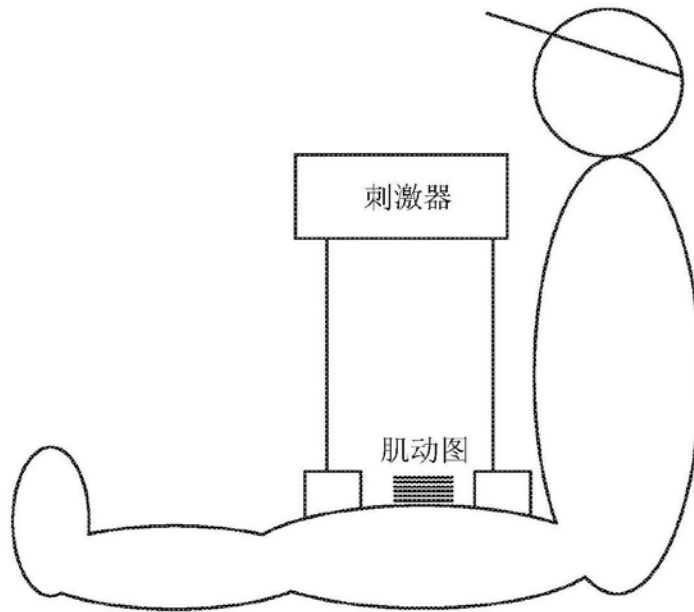


图33

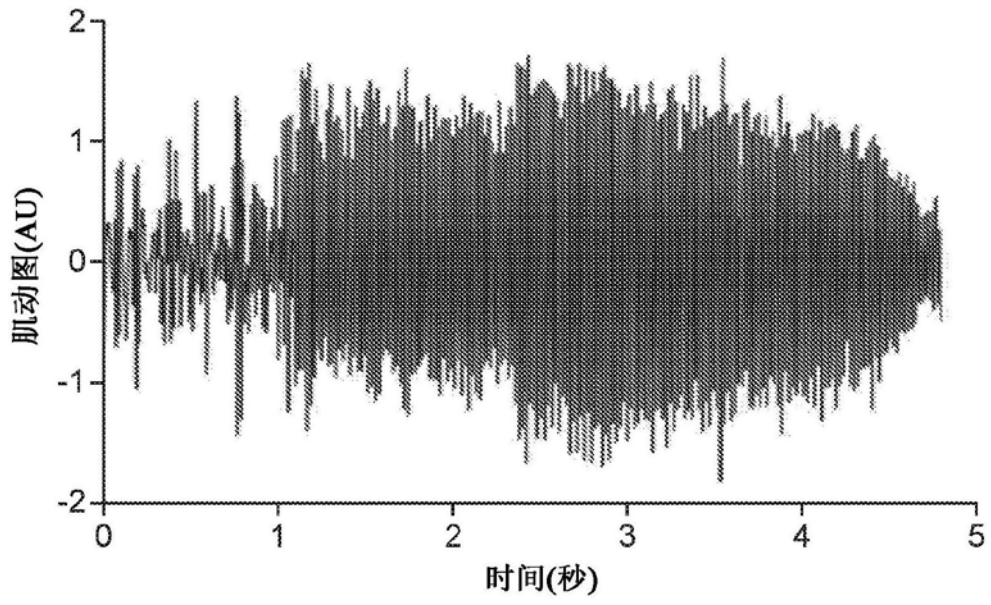


图34

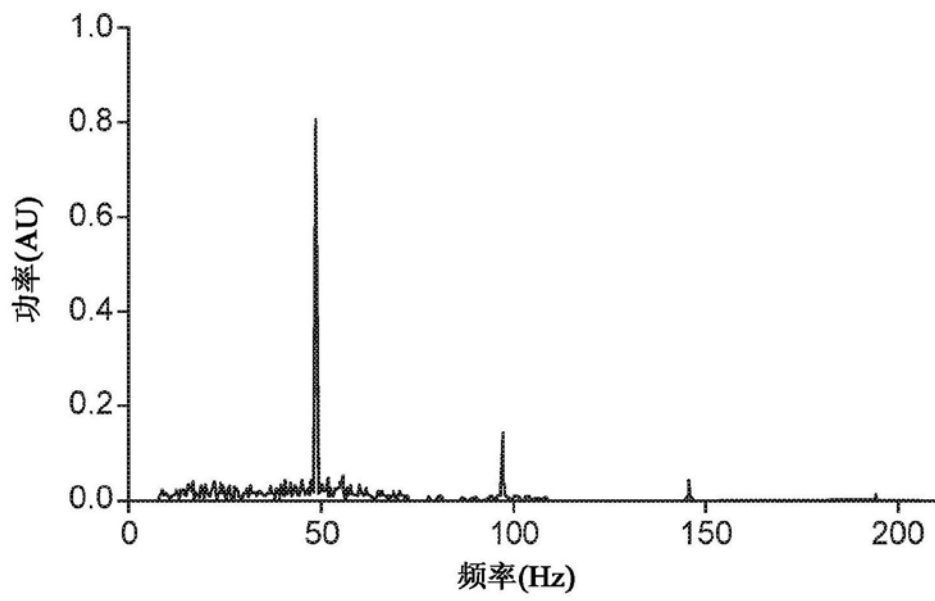


图35

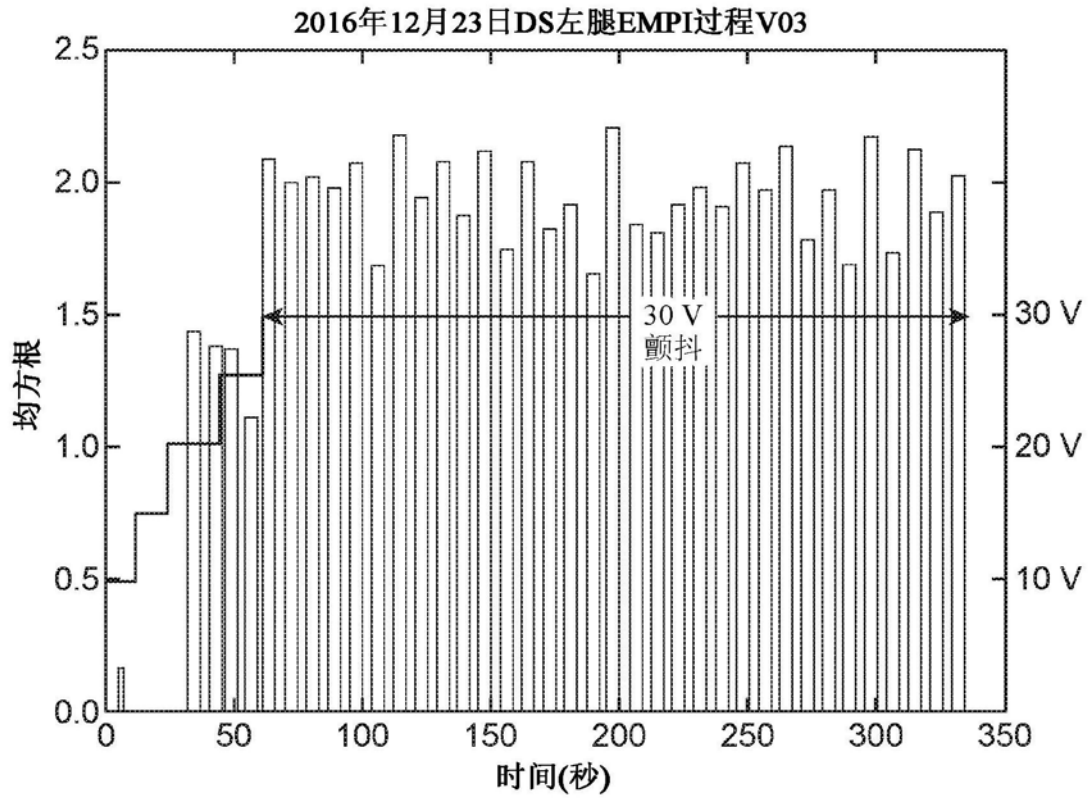


图36

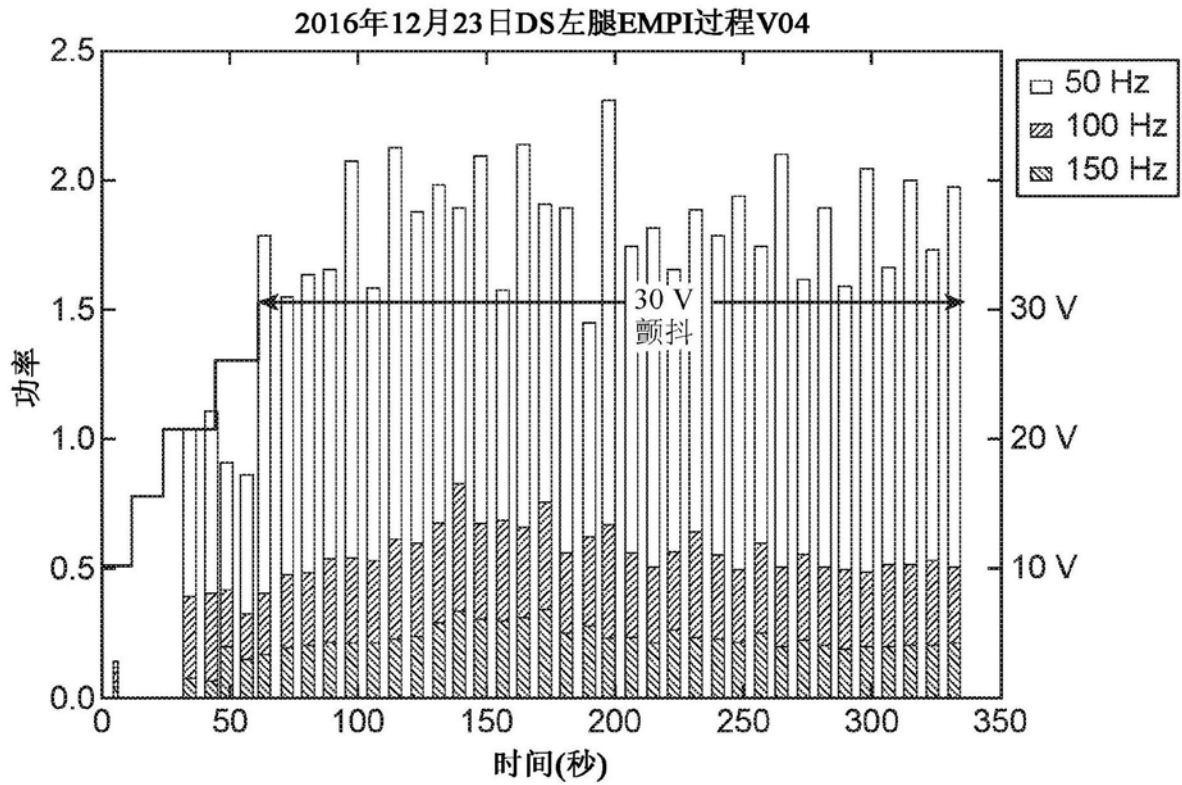


图37

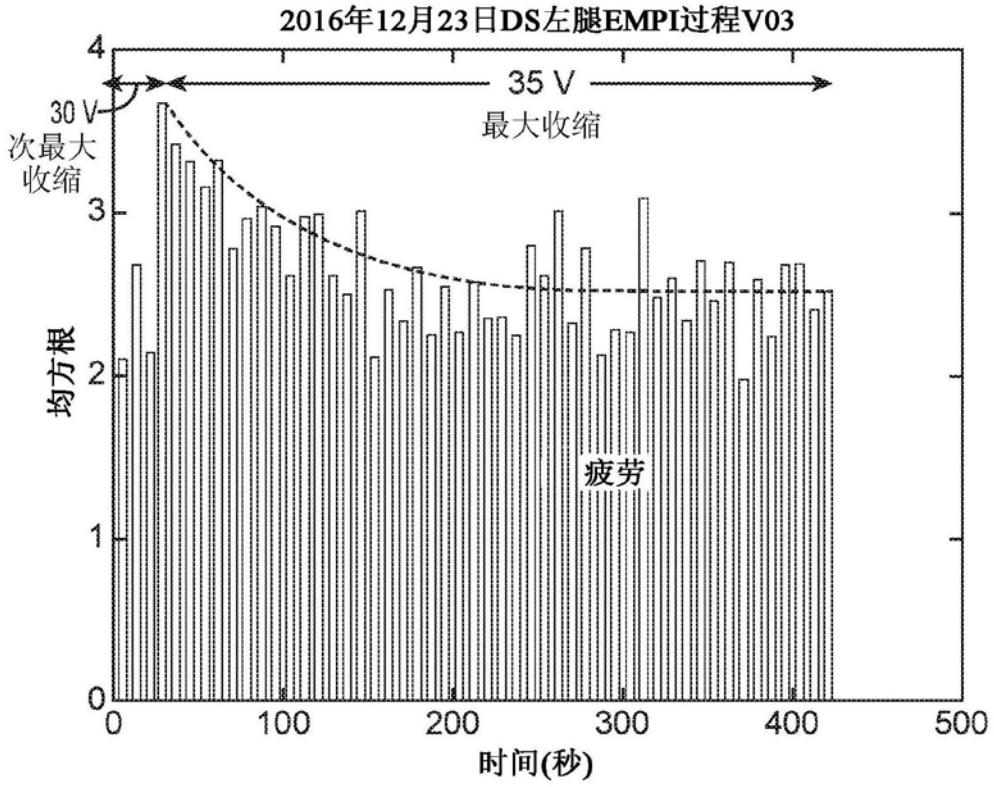


图38

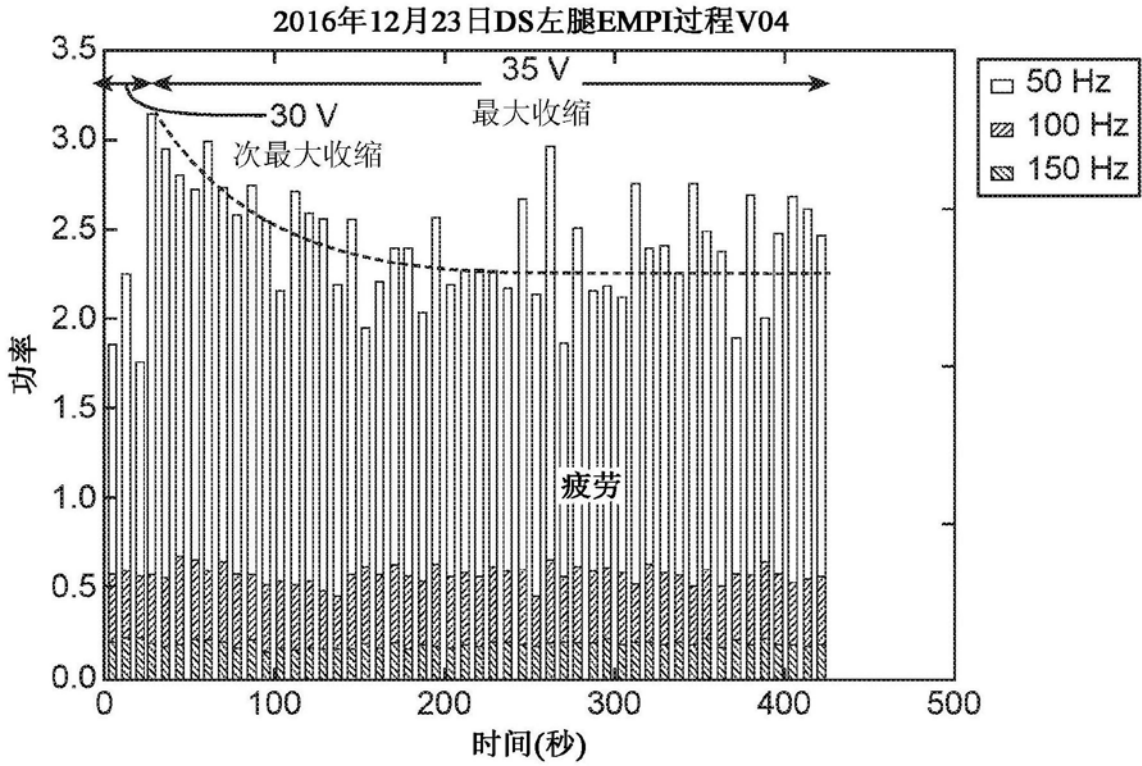


图39

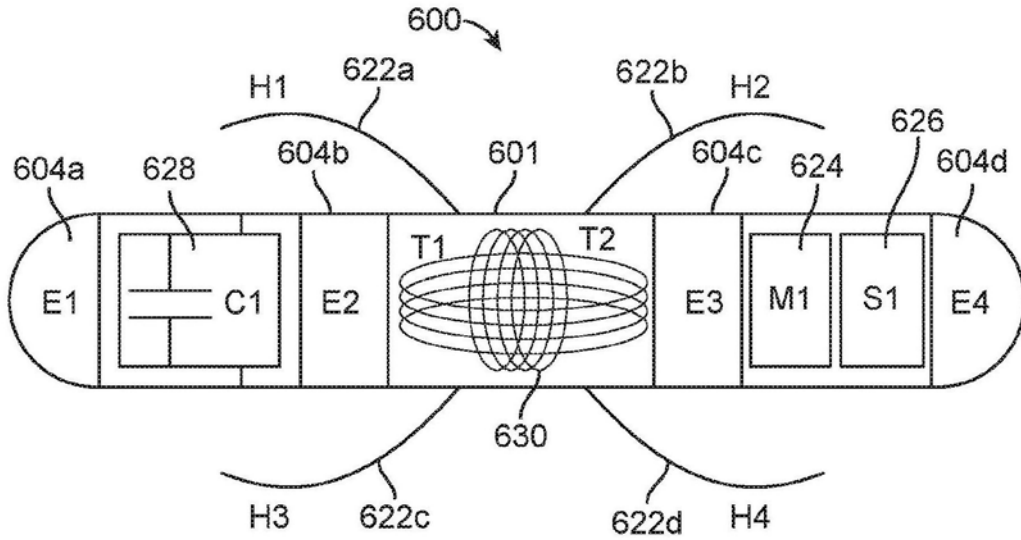


图40

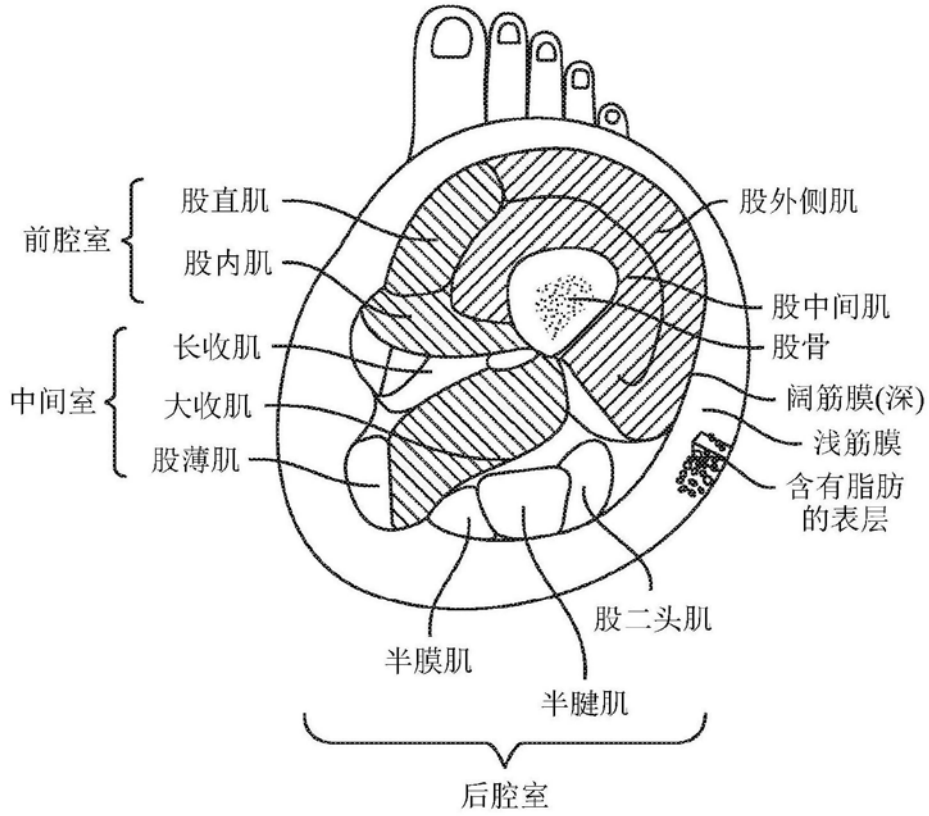


图41A

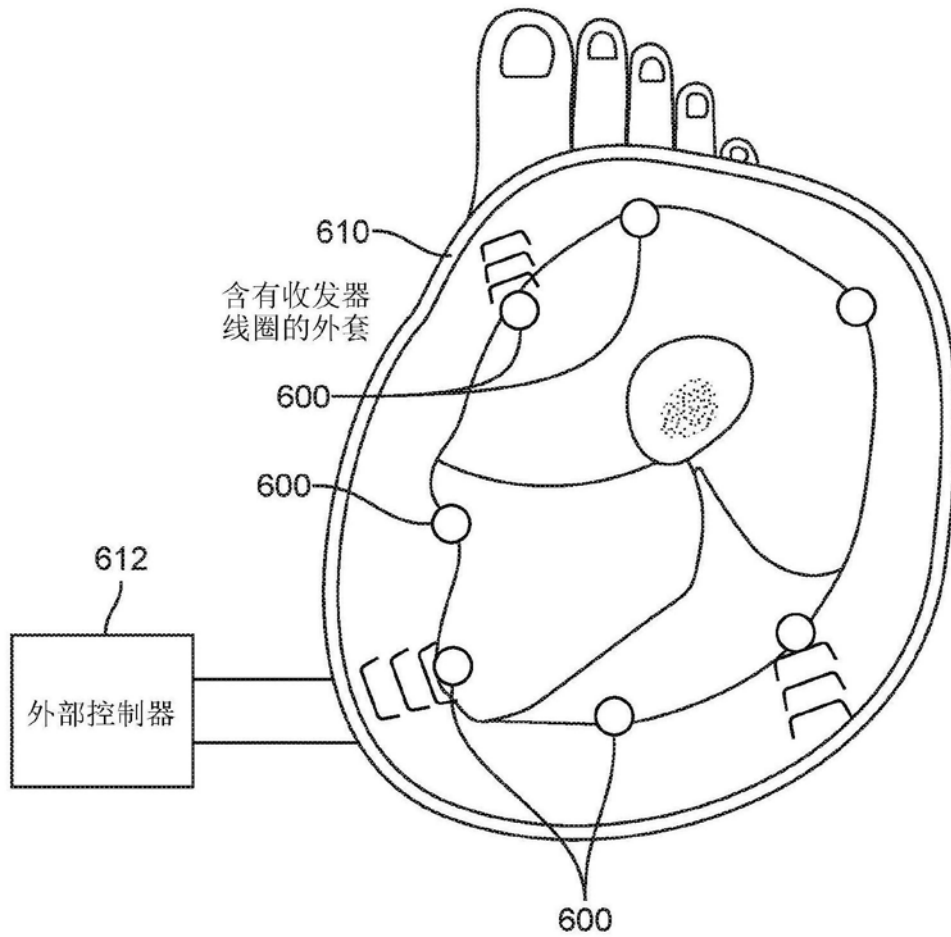


图41B

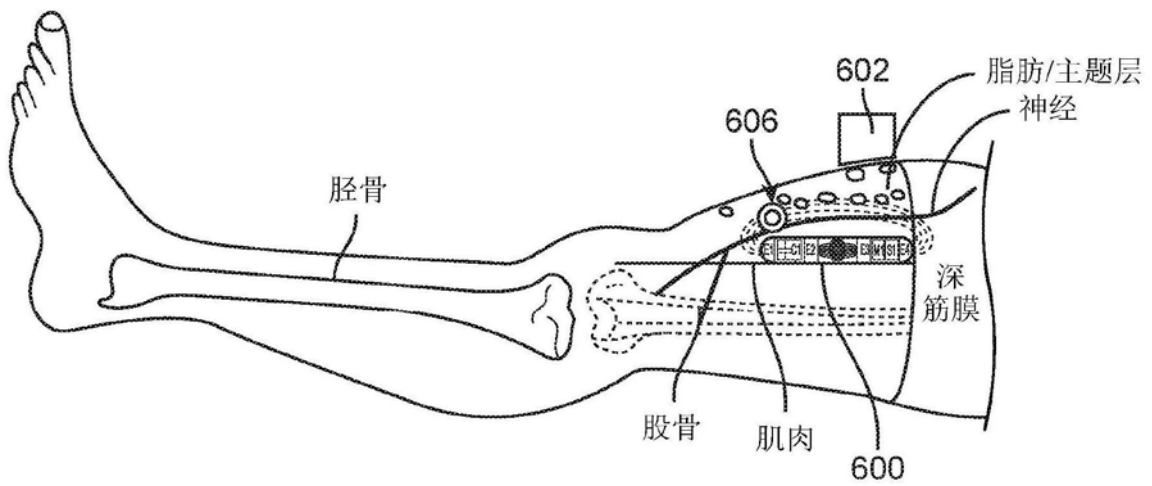


图42

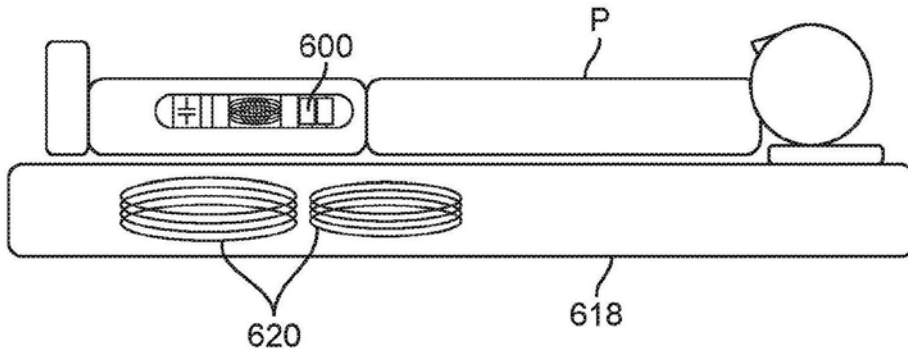


图43

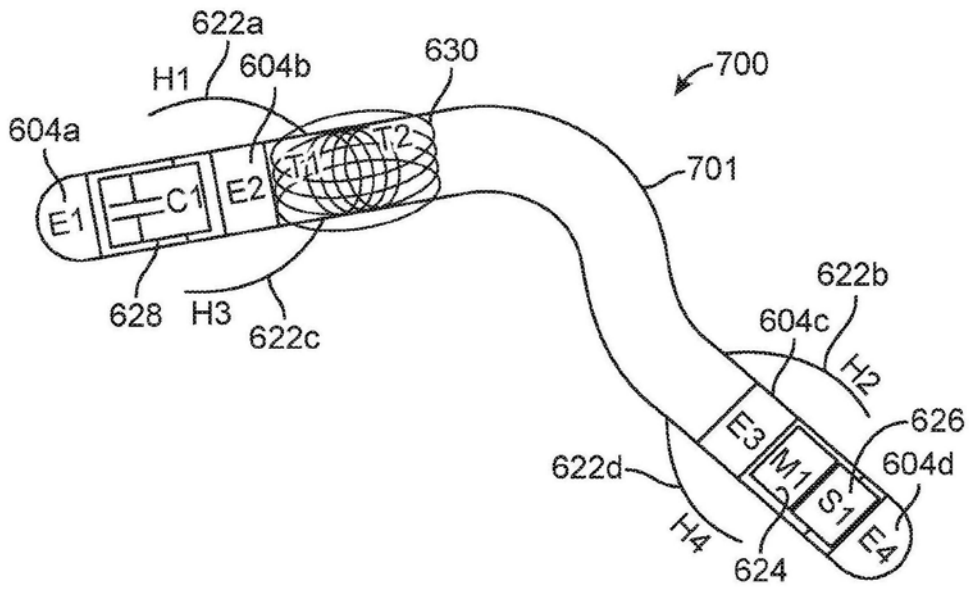


图44

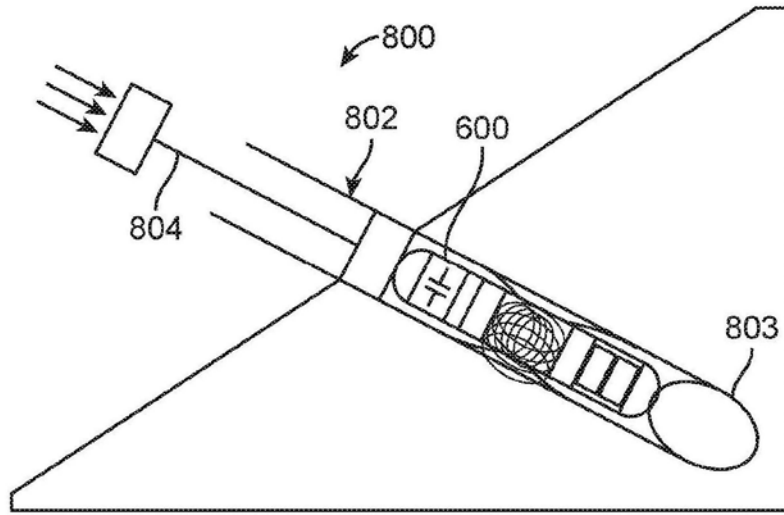


图45