



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108042915 A

(43)申请公布日 2018.05.18

(21)申请号 201810060795.3 *A61N 1/372*(2006.01)

(22)申请日 2014.02.28 *A61N 1/05*(2006.01)

(30)优先权数据 *A61N 1/04*(2006.01)

61/771,766 2013.03.01 US *A61B 5/053*(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201480021775.5 2014.02.28

(71)申请人 加利福尼亚大学董事会

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 保罗·邓肯·麦杰奥奇

韦拉亚努尔·S·拉马钱德兰

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 陆建萍 杨明钊

(51)Int.Cl.

A61N 1/36(2006.01)

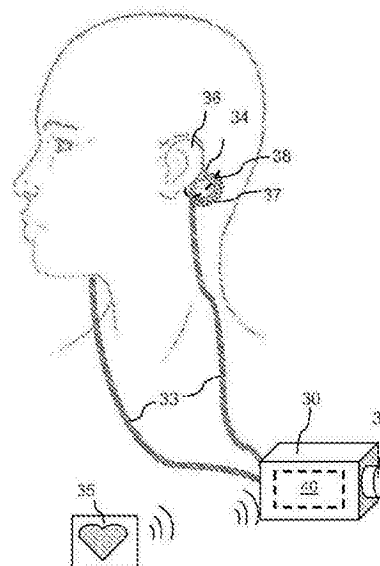
权利要求书1页 说明书19页 附图6页

(54)发明名称

使用直流电前庭刺激改变身体质量组成的方法和系统

(57)摘要

本申请涉及使用直流电前庭刺激改变身体质量组成的方法和系统。提供了一种改变一名人类受试者的身体质量组成的装置和方法,其是通过使用在一个对应于该受试者的左侧和右侧前庭系统中的每一个的位置处与该受试者的头皮电接触放置的电极施加直流电前庭刺激(GVS)来进行。电流源包括一个用于测量穿过该受试者的头皮的一个电阻并且调节一个电压输出以维持一个穿过该受试者的头皮的恒定电流的反馈回路。GVS可以规则时间间隔施加一个预定时间段。



1. 一种用于改变一名人类受试者的身体质量组成的装置,该装置包括:
电极,这些电极被配置成在一个对应于该受试者的左侧和右侧前庭系统中的每一个的位置处与该受试者的头皮电接触放置;和
一个与这些电极电连通的电流源,该电流源被配置成向该受试者递送直流电前庭刺激GVS。
2. 如权利要求1所述的装置,其中该电流源产生一个在一个预定电压范围内的恒定电流。
3. 如权利要求2所述的装置,其中该电流源产生一个具有交替极性的电流。
4. 如权利要求1所述的装置,其中该电流源产生一个在0.001mA到5mA的一个范围内的电流。
5. 如权利要求1所述的装置,该电流源进一步包括:
一个控制器;和
一个与该控制器电连通的外部传感器,该外部传感器被配置成用于检测该受试者的一种状况以使得该控制器响应所检测状况调节该GVS的一个特征。
6. 如权利要求5所述的装置,其中该外部传感器是一种心率监测仪并且响应所检测状况调节的该GVS的该特征是频率。
7. 如权利要求5所述的装置,其中该电流源进一步包括一种无线发射器/接收器,该无线发射器/接收器用于将所检测状况输入至该装置。
8. 如权利要求5所述的装置,其中该外部传感器是一种位置或运动传感器。
9. 如权利要求1所述的装置,其中该电流源产生一个具有一个比该受试者的心脏频率小的频率的正弦电流。
10. 如权利要求1所述的装置,其中该电流源以一个规则时间间隔递送该GVS一个预定时间段。

使用直流电前庭刺激改变身体质量组成的方法和系统

[0001] 本申请是申请日为2014年2月28日,申请号为201480021775.5,发明名称为“使用直流电前庭刺激改变身体质量组成的方法和系统”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2013年3月1日提交的美国临时申请号61/771,766的优先权的权益,该申请通过引用以其全文结合在此。

发明领域

[0004] 本发明涉及一种用于前庭刺激以在一名个体的身体质量组成中产生生理变化的装置和方法。

[0005] 发明背景

[0006] 肥胖症是一种医学病状,其涉及过量身体脂肪的累积。其由身体质量指数(BMI)定义,其是一种基于一名个体体重和身高的体重量度。 $(BMI = \text{质量}(\text{kg}) / (\text{身高}(\text{m}))^2)$ 。肥胖症由世界卫生组织和美国国立卫生研究院定义为一个大于或等于30的BMI,并且肥胖症前期定义为一个在25到30范围内的BMI。肥胖症是全世界死亡的主要可预防病因中的一种,并且被认为使预期寿命减少约7年。过量身体脂肪本身也可造成健康个体的美观的显著察觉问题。

[0007] 已经使用许多不同技术来帮助过重的个体减轻体重。这些包括多种不同类型的饮食、运动方案、体重减轻药物以及体重减轻手术。目前不存在容易或普遍地有效的体重减轻方案。

[0008] 骨质疏松是一种骨疾病,其特征为骨矿物质密度(BMD)降低,结果是骨折的风险增加。世界卫生组织将骨质疏松定义为一个在平均峰值骨量(年轻健康成人的平均值)以下2.5个标准差或更大的BMD,如通过双能X射线吸收测量法测量。骨质疏松的发生通过三个因素的相互作用测定:第一,一名个体的峰值BMD;第二,骨骼再吸收的速率;第三,在重塑期间新骨骼的形成速率。在发达国家在老年群体的情况下,尤其在绝经后女性中,其是一个特定健康问题。已经使用多种药理学治疗以治疗骨质疏松,当前管理的主体是双膦酸盐,其改变骨骼再吸收的速率。

[0009] 离心可实际上模拟一个比在地球表面上所经历(1G)大的重力场,称为“超重力”(史密斯(Smith),1992)。已经观察到动物的长期离心致使身体质量组成变化(富勒(Fuller)等人,2000;富勒等人,2002)。确切地说,经由离心经受超重力的动物展示“身体质量在脂肪与无脂肪组分之间的成比例分布”(富勒等人,2000)中的一个位移,伴随一个与场强度成比例的身体脂肪的减少(富勒等人,2002)。

[0010] 据报告超重力已特定引起以下动物的身体脂肪减少:鸡(伊万斯(Evans)等人,1969;史密斯和凯莉(Kelly),1963;史密斯和凯莉,1965;伯顿(Burton)和史密斯,1996)、仓鼠(布赖尼和温德尔(Briney&Wunder),1962)、其他家禽(史密斯等人,1975)、兔(卡托维奇(Katovich)和史密斯,1978)、小鼠(欧亚马和普拉特(Oyama&Platt),1967;凯尔(Keil),1969;富勒等人,2000;富勒等人,2002)以及大鼠(欧亚马和普拉特,1967;欧亚马和蔡特曼

(Zeitman), 1967; 皮兹 (Pitts) 等人, 1972; 罗伊 (Roy) 等人, 1996; 沃伦 (Warren) 等人, 1998)。观察到的身体脂肪的减少可相当显著。举例来说, 已报告鸡将从在1G下的30%身体脂肪减少到在3G下的3% (伯顿和史密斯, 1996)。类似地, 在2G下生活的小鼠示出绝对和酮体脂肪百分比的约55%减少 (富勒等人, 2000)。这似乎伴随着脂肪酸作为一种代谢底物的一个增加的使用, 和一个增加的代谢速率 (富勒等人, 2006)。

[0011] 虽然脂肪的显著损失似乎是身体质量组成对超重力的主要变化, 并且伴随其身体的无脂肪组分的相对尺寸增加, 一些作者也已注意到经受长期离心的动物的肌肉和骨骼的特定变化。适于一种2G环境的较小实验动物据报告已将其骨骼质量增加 (如使用身体钙含量测量) 约18% (史密斯, 1992)。杰凯尔 (Jaekel) 等人 (1977) 也报告在2.76G下的延长离心引起大鼠股骨的骨矿物质密度增加。

[0012] 已经观察到屈肌和伸肌之间的平衡响应超重力位移以促进具有一种抗重力功能的肌肉 (史密斯, 1992)。在地球上的家禽中腿部伸肌: 屈肌质量比是0.85, 但2G将这一比率改变为1.17 (伯顿和史密斯, 1967; 史密斯, 1992)。在暴露于超重力的动物的肌肉中似乎还存在一个功能差异。已报告适于2.5G的动物展现一种是未适应对照的约三倍的显著增加运动能力 (如通过奔跑至精疲力竭测量), 和一个增加的最大氧吸收 (伯顿和史密斯, 1967, 1996)。类似地发现暴露于一种4G环境4周的仓鼠具有一种更大的对腓肠肌疲劳的耐性和其强直性收缩的强度的一个37%增加 (卡诺尼卡 (Canonica), 1966)。

[0013] 适于超重力的大鼠的肌肉中的功能适应已经通过称作肌球蛋白重链 (MHC) 的蛋白质的分析来检查 (富勒等人, 2006)。发现暴露于2G八周的成年大鼠在其比目鱼肌和跖肌中具有改变的MHC特征 (富勒, 2006)。比目鱼肌倾向于具有较多慢缩纤维, 其在耐久活动下更好, 并且跖肌具有相对较多的快缩纤维, 其对于疾跑更好但倾向于更快疲劳 (高尼克 (GoIlnick) 等人, 1974; 富勒等人, 2006)。富勒等人 (2006) 发现适于2G的大鼠在其比目鱼肌中具有MHC的慢缩形式 (MHC1) 的增加, 并且在其跖肌中具有MHC的快缩形式 (MHC2b) 的逆增加。

[0014] 已经提出若干机制以单独或结合解释这些生理变化, 包括: 线粒体解偶联蛋白改变; 流体体积位移; 颅内压力改变; 骨骼肌肉的负载增加; 摄食行为改变; 以及前庭系统激活 (富勒等人, 2000; 富勒等人, 2002)。是我们的平衡和空间定向感的一个主要贡献者的前庭系统在每个内耳中由三个半规管 (其检测旋转移动) 和两个耳石器官 (称为椭圆囊和球囊, 其检测线性加速度和重力) 组成 (卡恩和常 (Khan&Chang), 2013)。其称作耳石器官, 因为它是流体填充囊, 含有许多自由移动碳酸钙晶体-称作耳石-其在重力或线性加速度影响下移动以对受体细胞起作用以改变前庭传入神经活性。

[0015] 使用突变小鼠的实验已表明耳石器官在产生于经受长期离心的动物中观察到的生理变化方面具有特定重要性。在第一实验中, 使野生型小鼠和缺乏耳石器官但具有完整半规管的一类突变小鼠在2G下经受8周的长期离心 (富勒等人, 2002)。在这一阶段结束时, 与在1G下生活的对照群体相比, 在2G下生活的野生型小鼠中身体脂肪百分比显著减少 (8.5% 比较 15.5%), 并且与对照群体相比, 瘦肌肉质量百分比显著增加 (91.5% 比较 83.1%)。然而, 与在1G下生活的突变小鼠相比, 在2G下生活的突变小鼠 (缺乏耳石器官) 在其身体质量组成方面示出无显著变化。

[0016] 第二研究涉及使野生型和突变小鼠 (无耳石器官) 在2G下经受仅两小时的离心 (富

勒等人,2004)。在野生型小鼠中,作者报告包括以下的已知在内稳定和自主神经系统调节中重要的多种大脑结构的普遍激活(如通过c-fos上调测定):背内侧下丘脑(一个被认为在监视摄食行为和为身体质量确定设定点中具有较大重要性的大脑区域(富勒等人,2004));臂旁核;终纹的床核;杏仁核;中缝背;以及蓝斑。在突变小鼠中未观察到这些发现。

[0017] 认为前庭核(其位于脑桥和髓质中并且经由前庭神经从前庭系统接收输入)突出(直接和间接经由顶枕-脑岛前庭皮层(PIVC))到臂旁核(PB)和导水管周围灰质(PAG)的脑干内稳定部位(参看麦吉奥赫(McGeoch),2010的博士论文中的第1章和第3章,部分8)。PB似乎起维持内稳定,即稳定内部生理环境的作用,其是通过将这一前庭输入与交感神经输入(经由薄层1脊髓-和三叉神经-丘脑束纤维)和副交感神经输入(经由孤束的核)结合(巴拉班和耶茨(Balaban and Yates),2004;克雷格(Craig),2007;克雷格,2009;麦吉奥赫等人,2008,2009;麦吉奥赫,2010)。

[0018] 认为PB然后借助于行为、神经内分泌以及自主神经系统传出(即,交感神经和副交感神经)反应起维持内稳定的作用(巴拉班和耶茨,2004;麦吉奥赫,2010)。在解剖学上PB突出到脑岛和前扣带、杏仁核和下丘脑。脑岛和前扣带是牵涉情感影响和动机并且因此行为的大脑皮层的区域(克雷格,2009)。下丘脑在协调神经内分泌系统中发挥一个重要角色并且特别地经由其背内侧方面,监视摄食行为并且为身体质量组成确定设定点(巴拉班和耶茨,2004;富勒等人,2004;克雷格,2007)。类似地已知杏仁核(再次与下丘脑和脑岛一起)在自主神经系统控制中重要。PB还输出到PAG和基底前脑,其也参与内稳定(巴拉班和耶茨,2004)。

[0019] 还已知前庭系统输入到延髓头端腹外侧(RVLM),其是一个主要交感神经控制部位,并且似乎可能的是,前庭刺激对交感神经功能的任何所观察的调节影响将至少部分经由RVLM介导(本特(Bent)等人,2006;格雷瓦尔等人,2009;詹姆斯和梅斯菲尔德(James & Macefield)2010;詹姆斯等人,2010;哈曼(Hammam)等人,2011)。然而,因为在前庭刺激期间半规管未参与调节交感神经流出(拉伊(Ray)等人,1998),由前庭刺激产生的任何交感神经调节必须可归因于耳石器官(即椭圆囊和球囊)的激活。已知构成人体中的绝大部分脂肪组织的白色脂肪组织通过交感神经系统受神经支配并且这一神经支配调节脂肪组织的质量和其内的脂肪细胞的数目(鲍尔斯(Bowers)等人,2004)。

[0020] 还已知交感神经系统神经支配成熟长骨并且通过这一方式,在骨骼重塑中发挥一种调节作用(丹尼丝(Denise)等人,2006)。在大鼠中双侧前庭病变导致承受体重的骨骼的矿物密度降低(丹尼丝等人,2006)。然而,这一降低通过肾上腺素受体拮抗剂普萘洛尔防止(丹尼丝等人,2006),其表明前庭输入与交感神经系统之间的一种直接相互作用。因此,似乎响应超重力的骨矿物质密度的所报告的增加(杰凯尔等人,1977;史密斯,1992)还可由一种前庭-交感神经效应介导。

[0021] 还存在示出连接前庭核与背内侧下丘脑的直接路径的数据(卡瓦达(Cavdar)等人,2001),该背内侧下丘脑是已经提及为特定参与调节摄食行为和为身体质量设定固定点的下丘脑的一部分(富勒等人,2004)。

[0022] 激素瘦素由脂肪细胞分泌并且对下丘脑起作用以调节食物摄入和能量消耗。瘦素起抑制食物摄入和增加能量消耗的作用(华(Hwa)等人,1997),并且因此在调节体重中发挥一种作用。尤其,已经发现前庭刺激致使瘦素释放增加(苏卜哈尼(Sobhani),2002;塞利士和

穆卡丹 (SaiIesh&Mukkadan), 2014)。

[0023] 前庭刺激的一种化学方法可基于倍他司汀,一种已经使用一些时间来治疗梅尼埃病的部分组胺-3 (H3) 受体拮抗剂。还已知通过阻断突触前H3受体,倍他司汀使得组胺的释放和H1受体的激活增加,其对于抗组胺前庭抑制剂是相反作用(巴拉克 (Barak) 等人,2008;巴洛和科伯 (BaIoh&Kerber), 2011)。一些早期报导已表明至少在某些子组中,倍他司汀可为一种有效体重减轻药物(巴拉克等人,2008)。相反,前庭抑制药物通常导致体重增加。

[0024] 已出于研究和临床目的使用各种技术来刺激人类中的前庭系统的组件中的一些或全部(卡特 (Carter) 和拉伊,2007)。这些包括:(1) 前庭冷热刺激,其涉及用温水或冷水或空气冲洗耳的外耳道并且主要刺激耳的侧面半规管;(2) 偏摇头部旋转,其激活两个侧面半规管;(3) 头部向下旋转以激活耳石器官以及最初,半规管;(4) 线性加速度,其激活耳石器官;(5) 偏离垂直轴线旋转(OVAR),其激活耳石器官;(6) 直流电前庭刺激(“GVS”),其使用一种电流同时激活前庭设备的所有五个组件(菲茨帕特里克和达伊 (Fitzpatrick&Day), 2004;圣乔治 (St.George) 和菲茨帕特里克,2011);(7) 使用一种听觉点击的点击诱导的前庭刺激(沃森和科尔巴奇 (Watson&CoIebatch), 1998);以及(8) 颈部肌肉振动诱导的前庭刺激(卡纳斯 (Karnath) 等人,2002)。在这些技术中,仅一个提供商业产生以便家用而无专家监督的实际选项—GVS。

[0025] GVS涉及通过经由两个电极经皮施加一个小电流(通常在0.1毫安到3毫安(mA)之间)刺激前庭系统。电极可施加到头部周围的多个位置,但典型地一者施加到每个乳突上方的皮肤,即,在每只耳朵后面。一些作者将这称为一种“双耳施加”。如果使用一个阴极和一个阳极,其中一者放置在每个乳突上方,其是最常见的迭代,那么将这称为GVS的一种双极双耳施加。电流可以多种方式递送,包括一种定常态、以方波、一种正弦(交流电)图案以及以一种脉冲串(彼得森 (Petersen) 等人,1994;卡特和拉伊,2007;菲茨帕特里克和达伊,2004;圣乔治和菲茨帕特里克,2011)。

[0026] 一种称为Food Watcher™的电子食欲抑制装置直到最近在英国在市场上可获得。Food Watcher™之后的前提是其将起电激活耳朵上的穴位的作用,结果是一名用户的食欲将得到抑制。另外,认为其可通过激活迷走神经抑制食欲(埃斯波西托 (Esposito) 等人,2012)。

[0027] Food Watcher™电极是被设计成用于插入外耳道中的圆锥形插塞(埃斯波西托等人,2012)。Food Watcher™据报告已产生一种“通过耳塞的幅度是40V,频率是50Hz并且电流是40mA的信号”(埃斯波西托等人,2012)。

[0028] 对40名过重并且肥胖健康志愿者进行一个研究,以研究Food Watcher™的效用(埃斯波西托等人,2012)。十名志愿者接受Food Watcher™和一种低热量饮食,十名仅接受一种低热量饮食,十名接受Food Watcher™和一种高蛋白质饮食,并且十名仅接受一种高蛋白质饮食。作者发现“在用电刺激和饮食同时治疗2个月之后,在低热量组中存在一个7.07kg的平均体重减轻,并且在高蛋白质组中9.48kg,而在仅低热量和高蛋白质饮食的情况下分别观察到一个5.9kg和7.17kg的平均体重减轻”,引导作者推断通过耳朵的电刺激可帮助体重减轻,特别是当与一种高蛋白质饮食一起使用时,其可能经由一种阴-阳针灸能量平衡起作用。

[0029] 可使用微电极直接在人类中测量对骨骼肌中的血管的肌肉交感神经活性(MSNA)。

已报告以方波脉冲(在1秒持续时间2mA下)形式递送的GVS在改变MSNA方面无效(博尔顿等人,2004;卡特和拉伊,2007)。相反,更动态地递送GVS(其中一个电极在每个乳突上方)在调节MSNA方面有效。这已经示出使用脉冲串(具体地说10,1ms脉冲穿过30ms并且时间锁定到心电图的R波)(武斯提阿尼欧克等人,2005)和正弦GVS(-2mA到2mA,60-100个循环,在0.2Hz、0.5Hz、0.8Hz、1.1Hz、1.4Hz、1.7Hz以及2.0Hz的频率下在给予的双极双耳GVS(± 2 mA,200个循环)下施加到11名人类志愿者同时测量其MSNA(格雷瓦尔等人,2009)。

[0030] 格雷瓦尔等人发现在所有频率下MSNA的循环调节的一个程度,然而,在0.2Hz下MSNA的前庭调节显著更强并且在0.8Hz下显著更弱。这表明“前庭输入中的低频变化(如与姿势变化相关的那些)优先调节MSNA”。相反,提出约心率的频率(即,0.8Hz,其是每分钟48次跳动)的前庭输入与MSNA通过压力感受器(检测血管壁中的机械感受器的压力)的调节竞争,并且由其抑制,这些压力感受器在心率的频率下活化。

[0031] 相信压力感受器反射经由副交感神经系统(包括迷走神经和孤束的核)起作用以抑制RVLM的作用。这一抑制可至少部分经由尾侧延髓腹外侧区介导(斯韦德(Sved)等人,2000)。

[0032] 在一个研究中发现支持具有一个与心脏频率不同的频率的前庭输入在调节MSNA方面更有效的论点的额外证据,在该研究中8名人类受试者被提供在其自身心脏频率下和在从这一频率 ± 0.1 Hz、 ± 0.2 Hz、 ± 0.3 Hz、 ± 0.6 Hz下的正弦GVS(詹姆斯和梅斯菲尔德,2010)。作者报告当其频率更靠近心脏频率时,GVS对MSNA活性的调节作用减弱。

[0033] 相同作者还使用微电极在经受在0.2Hz、0.5Hz、0.8Hz、1.1Hz、1.4Hz、1.7Hz以及2.0Hz下,在乳突上方的双极双耳GVS(± 2 mA,200个循环)的11名志愿者中测量皮肤交感神经活性(SSNA)(詹姆斯等人,2010)。在所有频率下发现GVS的显著夹带,尽管其在2.0Hz下显著较弱。相比于在MSNA的前庭调节的情况下观察到的图案(格雷瓦尔等人,2009),报告SSNA的脉冲相关调节在0.8Hz下比在0.2Hz下更大。

[0034] 在一个最近研究中,这一组发现低频正弦GVS(在0.08Hz、0.13Hz以及0.18Hz下)引起MSNA调节的两个峰(哈曼等人,2011)。这表明第一峰从其中右侧前庭神经超极化并且左侧去极化的正弦曲线的正峰出现,MSNA调节的第二峰在反向情况期间出现。这一行为在较高频率下未观察到,可能因为产生一个第二峰的时间不足。作者表明这一发现指示“双侧输入从前庭核汇聚到MSNA起源的输出核,延髓头端腹外侧上”。

[0035] 前庭刺激的各种用途已经描述在相关技术中,包括:治疗动晕症(马克(Mark)的美国专利第4,558,703号);用于在一种虚拟环境中刺激的耳机(坎贝尔(Campbell)等人的美国专利第6,077,237号);抵抗姿势摇摆(柯林斯(Collins)等人的美国专利第6,219,578号);诱导睡眠、控制呼吸功能、打开一名患者的气管和/或抵消眩晕(拉特纳(Lattner)等人的美国专利第6,748,275号);一种入耳式前庭冷热刺激设备(罗格(Rogers)等人的美国专利第8262717号);以及缓解焦虑(卡比(Kirby)的美国专利第8,041,429号)。

[0036] 已经针对以下提交了专利申请:一种递送前庭冷热刺激的方法(罗格等人的美国专利公开2011/0313498)和一种用于减少一名睡眠个体的打鼾和/或睡眠呼吸暂停的系统和方法,其可涉及使用GVS(邦苏桑(Bensoussan)的美国专利公开2008/0308112)。陈(Chan)等人已针对包括以下的GVS的多种用途提交若干专利申请:一种用于改变一名个体的运动的自适应系统和方法(美国专利公开2010/0114256);一种改变对感觉输入的运动反应的系

统(美国专利公开2010/0114255);一种通过改变一名个体的运动提供疗法的系统和方法(美国专利公开2010/0114188);一种用于在一种前庭刺激系统中提供反馈控制的系统和方法(美国专利公开2010/0114187);一种用于改变对音乐的运动反应的系统(美国专利公开2010/011418);一种使用前庭刺激玩游戏的系统和方法(美国专利公开2010/0113150);一种改变一名用户的运动以满足一个目标的系统和方法(美国专利公开2010/0112535);以及一种训练以通过提供运动反馈进行指定运动的系统和方法(美国专利公开2010/0112533)。

[0037] GVS还已知刺激前庭设备的所有组件,包括两个耳石器官,和似乎在调节交感神经活性方面有效的GVS的动态形式(即,脉冲串和正弦)。如果使用双极双耳正弦GVS,那么当其在一个与心脏频率不同的频率下给予时,MSNA的调节更大。

[0038] 尽管现有技术中的GVS的许多报告用途,不存在施加GVS以改变人类的身体质量组成的教授内容或建议。本发明针对这样一个应用。

[0039] 本发明的概述

[0040] 根据本发明,提供一种用于直流电前庭刺激以改变人类的身体质量组成的系统和方法。在一个示例性实施例中,经由施加到一名受试者的头皮的电极施加直流电流的正弦或脉冲串以刺激耳石器官并且激活前庭系统。身体质量组成的变化可包括以下影响中的一种或多种:身体脂肪减少;瘦肌肉质量相对增加;以及骨矿物质密度增加。本发明可用以治疗肥胖症、与肥胖症相关的疾病(例如2型糖尿病和高血压)、骨质疏松,或其可在体育训练用作一种辅助以改进相对瘦肌肉质量并且改进该肌肉的运动能力。

[0041] 在一个示例性实施例中,前庭刺激(优选经由GVS(可能以一种正弦或脉冲串方式给予))经施加以调节身体质量组成以便引起:总身体脂肪减少;瘦肌肉质量增加;以及骨矿物质密度增加。这一影响将可能经由通过GVS激活内耳的耳石器官和后续调节交感神经系统活性(其可能经由RVLM介导)来进行。另外,这一影响还可涉及大脑结构,如脑干内稳定部位(具体地说PB、PAG)、PIVC、杏仁核、脑岛以及下丘脑。该影响还可经由一种对某些激素(如瘦素)的释放的影响介导。如果以一种动态方式(例如正弦或脉冲串)给予双极双耳GVS(其中一个电极在每个乳突上方),那么本发明的功效可能更大。

[0042] 在本发明的一个方面中,一种用于改变一名人类受试者的身体质量组成的装置包括在一个对应于受试者的左侧和右侧前庭系统中的每一个的位置处与受试者的头皮电接触安置的电极;和一个与电极电连通以便向该受试者施加直流电前庭刺激(GVS)的电流源。在一个实施例中,电流源产生一个在一个预定电压范围内的恒定电流。电流源可产生一个具有交替极性的电流。电流源可进一步包括一个用于测量一个穿过受试者的头皮的电阻并且调节一个电压输出以维持一个穿过受试者的头皮的恒定电流的反馈回路。由电流源产生的电流可在0.001mA到5mA的一个范围内。

[0043] 电流源可包括一个控制器,并且可进一步包括:一个外部传感器,其用于检测受试者的一种状况并且产生一个对应于所检测状况的信号;一个通信装置,其用于将传感器信号输入到装置中;其中控制器可响应所检测状况调节GVS的一个特征。外部传感器可以是一种心率监测仪并且响应传感器信号调节的GVS的特征可以是频率。通信装置可以是一种无线发射器/接收器。外部传感器可以是一种位置或运动传感器。

[0044] 由电流源产生的电流可为正弦,频率小于受试者的心脏频率。

[0045] 在本发明的另一个方面中,一种改变一名人类受试者的身体质量组成的方法包括

向该受试者施加直流电前庭刺激 (GVS)。GVS可通过将一个电极安置在受试者的接近于每个乳突的头皮上来施加。GVS可为具有一个恒定电平和一个交替极性的电流。在一个实施例中,恒定电流电平可通过一个被适配成用于测量一个穿过受试者的头皮的电阻并且调节一个电压输出以维持电流电平的反馈回路来维持。GVS可为一种具有一个比受试者的心脏频率小的频率的正弦电流。GVS可以一个规则时间间隔施加一个预定时间段,其可为每日、每周或其组合。

[0046] GVS可以响应来自一个外部传感器的输入而调节。外部传感器可以是一个心率监测仪。

[0047] 在本发明的又一个方面中,一种减少一名有需要的人类受试者的总身体脂肪的方法包括向该受试者施加直流电前庭刺激 (GVS)。

[0048] 在一个实施例中,GVS可通过将一个电极安置在受试者的接近于每个乳突的头皮上来施加。GVS可包括一个具有一个恒定电平和一个交替极性的电流。在一个实施例中,恒定电流电平可通过一个被适配成用于测量一个穿过受试者的头皮的电阻并且调节一个电压输出以维持电流电平的反馈回路来维持。GVS可包括一个具有一个比受试者的心脏频率小的频率的正弦电流。GVS可以一个规则时间间隔施加一个预定时间段。该规则时间间隔可为每日、每周或其组合。

[0049] GVS可以响应来自一个外部传感器的输入而调节。外部传感器可以是一个心率监测仪。

[0050] 本发明的再另一个方面是一种通过向一名有需要的人类受试者施加直流电前庭刺激 (GVS) 增加该受试者的相对瘦肌肉质量百分比的方法。

[0051] 在一个实施例中,GVS可通过将一个电极安置在受试者的接近于每个乳突的头皮上来施加。GVS可包括一个具有一个恒定电平和一个交替极性的电流。在一个实施例中,恒定电流电平可通过一个被适配成用于测量一个穿过受试者的头皮的电阻并且调节一个电压输出以维持电流电平的反馈回路来维持。GVS可包括一个具有一个比受试者的心脏频率小的频率的正弦电流。GVS可以一个规则时间间隔施加一个预定时间段。该规则时间间隔可为每日、每周或其组合。

[0052] GVS可以响应来自一个外部传感器的输入而调节。外部传感器可以是一个心率监测仪。

[0053] 在本发明的另一个方面中,一种增加一名有需要的人类受试者的骨矿物质密度的方法包括向该受试者施加直流电前庭刺激 (GVS)。

[0054] 在一个实施例中,GVS可通过将一个电极安置在受试者的接近于每个乳突的头皮上来施加。GVS可包括一个具有一个恒定电平和一个交替极性的电流。在一个实施例中,恒定电流电平可通过一个被适配成用于测量一个穿过受试者的头皮的电阻并且调节一个电压输出以维持电流电平的反馈回路来维持。GVS可包括一个具有一个比受试者的心脏频率小的频率的正弦电流。GVS可以一个规则时间间隔施加一个预定时间段。该规则时间间隔可为每日、每周或其组合。

[0055] GVS可以响应来自一个外部传感器的输入而调节。外部传感器可以是一个心率监测仪。

附图说明

[0056] 结合附图,将从本发明的一些优选实施例的以下详细描述更好地理解本发明,其中类似数字对应于类似部分,并且其中:

[0057] 图1是一个示例性刺激器电路的一个示意图。

[0058] 图2是具有一个增益控制组件的刺激器电路的一个替代实施例的一个意图。

[0059] 图3是刺激器装置的一个第二替代实施例的一个示意图。

[0060] 图4A和4B说明由该装置产生的示例性波形。

[0061] 图5是一个示出一个示例性GVS电极放置的图。

[0062] 图6是一个说明左侧内耳的前庭系统的图。

[0063] 图7是一个示出一名人类受试者的一个第一DXA扫描的结果的样品报告。

[0064] 图8是一个示出在一系列GVS刺激之后同一人类受试者的一个第二DXA扫描的结果的样品报告。

[0065] 详细说明

[0066] 图1和2说明可用于进行本发明方法的GVS电路的一个可能的实施例。装置20包括一个使用一个微控制器可为软件可编程的时变直流电流源。

[0067] 图1说明刺激装置20的一个实施例的基本组件,其包括一个基于运算放大器(“op-amp”)的恒定电流源。一个电压穿过头皮10通过电极4和6放置并且由运算放大器12测量。在示例性实施例中,运算放大器12可为一个通用运算放大器,其一个实例是LM741系列运算放大器,其广泛可商购。一个适当运算放大器的选择将在本领域普通技术人员的水平内。如果从头皮10返回到运算放大器12的引脚2(反相输入端)的电压与在引脚3(同相输入端)处的参考电压+9V不同,那么运算放大器从+18V输入通过引脚7抽取以增加引脚6处的电压输出的量,由此增加穿过头皮10的电流以维持一个恒定电流电平。负荷电阻器16是250欧姆。电位计14的调节通过减少在引脚2处到运算放大器12中的电压输入提供增益控制,因此控制流动穿过头皮的电流的量。在优选实施例中,通过一个或多个电池(未图示)提供+9V和+18V输入,或可使用一种具有适当安全措施 of 的常规DC转换器。

[0068] 图2中的示意图向图1的基本刺激器电路20中添加控制组件。由一个ATtiny13微控制器24(加利福尼亚州圣何塞爱特梅尔公司(Atmel Corporation, San Jose, CA))或类似装置的脉宽调制(PWM)输出(MOSI(主输出/从属输入,引脚5)供电的晶体管22可用以控制刺激器的增益。PWM使得晶体管将或多或少的进入运算放大器12(引脚2)的电压汲取到地线,因此调节流动穿过头皮的电流的量。

[0069] 在一个优选实施例中,装置组件和任何外部接口将包围在具有适当用户控件32以便按需要选择刺激参数的壳体30(图5中示出)内。应注意仅出于说明性目的示出一个旋钮并且可使用其他类型的控件,包括开关、按钮、压力凸块、滑块、触摸屏或其他接口装置。可被添加以扩展装置的机能的任选设计组件包括一个存储器存储装置,如一个存储卡或电动可擦可编程只读存储器(EEPROM),其将允许记录刺激的时间、持续时间以及强度。这可通过编程微控制器24以经由装置壳体上的一个适当端口将一个逻辑电平3.4V脉冲(TTL(晶体管-晶体管逻辑))从其余数字输出端(MISO(主输入/从属输出,引脚6)输出到一个安全数字(SD)存储卡、EEPROM、USB闪存盘或其他数据存储装置来实现。另外,+18V输入可通过整合一

个电荷泵或DC-DC升压转换器,如MAX629或MAX1683(未示出)衍生。这一设计特征将具有通过从可为一次性或锂离子可再充电的较小电池产生必需+18V输入来减小装置尺寸的益处。额外特征可包括如本领域中已知的无线通信电路,其用于从一个远程计算装置编程和/或数据采集,该远程计算装置可包括一台个人计算机、智能电话或平板计算机。

[0070] 在本发明中用于执行GVS的其他功能可包括以精确时间间隔和持续时间在一个具有可调节幅度和周期的正弦波中脉冲电流,并且甚至以精确时间间隔转换极性的能力。

[0071] 用于促进和/或增强GVS的给予的额外选项可包括一个内置式生物反馈能力,其用以基于由监测受试者的活动和/或生物统计特征(如运动、位置、心率等)的传感器产生的信号针对最佳效果调节刺激参数。举例来说,通过一个心率传感器或监测仪测量的实时心脏可用作到GVS装置中的输入,触发正弦GVS频率到心脏频率的一个适当、可能预编程部分的一个自动调节。通过加速计测量的关于用户的运动或位置的实时数据还可用作输入以控制刺激、以改进效用和安全性。举例来说,如果在用户的位置中检测到过多运动或变化,可终止治疗,或可关于可具有不良作用的位置变化警告用户。心率传感器/监测仪和/或加速计可为通过一个有线或无线连接与本发明GVS装置连通的单独装置。可替代地,传感器可直接合并到GVS装置中以形成一个可佩戴“感测和治疗”系统。随着新传感器被研发并且被适配成用于移动计算技术以便形成“智能”可佩戴移动健康装置,一个“感测和治疗”GVS装置可基于输入到装置中的大量传感器数据提供精密定制的刺激。

[0072] 图3示意性地说明使用基于ATmega328微控制器(加利福尼亚州圣何塞ATMEL[®]公司)的广泛可商购ARDUINO[®]Uno单板微控制器42(马萨诸塞州剑桥阿都伊诺有限责任公司(Arduino, LLC, Cambridge, MA))实施的本发明装置40的一个示例性技术原型。微控制器42包括十四个数字输入/输出插脚(其中六个可用作脉宽调制(PWM)输出端)、六个模拟输入端、一个16MHz陶瓷谐振器、一个USB接口、一个电源插座、一个ICSP头以及一个复位按钮。电路的+14.8V DC电源由电池49提供。举例来说,使用四个锂离子电池,每个提供3.7V(1300mAh),并且其优选地经由充电端口51可再充电。

[0073] PWM允许精确控制输出波形。在这种情况下,波形在一个正偏转中采用一个重复半正弦波图案,如图4A所示。频率已经预定义为0.5Hz,但可通过手动控制或响应来自一个传感器,如一个心率传感器(参看例如图5)的输入设定成一个不同值。用户可通过调节电位计48手动控制幅度,允许将0V到14.8V的一个范围供应到电极。这一调节可通过旋转一个旋钮,移动一个滑块(物理地或经由一个触摸屏)或任何其他已知用户控制机构来实现。可替代地,可响应来自一个传感器的一个输入信号自动调节电位计设置。继电器44将电压调节传送到一个图形显示器45以提供所选电压和/或电流的一个读出。

[0074] 一个继电器46可用于以每秒脉冲有效反转电流的极性。这个效果示出在图4B中,其中正弦图案改变极性,因此产生一个完整正弦波形以向左侧和右侧乳突电极50L和50R产生交替刺激周期(持续时间约1秒)。

[0075] 装置可任选地包括一个提供装置条件的一个视觉显示,即诊断引导,如装置正确地操作或电池需要再充电的一个指示的三色LED 52。

[0076] 任选设计组件可包括一个合并电位计控件、电压和电流的一个数字显示、加其他操作参数和/或使用历史的触摸屏配置。举例来说,可显示剩余电池电荷、先前刺激统计以及电阻变化。额外特征可包括对波形改变,如频率变化和波类型(例如平方、脉冲或随机噪

声)变化的控制。ARDUINO[®]微处理器平台(或任何类似平台)理想地适合于基于一个外部信号源合并频率、强度或其他刺激参数的反馈控制或手动控制。举例来说,如果具有BLUETOOTH[®]能力,那么ARDUINO[®]微处理器平台可由一台iPHONE[®]、ANDROID[®]或其他智能电话、膝上型计算机或个人计算机、平板或移动装置无线控制,以使得移动装置的触摸屏可用于控制和/或显示GVS刺激参数而非需要在装置上的一个专用屏幕。移动装置还可经配置以存储并且分析来自先前刺激的数据,提供关于长时间段的刺激(如超过6个月)的趋势和统计。这个的应用可允许程序关于用户的进展和目标监测并且引导用户,相对于刺激时间段突出身体测量值和体重变化。

[0077] 用于实现身体质量组成的一个改变的图3的实施例的一个示例性操作顺序可包括以下步骤:

[0078] 1. 当激活按钮电源开关41时,电池49通过一个5伏调节器和一个1安培保险丝(示出在该图中但未单独标记)将5伏DC供应到微处理器42。

[0079] 2. LED 52将闪绿色三次以指示电源“打开”。如果闪蓝光,那么电池需要充电。当电压供应到电极50L和50R时,LED 52将以规则时间间隔,例如30秒到一分钟闪红色。

[0080] 3. 微处理器42产生一个0.75VDC半波符号波。电压通过放大器放大到14.8伏。正弦波在1秒内完成一半循环(即,正弦波的频率是0.5Hz)。电压可通过电位计48从0伏变化到14.8伏。

[0081] 4. 在完成一个半循环之后,继电器46转换电极50L、50R的极性并且微处理器42发送另一个半循环。继电器46再次转换极性并且持续与单元“打开”一样长的时间。这向电极发送一个多达±14.8VDC的完整正弦波,其中全电压摆幅由电位计48调制。

[0082] 5. 一个数字显示器45提供递送到电极50L、50R的电压和电流的一个视觉指示。取决于显示器的尺寸和复杂性,电压和电流值可同时或交替显示一个较短持续时间,例如3秒。

[0083] 其他装置选项可包括允许电流以精确时间间隔和持续时间脉冲的用户控件、以可调节幅度和周期产生和/或在精确时间间隔下转换极性的一个正弦波。还可包括如上文所描述经由一台智能电话或其他移动装置的外部控制和监测。可包括通过外部或内部传感器接口连接和反馈控制的其他输入和处理能力。

[0084] 图5说明安置在一名待治疗的受试者的左耳36的耳廓后和左侧乳突上方的皮肤上的一个示例性GVS电极34。乳突由虚线38表示。右侧电极(未示出)将以相同方式放置在右侧乳突上方和右侧耳廓后的皮肤上。应注意提供电极的所说明放置仅仅作为一个实例。事实上,不认为电极施加的偏侧性(例如电极精确地在两个乳突上方)至关重要,只要每个电极充分接近前庭系统以施加所需刺激。电极34通过引线33连接到刺激装置40(在壳体30内)。可操作在此说明为一个简单旋钮32的手动控制构件以控制电流或其他参数。如上文所描述,替代控制构件包括一个滑块、触摸屏、按钮或其他常规控制装置。外部控制信号(例如来自一个心率监测仪35的一个信号)可如所说明以无线方式或通过传感器与装置之间铺设的引线输入到装置中。可使用如用于经皮电神经刺激(TENS)的广泛可商购的2×2英寸铂电极的电极以使任何可能的皮肤刺激最小化。可在受试者的头皮与电极的接触面之间涂覆一种导电凝胶37以增强导电并且降低皮肤刺激的风险。

[0085] 受试者实际上接受的电流的量取决于头皮电阻($I_{\text{头皮}} = V_{\text{电极}} / R_{\text{头皮}}$),其可随用户出汗

变化,如果电极位置变化,或如果与皮肤的接触部分损失。似乎文献中引用的电流电平可仅在头皮电阻比实际低得多的情况下递送。结合本发明方法和装置的发展进行的测量指示经乳突电阻典型地在200k- Ω 到500k- Ω 之间。因此,如果一个GVS装置实际上用于递送1mA,那么根据欧姆定律电压将在200V到500V间。通常用于给予GVS的电池供电装置仅仅不能够产生该输出。因此,关于在GVS中递送的实际电流,现有报告似乎不准确。

[0086] 现有技术设计缺乏对每个受试者的独特头皮电阻的考虑,并且因此可能不向每名患者递送一个有效电流。在本发明中,这一限制可通过考虑受试者间头皮电阻可变性以及补偿可在整个程序中出现的头皮电阻的波动来克服。为了补偿在给予电流期间头皮电阻的轻微和波动变化,本发明GVS装置可包括一个连续比较所需电流与穿过头皮的实际测量电流并且自动补偿任何差异的内部反馈回路。如果 $R_{\text{头皮}}$ 增加,那么 $V_{\text{电极}}$ 增加以补偿。相反,当 $R_{\text{头皮}}$ 下降时电压减少。这一动态反馈补偿回路持续程序的持续时间提供穿过头皮的恒定电流,无论电极-头皮阻抗的波动变化。

[0087] 图6说明左侧内耳的前庭系统。还示出了耳蜗68,其是听觉的周边器官。其展示:前部62、后部67以及水平63半规管,其转换旋转移动;和耳石器官(椭圆囊66和球囊65),其转换线性加速度和重力。在不希望受任何理论束缚的情况下,相信耳石器官介导GVS引起的身体质量组成的任何变化。前庭蜗神经64(也称为第八脑神经)由耳蜗神经(其携带来自耳蜗的信号)和前庭神经(其携带来自前庭系统的信号)组成。

[0088] 验证

[0089] 本发明的性能是使用双能x射线吸收测量法(DXA)评估,其是一种最初经研发以测定骨矿物质密度(BMD)并且辅助管理骨质疏松的技术。最近,该技术已经扩展到除BMD以外包括脂肪质量和瘦体质量的分析。DXA机器发射产生精确、高质量图像的交替高和低能量x射线。使用一种扇形束允许减少扫描时间以使得扫描可在几秒或几分钟内完成。

[0090] DXA数据采集的基本原理是基于在高和低x射线能级下骨骼与软组织衰减之间的差异。当x射线束穿过受试者时,检测器记录由受试者的解剖结构吸收的x射线的不同能级。采集包括组织和骨骼的值的原始扫描数据并且发送到一台计算机。一种算法解释每个像素,并且产生骨骼和身体组织的一个图像和定量测量。

[0091] 进行使用一台HOLOGIC[®] Discovery WTMDXA扫描器的全身DXA扫描以测定骨矿物质密度、瘦肉质量以及全身脂肪。该技术对于全身脂肪具有一个3%的精度误差(1SD)并且对于瘦肉质量1.5%的精度误差。使用DXA技术的骨骼密度的测量值的活体内精度在腰椎处是0.5%-1.5%,并且腰椎骨骼密度的标准差是0.01g/cm²。与所用的提议方案相关的辐射风险较小并且对于每名受试者累计总共等于0.26mSv。这一辐射暴露量较低,典型地比人们将从一年自然暴露所接受的(即,约1.6mSv)小。

[0092] 先前已在其他机构在许多调查研究中使用一种以商标VESTIBULATORTM(加拿大安大略的良好振动工程有限公司(Good Vibrations Engineering Ltd. Of Ontario, Canada))出售的类似可商购的GVS装置。(巴奈特-考恩和哈里斯,2009;特雷纳(Trainor)等人,2009。)这一装置用8节AA电池起作用,使得电压可从不超过12V。根据制造商的说明书,这一装置可递送的最大电流是2.5mA。本发明使用一种更用户友好的装置(例如递送的电流可使用一个在壳体侧面上的控制器(旋钮、滑块或类似者)调节,与VESTIBULATORTM相比,其中一个类似调节可仅仅通过首先写入一个MATLAB[®]脚本并且然后经由BLUETOOTH[®]

远程上载其以便将VESTIBULATOR's™设置再编程来进行)。

[0093] 由于在GVS期间使用的极小电流,认为技术安全(菲茨帕特里克和达伊,2004;汉森,2009)。确切地说,尽管电流可导致心律失常(包括心室纤颤),该出现的临界值在75mA到400mA范围内,远高于电池供电的GVS装置可递送的电流电平。此外,电极将仅仅施加到头皮,如示出在图5中,并且不在靠近胸部上方的皮肤处。

[0094] 电阻加热可随着皮肤的高压电刺激出现。然而,在GVS期间递送的电压和电流(通常在1mA以下)远低于造成这一风险的电平。尽管如此,皮肤刺激可由于pH变化而出现。这可通过使用较大表面积(约2英寸直径)铂电极和芦荟导电凝胶缓和。

[0095] 在GVS治疗期间可能需要监测受试者的心率(HR)以测定心脏频率。心脏频率可然后用于改变正弦GVS的频率以便维持心脏频率与正弦GVS频率之间的某一比率以避免干扰压力感受器活性。举例来说,0.5的一个正弦GVS频率与心脏频率比率将是适当的。

[0096] 在给予GVS期间,一个铂电极附接到一个乳突上方的皮肤并且另一个电极附接到另一个上方的皮肤,如图5中所示。电极可涂布有含有芦荟的导电凝胶。装置经激活以递送一个约0.1mA的电流(给定一个约500kOhm的经乳突电阻),其具有一个在0.5Hz下的正弦波。装置的一个典型电流范围将是约0.001mA到5mA。受试者在整个期间应该保持就座或平躺以避免因在前庭刺激期间平衡改变所致的不测。设定装置以自动在一小时之后停止,然而如果需要受试者可更早中断治疗。受试者应该保持就座直到其平衡已回到正常,这应该在已经关闭GVS装置之后的一个短时间段内出现。

[0097] 实例1-23岁大女性受试者

[0098] 针对一名人类受试者形成的数据支持GVS作为一种改变身体质量组成以降低总身体脂肪并且增加瘦肌肉质量的有效方法的用途。受试者是一名出生于1989年的西班牙女性并且在研究时是23岁大。在2012年10月8日与2012年12月7日之间给予累计总共20小时的GVS。在这两个月的阶段中,该受试者在每个刺激日接受一小时的GVS。在任何刺激日GVS期不超过一小时。

[0099] 在开始和完成研究时(在提供一个阴性妊娠测试之后),受试者经历DXA扫描,如上文所描述。第一DXA扫描在第一GVS期间当天(在期间之前)进行并且第二扫描在最终GVS期间之后五天进行。为了确保一种恒定水合状态,指示受试者在DXA扫描的12小时内不运动并且避免摄取酒精、尼古丁以及含咖啡因的饮料。受试者报告在每次扫描时其处于其月经循环的相同阶段。关于其是否接受一个实验或安慰剂程序受试者不知情。

[0100] 使用其中一个电极放置在每个乳突上方的皮肤上(参看图5)的双极双耳方法给予GVS。使用一个来自世界精密仪器(World Precision Instruments,A395D)的线性刺激隔离器给予刺激,并且通过一个来自BK精密仪器(BK Precision,型号4010A)的信号发生器将一个0.5Hz正弦波施加在这一刺激上。受试者就座,其眼睛在整个给予中睁开。受试者的大致经乳突电阻(在用微研磨凝胶准备皮肤之后)是约500kOhm。为了达到刺激的所希望水平,在GVS期间中的每一个中递送的电流是约0.1mA。在每次刺激期间过程中受试者报告意识到一种摇摆感觉。在研究阶段期间受试者不改变其饮食习惯并且不进行运动。其不接受定期药物治疗。

[0101] 初始基线DXA扫描的报告提供于图7中。在治疗之前,测试指示受试者的总身体脂肪是32947.4g;总组合骨骼矿物含量(BMC)和瘦肌肉质量是49799.3克;并且身体脂肪百分

比是39.8%。在治疗阶段结束之后进行的第二DXA扫描产生图8中示出的结果。治疗后结果指示总身体脂肪是31839.9g;总组合BMC和瘦肌肉质量是51890.4g;并且身体脂肪百分比是38.0%。(BMC与BMD成正比,其如上文所描述用于诊断骨质疏松)。

[0102] 在两次扫描之间,受试者的组合BMC和瘦肌肉质量增加2091.1g并且总身体脂肪减少1107.5g。与基线扫描相比,这代表组合BMC和瘦肌肉质量的一个4.2%的增加和总身体脂肪的一个3.4%的减少。受试者的总脂肪与组合BMC和总瘦肌肉质量的比率从0.66改进到0.61。来自这一受试者的数据因此支持如所描述使用GVS改变身体质量组成的方法。

[0103] 本发明系统和方法是基于前庭刺激,确切地说,直流电前庭刺激用以在一名个人的身体质量组成中产生生理变化的一种新颖用途。如在此所描述的GVS的施加模拟超重力的影响中的一些,提供一种降低身体脂肪、增加瘦肌肉质量以及增加骨骼密度的安全、简单、无药物方法。装置和其操作的简单性使得希望改变其身体质量组成(无论是否出于健康、美观或运动表现原因)的任何个体可能在其家中秘密给予刺激。装置还可用于一个医疗机构(如一个医务室、诊所或物理治疗机构)以治疗肥胖症和相关疾病,治疗或预防骨质疏松,并且辅助物理训练或从损伤恢复。

[0104] 参考文献

[0105] 巴拉班CD,耶茨BJ.2004.前庭-自主神经系统相互作用:一种目的论视角.在:海伊斯坦SM,R.费伊RR,波佩尔AN,编.施普林格听觉研究手册:前庭系统.纽约:施普林格出版社.第286-342页中(Balaban CD,Yates BJ.2004.Vestibulo-autonomic interactions:a teleologic perspective.In:Highstein SM,R.Fay RR,Popper AN,editors.Springer handbook of auditory research:the vestibular system.New York:Springer-Verlag.p.286-342)。

[0106] 巴洛RW,科伯KA.前庭系统的临床神经生理学.牛津大学出版社,牛津,2011(Baloh RW,Kerber KA.Clinical neurophysiology of the vestibular system.Oxford University Press,Oxford,2011)。

[0107] 巴拉克N,格林韦FL,藤冈K,亚龙LJ,库什纳RF.组胺能操作对肥胖成人的体重的影响:一个随机化安慰剂对照试验.国际肥胖杂志(伦敦)2008;32:1559-1565(Barak N,Greenway FL,Fujioka K,Aronne LJ,Kushner RF.Effect of histaminergic manipulation on weight in obese adults:a randomized placebo controlled trial.Int J Obes (Lond) 2008;32:1559-1565)。

[0108] 巴奈特-考恩M,哈里斯LR.前庭刺激相对于触摸、光以及声音的感知定时.大脑实验研究2009;198:221-231(Barnett-Cowan M,Harris LR.Perceived timing of vestibular stimulation relative to touch,light and sound.Exp Brain Res 2009;198:221-231)。

[0109] 本特LR,博尔顿PS,梅斯菲尔德VG.通过人类受试者中的正弦直流电前庭刺激调节肌肉交感神经爆裂.大脑实验研究2006;174:701-711(Bent LR,Bolton PS,Macefield VG.Modulation of muscle sympathetic bursts by sinusoidal galvanic vestibular stimulation in human subjects.Exp Brain Res 2006;174:701-711)。

[0110] 博尔顿PS,华德曼DL,梅斯菲尔德VG.通过苏醒人类受试者中的短暂直流电前庭刺激评估的肌肉交感神经流出物的短期前庭调节的缺乏.大脑实验研究2004;154:39-43

(BoItton PS,Wardman DL,Macefield VG.Absence of short-term vestibular modulation of muscle sympathetic outflow,assessed by brief galvanic vestibular stimulation in awake human subjects.Exp Brain Res 2004;154:39-43)。

[0111] 鲍尔斯RR,费斯图恰WT,宋CK,史H,米廖里尼RH,巴特内斯TJ.白色脂肪组织的交感神经分布和其脂肪细胞数目的调节.美国生理学杂志-管理、综合以及比较生理学2004;286:R1167-R1175(Bowers RR,Festuccia WT,Song CK,Shi H,Migliorini RH,Bartness TJ.Sympathetic innervation of white adipose tissue and its regulation of fat cell number.Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;286:R1167-R1175)。

[0112] 布赖尼SR,温德尔CC.在连续离心期间仓鼠的生长.美国生理学杂志1962;203:461-464(Briney SR,Wunder CC.Growth of hamsters during continual centrifugation.Am J Physiol 1962;203:461-464)。

[0113] 伯顿RR,史密斯AH.肌肉尺寸、重力以及工作能力.第16届国际航空和航天医学大会的会议记录,葡萄牙里斯本1967(Burton RR,Smith AH.Muscle size,gravity and work capacity.Proceedings of the XVI International Congress of Aviation and Space Medicine,Lisbon,Portugal 1967)。

[0114] 伯顿RR,史密斯AH.适应加速环境.在生理学手册.环境生理学.马里兰州贝塞斯达,美国生理学会1996,第4章,第II卷,第40节,第943-974页中(Burton RR,Smith AH.Adaptation to acceleration environments.In:Handbook of Physiology.Environmental Physiology.Bethesda,MD,Am Physiol Soc 1996,sect.4,vol II,chapt.40,p.943-974)。

[0115] 卡诺尼卡PG.延长超重力应力对腓肠肌的肌原性特性的影响.硕士论文,南卡罗来纳大学1966(Canonica PG.Effects of prolonged hypergravity stress on the myogenic properties of the gastrocnemius muscle.Masters dissertation,University of South Carolina 1966)。

[0116] 克雷格AD.丘脑痛的机制.在亨利JL,潘朱A,亚什帕尔K,编.中枢神经痛:集中于中风后疼痛.西雅图:IASP出版社.2007第81-99页(Craig AD.Mechanisms of thalamic pain.In:Henry JL,Panju A,Yashpal K,editors.Central neuropathic pain:focus on poststroke pain.Seattle:IASP Press.2007p.81-99)。

[0117] 克雷格AD.现在你感觉怎样?前脑岛和人类意识.自然神经科学评论2009;10:59-70(Craig AD.How do you feel-now?The anterior insula and human awareness.Nat Rev Neurosci 2009;10:59-70)。

[0118] 卡特JC,拉伊CA.交感神经对人类的前庭激活的反应.美国生理学杂志-管理、综合以及比较生理学2008;294:R681-8(Carter JC,Ray CA.Sympathetic response to vestibular activation in humans.Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008;294:R681-8)。

[0119] 卡瓦达S,萨恩T,阿克爾R,赛哈利U,欧纳特F.大鼠中小脑与下丘脑的背内侧和后核的连接.解剖学杂志2001;198:37-45(Cavdar S,San T,Aker R,Sehirli U,Onat F.Cerebellar connections to the dorsomedial and posterior nuclei of the hypothalamus in the rat.J Anat 2001;198:37-45)。

- [0120] 丹尼丝P,诺曼德H,伍德S.2006.人造重力中前庭、自主神经以及骨骼系统之间的相互作用.在克莱门特G,布克利A,编.人造重力.纽约:施普林格.第233-47页中(Denise P, Normand H,Wood S.2006.Interactions among the vestibular,autonomic and skeletal systems in artificial gravity.In:Clement G,Bukley A, editors.Artificial gravity.New York:Springer.p.233-47)。
- [0121] 埃斯波西托A,菲斯特多G,迪赛伯A,帕尔米耶里B.如附加到饮食以便减轻体重的听觉刺激:一种初步临床研究.肥胖症体重减轻疗法杂志2012;2(Esposito A,Fistetto G, Di Cerbo A,Palmieri B.Aural stimulation as add-on to diet for weight loss:a preliminary clinical study.J Obes Wt Loss Ther 2012;2)。
- [0122] 伊万斯JW,史密斯AH,博达JM.脂肪代谢和长期加速.美国生理学杂志1969;216:1468-1471(Evans JW,Smith AH,Boda JM.Fat metabolism and chronic acceleration.Am J Physiol 1969;216:1468-1471)。
- [0123] 菲茨帕特里克RC,达伊BL.用直流电刺激探索人类前庭系统.应用生理学杂志2004;96:2301-16(Fitzpatrick RC,Day BL.Probing the human vestibular system with galvanic stimulation.J Appl Physiol 2004;96:2301-16)。
- [0124] 富勒PM,沃登CH,巴里SJ,富勒CA.2-G暴露对UCP2/3转基因小鼠的温度调节、昼夜节律以及脂肪过多的影响.应用生理学杂志2000;89:1491-1498(Fuller PM,Warden CH, Barry SJ,Fuller CA.Effects of 2-G exposure on temperature regulation, circadian rhythms,and adiposity in UCP2/3transgenic mice.J Appl Physiol 2000; 89:1491-1498)。
- [0125] 富勒PM,琼斯TA,琼斯SM,富勒CA.神经前庭调节昼夜节律和内稳定调节:前庭下丘脑关联?美国国家科学院院刊2002;99:15723-15728(Fuller PM,Jones TA,Jones SM, Fuller CA.Neurovestibular modulation of circadian and homeostatic regulation: Vestibulohypothalamic connection?Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:15723-15728)。
- [0126] 富勒PM,琼斯TA,琼斯SM,富勒CA.下丘脑、边缘以及自主神经核的黄斑重力受体调节的证据.神经科学2004;129:461-471(Fuller PM,Jones TA,Jones SM,Fuller CA.Evidence for macular gravity receptor modulation of hypothalamic,limbic and autonomic nuclei.Neuroscience 2004;129:461-471)。
- [0127] 富勒PM,鲍尔温KM,富勒CA.大鼠比目鱼肌和跖肌对长期运动和超重力的平行和发散适应.美国生理学杂志-管理、综合以及比较生理学2006;290:R442-R448(Fuller PM, Baldwin KM,Fuller CA.Parallel and divergent adaptations of rat soleus and plantaris to chronic exercise and hypergravity.Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006;290:R442-R448)。
- [0128] 高尼克PD,斯乔丁B,卡尔松J,扬松E,萨尔庭B.人类比目鱼肌:纤维组成和酶活性与其他腿部肌肉的一个比较.弗吕格档案1974;348:247-255(Gollnick PD,Sjoedin B, Karlsson J,Jansson E,Saltin B.Human soleus muscle:A comparison of fiber composition and enzyme activities with other leg muscles.Pfluegers Archiv 1974;348:247-255)。
- [0129] 格雷瓦尔T,詹姆斯C,梅斯菲尔德VG.通过人类受试者中的正弦直流电前庭刺激来

频率依赖性的调节肌肉交感神经活性. 大脑实验研究2009;197:379-386 (Grewal T, James C, Macefield VG. Frequency-dependent modulation of muscle sympathetic nerve activity by sinusoidal galvanic vestibular stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 2009;197:379-386)。

[0130] 哈曼E, 詹姆斯C, 达乌德T, 梅斯菲尔德VG. 左侧和右侧前庭神经的低频正弦直流电刺激揭露肌肉交感神经活性中调节的两个峰. 大脑实验研究2011;213:507-514 (Hammam E, James C, Dawood T, Macefield VG. Low-frequency sinusoidal galvanic stimulation of the left and right vestibular nerves reveals two peaks of modulation in muscle sympathetic nerve activity. *Exp Brain Res* 2011;213:507-514)。

[0131] 汉森J. 直流电前庭刺激:应用到飞行训练. 2009. 电机工程科学硕士论文. 加州州立理工大学 (Hanson J. Galvanic vestibular stimulation: applied to flight training. 2009. Masters of Science in Electrical Engineering Thesis. California Polytechnic State University)。

[0132] 华JJ, 法齐AB, 格拉齐亚诺MP, 吉鲍迪L, 威廉姆斯P, 凡黑克M, 戴维斯H, 鲁金斯基M, 斯贝兹E, 斯特拉德CD. 在ob/ob小鼠中瘦素增加能量消耗并且选择性促进脂肪代谢. 美国生理学杂志1997;272:R1204-1209 (Hwa JJ, Fawzi AB, Graziano MP, Ghibaudi L, Williams P, Van Heek M, Davis H, Rudinski M, Sybertz E, Strader CD. Leptin increases energy expenditure and selectively promotes fat metabolism in ob/ob mice. *Am J Physiol* 1997;272:R1204-1209)。

[0133] 杰凯尔E, 阿姆特曼E, 欧亚马J. 长期离心对大鼠的骨骼密度的影响. 解剖与胚胎学1977;151:223-232 (Jaekel E, Amtmann E, Oyama J. Effect of chronic centrifugation on bone density in the rat. *Anat Embryol* 1977;151:223-232)。

[0134] 詹姆斯C, 梅斯菲尔德VG. 在调节肌肉交感神经活性中前庭和心脏节律之间的竞争相互作用. 自主神经科学2010;158:127-131 (James C, Macefield VG. Competitive interactions between vestibular and cardiac rhythms in the modulation of muscle sympathetic nerve activity. *Auton Neurosci* 2010;158:127-131)。

[0135] 詹姆斯C, 斯塔西斯A, 梅斯菲尔德VG. 在人类受试者中的正弦直流电前庭刺激期间皮肤交感神经活性的前庭和脉搏相关调节. 大脑实验研究2010;202:291-298 (James C, Stathis A, Macefield VG. Vestibular and pulse-related modulation of skin sympathetic nerve activity during sinusoidal galvanic vestibular stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 2010;202:291-298)。

[0136] 卡纳斯胡, 赖希E, 罗登C, 费特M, 德赖弗J. 在颈部-本体感受刺激之后身体定向的感知:时间和视觉提示的影响. 大脑实验研究2002;143:350-358 (Karnath HO, Reich E, Rorden C, Fetter M, Driver J. The perception of body orientation after neck-proprioceptive stimulation: Effects of time and of visual cuing. *Exp Brain Res* 2002;143:350-358)。

[0137] 卡托维奇M, 史密斯A. 在改变的加速场期间兔的身体质量、组成以及食物摄入. 应用生理学杂志1978;45:51-55 (Katovich M, Smith A. Body mass, composition, and food intake in rabbits during altered acceleration fields. *J Appl Physiol* 1978;45:

51-55)。

[0138] 凯尔LC.暴露于长期离心的小鼠的生长和身体组成的变化.生长1969;33:83-88 (Keil LC.Changes in growth and body composition of mice exposed to chronic centrifugation.Growth 1969;33:83-88)。

[0139] 卡恩S,常R.前庭系统的解剖:一个综述.神经康复2013;32:437-443 (Khan S, Chang R.Anatomy of the vestibular system:a review.NeuroRehabilitation 2013; 32:437-443)。

[0140] 麦吉奥赫PD.通过前庭刺激调节中枢痛和对人类大脑功能的另一个研究.博士论文,阿伯丁大学,2010 (McGeoch PD.The modulation of central pain by vestibular stimulation and another study on human brain function.Doctoral thesis, University of Aberdeen,2010)。

[0141] 麦吉奥赫PD,威廉姆斯LE,李RR,拉马钱德兰VS.前庭刺激作为中枢中风后疼痛的治疗的行为证据.神经病学、神经外科学、精神病学杂志2008;79:1298-1301 (McGeoch PD, Williams LE, Lee RR, Ramachandran VS.Behavioural evidence for vestibular stimulation as a treatment for central post-stroke pain.J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:1 298-1301)。

[0142] 麦吉奥赫PD,威廉姆斯LE,宋T,李RR,黄M,拉马钱德兰VS.中风后触觉异常疼痛和其通过前庭刺激的调节:一个MEG案例分析.斯堪的纳维亚神经病学学报2009;119:404-409 (McGeoch PD, Williams LE, Song T, Lee RR, Huang M, Ramachandran VS.Post-stroke tactile allodynia and its modulation by vestibular stimulation:a MEG case study.Acta Neurol Scand 2009;119:404-409)。

[0143] 欧亚马J和普拉特WT.小鼠和大鼠在模拟的增加重力条件下的再生和生长.美国生理学杂志1967;212:164-166 (Oyama J and Platt WT.Reproduction and growth of mice and rats under conditions of simulated increased gravity.Am J Physiol 1967; 212:164-166)。

[0144] 欧亚马J,蔡特曼B.暴露于长期离心的大鼠的组织组成.美国生理学杂志1967; 213:1305-1310 (Oyama J, Zeitman B.Tissue composition of rats exposed to chronic centrifugation.Am J Physiol 1967;213:1305-1310)。

[0145] 彼得森H,马格努森M,弗兰松PA,约翰逊R.在高于1Hz的频率下的前庭干扰影响人类姿势控制.耳鼻喉科学学报1994;114:225-230 (Petersen H, Magnusson M, Fransson PA, Johansson R.Vestibular disturbance at frequencies above 1Hz affects human postural control.Acta Otolaryngol 1994;114:225-230)。

[0146] 皮兹GC,布尔LS,欧亚马J.长期离心对大鼠的身体组成的影响.美国生理学杂志1972;223:1944-1948 (Pitts GC, Bull LS, Oyama J.Effect of chronic centrifugation on body composition of the rat.Am J Physiol 1972;223:1944-1948)。

[0147] 拉伊CA,休姆KM,斯蒂尔SL.在人类中的水平半规管的天然刺激期间的交感神经活性.美国生理学杂志-管理、综合以及比较生理学1998;275:R1274-R1278 (Ray CA, Hume KM, Steele SL.Sympathetic nerve activity during natural stimulation of horizontal semicircular canals in humans.Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 1998;

275:R1274-R1278)。

[0148] 罗伊RR,罗伊ME,塔尔梅奇RJ,门多萨R,格林德兰RE,瓦斯克斯M.在2G下2周之后大鼠后肢伸肌肌纤维的尺寸和肌球蛋白重链特征.航空航天与环境医学1996;67(9):854-858 (Roy RR,Roy ME,Talmadge RJ,Mendoza R,Grindeland RE,Vasques M.Size and myosin heavy chain profiles of rat hindlimb extensor muscle fibers after 2weeks at 2G.Aviat Space Environ Med 1996;67(9):854-858)。

[0149] 塞利士KS,穆卡丹JK.内分泌的前庭调节—一个综述.国际研究健康科学杂志2014;2(1):0-0 (Sailesh KS,Mukkadan JK.Vestibular modulation of endocrine secretions-a review.Int J Res Health Sci 2014;2(1):0-0)。

[0150] 圣乔治RJ,菲茨帕特里克RC.通过前庭刺激探索的自发运动、定向以及平衡感.生理学杂志2011;589:807-813 (St George RJ,Fitzpatrick RC.The sense of self-motion,orientation and balance explored by vestibular stimulation.J Physiol 2011;589:807-813)。

[0151] 史密斯AH.离心机:其在重力生物学中的发展和使用.ASGSB公报1992;5(2):33-41 (Smith AH.Centrifuges:their development and use in gravitational biology.ASGSB Bulletin 1992;5(2):33-41)。

[0152] 史密斯AH,凯莉CF.长期加速对生长和身体组成的影响.纽约科学院年报1963;110:410-424 (Smith AH,Kelly CF.Influence of chronic acceleration upon growth and body composition.Ann NY Acad Sci 1963;110:410-424)。

[0153] 史密斯AH,凯莉CF.长期加速的生物影响海军研究综述1965;18:1-10 (Smith AH,Kelly CF.Biological effects of chronic acceleration Naval Res Rev 1965;18:1-10)。

[0154] 史密斯AH,桑切斯O,伯顿RR.重力对鸟类的身体组成的影响.生命科学和空间研究1975;13:21-27 (Smith AH,Sanchez O,Burton RR.Gravitational effects on body composition in birds.Life Sci Space Res 1975;13:21-27)。

[0155] 苏卜哈尼I,比斯M,古瓦特H,韦伯N,莱尼奥JP,赫宁D,苏尔JC,巴多A.迷走神经刺激快速增加人类胃中的瘦素分泌.胃肠病学2002;122:259-263 (Sobhani I,Buyse M,Goiot H,Weber N,Laigneau JP,Henin D,Soul JC,Bado A.Vagal stimulation rapidly increases leptin secretion in human stomach.Gastroenterology 2002;122:259-263)。

[0156] 斯韦德AF,伊托S,马登CJ.尾侧延髓腹外侧区在心血管调节中的压力反射依赖性和非依赖性作用.脑研究公报2000;51:129-133 (Sved AF,Ito S,Madden CJ.Baroreflex dependent and independent roles of the caudal ventrolateral medulla in cardiovascular regulation.Brain Res Bull 2000;51:129-133)。

[0157] 特雷纳LJ,高X,雷JJ,莱赫托瓦拉K,哈里斯LR.前庭系统在测定音乐节奏中的最初作用.皮层2009;45:35-43 (Trainor LJ,Gao X,Lei JJ,Lehtovaara K,Harris LR.The primal role of the vestibular system in determining musical rhythm.Cortex 2009;45:35-43)。

[0158] 武斯提阿尼欧克A,考夫曼H,迪德里克A,拉潘T,比亚焦尼I,麦克杜格尔H,奥戈罗

德尼科夫D,柯亨B.人类前庭-交感神经反射的电激活。大脑实验研究2005;171:251-261 (Voustianiouk A,Kaufmann H,Diedrich A,Raphan T,Biaggioni I,MacDougall H,Ogorodnikov D,Cohen B.Electrical activation of the human vestibule-sympathetic reflex.Exp Brain Res 2005;171:251-261)。

[0159] 沃伦LE,霍维茨BA,富勒CA.2G对瘦弱和肥胖朱克大鼠的影响(摘要).美国重力和空间生物学学会的第十四届年度会议.1998(Warren LE,Horwitz BA,Fuller CA.Effects of 2G on lean and obese Zucker rats(Abstract).Fourteenth Annual Meeting Am Soc Gravitational and Space Biol.1998)。

[0160] 沃森SRD,科尔巴奇JG.比目鱼肌中的前庭引起的肌电反应:点击与直流电刺激之间的一个比较.大脑实验研究1998;119:504-510(Watson SRD,Colebatch JG.Vestibular-evoked electromyographic responses in soleus:a comparison between click and galvanic stimulation.Exp Brain Res 1998;119:504-510)。

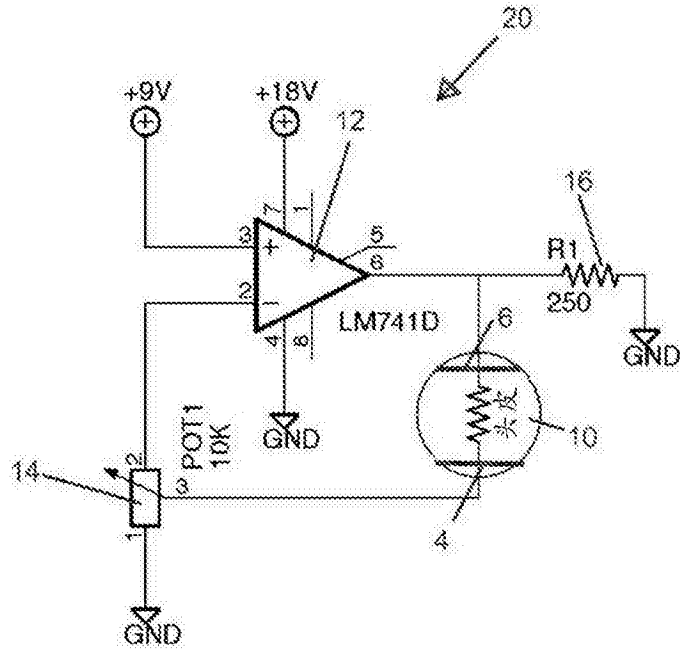


图1

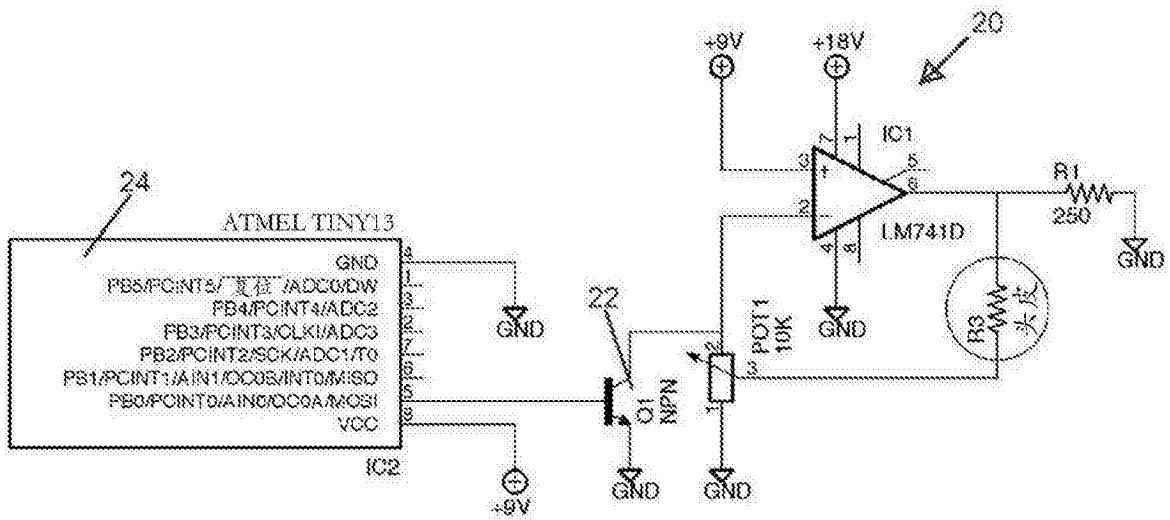


图2

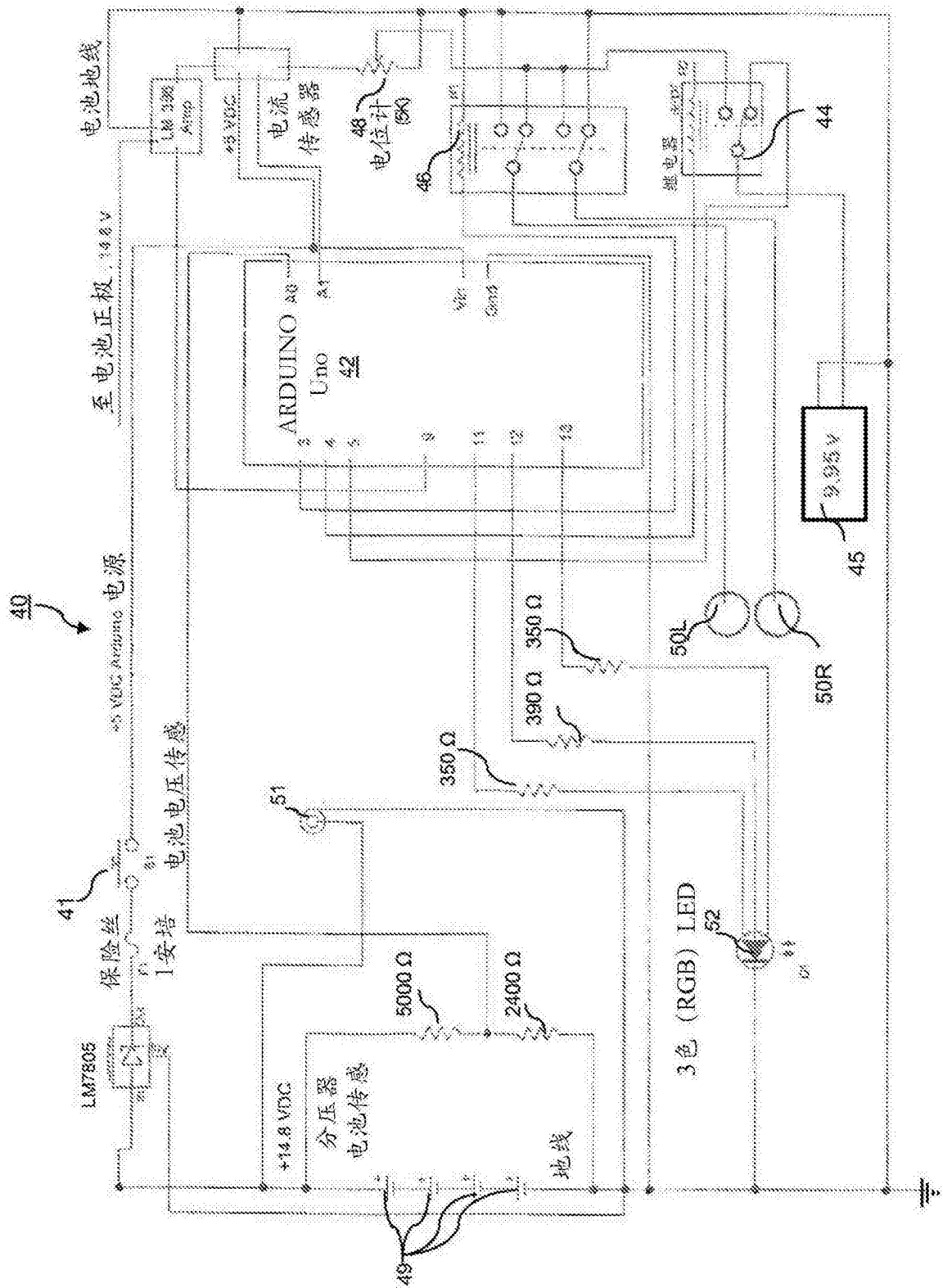


图3

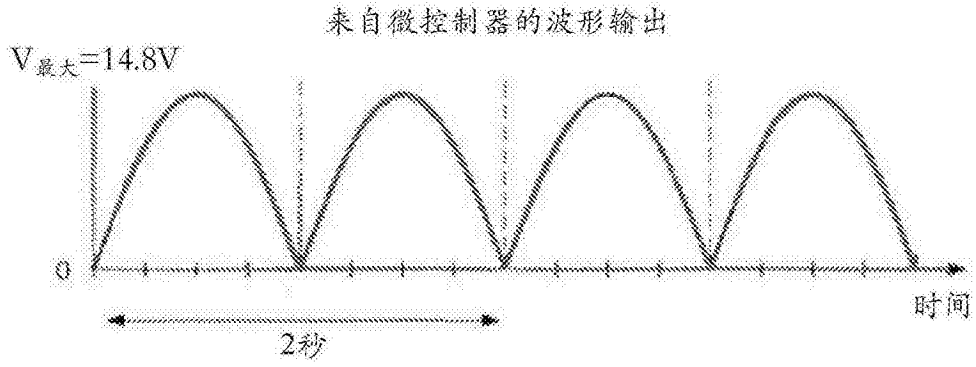


图4A

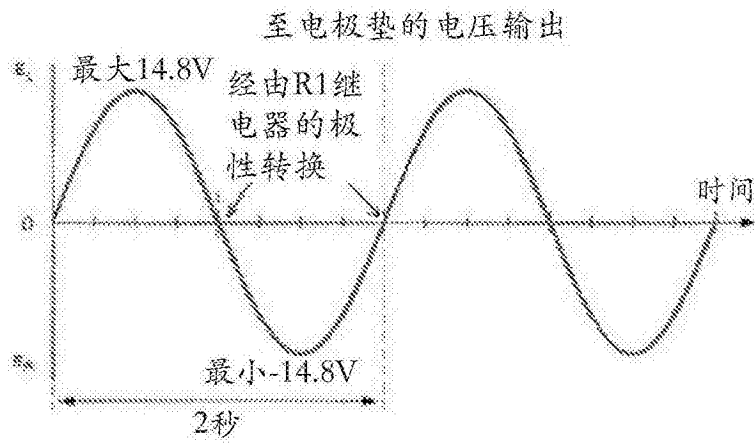


图4B

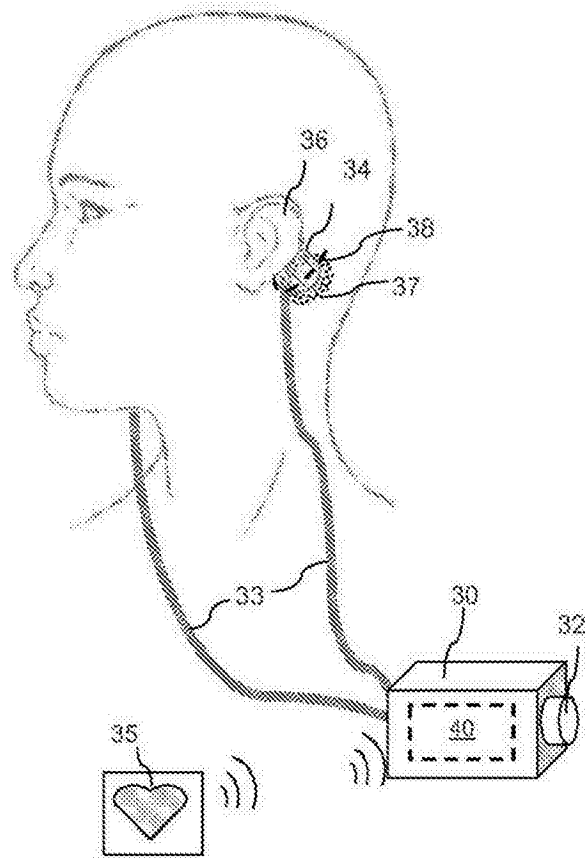


图5

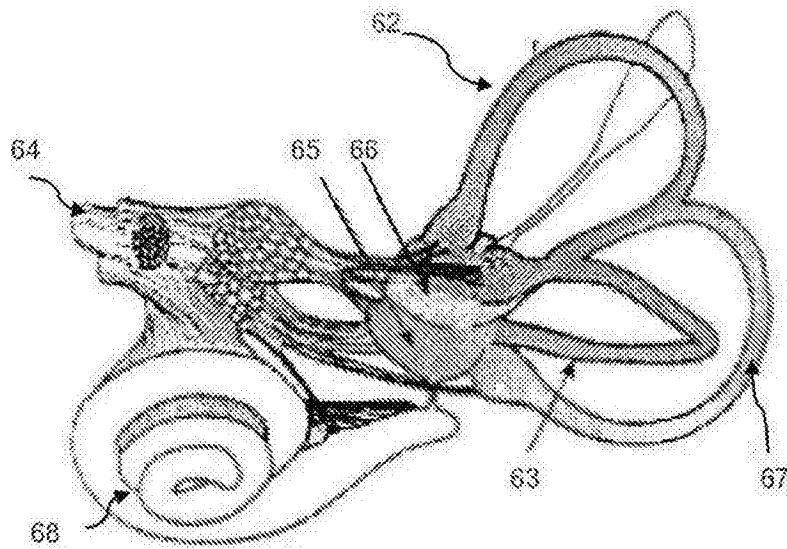


图6

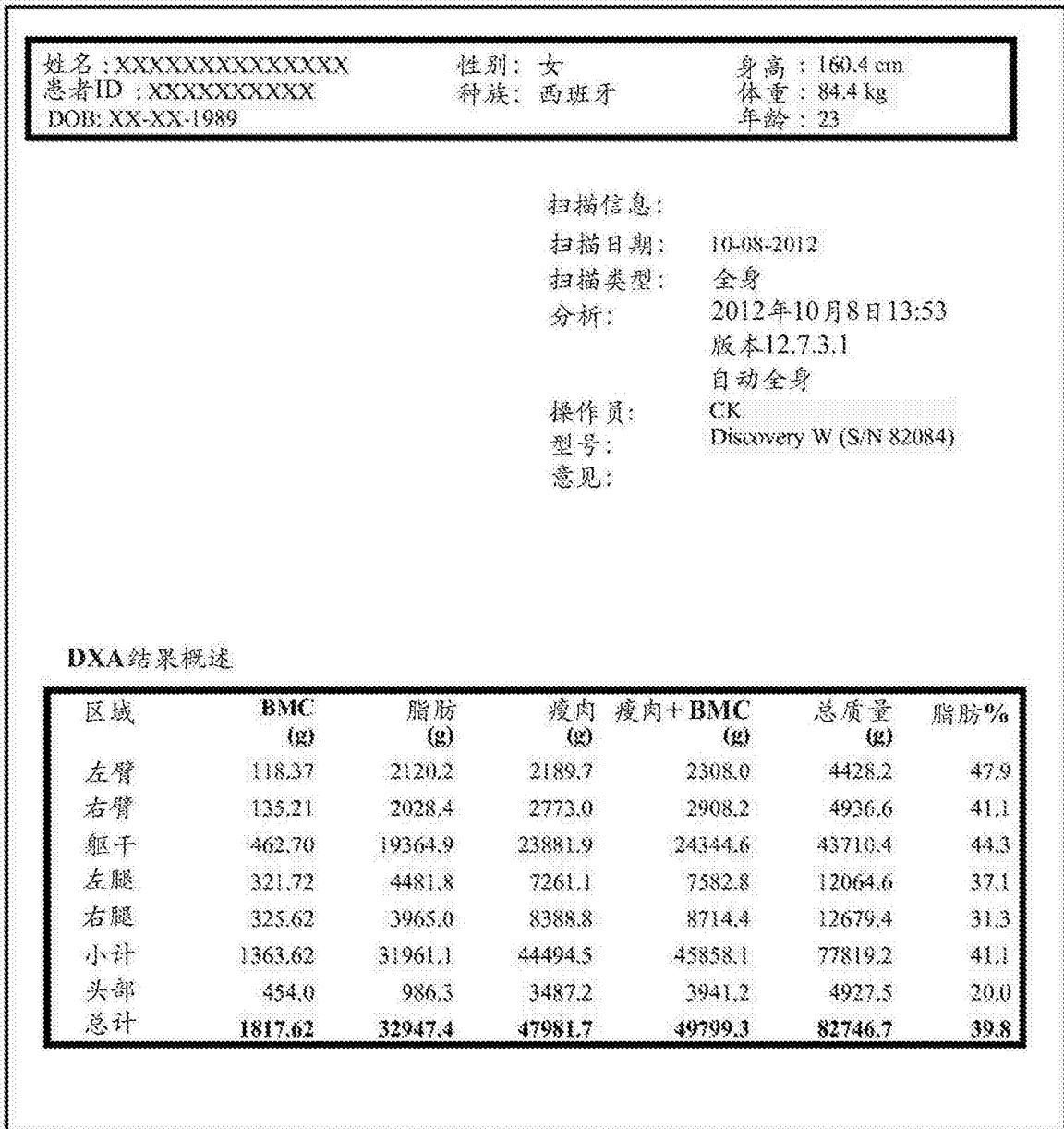


图7

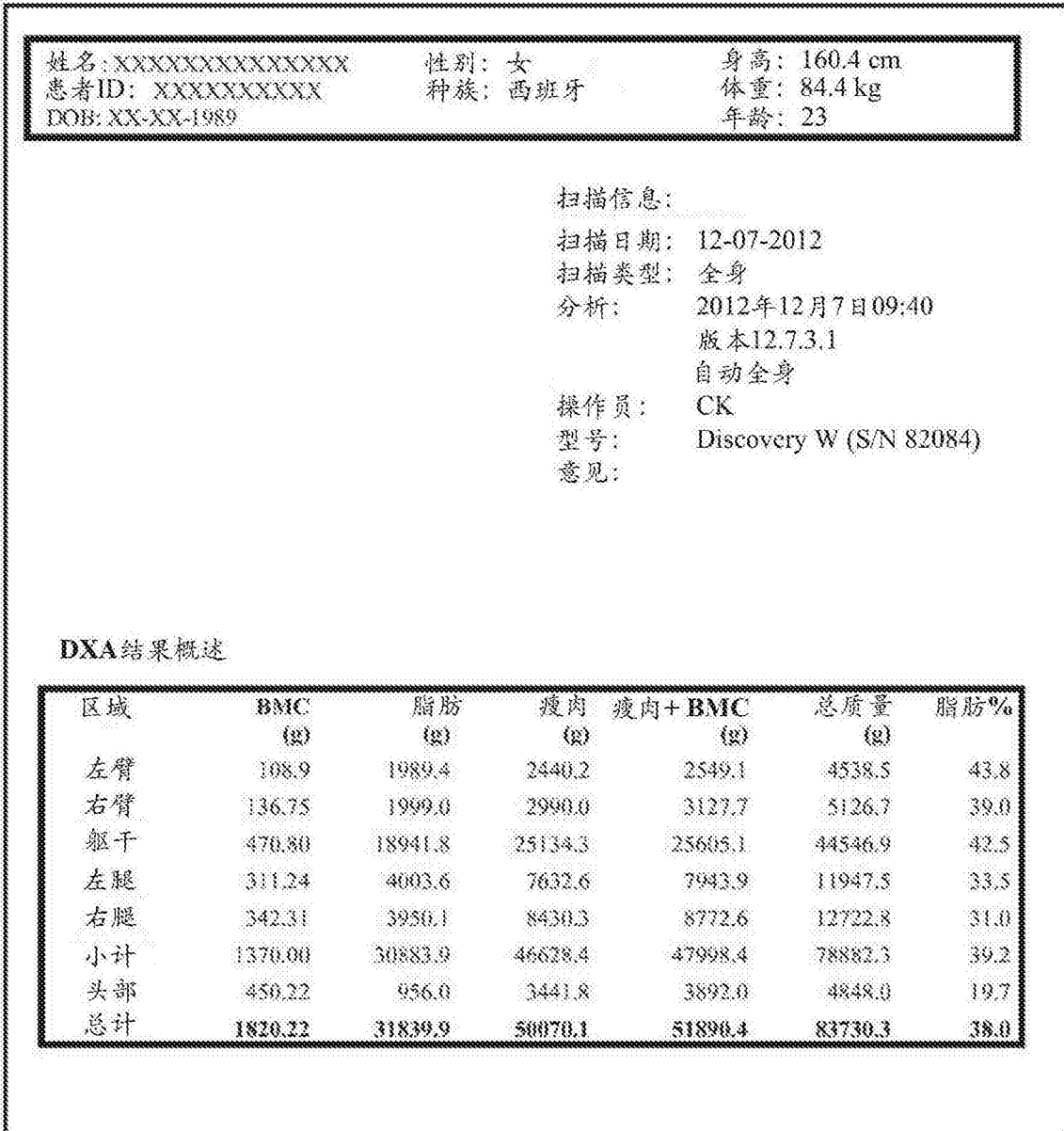


图8

专利名称(译)	使用直流电前庭刺激改变身体质量组成的方法和系统		
公开(公告)号	CN108042915A	公开(公告)日	2018-05-18
申请号	CN201810060795.3	申请日	2014-02-28
[标]申请(专利权)人(译)	加利福尼亚大学董事会		
申请(专利权)人(译)	加利福尼亚大学董事会		
当前申请(专利权)人(译)	加利福尼亚大学董事会		
[标]发明人	保罗邓肯麦杰奥奇 韦拉亚努尔S拉马钱德兰		
发明人	保罗·邓肯·麦杰奥奇 韦拉亚努尔·S·拉马钱德兰		
IPC分类号	A61N1/36 A61N1/372 A61N1/05 A61N1/04 A61B5/053 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0531 A61B5/0537 A61B5/4836 A61B5/4872 A61N1/0456 A61N1/0526 A61N1/36031 A61N1/36034 A61N1/36036 A61N1/37211 A61N1/0408		
代理人(译)	陆建萍		
优先权	61/771766 2013-03-01 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本申请涉及使用直流电前庭刺激改变身体质量组成的方法和系统。提供了一种改变一名人类受试者的身体质量组成的装置和方法，其是通过使用在一个对应于该受试者的左侧和右侧前庭系统中的每一个的位置处与该受试者的头皮电接触放置的电极施加直流电前庭刺激(GVS)来进行。电流源包括一个用于测量穿过该受试者的头皮的一个电阻并且调节一个电压输出以维持一个穿过该受试者的头皮的恒定电流的反馈回路。GVS可以规则时间间隔施加一个预定时间段。

