(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119403595 A
(43)申请公布日 2025.02.07

(21)申请号 202380043760.8
(22)申请日 2023.05.31
(30)优先权数据
63/365,668 2022.06.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/067649 2023.05.31
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/235722 EN 2023.12.07
(71)申请人 拜克比特医疗有限责任公司
地址 美国宾夕法尼亚州
(72)发明人 D·舍曼 尤瓦尔·米卡
齐夫·贝尔斯基
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 李薇 杨明钊
(51)Int.Cl.
A61N 1/00(2006.01)
A61N 1/36(2006.01)
A61N 1/365(2006.01)
A61N 1/37(2006.01)

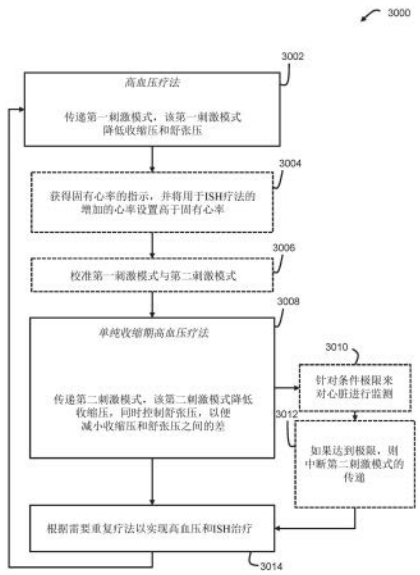
权利要求书3页 说明书71页 附图30页

(54)发明名称

用于控制血压的方法和系统

(57)摘要

公开了用于通过电刺激心脏来控制血压的方法和系统。实施例可以包括将第一刺激模式传递给患者心脏的至少一个心腔,该第一刺激模式降低患者的收缩压和舒张压两者(例如,用于治疗高血压),以及将第二刺激模式传递给患者心脏的至少一个心腔,该第二刺激模式降低患者的收缩压同时控制舒张压(例如,对舒张压产生最小效果或没有效果,或增加舒张压),以便减小收缩压和舒张压之间的差。在实施例中,第二刺激模式的目标血压降低可以通过调节心率以引起脉压降低的生理反应来实现。这种脉压降低(RPP)可以降低收缩压,同时对舒张压没有产生明显效果,从而提供对单纯收缩期高血压(ISH)的有效治疗。



CN 119403595 A

1. 一种用于控制血压的系统,所述系统包括:

刺激电路,所述刺激电路被配置为将刺激脉冲传递给患者的心脏的至少一个心腔;以及

至少一个控制器,所述至少一个控制器被配置为执行一个或更多个刺激模式的刺激脉冲到所述至少一个心腔的传递;

其中,在第一操作模式中,所述一个或更多个刺激模式中的第一刺激模式降低患者的收缩压和舒张压两者,并且

其中,在第二操作模式中,所述一个或更多个刺激模式中的第二刺激模式在控制舒张压的同时降低患者的收缩压,以便减小收缩压和舒张压之间的差。

2.根据权利要求1所述的系统,其中,所述第二刺激模式降低收缩压,同时对舒张压产生最小的效果或没有效果。

3.根据权利要求1所述的系统,其中,所述第二刺激模式降低收缩压,同时将对舒张压的效果限制到不防止实现治疗上有效的降低的脉压的水平。

4.根据权利要求1所述的系统,其中,所述第二刺激模式降低收缩压,同时实施舒张压的增加。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的系统,其中,所述至少一个控制器被配置为使用所述第一刺激模式治疗患者的高血压,或者使用所述第二刺激模式治疗患者的单纯收缩期高血压。

6.根据权利要求1或权利要求2所述的系统,其中,所述第二刺激模式将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时对舒张压产生最小效果或没有效果。

7.根据权利要求1或权利要求3所述的系统,其中,所述第二刺激模式将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时将对舒张压的效果限制在不防止实现治疗上有效的降低的脉压的水平。

8.根据权利要求1或权利要求4所述的系统,其中,所述第二刺激模式将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时增加舒张压。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的系统,其中,所述第二刺激模式将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激模式组合,以降低收缩压,同时控制舒张压,使得舒张压在较低允许值和较高允许值之间。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的系统,其中,所述第二刺激模式将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以控制收缩压和舒张压,使得所得脉压在较低允许值和较高允许值之间,和/或比初始脉压低预定量和/或预定百分比。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的系统,其中,所述第二刺激模式将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时将舒张压维持高于指定的最小值。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的系统,其中,所述至少一个控制器被配置为获得患者的固有心率的指示,并且其中,所述第二刺激模式将心率增加到高于所述固有心率。

13.根据权利要求12所述的系统,其中,所述至少一个控制器被配置为从心率传感器、基于群体的平均心率的固定值、表示不同群体的平均心率值的表或基于在患者中执行的先前心率测量的值中的至少一项获得所述固有心率的指示。

14.根据权利要求12或权利要求13所述的系统,其中,所述至少一个控制器被配置为在

传递所述第二刺激模式之前和/或期间获得所述固有心率的指示。

15.根据权利要求12至14中任一项所述的系统,还包括活动传感器,所述活动传感器被配置为检测患者的活动水平,其中,所述至少一个控制器被配置为基于从所述活动传感器接收到的活动水平信号来从所述固有心率的估计获得所述固有心率的指示。

16.根据权利要求1至11中任一项所述的系统,其中,所述至少一个控制器被配置为:

通过确定可归因于所述第一刺激模式的舒张压降低和/或收缩压降低来校准所述第一刺激模式与所述第二刺激模式;

通过在不同心率下主动刺激患者来确定在所述不同心率下的收缩压和舒张压增加;以及

基于所确定的舒张压降低和/或收缩压降低以及在所述不同心率下的收缩压和舒张压增加,设置所述第二刺激模式以提供期望的心率增加。

17.根据权利要求16所述的系统,其中,所述至少一个控制器被配置为通过首先找到舒张压高于固有心率的增加等于由所述第一刺激模式引起的舒张压的降低的心率,然后减去所述固有心率,来确定所述期望的心率增加。

18.根据权利要求16或权利要求17所述的系统,其中,所述至少一个控制器被配置为通过使用患者的现有收缩压数据通过以下方式计算对收缩压的预期的总体效果来确定所述期望的心率增加:

从由所述第一刺激模式产生的收缩压降低中减去由于预期的心率增加而导致的预期的收缩压增加,

确定对收缩压的预期的总体效果是否足够,以及

如果对收缩压的所述预期的的总体效果不够,则选择较低的心率增加以获得所述期望的心率增加。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的系统,还包括心动过速传感器,所述心动过速传感器被配置为在所述第二刺激模式期间针对心动过速对患者的心脏进行监测,并且当检测到心动过速时,向所述至少一个控制器发送信号,

其中所述至少一个控制器被配置为在接收到所述信号之后中断所述第二刺激模式。

20.根据权利要求1至11中任一项所述的系统,其中,所述至少一个控制器被配置为在传递所述第二刺激模式期间接收与要中断所述第二刺激模式的传递的心率条件相关联的数据,并且当满足所述心率条件时中断所述第二刺激模式的传递。

21.根据权利要求20所述的系统,其中,所述至少一个控制器被配置为基于测量的参数值自动地接收与所述心率条件相关联的所述数据。

22.根据权利要求20或权利要求21所述的系统,其中,与所述心率条件相关联的所述数据包括根据一天中的时间、患者活动水平或血压中的至少一项而确定的截止心率。

23.根据权利要求20至22中任一项所述的系统,其中,所述心率条件包括所述第二刺激模式在不同心率下的的不同水平。

24. 一种用于控制患者的血压的方法,所述方法利用与患者的心脏相关联的植入的心肌刺激器来实施,所述方法包括:

将第一刺激模式传递给患者的心脏的至少一个心腔,所述第一刺激模式降低患者的收缩压和舒张压两者,以及

将第二刺激模式传递给患者的心脏的至少一个心腔,所述第二刺激模式降低患者的收缩压,同时控制患者的舒张压,以便减小收缩压与舒张压之间的差。

25.根据权利要求24所述的方法,其中,所述第二刺激模式将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低患者的收缩压,同时对舒张压产生最小的效果或没有效果。

26.根据权利要求24所述的方法,其中,所述第二刺激模式将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时将对舒张压的效果限制在不防止实现治疗上有效的降低的脉压的水平。

27.根据权利要求24所述的方法,其中,所述第二刺激模式将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时增加舒张压。

用于控制血压的方法和系统

[0001] 本申请要求2022年6月1日提交的第63/365,668号美国临时申请的权益,该美国临时申请通过引用以其整体并入本文。

[0002] 本申请涉及下列申请,其全部通过引用以其整体并入本文:

(1)2021年3月18日提交的第17/205,114号美国申请(2021年11月11日公布的第US2021/0346702号美国公开),该美国申请是2019年2月15日提交的第16/276,958号美国申请(现为2021年4月6日发布的第10,967,188号美国专利)的继续申请,第16/276,958号美国申请是2017年12月22日提交的第15/851,787号美国申请(现为2019年4月9日发布的第10,252,061号美国专利)的继续申请,第15/851,787号美国申请是2016年12月8日提交的第15/372,603号美国申请(现为2018年1月30发布的第9,878,162号美国专利)的继续申请,第15/372,603号美国申请是2015年3月25日提交的第14/667,931号美国申请(现为2016年12月27日发布的第9,526,900号美国专利)的继续申请,第9,526,900号美国专利是2015年3月11日提交的第14/427,478号美国申请(现为2016年6月21日发布的第9,370,662号美国专利)的分案申请,第14/427,478号美国申请是2014年6月17日提交的国际申请第PCT/US2014/042777号的国家阶段,第PCT/US2014/042777号国际申请要求2013年12月19日提交的国际申请第PCT/US2013/076600号的优先权,国际申请第PCT/US2013/076600号要求2013年3月14日提交的第13/826,215号美国申请(现为2015年4月14日发布的第9,008,769号美国专利)的优先权,这些申请的前两个要求2012年12月21日提交的第61/740,977号美国临时申请的权益;以及

(2)2019年10月25日提交的第16/663,573号美国申请(2020年4月23日公布的第US2020/0121451号美国公开),其是2017年4月20日提交的第15/492,802号美国申请(现为2019年11月26日发布的第10,485,658号美国专利)的继续申请,第15/492,802号美国申请要求2016年4月22日提交的美国临时申请第62/326,215号的权益。

背景

[0003] 1. 领域

实施例涉及通过控制包括充盈和收缩的心脏功能治疗高血压的领域。通常,实施例可以允许改变(增加或减少)收缩压和/或舒张压,但是作为仅用于高血压的治疗,允许降低收缩压,同时具有降低、增加或不改变舒张压的效果的实施例可以具有治疗价值。例如,在舒张性低血压的特定情况下,舒张压的增加也可以具有治疗价值。特定实施例可以包括向心脏施加局灶性电刺激,控制心脏活动以降低收缩压,同时控制舒张压(例如,对舒张压产生最小的效果或没有效果,或增加舒张压)。收缩压的目标降低可以对患有单纯收缩期高血压(ISH)的患者特别有帮助。

[0004] 2. 相关技术的描述

例如,通常由于增加的活动(其通常升高血压)或大量失血(其倾向于引起血压降低)而发生血压的变化是已知的。然而,例如,由于身体的压力感受器反射(baroreflex),借以升高的或降低的血压通过反馈环路影响心脏功能和心血管系统的特征,血压通常被维持

在限定范围内。通过神经系统以及内分泌系统(例如,通过利尿钠肽)调节这样的反馈控制。在高血压患者个体中,虽然压力感受器反射行使职责,但是血压被维持在升高的水平上。其他因素或状况,诸如受损的心脏充盈、心室肥大和动脉硬化,也可以降低反馈控制系统的有效性,从而影响血压水平和/或其变化。

[0005] 高血压,或高血压症(例如,130/80 mmHg或更高的血压)是影响很多人的严重的健康问题。例如,居住在美国的大约7450万年龄20岁及以上的人患有高血压症。高血压可能导致这样的威胁生命的情况如中风、心脏病发作和/或充血性心力衰竭。大约有44.1%患有高血压症并处于现有的治疗的人对他们的高血压具有满意的控制。相应地,55.9%同样的人控制不佳。

[0006] 单纯收缩期高血压(ISH)是一种高血压的类型,其中收缩(高)压为130 mmHg或更高(如高血压的定义),但舒张(低)压为80 mmHg或更低。因此,ISH患者的特征在于脉压(PP)值(收缩压和舒张压之间的差)高于非ISH高血压患者。ISH是65岁以上人群中最常见的高血压形式。高脉压(如70 mmHg)是心血管疾病的独立危险因素;因此,期望将脉压维持在将降低这种风险的水平。目前,没有降低脉压的选择,因为现有的高血压疗法降低收缩压和舒张压两者,因此对脉压的影响有限。

[0007] 单纯舒张性低血压(Isolated Systolic Hypertension)是指舒张压低于60 mmHg而收缩压高于100 mmHg的病症。当舒张压低时,心脏灌注受损,是心力衰竭的独立危险因素。

[0008] 传统上,高血压的治疗包括药物治疗和生活方式改变。这两种类型的治疗对所有患者仅部分有效,甚至在用于ISH患者时效果更差。大多数高血压治疗方法降低收缩压和舒张压两者,但对于ISH患者,舒张压降低是不希望的,甚至可能是危险的。因此,需要降低收缩压同时控制对舒张压的效果的血压降低治疗。

概述

[0009] 实施例提供了用于控制血压的系统和方法,其对收缩压和舒张压具有不同的效果,特别是用于降低收缩压同时对舒张压产生最小的效果或没有效果,或者甚至降低收缩压同时增加舒张压。实施例可以通过调节心跳间(interbeat)和心跳内(intrabeat)间隔两者以引起脉压降低的生理反应来实现这种目标血压降低。这种脉压降低(RPP)可以降低收缩压,同时对舒张压没有产生明显效果,从而提供对单纯收缩期高血压(ISH)的有效治疗。如本文所用,对舒张压的“最小”效果意指处于不防止实现治疗上有效的降低的脉压的水平的影响。在一些情况下,舒张压可能已经低于目标压,并且收缩压的降低与舒张压的增加至高于最低推荐水平的结合可能是期望的。在其他情况下,可能期望显著降低收缩压并避免舒张压降低到低于舒张压的最佳水平(例如,70 mmHg)。在其他情况下,舒张压可能低于阈值(例如,60 mmHg),并且可能需要增加舒张压以降低心力衰竭的风险。在其他情况下,脉压可能高于指定阈值,并且可能需要收缩压和舒张压的变化的组合以将脉压降低到低于阈值。

[0010] 为了调节心跳间和心跳内间隔并提供RPP治疗,实施例可以通过例如使用起搏器设备电刺激心脏来实现目标血压降低。因此,实施例可以包括用于RPP疗法(用于治疗单纯收缩期高血压)和高血压疗法(用于影响收缩压和舒张压的治疗)两者的设置(provision)。

[0011] 该概述在下文的部分I中讨论了单纯收缩期高血压治疗的实施例、相关联的脉压

降低疗法、以及将单纯收缩期高血压治疗与其他形式的高血压治疗组合的系统、设备和方法。下文的部分II描述了其他形式的高血压治疗以及可以用于单纯收缩期高血压治疗和/或其他形式的高血压治疗的系统、设备和方法的实施例。

[0012] I.单纯收缩期高血压(ISH)治疗的实施例

实施例提供了一种用于控制血压的系统,其包括刺激电路和至少一个控制器。刺激电路可以被配置为将刺激脉冲递送到患者心脏的至少一个心腔。至少一个控制器可以被配置为执行一个或更多个刺激模式的刺激脉冲到至少一个心腔的传递。在第一操作模式中,一个或更多个刺激模式中的第一刺激模式可以降低患者的收缩压和舒张压两者。在第二操作模式中,一个或更多个刺激模式中的第二刺激模式可以在控制舒张压的同时降低患者的收缩压,以便减小收缩压与舒张压之间的差。

[0013] 在一方面,第二刺激模式可以降低收缩压,同时对舒张压产生最小的效果或没有效果。

[0014] 在一方面,第二刺激模式可以降低收缩压,同时将对舒张压的效果限制在不防止实现治疗上有效的降低的脉压的水平。

[0015] 在一方面,第二刺激模式可以降低患者的收缩压,同时实施舒张压的增加,如果认为患者的舒张压水平太低,这可能是有用的。

[0016] 在一方面,至少一个控制器可以被配置为使用第一刺激模式治疗患者的高血压,或者使用第二刺激模式治疗患者的单纯收缩期高血压。

[0017] 在另一方面,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时对舒张压产生最小的效果或没有效果。

[0018] 在另一方面,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时将对舒张压的效果限制在不防止实现治疗上有效的降低的脉压的水平。

[0019] 在另一方面,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合以在增加舒张压的同时降低收缩压。

[0020] 在又一方面,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时控制舒张压,使得舒张压在较低允许值和较高允许值之间。

[0021] 在另一方面,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合以控制收缩压和舒张压,使得所得脉压在较低允许值和较高允许值之间,和/或比初始(例如,固有)脉压低预定量和/或预定百分比。

[0022] 在另一方面,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时将舒张压维持到高于指定的最小值。

[0023] 在另一方面,至少一个控制器可以被配置为获得患者的固有心率的指示,并且其中第二刺激模式将心率增加到高于固有心率。

[0024] 在另一方面,至少一个控制器可以被配置为从心率传感器、基于群体的平均心率的固定值、表示不同群体的平均心率值的表、或基于在患者中执行的先前心率测量的值中的至少一项获得固有心率的指示。

[0025] 在另一方面,至少一个控制器可以被配置为在传递第二刺激模式之前和/或期间获得固有心率的指示。

[0026] 在另一方面,系统还可以包括活动传感器,其可以被配置为检测患者的活动水平。至少一个控制器可以被配置为基于从活动传感器接收的活动水平信号来从固有心率的估计获得固有心率的指示。

[0027] 在另一方面,至少一个控制器可以被配置为通过确定可归因于第一刺激模式的舒张压降低和/或收缩压降低来校准第一刺激模式与第二刺激模式;通过在不同心率下主动刺激患者来确定在不同心率下的收缩压和舒张压增加;以及基于所确定的舒张压降低和/或收缩压降低以及在不同心率下的收缩压和舒张压增加,设置第二刺激模式以提供期望的心率增加。

[0028] 在另一方面,至少一个控制器可以被配置为通过首先找到舒张压高于固有心率的增加等于由第一刺激模式引起的舒张压的降低的心率,然后减去固有心率,来确定期望的心率增加。

[0029] 在另一方面,至少一个控制器可以被配置为通过使用患者的现有收缩压数据通过以下方式计算对收缩压的预期总体效果来确定期望的心率增加:从由第一刺激模式产生的收缩压降低中减去由于预期的心率增加而导致的预期的收缩压增加;确定对收缩压的预期总体效果是否足够;以及如果对收缩压的预期总体效果不够,则选择较低的心率增加以获得期望的心率增加。

[0030] 在另一方面,该系统还可以包括心动过速传感器(tachyarrythmia sensor),其可以被配置为在第二刺激模式期间针对心动过速对患者的心脏进行监测,并且当检测到心动过速时,向至少一个控制器发送信号。至少一个控制器可以被配置为在接收到信号之后中断第二刺激模式。

[0031] 在另一个方面,至少一个控制器可以被配置为在传递第二刺激模式期间接收与要中断第二刺激模式的传递的心率条件相关联的数据,并且当满足心率条件时中断第二刺激模式的传递。

[0032] 在另一方面,至少一个控制器可以被配置为基于测量的参数值自动地接收与心率条件相关联的数据。

[0033] 在另一方面,与心率条件相关联的数据可以包括根据一天中的时间、患者活动水平或血压中的至少一项而确定的截止心率(cutoff heart rate)。

[0034] 在另一方面,心率条件可以包括第二刺激模式在不同心率下的不同水平。

[0035] 另一实施例提供了一种用与患者的心脏相关联的植入的心肌刺激器执行的用于控制患者的血压的方法。该方法可以包括将第一刺激模式传递给患者的心脏的至少一个心腔,该第一刺激模式降低患者的收缩压和舒张压两者,以及将第二刺激模式传递给向患者的心脏的至少一个心腔,该第二刺激模式降低患者的收缩压同时控制患者的舒张压,以减小收缩压和舒张压之间的差。

[0036] 在另一方面,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低患者的收缩压,同时对舒张压产生最小的效果或没有效果。

[0037] 在另一方面,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时将对舒张压的效果限制在不防止实现治疗上有效的降低的脉压的水平。

[0038] 在另一方面,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合以

降低收缩压同时增加舒张压。

[0039] II.高血压治疗的实施例

实施例将病灶的、电刺激施加到心脏,该刺激包括至少两种不同的刺激模式,每种模式被配置成将血压降低到不同的程度。心脏刺激可以基于患者的需要在刺激模式之间交替,例如,在24小时周期的一部分(例如,白天或其一部分)期间的一个程度的血压降低和24小时周期的另一部分(例如,夜间或其一部分)期间的另一不同程度的血压降低之间交替。作为另一个示例,心脏刺激可以在第一刺激模式和第二刺激模式之间交替,第一刺激模式在患者剧烈活动的周期期间提供第一程度的血压降低,第二刺激模式在患者轻度活动的周期期间提供第二不同程度的血压降低。

[0040] 取代或除了药学地治疗高血压,某些实施例机械地治疗高血压。在一些实施例中,电刺激器,如起搏器或具有脉冲发生器的其他类型的设备可以用于刺激患者的心脏,以降低血压。当按照一致的方式刺激心脏以便降低血压时,随着时间的推移,心血管系统可以适应刺激,且恢复到更高的血压。因此,在一些实施例中,刺激模式可以被配置为能够调节压力感受器反射,这样,减少或甚至避免心血管系统的适应性反应。

[0041] 一些实施例可以利用治疗停止或减少后出现的缓慢压力感受器反射反应。在这种情况下,血压水平可能需要很长时间才能恢复到治疗前的值,这允许以下实施例:治疗可以暂停或减少一段延长的时间,然后在血压水平达到治疗前的值之前在暂停或减少治疗的延长时间之前应用的治疗水平处恢复。

[0042] 在一些实施例中,电刺激器可用于刺激患者的心脏,以便在房室瓣膜关闭的同时,引发至少部分的心房收缩。与在心房收缩期间房室瓣膜被打开时相比,这样的心房收缩可使更少的血液注入到相应的心室内,这可以引起血压的几乎立即下降。

[0043] 在一些实施例中,电刺激器可用于刺激患者的心脏,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,从而提供心房的心房压力,其是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。这可能引起心房牵张的增加,从而通过荷尔蒙和/或神经元通路降低血压。该血压的降低可能需要一些时间来显示,且它的时间线将依赖于荷尔蒙和/或神经元通路。起因于心房收缩的心房压力可能达到起因于心房收缩的最大心房压力。心房的被动压力增加可能达到心房的最大被动压力增加。可替换地或另外,起因于心房的心房收缩的心房压力与心房的被动压力增加在时间上的重叠可以包括起因于心房收缩的最大心房压力与最大被动压力增加在时间上的重叠。在一些实施例中,上述最大值的重叠可以导致(起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的)合并的心房压力,其高于在没有刺激时的心房的心房压力。

[0044] 在一些实施例中,电刺激器可用于刺激患者的心脏,以便在单一心动周期内,在房室瓣关闭的同时,引发至少部分的心房收缩,和/或用于刺激患者的心脏,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,从而提供心房的心房压力,其是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。

[0045] 在治疗高血压中,一些实施例可以利用人造瓣膜。在某些医疗条件中,在房室(AV)瓣膜中的一个或更多个机能失常的情况下,可以通过人造的(假体的)瓣膜的植入取代瓣膜。这些人造瓣膜通常可被配置为根据心房和心室之间的压力差被动地打开和关闭,像天

生的瓣膜一样。被动的人造瓣膜基于它们的机械结构通常被分为三种类型:笼球型瓣、倾斜式碟瓣和双叶瓣。作为可替换项,一些实施例可以利用被配置为主动地打开和关闭的主动人造瓣膜。

[0046] 在一个方面中,实施例提供用于降低具有治疗前的血压的患者的血压的系统。系统可以包括用于利用刺激脉冲刺激患者的心脏的至少一个腔室的至少一个刺激电极。系统可以包括被配置为对心脏的至少腔室执行刺激脉冲的刺激模式的至少一个控制器。刺激模式可以包括第一刺激设置和不同于第一刺激设置的第二刺激设置。第一刺激设置和第二刺激设置中的至少一个可被配置为减少或防止心房驱血和/或被配置为控制心房压力和/或牵张。

[0047] 在一个方面中,实施例提供用于降低血压的系统。系统可以包括用于刺激患者的心脏的至少一个腔室的至少一个刺激电极。系统可以包括被配置为执行包括多个刺激脉冲的刺激模式的至少一个控制器。多个刺激脉冲中的至少一个刺激脉冲可以具有被配置为减少至少一个心室中的心房驱血的第一刺激设置。多个刺激脉冲中的至少一个刺激脉冲可以具有第二刺激设置,其被配置为降低对心房驱血的减少的压力感受器反射反应,使得刺激脉冲之间发生的血压值的增加限于预定值或值的范围。

[0048] 在另一个方面中,实施例提供用于降低具有治疗前的血压和治疗前的心室充盈体积的患者的血压的设备。设备可以包括被配置为将刺激脉冲传递给心房和心室中的至少一个的刺激电路。设备可以包括耦合至刺激电路和可选地也耦合至感测电路的处理器电路。

[0049] 在一些实施例中,设备的处理器电路可以被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,设备控制AV延迟,如本文使用的,该延迟可以被理解为在单一心跳中在心室兴奋和/或收缩和心房兴奋和/或收缩之间发生的延迟。另外,如本文使用的,系统或方法中的AV延迟可以被理解为,在一个心跳内,传递到心室的至少一个兴奋性刺激与下列项之一之间的时间延迟:心房兴奋的启动的感测;心房兴奋的预期启动的定时;以及到心房的至少一个兴奋性刺激的传递。

[0050] 可以通过将至少一个刺激脉冲传递给至少一个心房和至少一个心室两者来设置这种AV延迟。可选地,以比心脏的自然活动更高的速率执行这种刺激。例如,可以利用至少一个感测电极感测心脏中(例如,在没有传递刺激时的右心房中)的自然活动且相应地调整刺激脉冲传递速率来设置这样的速率。

[0051] 可选地,当心室兴奋开始的时间先于一个或更多个刺激脉冲传递给心房时,刺激脉冲到心脏的传递的时间被设定为使得在比下一个预期的心房兴奋的自然启动早的时间上,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。

[0052] 在一些实施例中,可以通过将至少一个刺激脉冲传递给一个或更多个心室而不是传递给心房设置AV延迟。在这样的情况中,可以感测心房中的一个或更多个的自然活动且可以以感测的心房活动速度为基础,将心室兴奋和/或收缩的定时设定为领先于它的自然的预期定时。

[0053] 在一些实施例中,处理器电路可以被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,刺激心室,以便引起心室兴奋在至少一个心房中的心房兴奋启动之前大约0毫秒(ms)和大约50 ms之间开始,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积和从治疗前的血压降低患者的血压。在这样的实施例中,可以感测心房兴奋,以便确定心房兴奋的启动。例如,处

理器电路可被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,在预期发生下一个心房兴奋之前大约0 ms和大约50 ms之间,将一个或更多个兴奋性脉冲传送给心室。可以已知或估计心房兴奋的启动和感测到心房兴奋的时刻之间的时间间隔,且该时间间隔用于计算心房兴奋的启动的定时。例如,如果已知或估计到在心房兴奋的启动之后5ms感测到心房兴奋,且在心房兴奋的启动之前20 ms刺激心室,那么将在下一个预期的心房兴奋的感测之前25 ms刺激心室。在其他实施例中,处理器电路可被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,刺激心房,以便引起心房兴奋在至少一个心室中的心室兴奋的启动之后大约0 ms和大约50 ms之间开始,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积和从治疗前的血压降低患者的血压。例如,处理器电路可被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,在将一个或更多个兴奋性脉冲提供给患者的心室之后大约0 ms和大约50 ms之间,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。在这样的实施例中,可以在没有依赖感测心房兴奋的情况下,设定起搏的时间。可选地,在这样的实施例中,感测心房兴奋,以便证实,在发生自然的兴奋之前,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。可选地,当固有的心房兴奋速率低于固有的心室兴奋速率时,将心房兴奋设置为在心室兴奋的启动之后大约0 ms和大约50 ms之间开始。

[0054] 在一些实施例中,例如,可以通过感测心房和心室压力的变化,利用超声感测室壁运动(例如,超声波心动描记术或心脏回声),利用本领域已知的植入的和/或外部传感器检测阻抗变化,或心脏瓣膜的打开和/或关闭,确定关于患者的腔室的电兴奋的机械收缩的定时。这样的传感器的示例包括压力传感器、阻抗传感器、超声传感器、和/或一个或更多个音频传感器和/或一个或更多个血流传感器。

[0055] 可以考虑关于患者的腔室的电兴奋的机械收缩的定时,且可以相应地配置处理器电路,使得,在将生成期望的收缩模式的定时中将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心脏。可以利用一个或更多个植入的传感器,以闭合环路模式执行这种传递,和/或例如,偶尔(例如,在设备的植入时和/或在检查期间)利用具有外部测量设备的接口执行。

[0056] 操作模式可以包括刺激心室,以便引起心室在至少一个心房的收缩的启动之前开始收缩。

[0057] 操作模式可以包括刺激心室,以便引起心室在至少一个心房的收缩的结束之前开始收缩,从而引起AV瓣膜在至少一个心房的至少部分收缩期间关闭。

[0058] 操作模式可以包括刺激心室,以便引起心室在至少一个心房的收缩的启动之后不到100 ms内开始收缩。

[0059] 可选地,要注意的是,确保心房收缩将在心室收缩达到峰值压力之前开始。即使在心室收缩将在心房收缩的启动之前开始的情况下,这都是可能的,因为心房收缩一般比心室收缩快。因此,可以选择下列设置之一:

[0060] a.操作模式可以包括刺激心室,以便引起心室在心房收缩期间但是在心房达到由于心房收缩而导致的它的最大压力之前的任何时间上开始收缩。

[0061] b.操作模式可以包括刺激心室,以便引起心室在心房收缩期间但是在心房达到由于心房收缩而导致的它的最大压力之后的任何时间上开始收缩。

[0062] c.操作模式可以包括以这样的定时刺激心室,即,将在基本上相同的时间上(例如,彼此不超过5 ms)开始心房和心室中的收缩。

[0063] d.操作模式可以包括刺激心室,以便引起心室以这样的定时开始收缩,即,在心室

接近或处于最大牵张时将出现心房收缩的峰值,因而引起心房壁室牵张的增加,其在以下相对于心室的等容期和快速射血期更详细地描述。

[0064] 操作模式可以包括刺激心室,以便引起心室在至少一个心房的收缩启动之前至少部分地收缩,从而引起AV瓣膜在至少一个心房的收缩的启动期间关闭。

[0065] 可选地,处理器电路可被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,在将一个或更多个兴奋性脉冲传递给患者的心室之后大约0 ms和大约50 ms之间,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。

[0066] 在另一个方面中,实施例提供用于降低具有治疗前的血压和治疗前的心室充盈体积的患者的血压的方法。方法可包括将来自刺激电路的刺激脉冲传递给心房和心室中的至少一个,和操作耦合至刺激电路的处理器电路,以便在操作模式中操作,在该操作模式中,刺激心室,以便引起心室兴奋在至少一个心房中的心房兴奋的启动之前大约0 ms和大约50 ms之间开始,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积和从治疗前的血压降低患者的血压。在这样的实施例中,可以感测心房兴奋,以便确定心房兴奋的启动。例如,方法可以包括在预期发生下一个心房兴奋之前大约0 ms和大约50 ms之间,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心室。心房兴奋的启动和感测到心房兴奋的时刻之间的时间间隔可以是已知的,且可被用于计算心房兴奋的启动的定时。例如,如果已知或估计到在心房兴奋的启动之后5 ms感测到心房兴奋,且在心房兴奋的启动之前20 ms刺激心室,那么将在下一个预期的心房兴奋的感测之前25 ms刺激心室。在其他实施例中,方法可以包括操作耦合至刺激电路的处理器电路,以便在操作模式中操作,在该操作模式中,刺激心房,以便引起心房兴奋在至少一个心室中的心室兴奋的启动之后大约0 ms和大约50 ms之间开始,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积和从治疗前的血压降低患者的血压。例如,方法可以包括在将一个或更多个兴奋性脉冲传递给患者的心室之后大约0 ms和大约50 ms之间,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。在这样的实施例中,可以在没有依赖感测心房兴奋的情况下,设定起搏的时间。可选地,这样的实施例包括感测心房兴奋,以便证实,在发生自然的兴奋之前,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。可选地,当固有的心房兴奋速率低于固有的心室兴奋速率时,将心房兴奋设置为在心室兴奋的启动之后大约0 ms和大约50 ms之间开始。

[0067] 在一些实施例中,可以利用,例如,超声波(例如,超声波心动描记术或心脏回声)或其他已知的手段评估关于患者的腔室的电兴奋的机械收缩的定时。可以考虑关于患者的腔室的电兴奋的机械收缩的定时,且可以选择一个或更多个兴奋性脉冲到心脏的传递的定时,以便生成期望的收缩模式。

[0068] 操作模式可以包括刺激心室,以便引起心室在至少一个心房的收缩的启动之前收缩。

[0069] 操作模式可以包括刺激心室,以便引起心室在至少一个心房的收缩的启动之前收缩,从而引起AV瓣膜在至少一个心房的至少部分收缩期间关闭。

[0070] 操作模式可以包括刺激心室,以便引起心室在至少一个心房的收缩的结束之前收缩,从而引起AV瓣膜在至少一个心房的收缩的启动期间关闭。

[0071] 可选地,方法包括在将一个或更多个兴奋性脉冲传递给患者的心室之后大约0 ms和大约50 ms之间,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。

[0072] 在另一个方面中,实施例提供用于降低具有治疗前的血压和治疗前的心室充盈体积的患者的血压的设备。设备可以包括被配置为将刺激脉冲传递给患者心脏的至少一个心腔的刺激电路。设备可以包括耦合至刺激电路的处理器电路。处理器电路可以被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,刺激至少一个心腔,以便引起在当与心房相关的房室瓣关闭时的时间上发生心房收缩的大约40%和心房收缩的大约100%之间的心房收缩,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积和从治疗前的血压降低患者的血压。例如,通过在AV瓣膜的关闭之前大约60 ms或更少时间引起心房开始收缩可以实现这点。可选地,可以以来自外部传感器的数据为基础和/或作为利用一个或更多个植入的传感器的闭合环路定期地(例如,在植入时)设置这个定时。

[0073] 在另一个方面中,实施例提供用于降低具有治疗前的血压和治疗前的心室充盈体积的患者的血压的设备。设备可以包括被配置为将刺激脉冲传递给至少一个心腔的刺激电路。设备可以包括耦合至刺激电路的处理器电路。处理器电路可以被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,使至少一个心腔起搏,以便引起在心室收缩期间发生大约50%至大约95%的心房收缩,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积和从治疗前的血压降低患者的血压。例如,通过在心室收缩的开始之前大约50 ms至5 ms引起心房开始收缩可以实现这点。可选地,可以根据AV瓣膜的关闭的定时设置心室收缩的开始的定时。可选地,可以以来自外部传感器的数据为基础和/或作为利用一个或更多个植入的传感器的闭合环路定期地(例如,在植入时)设置这个定时。

[0074] 在另一个方面中,实施例提供利用与患者的心脏相关的植入式心肌刺激器实施的方法,该方法用于治疗患者的血压紊乱,患者具有治疗前的血压。方法可以包括刺激心脏,以便引起它的心房收缩,同时与心房相关的心脏瓣膜是关闭的,这样,收缩使心房扩张,且扩张心房导致从治疗前的血压降低患者的血压。例如,这可以通过引起心房在当心室中的压力是最大时的时间点收缩使得心房收缩的作用力将使心房压力和心房牵张增加到由相关的心室的收缩引起的最大的被动的压力和牵张之上来实现。在这种情况下,心房的最大收缩的定时应该与心室的等容期或在快速射血期期间的结束一致。可选地,可以以来自外部传感器的数据为基础和/或作为利用一个或更多个植入的传感器的闭合环路定期地(例如,在植入时)设置这个定时。

[0075] 在另一个方面中,实施例提供用于通过控制心房压力和心房牵张降低患者的血压的系统。系统可以包括被配置为将刺激脉冲传递给患者心脏的至少一个心腔的刺激电路,和被配置为执行刺激脉冲的一个或更多个刺激模式到至少一个心腔的传递的至少一个控制器。刺激脉冲中的至少一个可以刺激心脏,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,使得起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力,以及这样,患者的血压被降低。

[0076] 起因于刺激的心房的心房压力可以引起心房的增加的心房牵张,这通过荷尔蒙和/或神经通路降低血压。

[0077] 起因于心房收缩的心房压力可能达到起因于心房收缩的最大心房压力。心房的被动压力增加可能达到心房的最大被动压力增加。可替代地或另外,起因于心房的心房收缩的心房压力与心房的被动压力增加在时间上的重叠可以包括起因于心房收缩的最大心房

压力和最大被动压力增加在时间上的重叠。在一些实施例中,上述最大值的重叠可以导致(起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的)合并的心房压力,其高于在没有刺激时的心房的心房压力。

[0078] 刺激脉冲中的至少一个可以包括刺激心脏的心房。刺激脉冲中的至少一个可以包括刺激心脏的心室。刺激脉冲中的至少一个也可以包括可选地以基本上相等的速率使心房和心室起搏,或者以高于心室起搏的速率的速率使心房起搏。

[0079] 刺激脉冲中的至少一个可以包括刺激心房,例如或者通过在单一心动周期期间刺激心房两次或者通过在单一心动周期期间刺激心房一次,使得心房在单一心动周期期间收缩两次。

[0080] 可选地,刺激脉冲中的至少一个可包括刺激心房,使得心房在单一心动周期期间仅收缩一次。

[0081] 刺激脉冲中的至少一个还可包括刺激心脏,使得减少或防止心房驱血。

[0082] 一个或更多个刺激模式还可包括刺激心脏,使得减少或防止心房驱血。刺激模式中的至少一个可以包括在多个心跳刺激心脏,其中,刺激脉冲中的至少一些刺激心脏,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,使得起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力,以及其中,刺激脉冲中的至少一些被配置为减少或防止心房驱血。

[0083] 可以提供一种刺激脉冲,使得在单一心跳中减少或防止心房驱血并且起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,这样,起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。

[0084] 至少一个刺激模式可以包括至少一个刺激脉冲,该至少一个刺激脉冲被设置为在单一心跳中使第一心房收缩在房室瓣打开时开始且在房室瓣关闭之后结束,并且被设置为引起第二心房收缩,其中,起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,使得起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。可以感测第一心房收缩且可以使第二心房收缩起搏。可替代地,可以使第一心房收缩和第二心房收缩起搏。

[0085] 可替代地,至少一个刺激模式可以包括至少一个刺激脉冲,该至少一个刺激脉冲被设置为在单一心跳中使第一心房收缩在房室瓣打开时开始且在房室瓣关闭之前结束,并且引起第二心房收缩,其中,起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,使得起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。可以感测第一心房收缩且可以使第二心房收缩起搏。可替代地,可以使第一心房收缩和第二心房收缩起搏。

[0086] 一个或更多个刺激模式可以包括在具有以下不同比率的多个刺激模式之间交替:(1)第一刺激脉冲,该第一刺激脉冲刺激心脏,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,这样,起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力;以及(2)第二刺激脉冲,该第二刺激脉冲刺激心脏,这样,减少或防止心房驱血。可选地,一个或更多个

刺激模式可以包括至少一个刺激脉冲,其被配置为减少或防止心房驱血并刺激心脏,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,使得起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力,两个均在单一心动周期中。

[0087] 一个或更多个刺激模式可以包括在具有以下不同比率的多个刺激模式之间交替:(1)第一刺激脉冲,其刺激心脏使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,使得起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力;以及(2)第二刺激脉冲,其并不提供在时间上重叠于心房的被动压力增加的起因于心房的心房收缩的心房压力。

[0088] 至少一个刺激脉冲可以包括使心脏的心房和心脏的心室中的至少一个起搏,使得兴奋的相对定时对应于大约2 ms的房室延迟。

[0089] 至少一个刺激脉冲可以包括使心脏的心房和心脏的心室中的至少一个起搏,使得兴奋的相对定时对应于大约30 ms和大约0 ms之间或甚至在10 ms和0 ms之间的房室延迟。

[0090] 在另一个方面中,实施例提供用于通过控制心房压力和心房牵张降低患者的血压的方法。可以利用与患者的心脏相关的植入式心肌刺激器实施方法。方法可以包括刺激心脏,以便提供起因于心房收缩的心房压力,该心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,使得起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的重叠引起心房压力,其是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于将没有刺激的心房的心房压力,以及这样,降低患者的血压。

[0091] 起因于刺激的心房的心房压力可以引起心房的增加的心房牵张,其通过荷尔蒙或神经元通路降低血压。

[0092] 起因于心房收缩的心房压力可能达到起因于心房收缩的最大心房压力。心房的被动压力增加可能达到心房的最大被动压力增加。可替代地或另外,起因于心房的心房收缩的心房压力与心房的被动压力增加在时间上的重叠可以包括起因于心房收缩的最大心房压力和最大被动压力增加在时间上的重叠。在一些实施例中,上述最大值的重叠可以导致(起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的)合并的心房压力,其高于在没有刺激时的心房的心房压力。因此,方法可以包括刺激心脏,使得起因于心房的心房收缩的心房压力的最大值在时间上重叠于心房的最大被动压力增加。

[0093] 方法可以包括刺激心脏的心房。另外或可替换地,方法可以包括刺激心脏的心室。方法也可以包括以基本上相等的速率使心房和心室起搏,或者以高于心室起搏或收缩的速率的速率使心房起搏。

[0094] 方法还可以包括刺激心房,例如或者通过在单一心动周期期间刺激心房两次或者通过在在单一心动周期期间刺激心房一次,使得心房在单一心动周期期间收缩两次。

[0095] 可选地,方法可以包括刺激心房,使得心房在单一心动周期期间仅收缩一次。

[0096] 方法也可以包括刺激心脏,使得心房驱血被减少或防止。刺激心脏可以包括在多个心跳处将刺激模式传递给心脏,其中,在刺激模式中的刺激脉冲中的至少一些刺激心脏,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,这样,起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力,以及其中,刺激脉冲中的至少一些被配置为减少或防止

心房驱血。可以提供一种刺激脉冲,使得在单一心跳中心房驱血被减少或防止并且起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,这样,起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。

[0097] 刺激心脏可以包括传递至少一个刺激脉冲,该至少一个刺激脉冲被设置为在单一心跳内使第一心房收缩在房室瓣打开时开始且在房室瓣关闭之后结束,并且被设置为引起第二心房收缩,其中,起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,这样,起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。可以感测第一心房收缩且可以使第二心房收缩起搏。可替代地,可以使第一心房收缩和第二心房收缩起搏。

[0098] 可替代地,刺激心脏可以包括传递至少一个刺激脉冲,该至少一个刺激脉冲被设置为在单一心跳内使第一心房收缩在房室瓣打开时开始且在房室瓣关闭之前结束,并且被设置为引起第二心房收缩,其中,起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,使得起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。可以感测第一心房收缩且可以使第二心房收缩起搏。可替代地,可以使第一心房收缩和第二心房收缩起搏。

[0099] 方法还可以包括在具有以下项的不同比率的多个刺激模式之间交替:(1)第一刺激脉冲,该第一刺激脉冲刺激心脏,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,这样,起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力;以及(2)第二刺激脉冲,该第二刺激脉冲刺激心脏,这样,减少或防止心房驱血。可选地,一个或更多个刺激模式可以包括至少一个刺激脉冲,其被配置为减少或防止心房驱血并刺激心脏,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,使得起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力,两个均在单一心动周期中。

[0100] 方法还可以包括在具有以下项的不同比率的多个刺激模式之间交替:(1)第一刺激脉冲,其刺激心脏使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,使得起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力;以及(2)第二刺激脉冲,其并不提供在时间上重叠于心房的被动压力增加的起因于心房的心房收缩的心房压力。

[0101] 方法还可以包括使心脏的心房和心脏的心室中的至少一个起搏,使得兴奋的相对定时对应于大约2 ms的房室延迟。

[0102] 方法还可以包括使心脏的心房和心脏的心室中的至少一个起搏,使得兴奋的相对定时对应于大约30 ms和大约0 ms之间的房室延迟。

[0103] 在另一个方面中,实施例提供用于降低患者的血压的方法,该方法可利用与患者的心脏相关的植入式心肌刺激器被实施。方法可以包括将刺激脉冲的一个或更多个刺激模式传递给患者的心脏的至少一个心腔。刺激脉冲的至少一个可以具有第一刺激设置,且刺激脉冲的至少一个可以具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置。第一刺激设置和第二刺激设置中的至少一个可被配置为减少或防止心房驱血。具有被配置为减少或防止心房驱血

的刺激设置的刺激脉冲可基于需要被传递。

[0104] 基于需要的刺激脉冲的传递可以包括以下项中的一个或更多个：

a.将治疗限制到需要的时间,例如,将被配置为减少或防止心房驱血的刺激设置的传递限制至当患者的已知或期望的血压为异常高时的时间。这个可以包括利用一个或更多个血压相关参数的实时反馈测量或以从相同患者采取的之前测量为基础的需要的期望模式。例如,在一些患者中,BP可以每天24小时都是高的,然而其他的患者可能仅在24-小时周期的一部分期间(如,白天或夜晚)经历高的BP。

[0105] b.当需要高BP时阻止治疗,例如,阻止被配置为减少或防止心房驱血的刺激设置的传递,在这样的时期,BP的增加可以是健康的且因此是期望的情况。例如,已知,当一个人活动时BP增加且当减少活动时BP再次减少(如,当锻炼或执行与BP的增加自然地相关的身体任务时)。

[0106] 具有被配置为减少或防止心房驱血的刺激设置的刺激脉冲可以仅在24-小时周期的一部分期间提供,该24-小时周期的一部分可以是晚上或它的一部分,或可以是白天或它的一部分。

[0107] 具有被配置为减少或防止心房驱血的刺激设置的刺激脉冲可以仅在心率低于预定义的阈值时被提供。预定义的阈值可以是诸如90 bpm的绝对值。预定义的阈值可以被设置在相对于患者的平均心率的数值处。例如,预定义的阈值可以是高于平均心率30次心跳和在第80%的心率之上中的至少一个。

[0108] 具有被配置为减少或防止心房驱血的刺激设置的刺激脉冲可以仅在患者处于休息时或在低于预定义的阈值的活动水平时被提供。方法还可以包括通过感测动作、姿势、呼吸速率和心率中的至少一个来确定患者是否处于休息或处于低于预定义的阈值的活动水平。

[0109] 可选地,当患者的活动是低时,患者可以被认为“处于休息中”或“处于低活动水平中”。例如,只要心率不超过预定义的阈值或仅感测到低的活动(例如,其特征在于轻微的和/或慢动作和/或姿势改变的低速率和/或呼吸没有明显的增加等),患者可以被认为“处于休息中”或“处于低活动水平中”。例如,如当阅读或说话时的坐着的活动或在家里或在办公室内的运动可以被认为是足够低的活动水平以允许具有被配置为减少或防止心房驱血的刺激设置的刺激脉冲的传递。

[0110] 可以基于测量的血压参数选择一个或更多个刺激模式。方法还可包括当感测到压力感受器反射时,改变一个或更多个刺激模式。

[0111] 在另一个方面中,实施例提供了用于降低患者的血压的系统,该系统包括被配置为将刺激脉冲的一个或更多个刺激模式传递给患者心脏的至少一个心腔的刺激电路,和被配置为执行刺激脉冲的一个或更多个刺激模式到至少一个心腔的传递的至少一个控制器。刺激脉冲的至少一个可以具有第一刺激设置,且刺激脉冲的至少一个可以具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置。第一刺激设置和第二刺激设置中的至少一个可被配置为减少或防止心房驱血。具有被配置为减少或防止心房驱血的刺激设置的刺激脉冲可基于需要被传递。

[0112] 至少一个控制器可以被配置为仅在24-小时周期的一部分期间传递具有被配置为减少或防止心房驱血的刺激设置的刺激脉冲。24-小时周期的一部分可以是晚上或它的一

部分,或者可以是白天或它的一部分。

[0113] 至少一个控制器可以被配置为仅在心率低于预定义阈值时传递具有被配置为减少或防止心房驱血的刺激设置的刺激脉冲。预定义的阈值可以是诸如90 bpm的绝对值。预定义的阈值可以被设置在相对于患者的平均心率的数值处。例如,预定义的阈值可以是高于平均心率30次心跳和在第80%的心率之上中的至少一个。

[0114] 至少一个控制器可以被配置为仅在患者处于休息时或处于低活动水平时传递具有被配置为减少或防止心房驱血的刺激设置的刺激脉冲。系统可以被配置用于通过感测动作、姿势、呼吸速率和心率中的至少一个来确定患者是否处于休息或处于低活动水平。

[0115] 至少一个控制器可以被配置为基于测量的血压参数选择一个或更多个刺激模式。至少一个控制器可以被配置为当感测到压力感受器反射时改变一个或更多个刺激模式。

[0116] 在另一个方面中,实施例可以提供用于调整用于控制血压的系统中的脉冲设置的方法。方法可以包括在至少一个心动周期期间接收与患者的心脏的心房有关的心房压力数据。心房压力数据可以起因于系统的传递至心脏的具有第一脉冲设置的刺激脉冲。方法还可以包括分析心房压力数据和根据分析提供调整的第二脉冲设置,调整的第二脉冲设置不同于第一脉冲设置。分析可以包括分析心房压力数据,以便估计起因于心房收缩的心房压力和心房的被动压力增加之间的时间上的重叠。分析还可以包括分析心房压力数据,以便估计起因于心房收缩的最大心房压力和心房的最大被动压力增加之间的时间上的重叠。分析可以包括分析心房压力数据,以便将在传递刺激脉冲的心动周期中达到的第一心房压力(或最大心房压力)与没有刺激的心房的第二心房压力进行比较。分析也可以包括绘制心房压力数据和/或数学上地分析心房压力数据。

[0117] 在另一个方面中,实施例可以提供用于降低血压的系统。系统可以包括用于提供有关在心脏的至少一个心动周期期间心房中压力变化的信息的装置、用于产生刺激脉冲的装置以及用于将刺激脉冲应用到至少一个心腔的装置。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为产生刺激脉冲以便根据有关心房中的压力变化的信息,在单一心动周期中控制相对于心室收缩的定时的心房收缩的定时。

[0118] 有关心房中压力变化的信息可以包括有关心房收缩的发生的信息和/或有关心室收缩的发生的信息。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置用于对至少一个心动周期产生:用于产生心房收缩的至少一个心房刺激脉冲;和/或用于产生心室收缩的至少一个心室刺激脉冲。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为:用于在有关心房收缩的发生的信息和/或有关心室收缩的发生的信息的基础上,在与心房收缩的发生和/或心室收缩的发生的定时关系中产生至少一个心房刺激脉冲;和/或用于在有关心室收缩的发生的信息和/或有关心房收缩的发生的信息的基础上,在与心室收缩的发生和/或心房收缩的发生的定时关系中产生至少一个心室刺激脉冲。有关心房收缩的发生的信息可以包括有关心动周期的自然刺激模式中的P波模式的发生的信息。有关心室收缩的发生的信息可以包括有关心动周期的自然刺激模式中的QRS波群的发生的信息。

[0119] 在另一个方面中,实施例可以提供用于降低血压的系统。系统可以包括用于提供有关一个或更多个心脏活动事件的定时的信息的装置、用于产生刺激脉冲的装置以及用于将刺激脉冲应用到至少一个心腔的装置。有关一个或更多个心脏活动事件的定时的信息可以包括以下项中的至少一项:心房的心房收缩的发生、心室的心室收缩的发生、房室瓣的打

开、房室瓣的关闭、心房的电活动、心室的电活动、血流、心房的心房压力、心房的心房压力的变化和心率。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为产生刺激脉冲以便基于信息设置相对于心室收缩的心房收缩的定时。

[0120] 相对于心室收缩的心房收缩的定时可对应于在大约30 ms至大约0 ms的范围内的AV延迟。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为产生刺激脉冲,以便:在心室兴奋发生之前的大约30 ms至大约0 ms的范围内向心房提供兴奋性刺激;在心房兴奋发生之后的大约30 ms至大约0 ms的范围内向心室提供兴奋性刺激;和/或向心房提供兴奋性刺激,然后在大约30 ms至大约0 ms的范围内之后向心室提供兴奋性刺激。

[0121] 有关一个或更多个心脏活动事件的定时的信息可以包括有关在单一心动周期中的两个或更多心脏活动事件之间的定时的信息。

[0122] 用于产生刺激脉冲的装置可以被布置用于对至少一个心动周期产生:用于产生心房收缩的至少一个心房刺激脉冲;和/或用于产生心室收缩的至少一个心室刺激脉冲。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为:用于在有关心房收缩的发生的信息和/或有关心室收缩的发生的信息的基础上,在与心房收缩的发生和/或心室收缩的发生的定时关系中产生至少一个心房刺激脉冲;和/或用于在有关心室收缩的发生的信息和/或有关心房收缩的发生的信息的基础上,在与心室收缩的发生和/或心房收缩的发生的定时关系中产生至少一个心室刺激脉冲。有关心房收缩的发生的信息可以包括有关心动周期的自然刺激模式中的P波模式的发生的信息。有关心室收缩的发生的信息可以包括有关心动周期的自然刺激模式中的QRS波群的发生的信息。

[0123] 在另一个方面中,实施例提供用于通过控制心房压力和心房牵张降低患者的血压的另一个方法。可以利用与患者的心脏相关的植入式心肌刺激器实施方法。方法可以包括将刺激脉冲的一个或更多个刺激模式传递给至少一个心腔,其中,刺激脉冲中的至少一个具有第一刺激设置和刺激脉冲中的至少一个具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置,第一刺激设置和第二刺激设置中的至少一个被配置为使心房收缩,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加;以及通过起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的重叠来提供心房的心房压力,其是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合且高于在没有刺激时的心房的心房压力,从而引起心房的增加的心房牵张,其通过荷尔蒙或神经元通路降低血压。可选地,第一刺激设置和第二刺激设置中的至少一个可以被配置为使心房收缩,使得起因于心房收缩的最大心房压力在时间上重叠于心房的最大被动压力增加,以及方法可以包括通过起因于心房收缩的最大心房压力和最大被动压力增加的重叠来提供心房的心房压力,其高于在没有刺激时的心房的心房压力,从而引起心房的增加的心房牵张,其通过荷尔蒙或神经元通路降低血压。

[0124] 在另一个方面中,实施例提供用于通过控制心房压力和心房牵张降低患者的血压的系统。系统可以包括被配置为将刺激脉冲的一个或更多个刺激模式传递给至少一个心腔的刺激电路,和被配置为执行刺激脉冲的一个或更多个刺激模式到至少一个心腔的传递的至少一个控制器。刺激脉冲的至少一个可以具有第一刺激设置,且刺激脉冲的至少一个可以具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置。第一刺激设置和第二刺激设置中的至少一个可以被配置为使心脏的心房收缩,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,从而提供心房的心房压力,其是起因于心房收缩的心房压力和被动

压力增加的组合且高于在没有刺激时的心房的心房压力,从而引起心房的增加的心房牵张,其通过荷尔蒙或神经元通路降低血压。可选地,第一刺激设置和第二刺激设置中的至少一个可以被配置为使心脏的心房收缩,使得起因于心房收缩的最大心房压力在时间上重叠于心房中的最大被动压力增加,从而提供心房的心房压力,其高于在没有刺激时的心房的心房压力,并且引起心房的增加的心房牵张,其通过荷尔蒙或神经元通路降低血压。

[0125] 在另一个方面中,实施例提供用于通过控制心房压力和心房牵张治疗患者的血压紊乱的方法。可以利用与患者的心脏相关的植入式心肌刺激器实施方法,患者具有治疗前的血压。方法可以包括刺激心脏以便使它的心房收缩,同时与心房相关的心脏瓣膜是关闭的,这样,收缩使心房扩张,且扩张心房导致从治疗前的血压降低患者的血压,优选地通过在当心室中的压力是最大时的时间点引起心房收缩,使得心房收缩的作用力将心房压力和牵张增加到高于由心室的收缩引起的最大的被动的压力和牵张。

[0126] 在另一个方面中,实施例提供用于降低血压的系统。系统可以包括至少一个刺激电极,其用于利用包括至少一个刺激脉冲的刺激模式刺激患者的心脏的至少一个腔室。系统可以包括被配置为接收与患者的血压相关的输入和基于所述血压调整刺激模式的至少一个控制器。例如,输入可以包括接收由一个或更多个传感器(植入的或外部的)感测的数据和/或接收由用户提供的数据。例如,在植入和/或周期检查期间,用户可以提供关于测量的血压的数据。可选地,系统包括用于通过有线的和/或无线的通信从测量传感器和/或用户接口接收这种输入的输入端口。输入可以包括与血压(BP)或BP的变化相关的数据,其可以作为收缩BP(SysBP)、舒张BP、平均动脉BP和/或任何其他相关的BP参数来测量。例如,至少一个传感器可以感测一个或更多个心腔中的压力或压力变化和基于压力或压力变化调整刺激模式。在另一个实施例中,传感器可以感测多于一个腔室中的压力和基于两个腔室的压力波形之间的关系调整刺激。

[0127] 控制器可以被配置为通过执行调整过程来调整刺激模式,调整过程包括调整至少一个刺激脉冲中的至少一个的第一刺激设置的参数。

[0128] 第一刺激设置可以被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血。

[0129] 参数可以包括AV延迟的调整。例如,自然的AV延迟可能处于在心房兴奋的启动和心室兴奋的启动之间的120至200 ms的范围内,无论是自然地发生的(即,没有传递给心脏刺激)还是通过设置刺激到心房和心室中的一个或更多个的传递的定时发生的。可选地,调整AV延迟意味着将它从正常的AV延迟(例如,120 ms)调整到较短的AV延迟(例如,从心房兴奋的启动至心室兴奋的启动的0至70 ms;或其中在心房兴奋之前发生心室兴奋的0至-50 ms的AV延迟)。在实施例中,选择具有在-50 ms至70 ms、优选地-40 ms至60 ms、更优选地-50 ms至0或0至70 ms、优选地大于0至70 ms之间的AV延迟的刺激设置,以便减少或防止心房驱血。

[0130] 被配置为减少心房驱血的刺激模式可以被配置为在从电流到心脏的应用大约3秒内,引起至少预定的量的血压的降低,并将血压的降低维持至少1分钟的时间间隔。例如,可以基于与一个或更多个感测到的BP参数相关的反馈选择和/或调整刺激模式。

[0131] 时间间隔可以是至少5分钟。

[0132] 血压降低的预定的量可以是8 mmHg或更多。

[0133] 血压降低的预定的量可以是患者的治疗前的血压的至少4%。

[0134] 在时间间隔期间,患者的血压可能不会超过预定的平均值的预定的程度以上。预定的程度可能是大约8 mmHg或更少的差异。在一些实施例中,患者的血压对于某些心跳可能超过预定的平均值,但是患者的平均血压可能不会超过预定的平均值。

[0135] 控制器可以被配置为执行多个刺激模式,且为每一个刺激模式,接收与刺激期间患者的血压相关的相应的输入数据。控制器可以被配置为为多个刺激模式中的每一个计算与输入数据相关的至少一个血压变化参数。控制器可以被配置为根据血压变化参数调整刺激模式。

[0136] 控制器可以被配置为将刺激模式调整为具有最好的血压变化参数的刺激模式。

[0137] 如本文详述的,最好的血压变化参数可能是显示最低的压力感受器反射程度,或最低的适应性程度或速率的血压变化参数。

[0138] 如本文详述的,最好的血压变化参数可能是显示在预定的范围内的压力感受器反射或适应性程度的血压变化参数。

[0139] 多个刺激模式中的至少两个刺激模式各自可以包括至少一个刺激脉冲,其具有被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的刺激设置。至少两个刺激模式可以通过按次序提供至少一个刺激脉冲的次数或时间长度彼此不同。

[0140] 多个刺激模式可以通过系统被配置为引起序列中的预定的AV延迟的次数或时间长度而不同。

[0141] 多个刺激模式中的至少两个刺激模式可通过至少两个刺激模式中的每一个内包括的一个或更多个刺激设置彼此不同。

[0142] 多个刺激模式可以包括第一刺激模式和在第一刺激模式之后执行的第二刺激模式。第二刺激模式可具有至少一个刺激设置,其基于利用与第一刺激模式的输入数据相关的血压变化参数的算法而被设置。

[0143] 系统可以包括用于提供与患者的血压相关的输入数据的血压传感器。

[0144] 血压传感器可以是可植入的。

[0145] 血压传感器和控制器可被配置为至少部分地作为闭合环路操作。

[0146] 在另一个方面中,实施例提供用于降低血压的系统。系统可以包括用于利用刺激脉冲刺激患者的心脏的至少一个腔室的至少一个刺激电极。系统可以包括控制器。控制器可以被配置为提供包括被配置为在第一时间间隔内减少或防止至少一个心室的心房驱血的至少一个刺激设置的第一刺激模式,并在所述第一时间间隔期间接收与患者的血压相关的第一输入数据。控制器可以被配置为计算与第一输入数据相关的至少一个血压变化参数。控制器可以被配置为调整第二刺激模式的至少一个参数,其包括被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血的第二刺激设置。第二刺激设置可能以至少一个血压变化参数为基础。控制器可以被配置为在第二时间间隔内提供第二刺激模式。

[0147] 在另一个方面中,实施例可以提供用于降低血压的系统。系统可以包括用于利用刺激脉冲刺激患者的心脏的至少一个腔室的至少一个刺激电极。系统可以包括被配置为执行刺激模式的至少一个控制器,刺激模式包括被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血的至少一个刺激设置。可以选择刺激模式,以便引起血压从初始压力值到降低的压力值的立即降低和将休息时患者的平均血压维持低于初始压力至少8 mmHg。

[0148] 可以将降低的血压值维持至少1分钟的时间间隔。

[0149] 在另一个方面中,实施例提供用于降低血压的成套工具(kit)。成套工具可以包括用于设置降低血压的刺激模式的至少一个设备。设备可以包括至少一个刺激电极。设备可以包括用于设置可调节的刺激模式的控制器和以与患者的血压相关的输入为基础,用于调整刺激模式的一组指令。

[0150] 在另一个方面中,实施例提供用于降低血压的系统。系统可以包括用于刺激患者的心脏的至少一个腔室的至少一个刺激电极。系统可以包括被配置为执行刺激模式的至少一个控制器,刺激模式包括具有被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血的至少一个刺激设置的至少一个刺激脉冲。可以配置至少一个刺激设置,使得最大的心房牵张在大约等于或低于当没有接收刺激时的相同的心脏的最大的心房牵张的值。

[0151] 在本文描述的任何实施例中,如本领域已知的,可以测量、计算、和/或估计心房牵张。已知,心房收缩影响心房压力和心房牵张。心房的压力和牵张取决于心房的体积,心房的体积取决于心房中的血量和由肌肉收缩产生的作用力。在健康的心脏中,随着心房收缩,心房压力增加。当心房收缩停止时心房压力下降且血液从心房流出以充盈心室。然后,当心室收缩时,AV瓣膜关闭且心房开始再次充盈,因为没有阻止从静脉系统到心房的血液流动的瓣膜。在心室中产生的压力通过各种机制也使心房压力增加,其中的一个涉及AV瓣膜至心房内的膨胀。针对关闭的AV瓣膜发生的心房压力的增加也将使涉及心房体积和心房压力的心房牵张增加。当AV瓣膜关闭时,由于关闭的瓣膜阻止体积的减少,心房的收缩使心房压力和心房牵张两者均增加。心房中的牵张的增加刺激在心房壁室中出现的压力感受器(也称之为牵张感受器)。这些压力感受器涉及血压的荷尔蒙和/或神经元减少。因此,在一些实施例中,心房牵张确定可以包括测量心房压力。在一些实施例中,心房牵张确定可以包括测量或估计心房的尺寸(例如,直径、大小、或周长)。在某些情况下,当每心动周期发生单一心房收缩时,心房中血量被期望为大于当在单一心动周期期间心房收缩两次时的血量。因此,如果每心动周期执行一次心房收缩且心房收缩完全针对关闭的瓣膜,则心房压力和/或心房牵张可以高于在当每周期心房收缩两次时的情况中的心房压力和/或心房牵张。然而,当心房仅针对关闭的瓣膜收缩时,也没有心房驱血,在某些实施例中,可以在针对心房压力(和心房牵张)和心房驱血设置的值之间取得平衡(每心动周期和/或每起搏模式)。

[0152] 至少一个刺激设置可以被配置为引起心房在AV瓣膜打开时处于最大的收缩。

[0153] 至少一个刺激设置可以被配置为改变至少一个心房收缩的机制,这样,至少一个心房收缩的机制不同于早先自然的心房收缩的机制。可以利用任何已知的技术——包括例如超声波(例如,超声波心动描记术或心脏回声)——评估心房收缩的机制。

[0154] 至少一个刺激设置可以被配置为减少至少一个心房收缩的力量。例如,可以通过临时生成心房痉挛或心房扑动减少心房收缩的力量。一个示例是在短期的预定义时间内将迅速的刺激脉冲的突发串传递给心房。可以利用任何已知的手段,从心房压力的感测和/或它的衍生物如室壁运动或流动计算心房收缩的力量。这样的感测可以被用作闭合环路的反馈和/或偶尔(例如,在植入时和/或检查时)使用。

[0155] 至少一个刺激设置可以被配置为防止至少一个心房收缩。例如,可以通过临时产生的心房痉挛或心房扑动防止心房收缩。一个示例是在短期的预定义时间内将迅速的刺激脉冲的突发串传递给心房。

[0156] 在另一个方面中,实施例提供用于降低血压的系统。系统可以包括用于刺激患者的心脏的至少一个腔室的至少一个刺激电极。至少一个控制器可以被配置为对患者的心脏执行刺激脉冲的刺激模式。至少一个控制器可以被配置为接收与患者的AV瓣膜状态相关的输入。可以从植入的或外部的声传感器或血流传感器和/或经由用户接口,通过有线的或无线的通信提供这种输入。至少一个控制器可以被配置为以所述瓣膜状态为基础调整至少一个刺激模式。

[0157] 与患者的AV瓣膜状态相关的输入可能指示AV瓣膜的关闭的定时。

[0158] 可以以心音传感器为基础提供与患者的AV瓣膜状态相关的输入。

[0159] 可以以血流传感器为基础提供与患者的AV瓣膜状态相关的输入。

[0160] 血流传感器可以包括植入的传感器。

[0161] 血流传感器可以包括用于感测通过AV瓣膜的血流的超声波传感器。

[0162] 血流传感器和控制器可以被配置为至少部分地作为闭合环路操作。

[0163] 刺激模式可以包括被配置为减少或防止至少一个心室的心房驱血的至少一个刺激脉冲。

[0164] 调整至少一个刺激模式的步骤可以包括调整至少一个刺激脉冲的AV延迟。

[0165] 在另一个方面中,实施例提供用于减少具有治疗前的心室充盈体积的患者的心室充盈体积的系统。系统可以包括被配置为将刺激脉冲传递给至少一个心腔的刺激电路。系统可以包括被配置为执行一个或更多个刺激模式的刺激脉冲到至少一个心腔的传递的至少一个控制器。刺激脉冲的至少一个可以具有第一刺激设置,且刺激脉冲的至少一个可以具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置。第一刺激设置和第二刺激设置中的至少一个可以被配置为减少或防止心房驱血,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积。

[0166] 第一刺激设置和第二刺激设置可以被配置为减少或防止心房驱血。

[0167] 第一刺激设置可具有与第二刺激设置的AV延迟的不同的AV延迟。

[0168] 可以在一个小时的时段内将一个或更多个刺激模式中的至少一个重复至少两次。

[0169] 至少一个控制器可以被配置为在持续10分钟或更长的时间间隔内连续地执行一个或更多个刺激模式。第一刺激设置可以被配置为在该时间间隔的至少50%内减少或防止至少一个心室中的心房驱血。

[0170] 第二刺激设置可具有比第一刺激设置更长的AV延迟。

[0171] 第二刺激设置具有比第一刺激设置更长的AV延迟。

[0172] 一个或更多个连续的刺激模式可以包括关于时间间隔的至少大约85%具有第一刺激设置的至少一个刺激脉冲。

[0173] 时间间隔可能是至少30分钟长。

[0174] 时间间隔可能是至少一个小时长。

[0175] 时间间隔可能是至少24小时长。

[0176] 一个或更多个连续的刺激模式可以包括具有第三刺激设置的至少一个刺激脉冲,该第三刺激设置不同于第一刺激设置和第二刺激设置,且被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血。

[0177] 一个或更多个连续的刺激模式可以包括具有第三刺激设置的至少一个刺激脉冲,该第三刺激设置不同于第一刺激设置和第二刺激设置,且被配置为在少于时间间隔的大约

50%内不减少或防止至少一个心室中的心房驱血。

[0178] 一个或更多个连续的刺激模式可以包括第三刺激,其被配置为在时间间隔的大约20%或更短的时间内不减少或防止至少一个心室中的心房驱血。

[0179] 一个或更多个刺激模式可以包括具有第一刺激设置的10-60个刺激脉冲的序列。第一刺激设置可以被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血,且10-60个刺激脉冲内包含1-10个心跳的序列。1-10个心跳的序列可以具有比第一刺激设置更长的AV延迟。

[0180] 1-10个心跳的序列可以包括至少一个刺激脉冲,其具有被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血的第一刺激设置。

[0181] 1-10个心跳的序列可以包括具有第二刺激设置的至少一个刺激脉冲。

[0182] 1-10个心跳的序列可以包括自然的AV延迟。

[0183] 可以在没有刺激的情况下发生1-10个心跳的序列中的至少一个心跳。

[0184] 第一刺激设置可以被配置为减少至少一个心室中的心房驱血,第二刺激设置可以被配置为减少对心房驱血中的减少的压力感受器反射反应或适应性,这样,在刺激脉冲之间发生的血压值的增加限于预定的值。

[0185] 第二刺激设置可以被配置为关于大约1心跳至5心跳允许血压的增加。

[0186] 刺激模式可以包括具有第一刺激设置的多个刺激脉冲。

[0187] 刺激模式可以包括具有第二刺激设置的多个刺激脉冲。

[0188] 在刺激模式的多个刺激脉冲的大约1%和多个刺激脉冲的40%之间可以具有第二刺激设置。

[0189] 刺激模式可以包括具有第一刺激设置的刺激脉冲对具有第二刺激设置的刺激脉冲的比率,其对应于对血压增加和减少的反应的时间常数的比率。

[0190] 第一刺激设置可以包括第一AV延迟,第二刺激设置可以包括第二AV延迟。第一AV延迟可以比第二AV延迟短。

[0191] 刺激模式可以包括具有第一刺激设置的多个刺激脉冲。

[0192] 刺激模式可以包括具有第二刺激设置的多个刺激脉冲。

[0193] 在刺激模式的多个刺激脉冲的大约1%和多个刺激脉冲的40%之间可以具有第二刺激设置。

[0194] 刺激模式可以包括具有第一刺激设置的刺激脉冲对具有第二刺激设置的刺激脉冲的比率,其对应于对血压增加和减少的反应的时间常数的比率。

[0195] 刺激模式可以包括具有第一刺激设置的大约8至大约13个刺激脉冲与具有第二刺激设置的大约2至大约5个刺激脉冲的比率。

[0196] 第一刺激设置和第二刺激设置之一可以被配置为唤起来自患者的身体的荷尔蒙反应。

[0197] 在另一个方面中,实施例提供用于减少具有治疗前的心室充盈体积的患者的心室充盈体积的系统。系统可以包括被配置为将刺激脉冲传递给至少一个心腔的刺激电路。系统可以包括被配置为执行一个或更多个刺激模式的刺激脉冲到至少一个心腔的传递的至少一个控制器。刺激脉冲中的至少一个可以包括设置,其被配置为引起心室兴奋在心房兴奋的启动之后大约0 ms和大约70 ms之间开始,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积。例如,处理器电路可以被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,在发生至少

一个心房中的心房兴奋的启动之后大约0 ms和大约70 ms之间,或在将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房之后大约0 ms和大约70 ms之间,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心室。

[0198] 在一些实施例中,可以通过考虑兴奋的实际启动和感测到它之间的延迟来确定感测的心房兴奋的定时。例如,如果估计感测延迟是20 ms -40 ms,且要在心房兴奋的启动之后0 ms -70 ms传递刺激脉冲,那么可以将系统设置为在下一个预期的感测事件之前40 ms至下一个预期的感测事件之后30 ms或在下一个感测事件之后30 ms之间传递脉冲。同样地,如果要在心房兴奋的启动之前0 ms -50 ms将刺激脉冲传递给心室,假设相同的20 ms -40 ms感测延迟,则可以将系统设置为在下一个预期的感测事件之前40 ms至下一个预期的感测事件之前90 ms之间传递脉冲。感测延迟可能是由于兴奋的启动的位置和感测电极之间的距离、电信号的电平、感测电路的特征、和感测事件的阈值设置中的一个或更多个而导致的。延迟可以包括,例如,信号传播从兴奋的起源至电极位置的持续时间、与感测电路的频率响应相关的持续时间、和/或达到可通过感测电路检测到的水平的信号传播能量所必需的持续时间。延迟可能是有影响的,例如,可能在大约5 ms至大约100 ms之间的范围内。用于估计延迟的一个方法是利用当感测心房和心室时感测的AV延迟和当使心房起搏和感测心室时的AV延迟之间的时间差。其他方法可利用基于设定的阈值、信号强度、和频率含量的放大器响应时间的计算。其他方法可以包括修改心房感测使用的延迟,直到对血压的效果与通过利用期望的AV延迟使心房和心室起搏获得的效果相同为止。

[0199] 在另一个方面中,提供用于减少具有治疗前的心室充盈体积的患者的心室充盈体积的系统。系统可以包括被配置为将刺激脉冲传递给至少一个心腔的刺激电路。至少一个控制器可以被配置为在持续10分钟或更长的时间间隔内执行一个或更多个刺激模式的刺激脉冲到至少一个心腔的传递。刺激脉冲的至少一个可以具有被配置为在时间间隔的至少5分钟减少或防止至少一个心室中的心房驱血的第一刺激设置,且刺激脉冲的至少一个具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积。

[0200] 在另一个方面中,提供用于减少具有治疗前的心室充盈体积的患者的心室充盈的方法。方法可以包括在持续10分钟或更长的时间间隔内将一个或更多个刺激模式的刺激脉冲传递给至少一个心腔的步骤。刺激脉冲的至少一个可以具有被配置为在时间间隔的至少5分钟的时间中减少或防止至少一个心室中的心房驱血的第一刺激设置,以及刺激脉冲的至少一个具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置。

[0201] 在审阅下列附图和详细描述后,对于本领域的普通技术人员来说,本实施例的其他系统、方法、特征和优势将是或将变成明显的。意图是,所有这样另外的系统、方法、特征和优势都包括在这个说明书和这个概述中,在本实施例的范畴内,且受到所附权利要求的保护。

附图简述

[0202] 可以参考下面的附图和描述更好地理解本实施例。图中的部件不一定按比例绘制,反而将强调放在说明本实施例的原理上。此外,在图中,贯穿不同的图,类似的参数数字指示相应的零件。

[0203] 图1示出相对时间绘制的接收刺激信号的高血压患者的收缩压；

图2示出图1的由虚线长方形A标示的部分的放大图；

图3A描绘图2的在时间点a和时间点a’之间的部分的放大图；

图3B描绘图1的由虚线长方形A’标示的部分的放大图；

图4描绘图1的由虚线长方形B标示的部分的放大图；

图5A描绘图1的由虚线长方形C标示的部分的放大图；

图5B描绘图5A的在时间点c和点c’之间的部分的放大图；

图6示出相对时间绘制的接收刺激信号的高血压患者的收缩压；

图7示出相对时间绘制的接收刺激信号的高血压患者的收缩压；

图8是示出用于设置和/或选择刺激模式的示例性方法的流程图；

图9是示出用于减少血压的示例性系统的示意图；

图10A示出健康的犬心脏的时间曲线图,包括:心电图、主动脉压和左心室压力；

图10B示出健康的犬心脏的时间曲线图,包括:心电图、主动脉压和左心室压力；

图11A示出高血压性犬心脏的时间曲线图,包括右心房压力、右心室压力的放大的舒张部分、右心室压力和心电图；

图11B示出高血压性犬心脏的时间曲线图,包括右心房压力、右心室压力的放大的舒张部分、右心室压力和心电图；

图12示出高血压性犬心脏的右心房压力、右心室压力的放大的舒张部分、右心室压力、左心室压力和在相同图表的主动脉压和心电图；

图13是示出用于降低血压的示例性方法的流程图；

图14是示出用于降低血压的示例性设备的流程图,其可以执行本文描述的方法的一个或更多个,如图13和图23的方法；

图15是示出根据实施例的人造瓣膜的示意图；

图16示出相对时间绘制的接收刺激信号的高血压患者的收缩压；

图17是示出相对时间绘制的心室体积、心室压力、心房压力和心电图(ECG)的曲线图,突出显示单一心动周期的等容期和快速射血期；

图18是示出根据实施例的在一段时间跟踪的心电图(ECG)、右心室压力(RV Press)、右心房压力(RA Press)、主动脉压(Ao Press)和左心室压力(LV Press)的一组曲线图,示出心房压力的显著增加,在这段时间内,将刺激从窦性心律改变到以2 ms的AV延迟使心房和心室起搏；

图19是示出在一段时间跟踪的心电图(ECG)、右心室压力(RV Press)、右心房压力(RA Press)、主动脉压(Ao Press)和左心室压力(LV Press)的一组曲线图,没有示出心房压力的显著增加,在这段时间内将刺激从窦性心律改变到以40 ms的AV延迟使心房和心室起搏；

图20A-图20C是心房压力随时间变化的曲线图,示出了在起因于心房收缩的心房压力和在心房收缩之间的不同时间间隔在心房中发生的被动压力增加之间不同程度的重叠,其中图20A示出了起因于心房收缩的心房压力和心房中的被动压力增加之间没有重叠的示例,图20B示出了组合起因于心房收缩的心房压力和在心房收缩的启动之间的30 ms延迟的心房中的被动压力增加的示例,以及图20C比较地示出了由于0 ms、10 ms、20 ms、30

ms、40 ms、50 ms和60 ms的延迟而导致的不同程度的重叠;

图21是绘制在24小时周期期间患者的平均血压的曲线图;

图22是绘制当没有治疗和当根据实施例治疗时在24小时周期期间患者的平均血压的曲线图;

图23是示出用于根据实施例的控制心房压力和心房牵张的示例性方法的流程图;

图24是示出特定患者的AV延迟和收缩压降低之间的关系的实施例的曲线图;

图25是针对特定门诊患者在24小时周期获得的收缩压的曲线图;

图26是针对不同于图25的患者的另一特定门诊患者在24小时周期期间获得的收缩压的图线图;

图27是示出如本文公开的降压治疗对犬的效果的曲线图,绘制了收缩压(以mmHg为单位)随时间(以天为单位)的变化;

图28A包含示出根据实施例的心率对外周和中心血压的影响的曲线图A和曲线图B;

图28B是根据实施例的随时间绘制A波和R波并且示出A-A和R-R间隔的图;

图29是示出用于控制血压并传递高血压治疗和单纯收缩期高血压治疗两者的心脏刺激系统的实施例的示意图;

图30A和图30B是示出可以通过图29的系统实现的用于控制血压的方法的实施例的流程图;以及

图31是根据实施例的由对高血压患者进行实验而得到的血压测量数据的表,该实验使用使用短的房室延迟值并增加心率来施加高血压治疗。

[0204] 详细描述

实施例提供了用于控制血压,特别是用于降低收缩压同时对舒张压产生最小效果或没有效果的系统和方法。其他实施例可以提供用于降低收缩压同时增加舒张压以进一步降低脉压的系统和方法。其他实施例可以提供用于降低收缩压同时维持或增加舒张压以高于预定义阈值的系统和方法。其他实施例可以提供用于将舒张压增加到高于指定阈值的系统和方法。实施例可以通过调节心跳间和心跳内间隔以引起脉压降低的生理反应来实现这种目标血压降低。本文中使用的“心跳间间隔”是同一次心跳内发生的不同事件之间的时间间隔,诸如同一次心跳中心房电激活和心室电激活之间的时间间隔。如本文所用,“心跳内间隔”是在不同的连续心跳中发生的类似事件之间的时间间隔,诸如心房电激活与下一心房电激活之间的时间间隔。降低收缩压而对舒张压无明显效果可以提供单纯收缩期高血压(ISH)的有效治疗。将舒张压维持高于指定阈值可以预防心脏灌注减少或单纯舒张性低血压的风险。

[0205] 为了调节心跳间和心跳内间隔并提供RPP疗法,同时还促进其他高血压治疗,实施例可以通过例如使用起搏器设备电刺激心脏来实现目标血压降低。因此,实施例包括用于RPP疗法(用于治疗单纯收缩期高血压)和高血压疗法(用于影响收缩压和舒张压的治疗)两者的设置。

[0206] 该详细描述在下文的部分I中讨论了单纯收缩期高血压治疗的实施例、相关联的脉压降低疗法、以及将单纯收缩期高血压治疗与其他形式的高血压治疗组合的系统、设备和方法。下文的部分II描述了其他形式的高血压治疗以及可以用于单纯收缩期高血压治疗

和/或其他形式的高血压治疗的系统、设备和方法的实施例。

[0207] I.单纯收缩期高血压(ISH)治疗的实施例

图28A示出了根据实施例的心率对外周血压和中心血压的影响的实验示例。图28A中的曲线图A示出了收缩压随心率增加的变化,而曲线图B示出了舒张压随心率增加的变化。曲线图A和曲线图B都描绘了外周(肱)动脉压(由矩形符号□表示)和中心(升主动脉)动脉压(由三角形符号Δ表示)。这些实验在Wilkinson,Ian B.等人(在2000年)在生理学杂志(Journal of Physiology)发表的文章“The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans”,525.1,第263-270页中详细描述,该文章通过引用并入本文,其副本作为附件A附于2022年6月1日提交的第63/365,668号美国临时申请,本申请要求该美国临时申请的优先权。如Wilkinson文章中所解释的(该段落中引用的图3A和图3B在本申请的图28A中示出):

[0208] 外周和中心舒张压对起搏的反应没有显著差异($P = 0.50$),但对收缩压的影响有显著差异($P < 0.001$),如可以在图3A和图3B中所见。在起搏期间,从主动脉到肱动脉的动脉压放大增加,如外周脉压与中心脉压的比率所定义(表2)。然而,当计算外周脉压与非增强的中心脉压(P1-中心舒张压)的比率时,没有显著变化。

[0209] 如图28A所示,心率的增加导致中心(在主动脉中测量)和外周(在肱动脉中测量)的舒张压的一致增加。心率的增加也导致中心收缩压和外周收缩压的增加。心率降低导致收缩压和舒张压降低。

[0210] 发明人找到了一种将高血压治疗(降低收缩压和舒张压两者)与某种心率效果操纵组合的方法,其本身增加收缩压和舒张压两者,使得由高血压治疗和心率对血压产生的效果的操纵的组合效果是收缩压的降低和舒张压的最小降低或不降低。换句话说,发明人找到了一种将高血压治疗与某种心率操纵相结合以降低脉压(PP)的方法。基于这种生理相互作用,实施例可以提供用于通过降低脉压来治疗单纯收缩期高血压的系统和方法,在本文中称为降低脉压(RPP)疗法。

[0211] 图28A中的数据是使用起搏器增加心率获得的。因此,在接受其他形式的高血压治疗(影响收缩压和舒张压两者)的高血压患者中,设备可用于RPP治疗,如下文进一步描述的。

[0212] 有很多方法可以增加心率。增加心率的方法包括体育锻炼、诱导情绪反应和使用药物或激素(例如肾上腺素)。然而,这些方法影响身体中的许多其他功能,因此不知道对图28A中所示的脉压具有效果。另一个问题是,这些方法影响心房收缩和A-A间隔的定时,这通常转化为R-R间隔的非常相似的变化,但是如下文进一步讨论的,如果AV延迟作为治疗的一部分并行地改变,这种转化可能不会发生。

[0213] 除非自然发生,否则心率增加可能导致不期望的副作用,如危及生命的心动过速的风险增加。因此,为了治疗目的而增加心率可能需要对增加的心率进行精确控制、评估状况是否需要暂停心率增加的设置、以及在必要时立即停止心率增加的设置。

[0214] 因此,使用能够提供心脏刺激脉冲的设备是优选实施例。心脏刺激脉冲是能量脉冲,通常是电的,其触发心脏组织中的去极化。在优选实施例中,该设备可以是可植入的,以方便地提供慢性单纯收缩期高血压治疗。在最优选的实施例中,该设备可以包括至少一个心脏引线以实现心脏刺激。

[0215] 具体地,如下所解释的,这种设备的使用允许对心跳内间隔的精确操纵,从而设置心跳间间隔和心率。根据定义,心率(以每分钟心跳数表示)是通过将心跳数除以它们发生的时间来计算的,其使这些心跳的心跳间持续时间平均。心跳间持续时间,或连续跳动中相同心脏事件之间的时间,是不断变化的。经常使用两种类型的心跳间持续时间:A-A间隔,其是两个连续心房电激活之间的持续时间(如由ECG图上的"P"波可见);和R-R间隔,其是两个连续心室电激活之间的持续时间(如由ECG图上的QRS波群的"R"波可见)。

[0216] 从血流动力学上讲,心室收缩会影响全身血压。一旦先前的心室收缩结束,随着动脉血流入器官,并通过组织流入静脉,全身血压持续下降。正是连接心室和动脉系统之间的主动脉瓣的打开,使得收缩的心室中增加的压力能够从心脏传播到动脉系统中。这些事件的定时包含在R-R间隔中。

[0217] 然而,A-A间隔和R-R间隔并非不相关。参考图28B的图,使用AV间隔(心房和心室激活之间的延迟),这两个间隔可以使用另一个间隔和AV延迟表示为:R-R(t)=A-A(t)-AV(t)+AV(t+1)。

[0218] 下面描述的高血压疗法的使用需要逐个跳动操纵AV延迟。因此,心率增加和该疗法组合成RPP并不明显,因为当AV延迟被操纵为不同于自然延迟时,R-R间隔、A-A间隔或两者都会受到影响。

[0219] 图29示出了用于控制血压和传递RPP和单纯收缩期高血压治疗的心脏刺激系统2900的实施例。如图所示,系统2900可以包括设备2950、多个心室和/或心房电极2956和多个传感器2958。传感器2958可以包括心房传感器、心率传感器、活动传感器(例如,加速度计)和/或ECG传感器。如图所示,设备2950可以包括控制器、电源、时钟、存储器和遥测或通信单元。设备2950可以被构造和具有类似于心脏起搏器的部件,并且可以被配置为与下面参考图14描述的设备50基本相同。另外,设备2950可以包括系统700的任何部件(参见下面描述的图9),并且系统700可以包括设备2950的任何部件。

[0220] 如图29所示,系统2900还可以包括设备2950可以与其通信的数据源2990。在实施例中,数据源可以包括数据库、数据表和/或用户通过其输入数据的计算机用户接口。由数据源2990提供的数据类型可以包括例如固有心脏数据和/或压力数据(作为心率的函数的舒张压和/或收缩压)。

[0221] 在优选实施例中,心脏刺激设备(诸如设备2950)可以包括用于获得固有心率的指示(最优选地获得在传递RPP治疗期间的这种指示)的设置,而实际产生的心率可能高于固有心率。如图29所示,在实施例中,固有心率的指示连同其他数据可以由数据源2990提供,并且通过遥测或通信单元传送到设备2950,并且存储在设备2950的存储器中。

[0222] 为了提供有效的心率感测,在一些实施例中,单个值可以用作固有心率的指示。该值可以是基于群体中的平均心率的固定值。其他实施例可以使用值表,诸如表示不同群体(例如,基于年龄和/或性别)的平均心率值。在其他实施例中,值可以基于在即将接受单纯收缩期高血压治疗的患者中执行的先前心率测量。在一些实施例中,该表可以进一步划分为一天中的不同时间。

[0223] 在一些实施例中,还可以在引起心率增加以实施脉压的降低并且心率的增加掩盖较慢的(固有)心率之前和同时获得心率的指示。设备的可植入实施例可以包含活动传感器(例如,如图29所示),其基于活动水平生成固有心率的估计,而与估计时的实际心率无关。

在其他实施例中,设备可以包含ECG传感器或心脏感测引线(例如,如图29所示),其用于实现心房超速起搏,心房超速起搏是一种用于以接近且高于固有速率的速率执行心脏起搏的方法,最初被开发用于尝试治疗心房心律失常。

[0224] 在实施例中,包括设备2950及其控制器的系统2900可以根据本文描述的方法的任何实施例来操作。

[0225] 在另一方面,本公开提供了一种存储软件的非暂时性计算机可读介质,该软件可以包括可由一个或更多个计算机执行的指令,这些指令在被执行时使该一个或更多个计算机执行本文所述的任何方法。

[0226] 在实施例中,设备2950通常可以是包括处理器和包括可以由处理器执行的指令的机器可读介质的任何计算设备。广义地说,可以使用具有一个或更多个中央处理单元(CPU)和/或图形处理单元(GPU)的任何类型的计算系统来实现在详细描述中描述并在附图中示出的实施例的过程和方法。还可以使用诸如专用集成电路(ASIC)的专用电路来实现实施例的过程和方法。实施例的过程和方法也可以在包括只读存储器(ROM)和/或随机存取存储器(RAM)的计算系统上实现,其可以连接到一个或更多个处理单元。计算系统和设备的实施例包括但不限于:服务器、蜂窝电话、智能电话、平板计算机、笔记本计算机、膝上型计算机或台式计算机、一体机计算机。

[0227] 实施例的过程和方法可以作为指令和/或数据存储在非暂时性计算机可读介质上。非暂时性计算机可读介质可以包括任何合适的计算机可读介质,诸如存储器,诸如RAM、ROM、闪存或本领域已知的任何其他类型的存储器。在一些实施例中,非暂时性计算机可读介质可以包括例如电子存储设备、磁存储设备、光存储设备、电磁存储设备、半导体存储设备或此类设备的任何合适组合。非暂时性计算机可读介质的更具体示例可以包括便携式计算机磁盘、软盘、硬盘、磁盘或磁带、只读存储器(ROM)、随机存取存储器(RAM)、静态随机存取存储器(SRAM)、便携式光盘只读存储器(CD-ROM)、可擦除可编程只读存储器(EPROM或闪存)、电可擦除可编程只读存储器(EEPROM)、数字多功能盘(DVD和DVD-ROM)、记忆棒、其他种类的固态驱动器以及这些示例性介质的任何合适的组合。如本文使用的非暂时性计算机可读介质不应被解释为瞬态信号,例如无线电波或其他自由传播的电磁波、通过波导或其他传输介质传播的电磁波(例如,穿过光纤电缆的光脉冲)或通过电线传输的电信号。

[0228] 存储在非暂时性计算机可读介质上用于执行本实施例的操作的指令可以是指令集架构(ISA)指令、汇编指令、机器指令、机器相关指令、微代码、固件指令、用于集成电路的配置数据、状态设置数据、或者以一种或更多种编程语言(包括诸如Smalltalk、C++或合适语言的面向对象的编程语言,以及诸如“C”编程语言或类似的编程语言的过程编程语言)的任何一种编写的源代码或对象代码。

[0229] 在一个或更多个实施例中,所描述的功能可以在硬件、软件、固件或其任意组合中实现。如果以软件或固件实现,则功能可以作为一个或更多个指令或代码存储在计算机可读介质上并且由基于硬件的处理单元执行。计算机可读介质可以包括计算机可读存储介质,其对应于诸如数据存储介质的有形介质(例如,RAM、ROM、EEPROM、闪存或可用于以指令或数据结构的形式存储期望程序代码并且可由计算机访问的任何其他介质)。

[0230] 指令可以由一个或更多个处理器(诸如一个或更多个数字信号处理器(DSP)、通用微处理器、专用集成电路(ASIC)、现场可编程逻辑阵列(FPGA)或其他等效集成或分立逻辑

电路)执行。因此,本文使用的术语“处理器”可以指任何前述的结构或者适合于实现本文描述的技术的任何其他结构。同样,这些技术可以完全在一个或更多个电路或逻辑元件中实现。

[0231] 为了在患者中实现期望的治疗效果,实施例还可以包括用于校准高血压疗法和RPP疗法的设置。

[0232] 在一些实施例中,一个值可以表示由应用高血压疗法引起的舒张压的降低。不同心率的舒张压的表可以被用于在给定某个基础(固有)心率和潜在增加的心率的情况下,使用外推值计算舒张压的预期增加以使表值更完整(如果需要的话)。在实施例中,还可以提供表示高血压治疗对收缩压的效果的值和不同心率的收缩压的表。在实施例中,如图29所示,这些表和值可以由数据源2990提供。

[0233] 在一些实施例中,若干个值可以表示根据不同已知的或可测量参数(例如患者年龄、治疗滴定/剂量、心率和/或活动水平)的由于应用高血压治疗而导致的舒张压(和可选的收缩压)的降低。可以针对那些不同参数值中的一些或全部(例如,通过图29的数据源2990)提供或生成在不同心率的舒张压的对应表。在实施例中,这些值中的一些可以通过向患者应用高血压疗法和/或RPP疗法来获得。在另外的实施例中,这些值可以在整个治疗传递给患者的过程中更新。

[0234] 在实施例中,可以通过首先找到其中舒张压的增加(高于固有速率)等于由高血压疗法引起的舒张压的降低的心率,然后减去固有速率来计算期望的心率增加。然后可以对该潜在心率增加量进行风险评估(即,不期望效果的风险)。在一些实施例中,心率增加可以与预定的可行心率增加(例如每分钟10次跳动)进行比较。在其他实施例中,健康护理专业人员可以确定心率增加的量是否是适当风险。如果不适当,在一些实施例中,可以使用预定增加来提供舒张压的部分增加。其他实施例可以使用指定的心率增加,例如,由健康护理专业人员确定为适当的心率增加。当在整个疗法传递的过程中针对值的更新可用时,最佳地,在更新值可用的一些或所有时间点执行风险评估。

[0235] 在存在关于收缩压的数据的一些实施例中,可以通过从由高血压疗法实施的收缩压降低中减去(由预期的心率增加引起的)预期的增加来计算对收缩压的预期总体效果。该潜在收缩压降低然后可以经历功效评估,以确定潜在收缩压是否足够。在一些实施例中,可以将潜在的收缩压降低与预定的最小有效降低(例如5 mmHg)进行比较。在其他实施例中,健康护理专业人员可以确定潜在收缩压的量是否足够。如果不足,则在一些实施例中,可以选择心率的较低增加,使得降低是足够的;虽然舒张压的降低可能更小,但不需要评估心率增加的风险,因为该增加低于确定为适当风险的增加。当值的更新在整个疗法传递的过程中可用时,最佳地,在更新值可用的一些或所有时间点执行功效评估。

[0236] 在实施例中,心率的预定或专业确定的增加可以取决于先前从患者获得的心率和血压数据。在一些实施例中,当高血压疗法和/或RPP疗法分别用于患者时,可以使用从患者获得的心率和血压数据来更新适当风险的增加量。在实施例中,可以基于当使用一种或几种不同的设置和/或剂量将高血压疗法和RPP疗法应用于患者时获得的数据来更新适当风险的增加量。在实施例中,然后可以连续更新适当风险的增加量,并且然后可以在向患者长期应用疗法期间的不同时间点执行风险评估。

[0237] 当将RPP疗法与使用短房室(AV)延迟值的高血压疗法组合时(参见例如下文部分

II中描述的那些),RPP疗法的实施例可以包括修改VA间隔,使得为高血压疗法选择的AV延迟加上为RPP疗法选择的VA延迟包括适合于期望的增加的心率的AA间隔,因为AA间隔(以毫秒为单位)等于60,000除以心率(以任意单位为单位)。

[0238] 在一些实施例中,适合于期望的心率增加的AA间隔是指比固有AA间隔短一定持续时间的AA间隔。在一些实施例中,它意味着AA间隔比固有的AA间隔短一定百分比。在一些实施例中,AA间隔的缩短可以是固有的AA间隔的函数,也可以是固有的AA间隔和其他传感器(例如,活动传感器)的输入的函数。

[0239] 在一些实施例中,可以定义截止心率,使得即使传递高血压疗法,也不传递RPP疗法。出于几种不同的原因,可能需要这种截止,其中包括防止在高心率的心动过速的风险增加和防止以较高速率发生的心肌耗氧量增加(并且在心力衰竭患者中尤其麻烦)。截止率可以是单个预设数字,或者从取决于不同患者特征或病史(例如,年龄、性别和/或心动过速的易感性)的值的表中选择。在RPP疗法的整个传递过程中,可以(自动地或手动地)更新截止率。截止心率可以根据不同参数(诸如一天中的时间、患者活动水平或血压)而不同,并且可以基于测量的参数值(如果对于设备来说可用的话)手动改变或自动更新。在实施例中,截止可以是“软截止(soft cutoff)”,定义了在不同心率下RPP疗法传递的不同水平。例如:(1)对于每分钟超过90次跳动,RPP疗法可传递不超过10分钟,除非心率降至低于90;(2)对于每分钟超过100次跳动,RPP疗法可仅传递2分钟,除非心率降至低于100;以及(3)对于每分钟超过110次跳动,可以根本不传递RPP疗法。

[0240] 图30A示出了用于控制血压的方法3000的实施例,方法可以使用图29的系统2900来实现。如图所示,方法3000可以包括提供高血压疗法、提供单纯收缩期高血压疗法以及根据需要重复疗法以实现治疗目标的主要步骤。具体地,如由实线矩形表示的,方法3000可以在步骤3002中通过传递降低收缩压和舒张压两者的第一刺激模式(例如以治疗高血压)开始。然后,该方法可以在步骤3008中通过传递第二刺激模式来继续,该第二刺激模式降低收缩压,同时控制舒张压(例如,引起最小效果或没有效果,或增加),以便减小收缩压和舒张压之间的差,例如,以治疗单纯收缩期高血压。然后,在步骤3014中,方法3000可以根据需要重复步骤3002、3008以实现高血压和ISH治疗。高血压或ISH治疗的治疗充分性可以通过将在应用治疗时的患者的收缩压和舒张压数据与在不应用治疗时的收缩压和舒张压数据进行比较来实现。例如,可以在疗法开始之前获取血压读数,并且可以将该值与在疗法有效时获取的类似测量结果进行比较。可选地,可以在疗法应用期间随时间进行进一步的测量,以确定随时间的充分性。另外,可选地,在疗法应用期间的不同时间,可以暂时暂停治疗以允许在没有疗法应用的情况下测量血压,并将该测量结果与在疗法有效时获得的值进行比较。最佳地,这种血压测量在一天中的不同时间重复几次。如果在评估疗法充分性时观察到舒张压降低大于期望,则应执行A-A间隔的进一步缩短。

[0241] 在实施例中,方法3000可以包括用于实施ISH疗法的可选步骤,由图30A中的虚线矩形表示。如图所示,在传递第二刺激模式之前,方法3000可以在步骤3004处获得固有心率的指示,并如上所述,将用于ISH疗法的增加的心率设置为高于固有心率。如上所述,方法3000还可以在步骤3006处校准第一刺激模式与第二刺激模式。虽然在步骤3002之后示出,但是步骤3004和步骤3006可以在其他时间完成,诸如在步骤3002之前完成。

[0242] 图30B示出了包括图30A的步骤3004和3006的方法3020的实施例,其针对第二刺激

模式确定适于在降低收缩压的同时控制舒张压的增加的心率。如图所示,方法3020可以在步骤3022通过测量在使用高血压疗法(例如,图30A的步骤3002中应用的高血压疗法)时发生的收缩压和舒张压的降低开始。换句话说,步骤3022可以确定可归因于第一刺激模式的舒张压降低和/或收缩压降低。然后,在步骤3024中,方法3020可以通过应用不同的增加的心率并测量在不同的增加的心率下发生的收缩压和舒张压的增加来继续。不同心率下的收缩压和舒张压增加可以通过以下方式来确定:在不同心率下主动刺激患者,然后确定在不同心率下的舒张压降低和/或收缩压降低以及收缩压和舒张压增加。然后,在步骤3026中,方法3020可以通过在给定先前测量的数据的情况下确定适当的心率以实现期望的脉压来继续。然后,在步骤3028中,方法3020可以通过使用所确定的心率来应用ISH疗法来继续。换句话说,步骤3028可以使用所确定的增加的心率来传递第二刺激模式(图30A的步骤3008)以根据需要控制舒张压。因此,在实现该控制时,第二模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合。由降低血压的刺激模式与增加心率的刺激的这种组合提供的控制可以包括:(1)降低收缩压,同时对舒张压产生最小效果或没有效果;(2)降低收缩压,同时增加舒张压;(3)降低收缩压,同时控制舒张压,使得舒张压在较低允许值和较高允许值之间;(4)控制收缩压和舒张压,使得所得脉压在较低允许值和较高允许值之间,和/或比初始脉压低预定量和/或预定百分比;和/或(5)降低收缩压,同时将舒张压维持高于指定的最小值。

[0243] 再次参考图30A,实施例还可以包括在传递第二刺激模式期间的控制设置。具体地,如图所示,如上所述,方法3000可以包括在步骤3010,针对条件极限对心脏进行监测,并且另外如上所述,如果达到极限,则中断第二刺激模式。

[0244] 为了说明的目的,以下是方法3000的实施例。测量的血压为145/75 mmHg的患者需要疗法。这些血压值指示ISH。测量自然静息心率,并且该心率为66 bpm。应用高血压疗法(图30A的步骤3002),并且所得血压为135/70 mmHg。舒张压值比其原始水平低5 mmHg。参考图28A,曲线图B没有示出70 mmHg的舒张压,但在66 bpm的心率,外周舒张压约为82 mmHg;在约76 bpm的心率获得了高5 mmHg的值(87 mmHg),心率增加了10 bpm。然后,图30A的步骤3004将构成计算用于疗法的新的A-A间隔,该新的A-A间隔包含约10次跳动/分钟的增加,预期这将导致舒张压值返回到其在疗法应用之前的值。步骤3004的附加部分将构成计算对收缩压的预计效果。使用图28A的曲线图A,当在心率为66 bpm时,外周收缩压值约为137 mmHg,而在76 bpm时,其约为139 mmHg,因此预期收缩压增加2 mmHg。因此,变化(增加10 bpm)的总体预期效果将是血压值从135/70 mmHg增加到137/75 mmHg,这意味着(与原始145/75 mmHg值相比)仅收缩压降低8 mmHg的效果,这意味着脉压降低8 mmHg。应在图30A的步骤3008中应用该修改的刺激模式,并且应使用血压测量来确定舒张和收缩血压水平。如果舒张压水平仍然没有恢复到初始值,建议进一步增加心率,使用之前描述的相同过程进行计算。如果舒张压值过高,建议降低心率,观察图28A的曲线图B中较低心率对舒张压的效果。如果收缩压值过高,建议适度降低心率,以降低收缩压值,同时舒张压值降低最小。

[0245] 因此,在该实施例中,降低收缩压和舒张压两者的第一刺激与增加心率以增加舒张压和收缩压两者的第二刺激组合,以将舒张压返回到其原始值(没有增加或减少),同时提供从其原始值降低的收缩压。

[0246] 如本领域普通技术人员将认识到,使用上文和图28A中描述的关系,方法3000的其

他实施例可以实现对收缩压和舒张压的不同效果。例如,方法3000的另一个实施例可以提供降低收缩压同时增加舒张压的总体效果,而不仅仅是防止舒张压的降低。在该实施例中,患者可以具有145/75 mmHg的原始测量的血压。如在前面的实施例中,可以应用高血压疗法(图30A的步骤3002),导致血压为135/70 mmHg,其中舒张压值低于其原始水平5 mmHg。参考图28A的曲线图B,心率从起始66 bpm速率增加约14 bpm至约80 bpm,实现了约90 mmHg的外周舒张压,这表示在66 bpm的心率的约82 mmHg的外周舒张压增加约8 mmHg。然后,图30A的步骤3004可以构成计算用于疗法的新的A-A间隔,该新的A-A间隔包含约14次跳动/分钟的增加,预期这将导致舒张压值比其在疗法应用之前的值增加约8 mmHg。步骤3004的附加部分将构成计算对收缩压的预计效果。使用图28A的曲线图A,当在心率为66 bpm时,外周收缩压值约为137 mmHg,而在80 bpm时,其约为140 mmHg,因此预期收缩压增加3 mmHg。因此,在该实施例中,变化(增加14 bpm)的总体预期效果将是血压值从135/70 mmHg增加到138/78 mmHg,这意味着(与原始145/75 mmHg值相比)收缩压降低7 mmHg(这意味着脉压降低7 mmHg)和舒张压增加3 mmHg的效果。应在图30A的步骤3008中应用该修改的刺激模式,并且应使用血压测量来确定舒张和收缩血压水平。因此,在该实施例中,降低收缩压和舒张压两者的第一刺激与增加心率以增加舒张压和收缩压两者的第二刺激组合,以提供从其原始值增加的舒张压和从其原始值降低的收缩压。

[0247] 图31是列出从实际高血压患者收集的数据的表,如根据表左侧上的基线数据明显的是:初始收缩压约为178 mmHg,舒张压约为85 mmHg,以及所得脉压为93。将使用短房室(AV)延迟值(参见例如下文部分II中描述的那些)的高血压疗法应用于患者,并且使用起搏器引起患者的心率增加(60、70、80和90次跳动/分钟)。每个心率下,收缩压降低的量为约10 mmHg。该降低的量似乎与心率没有任何关系。然而,舒张压似乎随心率增加而明显增加。因此,很明显,在初始心率下引起舒张压降低的类似疗法的应用可以通过(例如,通过应用心脏起搏)将患者的心率增加一定量来抵消这种降低,心率增加的这个量会导致舒张压增加,从而抵消疗法引起的舒张压降低。注意,脉压因疗法的存在且也因心率的增加而降低。

[0248] 本实施例涉及以下项目:

项目1:一种用于控制血压的系统,包括刺激电路,刺激电路被配置为将刺激脉冲传递到患者心脏的至少一个心腔;以及至少一个控制器,该控制器被配置为执行一个或更多个刺激模式的刺激脉冲到至少一个心腔的传递,其中,在第一操作模式中,一个或更多个刺激模式中的第一刺激模式降低患者的收缩压和舒张压两者,并且其中,在第二操作模式中,一个或更多个刺激模式中的第二刺激模式在控制舒张压的同时降低患者的收缩压,以便减小收缩压和舒张压之间的差。

[0249] 项目2:在项目1所述的系统中,第二刺激模式可以降低收缩压,同时对舒张压产生最小的效果或没有效果。

[0250] 项目3:在项目1所述的系统中,第二刺激模式可以降低收缩压,同时将对舒张压的效果限制到不防止实现治疗上有效的降低的脉压的水平。

[0251] 项目4:在项目1所述的系统中,第二刺激模式可以降低患者的收缩压,同时实施舒张压的增加。

[0252] 项目5:在项目1至4中任一项所述的系统中,至少一个控制器可以被配置为使用第一刺激模式治疗患者的高血压,或者使用第二刺激模式治疗患者的单纯收缩期高血压。

[0253] 项目6:在项目1或项目2所述的系统中,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时对舒张压产生最小效果或没有效果。

[0254] 项目7:在项目1或项目3所述的系统中,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时将对舒张压的效果限制在不防止实现治疗上有效的降低的脉压的水平。

[0255] 项目8:在项目1或项目4所述的系统中,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时增加舒张压。

[0256] 项目9:在项目1至8中任一项所述的系统中,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时控制舒张压使得舒张压在较低允许值和较高允许值之间。

[0257] 项目10:在项目1至9中任一项所述的系统中,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以控制收缩压和舒张压,使得所得脉压在较低允许值和较高允许值之间,和/或比初始脉压低预定量和/或预定百分比。

[0258] 项目11:在项目1至10中任一项所述的系统中,第二刺激模式可以将降低血压的刺激模式与增加心率的刺激组合,以降低收缩压,同时将舒张压维持高于指定的最小值。

[0259] 项目12:在项目1至11中任一项所述的系统中,至少一个控制器可以被配置为获得患者的固有心率的指示,并且第二刺激模式可以将心率增加到高于固有心率。

[0260] 项目13:在项目12所述的系统中,至少一个控制器可以被配置为从心率传感器、基于群体的平均心率的固定值、表示不同群体的平均心率值的表或基于在患者中执行的先前心率测量的值中的至少一项获得固有心率的指示。

[0261] 项目14:在项目12或项目13所述的系统中,至少一个控制器可以被配置为在传递第二刺激模式之前和/或期间获得固有心率的指示。

[0262] 项目15:在项目12至14中任一项所述的系统中,系统还可以包括活动传感器,活动传感器被配置为检测患者的活动水平,并且至少一个控制器可以被配置为基于从活动传感器接收到的活动水平信号从固有心率的估计获得固有心率的指示。

[0263] 项目16:在项目1至11中任一项所述的系统中,至少一个控制器可以被配置为:通过确定可归因于第一刺激模式的舒张压降低和/或收缩压降低来校准第一刺激模式与第二刺激模式;通过在不同心率下主动刺激患者来确定在不同心率下的收缩压和舒张压增加;以及基于所确定的舒张压降低和/或收缩压降低以及在不同心率下的收缩压和舒张压增加,设置第二刺激模式以提供期望的心率增加。

[0264] 项目17:在项目16所述的系统中,至少一个控制器可以被配置为通过首先找到舒张压高于固有心率的增加等于由第一刺激模式引起的舒张压的降低的心率,然后减去固有心率,来确定期望的心率增加。

[0265] 项目18:在项目16或项目17所述的系统中,至少一个控制器可以被配置为通过使用患者的现有收缩压数据通过以下方式计算对收缩压的预期总体效果来确定期望的心率增加:从由第一刺激模式产生的收缩压降低中减去由于期望的心率增加而导致的预期的收缩压增加;确定对收缩压的预期的总体效果是否足够;以及如果对收缩压的预期的总体效果不足够,则选择较低的心率增加以获得期望的心率增加。

[0266] 项目19:在项目1至18中任一项所述的系统中,系统还可以包括心动过速传感器,

心动过速传感器被配置为在第二刺激模式期间针对心动过速对患者的心脏进行监测,并且当检测到心动过速时,向至少一个控制器发送信号,并且至少一个控制器可以被配置为在接收到信号之后中断第二刺激模式。

[0267] 项目20:在项目1至11中任一项所述的系统中,至少一个控制器可以被配置为在传递第二刺激模式期间接收与要中断第二刺激模式的传递的心率条件相关联的数据,并且当满足心率条件时中断第二刺激模式的传递。

[0268] 项目21:在项目20所述的系统中,至少一个控制器可以被配置为基于测量的参数值自动地接收与心率条件相关联的数据。

[0269] 项目22:在项目20或项目21的所述系统中,与心率条件相关联的数据可以包括根据一天中的时间、患者活动水平或血压中的至少一项而确定的截止心率。

[0270] 项目23:在项目20至22中任一项所述的系统中,心率条件可以包括第二刺激模式在不同心率下的不同水平。

[0271] II.高血压治疗的实施例

人类心脏包括两个心房和两个心室。在正常的心动周期中,以心房收缩开始心脏收缩,之后是心室的收缩。通过心脏中的电流的传导控制心脏收缩的机械过程。每一个心跳期间,通过窦房结中的细胞触发去极化的波。去极化在心房中传播给房室(AV)结和然后传播给心室。在健康的心脏中,房室延迟(AV延迟)——也就是心房兴奋的启动和心室兴奋的启动之间的延迟时间——通常在120毫秒(ms)和200 ms之间。心房收缩和心室收缩的相对定时尤其受到每一个腔室的兴奋的相对定时和由于电激活(取决于大小、传播的速度、肌细胞性能的差异等等)腔室形成机械收缩所需要的时间的影响。

[0272] 在收缩之前,心肌舒张和血液通过心室和心房之间的瓣膜从心房自由地流向心室。这个周期可以被分成快速充盈期和减慢充盈期。快速充盈期就在心室的舒张之后开始,在这期间,来自静脉系统和心房的血液迅速地充盈心室。快速充盈期持续大约110 ms和之后是减慢充盈期,其持续到心房的收缩的开始。减慢充盈期的持续时间取决于心率。之后,随着心房收缩,心房中的压力增加引起血液更迅速地流向心室。心房收缩对心室充盈的这种贡献被称为“心房驱血”。心房驱血通常负责心室充盈的大约10%-30%。图17示出心室体积、心室压力、心房压力和心脏电活动随着时间经过单一心动周期的变化。如本文使用的,心动周期是心室的两个舒张之间的一段时间,在心室的两个舒张之间只有单个心室的收缩发生。心动周期的持续时间与心率成反比例,这样,随着心率降低心动周期持续时间增加且随着心率增加心动周期持续时间降低。在典型的每分钟75心跳的人类心率,一个心动周期持续大约0.8秒。

[0273] 参照图17,当在ECG中观察到P波时,心动周期可以被说成在心房兴奋的启动开始。然后,大约50 ms-70 ms之后,心房开始收缩,持续大约70 ms-110 ms的时段。随着心房收缩,心房内的压力增加且达到最大值,之后心房开始舒张并且压力减少。最大值在图17中的点1701处表示。同时,电刺激传播给心室和随后在大约120 ms-200 ms的AV延迟处发生心室兴奋的启动(在某些不健康的个体中AV延迟可能是大约250 ms或甚至更多)。这个心室的兴奋作为QRS波群在ECG上显示。随着心室收缩,心室内的压力增加且被动地关闭每一个心房和各自的心室之间的瓣膜(AV瓣膜),因而阻止血液从心房流入心室和防止逆流。

[0274] 在心室收缩的下一个周期——持续大约50 ms的被称为等容收缩或等容期的周

期——期间,所有的心室瓣膜关闭且心室中的压力迅速地上升,而体积没有显著变化,如图17中由界定等容期的垂直线1703和1704内的心室压力线和心室体积线所示。

[0275] 随着心室压力进一步增加,在由图17中的线1704指示的时间,心室和动脉之间的瓣膜打开且血液从心室中射出且离开心脏。将心室收缩的阶段分成快速射血期和减慢射血期。快速射血期持续大约90 ms -110 ms,在该期间,心博量的大约2/3被射出。快速射血期在图17中表示为线1704和1705之间的时段。

[0276] 在等容期期间和快速射血期的开始,心室的收缩通常引起心房压力中的被动增加。这种心房压力的增加被认为由于心室的收缩在相关心房上的机械效应。例如,这种心房压力增加可能由于心房与更大的心室密切相关;随着大心室肌肉收缩,它影响连接的心房。增加的心房压力也可能起因于瓣膜至心房内的向后膨胀,其可能由于心室中的不断增加的压力。心房的被动充盈继续贯穿整个心动周期(包括点1701和点1702之间),因为在心房和血管系统之间没有瓣膜。与由于心室收缩的机械效应结合增加的压力的这种持续被动充盈可以有助于增加心房压力。因此,被动心房压力增加在等容期的后半部分(即,等容期开始之后大约25 ms -35 ms)和快速射血期的开始(如,快速射血期的第一个大约10 ms之内)之间的某个时间达到最大值,如在图17中由点1702表示的。由于心房收缩,被动心房压力增加可能高于最大心房压力,如图17中通过相对于点1701处的更低心房压力的点1702处的更高心房压力所显示的。

[0277] 快速射血期之后是减慢射血期,持续大约130 ms -140 ms。之后,所有的瓣膜再次关闭且心室舒张,在等容舒张中持续大约60 ms -80 ms,在这期间,心室中的压力下降。在这个时候,心室和心房之间的瓣膜再次打开,允许血液自由地流入心室,之后新的心动周期可以开始。

[0278] 1.控制心房压力和心房牵张

在本公开中,心脏刺激可用于增加心房压力和牵张,并从而降低血压(BP)。心脏刺激可以通过刺激心脏达到增加的心房压力,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,这样,起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。实施例可以通过在重叠心房压力中的最大被动增加的时间段引起最大心房收缩来达到最大心房压力。例如,心脏刺激可以用于在等容期开始之后大约25 ms-35 ms和等容期结束之后的大约10 ms之间的时间期间达到起因于心房收缩的最大心房压力。增加的心房压力(通过起因于心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房压力中的被动增加)将心房牵张进行增加,其已知通过荷尔蒙和/或神经元通路影响血压。例如,心房牵张中的增加可以引起心房利钠激素或心房钠尿肽的分泌,这又可以降低血压。

[0279] 实施例可以长期或短暂地施加心脏刺激,以增加心房压力和牵张,并引起心房利尿钠激素或心房利尿钠肽的分泌。不需要心脏刺激的慢性应用,短暂刺激可能足以增加心房压力和牵张、引起荷尔蒙分泌,并降低血压。如在压力图中观察到的,心房牵张的变化可能是短暂的,在引起心房利尿钠激素或心房利尿钠肽释放和降低血压方面,短暂牵张可能比慢性牵张更有效。在实施例中,有利地,短暂增加的心房压力可能不会导致心房压力的慢性增加。

[0280] 在一些实施例中,如果起因于心房收缩的最大心房压力完全地或至少部分地与心

房压力中的最大被动增加一致,那么起因于心房收缩的最大心房压力被认为在重叠于心房压力中的最大被动增加的时段处已经发生。例如,如果最大心房收缩预计在心房压力中的期望的最大被动增加之前或之后大约20 ms内发生,那么起因于心房收缩的最大心房压力被认为在重叠于心房压力中的最大被动增加的时段处已经发生。在一些实施例中,最大心房压力意味着收缩或被动压力增加的最高部分,具有至少比在休息中的心房的压力值高大约25%的压力值。可选地,如果从心房收缩和被动压力增加观察到仅一个压力峰值,起因于心房收缩的最大心房压力被认为在重叠于心房压力中的最大被动增加的时段处已经发生,或者如果观察到两个峰值,起因于心房收缩的最大心房压力和心房压力中的最大被动增加分开不超过约30 ms。可选地,可以数学上通过分析测量的数值和/或视觉上,例如,通过绘制随着时间的心房压力或随着时间的心房压力变化,来检测在时间上的重叠。

[0281] 可以作为收缩BP(SysBP)、舒张BP、平均动脉BP、一个或更多个腔室中的BP、和/或任何其他相关的BP参数测量BP或BP的变化。在一些实施例中,电刺激器,如起搏器或具有脉冲发生器的其他类型的设备可以用于刺激患者的心脏,以降低血压。可以邻近心脏腔室放置利用有线或无线的连接,电连接至电刺激器的电极。可以操作电刺激器,以便通过电极将脉冲传递给心腔。

[0282] 在一些实施例中,刺激心脏使得心房在重叠于心房压力中的(优选地,最大)被动压力增加的时段处达到起因于心房收缩的增加的(和优选地最大的)心房压力可以因此降低血压。为了简单起见,在下列描述中,将这样的刺激称为“AC(心房收缩)刺激”。AC刺激可以包括将至少一个刺激脉冲传递给心脏的至少一个腔室,这样,心房在等容期的后半部分和快速射血期的第一个大约10 ms之间的时期期间达到起因于心房收缩的最大的心房压力。在本文,将这样的刺激脉冲称为“AC刺激脉冲”或“AC脉冲”。

[0283] 如本文使用的,“刺激脉冲”可以包括在单一心跳的时间段(当单一心跳被定义为在心室的两个舒张之间的一段时间,心室的两个舒张之间只有心室的单个收缩发生)内,传递给心脏的一个或更多个腔室的一个或更多个兴奋性电脉冲(或刺激脉冲)的序列。可选地,这样的兴奋性电脉冲(或刺激脉冲)也被称为起搏脉冲。例如,在一些实施例中,刺激脉冲可以包括传递给心室中的一个或更多个位置的一个或更多个电脉冲和/或传递给心房中的一个或更多个位置的一个或更多个电脉冲。因而,在一些实施例中,刺激脉冲可以包括传递给心房的第一电脉冲和传递给相应的心室的第二电脉冲。在某些实施例中,刺激脉冲可以包括传递给心房的第一电脉冲、传递给相应的心室的第二电脉冲和在它已经退出与第一脉冲相关的不应期之后传递给心房的第三电脉冲。在某些实施例中,刺激脉冲可以包括传递给心脏的一个或更多个腔室上的多个位置的单脉冲。

[0284] 在一些实施例中,可以在相对于心动周期的这种定时传递AC脉冲,以便使起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,这样,起因于刺激的心房的心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。优选地,可以在相对于心动周期的这种定时传递AC脉冲,以便使心房在重叠于心房的最大被动压力增加的时间处达到起因于心房收缩的最大的心房压力。可选地,根据一个或更多个感测的事件,如涉及心动周期的事件设置AC脉冲的传递的这种定时。

[0285] 例如,可以感测心房和/或心室兴奋且相应地可以将AC脉冲传递给心房和/或心室。例如,可以在预计在距离心室的感测或起搏大约-20 ms至30 ms和距离心房的不应期的

结束的至少大约20毫秒之内的这样的定时将起搏脉冲传递给心房。可选地,可以感测心率和心室兴奋或收缩且可以估计下一个心室收缩或兴奋的定时,以及可以传递AC脉冲,以便起因于心房收缩的心房压力在未来的心跳中在时间上重叠于心房的被动压力增加。可选地,可以传递AC脉冲,以便在未来的心跳中在重叠心房的最大被动压力增加的时间处心房收缩达到起因于心房收缩的最大心房压力。例如,AC脉冲可以包括刺激,在期望的心室兴奋之前的大约30 ms至0 ms或在期望的心室收缩开始之前的大约50 ms-120 ms处将该刺激传递给心房。

[0286] 在一些实施例中,刺激脉冲可以包括被感测到的或起搏的第一心房兴奋、传递给相应的心室的电脉冲,以及在心房已经退出与第一兴奋相关的不应期之后传递给心房的另一个电脉冲。例如,在第一心房兴奋(如第一兴奋性脉冲至心房的传递)和另一个兴奋性脉冲至心房的传递之间的时间段可以在大约150 ms至250 ms之间。

[0287] 在一些实施例中,AC脉冲包括传递给心房的第一电脉冲和传递给相应的心室的第二电脉冲。控制第一电脉冲和第二电脉冲的相对定时,以引起心房在等容期的后半部分和在该心跳处的心脏的快速射血期中的早期之间的时期内的时间处收缩。因为关于心室的兴奋性脉冲的传递和收缩的启动之间的时间比关于心房的时间更长,第一脉冲和第二脉冲的传递之间的延迟可以具有负值,例如,在大约-20 ms和0 ms之间。

[0288] 这种精确的定时可以在不同患者之间和不同情况之间变化(如,腔室上的一个或更多个电极的不同放置)。因此,在某些实施例中,例如,在设备植入时和/或周期地例如,在周期性检查时或在使用期间(例如,以来自一个或更多个相关传感器的反馈为基础)可以调整AC脉冲的设置。

[0289] 例如,可以将具有不同设置的AC脉冲传递给患者且可以感测心房压力,直到感测到起因于心房的心房收缩的期望的心房压力在时间上重叠心房的被动压力增加。在某些实施例中,期望的心房压力可以是超过在没有刺激的情况下心房将达到的心房压力的任何压力。可选地,期望的心房压力可以被选为在起因于具有不同设置的多个AC脉冲的多个心房压力中的最高值(或是最高值之一)。例如,AC脉冲可能在感测或起搏的心房收缩和起搏的或感测的心室收缩之间因具有不同AV延迟而不同。结果,可以选择一个或更多个AV脉冲设置,用于在针对给定患者的时间期间使用。

[0290] 例如,可以将具有不同设置的AC脉冲传递给患者且可以感测心房压力,直到在起因于心房收缩的最大心房压力和心房的被动压力增加的最大值之间观察到期望的重叠程度。例如,AC脉冲可能在感测或起搏的心房收缩和起搏的或感测的心室收缩之间因具有不同AV延迟而不同。结果,可以选择一个或更多个AV脉冲设置,用于在针对给定患者的时间期间使用。可选地,可以传递AC脉冲作为起搏模式的一部分,其在该模式内的不同脉冲的设置中不同,以及基于涉及被配置为减少或防止心房驱血的脉冲的选择的一个或更多个参数以及上述压力重叠,可以选择一个或更多个模式用于重复使用。

[0291] 刺激设置意味着单一心动周期中传递的一个或更多个刺激脉冲的一个或更多个参数。例如,这些参数可以包括下列中的一个或更多个:功率、单一刺激脉冲中包括的电脉冲之间的时间间隔(例如,AV延迟或两个心房脉冲之间的延迟)、关于心脏的自然节律的传递周期、刺激脉冲或它的部分的长度、和两个或更多腔室之间和/或单一腔室内的传递的位点。AC刺激设置,或“AC设置”可以包括一个或更多个AC脉冲的设置。

[0292] 在一些实施例中,感测可以包括感测心脏的一个或更多个腔室的电活动,如一个或更多个心房兴奋和/或心室兴奋。在一些实施例中,感测包括使用心动周期的声音以检测心脏活动。例如,AV瓣膜的关闭导致心跳的第一声音。这种关闭也意味着等容期的开始。可选地,基于AV瓣膜的关闭的定时和心率,可以选择关于未来AC脉冲的脉冲设置。例如,可以在AV瓣膜的下一个预期关闭之前的大约80-10毫秒向心房提供刺激性脉冲。

[0293] 可选地,如本领域已知的可以估计心腔(如,心房)的不应期。AC脉冲可以包括向心房传递引起心房收缩的刺激脉冲。例如,刺激脉冲可以被定时用于不应期的结束之后的传递,或者如果在相对的不应期期间被传递,刺激脉冲具有这种电性质,以便引起收缩而不管相对早期的定时。

[0294] 在一些实施例中,例如,如本领域已知,基于电活动、声音、压力和/或任何其他手段感测心率。

[0295] 在一些实施例中,可以提供一个或更多个AC脉冲作为脉冲序列的一部分或起搏模式,包含多个心跳。起搏模式可以包括具有不同设置的多个起搏脉冲。可选地,所有的脉冲可能是AC脉冲但是某些可能具有与其他不同的脉冲设置。可选地,只有一些在给定的模式中的脉冲可以被配置为引起心房在等容期的后半部分和快速射血期的早期之间的时期期间达到起因于心房收缩的增加的或最大的心房压力。

[0296] 还应该注意的是,可以优化和/或调整一个或更多个脉冲设置(如,事件之间的定时,感测的和/或传递的),以便适合于特定的患者和/或患者的心脏功能中的变化。

[0297] 例如,患者的心率可以因许多原因而不同,包括一天的活动和时间。心率的变化可能引起心脏事件的相对定时中的变化。因此,下列参数的一个或更多个可以被感测且用于优化和/或调整脉冲设置。

[0298] 例如,主动脉压和/或与一个或两个的心脏瓣膜的打开相关的声音可以用于确认等容期的开始和/或结束的定时和/或快速射血期的开始。这样的定时可以与传递脉冲和/或感测心脏事件的时间进行比较,这样,将更精确地和/或更多次地重复达到收缩的期望定时。

[0299] 在另一个示例中,可以测量从兴奋刺激(至心房和/或心室)的传递或感测到当在心房中感测到峰值压力时(由于收缩或被动压力增加)的定时。

[0300] 另一个选项可以是根据心率、患者活动、姿势、和/或呼吸率中的一个或更多个调整AC脉冲设置。

[0301] 实际上,上面的合并可以用于调整和/或优化。例如,可以测量在心房兴奋和起因于心房收缩的最大心房压力、心室兴奋、最大心房被动压力之间的定时以及等容期和/或快速射血期的定时中的一个或更多个。可选地,可以测量起因于刺激脉冲的传递的心房压力,调整可以包括根据测量的得到的压力选择刺激设置。这些测量也可以与在不同情况下的患者的心率相关。利用从患者获取的具体测量值,可以调整或优化脉冲设置。

[0302] 如上所述的优化和/或调整可以在例如传感器与植入的刺激设备相关的某些情况下作为闭环来执行。可替代地,优化和/或调整可以作为开环来执行。优化和/或调整可以是持续的过程(例如,尤其当传感器根据心率被植入时)和/或可以在当患者被提供有设备,偶尔,和/或在需要时植入的期间被执行。最后,优化和/或调整可以是自动的和/或需要医疗专业人员。

[0303] 实施例可以实现不同的起搏技术,以便完成AC刺激和起因于心房收缩的心房压力和心房压力中的被动增加的期望的重叠。在某些实施例中,AC刺激可以包括使心房以基本上相等于固有心室速率的心房速率起搏或者使心房以高于固有心室速率的心房速率起搏。此外,不同的起搏技术可以被实现,以便完成具有心房的单一收缩或者心房的双收缩的期望AC刺激。

[0304] 对于心房的单一的收缩,完成期望的AC刺激的起搏技术可以包括,例如:

a.感测心房(可选地涉及预测心房激活)且使心室起搏;

b.感测心室且使心房起搏,其可能要求心房的起搏在心室感测的预测时间之前执行;或者

c.使心房起搏且使心室起搏。

[0305] 对于心房的双收缩,完成期望的AC刺激的起搏技术可以包括,例如:

a.感测第一心房激活、感测心室以及在相同的心动周期中使心房起搏以产生第二收缩;

b.感测心房、使心室起搏以及在相同的心动周期中使心房起搏以产生第二收缩;

c.使心房起搏、感测心室以及使心房再次起搏;或者

d.使心房起搏、使心室起搏以及使心房再次起搏。

[0306] 可以利用其它的起搏技术,以便达到期望的AC刺激和起因于心房收缩的心房压力和心房压力中的被动增加的重叠。因此,尽管有与本文描述的起搏技术相关的特定益处,但是本实施例应该被认为广泛地适用于任何提供期望的AC刺激和重叠的起搏技术。

[0307] 图18至图19是示出传递至健康的麻醉后的犬心脏的两个不同刺激模式的曲线图,示出在一段时间追踪的心电图(ECG)、右心室压力(RV Press)、右心房压力(RA Press)、主动脉压(Ao Press)和左心室压力(LV Press)。根据一个实施例,图18示出从窦性心律到心房和心室在2 ms的AV延迟处的起搏的刺激的变化,其导致由于心房收缩而导致的压力和由于被动压力增加的心房压力的重叠。在此示例中,在2 ms的AV延迟处的起搏引起了由于心房收缩而导致的最大压力和由于被动压力增加的最大心房压力的时间上的重叠,以及心房压力中的可测量增加,以及因此心房牵张也增加。为了比较的目的,图19示出40 ms的AV延迟,其示出了较小的重叠程度且在心房压力中没有产生显著的增加。可选地,更高的重叠程度可以根据心房压力最大值的近似值来定义,越接近最大值,重叠程度越高,直到最大值完全重叠且观察到单一最大压力。可选地,重叠程度是最大感测的心房压力的函数,更高的压力最大值表征更高重叠程度。

[0308] 在与图18-图19相关的实验中,健康的犬心脏配备有起搏器,起搏器被配置有允许在特定AV延迟处起搏的算法。起搏器经由两个起搏电极连接到心脏上,一个电极在右心耳中且一个电极在右心室心尖部中。将四个固态压力传感器插入右心房、右心室、左心室和主动脉。单导联ECG也连接到该动物上。将传感器连接到放大器和数据采集系统(DAQ系统)上,以及以1kHz的速率对信号进行采样并绘制该信号,以便提供图18-图19示出的曲线图。如图所示,曲线图由下而上包括下列绘图:ECG、RV压力、RA压力、Ao压力和LV压力。

[0309] 在每一个实验中,允许心脏利用几个心跳的自然窦性心律收缩且然后利用指示的AV延迟在心房和心室处使心脏起搏。

[0310] 参照图18-图19的每一个,在窦性心律1802的时段期间,可以看到心房压力中两个

不同的增加。第一心房压力增加1804跟随着心房电活动(P波1806)且对应于心房的收缩。第二心房压力增加1808在心室的等容收缩(其特征在于心室压力中的迅速增加)期间发生且经过快速射血期的短暂初始时期(当主动脉压开始增加时开始)继续。心室收缩对心房压力的作用引起第二心房压力增加1808。如图18-图19的RA Press绘图所示,在等容收缩期间达到的最大的心房压力略高于在心房收缩期间达到的最大的心房压力。

[0311] 如上所述,实施例可以包括将心房压力进行最大化以及因此将心房牵张进行最大化的设置。尤其地,可以在相对于心动周期的这种定时处将刺激传递给心房,以便引起心房在重叠于心房的最大被动压力增加的时间处达到起因于心房收缩的最大的心房压力。图18示出这种定时的一个示例,其中,以2 ms的AV延迟使心房和心室起搏,如通过心房起搏1810所表示的,心房起搏1810在2 ms之后为心室起搏1812。图18示出了这种起搏的三个实例。

[0312] 参照图18中的右心房压力绘图(RA Press)的部分,利用起搏的三个实例,可以看出在点1814、1816和1818处的心房压力中的显著增加。这些显著性压力增加起因于由于心房收缩和心室的收缩的同时或几乎同时的心房压力增加。换言之,将右心房压力绘图的窦性心律部分1802与右心房压力绘图的AV延迟起搏部分1803进行比较,窦性心律部分1802的第一心房压力增加1804和第二心房压力增加1808基本上叠加在AV延迟起搏部分1803上,这样,心房压力增加1804和1808被组合,以便提供更高的心房压力增加1814、1816和1818。

[0313] 可选地,AC脉冲可以具有包括在感测的或起搏的心房兴奋和起搏的或感测的心室兴奋之间的预定义AV延迟的设置。可以选择AV延迟,基本上如上所述使得起因于心房收缩的心房压力和被动心房压力增加重叠,并且使得起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合的心房的心房压力高于将没有刺激(或具有不同刺激)的心房的心房压力。可以选择AV延迟,基本上如上所述,使得起因于心房收缩的心房压力的最大值和被动心房压力增加重叠。这样的设置可以在患者之间变化且甚至可以对给定的患者在时间上变化。尽管如此,在大多数情况下,预期在大约30 ms和大约0 ms之间的AV延迟将是有效的。在某些患者中(诸如在图18中示出的与健康的犬心脏一起示出的示例),心房兴奋和心室兴奋之间的AV延迟可以在大约30 ms和大约0 ms之间或大约20 ms和大约0 ms之间。应该注意的是,当感测用于检测设置AV延迟时的心脏事件时,可选地考虑以下项:首先,当感测到电兴奋时,在实际兴奋和它的检测之间存在延迟。这可能由于感测电极的位置以及感测系统的限制。因而,例如,感测的心房兴奋和起搏脉冲至心室的传递之间的时间段将比期望的AV延迟短。当感测是以机械事件(如,收缩或瓣膜关闭)为基础时,也需要考虑实际兴奋和机械事件的发生之间的时间。本文公开了关于感测的事件的相对定时和起搏脉冲的传递的一些示例。此外,如本申请详述的,可以调整设置以适合于植入时和/或周期地患者的具体时间。

[0314] 与通过利用AV延迟起搏实现的惊人有益的结果对比,该AV延迟引起了心房的心房收缩在时间上重叠于心房的被动压力增加从而提供心房的心房压力,其是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合且高于在没有刺激时的心房的心房压力(如图18的示例中一样),图19说明了相对于常规AV延迟(例如在犬心脏中为140 ms)短的AV延迟,但并不提供心房压力中的显著的增加。如图19所示,在窦性心律部分1802之后,在AV延迟起搏部分1803期间以40 ms的AV延迟使心脏起搏,如在40 ms之后由心室起搏1912跟随的心房起搏1910所表示的。图19示出了这种起搏的两个实例。参照起搏后不久的心房压力(RA Press)的迹线的部分,不管相对于常规140 ms的AV延迟的短的40 ms的AV延迟,比起窦性心律部分

1802的心房压力增加1804和1808来,40 ms的AV延迟并不导致心房压力中的显著增加。相反地,如图19所示,40 ms的AV延迟导致了两个独立的心房压力增加1904和1908,其大致相当于之前心房压力增加1804和1808。

[0315] 将图18与图19进行比较,因此示出了当心房的收缩和等容收缩的后半部分或者心室的快速射血期的早期部分如图18中同时或几乎同时发生时,发生了显著增加的心房压力。这种心房压力中的显著增加可以提供用于降低血压的应激激素的期望释放。因此,实施例以大约2 ms的AV延迟使心房和心室起搏。

[0316] 图20A-图20C描绘了用于将由于心房收缩而导致的心房压力和心房中被动压力增加进行合并的一些理论示例。在这些示例中,如下详述,示出了不同的重叠程度,并且对由于心房收缩而导致的压力和被动压力增加进行相加。最初,在自然的心动周期期间跟踪心房压力,诸如在图18和图19中所示的窦性心律1802的时段中所示的。从该迹线中,提取了由于心房收缩而导致的心房压力1804和被动压力增加1804。在图20A中,在心房收缩的启动和被动压力增加的启动之间假设60 ms延迟,对两个压力曲线(对应于图18的1802和1804)进行相加。如看到的,心房收缩持续了大约60 ms且达到接近1.5 mmHg的最大压力,同时被动压力增加持续了大约50 ms且达到了稍高于2 mmHg的最大压力。因为心房收缩持续了大约60 ms(其大致上与假设的延迟相同),两个压力增加被观察为迹线中不同的部分,其具有两个不同的最大值且观察到的最大压力是被动压力增加1804的最大压力。

[0317] 图20B更详细地说明了由于心房收缩而导致的心房压力和心房中被动压力增加的理论合并。在该迹线中,如图所示的,假设被动压力增加1804(虚线)的启动在心房收缩1802的启动(点线)之后30 ms发生。将两个迹线进行相加且和作为压力迹线204(实线)被跟踪。如在此示例可见的,由于某些重叠程度,合并的压力线204具有最大压力,其稍高于在没有重叠的被动压力增加1804(虚线)中观察的最大压力,同时两个最大值仍然可见,每一个对应于合并的迹线1802和1804中的每一个。

[0318] 尽管由于心房收缩而导致的最大心房压力的时间设定为与最大被动压力增加同时发生使得最大值作为单个事件发生,可以产生最大可达到的心房压力,但是实施例经过超过那个单个事件的时间范围可以提供心房压力中的显著有益的增加。换言之,为了刺激心脏以便获得心房压力,心房压力是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合且高于在没有刺激时的心房的心房压力,刺激的定时仅需要提供起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的该组合(如,和)高于在没有刺激的心房中产生的最大压力。如果由于心房收缩而导致的最大心房压力与心房的最大被动压力增加同时发生,则这些压力的组合(如,和)可能高于单独压力的每一个。然而,提供高于两个单独压力的合并的心房压力并不限于同时发生的最大点的单个事件,并且如下更详细地讨论,对于压力相互重叠的时间范围将是正确的。

[0319] 在图20C中,以在由于心房收缩而导致的压力和被动压力增加之间的各种假设的重叠程度将由于心房收缩而导致的压力和被动压力增加进行合并,因而举例说明控制心房和心室收缩的相对定时如何可能影响合并的心房压力。在此示例中,类似于图20B中,假设心房收缩的启动和被动压力增加的启动之间的时延,因此,在时间上的每一个点处,将由于心房收缩而导致的心房压力与在时间上相同点处的被动压力增加进行相加,从而提供合并的压力。不同示例的合并(如,相加的)压力在图20C中被跟踪。

[0320] 图20C的迹线201与图20A中示出的迹线相同,具有在由于心房收缩而导致的压力的启动和被动压力增加的启动之间的60 ms的延迟。在迹线207中,另一方面,在接近于最大的重叠处(在压力中两个变化的启动之间的0 ms的延迟,其由于不同的持续时间不可能完全一致)即,假设它们均在大约相同的时间处开始,将由于心房收缩而导致的心房压力和被动压力增加进行合并。如看到的,在此情况中,迹线207示出达到大约3.5 mmHg的单一最大值的压力的和。类似地,在10 ms的延迟处(迹线206)观察到单一的最大值,稍晚于在迹线207中且具有比迹线207的最大值较低的最大值。随着时延增加,在迹线205(20 ms延迟)中,迹线开始分开但仍然产生单一的最大值(在2.5 mmHg和3 mmHg之间)。迹线204(30 ms延迟;其相同于图20B示出的迹线)清晰地显示了两个最大值,但仍然有足够的重叠且心房压力的和稍高于迹线201的和。最后,即使在较低的重叠程度处,在迹线203和迹线202(分别为40 ms和50 ms延迟)中,虽然在由于心房收缩而导致的压力和被动压力增加之间有一些重叠,在每一个迹线中,两个最大值分开超过30 ms且最大的压力大约与在迹线201中的相同,其中没有示出重叠。

[0321] 在一些实施例中,刺激模式可以用于通过只是间歇地应用包括一个或更多个AC脉冲或由AC脉冲组成的刺激模式来降低血压。例如,应用间歇性AC脉冲可以允许自然心跳在AC脉冲之间中发生和/或在脉冲之间发生,脉冲被配置为不引起由于心房收缩而导致的心房压力和由于被动压力增加的心房压力之间的重叠(或者不引起各自最大值的重叠),从而提供心房的心房压力,其是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合且高于在没有刺激时的心房的心房压力。可选地,可以根据利钠肽的分泌和/或吸收的时间常数选择AC脉冲的应用之间的时段,这样,将传递足够的刺激以便基本上提供期望的作用而没有过多的刺激。这可具有降低由植入的设备使用的电力的益处和/或可减少心脏操纵的程度。

[0322] 在图23中示意性地描绘用于控制心房压力的示例性方法230。如本文所述,方法230可以由植入的设备执行。因此,设备可以被配置为执行方法230的任何或所有的步骤。同样地,方法230可以包括设备被配置为执行的任何步骤。例如,方法230可以包括在下面关于图14的设备50讨论的功能中的任何一个。

[0323] 在一些实施例中,如步骤231所示,方法230可以包括感测心脏事件。这个事件或多个事件可以包括一个或更多个电事件和/或机械事件,并且如本领域已知的且如本文进一步详细描述的,这个事件或多个事件可以被感测。例如,感测的事件可以包括心房和/或心室兴奋的感测和/或在诸如一个或更多个心脏瓣膜的打开和/或关闭的心脏机械活动中步骤的定时。感测的事件可以包括心脏事件之间的相对定时的推论。在一些实施例中,步骤231可以包括触发一个或更多个心脏事件,诸如心房或心室兴奋。可选地,步骤231可以包括感测固有的心率或者设置心率。例如,步骤231可以包括感测AV瓣膜的关闭,因而定义等容期的开始,和/或感测主动脉瓣的打开,因而定义快速射血期开始的时间点。步骤231也可以包括确定感测心室的激活或心室的刺激和AV瓣膜的关闭(其定义等容期的开始)之间的时差。

[0324] 方法230可以包括选择脉冲设置的步骤232。设置可以包括或包含设置心房和心室兴奋之间的时间间隔。设置可以包括针对给定的刺激脉冲选择心房兴奋和心室兴奋之间的比率。设置可以包括基于在目标腔室的相对的不应期中兴奋性脉冲的传递的感测的或估计的定时的功率设置。

[0325] 方法230可以包括使用可选地在步骤232中设置的脉冲设置传递至少一个刺激脉冲的步骤233,步骤232的脉冲设置可以基于在步骤231中感测的事件的定时来选择。在一些实施例中,可以同时或依次将兴奋性电流应用于两个心室。在一些实施例中,在两个心室依次起搏的情况下,可以测量至少一个心房(例如,右心房)的兴奋的启动和待被起搏的相应的心室(例如,右心室)的兴奋的启动之间的时间间隔。在其中时间间隔被设置为零或负数的一些实施例中,可以在步骤231之前或在与步骤231相同的时间上执行步骤233。在一些实施例中,可以以毫秒测量时间间隔。

[0326] 可以基于反馈选择步骤232中选择的脉冲设置。在这样的情况下,方法230可以包括感测心房压力,如步骤234所示的。例如,可以在持续的基础上和/或在周期性的基础上,诸如在植入和/或周期检查期间通过使用用于脉冲设置的反馈和调整的植入的传感器获得反馈信息。方法230可以包括估计起因于心房收缩的心房压力(优选地,最大的心房压力)和心房的被动压力增加(优选地,最大被动压力增加)之间在时间上的重叠的步骤235。例如,步骤235的估计可以包括检测心房压力中的最大值的数值和它们时间上的长度和/或在最大值之间的时间上的距离,和/或检测心房压力中的最大值和最小值的数值且基于最大值和最小值之间的时间估计收缩的持续时间或压力中的变化,和/或检测与没有刺激的相同心脏的心房压力进行比较的心房压力的最大值。根据方法230,可以使用对应于治疗开始之前测量的压力的所储存的值执行这种比较,和/或可以包括在没有刺激脉冲的传递的至少一个心跳中感测心房压力的步骤。

[0327] 方法230可以包括基于在步骤235中估计的感测的重叠来调整在步骤232中选择的脉冲设置的步骤236。例如,步骤236可以包括调整时间间隔,以便提供在多个设置之间观察到的最高的重叠程度。可选地,更高的重叠程度可以根据心房压力最大值的近似值来定义,越接近最大值,重叠程度越高,直到最大值完全重叠且观察到单一最大压力。可选地,重叠程度是最大感测的心房压力的函数,更高的压力表征更高重叠程度。

[0328] 如通过图23中从步骤236指向步骤231的箭头所示,可以在执行步骤236之后重复步骤231、步骤232、步骤233、步骤234、和/或步骤235。在一些实施例中,可以首先在步骤231期间将时间脉冲设置设置为第一值,并且,基于步骤234和步骤235期间执行的反馈感测,可以在步骤236期间调整脉冲设置(如,减少或增加时间间隔),直到重叠程度在给定的范围内(或高于或低于给定的值)。

[0329] 可以以任何顺序执行方法230的步骤。例如,可以以图23显示的箭头指示的顺序执行步骤。在另一个实施例中,可以在步骤231之前执行步骤232。

[0330] 可以通过本领域已知的任何方法检测心房收缩、心房兴奋、心室收缩、AV瓣膜的关闭和/或打开的定时、和/或血液从一个或更多个心房到各自的心室的流动或它的缺乏和/或血压和这些可被用作反馈控制。在一些实施例中,兴奋的启动可以被用作兴奋性刺激到一个或更多个心腔(比如,一个或两个心室或心房和心室)的传递的触发。另外或可替换地,感测的信息可以用于设备的定时间隔的调整。

[0331] 实施例可以提供用于调整用于控制血压的系统中的脉冲设置的方法。方法可以包括在至少一个心动周期期间接收与患者的心脏的心房有关的心房压力数据。心房压力数据可以起因于系统的传递至心脏的具有第一脉冲设置的刺激脉冲。方法还可以包括分析心房压力数据和根据分析提供调整的第二脉冲设置,调整的第二脉冲设置不同于第一脉冲设

置。分析可以包括分析心房压力数据,以便估计起因于心房收缩的心房压力和心房的被动压力增加之间的时间上的重叠。分析也可以包括绘制心房压力数据和/或数学上地分析心房压力数据。

[0332] 实施例可以提供用于降低血压的系统,其可以包括诸如在图14中示出的那些部件。系统可以包括用于提供有关在心脏的至少一个心动周期期间心房中压力变化的信息的装置、用于产生刺激脉冲的装置以及用于将刺激脉冲应用到至少一个心腔的装置。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为产生刺激脉冲以便根据有关心房中的压力变化的信息,在单一心动周期中控制相对于心室收缩的定时的心房收缩的定时。在一个实现中,用于提供信息的装置可以首先感测信息(比如,压力和压力中变化之间的时间)和用于产生刺激脉冲的装置可以随后基于该信息设定刺激的时间。

[0333] 有关心房中压力变化的信息可以包括有关心房收缩的发生的信息和/或有关心室收缩的发生的信息。信息可以包括有关起因于心房收缩的最大心房压力和心房的最大被动压力增加之间的相对定时的信息。信息可以包括如本说明书所述的与一个或更多个心脏事件的发生和/或定时相关的信息,例如,其包括心房的收缩、心室的收缩、房室瓣的打开、房室瓣的关闭、心房的电活动、心室的电活动、血流、心房的不应期、以及心率中的一个或更多个。

[0334] 用于产生刺激脉冲的装置可以被布置用于对至少一个心动周期产生:用于产生心房收缩的至少一个心房刺激脉冲;和/或用于产生心室收缩的至少一个心室刺激脉冲。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为:用于在有关心房收缩的发生的信息和/或有关心室收缩的发生的信息的基础上,在与心房收缩的发生和/或心室收缩的发生的定时关系中产生至少一个心房刺激脉冲;和/或用于在有关心室收缩的发生的信息和/或有关心房收缩的发生的信息的基础上,在与心室收缩的发生和/或心房收缩的发生的定时关系中产生至少一个心室刺激脉冲。有关心房收缩的发生的信息可以包括有关心动周期的自然刺激模式中的P波模式的发生的信息。有关心室收缩的发生的信息可以包括有关心动周期的自然刺激模式中的QRS波群的发生的信息。

[0335] 相对于心室收缩的心房收缩的定时可对应于在大约30 ms至大约0 ms的范围内的AV延迟。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为产生刺激脉冲,以便:在心室兴奋发生之前的大约30 ms至大约0 ms的范围内向心房提供兴奋性刺激;在心房兴奋发生之后的大约30 ms至大约0 ms的范围内向心室提供兴奋性刺激;和/或向心房提供兴奋性刺激,然后在大约30 ms至大约0 ms的范围内之后向心室提供兴奋性刺激。

[0336] 其他实施例可以提供用于降低血压的另一个系统,其也可以包括诸如在图14中示出的那些部件。在那些其他的实施例中,用于降低血压的系统可以包括用于提供有关一个或更多个心脏活动事件的定时的信息的装置、用于产生刺激脉冲的装置以及用于将刺激脉冲应用到至少一个心腔的装置。有关一个或更多个心脏活动事件的定时的信息可以包括以下项中的至少一项:心房的心房收缩的发生、心室的心室收缩的发生、房室瓣的打开、房室瓣的关闭、心房的电活动、心室的电活动、血流、心房的心房压力、心房的心房压力的变化、心房的不应期和心率。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为产生刺激脉冲以便基于信息设置相对于心室收缩的心房收缩的定时。

[0337] 相对于心室收缩的心房收缩的定时可对应于在大约30 ms至大约0 ms的范围内的

AV延迟。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为产生刺激脉冲,以便:在心室兴奋发生之前的大约30 ms至大约0 ms的范围内向心房提供兴奋性刺激;在心房兴奋发生之后的大约30 ms至大约0 ms的范围内向心室提供兴奋性刺激;和/或向心房提供兴奋性刺激,然后在大约30 ms至大约0 ms的范围内之后向心室提供兴奋性刺激。

[0338] 有关一个或更多个心脏活动事件的定时的信息可以包括有关在单一心动周期中的两个或更多心脏活动事件之间的定时的信息。

[0339] 用于产生刺激脉冲的装置可以被布置用于对至少一个心动周期产生:用于产生心房收缩的至少一个心房刺激脉冲;和/或用于产生心室收缩的至少一个心室刺激脉冲。用于产生刺激脉冲的装置可以被布置为:用于在有关心房收缩的发生的信息和/或有关心室收缩的发生的信息的基础上,在与心房收缩的发生和/或心室收缩的发生的定时关系中产生至少一个心房刺激脉冲;和/或用于在有关心室收缩的发生的信息和/或有关心房收缩的发生的信息的基础上,在与心室收缩的发生和/或心房收缩的发生的定时关系中产生至少一个心室刺激脉冲。有关心房收缩的发生的信息可以包括有关心动周期的自然刺激模式中的P波模式的发生的信息。有关心室收缩的发生的信息可以包括有关心动周期的自然刺激模式中的QRS波群的发生的信息。

[0340] 2.控制心房驱血

在一些实施例中,刺激心脏,这样,减少或甚至防止心房的收缩对心室的充盈的贡献(心房驱血),在心脏舒张的结束时减少心脏充盈和从而降低血压。为了简单起见,在下列描述中,将这样的刺激称为“BPR(血压降低)刺激”。BPR刺激可以包括将至少一个刺激脉冲传递给心脏的至少一个腔室,这样,减少或甚至防止心房驱血。在本文将这样的脉冲称为“BPR刺激脉冲”或“BPR脉冲”。如上所述,“刺激脉冲”可以包括在单一心跳或心动周期的时间段内,传递给心脏的一个或更多个腔室的一个或更多个电脉冲的序列。例如,在一些实施例中,刺激脉冲可以包括传递给心室中的一个或更多个位置的一个或更多个电脉冲和/或传递给心房中的一个或更多个位置的一个或更多个电脉冲。因而,在一些实施例中,刺激脉冲可以包括传递给心房的第一电脉冲和传递给相应的心室的第二电脉冲。在一些实施例中,刺激脉冲可以包括传递给心脏的一个或更多个腔室上的多个位置的单脉冲。

[0341] 刺激设置意味着单一心动周期中传递的一个或更多个刺激脉冲的一个或更多个参数。例如,这些参数可以包括以下项中的一个或更多个:功率、单一刺激脉冲中包括的电脉冲之间的时间间隔(例如,AV延迟)、关于心脏的自然节律的传递周期、刺激脉冲或它的部分的长度、和两个或更多腔室之间和/或单一腔室内的传递的位点。BPR刺激设置,或“BPR设置”可以包括一个或更多个BPR脉冲的设置。

[0342] 刺激模式可以包括具有完全相同的刺激设置的一系列脉冲或刺激模式可以包括各自具有不同的刺激设置的多个刺激脉冲。例如,刺激模式可以具有包括第一设置的一个或更多个脉冲和包括不同于第一设置的第二设置的一个或更多个脉冲。当说明刺激模式具有设置时,应该明白,这意味着,刺激模式可以包括具有那个设置的至少一个刺激脉冲。也应该明白,在一些实施例中,刺激模式可以包括没有传递刺激脉冲的一个或更多个心动周期,在这种情况下,可以被看作是在零功率下传递脉冲。刺激模式可以包括多个完全相同的脉冲或包含两个或更多不同的设置的脉冲的序列。模式中的两个刺激序列可能在设置内提供的脉冲的顺序上不同。可选地,两个或更多刺激序列可能在它们的长度上不同(心跳的时

间和/或数目)。在一些实施例中,刺激模式可以包括具有BPR设置的脉冲。在一些实施例中,刺激模式可以包括不具有BPR设置的脉冲。

[0343] 被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血的刺激设置的示例可以包括本文公开的刺激设置中的任何一个,其被配置为引起从治疗前心室充盈体积减少患者的心室充盈体积。可以通过针对关闭的AV瓣膜发生心房收缩的至少部分引起这种减少。某些这样的示例包括:

[0344] a.在患者的心房内的兴奋的启动之前0 ms -50 ms,将一个或更多个刺激脉冲传递给患者的心室。可选地,基于心房兴奋的感测设置这种延迟。可选地,这包括在刺激脉冲传递给心室之后0 ms -50 ms将一个或更多个刺激脉冲传递给心房。可选地,以比患者的自然心率稍微高的速度执行这种传递。

[0345] b.在患者的心房内的兴奋的启动之后0 ms -70 ms,将一个或更多个刺激脉冲传递给患者的心室。可选地,基于心房兴奋的感测设置这种延迟。可选地,这包括在刺激脉冲传递给心室之前0 ms -70 ms将一个或更多个刺激脉冲传递给心房。可选地,以比患者的自然心率稍微高的速度执行这种传递。

[0346] 某些实施例可以提供用于降低血压的系统,该系统被配置为基于感测的自然心率或自然兴奋而以高于自然心率的速度传递刺激。例如,系统可以被配置为感测刺激脉冲的传递之间的自然兴奋,和如果感测到自然活动,系统可以被配置为抑制刺激脉冲到腔室的传递。如果在特定的时间范围内,感测的激活的量超过阈值,那么可以认为自然心率高于刺激脉冲的传递的速率,在这种情况下,可以增加传递的速率,例如,以便适应患者的增加的心率。另一方面,如果在特定的时间范围内,感测的激活的量低于阈值(这个阈值可能是0),可以认为自然心率低于刺激脉冲的传递的速率,在这种情况下,可以减少传递的速率,例如,以便避免患者的心脏的过度兴奋。为了实现这种效果,根据一个实施例,用于降低血压的系统可以包括用于感测患者的心脏的心房和心室中的至少一个的兴奋速率的传感器、被配置为将刺激脉冲传递给心房和心室的刺激电路、和耦合到刺激电路上的处理器电路。可选地,用于感测心房和心室中的至少一个的兴奋速率的传感器可以包括用于感测心房兴奋的电极。处理器电路可以被配置为基于感测检测患者的心率且在操作模式中操作,在该操作模式,将刺激脉冲提供给心房和心室中的至少一个的每一个。可以以高于感测的兴奋速率的速度传递刺激脉冲且可以被配置为在心房的刺激之前大约50 ms和之后大约70 ms之间的时间上刺激心室。

[0347] 减少心房驱血可以对血压具有即时效果,而荷尔蒙调节的机制可能耗费更长的周期。虽然某些设备可以经配置具有即时和荷尔蒙调节的效果,可选地,BPR设置和/或刺激模式中的某些可以被配置为减少或防止心房驱血,而心房牵张没有显著增加。例如,当AV瓣膜在心房收缩在峰值压力或之后的时间上关闭时,瓣膜的提早关闭不会增加心房牵张。因而,在某些实施例中,设备可以被配置为引起心房兴奋和心室兴奋的相对定时比得上AV延迟,即,至少40 ms长或至少50 ms长。如本领域已知的,可以测量、计算、和/或估计心房牵张。在某些实施例中,心房牵张确定可以包括测量心房压。在一些实施例中,心房牵张确定可以包括测量或估计心房的尺寸(例如,直径、大小、或周长)。

[0348] 在一些实施例中,可以减少心房驱血,因为BPR刺激设置可以设置成使得当AV瓣膜打开时,心动周期的心房收缩是不完全的。在一些实施例中,可以针对关闭的AV瓣膜完全地

或部分地发生心房收缩。在一些实施例中,可以在压力和/或力量中防止或减少心房收缩。

[0349] 在一些实施例中,可能仅刺激一个或更多个心室和刺激脉冲的时间可以设置为具有反常的AV延迟(例如,心房兴奋之前50 ms至之后120 ms)。在一些实施例中,BPR刺激设置可以包括至少一个电脉冲或刺激到一个或更多个心房的传递。在一些实施例中,这种至少一个心房刺激可以引起心房收缩。在一些实施例中,至少一个心房刺激可能干扰心房收缩。在一些实施例中,至少一个心房脉冲可能引起心房痉挛或另外的无效的心房收缩类型。

[0350] 实际上,可以在应用刺激信号上(例如,在1或3秒(sec)内或在1、3或5个心跳内)立即观察到起因于BPR刺激的血压降低,和该降低可以在从刺激的开始不到5个心跳内达到最小的血压值。

[0351] 通过控制BPR刺激的设置,可以控制减少BP的程度。这种程度有时是患者特有的和/或与一个或更多个刺激和/或感测电极在心脏中或心脏上的精密定位相关。BP改变的程度可以是例如AV延迟的函数,使得该函数关系可以用于选择提供期望的BP改变的AV延迟,反之亦然。在下面更加详细地被描述的图24中示出这个函数关系的示例。

[0352] 3.适应性

a.发明人发现,当维持刺激时,血压可能显示适应性模式,其中血压在一段时间后增加(经常在不到5分钟或甚至不到一分钟的短时间内发生其中的某些),和可能达到接近刺激前血压值(可能至少由于压力感受器反射)或甚至更高。适应性,至少部分地,可能归因于心血管系统的性能的改变,如总的外周阻力的增加。发明人进一步发现,刺激的结束导致血压快速返回到刺激前值或甚至更高的值,和之后发现,心脏以类似于没有刺激心脏的程度对血压减少刺激信号作出响应。另外发现,包括多个BPR刺激设置的不同的刺激模式导致不同的血压适应性模式。

[0353] b.刺激模式至少可以包括,例如,第一刺激设置和不同于第一刺激设置的第二刺激设置,第一刺激设置和第二设置被配置为减少或防止心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张。刺激模式甚至可以包括超过两个不同的刺激设置。在一些实施例中,第二设置具有比第一设置长的AV延迟(如,约80 ms到约160 ms)。在一些实施例中,第二设置可被配置为不减少心房驱血和/或不用于控制心房压力和/或牵张。

[0354] 在图1中,描绘接受刺激信号的高血压患者的收缩压对时间的图。沿着描绘的线的交叉描述每一次心跳的峰值收缩压。在大约第一个2描绘的分钟期间,没有传递刺激信号。如看到的,患者的初始血压平均超过150 mmHg。如本领域已知的,血压的上下波动(大约±10 mmHg)归因于呼吸周期。

[0355] 然后,在时间间隔a-a'期间应用第一刺激模式,在时间间隔b-b'期间应用第二刺激模式和在时间间隔c-c'期间应用第三刺激模式。在刺激模式之间和第三刺激模式之后,没有刺激心脏。

[0356] 现在关注图2,描绘图1的由虚线长方形A标示的放大部分。在图2中的虚线长方形标示的时间期间,其与图1中的时间间隔a-a'一致,刺激开始且被传递给患者的右心房和右心室,这样,心房在心室之前2 ms接收BPR刺激信号(脉冲)。在图1和图2中的a'标示的时间上结束刺激。在时间间隔a-a'期间,患者的收缩压首先减少到低于110 mmHg的最小值,和然后逐渐地增加到中间值,在初始血压和获得的最小值之间。在点a'上,停止刺激和观察到血压立即超过170 mmHg的值。在大约十二个心跳内,血压恢复到它的初始范围。

[0357] 图1和图2中出现的血压变化至少部分地代表心血管系统对血压变化的响应,称为压力感受器反射。压力感受器反射行为通过改变心血管特征(例如,外周阻力和/或心肌收缩力)将血压恢复到它的刺激前水平。可以假设,心室充盈的减少导致的血压降低激起朝向刺激前血压的恢复的压力感受器反射反应。例如,在图2中的点a'上,压力感受器反射对心血管系统的效果是明显的。在那个点上,撤回影响心室充盈的刺激,且血压立即超过刺激前血压。这可能指示对心血管系统的压力感受器反射改变(例如,外周阻力增加和收缩性增加)。在点a'上,停止刺激和血压达到顶峰,压力感受器反射通过再次改变心血管系统的一个或更多个特征响应血压增加,这时以便将血压降低到改变之前的水平。如可清晰地看到的,压力感受器反射反馈对血压的增加和降低的反应是不对称的,因为对血压的增加的反应比对血压的降低的反应更快。某些实施例可以利用压力感受器反射的这种不对称性,例如,以便通过相应地控制刺激模式减少或甚至防止对由于减少的充盈导致的血压降低的适应性,如此处详述的。

[0358] 图3A描述图1的曲线在时间点a和点a'之间的放大图。在图3A中,指数函数被拟合到显示适应性反应的描绘的曲线,该函数描述时间和SysBP之间的关系,和具有下列公式:

$$P=Pi+DP(1-e^{-t/k})$$。

[0359] 其中P(以mmHg表示)表示收缩压,Pi(mmHg)是BPR刺激的开始上第一平均降低的血压,DP(mmHg)是代表初始降低至新的稳定状态水平之后的压力增加的量的常数,k(秒)是反应时间常数,e是数学常数,是自然对数的基数,和t(秒)是时间。

[0360] 在图3A中,匹配函数如下:

$$P=115+23(1-e^{-t/15.5})$$。

[0361] 其中发现Pi是115 mmHg,DP是23 mmHg,和k是15.5秒。

[0362] 图3B描绘图1的由虚线长方形A'标示的部分的放大图。在图3B中,指数函数被拟合到显示对BPR刺激的传递的结束的适应性反应的描绘的曲线。如看到的,这个反应,以血压的降低显示的,比对BPR刺激的反应快。

[0363] 在图3B中,匹配函数如下:

$$P=190-35(1-e^{-t/4.946})$$。

[0364] 其中发现Pi是190 mmHg,DP是-35 mmHg,和k是4.946秒。

[0365] 如上文提到的,对血压的降低的压力感受器反射反应比对血压增加的压力感受器反射反应慢许多。这由上文提到的时间常数k(大约15秒至大约5秒)与对血压增加的更快的反应的比率表明。压力感受器反射反应的速度的这种不对称性可以对设计形成血压的平均减少和降低或甚至防止适应性的刺激模式提供方法。例如,在优选的实施例中,刺激模式可以下列方式在两个刺激设置之间交替变化:加权反应支持通过血压增加唤起的心血管系统的改变。在这个实施例中,可以利用具有两个刺激设置的刺激模式刺激心脏:第一设置,其被设计以便减少心室充盈并从而降低血压;和第二设置,其被设计以便具有正常的心室充盈,或具有至少比第一设置高的心室充盈。这种刺激模式可以包括具有第一设置的脉冲(BPR),针对比对血压的降低的压力感受器反射反应的时间常数短的一段时间传递该具有第一设置的脉冲。在这样的情况中,适应性可能开始显示和血压可以从减少的水平增加,但是可能不会达到它的刺激前水平。这种刺激模式也可以包括具有第二设置(例如,自然的AV

延迟)的脉冲,针对比对血压的增加的压力感受器反射反应的时间常数长的一段时间传递具有第二设置的脉冲。在这种情况下,可充分利用压力感受器反射引起的血压降低,且血压甚至可能恢复到它在刺激模式转换至这个第二设置之前的水平。在这样的模式中,压力感受器反射的加权反应可能减少或防止适应性,同时平均压力可能低于刺激前水平。时间常数和分配给具有不同的设置的脉冲的传递的时段之间的关系可以确定在整个刺激模式期间起作用的压力感受器反射反应的水平。关于特定的刺激设置,如果选择比反应的时间常数短的传递时段,那么压力感受器反射可能不能将心血管系统改变回到刺激前水平,和如果选择的周期大于时间常数,那么压力感受器反射作用可能更加显著。

[0366] 如图1看到的,在点b和b'之间的间隔上,传递第二刺激模式。图4描述图1的(在图1中由虚线长方形B标示的)这个部分的放大的版本。在第二刺激模式中,以2 ms的AV延迟将12个BPR脉冲的序列传递给心房和相应的心室二者,之后3个心跳,在该心跳上,仅人为地传递心房刺激而没有心室刺激。在这些最后的3个心跳期间,经由AV结的自然的传导性发生心室兴奋,其导致~180 ms的AV延迟。关于显示的时间间隔的持续时间重复这种第二刺激模式。在图4中,发现匹配曲线的指数函数如下:

$$P=112+30(1-e^{-t/25.5})$$ 。

[0367] 如看到的,Pi以及DP可比得上相应的第一刺激模式的值(图3A中的a-a')。然而,第二模式的k几乎是第一刺激模式的时间常数的两倍。在这个时间间隔中,以比图3A中更慢的速度发生适应性,但是当模式在刺激脉冲之间转换时,血压比在图3A中形成更多尖峰。这个结果证明,具有可替换的刺激设置的刺激模式的应用减少适应性。

[0368] 如在图1看到的,在点c和c'之间也传递第三刺激模式。图5A描述图1的由虚线长方形C标示的部分的放大图,其包括点c和点c'之间的曲线的部分。在第三刺激模式中,以2 ms的AV延迟传递12个BPR脉冲的序列,之后是3个BPR脉冲,每一个具有120 ms AV延迟。关于所示的时间间隔的持续时间重复这个步骤。

[0369] 在图5B中绘制图5A的由虚线长方形标示的曲线的部分。在图5B中,指数函数被拟合到描述的曲线,显示对在2 ms的AV延迟上传递的12个BPR脉冲、之后是每一个具有120 ms AV延迟的3个BPR脉冲的传递的刺激模式的适应性反应。

[0370] 在图5B中,匹配函数如下:

$$P=109.7+22.3\,(1-e^{-t/45.4})$$ 。

[0371] 其中发现Pi是109.7 mmHg,DP是22.3 mmHg,和k是45.4秒。如看到的,虽然血压的初始降低可比得上图3A显示的降低(Pi=115或109.5),但是适应性时间常数(k)高出很多(45.4秒对15.5秒),意味着,在大于图3A中的约3倍的时段内维持低血压。

[0372] 现在关注图6,其中以刺激模式刺激高血压患者的心脏,该刺激模式具有在2 ms的AV延迟上传递的12个BPR脉冲的序列,之后是3个BPR脉冲,每一个具有80 ms AV延迟。

[0373] 如看到的,在这种情况下,适应性速度非常缓慢且在分配的时间间隔上几乎探测不到。可能不能匹配指数公式,表明,适应性非常缓慢或不存在。

[0374] 在图7中,利用刺激模式刺激高血压患者的心脏,该刺激模式具有在2 ms的AV延迟上传递的12个BPR脉冲的序列,之后是每一个具有40 ms AV延迟的3个BPR脉冲。在点t_1上开始刺激和在点t_2上结束。没有测量到适应性反应和拟合曲线实际上是线性的且具有大约112 mmHg的固定的平均降低的血压,其比紧接时间间隔t_1-t_2之前和之后的血压低大约31

mmHg。

[0375] 如从之前所示的不同的刺激模式显然看出,可以将包括至少一个BPR刺激的刺激模式设置为至少接近一个或更多个目标。例如,在一些实施例中,可以设置刺激模式,以便引起将超过预定的阈值或将在预定的范围内的血压(心脏收缩和/或心脏舒张)的初始降低。在更具体的实施例中,可以按至少特定百分比或按至少特定的测量(例如,10或20 mmHg或甚至30 mmHg)降低血压,或可以将血压降低到在特定的范围内(例如,在90和130 mmHg SysBP之间)或低于特定的目标(例如,130 mmHg SysBP或更少)。在一些实施例中,目标可以包括在降低的平均范围内,将降低的血压维持延长的时段。例如,可以在一时间段或许多心跳内将治疗前血压降低至预定的平均血压。在另一个实施例中,目标可以包括引起特定的心跳百分比在减少的范围/阈值上。在一些实施例中,目标可以包括降低血压同时也减少刺激脉冲之间的尖峰的水平。例如,刺激模式可以用于在预定的时间间隔将血压降低至恒定的血压。在一些实施例中,刺激模式可以用于降低血压,而没有显著地影响心输出量。例如,应用间歇性BPR脉冲可以允许在BPR脉冲之间出现具有更高的(或甚至完全地)心房驱血的脉冲。具有更高的(或甚至完全地)心房驱血的脉冲可以防止BPR脉冲显著地降低心输出量。在另一个实施例中,与降低总的外周阻力连同血压的减少(后负荷)相关的减少适应性可以通过影响通过血系统的流动正面地影响心输出量。在还有的另一个实施例中,以比患者的自然节奏更高的速度起搏可以避免对心输出量的可能与较低的心博量相关的负面影响。

[0376] 在设置刺激模式以接近一个或更多个目标时,提供不同的血压降低值可能涉及调整影响AV延迟的刺激参数。例如,与提供较长AV延迟的刺激参数相比,提供较短AV延迟的刺激参数可以更大程度地降低血压。在实施例中,减少心房驱血的刺激设置可以提供(例如,白天和夜晚之间,或者剧烈活动和轻度活动之间)以约5 ms变化至约30 ms的AV延迟,其中较短的AV延迟将血压降低到更大程度。

[0377] 提供不同的血压降低值可能涉及改变除短的AV延迟持续时间之外的刺激参数。例如,实施例可以调整短AV延迟和更长AV延迟之间的比率。作为另一示例,与具有较长AV延迟的心跳数相比,其他实施例可以调整具有短AV延迟的脉冲被传递的心跳数。

[0378] 在一些实施例中,可以计算给定模式的血压的变化的时间常数且可以将刺激模式设置为具有针对一定时间量或一定数量的心跳的一个或更多个BPR刺激参数,该一定数量的心跳设置为计算的时间常数的某一百分比。例如,在图3A和图3B中,针对BPR脉冲的传递期间血压的增加的速度k被测量为大约15秒,和对于对BPR脉冲的传递的结束的适应性的速度被测量为大约4.9秒。在一些实施例中,可以期望,防止血压增加到超过给定值,在这种情况下,可以选择显著地小于k(例如,k的30%至60%)的BPR脉冲的传递的周期。在这个实施例中,可以选择小于15秒的间隔。这样的间隔可以包括大约6-10秒或大约8-14个心跳,其中心率是大约80个心跳每分钟。

[0379] 可选地,期望利用对BPR脉冲的撤回的适应性反应。在这样的情况下,可能会应用更大的k部分。例如,以图3B为基础,可以选择3-5个心跳的周期(其中k是大约4.9秒)。因而,例如,以图3A和图3B为基础,发明人应用图4的刺激模式。

[0380] 例如,可以将刺激模式设置为多个刺激模式中的最好的(也就是,最接近于设定的目标参数的一个)和/或可以将它选定为符合设定目标的第一检验的刺激模式。

[0381] 4.基于缓慢压力感受器反射反应的实施例

在犬的实验中,发明人发现,当经过一段时间的治疗后终止治疗时,血压可能需要相对长的时间才能恢复到其治疗前的值。实施例可以利用这种缓慢压力感受器反射反应。具体而言,实施例可以持续更长的时间暂停治疗(例如,正常起搏或根本不起搏),这可以允许节省电池电力并延长刺激设备的使用寿命。

[0382] 作为缓慢压力感受器反射反应的一个示例,图27是示出本文公开的降压治疗对犬的效果的曲线图,绘制了收缩压(以mmHg为单位)随时间(以天为单位)的变化。如图所示,治疗前的血压值由标有菱形数据点的基线("BL")表示,治疗周期值由标有方形数据点的治疗线表示,治疗后值由标有三角形数据点的设备关闭("Dev Off")线表示。在这个实验中,使用植入的传感器连续24小时测量收缩压,该传感器将收缩压传送到接收器。图表上的每个数据点代表24小时内测量的平均值。

[0383] 犬受试者的血压约为210 mmHg,如图27中的基线所示。在应用本公开中公开的降压治疗后,犬的血压下降到约170 mmHg,如图27中的治疗线所示。在治疗周期期间,犬的血压在约150和约175 mmHg之间波动(即,比治疗前的值低约35 - 60 mmHg)。治疗持续30天应用。

[0384] 当治疗停止时(此时没有对犬的心脏进行起搏),犬的血压稍微升高到大约180 mmHg,如图27中设备关闭线所示。这个数值明显低于治疗前的血压大约30 mmHg。犬的血压保持在该压力附近大约20天,然后开始逐渐增加回到基本上为治疗前的值。

[0385] 根据缓慢压力感受器反射反应的机制,例如图27中举例说明的反应,实施例可以提供治疗高血压的方法,包括在应用被配置为降低血压的第一刺激模式(即治疗刺激模式)和被配置为具有较小程度的血压降低的第二刺激模式(即"静息"刺激模式)之间交替,两种模式中的每一种都被应用一段时间:几天、几周或更长时间。在实施例中,两种模式中的每一种可以被应用至少一周,在几周的时间刻度间隔内提供治疗。静息刺激模式可能涉及刺激或根本不涉及刺激。

[0386] 在实施例中,第一刺激模式和第二刺激模式的持续时间可以相同或不同。

[0387] 例如,静息刺激模式的持续时间可以比治疗刺激模式的持续时间短,例如,为其25% - 90%,或者在一些情况下为其50% -80%。在一个实现方式中,静息刺激模式的持续时间可以是治疗刺激模式的持续时间的大约三分之二。

[0388] 静息刺激模式的持续时间可以取决于或正比于治疗刺激模式降低血压的程度。例如,如果治疗刺激模式被配置为将血压降低至少50 mmHg,则静息刺激模式可以持续比治疗刺激模式被配置为仅将血压降低30 mmHg时的持续时间更长的时间。

[0389] 可选地,静息刺激周期的持续时间可以不超过两周至一个月(例如,14 - 31天),而与治疗刺激模式的持续时间无关。

[0390] 每个刺激模式可以包括多个刺激模式,并且多个刺激模式中的至少一些可以包括例如根据本公开中描述的一个或更多个模式的一个或更多个心房驱血减少脉冲设置。例如,在治疗刺激模式的周期期间,治疗可以包括基于需要的变化(例如,在白天设置和夜晚设置之间交替)。

[0391] 在实施例中,静息刺激模式可以选自:(1)不应用起搏;(2)起搏时不减少心房驱血;和(3)以比治疗刺激模式更小的整体和/或平均心房驱血减少进行起搏。可选地,静息刺激模式可以包括从一种静息刺激模式切换到另一种。静息刺激模式可能不一定完全停止血

压降低,并且可能包括例如施加非常少的心房驱血降低脉冲(例如,在20分钟时段内以不超过10个脉冲的频率),或者在一个程度的血压降低和另一个不同程度的血压降低之间交替。

[0392] 在其他实施例中,多于两种刺激模式可用于一个或更多个治疗刺激周期和静息周期。例如,提供2 ms的AV延迟的第一刺激模式可以应用于第一周,接着一周是无起搏,接着是一个月的提供大约0 - 20 ms的AV延迟的刺激模式(在刺激模式之间交替),接着是3或6周的刺激模式(提供大约140 ms的AV延迟),除了在提供大约30 ms的AV延迟的刺激周期的那3或6周期间每天一次。

[0393] 这种刺激方法可以最小化施加到心脏的电刺激的持续时间和程度,同时仍然保持期望的长期血压水平。

[0394] 5.用于设置和/或选择刺激模式的方法的实施例

在图8中图示地描绘用于设置和/或选择刺激模式的示例性方法600。可以在用于执行BPR和/或AC刺激的设备的植入期间执行方法600和/或定期地执行方法600,以便调整设备操作参数和/或在操作期间连续地执行。可以通过下面描述的系统700执行方法600。因此,系统700可以被配置为执行方法600的任何步骤。同样地,方法600可以包括系统700被配置为执行的任何步骤。例如,方法600可以包括下面关于系统700讨论的功能中的任何一个。另外,可以通过下面参考图14描述的设备50执行方法600。方法600可以包括设备50被配置为执行的任何步骤。

[0395] 遍及本公开,术语“第一”、“第二”、和“第三”并不意味着总是暗示事件的顺序。在某些情况下,这些术语用于将个体事件彼此区分,而不考虑顺序。

[0396] 在一些实施例中,步骤601可以包括设置目标血压值。这个目标可以是绝对的血压值(例如,目标血压范围、尖峰值的目标阈值、和/或给定时间段内尖峰的数或部分)、相对值(例如,与患者的治疗前血压比较或作为多个检测的刺激模式之间的比较),或两者。目标血压值可能是血压值(例如,以mmHg测量的)和/或与计算以匹配刺激模式的血压测量的公式相关的值,等等。可以在其他方法步骤之前、期间、和/或之后设置这个目标血压值,和例如,如果通过任何检测的刺激模式都没有达到,也可以修订这个目标血压值。

[0397] 步骤602可以包括一个或更多个刺激模式到患者的心脏的一个或更多个腔室的传递,包括第一刺激模式到患者的心脏的一个或更多个腔室的传递。第一刺激模式可能是一般刺激模式或第一刺激模式可以已经被选择为匹配特定的患者(例如,当移植替换设备时)。第一刺激模式可以包括被配置为针对第一时间间隔减少或防止至少一个心室中的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的至少一个刺激设置。

[0398] 步骤603可以包括在一个或更多个刺激模式中的每一个的传递(步骤602)之前、期间、和/或之后感测一个或更多个参数。感测的参数可以包括感测心房压力,以便评估在由于收缩导致的心房压力的最大值和由于心室收缩的心房压力的最大值之间的重叠。感测的参数可以包括感测由于一个或更多个刺激模式的每一个的传递(步骤602)导致的心房压力,以便评估利用刺激获得的压力且可选地将它与利用不同刺激或没有刺激获得的压力的一个或更多个进行比较。可选地,参数可以包括血压值或血压相关的参数(例如,血压变化)。在一些实施例中,感测的参数可以包括与AV瓣膜的关闭和/或打开的定时和/或程度相关的信息。在一些实施例中,感测的参数可以包括与心脏的心房和心室之间的血流的定时和/或速度相关的信息。在一些实施例中,感测的参数可以包括感测心脏腔室(例如,心房

和/或心室)内的压力。在一些实施例中,患者的AV瓣膜状态、或位置(也就是,打开的或关闭的)的感测可以包括,例如,利用音频传感器对心声的感测。在一些实施例中,患者的AV瓣膜状态的感测可以包括心脏活动的多普勒感测和/或成像。在一些实施例中,可以通过血流传感器感测患者的AV瓣膜状态。

[0399] 在一些实施例中,可以通过一个或更多个心腔中的一个或更多个植入的传感器执行血流的感测。例如,可以将一个或更多个压力传感器放置在右心室内。在一些实施例中,可以将多个压力传感器放置在多个腔室内。可选地,可以组合多个传感器的测量结果。可选地,压力变化、压力变化的趋势、和/或压力变化模式可用于提供与血流相关的信息。在一些实施例中,可以应用比较不同的腔室中的两个或更多传感器之间的相对变化。

[0400] 当将刺激模式传递给心脏时(步骤602)时,可以在刺激模式的传递期间至少一次或在多个时间上或甚至连续不断地测量一个或更多个参数。可以不只一次传递每一个刺激模式。

[0401] 步骤604可以包括分析感测的参数。在一些实施例中,一旦传递至少一个刺激模式和感测到相应的参数,就可以执行分析(604)。在其中感测到多个参数的实施例中,步骤604可以包括以下项:比较感测的参数值与目标;比较两个或更多刺激模式之间感测的参数;比较与两个或更多刺激模式相关的计算的值(例如,k常数);以及比较两个或更多刺激模式之间的另外的感测的参数。在一些实施例中,可以执行这个最后的功能,以便确定和选择哪一个刺激模式产生更高的喷射部分、心博量、心输出量、和/或较低的电池使用。

[0402] 步骤605可以包括设置起搏(刺激)模式。当感测到不只一个参数时,可以基于多个参数、多个目标值、和/或多个目标范围选择步骤605中使用的刺激模式。

[0403] 在一些实施例中,图8中所示的步骤可以以图8中箭头所示的顺序执行。在其他实施例中,可以以另一个顺序执行步骤。例如,可以在根据步骤601设置目标血压值之前执行步骤602。在一些实施例中,可以将刺激模式设置为不确定地执行。在一些实施例中,可以将刺激模式设置为关于预定的时段执行。例如,在一些实施例中,可以关于预定的时段执行步骤605期间的刺激模式设置和然后可以重复步骤602、步骤603、和步骤604,以确定另一个刺激模式如何影响患者的血压。然后,也可以基于步骤604中执行的分析重复步骤605。

[0404] 在一些实施例中,方法600可以包括调整第一刺激模式的步骤,因而使第一刺激模式变成第二刺激模式。在一些实施例中,设置刺激模式的步骤605可以包括调整刺激模式。例如,步骤605可以包括调整第一刺激设置的参数,例如,来自步骤602的时间间隔。在另一个实施例中,步骤605可以包括调整被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的第一刺激设置的参数。在一些实施例中,步骤605可以包括将第一刺激模式调整为第二刺激模式,其被配置为引起至少预定量的血压降低。在一些实施例中,预定的量可以包括,例如,大约8 mmHg至大约30 mmHg。在一些实施例中,预定的量可能是患者的治疗前血压的至少4%。例如,预定的量可能是患者的治疗前血压的大约4%至患者的治疗前血压的大约30%。

[0405] 在一些实施例中,步骤605可以包括将刺激模式调整为被配置为引起至少预定的量的血压的立即降低的刺激模式。例如,在一些实施例中,步骤605可以包括将刺激模式调整为被配置为在从电流应用于心脏的大约3秒内,引起至少预定的量的血压的降低的刺激模式。在一些实施例中,步骤605可以包括将刺激模式调整为被配置为在应用的电流的至少

5个心跳内,引起至少预定的量的血压的降低的刺激模式。在一些实施例中,可以在电流应用于心脏的1-3秒内或在电流应用于心脏的1、3或5个心跳内发生起因于步骤605期间设置的刺激模式的血压降低。

[0406] 在一些实施例中,起因于步骤605期间设置的刺激模式的血压的降低可能是这样的,即,休息时患者的平均血压低于休息时患者的初始血压至少8 mmHg。在一些实施例中,可以将起因于步骤605期间设置的刺激模式的血压的降低维持至少1分钟。在一些实施例中,可以将起因于步骤605期间设置的刺激模式的血压的降低维持至少5分钟。在一些实施例中,血压可以在从刺激的开始不到5个心跳内达到最小的血压值。例如,步骤605可以包括将第一刺激模式调整为被配置为引起血压降低的第二刺激模式。在一些实施例中,步骤605可以包括将第一刺激模式调整到被配置为针对预定的时间间隔引起血压降低的第二刺激模式。例如,预定的时间间隔可以包括至少1分钟或至少5分钟。

[0407] 在一些实施例中,第二刺激模式可以被配置为维持血压,使其在预定的时间间隔期间不超过预定的平均值多于预定的程度。例如,预定的程度可能是大约20 mmHg或更少的差别。在一些实施例中,预定的程度可能是大约1 mmHg至大约8 mmHg的差别。在一些实施例中,患者的血压对于某些心跳可能超过预定的平均值,但是患者的平均血压可能不会超过预定的平均值。

[0408] 在一些实施例中,第二刺激模式可以包括被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的第二刺激设置。第二刺激设置可以以从第一刺激模式的应用期间感测的输入数据计算的至少一个血压变化参数为基础。

[0409] 在一些实施例中,第二刺激模式可以被配置为减少或限制刺激脉冲之间血压的尖峰的大小。在一些实施例中,可以将刺激脉冲之间的血压的尖峰降至基线血压值的百分比。例如,第二刺激模式可以被配置为防止脉冲之间多于80%的血压增加。换句话说,第二刺激模式可以被配置为防止血压在脉冲之间形成超过大约80%尖峰。在一些实施例中,第二刺激模式可以被配置为防止脉冲之间多于40%的血压增加。在一些实施例中,第二刺激模式可以被配置为防止脉冲之间多于大约10 mmHg至大约30 mmHg的血压尖峰。例如,在一些实施例中,第二刺激模式可以被配置为防止脉冲之间多于20 mmHg的血压尖峰。

[0410] 在一些实施例中,第二刺激模式可以包括多个刺激脉冲。多个刺激脉冲的至少一个刺激脉冲可以具有被配置为减少至少一个心室中的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的第一刺激设置。多个刺激脉冲的至少一个刺激脉冲可以具有被配置为减少对心房驱血减少的压力感受器反射反应和/或用于心房牵张的控制的第二刺激设置,这样,在刺激脉冲之间发生的血压值增加限于预定的值。在一些实施例中,第二刺激设置可以被配置为在大约1个心跳至5个心跳内增加血压,以便唤起压力感受器反射反应的否定。在一些实施例中,第二刺激模式可以包括具有第一刺激设置的多个刺激脉冲和具有第二刺激设置的多个刺激脉冲。在这样的实施例中,在刺激模式的多个刺激脉冲的大约1%和多个刺激脉冲的40%之间可以具有第二刺激设置。在一些实施例中,第二刺激模式可以包括具有第一刺激设置的多个刺激脉冲和具有第二刺激设置的多个刺激脉冲。在这样的实施例中,在刺激模式的多个刺激脉冲的大约1%和多个刺激脉冲的40%之间可以具有第二刺激设置。在一些实施例中,刺激模式可以包括以对血压的增加和降低的反应的时间常数的比率为基础的具有第一设置的刺激脉冲对具有第二设置的刺激脉冲的比率。例如,具有第一设置的刺激脉

冲对具有第二设置的刺激脉冲的比率可以以起因于第一设置和第二设置的每一个的血压的变化的时间常数的比率为基础。在一些实施例中,第一刺激设置可以包括第一AV延迟和第二刺激设置可以包括第二AV延迟,第一AV延迟比第二AV延迟短。在一些实施例中,第二刺激模式可以包括具有第一刺激设置的多个刺激脉冲和具有第二刺激设置的一个或更多个刺激脉冲。在一些实施例中,第二刺激模式可以包括具有第一设置的大约8个刺激脉冲至大约13个刺激脉冲对具有第二设置的大约2个刺激脉冲至大约5个刺激脉冲的比率。在一些实施例中,第二刺激模式可以包括具有刺激设置的至少一个刺激脉冲,刺激设置被配置为唤起来自患者的身体的荷尔蒙反应。在一些实施例中,第一刺激模式可以包括具有刺激设置的至少一个刺激脉冲,该刺激设置经配置没有用于唤起来自患者的身体的荷尔蒙反应。在一些实施例中,在刺激模式的给定序列中,可以在第一刺激模式之前应用第二刺激模式。

[0411] 在一些实施例中,方法600可以包括在两个或更多个刺激模式之间交替。例如,方法600可以包括在两个至十个刺激模式之间交替。

[0412] 在一些实施例中,血压传感器和控制器可以被配置为至少部分地作为闭合环路操作。

[0413] 在一些实施例中,方法600可以包括执行多个刺激模式和关于刺激模式中的每一个接收与刺激期间患者的血压相关的相应的输入数据的控制器。多个刺激模式可以包括至少两个刺激模式,每一个包括具有被配置为减少或防止至少一个心室的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的刺激设置的至少一个刺激脉冲。至少两个刺激模式可以通过在序列中提供至少一个刺激脉冲的次数或时间长度而彼此不同。至少两个刺激模式可以通过在序列中发生预定的AV延迟的次数或时间的长度而彼此不同。在一些实施例中,在至少两个刺激模式的每一个中,刺激设置可能是相同的。在一些实施例中,关于至少两个刺激模式的每一个,刺激设置可以包括相同的AV延迟。在一些实施例中,至少两个刺激模式可以通过至少两个刺激模式中的每一个内包括的一个或更多个刺激设置彼此不同。

[0414] 在一些实施例中,方法600可以包括控制器为多个刺激模式中的每一个计算与输入数据相关的至少一个血压变化参数。方法600可以包括控制器根据血压变化参数调整刺激模式。在一些实施例中,方法600可以包括控制器将刺激模式调整为具有最好的血压变化参数的刺激模式。例如,最好的血压变化参数可以包括显示最低的压力感受器反射的程度的血压变化参数。最好的血压变化参数可以包括显示在预定范围内的压力感受器反射的血压变化参数。

[0415] 在一些实施例中,第二刺激模式可以包括具有被配置为唤起来自患者的身体的荷尔蒙反应的刺激设置的至少一个刺激脉冲,而在一些实施例中,第一刺激模式可以包括具有没有被配置为唤起来自患者的身体的荷尔蒙反应的刺激设置的至少一个刺激脉冲。

[0416] 在一些实施例中,多个刺激模式可以包括第一刺激模式和在第一刺激模式之后执行的第二刺激模式。第二刺激模式可具有至少一个刺激设置,其基于利用与第一刺激模式的输入数据相关的血压变化参数的算法而被设置。

[0417] 6.用于降低血压的系统的实施例

根据某些实施例,图9示意性地描述用于降低血压的示例性系统700。系统700可以是一个设备或可以包括可选地通过有线的或无线的通讯联系的多个设备。设备可以具有设置在外壳内和/或电地和/或通过电线连接至外壳的多个部件。如图9所示,通过一个或更多

个刺激电极702将心脏701连接至系统700。刺激电极可以被配置为利用刺激脉冲刺激患者的心脏的至少一个腔室。在一些实施例中,多个电极702可以各自被放置在心脏的不同的腔室。例如,可以将一个电极放置在心房且可以将另一个电极放置在心室内。在一些实施例中,可以将多个电极702放置在单一腔室内。例如,可以将两个电极放置在心房内和/或将两个电极放置在心室内。在一些实施例中,可以将一个电极放置在第一腔室内且可以将多个电极放置在第二腔室内。

[0418] 在现有实施例中,电极702可以包括典型的心脏起搏器电极导线(cardiac pacemaker leads),如Medtronic Capsure®起搏电极导线。这些电极导线用于将心脏701连接至系统700。起搏电极导线可以由一端上的工业标准IS-1 BI连接器(参考标准ISO 5148-3:2013)、另一端上的电极、和它们之间的绝缘导体系统构造。在一些实施例中,利用不锈钢用作两个电极触头和硅树脂作为绝缘材料构造IS-1 BI连接器。某些实施例可以利用聚氨酯作为绝缘材料。

[0419] 可以通过在上述描述的心房或心室心脏起搏电极导线的两个电极之间置入电压完成一个或更多个心脏腔室的刺激。刺激电路利用晶体管网络(例如,MOSFETS)给电容器充上特定的可编程的电压,如2.0V,然后,关于固定的可编程的时间周期,如0.5 ms,控制它与电极的连接。相同的网络也可以管理任何残留电荷的排放,这电荷在完成刺激之后积聚在电极上。相同的网络可以控制应用的刺激的类型,如双极的(在两个电极之间)或单极的(在一个电极和刺激器外壳之间)。

[0420] 如本领域已知的,可以使一个或更多个电极与一个或两个心室和/或一个或两个心房接触。这样的电极可以用于感测刺激和/或将刺激传递给各自的心腔。例如,可以将起搏电极引入两个心室,通过冠状窦将一个电极植入右心室和另一个电极放置在左心室,且系统700包括形成两个心室的两心室刺激,以便减少由心室刺激引起的不同步性的装置。

[0421] 系统700可以包括控制器703。系统700可以是包括电源704(例如,电刺激器领域已知的电池)的电刺激器。控制器703和/或电极702可从电源704汲取功率。

[0422] 可选地,系统700的电刺激器由密封外壳和顶盖构造。外壳可以由钛或任何其他生物适合的材料构造,且可以含有电源704、电子器件、和用于与外部设备通讯的遥测技术线圈或通信模块707。电源704可以是可植入等级的密封的原电池。电池化学物质可以是锂-碘。其他实施例可以利用更大的或更小的电池。其他实施例可以利用充电电池如Li-离子充电电池。在一些实施例中,电子器件可以由标准现成的电子器件(例如,晶体管和二极管)和/或定制的电子器件(例如,ASIC)构造。

[0423] 为了检测心房兴奋和/或心室兴奋的启动,可以在心脏中的感兴趣的位点上或靠近该位点植入一个或更多个感测电极。这些感测电极可以是用于将脉冲传递给心脏的相同的电极或专用的感测电极。可以对电活动带通滤波,以便去除不需要的噪音且可以依照心脏起搏器的国际标准(参考EN45502-2-1:2003),具有可编程的截止频率。电路可用于放大由传播心腔的激活形成的电信号,并且,一旦电信号满足规定的条件,例如,预定阈值的交叉,则确定激活的启动。例如,可以以可编程的增益来放大信号,然后传给比较器,用于阈值检测,其中可编程的检测阈值为0.2mV(心房)和0.4mV(心室)的步长。检测兴奋的这些手段可能在腔室的激活作用的实际启动和它的检测之间引入延迟,因为检测电极可能远离兴奋的起源,且信号满足检测标准所需的时间可能是不可以忽略的,且可能在5 ms至50 ms或甚

至更大的范围内。在这样的情况下,可以基于感测的兴奋的定时估计兴奋的启动的定时,且刺激脉冲的传递将被计算以弥补这种延迟。

[0424] 可选地,控制器703与加速度计对接,以便测量患者活动水平。以患者的需要为基础,这个患者活动水平可以用于调整起搏速度和/或BPR设置和/或刺激模式。活动水平也可以用于控制对血压的期望的作用水平。例如,当需要血压增加时,可以在高的活动水平上减少血压的降低,以便能够有较好的性能。可选地,当患者不活动时(例如,当睡眠时),血压可以自然地降低,在这种情况下,可以调整起搏,以便避免将血压降低到期望的阈值之下。活动水平也可以用于以压力感受器反射为基础调整设置,以便当需要时允许较好的反应。例如,传感器可能是压电传感器。其他实施例可以利用基于MEMS的加速计传感器。其他实施例可以利用每分钟通气量传感器,可选地联合加速度计。

[0425] 控制器703可以被配置为通过一个或更多个电极702将电流传递给心脏701。根据本公开的任何实施例,控制器703可以被配置为执行刺激脉冲的刺激模式。在一些实施例中,可以将刺激脉冲传递给心脏的至少一个心室。在一些实施例中,刺激模式可以包括第一刺激设置和不同于第一刺激设置的第二刺激设置,第一刺激设置和第二设置被配置为减少或防止心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张。在一些实施例中,第一刺激设置相比于第二刺激设置具有不同的AV延迟。在一些实施例中,可以配置第一刺激设置和/或第二刺激设置,这样,起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,从而提供心房的心房压力,其是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的组合并且高于在没有刺激时的心房的心房压力。在一些实施例中,可以配置第一刺激设置和/或第二刺激设置,使得最大的心房牵张在大约等于或低于相同的心脏在没有接收刺激时的最大心房牵张的值上。在一些实施例中,当AV瓣膜打开时,第一刺激设置和/或第二刺激设置被配置为引起心房在最大的收缩力量上。在一些实施例中,第一刺激设置和/或第二刺激设置被配置为改变至少一个心房收缩的机械学,使得至少一个心房收缩的机械学不同于先前的自然的心房收缩的机械学。在一些实施例中,第一刺激设置和/或第二刺激设置被配置为减少至少一个心房收缩的力量。在一些实施例中,第一刺激设置和/或第二刺激设置被配置为防止至少一个心房收缩。

[0426] 在一些实施例中,控制器703可以被配置为传递各种不同的AV延迟。控制器703可以被配置为感测何时发生心房收缩或兴奋(如本文描述的),且然后在感测之后或在未来的预期的心房兴奋或收缩之前的固定的间隔传递心室刺激。间隔可以是可编程的。控制器703也可以被配置为刺激心房且然后在刺激之后,在固定间隔上传递心室刺激,其也可以是可编程的。例如,可编程的间隔可以在2 ms和70 ms之间变化,以适应期望的治疗效果或甚至提供多达-50 ms的负AV延迟。

[0427] 在一些实施例中,控制器703可以被配置为多次重复刺激模式。例如,控制器703可以两次重复刺激模式。在另一个实施例中,控制器703可以被配置为在一个小时的周期内至少两次重复刺激模式。由控制器703重复的刺激模式可以包括任何类型的刺激模式。例如,刺激模式可以包括被配置为减少或防止至少一个心室内的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的刺激设置。在另一个实施例中,刺激模式可以包括两个不同的刺激设置,每一个被配置为减少或防止至少一个心室内的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张。这些两个刺激设置可以因一个或更多个参数例如AV延迟而不同。

[0428] 在一些实施例中,控制器703可以被配置为关于预定的时间间隔执行一个或更多个连续的刺激模式。例如,在一些实施例中,时间间隔可能是10分钟或更长。在另一个实施例中,时间间隔可能是30分钟或更长、一小时或更长、或24小时或更长。在一些实施例中,时间间隔可能是几月的周期,如一月至一年。在一些实施例中,时间间隔可能比一年更长。在一些实施例中,一个或更多个连续的刺激模式可以包括被配置为关于时间间隔的部分减少或防止至少一个心室内的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的第一刺激设置。例如,一个或更多个连续的刺激模式可以包括被配置为关于时间间隔的大约50%至时间间隔的大约100%减少或防止至少一个心室内的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的第一刺激设置。在另一个实施例中,一个或更多个连续的刺激模式可以包括被配置为关于时间间隔的大约50%至时间间隔的大约85%减少或防止至少一个心室内的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的第一刺激设置。在一些实施例中,一个或更多个连续的刺激模式可以包括第二刺激设置,关于时间间隔期间的至少一个心跳其具有比第一刺激模式更长的AV延迟。在一些实施例中,一个或更多个连续的刺激模式可以包括第二刺激设置和/或第三刺激设置。第二刺激设置和/或第三刺激设置各自可以不同于第一刺激设置。在一些实施例中,第二刺激设置和/或第三刺激设置各自可以被配置为减少或防止至少一个心室内的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张。在一些实施例中,第二刺激设置和/或第三刺激设置各自可以没有被配置为减少或防止至少一个心室内的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张。在一些实施例中,第二刺激设置和/或第三刺激设置可以包括时间间隔的大约0%至时间间隔的大约50%。在一些实施例中,第二刺激设置和/或第三刺激设置可以包括时间间隔的大约0%至时间间隔的大约30%。在一些实施例中,第二刺激设置和/或第三刺激设置可以包括时间间隔的大约0%至时间间隔的大约20%。在一些实施例中,第二刺激设置和/或第三刺激设置可以包括时间间隔的大约5%至时间间隔的大约20%。

[0429] 已知,血压以昼夜的方式变化,并且在某些情况中,只有在24-小时周期的部分期间或在24-小时周期的大部分期间(如,夜晚或白天或它的一部分),普遍存在异常高的血压。另外,已知,血压根据身体活动而变化,活动的人具有比处于休息时相同的人更高的血压。在某些情况中,因而,可以期望根据需要,例如,通过改变治疗参数或甚至制止心脏刺激的传递以降低血压来控制治疗的传递。换言之,在一天的不同时间上和/或当患者活动或休息时,可以改变心脏刺激,以便调整刺激的参数,或者可以简单地打开/关闭心脏刺激。可选地,这种刺激的传递可以根据一天中的时间来控制且根据患者的昼夜BP节律进行调整,如在以下两个示例中所示的。

[0430] 示例1

图21示出了在监测的24-小时周期期间未治疗的患者的收缩BP。显示了每小时的平均值。如图所示,患者的BP仅在白天(大约上午10点到下午6点)期间异常高。在这种类型的情况中,可以优选地设置设备,以便只有在当预计BP是异常的高时(即当有需要时或其中期望需要时)的时刻期间传递被配置为减少心房驱血和/或用于提供AC刺激的脉冲。

[0431] 示例2

图22中示出了另一示例。这里示出患者的未治疗的血压(在图22中通过具有“x”数据点的线表示)在夜晚期间(下午2点之后和早上7点之前)异常的高。在白天期间BP中的增加是在正常范围内且可能归因于患者活动的增加。可选地,可以假设,该患者将只有在晚上

期间需要治疗,以及相应地可以将设备设置为传递刺激。可选地,可以假设,该患者在白天期间不需要治疗,以及可以设置设备,这样,即使在白天期间测量到血压的增加,这种增加不应该引起用于降低血压的治疗的传递。可选地,可以设置该设备在白天期间不测量血压。

[0432] 在图22中示出的示例中,然后利用具有下列设置的血压降低脉冲治疗该患者:对于10个心跳,以15 ms的AV延迟使心房和心室两者起搏,之后对于3个心跳,以40 ms的AV延迟使心房和心室起搏。每天在下午3点开始传递该治疗且持续13小时。绘制所得到的BP(在图22中通过圆形数据点表示),以及如可以看到的,BP基本上整个白天在正常范围内且比它在治疗前期间的变化显示更少的变化(在治疗中,BP以不超过大约30 mmHg变化,而未治疗的范围以不超过40 mmHg变化)。

[0433] 在一些实施例中,首先确定患者的固有(没有刺激)的血压曲线(profile),和然后以该固有曲线为基础,相应地确定产生期望的血压的降低的刺激参数。图22示出了这种方法的一个示例。在一些实施例中,在设备的操作期间连续地或间歇性地测量血压,以及然后相应地确定产生期望的血压的降低的刺激参数。

[0434] 不是如参考图21和图22的示例1和2的示例性方法所讨论的那样在心脏刺激周期和非心脏刺激周期之间交替,而是其他方法可以调整刺激参数,以在时间间隔的两个或更多个周期中的每一个周期中提供不同的血压降低值。在24小时的时间间隔内,周期可以是分钟或小时。每个周期中不同的血压降低值可以基于需要,例如基于血压感测反馈、一天中的时间、患者的活动或特定患者的固有血压模式。基于该特定周期期间的需要,可以选择每个周期的刺激参数以实现不同程度的血压降低。

[0435] 例如,第一刺激设置可以在白天实现更高程度的血压降低,随后是在夜晚的第二刺激设置,该第二刺激设置可以实现低于第一刺激设置的血压降低程度,但是仍然从没有施加刺激时的水平降低血压。作为另一个示例,第一刺激设置可以在患者较低活动度期间实现较高程度的血压降低,随后是在患者较高活动度期间的第二刺激设置,该第二刺激设置可以实现低于第一刺激设置的血压降低程度,但是仍然从没有施加刺激时的水平降低血压。

[0436] 在不同刺激设置的周期之间交替时,实施例可以通过短暂的增量调节或连续调节将血压变化的程度逐渐调节到影响血压变化程度的参数。例如,如果第一刺激设置使用30 ms的AV延迟并且第二刺激设置使用60 ms的AV延迟,则在从第一刺激设置切换到第二刺激设置时,AV延迟可以以5 ms增量(例如,到35 ms,然后到40 ms,等等)从第一刺激设置的30 ms AV延迟逐渐调整到第二刺激设置的60 ms AV延迟。类似的增量调节可用于从第二刺激设置切换回第一刺激设置。在其他实施例中,调整可以是连续的,因为影响血压的参数(例如,AV延迟)的变化率在从第一刺激设置切换到第二刺激设置时是恒定的。

[0437] 如上所述,提供不同的血压降低值可以包括调节影响AV延迟的刺激参数,该调节可以用于在刺激设置之间切换。例如,与提供较长AV延迟的刺激参数相比,提供较短AV延迟的刺激参数可以更大程度地降低血压。在实施例中,减少心房驱血的刺激设置可以提供(例如,白天和夜晚之间,或者剧烈活动和轻度活动之间)以约5 ms变化至约30 ms的AV延迟,其中较短的AV延迟将血压降低到更大程度。

[0438] 图24是示出特定患者的AV延迟(在该示例中为100 ms或更少)和收缩压降低之间的关系的实施例的曲线图。如图所示,可以选择刺激参数来实现产生期望的收缩压降低的

AV延迟。因此,基于AV延迟和血压降低之间的关系,血压降低疗法可以根据患者在时间间隔的特定时段(例如,在一天的时间间隔上的几分钟或几小时的时段)期间的需要来定制,以实现期望的血压降低,如下面的两个示例所示。

[0439] 示例3

图25是针对特定门诊患者在24小时周期采取的收缩压的曲线图。如图所示,图25的患者在一天开始时血压非常高(大约上午6点至下午2点之间约140 - 160 mmHg),在深夜时血压非常低(大约午夜至凌晨2点之间低于100 mmHg),中间有中间血压值(大约下午3点至晚上11点之间约120 - 140 mmHg)。

[0440] 对于图25的患者类型,全天应用具有不同组的刺激参数的治疗可能是有用的。例如,在一个实施方式中,显著降低血压的第一组刺激参数可以在大约上午6点至大约下午2点之间施加(具有相对非常短的AV延迟),提供较长AV延迟但仍然稍微降低血压的第二组刺激参数可以在大约下午2点至大约午夜之间施加,并且第三组刺激参数(例如,没有刺激或提供正常AV延迟的刺激)可以在大约午夜至大约上午6点之间施加。以这种方式,根据患者在时间间隔的不同时段期间的需要,不同的刺激参数减少或防止心房驱血并降低血压,以为患者提供更正常化和受控的整体血压。

[0441] 示例4

图26是针对不同于图25的患者的另一特定门诊患者在24小时期间取得的收缩压的曲线图。图26的患者在夜间表现有高血压(大约午夜至上午7点之间大于140 mmHg),并在白天期间表现变化的血压。

[0442] 图26的患者类型可以受益于一组不同于图25的患者的刺激参数的刺激参数。例如,在夜间,可以应用长的AV延迟。此后,AV延迟可以周期性地增加,在大约上午9点到大约下午2点达到正常值或接近正常值(当血压基本上在120 mmHg或更小的正常值内时)。此后,可以应用更长的AV延迟(与夜间应用的AV延迟相同或稍短),在大约晚上9点到大约午夜之间,AV延迟会有额外的增加(或一组增加)。

[0443] 上述示例的所有刺激模式可以包括反馈回路和/或可以基于患者已知的昼夜血压变化来预编程。

[0444] 在一些实施例中,控制器703可以被配置为执行一个或更多个连续的刺激模式,包括具有被配置为减少或防止至少一个心室内的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的第一刺激设置的10-60个刺激脉冲的序列。在一些实施例中,控制器703可以被配置为执行一个或更多个连续的刺激模式,包括10-60个刺激脉冲内含的1-10个心跳的序列,且该1-10个心跳的序列可以具有比第一刺激设置更长的AV延迟。例如,10-60个刺激脉冲可以包括具有第一刺激设置的5个刺激脉冲,之后是具有比第一刺激设置更长的AV延迟的一个心跳,之后是具有第一刺激设置的50个刺激脉冲。1-10个心跳的序列可以包括具有被配置为减少或防止至少一个心室内的心房驱血和/或用于控制心房压力和/或牵张的第一刺激设置的至少一个刺激脉冲。1-10个心跳的序列可以包括自然的AV延迟。可以在没有刺激的情况下发生1-10个心跳的序列。

[0445] 系统700还可以包括一个或更多个传感器705。在一些实施例中,这样的传感器705可以包括用于感测心脏的电活动的一个或更多个感测电极。在一些实施例中,一个或更多个感测电极可以包括一个或更多个刺激电极702。在一些实施例中,传感器705可以包括一

个或更多个血压传感器(可植入的和/或外部的)。在一些实施例中,一个或更多个传感器705可以包括心脏内植入的一个或更多个压力传感器(例如,在心房和/或心室内)。在一些实施例中,传感器705可以包括一个或更多个血流传感器(可植入的和/或外部的)。例如,一个或更多个传感器705可以包括通过AV瓣膜的血流的超声波感测。在一些实施例中,传感器705可以包括被配置为监测AV瓣膜的关闭的定时的一个或更多个传感器。这些传感器中的一个或更多个可以被配置为与控制器作为闭合环路操作。

[0446] 可以通过任何形式的通讯将来自传感器705的信息提供给控制器703,包括有线通信和/或无线通信。可选地,系统700可以包括用于在系统部件之间接收和/或传输信息和/或将信息传输给系统外部的设备的一个或更多个通信模块707。在一些实施例中,控制器703可以被配置为接收与患者的血压相关的输入数据。例如,与患者的血压相关的输入数据可以包括指示在一个或更多个时间点上测量的BP或BP的变化的数据(例如,变化的程度和/或变化的速度或描述血压随着时间的变化的函数)和/或与BP或BP的变化、最大的和/或最小的BP值相关的统计数据。

[0447] 可选地,系统700可以包括用于提供信息和/或用于允许信息的输入的一个或更多个用户接口708。提供信息可以包括,例如,与系统相关的操作性信息和/或在操作期间由系统记录的和/或由系统接收的数据的显示。这可以包括感测的参数和/或感测的参数和可操作性信息(如刺激模式设置和/或特定的起搏的传递和感测的信息之间的相对定时)之间的关系。

[0448] 可选地,用户接口708可以由运行软件应用的市场上可买到的膝上型计算机(例如,基于Windows®的计算机)组成。软件应用可用来形成传递给接口的命令,而接口转而连接至手持条形码阅读器(hand-held wand),其含有用于与可植入的刺激器通讯的遥测技术电路。发送给条形码阅读器的命令可用于设置刺激参数和/或检索设备诊断、设备数据、心脏数据、和实时心脏感测。接口也允许3-导联ECG的连接,并且,通过软件应用,在膝上型计算机屏幕上显示这个数据。其他实施例可能不包括3-导联ECG电路或可能包括12-导联ECG电路。其他实施例可以将条形码阅读器、接口、和膝上型计算机的功能并入专用的硬件零件,其执行所有的三个功能。其他实施例也可以将打印能力添加到用户接口708上。

[0449] 在一些实施例中,可以配置接口708,使得用户(例如,医师)可以向系统提供一组控制指令(例如,目标值和/或范围和/或其他限制或指令)。可选地,接口708可以允许用户输入来自一个或更多个传感器705的数据(例如,手工血压测量的结果和/或超声波监视器的结果)。

[0450] 可选地,一个或更多个用户接口708可以允许用户(例如,从系统700内存储的一组刺激模式)选择刺激模式或将约束条件强加于刺激模式的设置和/或选择。

[0451] 可选地,系统700可以包括一个或更多个处理器706。处理器可被配置为处理来自传感器705的感测的参数和/或来自用户接口708的输入数据,以便选择系统700进行传递的刺激模式。可选地,处理器706可被配置为分析感测的数据和提取用于在刺激模式的选择和/或评估中使用的信息和/或公式常数。

[0452] 可以将系统700的一个或更多个部件或这样的部件的部分植入患者体内,而系统700的某些部件或这样的部件的部分可以在患者的体外。当植入某些部件(或部件零件)而其他不植入时,基本上如本领域已知的,可以通过有线的和/或无线的方式发生部件之间的

通讯。例如,可以在身体外部执行控制器703和/或处理器706的某些或所有的功能。使系统700的某些部件在患者的身体之外可以帮助减少植入的设备的大小和/或能量需要,和/或帮助系统的计算能力的增强。

[0453] 系统700可以包括与心脏功能和整体的心血管系统性能的控制相关的另外的功能。例如,系统700可以包括一个或更多个算法和/或电极,以便能够使双心室起搏或再同步治疗成为可能,从而减少可能由心室刺激引起的不同步性。在一些实施例中,系统700可以包括一个或更多个算法,以便弥补心输出量的可能减少。这样的算法可以改变心率,以便增加心输出量或实施本领域已知的其他方法,用于控制心输出量。在一些实施例中,系统700可以包括速率响应算法,以便随着对某些情况的响应影响心率变化。例如,系统700可以包括速率响应算法,以便随着对运动、空气流通活动、和/或氧气消耗的水平变化的响应影响心率变化。在一些实施例中,系统700可以包括检测活动的传感器,并且,在患者运动时,可以关闭刺激的算法,这样不会降低患者的血压。在一些实施例中,系统700可以包括实时时钟。这样的时钟可用于控制刺激的定时。例如,系统700可以包括取决于时刻而打开和关闭刺激的算法。这种类型的算法可用于防止在患者睡眠时夜间的低血压。

[0454] 在一些实施例中,可以提供包括系统700的一个或更多个部件和用于基于与患者的血压相关的输入调整刺激模式的一组指令的成套工具。

[0455] 某些实施例可以提供用于降低血压的系统,该系统被配置为基于感测的自然心率或自然兴奋而以高于自然心率的速度传递刺激。例如,系统可以被配置为感测刺激脉冲的传递之间的自然兴奋,和如果感测到自然活动,系统可以被配置为抑制刺激脉冲到腔室的传递。如果在特定的时间范围内,感测的激活的量超过阈值,那么可以认为自然心率高于刺激脉冲的传递的速率,在这种情况下,可以增加传递的速率,例如,以便适应患者的增加的心率。另一方面,如果在特定的时间范围内,感测的激活的量低于阈值(这个阈值可能是0),可以认为自然心率低于刺激脉冲的传递的速率,在这种情况下,可以减少传递的速率,例如,以便避免患者的心脏的过度兴奋。为了实现这种效果,根据一个实施例,用于降低血压的系统可以包括用于感测患者的心脏的心房和心室中的至少一个的兴奋速率的传感器、被配置为将刺激脉冲传递给心房和心室的刺激电路、和耦合到刺激电路上的处理器电路。处理器电路可以被配置为基于感测检测患者的心率且在操作模式中操作,在该操作模式,将刺激脉冲提供给心房和心室中的至少一个的每一个。可以以高于感测的兴奋速率的速度传递刺激脉冲且可以被配置为在心房的刺激之前大约50 ms和之后大约70 ms之间的时间上刺激心室。

[0456] 某些实施例可以提供用于基于预测的下一个心房收缩降低血压的系统。例如,用于降低血压的系统可以包括用于感测心房和心室中的至少一个的兴奋速率的传感器、被配置为将刺激脉冲传递给心房和心室中的至少一个的刺激电路、和耦合至刺激电路的处理器电路。处理器电路可以被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,基于先前的心房兴奋的感测的兴奋速率预测下一个心房兴奋的定时,且在预测的下一个心房兴奋之前大约50 ms和之后大约10 ms之间的时间刺激至少一个心室。预测的定时可以基于两个先前感测的心房兴奋之间的时间间隔和功能,该功能将基于心房兴奋之间的先前感测的时间间隔。该功能可以包括时间间隔的变化、时间间隔的变化速率、和/或时间间隔内的周期性变化的检测(例如,由于呼吸的周期性变化)。

[0457] 可选地,用于感测心房和心室中的至少一个的兴奋速率的传感器可以包括用于感测心房兴奋的电极。

[0458] 在另外的方面中,下一个心房收缩的预测可能以先前感测的兴奋的功能为基础,包括间隔变化的速率和周期性变化。

[0459] 在另外的方面中,可以调整预测的下一个心房兴奋的定时,以反映心房兴奋和感测到心房兴奋之间的延迟。

[0460] 在另外的方面中,系统还可以包括用于感测与心脏活动有关的参数和用于调整相应地刺激心室的时间的另外的传感器。参数可能是由与血压、血流、AV瓣膜状态、和心脏的室壁运动或它的部分相关的数据组成的组的成员。另外的传感器可以选自由压力传感器、阻抗传感器、超声波传感器、和/或一个或更多个音频传感器和/或一个或更多个血流传感器组成的组。另外的传感器可以是可植入的。

[0461] 7.减少心房驱血

某些实施例起源于发明人的认识,即,可以通过在心房收缩的至少部分期间引起至少一个AV瓣膜的关闭降低血压。这将减少,或甚至防止,心房的收缩对心室的充盈的贡献,因而在心脏舒张的结束时减少心脏充盈和从而降低血压。

[0462] 在一些实施例中,针对关闭的AV瓣膜可以发生心房收缩的至少部分。例如,在一些实施例中,针对关闭的AV瓣膜可以发生心房收缩的40%或更多。在一些实施例中,针对关闭的AV瓣膜可以发生心房收缩的至少80%。例如,可以在心室的收缩之前大约20 ms或更少开始收缩或可以在心室的兴奋之前20 ms或更少发生心房的兴奋。在一些实施例中,针对关闭的AV瓣膜可以发生100%的心房收缩,在这种情况下,心室兴奋的时间被设置成使得心室收缩将在心房收缩的开始之前开始。这可能包括在心房兴奋的启动之前使心室兴奋。AV瓣膜关闭时发生的心房收缩的百分比越高,心房驱血减少得越多。对心房和心室二者的刺激可以提供更好的针对关闭的瓣膜发生的心房收缩的百分比的控制。可以实施各种实施例,以便针对关闭的AV瓣膜引发心房收缩的至少部分。例如,可以在心房的机械收缩的启动之后70 ms或更少或在心房的机械收缩的启动之后40 ms或更少或甚至在心房的机械收缩的启动之后5 ms或10 ms或更少关闭AV瓣膜。在一些实施例中,可以在心房的机械收缩的启动之前关闭AV瓣膜。例如,可以在心房的机械收缩的启动之前5 ms内关闭AV瓣膜。在一些实施例中,可以在与机械收缩的启动相同的时间上关闭AV瓣膜。在一些实施例中,可以在心房的机械收缩的启动之后关闭AV瓣膜。例如,可以在心房的机械收缩的启动之后5 ms内关闭AV瓣膜。

[0463] 在一些实施例中,可以感测腔室的收缩的启动且可以相对于感测的收缩的启动设定刺激脉冲的时间。腔室内的收缩的启动是腔室内收缩力的主动形成的开始。可以通过与血液流入腔室无关的压力的迅速改变感测收缩的启动。也可以通过利用超声波测量心腔的壁的运动或测量腔室体积的减少感测收缩的启动。感测收缩的启动的这些方法可能在收缩的实际启动和收缩的启动的感测之间具有延迟。

[0464] 在一些实施例中,可以在至少一个心房的收缩的启动之后关闭AV瓣膜。例如,可以在至少一个心房的收缩的启动之后大约0 ms至大约70 ms关闭AV瓣膜。在一些实施例中,可以在至少一个心房的收缩的启动之后大约0 ms至大约40 ms关闭AV瓣膜。在一些实施例中,可以在至少一个心房的收缩的启动之后大约0 ms至大约10 ms关闭AV瓣膜。在一些实施例

中,可以在至少一个心房的收缩的启动之后大约0 ms至大约5 ms关闭AV瓣膜。

[0465] 典型地,心房收缩可以在心房兴奋的启动之后大约40 ms至大约100 ms开始。在一些实施例中,可以在心房兴奋的启动之后关闭AV瓣膜。例如,可以在心房兴奋的启动之后大约40 ms至大约170 ms关闭AV瓣膜。例如,可以在心房兴奋的启动之后大约40 ms至大约110 ms关闭AV瓣膜。在另一个实施例中,可以在心房兴奋的启动之后大约40 ms至大约80 ms关闭AV瓣膜。例如,可以在心房兴奋的启动之后大约40 ms至大约75 ms关闭AV瓣膜。例如,可以在心房兴奋的启动之后大约40 ms至大约50 ms关闭AV瓣膜。

[0466] 在一些实施例中,可以感测腔室内的兴奋的启动且可以相对于感测的兴奋的启动设定刺激脉冲的时间。兴奋的启动是通过腔室传播动作电位的开始。可以通过利用连接至放大器的感测电极感测腔室的局部电活动来感测兴奋的启动。也可以通过心电描记法检测兴奋的启动。

[0467] 在一些实施例中,感测兴奋的启动的方法可能在兴奋的实际启动和兴奋的启动的感测之间具有延迟。可以通过考虑兴奋的实际启动和它的感测之间的延迟确定感测的心房兴奋的定时。例如,如果估计感测延迟是20 ms -40ms,且要在心房兴奋的启动之后0 ms -70ms传递刺激脉冲,那么可以将系统设置为在下一个预期的感测事件之前40ms至下一个预期的感测事件之后30 ms或在下一个感测事件之后30 ms之间传递脉冲。同样地,如果要在心房兴奋的启动之前0 ms -50ms将刺激脉冲传递给心室,假设相同的20 ms -40ms感测延迟,则可以将系统设置为在下一个预期的感测事件之前40 ms至下一个预期的感测事件之前90 ms之间传递脉冲。感测延迟可能是由于兴奋的启动的位置和感测电极之间的距离、电信号的电平、感测电路的特征、和感测事件的阈值设置中的一个或更多个而导致的。延迟可以包括,例如,信号传播从兴奋的起源至电极位置的持续时间、与感测电路的频率响应相关的持续时间、和/或达到可通过感测电路检测到的水平的信号传播能量所必需的持续时间。延迟可能是有影响的,例如,可能在大约5 ms至大约100 ms之间的范围内。用于估计延迟的一个方法是利用当感测心房和心室时感测的AV延迟和当使心房起搏和感测心室时的AV延迟之间的时间差。其他方法可能利用基于设定的阈值、信号强度、和频率含量的放大器响应时间的计算。

[0468] 在实施例中,如果心房中的激活和激活感测之间的延迟长于期望的AV延迟(例如,感测延迟为50 ms,期望的AV延迟为40 ms),则心房和心室都可以起搏以实现期望的AV延迟。

[0469] 实施例还可以使用算法跟踪固有节奏。例如,为了跟踪固有节奏,首先可以感测心房的固有速率。然后,基本速率可以被设置为比所感测的速率高几个心跳。如果存在感测到的事件,则基本速率可以增加到高于新的感测速率。如果在固定数量的起搏心跳之后,没有感测到事件,则基本速率可以逐步降低,直到检测到感测的事件或者速率达到最低允许的基本速率。这种方法可能会一直产生起搏。

[0470] 其他方法可以包括修改心房感测使用的延迟,直到对血压的效果与通过利用期望的AV延迟使心房和心室起搏获得的效果相同为止。在这些实验方法中,从业者可以通过观察起搏对所产生的血压的影响并调整AV延迟直到获得期望的血压来确定优选的AV延迟,而不是估计AV延迟。例如,根据这些方法,从业者可以首先对心房起搏,并以给定(可选地,预定)延迟对心室起搏,以获得期望的血压变化。然后,从业者可以感测心房并对心室起搏,观

察产生的血压变化,并将产生的血压变化与起搏的-心房-起搏的-心室的期望的血压变化进行比较。如果那些血压变化基本上不相等,则基于比较,从业者可以调整感测的-心房-起搏的-心室的刺激的定时,观察新的修改后的产生的血压变化,并将修改后的血压变化与起搏的-心房-起搏的-心室的期望的血压变化进行比较。然后,如果需要,从业者可以重复调整和观察,直到感测的-心房-起搏的-心室的刺激的定时达到与起搏的-心房-起搏的-心室刺激的期望血压变化相同的血压变化。

[0471] 在某些情况下,即使在感测到的心房和起搏的心室之间的AV延迟为0 ms时,血压的降低也可能不够,因为心房的激活和心房的感测之间的延迟太长。在这些情况下,实施例可以基于来自心房的先前感测的延迟来对心室起搏,以便产生期望的血压降低。在这些情况下,延迟将比预期的A-A间隔(两次心房收缩之间的间隔)短。

[0472] 在实施例中,感测的-心房-起搏的-心室的AV延迟和起搏的-心房-起搏的-心室的AV延迟之间的差异导致血压的相同降低,该差异可以用于设置在选择其它AV延迟值时的差异,而不是进行另一个实验测量。实施例还可以在起搏器中使用基于速率改变AV延迟的标准算法来基于速率校正差异。

[0473] 典型地,感测心房兴奋和使心室起搏之间的延迟将会减少,以便在患者中引发较低的血压(例如,如基于图24可以预期的)。然而,在某些情况下,相关性可以在调整期间通过进行改变并观察所产生的血压变化以及相应地进行进一步的调整来导出。

[0474] 在一些实施例中,可以在至少一个心房的兴奋或收缩的启动之前关闭AV瓣膜。例如,可以在至少一个心房的兴奋或收缩的启动之前大约0 ms至大约5 ms内关闭AV瓣膜。在一些实施例中,可以在与至少一个心房的兴奋或收缩的启动相同的时间上关闭AV瓣膜。

[0475] 在一些实施例中,可以执行对AV瓣膜关闭的直接机械控制。在这样的实施例中,可以将机械设备或它的部分植入患者体内,并操作以便引起心房和心室之间的瓣膜的关闭。例如,根据某些实施例,可以将人造瓣膜植入患者心脏,并操作以便机械地关闭。在这样的实施例中,代替或除了提供刺激模式之外,可以通过控制植入的瓣膜的功能完成上述的AV瓣膜的关闭。

[0476] 在一些实施例中,心房兴奋和心室兴奋的启动之间缩短的或甚至负的时间间隔用于减少心脏充盈,从而降低血压。如此处使用的,心房兴奋和心室兴奋的启动之间负的时间间隔意味着,在单一心动周期中,在心房兴奋的启动之前发生至少一个心室的兴奋的启动。在这种情况下,针对关闭的AV瓣膜,至少部分地发生心房收缩,因为心室内形成的压力可能大于心房内的压力。心室收缩的开始之后的短的时间后,心室内的压力可能超过心房内的压力并且可能导致瓣膜的被动关闭。瓣膜的这种关闭可以减少或甚至消除心房驱血并且随之减少心室充盈。因此,可以减少心室收缩的力量且血压可能下降。

[0477] 每一个心腔内的兴奋的开始和机械收缩的开始之间的时间是不固定的。因而,兴奋的定时不能保证对收缩之间的定时的相同的作用。然而,在一些实施例中,兴奋之间的定时被用作实际理由的参照标准。控制兴奋的定时的最终目的是控制收缩的定时。

[0478] 在一些实施例中,心房收缩和心室收缩的启动之间的缩短的或甚至负的时间间隔可以用于减少心脏充盈,从而降低血压。在这种情况下,可以获得对心房的贡献的较好的控制,因为心室的收缩的开始将产生瓣膜的闭合。在一些实施例中,可以在心室收缩期间发生心房收缩的40%或更多。例如,可以在心室的收缩之前大约60 ms或更少开始心房收缩,或可

以在心室的兴奋之前60 ms或更少发生心房的兴奋。在一些实施例中,可以在心室收缩期间发生心房收缩的80%或更多。例如,可以在心室的收缩之前大约20 ms或更少开始收缩或可以在心室的兴奋之前20 ms或更少发生心房的兴奋。在一些实施例中,可以在心室收缩期间发生100%的心房收缩,在这种情况下,心室兴奋的时间被设置成使得心室收缩将在心房收缩的开始之前开始。这可能包括在心房兴奋的启动之前使心室兴奋。

[0479] 某些实施例提供用于引起心脏的至少一个心室的收缩的方法,使得至少一个心室在相应的心房的收缩期间或之前收缩。实现这个目的的一个方法是通过使心室在相应的心房的兴奋的启动之前大约50 ms至之后的大约70 ms之间的时间点上兴奋。在一些实施例中,至少一个心室的兴奋的启动和相应的心房的兴奋的启动之间的时间间隔可能是零。换句话说,可以在与相应的心房的兴奋的启动相同的时间上发生至少一个心室的兴奋的启动。在一些实施例中,可以在心房兴奋的启动之前大约0 ms至大约50 ms之间发生心室的兴奋的启动。在一些实施例中,可以在至少一个心房的兴奋的启动之前至少2 ms至之后至少2 ms发生心室的兴奋的启动。在一些实施例中,可以在至少一个心房的兴奋的启动之前至少10 ms至之后至少10 ms发生心室的兴奋的启动。在一些实施例中,可以在至少一个心房的兴奋的启动之前至少20 ms至之后至少20 ms发生心室的兴奋的启动。在一些实施例中,可以在至少一个心房的兴奋的启动之前至少40 ms至之后至少40 ms发生心室的兴奋的启动。

[0480] 在一些实施例中,方法可以包括将来自刺激电路的刺激脉冲传递给心房和心室中的至少一个,和操作耦合至刺激电路的处理器电路,以便在操作模式中操作,在该操作模式中,刺激心室,以便引起心室兴奋在至少一个心房内的心房兴奋的启动之前大约0 ms和大约50 ms之间开始,从而从治疗前心室充盈体积减少心室充盈体积和从治疗前血压降低患者的血压。 在这样的实施例中,可以感测心房兴奋,以便确定心房兴奋的启动。心房兴奋的启动和感测到心房兴奋的时刻之间的时间间隔可以是已知的,且可被用于计算心房兴奋的启动的定时。例如,如果已知在心房兴奋的启动之后20 ms感测到心房兴奋和在心房兴奋的启动之前40 ms刺激心室,那么在预测的心房兴奋的感测之前60 ms刺激心室。在其他实施例中,方法可以包括操作耦合至刺激电路的处理器电路,以便在操作模式中操作,在该操作模式中,刺激心房,以便引起心房兴奋在至少一个心室中的心室兴奋的启动之后大约0 ms和大约50 ms之间开始,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积和从治疗前的血压降低患者的血压。例如,处理器电路可被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,在将一个或更多个兴奋性脉冲提供给患者的心室之后大约0 ms和大约50 ms之间,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。在这样的实施例中,可以在没有依赖感测心房兴奋的情况下,设定起搏的时间。可选地,在这样的实施例中,感测心房兴奋,以便证实,在发生自然的兴奋之前,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。可选地,当固有的心房兴奋速率低于固有的心室兴奋速率时,将心房兴奋设置为在心室兴奋的启动之后大约0 ms和大约50 ms之间开始。

[0481] 在一些实施例中,设备可以包括被配置为将刺激脉冲传递给心房和心室中的至少一个的刺激电路。设备可以包括耦合至刺激电路的处理器电路。在一些实施例中,处理器电路可以被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,刺激心室,以便引起心室兴奋在至少一个心房中的心房兴奋启动之前大约0 ms和大约50 ms之间开始,从而从治疗前心室充盈体积减少心室充盈体积和从治疗前血压降低患者的血压。在这样的实施例中,可以感测心

房兴奋,以便确定心房兴奋的启动。心房兴奋的启动和感测到心房兴奋的时刻之间的时间间隔可以是已知的,且可被用于计算心房兴奋的启动的定时。例如,如果已知或估计到在心房兴奋的启动之后20 ms感测到心房兴奋,且在心房兴奋的启动之前40 ms刺激心室,那么将在心房兴奋的预期的感测之前60 ms刺激心室。在其他实施例中,处理器电路可被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,刺激心房,以便引起心房兴奋在至少一个心室中的心室兴奋的启动之后大约0 ms和大约50 ms之间开始,从而从治疗前的心室充盈体积减少心室充盈体积和从治疗前的血压降低患者的血压。例如,处理器电路可被配置为在操作模式中操作,在该操作模式中,在将一个或更多个兴奋性脉冲提供给患者的心室之后大约0 ms和大约50 ms之间,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。在这样的实施例中,可以在没有依赖感测心房兴奋的情况下,设定起搏的时间。可选地,在这样的实施例中,感测心房兴奋,以便证实,在发生自然的兴奋之前,将一个或更多个兴奋性脉冲传递给心房。可选地,当固有的心房兴奋速率低于固有的心室兴奋速率时,将心房兴奋设置为在心室兴奋的启动之后大约0 ms和大约50 ms之间开始。

[0482] 图10A和图10B描述健康的麻醉后的犬心脏,示出一段时间追踪的心电图(ECG)、左心室压力(LVP)和动脉(血)压(AP)。在图10A中,在点101之前,允许心脏自然地跳动,和追踪ECG、LVP和AP。在点101上,心室起搏开始。使心室在心房兴奋的启动之后2 ms起搏。这种起搏引起ECG的立即改变,其伴随LVP和AP的减少。起搏在心房收缩的启动和心室起搏的启动之间的2 ms时间间隔上继续,直到图10B中的点103,在点103,起搏停止。如看到的,在起搏的停止,ECG、LVP、和BP所有基本上都立即返回到与起搏之前相同的值。

[0483] 图11A和图11B示出自然的心跳(图11A)和当在心房收缩的启动和心室起搏之间的2 ms时间间隔起搏时(图11B)的高血压性犬心脏。这些图中的每一个示出心脏的ECG、右心室压力(RVP)、RVP的放大的部分、和右心房压力(RAP)的迹线。

[0484] 在图11A中,清晰地看到自然的心跳的P波和QRS。由于心房收缩,跟随P波看到心房压力的增加。在RVP迹线中,在ECG上的QRS波群后,看到RVP的急剧增加。这是心室收缩的表现。当在更高的放大倍率下观察时,RVP的这种急剧增加以RVP的更早的、更小的增加为先导,其与心房收缩和心房压力的降低一致,且是血流从心房排空到腔室的结果。这是心房驱血。在图11B中,其中起搏在2 ms的时间间隔上,在ECG上的P波基本上是不明显的,和电刺激器的人为现象是可辨识的。在这种情况下,在右心室压力的放大的迹线上,心房驱血是不明显的,因为在心室收缩的开始相同的时间或甚至稍微在心室收缩的开始之后发生心房收缩。

[0485] 在图12中,在心房的起搏和心室的起搏(迹线部分105和107)之间60 ms的时间间隔上或在心房和心室起搏(迹线部分109)之间120 ms的时间间隔上,使高血压性犬心脏起搏。迹线示出心脏的ECG、左心室压力(LVP)、右心室压力(RVP)、RVP的放大、和右心房压力(RAP)。如在与迹线部分105和107对应的放大的RVP的迹线部分中看到的,在60 ms时间间隔上的起搏期间的心房驱血是非常轻微的和稍微在心房收缩的峰值之后开始心室的收缩。在这种情况下,显著地减少心房驱血对心室充盈的贡献,但是未完全地消除,另一方面,没有针对关闭的瓣膜出现心房收缩的峰值且心房牵张没有增加。在120 ms的时间间隔上的起搏期间,清晰地看到心房驱血(放大的迹线RVP中的部分109),但是在心房收缩的完成之前发生心室收缩的开始和AV瓣膜的关闭,从而轻微地减少心房驱血对心室充盈的贡献。

[0486] 在图16中,利用不同的AV延迟使高血压患者的心脏起搏。这个示例示出通过使心房和相应的心室起搏对以心房中的感测的脉冲为基础仅使心室起搏获得的结果。在间隔d-d'期间,感测心房脉冲和利用2 ms的AV延迟使心室脉冲起搏。在间隔e-e'期间,利用2 ms的AV延迟使心房和心室起搏。在间隔f-f'期间,利用40ms的AV延迟使心房和心室起搏。在间隔g-g'期间,利用20 ms的AV延迟使心房和心室起搏。在间隔h-h'期间,利用80 ms的AV延迟使心房和心室起搏。如这个示例所示,当比较间隔d-d'与间隔e-e'时,当在间隔e-e'期间使心房起搏时比当仅仅感测到心房到活动时降低更多血压。另外,如这个示例所示,当比较间隔e-e'、间隔f-f'、间隔g-g'、和间隔h-h'时,较短的AV延迟比更长的延迟引起更多的血压降低。例如,间隔g-g'(20 ms AV延迟)示出比间隔e-e'(2 ms AV延迟)更高的血压。如这个示例的结果所示,可能至少部分地通过不同的AV延迟引起血压变化,不同的AV延迟导致针对关闭的瓣膜的心房收缩的不同的百分比。

[0487] 8.用于减少心房驱血的方法的示例性实施例

在图13中示意性地描述用于降低血压的示例性方法40。方法40可以由下面描述的图14的设备50执行。因此,设备50可以被配置为执行方法40的任何或所有的步骤。同样地,方法40可以包括设备50被配置为执行的任何步骤。例如,方法40可以包括关于设备50的上述讨论的功能中的任何一个。方法40可以包括来自方法600的任何步骤。同样地,方法600可以包括来自方法40的任何步骤。方法40可以包括系统700可以被配置为执行的任何步骤。系统700可以被配置为执行方法40的任何或所有的步骤。

[0488] 在一些实施例中,方法40可以包括心房兴奋的步骤41。在一些实施例中,步骤41包括感测心房兴奋。例如,步骤41可以包括感测固有的心房兴奋。在一些实施例中,步骤41包括触发心房兴奋。方法40可以包括应用时间间隔的步骤42。方法40可以包括触发AV瓣膜关闭的步骤43。在一些实施例中,可以通过将兴奋性电流应用于至少一个心室和/或通过致动至少一个心房和相应的心室之间的人造瓣膜关闭执行步骤43。在一些实施例中,如由从步骤43引导回到步骤41的返回箭头所描绘的,可以重复步骤41、步骤42、和步骤43。在一些实施例中,可以同时或依次将兴奋性电流应用于两个心室。在一些实施例中,在两个心室依次起搏的情况下,可以测量至少一个心房(例如,右心房)的兴奋的启动和待被起搏的相应的心室(例如,右心室)的兴奋的启动之间的时间间隔。在一些实施例中,在时间间隔被设置为零或负数的情况下,可以在步骤41之前或在与步骤41相同的时间上执行步骤43。在一些实施例中,可以以毫秒测量时间间隔。

[0489] 可选地,可以通过控制心房和心室的收缩(例如,通过控制导致收缩的兴奋)来引起两个收缩。可选地,感测心房的兴奋的启动,所述感测在约定的定时间隔上触发瓣膜关闭。可选地,使两个心房起搏。在一些实施例中,在依次关闭两个AV瓣膜的情况下(例如,当依次使两个心室起搏时),测量从所要起搏的第一心房的兴奋的启动和瓣膜关闭的启动或至少一个心室的兴奋的启动的定时间隔。可选地,例如,以一个或更多个之前的心动周期中的定时为基础,估计一个或更多个腔室的兴奋(例如,兴奋的启动)的定时,和在估计的定时之前和/或之后期望的时间间隔上,将一个或更多个兴奋刺激传递给相同的腔室和/或传递给不同的腔室。

[0490] 在一些实施例中,可以关于每一个心跳重复方法40。在一些实施例中,可以间歇性地执行方法40。例如,可以每隔几个心跳应用一次方法。可替换的,方法40可以针对几个心

跳被应用、针对一个或更多个心跳停止、和然后再应用。例如,方法40可以针对5至15个心跳应用、停止2至5心跳、和然后再次重新开始。在一些实施例中,应用/避免应用的模式可能更复杂和可选地,可能以预定的算法为基础。例如,算法可以调整刺激的参数,而不是简单的停止和开始刺激。在一些实施例中,方法40的应用减少心跳之间的心室充盈,从而可能减少喷射剖面。如本文使用的,心脏的喷射剖面是在特定的时段内心脏泵入的血液的总量。在一些实施例中,可以应用方法40的间歇性应用,以便抵消心脏的喷射剖面的减少。

[0491] 在一些实施例中,可以以反馈为基础选择步骤42中应用的时间间隔。在这样的情况下,方法40可以包括感测来自心脏腔室的一个或更多个、它的任何部分、和/或患者的身体的反馈参数的步骤44。例如,可以通过直接地或间接地监视心房驱血、血压(例如,动脉上)、心室压力、和/或心房压中的一个或更多个获得反馈信息。在一些实施例中,反馈信息可另外或可替换地包括心房收缩时的时间和AV瓣膜关闭时的时间和/或心室收缩时的时间之间的重叠的程度。例如,超声波传感器可用于例如通过对心脏活动的超声成像或通过形成超声波心动图(ECHO)检测心脏活动。在一些实施例中,步骤44可以包括利用超声波传感器,以利用脉冲的或连续波多普勒超声检测在任何任意点上的血液的流动(例如,流动的速率)和/或心脏组织运动。可选地,步骤44可以包括利用超声波传感器检测与左心房的收缩相对应的A波和血液到左心室的流动。

[0492] 方法可以包括以来自步骤44的反馈信息为基础,调整步骤42的时间间隔的步骤45。例如,步骤45可以包括以感测的血压为基础调整时间间隔。如通过图13中从步骤45指向步骤41的箭头所示,可以在执行步骤45之后重复步骤41、步骤42、步骤43、和/或步骤44。在一些实施例中,可以首先在步骤41期间将时间间隔设置在第一值上,并且,以步骤44期间执行的反馈检测为基础,可以在步骤45期间减少或增加时间间隔,直到反馈值在给定的范围内(或高于或低于给定的值)。例如,可以调整时间间隔,直到这样的时间,即,收缩压高于100 mmHg和/或低于140 mmHg和/或舒张压低于90 mmHg和/或高于60 mmHg。

[0493] 在一些实施例中,可以关于步骤43的每一个应用(例如,心室起搏刺激的应用),在方法40的操作期间执行步骤44和步骤45。在一些实施例中,可替换地或另外地,根据一个或更多个实施例,可以在向患者提供设备(例如,通过设备的植入)时,执行步骤44和步骤45。可以周期性地(例如,在检查期间通过护理员)和/或间歇地(例如,一小时一次或每隔几个心室起搏刺激的应用一次)重复调整步骤。在一些实施例中,当反馈信息指示,一个或更多个感测的参数超过预设的范围的时间段超过了预定的周期时,可以执行步骤45。

[0494] 可以以任何顺序执行方法40的步骤。例如,可以以图13显示的箭头指示的顺序执行步骤。在另一个实施例中,可以在步骤41之前执行步骤42。

[0495] 可以通过本领域已知的任何方法检测心房收缩、心房兴奋、心室收缩、AV瓣膜的关闭和/或打开的定时、和/或血液从一个或更多个心房到各自的心室的流动或它的缺乏和/或血压和这些可被用作反馈控制。在一些实施例中,兴奋的启动可以被用作兴奋性刺激到一个或更多个心室的传递的触发。另外或可替换地,感测的信息可以用于设备的定时间隔的调整。

[0496] 可选地,反馈参数可以允许响应需要来自心脏的另外的输出的条件,而不是允许响应调整它们可用于在缩短的定时间隔上自动地停止关闭瓣膜的原因的定时间隔的条件。例如,反馈参数可能导致运动期间的调整。在这个示例中,心率传感器可用于提供有关患者

的心率的反馈信息。如果心率高于给定的阈值,反馈可用于引起设备停止。例如,当心率低于给定阈值时和/或在经过预定的时期时段之后,可以基于感测的反馈信息再次激活设备。

[0497] 9.用于降低血压的设备的实施例

现在关注图14,图14示意性地描述根据实施例的示例性设备50。可以构造设备50,并且设备50具有类似于基本上如本领域已知的心脏起搏器的部件,具有如本文讨论的某些修改。可选地,设备是可植入的。可选地,设备包括可以提供心脏的另外的和/或可替换的电治疗(例如,去心脏纤颤)的部件。设备50可以被配置为植入患者的体内,基本上如本领域已知的可植入的起搏器,可选地具有本文讨论的某些修改。设备50可以包括系统700的任何部件和系统700可以包括设备50的任何部件。

[0498] 设备50可以包括生物适合的主体51、一个或更多个控制器52、电源53、和遥测单元56。主体51可以包括用于包围设备的多个部件的外壳。控制器52可以被配置为控制设备的操作,以及可以实施本文公开的任何实施例和方法。例如,控制器52可以控制刺激脉冲的传递。在一些实施例中,电源53可以包括电池。例如,电源53可以包括可充电电池。在一些实施例中,电源53可以包括可以通过感应充电的电池。在一些实施例中,遥测单元56可以被配置为与一个或更多个其他单元和/或部件通信。例如,遥测单元56可以被配置为与外部程序器和/或与用于接收操作期间设备50上记录的数据的接收单元通信。

[0499] 在一些实施例中,设备50可以被配置为附着到一个或更多个电极和/或传感器上。电极和/或传感器可以被集成到设备50中,附着到设备,和/或与设备连接。在一些实施例中,电极可以包括被配置为使至少一个心室起搏的心室电极561。另外或可替换地,可选地通过电线或无线地,将设备连接到至少一个植入的人造瓣膜562上。另外,设备50可以包括用于使一个或更多个心房起搏的一个或更多个心房电极57、和/或用于感测心房兴奋的启动的一个或更多个心房传感器58、和/或用于提供其他反馈参数的一个或更多个传感器59。

[0500] 在一些实施例中,传感器59可以包括一个或更多个压力传感器、电传感器(例如,ECG监测)、流量传感器、心率传感器、活动传感器、和/或体积传感器。传感器59可以包括机械传感器和/或电子传感器(例如,超声波传感器、电极、和/或RF收发器)。在一些实施例中,传感器59可以通过遥测技术与设备50通信。

[0501] 在一些实施例中,心室电极561和/或心房电极57可能是标准的起搏电极。心室电极561可以相对于心脏被放置在本领域已知的位置处以用于心室起搏。例如,可以将心室电极放置在心室中的一个或更多个内和/或靠近心室中的一个或更多个放置。在一些实施例中,可以将心房电极57放置在心房中的一个或更多个内和/或靠近心房中的一个或更多个放置。在一些实施例中,可以将心房电极57附着到一个或更多个心房上的为了提供心房兴奋或去极化的早期检测而选择的一个或更多个位置上。例如,在一些实施例中,可以靠近窦房(SA)结的位点,将心房电极57附着在右心房。

[0502] 心室电极561的一个位置可能是这样的,即,当心脏起搏时,起搏可以减少或最小化QRS的延长,以便减少或甚至最小化不同步性。在一些实施例中,这个位置在靠近房室束的室间隔上。另外或可替换地,可以将心室电极561放置在心脏的心外膜上或冠状静脉中。可以将不只一个电极放置在心室上,以便提供双心室起搏,可选地减少不同步性。

[0503] 设备50可以包括脉冲发生器,或刺激电路,被配置为将刺激脉冲传递给至少一个心腔。脉冲发生器,或刺激电路可以包括传统的起搏器的某些或所有标准的能力。控制器52

可以被配置为控制脉冲发生器,或刺激电路。可以通过将放大心脏的电活动和允许特定腔室的激活的采样和检测的特定电路,将心房传感器58(和可选地被配置为感测其他心腔的其他电极传感器)连接到设备50上。其他电路可以被配置为将刺激传递给特定电极,以便使心脏起搏,形成传播的电激活。

[0504] 在一些实施例中,可以将一个或更多个另外的传感器59放置在心房中的一个或更多个内和/或其上和/或心室中的一个或更多个内和/或其上和/或可选地,可能可选地邻近心脏的一个或更多个其他位置中和/或其上。例如,可以将一个或更多个传感器放置在腔静脉上和/或其中和/或放置在一个或更多个动脉上和/或一个或更多个心腔内。这些传感器可以测量压力、或其他指标,如,例如,阻抗和/或流量。

[0505] 在一些实施例中,控制器52可以包括或可能是由电源53驱动的微处理器。在一些实施例中,设备50可以包括,例如,由晶体形成的时钟54。设备50可以包括内存储器55和/或可以连接到外部存储器上。例如,设备可以通过遥测单元56连接至外部存储器。在一些实施例中,遥测单元56可以被配置为允许与外部设备如程序器和/或传感器59中的一个或更多个通信。可以将任何和所有的反馈信息和/或设备操作的记录存储在内部存储器55和/或通过遥测单元56转发给外部存储单元。

[0506] 在一些实施例中,可以根据本文描述的方法的至少一个实施例操作控制器52。

[0507] 在一些实施例中,设备50可以包括用于感测一个或更多个反馈参数的一个或更多个传感器,以便控制AV延迟的应用和/或它的大小。

[0508] 10.人造瓣膜的实施例

另外或可替换地,设备50可以被配置为直接地控制至少一个植入的人造瓣膜562的操作。现在关注图15,示意性地描述根据实施例的人造瓣膜60。示例中描述的瓣膜60是双叶型瓣膜,基本上如本领域已知的人造瓣膜。虽然下列示例涉及双叶型瓣膜,但是应该明白,可以在其他人造瓣膜例如笼球型瓣、碟瓣中实现实施例。

[0509] 如图15所示,瓣膜60可以包括用于在植入患者的心脏时,将瓣膜缝合在适当位置的环61。瓣膜60可以包括围绕附着于环61的支柱63旋转的两个半圆小叶62。在这个示意图中,示意性地将其他设备部件描述为主体64,其对应于图14所示的主体51。主体64可以接收来自瓣膜60植入其内的心脏65的反馈信息。

[0510] 瓣膜60不同于传统的人造瓣膜,因为可以直接地通过设备50控制它的关闭。瓣膜60可以包括被配置为主动地引起瓣膜的关闭(例如,通过旋转支柱63或通过膨胀小叶62中的一个或更多个的部分)的机构(例如,线圈或液压机构)。稍后,可以将机构带回到放松的位置,以便允许瓣膜的打开和根据需要,允许它的反复的关闭。可以在关闭之后的预定时间上执行舒张。另外或可替换地,可以响应于读取心室活动的传感器(例如,压力传感器)影响舒张。可以无线地(利用与瓣膜相关的遥测单元)或通过与主体64内的部件有线的通信操作对瓣膜60的控制。在一些实施例中,瓣膜60可能是被配置为不依赖于作用于瓣膜上的流体压力打开和关闭的瓣膜。例如,瓣膜60可能是球形瓣。

[0511] 11.用于降低血压的实施例的效果

总的说来,公开的方法和系统的某些实施例提供减少至少一个心室的充盈,因此降低血压的不同的方法。不同于用于降低血压的先前的机械方法,本文描述的某些实施例可以在不增加至少一个相应的心房内的压力的情况下实现这个目的。在没有增加心房压力

触发心房利钠激素或心房肽的分泌的情况下,可以机械地控制血压的降低。公开的实施例可以防止对心率的不需要的作用且可以减少标准心房波的可能性。

[0512] 公开的实施例中的某些可以减少心房驱血,同时也增加心房牵张,引起心房利钠的释放。例如,公开的实施例可以包括方法,该方法包括下列步骤:刺激心脏,以便引起它的心房收缩,同时使与心房相关的心脏瓣膜关闭,使得该收缩使心房扩张。如上所述,某些实施例可以通过利用心脏刺激增加心房压力和心房牵张,在与心房压力中的最大被动增加重叠的时段上达到起因于心房收缩的最大的心房压力,以便引起心房利钠激素或心房肽的分泌,这可以降低上面描述的血压。如上所述,某些实施例可以通过利用心脏刺激增加心房压力和心房牵张,所述心脏刺激被配置为使心房收缩,使得起因于心房的心房收缩的心房压力在时间上重叠于心房的被动压力增加,从而提供心房的心房压力,即,是起因于心房收缩的心房压力和被动压力增加的一种组合且高于在没有刺激时的心房的心房压力,从而引起心房的增加的心房牵张,其通过荷尔蒙或神经元通路降低血压。减少心房驱血和同时引起心房利钠肽的释放对降低血压可以具有协同作用。在一些实施例中,控制瓣膜关闭相对于心房收缩的定时可以控制一个或更多个心房牵张的量。不同于用于降低血压的先前的药物学或机械学方法,公开的实施例中的某些实现立即降低血压的目的。例如,可以在电流的应用的1-3秒内或1、3或5个心跳内出现血压的降低,且血压可以在从刺激的开始不到5个心跳内达到最低的血压值。

[0513] 上述讨论的示例取得机械处理、神经元反馈和引起适应性的荷尔蒙的自然释放之间的平衡。机械处理和荷尔蒙自然释放可能是另外或甚至是协同的机制。荷尔蒙释放影响心血管系统,同时机械处理影响心脏它自身。间歇性地传递机械处理以降低血压可以影响控制心血管系统的神经元反馈和荷尔蒙反馈和减少适应性。

[0514] 本说明书中使用的标题仅倾向于帮助组织且不定义任何术语。

[0515] 本公开涉及下列申请,其全部通过引用以其整体并入本文:

- Levin等人在2012年8月23日发表的,美国专利申请公开号2012/0215272,现在是2013年8月27日公布的美国专利号8,521,280;

- Levin等人在2011年7月14日发表的,美国专利申请公开号2011/0172731,现在是2013年8月20日公布的美国专利号8,515,536;

- Levin等人在2013年12月12日发表的,美国专利申请公开号2013/0331901,现在是2016年6月21日公布的美国专利号9,370,661;以及

- Schwartz等人在2012年2月16日发表的,美国专利申请公开号2012/0041502,现在是2013年4月23日公布的美国专利号8,428,729。

[0516] 已经出于说明和描述的目的呈现了前述公开。它不旨在是详尽的或将本发明限制为所公开的精确形式。根据以上公开,本文中所描述的实施例的许多变化和修改对于本领域中的技术人员来说将是明显的。

[0517] 虽然已经描述了多个实施例,但是描述倾向于是示例性的,而不是限制性的和本领域的技术人员将显然可见,在本实施例的范畴内,更多的实施例和实施是可能的。除非特别限制,否则任何实施例的任何特征可以与任何其他实施例中的任何其他特征或元件组合使用或替代任何其他实施例中的任何其他特征或元件。因此,除了根据所附的权利要求和它们的等同物之外,本实施例不受限制。同样地,可以在所附的权利要求的范畴内做出各种

修改和变化。

[0518] 此外,在描述代表性实施例时,说明书可能已经将方法和/或过程呈现为特定的步骤序列。然而,某种程度上说,方法或过程不依赖于本文中阐述的步骤的特定顺序,方法或过程不应限于所描述的步骤的特定序列。本领域中的技术人员将认识到,步骤的其他序列是可能的。因此,在本说明书中所阐述的步骤的特定顺序不应被解释为对权利要求书的限制。此外,针对方法和/或过程的权利要求书不应限于其按撰写顺序的步骤的实行,并且本领域中的技术人员可容易地认识到,序列可以是多种多样的且仍保留在本实施例的精神和范围内。

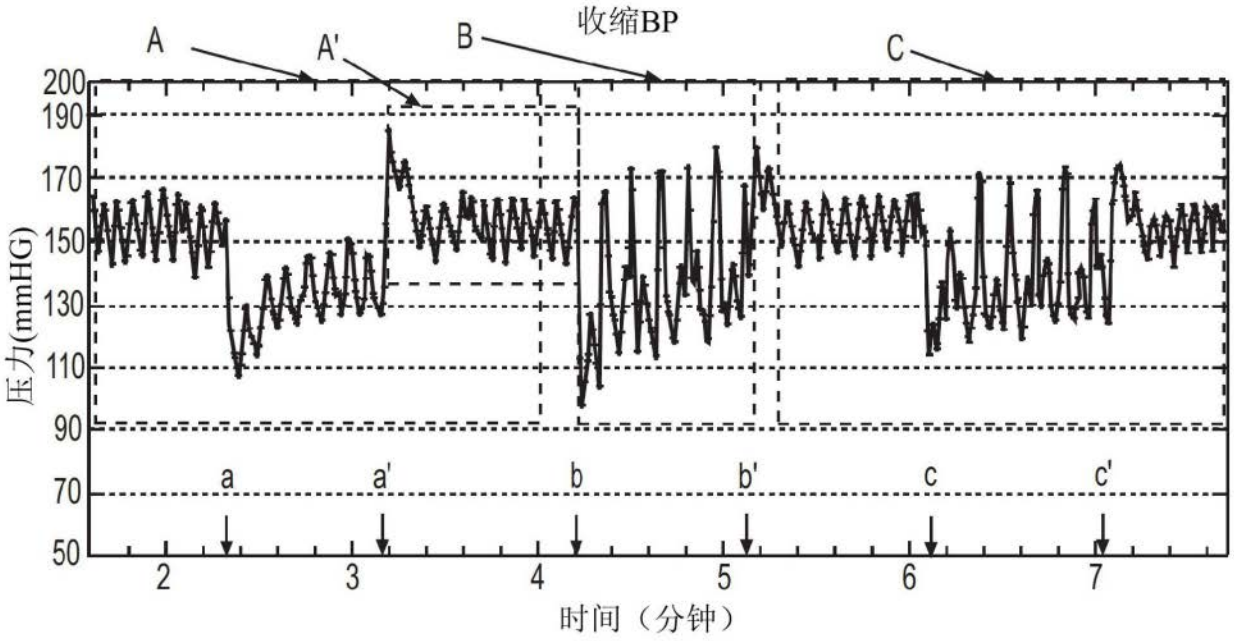

收缩BP
A
A'
B
C
200
190
170
150
130
110
90
70
50
压力(mmHG)
a
a'
b
b'
c
c'
2
3
4
5
6
7
时间（分钟）

图1

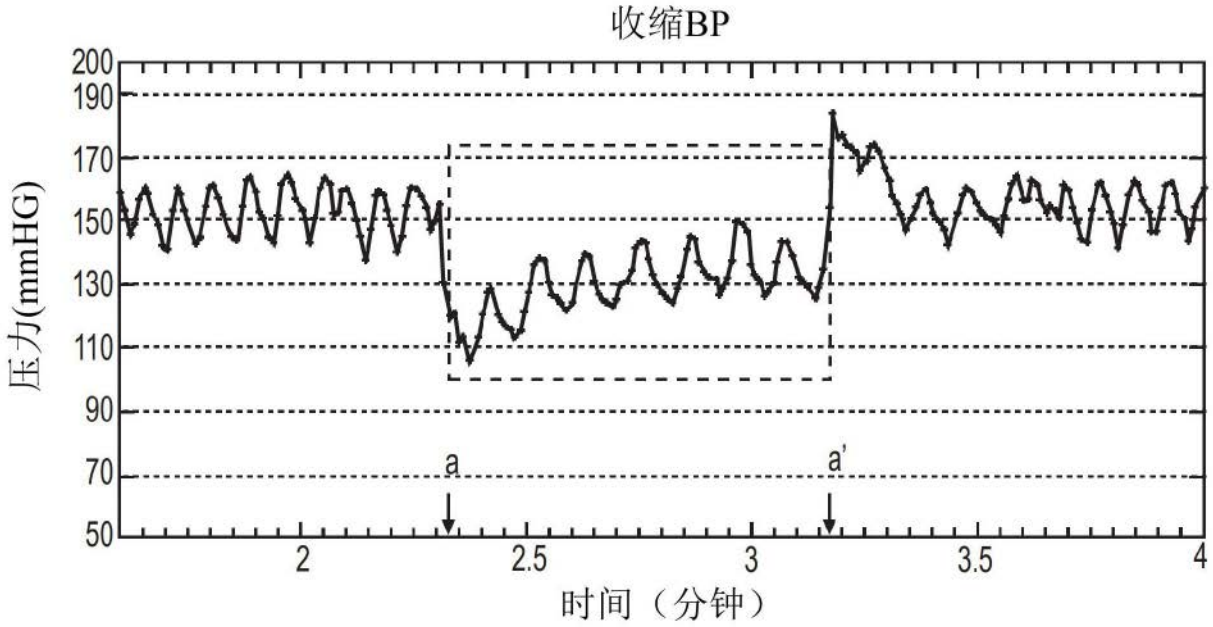

收缩BP
200
190
170
150
130
110
90
70
50
压力(mmHG)
a
a'
2
2.5
3
3.5
4
时间（分钟）

图2

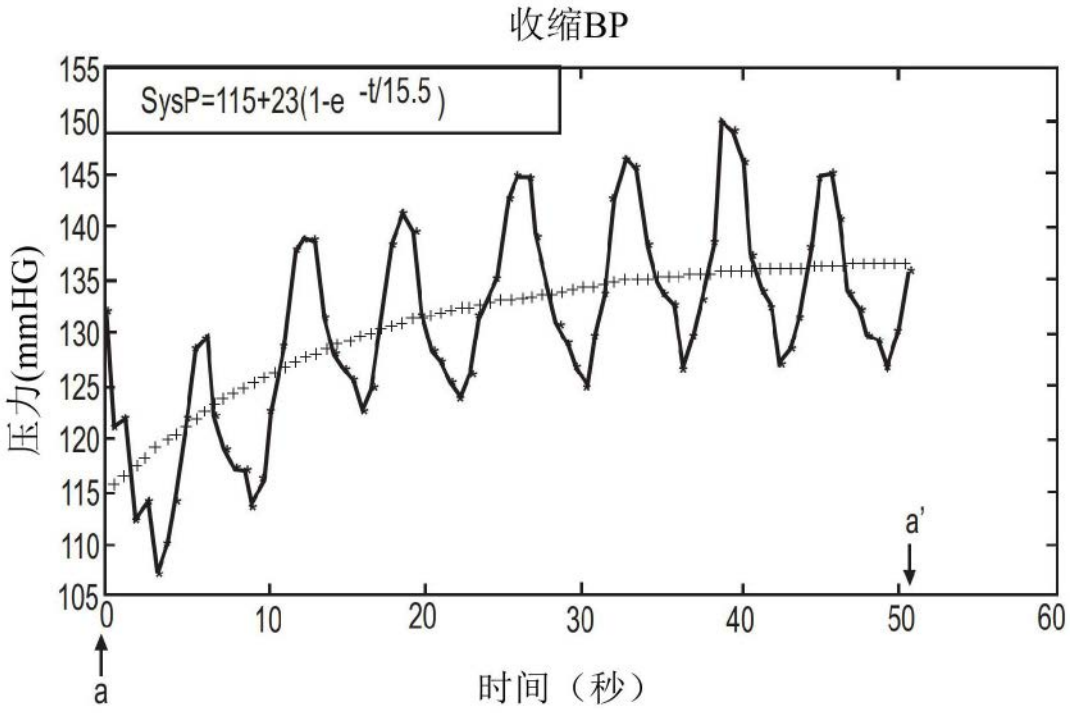

收缩BP
SysP=115+23(1-e -t/15.5)
压力(mmHG)
155
150
145
140
135
130
125
120
115
110
105
0
10
20
30
40
50
60
a
a'
时间（秒）

图3A

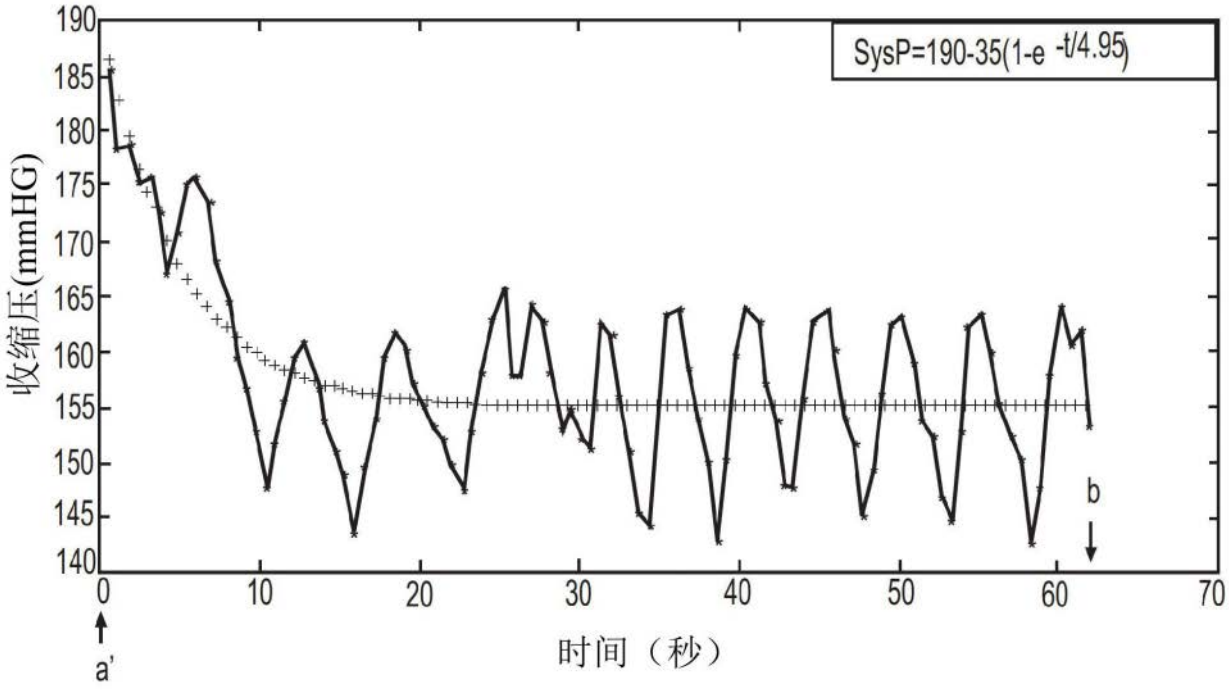

SysP=190-35(1-e -t/4.95)
收缩压(mmHG)
190
185
180
175
170
165
160
155
150
145
140
0
10
20
30
40
50
60
70
a'
b
时间（秒）

图3B

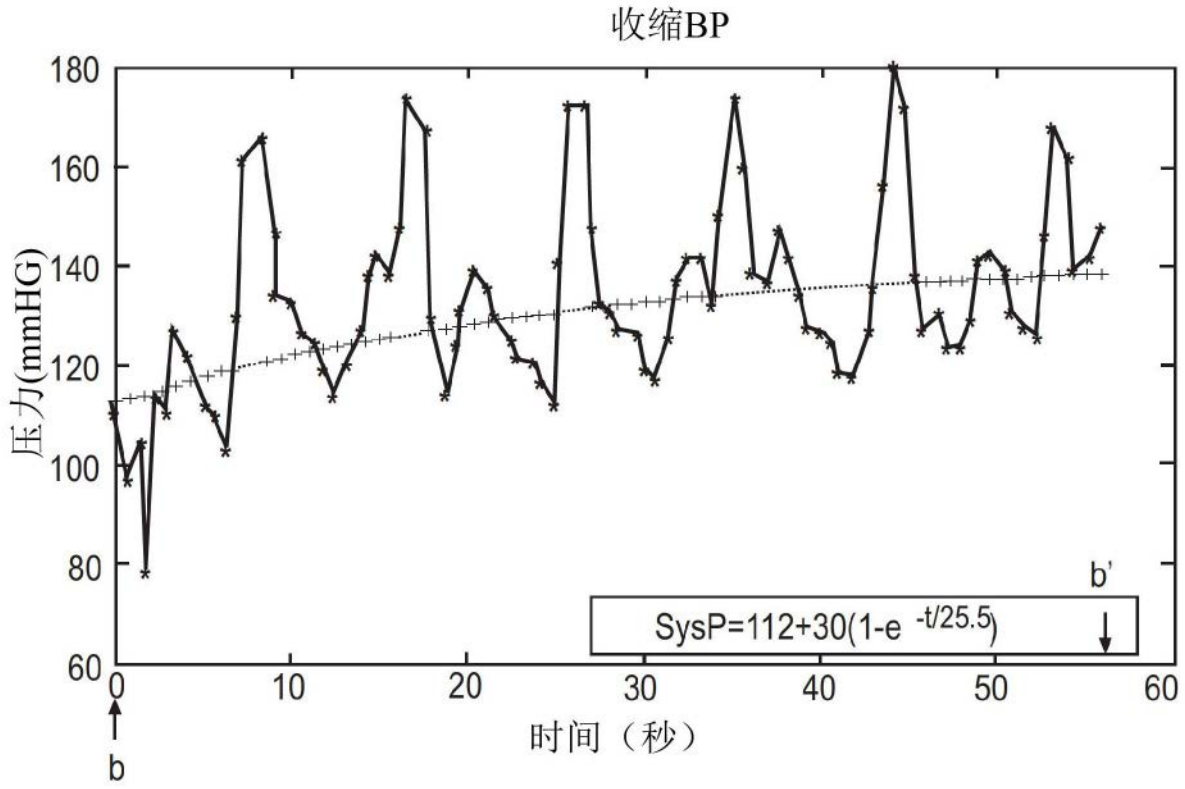


图4

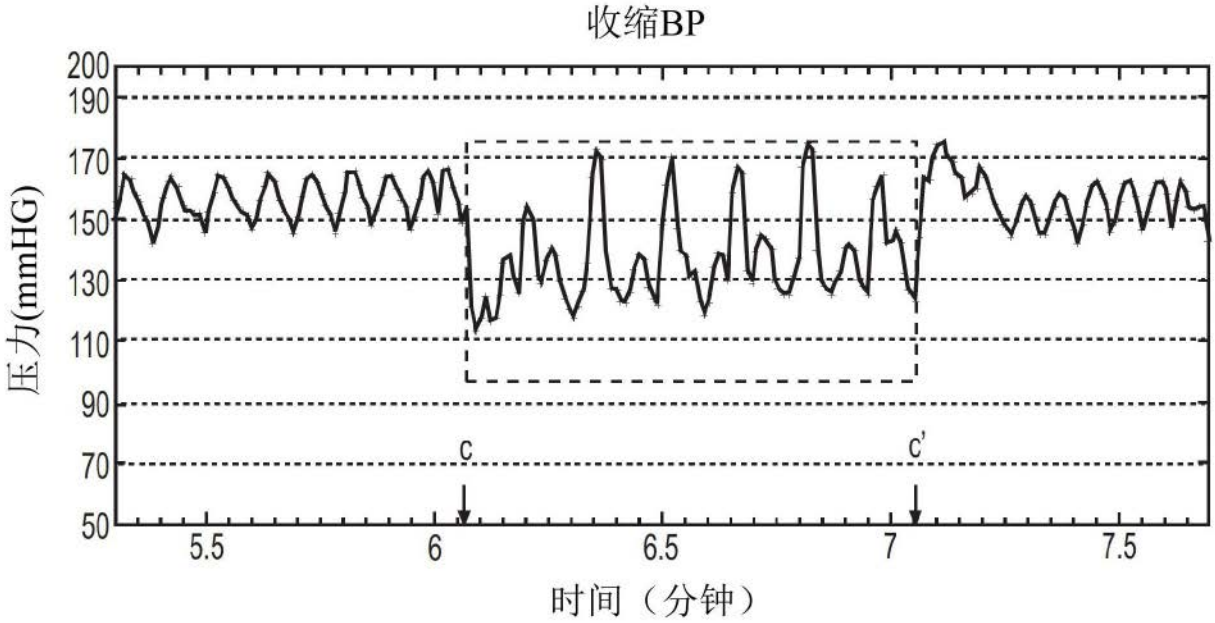


图5A

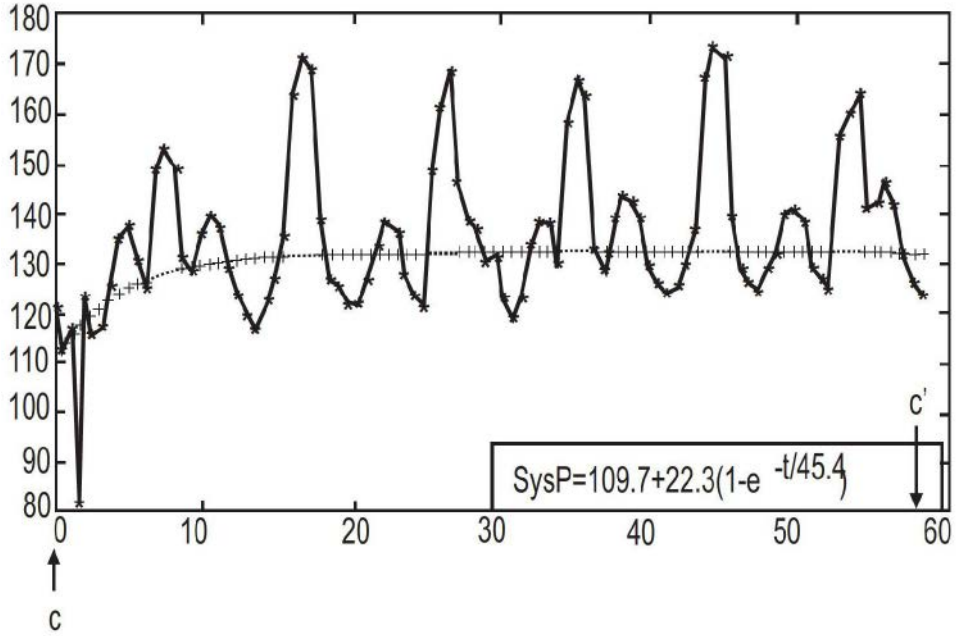

180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
0
10
20
30
40
50
60
c
c'
SysP=109.7+22.3(1-e -t/45.4)

图5B

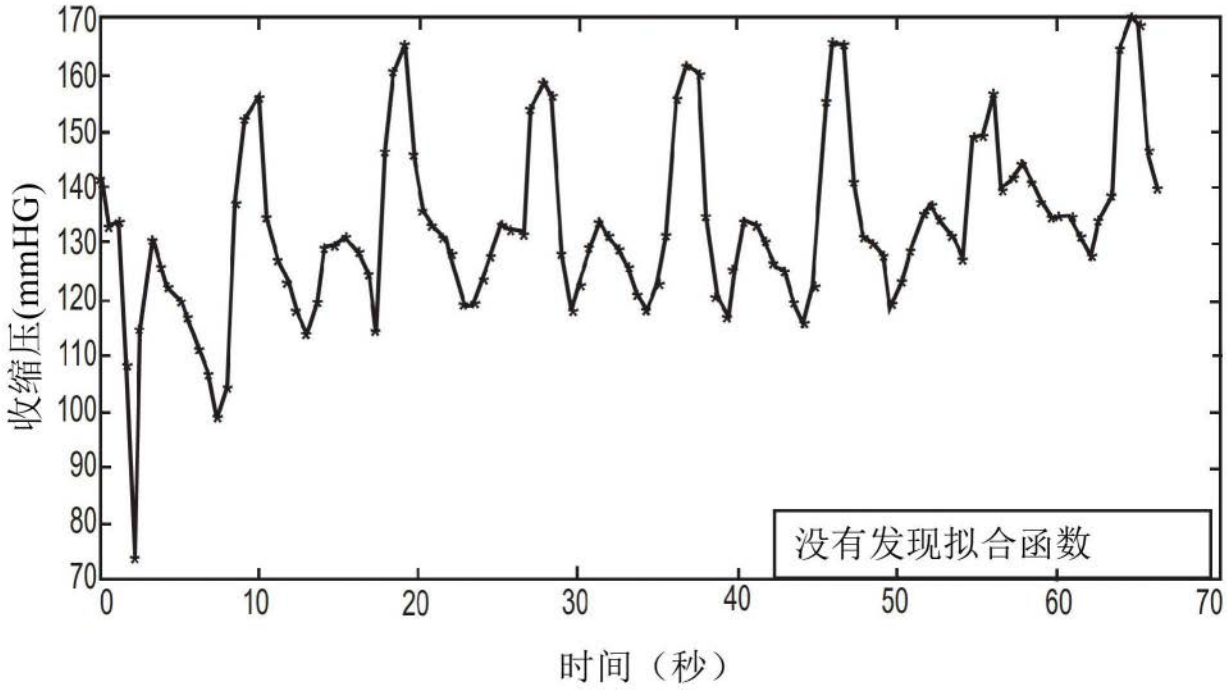

收缩压(mmHG)
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
0
10
20
30
40
50
60
70
时间（秒）
没有发现拟合函数

图6

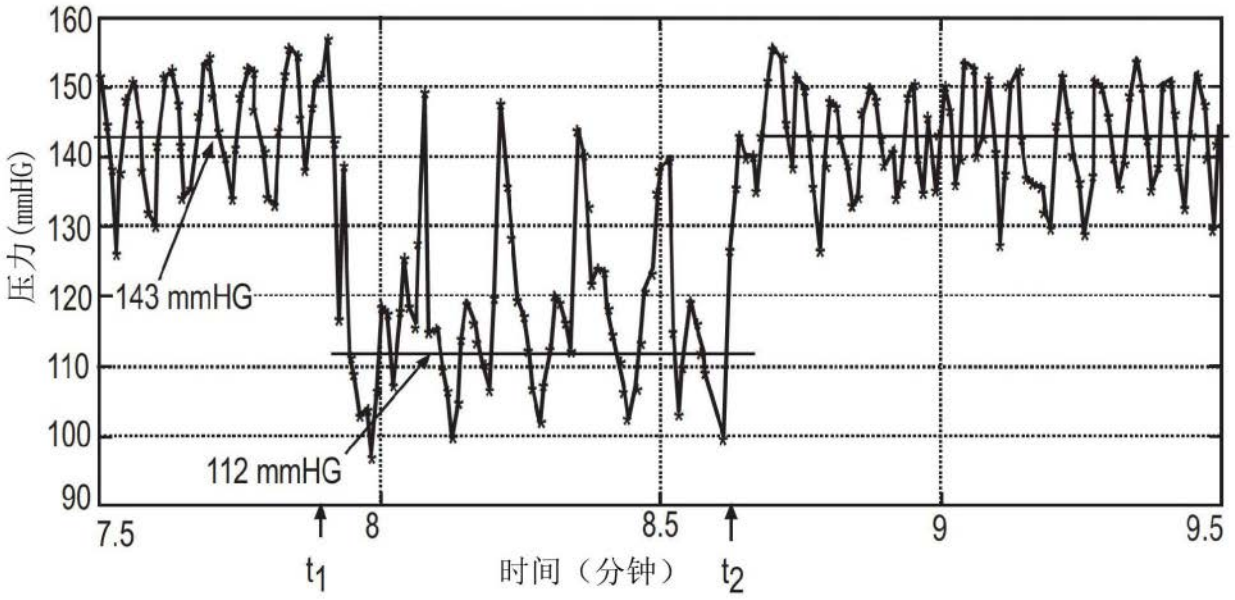

160
150
140
130
120
110
100
90
压力(mmHG)
143 mmHG
112 mmHG
7.5
8
8.5
9
9.5
t1
时间（分钟）
t2

图7

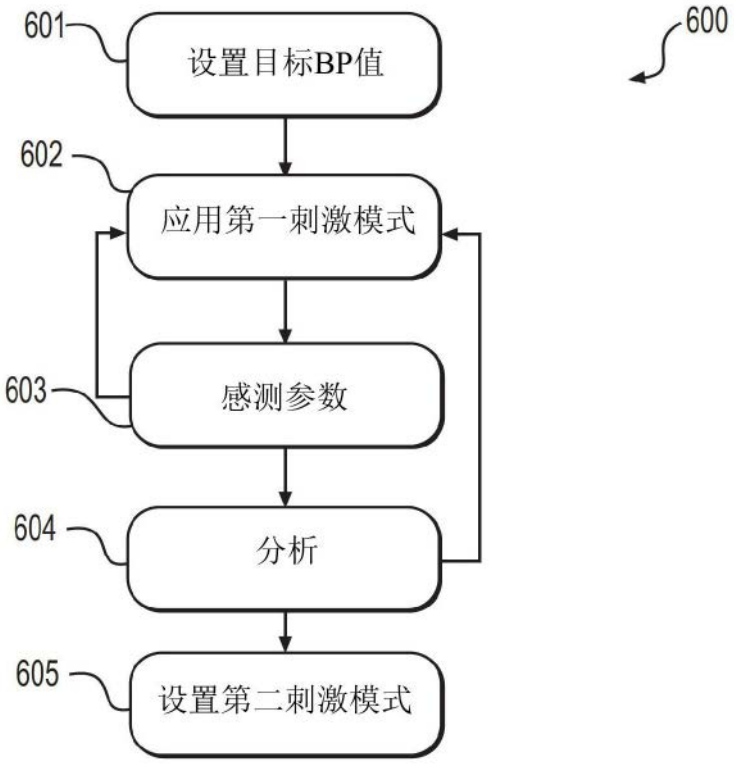

601
设置目标BP值
600
602
应用第一刺激模式
603
感测参数
604
分析
605
设置第二刺激模式

图8

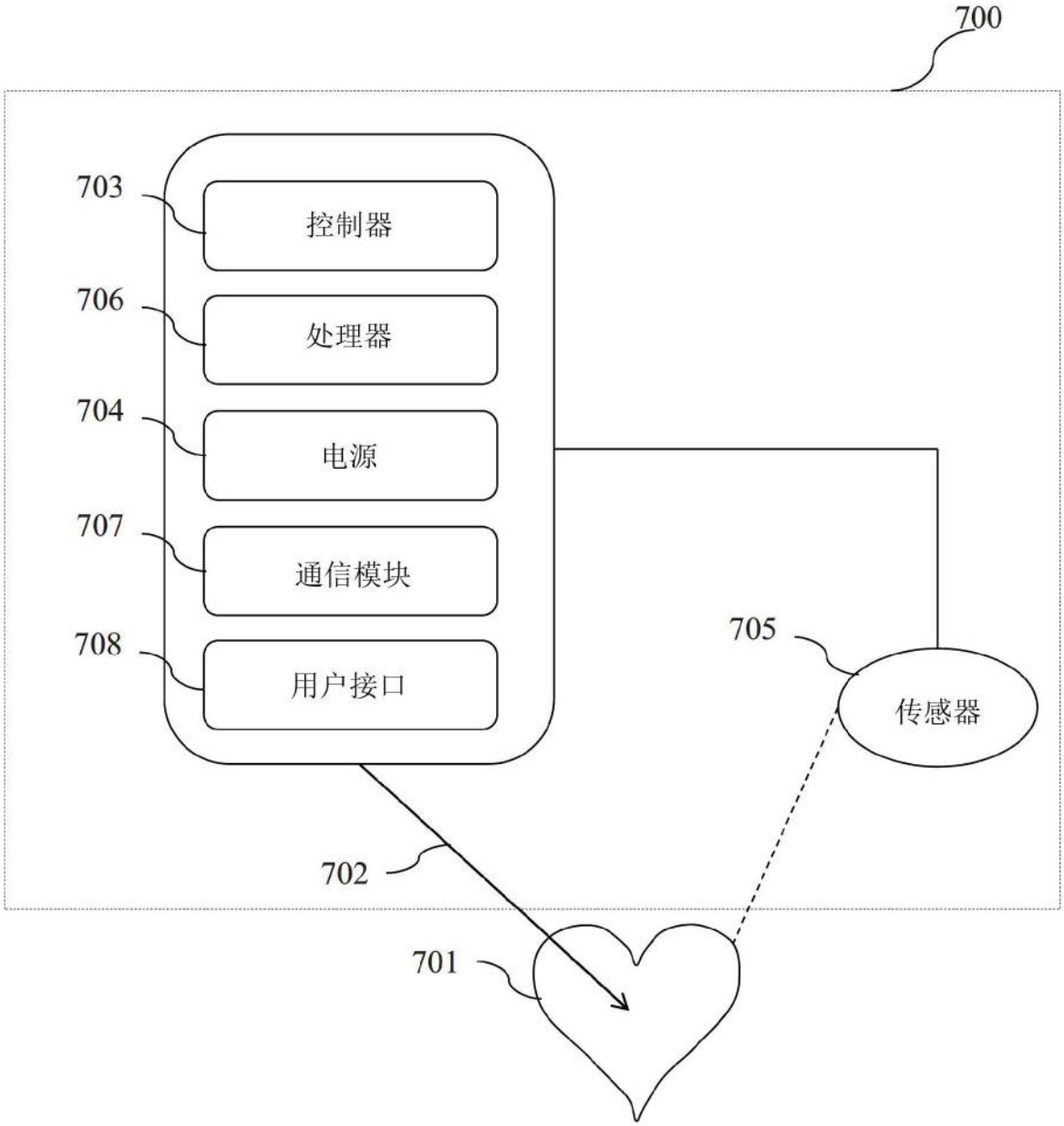


图9

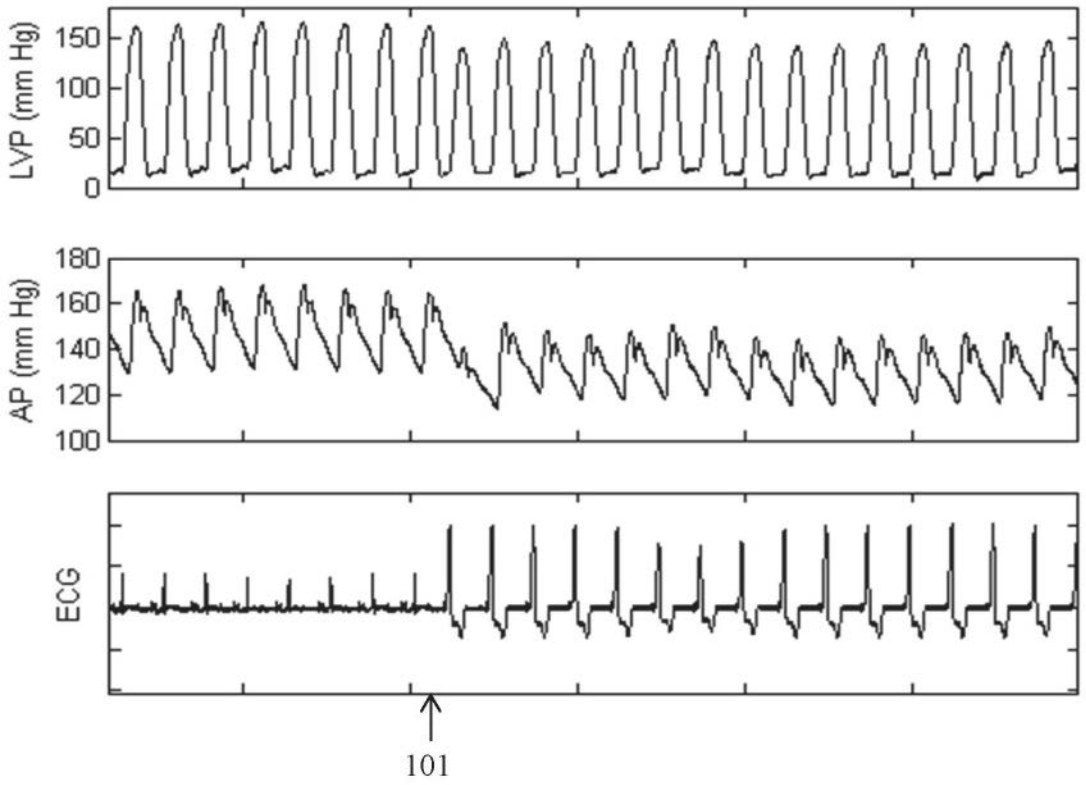

LVP (mm Hg)
150
100
50
0
AP (mm Hg)
180
160
140
120
100
ECG
101

图10A

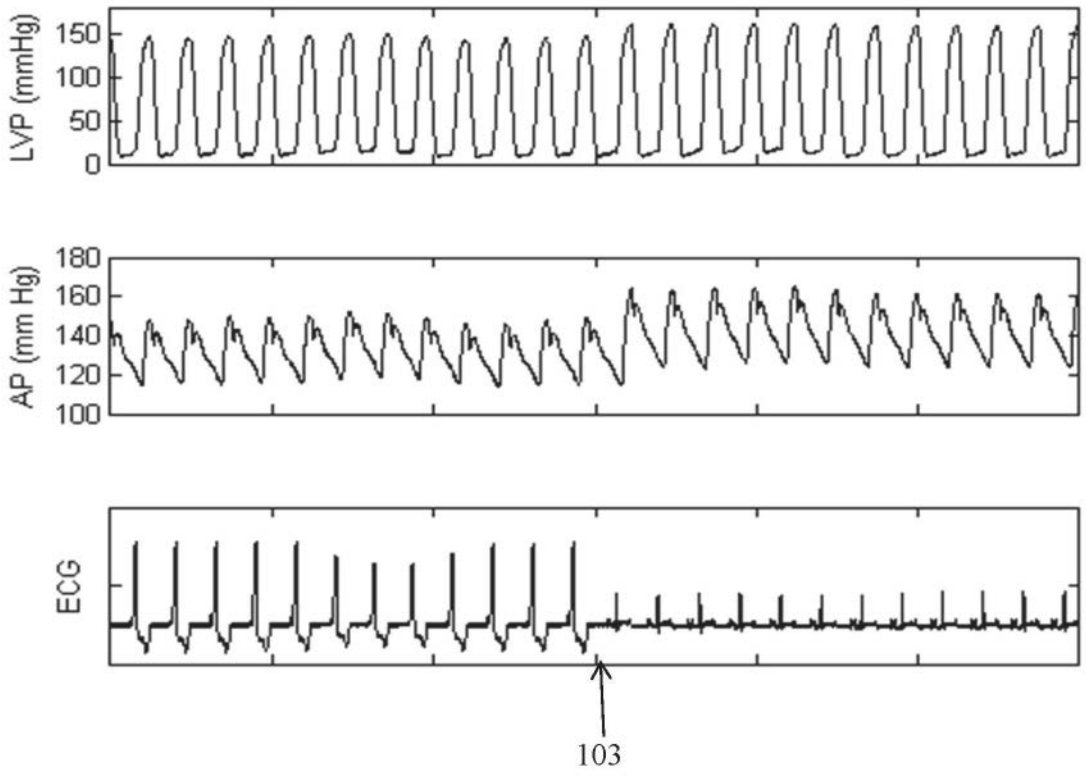

LVP (mmHg)
150
100
50
0
AP (mm Hg)
180
160
140
120
100
ECG
103

图10B

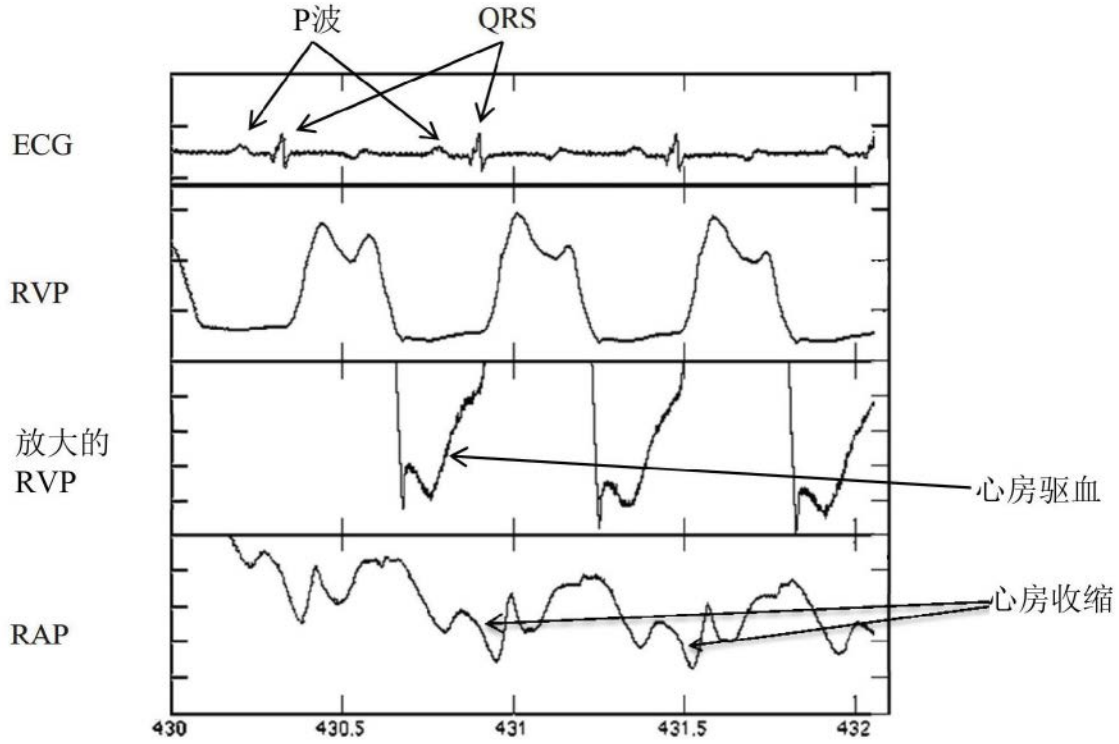

P波
QRS
ECG
RVP
放大的
RVP
心房驱血
RAP
心房收缩
430
430.5
431
431.5
432

图11A

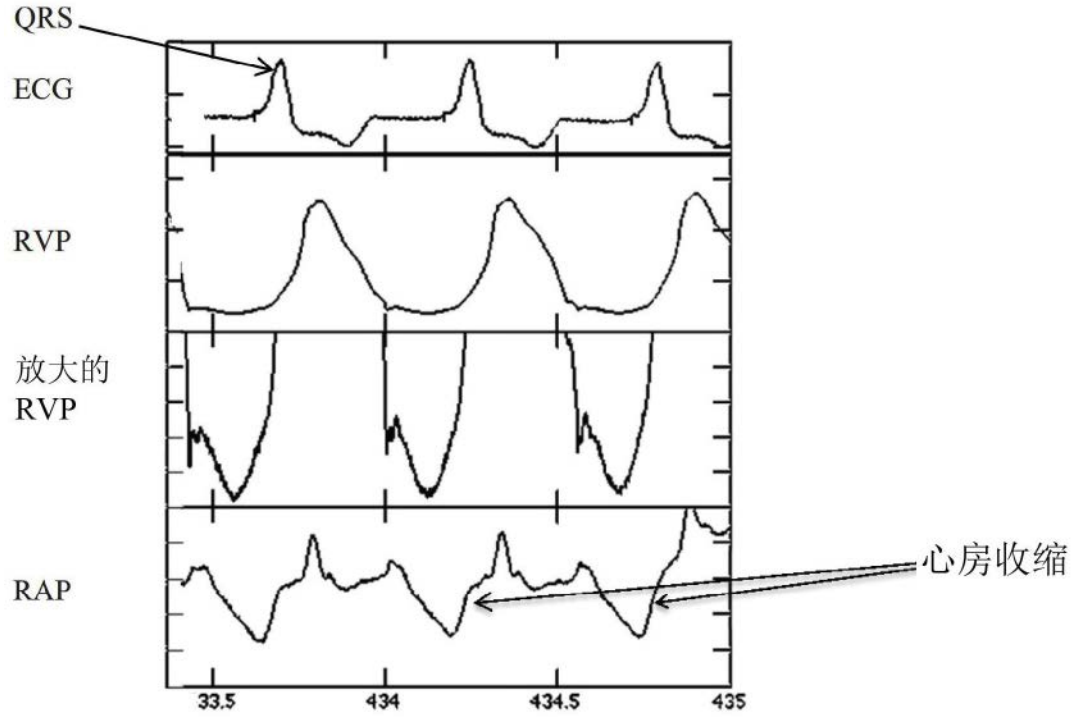

QRS
ECG
RVP
放大的
RVP
RAP
心房收缩
33.5
434
434.5
435

图11B

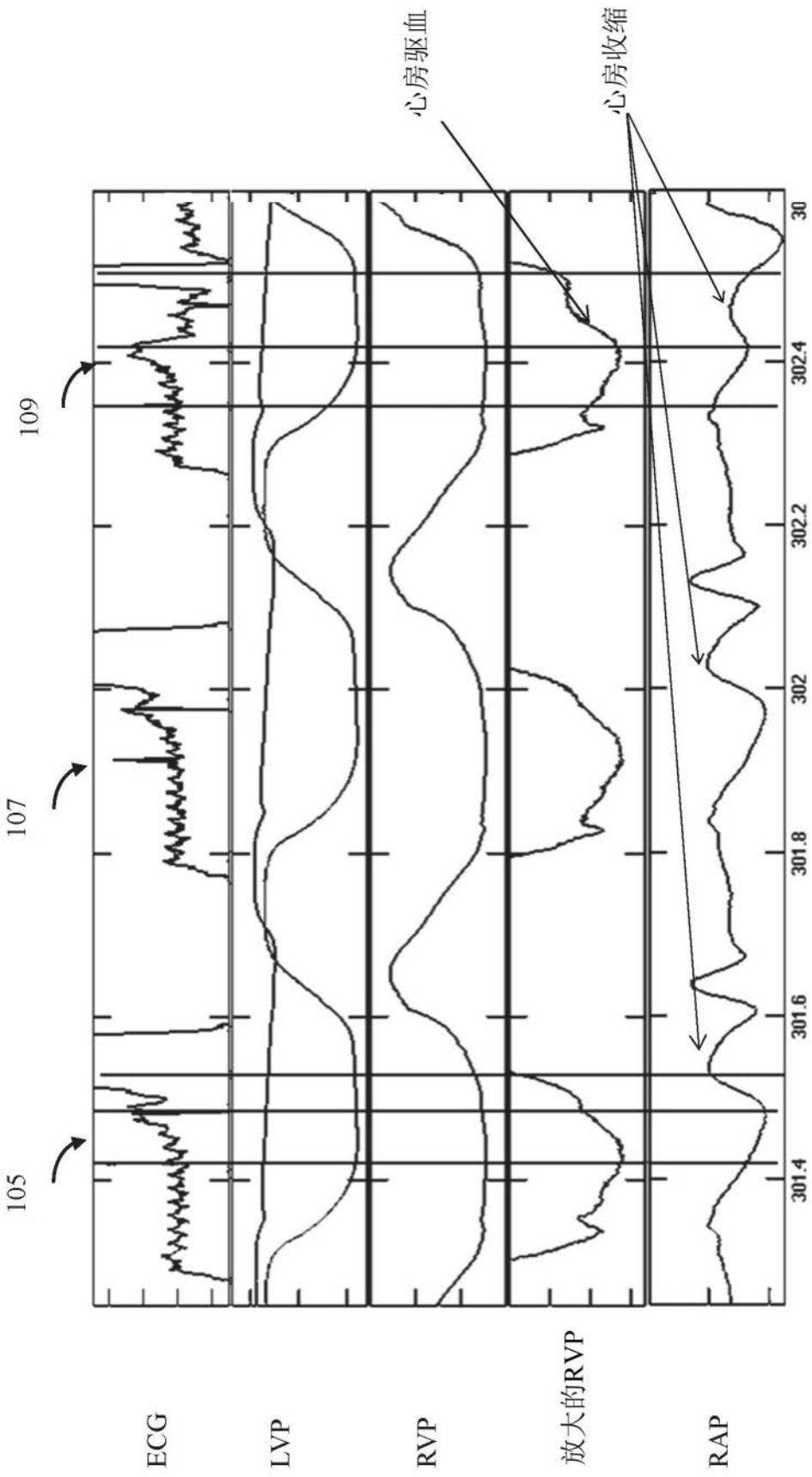

心房驱血
心房收缩
105
107
109
ECG
LVP
RVP
放大的RVP
RAP
301.4
301.6
301.8
302
302.2
302.4
30

图12

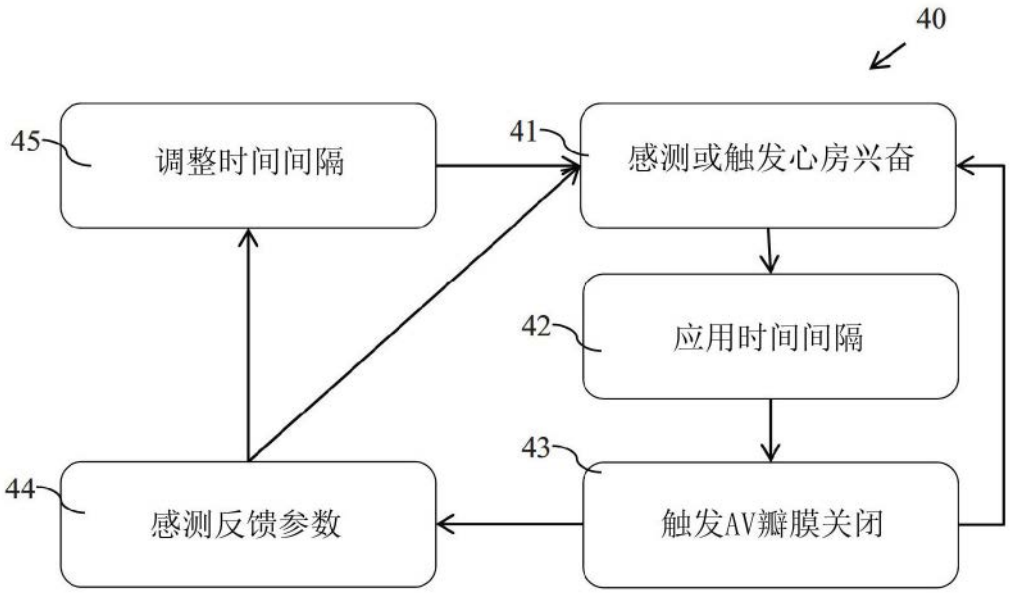

40
45
调整时间间隔
41
感测或触发心房兴奋
42
应用时间间隔
43
触发AV瓣膜关闭
44
感测反馈参数

图13

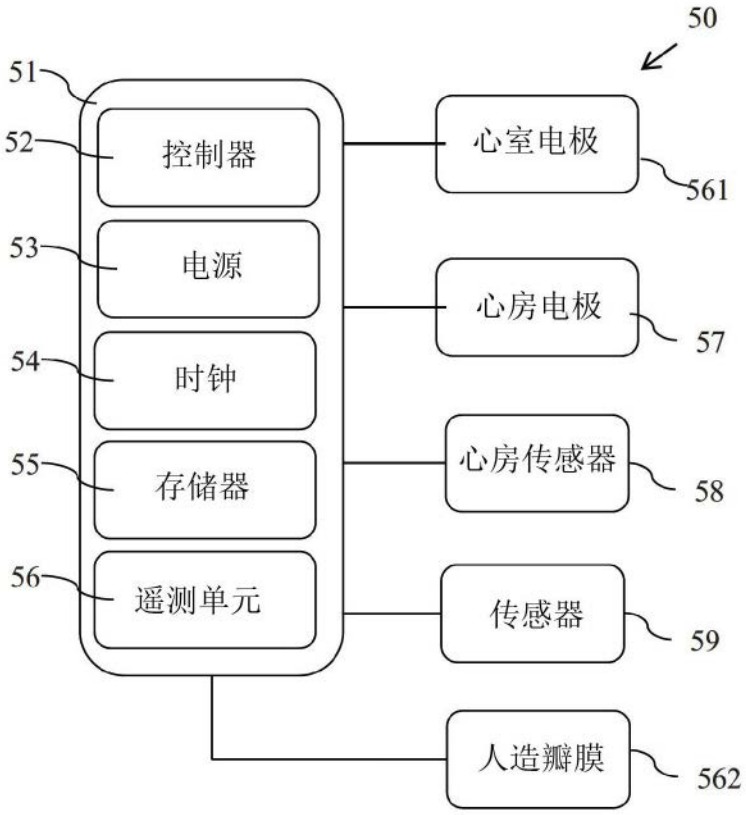

50
51
52
控制器
53
电源
54
时钟
55
存储器
56
遥测单元
心室电极
561
心房电极
57
心房传感器
58
传感器
59
人造瓣膜
562

图14

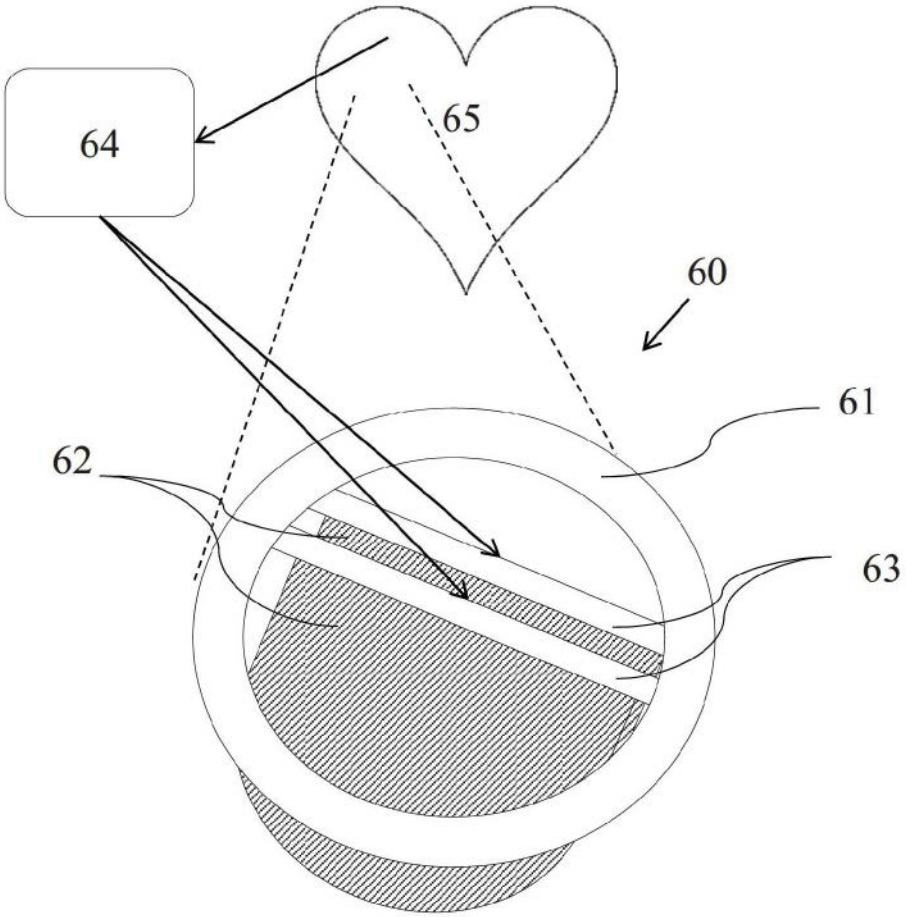


图15

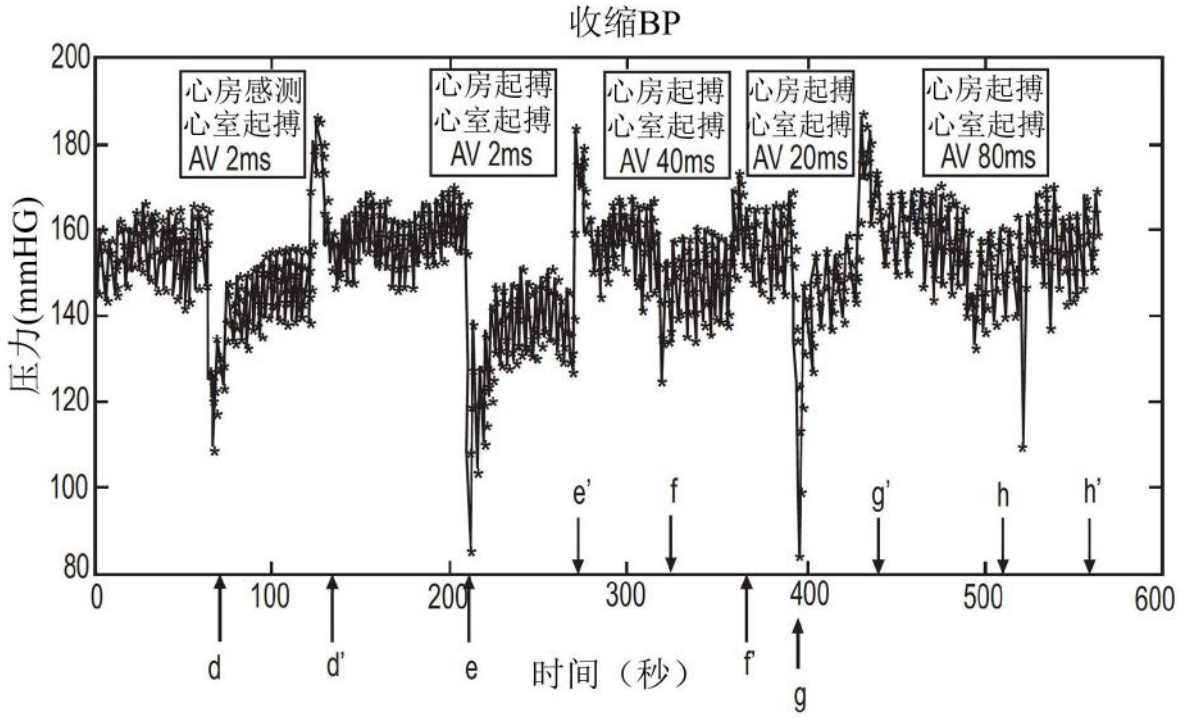

收缩BP
心房感测
心室起搏
AV 2ms
心房起搏
心室起搏
AV 2ms
心房起搏
心室起搏
AV 40ms
心房起搏
心室起搏
AV 20ms
心房起搏
心室起搏
AV 80ms
压力(mmHG)
200
180
160
140
120
100
80
0
100
200
300
400
500
600
d
d'
e
e'
f
f'
g
g'
h
h'
时间（秒）

图16

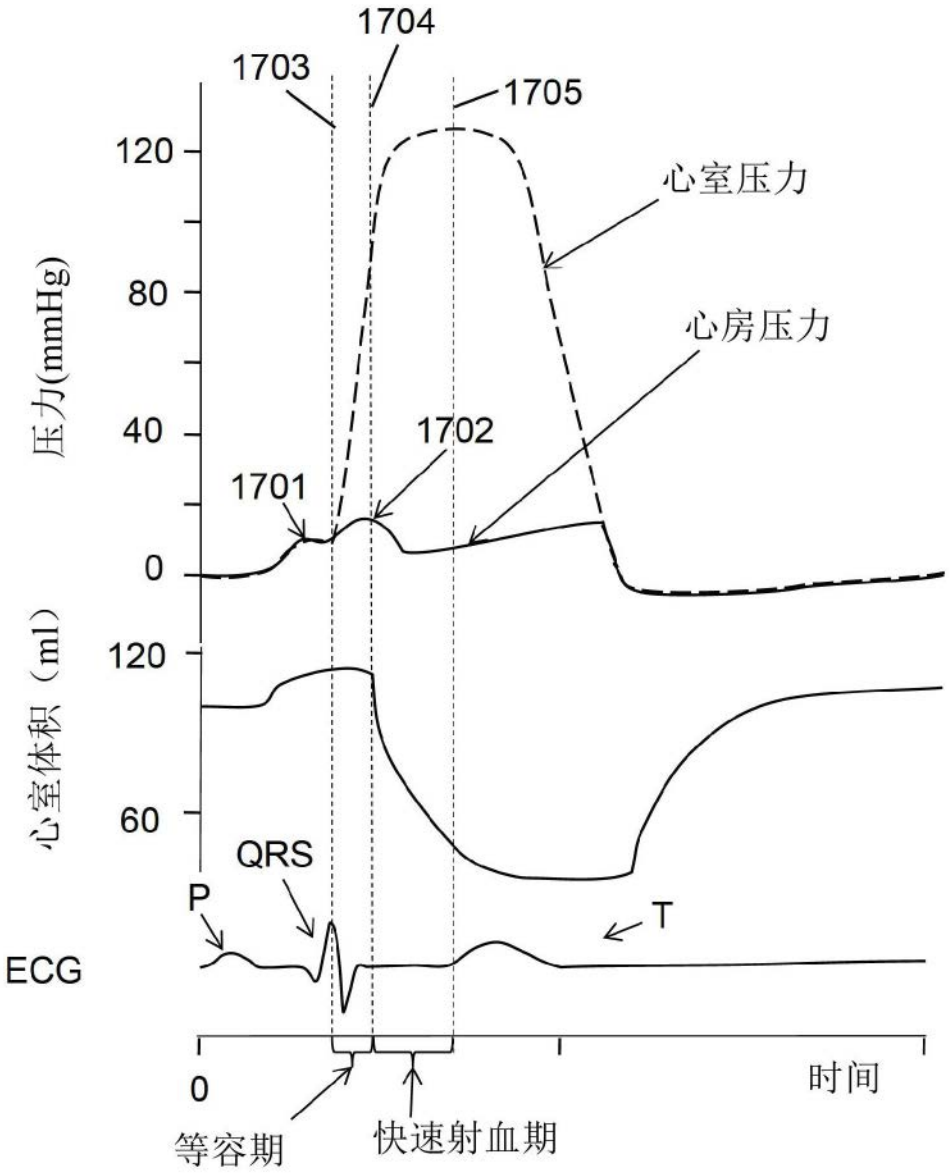

1704
1703
1705
120
心室压力
80
心房压力
压力(mmHg)
40
1702
1701
0
120
心室体积（ml）
60
QRS
P
T
ECG
0
时间
等容期
快速射血期

图17

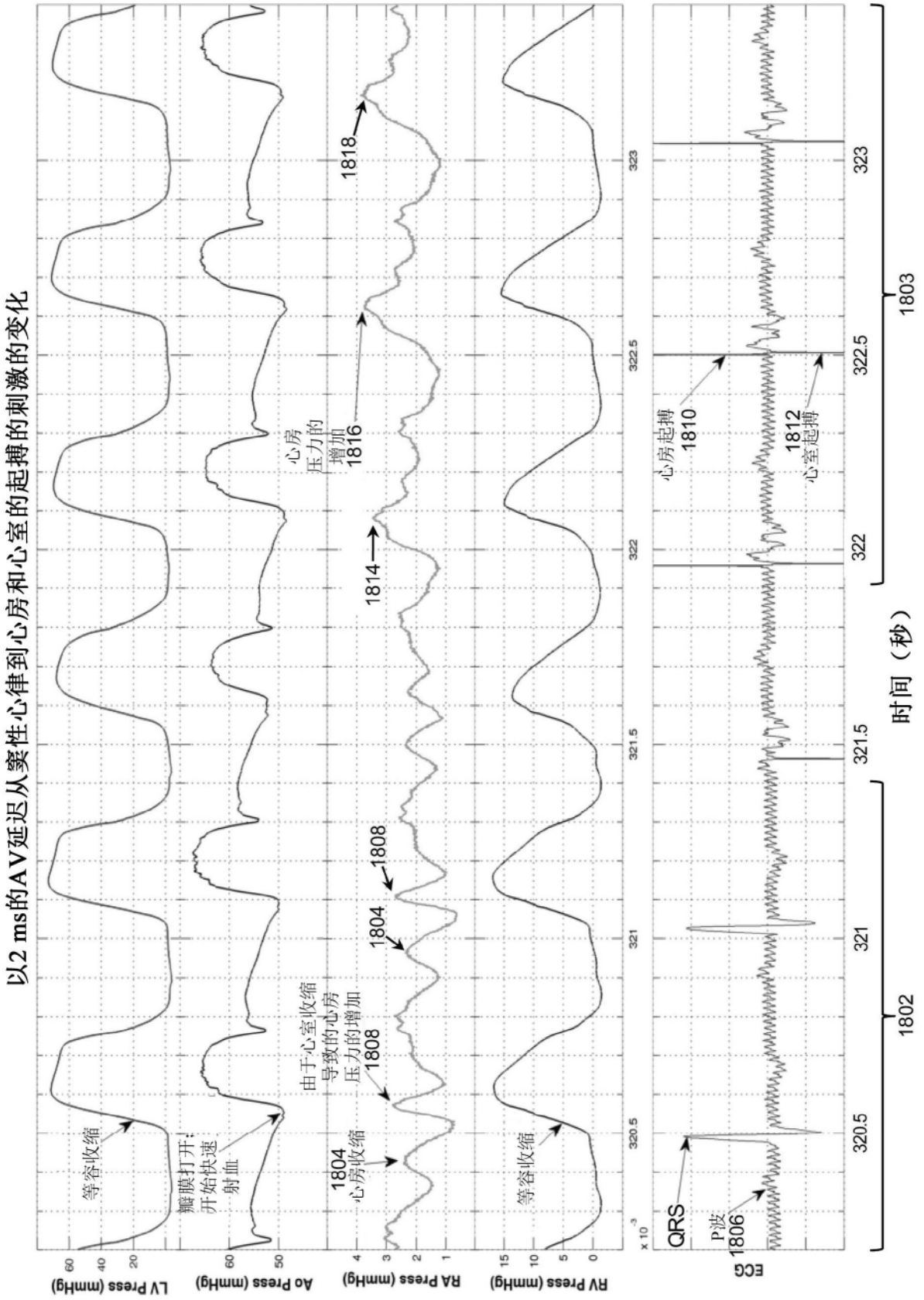

以2 ms的AV延迟从窦性心律到心房和心室的起搏的刺激的变化
LV Press (mmHg)
Ao Press (mmHg)
RA Press (mmHg)
RV Press (mmHg)
ECG
等容收缩
瓣膜打开;
开始快速
射血
由于心室收缩
导致的心房
压力的增加
1808
1804
心房收缩
1804
1808
心房
压力的
增加
1816
1814
1818
等容收缩
QRS
P波
1806
心房起搏
1810
1812
心室起搏
1802
1803
时间（秒）

图18

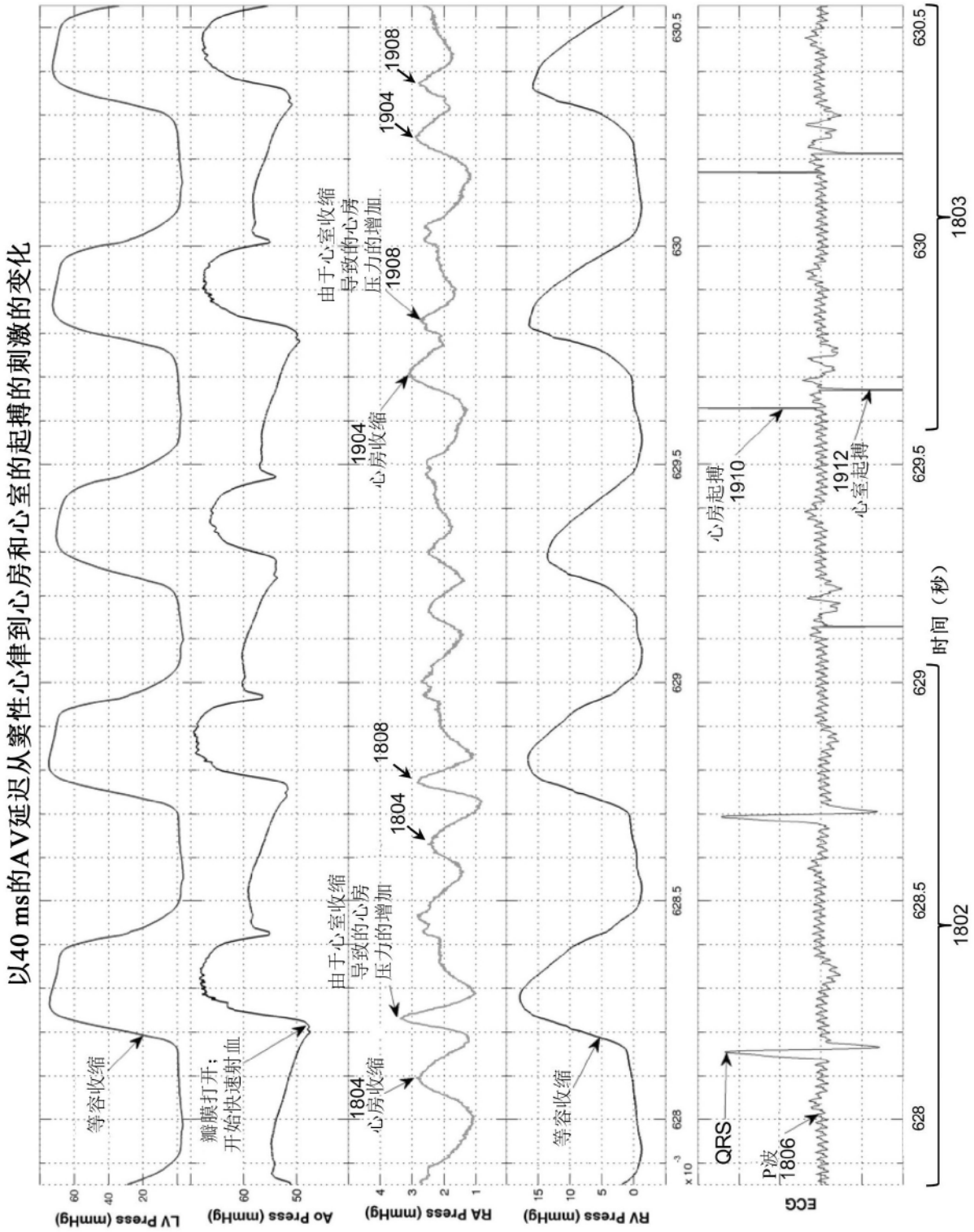

以40 ms的AV延迟从窦性心律到心房和心室的起搏的刺激的变化
LV Press (mmHg)
Ao Press (mmHg)
RA Press (mmHg)
RV Press (mmHg)
ECG
等容收缩
瓣膜打开；
开始快速射血
由于心室收缩
导致的心房
压力的增加
1804
心房收缩
1808
1804
由于心室收缩
导致的心房
压力的增加
1908
1904
1904
心房收缩
1908
等容收缩
QRS
P波
1806
心房起搏
1910
1912
心室起搏
628
628.5
629
629.5
630
630.5
时间（秒）
1802
1803

图19

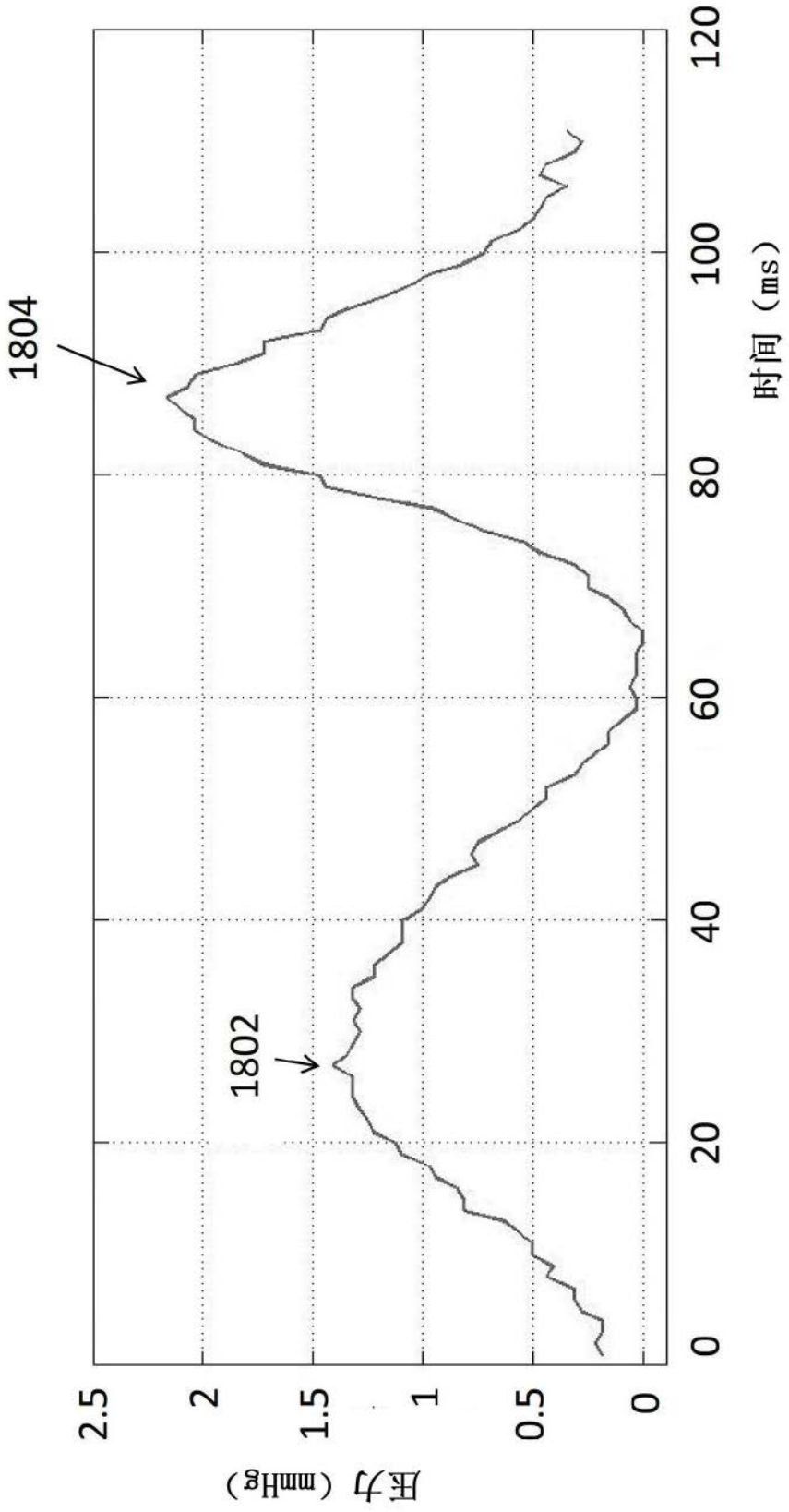


图20A

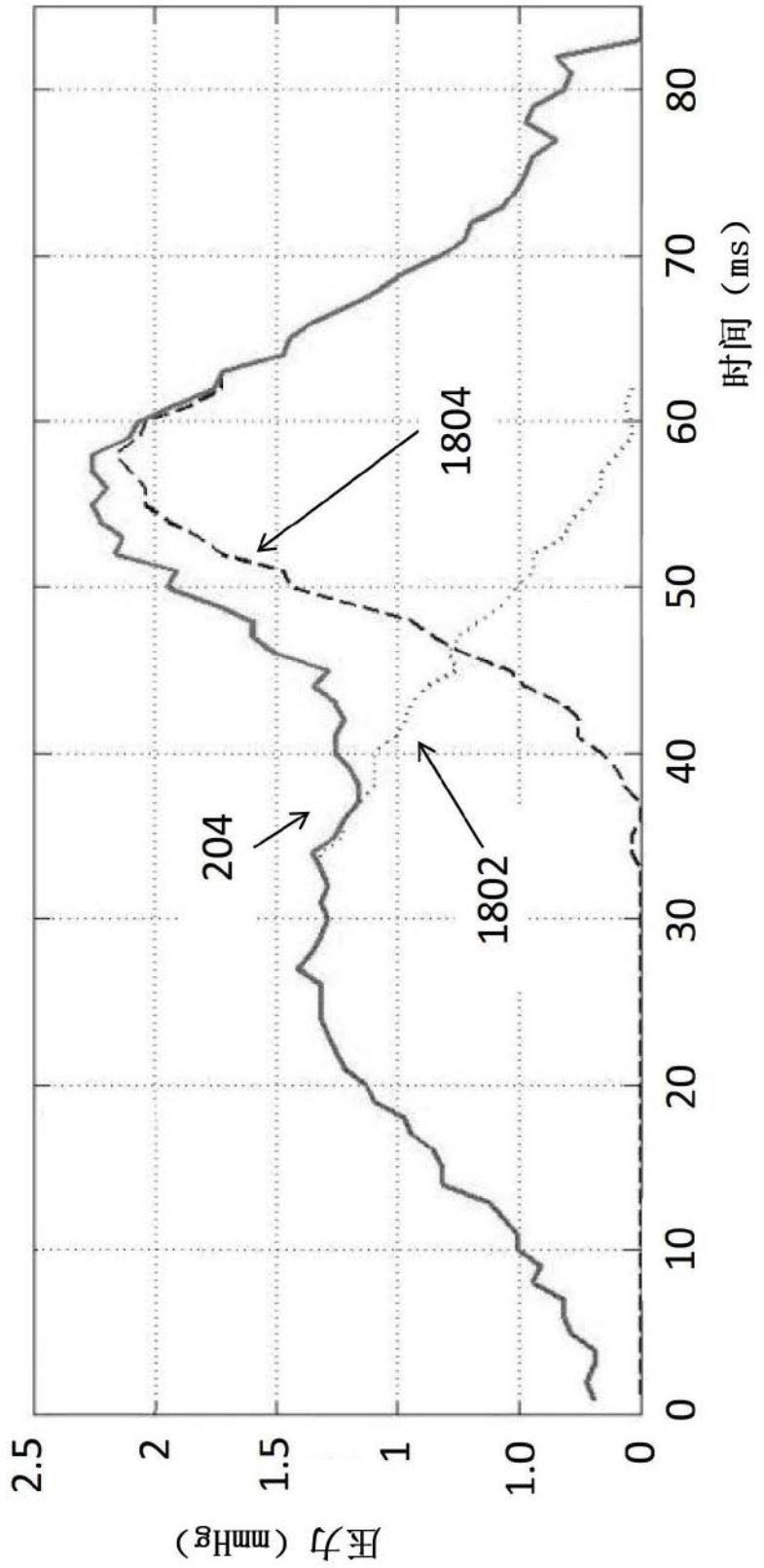


图20B

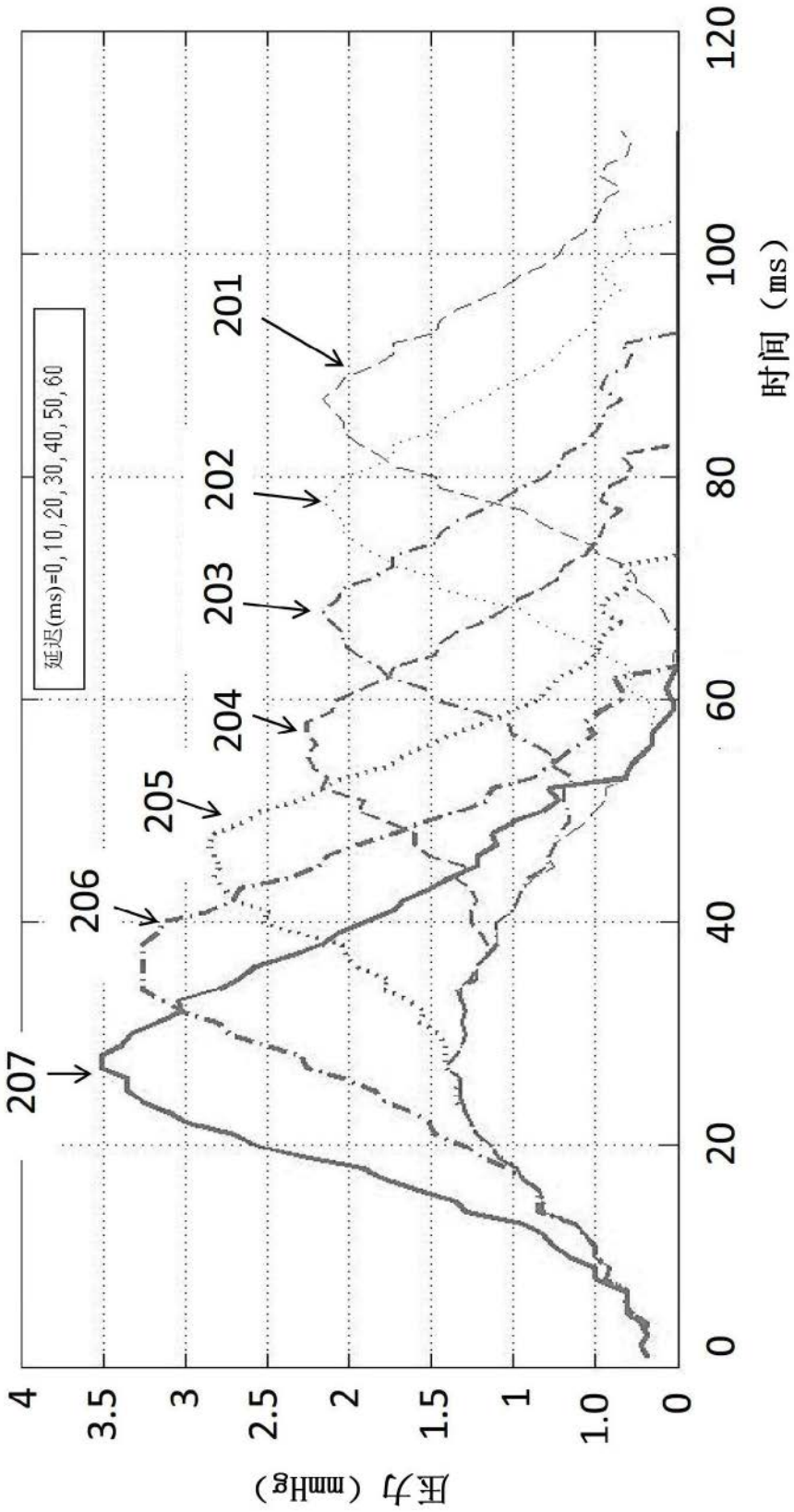

延迟(ms)=0,10,20,30,40,50,60
201
202
203
204
205
206
207
压力（mmHg）
时间（ms）
0
1.0
1.5
2
2.5
3
3.5
4
0
20
40
60
80
100
120

图20C

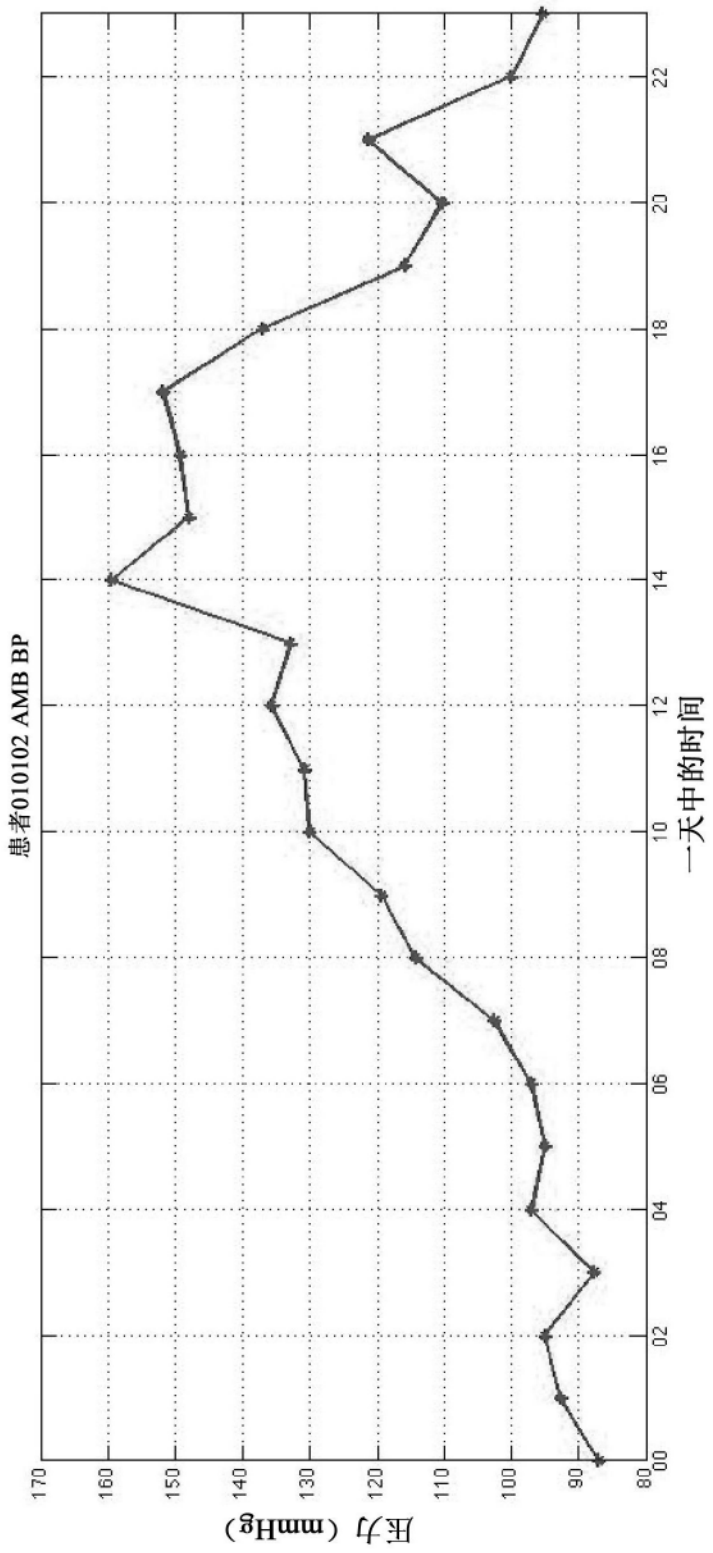

患者010102 AMB BP
压力（mmHg）
一天中的时间
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
00
02
04
06
08
10
12
14
16
18
20
22

图21

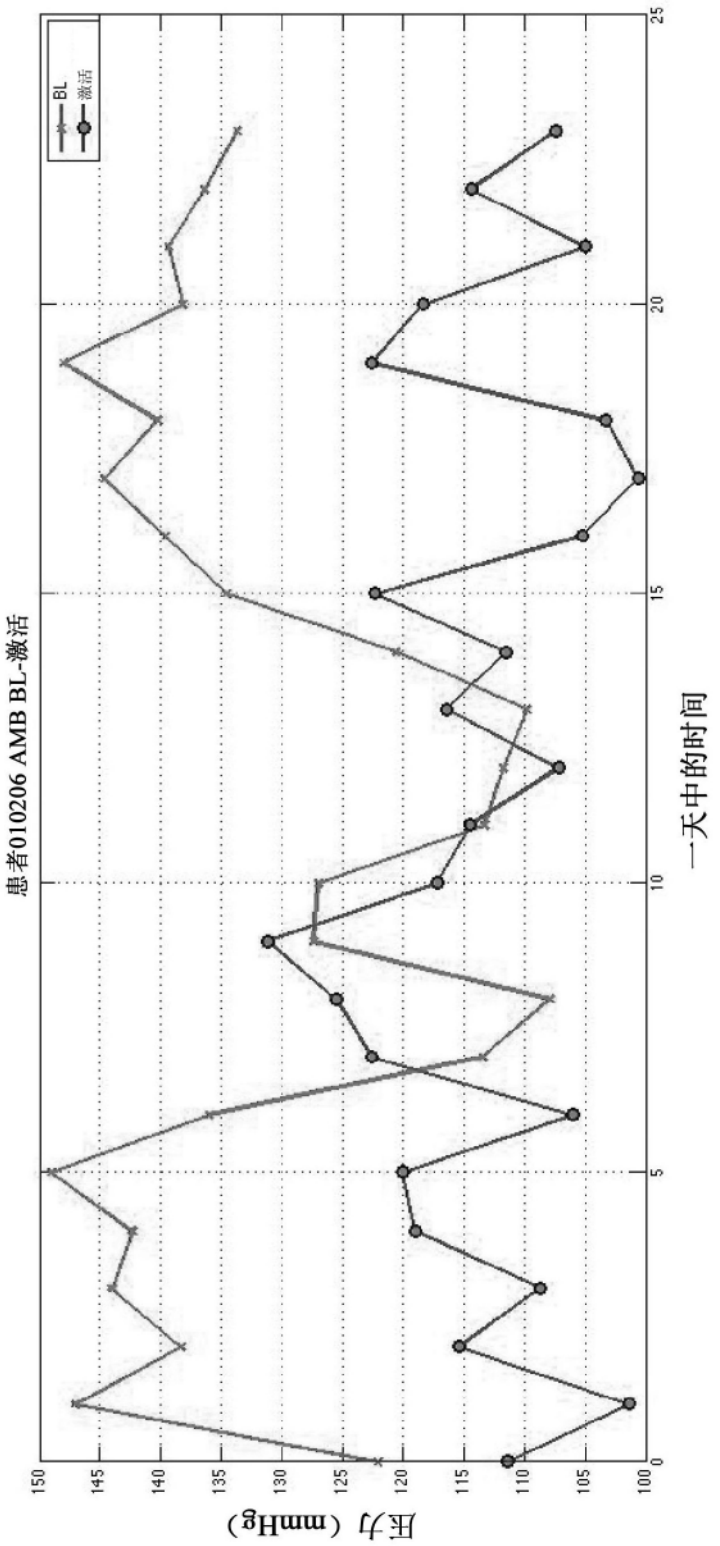

患者010206 AMB BL-激活
BL
激活
压力（mmHg）
一天中的时间
150
145
140
135
130
125
120
115
110
105
100
0
5
10
15
20
25

图22

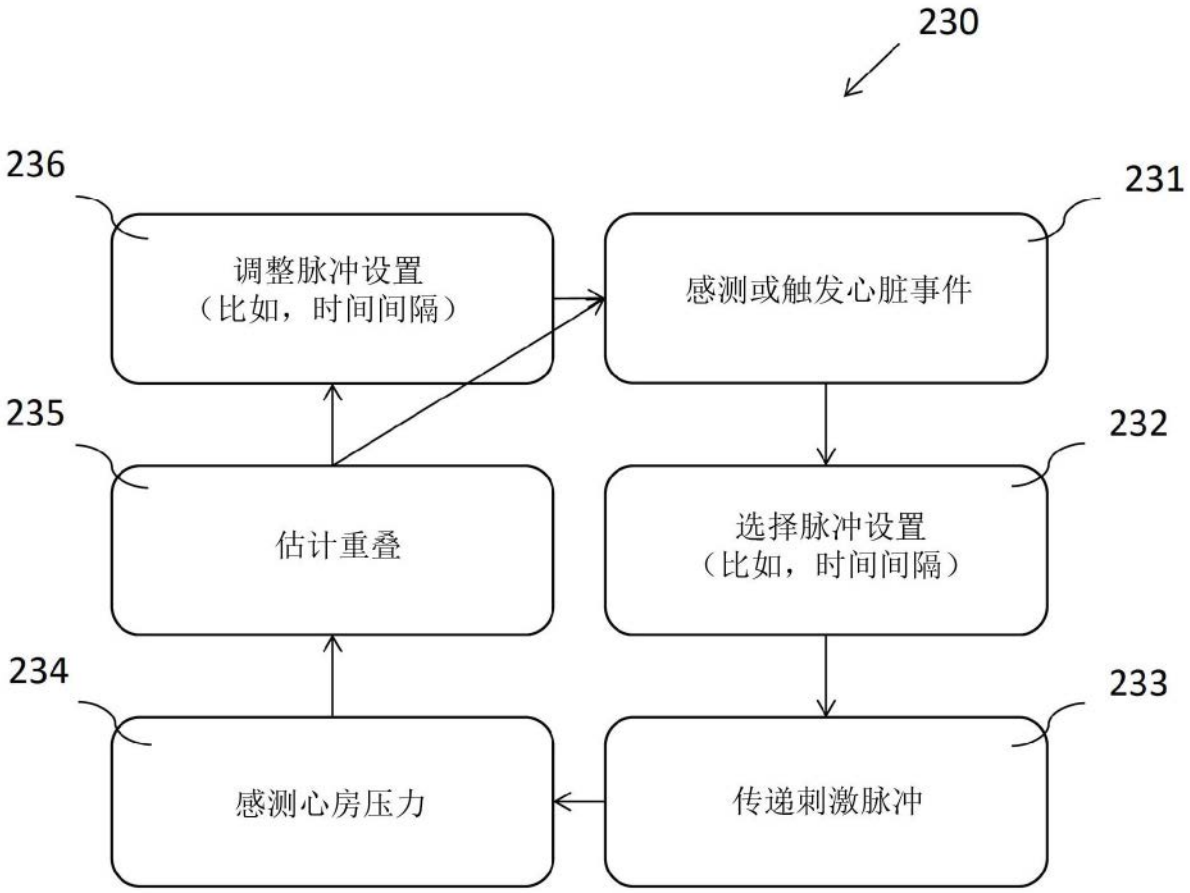

230
236
调整脉冲设置
（比如，时间间隔）
231
感测或触发心脏事件
235
估计重叠
232
选择脉冲设置
（比如，时间间隔）
234
感测心房压力
233
传递刺激脉冲

图23

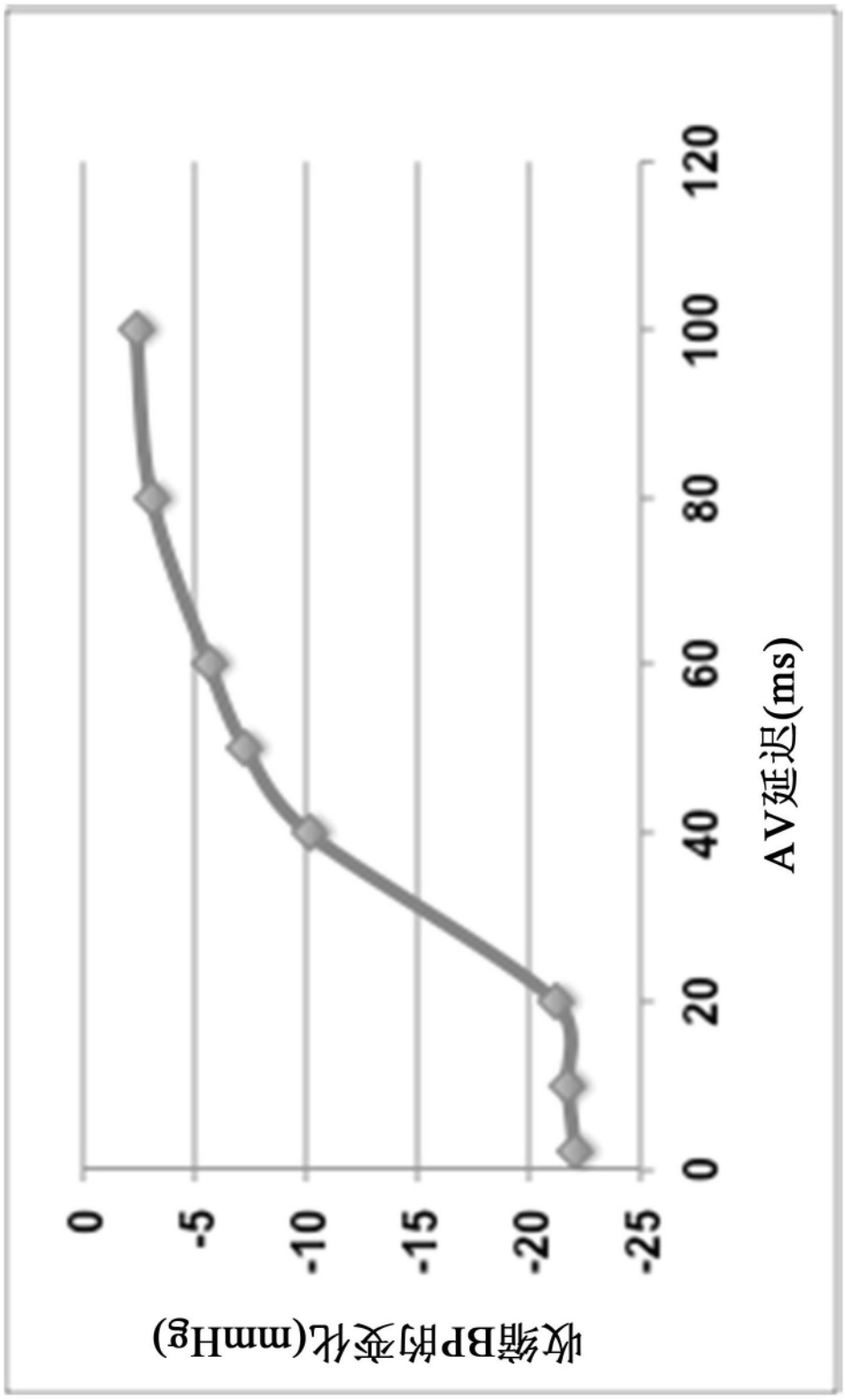


图24

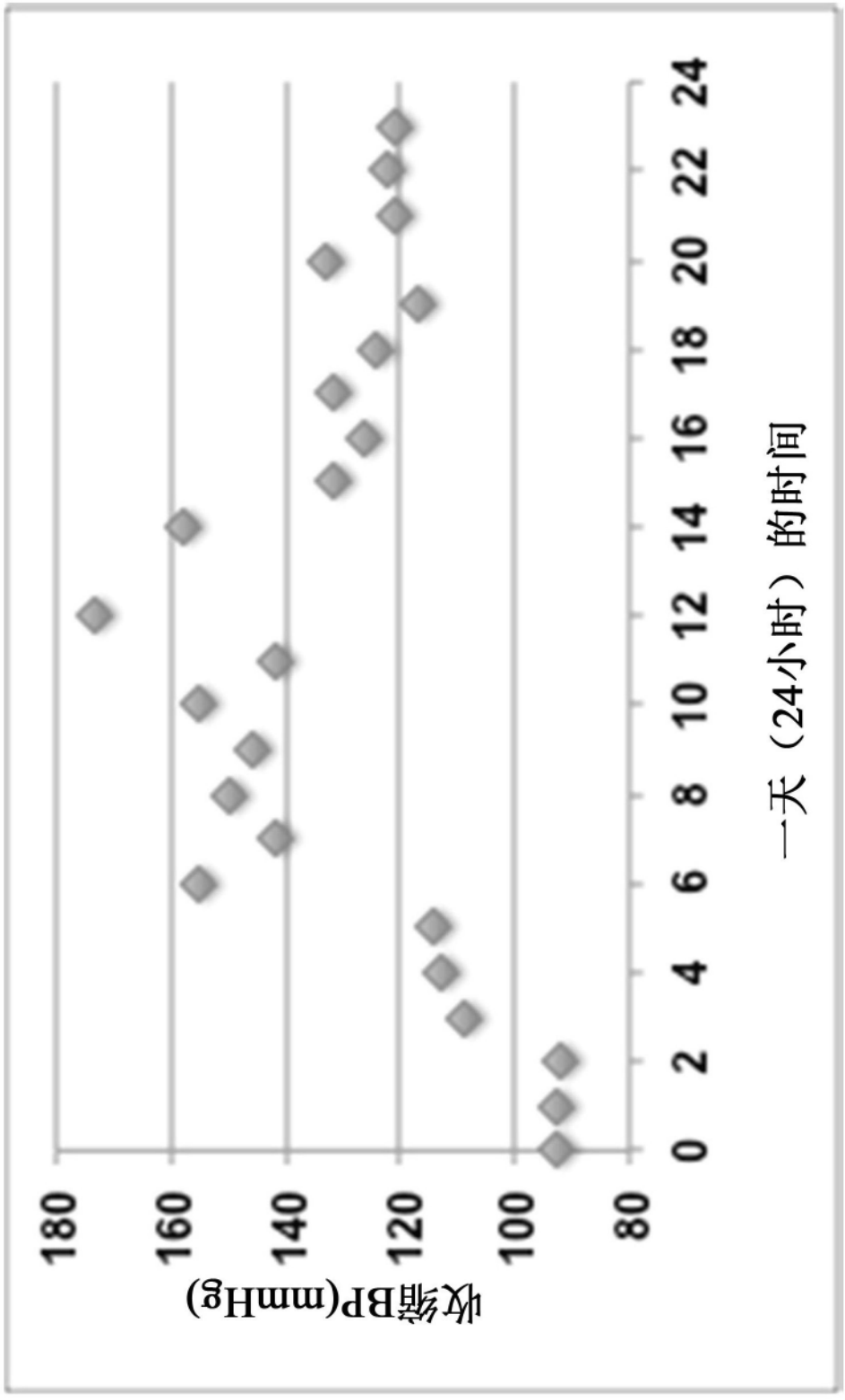

收缩BP(mmHg)
180
160
140
120
100
80
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
一天（24小时）的时间

图25

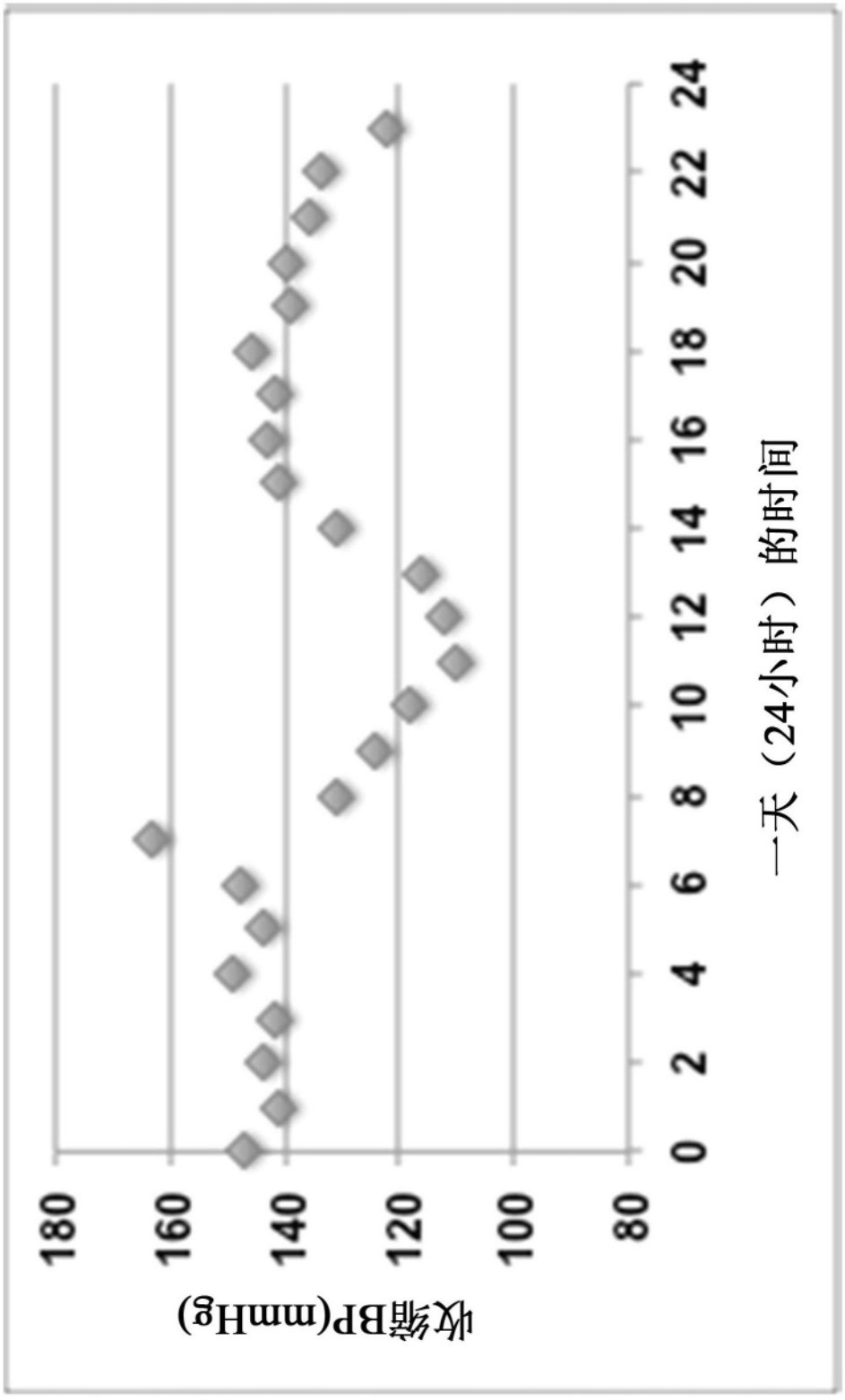

收缩BP(mmHg)
180
160
140
120
100
80
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
一天（24小时）的时间

图26

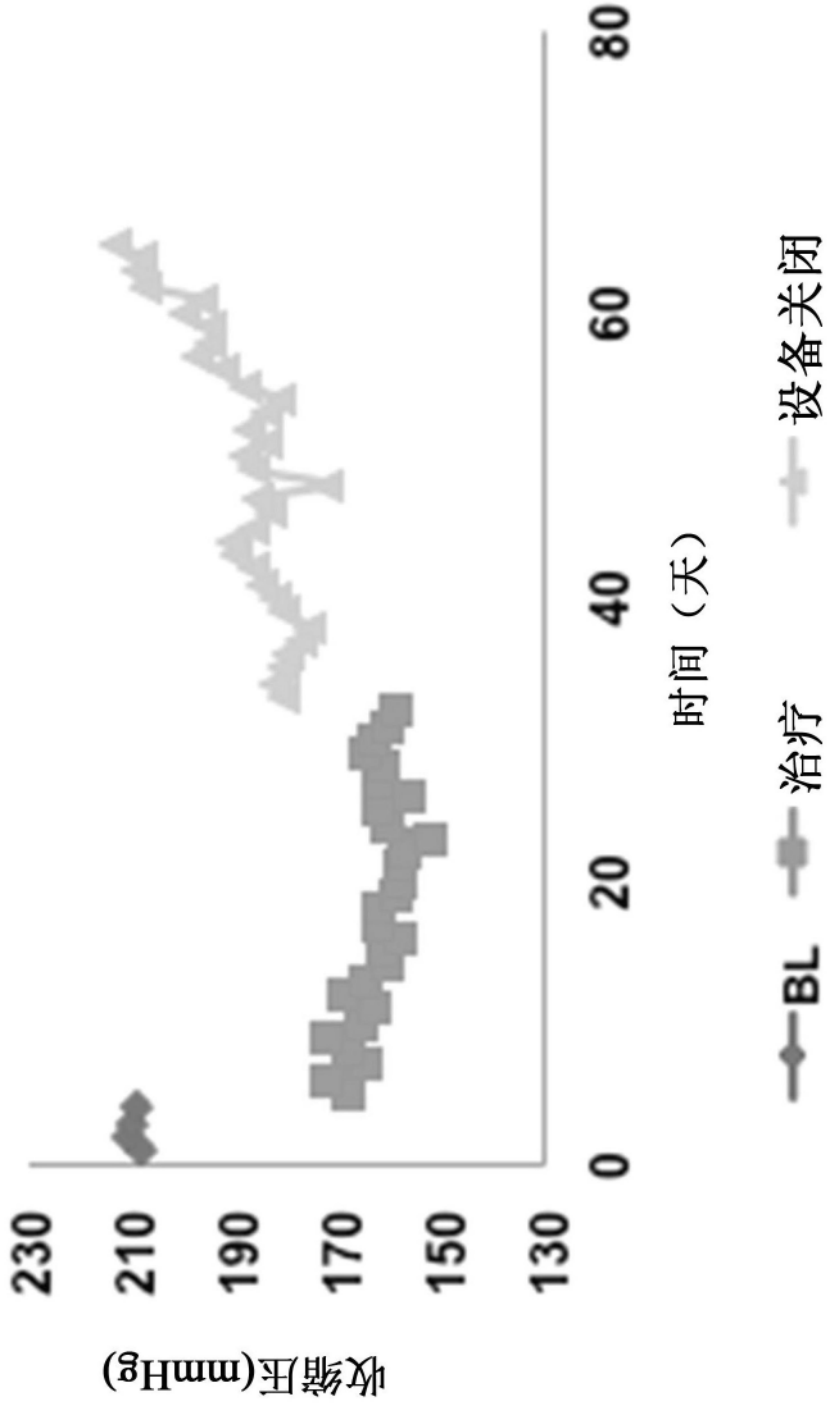


图27

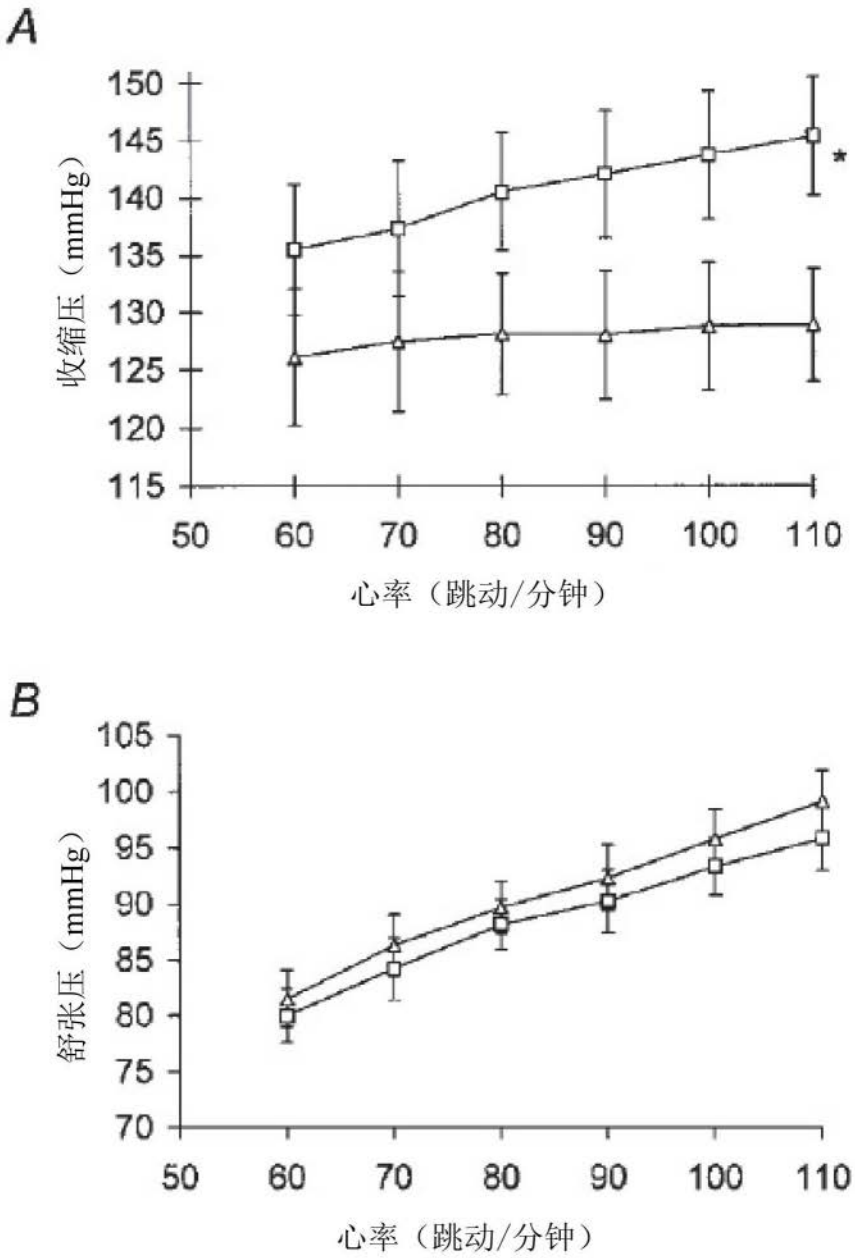


图3：心率对外周血压和中心血压的影响
A. 随着心率的增加，收缩压的变化。
B. 随着心率的增加，舒张压的变化。
□，外周（肱）动脉压；
△，中心（升主动脉）动脉压。
数值代表均值±S.E.M.（n=22）*P=0.001（ANOVA）。

图28A

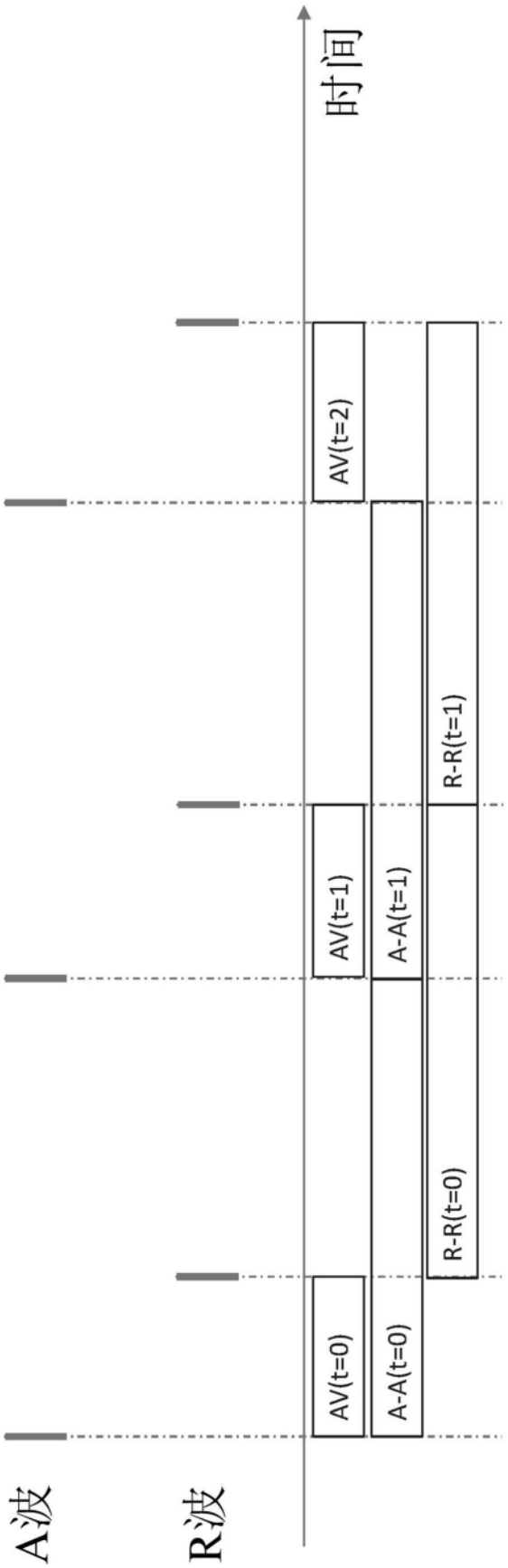


图28B

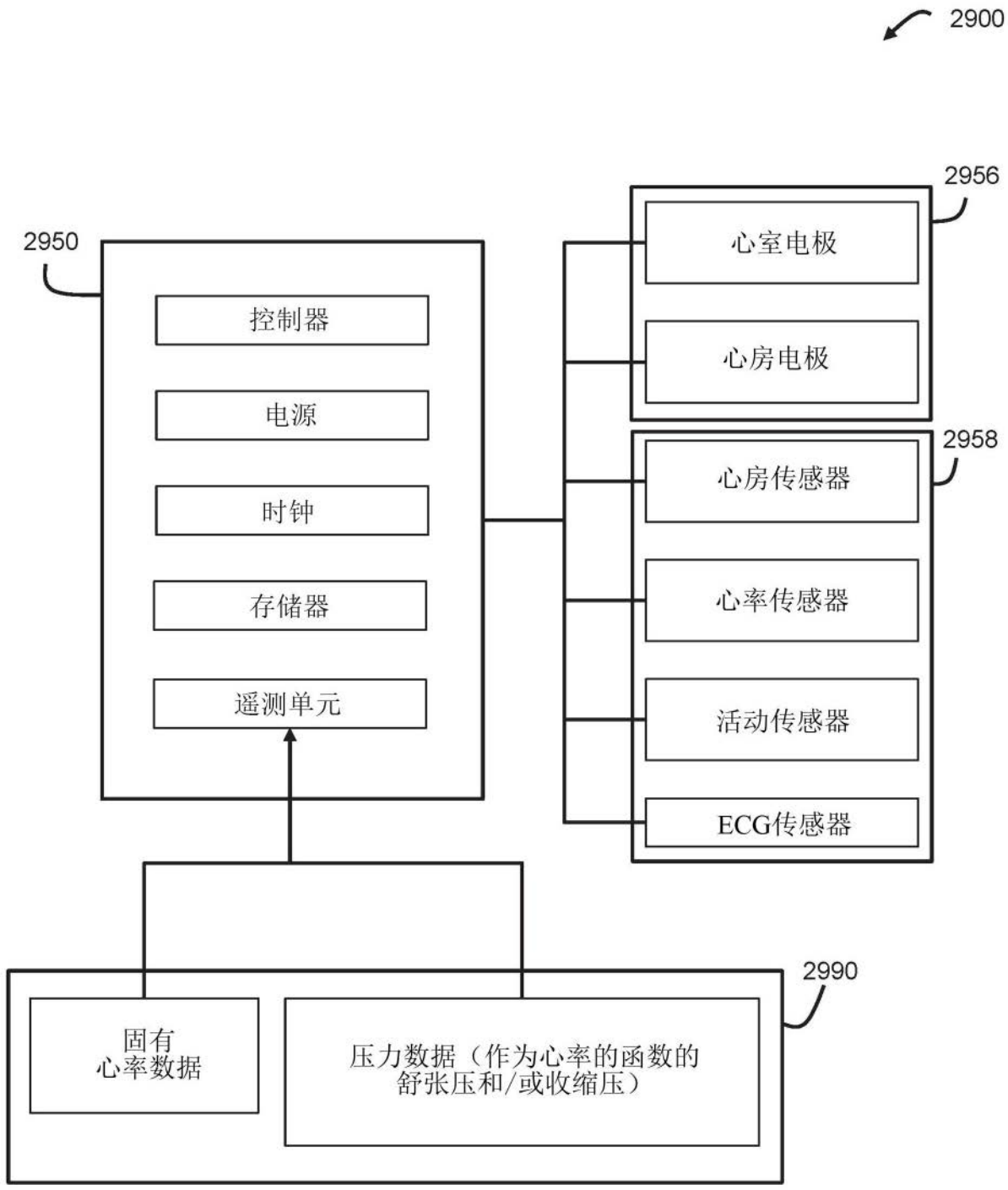

2900
2956
心室电极
心房电极
2950
控制器
电源
时钟
存储器
遥测单元
2958
心房传感器
心率传感器
活动传感器
ECG传感器
2990
固有
心率数据
压力数据（作为心率的函数的
舒张压和/或收缩压）

图29

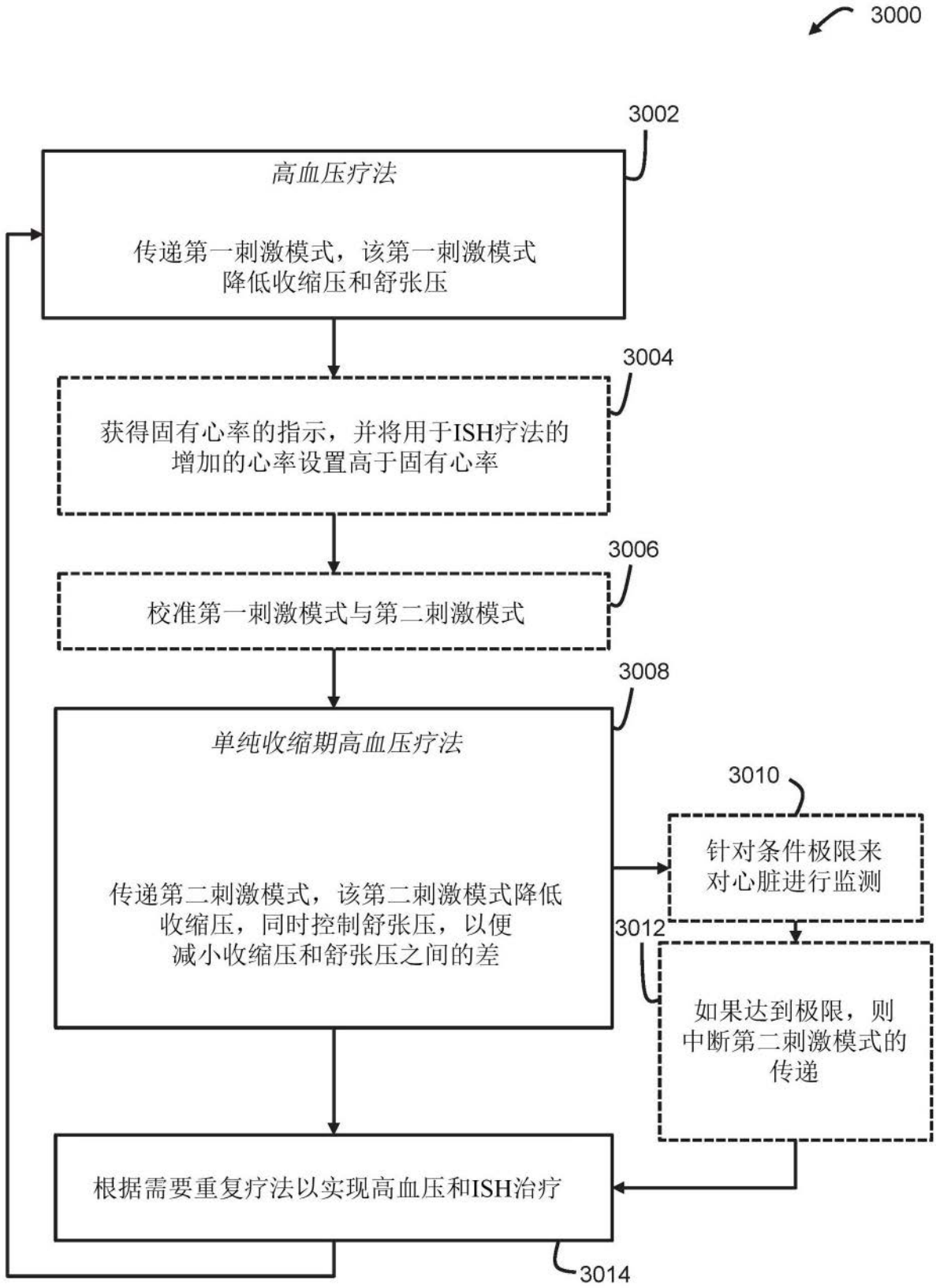

3000
3002
高血压疗法
传递第一刺激模式，该第一刺激模式降低收缩压和舒张压
3004
获得固有心率的指示，并将用于ISH疗法的增加的心率设置高于固有心率
3006
校准第一刺激模式与第二刺激模式
3008
单纯收缩期高血压疗法
传递第二刺激模式，该第二刺激模式降低收缩压，同时控制舒张压，以便减小收缩压和舒张压之间的差
3010
针对条件极限来对心脏进行监测
3012
如果达到极限，则中断第二刺激模式的传递
根据需要重复疗法以实现高血压和ISH治疗
3014

图30A

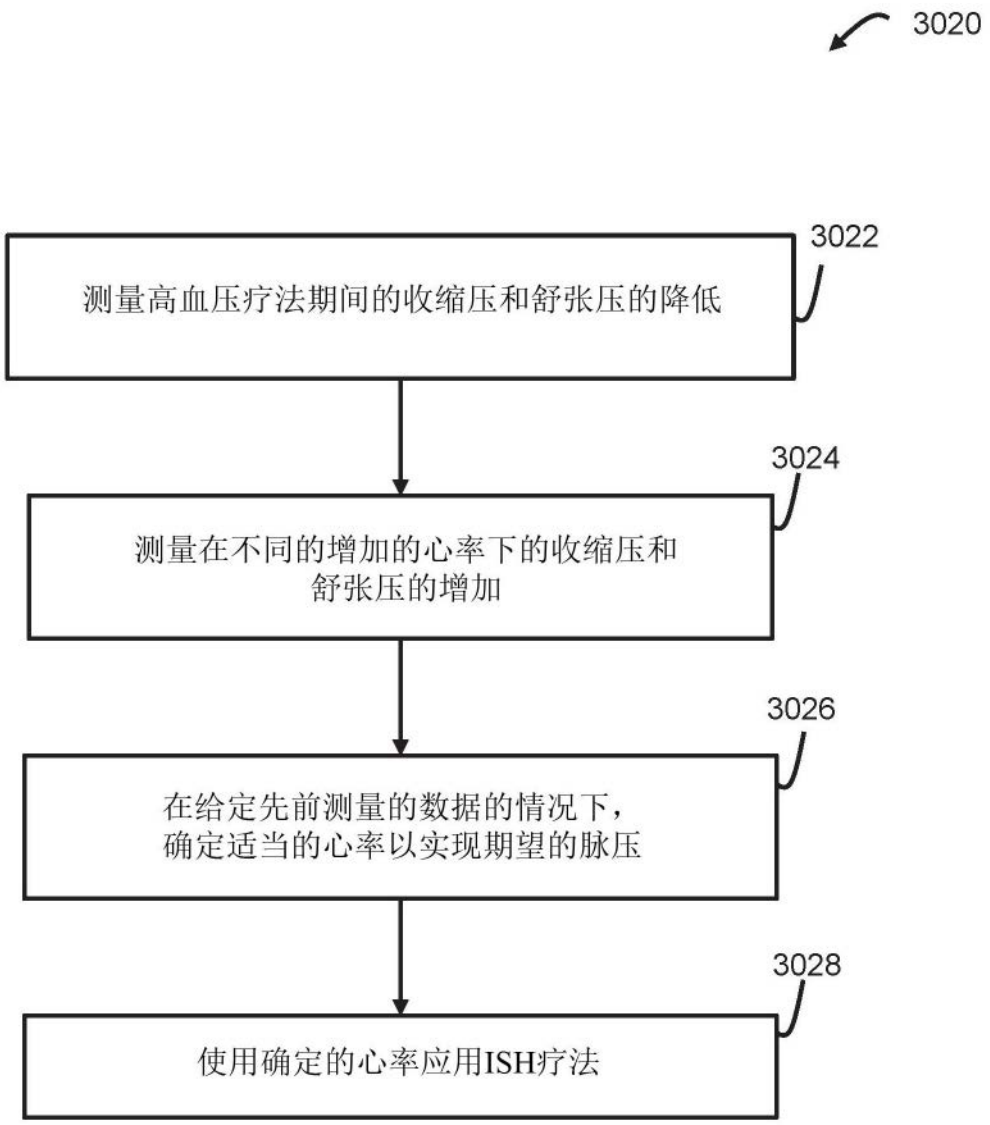


图30B

基线	心率	60 BPM		疗法	心率	60 BPM	70 BPM	80 BPM	90 BPM
	收缩BP	177.5			收缩BP	165	169.5	168	163.5
	舒张BP	84.5			舒张BP	86	92	93.5	97
	脉压	93			脉压	79	77.5	74.5	66.5
				相对基线的变化	收缩压BP	-12.5	-8	-9.5	-14
					舒张压BP	1.5	7.5	9	12.5
					脉压	-14	-15.5	-18.5	-26.5

图31