



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103083810 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 20

(21) 申请号 201310009045. 0

(56) 对比文件

(22) 申请日 2007. 06. 29

US 2006116737 A1, 2006. 06. 01, 权利要求 1-3, 说明书第 31, 51 段.

(30) 优先权数据

11/467, 264 2006. 08. 25 US

审查员 郭永强

(62) 分案原申请数据

200780031534. 9 2007. 06. 29

(73) 专利权人 心脏起搏器股份公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 伊马德·利布斯

朱利奥·C·斯皮内利

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 巩克栋 杨生平

(51) Int. Cl.

A61N 1/36(2006. 01)

A61B 5/02(2006. 01)

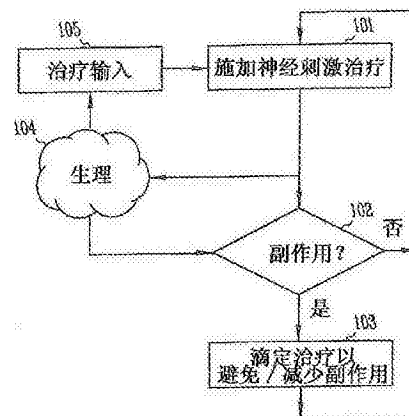
权利要求书3页 说明书15页 附图11页

(54) 发明名称

用于减轻神经刺激副作用的系统

(57) 摘要

各种系统实施方案包括神经刺激递送系统、副作用检测器和控制器,所述神经刺激递送系统适合于递送神经刺激信号,以用在递送神经刺激治疗中。所述控制器适合于控制所述神经刺激递送系统,接收指示所检测的副作用的信号,确定所检测到的副作用是否可归因于所递送的神经刺激治疗,并且自动滴定所述神经刺激治疗以减轻副作用。在各种实施方案中,所述副作用检测器包括咳嗽检测器。在各种实施方案中,所述控制器适合于独立地调整关于两相波形中的至少一相的至少一种刺激参数,作为滴定所述神经刺激治疗的方法的一部分。在本发明中提供其它方面和实施方案。



1. 一种用于减少神经刺激副作用的系统,所述系统包括:
神经刺激递送系统,其配置用于递送神经刺激信号;
传感器,其配置用于感测参数以提供用于检测副作用的信号;
副作用检测器,其配置用于接收来自所述传感器的信号,将所述信号表征为检测到的副作用,并且提供检测到的副作用信号;和

控制器,其配置用于控制所述神经刺激递送系统以提供神经刺激治疗,接收来自所述副作用检测器的所述检测到的副作用信号,确定所述神经刺激治疗是否引起所述检测到的副作用,并且如果确定所递送的神经刺激治疗引起所述检测到的副作用,则自动调整所述神经刺激治疗,其中所述副作用选自由下列各项组成的副作用的组:包括发音改变或喉头痉挛的发音相关的副作用、包括呼吸困难或呼吸暂停的呼吸相关的副作用和心脏输出副作用。

2. 权利要求 1 的系统,其中所述检测到的副作用是发音改变。

3. 权利要求 1 的系统,其中所述检测到的副作用是发音喉头痉挛。

4. 权利要求 1 的系统,其中所述检测到的副作用是呼吸困难。

5. 权利要求 1 的系统,其中所述检测到的副作用是呼吸暂停。

6. 权利要求 1 的系统,其中所述控制器配置用于自动调整所述神经刺激治疗以防止或减少将来的所述检测到的副作用的发生。

7. 权利要求 1 的系统,其中所述神经刺激信号包括两相波形,并且所述控制器适合于独立地调整关于所述两相波形中的至少一相的至少一个刺激参数。

8. 权利要求 7 的系统,所述系统还包括电荷平衡监视器,所述电荷平衡监视器适合于监视在至少两个神经刺激电极处的电荷平衡,并且适合于调整关于所述两相波形中的至少一相的至少一个刺激参数,以将电荷平衡保持在可接受的水平。

9. 权利要求 7 的系统,其中所述至少一个刺激参数包括振幅或脉冲宽度。

10. 权利要求 7 的系统,其中所述神经刺激信号包括具有第一相和第二相的两相波形,并且所述控制器适合于独立地调整关于所述波形中的第二相的至少一个刺激参数,以防止或减少可归因于所述神经刺激治疗的将来的副作用,并且维持关于所述第一相的刺激参数以继续递送所述神经刺激治疗。

11. 权利要求 1 的系统,其中所述神经刺激治疗包括心力衰竭治疗或高血压治疗。

12. 权利要求 1 的系统,其中所述神经刺激治疗包括具有刺激打开和刺激关闭时间的时间表间歇神经刺激,并且所述控制器配置用于确定所述检测到的副作用是否在刺激打开时间之一的过程中发生。

13. 一种用于减少神经刺激副作用的系统,所述系统包括:
神经刺激递送系统,其配置用于递送神经刺激信号,以用于递送神经刺激治疗;
咳嗽传感器,其配置用于感测参数以提供用于检测咳嗽的信号;
咳嗽检测器,其配置用于接收来自所述咳嗽传感器的信号,将所述信号表征为检测到的咳嗽,并且提供检测到的咳嗽信号;

控制器,其配置用于控制所述神经刺激递送系统,接收来自所述咳嗽检测器的所述检测到的咳嗽信号,确定所检测到的咳嗽是否可归因于所递送的神经刺激治疗,并且自动滴定所述神经刺激治疗以减轻所述咳嗽,

其中所述神经刺激信号包括两相波形,并且所述控制器适合于独立地调整关于所述两相波形中的至少一相的至少一个刺激参数。

14. 权利要求 13 的系统,其中所述咳嗽检测器包括加速度计。

15. 权利要求 13 的系统,其中所述咳嗽检测器包括声学传感器。

16. 权利要求 13 的系统,其中所述咳嗽检测器包括阻抗传感器。

17. 权利要求 13 的系统,其中所述控制器适合于自动滴定所述神经刺激治疗以防止可归因于所述神经刺激治疗的将来的咳嗽。

18. 权利要求 13 的系统,其中所述控制器适合于自动滴定所述神经刺激治疗以减少可归因于所述神经刺激治疗的将来的咳嗽。

19. 权利要求 13 的系统,所述系统还包括电荷平衡监视器,所述电荷平衡监视器适合于监视在至少两个神经刺激电极处的电荷平衡,并且适合于调整关于所述两相波形中的至少一相的至少一个刺激参数,以将电荷平衡保持在可接受的水平。

20. 权利要求 13 的系统,其中所述至少一个刺激参数包括振幅。

21. 权利要求 13 的系统,其中所述至少一个刺激参数包括脉冲宽度。

22. 权利要求 13 的系统,其中所述神经刺激信号包括具有正相和负相的两相波形,并且所述控制器适合于独立地调整关于所述波形中的负相的至少一个刺激参数,以避免可归因于所述神经刺激治疗的将来的咳嗽。

23. 权利要求 13 的系统,其中所述神经刺激信号包括具有第一相和第二相的两相波形,并且所述控制器适合于独立地调整关于所述波形中的第二相的至少一个刺激参数,以避免可归因于所述神经刺激治疗的将来的咳嗽,并且维持关于所述第一相的刺激参数以继续递送所述神经刺激治疗。

24. 一种用于减少神经刺激副作用的系统,所述系统包括:

神经刺激递送系统,其配置用于递送神经刺激信号;

传感器,其配置用于感测参数以提供用于检测发音相关的副作用的信号;

副作用检测器,其配置用于接收来自所述传感器的信号,将所述信号表征为检测到的发音相关的副作用,并且提供检测到的副作用信号;和

控制器,其配置用于控制所述神经刺激递送系统以提供神经刺激治疗,接收来自所述副作用检测器的所述检测到的副作用信号,确定递送的神经刺激治疗是否引起检测到的包括发音改变或喉头痉挛的发音相关的副作用,并且如果确定所递送的神经刺激治疗引起所述检测到的发音相关的副作用,则自动调整所述神经刺激治疗。

25. 权利要求 24 的系统,其中所述神经刺激治疗包括迷走神经刺激治疗。

26. 一种用于减少神经刺激副作用的系统,所述系统包括:

神经刺激递送系统,其配置用于递送神经刺激信号;

传感器,其配置用于感测参数以提供用于检测呼吸相关的副作用的信号;

副作用检测器,其配置用于接收来自所述传感器的信号,将所述信号表征为检测到的呼吸相关的副作用,并且提供检测到的副作用信号;和

控制器,其配置用于控制所述神经刺激递送系统以提供神经刺激治疗,接收来自所述副作用检测器的所述检测到的副作用信号,确定递送的神经刺激治疗是否引起检测到的包括呼吸困难或呼吸暂停的呼吸相关的副作用,并且如果确定所递送的神经刺激治疗引起所

述检测到的呼吸相关的副作用,则自动调整所述神经刺激治疗。

27. 权利要求 26 的系统,其中所述神经刺激治疗包括迷走神经刺激治疗。

28. 一种用于减少神经刺激副作用的系统,所述系统包括:

神经刺激递送系统,其配置用于递送神经刺激信号;

传感器,其配置用于感测参数以提供用于检测心脏输出的信号;

副作用检测器,其配置用于接收来自所述传感器的信号,将所述信号表征为检测到的心脏输出副作用,并且提供检测到的副作用信号;和

控制器,其配置用于控制所述神经刺激递送系统以提供神经刺激治疗,接收来自所述副作用检测器的所述检测到的副作用信号,确定递送的神经刺激治疗是否引起所述检测到的心脏输出副作用,并且如果确定所递送的神经刺激治疗引起所述检测到的心脏输出副作用,则自动调整所述神经刺激治疗。

29. 权利要求 28 的系统,其中所述传感器包括血流量传感器。

用于减轻神经刺激副作用的系统

[0001] 本申请是于 2009 年 2 月 24 日提交的题目为“用于减轻神经刺激副作用的系统”的中国专利申请号 CN200780031534.9 的分案申请。

[0002] 优先权要求

[0003] 在此要求于 2006 年 8 月 25 日提交的美国专利申请系列号 11/467,264 的优先权利益,该申请通过引用结合于此。

技术领域

[0004] 本申请一般涉及医疗装置,并且更具体地,涉及用于减少神经刺激的潜在副作用的系统、装置和方法。

背景技术

[0005] 已经提议神经刺激作为许多病症的治疗方法。神经刺激治疗法的实例包括用于以下的神经刺激治疗:呼吸问题如睡眠紊乱的呼吸,血压控制,如治疗高血压,心律管理,心肌梗死和局部缺血,心力衰竭,癫痫症,抑郁症,疼痛,偏头痛,饮食紊乱和肥胖症,和运动紊乱。

[0006] 许多提议的神经刺激治疗法包括不同神经诸如迷走神经的刺激。迷走神经支配许多器官。然而,迷走神经的刺激可能具有不希望有的后果。例如,已经报道迷走神经的刺激可以引起改变的声音、咳嗽、咽炎、感觉异常、呼吸困难、消化不良、恶心和喉痉挛。

发明内容

[0007] 本主题各个方面涉及一种系统。多种系统实施方案包括神经刺激递送系统、咳嗽检测器和控制器,所述神经刺激递送系统适合于递送神经刺激信号,以用在递送神经刺激治疗中,所述咳嗽检测器适合于接收来自咳嗽传感器的信号以用于检测咳嗽。所述控制器适合于控制所述神经刺激递送系统,接收来自所述咳嗽检测器的指示所检测的咳嗽的信号,确定所检测的咳嗽是否可归因于所递送的神经刺激治疗,并且自动滴定(titrate)所述神经刺激治疗以减轻咳嗽。各种系统实施方案包括神经刺激递送系统、副作用检测器和控制器。所述神经刺激递送系统适合于递送神经刺激信号,以用于递送神经刺激治疗。所述神经刺激具有两相波形,该两相波形具有第一相和第二相。所述副作用检测器适合于接收信号,以用于检测副作用。所述控制器适合于控制所述神经刺激递送系统,接收来自所述副作用检测器的指示所检测的副作用的信号,确定所检测的副作用是否可归因于所递送的神经刺激治疗,并且自动滴定所述神经刺激治疗,以减轻副作用,其包括独立地调整在所述两相波形中至少一相的至少一种刺激参数。

[0008] 本主题各个方面涉及一种方法。按照本方法的各个实施方案,施加神经刺激治疗。确定所述神经刺激治疗是否引起咳嗽,并且滴定所述神经刺激治疗以减轻由所述神经刺激治疗引起的咳嗽。按照本方法的各个实施方案,使用两相神经刺激波形而施用神经刺激治疗。确定所述神经刺激治疗是否引起副作用。滴定所述神经刺激治疗,以减轻由所述

神经刺激治疗引起的咳嗽。调整在所述两相波形中的至少一个相特异性的刺激参数,以提供治疗滴定。

[0009] 本概述是本申请的一些教导的总述,并不意欲排它或穷尽本主题的治疗。关于本主题的其它详情在详述和后附的权利要求中找到。当阅读和理解下述详述并且参考组成其一部分的附图时,对于本领域熟练的技术人员,其它方面是显而易见的,所述详述和附图的每一个都不应该视为是限制性意义的。本发明的范围由后附的权利要求和它们的等价物限定。

[0010] 附图简述

[0011] 图 1 举例说明当施用神经刺激时减轻副作用的方法的实施方案。

[0012] 图 2 举例说明当施用神经刺激治疗时减轻咳嗽的方法的实施方案。

[0013] 图 3 举例说明当施用神经刺激时减轻副作用的方法的实施方案,其包括独立地调整关于在两相波形中至少一相的至少一种刺激参数。

[0014] 图 4 举例说明具有可以以图 3 举例说明的方法调整的一些参数的两相波形。

[0015] 图 5 举例说明按照各个实施方案适合于减轻神经刺激副作用的神经刺激器装置实施方案。

[0016] 图 6 举例说明按照各个实施方案,适合于调整两相神经刺激波形的一相特异性刺激参数以减轻神经刺激副作用的神经刺激器装置实施方案。

[0017] 图 7 举例说明神经刺激器装置的实施方案。

[0018] 图 8 举例说明神经刺激治疗滴定 / 调整模块的实施方案。

[0019] 图 9 举例说明按照本主题的各个实施方案,具有神经刺激 (NS) 组件和心律管理 (CRM) 组件的可植入的医疗装置 (IMD)。

[0020] 图 10 显示按照各个实施方案,基于微处理器的可植入装置的实施方案的系统图。

[0021] 图 11 举例说明按照本主题的各个实施方案,包括可植入医疗装置 (IMD) 和外部系统或装置的系统。

[0022] 图 12 举例说明按照本主题的各个实施方案,包括外部装置、可植入的神经刺激器 (NS) 装置和可植入的心律管理 (CRM) 装置的系统。

[0023] 图 13 举例说明其中在患者胸部皮下或肌肉下放置 IMD 的系统实施方案,其中放置刺激迷走神经的导线。

[0024] 图 14 举例说明包括可植入的医疗装置 (IMD) 的系统实施方案,其中放置刺激至少一个神经靶点的卫星电极。

[0025] 图 15 举例说明按照各个实施方案,在患者胸部皮下或肌肉下放置的 IMD,其具有放置来提供对心脏的 CRM 治疗的导线,和放置来刺激和 / 或抑制在神经靶点如迷走神经的神经通讯。

[0026] 图 16 举例说明按照各个实施方案的 IMD,其具有放置来提供对心脏的 CRM 治疗的导线,并且具有放置来刺激 / 抑制神经靶点如迷走神经的卫星变换器。

[0027] 图 17 是举例说明外部系统的实施方案的结构图。

具体实施方式

[0028] 本主题的下述详述参考附图,所述附图通过举例说明的方式显示可以实施本主题

的具体方面和实施方案。充分详细地描述这些实施方案,以使得本领域熟练的技术人员能够实施本主题。可以利用其它实施方案,并且在不背离本主题的范围的条件下可以进行结构、逻辑和电改变。在本内容中对“某个”、“一个”或“各个”实施方案的提及不必是同一个实施方案,并且所述说法考虑多于一个实施方案。因此,下述详述不应该视为限制意义,并且范围仅有后附的权利要求以及所述权利要求有权利要求的法律等价物的全部范围所限定。

[0029] 本主题的实施方案提供能够感测并通过自动调整刺激强度而减轻不利的副作用的装置。当用于本发明时,用在“减轻副作用”中的术语“减轻”包括终止感测到的副作用,减轻所感测到的副作用的强度,减轻潜在的将来副作用的强度,和避免或者防止潜在的将来副作用。例如,神经刺激强度可以减小到副作用阈值以下,同时保持刺激处于治疗水平。对于本领域的普通技术人员将是显而易见的,当阅读并理解了本公开内容时,本主题可以用各种神经刺激治疗法实施。例如,本主题的一些实施方案提供一种可植入的迷走神经刺激器,以在心力衰竭或心肌梗死后(MI后)患者中提供抗重塑治疗。

[0030] 各个实施方案提供一种可植入的系统,以刺激迷走神经,其使用例如在所述迷走神经周围的套囊或最接近该神经诸如在颈内静脉(IJV)内放置的血管内导线进行。神经刺激可以使用周期性的开/关时间间歇地提供到靶神经。当施用神经刺激时,所述装置感测不利的副作用。各个实施方案感测咳嗽(即一种常见的副作用)的存在。咳嗽可以以突然的、猛烈的胸部运动为特征,并且可以用各种不同的传感器如加速度计或声学传感器检测到。当检测到副作用时,神经刺激的强度自动调整在副作用阈值以下。刺激强度可以通过调整神经刺激信号(包括两相波形的一相)的振幅、频率、占空因数、和/或脉冲宽度而调整。副作用阈值可以随时间增加,并且神经刺激治疗的强度可以随其增加,同时保持在副作用阈值以下。

[0031] 在两相波形中,第二相的振幅和脉冲宽度已经表现出在固定的第一相下调节副作用。可以独立地滴定两相的振幅和脉冲宽度,以避免副作用,同时保持刺激在治疗水平。各个实施方案利用一系列电荷平衡的两相脉冲递送神经刺激,并且调整第二相的振幅和脉冲宽度以避免副作用,同时将第一相的振幅和脉冲宽度保持在治疗水平。该装置能够递送电荷平衡的波形,或者在特定的百分数或阈值范围内平衡的波形,以避免可能随着时间破坏神经的电荷累积。该装置还可以包含对神经刺激强度的独立的最大值限制。

[0032] 生理学

[0033] 神经系统可以用来提供对于心力衰竭、高血压、心脏重塑和身体训练治疗的治疗。这些在下文进行简要地讨论。

[0034] 神经系统

[0035] 自主神经系统(ANS)调节“不随意”器官,而随意的(骨骼)肌的收缩受到体运动神经的控制。不随意器官的实例包括呼吸和消化器官,并且还包括血管和心脏。通常,ANS以非随意的、反射性的方式起作用,例如,来调节腺体,调节皮肤、眼、胃、肠和膀胱中的肌肉,并且调节心肌和血管周围的肌肉。

[0036] ANS包括交感神经系统和副交感神经系统。交感神经系统与压力和对紧急事件的“战斗或逃避反应”关联。在这些作用中,“战斗或逃避反应”增加血压和心率,以增加骨骼肌血液流动,并且降低消化力,以提供用于“战斗或逃避”的能量。副交感神经系统与松弛和“休息和消化反应”相关联,在这些作用中,其降低血压和心率,并且增加消化以保存能量。

ANS 保持正常的内部功能,并且与体神经系统一起作用。传入神经向神经中枢传送脉冲,并且传出神经从神经中枢传出脉冲。

[0037] 当刺激交感神经系统时,心率和力量增加,并且当抑制交感神经系统(刺激副交感神经系统)时,心率和力量减小。已知心率、收缩性和兴奋性受中枢介导的反射路径调节。在心脏、大导管和肺中的压力感受器和化学感受器通过迷走和交感传入纤维将心脏活动传送到中枢神经系统。交感传入神经的激活引发反射交感活化、副交感抑制、血管收缩和心动过速。相反,副交感活化导致心搏徐缓、血管舒张和血管升压素释放的抑制。在许多其它因素中,减少的副交感或迷走神经紧张性或增加的交感神经紧张性与各种心律不齐包括室性心动过速和心房纤维性颤动的发生相关。

[0038] 压力反射是由刺激压力感受器引发的反射。压力感受器包括任何压力变化的传感器,诸如在心脏心耳、腔静脉、主动脉弓和颈动脉窦的壁中的感觉神经末梢,其对由其内增加的压力导致的壁的拉伸敏感,并且其作用为倾向于减小所述压力的中枢反射机制的受体。神经细胞簇可以称为自主神经节。这些神经细胞还可以进行电刺激以诱导压力反射,其抑制交感神经活动并且刺激副交感神经活动。因此,自主神经节形成压力反射途径的一部分。从感测神经末梢引出的传入神经干,诸如迷走神经、大动脉和颈动脉神经,也形成压力反射途径的一部分。刺激压力反射途径和/或压力感受器抑制交感神经活动(刺激副交感神经系统),并且通过降低外周血管抗性和心脏收缩性而减小全身动脉压力。压力感受器是由内部压力和血管壁(例如,动脉壁)的拉伸天然刺激的。

[0039] 刺激交感和副交感神经系统可以具有除心率和血压之外的作用。例如,刺激交感神经系统扩大瞳孔,减少唾液和粘液产生,松弛支气管肌肉,减少胃不随意收缩(蠕动)的连续波和胃运动性,增加肝将糖原向葡萄糖的转化,减少肾脏的尿分泌,并且松弛壁和关闭膀胱括约肌。刺激副交感神经系统(抑制交感神经系统)缩小瞳孔,增加唾液和粘液产生,收缩支气管肌肉,增加胃和大肠内的分泌和运动性,并且增加小肠内的消化,增加尿分泌,并且收缩壁和松弛膀胱括约肌。与交感和副交感神经系统相关的功能有许多并且可以复杂地彼此结合。

[0040] 神经刺激可以用来刺激神经传输或抑制神经传输。刺激神经传输的神经刺激的实例是较低频率的信号(例如,在大约 20Hz-50Hz 的范围内)。抑制神经传输的神经刺激的实例是较高频率的信号(例如,在大约 120Hz-150Hz 的范围内)。已经提议了其它刺激和抑制神经传输的方法,包括神经传输的阳极阻断。按照本主题的各个实施方案,交感神经靶点包括,但不限于,腓神经、在脊髓中的交感神经束和心脏后神经节交感神经元。按照本主题的各个实施方案,副交感神经靶点包括,但不限于,迷走神经、压力感受器和心脏脂肪垫。

[0041] 心力衰竭

[0042] 心力衰竭是指其中心脏功能引起低于正常的心脏输出的临床综合征,所述心脏输出可以低于足以满足外周组织的代谢需要的水平。心力衰竭可以本身作为由于伴随的静脉和肺部充血引起的充血性心力衰竭(CHF)存在。心力衰竭可以由各种病因如缺血性心脏病引起。心力衰竭患者具有降低的自主平衡,其与 LV 功能障碍和增加的死亡率有关。交感和副交感神经系统的调节在防止心力衰竭和 MI 后患者的重塑和死亡中具有潜在的临床益处。直接的电刺激可以激活压力反射,诱导交感神经活动的减少,并且通过降低血管抗性降低血压。交感抑制和副交感活化已经与在心肌梗死后减轻的易患心律不齐性相关,其可能

通过增加急性缺血性心肌的并行灌注和减少心肌受损进行。

[0043] 高血压

[0044] 高血压是心脏病和其它相关的心脏并发症的原因。当血管收缩时发生高血压。结果,心脏更努力地工作以维持在更高血压的流动,其可以引起心力衰竭。高血压通常涉及高的血压,诸如全身动脉血压的暂时性或持续升高到可能诱导心血管受损或其它不利后果的水平。高血压已经被任意地定义为高于 140mm Hg 的心脏收缩压或高于 90mm Hg 的心脏舒张压。不控制的高血压的后果包括,但不限于,视网膜血管病和中风、左心室肥大和衰竭、心肌梗死、夹层动脉瘤和肾血管病。

[0045] 大部分的普通人群以及大部分的移植了起搏器或去纤颤器的患者,患有高血压。如果可以降低血压和高血压,则对于该人群可以改善长期的死亡率以及生活质量。许多患有高血压的患者对治疗如与生活方式改变和高血压药物相关的治疗没有反应。

[0046] 心脏重塑

[0047] 在心肌梗死 (MI) 或其它起因的减少的心脏输出之后,发生复杂的心室重塑过程,其包括结构、生化、神经激素和电生理因素。心室重塑由生理补偿性机制引发,由于所谓的后向性衰竭 (backward failure),所述生理补偿性机制作用来增加心脏输出,所述的后向性衰竭增加心室的舒张充盈压力并且由此增加前负荷 (即,心室由在心舒张期结束时在心室中的血液体积伸展的程度)。前负荷的增加在心脏收缩过程中引起搏出量的增加,即一种称为法-斯 (Frank-Starling) 原理的现象。然而,当心室在一段时间内由于增加的前负荷而伸展时,心室变成扩大的。心室体积的扩大在给定的心脏收缩压力下引起增加的心室壁压力。与由心室做的增加的压力-体积功一起,这作用为对于心室心肌肥大的刺激。扩张的缺点是强加在正常的、残留的心肌上的过度工作量,并且增加壁的张力 (Laplace 法则),其代表对肥大的刺激。如果肥大不足以匹配增加的张力,则跟着发生恶性循环,其引起进一步的和进展性的扩张。

[0048] 当心脏开始扩大时,将传入压力感受器和心肺受体信号发送到血管收缩中枢神经系统控制中心,其反应为激素分泌和交感神经放电。最终解释在参与心室重塑的细胞结构中的有害性改变的是血液动力学、交感神经系统和激素改变 (诸如存在或不存在血管紧张肽转变酶 (ACE) 活性) 的结合。引起肥大的持续压力诱导心脏肌肉细胞的程序性细胞死亡 (即,编程性细胞死亡) 和最后的壁变薄,其引起心脏功能的进一步恶化。因此,尽管心室扩张和肥大最初可能是补偿性的并且增加心脏输出,但是该作用最终导致心脏收缩和心脏舒张二者的功能障碍。已经表明,心室重塑的程度与 MI 后和心力衰竭患者中增加的死亡率正相关。

[0049] 治疗

[0050] 本主题涉及用于提供神经刺激诸如迷走神经刺激的系统、装置和方法,并且还涉及终结、预防或减少神经刺激潜在的副作用。各个实施方案提供独立的装置,位于外部或内部,以提供神经刺激治疗。本主题可以在关于神经刺激的心脏应用中实施或者在关于神经刺激的非心脏应用中实施,其中刺激不同的神经 (诸如迷走神经)。例如,本主题可以通过神经刺激递送抗-重塑治疗,作为 MI 后或心力衰竭治疗的一部分。本主题还可以在非心脏应用中实施,诸如在治疗癫痫症、抑郁症、疼痛、肥胖症、高血压、睡眠紊乱和神经精神病症的治疗中实施。各个实施方案提供结合神经刺激与一种或多种其它治疗法的系统或装

置,所述其它治疗法诸如心搏徐缓起搏 (bradycardia pacing)、抗心动过速治疗、重塑治疗等。

[0051] 神经刺激治疗

[0052] 神经刺激治疗的实例包括用于下列各项的神经刺激治疗:用于呼吸问题如睡眠紊乱性呼吸,用于血压控制如治疗高血压,用于心律管理,用于心肌梗死和局部缺血,用于心力衰竭,用于癫痫症,用于抑郁症,用于疼痛,用于偏头痛,用于饮食紊乱和肥胖症,以及用于运动障碍。许多提议的神经刺激治疗包括刺激迷走神经。其它神经刺激治疗的这一列举不意欲是详尽的列举。神经刺激可以利用电、声、超声、光和磁疗法提供。电神经刺激可以利用任一种神经套囊 (cuff)、血管内 - 植入的导线或经皮的电极递送。

[0053] 用于心室重塑的神经刺激

[0054] 治疗包括预防和 / 或治疗心室重塑。自主神经系统的活动至少部分为作为 MI 的后果或由于心力衰竭发生的心室重塑负责。已经证明,重塑可以通过利用例如 ACE 抑制剂和 β - 阻断药的药物干涉而受到影响。然而,进行药物治疗带有副作用危险,并且它也难以以精确的方式调节药物作用。本主题的实施方式利用电刺激方式来调节自主活动,其称为抗重塑治疗或 ART。当与也称为重塑控制治疗 (RCT) 的心室再同步起搏联合递送时,这样的自主活动调节协同作用来逆转或防止心脏重塑。

[0055] 高血压

[0056] 一种神经刺激治疗包括通过刺激压力反射而治疗高血压,其持续时间足以降低高血压。压力反射是可以由刺激压力感受器或传入神经干引发的反射。压力反射神经靶点包括任何压力变化的传感器,诸如在心脏心耳、心脏脂肪垫、腔静脉、主动脉弓和颈动脉窦的壁中的感觉神经末梢,其对由其内增加的压力导致的壁的拉伸敏感,并且其作为倾向于减小所述压力的中枢反射机制的受体。可以作为压力反射神经靶点的传入神经干的实例包括迷走、主动脉和颈动脉神经。刺激压力感受器抑制交感神经活动 (刺激副交感神经系统),并且通过降低外周血管抗性和心脏收缩性而减小全身动脉压力。压力感受器是由内部压力和动脉壁的拉伸天然刺激的。本主题的一些方面局部刺激在动脉壁中的特定神经末梢而不是刺激传入神经干,以尝试刺激需要的反应 (例如,降低高血压),同时减少对神经系统不加选择的刺激的不理想的作用。例如,一些实施方式刺激在肺动脉中的压力感受器位点。本主题的一些实施方式包括刺激在主动脉、心脏的室、心脏脂肪垫中的压力感受器位点或神经末梢,并且本主题的一些实施方式包括刺激传入神经干,诸如迷走神经、颈动脉和主动脉神经。一些实施方式利用套囊电极刺激传入神经干,并且一些实施方式利用放置在接近神经的血管内的血管内导线刺激传入神经干,以致电刺激通过所述血管壁刺激所述传入神经干。

[0057] 身体训练治疗

[0058] 神经刺激 (例如,交感神经刺激和 / 或副交感神经抑制) 可以模拟身体训练的作用。通常接受物理活动和健身改善健康并且降低死亡率。研究已经表明,有氧训练改善心脏自主调节,降低心率,并且与增加的心脏迷走神经流出有关。较高的副交感活动的基线测量值与提高的有氧健身相关。锻炼训练间歇地压迫系统,并且在压迫过程中增加交感活动。然而,当锻炼时间结束和去除压迫时,身体以增加基线副交感活动并且降低基线交感活动的方式回弹。身体训练可以视为是随时间间歇性发生的重复的、高水平的锻炼。

[0059] 身体训练治疗可以用作心力衰竭的治疗。其它身体训练治疗的实例包括对于不能锻炼的患者的治疗。例如,对于住院的卧床不起的、手术后患者,利用交感刺激 / 副交感抑制的身体训练可以使得该患者保持力量和耐力,直到该患者能够再进行锻炼的时刻。通过另一个实例,病态肥胖患者可以不能进行锻炼,但是仍然可以得益于身体训练治疗。此外,具有防止他们进行他们的正常身体活动的损伤如关节损伤的患者可以得益于所述身体训练治疗。

[0060] 心肌刺激治疗

[0061] 各种神经刺激治疗可以与各种心肌刺激治疗结合。治疗的结合可以具有协同作用。治疗可以彼此同步,并且感测的数据可以在治疗之间共享。心肌刺激治疗利用心肌的电刺激而提供心脏治疗。在下文提供了心肌刺激治疗的一些实例。

[0062] 起搏器是一种使用定时的起搏脉冲起搏心脏的装置,更通常用于治疗心室速率太缓慢的心搏徐缓。如果作用正确,起搏器弥补不能以适当的节律起搏自身的心脏,以通过进行最低的心率而满足代谢需要。还已经开发了可植入的装置,其影响心室在心动周期中的收缩的方式和程度,从而促进血液的有效泵送。当所述室以协调的方式收缩时,心脏泵送更有效,这通常是由在心房和心室二者中的专有传导途径提供的结果,所述专有传导途径能够通过心肌快速传导兴奋(即,去极性)。这些途径将兴奋脉冲从窦房结传导到心房心肌,到房室结,并且从此传导到心室心肌,以导致两心房和两心室的协同收缩。这使每个室的肌纤维的收缩同步,并且使每个心房或心室的收缩与对侧心房或心室同步。如果没有由所述正常行使功能的专有传导途径提供的同步作用,则心脏泵送效率被极大减小。这些传导途径和其它心室间或心室内传导缺陷的病理学可能是心力衰竭的病因因素,心力衰竭是指这样的临床综合征,其中心脏功能的异常引起心脏输出处在足以满足外周组织的代谢需要的水平以下。为了处理这些问题,已经开发了可植入的心脏装置,其向一个或多个心室提供适当定时的电刺激,以尝试提高心房和 / 或心室收缩的协同性,这叫作心脏再同步治疗(CRT)。心室再同步有效用于治疗心力衰竭,原因在于,尽管不是直接影响肌肉收缩力的,但是再同步可以导致心室的更协同的收缩,其具有提高的泵送效率和增加的心脏输出。同时,一种常见的 CRT 形式对两个心室施加刺激脉冲,同时地或由指定的两心室偏移时间间隔(offset interval) 隔开,并且关于检测固有的心房收缩或递送心房起搏在指定的心房 - 心室延迟时间间隔后。

[0063] CRT 可以有益于减少可能在 MI 后和心力衰竭患者中发生的有害心室重塑。推测起来,这作为当施加 CRT 时在心脏泵送循环过程中由心室经历的壁压力分布的改变的结果而发生。心脏肌纤维在它收缩之前的拉伸程度称为前负荷,并且缩短肌纤维的最大张力和速度随着增加的前负荷而增加。当心肌区域相对于其它区域收缩迟延时,这些相对区域的收缩拉伸后收缩的区域并且增加所述前负荷。当其收缩时对心脏肌纤维的张力或压力的程度称为后负荷。因为当血液泵出到心房和肺动脉中时,在心室内的压力迅速从心脏舒张值升高到心脏收缩值,由于兴奋性刺激脉冲导致最先收缩的心室部分因此抵抗比后收缩的心室部分更低的后负荷。因此,比其它区域更晚收缩的心肌区域经受增加的前负荷和后负荷二者。这种情形由与心力衰竭和由于 MI 导致的心室功能障碍相关的心室传导延迟而频繁产生。所述对晚激活的心肌区域的增加的壁压力是心室重塑的最可能的起因。通过以可以引起更协同的收缩的方式起搏在梗死区域附近的心室中的一个或多个位点,CRT 提供心肌

区域的预先兴奋,所述心肌区域否则将在心脏收缩过程中更迟被激活并且经历增加的壁压力。相对于其它区域的重塑区域的预先兴奋使所述区域摆脱机械压力,并且允许发生重塑的逆转或预防。

[0064] 心律转变法,即与 QRS 综合波 (complex) 同步递送到心脏的电击,和去心脏纤颤,即与 QRS 综合波不同步递送的电击,可以用来终止大部分快速性心律失常。电击通过同时使心肌去极化并使其不起反应而终止快速性心律失常。一类称为可植入的心律转变器去纤颤器 (ICD) 的 CRM 装置在所述装置检测快速性心律失常时通过将电击脉冲递送至心脏而提供这种类型的治疗。用于心动过速的另一种类型的电治疗法是抗 - 心动过速起搏 (ATP)。在心室 ATP 中,心室用一个或多个起搏脉冲竞争性起搏,以努力中断引起心动过速的折返环路。现代 ICD 典型地具有 ATP 能力,并且在检测到心动过速时递送 ATP 治疗或电击脉冲。

[0065] 用于减轻或预防神经刺激副作用的方法实施方案

[0066] 图 1 举例说明当施加神经刺激时减轻副作用的方法的实施方案。神经刺激治疗在 101 施加。按照各个实施方案,神经刺激在治疗时间表期间打开和关闭,并且在刺激打开时包括一系列脉冲。在 102,确定是否检测到可归因于所述神经刺激的副作用。在各个实施方案中,例如,确定所述神经刺激和副作用是否同时或接近同时发生,以确定所述神经刺激引起副作用。如果没有检测到副作用,过程返回 101,继续施加神经刺激治疗。如果检测到副作用,过程继续到 103,在那里滴定所述神经刺激治疗的强度以减轻(避免或减少)副作用。在下文参照图 8 提供滴定神经刺激治疗强度的一些实例。

[0067] 神经刺激通过神经网络影响生理 104。治疗输入 105 可以使用生理传感器感测或获得,其可以提供用来控制所施加的神经刺激治疗的反馈信号。生理传感器或其它输入可以用来感测、确定或另外推导副作用正在发生,如在 102 所示。例如,一个实施方案包括咳嗽传感器,其适合于确定何时咳嗽可归因于所施加的神经刺激。其它实施方案利用患者或医生输入,以用于确定什么时候患者经历可归因于所述神经刺激的副作用。

[0068] 图 2 举例说明在施加神经刺激治疗时减轻咳嗽的方法的实施方案。神经刺激治疗在 201 施加。按照各个实施方案,在治疗时间表期间打开和关闭神经刺激,并且在打开所述刺激时包括一系列脉冲。在 202,确定是否检测到可归因于所述神经刺激的咳嗽。在各个实施方案中,确定所述神经刺激和咳嗽是否同时发生,以确定所述神经刺激引起咳嗽。如果没有检测到咳嗽,过程返回 201,继续施加神经刺激治疗。如果检测到可归因于所述神经刺激的咳嗽,过程继续到 203,在那里滴定所述神经刺激治疗的强度以减轻(避免或减少)副作用。在下文参照图 8 提供滴定神经刺激治疗强度的实例。

[0069] 神经刺激通过神经网络影响生理 204。治疗输入 205 可以使用生理传感器感测或推导,其可以提供用来控制所施加的神经刺激治疗的反馈信号。生理传感器或其它输入可以用来感测、确定或另外推导咳嗽正在发生,如在 202 所示。一个咳嗽传感器实施方案包括能够检测胸部运动的加速度计,胸部运动可以表征为指示咳嗽的突然且猛烈的运动。例如,一旦运动超过阈值,可以确定发生了咳嗽。咳嗽传感器的另一个实例包括能够检测咳嗽声音的声学检测器。例如,一旦声音超过阈值,可以确定发生了咳嗽。其它标准可以关于运动或声音来鉴定咳嗽。各个实施方案结合加速度计和声学传感器来感测咳嗽。

[0070] 图 3 举例说明在施加神经刺激时减轻副作用的方法的实施方案,其包括独立地调整在两相波形中的至少一相的至少一个刺激参数。神经刺激治疗在 301 施加。按照各个实

施方案,在治疗时间表期间打开和关闭神经刺激,并且在打开所述刺激时包括一系列脉冲。在 302,确定是否检测到可归因于所述神经刺激的副作用。在各个实施方案中,确定所述神经刺激和副作用是否同时发生,以确定所述神经刺激引起所述副作用。如果没有检测到副作用,过程返回 301,继续施加神经刺激治疗。如果检测到副作用,过程继续到 303,在那里滴定所述神经刺激治疗的强度以减轻(避免或减少)副作用。神经刺激通过神经网络影响生理 304。治疗输入 305 可以使用生理传感器感测或得到,其可以提供用来控制所施加的神经刺激治疗的反馈信号。生理传感器或其它输入可以用来感测、确定或另外推导副作用正在发生。其它实施方案利用患者或医生输入,以用于确定患者在何时经历可归因于所述神经刺激的副作用。

[0071] 在所示例的实施方案中,所施加的神经刺激治疗 301 包括两相波形。在所示例的实施方案中,所述神经刺激治疗通过独立地调整在所述两相波形中的至少一相的刺激参数而滴定 303。一个实施方案调整两相波形的至少一相的振幅作为滴定所述神经刺激治疗的方法的一部分。一个实施方案调整两相波形的至少一相的脉冲宽度作为滴定所述神经刺激治疗的方法的一部分。各个实施方案调整振幅和脉冲宽度二者作为滴定方法的一部分。

[0072] 各个实施方案调整所述相的至少一相以在指定的百分数或阈值内平衡在电极/组织界面处的电荷。电荷(Q)和电流(I)的关系如下: $I = Q/\text{秒}$ 。因此,更大的电流和/或更长的脉冲宽度时间可以引起在一个或多个电极上更高的电荷累积,并且更小的电流和/或更小的脉冲宽度时间可以在一个或多个电极上引起更少的电荷累积。

[0073] 图 4 举例说明具有一些可以在图 3 所示的方法中调整的参数在两相波形。举例说明两相脉冲。每个两相脉冲包括第一相(表示为正脉冲的 PW1)和第二相(表示为负脉冲的 PW2)。在所示例的波形中,第一和第二相通过相延迟隔开。各个实施方案利用没有相延迟(相延迟为 0)的两相波形。脉冲的第一和第二相的每一相具有振幅。按照本主题的实施方案,与第一和第二相相关的刺激参数可以独立地进行调整。因此,例如,可以调整第二相,而第一相保持刺激参数。例如,第二相(PW2)的振幅或量级可以减小,以避免或减少副作用,并且脉冲宽度可以加长以保持这两相之间的电荷平衡。

[0074] 图 4 可以举例说明电流两相脉冲波形或电压两相脉冲波形。对于电流两相脉冲波形,电荷与电流(I)乘以脉冲宽度(PW)成比例,或 $Q = I * PW$ 。对于给定的电阻负载(R),电流(I)和电压(V)具有关系 $V = IR$ 。因此,对于电压两相脉冲波形,电荷还与电压(V)乘以脉冲宽度(PW)成比例,或 $Q = (V/R) * PW$ 。可以设计适当的电路来预测或测量与两相脉冲的每一相相关的电荷累积,并且适当调整两相脉冲的至少一相的至少一个刺激参数,以保持彼此的平衡(或在阈值内的近似平衡)。例如,可以计算在每个脉冲中的面积(面积=振幅*脉冲宽度),并且适当调整至少一相的刺激参数,以大致使在两相中的面积相等,其中一相保持神经刺激的治疗功效,另一相减少或消除副作用。

[0075] 装置实施方案

[0076] 图 5 举例说明按照各个实施方案,适合于减轻神经刺激副作用的神经刺激器装置实施方案。所示例的装置 506 可以是可植入的装置或外部装置。所示例的装置包括神经刺激递送系统 507,其适合于将神经刺激信号递送至神经刺激电极或变换器 508,以递送所述神经刺激治疗。神经刺激电极的实例包括神经套囊电极、血管内放置的电极和经皮电极。神经刺激变换器的实例包括超声、光和磁能量变换器。控制器 509 接收治疗输入 510,并且利

用所述治疗输入 510 适当地控制所述神经刺激治疗递送系统 507, 以提供适当的神经刺激信号到电极 / 变换器, 其导致理想的神经刺激强度。

[0077] 所示例的装置还包括副作用检测输入 511 和副作用检测器 512。能够通过副作用检测器 512 检测到的副作用的实例包括咳嗽 513、发音相关的副作用 514 如发音改变或喉头痉挛, 呼吸相关的副作用 515 如呼吸困难和呼吸暂停, 心脏相关的副作用 516 如心搏徐缓、心律过速、和减少的心脏输出, 以及患者不适 517 如恶心、咽喉发炎、异常的感觉和肚子痛。各种输入 511 可以被副作用检测器 512 利用。例如, 可以使用阻抗传感器、加速度计 518 和 / 或声学传感器 519 检测咳嗽。声学传感器 519 也可以用来检测发音相关的副作用。呼吸传感器 520, 诸如微型换气和经胸廓的阻抗, 可以用来检测呼吸相关的副作用。心脏相关的副作用可以使用心率传感器 521、心律不齐检测器 522、血压传感器 523 和血流量传感器 524 检测。患者不适可以通过由患者 525 或医师 526 的输入确定。高级患者管理系统可以用来使得患者和 / 或医生能够提供输入。所述输入可以由计算机、程序器、手机、个人数字助手等提供。例如, 患者可以确定难以忍受的副作用在何时发生, 并且报告所述副作用。患者可以用常规的电话、移动电话或网络呼叫给通话中心。通讯可以通过转发器进行, 与在向导纬度 (GuidantLatitude) 患者管理系统中所用的相似。在回应中, 通话中心 (例如, 在通话中心的服务者) 可以自动给所述装置发送信息, 以调整或滴定所述治疗。通话中心可以将该事件通知患者的医师。在各个实施方案中, 患者的副作用报告引起装置的询问。所述询问可以自动引起。装置询问的结果可以用来确定所述治疗是否和应该怎样进行调整和 / 或滴定以减轻由患者报告的副作用。服务者可以利用装置询问的结果自动调整和 / 或滴定所述治疗。医疗人员可以回顾装置询问的结果, 并且通过远程服务器为所述装置编程, 以提供需要的治疗调整和 / 或滴定。服务器可以将装置询问的结果传达给患者的医师, 其可以提供关于调整和 / 或滴定所述治疗的输入或指导。这些或其它输入的组合可以用来确定患者是否正在经历副作用。控制器 509 接收来自副作用检测器的副作用控制信号。控制器使用副作用控制信号以适当控制所述神经刺激治疗递送系统, 以避免或减轻归因于神经刺激的副作用。控制器能够确定经历副作用的时间是否与神经刺激器的时间相对应, 以致它可以推导所述神经刺激引起了所观察到的副作用。

[0078] 图 6 举例说明按照各个实施方案, 适合于调整两相神经刺激波形的一个相特异性刺激参数以减轻神经刺激副作用的神经刺激器装置实施方案。所示例的装置 606 可以是可植入的装置或外部装置。所示例的装置包括神经刺激递送系统 607, 其适合于将神经刺激信号递送至神经刺激电极 608。神经刺激电极的实例包括神经套囊电极、血管内放置的电极和经皮电极。控制器 609 接收治疗输入 610, 并且利用所述治疗输入 610 适当地控制所述神经刺激治疗递送系统 607, 以提供适当的神经刺激信号到电极 / 变换器, 其导致理想的神经刺激强度。所示例的装置还包括副作用检测输入 611 和副作用检测器 612。各种输入 611 可以被副作用检测器 612 利用, 以确定何时正在经历副作用。控制器 609 接收来自副作用检测器 612 的副作用控制信号。控制器使用所述副作用控制信号适当地控制所述神经刺激递送系统, 以避免或减少归因于所述神经刺激的副作用。所述控制器能够确定经历副作用的时间是否与神经刺激器的时间相对应, 以致它可以推导所述神经刺激引起了所观察到的副作用。

[0079] 包含在所示例的装置 606 中的神经刺激治疗递送系统包括两相波形发生器 627 和

相特异性刺激参数调整 628。因此,例如,发生器包括独立地调整两相波形中至少一相的刺激参数的装置。可调整的刺激参数的实例包括两相脉冲的每一相的振幅和 / 或脉冲宽度。所示例的实施方案还包括电荷平衡监视器 629,其为两相波形发生器提供关于刺激参数的相特异性调整的输入。

[0080] 图 7 举例说明神经刺激装置的实施方案。所示例的装置 706 包括刺激输出电路 707,其适合于将神经刺激信号递送至刺激电极或变换器。刺激控制电路 709 接收来自反馈检测电路 729 的反馈信号,并且适当控制刺激输出电路 707,以将需要的神经刺激信号发送到电极或变换器 708,从而用于递送所述神经刺激治疗。所述反馈检测电路接收来自生理反应数据传感器 730 的信号,其可以包括适当的治疗传感器以提供闭环环路,用于获得需要的治疗反应,并且可以包括适当的检测副作用的传感器。在各个实施方案中,来自生理反应数据传感器 730 的反应包括心脏活动如心率、HRV、HRT、或 PR 时间间隔。在各个实施方案中,所述反应包括非心脏反应,诸如呼吸、血压或咳嗽。语境 (contextual) 传感器或输入 731 还示例与反馈检测电路 729 连接,以提供患者生理的更完整的照片。所述反馈检测电路可以基于所述传感器 730 和语境输入 731 提供神经刺激反馈信号。语境输入可以用来避免不完整的数据影响所述神经刺激。语境输入的实例包括活动传感器、姿势传感器和定时器。反馈检测电路可以利用任何一个或两个或多个语境输入的组合。例如,升高的心率可以是代表锻炼而不是滴定所述神经刺激治疗的原因。治疗滴定 / 调整模块 732 使用反馈信号 (包括来自于所监视的副作用的数据,并且包括来自于所监视的治疗反应的数据),以调节或滴定由刺激输出电路 707 产生的治疗,从而提供需要的治疗反应,同时减轻或避免可归因于所述神经刺激的潜在的副作用。

[0081] 图 8 举例说明神经刺激治疗滴定 / 调整模块的实施方案。该附图举例说明用于滴定或调节神经刺激强度的各种方式。按照各个实施方案,滴定治疗强度 833 包括改变刺激特征 834 (例如,振幅、脉冲持续时间、频率、和 / 或波形 —— 包括,例如,两相脉冲中的相特异性特征)、神经靶点位点 835 (通过多个电极) 和 / 或载体 836 (通过相同或不同的载体)。各个实施方案通过改变用来提供电治疗的电极而滴定治疗。因此,给定 N 电极,治疗可以从使用第一组选自 N 电极的电极改变到第二组选自 N 电极的电极。电极可以处于一组而不是另一组,或者可以处于两个组。一些组只包括不处于另一组的电极。各个实施方案实施迭代过程,其中改变刺激并且监视反应。如果是适当的,在指定的时程或预先确定的事件后 (例如,所述治疗不避免副作用),则装置将在下一个刺激程序 837 之前。

[0082] 图 9 举例说明可植入的医疗装置 (IMD) 938,按照本主题的各个实施方案,其具有神经刺激 (NS) 组件 939 和心律管理 (CRM) 组件 940。所示例的装置包括控制器 941 和存储器 942。按照各个实施方案,控制器包括硬件、软件或硬件和软件的结合,以施用神经刺激和 CRM 功能。例如,在本内容中讨论的程序化治疗应用能够以包含在存储器中的计算机可读的指示存储并且由处理器执行。例如,治疗时间表和可编程的参数可以存储在存储器中。按照各个实施方案,控制器包括处理器,以执行包含在存储器中的指示,以施用神经刺激和 CRM 功能。所示例的神经刺激治疗 943 可以包括任何神经刺激治疗,诸如用于心室重塑的治疗。各个实施方案包括 CRM 治疗 944,诸如心搏徐缓起搏、抗心动过速治疗如 ATP、去心脏纤颤和心律转变法、以及心脏再同步治疗 (CRT)。所示例的装置还包括收发器 945 和相关电路,以用于与程序器或另一个外部或内部装置通信。各个实施方案包括遥测线圈。

[0083] CRM 治疗部分 940 包括受控制器控制的组件,以利用一个或多个电极刺激心脏和/或感测心脏信号。所示例的 CRM 治疗部分包括脉冲发生器 946,以用于通过电极提供电信号刺激心脏,并且还包括感测电路 947,以检测和处理所感测的心脏信号。界面 948 通常示例用于在控制器 941 和脉冲发生器 946 以及感测电路 947 之间的通讯。示例 3 个电极作为用来提供 CRM 治疗的实例。然而,本主题不限于特定数量的电极位点。每个电极可以包括其自己的脉冲发生器和感测电路。然而,本主题不是限制性的。脉冲发生和感测功能可以是多路传输的,以用多个电极起作用。

[0084] NS 治疗部分 939 包括受控制器控制的组件,以刺激神经刺激靶点和/或感测与神经活动或神经活动替代物如血压和呼吸相关的参数。3 个界面 949 示例用于提供神经刺激。然而,本主题不限于具体数量的界面,或者任何具体的刺激或感测功能。脉冲发生器 950 用来向一个或多个变换器提供电脉冲,以用于刺激神经刺激靶点。按照各个实施方案,脉冲发生器包括设定、并且在一些实施方案中改变刺激脉冲的振幅、刺激脉冲的脉冲宽度、刺激脉冲的频率、脉冲的突发频率和脉冲的形态如方波、三角形波、正弦曲线波和具有需要的谐波成分的波的电路,以模拟白噪声或其它信号。感测电路 951 用来检测和处理来自传感器的信号,所述传感器诸如为神经活动、血压、呼吸等的传感器。界面 949 通常示例用于在控制器 944 和脉冲发生器 950 以及感测电路 951 之间的通讯。例如,每个界面可以用来控制分开的导线。NS 治疗部分的各个实施方案只包括脉冲发生器,以刺激神经靶点。所示例的装置还包括钟表/定时器 952,其可以用来依据程序化的刺激流程和/或时间表来递送程序化的治疗。

[0085] 图 10 显示按照各个实施方案的基于微处理器的可植入装置的实施方案的系统框图。该装置的控制是微处理器 1053,其通过双向数据总线与存储器 1054 通讯。控制器可以利用设计的状态机器类型通过其它类型的逻辑电路(例如,离散的组件或可编程的逻辑阵列)执行。当用于本发明时,术语“电路”应该视为是指离散的逻辑电路或是指程序化的微处理器。在附图中所示的是指定为“A”到“C”的 3 个感测和起搏通道的实例,其包括具有环形电极 1055A-C 和尖端电极 1056A-C 的双极导线,感测放大器 1057A-C,脉冲发生器 1058A-C,和通道界面 1059A-C。因此,每个通道包括由与电极连接的脉冲发生器组成的起搏通道和由与电极连接的感测放大器组成的感测通道。通道界面 1059A-C 与微处理器 1053 双向通讯,并且每个界面可以包括模拟-数字转换器,用于将可以由微处理器书写的来自感测放大器和寄存器的感测信号输入数字化,以输出起搏脉冲,改变起搏脉冲振幅,并且调整关于感测放大器的增益和阈值。当由特定通道产生的电描记图信号(即,由电极感测到的代表心脏电活动的电压)超过指定的检测阈值时,起搏器的感测电路检测室感觉,心房感觉或心室感觉。在特定起搏模式中所用的起搏算法利用这样的感觉来引发或抑制起搏。固有的心房和/或心室速率可以分别通过测量在心房和心室感觉之间的时间间隔而测量,并且用来检测心房和心室的快速性心律失常。

[0086] 每个两极导线的电极通过导线内的导体与由微处理器控制的转换网络 1060 连接。所述转换网络用来将电极转换成感测放大器的输入,以检测固有的心脏活动,并且转换成脉冲发生器的输出,以递送起搏脉冲。所述转换网络还能够使所述装置以两极模式或以单极模式感觉或起搏,所述两极模式利用导线的环形和尖端电极,所述单极模式仅利用导线的电极之一,将装置外壳(容器(can))1061 或在另一条导线上的电极作为接地电极。电

击脉冲发生器 1062 还与控制器通过界面连接,用于在检测到可电击的快速性心律失常时,通过电击电极 1063 和 1064 向心房或心室递送去心脏纤颤电击。

[0087] 神经刺激通道,称为通道 D 和 E,结合在用于递送副交感刺激和 / 或交感抑制的装置中,其中一个通道包括具有第一电极 1065D 和第二电极 1066D 的两极导线、脉冲发生器 1067D 和通道界面 1068D,并且另一个通道包括具有第一电极 1065E 和第二电极 1066E 的两极导线、脉冲发生器 1067E 和通道界面 1068E。其它实施方案可以利用单极导线,在该情形中,神经刺激脉冲关联到所述容器上或另一个电极上。在各个实施方案中,用于每个通道的脉冲发生器输出一系列神经刺激脉冲,其可以通过控制器在振幅、频率、占空因数等方面不同。在这一实施方案中,每个神经刺激通道使用可以血管内放置在适当的神经靶点附近的导线。还可以使用其它类型的导线和 / 或电极。神经套囊电极可以用来替代血管内放置的电极来提供神经刺激。在一些实施方案中,神经刺激电极的导线由无线电路取代。

[0088] 该附图举例说明与微处理器连接的遥测界面 1069,其可以用来与外部装置通讯。所示例的微处理器 1053 能够施用神经刺激治疗程序和心肌 (CRM) 刺激程序。NS 治疗程序的实例包括提供身体训练和治疗以治疗心室重塑、高血压、睡眠障碍性呼吸、血压控制如治疗高血压、心律管理、心肌梗死和局部缺血、心力衰竭、癫痫症、抑郁症、用于疼痛、偏头痛、饮食紊乱和肥胖症、以及运动功能障碍的治疗。本主题不限于具体的神经刺激治疗。心肌治疗程序的实例包括心搏徐缓起搏治疗、抗心动过速电击治疗如心律转变法或去心脏纤颤治疗、抗心动过速起搏治疗 (ATP) 和心脏再同步治疗 (CRT)。

[0089] 系统实施方案

[0090] 图 11 举例说明系统 1170,按照本主题的各个实施方案,其包括可植入的医疗装置 (IMD) 1171 和外部系统或装置 1172。IMD 的各个实施方案包括 NS 和 CRM 功能的组合。IMD 还可以递送生物试剂和药物试剂。外部系统和 IMD 能够无线通讯数据和指示。在各个实施方案中,例如,外部系统和 IMD 使用遥测线圈来无线通讯数据和指示。因此,例如,可以利用程序器调整由 IMD 提供的程序化的治疗,并且 IMD 可以利用无线电遥测向程序器报告装置数据 (诸如电池和导线阻抗) 和治疗数据 (诸如感觉和刺激数据)。按照各个实施方案,IMD 刺激 / 抑制神经靶点以提供具有避免或减少来自神经刺激的副作用的能力的神经刺激治疗。例如,一个实施方案递送迷走神经刺激,并且避免或减少由神经刺激引起的咳嗽。

[0091] 外部系统允许使用者如医师或其它护理者或患者来控制 IMD 操作并且获得由 IMD 获得的信息。在一个实施方案中,外部系统包括通过遥测线路与 IMD 双向通讯的程序器。在另一个实施方案中,外部系统是患者管理系统,其包括通过电信网络与远程装置通讯的外部装置。外部装置在邻近 IMD 的范围内,并且通过遥测线路与 IMD 双向通讯。远程装置允许使用者在远方地点监视和治疗患者。下文进一步讨论所述患者监视系统。

[0092] 遥测线路提供从可植入医疗装置到外部系统的数据传送。这包括,例如,实时传送给由 IMD 获得的生理数据,提取由 IMD 获得和存储的生理数据,提取在可植入医疗装置中存储的治疗史数据,并且提取指示 IMD 的运作状况 (例如,电池状态和导线阻抗) 的数据。遥测线路还提供从外部系统到 IMD 的数据传送。其中包括,例如,对 IMD 编程以获得生理数据,对 IMD 编程以执行至少一次自我诊断测试 (诸如用于装置运作状况),并且对 IMD 编程以递送至少一次治疗。

[0093] 图 12 举例说明系统 1270,按照本主题的各个实施方案,其包括外部装置 1272、可

植入的神经刺激器 (NS) 装置 1273 和可植入的心律管理 (CRM) 装置 1274。各个方面包括用于在 NS 装置和 CRM 装置或其它心脏刺激器之间的通讯的方法。在各个实施方案中,这种通讯允许装置 1273 或 1274 中的一个基于从另一个装置接收到的数据递送更适合的治疗 (即,更适合的 NS 治疗或 CRM 治疗)。一些实施方案提供经请求的通讯。在各个实施方案中,这种通讯允许每个装置基于从另一个装置接收到的数据递送更适当的治疗 (即,更适当的 NS 治疗和 CRM 治疗)。所示例的 NS 装置和 CRM 装置能够彼此无线通讯,并且外部系统能够与 NS 和 CRM 装置中的至少一个无线通讯。例如,各个实施方案利用遥测线圈互相无线通讯数据和指示。在其它实施方案中,数据和 / 或能量通讯通过超声方式进行。不是在 NS 和 CRM 装置之间提供无线通讯,各个实施方案提供通讯电缆或电线,诸如血管内放置的导线,以用于在 NS 装置和 CRM 装置之间的通讯。在一些实施方案中,外部系统作为 NS 和 CRM 装置之间的通讯桥梁。

[0094] 图 13-16 举例说明适合于提供迷走神经刺激的系统实施方案,并且举例说明为可以刺激左侧和右侧迷走神经二者的双边系统。本领域的普通技术人员应该理解,当阅读和理解了本内容时,系统可以设计成仅刺激右侧迷走神经,系统可以设计成仅刺激左侧迷走神经,并且系统可以设计成双边刺激右侧和左侧迷走神经二者。

[0095] 图 13 举例说明一种系统实施方案,其中 IMD 1375 放置在患者胸部的皮下或肌肉下,放置导线 1376 刺激迷走神经。按照各个实施方案,神经刺激导线 1376 皮下穿到神经靶点,并且可以具有神经套囊电极,以刺激所述神经靶点。一些迷走神经刺激导线实施方案是血管内引入到邻近神经靶点的血管内,并且利用在血管内的电极透过血管地刺激神经靶点。例如,一些实施方案利用放置在颈内静脉内的电极刺激迷走神经。其它实施方案从气管、颈内静脉的喉部分支和锁骨下静脉内递送神经刺激到神经靶点。所述神经靶点可以利用其它能量波形如超声和光能波形刺激。可以刺激其它神经靶点,如心脏神经和心脏脂肪垫。所示例的系统包括在装置外壳上的无引线 ECG 电极。例如,这些 ECG 电极 1377 能够用来检测心率。

[0096] 图 14 举例说明这样一种系统实施方案,其包括可植入的医疗装置 (IMD) 1475,放置卫星电极 1478 来刺激至少一个神经靶点。所述卫星电极与 IMD 连接,其通过无线电路作为卫星的行星。刺激和通讯可以通过无线电路进行。无线电路的实例包括 RF 连接和超声连接。卫星电极的实例包括皮下电极、神经套囊电极和血管内电极。各个实施方案包括卫星神经刺激变换器,其用来产生神经刺激波形如超声和光波形。所示例的系统包括在所述装置外壳上的无引线 ECG 电极。例如,这些 ECG 电极 1477 能够用来检测心率。

[0097] 图 15 举例说明皮下或肌肉下放置在患者胸部的 IMD 1575,按照各个实施方案,其放置导线 1579 以向心脏提供 CRM 治疗,并且放置导线 1576 以刺激和 / 或抑制在神经靶点诸如迷走神经的神经运输。按照各个实施方案,神经刺激导线皮下穿到神经靶点,并且可以具有神经套囊电极,以刺激所述神经靶点。一些导线实施方案是血管内引入到邻近神经靶点的血管内,并且利用在血管内的转换器透过血管地刺激神经靶点。例如,一些实施方案利用放置在颈内静脉内的电极刺激迷走神经。

[0098] 图 16 举例说明 IMD 1675,按照各个实施方案,其放置导线 1679 以向心脏提供 CRM 治疗,并且放置卫星变换器 1678 以刺激 / 抑制神经靶点诸如迷走神经。卫星变换器与 IMD 连接,其通过无线电路作为卫星的行星。刺激和通讯可以通过无线电路进行。无线电

线路的实例包括 RF 连接和超声连接。尽管没有举例说明,但是一些实施方案利用无线电路路施加心肌刺激。卫星变换器的实例包括皮下电极、神经套囊电极和血管内电极。

[0099] 图 17 是举例说明外部系统 1780 的实施方案的结构图。在一些实施方案中,所述外部系统包括程序器。在所示例的实施方案中,外部系统包括患者管理系统。如所示,外部系统 1780 是包括外部装置 1781、电信网络 1782 和远程装置 1783 的患者管理系统。外部装置 1781 放置在邻近可植入的医疗装置 (IMD) 的区域内,并且包括外部遥测系统 1784,以与 IMD 通讯。远程装置 1783 处于一个或多个远程位置,并且通过网络 1782 与外部装置 1781 通讯,由此允许医师或其它护理者从远程地点监视并且治疗患者和 / 或允许访问来自一个或多个远程地点的各种治疗资源。所示例的远程装置 1783 包括使用者界面 1785。按照各个实施方案,外部装置 1781 包括神经刺激器、程序器或其它装置,如计算机、个人数据助手或电话。外部装置 1781,在各个实施方案中,包括适合于通过适当的通讯通道如例如但不限于计算机彼此通讯的两个装置。例如,外部装置可以由患者或医师用来提供指示患者不适的副作用反馈。

[0100] 本领域的普通技术人员应该理解,本文所示和所述的模块和其它电路可以使用软件、硬件、以及硬件与软件的组合执行。因此,术语模块意欲包括软件执行、硬件执行、以及软件和硬件执行。

[0101] 本内容中示例的方法不意欲排除本主题范围内的其它方法。当阅读并理解本内容时,本领域的普通技术人员应该理解本主题范围内的其它方法。上述确定的实施方案,以及所示例的实施方案的部分,不必是互相排斥的。这些实施方案,或其部分可以组合。在各个实施方案中,上文提供的方法作为计算机数据信号执行,所述计算机数据信号包含在载体波或传播的信号中,其代表一系列指示,当由处理器执行时,其使得处理器实施各自的方法。在各个实施方案中,上文提供的方法作为包含在计算机可访问的介质中的一组指示而执行,所述指示能够指导处理器实施各自的方法。在各个实施方案中,所述介质是磁介质、电介质或光学介质。

[0102] 尽管已经在本发明中举例说明和描述了具体的实施方案,但是本领域的普通技术人员应该理解,目的是实现相同目的的任何安排可以取代所示的具体实施方案。本申请意欲覆盖本主题的改变或变化。应该理解,上述描述意欲是举例说明性的,并不是限制性的。在阅读了上述描述后,在其它实施方案中上述实施方案的组合以及上述实施方案的部分的组合对于本领域的技术人员是显而易见的。本主题的范围应该参考后附的权利要求以及所述权利要求有权利要求的等价物的全部范围确定。

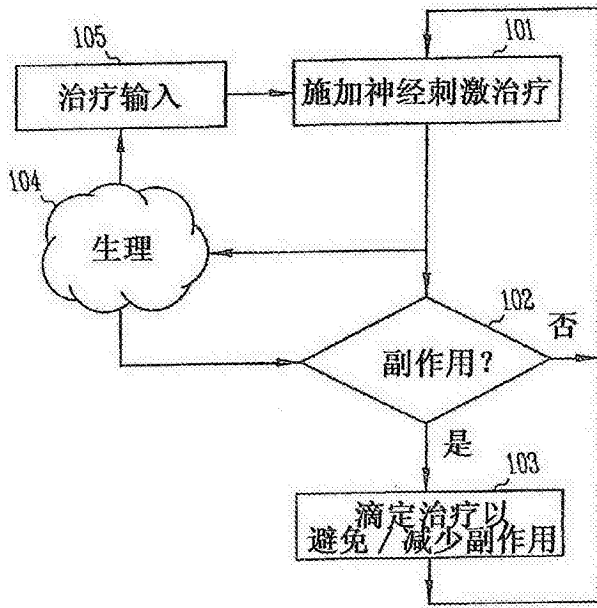


图 1

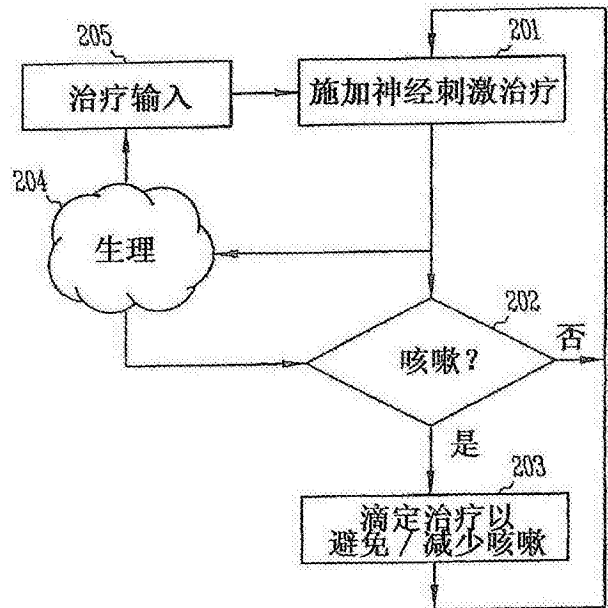


图 2

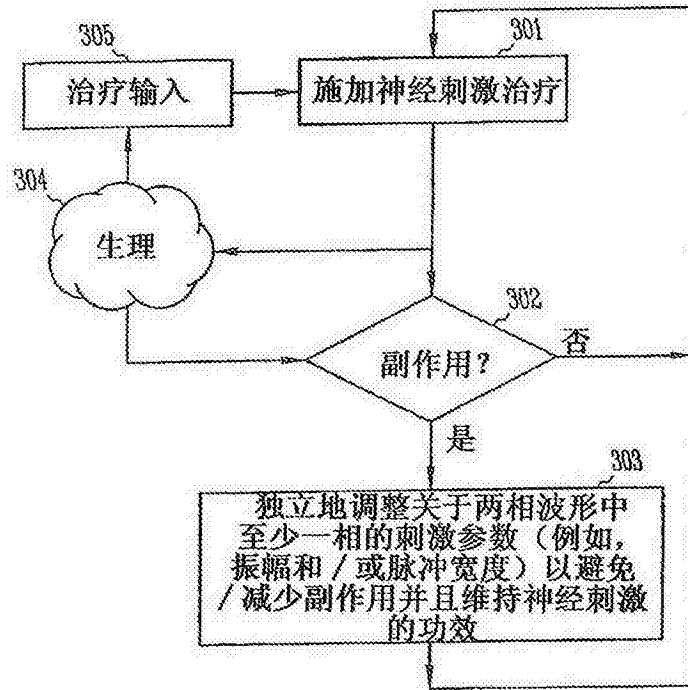


图 3

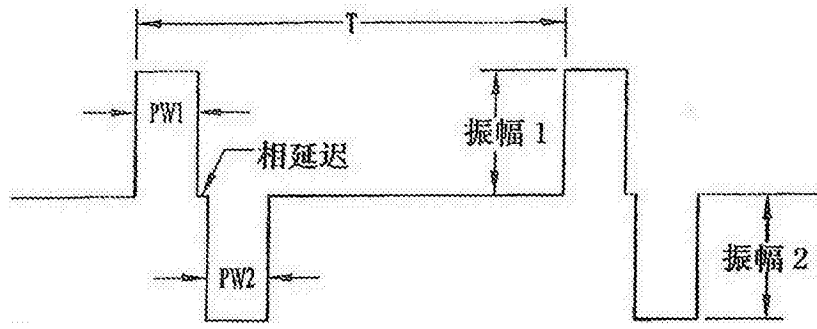


图 4

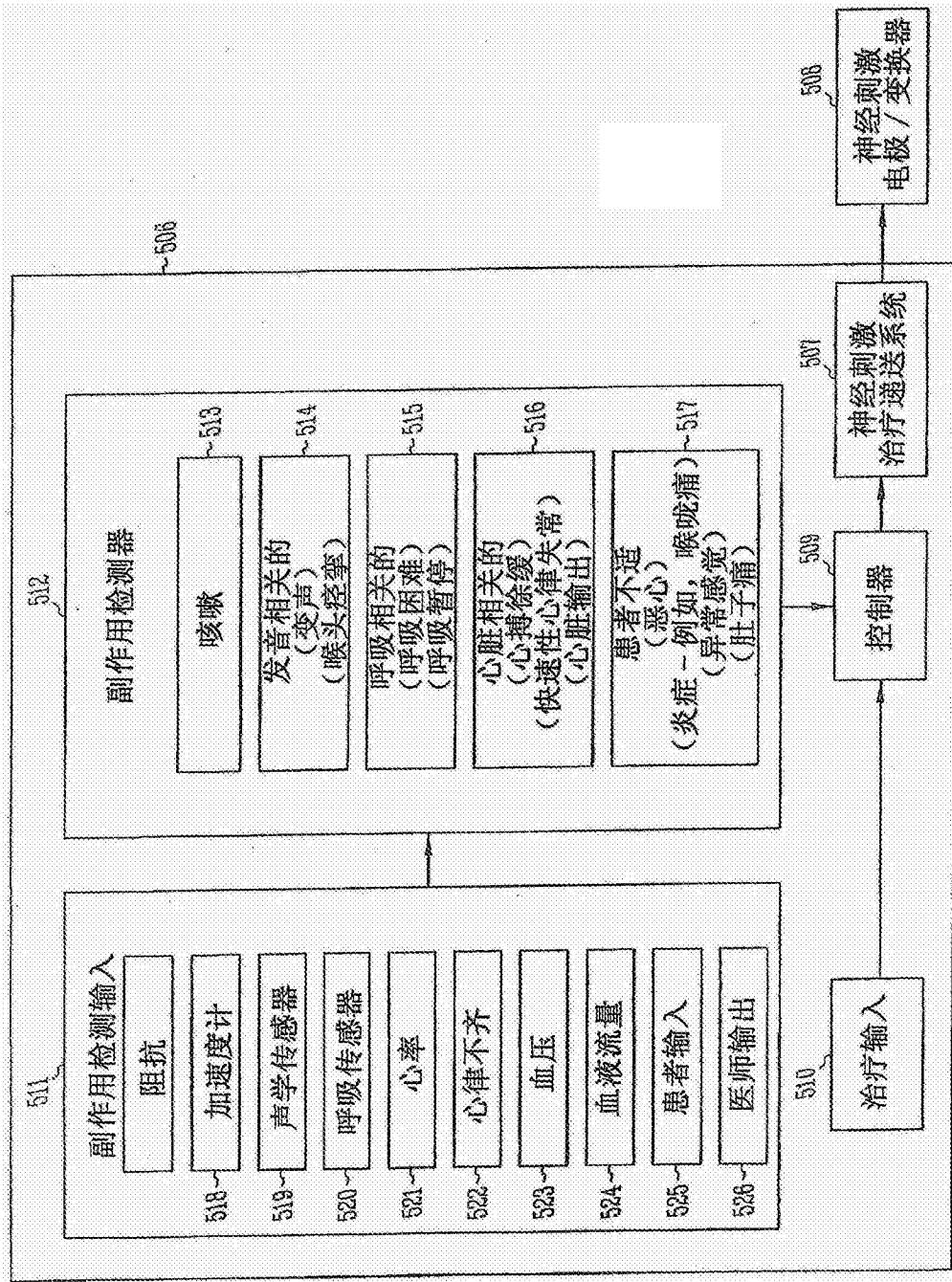


图 5

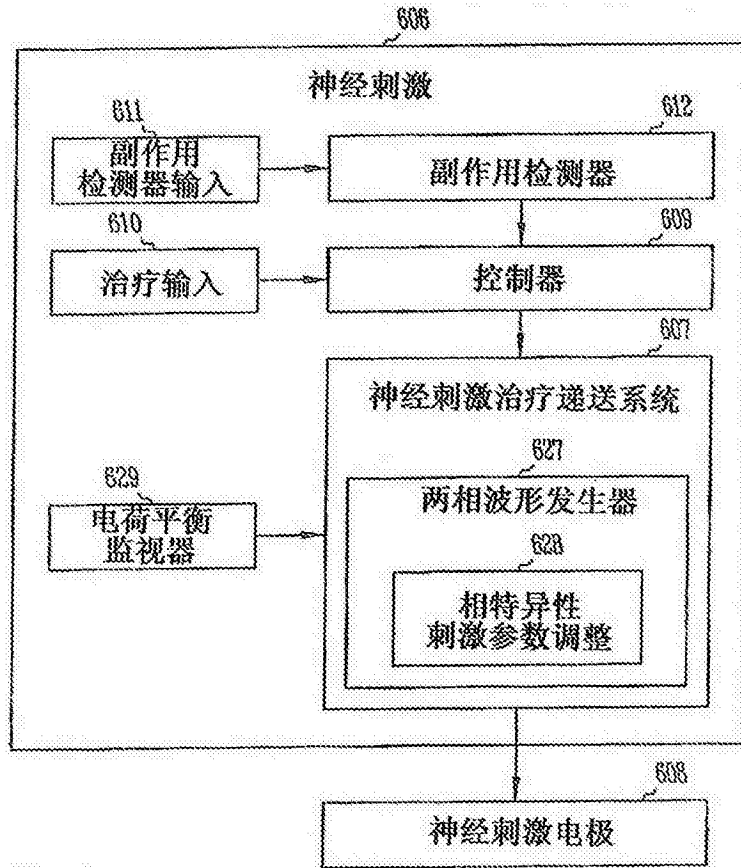


图 6

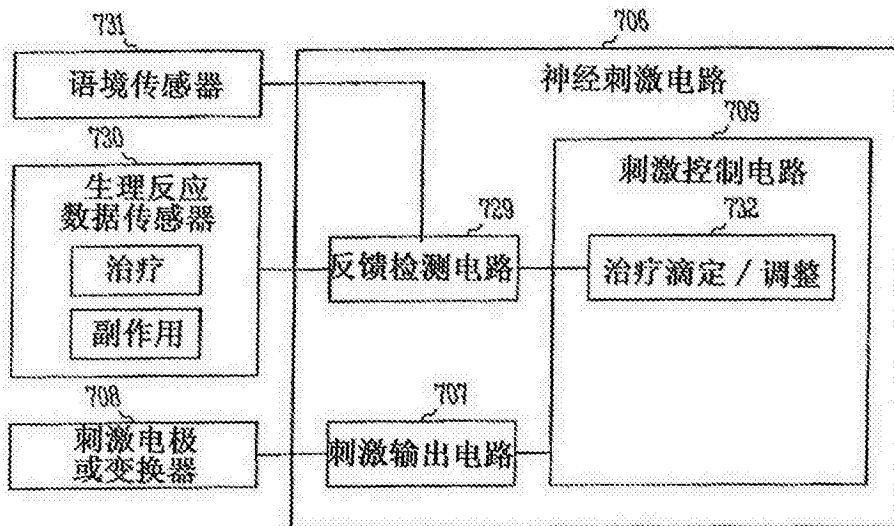


图 7

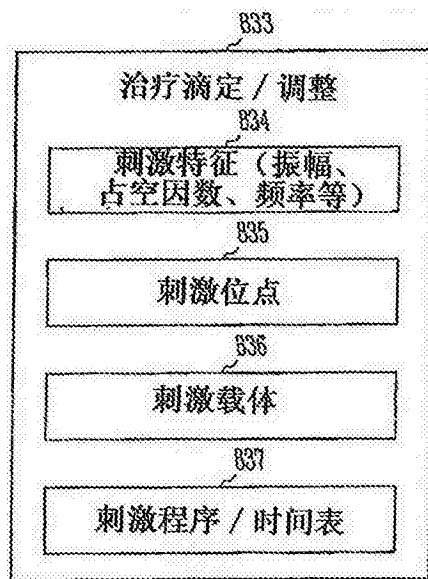


图 8

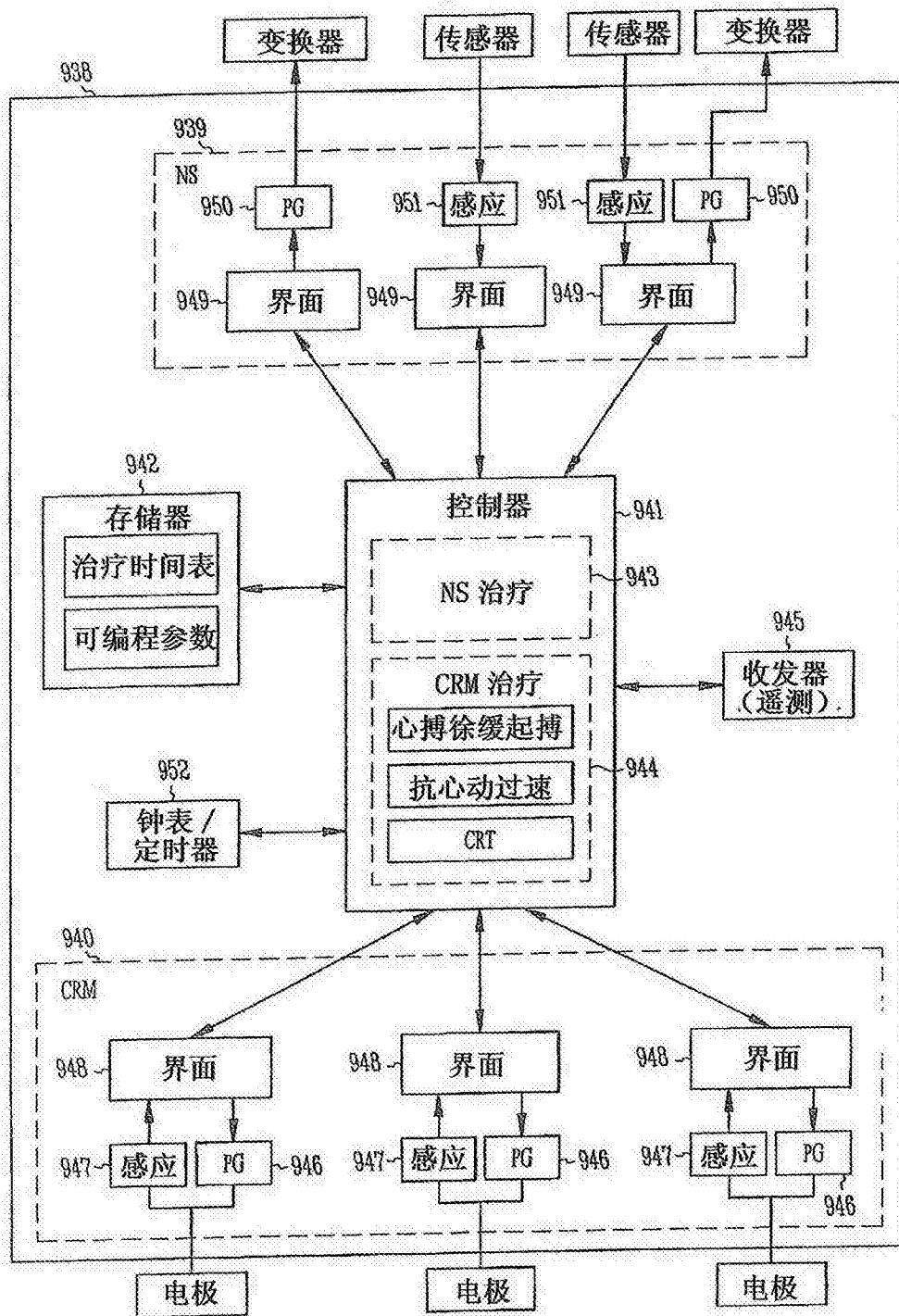


图 9

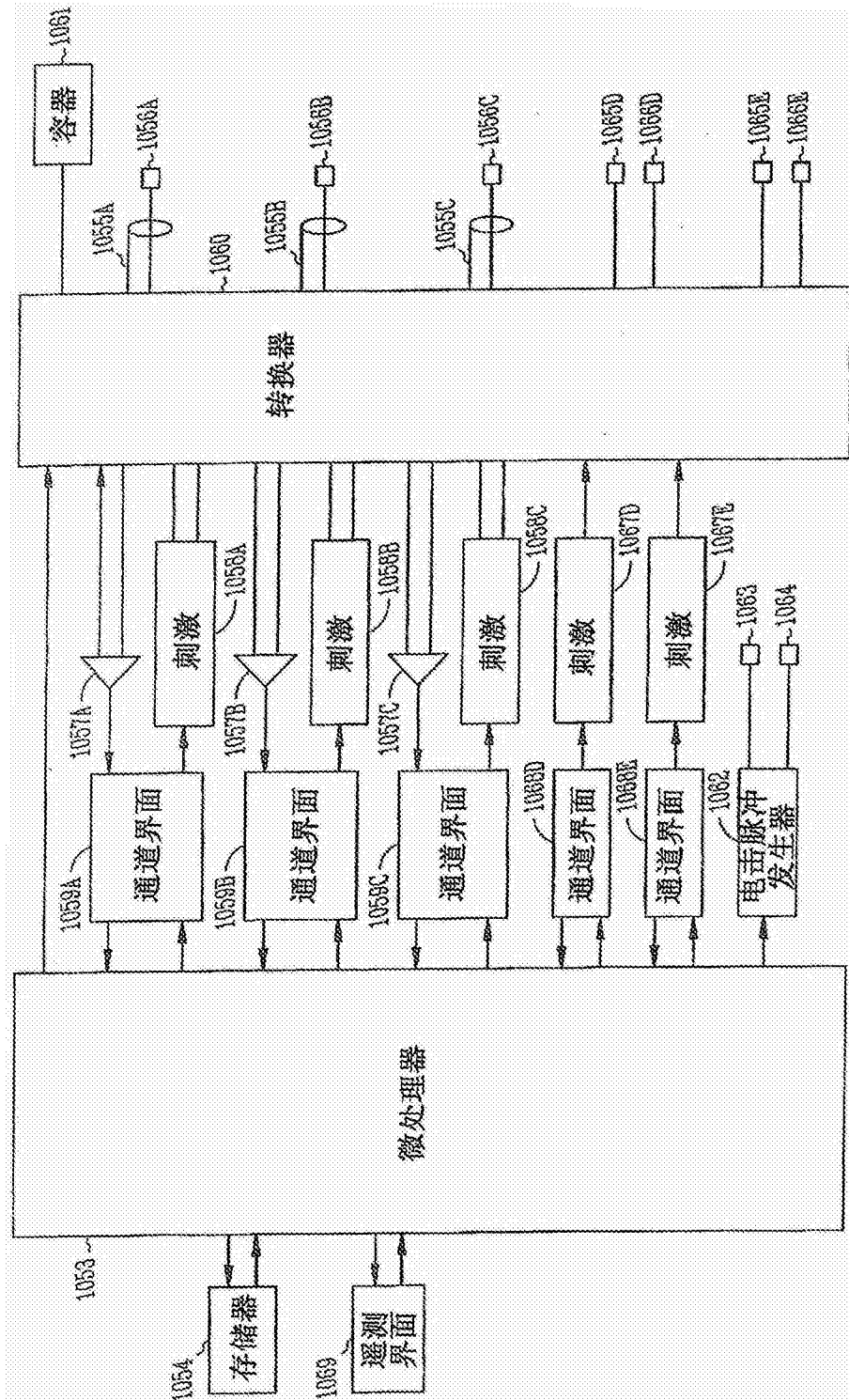


图 10

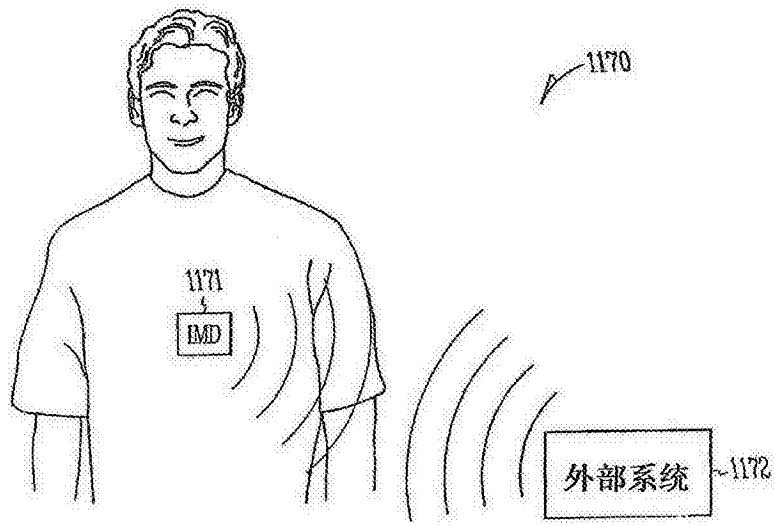


图 11

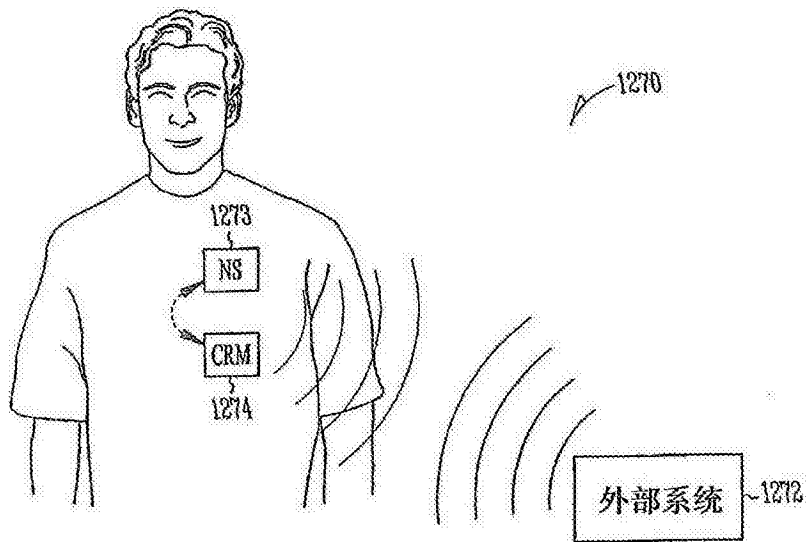


图 12

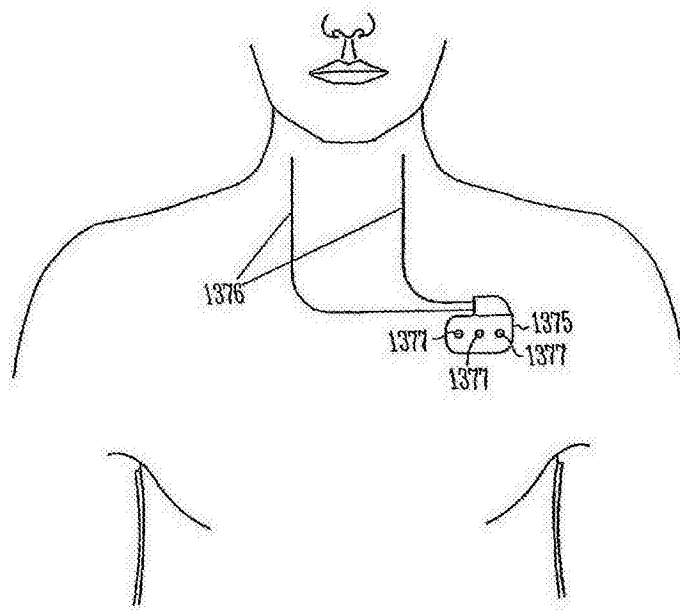


图 13

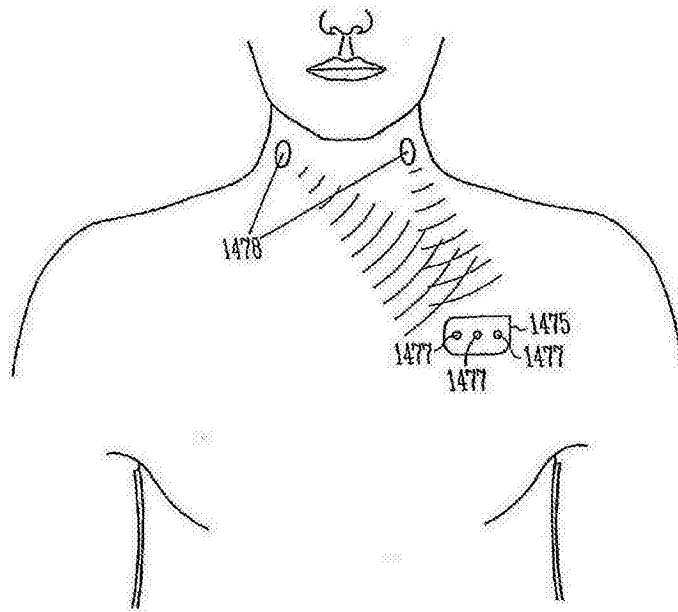


图 14

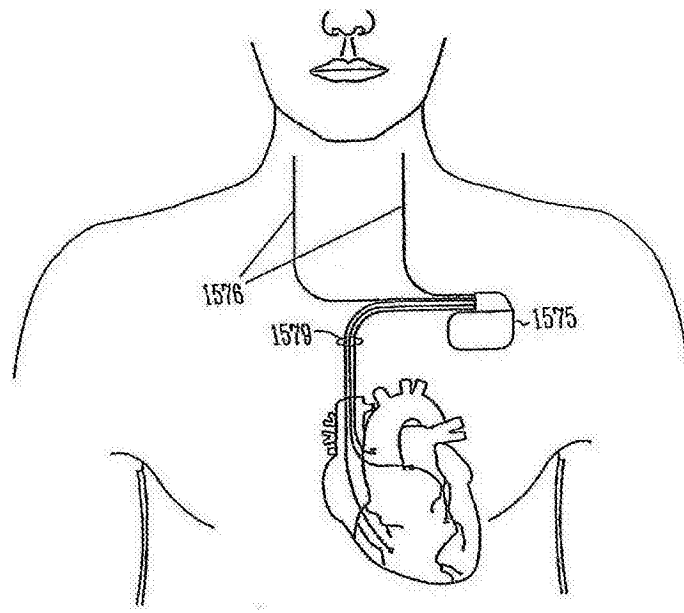


图 15

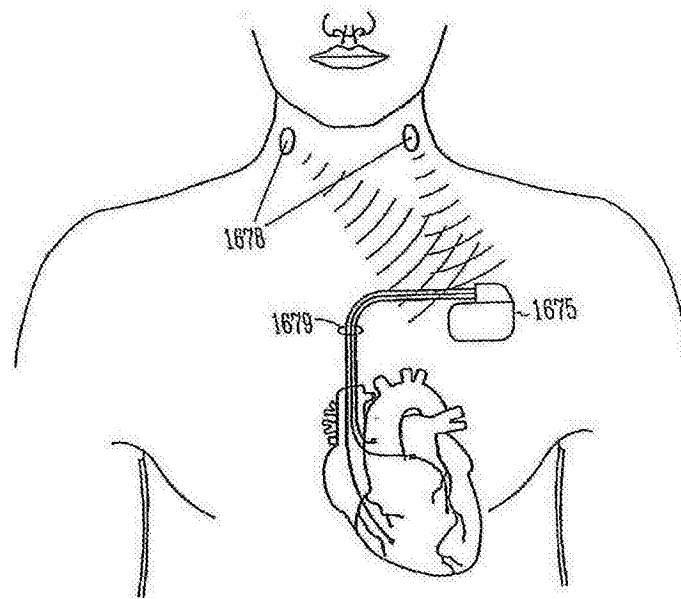


图 16

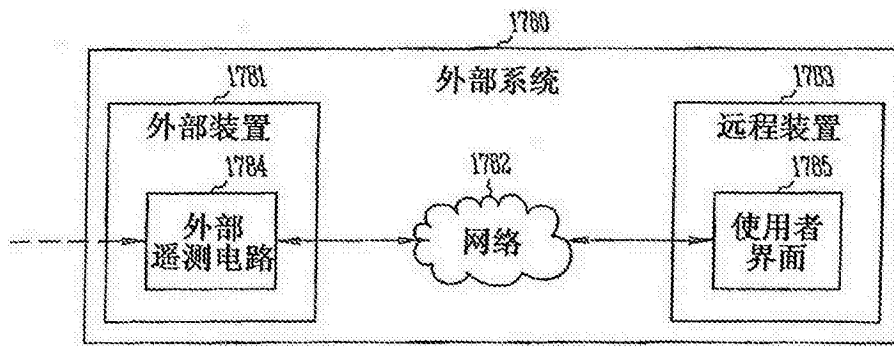


图 17