



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108367151 A

(43)申请公布日 2018.08.03

(21)申请号 201680061734.8

(22)申请日 2016.08.18

(30)优先权数据

62/208057 2015.08.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.04.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/054957 2016.08.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/033101 EN 2017.03.02

(71)申请人 加尔瓦尼生物电子有限公司

地址 英国米德尔塞克斯郡

(72)发明人 M.J.卡尔 G.E.亨伯格 K.K.郎

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 任晓华 周齐宏

(51)Int.Cl.

A61N 1/36(2006.01)

A61B 5/04(2006.01)

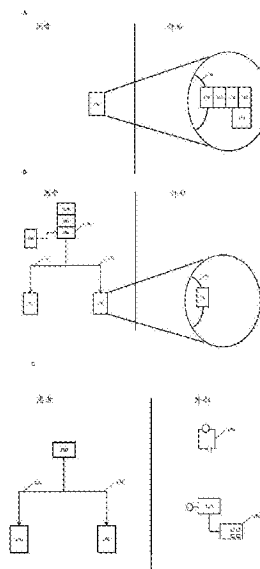
权利要求书5页 说明书31页 附图10页

(54)发明名称

神经调节设备

(57)摘要

本发明提供了与基于去神经、切除或神经活动的阻断的技术相比,可以通过刺激神经活动来预防或改善支气管收缩的设备和方。根据本发明的方法和设备可以响应地或根据需要起作用,可以保持神经元结构和功能,并且将与最小的附带副作用相关。具体而言,本发明提供了将信号递送至迷走神经、例如颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支以刺激迷走神经中的神经活动的设备和方法。



1. 用于刺激患者的迷走神经中的神经活动的装置,所述装置包括:
一个或多个换能器,其各自经配置以向患者的所述迷走神经施加信号;和
与所述一个或多个换能器耦合的控制器,所述控制器控制待通过所述一个或多个换能器的每一个施加的信号,使得所述信号刺激所述神经的神经活动以在所述受患者中产生生理应答。
2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述信号选择性刺激所述神经的传入纤维中的神经活动。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的装置,其中所述信号选择性刺激所述神经的传入A纤维中的神经活动。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的装置,其中所述通过所述一个或多个换能器的每一个施加的信号独立地选自电信号、光信号、超声信号和热信号。
5. 根据权利要求4所述的装置,其中一个或多个信号是电信号,并且经配置以施加所述信号的一个或多个换能器是电极。
6. 根据权利要求5所述的装置,其中所述信号包括具有1 Hz - 1 kHz、任选地1-500 Hz、任选地1-200 Hz、任选地50-150 Hz、任选地100 Hz的范围内的频率的直流电 (DC) 波形。
7. 根据权利要求5或权利要求6所述的装置,其中所述信号是包括一个或多个DC波形的电信号时,所述DC波形具有0.005-0.1 ms、任选地0.01-0.05、任选地0.01-0.04 ms、任选地0.01-0.03 ms、任选地0.01-0.02 ms、任选地0.01ms、0.02ms或0.04ms的脉冲持续时间。
8. 根据权利要求5-7中任一项所述的装置,其中所述信号具有1-8000 μ A、任选地1-6000 μ A、任选地1-4000 μ A、任选地10-4000 μ A、任选地10-3000 μ A、任选地10-2000 μ A、任选地20-1000 μ A、任选地20-500 μ A、任选地50-250 μ A的电流。
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的装置,其中所述生理应答是以下中的一种或多种:支气管收缩的治疗;副交感神经张力的降低,交感神经张力的增加,气道平滑肌张力的降低,血氧饱和度的增加,血液二氧化碳浓度的降低,呼气中期潮气流量的增加,呼吸速率的降低,总肺容量的增加,用力呼气体积的增加,呼气时间的增加以及与施加信号前相比更密切类似于健康个体表现出的动作电位或动作电位模式的迷走神经中的动作电位或动作电位模式。
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的装置,其中所述装置进一步包括与控制器耦合以检测所述患者中的一种或多种生理参数的检测器元件。
11. 根据权利要求10所述的装置,其中当检测到生理参数满足或超过预定阈值时,所述控制器引起所述一个或多个换能器各自施加所述信号。
12. 根据权利要求10或11所述的装置,其中检测的生理参数中的一种或多种选自副交感神经张力、交感神经张力、ASM张力、胸膜内压力、血氧饱和度、血液二氧化碳浓度、呼气中期流量、呼气时间、呼吸速率、总肺容量和用力呼气体积。
13. 根据权利要求10-12中任一项所述的装置,其中所述一种或多种检测的生理参数包括所述患者的神经中的动作电位或动作电位模式,其中所述动作电位或动作电位模式与支气管收缩相关。
14. 根据权利要求13所述的装置,其中所述动作电位在所述患者的迷走神经、任选地所述患者的颈部迷走神经或所述患者的迷走神经的肺部分支中。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的装置,其中被施加所述信号的迷走神经是颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的装置,其中作为一个或多个施加所述信号的换能器的结果,神经活动的刺激是基本上持续的。

17. 根据权利要求1-15中任一项所述的装置,其中神经活动的刺激是暂时的。

18. 根据权利要求1-15中任一项所述的装置,其中神经活动的调节是校正的。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的装置,其中所述装置适合于至少部分植入所述患者中,任选地完全植入所述患者中。

20. 治疗患者中的支气管收缩的方法,其包括:

i) 在所述患者中植入根据权利要求1-19中任一项所述的装置;

ii) 将所述装置的至少一个换能器定位为与所述患者的迷走神经信号传导接触;

iii) 激活所述装置。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中步骤(ii)进一步包括将第一换能器定位成与所述患者的左侧迷走神经信号传导接触,且将第二换能器定位成与所述患者的右侧迷走神经信号传导接触,其中通过所述第一换能器将第一信号施加至所述患者的左侧迷走神经,且通过所述第二换能器将第二信号施加至所述患者的右侧迷走神经。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述第一和第二换能器是根据权利要求1-19中任一项所述的相同装置的一部分。

23. 根据权利要求21或权利要求22所述的方法,其中独立地选择所述第一信号和第二信号。

24. 根据权利要求21或权利要求22所述的方法,其中所述第一信号和所述第二信号是相同的信号。

25. 根据权利要求20-24所述的方法,其中所述一个或多个迷走神经各自是颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支。

26. 根据权利要求20-25中任一项所述的方法,其中所述治疗支气管收缩的方法是治疗COPD或哮喘的方法。

27. 治疗患者中的支气管收缩的方法,所述方法包括将信号施加至所述患者的迷走神经以刺激患者中的所述神经中的神经活动。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述信号选择性刺激被施加所述信号的神经的传入纤维中的神经活动。

29. 根据权利要求27或权利要求28所述的方法,其中所述信号选择性刺激被施加所述信号的神经的传入A纤维中的神经活动。

30. 根据权利要求27-29中任一项所述的方法,其中将所述信号施加至颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支。

31. 根据权利要求27-30中任一项所述的方法,其中所述信号由包括经配置以施加所述信号的一个或多个换能器的神经调节设备施加。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述神经调节设备至少部分植入所述患者中,任选地完全植入所述患者中。

33. 根据权利要求27-32中任一项所述的方法,其中通过可测量的生理参数的改善来指

示病况的治疗,其中所述可测量的生理参数是以下中的至少一种:副交感神经张力、交感神经张力、ASM张力、血氧饱和度、血液二氧化碳浓度、呼气中期潮气流量、呼气时间、呼吸速率、总肺容量、用力呼气体积、被施加所述信号的神经中的神经活动的概况。

34.根据权利要求27-33中任一项所述的方法,其中所述神经活动的调节是基本上持续的。

35.根据权利要求27-33中任一项所述的方法,其中神经活动的调节是暂时的。

36.根据权利要求27-33中任一项所述的方法,其中神经活动的调节是校正的。

37.根据权利要求27-36中任一项所述的方法,其中所述施加的信号是电信号、光信号或超声信号。

38.根据权利要求37所述的方法,其中所述信号是电信号,且当所述信号由神经调节设备施加时,所述一个或多个经配置以施加所述信号的换能器是电极。

39.根据权利要求38所述的方法,其中所述电信号包括具有1 Hz - 1 kHz、任选地1-500 Hz、任选地1-200 Hz、任选地50-150 Hz、任选地100 Hz的范围内的频率的直流电(DC)波形。

40.根据权利要求38-39中任一项所述的方法,其中所述信号包括一个或多个DC波形,所述DC波形具有0.005-0.1 ms、任选地0.01-0.05、任选地0.01-0.04 ms、任选地0.01-0.03 ms、任选地0.01-0.02 ms、任选地0.01ms、0.02ms或0.04ms的脉冲持续时间。

41.根据权利要求38-40中任一项所述的方法,其中所述信号具有1-8000 μ A、任选地1-6000 μ A、任选地1-4000 μ A、任选地10-4000 μ A、任选地10-3000 μ A、任选地10-2000 μ A、任选地20-1000 μ A、任选地20-500 μ A、任选地50-250 μ A的电流。

42.根据权利要求27-41中任一项所述的方法,其还包括检测所述患者的一种或多种生理参数的步骤,其中仅当检测的生理参数满足或超过预定阈值时才施加信号。

43.根据权利要求42所述的方法,其中一种或多种检测的生理参数选自副交感神经张力、交感神经张力、ASM张力、胸膜内压力、血氧饱和度、血液二氧化碳浓度、呼气中期流量、呼气时间、呼吸速率、总肺容量和用力呼气体积。

44.根据权利要求42或43所述的方法,其中所述一种或多种检测的生理参数包括所述患者的神经中的动作电位或动作电位模式,其中所述动作电位或动作电位模式与支气管收缩相关。

45.根据权利要求44所述的方法,其中所述检测的动作电位在所述患者的迷走神经、任选地所述患者的颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支中。

46.根据权利要求42-45中任一项所述的方法,其中当所述信号由神经调节设备施加时,所述神经调节设备还包括一个或多个经配置以检测一种或多种生理参数的检测器。

47.根据权利要求27-46中任一项所述的方法,其中将第一信号施加至所述患者的左侧迷走神经,且将第二信号施加至所述患者的右侧迷走神经。

48.根据权利要求47所述的方法,其中独立地选择所述第一信号和第二信号。

49.根据权利要求48所述的方法,其中所述第一信号和所述第二信号是相同的信号。

50.根据权利要求47-49中任一项所述的方法,其中当所述信号由神经调节设备施加时,每个信号由相同的神经调节设备施加。

51.根据权利要求47-49中任一项所述的方法,其中当所述信号由神经调节设备施加

时,每个信号由不同的神经调节设备施加。

52.根据权利要求27-46中任一项所述的方法,其中单侧施加所述信号。

53.根据权利要求27-52中任一项所述的方法,其中所述治疗支气管收缩的方法是治疗哮喘或COPD的方法。

54.根据权利要求27-53中任一项所述的方法,其进一步包括将支气管扩张剂施用于所述患者。

55.用于治疗患者中的支气管收缩的方法中的支气管扩张剂,其中所述方法包括:

- i) 将信号施加至所述患者的迷走神经以刺激所述迷走神经中的神经活动;和
- ii) 将所述支气管扩张剂施用于患者。

56.根据权利要求55所用的支气管扩张剂,其中所述支气管扩张剂是抗胆碱能化合物或 β -肾上腺素受体激动剂。

57.根据权利要求55或56所用的支气管扩张剂,其中所述信号由包括经配置以施加所述信号的一个或多个换能器的神经调节设备施加,任选地其中所述神经调节设备至少部分植入所述患者中,任选地完全植入所述患者中。

58.根据权利要求55-57中任一项所用的支气管扩张剂,其中所述信号选择性刺激被施加所述信号的神经的传入纤维中的神经活动。

59.根据权利要求55-58中任一项所用的支气管扩张剂,其中所述信号选择性刺激被施加所述信号的神经的传入A纤维中的神经活动。

60.根据权利要求55-59中任一项所用的支气管扩张剂,其中将所述信号施加至颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支。

61.根据权利要求55-60中任一项所用的支气管扩张剂,其中所述信号是电信号,且当所述信号由神经调节设备施加时,所述一个或多个经配置以施加所述信号的换能器是电极。

62.根据权利要求61所用的支气管扩张剂,其中所述电信号包括具有1 Hz - 1 kHz、任选地1-500 Hz、任选地1-200 Hz、任选地50-150 Hz、任选地100 Hz的范围内的频率的直流电(DC)波形。

63.根据权利要求61-62中任一项所用的支气管扩张剂,其中所述电信号包括一个或多个DC波形,所述DC波形具有0.005-0.1 ms、任选地0.01-0.05、任选地0.01-0.04 ms、任选地0.01-0.03 ms、任选地0.01-0.02 ms、任选地0.01ms、0.02ms或0.04ms的脉冲持续时间。

64.根据权利要求61-63中任一项所用的支气管扩张剂,其中所述电信号具有1-8000 μ A、任选地1-6000 μ A、任选地1-4000 μ A、任选地10-4000 μ A、任选地10-3000 μ A、任选地10-2000 μ A、任选地20-1000 μ A、任选地20-500 μ A、任选地50-250 μ A的电流。

65.根据任一前述权利要求的装置、方法或所用的支气管扩张剂,其中所述患者是哺乳动物患者,任选地人类患者。

66.用于治疗患者中的支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的神经调节电波形,其中所述波形是具有1-1000 Hz的频率的直流电(DC)波形,使得当施加至患者的迷走神经时,所述波形刺激神经中的神经信号传导,任选地选择性刺激神经的传入纤维中的神经活动,更优选地选择性刺激传入A纤维中的神经活动。

67.神经调节设备用于通过刺激患者的迷走神经中的神经活动、任选地选择性刺激迷

走神经的传入神经中的神经活动、任选地选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动来治疗支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的用途。

68. 用于治疗患者中的支气管收缩的支气管扩张剂,所述患者植入了根据权利要求1-19中任一项所述的装置。

69. 神经调节系统,所述系统包括多个根据权利要求1-19中任一项所述的装置。

神经调节设备

[0001] 空气通入肺部经由传导气道而发生,所述气道的口径不是恒定的,但可以通过位于传导气道壁中的气道平滑肌(ASM)的张力的变化来调节。张力的程度主要在释放乙酰胆碱以引起收缩的副交感神经的控制下。在静息条件下存在一定程度的张力,使得阻断乙酰胆碱对气道平滑肌的相互作用的药物引起肌肉松弛,并因此增加气道的口径,导致较低的气流阻力。这种支气管扩张在具有气道疾病诸如哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)的患者中是有益的。

[0002] 小分子“支气管扩张剂”通过充当交感神经递质的激动剂(例如儿茶酚胺类诸如去甲肾上腺素和肾上腺素),或通过充当副交感神经递质的拮抗剂,而逆转气道平滑肌的收缩。例如, β -肾上腺素受体激动剂(例如沙丁胺醇)通过激活气道平滑肌中的 β_2 肾上腺素受体而充当支气管扩张剂,所述 β_2 肾上腺素受体当被激活时引起气道平滑肌的松弛。抗毒蕈碱的支气管扩张剂(也称为抗胆碱能药)通过阻断气道平滑肌中的毒蕈碱受体而发挥作用,否则当经由乙酰胆碱介导的副交感神经信号传导激活时,所述毒蕈碱受体引起支气管收缩。

[0003] 改变支气管扩张和支气管收缩信号传导之间的平衡已经形成了特征在于支气管收缩的多种疾病(例如哮喘和COPD)的治疗的基础。在20世纪初,去神经支配,即切断支配肺的神经,被研究为这些疾病的治疗方法。然而,此类方法是粗糙的并且导致显著的副作用,这可能是由于除了肺和呼吸之外,迷走神经控制许多器官和身体功能。通过破坏性过程诸如神经的部分或全部切除来影响神经信号传导的平衡的现代尝试可以具有类似的缺点。

[0004] 支配气道的副交感神经的活动水平可以通过迷走神经中携带的感觉神经的三个不同子集的输入来增加或减少,所述迷走神经的感觉末端位于传导气道和肺中(Coleridge HM, Coleridge JC. *Annu Rev Physiol.* 1994;56:69-91,其通过引用并入本文)。其激活与副交感神经的活动增加相关的两种感觉神经亚型可以被刺激物选择性激活,并且被称为快速适应感受器(RAR)和C纤维。RAR和/或C纤维激活与支气管收缩相关。相反,缓慢适应感受器(SAR)不是由刺激物激活,但在肺膨胀期间通过呼吸道的拉伸激活。公认的是,来自伴随吸气的SAR的活动的增加通过终止吸气和促进呼气来对呼吸产生吸气抑制影响。这被称为Hering-Breuer反射。该反射存在于清醒和麻醉的动物中,并且可以在人类婴儿中得到证明(Hassan A, Gossage J, Ingram D, Lee S, Milner AD. *J Appl Physiol.* 2001;90:763-769,其通过引用并入本文);然而,其在调节成年人的呼吸中不起作用,尽管存在明显的SAR活动的证据(Guz A, Trenchard DW. *J Physiol.* 1971 Mar;213(2):329-43,其通过引用并入本文)。肺伸展也与支气管扩张相关,并且由负责Hering-Breuer反射的SAR介导(Widdicombe JG, Nadel JA. *J Appl Physiol.* 1963 Jul;18:681-6,其通过引用并入本文)。不同于Hering Breuer反射,肺拉伸诱导的支气管扩张存在于健康人体中,但在肺部疾病诸如哮喘(Kapsali T, Permutt S, Laube B, Scichilone N, Togias A. *J Appl Physiol* (2000).;89(2):711-20,其通过引用并入本文)和COPD(Scichilone N, La Sala A, Bellia M, Fallano K, Togias A, Brown RH, Midiri M, Bellia V. *J Appl Physiol* (2008).;105(3):832-8,其通过引用并入本文)中大大减少,表明通过增加SAR相

关的活动来恢复这种反射性支气管扩张可以具有临床益处。

[0005] 与肺C纤维和RAR形成鲜明对比,不知道SAR对化学或药理学刺激具有选择性敏感性。SAR相关的纤维的电生理特性也不同于RAR相关的纤维和C纤维;具体而言,SAR倾向于起因于传导速度比C纤维快得多的迷走神经纤维,并且作为一个群体,倾向于比RAR更快传导,尽管SAR传导速度范围的下限和RAR传导速度的较快上限之间存在重叠。最快的SAR和大多数RAR和C纤维之间的传导速度的该差异是重要的。所有这三种传入神经亚型都在迷走神经中传播;然而,SAR相关的纤维是其中最快的传导纤维。

[0006] US2015/0202437描述了电信号引起喉神经中的“耗尽阻断”的用途。根据US2015/0202437,通过提高突触前神经中的动作电位的数量来诱导“耗尽阻断”,从而使得神经不再能有效地向突触后膜传导信号。因此电信号的功能效应是有效的神经活动的抑制(阻断)。

发明内容

[0007] 本发明提供了与基于去神经、切除或神经活动的阻断的技术相比,可以通过刺激神经活动来预防或改善支气管收缩的设备和方法。根据本发明的方法和设备可以响应地或根据需要起作用,可以保留神经元结构和功能,并且将与最小的附属副作用相关。具体而言,本发明提供了将信号递送至迷走神经、例如颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支以刺激迷走神经中的神经活动的设备和方法。

[0008] 本发明的设备和方法的一个特别的优点是施加至迷走神经的信号能够优先于迷走神经传出纤维,选择性刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动。传出迷走神经纤维的不希望的交叉刺激可能导致不希望的下游副作用。因此,选择性刺激在允许诱导预期治疗效果、但减少可以由传出纤维的交叉刺激引起的不希望的副作用的方面是有利的。

[0009] 本发明的设备和方法的一个进一步优点是施加至迷走神经的信号能够优先于A δ 和C纤维,选择性刺激迷走神经的A纤维中的神经活动。如图1中所示,迷走神经的复合动作电位包括三种波:第一种波表示A纤维携带的动作电位分量。A纤维具有较高的传导速度,因为它们相对粗并且有髓鞘。第二种波表示A δ 纤维携带的动作电位分量。A δ 纤维是有髓鞘的,但因为A δ 纤维较细,所以与A纤维相比具有较低的传导速度。第三种波表示C纤维携带的动作电位分量。C纤维具有比A δ 纤维更低的传导速度,因为它们很细并且没有髓鞘(Carr MJ和Undem BJ, *Respirology* (2003);8, 291-301, 其通过引用以其整体并入本文)。如上所讨论,SAR相关的信号传导主要与高传导速度纤维(主要是A纤维神经活动)相关,并且RAR相关的纤维具有较低的传导速度(主要是A δ 纤维神经活动)。

[0010] 通过刺激迷走神经传入纤维、特别是A纤维中的神经活动,本发明能够减少支气管收缩(参见实施例)。不希望受理论束缚,假设这种效应是由于肺缓慢激活感受器(SAR)相关的信号传导的增加。假设通过刺激传入迷走神经活动、特别是在迷走神经传入A纤维中,本发明增加SAR相关的信号传导,导致气道平滑肌(ASM)的松弛,由此减轻或预防支气管收缩。优先于传出纤维的传入纤维的选择性刺激具有减少不希望的促收缩传出信号传导和下游副作用的优点。优先于传入A δ 纤维,选择性刺激传入A纤维是进一步有利的,因为选择性刺激传导速度较高的纤维减少或避免了与支气管收缩相关的RAR相关传入信号传导的任何贡献。因此,相比于传入A纤维中的活动,降低A δ 纤维中的神经活动的任何增加将进一步增加SAR相关的支气管扩张效应。

[0011] 因此,在第一个方面,本发明提供了用于刺激患者的迷走神经中的神经活动的装置,所述装置包括一个或多个换能器,其各自经配置以向患者的所述迷走神经施加信号;和与所述一个或多个换能器耦合的控制器,所述控制器控制待通过所述一个或多个换能器中的每一个施加的信号,使得所述信号刺激所述神经的神经活动,以在所述受患者中产生生理应答。在某些实施方案中,所述信号选择性刺激被施加信号的神经的传入纤维中的神经活动,任选地选择性刺激神经的传入A纤维中的神经活动。

[0012] 在第二个方面,本发明提供了治疗患者中的支气管收缩、任选地COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的方法,其包括:(i) 在患者中植入根据第一方面的装置;(ii) 将所述装置的至少一个换能器定位为与患者的迷走神经信号传导接触;和(iii) 激活所述装置。

[0013] 在第三个方面,本发明提供了治疗患者中的支气管收缩、任选地COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的方法,所述方法包括将信号施加至所述患者的迷走神经以刺激患者中的所述神经中的神经活动。在某些实施方案中,所述信号选择性刺激被施加信号的神经的传入纤维中的神经活动,任选地选择性刺激神经的传入A纤维中的神经活动。

[0014] 在第四个方面,本发明提供了用于治疗患者中的支气管收缩的方法中的支气管扩张剂,其中所述方法包括:(i) 将信号施加至所述患者的迷走神经以刺激所述迷走神经中的神经活动;和(ii) 将所述支气管扩张剂施用于患者。在某些实施方案中,所述支气管扩张剂是抗胆碱能化合物或 β -肾上腺素受体激动剂。在某些实施方案中,所述信号选择性刺激被施加信号的神经的传入纤维中的神经活动,任选地选择性刺激神经的传入A纤维中的神经活动。

[0015] 在第五个方面,本发明提供了用于治疗患者中的支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的神经调节电波形,其中所述波形是具有1-1000 Hz的频率的直流电(DC)波形,使得当施加至患者的迷走神经时,所述波形刺激神经中的神经信号传导,任选地选择性刺激神经的传入纤维中的神经活动,更优选地选择性刺激传入A纤维中的神经活动。

[0016] 在第六个方面,本发明提供了神经调节设备用于通过刺激患者的迷走神经中的神经活动、任选地选择性刺激迷走神经的传入神经中的神经活动、任选地选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动,来治疗患者中的支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的用途。

[0017] 在第七个方面,本发明提供了用于治疗患者中的支气管收缩的支气管扩张剂,所述患者植入了根据第一个方面的装置。

[0018] 在第八个方面,本发明提供神经调节系统,所述系统包括多个根据第一个方面的装置。在这种系统中,每个装置可以被布置为与至少一个其他装置、任选地系统中的所有装置通信。在某些实施方案中,布置所述系统,使得在使用中,所述装置被定位为双向调节患者的迷走神经的传入纤维的神经活动。

[0019] 在本发明的所有方面的优选实施方案中,所述患者是人。

[0020] 详述

附图

图1:Sprague Dawley大鼠左侧迷走神经的示例性复合动作电位(CAP)迹线。用300 μ m袖套(cuff) (CorTec)进行刺激,浴温热至35 $^{\circ}$ C,阴极和初始记录电极之间的导电距离为近似20 mm。标记了A、A δ 以及C1和C2波。

[0021] 图2:显示可以如何使根据本发明的装置、设备和方法生效的示意图。

[0022] 图3:Sprague Dawley大鼠左侧迷走神经的强度/持续时间图, $n = 3$ 。用300 μm 袖套(CorTec)进行刺激,浴温热至35 $^{\circ}\text{C}$ 。A) 完全标度。B) 减小的标度。C) 对数坐标/横坐标标度。A纤维(圆形),A δ 纤维(正方形),C纤维(三角形)。

[0023] 图4:Sprague Dawley大鼠左侧迷走神经A纤维(圆形)和A δ 纤维(正方形)的对数电流应答曲线,其中脉冲持续时间为A) 0.01 msec和B) 0.02 msec, $n=5$ 。用300 μm 袖套(CorTec)进行刺激,浴温热至35 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0024] 图5:Sprague Dawley大鼠右侧迷走神经A纤维(圆形)、A δ 纤维(正方形)、C纤维(菱形)和传出副交感神经收缩(三角形,100Hz/0.8Hz,350msec行列)的配对的对数电流应答曲线,其中脉冲持续时间为A) 0.01 msec和B) 0.02 msec, $n=3$ 。用300 μm 袖套(CorTec)进行刺激,浴在35 $^{\circ}\text{C}$ 灌注。

[0025] 图6:显示(A) 总肺体积(V_T , ml)和(B) 气流(ml/sec)的变化的代表性迹线。垂直线指示确定EF₅₀的呼气中期点。

[0026] 图7:A:说明响应于大鼠中的右侧迷走神经的电刺激的呼气中期流量(EF50)的变化的代表性实验记录。条表示应用100 Hz的频率的具有0.01 ms脉冲宽度的60 μA 电刺激;B:说明响应于大鼠中的右侧迷走神经的电刺激的呼气时间(T_E)的变化的代表性实验记录。条表示应用100 Hz的频率的具有0.01 ms脉冲宽度的60 μA 电刺激。

[0027] 图8:显示刺激频率对引发大鼠中的 T_E 的50%变化的电流剂量的影响的组数据。对右侧颈部迷走神经进行刺激(0.01 ms脉冲宽度,电流幅度80–480 μA)。数据是平均值 $\pm$ SEM, $n = 3$ 。

[0028] 图9:A:显示右侧迷走神经的电刺激与基线相比增加呼气中期流量(EF50)的组数据;B:显示右侧迷走神经的电刺激与基线相比增加呼气时间(T_E)的组数据。数据是平均值 $\pm$ SD。使用配对 t -检验进行统计学比较。*, $P < 0.05$; $n = 6$)。

[0029] 图10:说明较高刺激强度对潮气容积的影响的实验记录。注意,引发11次增强的呼吸(叹气)。在与图7中相同的大鼠中进行记录。条表示应用100 Hz的频率的具有0.01 ms脉冲宽度的90 μA 电刺激。

[0030] 图11:使用短脉冲宽度电脉冲刺激颈部迷走神经引起与阿托品相当的气管松弛。A:说明双侧迷走神经刺激对气道尺寸的影响的急性狗(24.8公斤)制备物中的代表性迹线,其使用植入胸腔外气管肌肉的声纳微测量晶体测量。注意,指示晶体对之间的增加的距离的最初的瞬时向上偏转,其表明气管肌的松弛。条指示电刺激的持续时间(0.01 ms脉冲宽度,20 Hz,8 mA)。B:说明阿托品对气管肌肉松弛的影响的相同狗制备物中的代表性迹线。箭头指示用阿托品(300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.)预填充的导管的盐水冲洗。

[0031] 如本文所使用的术语被给予如技术人员所理解的本领域中其常规定义,除非下文另有定义。在任何不一致或疑问的情况下,应当以如本文提供的定义优先。

[0032] 如本文所使用,信号的施加可以等同于以合适形式转移能量以实现信号的预期效果。也就是说,向一个或多个神经施加信号可以等同于向(或从)神经转移能量以实现预期效果。例如,转移的能量可以是电能,机械能(包括声能,诸如超声波),电磁能(例如光能),磁能或热能。应当注意,如本文所使用的信号的施加不包括药物干预。

[0033] 如本文所使用,“换能器”用于意指向神经或从施加信号的任何元件,例如电极、二

极管、珀耳帖元件或超声换能器。

[0034] 如本文所使用,“非破坏性信号”是如上所定义的信号,当施加时,其不会不可逆地损伤潜在的神经信号传导能力。也就是说,即使该传导实际上由于非破坏性信号的施加而被抑制或阻断,当信号的施加停止时,非破坏性信号的施加维持一个或多个神经(或其纤维)引导动作电位的能力。至少部分神经的切除和烧灼是破坏性信号的实例。

[0035] 如本文所使用,神经的“神经活动”用于意指神经的信号传导活动,例如神经中的动作电位的幅度、频率和/或模式。

[0036] 如本文所使用,神经活动的调节用于意指神经的信号传导活动从基线神经活动(也就是说,在任何干预之前患者中神经的信号传导活动)改变。与基线活动相比,此调节可增加、抑制(例如阻断)或以其他方式改变神经活动。

[0037] 在神经活动的调节是神经活动的调节的情况下,这可能是整个神经的总信号传导活动的增加,或者与神经的神经纤维的子集中的基线神经活动相比,神经的该部分中的总信号传导活动增加。为了避免疑问,如本文所使用的神经活动的刺激用于意指导致信号传导活动的功能性增加的功能性刺激。也就是说,受刺激神经中的信号传导活动的增加能够有效地传递至突触连接的细胞(例如神经),导致突触连接的细胞的活动相应增加。如本文所使用的神经活动的刺激不旨在包括旨在抑制(例如阻断)有效突触信号传导的神经活动的调节,甚至当抑制性调节是动作电位频率增加至超正常水平的结果时。

[0038] 因此注意到,在本说明书的语言中,US2015/0202437没有描述导致支气管扩张的迷走神经的刺激。

[0039] 神经活动的调节也可以是动作电位模式的改变。应当理解,可以调节动作电位模式,而不一定改变整体频率或幅度。例如,神经活动的调节可以使得动作电位模式被改变为更紧密地类似于健康状态而不是疾病状态。

[0040] 神经活动的调节可以包括以各种其他方式改变神经活动,例如根据特定模式等等增加或抑制神经活动的具体部分和/或刺激新活动要素,例如特别是时间间隔,特别是频带。此神经活动的改变可例如表现为相对于基线活动的增加和/或减少。

[0041] 神经活动的调节可以对某些神经纤维具有选择性。如本文所使用,“选择性调节”,例如“选择性刺激”用于意指与其他类别的神经纤维相比,所述信号优先增加目标类别的神经纤维中的神经活动。这种选择性调节的特征在于与显示神经活动的调节的其他类型的神经纤维的比例相比,显示神经活动的调节的目标神经纤维的比例增加。例如,与传出神经纤维相比,传入神经纤维的选择性刺激将导致比传出神经纤维更大比例的传入神经纤维中的神经活动增加。基本上选择性刺激的特征在于,当神经活动在不超过10%的非目标神经纤维中增加时,神经活动在至少70%的目标神经纤维中增加。

[0042] 神经活动的调节可以是暂时的。如本文所使用,“暂时的”用于意指调节的神经活动(无论其为神经活动相比于基线活动的增加、抑制、阻断或其他调节,或模式的变化)不是持久的。也就是说,停止信号后的神经活动与施加信号前(即在调节前)的神经活动基本上相同。

[0043] 神经活动的调节可以是持续的。如本文所使用,“持续的”用于意指调节的神经活动(无论其为神经活动相比于基线活动的增加、抑制、阻断或其他调节,或模式的变化)具有延长的效果。也就是说,在信号停止后,神经中的神经活动保持与当施加信号时基本上相同

– 即调节期间和之后的神经活动是基本上相同的。

[0044] 神经活动的调节可以是校正的。如本文所使用,“校正的”用于意指调节的神经活动(无论其为神经活动相比于基线活动的增加、抑制、阻断或其他调节,或模式的变化)朝向健康个体中的神经活动的模式改变神经活动。也就是说,在停止信号后,神经中的神经活动与调节前相比更紧密地类似于健康受试者中观察到的神经中的动作电位模式,优选地基本上完全类似于在健康受试者中观察到的神经中的动作电位模式。

[0045] 由信号引起的此校正调节可以是如本文所定义的任何调节。例如,信号的施加可导致对神经活动的阻断,并且在信号停止后,神经中的动作电位模式类似于在健康受试者中观察到的动作电位模式。通过进一步实例的方式,信号的施加可以导致调节,使得神经活动类似于在健康受试者中观察到的动作电位模式,并且在信号停止后,神经中的动作电位模式类似于在健康个体中观察到的动作电位模式。

[0046] 如本文所使用,“迷走神经”用于意指最终来源于第十颅神经(CN X)及其分支的神经或神经纤维。迷走神经可以是迷走神经分支,例如颈部迷走神经或肺部迷走神经。如技术人员所知,迷走神经具有左侧和右侧组分。因此,除非另有说明,否则“迷走神经”可以是指左侧或右侧迷走神经。

[0047] 如本文所使用,迷走神经的“A纤维”、“A δ 纤维”和“C纤维”用于指代携带复合动作电位的三种波中的每一种的那些纤维类别,如Carr MJ和Undem BJ, *Respirology* (2003); 8, 291-301中所定义,其通过引用以其整体并入本文,并且特别是参考A纤维(也称为A β 纤维)、A δ 纤维和C纤维的定义。A纤维是携带第一复合动作电位波的那些,A δ 纤维是携带第二复合动作电位波的那些,C纤维是携带第三复合动作电位波的那些(图1)。复合混合神经中的复合动作电位的相对传导速度从A纤维至A δ 纤维至C纤维降低。通常,C纤维是细的无髓鞘的纤维,A δ 纤维是细的有髓鞘的纤维,且A纤维是较粗的有髓鞘的纤维。

[0048] 如本文所使用,支气管收缩和支气管痉挛可互换使用,是指气道平滑肌(ASM)的异常收缩。技术人员将理解,在健康的个体中存在持续背景水平的ASM收缩。ASM的异常收缩是水平超过该背景水平的收缩。支气管收缩可以是急性的或慢性的,暂时的或持久的。气道平滑肌(ASM)的异常收缩可以特征在于例如呼吸短促或气喘。气道平滑肌(ASM)的异常收缩的原因包括(但不限于)肺部炎症、肺部感染、应激、感觉刺激和过敏原。支气管收缩是慢性阻塞性肺病(COPD)和哮喘两者的症状之一。

[0049] 如本文所使用,健康个体的迷走神经中的神经活动是由未经历支气管收缩的患者表现出的神经活动。

[0050] 如本文所使用,“可测量的生理参数的改善”用于意指对于任何给定的生理参数,改善是患者中该参数的值朝向该值的正常值或正常范围(即朝向健康个体中的预期值)的变化。

[0051] 例如,在患有支气管收缩的患者中,可测量参数的改善可以是:副交感神经张力的降低、气道平滑肌张力的减少、血氧饱和度的增加、血液二氧化碳浓度的降低、呼气中期潮气流量的增加、呼吸速率的降低、总肺容量的增加、用力呼气体积的增加。

[0052] 所述生理参数可以包括患者的神经中的动作电位或动作电位模式。这种参数的改善特征在于与干预前相比更密切类似于健康个体所表现出的神经中的动作电位或动作电位模式。

[0053] 如本文所使用,如果参数没有由于调节而从该受试者或患者当没有进行干预时表现出的该参数的平均值改变(即,其没有偏离该参数的基线值),则生理参数不受神经活动的调节的影响。

[0054] 技术人员将理解,个体中任何神经活动或生理参数的基线不需要是固定或特定的值,而是可以在正常范围内波动,或者可以是具有相关误差和置信区间的平均值。用于确定基线值的合适方法对于技术人员是众所周知的。

[0055] 如本文所使用,当确定在检测时由患者表现出的该参数的值时,在患者中检测出可测量的生理参数。检测器是能够做出此确定的任何元件。

[0056] 如本文所使用,如果支气管扩张剂治疗(例如抗胆碱能或 β -肾上腺素受体激动剂治疗)没有有效控制患者的支气管收缩症状,则患者是支气管扩张剂治疗难治的。这种难治性性质可以是急性的(例如在严重哮喘发作期间)或慢性的(例如长期无应答者)。

[0057] 生理参数的“预定阈值”是该参数的值,其中在施加干预之前必须由受试者或患者表现出该值或更高。对于任何给定参数,阈值可以是指示即将发生或正在进行的支气管痉挛的值。此类预定阈值的实例包括大于阈值副交感神经张力或大于健康个体中的副交感神经张力的副交感神经张力(神经、血流动力学(例如心率、血压、心率变异性)或循环血浆/尿生物标志物);大于阈值ASM张力或大于健康个体中的ASM张力的ASM张力;低于健康个体的特征性血氧饱和度的血氧饱和度;大于健康个体的特征性血液二氧化碳浓度的血液二氧化碳浓度;低于健康个体的特征性呼气中期流量的呼气中期流量;低于健康个体的特征性总肺容量的总肺容量;低于健康个体的特征性用力呼气体积的用力呼气体积。技术人员可以简单地确定任何给定参数的适当值。

[0058] 如果患者表现出的值超过阈值(也就是说,表现出的值比预定阈值更偏离该参数的正常或健康值),则超过给定生理参数的此阈值。

[0059] 如本文所使用的支气管收缩的治疗可以是预防性或治疗性的。预防性治疗的特征可在于患者表现出比治疗前频率较低或严重性较低的支气管收缩的发作。治疗性治疗的特征可在于正在进行的支气管痉挛的改善。例如,当患者正在经历支气管收缩时,应用治疗性治疗,并导致支气管收缩的至少部分缓解、优选支气管收缩的完全缓解(即恢复至健康表型)。如本文所使用的COPD的治疗和哮喘的治疗的特征至少在于与所述病况相关的支气管收缩的治疗。

[0060] 如本文所使用的“神经调节设备(neuromodulation device)”或“神经调节装置(neuromodulation apparatus)”是经配置以调节神经的神经活动的设备。“设备”或“装置”在本文可互换使用。如本文所述的神经调节设备包括能够有效地向神经施加信号的至少一个换能器。在其中神经调节设备至少部分地植入患者的那些实施方案中,构建待植入患者的设备的元件,使得它们适于此植入。此类合适的构建对于技术人员是众所周知的。实际上,各种完全可植入的神经调节设备是目前可得的,如临床开发用于治疗类风湿性关节炎的SetPoint Medical的迷走神经刺激器(*Arthritis & Rheumatism*, Volume 64, No. 10 (增刊), 第S195页 (Abstract No. 451), October 2012. “Pilot Study of Stimulation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway with an Implantable Vagus Nerve Stimulation Device in Patients with Rheumatoid Arthritis”, Frieda A. Koopman 等人),和INTERSTIM™ 设备(Medtronic, Inc.),其为用于膀胱过动症治疗中的骶神经调节

的完全可植入设备。

[0061] 如本文所使用,“植入”用于意指至少部分定位在患者的体内。部分植入意味着仅植入设备的一部分 – 即仅设备的一部分定位在患者的体内,且该设备的其他元件在患者的体外。“完全植入的”是指整个设备定位于患者体内。为了避免疑问,“完全植入的”设备并不排除独立于设备、但实际上对其发挥功能有用的额外元件(例如,远程无线充电单元或远程无线手动超驰单元),其独立形成且在患者的体外。

[0062] 如本文所示,已经鉴定,可以通过刺激迷走神经(也就是说,最终来源于第十颅神经(CN X)及其分支的神经或神经纤维)中的神经活动,来缓解和/或预防支气管收缩诸如COPD相关和哮喘相关的支气管收缩。本文进一步证明,对于任何给定的脉冲持续时间,可以基于电信号的电流,选择性刺激不同的迷走神经纤维类别。传入神经纤维可以优先于传出神经纤维而被选择性刺激,因为传入纤维具有较低的刺激阈值。类似地,在传入纤维中,A纤维可以优先于A δ 纤维和C纤维而被选择性刺激,因为A纤维具有比A δ 和C纤维更低的刺激阈值(参见实施例和图3)。应理解的是,由于神经大小的固有变化以及换能器的相对定位,实现预期的传入迷走神经纤维或迷走神经A纤维的选择性刺激所需的精确信号参数(例如,电流/电压)将因患者而变化。然而,鉴于本文呈现的信息,技术人员将能够选择适当的信号参数(例如电流/电压)以实现预期的选择性刺激。例如,技术人员知道适合于监测由神经刺激诱导的神经活动概况的方法。通过进一步实例,实现选择性传入纤维刺激的参数将通过受试者表现出的支气管扩张(例如通过其EF50的增加和/或呼气时间的增加)来指示。传入A纤维优先于A δ 纤维的选择性刺激可以通过更有效的支气管扩张和/或RAR活动相关的增强呼吸的不存在来进一步指示。

[0063] 本文进一步证明,为了选择性刺激的目的,传入A纤维与A δ 和C神经纤维的差异在低脉冲持续时间处被增强。具体而言,A纤维的刺激阈值和A δ 神经纤维的刺激阈值之间的绝对差异(其在所有脉冲持续时间观察到)在小于或等于0.06ms的脉冲持续时间处变宽(参见图3)。脉冲持续时间越短,A纤维的刺激阈值相比于A δ 纤维的刺激阈值之间的距离的变宽越明显,其中在0.01ms处观察到的最宽间隙(图3)。当将神经调节设备安装至患者时,这种刺激阈值之间的变宽的间隙允许更容易地调整信号参数以获得期望的选择性刺激。例如,在较低的脉冲持续时间下,能够由所述设备精确施加的电流的分辨率并不需要那么高,以实现差异和选择性刺激。

[0064] 令人惊讶地,刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动以治疗所述支气管收缩是特别有利的。这样做限制了对受迷走神经控制的其他身体系统的不需要的副作用的可能性。在本文中进一步鉴定,优先于A δ 和C纤维,选择性刺激迷走神经的传入A纤维是更有利的,因为该选择性刺激避免RAR相关信号传导的交叉刺激。通过靶向传入A纤维,其因此旨在进一步限制与神经调节相关的副作用和交叉反应性,以及实现更有效的支气管收缩的治疗。

[0065] 因此刺激迷走神经中的神经活动的神经调节设备将为支气管收缩、例如COPD或哮喘相关的支气管收缩提供有效的治疗。

[0066] 这种设备可以与支气管扩张剂、例如抗胆碱能药(例如阿托品、安非他酮)或 β_2 -受体激动剂(例如沙丁胺醇)有利地结合使用。例如,长期服用支气管扩张剂以治疗正在进行的哮喘或COPD的患者可以使用根据本发明的设备和方法。通过使用本发明的设备或方法,预期可以减少支气管扩张剂的施用量和/或频率,从而改善患者依从性。

[0067] 支气管扩张剂难治或不能施用支气管扩张剂的患者也可以有利地使用根据本发明的设备和方法。这样的患者组的实例是难治性或脆性哮喘患者。这种经历严重哮喘发作的患者往往对吸入性支气管扩张剂响应不足。根据本发明的设备和方法可以用于这种难治性患者中以补充、增强或替代药物疗法。

[0068] 因此,根据本发明的第一个方面,提供了用于刺激患者的迷走神经中的神经活动的装置,所述装置包括一个或多个换能器,其各自经配置以向患者的所述迷走神经施加信号;和与所述一个或多个换能器耦合的控制器,所述控制器控制待通过所述一个或多个换能器中的每一个施加的信号,使得所述信号刺激所述神经的神经活动,以在所述受患者中产生生理应答。

[0069] 在某些实施方案中,通过一个或多个换能器施加的信号是非破坏性信号。

[0070] 在某些此类实施方案中,通过一个或多个换能器施加的信号是电信号、光信号、超声信号或热信号。在其中所述装置具有至少两个换能器的那些实施方案中,每个换能器经配置以施加的信号独立地选自电信号、光信号、超声信号和热信号。也就是说,每个换能器可以经配置以施加不同的信号。或者,在某些实施方案中,每个换能器经配置以施加相同的信号。

[0071] 在某些实施方案中,所述一个或多个换能器中的每一个可以由以下构成:一个或多个电极,一个或多个光子源,一个或多个超声换能器,一个或多个热源,或一个或多个其他类型的换能器,其被布置为使信号生效。

[0072] 在某些实施方案中,通过一个或多个换能器施加的一个或多个信号是电信号,例如电压或电流。在此类实施方案中,经配置以施加电信号的一个或多个换能器是电极,例如线电极或袖套(cuff)电极。在某些此类实施方案中,施加的信号包括直流电(DC)波形,诸如电荷平衡的直流电波形,或交流电(AC)波形,或DC和AC波形两者。在某些实施方案中,所述信号包括亚千赫兹频率的DC波形。

[0073] 在某些实施方案中,DC波形或AC波形可以是正方形、正弦、三角形或复合波形。或者DC波形可以是恒定幅度波形。在某些实施方案中,所述电信号是不同电压的DC正方形波形。

[0074] 在其中所述信号是电信号的某些实施方案中,所述电信号具有0.005-0.1 ms、任选地0.01-0.06 ms、任选地0.01-0.05 ms、任选地0.01-0.04 ms的脉冲持续时间。在某些优选实施方案中,所述信号具有0.01-0.03 ms、更优选0.01-0.02 ms的脉冲持续时间。

[0075] 在其中所述信号是电信号的某些实施方案中,所述信号具有小于或等于0.1ms、任选地小于或等于0.06ms、任选地小于或等于0.05ms、任选地小于或等于0.04ms、任选地小于或等于0.03ms、任选地小于或等于0.02ms、任选地小于或等于0.01ms的脉冲持续时间。在某些优选实施方案中,所述信号具有0.01 ms或0.02 ms或0.04 ms的脉冲持续时间。

[0076] 在某些实施方案中,所述信号包括100 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01 ms,或100 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.02 ms。在某些其他实施方案中,所述信号包括至少200 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。在某些实施方案中,所述信号包括50-500 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。在某些实施方案中,所述信号包括20和200 Hz之间的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。

[0077] 在其中所述信号包括一个或多个DC波形的某些优选实施方案中,每个DC波形独立

地选自具有1 Hz-1 kHz、任选地1-500 Hz、任选地1-200 Hz的范围内的频率的DC波形。在某些优选实施方案中,所述信号包括具有50-150 Hz的频率的DC波形。在某些优选实施方案中,所述信号包括具有100 Hz的频率的DC波形。

[0078] 技术人员将理解,实现预期刺激所必需的施加的电信号的电流幅度将取决于电极的定位和相关的电生理特征(例如阻抗)。确定用于实现给定受试者内的预期刺激的适当电流幅度在技术人员的能力之内。例如,技术人员知道适合于监测由神经刺激诱导的神经活动概况的方法。

[0079] 在某些实施方案中,所述电信号包括具有1-8000 μ A、1-7000 μ A、1-6000 μ A、1-5000 μ A、1-4000 μ A、10-4000 μ A、10-3000 μ A、10-2000 μ A、任选地20-1000 μ A、任选地20-500 μ A、任选地50-250 μ A的电流的DC波形和/或AC波形。在某些实施方案中,所述电信号具有至少10 μ A、至少20 μ A、至少50 μ A、至少60 μ A、至少70 μ A、至少80 μ A、至少90 μ A、至少100 μ A、至少110 μ A、至少150 μ A、至少180 μ A、至少200 μ A、至少220 μ A、至少250 μ A、至少300 μ A、至少400 μ A、至少500 μ A、至少600 μ A、至少700 μ A、至少800 μ A、至少900 μ A、至少1000 μ A、至少1200 μ A、至少1500 μ A、至少2000 μ A、至少3000 μ A、至少4000 μ A、至少5000 μ A、至少6000 μ A、至少7000 μ A、至少8000 μ A的电流。在某些实施方案中,所述电信号包括具有80和480 μ A之间的电流的DC波形和/或AC波形。在某些替代实施方案中,所述电信号包括具有8 mA的电流的DC波形和/或AC波形。

[0080] 在某些此类实施方案中,所有换能器是经配置以施加电信号、任选地相同电信号的电极。

[0081] 在其中通过一个或多个换能器施加的信号是热信号的某些实施方案中,所述信号降低神经的温度(即冷却神经)。在某些替代实施方案中,所述信号提高神经的温度(即加热神经)。在某些实施方案中,所述信号加热和冷却神经。

[0082] 在其中通过一个或多个换能器施加的信号是热信号的那些实施方案中,一个或多个换能器中的至少一个是经配置以施加热信号的换能器。在某些此类实施方案中,所有换能器被配置以施加热信号、任选地相同的热信号。

[0083] 在某些实施方案中,所述一个或多个换能器中的一个或多个包括经配置以施加热信号的珀耳帖元件,任选地,所述一个或多个换能器的全部都包括珀耳帖元件。在某些实施方案中,所述一个或多个换能器中的一个或多个包括经配置以施加热信号的激光二极管,任选地,所述一个或多个换能器的全部都包括经配置以施加热信号的激光二极管。在某些实施方案中,所述一个或多个换能器中的一个或多个包括经配置以施加热信号的电阻元件,任选地,所述一个或多个换能器的全部都包括经配置以施加热信号的电阻元件。

[0084] 在某些实施方案中,通过一个或多个换能器施加的信号是机械信号,任选地超声信号。在某些替代实施方案中,通过一个或多个换能器施加的机械信号是压力信号。

[0085] 在某些实施方案中,通过一个或多个换能器施加的信号是电磁信号,任选地光信号。在某些此类实施方案中,所述一个或多个换能器包括经配置以施加光信号的激光器和/或发光二极管。

[0086] 在某些实施方案中,患者中产生的生理应答是以下中的一种或多种:支气管收缩的缓解或预防,副交感神经张力的降低,交感神经张力的增加,气道平滑肌(ASM)张力的降低,血氧饱和度的增加,血液二氧化碳浓度的降低,呼吸速率的降低,总肺容量的增加,呼气

中期流量的增加,呼气时间的增加,用力呼气体积的增加,以及与干预前相比更密切类似于健康个体表现出的动作电位模式的迷走神经中的动作电位模式。

[0087] 在某些实施方案中,所述装置还包括检测患者中的一种或多种生理参数的检测器元件。此检测器元件可以经配置以检测一种或多种生理参数。也就是说,在此类实施方案中,每个检测器可以检测多于一种生理参数,例如两种、三种、四种或所有检测的生理参数。或者,在此类实施方案中,一个或多个检测器元件中的每一个经配置以检测所检测的一种或多种生理参数的单独参数。

[0088] 在此类某些实施方案中,所述控制器与经配置为检测一种或多种生理参数的检测器元件耦合,并且当检测生理参数达到或超过预定阈值时,其引起一个或多个换能器施加所述信号。

[0089] 在某些实施方案中,所述一种或多种检测的生理参数选自:副交感神经张力、交感神经张力、ASM张力、血氧饱和度、血液二氧化碳浓度、呼气中期流量、呼气时间、呼吸速率、总肺容量和用力呼气体积。

[0090] 在某些实施方案中,一种或多种检测的生理参数包括患者的神经中的动作电位或动作电位模式,其中所述动作电位或动作电位模式与支气管收缩相关。在某些此类实施方案中,所述神经是迷走神经。在某些此类实施方案中,所述神经是颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支。在某些实施方案中,所述动作电位或动作电位模式在迷走神经的传出纤维中、优选在颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支的传出纤维中检测到。或者,在某些实施方案中,所述动作电位或动作电位模式在迷走神经的传入纤维中、优选在颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支的传入纤维中检测到。

[0091] 应当理解,可以平行或连续地检测所示生理参数中的任何两种或更多种。例如,在某些实施方案中,所述控制器与一个或多个检测器耦合,所述检测器经配置以检测患者的颈部迷走神经中的动作电位模式并且还检测血氧饱和度。

[0092] 本发明人已经鉴定,通过刺激迷走神经中的神经活动 - 也就是说通过刺激最终来源于第十颅神经(CN X)及其分支的神经中的神经活动,可以缓解和/或预防支气管收缩。在某些实施方案中,被施加信号的神经是颈部迷走神经或者可替代地肺部迷走神经。

[0093] 令人惊讶地,刺激迷走神经的传入纤维的神经活动以治疗支气管收缩、例如与COPD或哮喘相关的支气管收缩是特别有利的。选择性刺激迷走神经的传入A纤维的神经活动以治疗支气管收缩是进一步有利的。

[0094] 这种迷走神经的刺激,特别是传入纤维(且进一步选择性地,A纤维)的选择性刺激,将限制对由迷走神经控制的其他身体系统的不需要的副作用的可能性。通过靶向这些神经纤维,其因此旨在进一步限制与神经调节相关的副作用和交叉反应性。

[0095] 作为施加信号的结果,神经活动的刺激是被施加信号的一个或多个神经中的神经活动的增加。也就是说,在此类实施方案中,信号的施加导致被施加信号的一个或多个神经的至少一部分(例如一个或多个神经中的特定类别的神经纤维)中的神经活动与神经的该部分中的基线神经活动相比增加。此神经活动的刺激同样可以跨越整个神经,在所述情况下,神经活动将跨越整个一个或多个神经增加。为了避免疑问,如本文所使用的神经活动的刺激用于意指所示一个或多个神经纤维中信号传导活动的功能性增加。

[0096] 因此,在某些实施方案中,所述信号刺激、优选选择性刺激迷走神经的传入纤维中

的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动、优选选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号基本上选择性刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号基本上选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动。

[0097] 在某些实施方案中,将信号施加至患者左侧的指定神经、患者右侧的指定神经或两者。也就是说,在某些实施方案中,单侧或者可替代地双侧施加信号。

[0098] 在某些实施方案中,向一个或多个神经施加信号导致神经活动的调节,其为对一个或多个神经的全部或部分中的动作电位模式的改变。在某些此类实施方案中,调节神经活动,使得一个或多个神经中所得的动作电位模式类似于在健康受试者中观察到的一个或多个神经中的动作电位模式。

[0099] 神经活动的调节可以包括以各种其他方式改变神经活动,例如根据特定模式等等增加或抑制所述活动的具体部分和刺激新活动要素,例如特别是时间间隔,特别是频带。此神经活动的改变可例如表现为相对于基线活动的增加和/或减少。

[0100] 在某些实施方案中,所述控制器引起间歇地施加信号。在某些此类实施方案中,所述控制器引起将信号施加第一时间段,然后停止第二时间段,然后重新施加第三时间段,然后停止第四时间段。在此类实施方案中,第一、第二、第三和第四时段依次地和连续地运行。第一、第二、第三和第四时段的系列总计为一个施加周期。在某些此类实施方案中,可以连续运行多个施加周期,使得同相施加信号,在所述相之间不施加信号。

[0101] 在此类实施方案中,独立地选择第一、第二、第三和第四时间段的持续时间。也就是说,每个时间段的持续时间可以与任何其他时间段相同或不同。在某些此类实施方案中,第一、第二、第三和第四时间段中的每一个的持续时间是5秒(5s)至24小时(24h)、30s至12 h、1分钟(min)至12 h、5 min至8 h、5 min至6 h、10 min至6 h、10 min至4 h、30 min至4 h、1 h至4 h的任何时间。在某些实施方案中,第一、第二、第三和第四时间段中的每一个的持续时间为5s、10s、30s、60s、2 min、5 min、10 min、20 min、30 min、40 min、50 min、60 min、90 min、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、12 h、13 h、14 h、15 h、16 h、17 h、18 h、19 h、20 h、21 h、22 h、23 h、24 h。

[0102] 在其中控制器引起信号间歇地施加的某些实施方案中,将信号每天施加特定的时间量。在某些此类实施方案中,将信号每天施加10 min、20 min、30 min、40 min、50 min、60 min、90 min、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、12 h、13 h、14 h、15 h、16 h、17 h、18 h、19 h、20 h、21 h、22 h、23 h。在某些此类实施方案中,将信号连续地施加特定的时间量。在某些替代的此类实施方案中,可以在一天内不连续地施加信号,条件是施加的总时间合计为指定时间。

[0103] 在其中控制器引起信号间歇地施加的某些实施方案中,仅当患者处于特定生理状态时才施加信号。在某些此类实施方案中,当患者在支气管痉挛的状态中时才施加该信号。

[0104] 在某些此类实施方案中,所述装置进一步包括通信或输入元件,经由所述通信或输入元件,患者或医生可以指示患者的状态(例如他们正在经历支气管痉挛)。在替代实施方案中,所述装置还包括经配置以检测患者的状态的检测器,其中仅当检测器检测到患者处于特定状态时才施加信号。

[0105] 在某些替代实施方案中,所述控制器引起所述信号被持久地施加。也就是说,一旦

开始,所述信号被连续地施加至一个或多个神经。应当理解,在其中信号是一系列脉冲的实施方案中,脉冲之间的间隙并不意味着不连续地施加信号。

[0106] 在所述装置的某些实施方案中,由信号的施加引起的神经活动的调节是暂时的。也就是说,停止信号后,一个或多个神经中的神经活动在1-60秒内、或在1-60分钟内、或在1-24小时、任选地1-12小时、任选地1-6小时、任选地1-4小时、任选地1-2小时内基本上返回至基线神经活动。在某些此类实施方案中,神经活动基本上完全返回至基线神经活动。也就是说,停止信号后的神经活动与施加信号前(即在调节前)的神经活动基本上相同。

[0107] 在某些替代实施方案中,由施加一个或多个信号引起的神经活动的调节基本上是持续的。也就是说,在信号停止后,一个或多个神经中的神经活动保持与当施加信号时基本上相同 - 即调节期间和之后的神经活动是基本上相同的。

[0108] 在某些实施方案中,由施加信号引起的神经活动的调节是部分校正的,优选地基本上校正的。也就是说,在停止信号后,一个或多个神经中的神经活动与调节前相比更紧密地类似于健康受试者中观察到的神经中的动作电位模式,优选地基本上完全类似于在健康受试者中观察到的神经中的动作电位模式。在此类实施方案中,由信号引起的调节可以是如本文所定义的任何调节。例如,信号的施加可导致神经活动的刺激,并且在信号停止后,一个或多个神经中的动作电位模式类似于在健康个体中观察到的动作电位模式。假设此校正效应是正反馈回路的结果 - 也就是说,支气管收缩的潜在原因或对支气管收缩的倾向性(例如作为哮喘或COPD的结果),由于所述设备和所请求保护的方法而得到治疗。

[0109] 在某些实施方案中,所述装置适合于至少部分植入患者中。在某些此类实施方案中,所述装置适合于完全植入患者中。

[0110] 在某些实施方案中,所述装置还包括一个或多个电源元件,例如电池,和/或一个或多个通信元件。

[0111] 在某些实施方案中,所述患者是支气管扩张剂治疗难治的。也就是说,支气管扩张剂治疗本身并不足以完全治疗患者中的支气管收缩。因此,根据本发明的设备对患者的迷走神经中的神经活动的刺激提供了可用作支气管扩张剂疗法的辅助或替代方案的额外的治疗选项。在某些实施方案中,所述患者是患有“难治性哮喘”或脆性哮喘的患者。此类患者是支气管扩张剂疗法难治的,例如当经历严重哮喘发作时。因此预期根据本发明的设备在此类患者中是特别有利的,为支气管扩张剂疗法提供了辅助或替代方案。

[0112] 在第二个方面,本发明提供治疗患者中的支气管收缩、尤其是与COPD或哮喘相关的支气管收缩的方法,所述方法包括植入根据第一个方面的装置,将所述装置的至少一个换能器定位成与所述患者的迷走神经信号传导接触,和激活所述装置。在此类实施方案中,当换能器定位使得可以有效地将信号施加至神经时,所述换能器与神经信号传导接触。当所述装置处于操作状态,使得如控制器所确定施加信号时,所述装置被激活。

[0113] 在某些此类实施方案中,将第一换能器定位成与所述患者的左侧迷走神经信号传导接触以刺激患者中的所述左神经中的神经活动,且将第二换能器定位成与所述患者的右侧迷走神经信号传导接触以刺激患者中的所述右神经中的神经活动。在某些此类实施方案中,第一和第二换能器是根据第一个方面的一个装置的部件。在此类替代实施方案中,第一和第二换能器是根据第一个方面的分开装置的部件。

[0114] 在某些实施方案中,所述一个或多个迷走神经是颈部迷走神经或迷走神经的肺部

分支。在某些实施方案中,所述装置与迷走神经的传入纤维、任选地迷走神经的传入A纤维信号传导接触。

[0115] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括将支气管扩张剂施用于患者。在某些此类实施方案中,所述支气管扩张剂是抗胆碱能化合物(例如阿托品或安非他酮)或 β -肾上腺素受体激动剂(例如沙丁胺醇)。

[0116] 在某些实施方案中,所述患者是支气管扩张剂治疗难治的。也就是说,支气管扩张剂治疗本身并不足以完全治疗患者中的支气管收缩。因此,根据本发明对患者的迷走神经中的神经活动的刺激提供了可用作支气管扩张剂疗法的辅助或替代方案的额外的治疗选项。在某些此类实施方案中,本发明的方法进一步包括将支气管扩张剂施用于患者。在某些此类实施方案中,所述支气管扩张剂是抗胆碱能化合物(例如阿托品或安非他酮)或 β -肾上腺素受体激动剂(例如沙丁胺醇)。在此类实施方案中,预期由于组合效应,本发明的方法是有效的治疗。在某些实施方案中,所述患者是患有“难治性哮喘”或脆性哮喘的患者。此类患者是支气管扩张剂疗法难治的,例如当经历严重哮喘发作时。因此预期根据本发明的方法在此类患者中是特别有利的,为支气管扩张剂疗法提供了辅助或替代方案。

[0117] 将通过参考图2A-2C,进一步理解本发明的所有方面的实现(如上下文所讨论)。

[0118] 图2A-2C显示如何使用一个或多个神经调节设备来实施本发明,所述神经调节设备被植入患者、位于患者上或相对于患者以其他方式配置,以便实施本文所述的各种方法中的任一种。以这种方式,可以使用一种或多种神经调节设备来通过刺激至少一个迷走神经(例如颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支)中的神经活动,任选地选择性刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动,任选地选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动,任选地基本上选择性刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动,任选地基本上选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动,来治疗患者中的支气管收缩,例如与COPD或哮喘相关的支气管收缩。

[0119] 在图2B-2C的每个中,关于左侧和右侧迷走神经中的每一个提供单独的神经调节设备100,尽管本文所讨论,可以关于左侧和右侧迷走神经中的仅一个提供或使用设备。每个此类神经调节设备可以完全或部分地植入患者或以其他方式定位,以便提供相应的一个或多个神经的神经调节。左侧和右神经调节设备100中的每一个可以独立地操作,或者可以彼此通信地操作。

[0120] 图2A还示意性显示植入的神经调节设备100的组件,其中所述设备包括一起分组在单个单元且植入患者中的几个元件、组件或功能。第一个此元件是换能器102,其被显示邻近于患者的迷走神经90。换能器102可以通过控制器元件104操作。所述设备可以包括一个或多个其他元件,诸如通信元件106、检测器元件108、电源元件110等等。

[0121] 每个神经调节设备100可以独立地或响应于一个或多个控制信号来实施所需神经调节(即刺激)。响应于一个或多个检测器元件108的输出和/或响应于使用通信元件接收的来自一个或多个外部源的通信,控制器104可以根据算法提供此控制信号。如本文所讨论,检测器元件可以响应于各种不同的生理参数。

[0122] 图2B说明其中可以不同地分布图2A的装置的一些方式。例如,在图2B中,神经调节设备100包括邻近于迷走神经90植入的换能器102,但其他元件诸如控制器104、通信元件106和电源110被提供在单独的控制单元130中,其也可以被植入患者或被患者携带。然后,

控制单元130经由连接件132控制两个神经调节设备中的换能器,所述连接件132可以例如包括用于将信号和/或电力传递给换能器的电线和/或光纤。

[0123] 在图2B的布置中,一个或多个检测器108与控制单元分开定位,尽管一个或多个此类检测器也可以或替代地位于控制单元130内和/或神经调节设备100中的一个或两个中。检测器可以用于检测患者的一种或多种生理参数,并且控制器元件或控制单元然后引起换能器响应于检测的参数施加信号,例如仅当检测的生理参数满足或超过预定阈值时。可以出于此类目的检测的生理参数包括副交感神经张力、交感神经张力、ASM张力、血氧饱和度、血液二氧化碳浓度、呼气中期流量、呼气时间、呼吸速率、总肺容量和用力呼气体积。类似地,检测的生理参数可以是患者的神经(例如迷走神经、任选地颈部迷走神经、或迷走神经的肺部分支)中的动作电位或动作电位模式,其中所述动作电位或动作电位模式与支气管痉挛相关。

[0124] 当然,其中各个功能元件可以被定位并分组至神经调节装置、控制单元130和别处的各种其他方式是可能的。例如,图2B的一个或多个传感器可用于图2A或2C的布置或其他布置中。

[0125] 图2C说明其中提供未植入患者的图2A或2B的装置的一些功能的一些方式。例如,在图2C中,提供外部电源140,其可以以技术人员熟悉的方式向装置的植入元件提供电力,并且外部控制器150提供控制器104的部分或全部功能,和/或提供装置的控制的其他方面,和/或提供从装置的数据读出,和/或提供数据输入设施152。数据输入设施可以由患者或其他操作者以各种方式使用,例如输入与患者的呼吸状态(例如,如果他们正在经历支气管痉挛,他们的用力呼气体积)相关的数据。

[0126] 每个神经调节设备可以经调整以使用一种或多种物理操作模式,实施所需的神经调节(即刺激,例如选择性刺激),其通常涉及向迷走神经、颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支或其传入纤维施加信号,此信号通常涉及向(或从)所述神经转移能量。如已经讨论,这些模式可以包括使用电信号、光信号、超声或其他机械信号、热信号、磁或电磁信号或能量的一些其他用途来刺激一个或多个神经,从而实施所需调节。此类信号可以是非破坏性信号。为此,图2A中说明的换能器102可以由以下构成:一个或多个电极,一个或多个光子源,一个或多个超声换能器,一个或多个热源,或一个或多个其他类型的换能器,其被布置为使所需神经调节(即神经活动的刺激)生效。优选地,所述设备由一个或多个经配置以施加电信号的电极(例如线电极或袖套电极)构成。

[0127] 神经调节设备或装置可以被布置为通过使用换能器来施加电压或电流(例如直流电(DC)波形,诸如电荷平衡直流电或AC波形,或两者),来刺激迷走神经、颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支、其传入纤维或其A纤维中的神经活动。为了避免疑问,如本文所使用的神经活动的刺激用于意指所示一个或多个神经纤维中信号传导活动的功能性增加。

[0128] 在某些实施方案中,所述DC波形或AC波形可以是正方形、正弦、三角形或复合波形。或者DC波形可以是恒定幅度波形。在某些实施方案中,所述电信号是不同电压的DC正方形波形。

[0129] 在某些实施方案中,所述电信号是具有1 Hz - 1 kHz、任选地1-500 Hz、任选地1-200 Hz、任选地50-150 Hz、任选地100 Hz的范围内的频率的DC波形。

[0130] 在其中所述信号是电信号的某些实施方案中,所述电信号具有0.005-0.1 ms、任

选地0.01-0.06 ms、任选地0.01-0.05 ms、任选地0.01-0.04 ms的脉冲持续时间。在某些优选实施方案中,所述信号具有0.01-0.03 ms、更优选0.01-0.02 ms的脉冲持续时间。

[0131] 在其中所述信号是电信号的某些实施方案中,所述信号具有小于或等于0.1ms、任选地小于或等于0.06ms、任选地小于或等于0.05ms、任选地小于或等于0.04ms、任选地小于或等于0.03ms、任选地小于或等于0.02ms、任选地小于或等于0.01ms的脉冲持续时间。在某些优选实施方案中,所述信号具有0.01 ms或0.02 ms或0.04 ms的脉冲持续时间。

[0132] 在某些优选实施方案中,所述信号包括100 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01 ms,或100 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.02 ms。在某些其他实施方案中,所述信号包括至少200 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。在某些实施方案中,所述信号包括50-500 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。在某些实施方案中,所述信号包括20和200 Hz之间的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。

[0133] 技术人员将理解,实现预期刺激所必需的施加的电信号的电流幅度将取决于电极的定位和相关的电生理特征(例如阻抗)。确定用于实现给定受试者内的预期刺激的适当电流幅度在技术人员的能力之内。例如,技术人员知道适合于监测由神经刺激诱导的神经活动概况的方法。通过进一步实例,实现选择性传入纤维刺激的参数将通过受试者表现出的支气管扩张(例如其EF50的增加和/或呼气时间的增加和/或呼吸速率的降低,以及/或用力呼气体积(FEV)的增加,和/或气管肌肉的松弛)来指示。传入A纤维优先于A δ 纤维的选择性刺激可以通过更有效的支气管扩张和/或RAR活动相关的增强呼吸的不存在来进一步指示。

[0134] 传入A纤维优先于A δ 纤维的选择性刺激可以通过更有效的支气管扩张和/或RAR活动相关的增强呼吸的不存在来进一步指示。

[0135] 在某些实施方案中,所述电信号包括具有1-8000 μ A、1-7000 μ A、1-6000 μ A、1-5000 μ A、1-4000 μ A、10-4000 μ A、10-3000 μ A、10-2000 μ A、任选地20-1000 μ A、任选地20-500 μ A、任选地50-250 μ A的电流的DC波形和/或AC波形。在某些实施方案中,所述电信号具有至少10 μ A、20 μ A、至少50 μ A、至少60 μ A、至少70 μ A、至少80 μ A、至少90 μ A、至少100 μ A、至少110 μ A、至少150 μ A、至少180 μ A、至少200 μ A、至少220 μ A、至少250 μ A、至少300 μ A、至少400 μ A、至少500 μ A、至少600 μ A、至少700 μ A、至少800 μ A、至少900 μ A、至少1000 μ A、至少1200 μ A、至少1500 μ A、至少2000 μ A、至少3000 μ A、至少4000 μ A、至少5000 μ A、至少6000 μ A、至少7000 μ A、至少8000 μ A的电流。在某些实施方案中,所述电信号包括具有80和480 μ A之间的电流的DC波形和/或AC波形。在某些替代实施方案中,所述电信号包括具有8 mA的电流的DC波形和/或AC波形。

[0136] 光遗传学是基因修饰细胞以表达光敏特征(其然后可用光激活以调节细胞功能)的技术。已经开发了许多可用于调节神经放电的不同的光遗传学工具。神经调节的机械形式可以包括使用超声,其可以方便地使用外部而不是植入的超声换能器来实现。其他形式的机械神经调节包括使用压力(例如参见“The effects of compression upon conduction in myelinated axons of the isolated frog sciatic nerve” by Robert Fern和P. J. Harrison Br.j. Anaesth. (1975), 47, 1123,其通过引用并入本文)。

[0137] 上面讨论的技术主要涉及神经元活动的刺激。当需要通过以各种方式抑制或阻断神经活动或以其他方式改变活动的调节时,如本领域技术人员将会理解的,与神经或神经的特定部分邻近或接触(例如与特定神经纤维接触)的电极可用于赋予电信号,以便以各种

方式抑制活动。

[0138] 在第三个方面,本发明提供了治疗患者中的支气管收缩、例如与COPD或哮喘相关的支气管收缩的方法,所述方法包括将信号施加至所述患者的迷走神经的部分或全部以刺激患者中的所述神经中的神经活动。在某些实施方案中,将信号施加至颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支。

[0139] 在某些实施方案中,所述信号刺激、优选选择性刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动、优选选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号基本上选择性刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号基本上选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动。

[0140] 在某些实施方案中,所述信号由包括经配置以施加所述信号的一个或多个换能器的神经调节设备施加。在某些优选实施方案中,所述神经调节设备至少部分植入患者。在某些优选实施方案中,所述神经调节设备完全植入患者。

[0141] 在某些实施方案中,支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的治疗是预防性治疗。也就是说,本发明的方法降低支气管收缩发作的频率。在某些优选的此类实施方案中,所述方法防止支气管收缩的发作。

[0142] 在某些实施方案中,支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的治疗是治疗性治疗。也就是说,本发明的方法至少部分缓解或改善支气管收缩发作的严重程度。在某些此类实施方案中,本发明的方法完全缓解支气管收缩发作 - 即通过使用该方法来停止发作并且患者能够正常呼吸。

[0143] 在某些实施方案中,支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的治疗通过可测量的生理参数的改善来指示,例如副交感神经张力的降低、交感神经张力的增加、气道平滑肌张力的减少、血氧饱和度的增加、血液二氧化碳浓度的降低、呼气中期流量的增加、呼气时间的增加、呼吸速率的降低、总肺容量的增加、用力呼气体积的增加。

[0144] 技术人员将理解用于确定任何给定参数的值的合适方法。

[0145] 在某些实施方案中,通过被施加信号的一个或多个神经中的神经活动的概况的改善来指示病况的治疗。也就是说,通过神经中的神经活动接近健康个体中的神经活动来指示病况的治疗 - 即神经中动作电位模式与干预前相比更密切类似于健康个体所表现出的模式。

[0146] 作为施加信号的结果,神经活动的刺激是被施加信号的一个或多个神经中的神经活动的增加。也就是说,在此类实施方案中,信号的施加导致施加信号的一个或多个神经(例如一个或多个神经中的特定类别的神经纤维)的至少部分中的神经活动与该神经部分中的基线神经活动相比增加。此神经活动的刺激同样可以跨越整个神经,在所述情况下,神经活动将跨越整个一个或多个神经增加。为了避免疑问,如本文所使用的神经活动的刺激用于意指所示一个或多个神经纤维中信号传导活动的功能性增加。

[0147] 因此,在某些实施方案中,所述信号刺激、优选选择性刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动、优选选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动。

[0148] 在某些实施方案中,将信号施加至患者左侧的指定神经、患者右侧的指定神经或

两者。也就是说,在某些实施方案中,单侧或者可替代地双侧施加信号。

[0149] 在某些实施方案中,间歇地施加信号。在某些此类实施方案中,将信号施加第一时间段,然后停止第二时间段,然后重新施加第三时间段,然后停止第四时间段。在此类实施方案中,第一、第二、第三和第四时段依次地和连续地运行。第一、第二、第三和第四时段的系列总计为一个施加周期。在某些此类实施方案中,可以连续运行多个施加周期,使得同相位施加信号,在所述相位之间不施加信号。

[0150] 在此类实施方案中,独立地选择第一、第二、第三和第四时间段的持续时间。也就是说,每个时间段的持续时间可以与任何其他时间段相同或不同。在某些此类实施方案中,第一、第二、第三和第四时间段中的每一个的持续时间是5秒(5s)至24小时(24h)、30s至12 h、1 min至12 h、5 min至8 h、5 min至6 h、10 min至6 h、10 min至4 h、30 min至4 h、1 h至4 h的任何时间。在某些实施方案中,第一、第二、第三和第四时间段中的每一个的持续时间为5s、10s、30s、60s、2 min、5 min、10 min、20 min、30 min、40 min、50 min、60 min、90 min、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、12 h、13 h、14 h、15 h、16 h、17 h、18 h、19 h、20 h、21 h、22 h、23 h、24 h。

[0151] 在中间歇地施加信号的某些实施方案中,将信号每天施加特定的时间量。在某些此类实施方案中,将信号每天施加10 min、20 min、30 min、40 min、50 min、60 min、90 min、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、12 h、13 h、14 h、15 h、16 h、17 h、18 h、19 h、20 h、21 h、22 h、23 h。在某些此类实施方案中,将信号连续地施加特定的时间量。在某些替代此类实施方案中,可以在一天内不连续地施加信号,条件是施加的总时间合计为指定时间。

[0152] 在中间歇地施加信号的某些实施方案中,仅当患者处于特定状态时才施加信号。在某些此类实施方案中,仅当患者在支气管痉挛的状态时才施加信号。在某些此类实施方案中,在此类实施方案中,患者的状态(例如他们正在经历支气管痉挛)可以由患者指示。在此类替代实施方案中,可以独立于来自患者的任何输入来检测患者的状态。在其中由神经调节设备施加信号的某些实施方案中,所述设备还包括经配置以检测患者的状态的检测器,其中仅当检测器检测到患者处于特定状态时才施加信号。

[0153] 在根据本发明的方法的某些实施方案中,该方法还包括检测患者的一种或多种生理参数的步骤,其中仅当检测的生理参数满足或超过预定阈值时才施加信号。在其中检测多于一种生理参数的此类实施方案中,当检测的参数中的任一种满足或超过其阈值时,或者仅当检测的参数全部都满足或超过其阈值时,可以施加信号。在其中由神经调节设备施加信号的某些实施方案中,所述设备还包括至少一个检测器元件,其经配置以检测一种或多种生理参数。

[0154] 在某些实施方案中,所述一种或多种检测的生理参数选自:副交感神经张力、交感神经张力、ASM张力、血氧饱和度、血液二氧化碳浓度、呼气中期流量、呼气时间、呼吸速率、总肺容量和用力呼气体积。

[0155] 类似地,在某些实施方案中,检测的生理参数可以是患者的神经(例如迷走神经、任选地颈部迷走神经、或迷走神经的肺部分支或其传入纤维)中的动作电位或动作电位模式,其中所述动作电位或动作电位模式与支气管痉挛相关。

[0156] 应当理解,可以平行或连续地检测所示生理参数中的任何两种或更多种。例如,在

某些实施方案中,可以在与血氧饱和相同的时间检测迷走神经的肺部分支的传出神经中的动作电位模式。

[0157] 在某些实施方案中,所述信号被持久地施加。也就是说,一旦开始,所述信号被连续地施加至一个或多个神经。应当理解,在其中信号是一系列脉冲的实施方案中,脉冲之间的间隙并不意味着不连续地施加信号。

[0158] 在所述方法的某些实施方案中,由信号的施加引起的神经活动的刺激是暂时的。也就是说,停止信号后,一个或多个神经中的神经活动在1-60秒内、或在1-60分钟内、或在1-24小时、任选地1-12小时、任选地1-6小时、任选地1-4小时、任选地1-2小时内基本上返回至基线神经活动。在某些此类实施方案中,神经活动基本上完全返回至基线神经活动。也就是说,停止信号后的神经活动与施加信号前(即在调节前)的神经活动基本上相同。

[0159] 在某些替代实施方案中,由施加信号引起的神经活动的刺激基本上是持续的。也就是说,在信号停止后,一个或多个神经中的神经活动保持与当施加信号时基本上相同 - 即刺激期间和之后的神经活动是基本上相同的。

[0160] 在某些实施方案中,由施加信号引起的神经活动的刺激是部分校正的,优选地基本上校正的。也就是说,在停止信号后,一个或多个神经中的神经活动与刺激前相比更紧密地类似于健康受试者中观察到的动作电位模式,优选地基本上完全类似于在健康受试者中观察到的动作电位模式。例如,信号的施加刺激神经活动,并且在信号停止后,一个或多个神经中的动作电位模式类似于在健康受试者中观察到的动作电位模式。假设此校正效应是正反馈回路的结果。

[0161] 在某些此类实施方案中,一旦首先施加,可以间歇地或持续地施加信号,如上述实施方案中所述。

[0162] 在某些实施方案中,将信号施加至所述患者的一个或多个颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支。在某些实施方案中,所述信号选择性刺激传入纤维,优选传入A纤维。

[0163] 在某些实施方案中,双侧施加所述信号。也就是说,在此类实施方案中,将信号施加至患者的左侧和右侧上的迷走神经,使得神经活动在被施加信号的神经中被刺激 - 即刺激是双侧的。在此类实施方案中,施加至每个神经的信号以及因此刺激的程度独立地选自施加至其他一个或多个神经的信号和刺激的程度。在某些实施方案中,施加至右侧一个或多个神经的信号与施加至左侧一个或多个神经的信号相同。在某些替代实施方案中,施加至右侧一个或多个神经的信号与施加至左侧一个或多个神经的信号不同。

[0164] 在其中调节是双侧的某些实施方案中,每种信号由由包括用于施加信号的一个或多个换能器的神经调节设备施加。在某些此类实施方案中,由相同的神经调节设备施加所有信号,该设备具有至少两个换能器,一个将信号施加至左侧神经且一个将信号施加至右侧神经。在某些替代实施方案中,每种信号由分开的神经调节设备施加。

[0165] 在某些实施方案中,施加的信号是非破坏性信号。

[0166] 在根据本发明的方法的某些实施方案中,施加的信号是电信号、电磁信号(任选地光信号)、机械(任选地超声)信号、热信号、磁信号或任何其他类型的信号。

[0167] 在其中可以施加多于一种信号(例如当调节是双侧时)的某些此类实施方案中,每种信号可以独立地选自电信号、光信号、超声信号和热信号。在其中通过一个调节设备施加两种信号的那些此类实施方案中,两种信号可以是相同类型的信号,或者可以是不同类型

的信号,所述信号独立地选自电信号、光信号、超声信号和热信号。在其中施加两种信号(各自通过分开的神经调节设备施加)的那些实施方案中,两种信号可以是相同类型的信号,或者可以是不同类型的信号,所述信号独立地选自电信号、光信号、超声信号和热信号。

[0168] 在其中由包括至少一个换能器的神经调节设备施加信号的某些实施方案中,所述换能器可以由以下构成:一个或多个电极,一个或多个光子源,一个或多个超声换能器,一个或多个热源,或一个或多个其他类型的换能器,其被布置为使所述信号生效。

[0169] 在某些实施方案中,所述信号是电信号,例如电压或电流,且所述换能器是电极,例如线电极或袖套电极。在某些此类实施方案中,所述信号包括直流电(DC)波形,诸如电荷平衡DC波形,或交流电(AC)波形,或DC和AC波形两者。

[0170] 在某些实施方案中,所述DC波形或AC波形可以是正方形、正弦、三角形或复合波形。或者DC波形可以是恒定幅度波形。在某些实施方案中,所述电信号是不同电压的DC正方形波形。

[0171] 在某些实施方案中,所述电信号是具有1 Hz - 1 kHz、任选地1-500 Hz、任选地1-200 Hz、任选地50-150 Hz、任选地100 Hz的范围内的频率的DC波形。

[0172] 在其中所述信号是电信号的某些实施方案中,所述电信号具有0.005-0.1 ms、任选地0.01-0.06 ms、任选地0.01-0.05 ms、任选地0.01-0.04 ms的脉冲持续时间。在某些优选实施方案中,所述信号具有0.01-0.03 ms、更优选0.01-0.02 ms的脉冲持续时间。

[0173] 在其中所述信号是电信号的某些实施方案中,所述信号具有小于或等于0.1ms、任选地小于或等于0.06ms、任选地小于或等于0.05ms、任选地小于或等于0.04ms、任选地小于或等于0.03ms、任选地小于或等于0.02ms、任选地小于或等于0.01ms的脉冲持续时间。在某些优选实施方案中,所述信号具有0.01 ms或0.02 ms或0.04 ms的脉冲持续时间。

[0174] 在某些优选实施方案中,所述信号包括100 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01 ms,或100 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.02 ms。在某些其他实施方案中,所述信号包括至少200 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。在某些实施方案中,所述信号包括50-500 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。在某些实施方案中,所述信号包括20和200 Hz之间的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。

[0175] 技术人员将理解,实现预期刺激所必需的施加的电信号的电流幅度将取决于电极的定位和相关的电生理特征(例如阻抗)。确定用于实现给定受试者内的预期刺激的适当电流幅度在技术人员的能力之内。例如,技术人员知道适合于监测由神经刺激诱导的神经活动概况的方法。通过进一步实例,实现选择性传入纤维刺激的参数将通过受试者表现出的支气管扩张(例如其EF50的增加和/或呼气时间的增加和/或呼吸速率的降低,以及/或用力呼气体积(FEV)的增加,和/或气管肌的松弛)来指示。传入A纤维优先于A δ 纤维的选择性刺激可以通过更有效的支气管扩张和/或RAR活动相关的增强呼吸的不存在来进一步指示。

[0176] 在某些实施方案中,所述电信号包括具有1-8000 μ A、1-7000 μ A、1-6000 μ A、1-5000 μ A、1-4000 μ A、10-4000 μ A、10-3000 μ A、10-2000 μ A、任选地20-1000 μ A、任选地20-500 μ A、任选地50-250 μ A的电流的DC波形和/或AC波形。在某些实施方案中,所述电信号具有至少10 μ A、20 μ A、至少50 μ A、至少60 μ A、至少70 μ A、至少80 μ A、至少90 μ A、至少100 μ A、至少110 μ A、至少150 μ A、至少180 μ A、至少200 μ A、至少220 μ A、至少250 μ A、至少300 μ A、至少400 μ A、至少500 μ A、至少600 μ A、至少700 μ A、至少800 μ A、至少900 μ A、至少

1000 μA 、至少1200 μA 、至少1500 μA 、至少2000 μA 、至少3000 μA 、至少4000 μA 、至少5000 μA 、至少6000 μA 、至少7000 μA 、至少8000 μA 的电流。在某些实施方案中,所述电信号包括具有80和480 μA 之间的电流的DC波形和/或AC波形。在某些替代实施方案中,所述电信号包括具有8 mA的电流的DC波形和/或AC波形。

[0177] 在其中所述信号是热信号的某些实施方案中,所述信号降低神经的温度(即冷却神经)。在某些替代实施方案中,所述信号提高神经的温度(即加热神经)。在某些实施方案中,所述信号加热和冷却神经。

[0178] 在所述信号是机械信号的某些实施方案中,所述信号是超声信号。在某些替代实施方案中,所述机械信号是压力信号。

[0179] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括将支气管扩张剂施用于患者。在某些此类实施方案中,所述支气管扩张剂是抗胆碱能化合物(例如阿托品或安非他酮)或 β -肾上腺素受体激动剂(例如沙丁胺醇)。

[0180] 在某些实施方案中,所述患者是支气管扩张剂治疗难治的。也就是说,支气管扩张剂治疗本身并不足以完全治疗患者中的支气管收缩。因此,根据本发明对患者的迷走神经中的神经活动的刺激提供了可用作支气管扩张剂疗法的辅助或替代方案的额外的治疗选项。在某些此类实施方案中,本发明的方法进一步包括将支气管扩张剂施用于患者。在某些此类实施方案中,所述支气管扩张剂是抗胆碱能化合物(例如阿托品或安非他酮)或 β -肾上腺素受体激动剂(例如沙丁胺醇)。在此类实施方案中,预期由于组合效应,本发明的方法是有效的治疗。在某些实施方案中,所述患者是患有“难治性哮喘”或脆性哮喘的患者。此类患者可以是支气管扩张剂疗法难治的,例如当经历严重哮喘发作时。因此预期根据本发明的方法在此类患者中是特别有利的,为支气管扩张剂疗法提供了辅助或替代方案。

[0181] 在第四个方面,本发明提供了用于治疗患者中的支气管收缩的方法中的支气管扩张剂,其中所述方法包括:

- i. 将信号施加至所述患者的迷走神经以刺激所述迷走神经中的神经活动;和
- ii. 将所述支气管扩张剂施用于患者。

[0182] 在某些实施方案中,用于该方法中的支气管扩张剂是抗胆碱能化合物(例如阿托品或安非他酮)或 β -肾上腺素受体激动剂(例如沙丁胺醇)。

[0183] 在某些实施方案中,步骤(i)和步骤(ii)基本上连续地应用,或者可替代地,同时应用所述步骤。在某些实施方案中,步骤(i)在步骤(ii)之前进行。在某些实施方案中,步骤(ii)在步骤(i)之前进行。

[0184] 在某些实施方案中,将信号施加至颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支。在某些实施方案中,将信号施加至迷走神经的传入纤维。

[0185] 在某些实施方案中,所述信号刺激、优选选择性刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动、优选选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号基本上选择性刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号基本上选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动。

[0186] 在某些实施方案中,所述信号由包括经配置以施加所述信号的一个或多个换能器的神经调节设备施加。在某些优选实施方案中,所述神经调节设备至少部分植入患者。在某

些优选实施方案中,所述神经调节设备完全植入患者。

[0187] 在某些实施方案中,支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的治疗方法是预防性治疗。也就是说,所述治疗方法降低支气管收缩发作的频率。在某些优选的此类实施方案中,所述方法防止支气管收缩的发作。

[0188] 在某些实施方案中,支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的治疗是治疗性治疗。也就是说,所述治疗方法至少部分缓解或改善支气管收缩发作的严重程度。在某些此类实施方案中,所述方法完全缓解支气管收缩发作 - 即停止发作并且患者能够正常呼吸。

[0189] 在某些实施方案中,支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的治疗通过可测量的生理参数的改善来指示,例如副交感神经张力的降低、交感神经张力的增加、气道平滑肌张力的减少、血氧饱和度的增加、血液二氧化碳浓度的降低、呼气中期流量的增加、呼气时间的增加、呼吸速率的降低、总肺容量的增加、用力呼气体积的增加。

[0190] 技术人员将理解用于确定任何给定参数的值的合适方法。

[0191] 在某些实施方案中,通过被施加信号的一个或多个神经中的神经活动的概况的改善来指示病况的治疗。也就是说,通过神经中的神经活动接近健康个体中的神经活动来指示病况的治疗 - 即神经中动作电位模式与干预前相比更密切类似于健康个体所表现出的模式。

[0192] 作为施加信号的结果,神经活动的刺激是被施加信号的一个或多个神经中的神经活动的增加。也就是说,在此类实施方案中,信号的施加导致施加信号的一个或多个神经(例如一个或多个神经中的特定类别的神经纤维)的至少部分中的神经活动与该神经部分中的基线神经活动相比增加。此神经活动的刺激同样可以跨越整个神经,在所述情况下,神经活动将跨越整个一个或多个神经增加。为了避免疑问,如本文所使用的神经活动的刺激用于意指所示一个或多个神经纤维中信号传导活动的功能性增加。

[0193] 因此,在某些实施方案中,所述信号刺激、优选选择性刺激迷走神经的传入纤维中的神经活动。在某些优选实施方案中,所述信号刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动、优选选择性刺激迷走神经的传入A纤维中的神经活动。

[0194] 在某些实施方案中,将信号施加至患者左侧的指定神经、患者右侧的指定神经或两者。也就是说,在某些实施方案中,单侧或者可替代地双侧施加信号。

[0195] 在某些实施方案中,间歇地施加信号。在某些此类实施方案中,将信号施加第一时间段,然后停止第二时间段,然后重新施加第三时间段,然后停止第四时间段。在此类实施方案中,第一、第二、第三和第四时段依次地和连续地运行。第一、第二、第三和第四时段的系列总计为一个施加周期。在某些此类实施方案中,可以连续运行多个施加周期,使得同相位施加信号,在所述相位之间不施加信号。

[0196] 在此类实施方案中,独立地选择第一、第二、第三和第四时间段的持续时间。也就是说,每个时间段的持续时间可以与任何其他时间段相同或不同。在某些此类实施方案中,第一、第二、第三和第四时间段中的每一个的持续时间是5秒(5s)至24小时(24h)、30s至12 h、1 min至12 h、5 min至8 h、5 min至6 h、10 min至6 h、10 min至4 h、30 min至4 h、1 h至4 h的任何时间。在某些实施方案中,第一、第二、第三和第四时间段中的每一个的持续时间为5s、10s、30s、60s、2 min、5 min、10 min、20 min、30 min、40 min、50 min、60 min、90

min、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、12 h、13 h、14 h、15 h、16 h、17 h、18 h、19 h、20 h、21 h、22 h、23 h、24 h。

[0197] 在其中间歇地施加信号的某些实施方案中,将信号每天施加特定的时间量。在某些此类实施方案中,将信号每天施加10 min、20 min、30 min、40 min、50 min、60 min、90 min、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、11 h、12 h、13 h、14 h、15 h、16 h、17 h、18 h、19 h、20 h、21 h、22 h、23 h。在某些此类实施方案中,将信号连续地施加特定的时间量。在某些替代此类实施方案中,可以在一天内不连续地施加信号,条件是施加的总时间合计为指定时间。

[0198] 在其中间歇地施加信号的某些实施方案中,仅当患者处于特定状态时才施加信号。在某些此类实施方案中,仅当患者在支气管痉挛的状态时才施加信号。在此类实施方案中,患者的状态(例如他们正在经历支气管痉挛)可以由患者指示。在此类替代实施方案中,可以独立于来自患者的任何输入来检测患者的状态。在其中由神经调节设备施加信号的某些实施方案中,所述设备还包括经配置以检测患者的状态的检测器,其中仅当检测器检测到患者处于特定状态时才施加信号。

[0199] 在第四个方面的某些实施方案中,支气管扩张剂用于治疗方法中,所述方法还包括检测患者的一种或多种生理参数的步骤,其中仅当检测的生理参数满足或超过预定阈值时才施加信号。在其中检测多于一种生理参数的此类实施方案中,当检测的参数中的任一种满足或超过其阈值时,或者仅当检测的参数全部都满足或超过其阈值时,可以施加信号。在其中由神经调节设备施加信号的某些实施方案中,所述设备还包括至少一个检测器元件,其经配置以检测一种或多种生理参数。

[0200] 在某些实施方案中,所述一种或多种检测的生理参数选自:副交感神经张力、交感神经张力、ASM张力、血氧饱和度、血液二氧化碳浓度、呼气中期流量、呼气时间、呼吸速率、总肺容量和用力呼气体积。

[0201] 类似地,在某些实施方案中,检测的生理参数可以是患者的神经(例如迷走神经、任选地颈部迷走神经、或迷走神经的肺部分支或其传入纤维)中的动作电位或动作电位模式,其中所述动作电位或动作电位模式与支气管痉挛相关。

[0202] 应当理解,可以平行或连续地检测所示生理参数中的任何两种或更多种。例如,在某些实施方案中,可以在与血氧饱和相同的时间检测迷走神经的肺部分支的传出纤维中的动作电位模式。

[0203] 在某些实施方案中,所述信号被持久地施加。也就是说,一旦开始,所述信号被连续地施加至一个或多个神经。应当理解,在其中信号是一系列脉冲的实施方案中,脉冲之间的间隙并不意味着不连续地施加信号。

[0204] 在某些实施方案中,由信号的施加引起的神经活动的调节是暂时的。也就是说,停止信号后,一个或多个神经中的神经活动在1-60秒内、或在1-60分钟内、或在1-24小时、任选地1-12小时、任选地1-6小时、任选地1-4小时、任选地1-2小时内基本上返回至基线神经活动。在某些此类实施方案中,神经活动基本上完全返回至基线神经活动。也就是说,停止信号后的神经活动与施加信号前(即在调节前)的神经活动基本上相同。

[0205] 在某些替代实施方案中,由施加信号引起的神经活动的刺激基本上是持续的。也就是说,在信号停止后,一个或多个神经中的神经活动保持与当施加信号时基本上相同 -

即刺激期间和之后的神经活动是基本上相同的。

[0206] 在某些实施方案中,由施加信号引起的神经活动的刺激是部分校正的,优选地基本上校正的。也就是说,在停止信号后,一个或多个神经中的神经活动与刺激前相比更紧密地类似于健康受试者中观察到的动作电位模式,优选地基本上完全类似于在健康受试者中观察到的动作电位模式。例如,信号的施加刺激神经活动,并且在信号停止后,神经中的动作电位模式类似于在健康受试者中观察到的动作电位模式。假设此校正效应是正反馈回路的结果。

[0207] 在某些此类实施方案中,一旦首先施加,可以间歇地或持续地施加信号,如上述实施方案中所述。

[0208] 在某些实施方案中,将信号施加至所述患者的一个或多个颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支。在某些实施方案中,所述信号选择性刺激神经的传入纤维,优选神经的传入A纤维。

[0209] 在某些实施方案中,双侧施加所述信号。也就是说,在此类实施方案中,将信号施加至患者的左侧和右侧上的迷走神经,使得神经活动在被施加信号的神经中被刺激 - 即刺激是双侧的。在此类实施方案中,施加至每个神经的信号以及因此刺激的程度独立地选自施加至其他一个或多个神经的信号和刺激的程度。在某些实施方案中,施加至右侧一个或多个神经的信号与施加至左侧一个或多个神经的信号相同。在某些替代实施方案中,施加至右侧一个或多个神经的信号与施加至左侧一个或多个神经的信号不同。

[0210] 在其中调节是双侧的某些实施方案中,每个信号由包括用于施加信号的一个或多个换能器的神经调节设备施加。在某些此类实施方案中,由相同的神经调节设备施加所有信号,该设备具有至少两个换能器,一个将信号施加至左侧神经且一个将信号施加至右侧神经。在某些替代实施方案中,每种信号由分开的神经调节设备施加。

[0211] 在某些实施方案中,施加的信号是非破坏性信号。

[0212] 在某些实施方案中,施加的信号是电信号、电磁信号(任选地光信号)、机械(任选地超声)信号、热信号、磁信号或任何其他类型的信号。

[0213] 在其中可以施加多于一种信号(例如当调节是双侧时)的某些此类实施方案中,各信号可以独立地选自电信号、光信号、超声信号和热信号。在其中通过一个调节设备施加两种信号的那些此类实施方案中,两种信号可以是相同类型的信号,或者可以是不同类型的信号,所述信号独立地选自电信号、光信号、超声信号和热信号。在其中施加两种信号(各自通过分开的神经调节设备施加)的那些实施方案中,两种信号可以是相同类型的信号,或者可以是不同类型的信号,所述信号独立地选自电信号、光信号、超声信号和热信号。

[0214] 在其中由包括至少一个换能器的神经调节设备施加信号的某些实施方案中,所述换能器可以由以下构成:一个或多个电极,一个或多个光子源,一个或多个超声换能器,一个或多个热源,或一个或多个其他类型的换能器,其被布置为使所述信号生效。

[0215] 在某些实施方案中,所述信号是电信号,例如电压或电流,且所述换能器是电极,例如线电极或袖套电极。在某些此类实施方案中,所述信号包括直流电(DC)波形,诸如电荷平衡DC波形,或交流电(AC)波形,或DC和AC波形两者。

[0216] 在某些实施方案中,所述DC波形或AC波形可以是正方形、正弦、三角形或复合波形。或者DC波形可以是恒定幅度波形。在某些实施方案中,所述电信号是不同电压的DC正方

形波形。

[0217] 在某些实施方案中,所述电信号是具有1 Hz - 1 kHz、任选地1-500 Hz、任选地1-200 Hz、任选地50-150 Hz、任选地100 Hz的范围内的频率的DC波形。

[0218] 在其中所述信号是电信号的某些实施方案中,所述电信号具有0.005-0.1 ms、任选地0.01-0.06 ms、任选地0.01-0.05 ms、任选地0.01-0.04 ms的脉冲持续时间。在某些优选实施方案中,所述信号具有0.01-0.03 ms、更优选0.01-0.02 ms的脉冲持续时间。

[0219] 在其中所述信号是电信号的某些实施方案中,所述信号具有小于或等于0.1ms、任选地小于或等于0.06ms、任选地小于或等于0.05ms、任选地小于或等于0.04ms、任选地小于或等于0.03ms、任选地小于或等于0.02ms、任选地小于或等于0.01ms的脉冲持续时间。在某些优选实施方案中,所述信号具有0.01 ms或0.02 ms或0.04 ms的脉冲持续时间。

[0220] 在某些优选实施方案中,所述信号包括100 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01 ms,或100 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.02 ms。在某些其他实施方案中,所述信号包括至少200 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。在某些实施方案中,所述信号包括50-500 Hz的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。在某些实施方案中,所述信号包括20和200 Hz之间的DC正方形波形,脉冲持续时间0.01ms。

[0221] 技术人员将理解,实现预期刺激所必需的施加的电信号的电流幅度将取决于电极的定位和相关的电生理特征(例如阻抗)。确定用于实现给定受试者内的预期刺激的适当电流幅度在技术人员的能力之内。例如,技术人员知道适合于监测由神经刺激诱导的神经活动概况的方法。通过进一步实例,实现选择性传入纤维刺激的参数将通过受试者表现出的支气管扩张(例如其EF50的增加和/或呼气时间的增加和/或呼吸速率的降低,以及/或用力呼气体积(FEV)的增加,和/或气管肌的松弛)来指示。传入A纤维优先于A δ 纤维的选择性刺激可以通过更有效的支气管扩张和/或RAR活动相关的增强呼吸的不存在来进一步指示。

[0222] 在某些实施方案中,所述电信号包括具有1-8000 μ A、1-7000 μ A、1-6000 μ A、1-5000 μ A、1-4000 μ A、10-4000 μ A、10-3000 μ A、10-2000 μ A、任选地20-1000 μ A、任选地20-500 μ A、任选地50-250 μ A的电流的DC波形和/或AC波形。在某些实施方案中,所述电信号具有至少10 μ A、20 μ A、至少50 μ A、至少60 μ A、至少70 μ A、至少80 μ A、至少90 μ A、至少100 μ A、至少110 μ A、至少150 μ A、至少180 μ A、至少200 μ A、至少220 μ A、至少250 μ A、至少300 μ A、至少400 μ A、至少500 μ A、至少600 μ A、至少700 μ A、至少800 μ A、至少900 μ A、至少1000 μ A、至少1200 μ A、至少1500 μ A、至少2000 μ A、至少3000 μ A、至少4000 μ A、至少5000 μ A、至少6000 μ A、至少7000 μ A、至少8000 μ A的电流。在某些实施方案中,所述电信号包括具有80和480 μ A之间的电流的DC波形和/或AC波形。在某些替代实施方案中,所述电信号包括具有8 mA的电流的DC波形和/或AC波形。

[0223] 在某些实施方案中,所述患者是支气管扩张剂治疗难治的。也就是说,支气管扩张剂治疗本身并不足以治疗支气管收缩。因此,预期由于组合效应,结合使用支气管扩张剂与刺激患者的迷走神经中的神经活动是有效的治疗。在某些实施方案中,所述患者是患有“难治性哮喘”或脆性哮喘的患者。

[0224] 在第五个方面,本发明提供了用于治疗患者中的支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的神经调节电波形,其中所述波形是具有1-1000 Hz的频率的直流电(DC)波形,使得当施加至患者的迷走神经时,所述波形刺激神经中的神经信号传导,优选地

选择性刺激神经的传入纤维中的神经活动,更优选地选择性刺激传入A纤维中的神经活动。在某些实施方案中,所述波形当施加至神经时缓解或防止支气管收缩。为了避免疑问,如本文所使用的神经活动的刺激用于意指所示一个或多个神经纤维中信号传导活动的功能性增加。

[0225] 在第六个方面,本发明提供了神经调节设备用于通过刺激患者的迷走神经、优选地颈部迷走神经或迷走神经的肺部分支、更优选地所述迷走神经的传入纤维、更优选地所述迷走神经的传入A纤维中的神经活动,而治疗患者中的支气管收缩、特别是COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的用途。为了避免疑问,如本文所使用的神经活动的刺激用于意指所示一个或多个神经纤维中信号传导活动的功能性增加。

[0226] 在第七个方面提供了用于治疗患者中的支气管收缩的支气管扩张剂,所述患者植入了根据第一个方面的设备。

[0227] 在某些实施方案中,用于治疗支气管收缩的支气管扩张剂是抗胆碱能化合物(例如阿托品或安非他酮)或 β -肾上腺素受体激动剂(例如沙丁胺醇)。

[0228] 在某些实施方案中,支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的治疗是预防性治疗。也就是说,所述治疗降低支气管收缩发作的频率。在某些优选的此类实施方案中,所述治疗防止支气管收缩的发作。

[0229] 在某些实施方案中,支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的治疗是治疗性治疗。也就是说,所述治疗至少部分缓解或改善支气管收缩发作的严重程度。在某些此类实施方案中,所述治疗完全缓解支气管收缩发作 - 即停止发作并且患者能够正常呼吸。

[0230] 在某些实施方案中,支气管收缩、例如COPD相关或哮喘相关的支气管收缩的治疗通过可测量的生理参数的改善来指示,例如副交感神经张力的降低、交感神经张力的增加、气道平滑肌张力的减少、血氧饱和度的增加、血液二氧化碳浓度的降低、呼气中期流量的增加、呼气时间的增加、呼吸速率的降低、总肺容量的增加、用力呼气体积的增加。

[0231] 技术人员将理解用于确定任何给定参数的值的合适方法。

[0232] 在某些实施方案中,通过被施加信号的一个或多个神经中的神经活动的概况的改善来指示病况的治疗。也就是说,通过神经中的神经活动接近健康个体中的神经活动来指示病况的治疗 - 即神经中动作电位模式与干预前相比更密切类似于健康个体所表现出的模式。

[0233] 在某些实施方案中,所述患者是支气管扩张剂治疗难治的。也就是说,支气管扩张剂治疗本身并不足以治疗支气管收缩。因此,预期由于组合效应,结合使用支气管扩张剂与根据第一个方面的设备是有效的治疗。在某些实施方案中,所述患者是患有“难治性哮喘”或脆性哮喘的患者。

[0234] 在第八个方面是神经调节系统,所述系统包括多个根据第一个方面的设备。在这种系统中,每个设备可以被布置为与至少一个其他设备、任选地系统中的所有设备通信。在某些实施方案中,布置所述系统,使得在使用中,所述设备被定位为双向调节患者的迷走神经的传入纤维的神经活动。

[0235] 在此类实施方案中,所述系统可以进一步包括被布置为与所述系统的装置通信的额外组件,例如处理器、数据输入设施,和/或数据显示模块。在某些此类实施方案中,所述

系统进一步包括处理器。在某些此类实施方案中,所述处理器被包括在移动设备(例如智能电话)或计算机内。

[0236] 在本发明的所有方面的优选实施方案中,所述受试者或患者是哺乳动物,更优选人。

[0237] 在本发明的所有方面的优选实施方案中,一个或多个信号基本上专门施加至指定的神经,而不是其他神经。

[0238] 前面的详述已经通过解释和说明的方式提供,并且不意图限制所附权利要求的范围。本文说明的当前优选实施方案中的许多变化对于本领域普通技术人员将是显而易见的,并且保持在所附权利要求及其等同方案的范围内。

实施例

[0239] 体外方法:

复合动作电位记录:

根据IACUC批准的方案,经由CO₂窒息来使未处理的雄性Sprague-Dawley大鼠安乐死。与颈动脉一起移取从结节状和颈静脉神经节至锁骨下动脉跨越30-40mm的左侧或右侧迷走神经用于处理。在用95% O₂:5% CO₂平衡的Krebs-Henseleit缓冲液(mM):NaCl (113.0)、KCl (4.8)、CaCl₂ (2.5)、KH₂PO₄ (1.2)、MgSO₄ (1.2)、NaHCO₃ (25.0)、右旋糖(5.55)中测定和处理组织。在解剖显微镜下,将迷走神经从颈动脉、结缔组织和脂肪中分离出来,并部分去鞘。将组织转移并用手术丝(5.0)安装至预涂油脂的水套式沼泽神经节浴(型号858,Harvard Apparatus, Holliston, MA, U.S.A.)。所有腔室都填充有新鲜的测定缓冲液并允许在记录前在35-37°C下平衡30-60分钟。

[0240] 用铂钩电极或300μm铂/铱硅袖套电极(CorTec GmbH, Freiberg, 德国)对颈部迷走神经进行刺激。用正方形脉冲刺激器(Grass型号S48;Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.)生成不同频率、脉冲持续时间(PD)和电压的刺激,并用变压器刺激分离单元(Grass型号SIU5;Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.))与背景分离。将阳极朝向远端。穿过与电极串联的100 Ω电阻器测量电压以计算电流输出值。使用Ag/AgCl钩电极,用微电极AC放大器(A-M Systems型号1800,Carlsborg, WA, U.S.A.),记录近端迷走神经上的复合动作电位。用10 Hz的低截止频率和1 kHz的高截止频率过滤差分信号。在刺激阴极和记录电极之间的中途经由Ag/AgCl钩电极将组织接地。在检查组织的活力之后,将浴排干并迅速用预热的矿物油填充并开始记录。

[0241] 使用模数转换器(Power1401 625kHz;Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England, UK)和Spike 2软件(v5.21, Cambridge Electronic Design Ltd)在10 kHz处将模拟信号数字化。在Graphpad Prism (v5.03, GraphPad Software, San Diego California USA)中进行非线性回归。

[0242] 将阈值电流强度/持续时间图拟合至:

$$I_{\text{阈值}} = I_{\text{基强度}} / (1 - e^{-PD/\tau}),$$

其中时值 = $\ln 2 * \tau$ 。

[0243] 将选定脉冲持续时间处的各个纤维组的电流应答曲线归一化,并相对于对数转换电流作图。用分别限制为100和0的顶部和底部值和比较器数据集的共享斜率,将结果拟合

至4参数S形曲线。报告在10%A δ 纤维募集处激活的A纤维的百分比以及募集50%应答所需的电流(I50)。

[0244] 气管收缩研究

根据IACUC批准的方案经由CO₂窒息来使未处理的雄性Sprague-Dawley大鼠安乐死。在用95% O₂:5% CO₂平衡的Krebs-Henseleit缓冲液(mM):NaCl (113.0)、KCl (4.8)、CaCl₂ (2.5)、KH₂PO₄ (1.2)、MgSO₄ (1.2)、NaHCO₃ (25.0)、右旋糖(5.55)中测定和处理组织。

[0245] 整体移取具有迷走神经节的右侧迷走神经,连同右侧颈动脉、气管(带有一些喉)、食道、心脏和肺。在显微镜下处理制备物,从而仅保留完整迷走神经和气管(喉至第一分叉处),剥离结缔组织和脂肪,且部分脱鞘。注意去除锁骨下动脉和食道,同时使具有迷走神经和气管两者的喉返神经完整。仔细地去除肺、心脏和主动脉,从而不损伤至气管的迷走神经分布。然后将气管在平滑肌对面切开并用KREBS缓冲液冲洗。

[0246] 将组织转移并安装至定制的双室灌注的组织浴。通过浴间开口将结节状神经节注入较小的腔室中并用油脂密封,而远端迷走神经和气管在较大的浴中。在气管的左侧,切出小条(2个软骨环)至平滑肌并用手术丝(5.0)系至预校准的力换能器(Grass Force-位移换能器FT03, Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A),所述力换能器连接至应变计放大器(Grass AC/DC应变计放大器型号P122, Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A)。基础张力设定为1.5-2g。所有腔室都填充有新鲜的测定缓冲液并允许在记录前在35-37°C下平衡30-60分钟。

[0247] 如“复合动作电位记录”中所述进行对近端颈部迷走神经的配对复合动作电位记录。在350msec的0.8Hz行列中施加收缩刺激以复制大鼠中的呼吸。脉冲频率范围为10-100Hz。

[0248] 将选定脉冲持续时间处的各个纤维组和收缩的电流应答曲线归一化,并相对于对数转换电流作图。将结果拟合至4参数S形曲线。

[0249] 体外结果

波特征

利用CorTec微袖套的大鼠左侧迷走神经的电激发(35°C)导致生成三种不同的复合动作电位波,这与文献中报道的那些一致(Woodbury D.和Woodbury J., Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia* 31 (1990) 7-19; Erlanger J, Gasser HS. The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. *Am J Physiol* 1930; 92:43-82; Mollet L, 等人. Electrophysiological responses from vagus nerve stimulation in rats. *Int J Neural Syst.* 2013 Dec;23(6):1350027; Carr MJ, Undem BJ. Bronchopulmonary afferent nerves. *Respirology.* 2003 Sep;8(3):291-301,其各自通过引用以其整体并入本文)。

[0250] 根据标准传入感觉纤维命名法,波被指定为A、A δ 和C,其中A δ 纤维与一些文献来源中提及的B纤维对应/重叠(Mollet L, 等人和Carr MJ, Undem BJ., 如上文所述)。观察到的有髓鞘的A-纤维传导速度范围为66.7至8.8 m/s,其中平均峰值速度为30.6 m/s,而A δ -纤维传导速度范围为13.7至4.1 m/s,其中平均峰值速度为6.6 m/s。无髓鞘的C纤维的激活在单波内产生两个不同的峰,传导速度范围为1.3至0.5 m/s,其中平均峰值速度为1.0和

0.7 m/s。Woodbury和Woodbury (1990) 先前已描述了大鼠中的双峰的C-波。示例性迹线显示于图1中。

[0251] 强度/持续时间曲线

电流阈值强度/持续时间曲线显示于图3中。传入A纤维和A δ 纤维分别在0.044 msec (95% CI:0.025至0.062) 和0.047 msec (95% CI:0.028至0.067) 处具有相似的时值。阈值A δ /A比率在所有脉冲持续时间内为近似3倍。在测试的最小PD (0.01 msec) 处,A δ /A比率为3.04 (A δ 纤维阈值:164 μ A,A纤维阈值:54 μ A),而在谱图的另一端,A和A δ 纤维的基强度分别被计算为8.2 μ A (95% CI:5.3至11.1) 和22.6 μ A (95% CI:14.7至30.4),其中A δ /A比率为2.75。这在图3C中图示显示,其中纵坐标被转换为对数尺度,导致A和A δ 纤维阈值的平行和偏移曲线拟合。C纤维时值和基强度分别被计算为0.088 msec (95% CI:0.011至0.166) 和139 μ A (95% CI:30.0至248.6)。C波内的两个峰是并发的;因此报告单个阈值。在所有情况下,阈值都可在最大应答的5-10%处与噪声分辨。

[0252] 使用CorTec Cuff 300 μ m的电流应答曲线(IRC)

在图4中,对于0.01和0.02 msec脉冲持续时间(PD),IRC从亚最大刺激跨越至超最大刺激。使用0.01msec脉冲持续时间,A和A δ 纤维分别具有82 μ A (95% CI:72.5- 91.8 μ A) 和238 μ A (95% CI:215-264 μ A) 的I₅₀。平均而言,在0.01 msec PD的情况下,79% (95% CI:72-86%) 的A纤维在10%的A δ 纤维参与(engagement)前已被激活。当将PD增加至0.02 msec时,尽管A纤维(47 μ A (95% CI:43-52 μ A) 和A δ 纤维136 μ A (95% CI:123-151 μ A)) 的I₅₀都向左偏移,但选择性窗口保持不变(在10% A δ 纤维处,A的88% (95% CI:82-95%))。

[0253] 气管收缩研究

在成对研究中,图5,对于0.01和0.2 msec PD两者,气管的迷走神经诱导的副交感神经传出收缩(0.01msec I₅₀:1.62mA (95% CI:1.32-1.99mA),0.2msec I₅₀:169 μ A (95% CI:139 -205 μ A) 在高于A δ 纤维激活所需的电流(0.01msec I₅₀:437 μ A (95% CI:364-524 μ A),0.2msec I₅₀:94 μ A (95% CI:78.4-113 μ A)、但低于C纤维所需的电流(0.2msec I₅₀:364 μ A (95% CI:314-421 μ A) 的电流处累积。A纤维在副交感神经传出收缩积累前被完全激活(0.01msec I₅₀:124 μ A (95% CI:108-142 μ A),0.2msec I₅₀:23.3 μ A (95% CI:20.3-26.8 μ A)。

[0254] 体内方法

大鼠中的气管插管和电极放置

将年幼雄性Sprague-Dawley大鼠(360-422g)用乌拉坦(1.2 g/kg i.p.)麻醉并给予补充剂量以消除缩回反射。将动物放置在加热垫上以帮助维持正常体温。经由气管造口术放置气管插管并将其连接至加热的呼吸速度描记器(型号8420B;Hans Rudolph Inc., Shawnee, KS, U.S.A.),动物通过其自发地呼吸。使用差压换能器(MP45-14;Validyne Engineering Corp.;Northridge, CA, U.S.A.)测量跨越呼吸速度描记器的压力差以产生呼吸流量信号。使用模数转换器(Power1401;Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England, UK)在100 Hz将模拟信号数字化,并使用Spike2软件(Cambridge Electronic Design Ltd)求积分以产生潮气容积。使用Spike2软件,使用流量和容积信号,基于每次呼吸(breath-by-breath basis),推导呼吸参数,包括呼气中期流量(EF₅₀),其是支气管张力的指数。在每个实验日校准呼吸流量信号。

[0255] 进行手术方法以达到颈部迷走神经。将定制的双极袖套电极 (CorTec GmbH, Freiburg, 德国) 置于右侧迷走神经上。使用衔接至刺激分离单元 (型号2200; A-M Systems, Carlsborg, WA, U.S.A.) 的正方形脉冲刺激器 (Grass型号S48; Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.) 电刺激神经以递送恒定电流。

[0256] 狗中的声纳微测量仪晶体植入和电极放置

预先给予杂种狗 (24.8-28.5 kg) 地西洋。诱导麻醉并使用氯胺酮和右美托咪啶维持。借助于循环水毯维持温度。将气管经口插管。狗自发地呼吸或人工通气 (10-20 mL/kg, 8-30 次呼吸/分钟)。将在颈部和腹股沟区域的手术部位剪毛、准备和盖布。将静脉导管置于股静脉中用于施用药物。将动脉导管置于股骨和/或颈动脉中用于直接血液动力学和心脏测量以及血液采样用于血液气体分析。

[0257] 在中间或右侧颈部区域制作~12 cm切口。通过解剖打开大约6 cm的颈动脉鞘以分离迷走神经。在每个迷走神经上放置多至三个袖套电极 (CorTec GmbH, Freiburg, 德国)。露出气管以暴露气管肌肉。小心避免破坏通向气管的喉返神经分布。在覆盖气管肌肉的筋膜处形成两个小的1-2 mm切口, 一个靠近气管软骨的每个插入点, 在胸腔外中间气管或远端的水平处。通过解剖形成气管内的~2 mm口袋。将1 mm直径声纳微测量晶体 (Sonometrics Corp., London, Ontario, 加拿大) 置于每个口袋中并缝合闭合以完全嵌入晶体。放置最多达两对声纳微测量晶体。

[0258] 使用衔接至刺激分离单元 (型号2200; A-M Systems, Carlsborg, WA, U.S.A.) 的正方形脉冲刺激器 (Grass型号S48; Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.) 电刺激神经以递送恒定电流。将声纳微测量晶体引线连接至放大器 (Universal Dimension Gauge, Sonometrics Corp., London, Ontario, 加拿大), 并将信号显示在示波器 (Tektronix, Inc., Beaverton, OR, U. S. A.) 上。使用运行Spike2软件 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England) 的Power 1401放大器 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England) 将数据数字化和分析。

[0259] 电刺激参数

对于大鼠, 脉冲宽度设置为0.01 ms。刺激率设置在50-500 Hz之间, 且电流幅度设置在80-480 μ A之间。对于狗, 脉冲宽度设置为0.01 ms, 刺激率设置在20和200 Hz之间, 且电流幅度设置在100 μ A和16mA之间。刺激的持续时间为最长达2分钟。

[0260] 数据分析

将电刺激之前40次连续呼吸的呼气中段流量 (EF50, 例如图6) 进行平均化, 并与刺激开始后60秒获得的40次连续呼吸的平均值进行比较。呼气时间 (TE) 值是刺激开始后的平均的五次呼吸。使用配对 t -检验进行统计学比较。 P -值 < 0.05 被认为是显著的。

[0261] 结果

对颈部右侧迷走神经的电刺激引发EF50的增加, 其在刺激开始后大约一分钟达到平台并在刺激的持续期间保持 (图7A)。电刺激还延长了呼气时间 (TE), 其在刺激开始后立即最长并且在接下来的30秒内缩短并且在刺激的持续期间达到平台 (图7B)。来自大鼠的数据揭示, 产生呼气时间的50%变化的有效剂量取决于如使用右侧迷走神经刺激所评估的频率, 其中在200Hz及以上观察到最大变化 (图8; $n = 3$)。组数据揭示保持的EF50 (31.5 ± 20.6 mL/s) 显著大于基线 (24.4 ± 14.9 mL/s; 图9A; $P < 0.05$, $n = 6$)。在相同时段内的TE

(0.57 ± 0.09 s) 也显著大于基线中 (0.39 ± 0.08 s; 图9B; $P < 0.01$; $n = 6$)。在较高电流幅度刺激下, 引发增强的呼吸, 这与传入A δ 纤维的激活一致 (图10)。使用声纳微测量直接测量气管尺寸, 狗中的迷走神经的双侧刺激以与阿托品 (图11B) 类似的方式引发松弛气管 (图11A)。

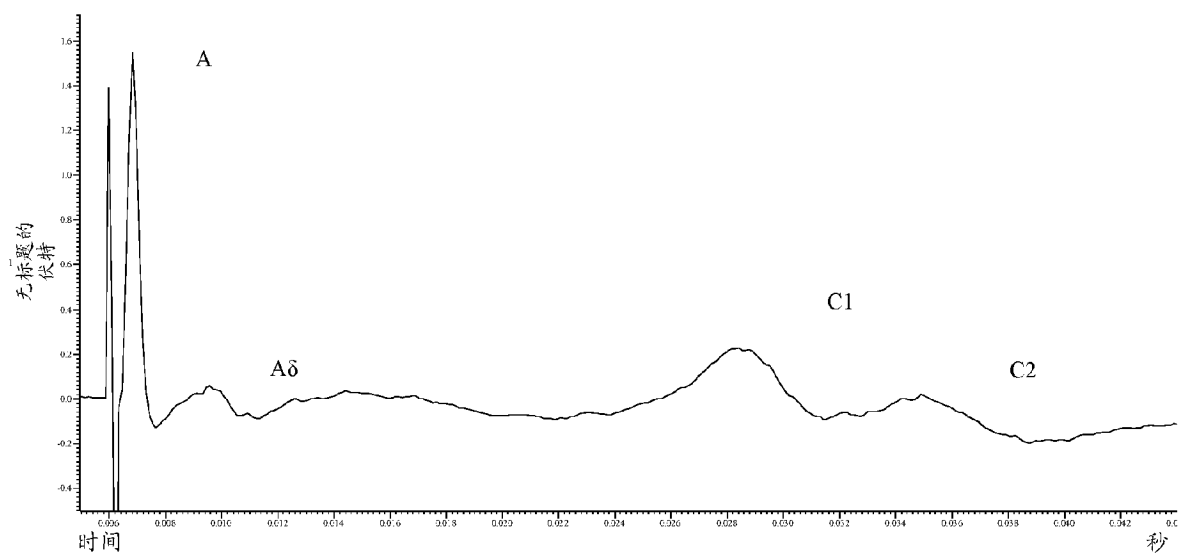
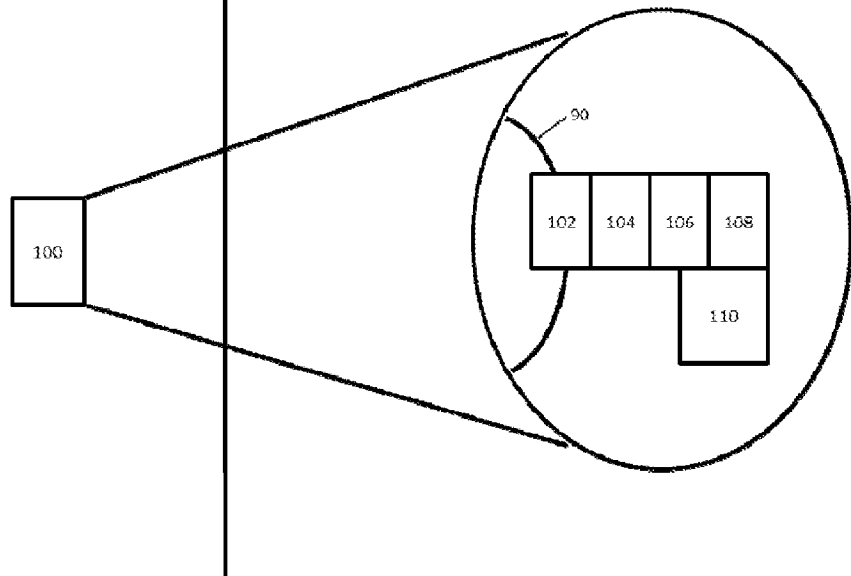


图 1

A

患者

外部

**B**

患者

外部

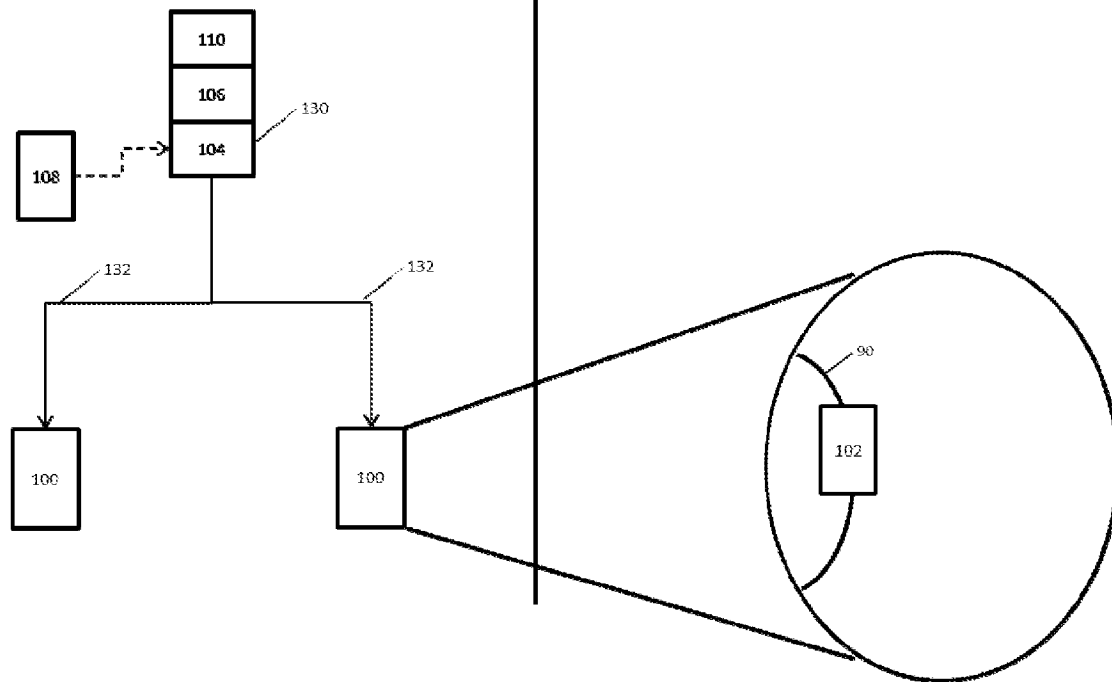


图 2

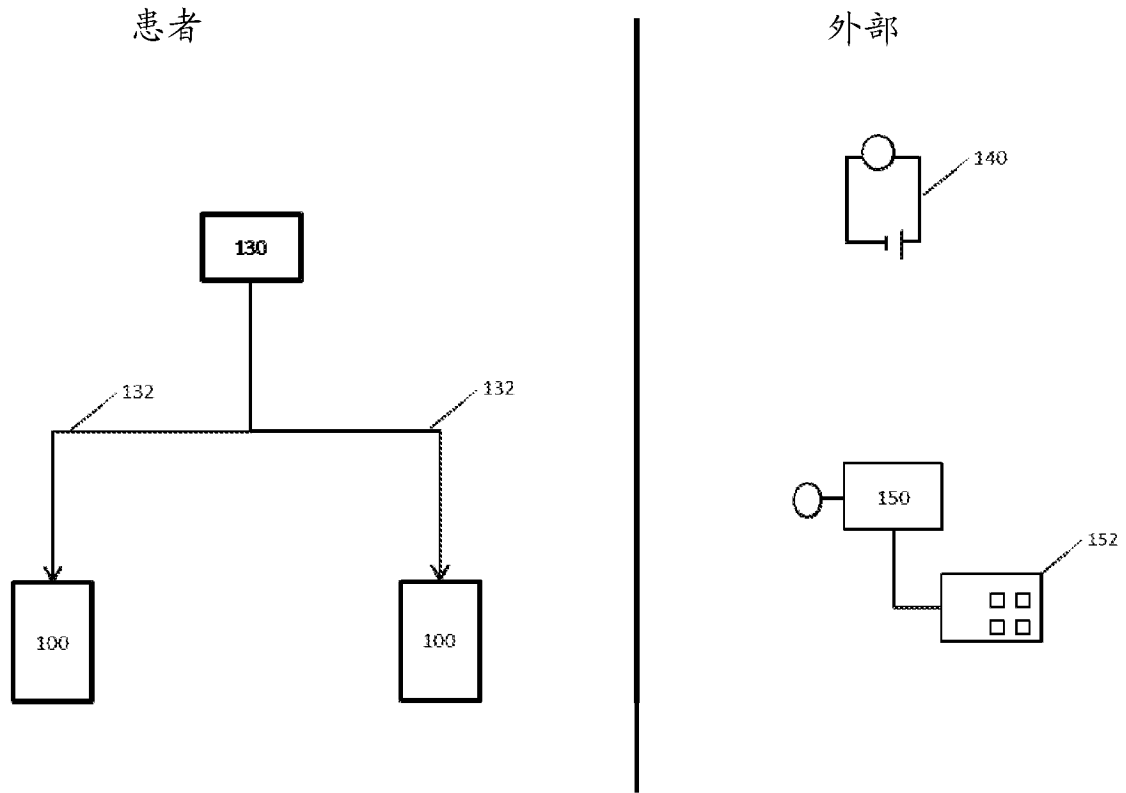


图 2C

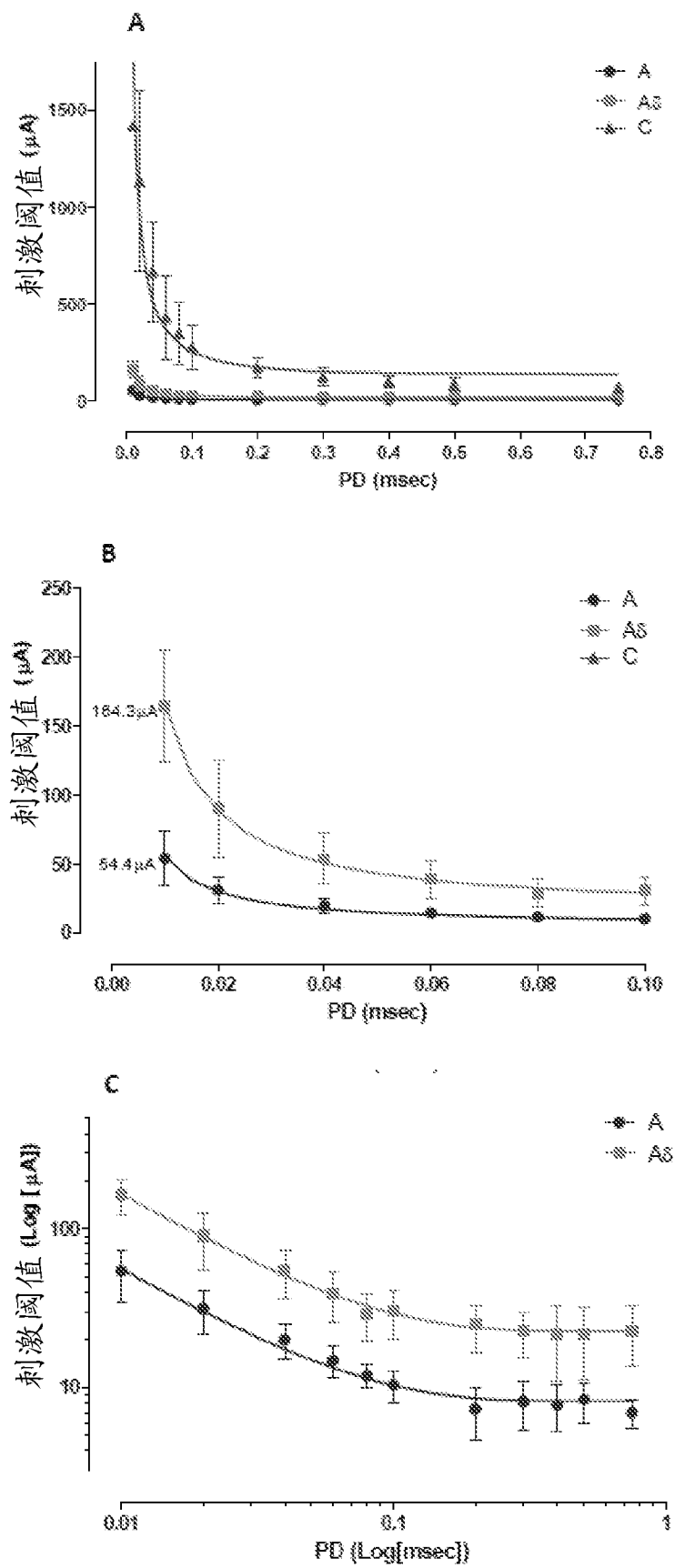


图 3

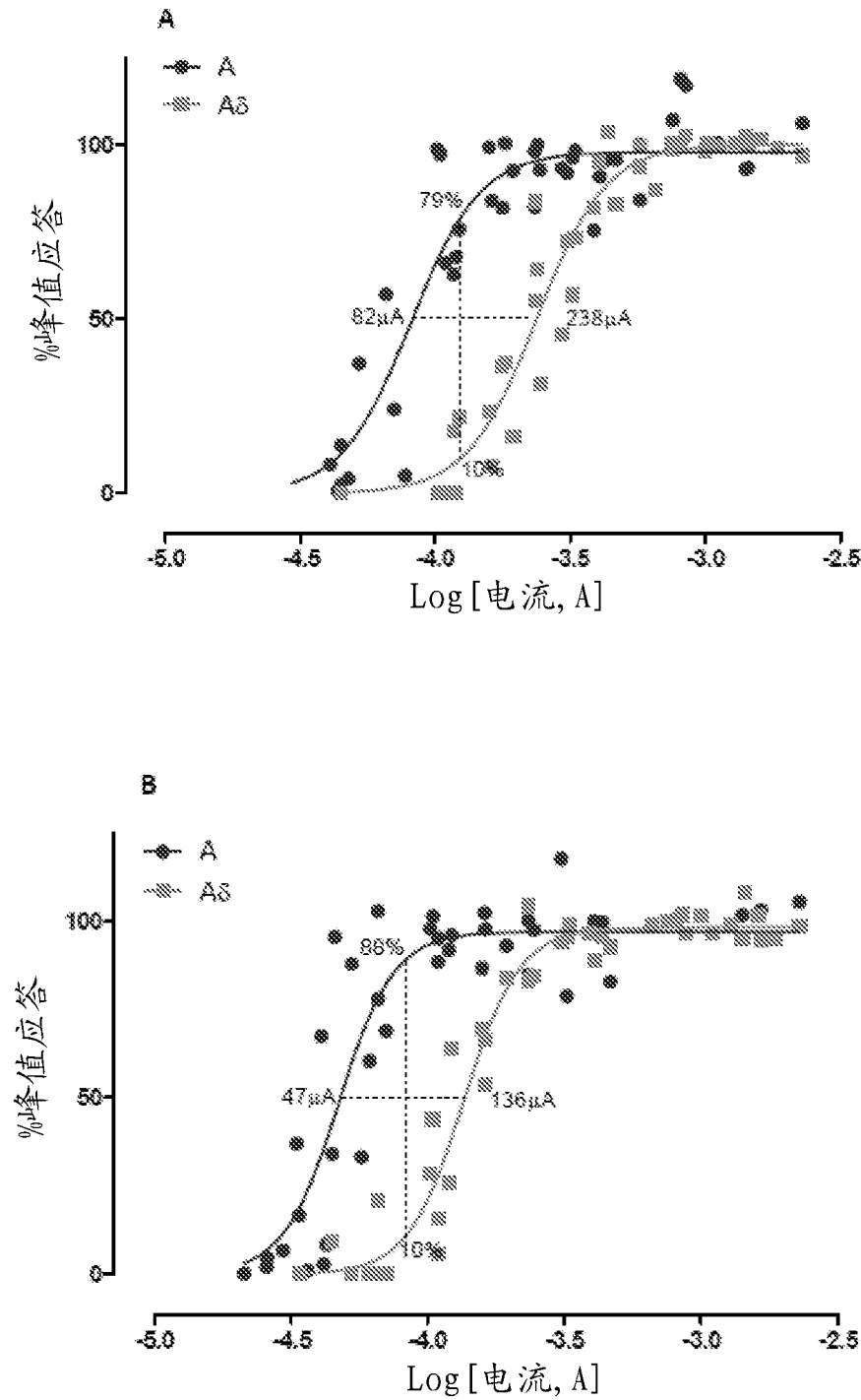


图 4

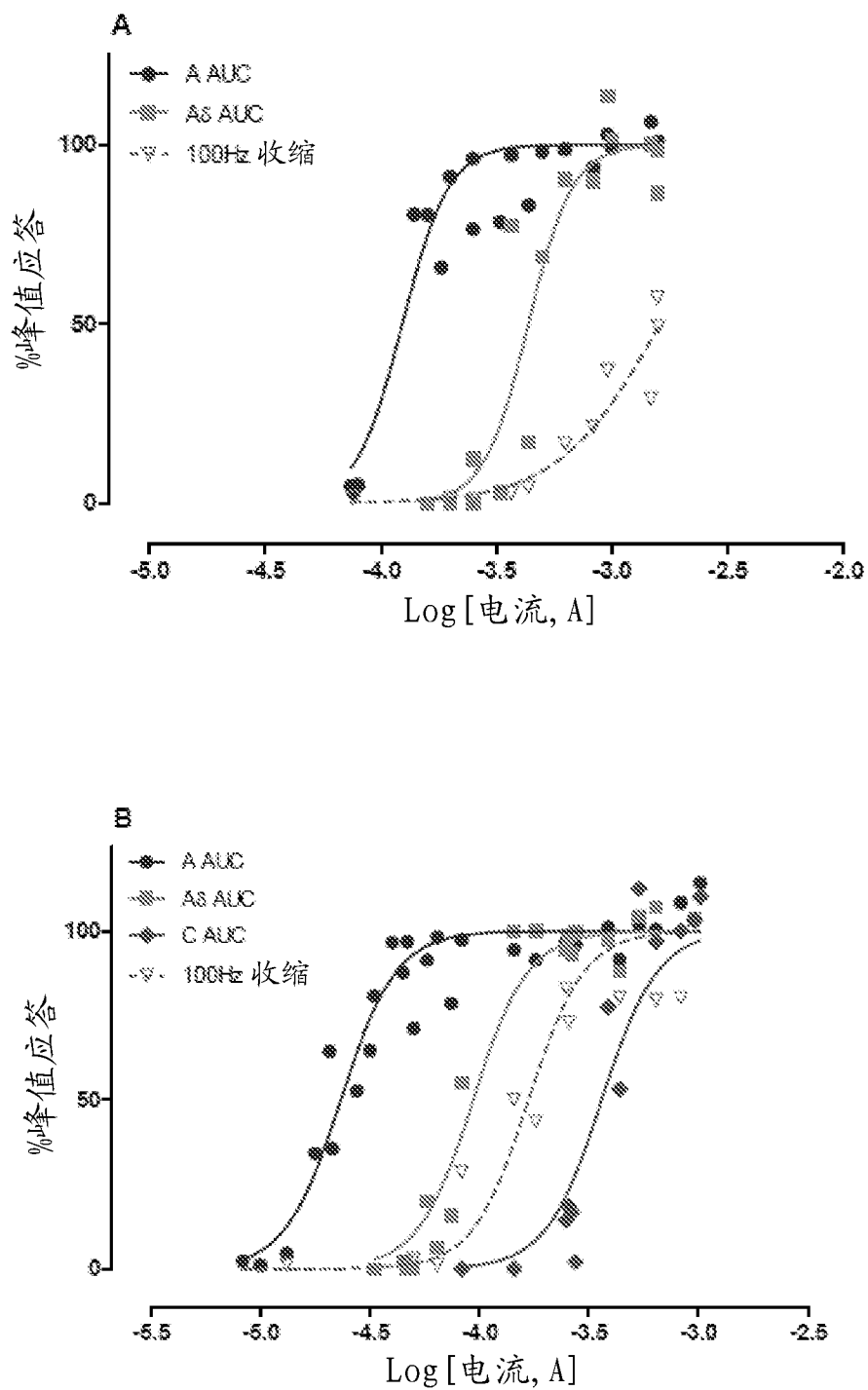


图 5

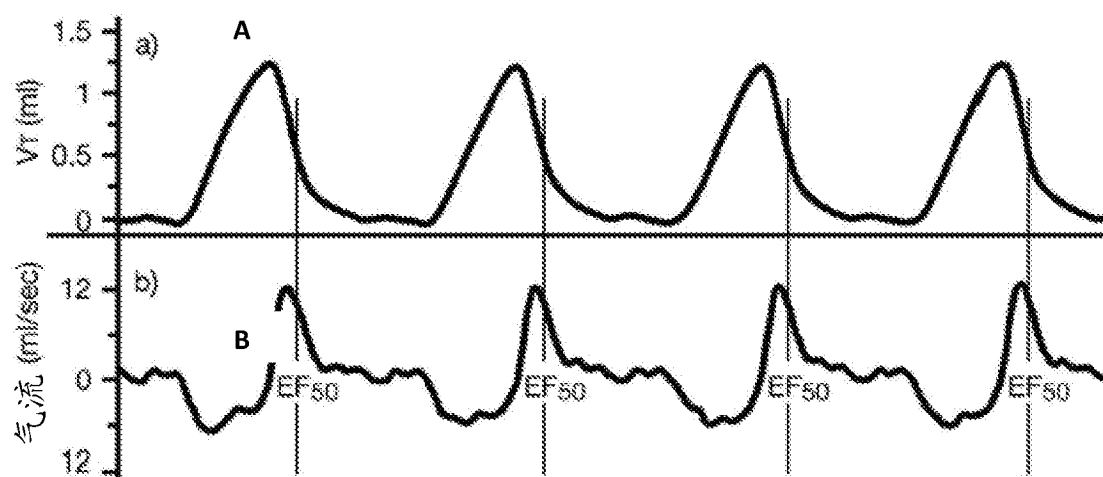


图 6

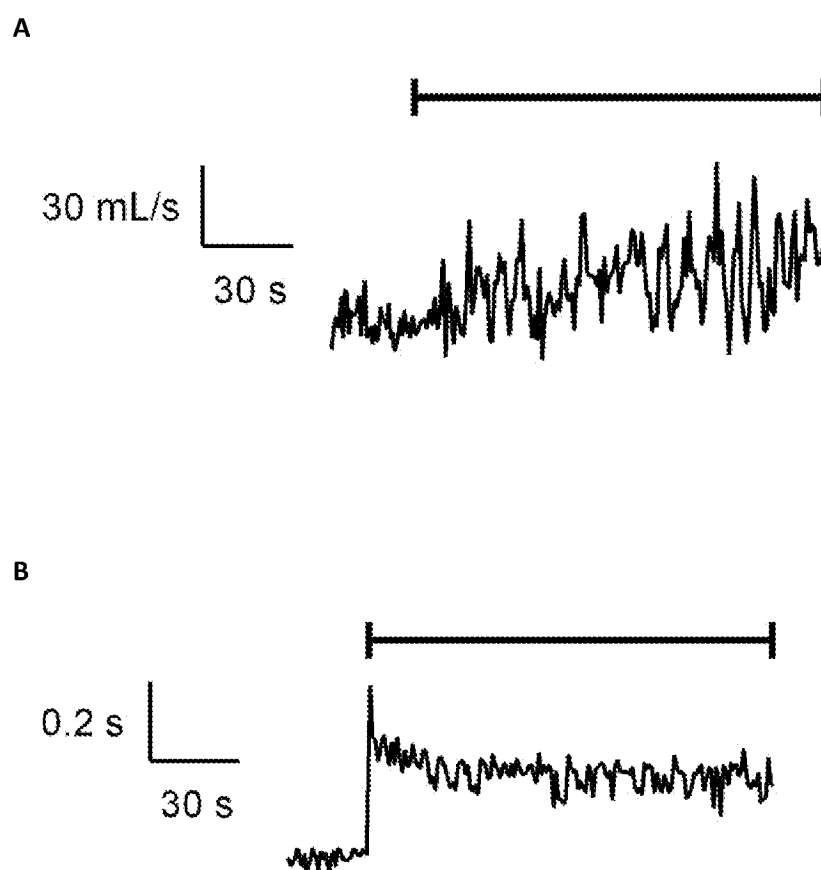


图 7

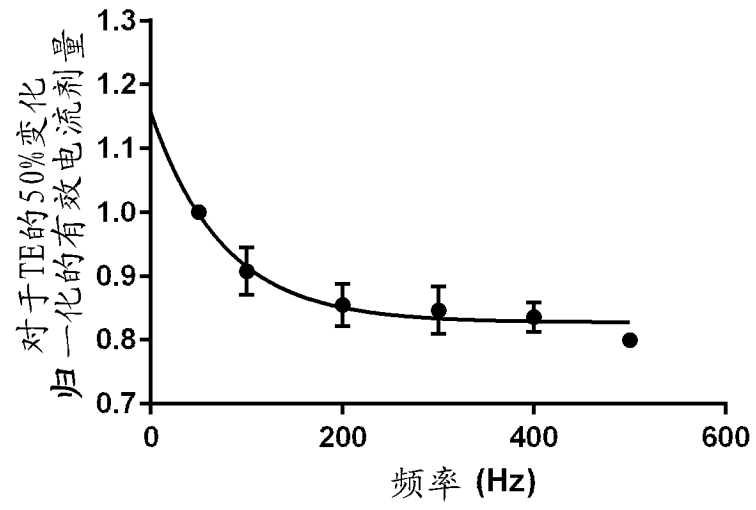
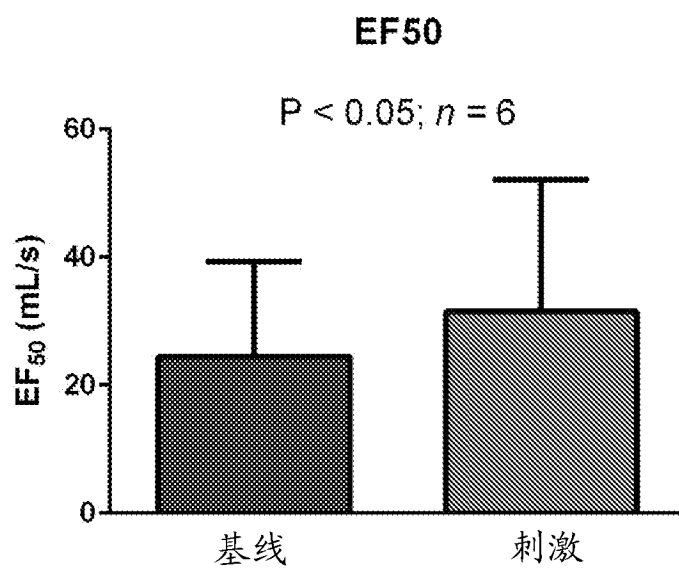


图 8

A



B

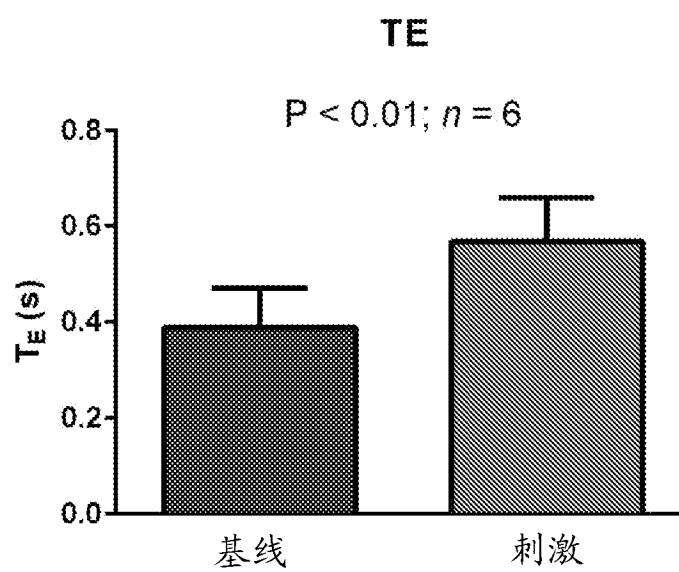


图 9

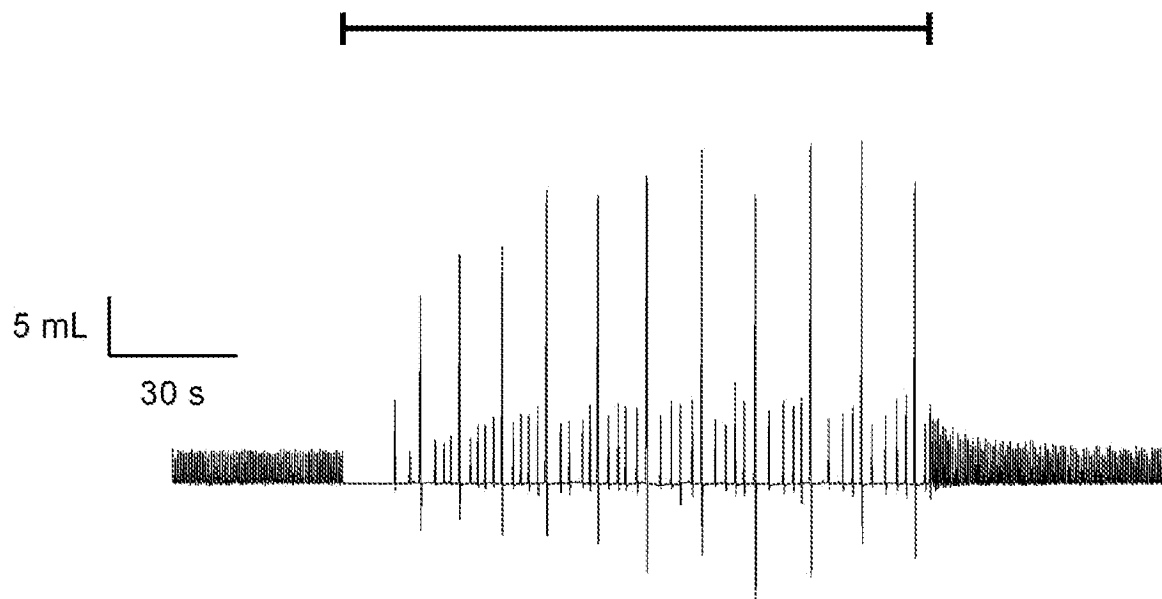


图 10

A



B

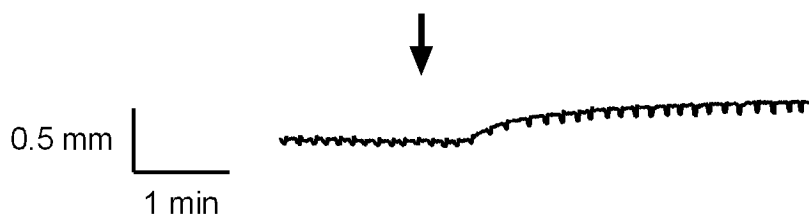


图 11