



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106573145 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(21)申请号 201580014616.7

(22)申请日 2015.01.14

(30)优先权数据

61/928,732 2014.01.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.09.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/011468 2015.01.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/109024 EN 2015.07.23

(71)申请人 心脏起搏器股份公司

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 曼弗雷德·弗兰克

戴维·J·特恩斯

胡安·加布里埃尔·因卡皮耶·奥

多内滋

斯蒂芬·B·鲁布尔

贾森·J·哈曼

(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)

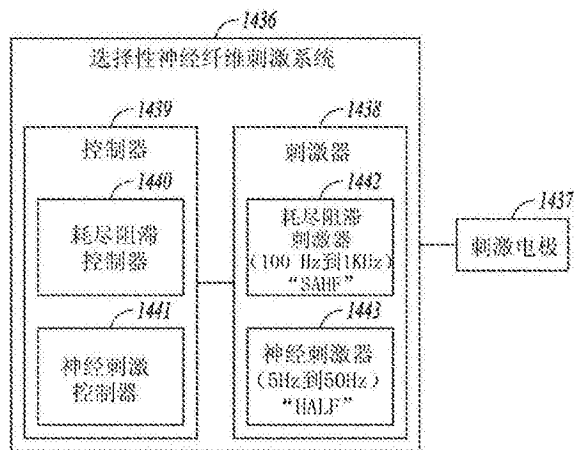
权利要求书3页 说明书22页 附图21页

(54)发明名称

使用突触前末梢耗尽阻滞的选择性神经刺激

(57)摘要

系统的一个实例可以包括刺激器和至少一个控制器。刺激器可以被配置为递送神经刺激以捕获神经中的第一组轴突和递送耗尽阻滞刺激以捕获神经中的第二组轴突，其中第二组轴突是第一组轴突的子集。耗尽阻滞刺激可以包括在约100Hz至约1kHz之间的范围内的耗尽脉冲频率处的一连串脉冲，以及神经刺激可包括在约0.25Hz至约50Hz范围内的刺激脉冲频率处的一连串脉冲。可递送至少一部分神经刺激和至少一部分耗尽阻滞刺激以有效地在递送神经刺激的同时提供神经阻滞。



1. 一种系统,其包括:

刺激器,所述刺激器被配置为递送神经刺激以捕获神经中的第一组轴突和递送耗尽阻滞刺激以捕获神经中的第二组轴突,第二组轴突是第一组轴突的子集,耗尽阻滞刺激包括在约100Hz至约1KHz之间的范围内的耗尽脉冲频率处的一连串脉冲,以及神经刺激包括在0.25Hz至50Hz范围内的刺激脉冲频率处的一连串脉冲;

和至少一个控制器,所述至少一个控制器被配置为与刺激器进行通信和控制耗尽阻滞刺激和神经刺激,至少一部分神经刺激和至少一部分耗尽阻滞刺激被递送以有效地在递送神经刺激的同时提供神经阻滞。

2. 权利要求1的系统,其中,所述刺激器被配置为使用第一电极和第二电极递送神经刺激到神经,并使用第一电极和第二电极递送耗尽阻滞刺激到神经。

3. 权利要求1的系统,其中所述刺激器被配置为使用第一电极和第二电极递送神经刺激到神经,并且使用第三电极和第四电极递送耗尽阻滞刺激到神经。

4. 权利要求1的系统,其中,所述刺激器被配置为使用第一电极和第二电极递送神经刺激到神经,并使用第二电极和第三电极递送耗尽阻滞刺激到神经。

5. 根据前述权利要求的任一项的系统,其中,形成第二组的第一组的子集具有比所述第一组的剩余部分低的刺激阈值。

6. 根据前述权利要求的任一项的系统,其中,所述控制器被配置成:

控制耗尽阻滞刺激和神经刺激以提供具有交替的刺激ON时段和刺激OFF时段的间歇性神经刺激;

在刺激ON时段但不在刺激OFF时段递送神经刺激以捕获神经中的第一组轴突;和

在刺激ON时段但不在刺激OFF时段递送耗尽阻滞刺激以捕获神经中的第二组轴突。

7. 根据前述权利要求的任一项的系统,其中,所述控制器被配置成在启动神经刺激的递送之前启动耗尽阻滞刺激的递送。

8. 权利要求7的系统,其中,刺激ON时段是在1/4秒和150秒之间的范围内的时间段,而刺激OFF时段是在1秒和150秒之间的时间段。

9. 根据权利要求6-8的任一项的系统,其还包括配置为感测生理参数的生理传感器,可操作地连接到传感器以检测来自所感测的生理参数的生理事件的控制器,控制器进一步被配置为基于所检测到的生理事件触发间歇性刺激的定时。

10. 根据前述权利要求的任一项的系统,其中,神经刺激器被配置为递送刺激到迷走神经的颈部区域,所述第二组轴突包括A型运动纤维。

11. 权利要求10的系统,其中,所述第一组轴突中的至少一些轴突是B型纤维,以及第二组不包括第一组中的至少一些B型纤维。

12. 根据权利要求1-11的任一项的系统,其中,所述控制器被配置成执行编程的滴定程序,并且在执行编程的滴定程序中,所述控制器被配置成中断对神经递送刺激,在中断期间调节神经刺激或耗尽刺激中的至少一种,并恢复对神经递送刺激。

13. 权利要求12的系统,其中,在调节神经刺激或耗尽刺激中的至少一种中,控制器被配置为调节神经刺激的振幅或耗尽刺激的振幅中的至少一种。

14. 根据权利要求12-13的任一项的系统,其中,在调节神经刺激或耗尽刺激中的至少一种中,控制器被配置为调节神经刺激中的一连串脉冲的脉冲宽度或耗尽刺激中的一连串

脉冲的脉冲宽度中的至少一种。

15. 一种方法,其包括:

对具有多个轴突的神经递送刺激,其中,递送刺激包括:

递送配置成捕获神经中的第一组轴突的神经刺激,其中,递送神经刺激包括递送在刺激脉冲频率处的一连串电脉冲,其中所述刺激脉冲频率在约0.25Hz和大约50Hz的范围之间,其中所递送的神经刺激能够在第一组轴突中诱导动作电位;以及

递送配置为捕获神经中的第二组轴突的突触前耗尽阻滞刺激,第二组是第一组的子集,其中,递送突触前耗尽阻滞刺激包括递送耗尽脉冲频率处的一连串电脉冲,耗尽脉冲频率在约100Hz至约1kHz之间的范围内,

其中,递送至少一部分神经刺激和至少一部分耗尽阻滞刺激以有效地在递送神经刺激的同时提供神经阻滞。

16. 权利要求15的方法,其中,形成第二组的第一组的子集具有比第一组的剩余部分低的刺激阈值。

17. 根据权利要求15-16的任一项的方法,其中,递送神经刺激包括以高于耗尽刺激的振幅递送刺激。

18. 根据权利要求15-17的任一项的方法,其中,对神经递送刺激包括递送具有交替的刺激ON时段和刺激OFF时段的间歇性神经刺激,其中:

递送配置成捕获神经中的第一组轴突的神经刺激包括在刺激ON时段但不在刺激OFF时段以刺激脉冲频率递送一连串电脉冲;和

递送突触前耗尽阻滞刺激包括在刺激ON时段但不在刺激OFF时段以耗尽脉冲频率递送一连串电脉冲。

19. 根据权利要求15-18的任一项的方法,其中,递送突触前耗尽阻滞和递送神经刺激包括在启动神经刺激的递送之前启动突触前耗尽阻滞的递送。

20. 根据权利要求18-19的任一项的方法,其中,刺激ON时段是在1/4秒和150秒之间的范围内的时间段,而刺激OFF时段是在1秒和150秒之间的时间段。

21. 根据权利要求18-20的任一项的方法,其中,递送间歇性神经刺激包括感测生理参数并检测来自所感测的生理参数的生理事件,以及基于所检测到的生理事件触发间歇性神经刺激的定时。

22. 根据权利要求15-21的任一项的方法,其中,对神经递送刺激包括对迷走神经的颈部区域递送刺激,所述第二组轴突包括A型运动纤维。

23. 权利要求22的方法,其中,所述第一组轴突中的至少一些轴突是B型纤维,以及第二组不包括在第一组中包括的至少一些B型纤维。

24. 根据权利要求15-23的任一项的方法,其中,递送神经刺激包括使用第一电极和第二电极递送神经刺激,以及递送耗尽刺激包括使用第一电极和第二电极递送耗尽刺激。

25. 根据权利要求15-23的任一项的方法,其中,递送神经刺激包括使用第一电极和第二电极递送神经刺激,以及递送耗尽刺激包括使用第三电极和第四电极递送耗尽刺激。

26. 根据权利要求15-23的任一项的方法,其中,递送神经刺激包括使用第一电极和第二电极递送神经刺激,以及递送耗尽刺激包括使用第二电极和第三电极递送耗尽刺激。

27. 根据权利要求15-26的任一项的方法,其进一步包括执行滴定程序,其中,执行滴定

程序包括：

中断对神经递送刺激；

在中断期间调节神经刺激或耗尽刺激中的至少一种；以及

恢复对神经递送刺激。

28. 权利要求27的方法，其中，调节神经刺激或耗尽刺激中的至少一种包括调节神经刺激的振幅或耗尽刺激的振幅中的至少一种。

29. 根据权利要求27-28的任一项的方法，其中，调节神经刺激或耗尽刺激中的至少一种包括调节神经刺激中的一连串脉冲的脉冲宽度或耗尽刺激中的一连串脉冲的脉冲宽度中的至少一种。

使用突触前末梢耗尽阻滞的选择性神经刺激

[0001] 要求优先权

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119 (e) 要求于2014年1月17日提交的美国临时专利申请序列号61/928,732的优先权的权益,在此通过引用以其整体并入。

[0003] 相关申请的交叉参考

[0004] 下面的共同受让的美国专利申请是相关的,都与本申请同一日期提交,并且都在此通过引用以其整体并入:“Systems and Methods for Selective Stimulation of Nerve Fibers in Carotid Sinus,”序列号61/928707于2014年1月17日提交;“Systems and Methods for Delivering Pulmonary Therapy”序列号61/928714于2014年1月17日提交;和“Depletion Block To Block Nerve Communication,”序列号61/928725于2014年1月17日提交。

技术领域

[0005] 本文档大体上涉及医疗设备,更具体地,涉及用于递送选择性神经刺激的系统,设备和方法。

背景技术

[0006] 已经将神经刺激作为用于一些疾病的疗法提出。举例来说,可递送神经刺激以调节自主神经系统,其可以被称为自主神经调制疗法 (AMT)。AMT的实例包括用于呼吸问题的疗法如睡眠障碍性呼吸、血压控制诸如以治疗高血压、心律管理、心肌梗塞和缺血、心脏衰竭 (HF) 和调制胆碱能抗炎路径。例如,治疗癫痫症、抑郁症、疼痛、偏头痛、进食障碍、肥胖和运动障碍的疗法可以包括迷走神经的刺激。

[0007] 一些神经靶标是具有不同类型的可神经支配身体的不同部分的神经纤维的复杂结构。这种复杂结构的不加选择的刺激可能提供期望的效果,但也可能提供不期望的副作用。例如,颈迷走神经是具有不同尺寸的纤维的组合神经。喉返神经从颈迷走神经分支并神经支配喉部周围的肌肉。迷走神经继续下降到喉神经分支下方以神经支配身体的其他部分包括心脏、肺、肝、胃、肠、膀胱和肾脏。已经提出刺激颈迷走神经的疗法,如心脏衰竭疗法。可能期望以这样的方式刺激颈迷走神经,即激活神经支配心脏的纤维而不激活颈迷走神经的某些其他纤维,以避免不想要的对刺激的生理响应。

发明内容

[0008] 描述的各种实施方案可以涉及能够递送神经刺激和耗尽阻滞 (depletion block) 刺激的方法和系统。神经刺激可应用于引起一些轴突中的动作电位,以及耗尽阻滞刺激可应用于阻滞这些轴突中的至少一些中的动作电位跨突触间隙通信。

[0009] 系统的一个实例可以包括刺激器和至少一个控制器。刺激器可以被配置为递送神经刺激以捕获神经中的第一组轴突和递送耗尽阻滞刺激以捕获神经中的第二组轴突,其中第二组轴突是第一组轴突的子集。耗尽阻滞刺激可以包括在约100Hz至约1KHz之间的范围

内(例如100Hz至1000Hz或在该范围附近的频率以提供耗尽阻滞)的耗尽脉冲频率处的一连串脉冲,以及神经刺激可包括在约0.25Hz至约50Hz范围内的刺激脉冲频率处的一连串脉冲。所述至少一个控制器可以被配置为与刺激器进行通信和控制耗尽阻滞刺激和神经刺激。可递送至少一部分神经刺激和至少一部分耗尽阻滞刺激以有效地在递送神经刺激的同时提供神经阻滞。

[0010] 方法的实例可包括对具有多个轴突的神经递送刺激。递送刺激可以包括递送被配置成捕获神经中的第一组轴突的神经刺激。递送神经刺激可以包括递送在刺激脉冲频率处的一连串电脉冲,其中所述刺激脉冲频率在约0.25Hz和大约50Hz的范围之间,其中所递送的神经刺激能够在第一组轴突中诱导动作电位。递送刺激可以包括递送被配置为捕获神经中的第二组轴突的突触前耗尽阻滞刺激。第二组可以是第一组的子集。递送突触前耗尽阻滞刺激可以包括递送耗尽脉冲频率处的一连串电脉冲。耗尽脉冲频率可以在约100Hz至约1kHz之间的范围内。递送至少一部分神经刺激和至少一部分耗尽阻滞刺激以有效地在递送神经刺激的同时提供神经阻滞。

[0011] 本发明内容是本申请的一些教导的概述并且不旨在排他性或穷尽性地处理本发明的主题。在详细描述和所附的权利要求中找到关于本发明主题的进一步细节。对于阅读和理解以下的详细描述和查看构成其一部分的附图的本领域的技术人员来说,本公开的其它方面将是明显的,其中详细描述和附图均不应以限制性的意义来理解。本公开的范围由所附权利要求及其法律等同物限定。

附图说明

[0012] 通过举例在附图的各图中示出各种实施方案。这样的实施方案用于演示,并不旨在成为本发明主题的穷举或排他性实施方案。

[0013] 图1示出在神经和另一膜之间的突触处的神经活动。

[0014] 图2示出用于观察突触前末梢耗尽阻滞的实验装置。

[0015] 图3示出当刺激从20Hz变化到200Hz时刺激信号和所记录的ENG和EMG信号之间的所观察到的关系,并且还包括用于耗尽突触前末梢和阻滞突触接头(synaptic junction)的所观察到的时间。

[0016] 图4示出当刺激从200Hz变化到20Hz时刺激信号和所记录的ENG和EMG信号之间的关系。

[0017] 图5A和5B示出神经肌肉接头对不同刺激频率的响应。

[0018] 图6示出颈部迷走神经的一些分支。

[0019] 图7示出从图的左侧向右侧渐增的VST强度,并还示出引发对VST的各种生理响应的强度阈值。

[0020] 图8示出从图的左侧向右侧渐增的VST强度,并进一步示出引发不期望的对VST的生理响应的强度阈值,其用于定义VST强度的上限,以及引发对VST的另一个生理响应的另一个强度阈值。

[0021] 图9A-9C使用复杂神经928中的不同纤维类型的不同刺激阈值的简单图示,并进一步使用神经刺激和突触前末梢耗尽阻滞刺激的不同组合说明选择性刺激。

[0022] 图10示出由神经刺激捕获的神经中的第一组轴突1030以及由耗尽阻滞刺激捕获

的第二组轴突1031,其中,第二组轴突是第一组轴突的子集。

[0023] 图11A-11M示出可以用于使用耗尽阻滞刺激递送选择性神经刺激的电极配置的一些实例。

[0024] 图12通过示例而非限制的方式示出神经刺激和耗尽阻滞刺激的并发递送(concurrent delivery)。

[0025] 图13通过示例而非限制的方式示出并发的神经刺激和耗尽阻滞刺激的间歇递送。

[0026] 图14通过示例而非限制的方式示出选择性神经纤维刺激系统的一个实例。

[0027] 图15通过示例而非限制的方式示出选择性神经纤维刺激系统的一个实例。

[0028] 图16通过实例的方式示出间歇性神经刺激(INS)的表示。

[0029] 图17示出根据各种实施方案的可并入图14或图15的控制器中的存储器,并且其可以包括指令,所述指令可由刺激控制电路操作,用于控制上调滴定程序(up-titration routine)。

[0030] 图18示出可以是图15中的滴定控制模块的一部分的治疗滴定模块的一个实施方案。

[0031] 图19示出用于为每个电极配置查找阈值的程序的一个实施方案。

[0032] 图21-30通过示例而非限制的方式示出可使用耗尽阻滞刺激来执行的一些选择性神经纤维刺激过程。

[0033] 图31-34示出适于提供迷走神经刺激的系统实施方案。

[0034] 详细描述

[0035] 本发明主题的以下详细描述参照通过示例的方式显示可以实践本发明主题的具体方面和实施方案的附图。充分详细地描述了这些实施方案以使本领域的技术人员能够实践本发明主题。在不偏离本发明主题的范围的前提下可以利用其他实施方案,并且可进行结构,逻辑和电改变。在本公开中引用的“一”,“一个”或“各种”实施方案不一定是同一个实施方案,并且这样的引用考虑多于一个的实施方案。因此,下面的详细描述,不应被看作具有限制意义,并且范围仅由所附的权利要求限定,连同这些权利要求授权的法律等同物的全部范围。

[0036] 神经纤维,也被称为轴突,是神经细胞的突起。神经纤维在突触处将神经细胞连接到另一个神经细胞或连接到肌肉细胞或腺细胞。突触是允许神经细胞传递电或化学信号到其他细胞的结构。神经纤维包括A纤维,B纤维和C纤维。A纤维是最大的并且通常当刺激振幅增加时首先被捕获。A纤维可以是神经支配肌肉组织的感觉纤维(传入)或运动纤维(传出)。例如,颈部区域中的迷走神经的刺激可以激发导致喉部活动的喉肌纤维,其可以用作迷走神经的捕获的标记。B纤维较小并且在增加电流振幅时下一个被捕获。这些都是典型的传出副交感神经和交感神经纤维。这些B纤维可以是自主神经刺激治疗的靶点。C纤维最小并且与疼痛和其他感觉信息关联。

[0037] 已经观察到较厚的神经纤维通常比较薄的神经纤维先激活。厚神经纤维在发生去极化的Ranvier节点之间具有较长的髓鞘部分,从而它们经历更大的电场变化。目前据认为,迷走神经包括表1中所示的纤维类型和尺寸,并且进一步认为大部分纤维是C纤维。

[0038] 表格1

[0039] 迷走神经纤维

[0040]

纤维	起源	尺寸(um)	传导速率 (m/s)	神经支配
A α	运动	13-20	80-120	喉

[0041]

A γ	运动	5-8	4-24	
A α	感觉	13-20	80-120	所有器官
A β	感觉	6-12	33-75	喉和气道
A δ	感觉	1-5	3-30	肺, 心脏
B (pre-g)	传出	1-5	3-15	胃, 胰腺
C (pos-g)	传出	0.2-1.5	0.5-2	膀胱
C	感觉	0.2-1.5	0.5-2	

[0042] 一些提议的自主刺激治疗试图通过高达可耐受的滴定振幅捕获尽可能多的迷走神经中的神经纤维。总的来说,迷走神经刺激可首先捕获A运动和大感觉神经纤维,然后小感觉和B副交感神经纤维。这个顺序是一般的顺序,因为更接近电极的纤维经历更强的电场,并且比距离较远的纤维先激活,并且进一步地这些纤维类型的尺寸重叠。驱动心率下降的纤维是最小的B传出副交感神经纤维。这些B传出副交感神经纤维是最小的有髓鞘纤维,因为C纤维无髓鞘。导致心率响应的神经刺激表示B传出副交感神经纤维已被捕获,并且其他较大的纤维类型也被捕获。

[0043] 图1示出在神经和另一膜之间的突触处的神经活动。动作电位沿着神经轴突100电传播直到它到达可以被称为突触前末梢101的神经末梢。突触前末梢与靶细胞的突触后膜102通信。靶细胞可以是另一种神经或肌肉或腺体。突触前末梢和靶细胞的该膜到膜连接被称为突触103。一种类型的突触是电突触接头,其中突触前末梢使用穿过一个细胞到下一个细胞的通道的离子或小分子与突触后膜电通信。另一种类型的突触是化学突触接头(synaptic junction),其中神经递质用于在细胞之间传递。突触前区101具有大量的含有神经递质化学物质105的突触囊泡104。传播到突触前末梢101的动作电位驱动突触前末梢中的化学反应,其从未梢内的突触囊泡释放神经递质到细胞外空隙。该细胞外空隙可以被称为突触间隙106。神经递质跨突触前和突触后末梢之间的突触间隙。神经递质开始突触后膜102(另一神经元细胞)或肌肉细胞(神经肌肉接头)的受体107中的反应链,其触发突触后神经元中的动作电位的激发(firing)或如果突触终止于神经肌肉接头中则触发肌肉收缩。例如,当靶细胞是肌肉且突触是神经肌肉接头时,神经递质乙酰胆碱(Ach)引起靶肌肉细胞的快速收缩。在神经肌肉接头处,动作电位传播到神经肌肉突触接头,从而导致钙离子流过电压门控钙通道108,其从未梢释放Ach到细胞外空隙。靶肌肉细胞的膜中的突触后

受体接收所述Ach。突触前末梢具有神经递质再摄取泵109,其用神经递质的突触囊泡补充突触前末梢。

[0044] 本发明人已观察到,跨突触间隙106的持续通信似乎要求神经中动作电位之间的最小时间量,已观察到如果突触前动作电位达到彼此接近,则该突触后受体不触发动作电位。更高刺激频率将在给定时间内产生更多的刺激脉冲,并可以在该段时间内在神经中产生更多的相应的动作电位。例如,神经刺激信号可以在约0.25Hz至50Hz的范围内,也可以在约2Hz至约20Hz的范围内,或可为约20Hz。在更高的频率(例如约100Hz至约1kHz)下,可以观察到突触前末梢无法跨突触间隙通信,即使动作电位继续传播通过轴突。突触前末梢的这种无法通信可以被称为耗尽阻滞。用于获得该耗尽阻滞的频率比会阻滞动作电位沿着神经传播的高频(大于1kHz)AC神经阻滞低。在高于1kHz的频率下,例如刺激阻滞神经传导动作电位。与此相反,耗尽阻滞在低于1kHz的频率下递送,因此不会停止动作电位沿着神经传播到突触前末梢,而是耗尽突触前末梢,因此其不再能够跨突触间隙与另一细胞的受体通信。

[0045] 图2示出用于观察突触前末梢耗尽阻滞的实验装置210。颈迷走神经211支化为胸廓分支212和喉返神经213。所示的实验装置用于使用双极配置中的电流源214和螺旋电极215刺激颈迷走神经213,使用神经电图(ENG)监测器216监测颈迷走神经211分支为喉返神经分支213和胸廓分支212之前的神经活动,并使用肌电图(EMG)监测器218监测喉肌217的振动。该装置用于观察来自耗尽阻滞刺激的动作电位仍然由ENG感测到,但喉部振动没有被EMG 218感测到。因此,可以得出结论,该耗尽阻滞刺激阻滞突触前末梢跨突触间隙通信的能力。

[0046] 图3示出当刺激从20Hz变化到200Hz时,刺激信号和所记录的ENG和EMG信号之间的观察到的关系,并且还包括耗尽突触前末梢和阻滞突触接头的观察到的时间。在20Hz刺激期间,ENG和EMG信号都遵循刺激信号。ENG和EMG信号中的高峰反映刺激伪迹(artifact)。然而,在200Hz刺激期间,ENG响应在刺激信号之后仍然存在,但EMG信号在大约100ms的起始响应后迅速消退。刺激变化到200Hz之后的短暂过渡期之后,只有来自电荷平衡的伪迹出现在EMG波形中。因此,神经中的轴突通过传播动作电位继续活跃,但是跨突触间隙的通信在突触前末梢已耗尽其跨突触间隙通信的能力之后减小或停止。如图所示,该突触接头阻滞发生非常迅速(例如,在施加200Hz信号之后50至100ms),一旦在突触前末梢耗尽突触前末梢通信的能力时接收到传播脉冲即可发生。看起来突触前末梢中的恢复神经递质和/或钙的生理再摄取过程不能赶上200Hz刺激导致的神经递质的传递。

[0047] 图4示出当刺激从200Hz变化到20Hz时,刺激信号和所记录的ENG和EMG信号之间的关系。当刺激在200Hz下递送时发生突触接头阻滞。在此期间,ENG在刺激伪迹信号之后仍然存在但EMG响应不存在。这表明刺激正捕获神经并导致动作电位传播通过轴突。在刺激中的每个脉冲引起神经纤维中的相应的动作电位。然而,因为引起突触接头阻滞的突触前末梢耗尽,喉肌不受到刺激。每秒200次动作电位耗尽突触前末梢跨突触间隙通信的能力。但是,当刺激从200Hz变化到20Hz时,ENG响应仍然在刺激脉冲之后存在,因为刺激中的每个脉冲导致神经纤维中的相应的动作电位。在刺激频率改变为20Hz之后的短暂过渡期刚过之后的刺激脉冲之后,EMG再次出现。突触前末梢跨突触间隙通信的能力不被每秒20个脉冲耗尽。因此,如图所示,突触接头阻滞可以非常迅速地除去(例如,信号从200Hz变化到20Hz信号之后的50ms到100ms),这被认为反映了恢复突触前末梢中的神经递质和/或钙的生理响应时

间。

[0048] 如表2所示,可以观察到某些频率比其他的频率更迅速地打开/关闭突触接头的耗尽阻滞。数据表明,高于约200Hz的频率提供快耗尽阻滞,而约100Hz至约150Hz之间的频率提供较慢的耗尽阻滞。低于100Hz的频率往往不能有效地提供耗尽阻滞,因为这些频率不超过突触前末梢恢复其跨突触间隙从突触前末梢通信到靶细胞的能力的能力。在神经肌肉接头中,例如,小于约100Hz的频率导致强直收缩;约100Hz至约150Hz之间的频率在约10秒至4秒内导致90%的耗尽阻滞;约200Hz至1000Hz之间的频率导致90%的耗尽阻滞;和大于1KHz的频率开始进入神经传导阻滞,其中所述刺激阻止动作电位沿着神经传播。

[0049] 表2

[0050]

	频率 (Hz)	达到 90%阻滞的时间 (sec)		未阻滞 EMG 的百分比(%)	
		平均值	stdev	平均值	stdev
激活	40 ¹	—	—	110	13.18
	70 ¹	—	—	39	8.42
慢阻滞	100 ^{*,2}	10.74	2.2	8.2	3.77
	130 ¹	9.33	0.55	4.38	1.06
	150 ²	4.43	2.59	3.88	1.13
快阻滞	200 ²	0.53	0.16	2.25	1.04
	260 ¹	0.16	0.05	0.75	0.89
	300 ²	0.13	0.05	1.13	1.13
	400 ¹	0.14	0.05	0.63	0.74

[0051] 随机研究;n=8 (100Hz:n=5),数据来自2*N=1

[0052] 图5A示出了神经肌肉接头对不同刺激频率的响应。神经肌肉接头是一种突触接头,在该处神经中的轴突与肌肉通信。通常低于100Hz(例如大约50Hz)的范围内的轴突的刺激可以引起肌肉的强直收缩。最终,肌肉会疲劳并且不再响应额外的刺激。在约100Hz至大约1kHz的范围内的刺激频率下突触前末梢耗尽其跨突触间隙通信的能力。刺激信号的这个频率在生理系统触发肌肉收缩的能力之外,因为该频率可能引起动作电位到达得比神经递质和/或钙被补充用于随后的刺激中的动作电位更快。所观察到的阻滞归因于接头的耗尽而不是肌肉的疲劳。因此,施加到神经肌肉接头的耗尽阻滞的好处是耗尽阻滞不会导致肌肉疲劳或强直收缩。神经肌肉耗尽阻滞通过停止刺激是快速可逆的。

[0053] 应该注意的是,图5A是频率范围的一个简单示例,并且这些范围可以针对不同的应用而变化。图5B提供了神经肌肉接头对不同刺激频率的响应的另一个示例。图5B示出激活和耗尽阻滞范围之间的过渡期T1。过渡期T1可以取决于发出者和突触终末器官,并且可以在约70至130Hz的范围内。图5B也说明了可以提供组合的耗尽和传导阻滞的耗尽阻滞和传导阻滞范围之间的过渡期T2。

[0054] 下面提供了耗尽阻滞,组合的耗尽和传导阻滞以及高频kHz传导阻滞的一些特征。例如,具有较低的频率从而较低的功率要求的耗尽阻滞具有相对快的阻滞(<100ms)和相对快的恢复(<100ms超过50%并且10秒100%)。例如,组合的耗尽和传导阻滞(例如约1kHz)可以由传导阻滞而非常快地阻滞慢纤维,可以以高kHz频率启动,然后降低至在较低的频率下保持阻滞,可以在小于7ms内阻滞较慢的纤维,并且可具有比较高频率kHz阻滞更快的恢复。例如,高频kHz传导阻滞快(例如:开:<7ms关:<10ms),但是由于较高的频率和电流要求而更能量密集。

[0055] 例如,可以用大约1kHz至5kHz的下限而不是简单地示出的1kHz观察kHz传导阻滞。此外,耗尽阻滞的上限可以是大约2kHz,而不是简单地示出的1kHz。此外,刺激从耗尽过渡到传导的频率取决于神经纤维和终板。快 α -纤维具有较高的传导和激发速率(firing rate),因此它们不一定在1kHz下阻滞,并且较慢的纤维将在较低的频率(例如600Hz)下阻滞。因此,可能存在这样的神经刺激频带,在该频带内大多数纤维可以被激活,可能存在这样的耗尽阻滞频带,对于其大部分的纤维可以被耗尽,以及可能存在这样的kHz传导阻滞频带,对于其大多数纤维具有被阻滞的动作电位。举例来说,所述神经刺激频带可以延伸至约50Hz,所述耗尽阻滞频带可在约100Hz至约700Hz之间延伸,并且kHz传导阻滞频带可从大约5kHz延伸到100kHz。在频带之间可能存在过渡频率,例如约50Hz至约100Hz之间或例如约70Hz至130Hz之间的过渡,以及在约700Hz至约5kHz之间的另一种过渡。神经对刺激频率的响应似乎取决于发出者和突触终末器官。因此,不同类型的纤维可以对过渡频率内的频率不同地响应。举例来说,一种频率可以导致一些纤维的激活或神经刺激,并导致其它纤维的耗尽阻滞。刺激可以通过纤维的直径或起源或电极的位置而受限于特定纤维。例如,可能发现耗尽阻滞刺激的频率在传入和传出神经纤维之间进行区分,或在发出不同类型的神经递质的不同纤维之间进行区分。能够提供耗尽阻滞和激活/刺激的这种频率可以在过渡区域中发现,但也可以在频带之一中发现,如在耗尽阻滞频带内。

[0056] 虽然对不同频率的响应可以并预期随着应用不同而改变,然而用于递送耗尽阻滞的刺激参数预期可以合理的能耗成本用于目前的设备。在表格所示的其中在300 μ s脉冲宽度下提供刺激的研究中,A纤维在2mA,200Hz下受到阻滞,而仍然激发在5mA,20Hz下驱使心率下降的B纤维。A-纤维负责通过EMG记录的喉运动纤维。具有更高的激活阈值的小的副交感神经传出B-纤维通常负责在窦房结中的心率控制。此实例表明,NMJ阻滞,正如经由电刺激的激活,按照靶向的纤维轴突的大小进行分级。

[0057] 如表2所示,耗尽阻滞的速度取决于刺激的频率,其中在大约100Hz至大约1kHz范围内的较高的频率比在该范围内的较低频率更迅速地提供神经递质阻滞。根据一些实施方案,可以通过这样的过程来实施耗尽阻滞,所述过程在相对高的频率(例如,约200Hz至400Hz)下启动耗尽阻滞以实现快速耗尽(例如约50ms或更少),并且随后降低耗尽阻滞刺激的频率至约100Hz以保持该阻滞。由于较低的频率刺激提供较少的脉冲,较低频率耗尽阻滞

比较高频率耗尽阻滞更节能。如果耗尽阻滞在约100Hz,而不是在200Hz开始,这将需要更长的时间来实现耗尽阻滞。根据目前的观察,据认为在100Hz下的耗尽阻滞将花费约5秒至10秒。两个(或更多个)频率阶段的使用可用于获得每个频率的好处,如使用一种频率相对快速地诱导耗尽阻滞,然后使用另一种频率相对有效地维持耗尽阻滞。

[0058] 各种实施方案可使用突触接头处的耗尽阻滞以提供选择性的纤维通信。耗尽阻滞可以通过直径或起源或到电极的位置受限于特定纤维。对于仅仅某些神经纤维,可将耗尽阻滞脉冲的振幅控制为仅高于刺激阈值。因此,尽管所有的纤维可以具有引起动作电位传播的其它脉冲,一些纤维的突触前末梢迅速地耗尽它们跨突触接头通信的能力,因为刺激的频率引起耗尽阻滞。可使用各种刺激波形,包括非正弦或正弦波形。非正弦波形可包括直线脉冲、可包括双相矩形脉冲的电荷平衡的波形、用于单向应用的准梯形和脉冲三角形。作为神经刺激治疗的一部分的引发神经交通和所期望的生理响应的神经刺激可以被称为低频率刺激(例如,约20Hz或在约0.25Hz至约50Hz的范围内);而相比之下耗尽频率可以被称为高频率(例如,约200Hz或在约100Hz至约1kHz的范围内)。有效地激活(多个)神经纤维以递送神经刺激治疗的在这些较低的频率下的刺激可以在本文中简称为“神经刺激”或称为“神经的刺激;”,而在较高的“耗尽”频率下的刺激可以在本文中简称为“耗尽阻滞刺激。”“高振幅,低频率”(HALF)刺激信号可以超过刺激阈值并且因此可以用于招募(recruit)小的和大的纤维。这样,HALF信号可以用于通过捕获所有必需的A感觉和B传出纤维来获得期望的刺激效果。“小振幅,高频率”(SAHF)刺激信号可以设定为这样的振幅,其只超过较小的刺激阈值,因此只招募一些具有较低的刺激阈值的纤维(例如,更大的纤维或更靠近(多个)刺激电极的纤维),同时留下具有更高的刺激阈值的其它纤维(例如,更小的纤维或更远离(多个)刺激电极的纤维)仍然可被HALF刺激激发。耗尽阻滞刺激取消在具有相同或更低振幅的较低频率(例如20Hz)下诱发的所有信号的有效性。SAHF可以用于实现大纤维而不是较小的纤维的神经递质耗尽阻滞,所述大纤维是具有相对低的刺激阈值的纤维,所述较小的纤维是具有相对高的刺激阈值的纤维。在一些实施方案中,可以使用与低频刺激相同或近似相同的高振幅递送较高频率耗尽阻滞刺激,以减少或调节所施加的使用低频刺激的治疗的效果。

[0059] 电流振幅和脉冲宽度控制轴突是否去极化,且刺激的频率控制神经递质是否在神经末梢耗尽。可以控制电流振幅和脉冲宽度以仅选择较大的纤维用于耗尽阻滞。例如,可以控制电流振幅和脉冲宽度以耗尽A纤维而不是较小的纤维,或者可以用更高的振幅和/或更宽的脉冲宽度控制以耗尽A和B纤维两者。

[0060] 通过示例而非限制的方式,对于目的纤维的完全神经递质阻滞可以通过获取招募曲线(recruitment curve)确保。招募曲线可以识别神经靶标的激活阈值和饱和阈值。对于个体患者招募曲线可能是特定的,可能示出随电流振幅增加活动增加,然后可能示出其中随电流振幅增加所述活动不显著增加的平台。激活阈值反映的是随电流振幅增加神经活动开始增加,以及饱和阈值反映的是响应于电流振幅进一步增加神经活动不显著增加。因为可以以比激活阈值高的裕度(margin)设定耗尽阻滞刺激的电流振幅,可以基于激活阈值确定所述耗尽阻滞刺激的电流振幅。饱和阈值表示其中所有或几乎所有的神经纤维传播动作电位的阈值。耗尽阻滞刺激的电流振幅可以高于且基于预期阻滞的纤维的饱和阈值。举例来说,耗尽刺激信号的振幅可以设定为接近预期阻滞的纤维的饱和阈值,或者可以设定为

高于纤维的饱和阈值的裕度,或者也可以设定为低于饱和阈值的裕度以提供部分阻滞。

[0061] 由于可能存在由电极距离神经纤维的间距造成的(多种)患者变化,可以执行一种程序以确定每个个体患者的选择性纤维刺激治疗概况(profile)。由于不同的神经靶标中的神经纤维神经支配不同的身体部分,具体程序将取决于被刺激的特定神经靶标。例如,如果靶向颈迷走神经,则可通过观察喉部振动以及血压和心率波动来确定患者的选择性纤维刺激治疗概况。因此,用于提供耗尽阻滞的各种实施方案可以首先找到神经靶标的激活阈值和饱和阈值。可将电流振幅选择为高于神经靶标的饱和阈值,并且对于给定的应用可以将该频率选择为足够高(例如200Hz)以快速耗尽突触前末梢跨突触间隙通信的能力,从而为该应用提供有效的耗尽阻滞。该程序可转变刺激的频率,同时监测不同类型的阻滞之间的过渡(例如,耗尽阻滞和kHz传导阻滞之间的过渡)的生理效应,或提高效率,或改善时间常数(例如发病/复原),或者找到既激活一些神经纤维并且还还为其他神经纤维提供耗尽阻滞的期望的频率和位置。

[0062] 一些实施方案可斜升刺激。斜升刺激可以提供分级的阻滞,其可以使刺激更加可容忍。例如,在神经肌肉接头耗尽阻滞中,斜升刺激可以通过创建初始的分级阻滞期降低在刺激开始时的一个初始的肌肉活动的力。一些实施方案可在阻滞期间改变刺激信号的频率。因此,较高的频率刺激可以用于快速获得阻滞,然后较低的频率刺激可用于保持先前获得的阻滞。例如,初始频率(例如260Hz)可以用于快速实现耗尽阻滞,接着是第二频率(例如130Hz)以维持耗尽阻滞。刺激的频率与多久完全或90%耗尽阻滞相关。例如,在约100至约150Hz范围内的频率在大约10秒到4秒内提供90%耗尽阻滞,以及在约200至1000Hz范围内的频率在小于一秒(例如ms数量级)内提供90%耗尽阻滞。大于1kHz的频率开始进入神经传导阻滞。

[0063] 本发明主题可以用在刺激迷走神经的应用中或用在刺激其它神经的应用中。在本文中迷走神经作为复杂神经的一个实例讨论。迷走神经是下面简要讨论的自主神经系统(ANS)的一部分。图6示出颈迷走神经的一些分支。颈迷走神经619是分成许多分支的组合神经,包括神经支配耳朵周围区域的耳分支620,神经支配咽部周围区域的咽分支621、内部622喉神经、外部喉神经623和神经支配喉部周围区域的喉返神经624、与舌咽神经的分支一起神经支配颈动脉窦的窦神经分支625、神经支配肺部的肺分支626和神经支配心脏的心脏分支627。迷走神经继续神经支配身体的其他部分,包括肝、胃、肠,膀胱和肾。神经支配心脏的纤维包括例如较小的B-纤维。已经提出刺激颈迷走神经的疗法,如心脏衰竭治疗。可能期望以这样的方式刺激颈迷走神经,该方式激活较小直径的B-纤维(副交感神经)而不激活较大直径的A-纤维(运动),以避免可能由激活A纤维发生的不期望的副作用,例如但不限于喉部振动、咳嗽和各种不愉快的感觉。

[0064] ANS调节“不随意(involuntary)”器官,而随意(voluntary)(骨骼)肌肉的收缩由躯体运动神经控制。不随意器官的实例包括呼吸和消化器官,并且还包包括血管和心脏。通常情况下,例如,ANS以不随意、反射性方式发挥用来调节腺体,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。ANS包括交感神经系统和副交感神经系统。交感神经系统与对紧急情况的应力和“战斗或逃跑响应(fight or flight response)”有关。除其他作用外,“战斗或逃跑响应”增加血压和心率以增加骨骼肌血流量,并降低消化从而为“战斗或逃跑”提供能量。副交感神经系统与松弛和“休息和消化响应(rest and digest

response)”有关,除其他作用外,所述“休息和消化响应”降低血压和心率,并增加消化以保存能量。ANS维持正常的内部功能并与躯体神经系统一起工作。传入神经对神经中枢传输冲动,并且传出神经从神经中枢传输出冲动。

[0065] 刺激交感神经和副交感神经系统会导致心率、血压和其他生理响应。例如,刺激交感神经系统扩张瞳孔、减少唾液和粘液产生、松弛支气管肌肉、减少胃的不随意收缩(蠕动)的连续波动和胃的运动、增加肝脏将糖原转化为葡萄糖,降低肾脏的尿分泌并且松弛壁并闭合膀胱括约肌。刺激副交感神经系统(抑制交感神经系统)收缩瞳孔、增加唾液和粘液产生、收缩支气管肌肉、增加胃和大肠中的分泌物以及胃和大肠的运动、并增加小肠中的消化、增加尿分泌以及收缩壁并松弛膀胱括约肌。与交感和副交感神经系统相关的功能有许多并且可以彼此复杂地整合。

[0066] 副交感神经活动的减少促进各种心血管疾病的发生和发展。本发明主题的一些实施方案可用于通过调节自主张力来预防性或治疗性地治疗各种心血管疾病。治疗心血管疾病的神经刺激可以在本文中称为神经心脏治疗(NCT)。用于治疗心血管疾病的迷走神经刺激可以被称为VST或NCT。然而,可以递送VST用于非心血管疾病,并且可以通过刺激迷走神经之外的神经递送NCT。心血管疾病或病况的实例包括高血压、HF和心脏重塑。这些病况将简要描述如下。

[0067] 高血压是心脏疾病和其它相关的心脏副发病变的原因。当血管收缩时发生高血压。结果,心脏更努力地工作以在更高的血压下保持流动,这可以导致HF。高血压通常涉及高的血压,诸如全身动脉血压短暂或持续升高到很可能诱发心血管损害或其它不良后果的水平。已将高血压定义为收缩压超过140mm Hg或舒张压高于90mm Hg。不受控制的高血压的后果包括但不限于视网膜血管疾病和中风、左心室肥大和衰竭、心肌梗死、壁间动脉瘤和肾血管疾病。一大部分一般人群,以及一大部分植入了心脏起搏器或除颤器的患者患有高血压。对于这个群体,如果可以降低血压和高血压,则长期死亡率以及生活质量可以得到改善。患有高血压的许多患者对治疗无响应,如与生活方式改变和高血压药物相关的治疗。

[0068] HF是指一种临床综合征,其中心脏功能引起低于正常的心输出量,其可低于足以满足外周组织的代谢需求的水平。由于伴随的静脉和肺充血,HF本身可以呈现为充血性心脏衰竭(CHF)。HF可以是由于多种病因,如缺血性心脏疾病。HF患者具有受损的自主平衡,这与LV功能不全和死亡率增加有关。

[0069] 心脏重塑指心室的复杂重塑过程,其涉及结构、生化、神经激素和电生理因素,其可以导致随后的心肌梗死(MI)或减少心输出量的其他病因。心室重塑由生理代偿机制触发,该机制由于所谓的后向性衰竭而增加心输出量,这增加心室的舒张充盈压并且由此增加所谓的预加载(preload)(即,在心脏舒张结束时心室被心室中的血液的体积拉伸的程度)。预加载的增加在心收缩期间导致每搏输出量的增加,一种被称为Frank-Starling原理的现象。但是,当心室因一段时间的增加的预加载而被拉伸时,心室变得扩张。心室容积的扩大导致在给定的收缩压下的增加的心室壁应力。连同由心室所做的增加的压力-体积功,这充当心室肌肥大的刺激。扩张的不利之处是强加在正常的剩余心肌上的额外的工作负荷和壁张力的增加(Laplace定律),其代表肥大的刺激。如果肥大不足以匹配增加的张力,则恶性循环接着发生,这导致进一步的和进行性的扩张。当心脏开始扩张时,传入压力感受器和心肺受体信号被发送到影响血管舒缩的中枢神经系统控制中心,其以激素分泌和交感神

经放电作为响应。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素转化酶(ACE)活性)的组合导致参与心室重塑的细胞结构中的有害改变。引起肥大的持续应力诱导心肌细胞的凋亡(即,程序性细胞死亡)和最终的壁变薄,这引起心脏功能进一步恶化。因此,尽管心室扩张和肥大可以首先被补偿并增加心输出量,然而该过程最终导致收缩和舒张功能障碍。已经表明心室重塑的程度与MI后和心脏衰竭患者的死亡率增加正相关。

[0070] 迷走神经具有以不同的刺激阈值招募的许多神经路径。对迷走神经刺激的各种生理响应与VST强度的各种阈值有关。可以通过调节刺激信号的(多个)参数调节VST的强度。例如,可以增加信号(例如,电流或电压)的振幅以增加信号的强度。可以调节(多个)其他刺激参数作为振幅的替代或补充。例如,刺激强度可以随着刺激信号的频率、刺激脉冲串频率(burst frequency)、脉冲宽度和/或占空比而变化。

[0071] 例如,图7示出从图的左侧向右侧增加的VST强度,并还示出引发对VST的各种生理响应的强度阈值。VST导致生理响应“A”所处的强度比VST导致生理响应“B”所处的强度低,VST导致生理响应“B”所处的强度比VST导致生理响应“C”所处的强度低。换句话说,VST在达到一定水平的强度(如刺激阈值)之后引发响应“A”,在达到更高的强度(例如,更高的刺激阈值)后引发响应“B”连同响应“A”,以及在达到甚至更高的强度(例如,甚至更高的刺激阈值)之后引发响应“C”连同响应“A”和“B”。

[0072] 如以上所确认的,VST可用于治疗心血管疾病。VST对心功能和重塑的有益效果不一定通过心率降低介导。即,VST可以有有益于患者而不具有与VST关联的不希望的变时性作用以及由高强度刺激引起的其它副作用,如咳嗽、肌肉刺激等。而且,在比实现心率降低所处的强度低的VST强度下引发抗炎、抗交感神经和抗凋亡介质。这些介质充当一种途径,通过该途径VST为心血管疾病提供治疗效果。在较低的VST强度下的生理响应对心血管疾病如HF具有治疗有效的结果。这些响应为这些治疗介导或提供途径。在较低VST强度下对HF有益的这种响应的实例包括抗炎、抗交感神经和抗凋亡响应、以及一氧化氮(NO)增加。可能不期望在较高VST强度下的生理响应。对可以降低患者耐受VST的能力的较高VST强度的响应的实例包括,但不限于,降低心率、延长AV传导、血管扩张和咳嗽。此外,可能也不期望在较低的VST强度下的某些生理响应。例如,患者可能发现喉振动是不愉快的。这些响应中的至少一些可能对于一些疗法是期望的,但对于其他疗法是不期望的。通过示例而非限制的方式,可能期望减少心率和或延长AV传导的VST以治疗某些心血管疾病,但对于其他可能是不期望的。可以通过调节刺激信号的(多个)参数调节VST的强度。例如,可以增加信号(例如,电流或电压)的振幅以增加信号的强度。可以调节(多个)其他刺激参数作为振幅的替代或补充。例如,刺激强度可以随着刺激信号的频率(例如,刺激脉冲的频率)、刺激脉冲串频率(例如,以用于启动脉冲串的脉冲串频率传送的多个脉冲串,其中每个脉冲串包括多个脉冲)、脉冲宽度和/或占空比而变化。

[0073] 本发明主题可以用于设定或者限制阈值的强度,以避免高强度刺激的不期望影响,并且也可以用于为较低的刺激强度下的一些不期望的影响提供耗尽阻滞。例如,可以执行耗尽阻滞以阻滞响应“A”并且可以设定刺激的强度以避免响应“C”,从而留下对刺激的期望响应“B”。本文提供的一些实施方案可提供突触前末梢阻滞以阻滞在较低阈值下的非期望激活,如可引起喉部振动,同时传送高于下限的VST强度。通过在较低的阈值下阻滞不期望的激活,其可能增加刺激的强度以捕获更多的所需纤维并改善对刺激的期望响应。

[0074] 图8示出从图的左侧到右侧增加的VST强度,并进一步示出引发对VST的不期望生理响应的强度阈值,其用于限定VST强度的上限,以及引发对VST的另一生理响应的另一个强度阈值。例如,对于咳嗽的VST强度阈值可以用作上限,以及对于喉部振动响应的VST强度阈值可以用作下限。在一些实施方案中,限定上限的生理响应是检测到的肌肉刺激。大肌肉刺激或外来刺激可能是令患者烦恼的。可以通过首先招募引起喉部振动的A纤维然后增加强度直到检测到咳嗽副作用来设定迷走神经捕获阈值。将强度设定在导致喉部振动的强度和引起咳嗽的强度之间。例如,如果增加刺激信号的振幅以增加VST强度并且如果1.0mA引起喉部振动且2.5mA引起咳嗽,则可将起搏振幅设定为1.0至2.4mA。可用适当的刺激参数施加耗尽阻滞以阻滞VST导致喉部振动或在较低的振幅下引起的其它不期望响应。

[0075] 图9A-9C使用复杂神经928中的不同纤维类型的不同刺激阈值的简单图示,并进一步使用神经刺激和突触前末梢耗尽阻滞刺激的不同组合说明选择性刺激。通过示例而非限制的方式,图9A-9C的各图包括被配置为递送神经刺激和突触前末梢耗尽阻滞刺激的双极刺激引线929。在这些图中示出的构思可以适用于其他类型的刺激,例如单极刺激和多极刺激。附图提供了神经的简单图示,通过简单的示例显示了三种刺激阈值,经确定为较小的阈值,中等阈值和较大的阈值。给定纤维的阈值取决于其纤维类型以及其相对于刺激电极的位置。然而,该构思可以基于纤维尺寸来简单地说明。图9A-9C中的简单图示显示了具有较小的刺激阈值的较大尺寸的A型纤维,具有中等刺激阈值的中等尺寸的B型纤维,以及具有较大的刺激阈值的较小尺寸的C型纤维。图9A示出了具有中等刺激阈值的中等尺寸的B型纤维的选择性刺激。神经刺激具有超过A和B纤维的刺激阈值的参数,并且耗尽阻滞具有超过A纤维的刺激阈值的参数。因此,神经刺激和耗尽阻滞的组合导致仅有效地刺激B纤维,因为只有B纤维可以跨它们各自的突触间隙进行通信。图9B示出了具有中等刺激阈值的中等尺寸的B型纤维和具有较小阈值的较小尺寸的C纤维的选择性刺激。神经刺激具有超过A,B和C纤维的刺激阈值的参数,并且耗尽阻滞具有超过A纤维的刺激阈值的参数。因此,神经刺激和耗尽阻滞的组合导致仅有效地刺激B和C纤维,因为只有B和C纤维可以跨它们各自的突触间隙进行通信。图9C示出了具有较小阈值的较小尺寸的C纤维的选择性刺激。神经刺激具有超过A,B和C纤维的刺激阈值的参数,并且耗尽阻滞具有超过A和B纤维的刺激阈值的参数。因此,神经刺激和耗尽阻滞的组合导致仅有效地刺激C纤维,因为只有C纤维可以跨它们各自的突触间隙进行通信。

[0076] 图10示出由神经刺激捕获的神经中的第一组轴突1030以及由耗尽阻滞刺激捕获的第二组轴突1031,其中,第二组轴突是第一组轴突的子集。神经刺激大于用于刺激第一组轴突的阈值,因此将导致动作电位在较大的第一组轴突中传播。然而,耗尽阻滞将防止轴突的子集的突触前末梢跨它们各自的突触间隙传导,并且只有第一组轴突的其余部分有效地跨突触间隙通信。

[0077] 图11A-11M示出可以用于使用耗尽阻滞刺激递送选择性神经刺激的电极配置的一些实例。这些实例并非旨在显示所有可能的电极配置。电极配置可以是双极配置或单极配置。此外,电极之间的间隔可以与所示的不同。另外,这些实例并不意在必然代表神经刺激和耗尽阻滞刺激之间的定时。一些实施方案可中断耗尽阻滞刺激(例如200Hz)以提供时间窗,在该时间窗内递送神经刺激(例如,20Hz)的脉冲,从而避免使用多个阴极和/或多个阳极同时递送两个信号。可以切换信号的极性。一些实施方案可以共用一个阴极用于神经刺

激和耗尽阻滞刺激,一些实施方案可以共用一个阳极用于神经刺激和耗尽阻滞刺激。

[0078] 图11A示出其中第一电极1132和第二电极1133用于递送神经刺激1130并且还用于递送耗尽阻滞1131的电极配置。可能存在一些解剖学位置相比于其他更适用于使用一些其他电极布置的刺激。下面说明了这些中的一些。一些实施方案可以被配置为在引线上可用的电极之间电子切换刺激向量。图11B示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133和第三电极1134,其中第一电极1132和第三电极1134用于递送耗尽阻滞1131且第一电极1132和第三电极1134用于递送神经刺激1130。图11C示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133和第三电极1134,其中第一电极1132和第三电极1134用于递送神经刺激1130,以及第二电极1133和第三电极1134也用于递送耗尽阻滞1131。图11D示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133和第三电极1134,其中第一电极1132和第二电极1133用于递送耗尽阻滞1131,以及第二电极1133和第三电极1134用于递送神经刺激1130。图11E示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133和第三电极1134,其中第二电极1133和第三电极1134用于递送神经刺激1130,并且第一电极1132和第三电极1134用于递送耗尽阻滞1131。图11F示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133和第三电极1134,其中第一电极1132和第三电极1134用于提供耗尽阻滞1131,以及第二电极1133和第三电极1134用于提供神经刺激1130。图11G示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133和第三电极1134,其中第一电极1132和第二电极1133用于递送神经刺激1130,并且第一电极1132和第三电极1134用于递送耗尽阻滞1131。图11H示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133、第三电极1134和第四电极1135,其中第一电极1132和第二电极1133用于递送耗尽阻滞1131,并且第三电极1134和第四电极1135用于递送神经刺激1130。图11I示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133、第三电极1134和第四电极1135,其中第一电极1132和第二电极1133用于递送神经刺激1130,并且第三电极1134和第四电极1135用于递送耗尽阻滞1131。图11J示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133、第三电极1134和第四电极1135,其中第一电极1132和第四电极1135用于递送神经刺激1130,并且第二电极1133和第三电极1134用于递送耗尽阻滞1131。图11K示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133、第三电极1134和第四电极1135,其中第一电极1132和第四电极1135用于递送耗尽阻滞1131,并且第二电极1133和第三电极1134用于递送神经刺激1130。图11L示出了一种电极配置,其包括第一电极1132、第二电极1133、第三电极1134和第四电极1135,其中第一电极1132和第三电极1134用于递送耗尽阻滞1131,并且第二电极1133和第四电极1135用于递送神经刺激1130。图11M示出了一种电极配置,其包括第一电极1132,第二电极1133,第三电极1134和第四电极1135,其中第一电极1132和第三电极1134用于递送神经刺激1130,并且第二电极1133和第四电极1135被用于递送耗尽阻滞1131。

[0079] 图12通过示例而非限制的方式示出神经刺激和耗尽阻滞刺激的并发递送。例如,各种实施方案可以提供一种刺激器,其能够递送阻滞波形用于阻滞A纤维,同时递送治疗波形用于在B纤维中诱发动作电位。在一个更具体的实例中,可以使用200Hz的频率以足以达到A纤维的刺激阈值但不足以达到B纤维的刺激阈值的低电流振幅阻滞A纤维。这样的刺激信号可有效阻滞A纤维但不阻滞B纤维。驱动B纤维中的动作电位的疗法可在20Hz下和在足以达到A纤维和B纤维二者的刺激阈值的高电流振幅下递送。由于A纤维通过200Hz频率下

和低电流振幅下的突触前末梢耗尽阻滞进行阻滞,动作电位将不会由20Hz信号驱动。组合波形可以在一个双极电极上。相比于彼此,20Hz信号具有相对高的振幅和相对低的频率,因此可以被称为高振幅低频(HALF)信号;而200Hz信号具有相对小的振幅和相对高的频率,并且因此可以被称为小振幅高频(SAHF)信号。治疗性B-纤维的激活导致HR的减少,而锁定不需要的A-纤维停止喉部振动。

[0080] 图13通过示例而非限制的方式示出并发神经刺激和耗尽阻滞刺激的间歇递送。间歇递送包括由刺激OFF时间分隔开的刺激ON时间。可将刺激ON时间调度为在编程时间发生,例如编程开始时间和编程停止时间,或编程开始时间和编程持续时间。间歇递送的实例包括10秒ON/50秒OFF。举例来说,刺激ON时段可能是在1/4秒和150秒之间的范围内的时间段,而刺激OFF时段是在1秒和150秒之间的时间段。耗尽阻滞的启动足够快,以便短时间爆发。刺激ON时间可由检测到的事件触发。检测到的事件可能是收到患者命令或临床医生命令。检测到的事件可以是感测的(多个)参数确定的检测到的事件。例如,如由图13中的心内信号的一个实例所示,当利用感测到的参数,如心率或ECG、心音或血压检测心动周期的特定部分时,可以触发刺激。响应于检测到的事件所递送的刺激的持续时间可以是编程的固定事件或根据所检测的事件或检测到的事件的频率变化。例如,用于递送刺激的时间窗可以响应于刺激的速率的增加而缩短。

[0081] 图14通过示例而非限制的方式示出选择性神经纤维刺激系统的一个实例。该系统1436可以连接到刺激电极1437。系统1436可以包括刺激器1438和可操作地连接到刺激器1438以控制所递送的刺激的控制器1439。控制器1439可以包括耗尽阻滞控制器1440和神经刺激控制器1441,以及刺激器1438可以包括耗尽阻滞刺激器1442和神经刺激器1443。耗尽阻滞控制器1440可被可操作地连接到耗尽阻滞刺激器1442以控制具有在约100Hz至约1kHz范围内的频率的耗尽阻滞刺激的递送。对于某些选择性神经纤维刺激实施方案,可以将该耗尽阻滞刺激称为SAHF。神经刺激控制器1441可被可操作地连接到神经刺激器1443以控制具有在约0.25Hz至约50Hz范围内的频率的神经刺激的递送。例如,神经刺激信号的频率可以为大约20Hz。可将这种神经刺激信号称为HALF信号。

[0082] 图15通过示例而非限制的方式示出选择性神经纤维刺激系统的一个实例。系统1536与图14相似,包括控制器1539,其包括耗尽阻滞控制器1540和神经刺激控制器1541,还包括刺激器1538,其包括耗尽阻滞刺激器1542和神经刺激器1543,这些与图14中显示和描述的那些相似。控制器1539还可以包括配置成控制刺激的定时的定时模块1544。可以以各种不同的方式控制定时。可以将定时模块配置为控制耗尽阻滞和神经刺激两者的定时。例如,定时模块可控制耗尽阻滞和神经刺激两者的开始和停止时间。定时模块可控制耗尽阻滞和神经刺激两者的开始和持续时间。定时模块可以控制改变耗尽阻滞刺激或改变神经刺激的定时。例如,定时模块可控制从第一耗尽阻滞刺激频率到第二耗尽阻滞刺激频率的变化。定时模块可控制耗尽阻滞和神经刺激之间的相对定时。例如,耗尽阻滞刺激可以取决于神经刺激的定时。另外,耗尽阻滞刺激可以被中断,以提供其中递送神经刺激的脉冲的窗口。耗尽阻滞可以与神经刺激同时启动,或者可以在神经刺激的启动的稍微之前或之后启动。例如,根据表2,200Hz信号耗尽阻滞信号可在神经刺激之前的不到一秒开始,使得在神经刺激开始之前实现90%以上的阻滞。如在1545大体示出的,定时可以基于临床医生或患者的命令或其它输入,或者可以基于生理传感器,例如,通过示例而非限制的方式,呼吸传

感器、血压传感器、血流传感器或可以包括关于心动周期和心率信息的的心脏传感器。

[0083] 控制器1539还可以包括滴定控制模块1546。所述滴定控制模块可用于调节耗尽阻滞刺激,以控制由耗尽阻滞刺激捕获的轴突,用于调节神经刺激以控制由神经刺激捕获的轴突,或同时调节耗尽阻滞刺激和神经刺激。可以调节刺激的振幅,或可调节脉冲宽度,或可调节振幅和脉冲宽度两者,以控制被捕获的轴突。

[0084] 如本文所用的滴定是指调节刺激的剂量最终到治疗或预防有效的水平的过程,所述刺激可以是耗尽阻滞刺激,神经刺激或耗尽阻滞和神经刺激两者。有效的耗尽阻滞刺激可以是具有有效地捕获所期望的轴突的振幅和脉冲宽度的、在耗尽阻滞频率(例如100Hz至1kHz)下的刺激。有效的神经刺激可以是具有有效地捕获所期望的轴突的振幅和脉冲宽度的、在神经刺激频率(例如,0.25Hz到50Hz,例如大约20Hz)下的刺激。此外,神经刺激也具有“剂量”组分,以提供有效量的刺激,从而提供所需的治疗。剂量包括在给定时间帧中的神经刺激的量或强度,并且还包括在一段时间内递送神经刺激的次数。可以通过调节参数,如神经刺激的振幅、占空比、持续时间和或频率、或在一段时间内发生的神经刺激事件的数量调节神经刺激的强度。滴定程序可发生在植入程序期间,或后续的临床访问期间,或当患者离开门诊临床环境不卧床时。基于设备编程,滴定可以是医生控制或自动控制的。如1545大体示出的,滴定可以基于临床医生或患者的命令或其它输入,或者可以基于生理传感器,例如,通过示例而非限制的方式,呼吸传感器,例如每分钟通气量传感器,血压传感器,血流传感器,阻抗传感器,加速计,肌电图(EMG)传感器或可以包括关于心动周期和心率信息的信息的心脏传感器,例如配置成检测心电图(EKG)的传感器。心脏传感器可以包括例如电极和心音传感器。

[0085] 如图13所示,神经刺激和/或耗尽阻滞可以是间歇性的。通过示例的方式,图16示出间歇性神经刺激(INS)的表示。附图示意性地示出在为ON的刺激间隔和为OFF的刺激间隔之间交替的神经刺激的时间过程,当递送一个刺激脉冲或一组分组的刺激脉冲(即,脉冲串1647)时,刺激间隔为ON,当不递送刺激脉冲时,刺激间隔为OFF。因此,例如,一些实施方案提供图16中示出的神经刺激脉冲串内的多个单相或双相脉冲。脉冲串1647内递送的脉冲可以以脉冲频率递送。这些脉冲还具有振幅。脉冲频率和脉冲振幅两者都影响神经刺激治疗的剂量。刺激ON间隔的持续时间有时被称为刺激持续时间或脉冲串持续时间。脉冲串持续时间也影响神经刺激治疗的剂量。刺激ON间隔的开始是暂时的参考点NS事件。连续NS事件之间的时间间隔是INS间隔,其有时被称为刺激期或脉冲串周期1648。脉冲串周期1648或发生在一段时间内的神经刺激事件的数量也影响神经刺激的剂量。当神经刺激的应用是间歇性时,刺激持续时间(即,ON间隔)小于施加神经刺激时的刺激期(即,INS间隔)。INS的OFF间隔的持续时间由ON间隔和INS间隔的持续时间决定。ON间隔相对于INS间隔的持续时间(例如,表示为比率)有时被称为INS的占空比。

[0086] 医生或临床医生可控制一个或多个神经刺激参数的调节,以控制刺激强度。例如,在其中刺激电极植入在迷走神经或其他神经刺激靶标附近的植入程序过程中,医生或临床医生可以调节(多个)刺激参数以调节刺激强度,从而适当地定位电极和编程刺激,以提供神经靶标的阈值刺激,其提供期望的生理效应。考虑到电极的迁移,电极/组织界面中的阻抗的变化等,医生或临床医生可以在后续访问期间重新编程可植入的神经刺激器。后续访问中,医生或临床医生可控制一个或多个神经刺激参数的调节,以控制刺激强度,从而确定

提供所需的生理响应的神经刺激强度。滴定程序可以是在非卧床患者中植入的可植入神经刺激设备的自动过程。自动滴定程序可通过来自患者的信号或通过医生或临床医生手动触发。自动滴定程序可通过编程的时间表或通过感测的事件自动触发。

[0087] 图17示出根据各种实施方案的可并入图14中的控制器1439或图15中的1539中的存储器1749。存储器1749可以包括指令1780,可由刺激控制电路操作,用于通过定义参数集(例如,参数集1~参数集N)的逐步加强控制上调(up-titration)滴定程序,其中每一个集逐步改变(增加或降低)刺激治疗的刺激剂量或强度。存储器可以包括多个神经刺激参数集,其中每个集包括用于神经刺激的参数值的独特组合,并且其中参数值的每个独特组合定义为在一强度水平下提供神经刺激治疗。所述指令包括这样的指令,其用于根据时间表通过多个神经刺激参数集步进至改变(增加或减少)治疗的强度,直至该治疗处于所期望的长期强度。各种实施方案提供这样的神经刺激程序,其自动发现提供期望的治疗强度水平的期望的治疗参数(例如振幅、脉冲宽度、占空比)组合。

[0088] 图18示出可以是图15中的滴定控制模块1546的一部分的治疗滴定模块1851的一个实施方案。根据各种实施方案,所述控制器适于设定或调节刺激特征1852的任一项或任意组合。刺激特征的实例包括刺激信号的振幅、频率、极性和波形态。刺激输出电路的一些实施方案适于产生具有预定振幅、形态、脉冲宽度和极性的刺激信号,并进一步适于对控制信号作出响应以修改振幅、波形态、脉冲宽度和极性中的至少一种。神经刺激电路的一些实施方案适于产生具有预定频率的刺激信号,并进一步适于对来自控制器的控制信号作出响应以修改刺激信号的频率。

[0089] 治疗滴定模块1851可以被编程以改变电极组或电极配置或改变刺激部位11853,如改变用于神经靶标的刺激电极或改变用于神经刺激的神经靶标。例如,不同的电极可用于刺激神经靶标,并且不同的电极可用于刺激不同的神经靶标。可以使用不同的电极组/配置刺激神经靶标来确定用于该神经靶标的期望的低刺激阈值。不同的神经靶标可以包括不同的神经路径,如右和左迷走神经和它们的分支、压力感受器区域、化学感受器区域、颈动脉窦和颈动脉窦神经。不同的神经靶标可能包括沿神经路径的不同位置(例如,沿颈迷走神经的更多的尾部靶标或更多的颅靶标)。自主神经靶标可以包括传入路径和传出路径,并且可以包括交感神经和副交感神经。该刺激可以包括刺激神经交通(neural traffic)的刺激或抑制神经交通的刺激。因此,引起交感神经响应的刺激可以涉及交感神经刺激和/或副交感神经抑制;以及引起副交感神经响应的刺激可以涉及副交感神经刺激和/或交感神经抑制。

[0090] 治疗滴定模块1851可被编程以改变刺激向量(vector) 1854。向量可包括电极之间的刺激向量或用于变换器的刺激向量。例如,两个电极之间的刺激向量可以颠倒。电极的更复杂的组合可用于提供电极之间的更多的潜在刺激向量。

[0091] 治疗滴定模块1851可被编程以根据存储在存储器中的刺激指令诸如刺激程序或时间表1855控制神经刺激。神经刺激可以刺激脉冲串递送,其是在预定频率下的一连串刺激脉冲串。刺激脉冲串可以通过脉冲串持续时间和脉冲串间隔进行表征。脉冲串的持续时间是脉冲串持续的时长。脉冲串间隔可以通过连续的脉冲串的开始之间的时间确定。脉冲串的编程模式可以包括脉冲串持续时间和脉冲串间隔的任意组合。具有一个脉冲串持续时间和脉冲串间隔的简单脉冲串模式可以周期性地持续一个编程周期或可以按照更复杂的

时间表。脉冲串的编程模式可以更复杂,由多个脉冲串持续时间和脉冲串间隔序列组成。脉冲串的编程模式可以通过占空比进行表征,所述占空比是指一段固定时间的神经刺激ON和一段固定时间的神经刺激OFF的重复周期。占空比由ON时间和周期时间指定,并且因此可以具有ON时间/周期时间单元。根据一些实施方案,控制电路通过启动刺激信号的每个脉冲控制由刺激电路产生的神经刺激。在一些实施方案中,刺激控制电路启动刺激信号脉冲串,其中刺激信号通过产生具有预定的频率和脉冲串持续时间的脉冲串响应来自控制器电路的命令。脉冲串的预定频率和脉冲串持续时间可以是可编程的。脉冲串中的脉冲的模式可以是具有一个脉冲串持续时间和脉冲串间隔的简单脉冲串模式或可以按照具有多个脉冲串持续时间和脉冲串间隔的更复杂的脉冲串模式。在一些实施方案中,刺激控制电路控制刺激输出电路以启动神经刺激会话(session)并终止神经刺激会话。在控制电路的控制下的神经刺激会话的脉冲串持续时间可以是可编程的。控制器也可以响应于中断信号终止神经刺激会话,中断信号诸如可以通过一个或多个感测到的参数或其中确定期望停止神经刺激的任何其他条件产生。一种设备可包括存储在存储器中的经编程的治疗时间表或程序,并且还可以包括可用于执行可编程刺激时间表的时钟或计时器。例如,医生可以基于一天中的时间编程治疗的每天/每周时间表。刺激会话可以在第一编程时间开始,并能在第二编程时间结束。各种实施方案基于由用户触发的信号启动和/或终止刺激会话。各种实施方案使用感测的数据来启用和/或禁用刺激会话。根据各种实施方案,刺激时间表是指递送神经刺激治疗的时间间隔或时间段。时间表可以由开始时间和结束时间限定,或者由开始时间和持续时间限定。各种时间表周期性地递送治疗。通过示例而非限制的方式,可用治疗时间表编程设备,以每天从午夜至2AM递送治疗,或每六小时递送治疗一小时,或者每天递送治疗两小时,或者根据更复杂的时间表递送治疗。各种设备实施方案根据视允许的条件而定的编程时间表施加治疗,所述允许的条件诸如感测到的运动期间、患者休息或睡眠、特定的位置/姿势、低心率水平等。例如,基于检测到的实现刺激的事件可以将刺激同步到心动周期。治疗时间表还可以指定如何递送刺激。

[0092] 图19示出用于为每个电极配置查找阈值的程序的一个实施方案。示出的程序在一段时间内增加神经刺激治疗的强度。以增量1956增加强度,其不一定是相等的增量。在所示的实施方案中,执行阈值确定程序1957以检测对神经刺激的下限生理响应,如喉部振动响应。在滴定过程中,喉部振动可能是期望的,因为它证实了迷走神经的捕获,并且该值可以用于为下限之上的神经刺激确定适当的刺激。在各种实施方案中,执行副作用检测程序1958以检测对神经刺激的上限生理响应(例如咳嗽)。因此,例如,一些实施方案可以设定下限(例如喉部振动)和上限(例如咳嗽)之间的神经刺激强度,并且可以设定耗尽阻滞刺激强度在下限(例如喉部振动)或在下限稍微之上,但在神经刺激强度的强度之下。这样的阈值程序避免上限之上的副作用(例如咳嗽),也避免下限之下的如果没有耗尽阻滞将会发生的副作用(例如喉部振动)。一些实施方案在一段时间内降低NCT治疗的强度,以检测对神经刺激的期望或不期望的生理响应。

[0093] 一些实施方案使用传感器来检测下限(例如喉部振动)和上限(例如咳嗽或膈神经捕获)。至少一些传感器可以是可植入设备的一部分,所述可植入设备如用于刺激靶神经的可植入神经刺激器。在一些实施方案中,至少一些传感器是编程器/PSA(起搏系统分析器)的一部分。传感器的实例包括压力传感器、加速计、每分钟通气量传感器、阻抗传感器、配置

成检测心电图 (EKG) 的传感器、配置成检测肌电图 (EMG) 的传感器和血压传感器。一些实施方案使用来自患者或医生的反馈。例如,具有疼痛评估或其它标度的点击垫 (clicker pad) 可以用于允许患者提供关于刺激是否提供喉部振动或其它所期望的响应以及刺激是否提供咳嗽或膈神经捕获或对刺激的其它不期望生理响应的反馈。该算法可以在编程器中,或在可植入设备中,或者在被配置为与编程器和/或可植入设备通信的外部设备例如在患者管理系统中执行。

[0094] 某些系统实施方案可被设计成感测喉部振动以确认迷走神经的捕获,然后以经选择以捕获具有较低的刺激阈值的轴突的强度 (例如,振幅) 递送耗尽阻滞到迷走神经以阻滞喉部振动,以及以经选择高于耗尽阻滞刺激以捕获具有较高的刺激阈值的轴突的强度 (例如,振幅) 递送神经刺激,并为递送的治疗提供所期望的生理响应。可以在植入程序期间执行捕获的确认。一些可植入系统,例如在非卧床患者中植入的为心脏衰竭、高血压或其他慢性病况提供长期治疗的系统,可被配置为中断耗尽阻滞,以确认该可植入系统正在捕获迷走神经。可以响应于临床医生或患者的命令或根据时间表启动确认过程。

[0095] 可以多种方式实现捕获的确认,包括使用外部传感器、患者输入或临床医生的观察报告。例如,临床医生可以将手指放置在喉部上以感觉喉部振动。可用于确认捕获的系统的一个实例在图20中示出,其大体上示出右迷走神经2059和从右迷走神经分支出来以神经支配气管2062附近的喉肌2061的喉返神经2060。还存在左迷走神经 (未示出) 和从左迷走神经分支出来以神经支配气管附近的喉肌的喉返神经 (未示出)。通过EMG感测喉肌活动验证迷走神经的捕获的能力可与右和/或左迷走神经刺激一起使用。喉返神经在喉肌尾部位置处从迷走神经分支出来,然后环回至颅 (cranially) 以神经支配喉肌。这个环是相对冗长的神经路径,其在迷走神经刺激脉冲的时间和喉肌激活的时间之间提供了延迟。由于该延迟,可以在脉冲之后通过EMG传感器测定喉激活而不经刺激伪迹钝化。此外,该环为调节迷走神经刺激部位和喉肌之间的距离提供选择。例如,在图20所示的实施方案中,可将刺激电极放置在相对靠近点2064的刺激部位2063处以刺激迷走神经,在点2064处喉返神经从迷走神经分支出来,并且可以在接近喉肌的EMG感测部位2065处沿着迷走神经放置 (多个) EMG传感器以改善喉肌活动的检测并减少潜在的来自刺激脉冲的干扰。刺激电极和 (多个) EMG传感器可以在同一引线上。假设神经支配喉部的肌肉的 $10\mu\text{m}$ A纤维具有 $0.17\text{ms}/\text{cm}$ 的传导速率,并且假设从迷走神经的刺激位置进入喉返神经并且返回到喉肌的行进距离为 $50\text{--}60\text{cm}$,则喉部的肌肉将在迷走神经受到刺激后的约 $8.33\text{--}10\text{ms}$ 激活。因此,由于相对长的行进距离,喉肌对迷走神经刺激的响应具有相对长的延迟时间。从刺激部位到喉肌的实际距离将取决于刺激部位的位置和患者的特定解剖结构。例如,具有更长的脖子的更高的人可能具有更长的喉返神经。可以开发患者特定模板以考虑患者的特定解剖学差异。

[0096] 图21-30通过示例而非限制的方式示出可使用耗尽阻滞刺激来执行的一些选择性纤维刺激过程。图21示出滴定神经刺激 (例如,HALF刺激) 以获得对刺激的期望响应的过程的一个实例。选择性纤维刺激算法可以在2166处启动。可以在2167处监测生理参数如心率并且继续执行选择性纤维刺激算法只要监测到的参数是可以接受的。当所监测的参数不可接受时,适当地滴定神经刺激 (例如HALF刺激),从而调节后的神经刺激再次导致监测的参数可接受。

[0097] 图22示出验证治疗递送的过程的一个实例。在2269处递送选择性纤维刺激作为治

疗的一部分。如2270处大体示出的，系统检查以查看是否到了验证治疗递送的时间。验证过程可以由临床医生启动，可以由患者启动，或者可以通过该系统自动地启动。自动启动验证过程的一些实施方案可以被配置成允许患者禁用验证过程。如果到了验证的时间，可以在2271处暂时停止耗尽阻滞。也可降低神经刺激，以减少否则耗尽阻滞停止时可能导致的患者不适。在2272处可以监测患者以验证该神经刺激仍然捕捉神经（例如，“系统检查”）。例如，一些实施方案可检查喉部振动以确认迷走神经刺激。在2273处完成验证过程之后，过程可以返回到递送选择性纤维刺激。一些实施方案自动启用治疗。

[0098] 图23示出了用于上调滴定神经刺激治疗的过程的一个实例。不同的患者可能具有对神经刺激的不同耐受水平。此外，如果治疗的强度以期望的强度水平开始，则患者可能无法耐受治疗，但如果在数天或数周或数月时间的延长时期内增加强度，则患者可能能够更好地适应神经刺激和能够耐受治疗。在2374处可以递送选择性纤维刺激作为治疗的一部分。如2375处大体示出的，系统检查以查看是否到了滴定治疗的时间。滴定过程可以由临床医生启动，可以由患者启动，或者可以通过该系统自动地启动。可以执行滴定过程，其中，可以在2376处停止耗尽阻滞刺激，并且递增刺激强度，然后递送直到患者耐受增加的不具有耗尽阻滞的刺激。此过程可继续，直至患者不再能够耐受不具有耗尽阻滞的刺激，在该时间可以将刺激的强度递减回该患者能耐受而不耗尽阻滞的水平。可以在2377处启动耗尽阻滞并可以继续上调滴定过程，其中刺激的强度递增，然后递送直到患者耐受增加的具有耗尽阻滞的刺激。该过程可继续，直至患者不再能够耐受具有耗尽阻滞的刺激，在该时间可以将刺激的强度递减回患者可以耐受并具有耗尽阻滞的刺激的水平。如果在治疗期间可调节强度，则系统可以被配置为使用这些耐受水平（具有或不具有耗尽阻滞刺激）设定神经刺激强度和限制神经刺激强度。

[0099] 图24示出用于调节耗尽阻滞刺激的过程的一个实例。在2481处可以递送选择性纤维刺激作为治疗的一部分，然后该过程在2482处确定选择性纤维刺激是否可耐受。如果刺激是可以耐受的，则可以如2483处所示地存储耗尽阻滞刺激参数并且可以继续递增神经刺激的强度的上调滴定过程直到该神经刺激不可耐受。如果在2482处刺激是不可耐受的，则该过程可以在2484处修改耗尽阻滞参数（例如频率、脉冲宽度和/或振幅），并确定伴随着修改的耗尽刺激参数2485，该刺激是否可耐受。如果刺激是不可耐受的2485，如果有可用于修改耗尽阻滞刺激的选项2486，则该过程可以返回到2484以修改耗尽阻滞参数。该过程可以继续，直到没有可用于进一步修改耗尽阻滞刺激的选项2486，此时可以禁用耗尽阻滞特征2487，或直至伴随耗尽阻滞刺激的神经刺激可耐受2483。在22483处，可以存储耗尽阻滞刺激参数并且递增神经刺激的强度的上调滴定过程可以继续直到该神经刺激不可耐受。

[0100] 图25示出用于执行耗尽阻滞刺激的过程的一个实例。在2588处，可以使用第一组刺激参数执行耗尽阻滞刺激。在过去一段时间之后2589，可以使用第二组刺激参数执行耗尽阻滞刺激2590。通过示例而非限制的方式，用于耗尽阻滞刺激的第一组参数可以包括相对高的频率（例如400Hz）以提供快速的阻滞，而用于耗尽刺激的第二组参数可以包括相对低的频率（例如200Hz），以降低在维持耗尽阻滞刺激期间的能量消耗。

[0101] 图26示出用于递送神经刺激的给药的过程的一个实例。在2691处，系统确定是否存在用于神经刺激治疗的给药的期望时间。用于神经刺激治疗的给药可以由临床医生启动，可以由患者启动，或者可以通过该系统自动地启动。当是神经刺激治疗的给药的时间

时,在2692处系统启动选择性神经刺激,包括神经刺激和耗尽阻滞刺激。在2693处,可确定是否已递送了用于该给药的期望量的刺激。如果已经完成给药,则神经刺激可以在2694处停止,并且该过程可以返回到2691,以等待下一次给药时间。如果给药尚未完成,则神经刺激可在2695处继续。

[0102] 图27示出用于设定神经刺激和耗尽阻滞刺激的过程的一个实例。在2795处,可以递送神经刺激并且可以执行上调滴定过程(2796和2797),直到达到所期望的生理响应。可以通过递送耗尽阻滞刺激2798继续该过程。所期望的生理响应的一个实例是对迷走神经刺激的期望的心率或血压响应。如果在2799处耗尽阻滞刺激不非期望地影响所期望的生理响应,则可以在2700处继续神经刺激。如果在2799处耗尽阻滞刺激非期望地影响所期望的生理响应,那么在2701处可以在2795和2796调节神经刺激,或者可以调节耗尽阻滞并且所调节的耗尽阻滞可以在2798处递送。

[0103] 图28示出使用多于一组的耗尽阻滞刺激参数递送神经刺激的给药的过程的一个实例。可在2802处启动耗尽阻滞(例如SAHF)和神经刺激(例如,HALF)。可以使用第一组刺激参数执行耗尽阻滞刺激。在已经过去一段时间之后2803,可以使用第一组刺激参数停止耗尽阻滞刺激,并且可以使用第二组刺激参数执行耗尽阻滞刺激2804。通过示例而非限制的方式,用于耗尽阻滞刺激的第一组参数可以包括相对高的频率(例如400Hz),以提供快速阻滞,而用于耗尽刺激的第二组参数可以包括相对低的频率(例如200Hz)以在保持耗尽阻滞刺激的过程中减少能量消耗。在2805,可确定是否已经递送了用于给药的期望量的刺激。继续刺激,直到完成给药。如果已经完成给药,则神经刺激和耗尽阻滞刺激都可以在2806处停止,并且该过程可以返回到2802以等待用于治疗的下一次给药的引发。

[0104] 图29示出用于执行选择性神经刺激的过程的一个实例。在2907处,可以使用第一组刺激参数(例如SAHF₁)执行耗尽阻滞刺激。在已经过去一段时间之后2908,可以使用第一组刺激参数停止耗尽阻滞刺激,并且可以使用第二组刺激参数(例如SAHF₂)执行耗尽阻滞刺激2909。通过示例而非限制的方式,用于耗尽阻滞刺激的第一组参数可以包括相对高的频率(例如400Hz),以提供快速阻滞,而用于耗尽刺激的第二组参数可以包括相对低的频率(例如200Hz),以在维持耗尽阻滞刺激的过程中减少能量消耗。可以在用第一组参数启动耗尽阻滞时开始神经刺激(例如,HALF) 2910,可以在用第一组参数启动耗尽阻滞之后但使用第二组参数执行耗尽阻滞之前开始神经刺激(例如,HALF) 2910,或者可以在使用第二组参数执行耗尽阻滞之后开始神经刺激(例如,HALF) 2910。在2911,可确定是否已经递送了用于给药的期望量的刺激。可以继续刺激,直到完成给药。如果已经完成给药,则神经刺激和耗尽阻滞刺激都可以在2912处停止,并且该过程可以返回到2907以等待用于治疗的下一次给药的引发。

[0105] 图30示出了用于滴定选择性神经刺激的过程的一个实例。在3013,可以耐受的水平递送伴随耗尽阻滞刺激的神经刺激治疗。滴定过程可以由临床医生启动,可以由患者启动,或者可以通过该系统自动地启动。在3014,如果是滴定的时间,那么可以执行滴定过程如上上调滴定过程以确定刺激的新的耐受阈值3015。该过程可以返回到3013,从而以对应于刺激的新的耐受阈值的设定继续递送选择性神经刺激。耗尽阻滞的滴定过程的目标可包括以尽可能低(以节约电池)同时必要时保持尽可能多的耗尽阻滞的电流递送耗尽阻滞。神经刺激的滴定过程的目标可包括提供尽可能多的刺激以捕获尽可能多的所期望的轴突,并在

额外的能量不导致显著数量的额外的期望轴突被捕获的情况下避免过度的能量消耗。

[0106] 已经参照用于心脏衰竭的迷走神经刺激说明了本发明主题。然而,本发明主题不局限于此。可以为涉及迷走神经的刺激或其他神经靶标的刺激的其他治疗执行本发明主题。这种治疗的实例包括,但不限于,用于炎症病症诸如Crohn氏病、类风湿性关节炎,多器官功能衰竭(即西班牙流感;大面积烧伤)的迷走神经刺激,用于癫痫症、抑郁症、进食障碍和疼痛的迷走神经刺激,用于疼痛和心脏衰竭的脊髓刺激,压力感受器刺激,用于高血压的神经刺激,外周神经刺激,用于偏头痛、痉挛、哮喘或慢性阻塞性肺疾病的枕骨神经刺激。

[0107] 图31-34示出了适合于提供迷走神经刺激的系统实施方案,并示出为可以刺激左和右迷走神经的双边系统。那些普通技术人员将明白,在阅读并理解本公开内容的基础上,该系统可以被设计为仅刺激右迷走神经,该系统可以被设计为仅刺激左迷走神经,并且该系统可以被设计为双侧刺激右和左迷走神经两者。此外,系统可以被设计为刺激除了颈迷走神经之外的神经靶标。该系统可以被设计为刺激神经交通(在刺激迷走神经时提供副交感神经响应),或抑制神经交通(在抑制迷走神经时提供交感神经响应)。各种实施方案递送神经中的一些神经纤维的单向刺激或选择性刺激。

[0108] 图31示出了一个系统实施方案,其中将IMD 3117置于患者的胸部的皮下或肌肉下,伴随着(多根)引线3118定位成刺激迷走神经。根据各种实施方案,(多根)神经刺激引线3118可以在皮下通往神经靶标。一些实施方案可具有神经卡肤(cuff)电极或螺旋电极以刺激神经靶标。一些迷走神经刺激引线实施方案被血管内输入到靠近神经靶标的血管中,并使用血管内的(多个)电极穿过血管(transvascularly)刺激神经靶标。例如,一些实施方案使用位于颈内静脉内的(多个)电极刺激迷走神经。其他实施方案对来自气管内的、颈内静脉的喉分支以及锁骨下静脉的神经靶标递送神经刺激。可以刺激其他神经靶标,如心脏神经和心脏脂肪垫。示出的系统可以包括在设备的外壳上的无引线ECG电极3119。这些ECG电极能够用于例如检测心率和检测心动周期的各部分。

[0109] 图32示出了包括可植入医疗设备(IMD) 3217的系统实施方案,其具有定位成刺激至少一个神经靶标的(多个)卫星电极(satellite electrode) 3220。所述(多个)卫星电极经由无线链路连接到IMD,所述IMD充当卫星的行星。可以通过无线链路执行刺激和通信。无线链路的实例包括RF链路和超声链路。卫星电极的实例包括皮下电极,神经卡肤电极和血管内电极。该系统可以包括位于设备的外壳上的无引线ECG电极。这些ECG电极3219能够用于例如检测心率和心动周期的各部分。

[0110] 图33示出根据各种实施方案的置于患者的胸部的皮下或肌肉下的IMD3317,其具有(多根)引线3321定位成对心脏提供CRM治疗,以及具有(多根)引线3318定位成刺激和/或抑制神经靶标如迷走神经处的神经交通。根据各种实施方案,(多根)神经刺激引线可以在皮下通往神经靶标。一些实施方案可具有神经卡肤电极或螺旋电极以刺激神经靶标。一些引线实施方案被血管内输入到靠近神经靶标的血管中,并使用血管内的(多个)变换器穿过血管刺激神经靶标。例如,一些实施方案可使用位于颈内静脉内的(多个)电极靶向迷走神经。

[0111] 图34示出根据各种实施方案的IMD 3417,其具有(多根)引线3421定位成对心脏提供CRM治疗,以及具有卫星变换器3420定位成刺激和/或抑制神经靶标如迷走神经。卫星变换器3420可操作地经由无线链路与IMD通信,所述IMD充当卫星的行星。可以通过无线链路

执行刺激和通信。无线链路的实例包括RF链路和超声链路。尽管未示出,然而一些实施方案使用无线链路执行心肌刺激。卫星变换器的实例包括皮下电极,神经卡肤电极和血管内电极。

[0112] 上面的详细描述旨在是说明性的,而不是限制性的。因此,应该参照所附的权利要求,以及这些权利要求赋权的等价物的全部范围来确定本公开的范围。

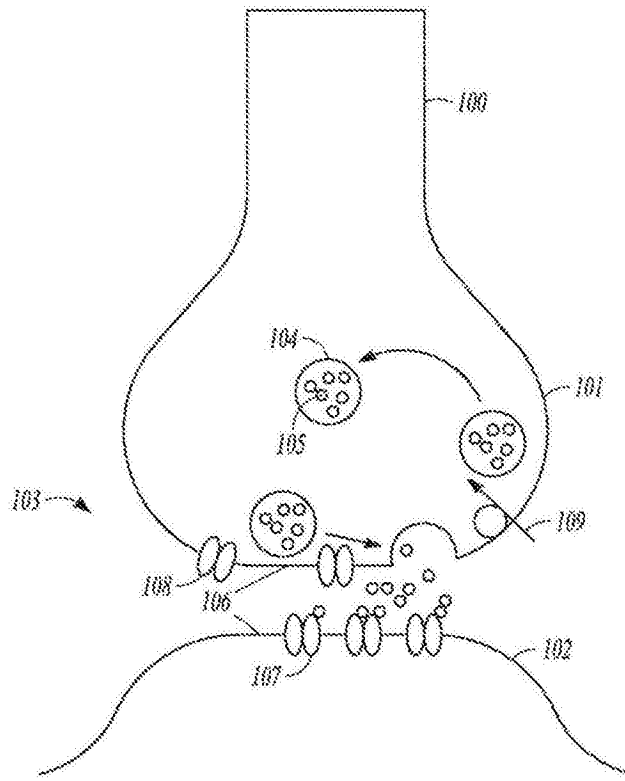


图1

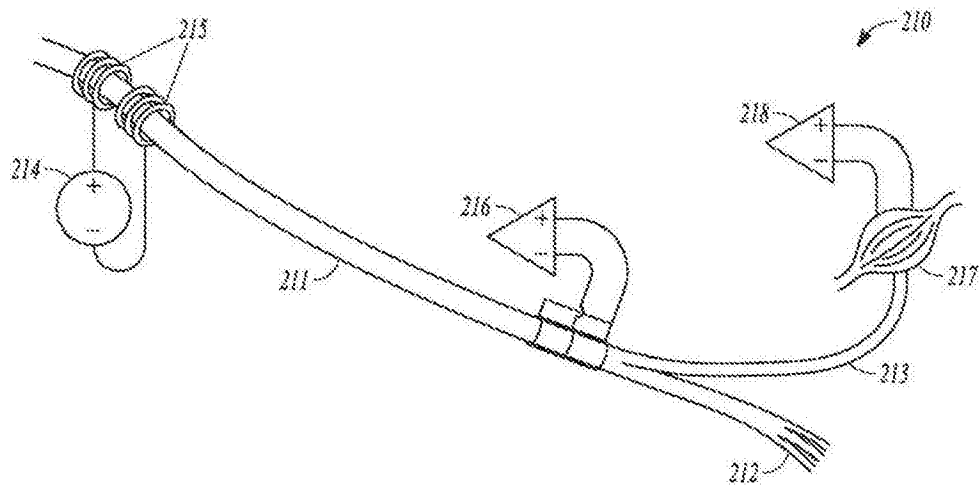


图2

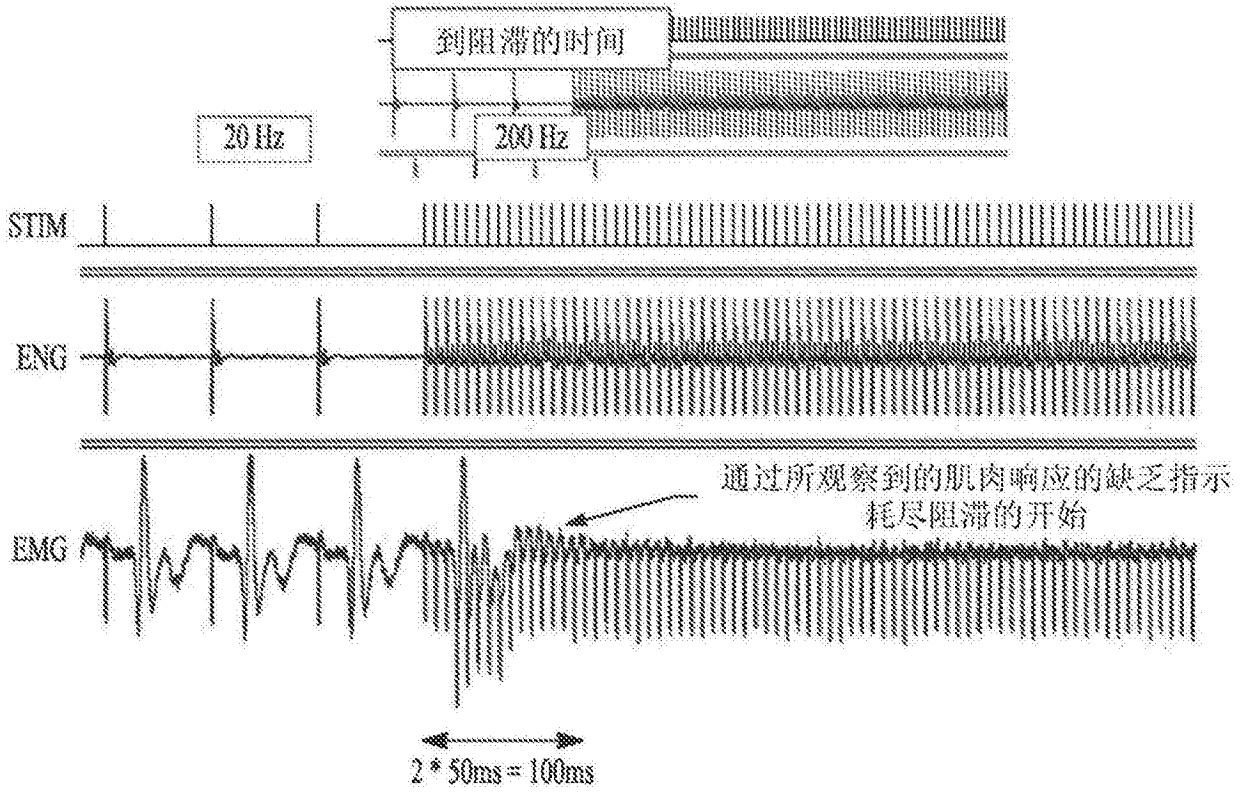


图3

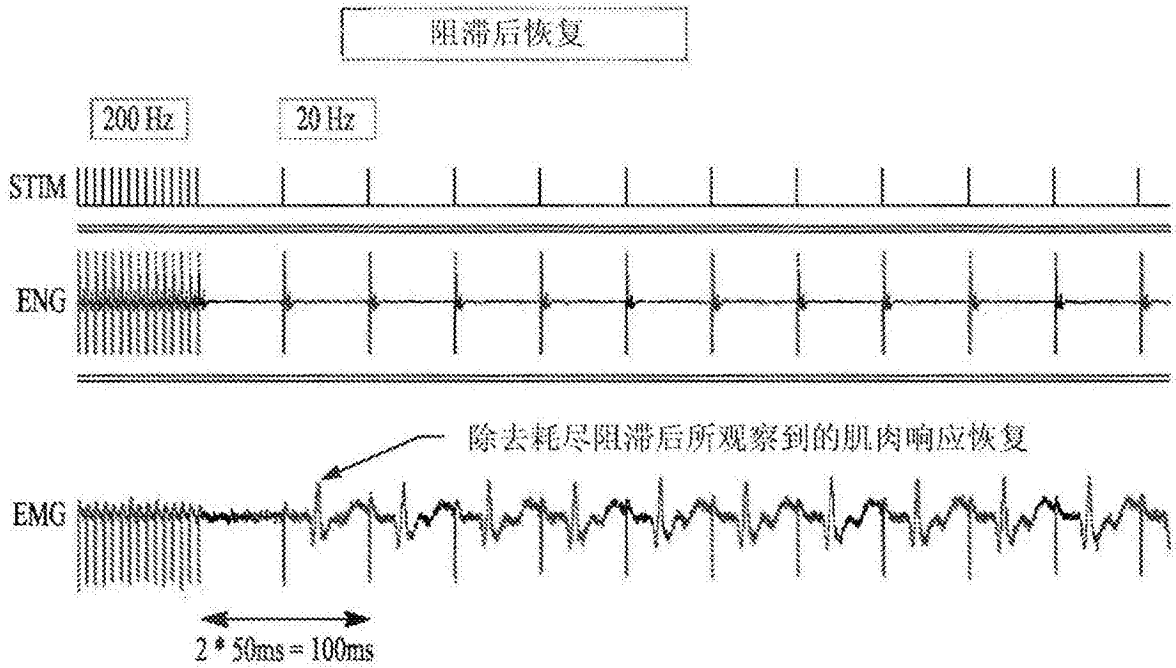


图4

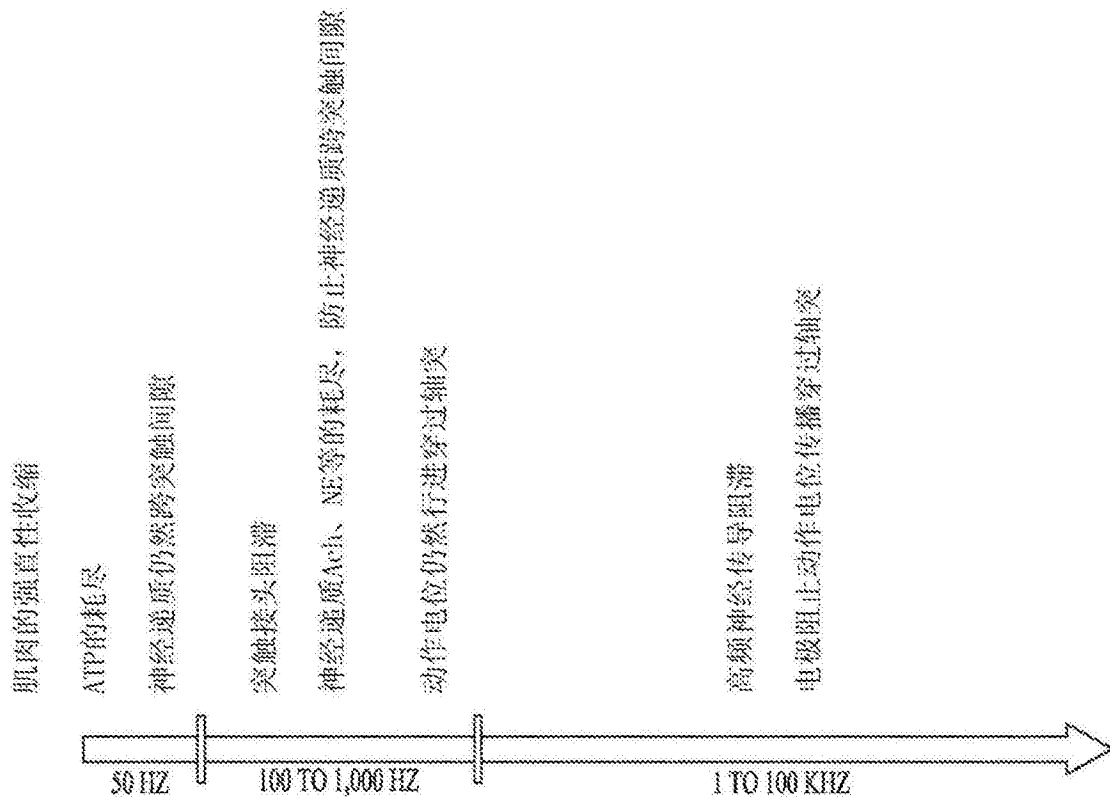


图5A

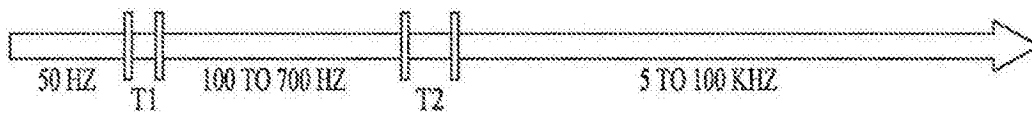


图5B

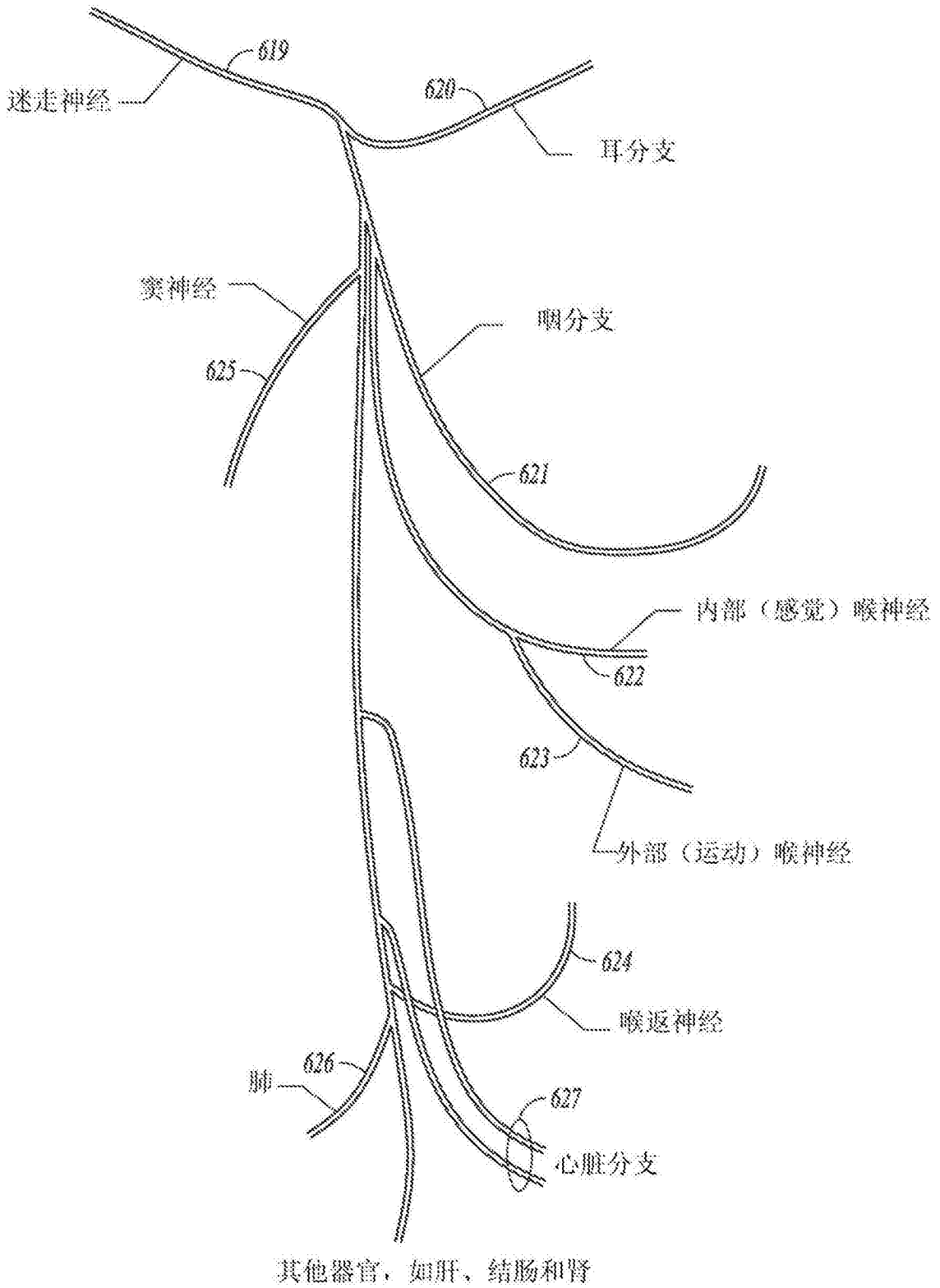


图6

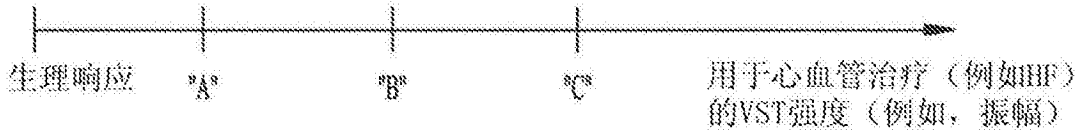


图7

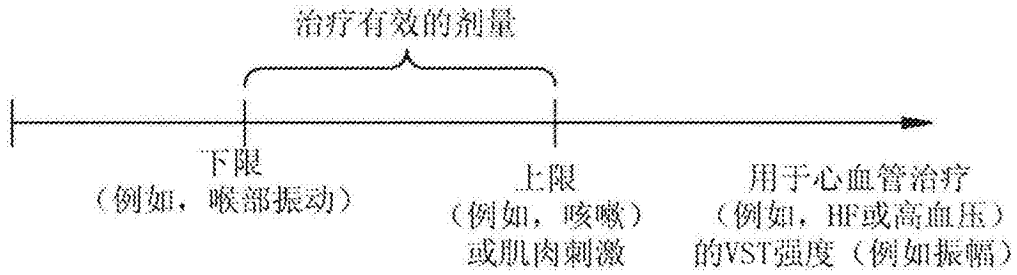


图8

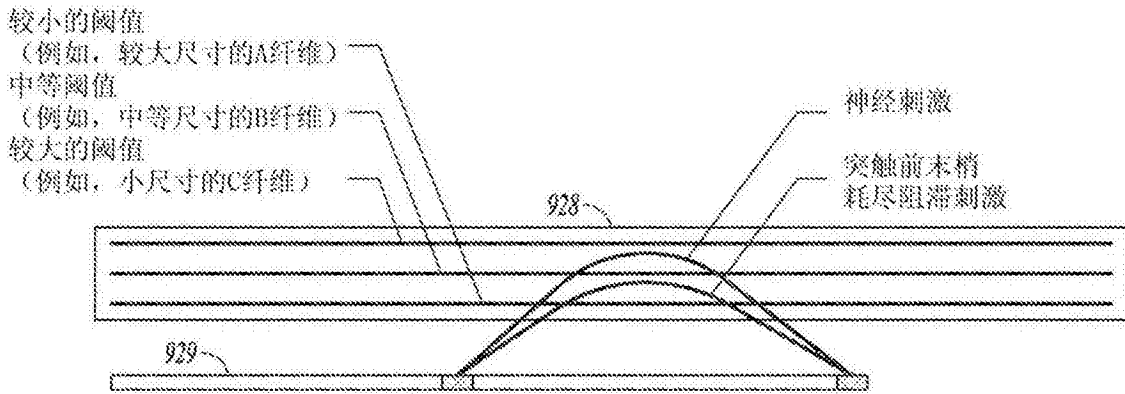


图9A

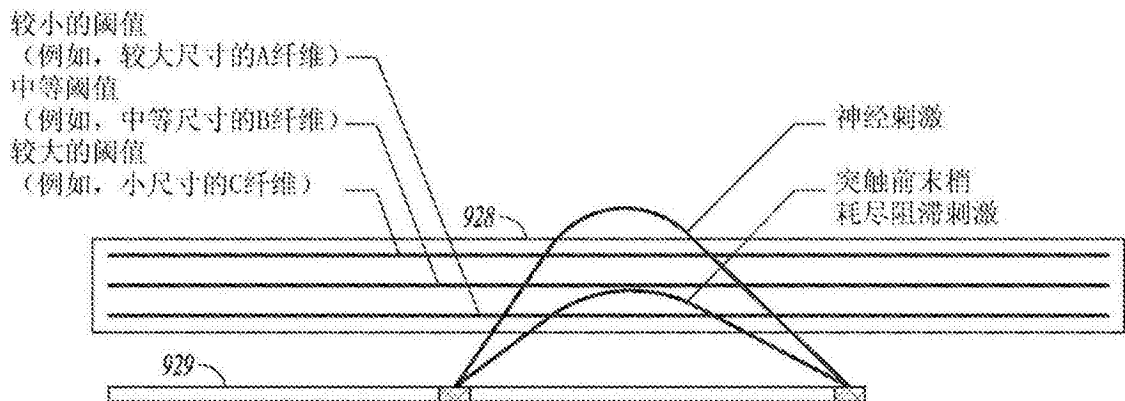


图9B

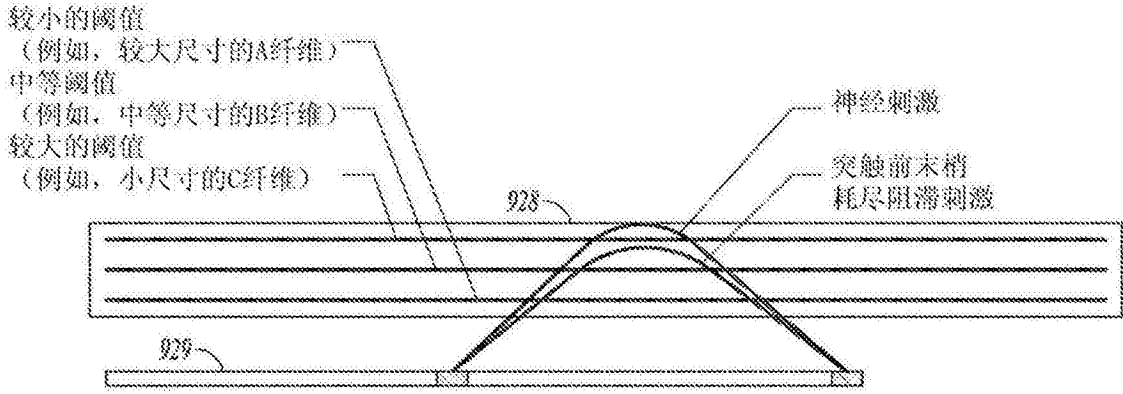


图9C

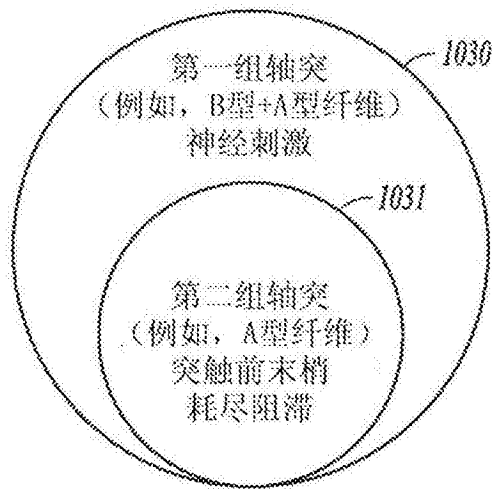


图10



图11A

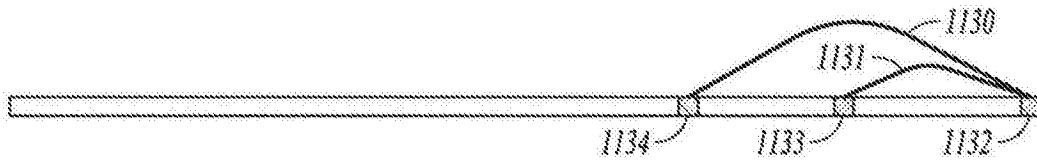


图11B

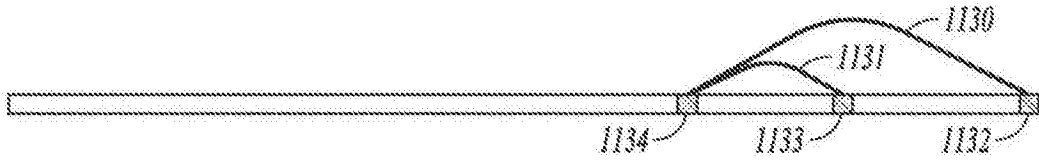


图11C



图11D

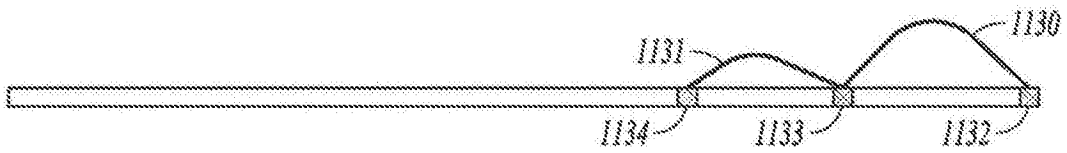


图11E

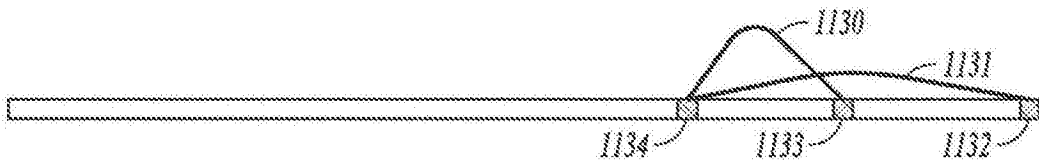


图11F

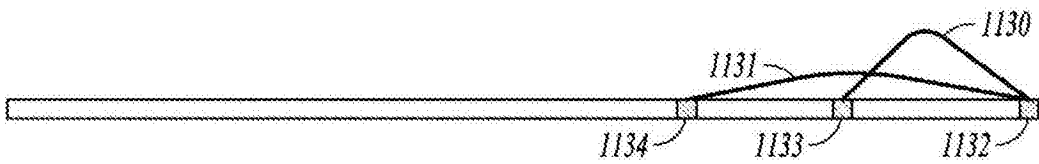


图11G

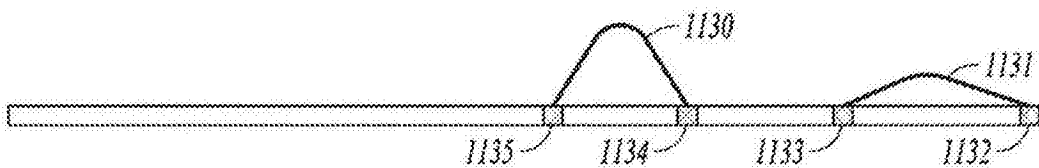


图11H

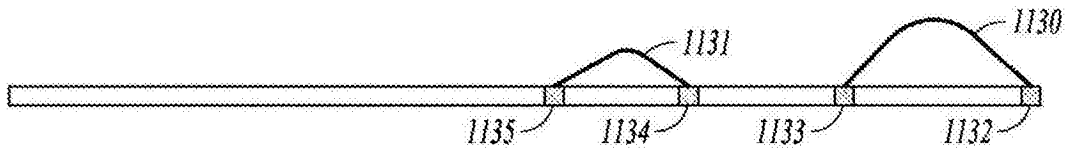


图11I

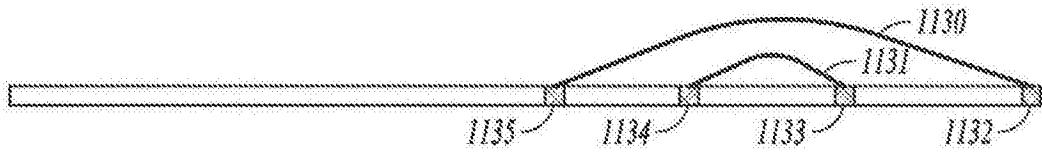


图11J

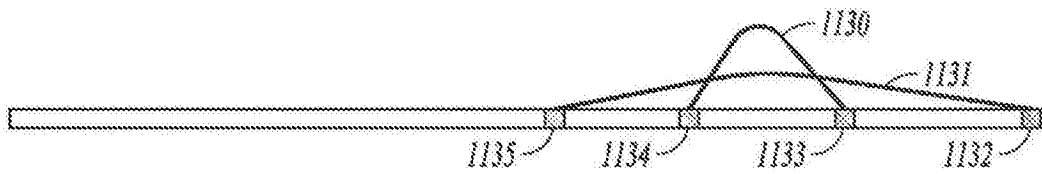


图11K

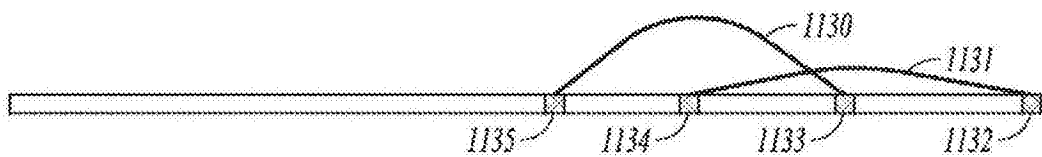


图11L

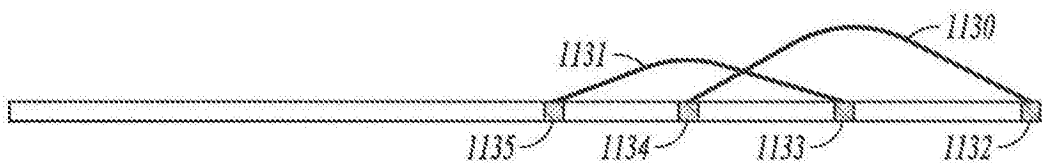


图11M

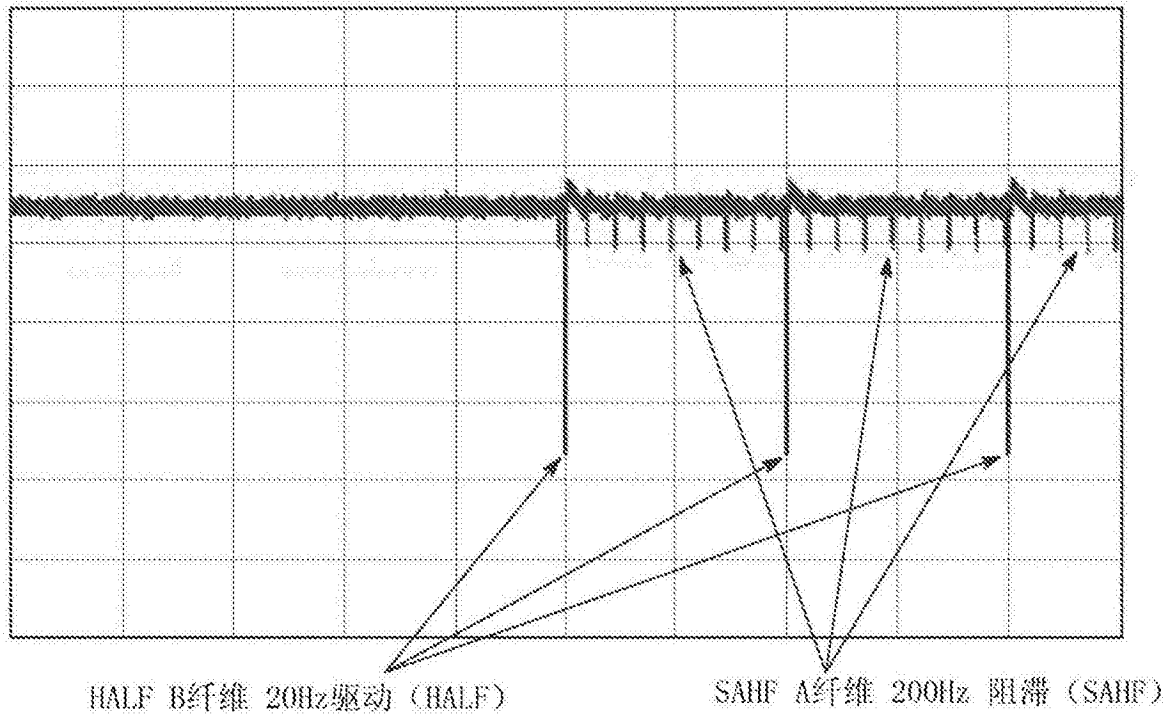


图12

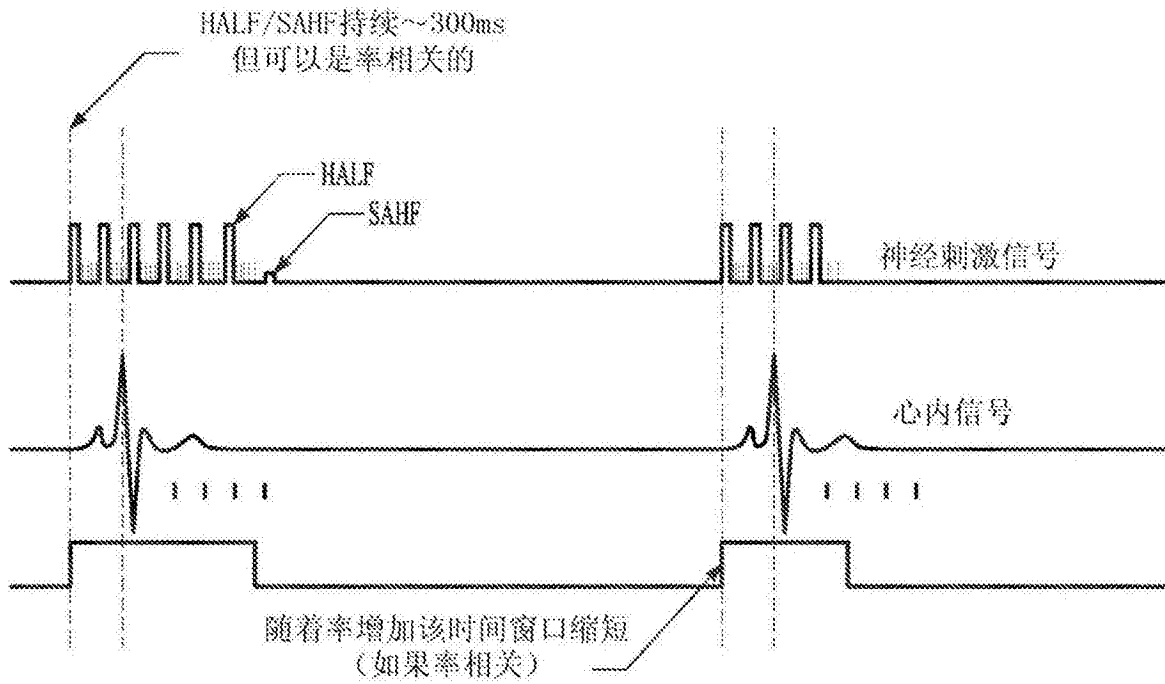


图13

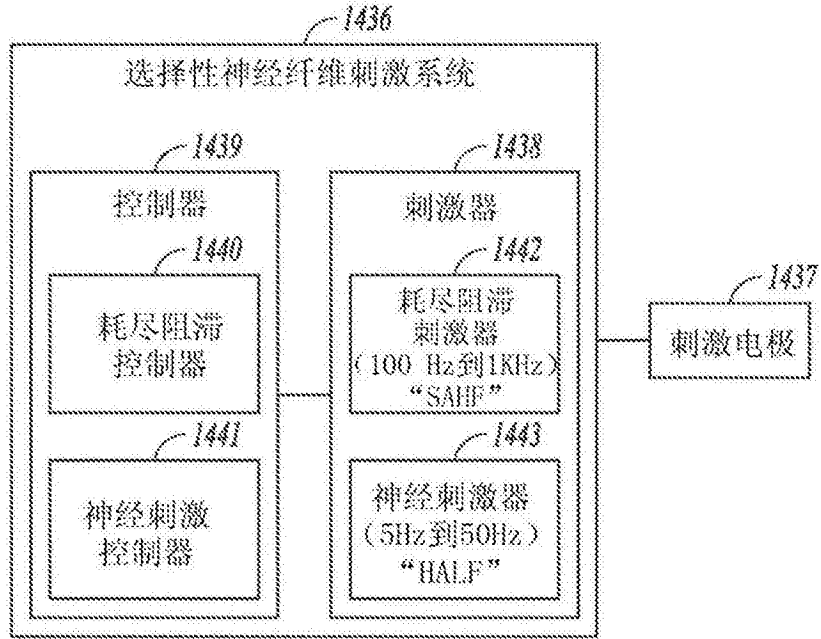


图14

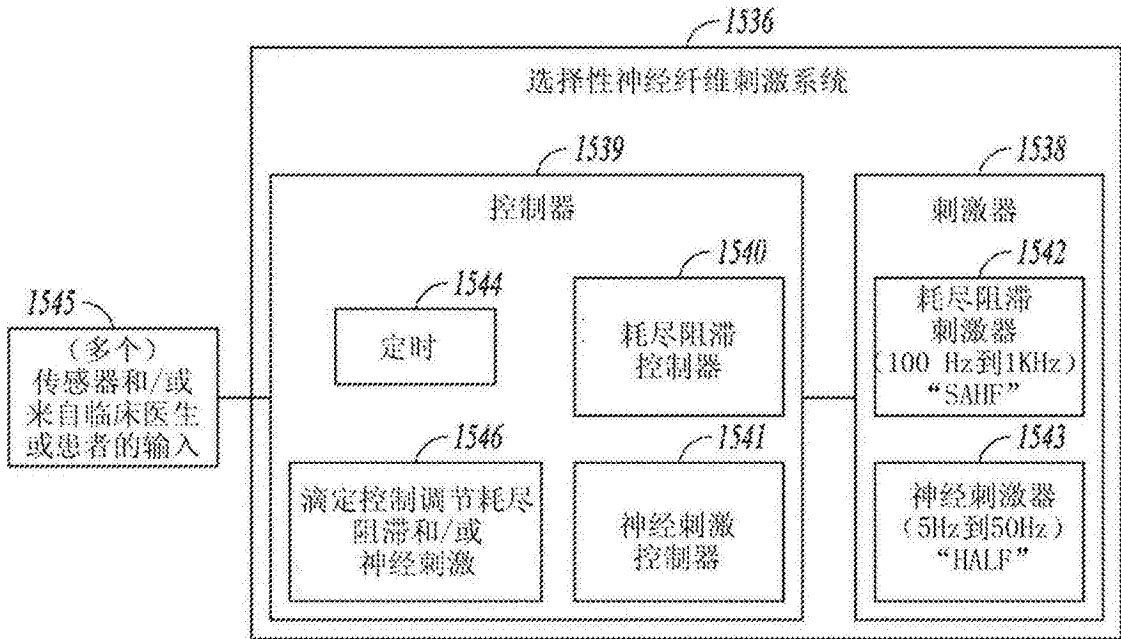


图15

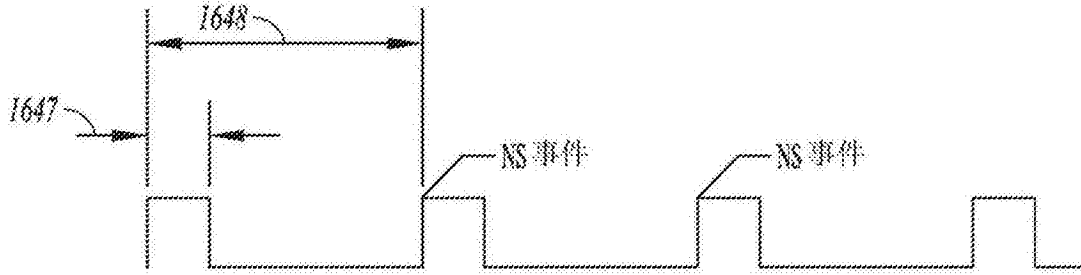


图16

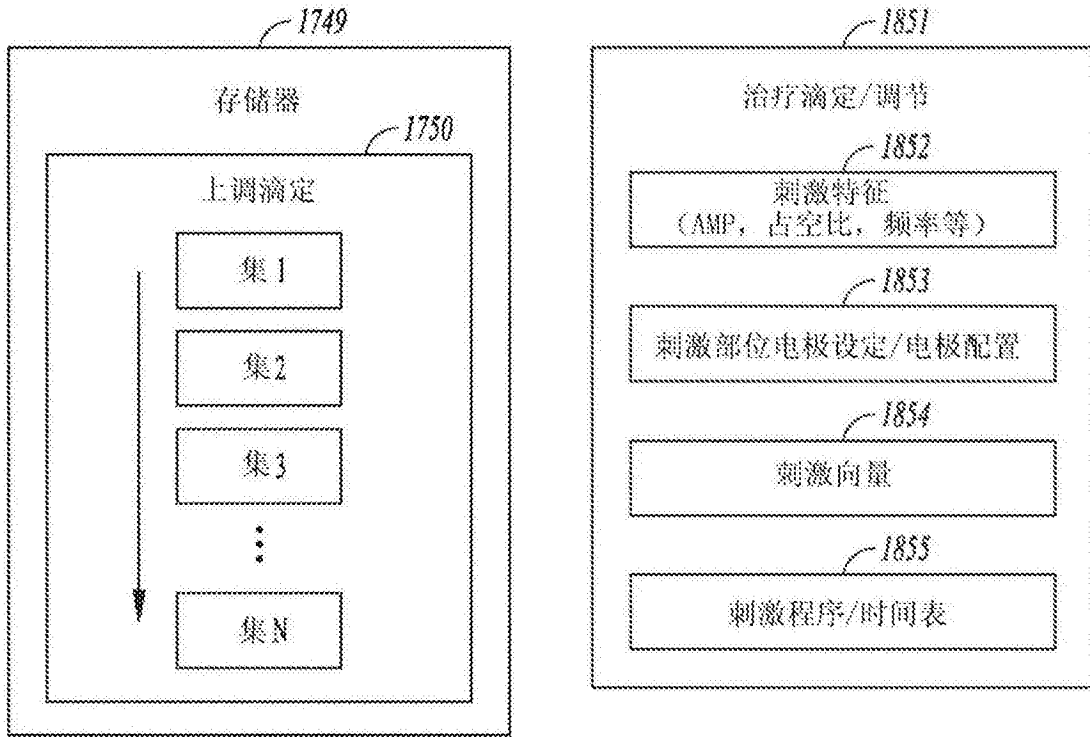


图17

图18

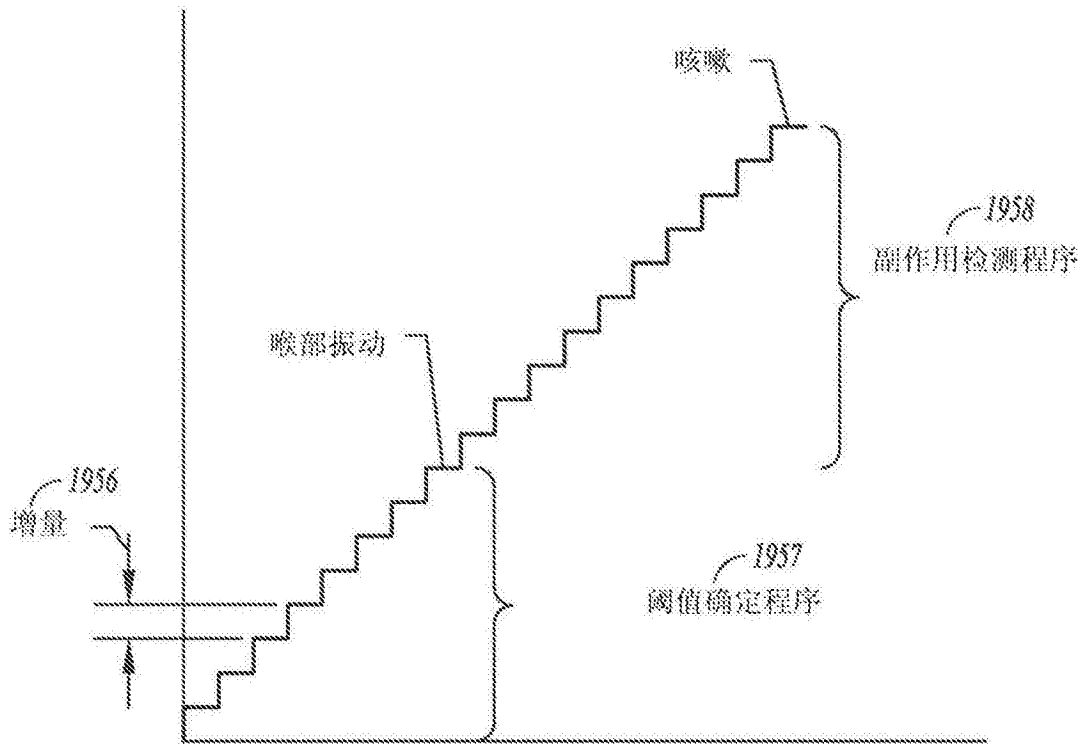


图19

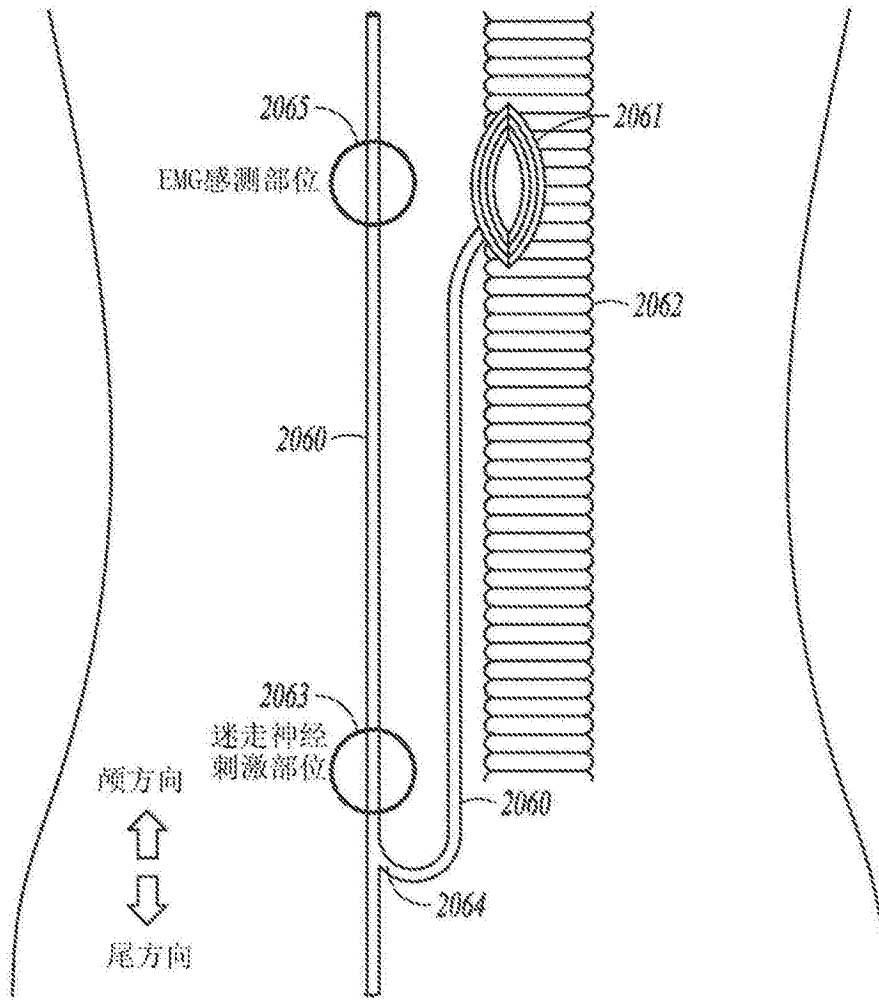


图20

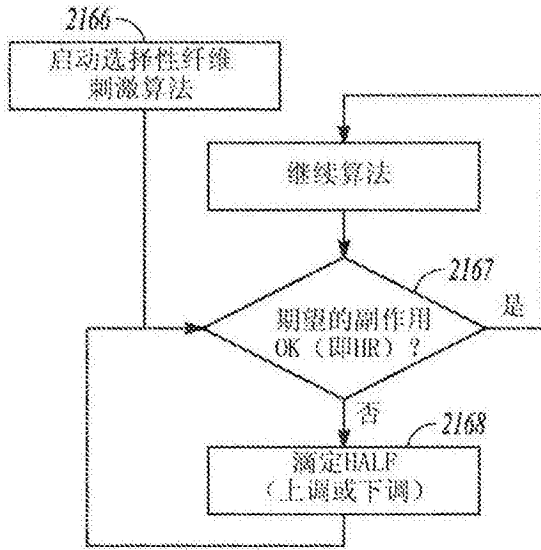


图21

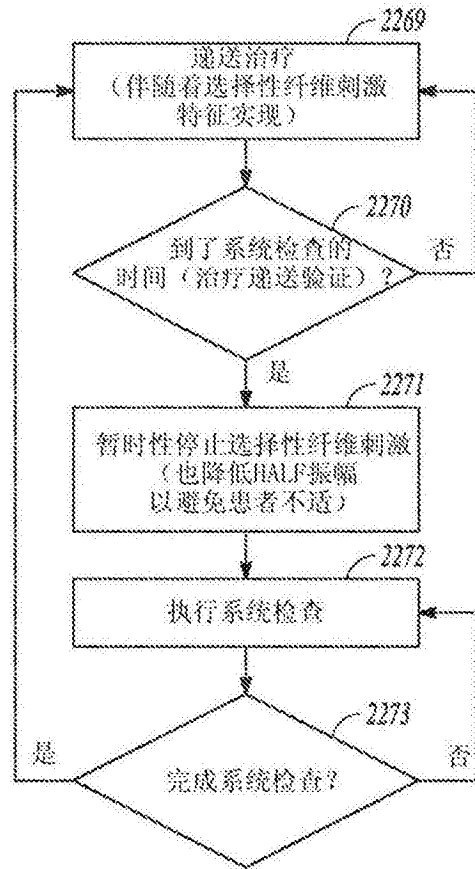


图22

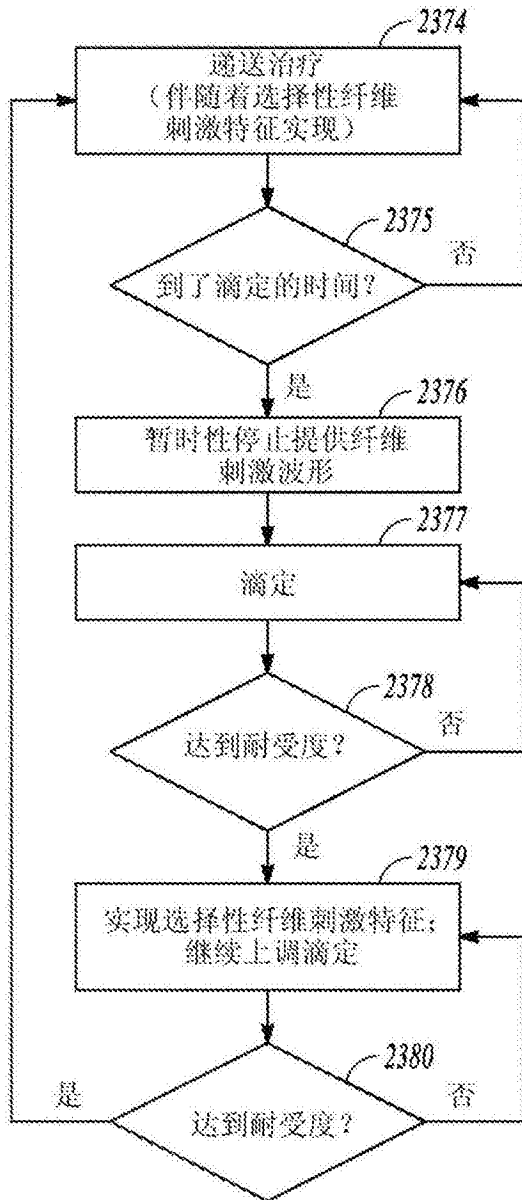


图23

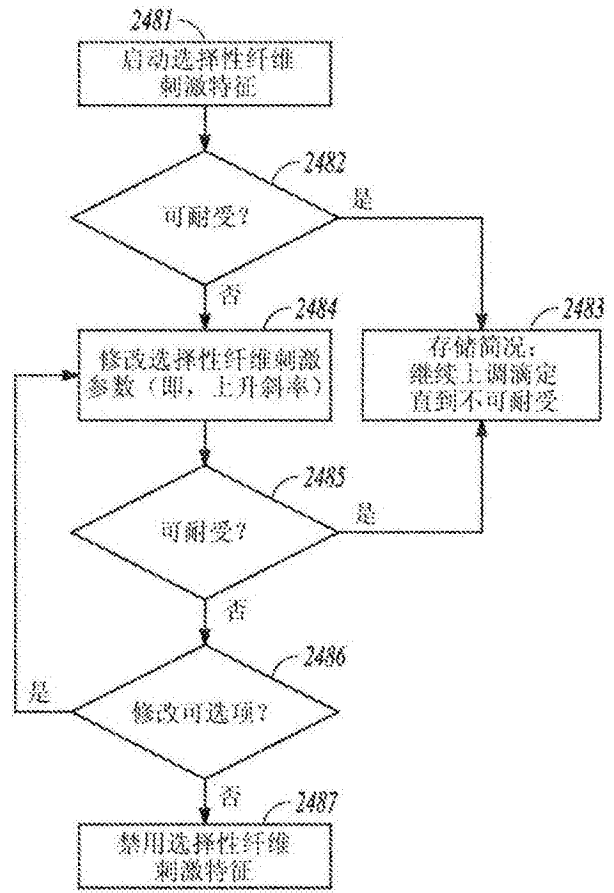


图24

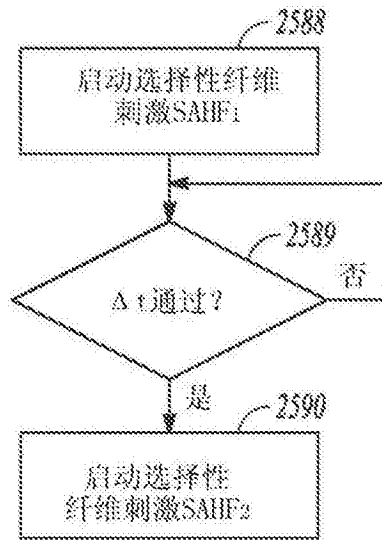


图25

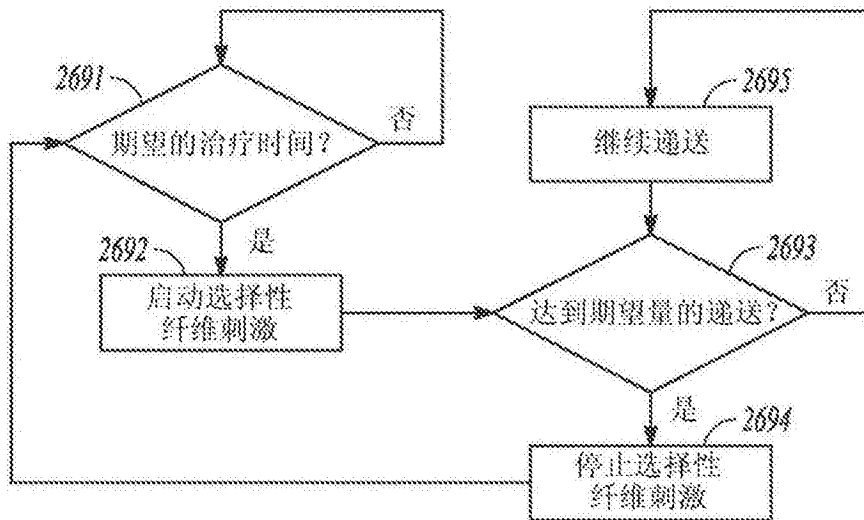


图26

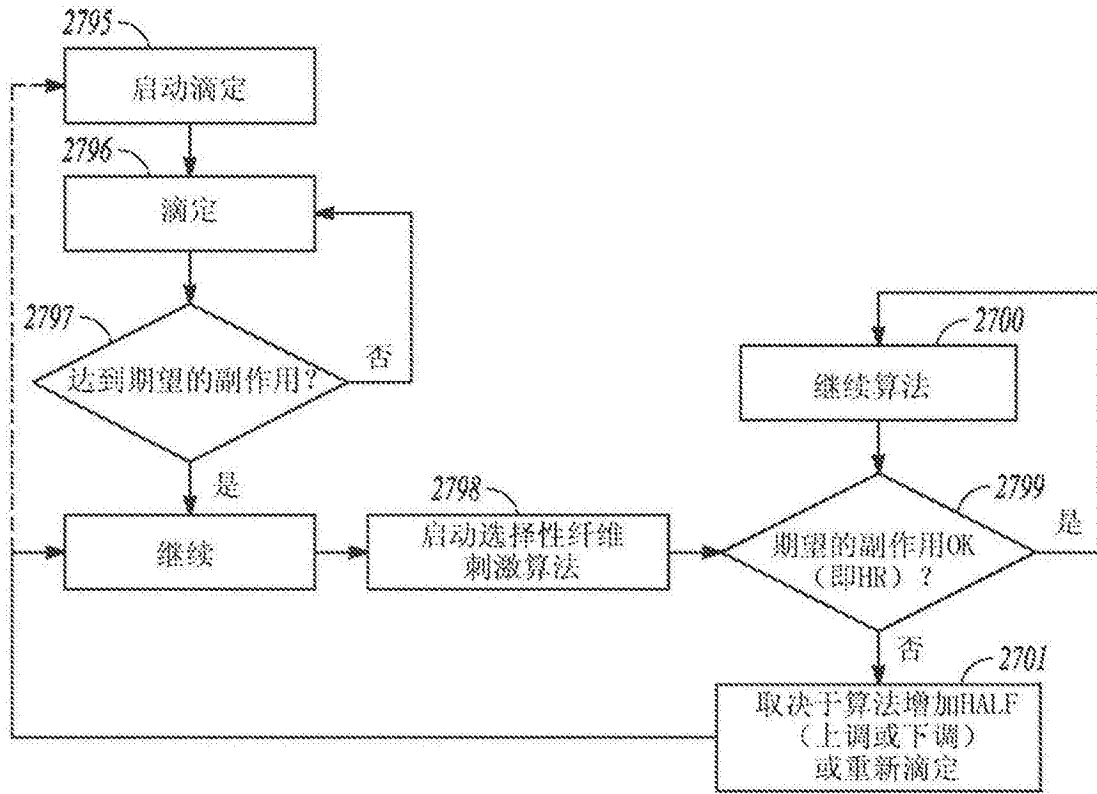


图27

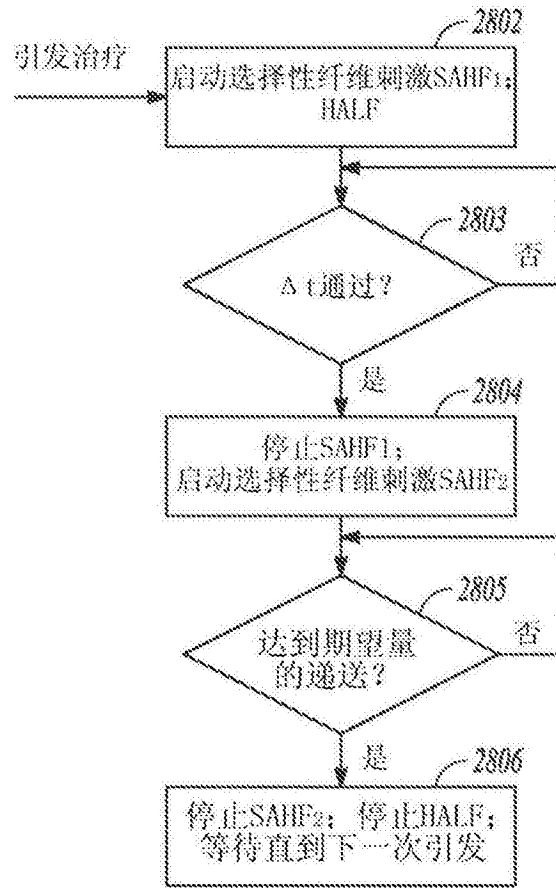


图28

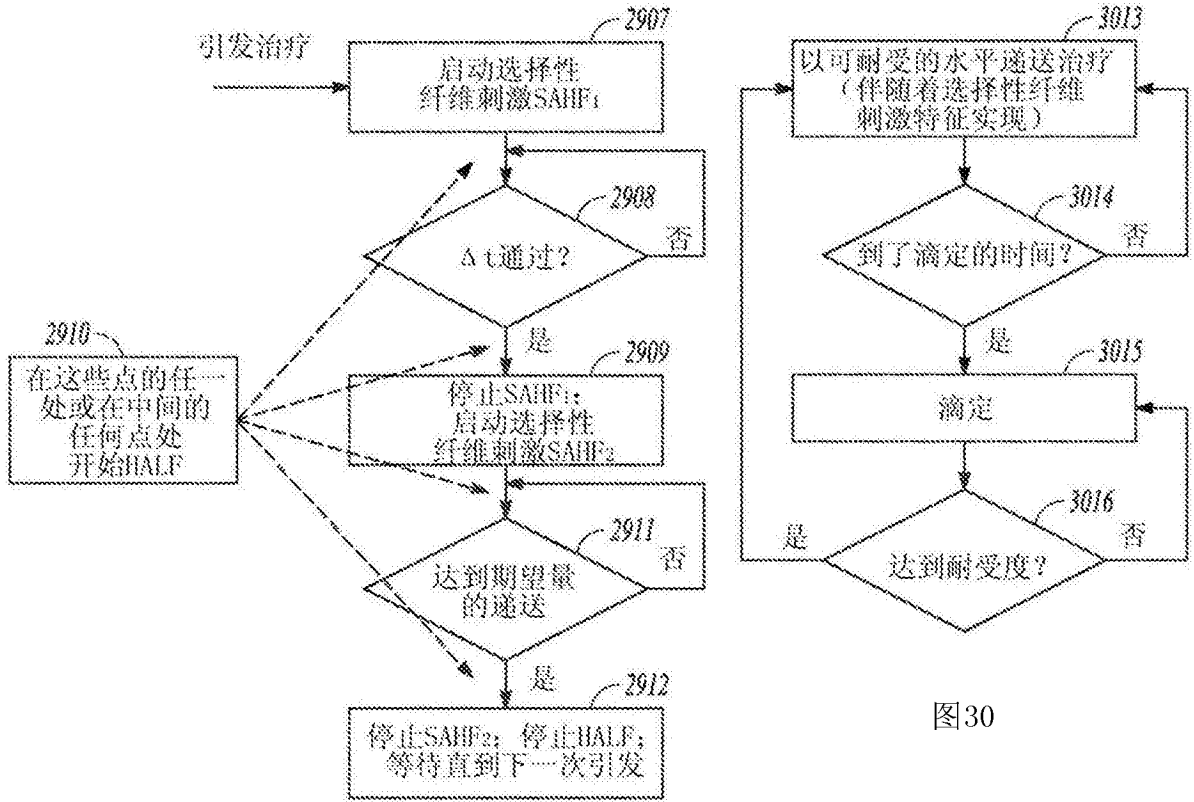


图30

图29

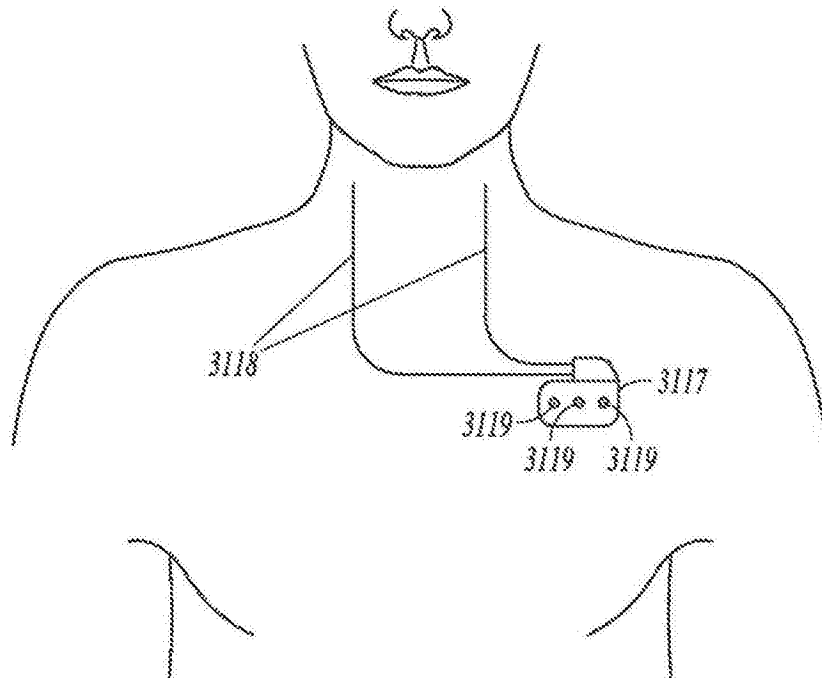


图31

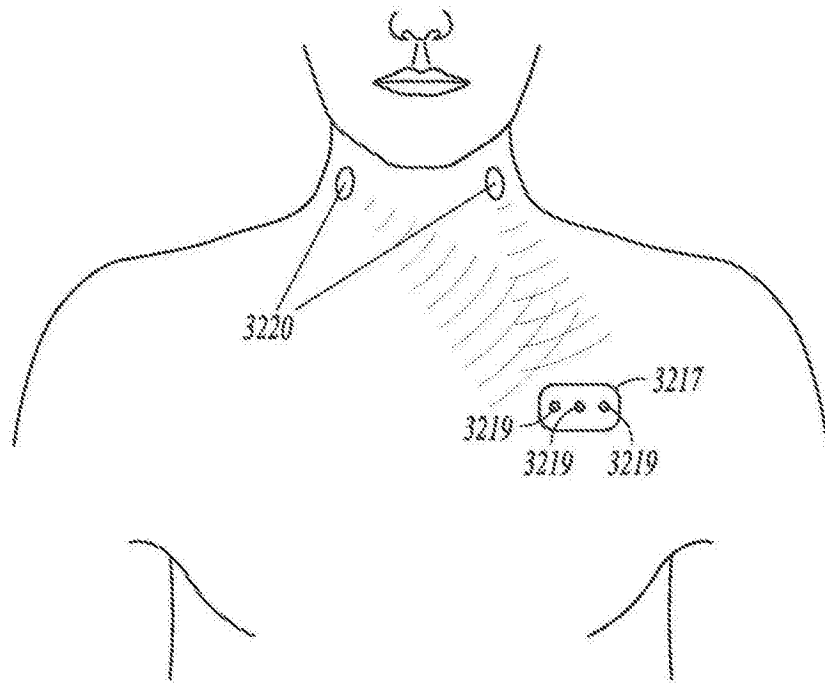


图32

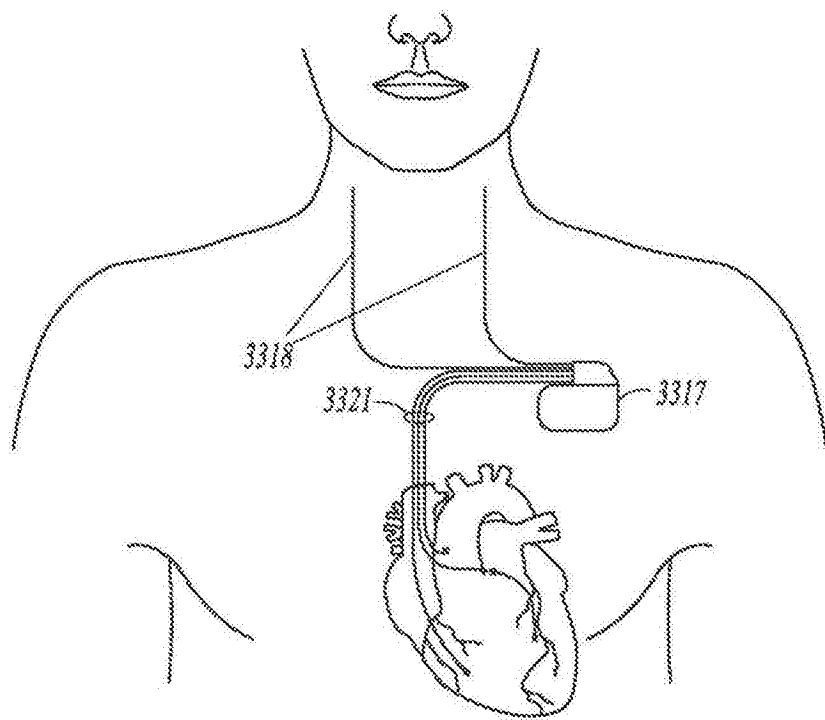


图33

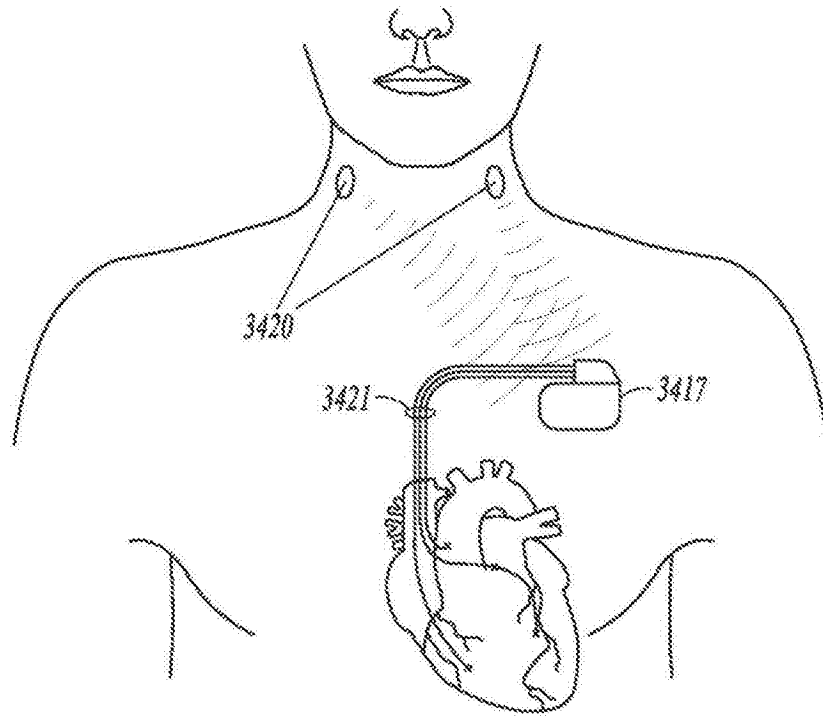


图34