



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101522260 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 24

(21) 申请号 200780037531. 6

(22) 申请日 2007. 06. 01

(30) 优先权数据

11/539, 289 2006. 10. 06 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 04. 07

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/070180 2007. 06. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02008/042476 EN 2008. 04. 10

(73) 专利权人 心脏起搏器股份公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 巴德里·阿穆德 伊马德·利布斯

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 吴小明

(51) Int. Cl.

A61N 1/362 (2006. 01)

A61N 1/36 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 03018108 A2, 2003. 03. 06, 全文.

US 2006271118 A1, 2006. 11. 30,

US 6141590 A, 2000. 10. 31,

EP 1486232 A2, 2004. 12. 15, 说明书第 1, 3-8, 34-38, 54-58, 64, 74-79, 88, 107, 121-127, 140 段

图 2.

审查员 刘渊

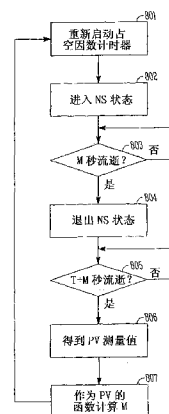
权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 5 页

(54) 发明名称

用于响应性神经刺激治疗的可植入装置

(57) 摘要

本发明描述了通过以抑制交感神经活动和 / 或增强副交感神经活动的方式调节患者的自主平衡, 利用电神经刺激治疗心力衰竭的方法和装置。在一个实施方案中, 根据一种或多种测量的生理变量调节用于递送神经刺激的占空因数。



1. 一种用于递送神经刺激的可植入装置,所述可植入装置包括:

脉冲发生器,所述脉冲发生器用于将神经刺激脉冲输出至一个或多个刺激电极,所述一个或多个刺激电极与所述脉冲发生器连接以将电刺激递送到选择的神经部位,其中所述刺激电极被配置用于将迷走神经刺激递送到患者;

控制器,所述控制器与所述脉冲发生器连接以控制神经刺激脉冲的输出;

其中所述控制器被编程以在递送神经刺激脉冲的神经刺激状态和不递送神经刺激脉冲的非-神经刺激状态之间交替;

其中所述控制器被编程以根据编程的占空因数在所述神经刺激状态和所述非-神经刺激状态之间交替,所述编程的占空因数规定每种状态的持续时间;

呼吸传感器,所述呼吸传感器与所述控制器连接以使能够检测吸气和呼气的呼吸阶段;和,

其中,所述控制器被编程以仅在呼气的呼吸阶段期间,当在神经刺激状态中时,递送神经刺激脉冲,并且

其中所述控制器被进一步编程以保持神经刺激的累积持续时间的记录并且导出有效的总占空因数,如果所述有效的总占空因数小于期望的总占空因数则调节所述编程的占空因数以增加所述神经刺激状态的持续时间和/或减少所述非-神经刺激状态的持续时间,并且如果所述有效的总占空因数大于所述期望的总占空因数则调节所述编程的占空因数以减少所述神经刺激状态的持续时间和/或增加所述非-神经刺激状态的持续时间。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述控制器被进一步编程以:

保持神经刺激的累积持续时间的记录并且导出有效的总占空因数;

将所述有效的总占空因数与期望的总占空因数比较;和

根据所述比较调节所述神经刺激和非-神经刺激状态的持续时间。

3. 根据权利要求1所述的装置,所述装置还包括:

一种或多种传感模态,所述一种或多种传感模态用于测量与患者的自主平衡有关的一种或多种生理变量;

其中,所述控制器被编程以根据所述一种或多种测量的生理变量来调节递送的神经刺激的量。

4. 根据权利要求3所述的装置,其中所述控制器被进一步编程,以根据所述生理变量的测量值调节所述神经刺激和非-神经刺激状态的持续时间。

5. 根据权利要求3所述的装置,其中所述生理变量的测量值是在规定时间期间产生的与患者的生理变量有关的信号的平均值。

6. 根据权利要求3所述的装置,其中所述传感模态是用于传感心脏电活动的的心脏传感通道,并且所述测量的生理变量是心率。

7. 根据权利要求3所述的装置,其中所述传感模态是用于传感呼吸活动的传感器,并且所述测量的生理变量是呼吸速率。

8. 根据权利要求3所述的装置,其中所述传感模态是加速度计,并且所述测量的生理变量是活动水平。

9. 根据权利要求3所述的装置,其中所述传感模态是压力传感器,并且所述测量的生理变量是血压。

10. 根据权利要求 3 所述的装置,其中所述控制器被编程,以根据测量的生理变量的加权平均值来调节神经刺激的量。

11. 根据权利要求 3 所述的装置,其中所述控制器被编程,以仅在一天的规定时间期间递送神经刺激。

12. 根据权利要求 11 所述的装置,其中所述控制器被编程,以仅在一天中当期望患者睡眠时的时间递送神经刺激。

13. 根据权利要求 12 所述的装置,其中所述控制器被进一步编程,以仅当患者的测量活动水平低于规定值时递送神经刺激。

用于响应性神经刺激治疗的可植入装置

[0001] 优先权要求

[0002] 特此要求在 2006 年 10 月 6 日提交的美国专利申请序号 11/539, 289 的优先权的利益, 该优先权申请通过参考结合于此。

发明领域

[0003] 本专利申请涉及用电 - 刺激疗法来治疗疾病的方法和仪器。

背景技术

[0004] 心力衰竭 (HF) 是指心脏功能的异常引起低于正常的心脏输出的一种临床综合征, 所述低于正常的心脏输出可能低于足以满足外周组织的代谢需要的水平。它可能归因于多种病因, 最常见的是缺血性心脏病。在具有心力衰竭或在心肌梗死 (MI) 或其它原因的减少的心脏输出后的患者中, 心室的复杂的重塑过程的发生涉及结构、生物化学、神经激素和电生理学因素。心室重塑由生理补偿性机制引发, 由于所谓的后向性衰竭 (backward failure), 所述生理补偿性机制作用来增加心脏输出, 所述的后向性衰竭增加心室的舒张充盈压力并且由此增加所谓的前负荷 (即, 心室由在心舒张期结束时在心室中的血液体积伸展的程度)。前负荷的增加在心脏收缩过程中引起搏出量的增加, 即一种称为法 - 斯 (Frank-Starling) 原理的现象。然而, 当心室在一段时间内由于增加的前负荷而伸展时, 心室变成扩大的。当心脏开始扩张时, 传入的压力感受器和心肺感受器信号被发送到血管舒缩中枢神经系统控制中心, 所述血管舒缩中枢神经系统控制中心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 (例如, 存在或不存在血管紧张肽转变酶 (ACE) 活性) 的组合最终导致心室重塑中所涉及的细胞结构的有害改变。引起肥大的持续压力诱导心脏肌肉细胞的程序性细胞死亡 (即, 编程性细胞死亡) 和最后的壁变薄, 其引起心脏功能的进一步恶化。已经表明, 心室重塑的程度与 MI 后和心力衰竭患者中增加的死亡率正相关。

[0005] MI 后和 HF 患者中的心室重塑部分地是由于自主不平衡, 其中, 存在交感神经活动相对于副交感神经活动的水平增加。类似的自主不平衡存在于患有高血压的患者中并且可能是该疾病发展和加重的一个因素。长期存在的高血压也是心力衰竭的常见原因。

[0006] 附图简述

[0007] 图 1 示例用于递送神经刺激的系统。

[0008] 图 2 是用于递送神经刺激的可植入装置的框图。

[0009] 图 3 是具有递送神经刺激的能力的可植入的心脏装置的框图。

[0010] 图 4 和 5 示例用于递送神经刺激脉冲列的电路的不同实施方案。

[0011] 图 6 示例在呼气期间递送神经刺激脉冲的算法。

[0012] 图 7 和 8 示例用于调节神经刺激占空因数的算法。

[0013] 详细描述

[0014] 如上所述, 自主神经系统的活动至少部分是造成心室重塑的原因, 所述心室重塑

作为 MI 或由于其它原因的心力衰竭的结果而产生,并且还可能归因于高血压疾病。全部的这些病症可以通过使用例如 ACE 抑制剂和 β -阻滞剂的药理干预来治疗。然而,药理治疗本身具有副作用的风险,并且也难以以精确的方式调节药物的作用。本文中所述的方法和装置使用电神经刺激来调节自主活动,并且允许根据反映自主活动的生理学测量值滴定 (titration) 神经刺激治疗。

[0015] 如以下所述,可植入医疗装置可以配备有用于经由适当安置的电极对一个或多个选择的神经部位递送电刺激的脉冲发生器。为了治疗心脏重塑和 / 或高血压疾病,以导致副交感神经刺激和 / 或交感神经抑制的方式施加神经刺激。这样的神经刺激可以被直接递送到传出的副交感神经例如迷走神经,或被递送到传入神经,例如经由反射弧引起副交感神经刺激和 / 或交感神经抑制的压力感受器。迷走神经为心脏提供对抗增加的交感神经活动的作用的副交感神经刺激,并且迷走神经在神经节前或神经节后位点的刺激产生冠状动脉的扩张以及减小的心脏工作负荷。可以例如使用接近迷走神经安置 (例如,在颈内静脉) 的血管内电极或使用神经套囊 (cuff) 电极 (例如,放置在颈部迷走神经束周围),递送迷走神经刺激。压力感受器是位于心脏和脉管系统中、受增加的流体压力刺激的感觉神经末梢。压力感受器的刺激引起脉冲经由传入路径转播到达脑干中的核,这导致副交感神经活化和交感神经抑制。可以使用放置在主动脉或颈动脉的窦神经周围的神经套囊电极或使用安置在心脏或肺动脉压力感受器附近的血管内电极,产生压力反射刺激。可以类似地将神经刺激递送到其它的交感神经 / 副交感神经目标,例如化学感受器和神经支配器官如肾。

[0016] 在哺乳动物中也已经证明的是,在呼吸吸气过程中,心脏迷走神经放电受到阻滞。因此,在呼吸的吸气阶段过程中直接或间接地通过反射递送的迷走神经的神经刺激将几乎不具有效果。为了避免不必要地消耗电池的有限储能容量,如在本文中所述的可植入神经刺激装置的一个实施方案被配置用于仅在呼吸周期的呼气阶段期间递送刺激。(作为在本文中所使用的术语,应当将“呼气阶段”理解为是指在其过程中没有吸气的呼吸周期的任何部分。) 该装置可以结合用于提供关于吸气的开始和持续时间的信息的微型换气传感器。可以以可编程的占空因数刺激神经靶标 (例如,刺激历时 n 秒,间断 m 秒)。可以对神经刺激占空因数进行调节,以补偿由吸气引起的中断,从而维持总的恒定的有效占空因数。还可以对神经刺激占空因数进行调节,以将生理变量 (例如,心率) 滴定到可编程的目标。该装置可以用于为心力衰竭、急性心肌梗死、心绞痛、肾病和 / 或高血压提供治疗。该装置能够或不能与心脏再同步装置、去纤颤器和 / 或起搏器组合使用。

[0017] 示例性神经刺激器装置

[0018] 图 1 显示了用于递送神经刺激的示例性系统的组件。可植入神经刺激装置 100 包括密封封闭的外壳 130,其与心脏起搏器类似,被皮下地或肌肉下地放置在患者的胸部中或其它便利位置。外壳 130 可以由导电金属例如钛形成,并且可以用作通过单极导联 (lead) 递送电刺激的电极。可以由绝缘材料形成的头部 140 被安装在外壳 130 上,用于接收与外壳内的电路电连接的一条或多条导联 110。外壳 130 内的电脉冲发生电路被连接到导联 110,所述导联 110 在它的末端结合双极或单极电极,用于刺激神经组织。在一个实施方案中,将导联 110 皮下穿过达到接近迷走神经或传入压力感受器神经的特定的神经节前或神经节后刺激部位。在另一个实施方案中,将导联 110 在血管内穿过,以布置刺激电极接近目标神经。外壳 130 内包含的是电路 132,所述电路 132 用于为本文中所述的装置提供功能性,其

可以包括：电源，传感电路，脉冲发生电路，用于控制该装置的运行的可编程的电子控制器，以及能够与外部程序器或远程监视装置 190 通信的遥测收发器。外部程序器与装置 100 无线通信，并且使得临床医生能够接收数据并且更改控制器的程序设计。可以对神经刺激装置进行配置，从而以经由遥测的开环方式或基于由该装置所进行的自主平衡的评估的闭环方式控制神经刺激的递送。还可以安置磁力或触觉致动转换器，其使得患者能够开始或停止神经刺激脉冲的递送。远程监视装置经由遥测与装置 100 通信，并且可以进一步与网络 195（例如，互联网连接）通过接口连接以与患者管理服务器 196 通信，这使得在遥远位置的临床人员能够接收来自远程监视装置的数据以及发布命令。可以对控制器进行编程，使得在监视电路检测到具体的状况时（例如，当测量的参数超出规定的极限值或落到规定的极限值之下时），该装置将警报信息传输到远程监视装置和患者管理服务器以警告临床人员。

[0019] 图 2 是包含在神经刺激器的外壳 130 中的示例性电子元件的系统框图。可编程的电子控制器 200 与脉冲发生电路 205 通过接口连接，并且控制神经刺激脉冲的输出。该控制器还可以与用于传感心脏活动或其它生理变量的传感电路通过接口连接。控制器 200 可以由与存储器通信的微处理器构成，其中，所述存储器可以包含用于程序存储的 ROM（只读存储器）和用于数据存储的 RAM（随机存取存储器）。该控制器还可以由使用状态机设计类型的其它类型的逻辑电路（例如，分立元件或可编程的逻辑阵列）实现。作为在本文中使用的术语，控制器的编程是指由微处理器执行的编码，或是指用于实行具体功能的硬件元件的特定构造。该控制器包括用于生成时钟信号的电路，所述时钟信号用于获知流逝时间间隔并且根据规定的时间表递送神经刺激。脉冲发生电路 205 可以与心脏起搏器中使用的脉冲发生电路类似，并且经由导联 210 将电刺激脉冲递送到神经刺激电极 215（或在双极导联的情况下的多个电极）。外壳内还含有为装置提供电力的电池 220。与控制器 220 通过接口连接的磁力或触觉致动转换器 240 使得患者能够开始 / 或停止神经刺激脉冲的递送。一旦开始，就可以将神经刺激脉冲连续递送达预定长度的时间，或根据预定时间表递送。此实施方案中的脉冲频率、脉冲宽度、脉冲幅度、脉冲极性、脉冲串（burst）持续时间和双极 / 单极刺激构型是可编程的参数，它们的最佳设置取决于刺激电极的刺激部位和类型。该装置还可以配备有用于传感由神经刺激影响的生理变量的不同传感模态。然后可以对该装置进行编程，以将这些变量用于控制神经刺激的递送。图 2 中的装置包括经由导联 310 与电极 315（或在双极导联的情况下的多个电极）连接的传感电路 305，其被静脉内地布置在心脏中，用于检测心脏电活动。传感电路 305 使得该装置能够测量心率，并且计算由其衍生的参数例如心率变异性或心率紊乱，以用于控制神经刺激的递送。可以提供分开的传感通道，以检测心房和心室两者的搏动。例如，迷走神经刺激减慢心率，可以对该装置进行编程，以根据检测到的心率的变化滴定递送的神经刺激的水平。还可以对该装置进行编程，以根据检测到的由神经刺激影响的一种或多种其它传感或衍生的变量的变化来滴定递送的神经刺激的水平。例如，作为可能影响呼吸速率的神经刺激，该装置还包括微型换气传感器 250，并且可以被编程以类似地响应于检测到的呼吸速率的变化而滴定递送的神经刺激的水平。加速度计 260 还与控制器通过接口连接，其使得该装置能够检测患者的活动水平以及心音，所述心音的强度可以反映心肌收缩性。通过测量在心脏收缩过程中的动脉 dP/dt ，还可以将压力传感器用于此目的。还可以提供压力传感器 270 用于测量患者的血压，其中，这样的压力传感器可以被结合到布置在血管内的导联中，或可以是经由遥测与控制器无线通信的外

部装置。加速度计 260 还可以用于检测由迷走神经刺激导致的咳嗽。于是可以对该装置进行编程,使得如果检测到患者持续咳嗽,则减小或停止神经刺激。

[0020] 组合心脏装置 / 神经刺激器

[0021] 在称为心脏再同步治疗 (CRT) 的用于改善心力衰竭患者中的心房和 / 或心室收缩的协同性的尝试中,已经开发了为一个或多个心室提供适当定时的电刺激的可植入心脏装置。心室再同步有效用于治疗心力衰竭,原因在于,尽管不是直接影响肌肉收缩力的,但是再同步可以导致心室的更协同的收缩,其具有提高的泵送效率和增加的心脏输出。当前,一种常见的 CRT 形式对两个心室施加刺激脉冲,同时地或由指定的两心室偏移时间间隔 (offset interval) 隔开,并且相对于检测固有的心房收缩或递送心房起搏在指定的心房 - 心室延迟时间间隔后。还可以将例如如上所述的神经刺激器整合到可植入心脏装置中,所述可植入心脏装置配置用于递送常规的心搏徐缓起搏、抗快速性心律失常治疗和 / 或 CRT。已经发现,当将 CRT 施加到心室的预先兴奋的具体区域时,CRT 可以有益于减小有害的心室重塑,所述心室重塑作为心脏泵送周期过程中由心室所经历的壁应力分布的变化结果而可能在 MI 后和心力衰竭患者中发生。通过将心室中的一个或多个部位起搏,CRT 提供了心肌区域的预先兴奋,所述心肌区域否则将在心脏收缩过程中更迟被激活并且经历增加的壁应力。重塑区域相对于其它区域的预先兴奋使该区域摆脱机械应力,并且允许发生重塑的逆转或预防。

[0022] 图 3 示例神经刺激器的一个实施方案,所述神经刺激器被整合到具有心脏起搏和 / 或心脏复律 / 去纤颤功能性的可植入心脏节律管理装置中。该装置以电池为动力并且配备有多个传感和起搏通道,其可以包括常规心搏徐缓起搏和心脏再同步起搏的多种起搏模式,在物理上配置用于传感和 / 或起搏心房或心室。电池 22 为电路供给电力。控制器 10 根据编程的指令和 / 或电路构造控制该装置的整体运行,并且包括计时电路,例如用于执行用于测量流逝间隔和时间表事件的计时器的外部时钟。与该控制器通过接口连接的是传感电路 30 和脉冲发生电路 20,通过所述传感电路 30 和脉冲发生电路 20,该控制器翻译传感信号,并且根据起搏模式控制起搏的递送。劳累 (exertion) 水平传感器 (例如图 3 中所示的加速度计 26 或微型换气传感器 25,或测量与代谢需求有关的参数的其它传感器) 使得控制器能够使起搏速率适应患者的身体活动中的变化。遥测收发器 80 与所述控制器通过接口连接,其使得该控制器能够与外部装置例如外部程序器和 / 或远程监视装置通信。在此实施方案中,还显示磁力或触觉致动转换器 24 与控制器通过接口连接。与图 2 中示例的实施方案的操作相类似,转换器 24 可以由患者操作。

[0023] 传感电路 30 从传感电极接收心房和 / 或心室电描记图信号,并且包括传感放大器、用于使来自传感放大器的传感信号输入数字化的模数转换器,以及可以被书写从而调节传感放大器的增益和阈值的寄存器。脉冲发生电路 20 将起搏脉冲递送到布置在心脏中的起搏电极,并且包括电容性放电或电源脉冲发生器、用于控制脉冲发生器的寄存器,以及用于调节起搏参数例如脉冲能量 (例如,脉冲幅度和宽度) 的寄存器。该装置允许对起搏脉冲能量的调节,以保证心肌组织被起搏脉冲捕获 (即,传播动作电位的引发)。脉冲发生电路还可以包括在检测到快速性心律失常时,用于经由电击电极递送去纤颤 / 心脏复律电击的电击脉冲发生器。

[0024] 起搏通道由连接到电极的脉冲发生器构成,同时传感通道由连接到电极的传感放

大器构成。图中显示的是电极 40_1 至 40_N ，其中 N 是某一整数。电极可以在同一或不同的导联上，并且被电连接到 MOS 转换器矩阵 70。转换器矩阵 70 受控制器控制，并且用于将选择的电极转换到传感放大器的输入或转换到脉冲发生器的输出，以分别配置传感或起搏通道。该装置可以配备有可以任意组合以形成传感或起搏通道的任意数量的脉冲发生器、放大器和电极。为了递送电刺激以刺激交感神经和 / 或副交感神经，还可以通过适当的导联布置和脉冲能量 / 频率设置来配置一个或多个起搏通道。例如，可以接近迷走神经放置具有刺激电极的导联，以刺激该神经并且增加副交感神经活动。用于神经刺激通道的脉冲发生器输出一串神经刺激脉冲，所述神经刺激脉冲可以在幅值、频率、脉冲宽度和脉冲串持续时间方面由控制器改变。

[0025] 脉冲发生电路

[0026] 图 4 和 5 示例了用于递送如上所述的神经刺激脉冲串的电电路（例如图 3 和图 2 中的脉冲发生器）的不同实施方案。在图 4 中，电源脉冲输出电路 2003 根据来自控制器 1351 的命令输入，在刺激电极 1258A 和 1258B 之间输出电流脉冲。来自可以由用户编程的控制器 1351 的命令输入规定了脉冲的频率、脉冲宽度、电流幅值、脉冲极性，和是否要递送单极或双极刺激。图 5 示例了其中根据来自控制器 1351 的命令输入而将电容性放电脉冲输出电路 2001 用于在刺激电极 1258A 和 1258B 之间输出电压脉冲的另一个实施方案。在此实施方案中，来自可以由用户编程的控制器 1351 的命令输入规定了脉冲的频率、脉冲宽度、电压幅值、脉冲极性，和是否要递送单极或双极刺激。为了使控制器规定导致用于脉冲的理想电流幅值的电压幅值，可以通过导联阻抗测量电路 2002 测量导联阻抗。然后将脉冲输出电路的输出电容器充电到关于每一个脉冲的适当的电压。为了监视导联阻抗，对控制器进行编程，以周期地，或在经由遥测来自用户的命令时，将输出电容器充电到已知的电压水平，将输出电容器连接到刺激导联以递送刺激脉冲，并且测量电容器电压衰减一定量（例如，达到初始值的一半）所用的时间。为了使患者的不适最小化，应当使用尽可能低的电压进行导联阻抗程序。在一个实施方案中，对控制器进行编程，使其使用第一电压幅值（例如，1 伏），然后将测量计数（即，电容器衰减时间）与规定的最小值 $CntZMin$ 比较。如果测量计数低于 $CntZMin$ ，则认为该测试期间递送的电流对于精确的测量过小。然后在更高的第二电压（例如，2 伏）递送第二测量脉冲。如果该计数再次低于 $CntZMin$ ，则在进一步更高的第三电压（例如，4 伏）递送第三测量脉冲。使用典型的刺激导联，此程序将测量电流限制到粗略地在 1mA 和 0.6mA 之间。

[0027] 神经刺激的控制递送

[0028] 在一个示例性实施方案中，将例如如上所述的可植入神经刺激装置配置得在神经刺激 (NS) 状态或非神经刺激 (非-NS) 状态操作之间改变。当在 NS 状态下，该装置根据编程的刺激参数递送神经刺激。在非-NS 状态下，该装置不递送神经刺激。因而 NS 和非-NS 状态的持续时间限定了神经刺激占空因数。例如，可以对该装置进行编程，使其递送处于 NS 状态的神经刺激脉冲的脉冲串历时 10 秒，然后进入其中不递送刺激脉冲的非-NS 状态历时 50 秒。如以下所述，可以对该装置进行编程，使其通过响应于与患者的自主平衡有关和 / 或受神经刺激治疗影响的一种或多种测量的生理变量而改变 NS 状态的占空因数，和 / 或改变一种或多种其它的刺激参数，以闭环的方式递送神经刺激。这样的测量变量的实例包括心率、PR 间隔、呼吸速率、血压和活动水平。由于自主平衡还根据昼夜节律而改变，因此另一

个可能的测量的生理变量是一天的时间。在以下所述的实施方案中,提及可以表示更多的这样的变量中的一种的普通生理变量 PV。而且,生理变量 PV 可以是即时的测量值或是在某一具体时期内的先前测量值的平均值。生理变量 PV 还可以表示单一变量的测量值或多个变量的复合函数。例如, PV 可以是心率、血压、活动水平和呼吸速率的加权平均值。

[0029] 如上所述,在呼吸吸气过程中,心脏迷走神经放电受到阻滞。因此,在一个具体实施方案中,对可植入神经刺激装置进行配置,使其仅在呼吸周期的呼气阶段期间递送神经刺激。图 6 示例了可以通过用于递送这种神经刺激的装置的控制器的示例性算法。该算法将与神经刺激占空因数同时执行。在步骤 601,装置从微型换气传感器(或提供呼吸活动的指示的其它传感器)得到信号,并且在 602 确定患者的呼吸是否当前在呼气阶段。如果不存在呼气阶段,在步骤 603 抑制神经刺激的递送。该装置然后返回到步骤 601。如果呼气阶段存在,该装置在步骤 604 允许神经刺激递送,然后返回到步骤 601。

[0030] 在其中神经刺激的递送被例如图 6 所示例的呼吸周期抑制的实施方案中,由于刺激脉冲的间歇中断,编程的神经刺激占空因数将被减小到某一有效的总占空因数。通过测量递送的刺激脉冲在某一时期内的累积持续时间并且调节刺激占空因数,可以将控制器配置以对此进行补偿,从而获得理想的有效总占空因数。图 7 示例了可以由控制器周期性地执行以实现此功能的示例性算法。此实施方案中的装置被编程以具有在 NS 状态中为 M 秒并且在非 -NS 状态中为 T 秒的占空因数。还配置该装置以保持在其期间实际递送神经刺激脉冲的时间记录。在步骤 701,该装置得到在某一时期 Y 中已经递送的神经刺激的累积持续时间 X。因而比率 X/Y 是由装置实际递送的神经刺激的有效总占空因数。该装置然后将比率 X/Y 与表示理想的总占空因数的编程值 R 进行比较。如在步骤 702 所确定的,如果比率 X/Y 小于 R(或小于 R 达某一规定界限),则该装置在步骤 703 增加 NS 状态的持续时间 M 和/或减小非 -NS 状态的持续时间 T,并且返回到步骤 701。如在步骤 704 所确定的,如果比率 X/Y 大于 R(或大于 R 达某一规定界限),则该装置在步骤 705 减小 NS 状态的持续时间 M 和/或增加非 -NS 状态的持续时间 T,并且返回到步骤 701。否则,该装置不改变占空因数并且返回到步骤 701 以继续算法的执行。

[0031] 在另一个实施方案中,对控制器进行编程,使其根据与患者自主平衡有关的生理变量测量的测量值调节神经刺激占空因数。例如,在生理变量的测量值表明增加的交感神经紧张时,可以增加用于递送迷走神经刺激的占空因数。图 8 示例了示例性算法,其可以通过控制器执行以实现这种占空因数。该算法在该装置已经退出神经刺激状态、并且在没有递送预-兴奋起搏时处于非-神经刺激状态以后开始。在步骤 801,启动从零计数到 T+M 秒(或其它的时间单位)的占空因数计时器,其中, T 和 M 分别是相应于非 -NS 和 NS 状态的持续时间的规定值。在步骤 802,装置进入 NS 状态并且开始递送神经刺激。在步骤 803,在继续以 NS 状态运行的同时,该装置监视占空因数计时器直至 M 秒已经流逝,在所述点,所述装置在步骤 804 退出 NS 状态。然后该装置在步骤 805 监视占空因数计时器直至 T+M 秒已经流逝。然后,该装置在步骤 806 得到生理变量的测量值 PV。然后在步骤 807 作为生理变量的测量值 PV 的函数计算 M 的值。用于将生理变量的测量值映射成 M 的值的函数可以简单的,例如在 M 的值在根据生理变量的测量值的值的两个值之间改变的情况,或更加复杂。在后者情况中,可以将该函数作为查阅表实施。除在步骤 807 调节占空因数以外,或代替在步骤 807 调节占空因数,可以类似地将一种或多种其它的刺激参数的值作为生理变量的测量

值的函数计算。这样的刺激参数的实例包括脉冲宽度、脉冲频率和脉冲幅度。

[0032] 还可以对装置进行配置,使得在检测到规定的进入或退出条件时,分别开始或停止神经刺激。退出条件的实例是:患者-致动转换器的致动,用于停止神经刺激的遥测命令的接收,或达到某一规定值的生理变量,所述某一规定值指示递送神经刺激将是危险或否则不理想的。还可以对装置进行配置,使得只有如果患者允许,如由患者致动转换器的致动所指示的,可以递送神经刺激,所述转换致动因而起进入条件的作用。可以将进入和退出条件直接编程为由装置控制器执行的分开的算法。执行进入和退出条件的另一个途径是将这样的条件认作生理变量的测量值,并且将它们结合到如上关于图 8 所述的用于改变神经刺激占空因数的查找表中。例如,查找表可以含有关于(经由遥测或患者-致动转换器)停止神经刺激的命令的输入,从而如果这样的命令已经发布,则神经刺激占空因数关闭(即,通过将图 8 中的 M 的值设置到零而调节占空因数,使得不递送刺激)。如上所述,自主平衡显示昼夜变化,因而一天中的时间可以被认作生理变量的测量值。可以对查找表进行构造,使得神经刺激占空因数根据一天中的时间而开启或关闭。在一个实施例中,构造查找表,使得仅在期望患者睡眠时的晚上递送神经刺激。查找表还可以含有用于确认患者正在睡眠的另一个条件,例如在某一规定值之下的测量的活动水平。

[0033] 尽管结合上述具体实施方案已经描述了本发明,然而许多备选方案、变化和更改将对于本领域普通技术人员是显而易见的。这样的备选方案、变化和更改意欲落入下列后附权利要求的范围内。

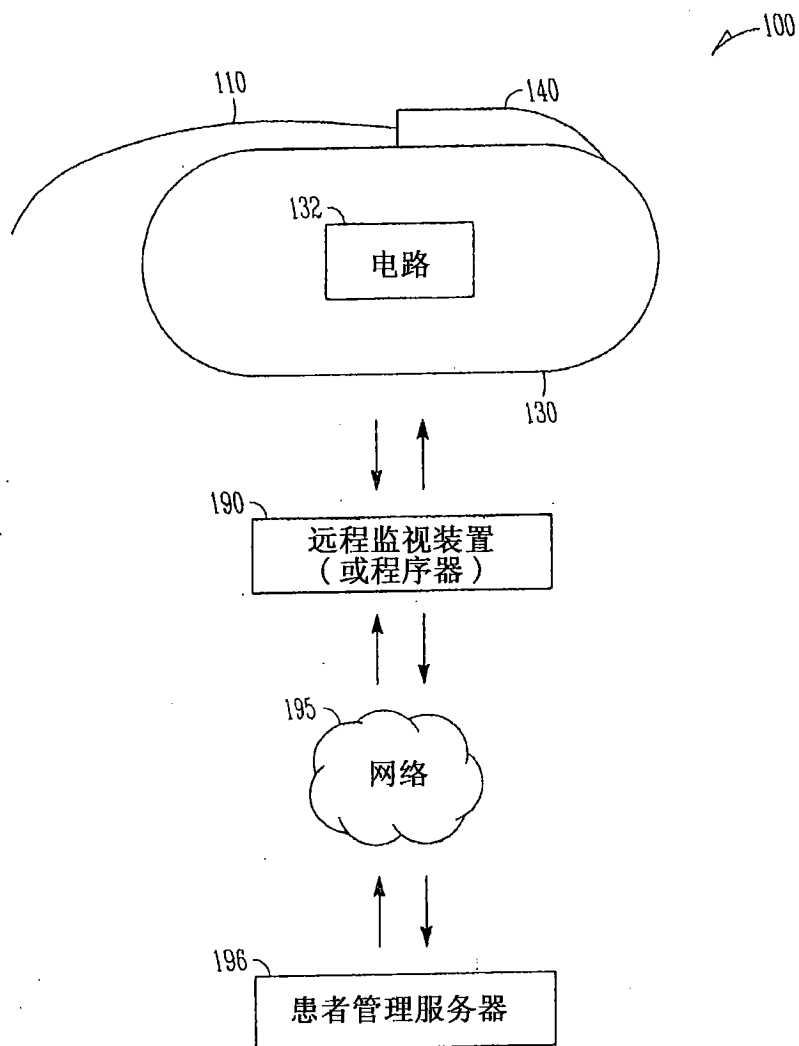


图 1

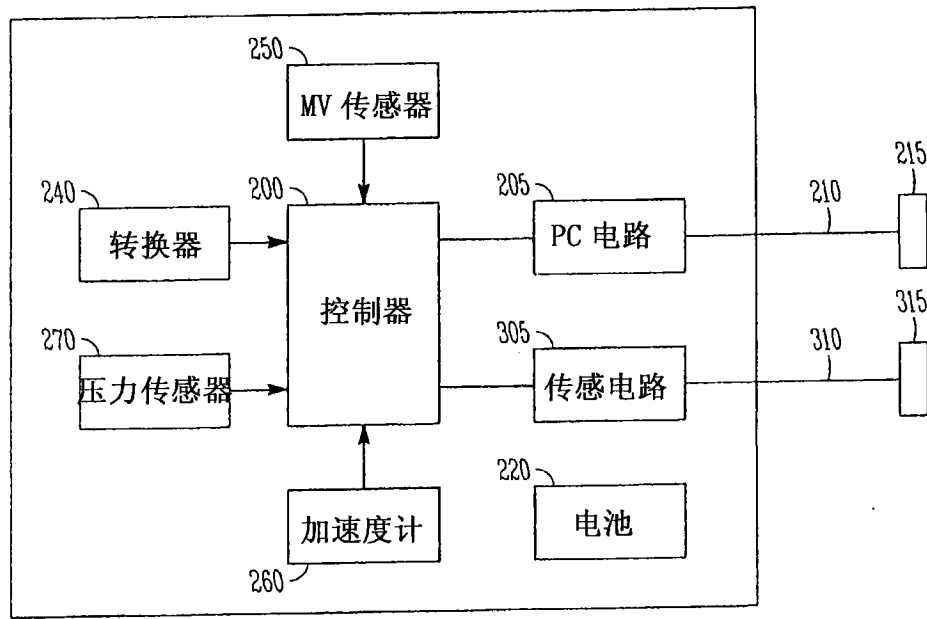


图 2

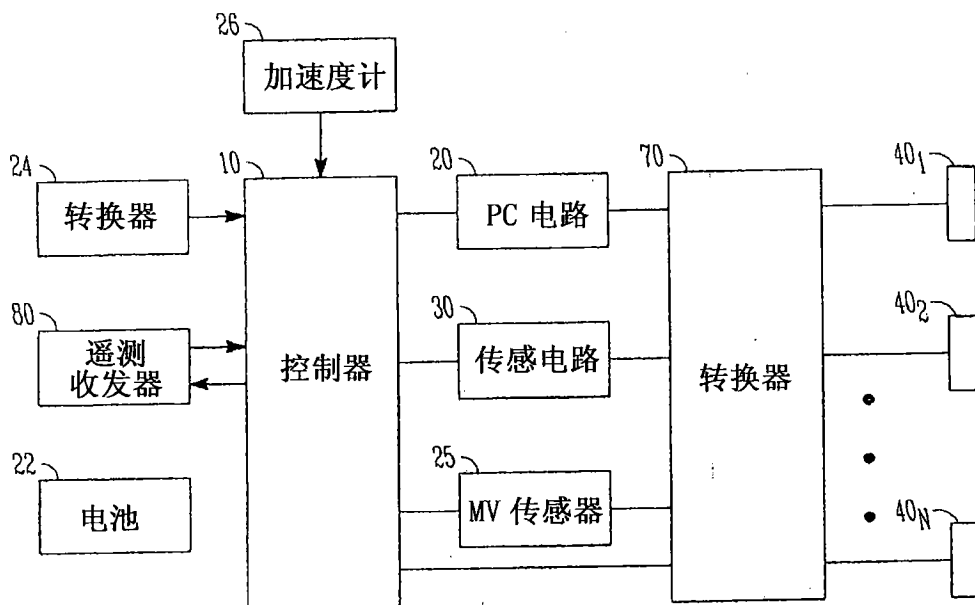


图 3

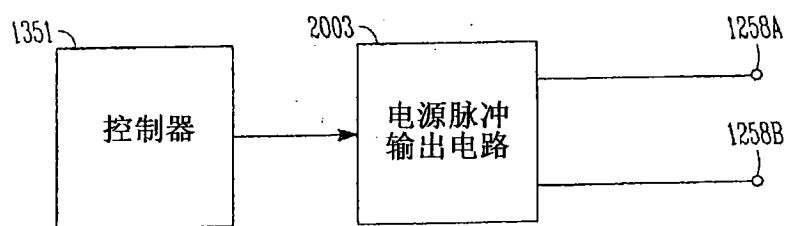


图 4

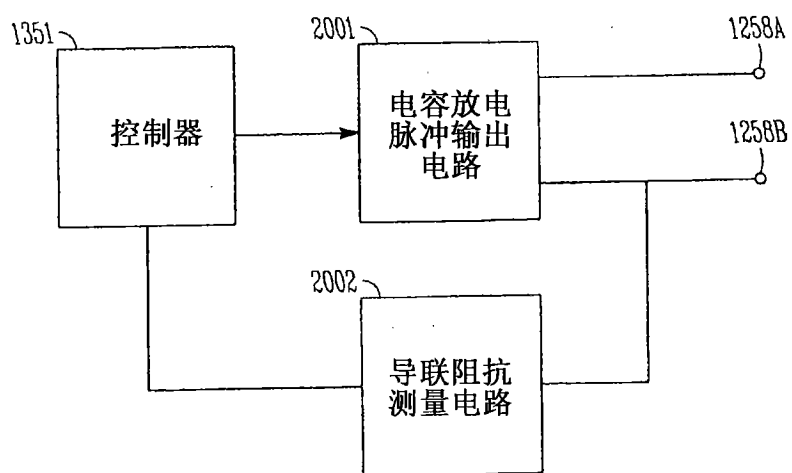


图 5

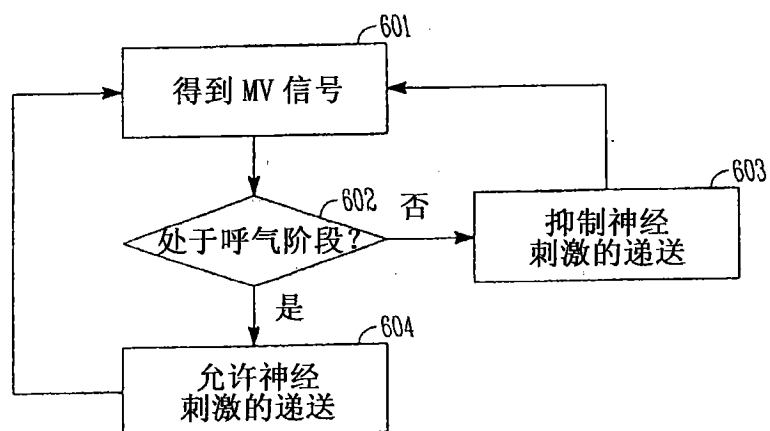


图 6

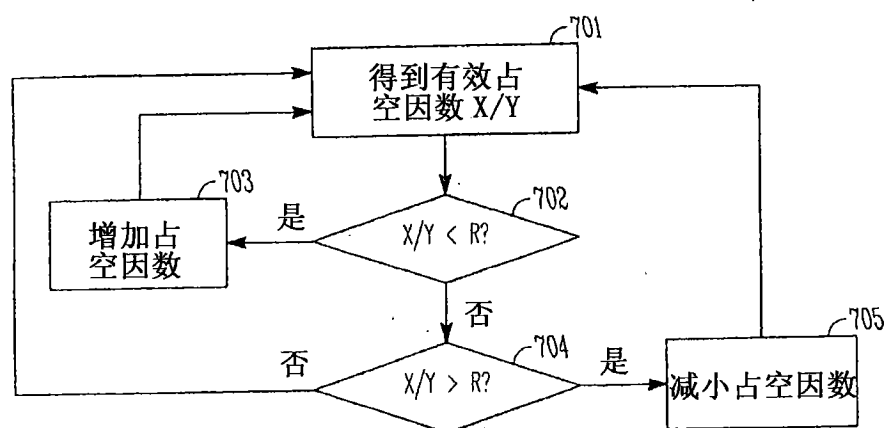


图 7

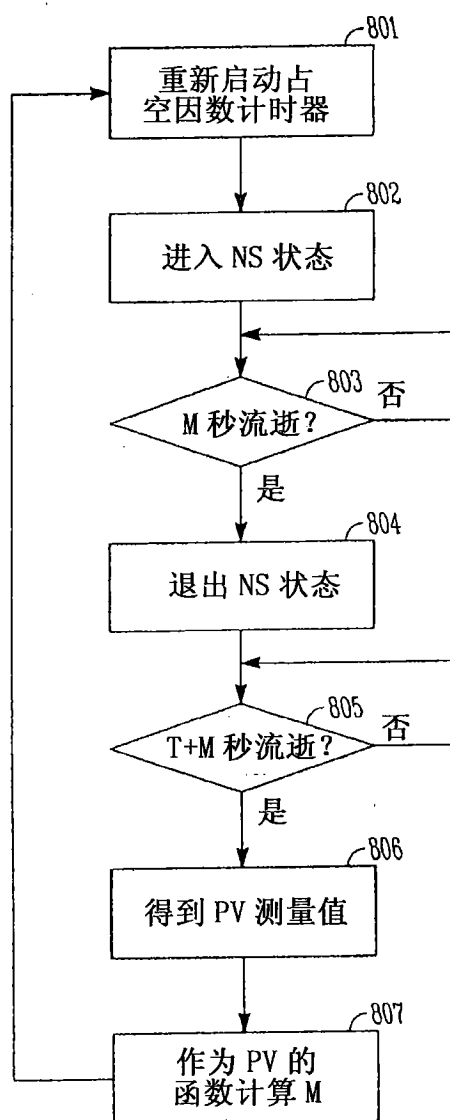


图 8