



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108367149 B

(45) 授权公告日 2021.10.22

(21) 申请号 201680067048.1

(22) 申请日 2016.09.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108367149 A

(43) 申请公布日 2018.08.03

(30) 优先权数据
62/222,005 2015.09.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.05.16

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/052999 2016.09.22

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/053504 EN 2017.03.30

(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 克雷格·斯托伦
斯蒂芬·B·鲁布尔
拉胡尔·阿加瓦尔
尼古拉斯·沃尔德

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

代理人 王小衡 任庆威

(51) Int.Cl.

A61B 5/24 (2021.01)
A61B 5/318 (2021.01)
A61B 5/024 (2006.01)
A61B 5/08 (2006.01)
A61B 5/0215 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61N 1/36 (2006.01)
G16H 50/30 (2018.01)

(56) 对比文件

US 2011257708 A1, 2011.10.20
US 2015157867 A1, 2015.06.11
JP H06296613 A, 1994.10.25
US 2003078623 A1, 2003.04.24
US 2006241562 A1, 2006.10.26
CN 104220129 A, 2014.12.17
CN 104853673 A, 2015.08.19
CN 104287872 A, 2015.01.21
CN 103842022 A, 2014.06.04
CN 103079636 A, 2013.05.01

审查员 罗帅

权利要求书2页 说明书29页 附图26页

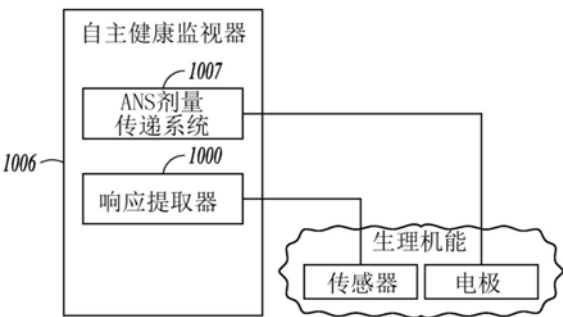
(54) 发明名称

用于监视自主健康的系统和方法

(57) 摘要

一种用于监视自主健康的系统可以包括自主神经刺激(ANS)剂量传递系统和响应提取器。响应提取器可以被配置为记录生理参数值,所述生理参数值包括:第一人口数据,其包括与诱发生理响应对应的诱发响应(ER)值;以及第二人口数据,其包括参考值,所述参考值包括与无生理响应的时间对应的无效应(NE)值。响应监视器可以使用所述第一和第二人口数据计算诱发响应指标(ERM),其中所述ERM中的每一个取决于背景自主活性。响应提取器可以分析所述ERM以提供

ERM分析并且使用所述ERM分析提供自主健康的指示。



1. 一种用于监视人的自主健康的系统,包括:

自主神经刺激ANS剂量传递系统,其被配置为在多个突发时段上传递ANS剂量,包括在每个突发时段的一部分中传递突发刺激脉冲以诱发生理响应以及在每个突发时段的另一部分中不传递刺激脉冲;

响应提取器,所述响应提取器被配置为:

记录生理参数值,所述生理参数值包括:

第一人口数据,其包括与多个突发时段的刺激脉冲的突发的诱发生理响应对应的诱发响应ER值;以及

第二人口数据,其包括参考值,所述参考值包括与无生理响应的时间对应的无效应NE值;以及

使用所述第一人口数据和所述第二人口数据计算诱发响应指标ERM,

所述ERM中的每一个取决于背景自主活性;

分析所述ERM以提供ERM分析;以及

使用所述ERM分析提供自主健康的指示。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中:

所述ANS剂量传递系统被配置为传递包括多个刺激突发的间歇性ANS,其中,每个刺激突发包括多个神经刺激脉冲,并且连续的神经刺激突发被没有神经刺激脉冲的时间分开;

所述响应提取器被配置为:

记录与对刺激突发的诱发生理响应对应的ER值和包括NE值的参考值,所述NE值与不是对刺激突发的诱发生理响应的生理参数值对应;以及

对所记录的生理参数值进行Z评分或T评分以得到一组ER Z分数或ER T分数,其中,所述ERM包括该组ER Z分数或ER T分数。

3. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述响应提取器被配置为将所述ERM与至少一个参考值比较以监视自主健康。

4. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述响应提取器被配置为将所述ERM趋势化以监视自主健康。

5. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述ANS剂量传递系统被配置为按步调节ANS剂量,并且所述响应提取器被配置为针对每一步计算ERM并且将所述ERM与参考值比较以监视自主健康。

6. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述ER值包括与对刺激突发的直接响应对应的刺激效应SE值,并且所述响应提取器被配置为使用所述SE值和所述第二人口数据来计算ERM。

7. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述系统被配置为检测状况,所述响应提取器被配置为响应于检测到的状况被至少部分地禁用,或者被配置为响应于检测到的状况被至少部分地启用。

8. 根据权利要求1所述的系统,还包括患者状态或状况检测器,所述响应提取器被配置为将所述ERM标上检测到的患者状态或状况。

9. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述响应提取器被配置为记录与对所传递的刺激脉冲的直接响应对应的刺激效应SE值、或与在所传递的刺激脉冲之后的反射响应对应的反射效应RE值、或SE值和RE值两者。

10. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述ANS剂量传递系统被配置为传递神经刺激脉冲的突发,所述响应提取器被配置为记录包括神经刺激脉冲的连续突发之间的时间期间的值的NE值。

11. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述生理参数值包括以下中的至少一个:心率值或心率变异性值。

12. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述生理参数值包括血压值或血压变异性值中的至少一个。

13. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述生理参数值包括呼吸值或呼吸变异性值中的至少一个。

14. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述响应提取器被配置为记录心电图ECG,并且使用所述ECG的用于计算ERM的至少一个特征的统计分析来计算ERM。

15. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述ANS剂量传递系统被配置为传递迷走神经刺激VNS剂量,其中所述ERM包括对VNS剂量的交感神经反射效应RE,并且较大的ERM指示较高的背景交感神经活性,较低的ERM指示较低的背景交感神经活性。

用于监视自主健康的系统和方法

[0001] 优先权声明

[0002] 本申请基于35U.S.C.§119(e)要求2015年9月22日提交的序列号为62/222,005的美国临时专利申请的优先权的权益,其通过引用整体合并于本文。

技术领域

[0003] 本申请一般地涉及医疗系统和方法,更具体地涉及用于监视自主健康的系统和方法。

背景技术

[0004] 自主神经系统(ANS)调控“无意识”器官和维持正常内部功能,并与躯体神经系统一起工作。ANS包括交感神经系统和副交感神经系统。交感神经系统关联于对突发事件的应激和“战斗或逃跑响应”,副交感神经系统关联于放松以及“休息和消化响应”。

[0005] 自主平衡响应了副交感神经和交感神经活性之间的关系。自主平衡有时可以被称为自主张力,其是指ANS活性的本底率。自主平衡的变化响应在心率、心律、收缩力、重构、炎症和血压的变化中。例如,自主平衡的变化还可以在其他生理变化中看到,比如腹痛、食欲、耐力、情绪、人格、肌肉张力、睡眠和过敏的变化。期望的是根据健康自主平衡来监视自主健康作为总体健康。

发明内容

[0006] 各种实施例通过传递一定剂量的神经刺激并监视取决于背景自主活性的细微的、不一致的生理响应来监视自主健康。这些响应可能是不一致的,因为它们可能仅呈现很短时间并且还可能是相对较小的响应。神经刺激的剂量可以小于会驱动极度明显的生理响应的剂量。

[0007] 鉴于ANS的复杂性和与许多生理功能的相互关系,仅通过观察灵敏心率或血压响应不能检测出不一致的响应。相反,使用统计技术提供诸如T分数或Z分数之类的诱发响应指标(ERM)可以检测出对该剂量的神经刺激的不一致响应。对该剂量的神经刺激的这些细微的、不一致的生理响应可以取决于患者的背景自主活性,因此可以用于监视例如疗效、患者依从性或疾病发展。各种实施例可以监视收缩力的变化,比如可以用于监视心脏收缩力调制(CCM)。如果CCM直接地或通过神经机制改变收缩强度或速率,则可以检测出被应用了规律的ON/OFF周期的CCM。

[0008] 用于对人的自主健康进行监视的系统的一个示例(例如“示例1”)可以包括自主神经刺激(ANS)剂量传递系统和响应提取器。ANS剂量传递系统可以被配置为使用刺激脉冲提供ANS剂量以便以编程的刺激剂量刺激自主神经组织。所述ANS剂量传递系统可以包括被配置为产生刺激脉冲的脉冲产生器和可操作地连接到所述脉冲产生器以控制所述脉冲产生器提供所述ANS剂量的控制器。所述响应提取器被配置为记录生理参数值,其中所述生理参数值包括:第一人口数据,其包括与诱发生理响应对应的诱发响应(ER)值;以及第二人口数

据,其包括参考值,所述参考值包括与无生理响应的时间对应的无效应(NE)值。所述响应监视器可以使用所述第一和第二人口数据计算诱发响应指标(ERM)。所述ERM中的每一个可以取决于背景自主活性。所述响应监视器可以分析所述ERM以提供ERM分析并且使用所述ERM分析提供自主健康的指示。

[0009] 在示例2中,示例1的主题可以可选地被配置为使得所述ANS剂量传递系统被配置为传递包括多个刺激突发的间歇性ANS,其中每个刺激突发包括多个神经刺激脉冲,并且连续的神经刺激突发被没有神经刺激脉冲的时间分开。所述响应提取器可以被配置为记录与对刺激突发的诱发生理响应对应的ER值和包括NE值的参考值,所述NE值与不是对刺激突发的诱发生理响应的生理参数值对应,并且对所记录的生理参数值进行Z评分或T评分以得到一组ER Z分数或ER T分数,其中所述ERM包括该组ER Z分数或ER T分数。

[0010] 在示例3中,示例1-2中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述响应提取器被配置为将所述ERM与至少一个参考值比较以监视自主健康。

[0011] 在示例4中,示例1-3中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述响应提取器被配置为将所述ERM趋势化(trend)以监视自主健康。

[0012] 在示例5中,示例1-4中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述ANS剂量传递系统被配置为按步调节ANS剂量,并且所述响应提取器被配置为针对每一步计算ERM并且将所述ERM与参考值比较以监视自主健康。

[0013] 在示例6中,示例1-5中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述ER值包括与对刺激突发的直接响应对应的刺激效应(SE)值,并且所述响应提取器被配置为使用所述SE分数和所述第二人口来计算ERM。

[0014] 在示例7中,示例1-6中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述系统被配置为检测状况,并且所述响应提取器被配置为响应于检测到的状况被至少部分地禁用,或者被配置为响应于检测到的状况被至少部分地启用。

[0015] 在示例8中,示例1-7中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述系统包括患者状态或状况检测器。所述响应提取器可以被配置为将所述ERM标上检测到的患者状态或状况。

[0016] 在示例9中,示例1-8中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述响应提取器被配置为记录与对所传递的刺激脉冲的直接响应对应的刺激效应(SE)值、或与在所传递的刺激脉冲之后的反射响应对应的反射效应(RE)值、或SE值和RE值两者。

[0017] 在示例10中,示例1-9中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述ANS剂量传递系统被配置为传递神经刺激脉冲的突发,并且所述响应提取器被配置为记录包括神经刺激脉冲的连续突发之间的时间期间的值的NE值。

[0018] 在示例11中,示例1-10中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述生理参数值包括以下中的至少一个:心率值或心率变异性(variability)值。

[0019] 在示例12中,示例1-11中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述生理参数值包括以下中的至少一个:血压值或血压变异性值。

[0020] 在示例13中,示例1-12中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述生理参数值包括呼吸值或呼吸变异性值中的至少一个。

[0021] 在示例14中,示例1-13中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所

述响应提取器被配置为记录心电图 (ECG), 并且使用所述 ECG 的用于计算 ERM 的至少一个特征的统计分析来计算 ERM。

[0022] 在示例15中, 示例1-14中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述ANS剂量传递系统被配置为传递迷走神经刺激 (VNS) 剂量。所述ERM可以包括对VNS剂量的交感神经反射效应 (RE), 并且较大的ERM指示较高的背景交感神经活性, 较低的ERM指示较低的背景交感神经活性。

[0023] 方法的一个示例 (例如“示例16”) 可以包括传递自主神经刺激 (ANS) 剂量, 其可以包括传递刺激脉冲以诱发生理响应。所述方法还可以包括记录生理参数值, 其可以包括记录第一人口数据和记录第二人口数据, 所述第一人口数据包括与诱发生理响应对应的诱发响应 (ER) 值, 所述第二人口数据包括参考值, 所述参考值包括与无诱发生理响应的时间对应的无效应 (NE) 值。所述方法还可以包括: 使用所述第一和第二人口数据计算诱发响应指标 (ERM), ERM中的每一个取决于背景自护活性; 分析ERM以提供ERM分析; 以及使用ERM分析提供自主健康的指示。一种系统可以被配置为实施所述方法。所述系统可以包括硬件、软件、固件或其任何组合以实施所述方法。在实施所述方法时, 所述系统可以使用包含在 (多个) 计算机可访问介质上的能够指导处理器或其他控制器执行所述方法的至少一部分的一组 (或多组) 指令。

[0024] 在示例17中, 示例16的主题可以可选地被配置为使得分析ERM包括将ERM与至少一个参考值比较以提供用于提供自主健康的指示的ERM分析。

[0025] 在示例18中, 示例16-17中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得分析ERM包括将ERM趋势化以提供用于提供自主健康的指示的ERM分析。

[0026] 在示例19中, 示例16-18中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得ER值包括与对所传递的刺激脉冲的直接响应对应的刺激效应 (SE) 值、或与在所传递的刺激脉冲之后的反射响应对应的反射效应 (RE) 值、或SE值和RE值两者。

[0027] 在示例20中, 示例16-19中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得传递ANS剂量包括传递神经刺激脉冲的突发。NE值可以包括神经刺激脉冲的连续突发之间的时间期间的值。

[0028] 在示例21中, 示例16-20中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得生理参数值包括以下中的至少一个: 心率值或心率变异性值。

[0029] 在示例22中, 示例16-21中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得生理参数值包括以下中的至少一个: 呼吸值或呼吸变异性值。

[0030] 在示例23中, 示例16-22中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得生理参数值包括以下中的至少一个: 血压值或血压变异性值。

[0031] 在示例24中, 示例16-23中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得记录生理参数值包括记录心电图 (ECG), 并且计算ERM包括使用 ECG 的至少一个特征的统计分析来计算 ERM。

[0032] 在示例25中, 示例16-24中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得计算ERM包括对所记录的生理参数值的组进行Z评分以得到针对每个组的Z评分, 或者对所记录的生理参数值的组进行T评分以得到针对每个组的T分数。

[0033] 在示例26中, 示例16-25中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得

传递ANS剂量包括将神经刺激传递到迷走神经。

[0034] 在示例27中,示例16-26中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得传递ANS剂量包括将神经刺激传递到颈动脉窦神经或舌咽神经。

[0035] 在示例28中,示例16-26中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得传递ANS剂量包括将神经刺激传递到压力感受器区域或化学感受器区域。

[0036] 一种方法的一个示例(例如“示例29”)可以包括传递迷走神经刺激(VNS)和感测心率并且记录心率值。VNS剂量可以包括多个刺激突发。每个刺激突发可以包括多个神经刺激脉冲,并且连续的神经刺激突发被不具有神经刺激脉冲的时间分开。感测心率和记录心率值可以包括记录第一人口数据和第二人口数据。第一人口数据可以包括与对刺激突发的诱发心率效应对应的诱发响应(ER)值。第二人口数据可以包括参考值,所述参考值包括与对刺激突发不诱发心率响应的心率值对应的无效应(NE)值。所述方法可以包括计算诱发响应指标(ERM)以将第一人口数据与第二人口数据之间的关系量化。ERM中的每一个可以取决于背景交感神经活性。所述方法还可以包括分析ERM以提供ERM分析,并使用ERM分析提供自主健康的指示。一种系统可以被配置为实施所述方法。所述系统可以包括硬件、软件、固件或其任何组合以实施所述方法。在实施所述方法时,所述系统可以使用包含在(多个)计算机可访问介质上的能够指导处理器或其他控制器执行所述方法的至少一部分的一组(或多组)指令。

[0037] 在示例30中,示例29的主题可以可选地被配置为使得所述方法还包括按步调节ANS剂量,针对每一步计算ERM并且将所述ERM与参考值比较以监视自主健康。

[0038] 在示例31中,示例29-30中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得分析ERM包括将ERM与至少一个参考值比较以提供用于提供自主健康的指示的ERM分析。

[0039] 在示例32中,示例29-31中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得分析ERM包括将ERM趋势化以提供用于提供自主健康的指示的ERM分析。

[0040] 在示例33中,示例29-32中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得所述方法还包括检测患者状态或患者状况,并且对ERM标上检测到的患者状态或状况。

[0041] 在示例34中,示例29-33中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得第一人口数据中的ER值包括与对刺激突发的直接响应对应的刺激效应(SE)值,并且计算ERM包括对SE标记进行分析。

[0042] 在示例35中,示例29-34中的任一个或任何组合的主题可以可选地被配置为使得第一人口数据中的ER值包括与刺激突发之后的反射响应对应的反射效应(RE)值,并且计算ERM以对第一人口数据与第二人口数据之间的关系量化包括对RE标记进行分析。

[0043] 本发明内容是本申请的教导中的一些的概述,并不意在成为本主题的排他性或穷尽的论述。关于本主题的进一步的详情在详细描述和所附权利要求中找到。对于阅读和理解了以下详细描述并阅览了形成其一部分的附图(它们中的魅影不应被看作是限制性的)的本领域技术人员而言,其他方面将会是明显的。本发明的范围由所附权利要求及其等同物定义。

附图说明

[0044] 图1示出从图左侧至右侧增大的VNS强度,并且还示出诱发对VNS的各种生理响应

的强度阈值。

[0045] 图2示出从图左侧至右侧增大的VNS强度以及针对VNS的不一致生理响应(例如心率、血压和/或呼吸的细微的、不一致的变化),并且还示出诱发对VNS的可灵敏观察到的和显著的降低(例如5%或更多的降低)的心率响应的强度阈值。

[0046] 图3示出从图左侧至右侧增大的VNS强度以及针对VNS的细微和/或不一致的生理响应(例如心率、血压和/或呼吸的细微变化),并且还示出诱发对VNS的可灵敏观察到的生理响应(比如可灵敏观察到的和显著的降低的心率)的强度阈值以及诱发对VNS的其他生理响应(例如喉部振动)的其他强度阈值。

[0047] 图4示出一系列神经刺激突发(例如副交感神经刺激突发)。神经刺激突发的系列可以被称为间歇性神经刺激(INS)。

[0048] 图5A示出传出副交感神经目标,并且图5B示出在图5A所示的传出副交感神经目标处对如图4所示的副交感神经刺激脉冲系列的在循环上的直接响应(例如,降低的心率或血压)。

[0049] 图6A和图6B示出具有将信号运送到CNS的传入副交感神经通路和从CNS将反射刺激运送到目标的传出交感神经通路的传出和传入副交感神经刺激。图6B示出在图6A所示的传出副交感神经目标处的对如图4所示的副交感神经刺激脉冲系列的循环的直接和反射响应(例如,心率降低随后增大,或血压降低随后增大)。

[0050] 图7A-图7B示出用于监视对间歇性NS突发的响应的各种实施例。

[0051] 图8A-图8B提供了背景自主活性会如何导致诱发响应的变化的简单图示。

[0052] 图9示例而非限制地示出被配置用于分析诱发响应以检测诱发响应中的细微、不一致变化的响应提取器的实施例。

[0053] 图10示出包括自主健康监视器的系统的示例。

[0054] 图11示出包括可植入医疗系统和自主健康监视器的系统的示例。

[0055] 图12示出包括电疗传递系统和自主健康监视器的可植入医疗系统的示例。

[0056] 图13示出与图12所示的系统类似的包括心律管理系统和自主健康监视器的可植入医疗系统的示例。

[0057] 图14示出与图12所示的系统类似的包括神经刺激系统和自主健康监视器的可植入医疗系统的示例。

[0058] 图15示出包括共享ANS剂量传递系统的神经刺激系统和自主健康监视器的可植入医疗系统的示例。

[0059] 图16示出包括自主健康监视器的系统的示例,该自主健康监视器使用被配置为比较响应以对响应趋势化的响应提取器。

[0060] 图17示出由图16中的响应提取器执行的方法的示例。

[0061] 图18示出包括自主健康监视器的系统的示例,该自主健康监视器包括具有剂量调节例程的ANS剂量传递系统并且包括识别响应阈值的响应提取器。

[0062] 图19示出由图18中的响应提取器执行的方法的示例。

[0063] 图20A-图20C示出针对第一人口数据和第二人口数据的一些维恩图。

[0064] 图21示出在间歇性神经刺激期间可从所感测的生理信号中提取的第一人口数据和第二人口数据的示例。

[0065] 图22示例而非限制地示出具有用于启用或禁用响应提取的可选特征以及用于校正所提取的对患者状态或状况的响应的可选特征的响应提取器的示例。

[0066] 图23示例而非限制地示出用于使用细微生理响应滴定VST的方法。

[0067] 图24示例而非限制地示出用于使用对利用所计算的分数检测出的ANS剂量的细微生理响应来监视自主健康的方法。

[0068] 图25示例而非限制地示出用于使用对利用诱发响应指标检测出的ANS剂量的细微生理响应来监视自主健康的方法。

[0069] 图26A和图26B示例地示出在多天中的多个试验的Z分数的热度图($\bar{z}(t, j, 0.01)$) (其提供了针对刺激效应(SE)和反弹效应(RE)的标记的视觉图示),还示出了在试验期间在沿着生理波形的不同点处的Z分数。

[0070] 图27A-图27C示出用于对SE与参考值之间的比较进行量化的附加示例。

[0071] 图28示例地示出ANS剂量定时以提供可以捕获第一和第二人口数据的另一方式。

[0072] 图29示例地示出包括ANS剂量传递系统、剂量响应监视器和外部装置的系统的实施例。

[0073] 图30示出被配置为提取诱发响应并使用所提取的响应来控制刺激的系统实施例。

[0074] 图31示出根据各种实施例的VNS系统。

[0075] 图32示出根据本主题的各种实施例的具有神经刺激(NS)部件和心律管理(CRM)部件的可植入医疗装置(IMD)。

[0076] 图33示出根据各种实施例的基于微处理器的可植入装置的实施例的系统示图。

[0077] 图34示出根据本主题的各种实施例的包括可植入医疗装置(IMD)和外部系统或装置的系统。

[0078] 图35示出根据本主题的各种实施例的包括外部装置、可被用于提供NS剂量或治疗的可植入神经刺激器(NS)装置、和可植入心律管理(CRM)装置的系统。

[0079] 图36示出其中将IMD放置在患者胸部中的皮下或肌肉下并且(多个)导线3607被定位来刺激迷走神经的系统实施例。

[0080] 图37示出包括可植入医疗装置(IMD)并且(多个)卫星电极被定位来刺激至少一个神经目标的系统实施例。

[0081] 图38示出根据各种实施例的被放置在患者胸部中的皮下或肌肉下的IMD,其中(多个)导线被定位来提供对心脏的CRM治疗,并且(多个)导线被定位以刺激和/或阻止在神经目标(比如迷走神经)处的神经交通。

[0082] 图39示出根据各种实施例的IMD,其中(多个)导线被定位来提供对心脏的CRM治疗,并且卫星换能器被定位来刺激/阻止神经目标(比如迷走神经)。

[0083] 图40示例地示出根据各种实施例的IMD,其中导线被定位来刺激和/或阻止在迷走神经处的神经交通。

[0084] 图41是示出外部系统的实施例的框图。

[0085] 图42示例而非限制地示出系统的实施例,该系统的各种部件可以被用于存储人口数据和处理人口数据以对数据评分。

具体实施方式

[0086] 本主题的以下详细描述参照附图,附图以例示方式示出可以实践本主题的具体方面和实施例。足够详细地描述这些实施例以使得本领域技术人员能够实践本主题。可以采用其他实施例,并且可以在不脱离本主题范围的情况下做出结构、逻辑和电气的改变。本公开中对“一”、“一个”或“各种”实施例的引用不一定是指相同实施例,并且这种引用考虑不止一个实施例。因此,下面的详细描述并非出于限制,并且范围仅由所附权利要求以及这样的权利要求所享有的法律等同物的整个范围所定义。

[0087] ANS调控“无意识”器官,而随意肌(骨骼肌)的收缩由躯体运动神经控制。无意识器官的示例包括呼吸和消化器官,还包括血管和心脏。通常,ANS以无意识、自反性方式起作用以例如调控腺体,调控皮肤、眼睛、胃、肠、和膀胱中的肌肉,并且调控心肌或血管周围的机头。

[0088] ANS包括交感神经系统和副交感神经系统。交感神经系统关联于对突发事件的应激和“战斗或逃跑响应”。在其他效应当中,“战斗或逃跑响应”升高血压和心率以增大骨骼肌血流量,并减少消化以提供用于“战斗或逃跑”的能量。副交感神经系统关联于放松和“休息和消化响应”,在其他效应当中,其降低血压和心率,并增大消化以节省能量。ANS维持正常内部功能并与躯体神经系统一起工作。传入神经向神经中枢传送冲动,并且传出神经从神经中枢将冲动传送出来。

[0089] 刺激或阻止交感或副交感神经系统可以引起心率、血压和其他生理响应。例如,刺激交感神经系统使瞳孔扩张,减少唾液和鼻涕产生,放松支气管肌肉,减少胃的无意识收缩(蠕动)的连续波和胃动力,增加通过肝脏进行的糖原到葡萄糖的转换,降低肾脏进行的尿分泌,并且放松膀胱壁和关闭膀胱的括约肌。刺激副交感神经系统(阻止交感神经系统)使瞳孔收缩,增大唾液和鼻涕产生,收缩支气管肌肉,增加胃和大肠中的分泌和动力并增加小肠中的消化,增大尿分泌,并且收缩膀胱壁和放松膀胱的括约肌。与交感和副交感神经系统相关的功能有许多,并且可以复杂地彼此密切协调。

[0090] 副交感神经活性的降低促成多种心血管疾病的发展和进展。这样的疾病或状况的示例包括HF、高血压和心脏重构。这些状况简单描述如下。自主神经刺激可以被用于刺激或阻止患者中的自主神经目标。作为示例而非限制,自主神经目标可以包括迷走神经,其包括沿着迷走神经的各种位置,比如颈部区域和心脏神经、颈动脉窦神经、舌咽神经、压力感受器、化学感受器、脊髓脂肪垫和神经根。可以使用诸如 β 阻滞剂(beta blocker)之类的药物来调节自主平衡。

[0091] HF是指其中心脏功能引起会下降到足以满足外周组织的代谢需要的水平以下的低于正常心脏输出的临床综合征。HF由于伴随性静脉和肺充血而自身会呈现为充血性心衰(CHF)。HF可能归因于诸如缺血性心脏病的各种病因。HF患者具有降低的自主平衡,其与LV机能障碍和升高的死亡率相关。

[0092] 高血压是心脏病和其他有关心脏并存病的原因。高血压在血管收缩时发生。结果,心脏艰难地工作以在较高血压下维持流动,这会促成HF。高血压通常与很高的血压有关,比如体循环动脉血压临时或持续升高到易于诱发心血管损害或其他不良后果的水平。高血压还被定义为高于140mm Hg的收缩压或高于90mm Hg的舒张压。不受控的高血压的后果包括但不限于视网膜血管疾病和中风、左心室肥大或衰竭、心肌梗塞、夹层动脉瘤和肾动脉狭

窄。一般人口中的很大一部分以及被植入起搏器或除颤器的患者中的很大一部分患有高血压。如果可以降低血压和高血压,这类人口的长期死亡率以及生活质量可以得到改善。

[0093] 心脏重构是指涉及结构、生物化学、神经激素和电生理因素的复杂的心室重构过程,其可能导致随后的心肌梗塞(MI)或降低心脏输出的其他原因。心室重构由生理代偿机制触发,生理代偿机制用来增大由于所谓的后向衰竭而导致的的心脏输出,其增大了心室的舒张充盈压力并从而增大了所谓的预载荷(即,心室在舒张期末端被心室中的血液容积拉伸的程度)。预载荷的增大引起收缩期期间心搏量的增大,这一现象被称为Frank-Starling 远离。然而,当心室由于增大的预载荷而被拉伸了一段时间时,心室变得扩张。心室容积的增大引起在给定收缩压处增大的心室壁应力。伴随着心室所做的压力-容积功增大,这称为心室心肌肥大的刺激源。扩张的缺点是强加在正常剩余心肌上的额外工作载荷以及代表了肥大的刺激源的壁张力增大(拉普拉斯定律)。如果肥大不足以匹配增大的张力,则跟着发生恶性循环,这引起进一步和渐进的扩张。由于心脏开始扩张,传入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,其通过激素分泌和交感神经放电作出响应。血液动力学、交感神经系统和激素变化(比如血管紧张素转换酶(ACE)活性的存在或不存在的组合考虑了在涉及心室重构的细胞结构中的有害变化。引起高血压的持续应力诱发心肌细胞的凋亡(即,程序性细胞死亡)和最终壁变薄,其引起心脏功能的进一步劣化。因此,尽管心室扩张和高血压首先可能是代偿性的和增大的心脏输出,但过程最终导致收缩期和舒张期功能障碍。已经显示心室重构的程度与MI后和心脏衰竭患者中的增大的死亡率正相关。

[0094] 例如,已经提出了迷走神经刺激治疗(VST)来医治各种心血管疾病,包括HF。VST作为心脏衰竭改进的潜在治疗正在被调查。传出和传入迷走神经纤维通过窦房(SA)节的直接神经支配和集中地通过交感和副交感神经平衡的调制来调制心率。在临床前模型中,急性VST可以降低心率并且慢性VST可以减缓心脏衰竭进展。早期VNS学习有意地降低心率并建立了MI后死亡率的降低。然而,VST诱发的心动过缓将会引起HF患者的症状副作用(尤其在锻炼期间),并可能提供不期望的变力和变导作用。通常相信,VST对心脏功能和重构的有益效果不一定通过可灵敏观察到的显著心率降低来传达。即,VST可以有益于HF患者,而不具有与VST相关的不期望变时性作用以及由于比如咳嗽等高强度刺激引起的其他副作用。相反,以比实现心率降低的强度更低的VST强度来触发抗炎、抗交感和抗凋亡中介物。这些中介物用作VST通过其提供心血管疾病的疗效的通路。迷走神经信令在调制全身炎症响应和凋零(其在HF的发展和进展中很重要)中扮演了重要角色。已经示出低水平的传出迷走神经刺激(1Hz)以衰减通过烟碱型乙酰胆碱受体来自巨噬细胞的促炎细胞因子(比如肿瘤坏死因子、白细胞介素等)的释放(见Borovikova, LV. Nature. 2000, 405:458-462)。我们的内部临床前数据表明,VST的治疗水平将会调制炎症和凋亡信令通路而不会降低心率,其中临床前研究使用神经刺激器原型来传递VST,神经刺激器原型根据用于VST的预定时间安排来非选择性地刺激迷走神经中的传入轴突和传出轴突两者(例如,Hamann等人的Vagus nerve stimulation improves left ventricular function in a canine model of chronic heart failure, Eur Journal Heart Fail 2013;15:1319-1326)。ANS可以以低水平非选择性地传递到传入和传出轴突以避免或阻止由迷走神经的刺激诱发的心动过缓响应。可以按照对心血管疾病有疗效且不会显著驱动较低固有心率的低AND强度来传递ANS。可以在ANS

期间维持心率而不诉诸于ANS期间心肌的支持心动过缓起搏。可以通过有疗效的剂量传递ANS以实现其对自主功能的有益效果而没有来自可灵敏观察到的和显著的心率下降(例如5%平均心率下降或更多)的显著变时性副作用,提高了耐受性。例如,ANS剂量(例如迷走刺激的剂量)可以具有引起使用诸如T分数或Z分数之类的统计测量可检测出的细微的、不一致的响应的强度,如下文更详细地讨论的那样。

[0095] 此外,已经观察到低水平迷走神经刺激的诱发响应取决于患者的背景交感神经活性。如下文将更详细地描述的那样,各种实施例可以使用低水平ANS剂量来诱发可被用于监视背景自主活性的替代物的诱发响应。因此,下面使用迷走神经刺激(VNS)作为示例来提供对低水平ANS的简要讨论。鉴于ANS的复杂性和与许多生理功能的相互关系,仅通过观察急性心率或血压响应不能检测出这些细微的、不一致的响应。相反,使用统计技术提供诸如T分数或Z分数之类的诱发响应指标(ERM)可以检测出对该剂量的神经刺激的细微的、不一致的响应。对该剂量的神经刺激的这些细微的、不一致的生理响应可以取决于患者的背景自主活性,因此可以用于监视例如疗效、患者依从性、疾病发展和心脏收缩力调制。

[0096] 迷走神经是具有许多在不同刺激阈值处被征用的神经通路的复杂生理结构。对VNS的各种生理响应与各种VNS剂量相关。例如,图1示出从图左侧至右侧增大的VNS强度,还示出诱发对VNS的各种生理响应的强度阈值。VNS引起在比VNS引起生理响应“B”的强度更低的强度处的生理响应“A”,生理响应“B”发生在比VNS引起生理响应“C”的强度更低的强度处。换句话说,VNS必须在触发响应“A”之前达到一定水平,并且必须达到更高水平以触发响应“B”和“C”。

[0097] 在较低VNS强度处的生理响应可以具有针对诸如HF的心血管疾病的疗效结果。这些强度可以被用来传递治疗(VST)。这些响应传达或提供针对这些治疗的通路。对于在较低VNS强度处对HF有益的这种响应的示例包括抗炎、抗交感和抗凋亡响应,以及增大的NO。在较高VNS强度处的生理响应可能不是期望的。可能降低患者忍耐VNS的能力的对较高VNS强度的响应的示例包括但不限于降低的心率、延长的AV传导、血管舒张和咳嗽。不仅在较低VNS强度处的生理响应可以是治疗性的,响应还取决于背景自主活性并且可以被用于患者自主健康的替代物。

[0098] 可以通过调节刺激信号的(多个)参数来调节VNS的强度。一般而言,可以通过改变一段时间上传递的电荷量来改变剂量。例如,可以增大信号(例如电流或电压)的幅度来增大信号的强度。可以作为幅度的替代或补充来调节(多个)其他刺激参数。例如,刺激强度可以随着刺激信号的频率、刺激突发频率、脉冲宽度、脉冲占空比和/或突发占空比而变化。

[0099] 图2示出从图左侧至右侧增大的VNS强度以及针对VNS的细微的、不一致的生理响应(例如心率、血压和/或呼吸的细微的、不一致的变化),还示出诱发对VNS的可灵敏观察到的和显著的降低(例如5%或更多的降低)的心率响应的强度阈值。细微的、不一致的响应可以在其中该响应在朝向图左侧呈现了较小时间百分比(例如较小的一致性)且该响应在朝向图右侧呈现了较大时间百分比(例如较大一致性)的范围上发生。类似地,响应可以朝向图左侧更小而朝向图右侧更大。可以使用较大的时间段检测朝向图左侧的细微的、不一致的响应,而可以使用较短的时间段检测朝向图右侧的较大和/或更一致的响应。本文所述的技术可以用来检测细微和/或不一致的生理响应,以及/或者检测间歇性的并且通过灵敏测试不能看到的非细微作用。如本文所述,这些技术可以被用于通过传递VNS剂量并检测由该

剂量引起的细微和/或不一致生理响应来监视自主健康,这提供了对背景自主活性的指示。

[0100] 一些实施例可以包括用于传递治疗(例如VST)的系统。对于开环VST系统,可以在VST测试期间监视(多个)生理参数。该VST测试可以基于相对较大的人类人口以确定心率阈值。VST测试还可以在植入过程期间使用如下处理具体地对患者执行:使用观察到的心率降低验证对迷走神经的捕获,确定观察到心率降低的强度阈值,以及使用该强度阈值提供和设置在心率阈值以下的引起可灵敏观察到的和显著心率降低的VST强度。在较低强度处发现的细微、不一致的响应可以具有心率效应,但该心率效应是细微的效应,其不是可灵敏观察到的和显著的心率下降。例如,第一幅度的迷走神经刺激脉冲可以捕获颈迷走神经中的一些神经纤维以引起细微心率效应,并且较高的第二幅度的迷走神经刺激脉冲可以捕获颈迷走神经中的额外的神经纤维以引起可灵敏观察到的和显著的心率下降。通常相信,有效的心血管治疗(比如心脏衰竭(HF)治疗)可以被滴定以提供针对性的、细微的、不一致的生理响应。

[0101] 图3示出从图左侧至右侧增大的VNS强度以及针对VNS的细微和/或不一致的生理响应(例如心率、血压和/或呼吸的细微变化),还示出诱发对VNS的可灵敏观察到的生理响应(比如可灵敏观察到的和显著的降低的心率)的强度阈值以及诱发对VNS的其他生理响应(例如喉部振动)的其他强度阈值。临床前研究指示在比用于诱发可灵敏观察到的心率响应的VNS强度阈值低的VNS强度阈值处检测到喉部振动。在一些实施例中,引起可灵敏观察到的和显著的降低的心率响应的强度阈值可以用作用于对强度找到最有效点的允许调节的上边界,或者可以与正或负偏移一起使用以识别用于允许调节的上边界。在一些实施例中,引起喉部振动的强度阈值可以用作用于对强度找到最有效点的允许调节的下边界,或者可以与正或负偏移一起使用以识别用于允许调节的下边界。图3以示例方式示出可以延伸通过强度范围的候选剂量范围。

[0102] 在其中VNS被传递用于治疗的实施例中,VST的疗效可以被灵敏地(例如在数秒或数分钟之内)评估,比如可以对于闭环系统或在植入过程期间是有益的,并且可以被长期地(例如,小时、天、周和月的量级)评估,比如可以有利于为开环或闭环系统提供后续程序更新。可以被测量以告知剂量是否在疗效范围内的灵敏标记的示例包括抗炎症细胞因子和自主平衡标记。抗炎症细胞因子的示例包括血清TNF- α 、IL-1、IL6等。自主平衡标记的示例包括血浆NE(交感神经张力指示物)、心率变异性(HRV)和心率震荡(HRT)。疗效的长期评估可以使用当前用于监视心脏衰竭的进展的各种方法(例如,心电图读数以及心输出量、收缩力和左心室尺寸的各种测量)来确定。其他生理响应(比如喉部振动)就其本身而言并非对于治疗有益,如果它们的响应阈值具有已知关系以触发所应用的VST提供心血管疾病的有效治疗所借助的期望中介物(例如,中介物、抗凋亡中介物和抗交感),则可以使用这些生理响应。

[0103] 本主题的各种实施例可以监视针对可使用统计分析(例如T分数或Z分数)检测到的期望的细微和/或不一致响应的神经刺激的诱发响应。该细微和/或不一致响应可以被用于监视自主健康。该细微和/或不一致响应可以被用于监视可被用来控制或评价治疗的自主健康。可以使用下文讨论的间歇性神经刺激来示出诱发响应。

[0104] 图4示出一系列神经刺激突发(例如副交感神经刺激突发)。神经刺激突发的系列可以被称为间歇性神经刺激(INS)。神经刺激的时程可以在传递(多个)脉冲的刺激打开

(ON)的间隔与不传递脉冲的刺激关闭(OFF)的间隔之间交替。每个突发在该突发内包括多个脉冲(未示出)。刺激ON间隔的持续时间有时被称为刺激持续时间或突发持续时间。刺激ON间隔的开始是时间参考点NS事件。连续NS事件之间的时间间隔是INS间隔,其有时被称为刺激时段或突发时段。对于间歇性神经刺激的施加,刺激持续时间(即ON间隔)必须小于当正在施加神经刺激时的刺激时段(即INS间隔)。通过ON间隔和INS间隔的持续时间来控制INS的OFF间隔的持续时间。ON间隔相对于INS间隔的持续时间(例如,被表达为比率)有时被称为INS的占空比。在该例示中,每个突发具有相等的持续时间(例如,10秒的量级),并且突发通过突发时段(例如一分钟的量级)被分开。在治疗期间可以调节持续时间和/或突发时段以调节治疗剂量和诱发响应。可以通过改变突发之内的神经刺激脉冲的幅度、脉冲频率和/或脉冲宽度来调节剂量和诱发响应。

[0105] 图5A、图5B、图6A和图6B示出图4所示的神经刺激对目标的应用,其用于诱发心率(HR)或血压(BP)的ANS效应。要注意的是,ANS对呼吸也有作用。图5B和图6B中所示的负向波形指示了比如从副交感神经刺激所预期的HR或BP的降低,而正向波形指示了比如从交感神经刺激所预期的HR或BP的升高。图5A和图5B示出被调节来诱发直接副交感神经效应的刺激参数。图6A和图6B示出被调节来诱发直接副交感神经和反射交感神经效应的刺激参数。

[0106] 图5A示出传出副交感神经目标,图5B示出在图5A所示的传出副交感神经目标处对图4所示的副交感神经刺激脉冲系列的在循环上的直接响应(例如,降低的心率或血压)。传入神经中的动作电位朝向中枢神经系统(CNS)行进,传出神经中的动作电位从CNS离开。如图5B所示,归因于传出通路的选择性刺激的本文中称为刺激效应(SE)的直接响应跟在神经刺激脉冲的时程之后并且在刺激突发之间返回基线。在该示例中的传出刺激导致不会诱发可测量反射响应的HR或BP中的小直接响应,如通过对跟在刺激突发的终端之后立即返回基线的响应所指示的那样。

[0107] 图6A和图6B示出具有将信号运送到CNS的传入副交感神经通路和从CNS将反射刺激运送到目标的传出交感神经通路的传出和传入副交感神经刺激。图6B示出在图6A所示的传出副交感神经目标处的对如图4所示的副交感神经刺激脉冲系列的循环的直接和反射响应(例如,心率降低随后增大,或血压降低随后增大)。如图6B所示,传出通路的刺激提供了在本文中被称为刺激效应(SE)的直接响应和在本文中被称为反射效应(RE)的反射响应。在该示例中,传出刺激在图6A中的压力感受器响应于降低的HR或BP时诱发反射效应,将冲动发送给图6A所示的传入神经中的CNS,从而诱发代偿交感神经反射,其还可以被称为拮抗交感神经反射,其通过从图6A所示的交感神经传出通路中的CNS运送的冲动增大HR和BP。如图6B所示,刺激效应在刺激突发的结束之后很快结束,而反射效应在刺激突发的结束之后继续可测量。要注意,反射响应是可以具有其他促成因子(比如化学感受器活性)的复杂反应。此外,刺激可以是非选择性的、双向的刺激,其诱发朝向CNS的传入方向以及传出方向两者中的副交感神经中的动作电位。朝向CNS的传入方向中的所诱发的动作电位还影响到诱发响应。本主题不限于特定机制。

[0108] 图7A-图7B示出用于监视对间歇性NS突发的响应的各种实施例。根据各种实施例,可以分析多个突发。每个图示出所编程的NS治疗的多个INS刺激突发其中的一个神经刺激突发。NS突发包括多个NS脉冲,它们之前和之后为没有NS脉冲的时间。在图7A所示的一个实施例中,ANS信号随着时间被监视并且被标记有NS事件(其为相对于NS突发的开始具有固定

偏移的时间点)。相对于NS突发开始的NS事件偏移根据各种信号分析实施例可以是零偏移、负偏移或正偏移。NS事件可以将ANS信号分成事件前信号和事件后信号。如图7B所示,事件前信号可以包含事件前基线,事件后信号可以包含诱发响应和事件后基线。诱发响应可以包括直接响应(刺激效应(SE))和反射响应(反射效应(RE))。

[0109] 如之前所识别的,细微和/或不一致的响应可以被用于监视自主健康。自主神经系统此外还影响心脏的性能。交感神经系统对心率的加速效应取决于迷走神经活性的背景水平。例如,交感神经心率效应在高水平迷走神经张力的情况下比在低迷走背景活性的情况下小,并且迷走神经效应随着增大的交感神经背景活性而逐步增强。两个自主分支(division)中的每一个均通过对突触结处的神经递质的释放的作用而阻止和增强另一个的活性。已经使用术语“增强拮抗作用”描述了通过背景迷走神经刺激的出现来自交感神经刺激的心脏效应的阻止。

[0110] 本主题的实施例可以监视对ANS剂量的诱发响应以监视背景自主活性。对ANS剂量的诱发响应的反射效应(RE)与对ANS剂量的刺激效应(SE)相反。例如,背景中升高的交感活性将会对副交感刺激的交感神经响应效应更敏感。在突触结处更多的交感神经递质可以使得交感神经响应效应通过更一致地出现和/或通过当出现时更大的响应而更加可检测。

[0111] 图8A-图8B提供了背景自主活性会如何导致诱发响应的变化的简单图示。该图将背景活性与诱发响应之间的函数简单示出为线性函数以示出较大背景活性对应于较大诱发响应。该函数可以不是线性的。然而,这些图示出一般的概念:在突触结处的更多交感神经递质可以使得交感神经响应效应通过更一致地出现和/或通过当出现时更大的响应而更加可检测,并且在突触结处的更多副交感神经递质可以使得副交感神经响应效应通过更一致地出现和/或通过当出现时更大的响应而更加可检测。

[0112] 例如,图8A提供了对于给定副交感神经剂量的交感神经诱发响应的简单例示,其中诱发响应基于交感神经背景活性根据被简单示出为线性函数的函数而变化。类似地,图8B提供了对于给定交感神经剂量的副交感神经诱发响应的简单例示,其中诱发响应基于副交感神经背景活性根据被简单示出为线性函数的函数而变化。该剂量影响SE。在这些例示中的每一个中,针对给定剂量的反射效应(RE)中的变化可以指示背景活性中的变化(Δ)。如果背景活性具有与图8A和图8B两者中所示的RE相同的张力(例如副交感神经或交感神经的张力),则RE中观察到的增大对应于背景张力中的增大。如果背景活性和RE具有不同张力,则RE中观察到的增大对应于背景张力中的减小。

[0113] 图9示例而非限制地示出被配置用于分析诱发响应以检测诱发响应中的细微、不一致变化的响应提取器900的实施例。响应提取器可以被植入患者之内或在患者外部。响应提取器可以被用于存储和报告来自响应提取器的数据以用于监视自主健康的系统中。在一些实施例中,例如,响应提取器可以被用于执行ANS治疗的自动或半自动滴定的系统中。

[0114] 响应提取器900可以包括被配置为从用于感测对ANS的(多个)诱发响应的(多个)生理传感器接收所感测的(多个)生理信号的参数值采样器901。这种传感器的示例包括心率传感器、呼吸传感器、血压传感器和心电图传感器。例如,参数值采样器901可以被用于检测用于(多个)生理信号的(多个)采样的R-R间隔值。参数值采样器901可以导出在检测细微、不一致生理响应中使用的其他值,比如变异性值(例如心率变异性(HRV)或呼吸率变异性(RRV))。各种实施例可以监视收缩力的变化,比如可以被用于监视心脏收缩力调制

(CCM)。如果CCM直接地或通过神经机制改变收缩强度或速率,则可以检测出被应用了规律的ON/OFF周期的CCM。

[0115] 一些实施例可以监视患者状况和/或时间。该数据可以来自于被标出患者状况或活动或时间的(多个)生理传感器。来自(多个)生理传感器的数据可以与所标出的状况或标出的时间一起被存储。该信息可以被趋势化或以其他方式被分析以提供对诱发响应和自主健康的附加了解。此外,该信息可以被用于允许临床医师、或患者或其他看护者调节治疗。一些系统实施例可以被配置为基于该信息提供自动或半自动治疗调节。例如,半自动治疗调节可以自动建议在实施前可由临床医师调节的或者可在不调节的情况下由临床医师实施的治疗参数。

[0116] 参数值传感器可以对来自所感测的(多个)生理信号的值进行采样。如果多个信号是数字的,采样器可以提取所有数字值或仍提供期望分辨率的信号的代表性采样。采样时间可以(但不是必须)对应于间歇性神经刺激的突发间隔。一些实施例可以仅在时间窗口期间采样。采样时间可以是在由NS事件控制的(多个)时间窗口(例如间歇性神经刺激治疗中的突发系列的开始)之内的采样(例如ER采样或NE采样)。ER值的采样可以包括SE值的采样、RE值的采样、或SE值的采样和RE值的采样两者。参考值可以包括NE值、或NE值和ER值。例如,NS事件可以识别神经刺激脉冲的突发的开始。这可以被用于将感测触发一个时间段,在该时间段期间,(多个)信号被预期示出直接效应和反射效应。例如,如果提供了10秒刺激突发,则窗口可以在大约15至25秒,以捕获直接效应(大约10秒)和反射效应(直接效应之后的附加的5-15秒)。

[0117] 来自参数值采样器901的值可以被存储在存储装置902中。存储装置902可以是在内部或外部装置中的存储器。此外,存储装置可以在参数值采样器的本地或在其远处。可以在不在第一人口与第二人口之间进行区分的情况下存储值,随后在稍后被处理以提取第一人口数据和第二人口数据。在一些实施例中,参数值采样器在第一人口与第二人口之间进行区分,并且存储装置在第一人口数据与第二人口数据之间进行区分。第一人口数据除了其他类型的数据外可以包括与诱发生理响应对应的诱发响应(ER)值。第二人口数据除了其他类型的数据外可以包括参考值,其包括与没有诱发生理响应的时间对应的无效应(NE)值。

[0118] 响应提取器900可以包括参数值分析器903以基于第一人口数据和第二人口数据提供ER分数。ER分数对第一人口数据与第二人口数据之间的关系量化,并可以使用统计分析来量化该关系。该关系可以被转换为标准分数,比如可以推动进一步的分析以检测细微的和/或不一致的生理响应。例如,参数值分析器可以被配置为对ER值与参考值之间的统计差异进行量化。响应提取器900可以包括存储ER分数的存储装置904。存储装置904可以是内部或外部装置中的存储器。此外,存储装置可以在参数值采样器的本地或在远处。存储装置904可以相对于存储装置902被分离或者可以与其形成为一体。

[0119] 响应提取器900可以包括ER分数分析器905以分析一组ER分数以检测细微、不一致的响应。在一些实施例中,响应提取器900可以交流用于存储、报告、显示临床医师或其他看护者或患者考虑对刺激进行滴定所用的ER分数和其他数据。在一些实施例中,响应提取器可以交流用于自动地或半自动地对刺激进行滴定的信息。“半自动”指示一些处理是自动执行的,而其他是被触发或手动地执行的。因此,半自动处理的一个示例可以涉及自动地提供

用于对刺激进行滴定的所建议的改变,以及随后响应于来自用户的手动提供的确认而实施该改变。

[0120] 响应提取器可以包含在单个装置(例如,外部装置或内部装置)内,或者可以被分布在两个或多个装置(例如两个或多个外部装置、内部装置、网络装置)中。

[0121] 图10示出包括自主健康监视器的系统的示例。所示的自主健康监视器1006可以包括被配置为将电脉冲传递到用于ANS剂量的自主目标的ANS剂量传递系统1007,还可以包括响应提取器1000,该响应提取器1000可以与图9中的响应提取器900相同或相似。ANS剂量传递系统1007将剂量传递到生理以便产生要被响应提取器1000提取的响应。剂量可以通过电极被传递,并且可以使用(多个)传感器检测响应。这样的检测器可以是可植入患者的或者可以在患者外部。

[0122] 图11示出包括可植入医疗系统1108和自主健康监视器1106的系统的示例。可植入医疗系统1108可以包括电疗传递系统1109,比如(示例而非限制)神经刺激器或心肌刺激器。自主健康检测器可以包括被配置为将电脉冲传递到用于ANS剂量的自主目标的ANS剂量传递系统1107,还可以包括响应提取器1100。ANS剂量传递系统1107可以与电疗传递系统1109分开。剂量可以与由电疗传递系统1109传递的任何治疗分开地被传递。自主健康监视器1106可以是外部装置。

[0123] 图12示出包括电疗传递系统1209和自主健康监视器1206的可植入医疗系统1208的示例。电疗传递系统1209示例而非限制地可以是神经刺激器或心肌刺激器。自主健康监视器可以包括被配置为将电脉冲传递给用于ANS剂量的自主目标的ANS剂量传递系统1207,还可以包括响应提取器1200。ANS剂量传递系统1207可以与电疗传递系统1209分开。剂量可以与由电疗传递系统1209传递的治疗分开地被传递。

[0124] 图13示出与图12所示的系统类似的包括心律管理系统1309和自主健康监视器的可植入医疗系统的示例。心律管理系统1309可以被配置为传递心肌刺激以作为心动过缓起搏治疗、抗心动过速起搏治疗、心脏再同步化治疗(CRT)、或除颤或心脏复律治疗的一部分。

[0125] 图14示出与图12所示的系统类似的包括神经刺激系统1409和自主健康监视器的可植入医疗系统的示例。神经刺激系统1409可以被配置为传递诸如ANS治疗之类的神经刺激治疗。ANS治疗的示例包括但不限于心脏衰竭和高血压治疗。神经刺激可以被传递到比如(但不限于)迷走神经、颈动脉窦神经、舌咽神经、压力感受器区域或化学感受器区域之类的神经目标。例如,可以使用可植入外壳上的电极残端或电极、或者心脏上或附近的电极来监视心率。压力感受器区域例如可以包括颈动脉窦压力传感器或者可以包括肺动脉压力传感器。

[0126] 图15示出包括共享ANS剂量传递系统1507的神经刺激系统1509和自主健康监视器1506的可植入医疗系统的示例。ANS剂量传递系统可以被用于控制用于神经刺激治疗的剂量。用于监视自主系统的ANS剂量可以与用于传递神经刺激治疗的剂量相同,或者可以是不同剂量。

[0127] 图16示出包括自主健康监视器的系统的示例,该自主健康监视器使用被配置为比较响应以对响应趋势化的响应提取器1600。图17示出通过图16所示的响应提取器1600执行的方法的示例。如在1710处所示,响应提取器可以被用于对诱发响应值进行评分,包括在第一时间对第一诱发响应评分,并在第二时间对第二诱发响应值进行评分。如在1711处所示,

诱发响应分数可以与参考比较或相互比较,或者可以被趋势化。可以使用比较的或趋势化的诱发响应分数来识别自主健康状态,如在1712处所示。

[0128] 图18示出包括自主健康监视器的系统的示例,该自主健康监视器包括具有剂量调节例程1813的ANS剂量传递系统1807并且包括识别响应阈值1814的响应提取器1800。剂量调节例程1813可以是按步通过不同剂量或强度步骤(例如连续上升或连续下降)的所编程的例程。响应提取器1800被配置为识别首先出现响应标记的剂量阈值。如关于图2所识别的,相比于朝向图左侧的细微、不一致的响应,朝向图右侧的细微、不一致的响应可以被更快地检测出。记录数据的时间量可以取决于响应的细微和不一致的程度。一些实施例可以使用不同的ANS剂量,其中一个剂量用于提供ANS响应的较快的指示物,另一剂量用于提供ANS响应的较慢的指示物。图19示出由图18中的响应提取器1800执行的方法的示例。在1915,剂量调节例程可以被执行以按步通过多个剂量。对于每个剂量步对诱发响应值进行评分1916,并且当在检测到标记时识别剂量步1917。

[0129] 图20A-图20C示出针对第一人口数据和第二人口数据的一些维恩图。第一人口数据包括至少一些ER值但还可以包括其他值。第二人口数据包括至少一些NE值但还可以包括其他值。图20A示出第一和第二人口数据集合可以是互不相交的。图20B示出第一和第二人口数据集合可以包括既在第一人口数据中也在第二人口数据中的一些数据点。图20C示出第二人口数据集合大于并包含了第一人口数据的整体。第一人口数据可以包括但不限于ER值,第二人口数据可以包括但不限于NE值,使得第二人口数据可以用作可以与第一人口数据比较的参考值。尽管当第一人口数据仅包括ER值且第二人口数据仅包括NE值时可以有更大分辨率做出该比较,但即使第一人口数据包括一些NE值和/或第二人口数据包括ER值,也可以做出有意义的比较。

[0130] 图21示出在间歇性神经刺激期间可从所感测的生理信号中提取的第一人口数据和第二人口数据的示例。所示的响应波形的示例类似于图6B中所示的波形的示例,并且示出了SE值、RE值、ER值和NE值,其中ER值包括SE和RE值。第一人口数据可以包括至少一些SE值,或者可以包括至少一些RE值,或者可以包括至少一些SE和RE值。第二人口数据可以包括至少一些NE值,或者可以包括至少一些NE值和一些ER值。人口数据可以但不一定必须是来自所感测的生理信号的连续数据点。例如,所感测的信号可以在该信号的时段期间的不同点处被采样。在另一示例中,可以针对信号的时段的一部分来定义窗口,并且可以针对一个或多个时段(其可以但不一定必须是连续时段)在窗口之内对所感测的信号采样。在另一示例中,ANS治疗可以被中断以提供感测NE值的时间。这些中断时段可以被安排或者足够频繁地触发以维持可以与ER值进行比较的精确参考值。在一些实施例中,神经刺激可以是间歇性神经刺激,参考值可以被采样以感测间歇性神经刺激的突发之间的NE值。

[0131] 响应提取器可以使用统计技术来相对于参考值量化(多个)诱发响应值。例如,可以将个体的诱发响应值与参考值比较。诱发响应值可以是两个或更多诱发响应值的平均值,参考值可以是参考值的平均值。平均值可以是多个值的移动平均值以消除量化的废弃响应值。例如,可以确定值1-5的平均值,随后是值2-6的平均值,然后是值3-7的平均值,等等。同样,这些值可以来自所感测的生理信号的一个或多个时段。

[0132] 可以使用统计技术来将测量的响应转换成标准形式以描述分布内的测量。标准化心室的两个示例是Z分数和T分数。Z分数将各个数据点变换成标准形式,其中该变换基于关

于人口平均值和标准差的知识。将原始分数变换为Z分数不改变它们的分布。T分数将数据点样本中的各个数据点变换成标准形式,其中无需知道人口平均值和标准差就可作出该转换。使用样本的平均值和标准差作为人口平均值和标准差的估计来计算分数。例如,当样本大小足够大以提供有意义的平均值和标准差计算时,可以使用Z分数,并且针对较小的样本大小可以使用T分数。因此,是使用Z分数还是T分数来对数据点评分,除了其他方面以外,取决于数据点是否表示人口或人口的采样(其取决于底层数据被看作是人口还是数据的采样)。

[0133] 各种实施例可以使用统计技术来计算诱发响应指标(ERM)以对第一人口(具有诱发响应值)和第二人口(具有NE值)中的差别进行量化。可以使用(多个)统计技术来检测细微和/或不一致的响应。在更一致的响应中,更强的响应会是显而易见的。第一人口可以从第一时间段取得,第二人口可以在第二时间段期间取得。ERM可以被计算如下:

$$[0134] \quad ERM = \frac{f(\text{第一人口数据}) - f(\text{第二人口数据})}{V(\text{第一人口数据和第二人口数据})}$$

[0135] 其中f表示函数,比如(但不限于)平均值、方差、最大值、最小值、第25百分位数(P25)、第75百分位数(P75),并且其中V表示变异性函数(比如标准误差或标准差)。第一和第二时间段可以是互不相交的。第一时间段可以是第二时间段的子集。第一和第二人口数据集可以是互不相交的,或者可以包括既在第一人口数据中也在第二人口数据中的一些数据点。第二人口数据集可以大于并包含第一人口数据的整体。第一人口数据可以包括但不限于ER值,第二人口数据可以包括但不限于NE值,使得第二人口数据可以用作可以与第一人口数据比较的参考值。第一和第二人口数据的变异性(V)可以被表示为第一人口数据和第二人口的并集,使得在第一和第二人口数据两者中找到的数据点在确定变异性时仅出现一次,以便不会对在第一和第二人口数据两者中找到的那些数据点提供额外的权重。

[0136] 以示例但非限制的方式,使用10秒ON、50秒OFF间歇性神经刺激来提供60秒的突发时段,可被使用的ERM统计的一些示例包括但不限于如下文提供的ERM₁、ERM₂和ERM₃。

$$[0137] \quad ERM_1 = \frac{\text{Mean}(1 \text{ 秒时段的 ER 值}) - \text{Mean}(\text{整个 60 秒的值})}{\text{Standard Deviation}(\text{在整个 60 秒时段期间的值})}$$

[0138] 其中第一人口数据是在突发时段之内的10秒刺激ON时间窗口之内的值的样本,第二人口数据是整个突发时段上的值,并且使用整个突发时段上的值来确定变异性。应用到第一人口和第二人口的函数是“平均值”函数,并且变异性是值的标准差。

$$[0139] \quad ERM_2 = \frac{\text{Mean}(10 \text{ 秒时段内的 ER 值}) - \text{Mean}(\text{剩余 50 秒内的值})}{\text{Standard Error}(\text{在整个 60 秒时段期间的值})}$$

[0140] 其中第一人口是刺激ON部分期间的值,第二人口数据是刺激OFF部分期间的值,并且使用整个突发时段上的值来确定变异性。应用到第一人口和第二人口的函数是“平均值”函数,并且变异性是值的标准差。

$$[0141] \quad ERM_3 = \frac{P25(10 \text{ 秒时段内的 ER 值}) - P25(\text{剩余 50 秒时段内的值})}{\text{Standard Error}(\text{在整个 60 秒时段期间的值})}$$

[0142] 其中第一人口是刺激ON部分期间的值,第二人口数据是刺激OFF部分期间的值,并

且使用整个突发时段上的值来确定变异性。应用到第一人口和第二人口的函数是“P25 (第25百分位数)”函数,并且变异性是值的标准差。ERM1是Z统计,ERM2是t统计。ERM3不具有公用名称,而是可被作出以便提供用于评价诱发响应标记的有用指标的修改的示例。还要注意,这些为示例。例如,第一时段不一定限制于出现刺激的时段。ERM可以在任何时间被计算以确定所考虑的心跳是否与它们周围的心跳或者其他参考心跳不同。在其他示例中,可以在每个试验中针对每一秒计算ERM,而不是仅在刺激突发的持续时间期间(例如10秒ON时间段)中计算ERM。

[0143] 可以使用来自响应提取器的输出来确定用于VST的期望脉冲幅度。用于第一VST的期望脉冲幅度可以用在第二VST中。例如,系统可以被配置为使用不同治疗模式传递神经刺激以感测可被用于检测细微生理响应的值。例如,第一治疗模式可以将1个或多个脉冲时间传递到每个心动周期,第二治疗模式可以利用安排的突发时间传递间歇性神经刺激。例如,第一治疗模式(例如每个心动周期的一个或多个脉冲)可以被传递,并且随后系统可以被切换到第二治疗模式(例如,间歇性神经刺激,其中每个突发比心动周期长,并且连续的突发被分开一段同样比心动周期长的没有刺激的时间)。在第二治疗模式中,在神经刺激突发之间的(多个)时间期间可以对NE值进行感测以提供参考值,并且可以在一个或多个突发期间感测ER值。使用ER值和参考值所确定的、在第二治疗模式期间引起期望的细微响应的脉冲幅度可以被识别并被用作第一治疗模式期间的脉冲幅度。

[0144] 图22示例而非限制地示出具有用于启用或禁用响应提取的可选特征以及用于校正所提取的对患者状态或状况的响应的可选特征的响应提取器的示例。所示的响应提取器2200可以用来提供ANS治疗响应提取处理,其对参数值采样,分析参数值以相对于参考值对ER值评分,并且分析一组ER分数以检测(多个)细微和/或不一致的生理响应。例如,图22的响应提取器2200可以被配置为基于所检测到的状况2218来启用和/或禁用响应处理的至少一部分。因此,例如,包括响应提取器2200的系统可以被配置为使用感测到的心率、感测到的活动和/或感测到的姿势来检测可禁用所有的或任何部分的响应处理的禁用状况。例如,响应于所检测到的可使得感测到的生理信号格外高的高活性,可以禁用参数值采样器、或参数值分析器、或ER分数分析器、或任何组合治疗,以避免细微和/或不一致生理响应的潜在错误检测。例如,响应提取器可以被配置为响应于所检测到的期望的状况来启用响应处理,以提供良好的、相对稳定的底层信号来检测细微和/或不一致的生理响应。

[0145] 此外,例如,包括响应提取器的系统可以检测患者状态或者检测患者状况2219。状态或状况的示例可以包括可能影响ER分数的每日或每小时平均值,比如平均心率或平均血压。状态或状况的示例可以包括移动平均值(例如,诸如最后一小时的时间段的平均值)。来自响应提取器2200的提取的响应可以与检测到的患者状态或患者状况2219相关2220。因此,例如,细微和/或不一致心率效应(HRE)的变化可以与平均心率的变化相关。该相关性可以被存储、报告或显示以由临床医师或其他用户用来监视自主健康,并且在一些实施例中治疗进行滴定。相关性还可以被用来提供自动或半自动滴定。

[0146] 图23示例而非限制地示出用于使用细微生理响应滴定VST的方法。在2321可以传递自主神经刺激(ANS)治疗。例如,可以使用神经环带或(多个)血管内馈送电极或(多个)放置在目标神经附近的电极来传递ANS治疗。ANS治疗可以包括VST。VST可以将颈部迷走神经作为目标。VST可以将其他位置处的迷走神经作为目标,比如但不限于心脏附近的迷走神经

或路过肺动脉的迷走神经。ANS可以将心脏脂肪垫作为目标。ANS可以将诸如压力感受器、化学感受器、颈动脉窦神经和舌咽神经之类的在颈动脉窦中和周围的神经目标作为目标。ANS可以将包括脊髓、神经根和从神经根延伸的外围神经的在脊髓中或附近的神经目标作为目标。在2322,记录了可受到ANS治疗影响的(多个)生理参数。(多个)参数可以包括如前文所述的第一人口数据和第二人口数据。人口数据可以被成分开地存储的第一和第二人口数据,或者可以被分组到一起,随后在稍后进行处理以将所存储的数据分成第一和第二人口数据。在2323,数据可以被处理以相对于参考值(例如第二人口数据)对ER值(例如第一人口数据)评分。评分可以被用于将ER值与参考值之间的关系量化或者对该关系进行估计。在2324,一组ER分数可以被分析以检测细微的生理响应。例如,该组ER分数的分析可以反映与有效治疗相关的期望标记。)该组ER分数可以被绘制或被趋势化以用于检测细微的生理响应。该组ER分数可以被组合以量化细微的生理响应。

[0147] 图24示例地示出用于使用对利用所计算的分数检测出的ANS剂量的细微生理响应来监视自主健康的方法。在2421可以传递ANS(例如VNS)。在2422可以记录R-R间隔,允许从其传递心率。可以记录诱发响应(ER) R-R间隔和参考R-R值。在2423,可以针对ER R-R值计算分数以将ER值相对于参考值的比较量化,并且可以针对标记分析2424一组分数。例如,可以使用统计技术来量化该比较以提供分数。人口数据点(例如R-R值)可以被处理以去除虚假数据或被认为是噪声的其他数据。例如,有可能通过在用于相对于参考值量化ER值的数据中进一步挑选来进一步改进ER值相对于参考值的量化。可以仅在治疗开始之后的时间窗口期间(例如,在10天或其他开始时间段之后并且在50天或其他结束时间段之前)收集数据。附加地或替代地,可以仅在突发时段之内的特定时间窗口期间收集数据。附加地或替代地,可以仅在满足了特定条件(例如,平均心率、活动、姿势、一天中的时间、或其他条件中的一个或多个在可接受范围之内)时收集数据。

[0148] 用于监视R-R间隔的处理可以包括检测R峰值和利用截止频率(例如30Hz、200Hz)进行带通滤波以去除任何DC成分、低频振荡和高频噪声。该滤波后信号随后可以被评分(例如Z分数)。可以通过减去整个时段的平均值并通过整个时段的标准差进行归一化来找出Z分数。Z评分后的ECG信号可以被整流以将负R峰值转换成正峰值。可以使用阈值找出局部最大值,并且可以去除虚假最大值以允许在不可能出现两个R峰值的时间窗口之内仅有一个最大值。所得信号可以被归一化,并被转换成心率信号($r(t)$)。

$$[0149] \quad r(t) = \frac{1}{(t_i - t_{i+1})}$$

[0150] 心率信号可以被分割成区段或组(例如,小于2个脉冲间时段或一个突发时段)。例如,心率信号可以被分割成60秒的组,其对应于用于利用10秒ON和50秒OFF刺激协议所传递的间歇性ANS的一个突发时段。

$$[0151] \quad r(t) = \frac{1}{t_i - t_{i+1}} \forall t_i \leq t \leq t_{i+1}$$

$$[0152] \quad r_j(t) = r(t + 60j) \forall 0 \leq t \leq 60 \text{ 秒}$$

[0153] 其中j表示对应于区段1的试验。可以针对在区段(试验)之内的时间t处的数据点计算z分数。

$$[0154] \quad z(t, j) = \frac{r_j(t) - \bar{r}_j(t)}{\text{std}(r_j(t))}$$

[0155] 标记的示例可以在下文中看到。

[0156] 图25示例地示出用于使用对利用诱发响应指标检测出的ANS剂量的细微生理响应来监视自主健康的方法。可以在2521传递ANS(例如VNS)。在2522可以记录(多个)生理参数,比如心率、血压、呼吸或基于心率的变异性参数、血压和呼吸率。可以记录诱发响应值(第一人口数据的一部分)和参考值(第二人口数据的一部分)。在2523,可以计算诱发响应指标(ERM)以将ER值相对于参考值的比较量化。各种实施例可以使用统计技术来计算ERM以量化第一人口(具有诱发响应值)和第二人口(具有NE值)的差异。

[0157] 一些实施例可以记录心电图(ECG)(例如,心动周期中的P波、Q波、R波和S波)。QRS波可以被一起称为QRS复合波。可以使用外部电极或内部电极记录ECG。一些实施例使用可植入装置的容器(can)上的电极来感测ECG。可以分析PQRS形态,并且可以计算PQRS形态中的变化以反映从VNS治疗之前的时间起以及在VNS治疗期间的变化。有效治疗可以与可用作模板的期望PQRS形态变化相关。所示方法检查确定PQRS形态的当前变化是否对应于针对与有效治疗相关的期望PQRS形态变化的模板,并且对VNS(或ANS)进行滴定以努力使得PQRS形态变化更加接近模板。该处理可以被重复直到PQRS变化匹配或基本上匹配用于与有效治疗相关的期望PQRS变化的模板。可以使用PQRS波形上的基准记号来检测PQRS波形的变化。例如,用于治疗前波形的P基准与治疗传递期间的波形之间的差异可以提供用于与模板进行比较的P中的变化。类似地,可以针对治疗前波形和治疗传递期间的波形确定对于Q基准、R基准和S基准的差异。如果基准的差异足够接近模板中的对应基准(在阈值之内),则可以确定匹配。用于比较的更多记号可以对应于确定匹配的更好的分辨率。

[0158] 当每60秒中有10秒传递VNS时,可以看到对HR的急性效应,包括其中在刺激突发期间HR急剧下降大约10秒的刺激效应(SE)和其中跟在SE之后HR增大大约10秒的反弹效应(RE)。

[0159] 图26A和图26B示例地示出在多天中的多个试验的Z分数的热度图($\bar{z}(t, j, 0.01)$) (其提供了针对刺激效应(SE)和反弹效应(RE)的标记的视觉图示),还示出了在试验期间在沿着生理波形的不同点处的Z分数。函数($\bar{z}(t, j, 0.01)$)是指 $z(t, j)$ 的滤波后的版本。例如,滤波后的版本可以具有诸如0.01的截止频率之类的截止频率(或者在100个试验上的平均值)。可以使用多个颜色来显示热度图以示出Z分数的渐变。Z分数识别当前数据点与使用标准差的平均值之间的差异。因此,Z分数“1”指示该分数具有比平均值高一个标准差的值,Z分数“-1”指示该分数具有比平均值小一个标准差的值。在所示示例中,VNS在第一个多天(例如7天)期间没有被传递,并且在大约50天之后停止。试验时段对应于用于间歇性刺激的60秒突发时段,使得每天具有24小时x 60分钟/小时=1440次试验/天。图26B的试验2中示出的SE时间指示该时间范围内的Z分数在-1与-2之间。图26B的试验3中示出的RE时间指示该时间范围内的Z分数在0.5与1.5之间。图26B的试验4中所示的NE时间示出该时间范围内的Z分数具有很小的幅度(例如0-0.5)。图16A所示的热度图示出在突发时段之内针对SE的标记和针对RE的标记。各种实施例调节ANS以使得标记匹配对于给定治疗(例如心脏衰竭或高血压)有效的期望标记。示例地而非限制地,可以使用变化的幅度、或变化的方向、或可检

测到变化的时间百分比、或反射效应 (RE) 的存在或不存在、或这些因子的组合 (例如, 显著的Z分数, 但具有最小的变化幅度) 来识别期望的细微响应。

[0160] 图27A-图27C示出用于对SE与参考值之间的比较进行量化的附加示例。在该例示中, SE值低于RE值 (图27A), 针对SE的变化的幅度大于RE值, 并且变异性在诱发响应 (其包括SE值和RE值两者) 的时间期间增大。图27A示出作为通过试验 (TR) 上计算的时间、SE和RE区的心率 (HR) 的函数的心率 (HR)。图27B示出试验 (TR) 与刺激效应 (SE) 之间的心率 (HR) 差异、以及反射效应 (RE) 与试验 (TR) 之间的HR差异。图27C示出针对试验的单位在每分钟心跳次数的HRV以及针对无效应 (NE) 的HRV。

[0161] 模板外形可以被用于创建多个生物记号。生物记号可以被用于提供用于监视自主健康的参考。生物记号可以被用于识别有效的ANS治疗, 比如但不限于TR、SE、RE、TR-SE RE-TR HR和NE、TR HRV的平均、急性、慢性幅度, 高、低、很低、非常低、极度低频率的HRV的幅度。

[0162] 图28示例地示出ANS剂量定时以提供可以捕获第一和第二人口数据的另一方式。所示的ANS剂量包括4次试验 (突发时段) 期间的间歇性刺激, 跟在其后的是没有神经刺激的6次试验 (突发时段)。可以在包括神经刺激突发的第一个4次试验中的一个或多个期间取得第一人口数据, 并且可以在不包括神经刺激突发的后续6次试验中的一个或多个期间取得第二人口数据。

[0163] 一些实施例可以滴定ANS剂量以确定仍可以提供可检测到的生理效应的最小剂量幅度。一些实施例可以调节收集第一和第二人口数据的定时。例如, 第一人口数据可以根据不同的刺激突发期间的数据而变化, 有时是在刺激突发之后变化。一些实施例可以将试验长度从与突发时段 (例如60秒) 相等调节到比突发时段大的长度, 但仍可以小于两个突发时段。因此, 例如NE值可以在ER值之前和之后的一段时间被检测。一些实施例可以对ER值评分以查找急性效应 (例如突发到突发效应)。一些实施例可以通过将ANS打开使得可记录第一人口数据的较长时间段 (例如5至20分钟) 并且关闭使得可记录第二人口数据的较长时间段 (例如5至60分钟) 来查找慢性变化, 以查找第一与第二人口数据之间的关系标记。

[0164] 装置可以使用各种技术捕获数据。例如, 可以存储所感测的生理数据, 并且可以添加数据记号或事件记号以用于识别何时应用刺激。一些实施例可以存储原始数据 (例如R-R间隔)。一些实施例仅记录检测标记所需的样本大小。因此, 例如, 如果标记呈现了给定百分比的时间, 则可以预期在这么多的试验之后检测到该标记。

[0165] 一些实施例可以监视可检测到的标记被呈现的时间百分比。例如, 当以较大的时间百分比检测出信号, 则可以推断自主活性的底层背景正在变化。例如, 当刺激是迷走神经刺激, 并且以较大的时间百分比检测出信号, 则可以推断底层背景正在变得交感神经更多。当刺激是迷走神经刺激并且以较小的时间百分比检测出信号, 则可以推断底层背景正在变得交感神经更少。

[0166] 响应监视器可以被远程管理和编程。因此, 例如, 患者可以穿戴外部ECG电极以在他们远离临床环境的同时收集数据。还可以监视患者状况或活动或时间。ECG数据可以被标出患者状况或活动或时间。例如, ECG数据可以与指示是否针对特定患者姿势或特定患者活动或一天中特定的时间收集了ECG数据的数据一起被存储。

[0167] 图29示例地示出包括ANS剂量传递系统2925、剂量响应监视器2926和外部装置2927的系统的实施例。外部装置2927可以具有用户接口, 其部件可以是显示器2928。显示器

可以是触摸屏显示器。显示器可以将信息输出给用户(患者或临床医师或其他看护者)以用于监视自主健康。例如,如在2929处所示,显示器可以输出第一与第二人口数据之间的量化后的关系(例如,计算的ERM)。显示器可以输出分数(例如ERM分数)的趋势2930。显示器可以示出或以其他方式识别第一和第二人口数据2931的组成。例如,显示器可以识别第一和第二人口数据是否为不相交的数据集合,它们是否具有数据点的并集,或者一个集合是否包含另一集合的全部。显示器可以识别第一和/或第二人口数据相对于神经刺激突发的相对位置(例如,与突发同延,在突发的一部分的期间,在4个突发时段的过程中等)。显示器还可以提供对响应监视计算2932的指示。例如,推荐的程序化变化和/或潜在的程序化变化可以基于所报告的分数而进行。显示器还可以识别应用于人口的函数以确定ERM分数,和/或识别可被应用于人口的潜在函数。

[0168] 图30示出被配置为提取诱发响应并使用所提取的响应来控制刺激的系统实施例。各种装置实施例包括ANS剂量传递系统3025、具有能够提供来自传感器3033(例如HR传感器)的反馈的响应提取器3000(其可以类似于在之前图中的响应提取器)的剂量响应监视器3026(其可以类似于在图29中的响应监视器2926)。ANS剂量传递系统3025还可以被配置为除了传递用于监控自主健康的ANS剂量外还传递ANS治疗。ANS治疗的示例包括对迷走神经(VNS)、颈动脉窦神经、舌咽神经、压力感受器区域、化学感受器区域、脊髓和神经根的神经刺激。例如,ANS治疗可以直接或反射性地调制心率。响应提取器3000可以通过确定在刺激时间(例如神经刺激脉冲的突发)期间的心率和/或血压响应与没有刺激的时间期间的响应如何相当来提取诱发响应的表示。控制器3034可以被配置为调制神经刺激剂量3035(例如在一个时间段上传递的电荷)和/或占空比3036。控制器3036可以控制脉冲产生器3037以控制传递到患者的脉冲的图案。在一些实施例中,脉冲产生器3037或控制器3034可以将记号(“NS事件”记号)提供给响应提取器以用来测定用于记录生理数据的开始和停止时间。

[0169] 可以通过NS剂量来控制神经刺激对HR或BP的作用,其由变量的复合集合组成,包括电极设计,刺激地点,脉冲幅度、宽度和相位,脉冲突发持续时间和图案,刺激定时,等等。NS剂量的选择可以取决于装置的治疗应用。在一些应用中,NS剂量可以被选择以通过直接刺激控制HR或BP的神经通路来减小或增大HR或BP。这转而可以导致在NS事件结束之后在HR或BP中的代偿反射变化。在这种情况下,NS事件可以引起持续数秒或数分钟的HR或BP的振荡。这些是振荡诱发响应。它们在对ANS活性中的直接刺激和反射变化的组合进行传递的装置的一些应用中是优选的。通过改变NS剂量,装置可以控制诱发响应的幅度、图案和持续时间。装置响应提取器可以测量这些诱发响应参数,以便被控制器用来调整NS剂量以实现细微和/或不恒定的、可使用统计技术检测到的期望诱发响应,以确定ERM分数。

[0170] 传感器3033可以将信号数据的连续流提供给响应提取器300。该数据流可以被数字化为离散时间序列以用于分析。响应提取器3000可以被告知每个间歇性NS事件,并使用这些事件来记录或处理信号时间序列以提供第一和第二人口数据。多个NS事件可以被分析以将诱发响应数据提供给控制器3034。控制器3034可以根据所编程的参数使用该数据,以控制神经刺激的占空比和/或剂量。控制器可以被编程以调节NS剂量,直到诱发响应数据匹配所编程的准则(标记或ERM分数)为止。控制器3034可以将搜索参数提供给响应提取器3000以控制其函数,除了其他可能性以外,比如设置用于提取算法的搜索准则或搜索窗口,或者请求哪个诱发响应数据要被提取。

[0171] 所示系统还可以包括(多个)剂量控制时钟3038以控制由该系统执行的处理。例如,(多个)时钟3038可以包括用于控制在脉冲的突发中传递的神经刺激脉冲的定时、以及还控制诸如突发开始、突发停止、突发持续之间或其各种组合之类的脉冲的神经刺激突发的定时的(多个)剂量控制时钟。(多个)治疗协议时钟还可以控制神经刺激剂量的时间安排。一些实施例使用定时器和编程的时间安排来调节VNS剂量。(多个)时钟3038可以包括用于控制刺激暂停的定时的(多个)VNS暂停时钟。刺激暂停可以优先于安排的VNS时间。例如,患者由于正无法忍耐VNS或由于VNS干扰到活动(例如讲话、进食等),可以通过远程控制或其他外部装置通过在可植入装置上方“轻叩”、通过磁体或其他方式来指示期望暂停VNS。一些实施例可以附加地或替代地针对特定患者状况而暂停治疗。示例地而非限制性地,患者状况可以是由病毒引起的呼吸道感染或咽喉痛或者是可能会被VNS加重的其他状况。治疗暂停时钟可以对临时暂停进行计时,并且在暂停之后重新接合安排的治疗。可以通过剂量监视器来触发治疗暂停。例如,一旦期望水平的刺激已经传递了给定时间段(例如,一天的刺激剂量),则剂量监视器可以在该时间的剩下部分(例如这一天的剩下部分)暂停治疗。

[0172] 图31示出根据各种实施例的VNS系统。VNS系统是ANS系统的一个示例。可植入装置可以提供整个VNS系统。一些实施例比如在可植入迷走神经刺激器的植入期间使用外部装置来提供监视功能或监视功能中的一些。所示VNS系统包括VNS响应监视器3139和VNS治疗和测试剂量传递系统3140。要注意,针对于用于监视自主健康的测试剂量的VNS强度可以独立于作为VST的一部分被传递的VNS强度。

[0173] VNS治疗和测试剂量传递系统可以包括用于提供VNS治疗的脉冲产生器3141、被配置有调制器3143以改变或调制VST的强度的控制器3142、以及时钟3144。系统还可以包括用于提供反馈的VNS响应监视器3139,其可以用来允许患者、临床医师或其他看护者对调节进行编程,或者其可以被用来提供自动或半自动的编程调节。自主神经系统在3145被一般性地示出。使用(多个)适当的电极3146来提供期望的神经刺激,并且使用(多个)传感器3147来感测通过神经刺激影响的参数。可以在闭环系统或在植入处理期间使用对VST作出快速响应的(多个)生理参数。这种参数的示例包括心率、喉部振动、血压、呼吸、心电图参数。(多个)其他心血管参数和具有快速和可预测响应的其他替代物参数指示了副交感神经系统对神经刺激的总体响应。可以使用具有较慢响应的(多个)其他参数来确认正在传递有疗效的剂量。(多个)传感器和(多个)电极可以被集成在单条导线上,或者可以使用多条导线。此外,各种系统实施例使用能够与独立的或集成的可植入心律管理装置进行通信的可植入神经刺激器来实现这些功能。

[0174] VNS响应监视器3139可以包括监视器3148、比较器3149,还可以包括细微和/或不一致响应的可编程的作为目标的标记或模板3150,还可以包括可以限制滴定例程期间的调节的(多个)可编程边界值3151。所示的监视器3148监视参数,在具有刺激的时间期间提供表示与具有刺激的时间对应的参数值的第一反馈信号3152,并且在不具有刺激的时间期间提供表示与不具有刺激的时间对应的参数值的第二反馈信号3153。信号3152和3153被示出为单独的线。这些信号可以通过不同信号路径或通过相同信号路径被发送。比较器3149接收第一反馈信号3152和第二反馈信号3153,并且基于这些信号来确定所检测到的参数值的变化。另外,比较器将检测到的变化与允许变化进行比较,这可以被编程到装置中。例如,装置可以被编程为允许在VST期间的心率下降不小于没有刺激时的心率的一定百分比(例如,

95%的量级)。该装置可以被编程有定量值,以允许VST期间的心率下降与没有刺激时的心率相比不小于该定量值(例如每分钟5次心跳)。监视器3148可以包括响应提取器3100,类似于之前所述的响应提取器,其分析包括在具有刺激的时间期间的数据的第一人口数据和包括在不具有刺激的时间期间的数据的第二人口数据。响应提取器可以计算ERM分数或者以其他方式对第一与第二人口之间的关系进行量化。比较器3149可以将来自响应提取器的ERM分数(或其他量化分数)与用于细微响应的作为目标的标记3150进行比较,并将比较结果提供给控制器3142。

[0175] 如所例示的那样,该系统可以被编程有与用来提供关于VST强度的上边界的所监视的参数值相对应的上边界值3151并且VST响应监视器3139可以包括上边界参数监视器3154。上边界参数监视器提供表示针对该参数的感测值的信号,其与上边界值比较。VST强度被调节为低于使用上边界值和上边界值参数监视器所检测到的上VST强度。可以基于对VST的患者特有的响应或者基于针对患者人口的数据来对上边界值重新编程。所示实施例监视心率,并且将感测到的心率与对应于用于VST强度的上边界的编程心率进行比较。该系统还可以被编程有与用来提供关于VST强度的下边界的所监视的参数值相对应的下边界值3151,VST响应监视器3148包括下边界参数监视器3155。下边界参数监视器提供表示针对该参数的感测值的信号,其与下边界值比较。VST强度被调节为高于使用下边界值和下边界值参数监视器所检测到的下VST强度。可以基于对VST的患者特有的响应或者基于针对患者人口的数据来对下边界值重新编程。所示实施例监视喉部振动。

[0176] 一些实施例使用调节VST强度的治疗协议来提供用于细微响应的作为目标的标记,通过用于VST强度的上边界并在有些实施例中通过用于VST强度的下边界来限制VST强度。可以在通过本主题设置的允许界限之内基于诸如血压、呼吸和心电图测量来调节VST强度。一些治疗协议调节作为目标的细微响应,并且还可以基于时间安排(例如一天中的时间)或所感测的数据(例如活动)来调节用于VNS治疗强度的上边界和/或下边界。可基于诱发响应使用和修改的可编程参数的一些示例可以包括被用来调节神经刺激3156的强度的参数,比如幅度3157、频率3158、脉冲宽度3159。一些实施例调节神经刺激时间安排3160以调节神经刺激强度。时间安排参数3160的示例包括治疗持续时间3161(例如,INS治疗协议被传递多少分钟)、开始/停止时间3162(例如,何时开始或停止INS治疗协议)、刺激时段3163(例如,INS治疗协议的突发间隔)、每刺激时段的刺激系列持续时间3164(例如INS治疗协议的突发持续时间)、占空比3165(例如INS治疗协议的刺激持续时间/刺激时段)、以及用于刺激突发的强度的连续上升和/或连续下降3166。一些实施例被设计为具有在神经通路附近操作性地定位多个电极以刺激沿着神经通路的不同位置来在沿着神经通路的这些不同位置处发起动作电位的能力。如在3167处一般性地示出的那样,一些实施例改变神经被刺激的地方和/或用于对在诱发响应之前动作电位必须行进的距离进行改变的矢量,并因此改变针对直接响应或反射响应的动作电位所诱发的响应的定时。一些实施例控制是否正刺激传出或传入通路,如在3168处一般性地示出的那样。一些实施例可以通过以不同神经纤维群体为目标来改变VNS强度。示例地而非限制地,可以通过利用电流导引调节刺激区和/或改变电极来以不同的神经纤维为目标。可以使用这些参数的调节来调节诱发响应(例如刺激效应和反射)。

[0177] 如所例示的,系统可以包括患者耐受性控制3169,其可以是用于响应于患者信号

的输入或从系统接收信号的输入(如果系统可以检测或导出患者不能忍耐该治疗)。控制器可以通过维持脉冲幅度但通过减小(多个)其他参数(例如,频率、脉冲宽度、或各种安排的参数)减小总体剂量来作出响应。可以使用诸如使用电、超声、热、磁、光(光遗传学)或机械能量(比如针灸)的刺激之类的各种神经刺激技术来传递占空比期间传递的神经刺激。在本文献中使用电神经刺激作为神经刺激的一个示例。在电刺激中,例如,可以在刺激的占空比期间传递一系列神经刺激脉冲(电流或电压)。刺激脉冲波形可以是方形脉冲或其他形态。另外,刺激脉冲可以是单相或双相脉冲。

[0178] 所示的用于传递VNS治疗的系统在扩展治疗应用中可以是有用的。扩展治疗应用的示例涉及应用刺激来防止心脏组织的重构并且反向重构心血管疾病中的心脏组织。例如,可以在每分钟的一部分(大约10秒)应用VNS治疗。可以通过调节刺激的持续时间或占空比(例如,每分钟大约5秒或15秒,或者每30秒大约5至15秒,或者每2分钟大约5至30秒,或者每5分钟大约5秒至3分钟,或者连续刺激)来调节VNS治疗剂量。根据一个实施例,VNS治疗非选择性地刺激传出和传入轴突两者。所示的值是示例性而非限制性地提供的。在多天、多周、多月和多年的过程中,对VNS治疗的生理响应可能由于许多原因而变化,比如神经适应、组织包埋、纤维化、阻抗变化等。此外,患者健康和疾病状态可能变化。另外,患者的活动或其他状态或状况也可能变化。因此,期望的是能够对刺激的诱发响应进行量化以进行适应这些变化的调节。

[0179] 开环VST系统设置VST测试期间的VST强度。该VST测试可以基于相对较大的人类人口或可以在植入过程期间执行。例如,可以如下来滴定用于开关系统的VST强度。当VST被第一次打开时,在测试期间监视心率。如果在VST周期的ON时间期间存在任何显著的心动过缓(例如心率下降超过5%),则VST强度(也被称为VST剂量)将会被减小。可以通过调节诸如幅度、频率、脉冲宽度等的一个或多个VST参数来减小VST剂量。在用于治疗滴定的后续诊室就医期间,可以调节VST参数以提供在作为目标的细微治疗响应处的有疗效的剂量。

[0180] 图32示出根据本主题的各种实施例的具有神经刺激(NS)部件3270和心律管理(CRM)部件3271的可植入医疗装置(IMD)3269。所示装置包括控制器3272和存储器3273。根据各种实施例,控制器包括硬件、软件、固件或其组合来执行神经刺激和CRM功能。例如,在本公开中讨论的所编程的治疗应用能够被存储为在存储器中实施的并由处理器执行的计算机可读指令。例如,(多个)刺激时间安排和可编程参数可以被存储在存储器中。根据各种实施例,控制器包括处理器以执行嵌入于存储器中的指令以执行神经刺激和CRM功能以及被递送以监视自主健康的ANS剂量。所示神经刺激治疗可以包括各种神经刺激治疗,比如心脏衰竭治疗或高血压治疗。各种实施例包括CRM治疗,比如心动过缓起搏、诸如ATP的抗心动过速治疗、除颤和心脏复律、以及心脏再同步治疗(CRT)。所示装置还包括收发器3274和相关电路系统以用于与编程器或其他外部或内部装置通信。各种实施例包括遥测线圈。

[0181] CRM治疗部分3271包括在控制器控制下使用一个或多个电极刺激心脏和/或感测心电信号的部件。所示CRM治疗部分包括用于通过电极提供电信号来刺激心脏的脉冲产生器3275,还包括用于检测和处理所感测的心电信号的感测电路系统3276。接口3277一般被示出用于在控制器3277与脉冲产生器3275和感测电路系统3276之间通信。示出了三个电极作为用于提供CRM治疗的示例。然而,本主题不限于特定数量的电极地点。每个电极可以包括其自身的脉冲产生器和感测电路系统。然而,本主题不限于此。脉冲产生和感测功能可以

被多路复用以与多个电极一起起作用。

[0182] NS治疗部分3270包括在控制器控制下刺激神经刺激目标和/或感测与神经活性或诸如血压、心率和呼吸之类的神经活性的替代物相关的参数的部件。示出了三个接口3278用于提供神经刺激。然而，本主题不限于特定数量的接口，或者任何特定刺激或感测功能。使用脉冲产生器3279来将电脉冲提供给一个或多个换能器以用于刺激神经刺激目标。根据各种实施例，脉冲产生器包括用于设置（并且在一些实施例中，用于改变）刺激脉冲的幅度、刺激脉冲的脉冲宽度、刺激脉冲的频率、脉冲的突发频率和诸如方波、正弦波和具有期望谐波成分的波之类的脉冲的形态的电路系统。使用感测电路3280来检测和处理来自传感器（比如神经活性、血压、呼吸等的传感器）的信号。接口3278一般被示出用于在控制器3272与脉冲产生器3279和感测电路系统3280之间通信。例如，可以使用每个接口来控制单独的导线。NS治疗部分的各种实施例仅包括脉冲产生器以刺激神经目标。所示装置还包括时钟/定时器3281或多个时钟/定时器，其可被用于根据编程的刺激协议和/或时间安排来递送编程的治疗以及暂停治疗。控制器3272可以包括响应提取器，还可以根据可编程的治疗剂量、真空比和搜索参数来控制治疗，如之前所讨论的那样。

[0183] 图33示出根据各种实施例的基于微处理器的可植入装置的实施例的系统示图。装置的控制器是通过双向数据总线与存储器3383通信的微处理器3382。控制器可以通过其他类型的逻辑电路系统（例如分立部件或可编程逻辑阵列）使用状态机类型的设计来实施。如本文所使用的，术语“电路系统”应当认为是指分立的逻辑电路系统或者微处理器的编程。图中示出由“A”至“C”指定的感测和起搏通道的三个示例，包括具有环形电极3384A-C和尖端电极3385A-C的双极导线、感测放大器3386A-C、脉冲产生器（“刺激源”）3387A-C、和通道接口3388A-C。因此，每个通道包括由连接到电极的脉冲产生器构成的起搏通道和由连接到电极的感测放大器构成的感测通道。通道接口3388A-C与微处理器3382双向通信，并且每个接口可以包括用于将来自感测放大器的感测信号输入数字化的模数转换器、以及可被微处理器写入以便输出起搏脉冲、改变起搏脉冲幅度和调节用于感测放大器的增益和阈值的寄存器。当由特定通道产生的心电图信号（即，由电极感测的表示心电活动的电压）超过指定的检测阈值时，起搏器的感测电路系统检测腔室感觉（心房感觉或心室感觉）。在特定起搏模式中使用的起搏算法采用这种感觉来触发或阻止起搏。可以通过分别测量心房与心室的感觉之间的时间间隔来测量固有的心房和/或心室率，并将其用来检测心房和心室心律不齐。

[0184] 每个双极导线的电极通过导线之内的导体被连接到由微处理器控制的切换网络3389。切换网络用于将电极切换到感测放大器的输入以便检测固有的心脏活性并且切换到脉冲产生器的输出以便递送起搏脉冲。切换网络还使得装置能够在双极模式下使用导线的环形和尖端电极两者或者在单极模式下使用导线的电极中的一个来感测或起搏，其中装置外壳（容器）3390或其他导线上的电极用作接地电极。一些实施例可以具有多个容器电极，比如可以用于感测心电图（ECG）。一些实施例提供与控制器接口的冲击脉冲产生器3391，其用于在检测到可冲击的心律不齐时通过冲击电极3392和3393将除颤冲击传递到心房或心室。

[0185] 被识别为通道D和E的神经刺激通道被结合到装置中用于传递副交感神经和/或交感神经兴奋以及/或者副交感神经或交感神经抑制，其中一个通道包括具有第一电极3394D和第二电极3395D的双极导线、脉冲产生器3396D和通道接口3397D，另一通道包括具有第一

电极3394E和第二电极3395E的双极导线、脉冲产生器3396E和通道接口3397E。其他实施例可以使用单极导线,在该情况下,神经刺激脉冲参考容器或其他电极。其他实施例可以使用三极或多极导线。在各种实施例中,针对每个通道的脉冲产生器输出一系列神经刺激脉冲,其可以通过控制器改变其幅度、频率、占空比等。在一些实施例中,神经刺激通道中的每一个使用可被布置在适当的神经目标附近的血管内的导线。还可以采用其他类型的导线和/或电极。可以使用神经环带电极来代替布置在血管内的电极以提供神经刺激。在一些实施例中,以无限链接来代替神经刺激电极的导线。

[0186] 该图示出连接到微处理器的遥测接口3398,其可以被用于与外部装置通信。所示微处理器2489能够执行神经刺激治疗例程和心肌 (CRM) 刺激例程,还能够通过评估对ANS剂量的细微和/或不一致响应来监视自主健康。NS治疗例程的示例包括但不限于提供体能训练的治疗,以及医治心室重构、高血压、睡眠呼吸障碍、血压控制 (比如医治高血压、心率管理、心肌梗死和缺血、心脏衰竭、癫痫、抑郁、疼痛、偏头痛、饮食紊乱和肥胖、和运动障碍) 的治疗。心肌治疗例程的示例包括但不限于心动过缓起搏治疗、诸如心脏复律或除颤治疗 (包括皮下可植入复律器-除颤器) 之类的抗心动过速冲击治疗、抗心动过速起搏治疗 (ATP)、和心脏再同步治疗 (CRT)。诸如呼吸和血压传感器之类的附加传感器 (未示出) 也可以被结合到该系统中用于滴定ANS治疗。可以执行ANS剂量例程以通过刺激源3396D或3396E传递刺激的测试剂量,并通过感测放大器3396A-C监视HR。

[0187] 图34示出根据本主题的各种实施例的包括可植入医疗装置 (IMD) 3402和外部系统或装置3403的系统3401。IMD的各种实施例包括NS功能或包括NS (例如ANS剂量) 和CRM功能的组合。IMD还可以传递生物制剂和药剂。外部系统和IMD能够无线地通信数据和指令。在各种实施例中,例如,外部系统和IMD使用遥测线圈来无线地通信数据和指令。因此,可以使用编程器来调节由IMD提供的编程治疗,并且IMD可以例如使用无线电遥测将装置数据 (比如电池和导线电阻) 和治疗数据 (比如感测和刺激数据) 报告给编程器。外部系统允许诸如医师或其他看护者或患者之类的用户控制IMD的操作并得到通过IMD获取的信息。在一个实施例中,外部系统包括通过遥测链接与IMD双向通信的编程器。在另一实施例中,外部系统是包括通过电信网络与远程装置通信的外部装置的患者管理系统。外部装置在IMD的附近并且通过遥测链接与IMD双向通信。远程装置允许用户监视和治疗遥远位置的患者。下面进一步讨论患者监视系统。遥测链接提供了从可植入医疗装置到外部系统的数据传输。这包括例如传输由IMD获取的实时生理数据、提取由IMD获取并存储的生理数据、提取存储在可植入医疗装置中的治疗历史数据、以及提取指示IMD的操作状态 (例如电池状态和导线阻抗) 的数据。遥测链接还提供从外部系统到IMD的数据传输。这包括例如对IMD编程以获取生理数据、对IMD编程以执行至少一个自诊断测试 (比如针对装置操作状态)、以及对IMD编程以传递至少一个治疗。

[0188] 图35示出根据本主题的各种实施例的包括外部装置3503、可被用于提供NS剂量或治疗的可植入神经刺激器 (NS) 装置3504、和可植入心律管理 (CRM) 装置3505的系统3501。CRM装置可以是起搏器、复律器、除颤器、CRT装置、或皮下可植入复律器-除颤器。各方面涉及NS装置与CRM装置或其他心脏刺激器之间的通信。在各种实施例中,该通信可以允许NS装置传递ANS剂量以监视自主健康,或者可以允许装置2613或2614中的一个基于从另一装置接收到的数据传递更多适当的治疗 (即,更适当的NS治疗或CRM治疗)。另外,来自CRM装置

的传感器可以监视HR、BP或用于对神经刺激作出响应的其他参数。一些实施例提供按需的通信。所示NS装置和CRM装置能够彼此无线通信,并且外部系统能够与NS和CRM装置中的至少一个无线通信。例如,各种实施例使用遥测线圈来彼此无线地通信数据和指令。在其他实施例中,通过超声的手段通信数据和/或能量。不同于提供NS与CRM装置之间的无线通信,各种实施例提供了诸如静脉馈入导线之类的通信电缆或电线以用于在NS装置与CRM装置之间通信。在一些实施例中,外部系统用作NS与CRM装置之间的通信桥梁。

[0189] 图36-图39示出适于提供迷走神经刺激的系统实施例,并且被示出为可刺激左和右迷走神经两者的双侧系统。本领域普通技术人员将会理解,在阅读和理解本公开之后,可以将系统设计为仅刺激右迷走神经,可以将系统设计为仅刺激左迷走神经,并且可以将系统设计为双侧地刺激右和左迷走神经两者。可以将系统设计为刺激神经交通(当刺激迷走神经时,提供副交感神经响应),或阻止神经交通(在阻止迷走神经时,提供交感响应)。各种实施例传递神经中的一些神经纤维的单向刺激或选择性刺激,并且各种实施例可以传递神经纤维的非选择性双向刺激。ANS剂量可以被传递到右和/或左迷走神经。本领域普通技术人员还将理解,在阅读和理解本公开之后,可以将类似系统设计为刺激其他ANS目标,比如(示例而非限制)颈动脉窦神经、舌咽神经、压力感受器区域、和化学感受器区域。

[0190] 图36示出其中将IMD 3606放置在患者胸部中的皮下或肌肉下并且(多个)导线3607被定位来刺激迷走神经的系统实施例。根据各种实施例,(多个)神经刺激导线3607以皮下隧道方式到达神经目标,并且可以具有神经环带电极以刺激神经目标,或者可以具有放置在颈动脉鞘内附近的(多个)电极。一些迷走神经刺激导线实施例在血管内被馈送到在神经目标附近的血管中,并使用血管内的(多个)电极经血管刺激神经目标。例如,一些实施例使用定位在颈内静脉中的(多个)电极刺激迷走神经。其他实施例将神经刺激从气管、颈内静脉的喉部分支、和锁骨下静脉内传递到神经目标。可以使用诸如超声和光能波形之类的其他能量波形来刺激神经目标。可以刺激诸如心脏神经和心脏脂肪垫之类的其他神经目标。所示系统包括在装置外壳上的无导线ECG电极3608。这些ECG电极能够被用于检测例如R-R间隔、PQRS波形或心率。

[0191] 图37示出包括可植入医疗装置(IMD) 3706并且(多个)卫星电极3709被定位来刺激至少一个神经目标的系统实施例。(多个)卫星电极通过无线链接连接到IMD,其用作卫星的行星。可以通过无线链接执行刺激和通信。无线链接的示例包括RF链接和超声链接。卫星电极的示例包括皮下电极、神经环带电极和血管内电极。各种实施例包括用于产生诸如超声和光波形之类的神经刺激波形的卫星神经刺激换能器。所示系统包括在装置外壳上的无导线ECG电极。这些ECG电极3708能够被用于检测例如R-R间隔、PQRS波形或心率。

[0192] 图38示出根据各种实施例的被放置在患者胸部中的皮下或肌肉下的IMD3806,其中(多个)导线3810被定位来提供对心脏的CRM治疗,并且(多个)导线3807被定位以刺激和/或阻止在神经目标(比如迷走神经)处的神经交通。根据各种实施例,(多个)神经刺激导线以皮下隧道的方式到达神经目标,并且可以具有刺激神经目标的神经环带。一些导线实施例在血管内被馈送到神经目标附近的血管中,并使用血管内的(多个)换能器经血管刺激神经目标。例如,一些实施例使用定位在颈内静脉中的(多个)电极将迷走神经作为目标。

[0193] 图39示出根据各种实施例的IMD 3906,其中(多个)导线3910被定位来提供对心脏的CRM治疗,并且卫星换能器3909被定位来刺激/阻止神经目标(比如迷走神经)。卫星换能

器通过无线链接连接到IMD,其用作卫星的行星。可以通过无线链接执行刺激和通信。无线链接的示例包括RF链接和超声链接。尽管未示出,但一些实施例使用无线链接执行心肌刺激。卫星换能器的示例包括皮下电极、神经环带电极和血管内电极。

[0194] 图40示例地示出根据各种实施例的IMD 4006,其中导线4007被定位来刺激和/或阻止在迷走神经处的神经交通。一些实施例可以使用诸如ECG或呼吸传感器之类的(多个)可植入传感器4011以感测用于检测细微和/或不一致生理响应的生理参数。来自(多个)可植入传感器的所感测的数据可以被记录在IMD4006中。一些实施例可以使用诸如血压、ECG或呼吸传感器之类的(多个)外部传感器4012以感测用于检测细微生理响应的生理参数。来自(多个)外部传感器4012的所感测的数据可以被记录在诸如可穿戴记录器4013之类的外部记录器中。在一些实施例中,可穿戴记录器4013可以与IMD 4006通信。在一些实施例中,可穿戴记录器可以与诸如(但不限于)编程器的外部系统4014通信。在一些实施例中,IMD 4006可以与诸如(但不限于)编程器的外部系统4014通信。

[0195] 图41是示出外部系统4115的实施例的框图。外部系统在一些实施例中包括编程器。在所示实施例中,外部系统包括患者管理系统。如所例示的那样,外部系统4115是包括外部装置4116、电信网络4117和远程装置4118的患者管理系统。外部装置4115放置在可植入医疗装置(IMD)的附近,并且包括外部遥测系统4119来与IMD通信。(多个)远程装置4118在一个或多个远程位置处并通过网络4117与外部装置4116通信,因此允许医师或其他看护者监视和医治在遥远位置的患者和/或允许从一个或多个远程位置访问各种医治资源。所示的远程装置4118包括用户接口4120。根据各种实施例,外部装置4116包括神经刺激器、编程器或诸如计算机的其他装置、个人数据助理或电话。在各种实施例中,外部装置4116包括适于通过适当的通信信道彼此通信的两个装置。外部装置可以被患者或医师用来提供指示例如患者的不适的副作用反馈。

[0196] 患者管理系统可以被用于使得患者和/或医生能够监视自主健康,并且还可以被用来调节对不期望响应进行补偿的(多个)参数,比如可以通过生理参数感测并输出到患者和/或医生。可以通过计算机、编程器、蜂窝电话、个人数字助理等提供输入。患者可以使用常规电话、移动电话或互联网来呼叫呼叫中心。通信可以通过类似于在波士顿科学纬度患者管理系统(Boston Scientific's Latitude patient management system)中使用的那样的中继器。作为响应,呼叫中心(例如呼叫中心中的服务器)可以自动向装置发送信息以调节或滴定治疗。呼叫中心可以向患者的医师告知该事件。可以自动触发装置问询。可以使用装置问询的结果来确定是否应当和应当如何调节和/或滴定治疗来改善响应。服务器可以使用装置问询的结果自动调节和/或滴定治疗。医护人员可以回顾装置问询的结果,并通过远程服务器对装置编程以提供期望的治疗调节和/或滴定。服务器可以将装置问询的结果通信给患者的医师,其可以提供用于调节和/或滴定治疗的输入或指导。

[0197] 图42示例而非限制地示出系统的实施例,该系统的各种部件可以被用于存储人口数据和处理人口数据以对数据评分。所示系统可以包括通过网络连接的可植入装置4221、外部装置4222、临床医师编程器4223、网络4224和(多个)服务器4225。装置终端的任一个或组合可以存储数据,并且装置中的任一个或组合可以处理数据。此外,例如,外部患者装置4222和/或临床医师编程器可以被连接到相同或不同的存储装置。

[0198] 本领域普通技术人员将会理解,本文所示和所述的模块和其他电路系统可以使用

软件、硬件以及软件和硬件的组合来实施。这样，术语模块和电路系统例如意在涵盖了软件实施方式、硬件实施方式、以及软件和硬件实施方式。

[0199] 本公开中所示的方法不意在排除本主题范围内的其他方法。在阅读和理解本公开之后，本领域普通技术人员将会理解本主题范围内的其他方法。上述实施例和所示实施例的部分不一定是互不相容的。这些实施例或其部分可以被组合。可以配置系统来实施方法。系统可以被配置硬件、软件、固件或其任何组合来实施方法。在各种实施例中，可以使用实体介质中的计算机数据来实施方法，计算机数据表示当由一个或多个处理器执行时使得(多个)处理器执行相应方法或方法的至少一部分的序列指令。在各种实施例中，方法被实施为包含在(多个)计算机可访问介质上的能够指导处理器或其他控制器执行相应方法或方法的至少一部分的一组(或多组)指令。在各种实施例中，(多个)介质包括磁介质、电子介质或光学介质中的至少一种。

[0200] 上文的详细描述意在例示而不是限制。其他实施例对于阅读和理解了上述描述之后的本领域技术人员而言将会是明显的。因此，本发明的范围应当参考所附权利要求以及这些权利要求的等同物所享有的整个范围来确定。

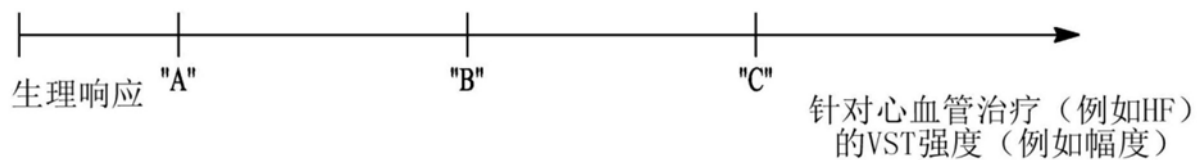


图1

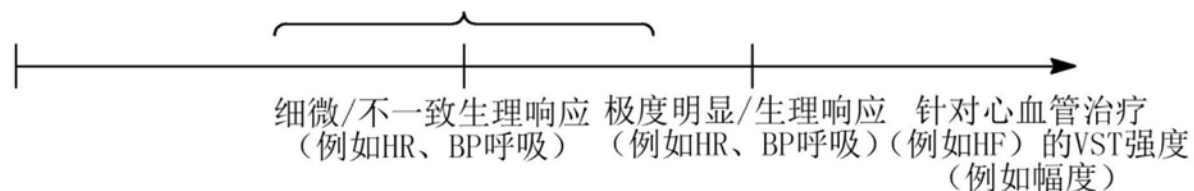


图2

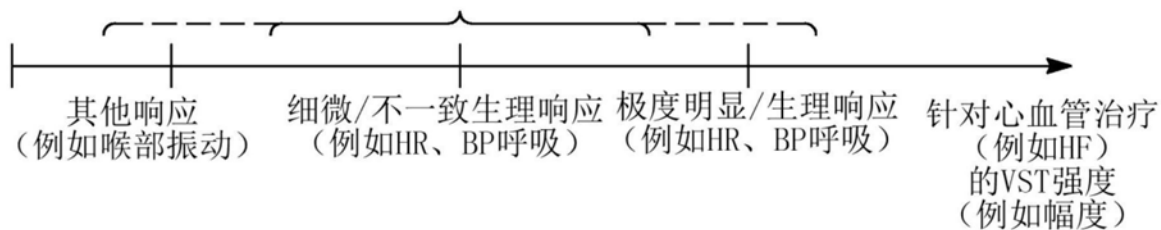


图3

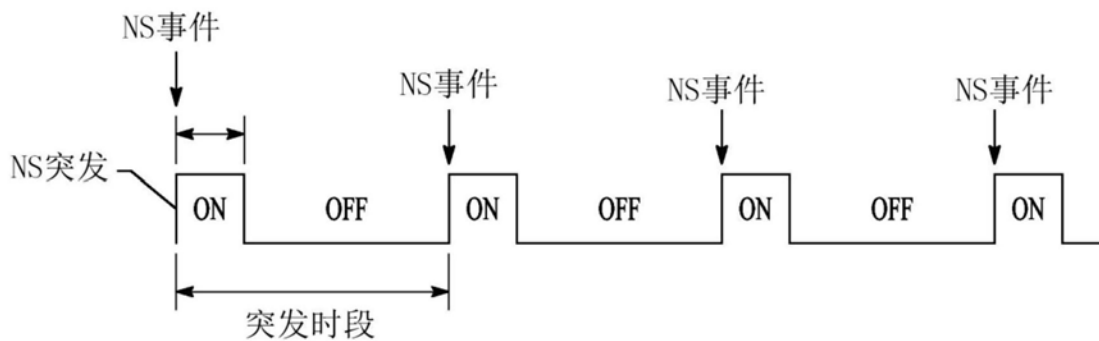


图4

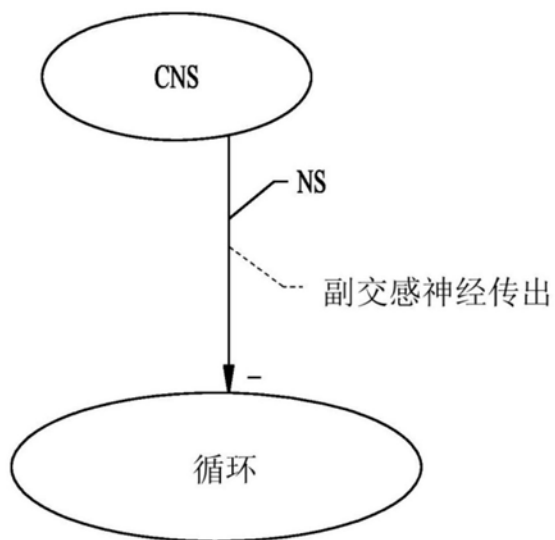


图5A



图5B

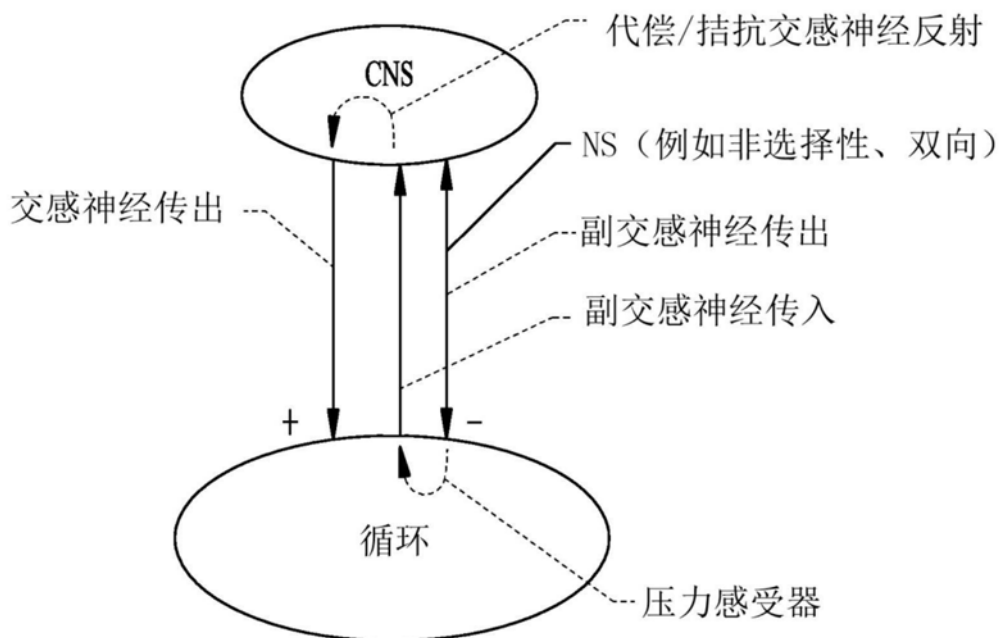


图6A

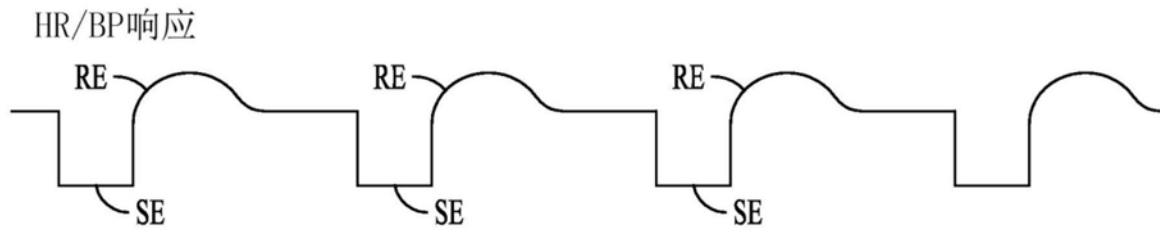


图6B

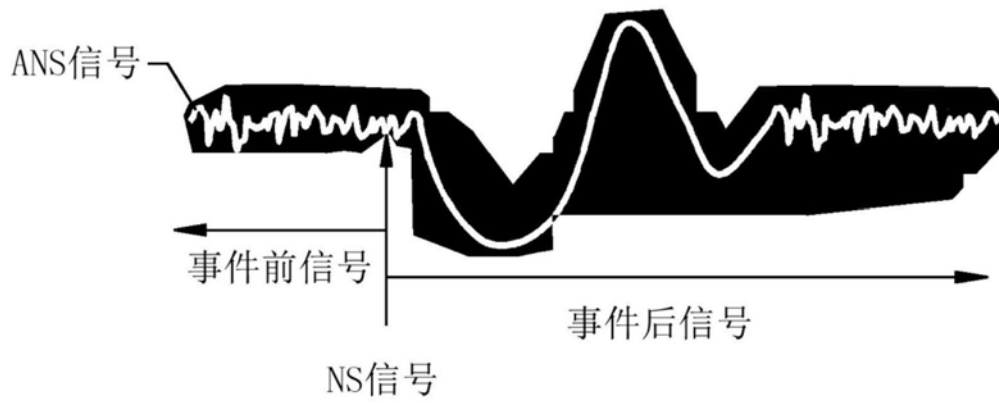


图7A

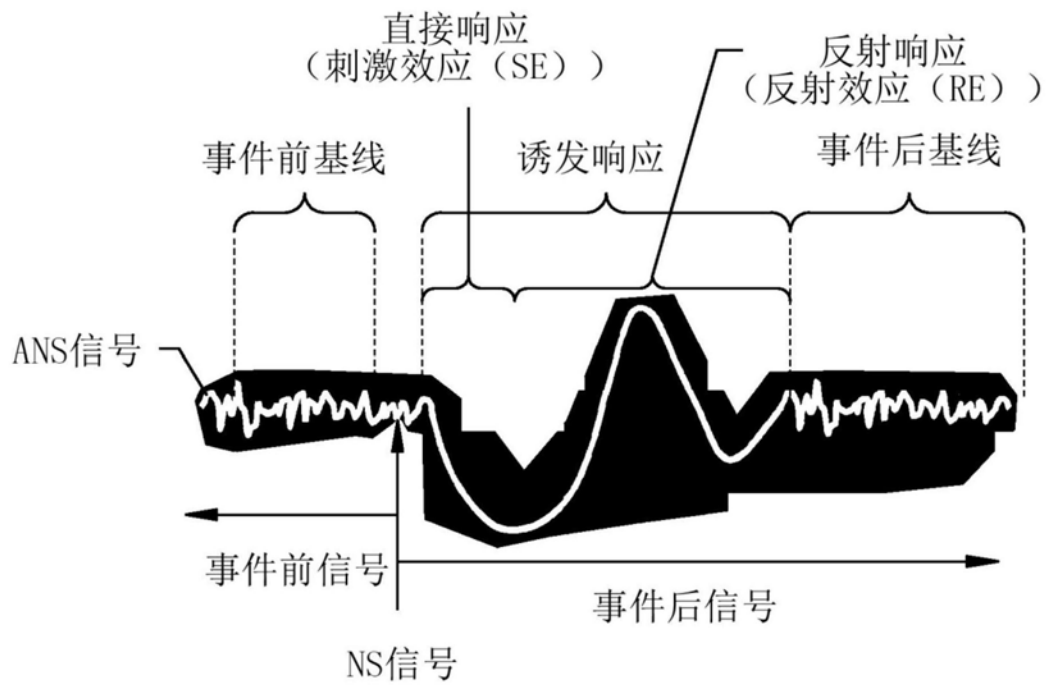


图7B

针对给定副交感神经
SE的诱发响应

RE: 交感神经

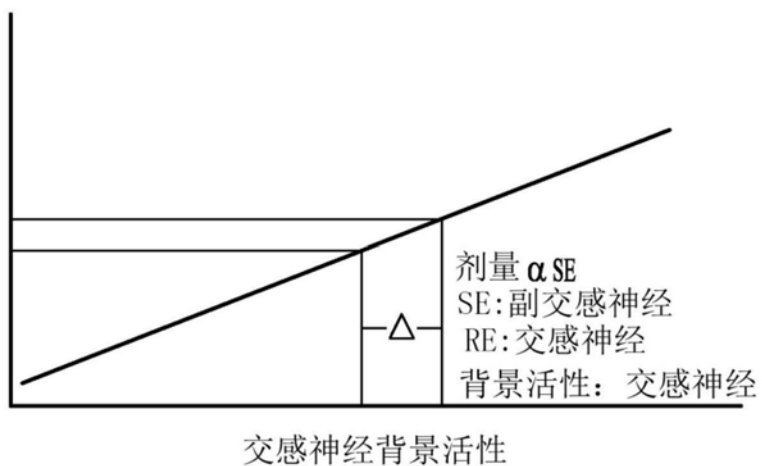


图8A

针对给定副交感神经
SE的诱发响应

RE: 副交感神经

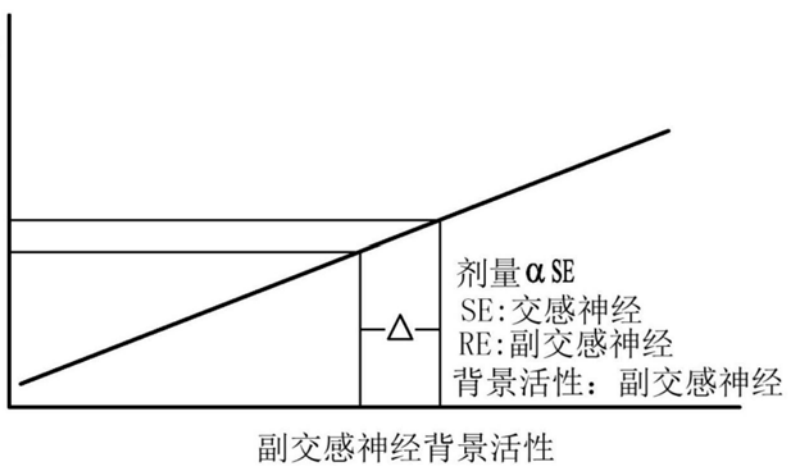


图8B

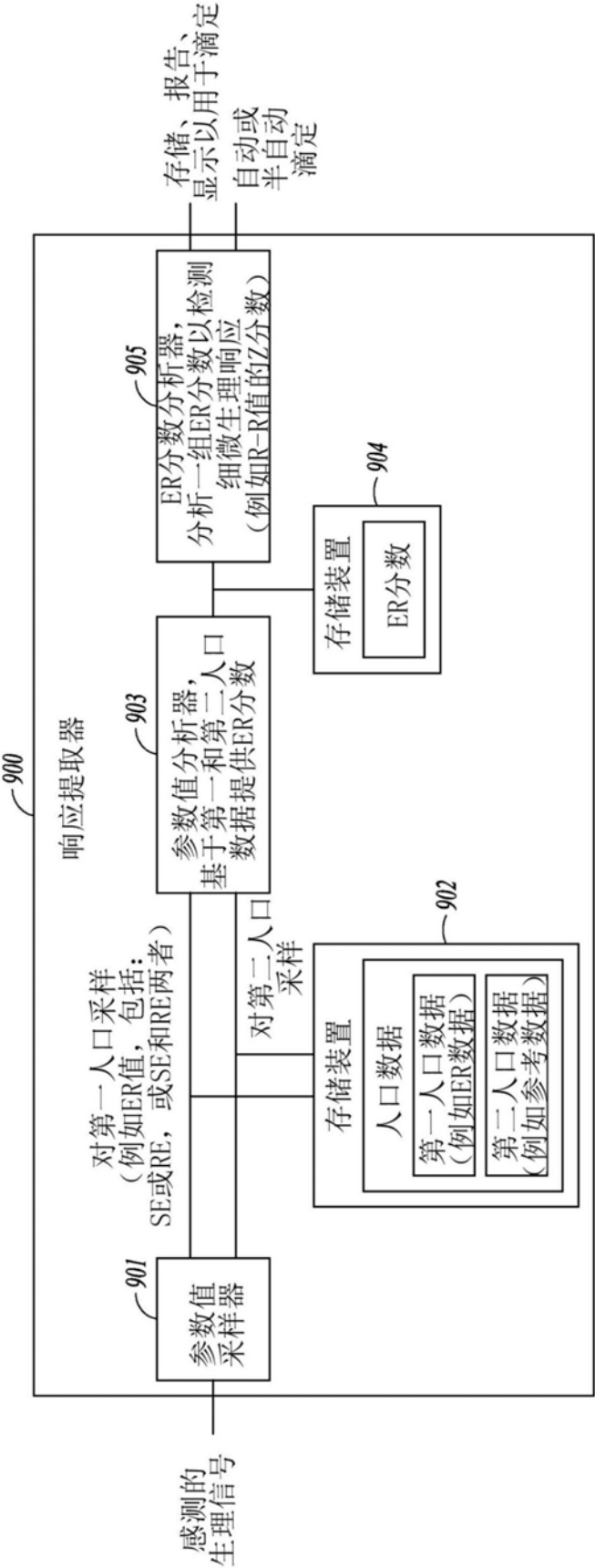


图9

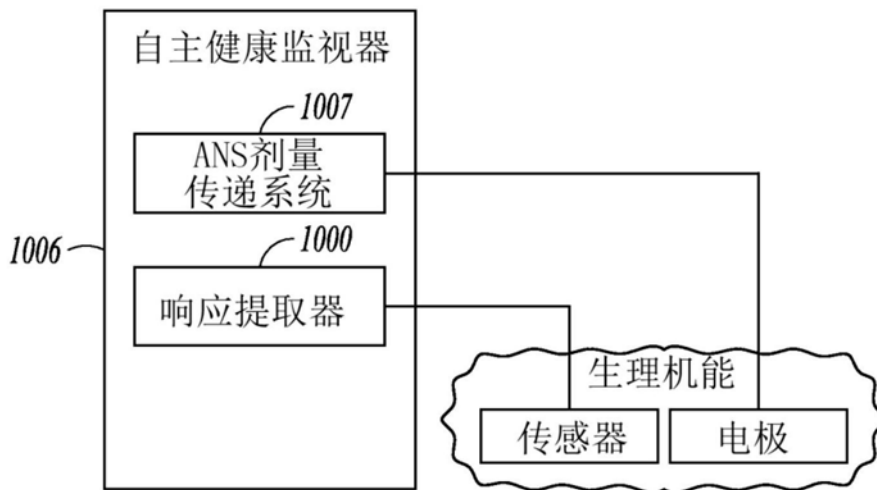


图10

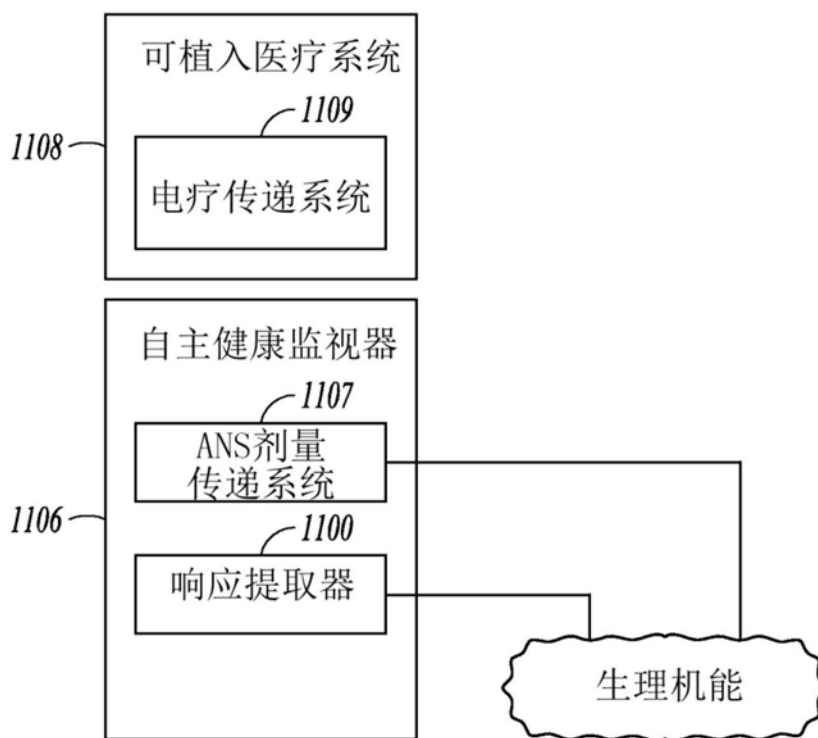


图11

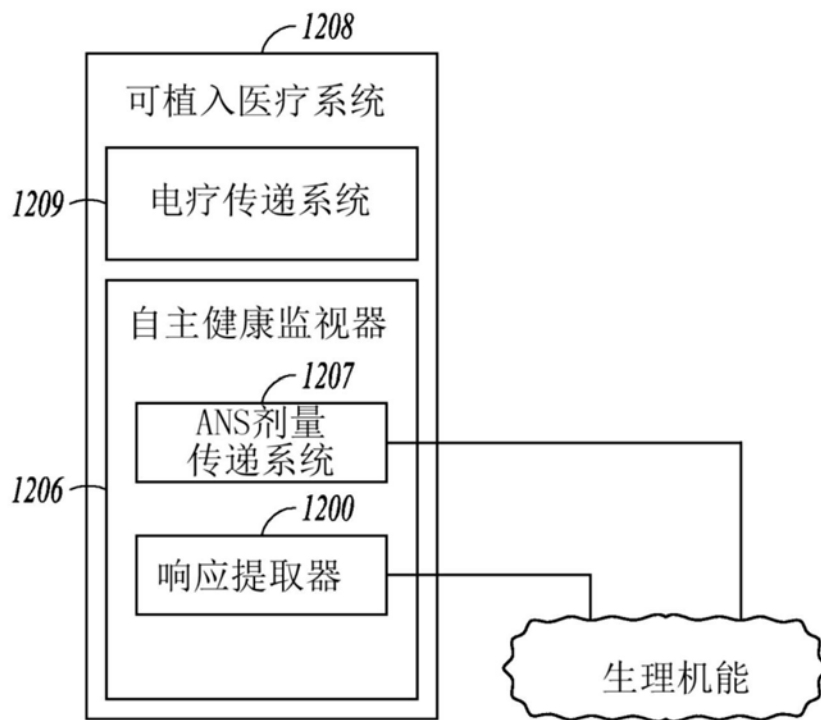


图12

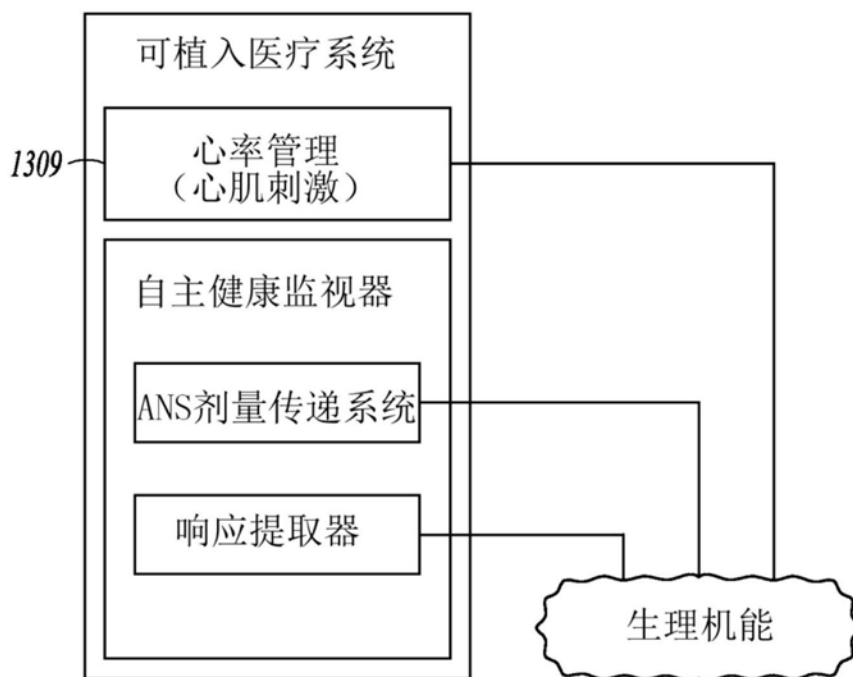


图13

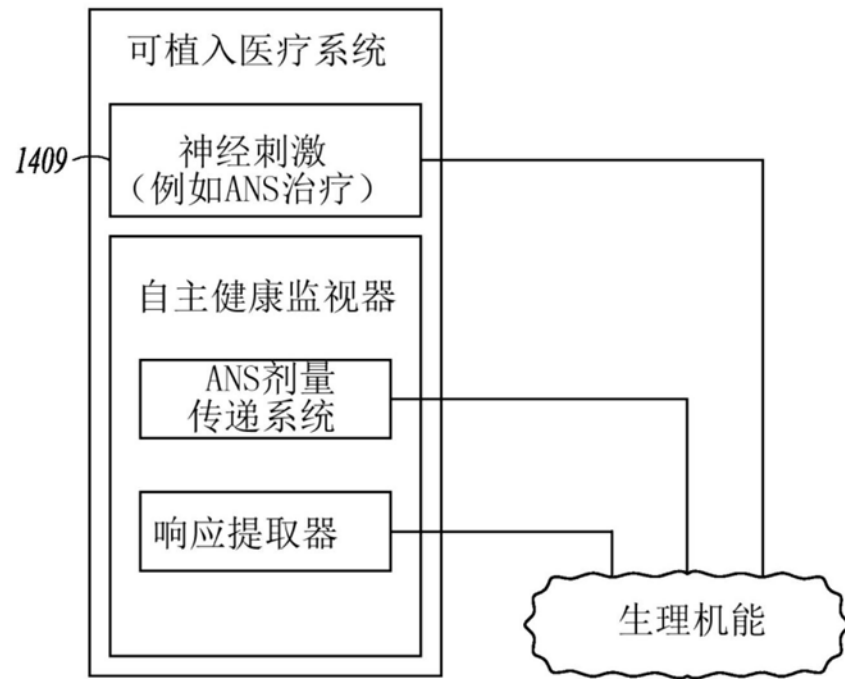


图14

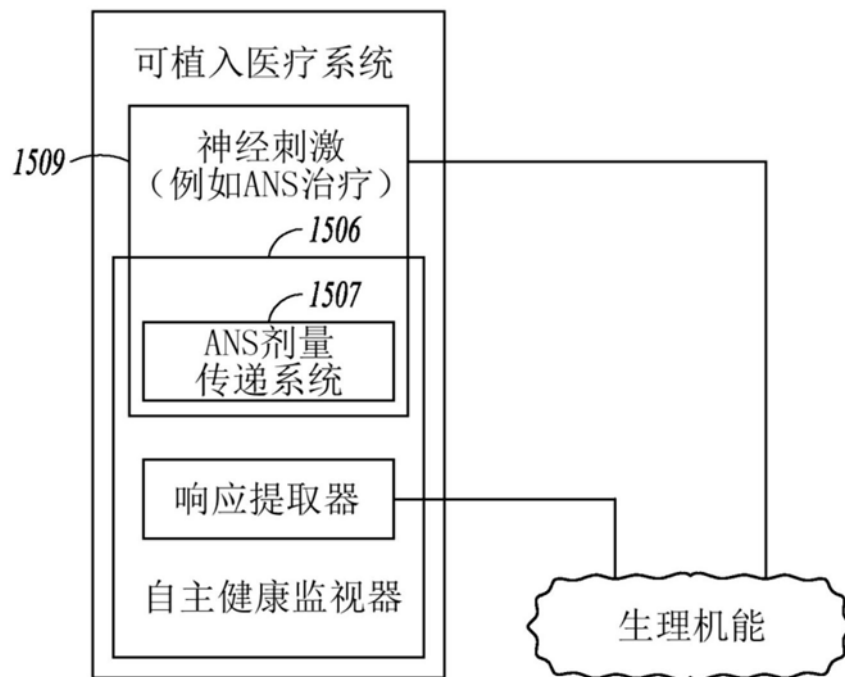


图15

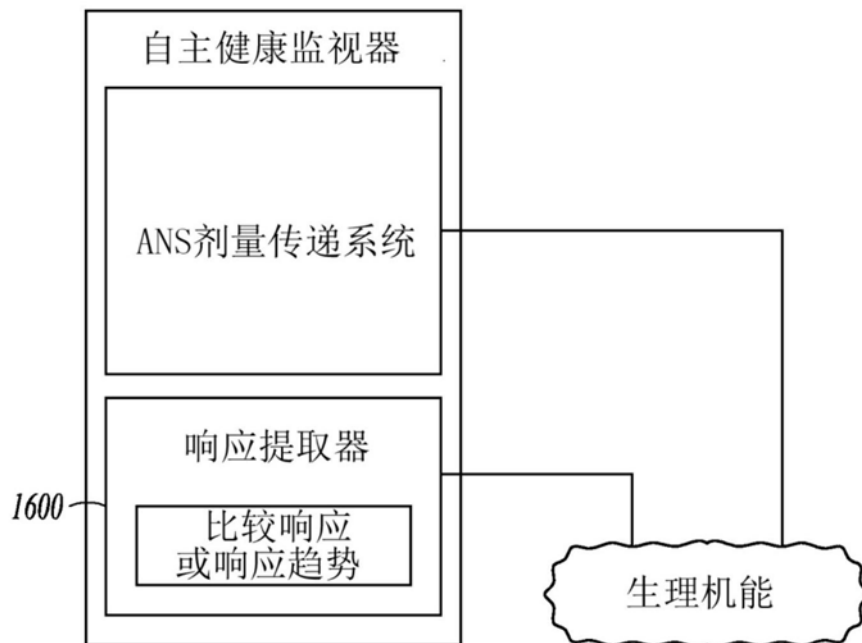


图16

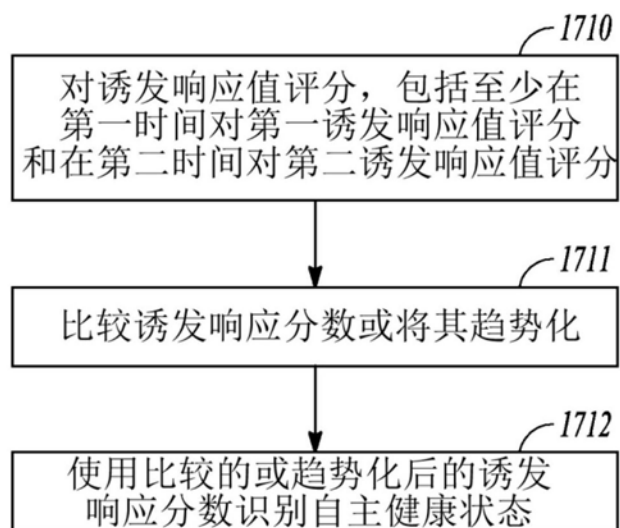


图17

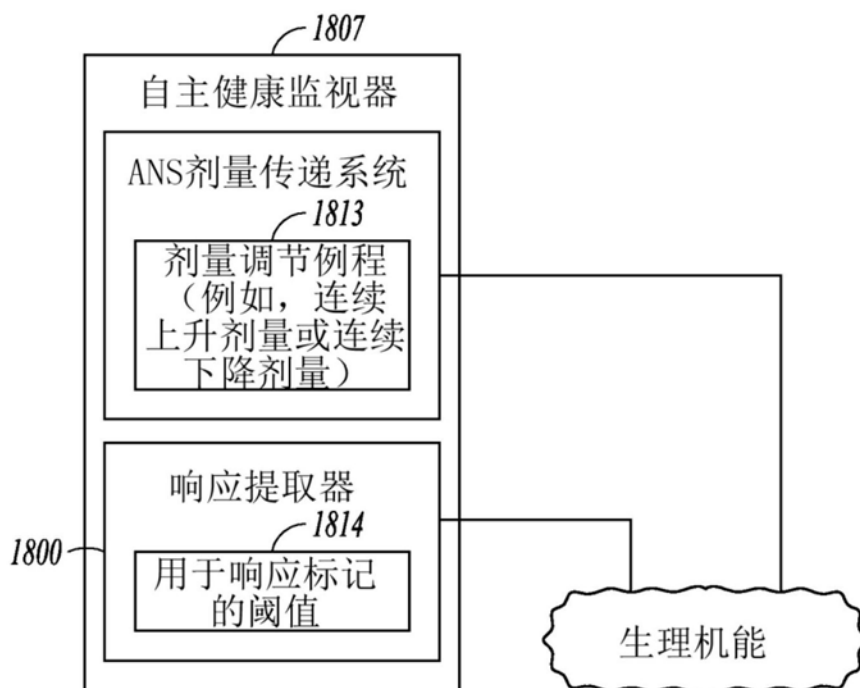


图18

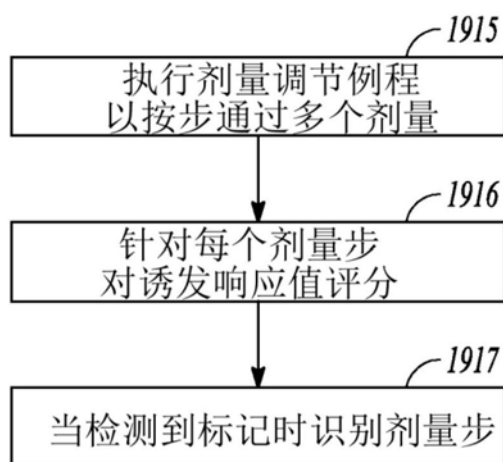


图19

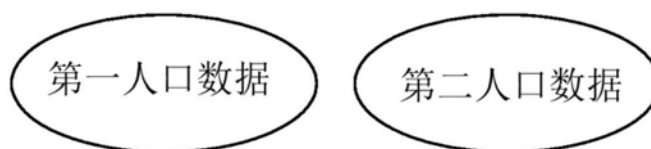


图20A

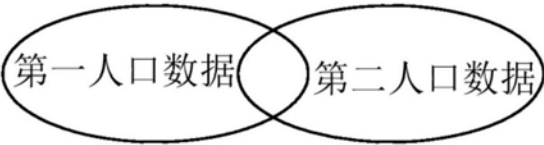


图20B

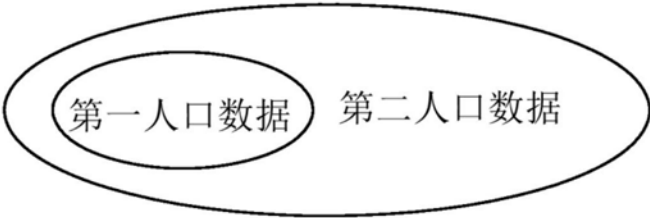


图20C

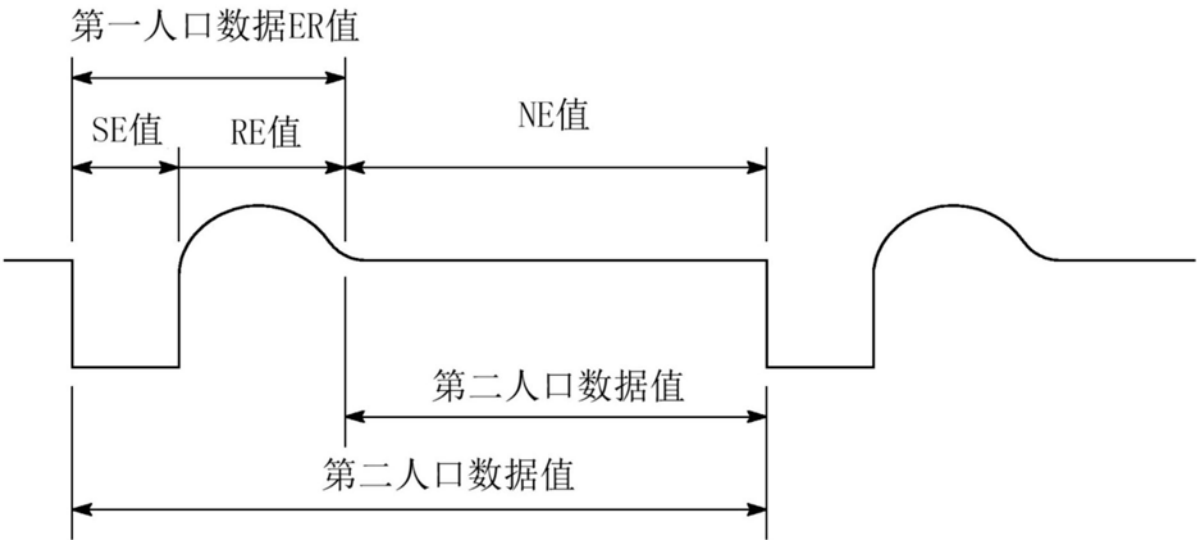


图21

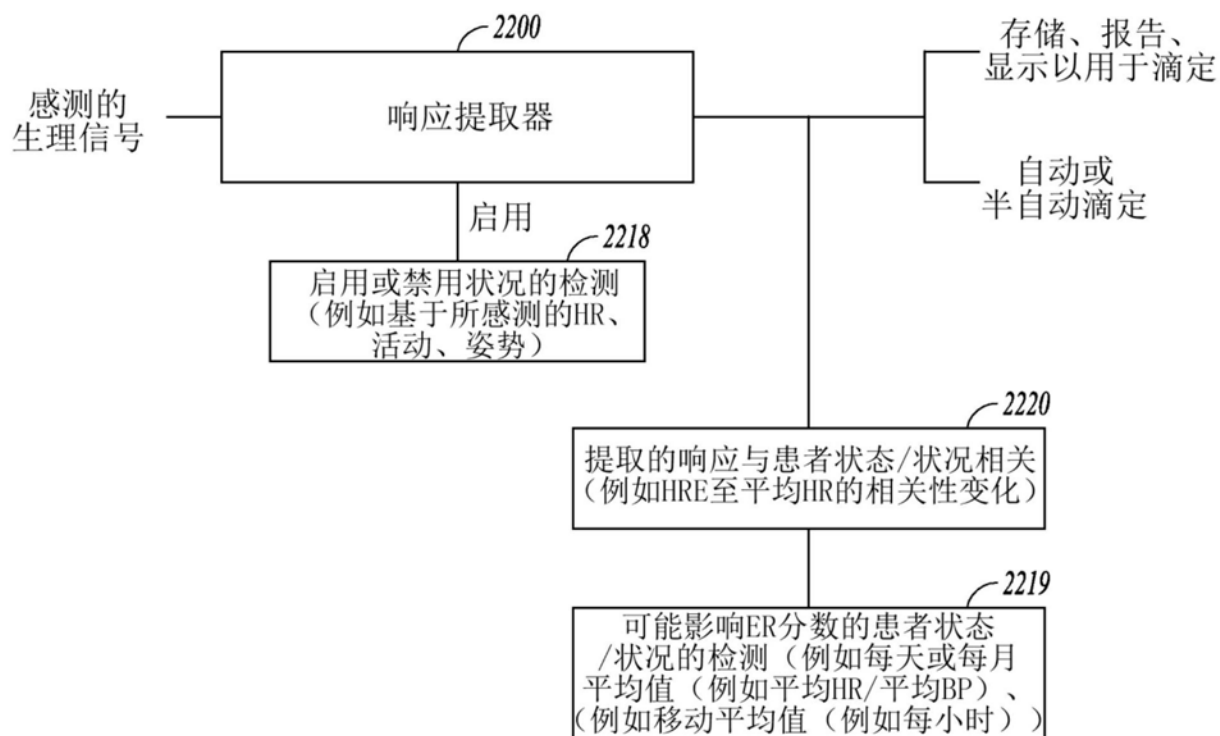


图22

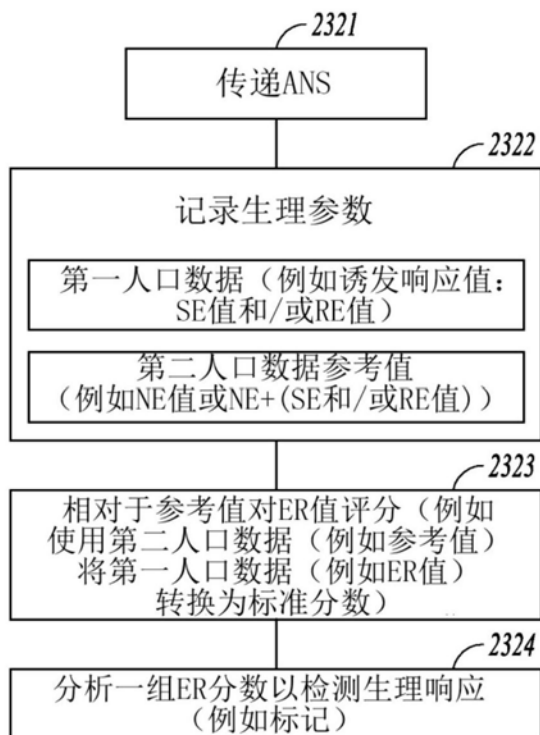


图23

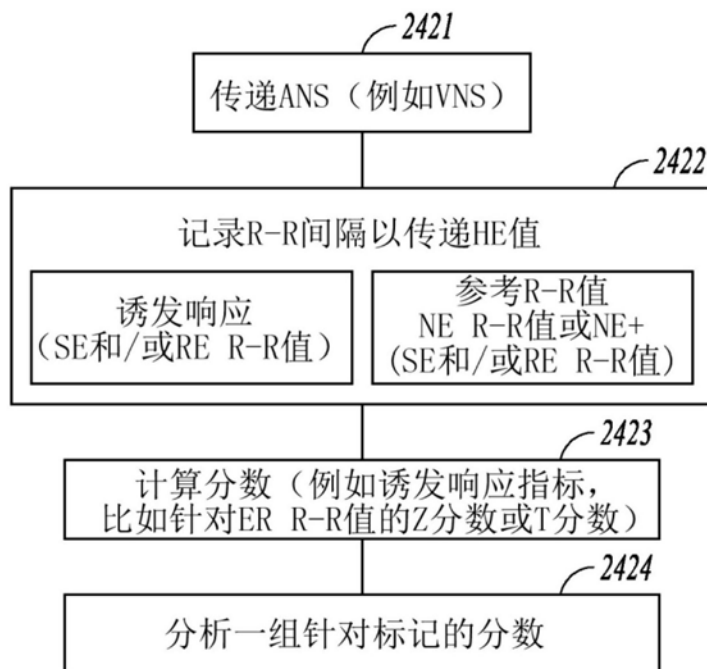


图24

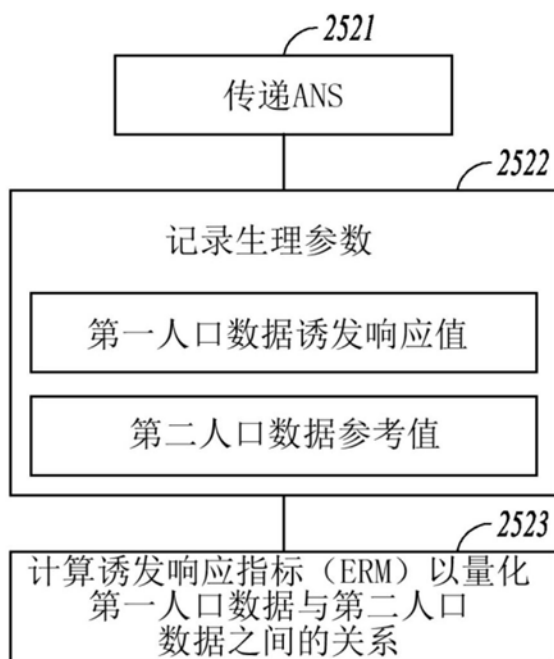


图25

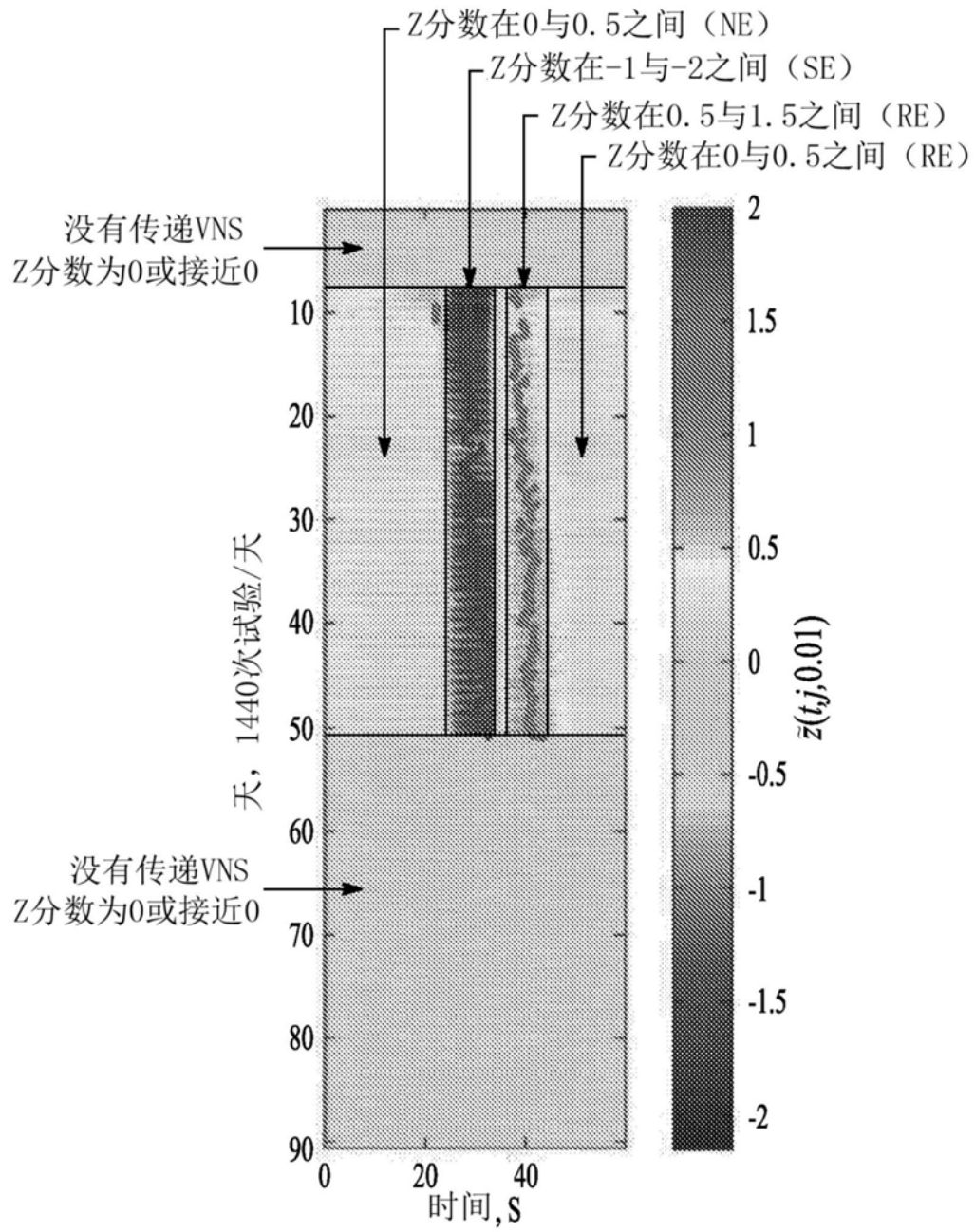


图26A

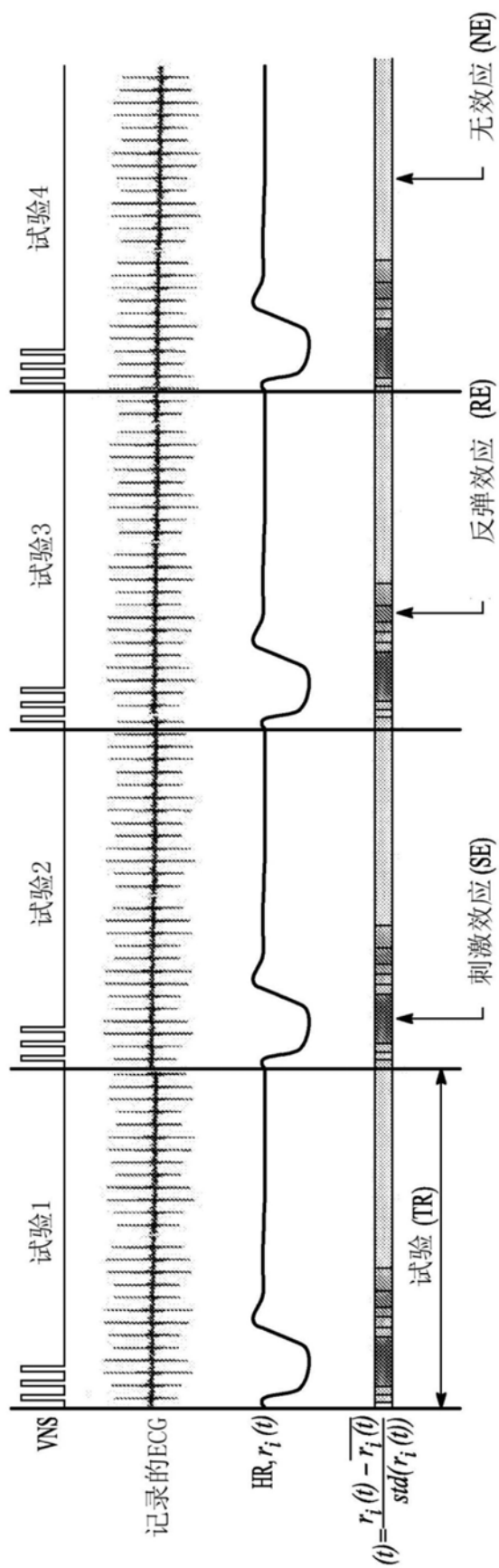


图26B

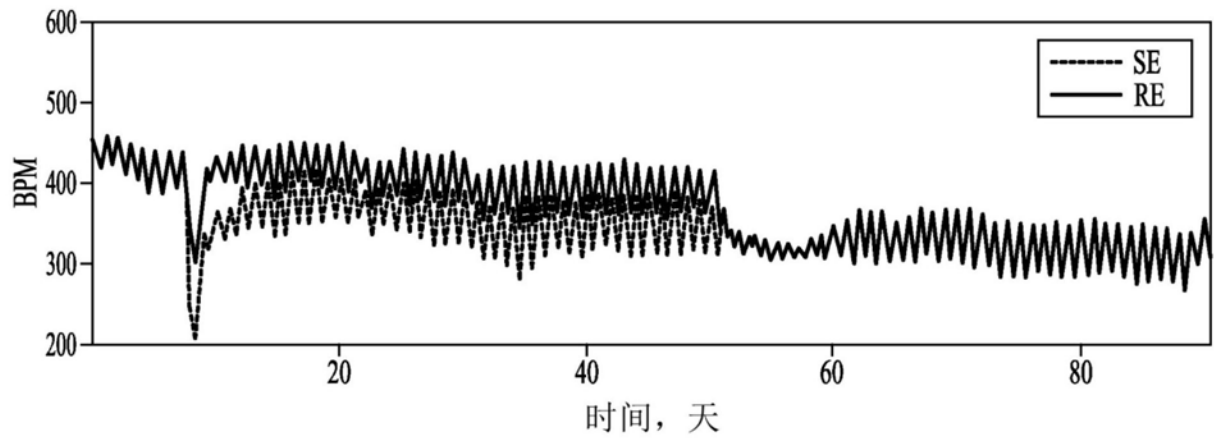


图27A

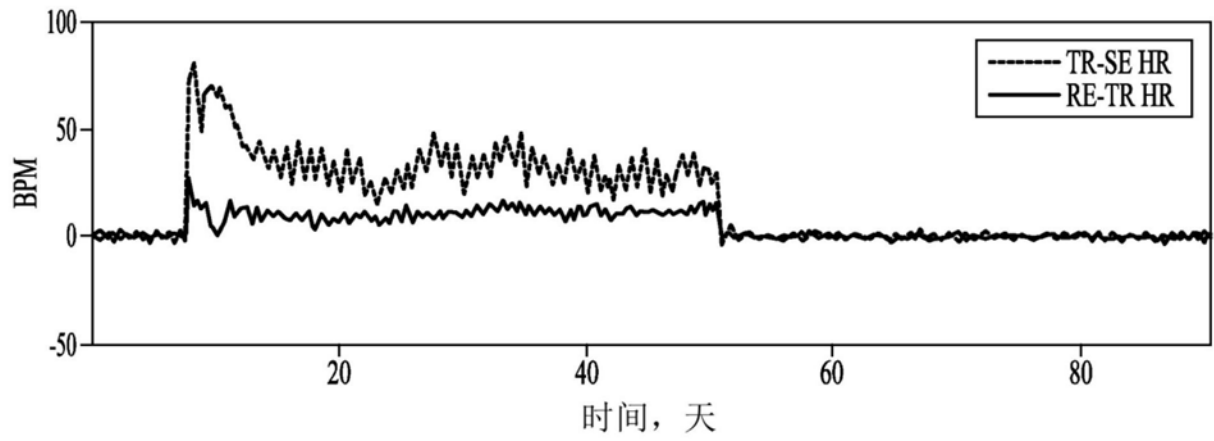


图27B

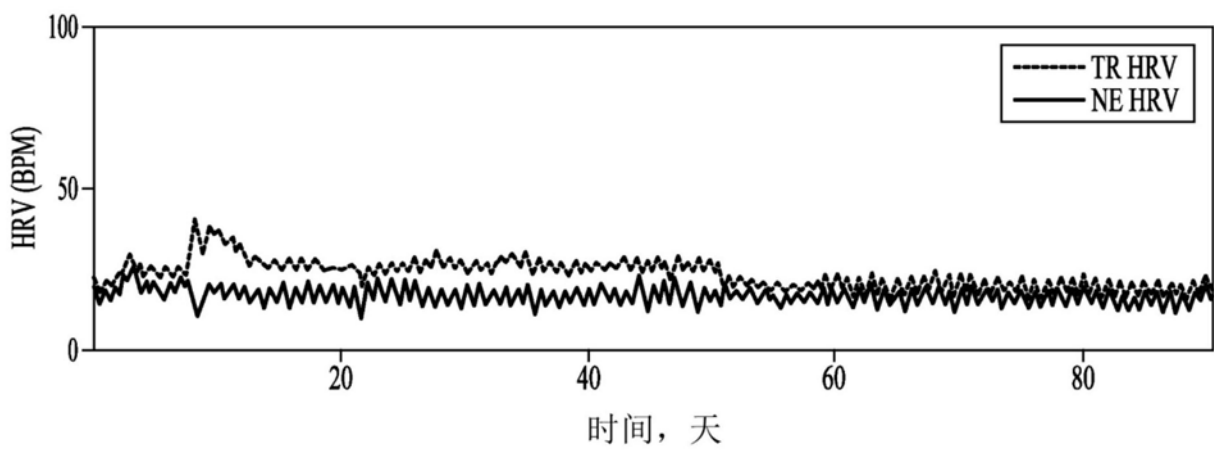


图27C

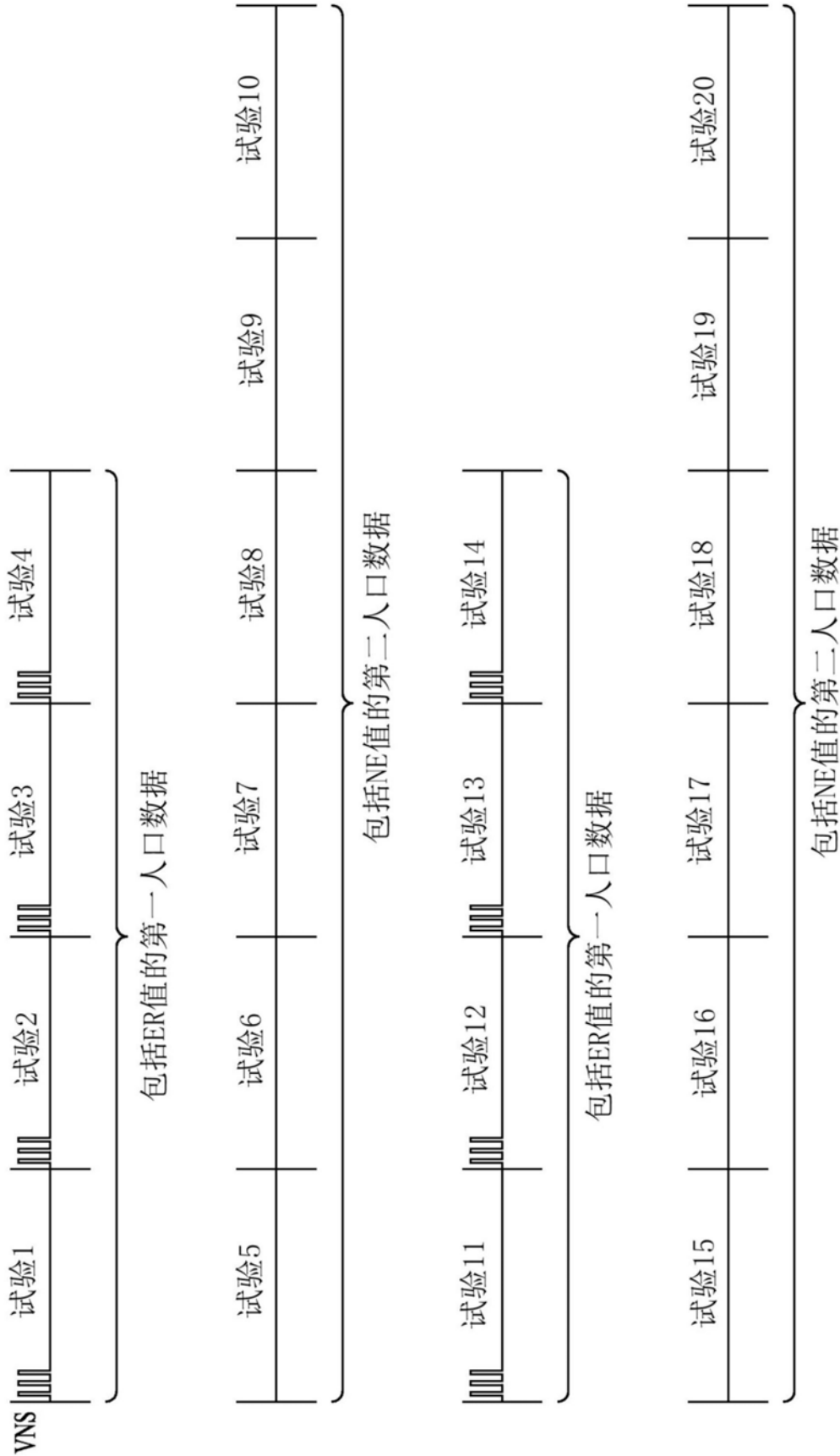


图28

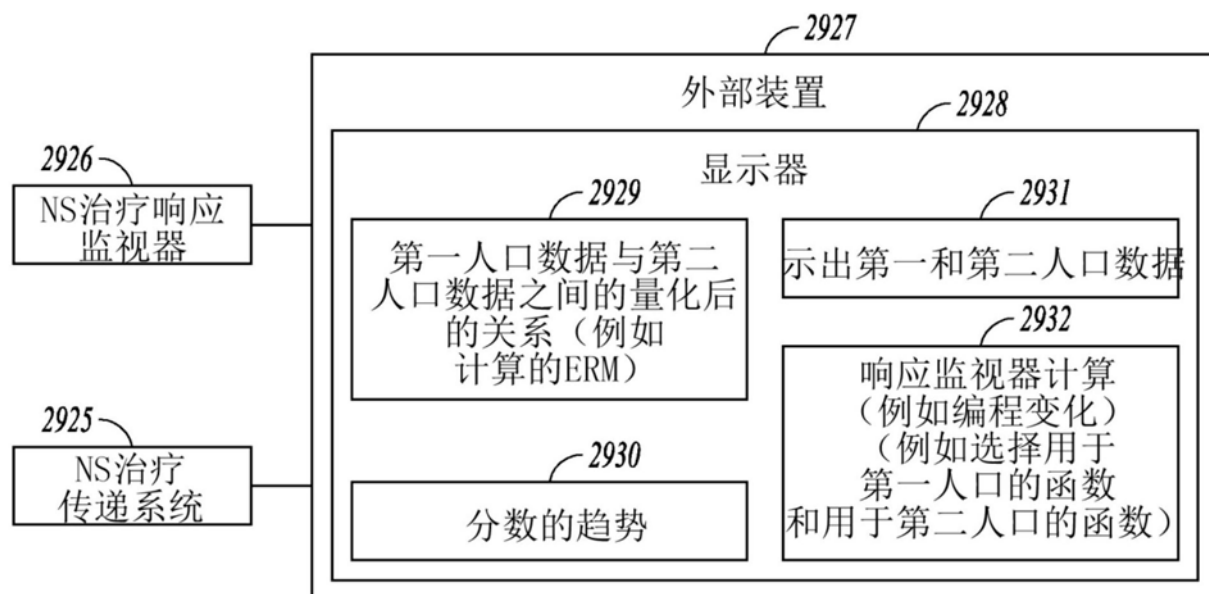


图29

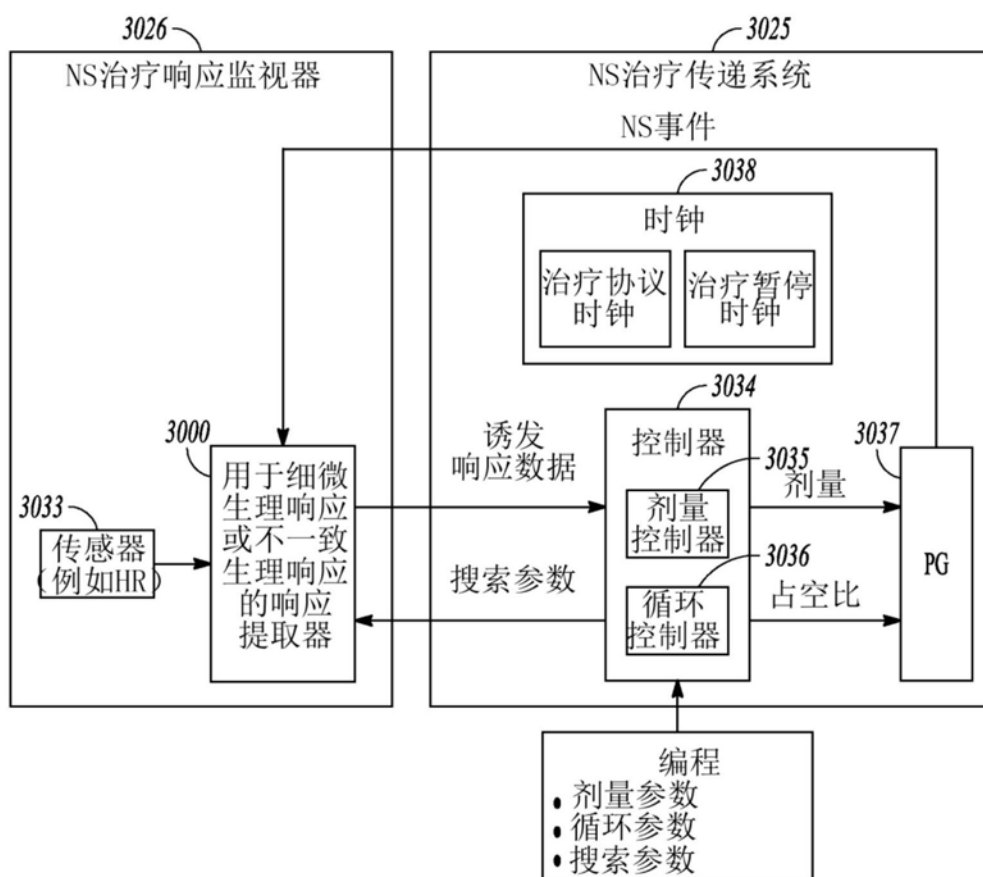


图30

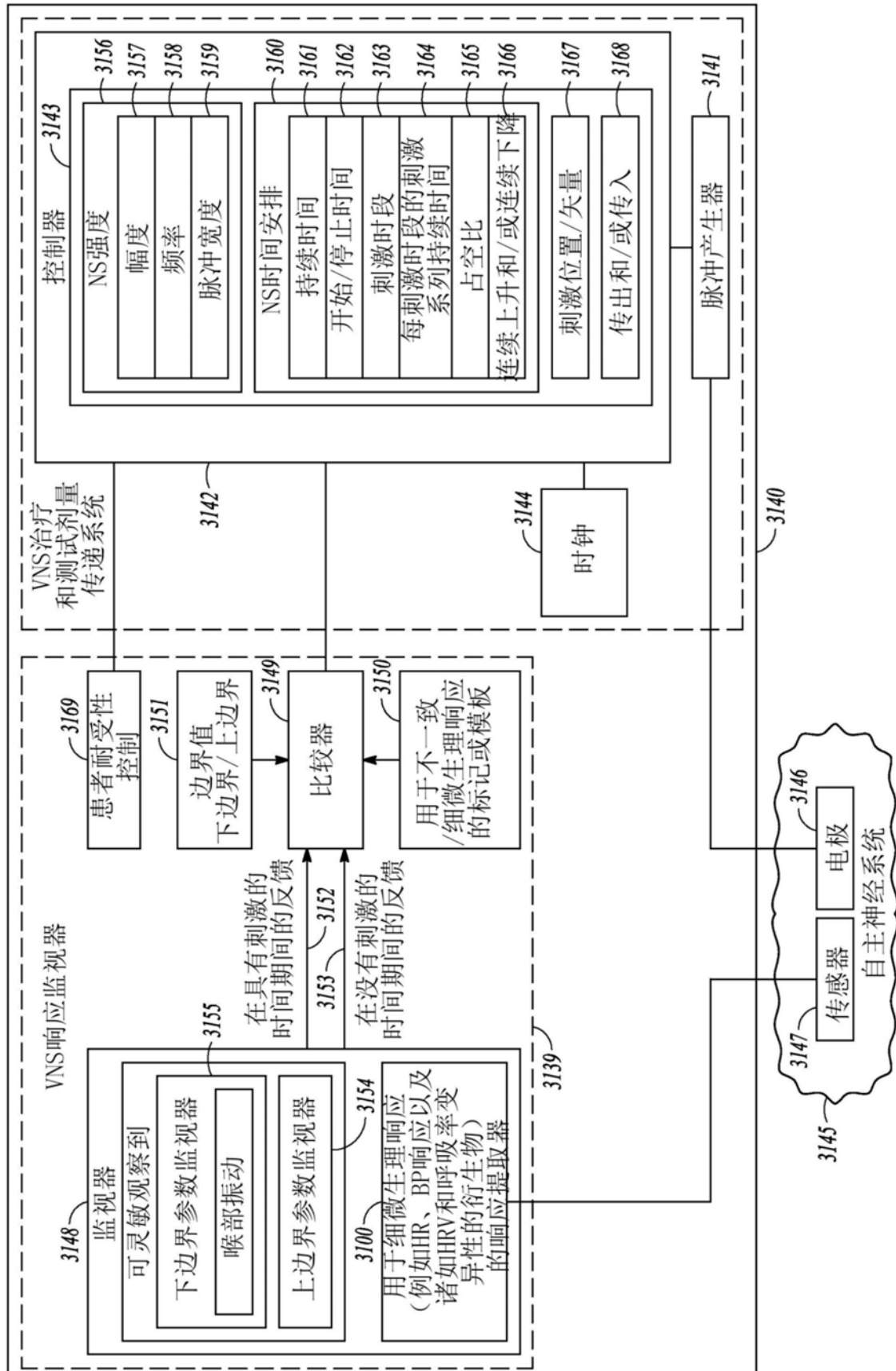


图31

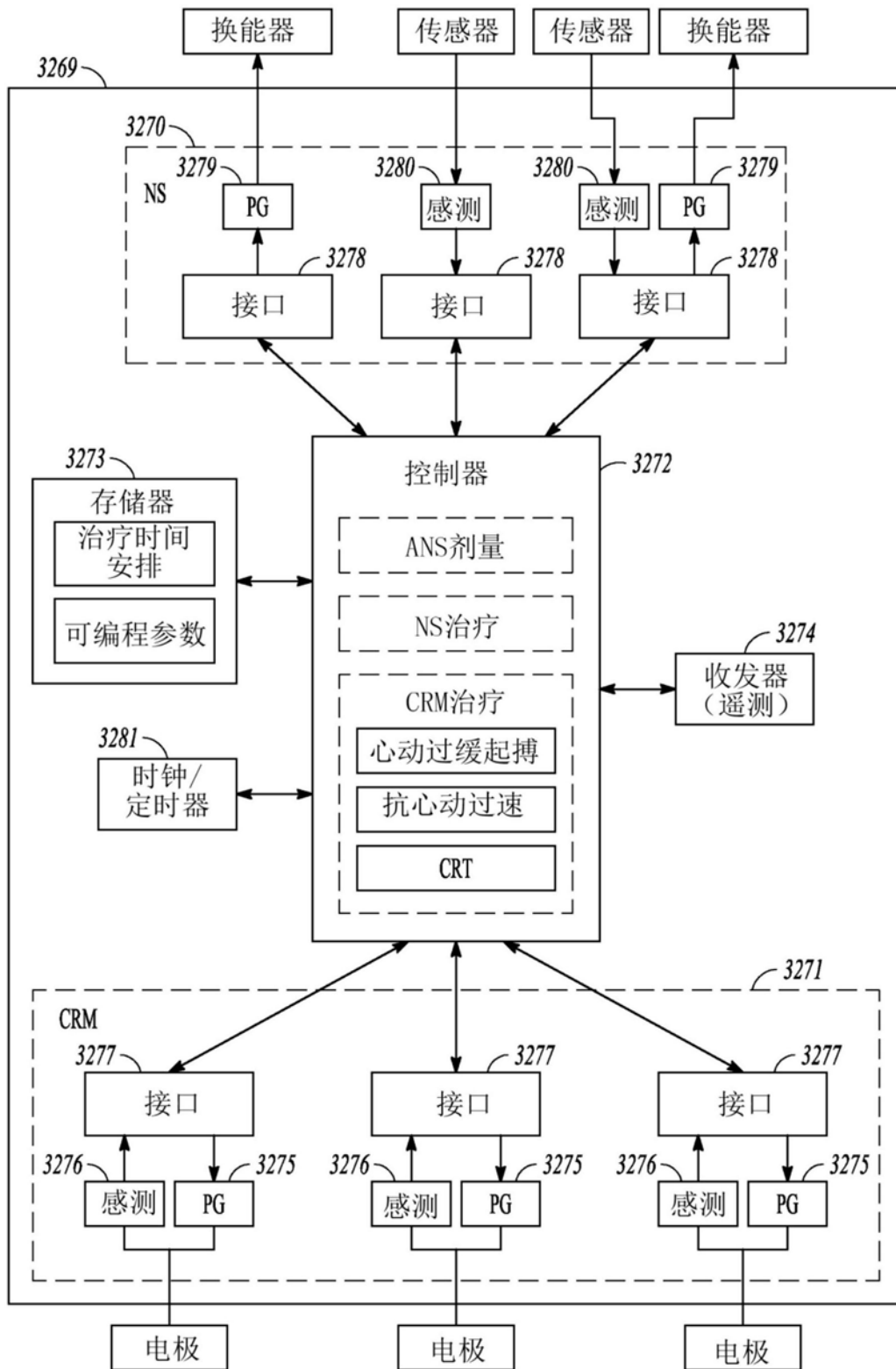


图32

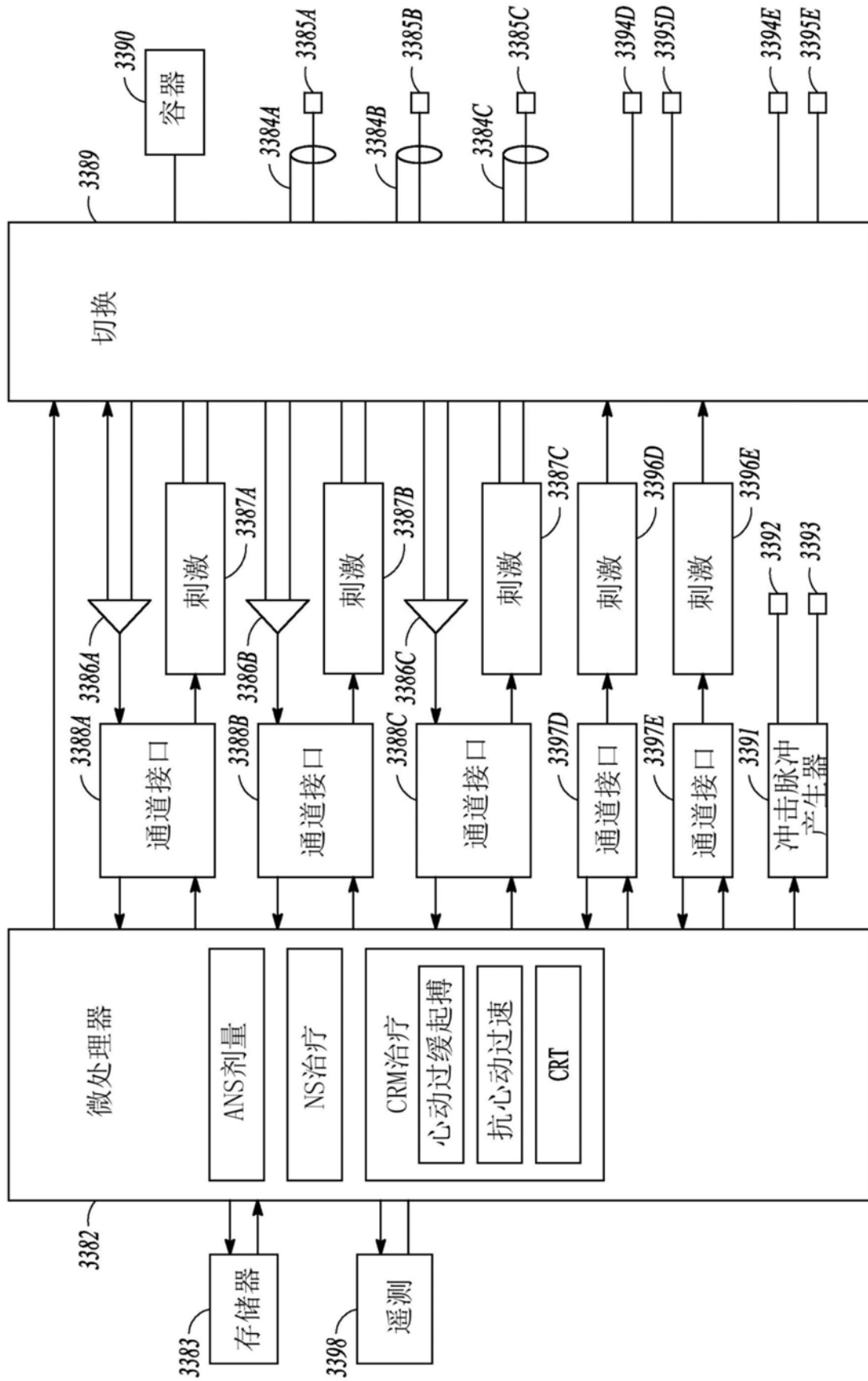


图33

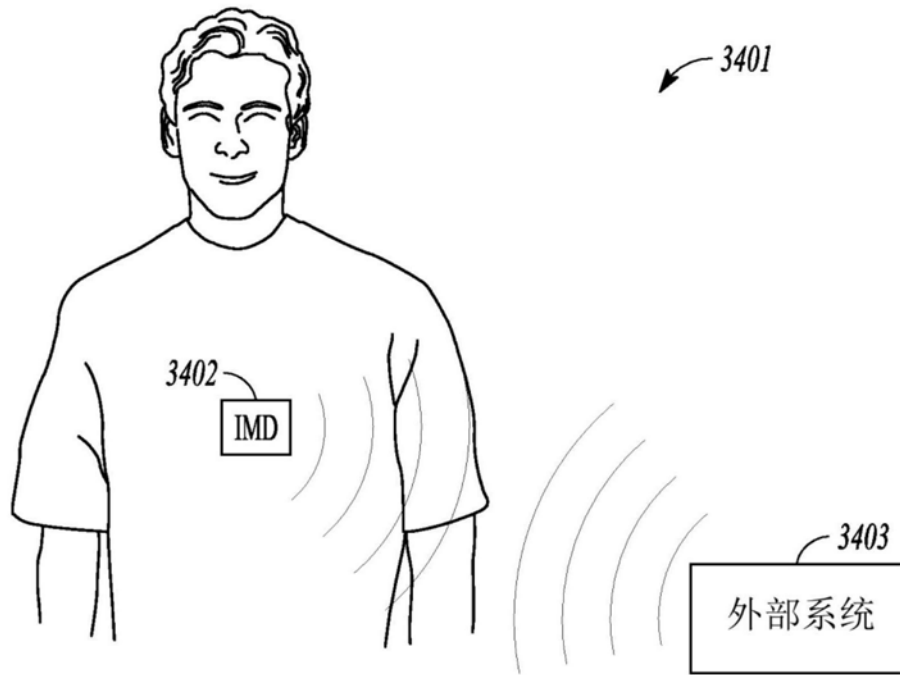


图34

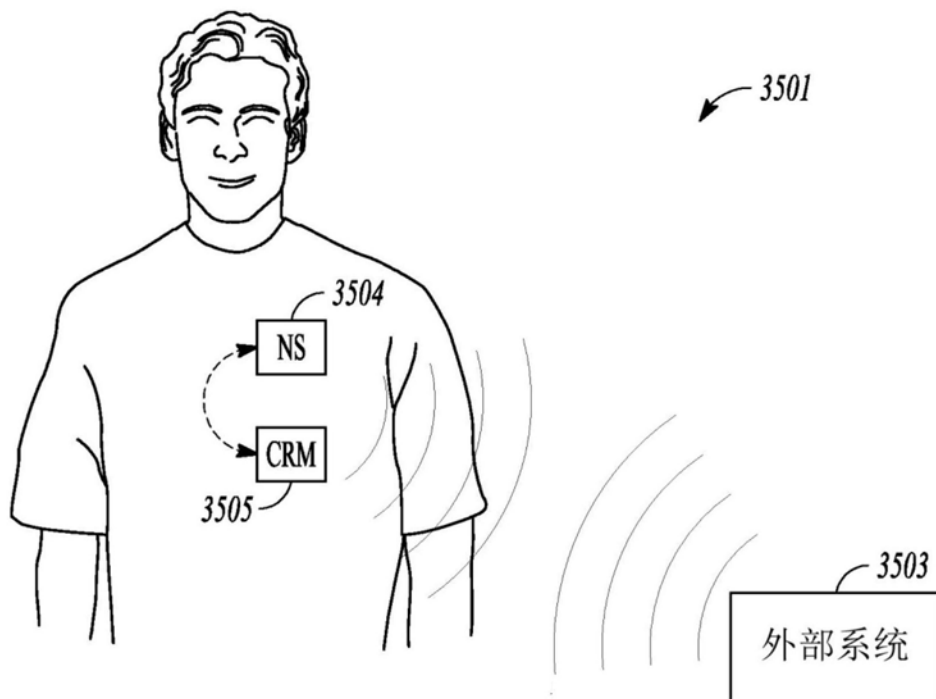


图35

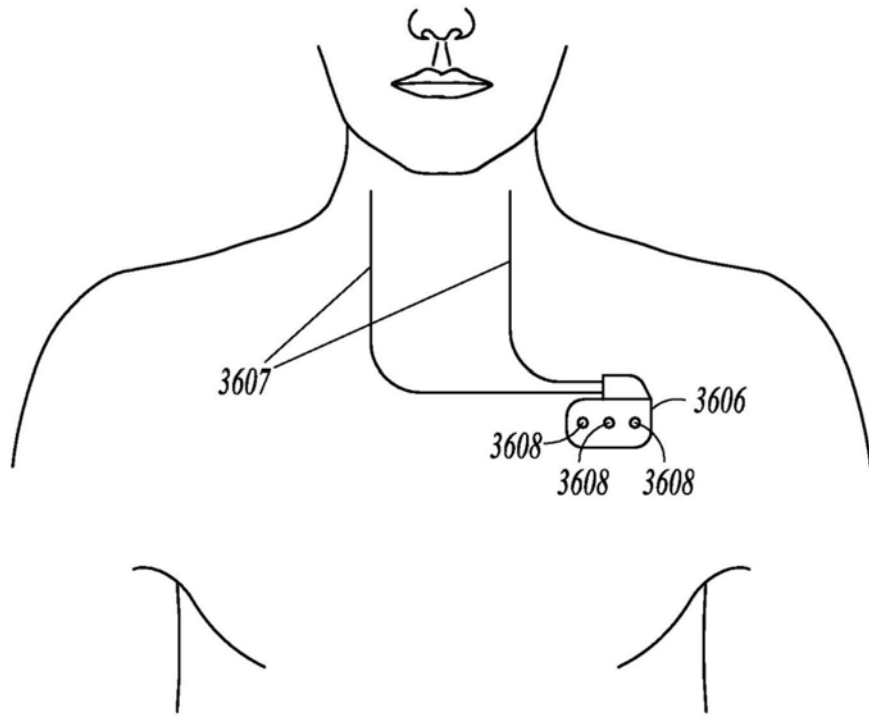


图36

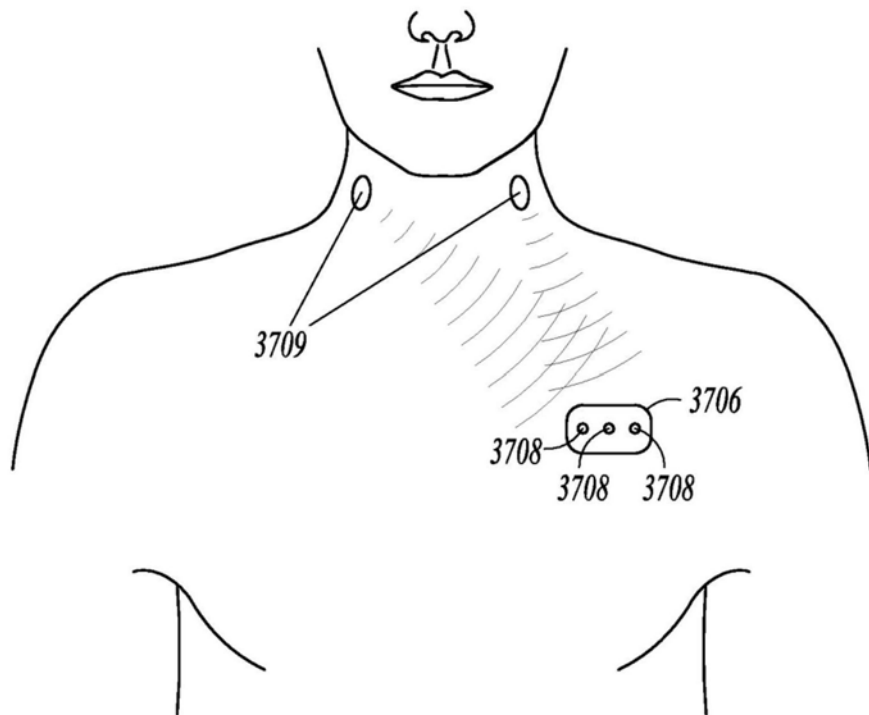


图37

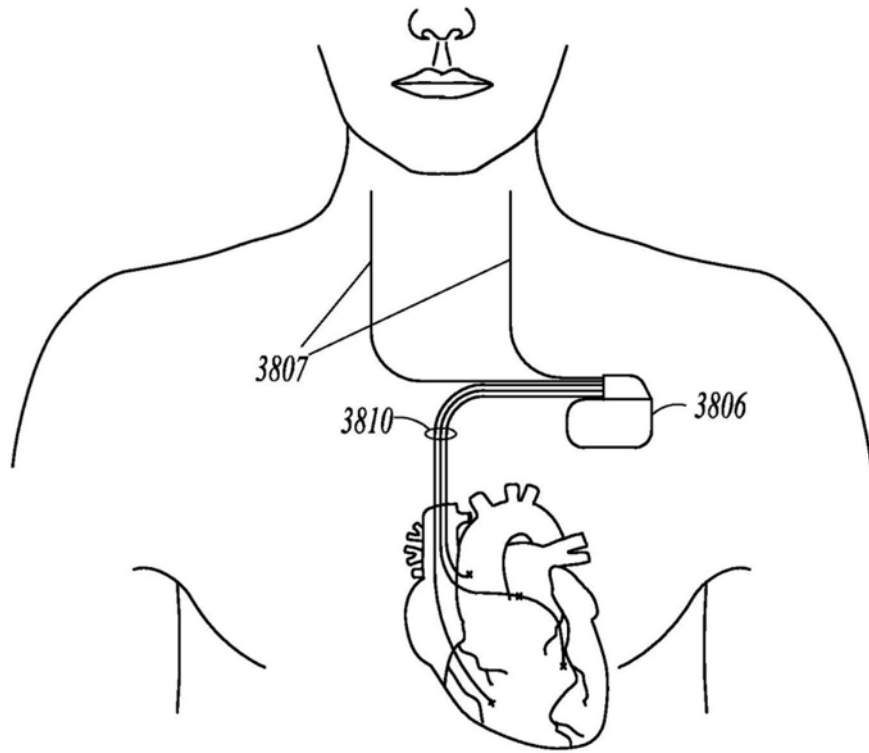


图38

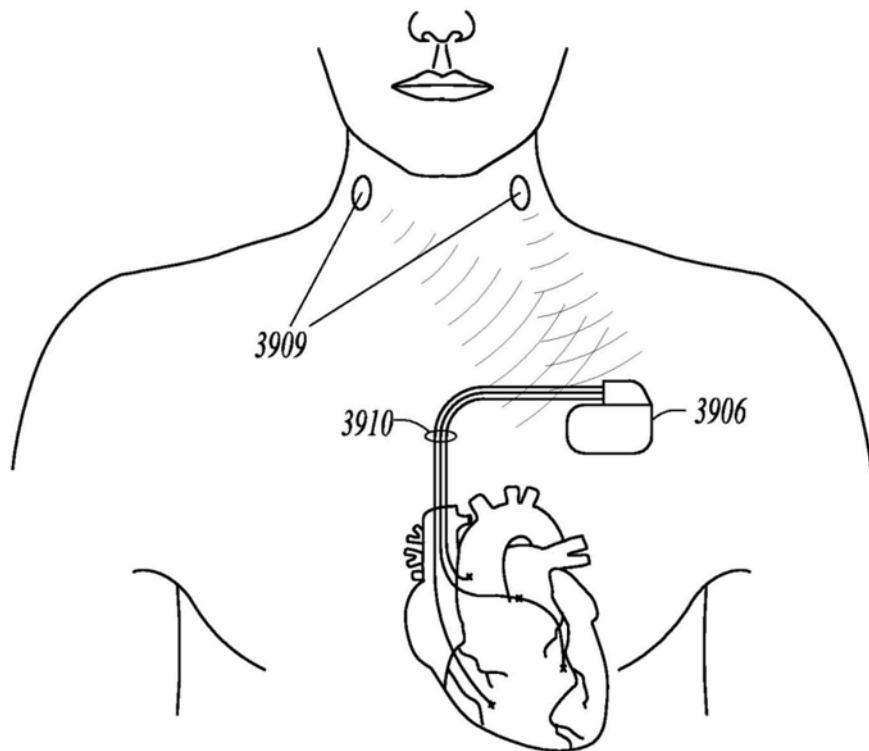


图39

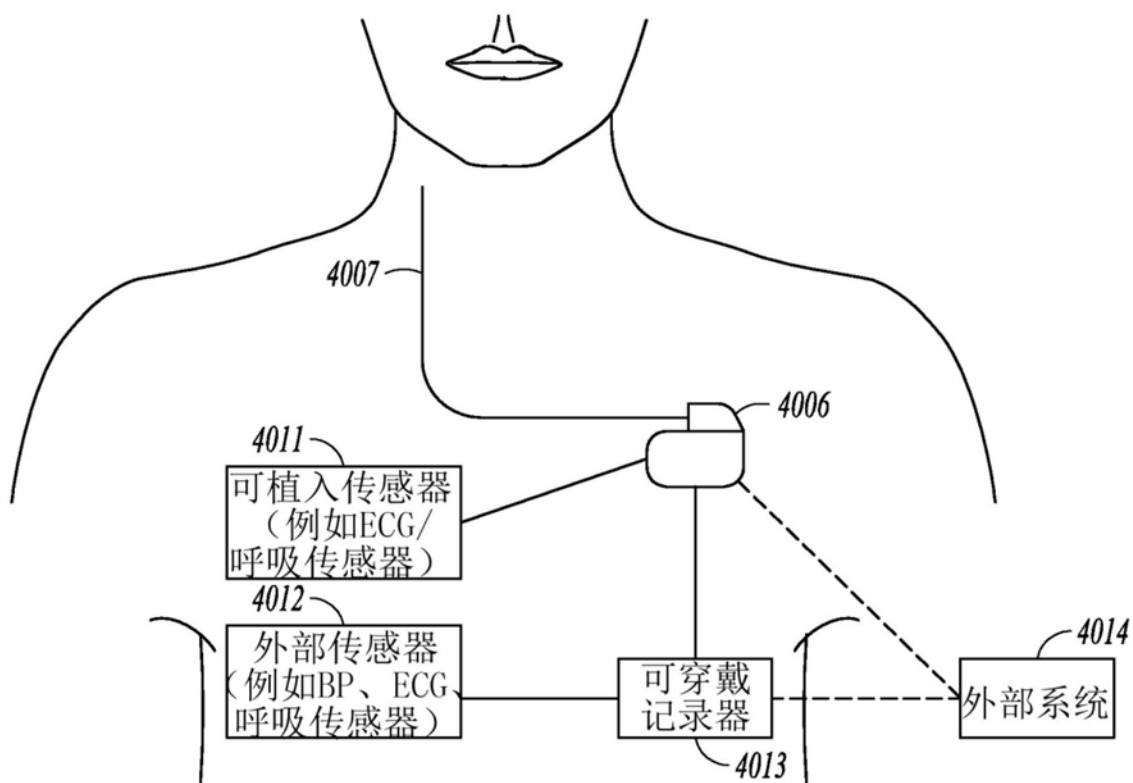


图40

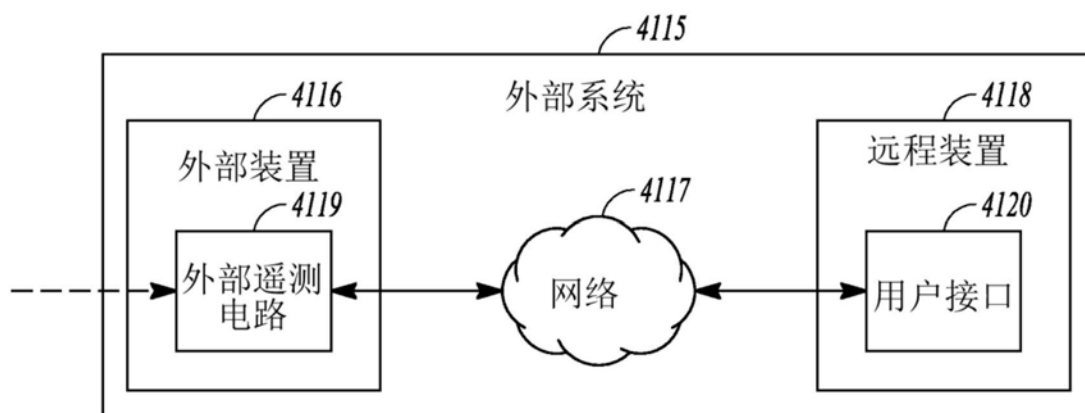


图41

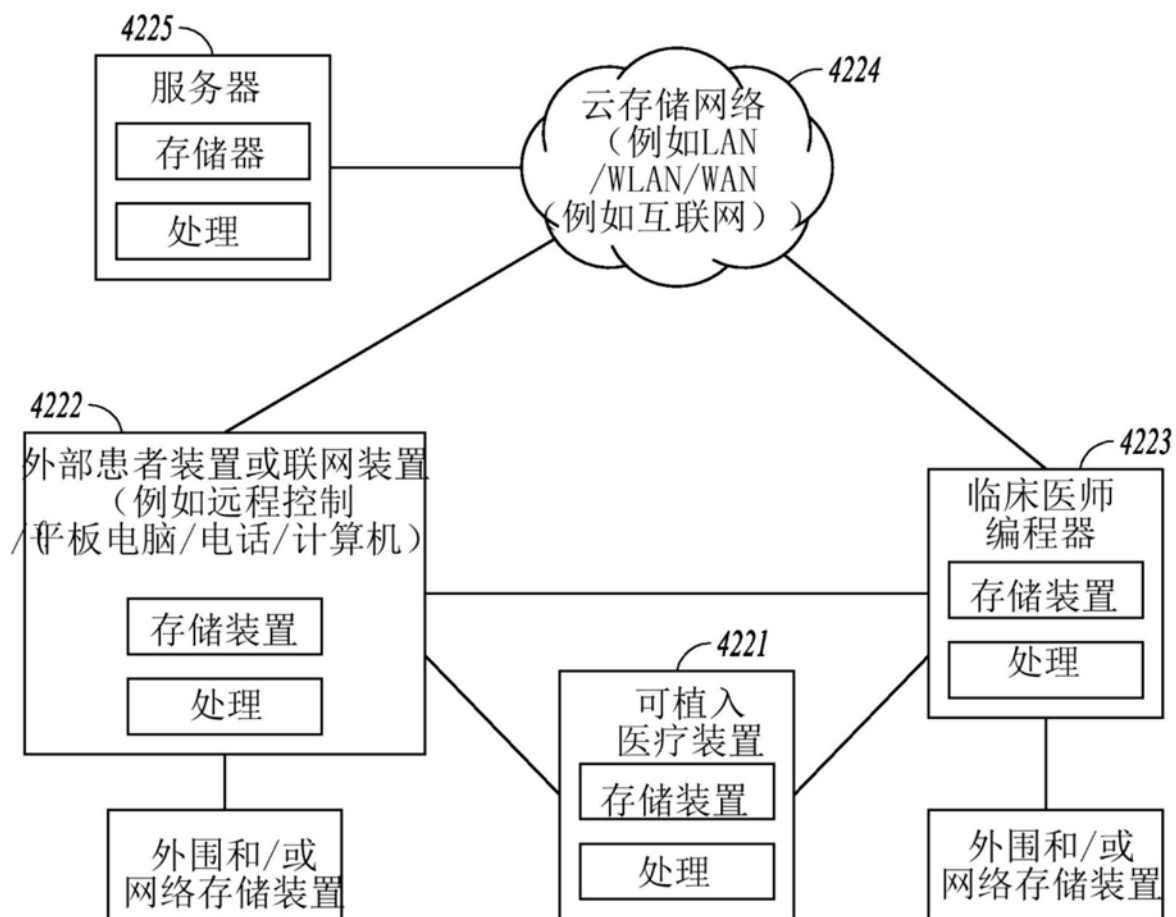


图42