

1. 一种用于颈动脉窦选择性刺激的系统,其包括:
用于在颈动脉窦区域中的组织上放置的至少一个电极;
刺激器,所述刺激器被配置为使用所述至少一个电极递送神经刺激到颈动脉窦区域中的压力感受器区域或神经支配压力感受器区域的至少一个神经以引发压力反射响应,以及递送阻滞刺激到颈动脉窦区域中的颈动脉体或神经支配颈动脉体的至少一个神经以抑制化学感受器响应,所述刺激器被配置为同时递送神经刺激和阻滞刺激。
2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述刺激器被配置为使用刺激向量递送阻滞刺激和使用刺激向量递送神经刺激。
3. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述至少一个电极包括用于放置在颈动脉体上或附近的电极,以及刺激器被配置为使用所述电极递送阻滞刺激和递送神经刺激。
4. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述至少一个电极包括用于在颈动脉窦区域中的组织上放置的第一电极和第二电极,以及刺激器被配置为使用第一电极递送神经刺激到颈动脉窦区域中的压力感受器区域或神经支配压力感受器区域的神经以引发压力反射响应,以及被配置为使用第二电极递送阻滞刺激到颈动脉窦区域中的颈动脉体或神经支配颈动脉体的神经以抑制化学感受器响应,所述刺激器被配置为同时递送神经刺激和阻滞刺激。
5. 根据权利要求1-4中的任一项所述的系统,其中,所述阻滞刺激包括突触接头耗尽阻滞刺激,所述耗尽阻滞刺激包括耗尽脉冲频率在100Hz至1kHz范围内的一系列脉冲。
6. 根据权利要求5所述的系统,其还包括被配置成调节耗尽阻滞刺激的频率以区分一种神经递质的耗尽和另一种神经递质的耗尽的滴定控制模块。
7. 根据权利要求1-4中的任一项所述的系统,其中,所述阻滞刺激包括kHz高频神经阻滞刺激以防止动作电位在轴突中传播,所述kHz高频神经阻滞刺激包括频率超过1kHz的一系列脉冲。
8. 根据权利要求1-4中的任一项所述的系统,其中,所述神经刺激包括频率在0.25Hz至50Hz之间的一系列脉冲。
9. 根据权利要求1-4中的任一项所述的系统,其还包括可操作地连接到控制器的至少一种生理响应传感器,其中,所述控制器被配置成控制所述刺激器以对颈动脉窦区域内的测试区域施加测试刺激,并使用所述至少一种生理响应传感器监测对刺激的生理响应以确定所述测试区域是否是颈动脉体或神经支配颈动脉体的神经,或者是否是压力感受器区域或神经支配压力感受器区域的神经。
10. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述至少一种生理响应传感器包括配置成感测呼吸参数的传感器,并且所述控制器被配置为使用所感测的呼吸参数确定所述测试区域是否是颈动脉体。
11. 根据权利要求10所述的系统,其中,被配置成感测所述呼吸参数的传感器包括经胸阻抗传感器。
12. 根据权利要求9所述的系统,其中,对所述测试区域的测试刺激包括对颈动脉体的阻滞刺激。
13. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述至少一种生理响应传感器包括被配置成感测血压的传感器或被配置成感测心率的传感器,并且所述控制器被配置成使用所感测的血压或所感测的心率确定所述测试区域是否是压力感受器区域或颈动脉窦神经。

14. 根据权利要求13所述的系统,其中,所述至少一种生理响应传感器包括加速计,并且所述系统被配置为使用所述加速计从通过颈动脉的血流检测心率。

15. 根据权利要求14所述的系统,其中所述系统被配置为使用所述加速计感测呼吸。

16. 根据权利要求9所述的系统,其还包括被配置用于在颈动脉窦区域处植入的贴片,所述贴片为电极提供基板。

17. 根据权利要求9所述的系统,其还包括开关,所述开关在所述控制器的控制下,以连接刺激器到:

用于神经阻滞刺激的电极的神经阻滞选择;或

用于神经刺激的电极的神经刺激选择。

18. 根据权利要求17所述的系统,其中:

刺激器包括被配置为递送阻滞刺激的神经阻滞刺激器和被配置成递送神经刺激的神经刺激器;并且

所述开关在控制器的控制下以连接电极的神经阻滞选择到神经阻滞刺激器,和连接电极的神经刺激选择到神经刺激器。

19. 根据权利要求9所述的系统,其中:

所述控制器包括被配置用于调节神经刺激的至少一个参数或阻滞刺激的至少一个参数以捕获所期望的轴突的滴定控制模块。

用于颈动脉窦中的神经纤维的选择性刺激的系统和方法

[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61/928,707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 Delivering Pulmonary Therapy”,序列号61/928714,于2014年1月17日提交;“Depletion Block to Block Nerve Communication,”,序列号61/928725,于2014年1月17日提交;和“Selective Nerve Stimulation Using Presynaptic Terminal Depletion Block”,序列号61/928732,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,涉及用于选择性阻滞或刺激神经支配颈动脉窦区域的神经纤维的系统和方法。

背景技术

[0006] 对神经组织施加的治疗可以包括,但不限于,电刺激以增强神经活动,电刺激以减少或阻滞神经活动,以及神经通路的消融。例如,自主神经调节治疗(AMT)包括用于呼吸问题的治疗如睡眠障碍性呼吸、用于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)和调节胆碱能抗炎路径。治疗癫痫症、抑郁症、疼痛、偏头痛、进食障碍、肥胖和运动障碍的治疗可以包括迷走神经的刺激。

[0007] 已经提出通过电刺激压力感受器区域以诱导压力反射响应来降低血压。压力感受器在调节血压中起重要作用,并且位于整个身体中,但主要是在主动脉弓以及左和右颈内动脉的颈动脉窦中。通过负反馈压力反射系统,中枢神经系统能调节血压以保持血压在一个相对稳定的水平。例如,引起拉伸的动脉压触发压力反射以发送神经冲动到大脑,其通过控制心脏的泵送活动和血管扩张以降低血压来响应。颈动脉体是位于颈动脉分叉处附近的一小簇细胞。颈动脉体包括化学感受器,其检测血液成分变化,诸如氧气和二氧化碳的分压的变化。自1940年代以来,为了治疗呼吸障碍,已去除、消融或以其他方式破坏颈动脉体。最近,已经提出将颈动脉体的去除或消融作为用于治疗自主神经失调症,如高血压和心脏衰竭的疗法。

[0008] 因此,颈动脉窦区包含压力感受器和化学感受器。压力感受器和化学感受器的激发具有相反的效果,因为压力感受器引起交感紧张的下调,而化学感受器激发引起交感紧张的上调。所需的是选择性地阻滞或刺激神经支配颈动脉窦区域的神经纤维的方式,如策略性地激发压力感受器神经,而同时阻滞化学感受器神经的方式。

发明内容

[0009] 本发明的主题可以用于刺激所需的神经通路,并可以用于对不期望刺激的神经通路提供耗尽阻滞。

[0010] 系统的一个实例可以包括用于在颈动脉窦区域中的组织上放置的至少一个电极和刺激器。刺激器可被配置为使用所述至少一个电极递送神经刺激到颈动脉窦区域中的压力感受器区域或神经支配压力感受器区域的至少一个神经以引发压力反射响应,以及递送阻滞刺激到颈动脉窦区域中的颈动脉体或神经支配颈动脉体的至少一个神经以抑制化学感受器响应,所述刺激器被配置为同时递送神经刺激和阻滞刺激。

[0011] 方法的一个实例可以包括递送神经刺激到颈动脉窦区域中的压力感受器区域或神经支配压力感受器区域的至少一个神经以引起压力反射响应,以及递送阻滞刺激到颈动脉窦区域中的颈动脉体或神经支配颈动脉体的至少一个神经以抑制化学反射响应。

[0012] 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对待本发明的主题。在详细描述和所附的权利要求中可见关于本发明的主题的进一步细节。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

[0013] 通过举例在附图的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的主题的穷举或排他性实施方案。

[0014] 图1通过示例而非限制的方式示出颈动脉窦区域中的一些神经组织。

[0015] 图2示出在神经和另一膜之间的突触处的神经活动。

[0016] 图3示出用于观察突触前末梢耗尽阻滞的实验装置。

[0017] 图4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。

[0018] 图5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。

[0019] 图6A和6B示出神经肌肉接头对不同刺激频率的响应。

[0020] 图7通过示例而非限制的方式示出放置在颈动脉窦区域上的电极贴片(patch)的实施方案。

[0021] 图8A和8B通过示例而非限制的方式示出颈动脉窦贴片的实施例。

[0022] 图9示出用于递送治疗的过程实施方案的一个实例。

[0023] 图10示出了用于在递送治疗之前测试神经靶标的过程实施方案的一个实例。

[0024] 图11示出用于在测试之前识别候选神经区域和在递送治疗之前识别颈动脉区域和/或压力感受器区域的过程实施方案的一个实例。

[0025] 图12类似于图10示出了用于在递送治疗之前测试神经靶标的过程实施方案的一个实例。

[0026] 图13A-13B示出了用于在递送治疗之前测试神经靶标的过程实施方案的一个实

例。

[0027] 图14通过示例而非限制的方式示出系统的实施方案。

[0028] 图15通过示例而非限制的方式示出可植入的神经刺激器和外部系统如神经刺激系统分析器的实施方案。

[0029] 图16通过示例而非限制的方式示出用于映射压力反射区的系统实施方案,其使用外部系统与可植入的设备通信以控制识别颈动脉体和/或压力感受器区域的过程。

[0030] 详细描述

[0031] 本发明的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的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的主题。在不偏离本发明的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。

[0032] 颈动脉窦区域由来自自主神经系统(ANS)的神经支配,其调节“不随意”器官。不随意器官的实例包括呼吸和消化器官,并且还包括血管和心脏。ANS可以不随意、反射性方式发挥作用来例如调节腺体,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。当交感神经系统受到刺激时心率和力增加,而当交感神经系统受到抑制和副交感神经系统受到刺激时心率和力减小。刺激交感神经和副交感神经系统可以具有除了心率和血压之外的影响。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。

[0033] 压力感受区域或场能够感觉压力的变化,如血压的变化。在本文中压力感受器区域称作压力感受器。压力感受器对壁的拉伸敏感,所述壁的拉伸由来自内部的血压上升导致,并用作趋于降低压力的中央反射机制的受体。压力反射是由压力感受器的刺激引发的反射。压力反射充当负反馈系统,并且涉及由压力感受器的刺激引发的反射机制。增大的压力拉伸血管,这反过来又激活血管壁中的压力感受器。压力感受器的激活通过动脉壁的内压和拉伸自然地发生,其激发导致交感神经活动(SNA)的压力反射抑制和全身动脉压降低的副交感神经系统。压力感受器活动的增加导致SNA的减少,其通过降低外周血管阻力来降低血压。中枢介导的反射通路调节心率,收缩性和兴奋性。刺激压力反射通路和/或压力感受器通过降低外周血管阻力和心肌收缩力来抑制交感神经活动,刺激副交感神经系统和降低全身动脉压。如本文中所使用的,电刺激压力感受器包括刺激含有特定神经末梢的局部脉管系统,包括神经支配压力感受器的神经末梢的神经组织。压力感受器附近的这种神经组织的刺激引起神经信号被发送到中枢神经系统并诱导压力反射响应。颈动脉窦区域还包含独特的颈动脉体,所述颈动脉体包括检测血液中的氧气和二氧化碳的水平的变化的

化学感受器。压力感受器和化学感受器的激发具有相反的效果。然而,压力感受器刺激引起交感紧张的下调,化学感受器刺激引起交感紧张的上调。如本文中所使用的,电刺激化学感受器包括刺激包括神经支配化学感受器的神经末梢的神经组织。刺激可以是神经刺激以引起响应或阻滞刺激以抑制响应。

[0034] 压力反射刺激已被提出用于各种治疗,包括高血压治疗和心脏衰竭治疗。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,心脏更努力地更高的血压下工作以保持流动,这可以导致心脏衰竭。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90mmHg。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。心脏衰竭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,心脏衰竭本身可以呈现为充血性心脏衰竭(CHF)。心脏衰竭可以是由于多种病因,如缺血性心脏疾病。也已经提出其他疗法,如治疗心律失常的疗法。

[0035] 图1通过示例而非限制的方式示出颈动脉窦区域中的一些神经组织。示出的生理结构显示颈动脉分叉,其示出颈总动脉100成为外颈动脉101,和内颈动脉102。颈动脉窦103是包括许多压力感受器的分叉处的扩张区域。压力感受器分布可能因人而异。然而,压力感受器似乎在从颈总动脉分出内颈动脉和外颈动脉的分叉处附近高度集中。因此,一些实施方案提供了这样一种取向,即刺激具有高浓度的压力感受器的组织区域。颈动脉体104位于分叉附近并且包括化学感受器簇。图1还示出了神经支配该区域的神经,其包括分支成颈动脉窦神经106的舌咽神经105。如上所述,压力感受器对血压的变化敏感。颈动脉体中的化学感受器对血液气体浓度,主要是 O_2 分压的降低敏感。压力感受器和化学感受器递送信息到中枢神经系统。引发压力感受器的神经通路中的神经交通可具有副交感神经影响,在这种情况下它们的刺激模拟较高血压的传感,从而导致中枢神经系统降低心率和血压;而引发化学感受器的神经通路中的神经交通可具有交感神经的影响,在这种情况下它们的刺激模拟 O_2 的减少,从而导致中枢神经系统提高心率和血压。压力反射刺激治疗可靶向具有高浓度的压力感受器的神经组织,同时避免具有颈动脉体中的化学感受器的神经组织,以及化学反射阻滞刺激可以靶向具有高浓度的颈动脉窦中的化学感受器的神经组织,同时避免具有压力感受器的神经组织。

[0036] 举例来说,一些实施方案可使用突触接头耗尽阻滞提供化学反射阻滞刺激,并且一些实施方案可以使用kHz高频神经阻滞提供化学反射阻滞刺激。该kHz高频神经阻滞(例如20kHz)阻止所捕获的轴突中的动作电位,从而阻止动作电位通过轴突传播。相反,突触接头耗尽阻滞允许动作电位通过轴突传播但防止突触前末梢跨突触间隙与突触后膜通信。

[0037] 突触接头耗尽阻滞的简要讨论如下。迷走神经,凭借其复杂性和对许多不同器官的神经支配,用作例子来讨论耗尽阻滞。耗尽阻滞可以在其他神经中实施,包括神经支配颈动脉窦中的组织的神经(例如,神经支配颈动脉体的神经),以及包括传出和传入神经。

[0038] 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递送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。

[0039] 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。举例来说,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。

[0040] 表格1

[0041] 迷走神经纤维

[0042]

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

[0043]

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	

[0044] 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。

[0045] 图2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207电传播直到它到达可以被称为突触前末梢208的神经末梢。突触前末梢与靶细胞的突触后膜209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210。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208具有大量的含有神经递质化学物质211的突触囊泡210。传播到突触前末梢208的动作电位驱动突触前末梢中的化学反应, 其从末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212。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209 (另一神经元细胞) 或肌肉细胞 (神经肌肉接头) 的受体213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214, 其从突触前末梢释放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215, 其用神经递质的突触囊泡补充突触前末梢。

[0046] 本发明人已观察到, 跨突触间隙212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。

[0047] 图3示出用于观察突触前末梢耗尽阻滞的实验装置316。虽然将该实验设定为观察颈迷走神经的耗尽阻滞, 但是导致阻滞的基本原理也适用于其它神经, 包括传出神经以及传入神经。因而, 耗尽阻滞可以适用于神经支配颈动脉体的神经。颈迷走神经317支化为胸廓分支318和喉返神经319。所示的实验装置用于使用双极配置中的电流源320和螺旋电极321刺激颈迷走神经317, 使用神经电图 (ENG) 监测器322监测颈迷走神经317分支为喉返神经分支319和胸廓分支318之前的神经活动, 并使用肌电图 (EMG) 监测器324监测喉肌323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。

[0048] 图4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。也可以在频移后观察到发作期(onset period),在这种情况下肌肉似乎强烈收缩很短的时间,然后放松。表2示出了肌肉停止收缩所需的时间。

[0049] 图5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。

[0050] 表2示出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。在低至1kHz但更通常在5-10kHz之间的频率下,已经观察到神经传导阻滞,其中刺激阻止动作电位沿着神经传播。

[0051] 表2

[0052]

		达到 90%阻滞的时间 (sec)		未阻滞 EMG 的百分比(%)	
	频率 (Hz)	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

[0053] 随机研究;n=8 (100Hz:n=5),数据来自2*N=1

[0054] 图6A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。

[0055] 应该注意的是,图6A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6B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6B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6B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。

[0056] 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)可以由于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。

[0057] 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。

[0058] 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。

[0059] 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。

[0060] 不同的神经递质可具有不同的用于耗尽的频率阈值。举例来说,用于耗尽第一神经递质的阈值频率可以是在100Hz至1kHz的范围内的第一频率,且用于耗尽第二神经递质的阈值频率可以是高于第一频率,在100Hz至1kHz的范围内的第二频率。因此,各种实施方案可使用频率区分不同类型的轴突。例如,如果刺激的频率设定在第一频率阈值和第二频率阈值之间,则刺激将通过耗尽第一神经递质导致第一类型的轴突的耗尽阻滞,但不会导致第二类型轴突的耗尽阻滞,因为第二神经递质不被刺激耗尽。这可用于区分颈动脉体中的不同类型的神经靶标。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。

[0061] 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5Hz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)。约100Hz至约1kHz的范围包括100Hz至1kHz的范围,以及有效地接近该范围以提供耗尽阻滞的频率。甚至kHz范围内的更高的频率,如也可用于阻滞动作电位的传播,也可以被称为kHz高频。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,其只超过刺激阈值,因此只招募具有较低的刺激阈值的较大纤维,同时留下较小的纤维仍然可被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。

[0062] 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。

[0063] 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基于预期阻滞的纤维的饱和阈值确定。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。

[0064] 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)。具体程序将取决于被刺激的特定神经靶标。例如,如果靶向压力感受器区域或神经支配压力感受器区域的神经,则

可通过观察血压和心率波动来确定患者的选择性纤维刺激治疗概况 (profile)。如果靶向颈动脉体或神经支配颈动脉体的神经, 则可通过观察呼吸的波动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。

[0065] 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。

[0066] 图7通过示例而非限制的方式示出放置在颈动脉窦区域上的电极贴片 (patch) 的实施方案。贴片725可以充当电极的基板。电极可以附接到贴片或用贴片形成。贴片725可以被附接到刺激器。可以设计贴片725的形状, 以减少外科手术的侵入性, 同时仍然覆盖颈动脉窦区域中的神经靶标。贴片725可以具有突起部, 其可被称为指状物。贴片725可以被配置为铺设在颈动脉窦上, 伴随着指状物被设计成沿颈总动脉、内颈动脉和外颈动脉延伸。颈总动脉 (CCA) 指状物沿颈总动脉延伸, 内颈动脉 (ICA) 指状物沿内颈动脉延伸, 以及外颈动脉 (ECA) 指状物沿外颈动脉延伸。从CCA边缘到ECA边缘的贴片的长度可以在约2cm至约4cm的范围内, 并且贴片的ICA指状物的长度可以在约0.5cm至约2cm的范围内。ECA指状物的宽度可以是约0.5cm至约1cm, ICA指状物的宽度可以是约0.5cm至约1.5cm。在一些实施方案中, 电极之间的距离可以在约0.5至2mm边缘到边缘的范围内。

[0067] 其他基板可以用于在颈动脉窦区域上放置电极模式。例如, 贴片可以包括在硅鞘上的电极。电极的模式可以是具有电极的行和列的简单的电极阵列。

[0068] 该系统可以被设计成电连接以选择 (多个) 电极。该系统可以包括在控制器的控制下的开关, 和/或可以包括在电极的载体 (例如贴片) 上或附近的多路复用器。举例来说, 电极配置可以是一些触点用于刺激而其他触点用于阻滞的矩阵 (例如, 5×5 的电极触点)。可以控制阻滞电极/信号, 以控制由刺激导致的动作电位是否递送到各个终末器官。一些实施方案可以使用多路复用器以控制每个类型的STIM去往何处。一些实施方案可以以200Hz (耗尽) 以及~1kHz (组合) 以及全KHFAC神经阻滞来阻滞和刺激。在这种刺激下的该阻滞可以由直径或来源或到电极的位置而受限于特定的纤维。

[0069] 一些实施例可植入电极贴片, 并且一些实施例可以使用可被放置在颈动脉窦区域上的皮肤上的外部电极贴片。外部刺激系统和外部贴片可用于筛选潜在患者, 以确定植入

的设备的适用性。具有多个电极的植入贴片可以允许临床医生和/或患者调整用于刺激和阻滞的位置和区域。例如,如果患者改变位置(例如,在贴片上躺下),则激活阈值和选择性可能改变。

[0070] 图8A通过示例而非限制的方式示出具有电极模式区域826的颈动脉窦贴片825的一个实例。电极模式区域826可以包括以阵列或其它模式配置的用于放置在在颈动脉窦区中的神经靶标上的多个电极。建模信息表明直接位于阴极下面的组织获取最大量的能量。因此,可能理想的是将刺激的阴极放置在神经组织热点附近。于2013年6月18日提交并且题为“System and Method for Mapping Baroreceptors”的美国临时专利申请61/836431涉及映射压力感受器区域和放置阴极在压力感受器热点上。通过引用将美国临时专利申请61/836431整体并入本文。阳极的位置似乎不那么重要,并且对于刺激配置可以远离测量阴极放置。因此,映射区域中的电极可以被配置成测量阴极并且(多个)阳极可以在ECA指状物上。

[0071] 由于外科医生能够在手术期间靠视觉识别颈动脉体,一些实施方案可以具有在贴片中的(多个)阻滞电极,如在区域827。在颈动脉窦区域中放置贴片期间,外科医生可以将含有(多个)阻滞电极的该区域827放置在颈动脉体上或附近。(多个)阻滞电极可用于递送阻滞刺激以抑制化学反射。围绕区域827的贴片上的(多个)电极然后可用于递送压力反射刺激。一些实施方案可搜寻颈动脉体区域和/或搜寻压力感受器区域。可以对颈动脉窦区域内的测试区施加测试刺激(例如,kHz阻滞刺激,耗尽阻滞刺激器或神经刺激),以及可以监测(多个)生理参数以确定测试区域是否是颈动脉体或神经支配颈动脉体的神经,或者是否是压力感受器区域或神经支配压力感受器区域的神经。例如,可以使用不同的电极组合施加阻滞刺激直到观察到所期望的生理响应,并且可以使用不同的电极组合施加压力反射刺激直到观察到所期望的生理响应。一些实施方案可感测经胸阻抗来感测呼吸参数,所述呼吸参数指示对阻滞刺激的化学感受器效果。一些实施方案可感测心率,其指示对神经刺激的压力反射效果。例如,可将加速计附接到颈动脉窦区域中植入的刺激引线。该加速计可以用于例如感测沿颈动脉向上传播的脉搏或心音。此外,该加速计可以用于感测呼吸声音和/或气流且可以指示呼吸率。这个搜寻可以从放置在颈动脉体上或附近的区域827附近的(多个)电极开始。除了使用贴片上的一些电极对颈动脉体提供阻滞刺激和使用贴片上的其他电极提供神经刺激,一些实施方案可以使用贴片上的另外的其它电极作为生理传感器。

[0072] 图8B通过示例而非限制的方式示出具有电极区域829的颈动脉窦贴片828的一个例子。电极区域829可以包括用于在颈动脉窦区域中的组织上放置的至少一个电极。刺激器可以使用所述至少一个电极,以对压力感受器区或神经支配颈动脉窦区中的压力感受器区域的神经递送神经刺激以引发压力反射响应,以及以对颈动脉体或神经支配颈动脉窦区域中的颈动脉体的神经递送阻滞刺激以抑制化学感受器响应,刺激器被配置为同时递送神经刺激和阻滞刺激。刺激器可以使用刺激向量以递送阻滞刺激和使用相同的刺激向量递送神经刺激。例如,电极区域829可以包括用于递送单极刺激的单个电极。刺激器的壳体上的电极可以完成电流通路。由单个电极和壳体上的电极提供刺激向量。阻滞刺激的振幅可以低于神经刺激的振幅。因此,如果电极区域829被放置在颈动脉体上或附近,则阻滞刺激可以用于捕获颈动脉体区域中的神经组织。可使用具有第一电流振幅的刺激向量递送神经刺激以捕获区域830中的神经组织,或者可以以第二较高的电流振幅递送以捕获区域831中的神

经组织。区域831和832中的神经组织可以包括这样的组织,其包括压力感受器区域或神经支配压力感受器区域的神经。例如,SAHF可以用于提供区域829下的耗尽阻滞,以及HALF可用于提供区域830或831下的神经刺激。刺激器可使用贴片上的两个电极递送双极刺激,所述双极刺激提供有效地捕获区域829下的神经组织的刺激向量。由双极刺激提供的刺激向量可以用于捕获区域829下的神经组织并递送耗尽阻滞,而且由双极刺激提供的相同刺激向量可以用于捕获区域830或831下的神经组织。

[0073] 图9示出用于递送治疗的过程实施方案的一个实例。该治疗可以开始于928,并且可以在929对颈动脉体区递送神经阻滞以抑制化学反射。这种神经阻滞可以是突触前接头神经阻滞,具有如上所述的在100Hz和1kHz之间的刺激频率,或者可以是kHz高频神经阻滞,具有超过1kHz,例如20kHz的刺激频率。耗尽阻滞的一个好处是其具有低得多的频率,因此比kHz高频神经阻滞更节能。一些实施方案还可以对(多个)压力感受器区域递送神经刺激以刺激压力反射930。这种刺激可以是在0.25Hz至50Hz的范围内,如在例如20Hz。阻滞刺激和神经刺激可一起同时地递送,或者可以间歇地并在彼此不同的时间递送。阻滞刺激和神经刺激可以被编程为独立地发挥作用而不彼此协调,或可以被编程为以彼此协调的方式实施。

[0074] 一些实施方案可以在递送阻滞刺激以抑制化学反射之前执行测试以识别颈动脉体区域,以及一些实施方案可以在递送神经刺激以引发压力反射之前执行测试以识别压力感受器区域。图10示出了用于在递送治疗之前测试神经靶标的过程实施方案的一个例子。因此,例如,一些实施方案在1031对颈动脉体递送刺激,并观察期望的生理响应。如果所施加的测试刺激引起化学反射,则预期的生理响应预计将与交感神经活动的增加相一致。如果所施加的测试刺激阻滞化学反射,则预期的生理响应预计将与交感神经活动的降低相一致,诸如可以通过呼吸模式反映。如果未观察到预期的响应,则可移动(多个)电极或可选择不同的(多个)电极用于测试。一些实施方案可以在1031对压力感受器区域递送刺激并观察期望的生理响应。如果所施加的测试刺激引起压力反射,则所预期的生理响应预计将与副交感神经活动的增加相一致。如果所施加的测试刺激阻滞压力反射,则所预期的生理响应预计将与副交感活动的降低相一致。如果未观察到预期的响应,则可移动(多个)电极或可选择不同的(多个)电极用于测试。在执行测试以识别区域之后,可将神经阻滞递送到CB区域1029和/或可将神经刺激递送到压力感受器区域1030。

[0075] 一些实施方案可测试神经区域以识别用于刺激的候选神经区域,然后测试这些识别的候选神经区域以区分颈动脉体和压力感受器区域。例如,一些实施方案可以测试组织的电特性(例如阻抗)以从该区域中的其它组织区分神经组织。于2013年12月19日提交并且题为“System and Method for Locating Neural Tissue”的美国临时申请61/918269描述了定位神经组织,并在此通过引用以其整体并入。图11示出用于在测试之前识别候选神经区域1132和在递送治疗1129和/或1130之前识别颈动脉区和/或压力感受器区域1131的过程实施方案的一个例子。

[0076] 图12类似于图10示出了用于在递送治疗之前测试神经靶标的过程实施方案的一个实例。在图12中,用于颈动脉体区和(多个)压力感受器区域的测试1231包括用于使用阻滞刺激搜寻颈动脉体1233和用于使用神经刺激搜寻(多个)压力感受器区域1234的算法。例如,所述算法通过贴片上的测量电极组合进阶,以确定当施加阻滞刺激时哪些电极组合有

效地抑制化学反射(相当于颈动脉体)和当施加神经刺激时哪些电极组合有效地引发压力反射(相当于(多个)压力感受器区域)。在1235,可以监测对阻滞刺激的生理响应,以确定是否已经使用特定的电极组合发现颈动脉体。在1236,可以监测对神经刺激的生理响应,以确定是否已经使用特定的电极组合发现压力感受器区域。可以在不同的时间实施对颈动脉体的搜寻或者也可以与搜寻压力感受器区域同时地实施对颈动脉体的搜寻。阻滞刺激区域的强度和神经刺激区域的强度可以通过控制所施加的刺激电流进行控制,例如,使得仅捕获最靠近(多个)有源电极的神经组织。可将神经阻滞递送到所识别的颈动脉体1229和/或可将神经刺激递送到所识别的压力感受器区域1228。

[0077] 图13A-13B示出了用于在递送治疗之前测试神经靶标的过程实施方案的一个实例。本实施例执行更智能的搜寻,因为其假设医生可以将贴片的目标区域放置在颈动脉体上,因为医生可凭视觉识别颈动脉体。方法首先搜寻贴片1325上的预期的颈动脉体区域1337内的颈动脉体区域1331,然后基于对刺激1335的响应识别颈动脉体(例如,阻滞刺激减少化学反射或神经刺激增加化学反射)。如果在贴片的预期颈动脉体区域内未发现,则可以扩展对颈动脉体的搜寻。一旦确定位置,然后该算法可以继续围绕所识别的颈动脉区域搜寻压力感受器区域1334,以基于对刺激的响应确定(多个)压力感受器区域(例如,神经刺激引起压力反射或阻滞刺激减少压力反射)1336。

[0078] 一种方法可包括对颈动脉体和/或对压力感受器区域或颈动脉窦神经同时施加电阻滞和激励电流。生理检测器可用于感测呼吸模式的参数。可以调节电阻滞刺激直到呼吸模式减慢。生理检测器可用于感测指示血压的参数。可以调节电神经刺激直到血压降低。这种方法可以编程时间重复。

[0079] 不同的神经递质可具有不同的用于耗尽的频率阈值。这可用于区分颈动脉体中的不同类型的神经靶标。可以将耗尽刺激设定在用于耗尽神经支配压力感受器区域的轴突中的神经递质的频率阈值和用于耗尽神经支配颈动脉窦区域的轴突中的神经递质的另一频率阈值之间以在区域之间进行区分。刺激可导致对其神经递质具有较低的频率阈值的轴突的耗尽阻滞(或更快的耗尽阻滞),而不是具有较高的频率阈值的轴突的耗尽阻滞(或更快的耗尽阻滞)。

[0080] 图14通过示例而非限制的方式示出系统的实施方案。在一些实施方案中,该系统可以包括刺激器1438,其可包括被配置成递送神经阻滞的神经阻滞刺激器1439和被配置成递送神经刺激的神经刺激器1440。该系统可以被配置成通过电极1441对颈动脉窦区域中的神经靶标递送刺激。例如,该系统可以被配置成对颈动脉体递送神经阻滞以抑制化学反射并且可以进一步被配置成对(多个)压力感受器区域递送神经刺激以引发压力反射响应。

[0081] 一些实施方案可提供刺激贴片1442上的电极模式。开关1443可以由控制器1444控制,以将神经阻滞刺激器1439连接到用于在神经阻滞中使用的电极1445的选择,并且可以进一步由控制器1444控制以将神经刺激器1440连接到用于在神经刺激中使用的电极1446的选择。

[0082] 示出的控制器1444可以包括刺激协议选择器1447。刺激协议选择器1447可以包括电极配置选择器1448,其可以与开关1443的模块一起工作以控制开关。刺激协议选择器1447还可以包括刺激参数选择器1449,其可以与刺激器1438一起工作以控制刺激参数。这样的参数可以包括振幅、脉冲宽度、脉冲频率、脉冲串持续时间、脉冲串频率或刺激的其他

启动/停止参数。

[0083] 控制器1444还可以包括生理反馈模块1450。生理反馈模块1450可以包括生理信号接收器1451以接收来自(多个)生理响应传感器1452的(多个)信号,和被配置成分析所接收的信号以提供用于控制刺激的反馈的生理参数分析器1453。控制器1444还可以包括用于控制映射过程并存储来自映射的结果的映射模块1454。

[0084] 控制器1444还可以包括被配置成控制神经阻滞刺激器1439的神经阻滞控制器1455和被配置成控制神经刺激器1440的神经刺激控制器1456。神经阻滞控制器1445和神经刺激控制器1446可以使用来自生理反馈模块1450、刺激协议选择器1447和映射模块1454的信息。

[0085] 控制器1444还可以包括被配置成控制阻滞刺激和神经刺激的定时的定时模块1457。以举例的方式,定时信息可以包括开始和停止时间的时间表、刺激的持续时间、阻滞刺激和神经刺激之间的协调定时。

[0086] 控制器1444还可以包括滴定控制模块1458,其可以用于调节神经阻滞和/或神经刺激治疗以捕获所期望的轴突。滴定控制模块可以被配置用于调节神经刺激的至少一个参数或阻滞刺激的至少一个参数以捕获所期望的轴突。例如,可以调节电流振幅,在这种情况下电流的增加预计可以捕获更多的轴突。此外,增加的脉冲宽度可以捕获更多的轴突。神经刺激的增加的占空比可以用于增加神经刺激的剂量,以实现所期望的生理效应。滴定控制模块可以包括用于确定对于神经刺激的激活阈值和饱和阈值的算法。滴定控制模块可以包括用于确定对不同类型的神经组织耗尽神经递质的频率阈值的算法。

[0087] 控制器1444可进一步被配置成接收来自临床医生或患者的输入1459。该输入可以是用于给定的治疗的开始和/或停止命令。该输入可以是外部测得的参数例如血压的值。

[0088] 图15通过示例而非限制的方式示出可植入的神经刺激器和外部系统如神经刺激系统分析器的实施方案。示出的可植入神经刺激器1560可置于患者胸部的皮下或肌肉下,具有被放置以刺激颈动脉窦区域中的压力感受器的引线1561。引线可以包括具有多个电极的刺激贴片1562。示出的系统提供引线到右颈动脉窦区域。引线可以被引入到左颈动脉窦区域。一些实施方案可使用引线刺激左和右颈动脉窦区域两者。神经刺激器可以包括在设备的外壳上的无引线ECG电极1563,其能够用于检测心率,例如,从而对神经刺激治疗提供反馈。在神经刺激器植入时,测试引线电缆1564可以暂时连接到植入的神经刺激引线1561,以使神经刺激系统分析器1565确定引线的适当位置,并验证引线内的刺激路径的完整性。(多个)传感器电缆1566将外部系统1565连接到外部生理传感器1567。分析器使用(多个)这些传感器以检测对神经刺激的自主响应。例如,可以感测心率、血压或呼吸以检测压力反射响应。外部分析器1565可以包括控制器。外部分析器1565可以包括被配置成基于组织的所测量的电特性提供解剖学的图形表示的解剖映射系统。在一些例子中,这些图形表示也可以基于所监测的生理响应,如来自(多个)外部生理传感器1567或其他传感器。图形表示也可以解释为表示在测量过程中的心动周期和/或呼吸周期。解剖映射系统可以用于可视地标记组织以识别治疗靶标。

[0089] 图16通过示例而非限制的方式示出用于映射压力反射区的系统实施方案,其使用外部系统1668与可植入的设备1669通信以控制识别颈动脉体和/或压力感受器区域的过程。图示的可植入设备1669可以被配置为使用具有刺激贴片1671的引线1670递送阻滞刺激

以抑制化学反射响应或刺激压力感受器区域以引发压力反射响应。外部1668被配置为与IMD 1669无线通信。外部设备的一个例子是编程器。外部系统1668可用于控制过程以确定颈动脉体和/或压力感受器区域,并且可以使用生理传感器1672以监测对刺激响应。

[0090] 本发明的主题可以用于刺激所需的神经通路,并可以用于对不期望刺激的神经通路提供耗尽阻滞。不期望的刺激的实例可包括神经支配化学感受器区域的神经的刺激,进行疼痛的感觉的神经的刺激,以及神经支配肌肉的神经的刺激。一个例子可以包括刺激神经支配压力感受器区域的神经和对神经支配化学感受器的神经提供耗尽阻滞。一些实施方案可对疼痛神经提供耗尽阻滞并刺激神经支配压力感受器区域的神经。一些实施方案可以对运动神经提供耗尽阻滞并刺激神经支配压力感受器区域的神经。

[0091] 本发明的主题可以被植入用于左或右颈动脉窦区域。此外,一些实施方案可以被配置成双侧刺激颈动脉窦区域。通过示例而非限制的方式,可对左和右颈动脉窦区域两者递送阻滞刺激和神经刺激。例如,耗尽阻滞可被递送到右和左颈动脉窦区域中的颈动脉体或神经支配颈动脉体的至少一个神经,以及在右和左颈动脉窦区域中可以刺激压力感受器区域或神经支配压力感受器区域的至少一个神经。一些实施方案可递送阻滞刺激到颈动脉窦区域中的一个和递送神经刺激到颈动脉窦区域的另一个。例如,耗尽阻滞可被递送到右或左颈动脉窦区域中的一个中的颈动脉体或神经支配颈动脉体的(多个)神经,以及神经刺激可被递送到右或左颈动脉窦区域中的另一个中的压力感受器区域或神经支配压力感受器区域的多个(神经)。

[0092] 上面的详细描述旨在是说明性的,而不是限制性的。在阅读和理解上面的描述的基础上,其它实施方案对于本领域的那些普通技术人员将是显而易见的。本领域的那些普通技术人员应该理解,硬件、软件和/或固件可以用于实现本文公开的各种模块。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。

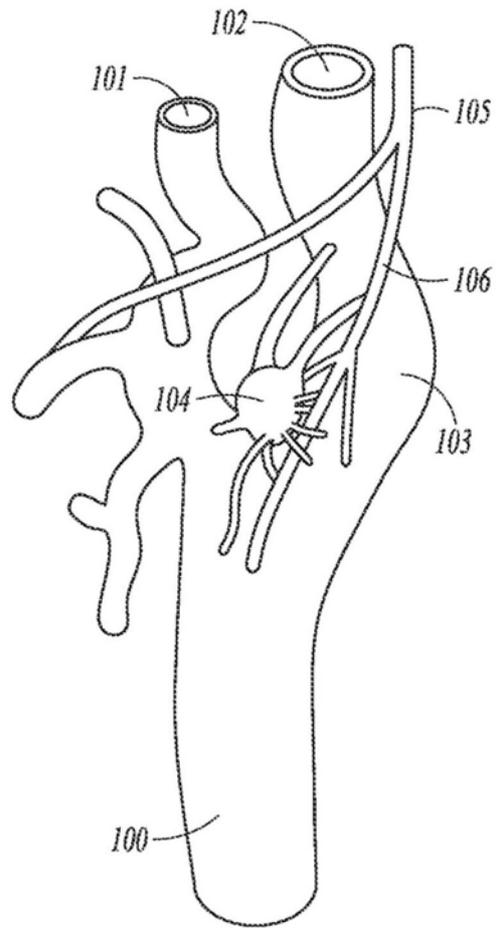


图1

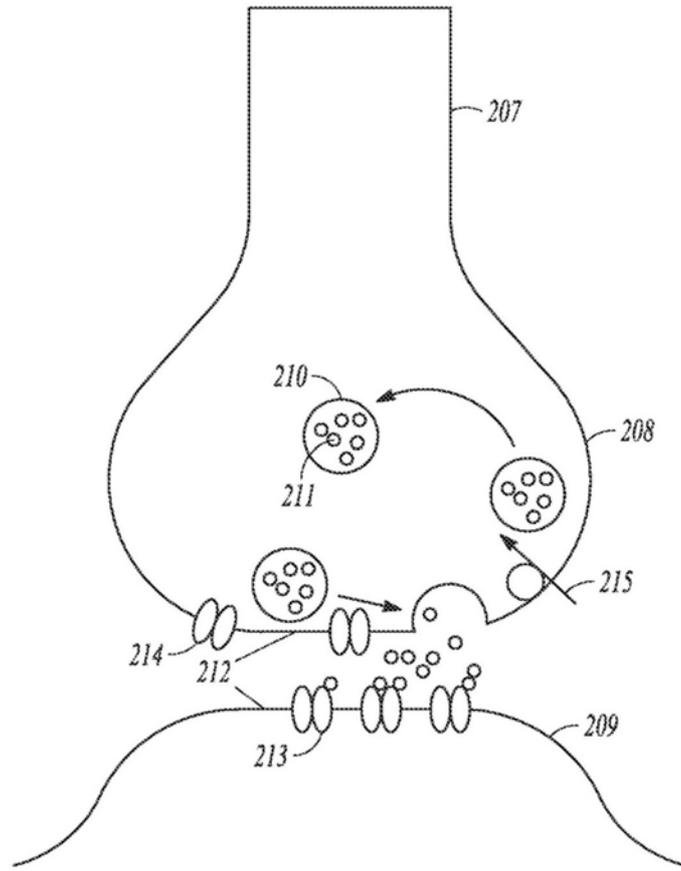


图2

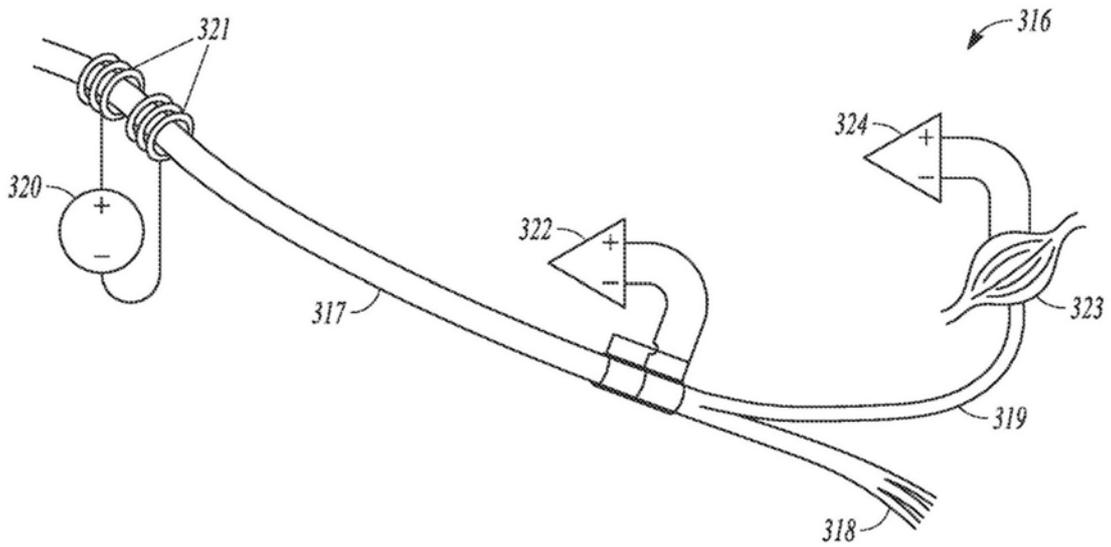


图3

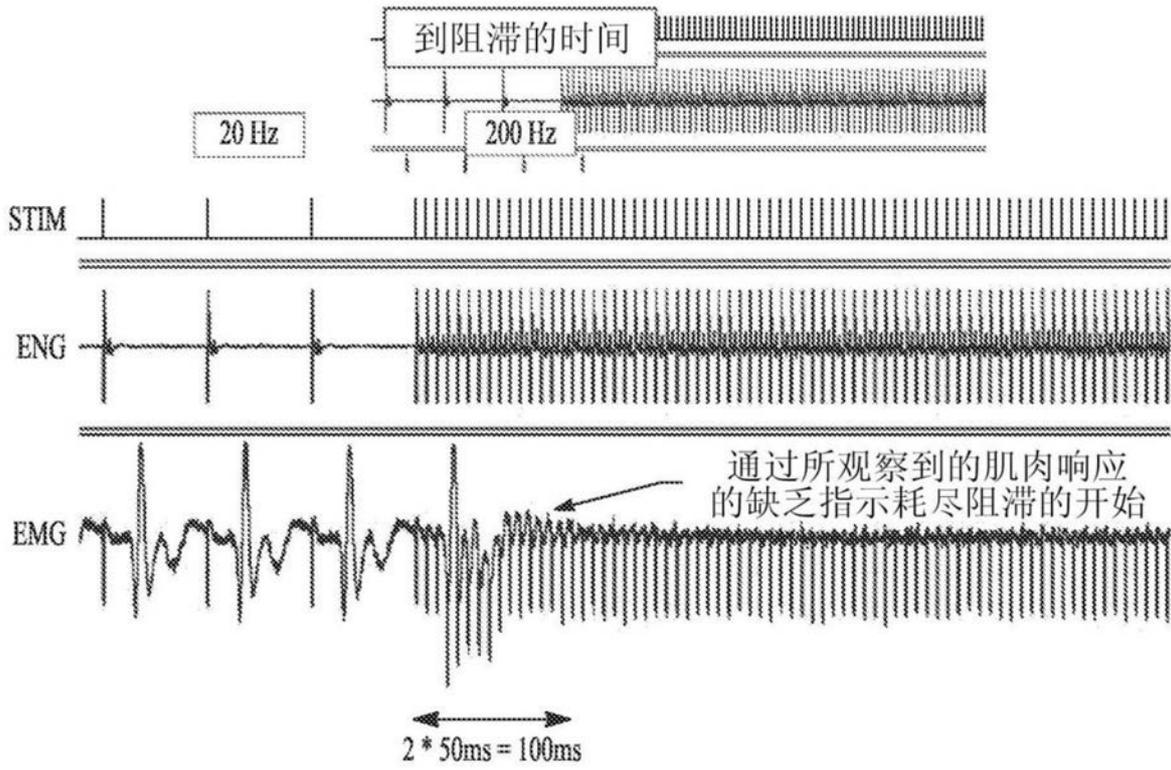


图4

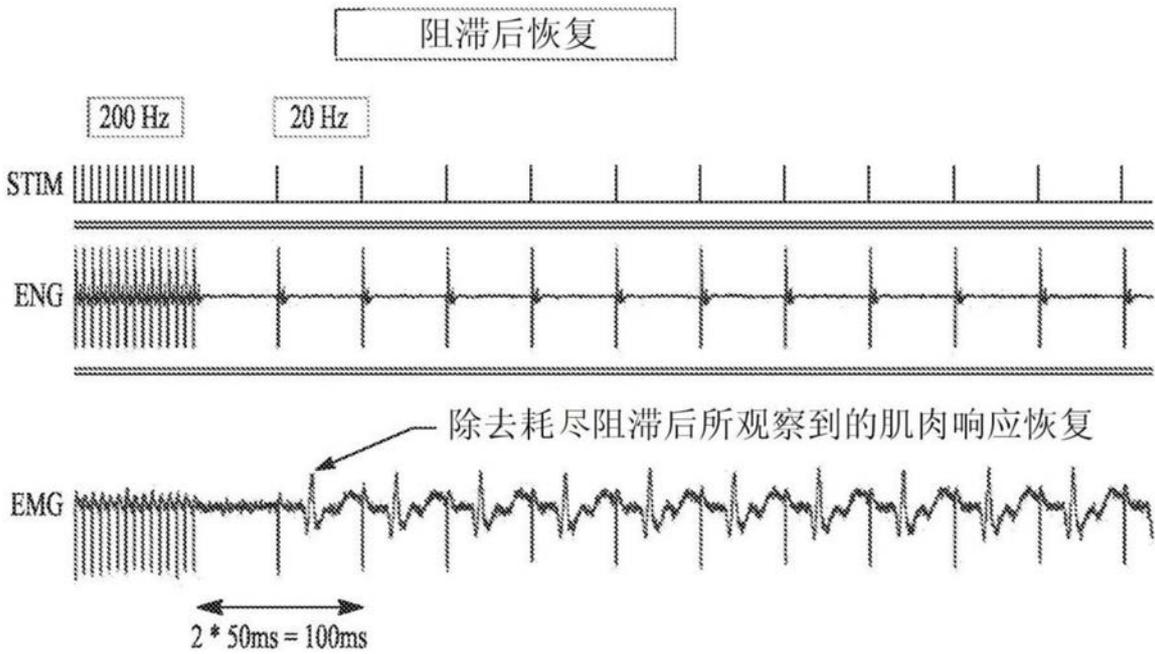


图5

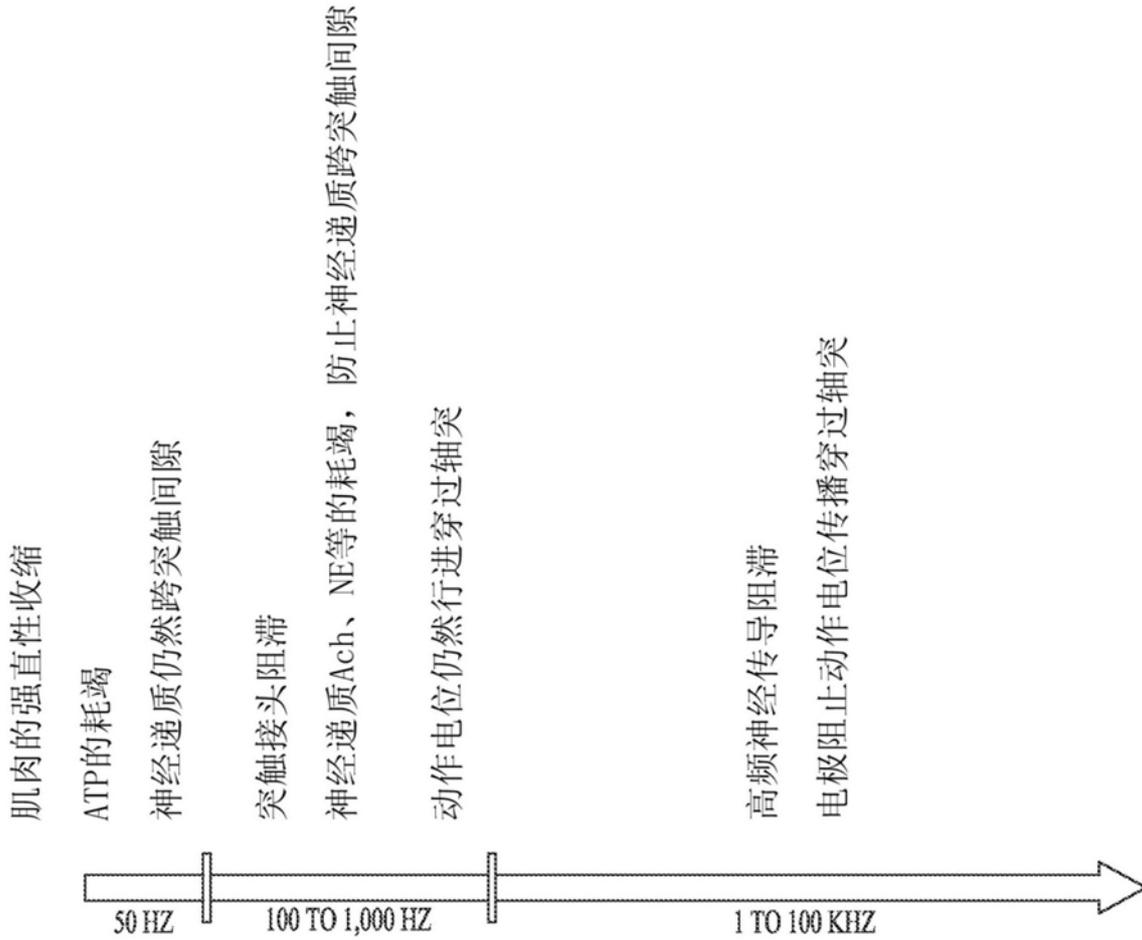


图6A



图6B

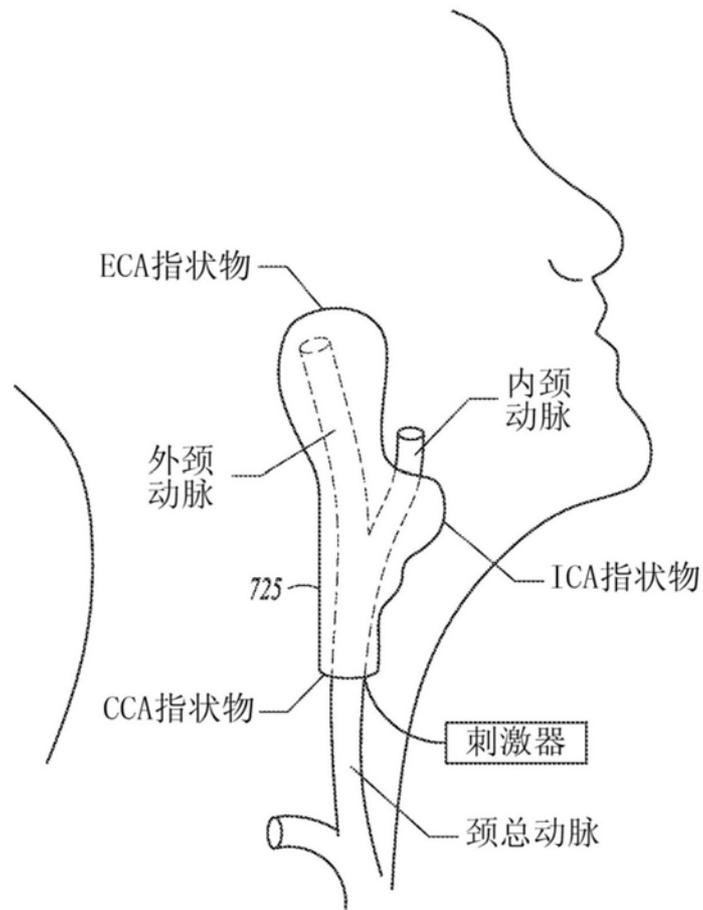


图7

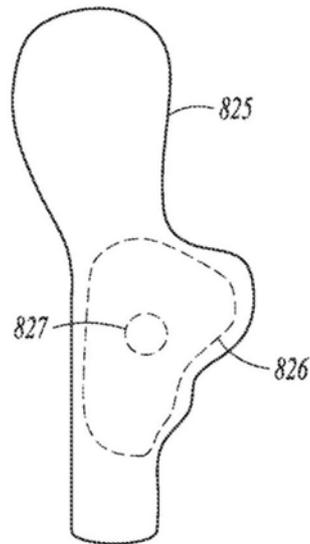


图8A

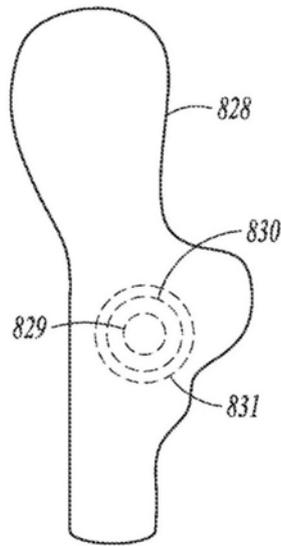


图8B

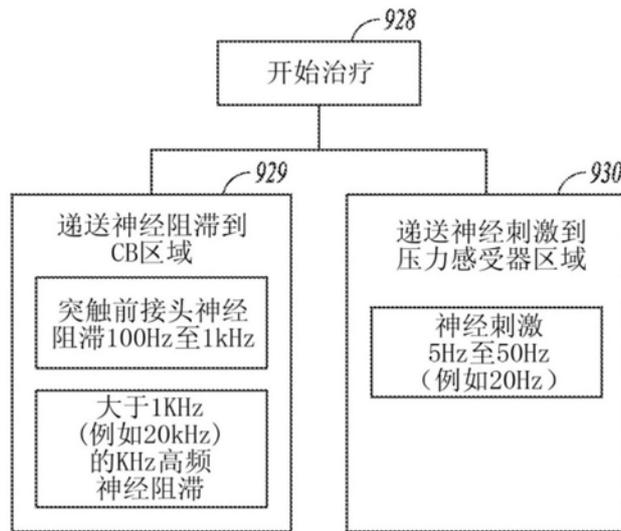


图9

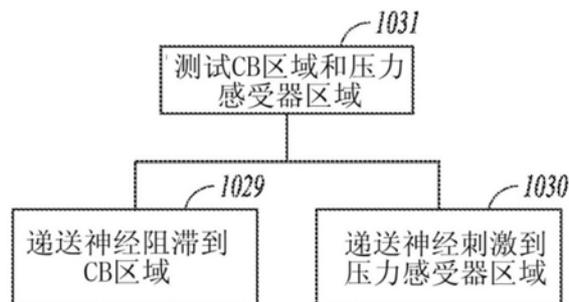


图10

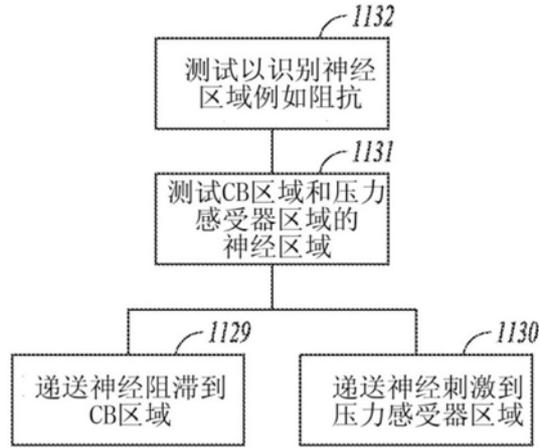


图11

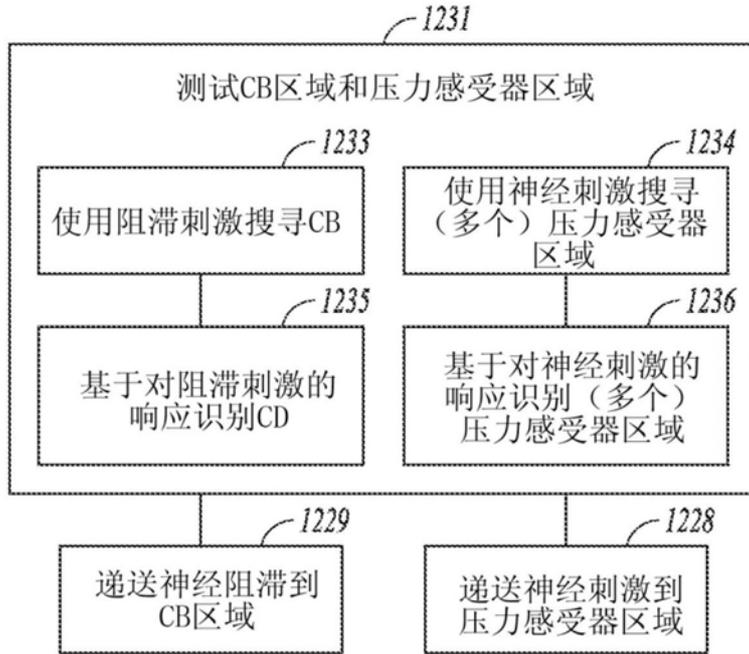


图12

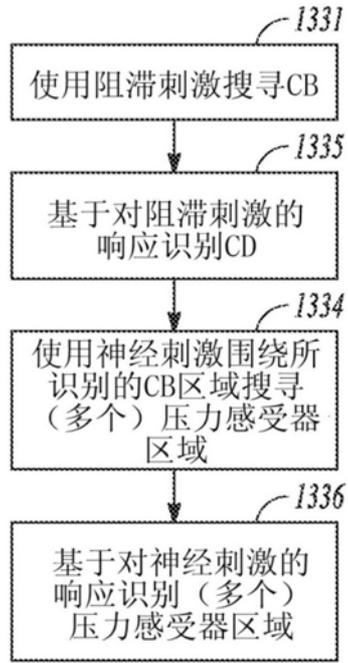


图13A

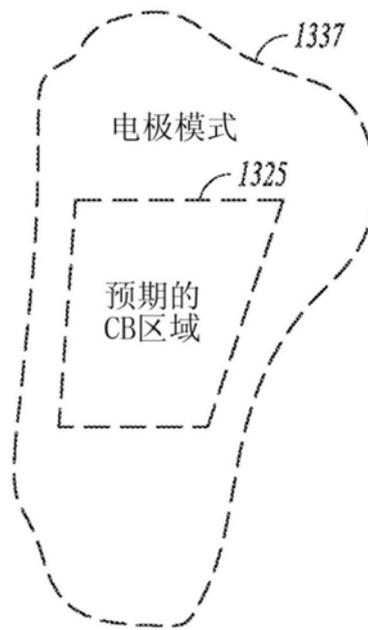


图13B

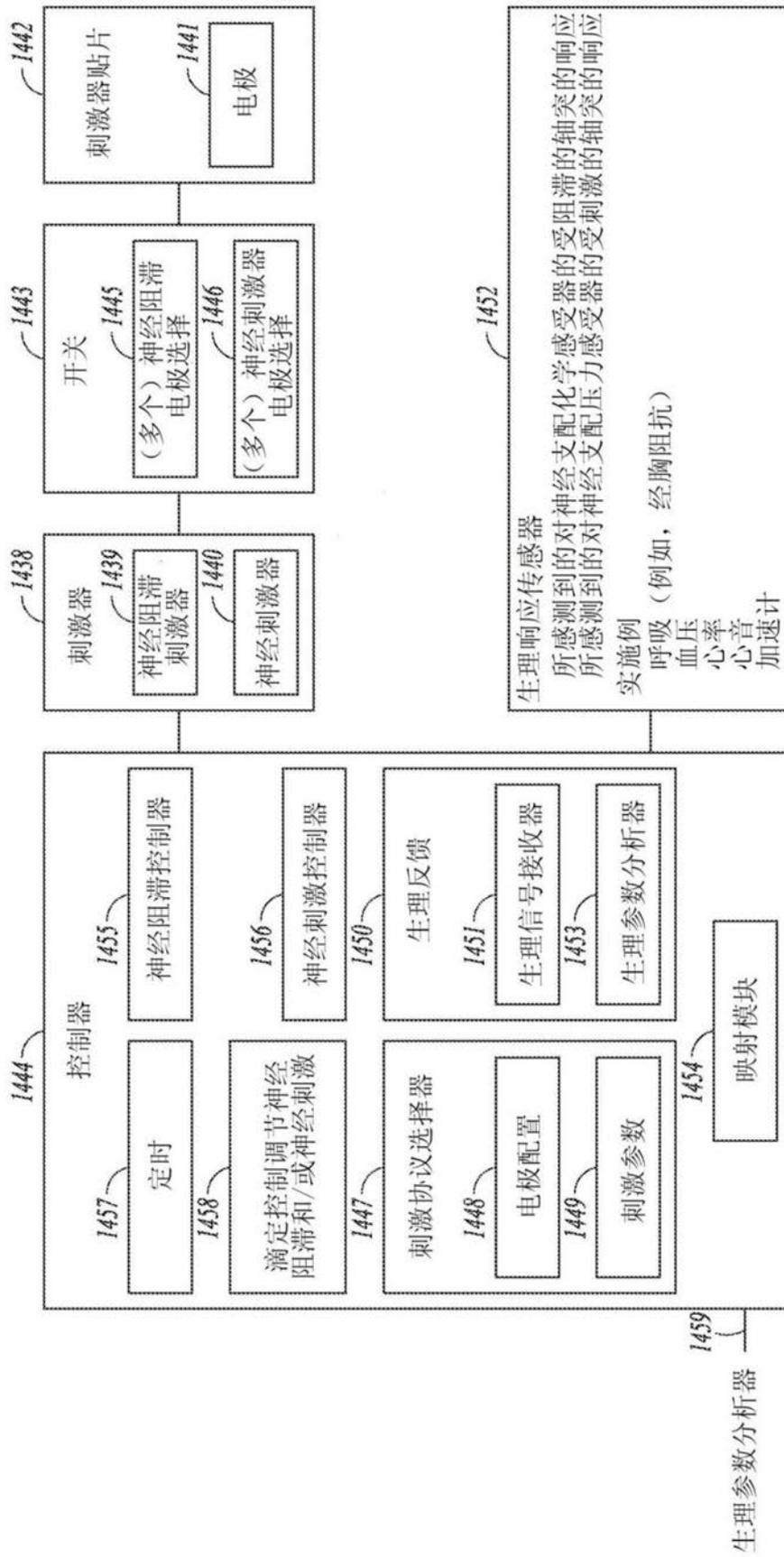


图14

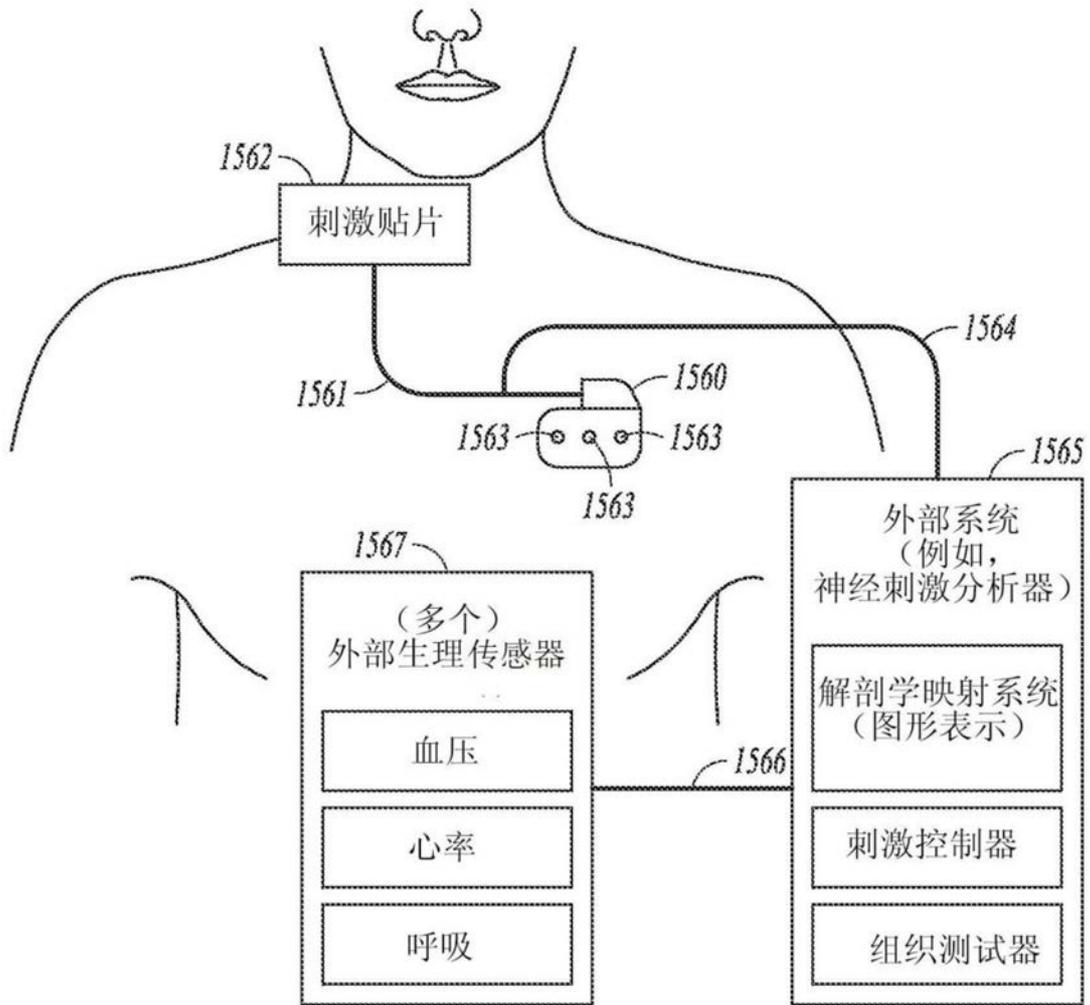


图15

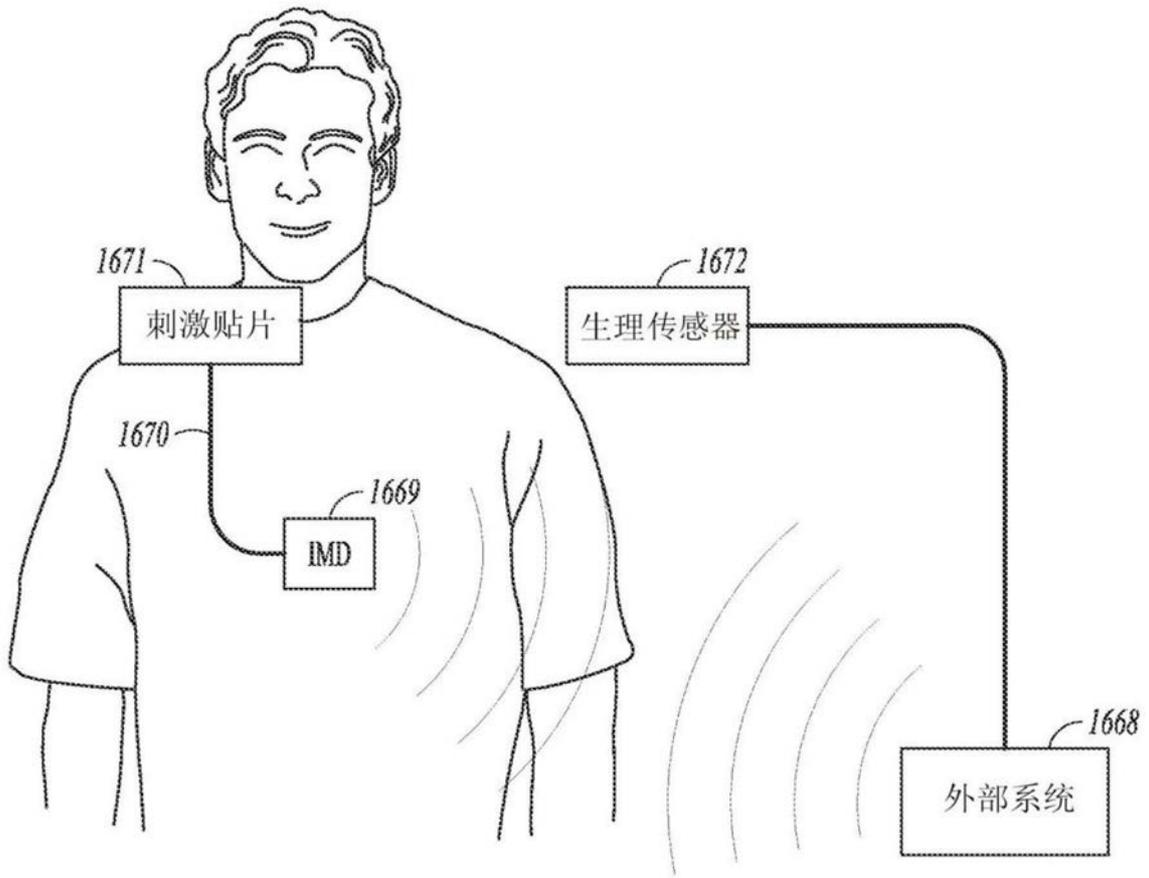


图16