



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102548610 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 04

(21) 申请号 201080040438. 2

代理人 纪晓峰

(22) 申请日 2010. 08. 19

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61N 1/36 (2006. 01)

12/557, 084 2009. 09. 10 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/045992 2010. 08. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02011/031427 EN 2011. 03. 17

(71) 申请人 里斯比卡迪亚公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 马克·盖尔劳德 马克·C·林恩

兰迪·W·韦斯特隆德

克里斯托夫·J·詹姆斯

安东尼斯·潘特利昂

托德·P·戈布利什

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

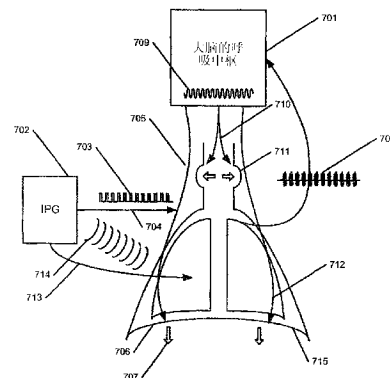
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 5 页

(54) 发明名称

呼吸矫正

(57) 摘要

一种用于通过刺激呼吸肌或神经以使呼吸系统复律而不影响呼吸动力来治疗呼吸障碍的方法。本发明的实施方案采用频率分析以确定是否施加了适当的刺激能量。



1. 一种方法,其包括:
 - A. 基于测量的与肌肉的固有收缩相关的生理学信号限定测量的频区;
 - B. 基于电脉冲发生器的刺激频率限定刺激频区,所述电脉冲发生器被配置成以与固有频率不同的频率刺激肌肉或与所述肌肉关联的神经;
 - C. 刺激所述肌肉或与所述肌肉关联的神经;以及
 - D. 通过对落在所述测量的频区内的信号阵列的测量的功率与落在所述刺激频区内的信号阵列的测量的功率进行比较,确定所述刺激的影响。
2. 权利要求 1 所述的方法,其中所述生理学信号是表示呼吸的信号。
3. 权利要求 1 所述的方法,其中所述肌肉是膈肌。
4. 权利要求 2 所述的方法,其中所述测量的频区包含与患者的呼吸频率近似的频率范围。
5. 一种用于神经或肌肉的电刺激的系统,其包含:
 - A. 电脉冲发生器,所述电脉冲发生器递送能量从而以第一频率刺激肌肉,所述第一频率与所述肌肉固有收缩的第二频率不同;
 - B. 传感器,所述传感器感测指示所述被刺激的肌肉的收缩的生理活动;
 - C. 电子存储器,所述电子存储器存储一段时间内由所述传感器产生的数据的阵列;
 - D. 频率分析器,所述频率分析器分析所述数据的阵列从而确定跨越感测到的生理活动的频带的功率分布;以及
 - E. 电路,所述电路用于对近似所述刺激频率的频带中的功率和跨越所述感测到的生理活动的频带的总功率进行比较。
6. 权利要求 5 所述的系统,其进一步包括这样的电路:所述电路被配置成如果近似所述刺激频率的所述频带中的功率与所述总功率的比率低于阈值,则增加由所述脉冲发生器递送的能量。
7. 权利要求 5 所述的系统,其中所述电脉冲发生器递送能量从而通过刺激与所述肌肉关联的神经来刺激所述肌肉。
8. 一种用于治疗发生障碍的呼吸的系统,其包括:
 - A. 电脉冲发生器,所述电脉冲发生器能够以预定的信号频率向患者的膈神经或横膈膜提供电刺激信号;
 - B. 呼吸传感器,所述呼吸传感器能够感测表示患者呼吸的信号;
 - C. 频率比较器,所述频率比较器对感测到的呼吸信号在刺激频带上的频率分布的功率密度和感测到的呼吸信号在呼吸频带上的功率密度进行比较;以及
 - D. 功率调节电路,所述功率调节电路基于对所述功率密度的比较,调节由所述电脉冲的产生所提供的电刺激信号的功率。
9. 权利要求 8 所述的系统,其中所述功率调节电路调节刺激电流。
10. 权利要求 8 所述的系统,其中所述功率调节电路调节刺激电压。
11. 权利要求 8 所述的系统,其中所述功率调节电路调节脉冲串中的脉冲的频率。
12. 权利要求 8 所述的系统,其中所述功率调节电路调节脉冲串中的脉冲的脉冲持续时间。
13. 一种方法,所述方法以低于固有呼吸速率的频率,以足以使呼吸复律同时不影响对

呼吸的固有动力的强度,刺激膈神经或横膈膜。

14. 权利要求 13 所述的方法,其中呼吸动力表现为 2 : 1 的复律。
15. 权利要求 13 所述的方法,其中呼吸动力表现为未受刺激的肺的自主呼吸。
16. 权利要求 13 所述的方法,其中呼吸动力表现为在被复律的呼吸中交错的轻微呼吸。
17. 权利要求 13 所述的方法,其中呼吸动力表现为气道肌肉的周期性激活。
18. 一种治疗发生障碍的呼吸的方法,其包括:
 - A. 检测表示患者呼吸的信号;
 - B. 在与呼吸一致的频率范围内对表示呼吸的信号进行频率分析;
 - C. 确定固有呼吸速率或频率;
 - D. 以不同于所述固有呼吸频率的频率刺激患者的一侧偏侧膈;
 - E. 在刺激期间进行对所述呼吸信号的频率分析;
 - F. 将近似所述刺激频率的频率范围中的功率分布除以与呼吸一致的频率范围的功率从而确定捕获指数;并且
 - G. 基于计算的捕获指数修改刺激参数。
19. 权利要求 18 所述的方法,其中所述表示呼吸的信号是经胸廓阻抗。
20. 权利要求 18 所述的方法,其中所述刺激频率低于所述固有呼吸频率。
21. 权利要求 18 所述的方法,其中如果所述捕获指数低于特定阈值则增加所述刺激功率。
22. 权利要求 18 所述的方法,其中如果所述捕获指数高于特定阈值则减小所述刺激功率。

呼吸矫正

[0001] 背景

[0002] 人体中,通过肺的有节律的膨胀和缩小实现气体交换。在通气运动期间,肺是被动的并且它的体积由胸腔的尺寸决定,而胸腔的尺寸又主要取决于肋间肌和横膈膜的活动。

[0003] 在平静呼吸期间横膈膜的垂直运动是大约 1.5cm 而在深呼吸中可以达到 7cm。横膈膜下降 1cm 将使胸腔容量增加大约 300mL 并且使得相应体积的空气进入肺。因此,横膈膜的运动可以负责肺膨胀和呼吸的总空气的大约 60-80%。

[0004] 大脑中的呼吸控制中枢控制呼吸肌。呼吸肌由呼吸泵(横膈膜和肋间肌)以及气道肌组成。传送到呼吸肌的神经信号构成中枢呼吸动力。横膈膜是呼吸泵的主要动力来源,而气道肌的功能是保持气道开放。没有中枢神经动力,气道可能萎陷或部分闭塞。

[0005] 在睡眠期间,呼吸控制是无意识的并且受代谢需求(主要是将 CO₂ 从血液移除的需要)支配。在所有人中,与清醒状态相比,在睡眠期间对呼吸泵和气道肌的中枢神经动力减小。在出现轻微病态的情况下,在睡眠期间气道对气流的阻力可以增加,导致例如打鼾。在极端情况中,气道可以完全闭合,导致阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea) (OSA)。在一些情况中,中枢控制的反常可能导致周期性呼吸和可能损伤多个器官的严重疾病。

[0006] 中枢性睡眠呼吸暂停(Central Sleep Apnea) (CSA) 是周期性呼吸的一种形式,其特征是振荡的中枢呼吸动力。CSA 的特征可以是由交替的呼吸暂停和呼吸过度(通气过度的周期)组成的典型的消长呼吸模式,CSA 在历史上被称为潮式呼吸(Cheyne Stokes Respiration) (CSR)。

[0007] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的特征是上气道不稳定。面对持续的或增加的呼吸努力,萎陷的气道阻止或减少吸气。一般人群中的 OSA 的常见模式的特征是导致气道突然开放的周期性觉醒(periodic arousal)。

[0008] 发明人已经发现,在一些患者群体中,如例如患有充血性心力衰竭(CHF)的那些,难以(如果并非不可能)区分 OSA 和 CSA 的根本机制。纯粹的中枢 CSR 模式是有些罕见的。CHF 患者中周期性呼吸的常见表现可以由交替的呼吸事件组成,所述呼吸事件包括:呼吸过度、呼吸不足和中枢性、阻塞性以及混合性呼吸暂停。存在显著的重叠,并且大多数患者经历过不同程度的中枢性和阻塞性事件两者。实际上,据信振荡的中枢呼吸动力可能导致上气道闭合或增加的阻力。

[0009] 在广泛的系列实验后,发明人意识到对许多周期性呼吸的病例的有效治疗需要解决中枢神经对呼吸以及气道组织的动力。因为呼吸泵肌与气道肌之间的关系,发明人期望调节大脑固有的呼吸活动从而影响呼吸的两个方面。大脑的呼吸控制中枢位于大脑的延髓中并且是现代神经调节技术无法直接接近的。因此,本发明人必须研究支配呼吸控制中枢的行为的至大脑的神经输入。

[0010] 大脑的呼吸控制中枢接收来自动脉脉管系统中的化学感受器(在主动脉弓、颈动脉体和大脑自身的血管中)和来自机械感受器如呼吸泵肌、肺中的肺牵张感受器和肋间牵张感受器的输入。已知通过使患者吸入一些二氧化碳来改变从化学感受器到大脑中的输入

可以控制周期性呼吸。

[0011] 膈神经控制横膈膜的运动，横膈膜的运动又导致到大脑的系列神经输入的激活，例如通过牵拉胸腔内的多种被神经支配的组织。Hering-Breuer 反射是从肺牵张感受器到大脑的强有力的神经反馈。当肺膨胀和被牵拉时，大脑的呼吸中枢暂停呼吸动力。据信在睡眠的人中呼吸对外部刺激的复律 (entrainment) 涉及 Hering-Breuer 反射以及其他神经输入。

[0012] 本技术发明人选择膈神经刺激进行研究。很多年来，被称为“电刺激膈神经 (electrophrenic) 通气”或“横膈膜起搏 (diaphragmic pacing)”的一种膈神经刺激形式已经被用于替代固有呼吸 (intrinsic breathing)。呼吸起搏的生理学是简单易懂的。刺激膈神经以通过让患者稍用力呼吸来控制呼吸。大脑的呼吸控制中枢感测到随之发生的血液二氧化碳浓度的减小并且基本上所有来自该中枢的神经输出 (中枢呼吸动力) 均停止。虽然因此而起搏的患者在起搏的同时可以不经呼吸紊乱 (respiratory disturbance)，而是变得暂时性地依赖于用于通气和气体交换的膈“起搏”。

[0013] 自二十世纪六十年代起，这种膈起搏被用于治疗儿童的截瘫和先天性中枢性肺通气不足综合征并且通过用人工呼吸动力代替天然呼吸动力而成功地防止了死亡。通过控制呼吸，这种起搏抑制固有的中枢呼吸动力。虽然消除了呼吸动力的振荡，但它也可以消除使气道保持开放的动力。在患有先天性中枢性肺通气不足综合征的患者中，可以通过气管造口术 (对颈部进行的手术操作以通过气管上的切口开放直接气道) 克服这种限制。在具有周期性呼吸的患者中，气管造口术是无法接受的。

[0014] 相反，根据本发明的实施方案以恒定速率将刺激只施加到一条膈神经，在一些实施方案中所述恒定速率稍微低于患者的固有速率。这些实施方案可以导致患者的中枢呼吸活动复律而不是对固有动力的抑制。当在睡眠的个体的周期性呼吸期间施加，并且在刺激参数的特定范围内递送时，此形式的膈神经刺激经常导致正常呼吸节律的恢复，是可持续的，并且在自然睡眠期间被很好的耐受。

[0015] 在根据本发明的一些实施方案中，刺激导致由被刺激的神经支配的一侧偏侧膈的有节律的收缩以及随后的有节律的肺膨胀。患者的固有呼吸节律由刺激调节，变得更规律并且显示更少的周期性。在其他机制中，据信呼吸的改善通过肺膨胀和大脑呼吸中枢中神经元的复律的机制来实现，而不是通过控制呼吸本身。自主呼吸和呼吸动力优选地得到保护，因此获得致维持气道肌肉张力和天然的血气调节的益处。

[0016] 根据本发明的另一个实施方案涉及监测和控制横膈膜刺激和刺激的复律。此实施方案基于这样的假定，即当刺激使呼吸复律时，在驱动频率的即时范围 (immediate range) 中的呼吸信号的频谱功率将显著地比在其他频带中更高。在一个实施方案中，可以计算落入以刺激频率为中心的窄带中的呼吸信号的总方差与较宽的呼吸频带中的总方差的比率。可以预期此比率的值将与通过刺激对呼吸的复律成比例地增加，因此允许基于刺激对实际呼吸的作用来指导治疗和对治疗进行校正。在本文中公开了用于这种比率的两种示例性的计算方法：频谱法和直方图法。要理解这些方法不是通过频率分析确定复律或神经或肌肉捕获效力的仅有的方式，并且在阅读此公开内容后本领域技术人员能够想到其他方法。

[0017] 本发明人在单侧膈神经刺激期间观察到呼吸节律的偶然规律化和中枢性和阻塞性呼吸暂停两者的解决方案。发明人看到膈刺激防止并纠正了患者呼吸的固有周期性，所

述患者在睡眠期间频繁显示振荡呼吸 (oscillatory respiration)。发明人观察到,之前非常不规律的患者的呼吸逐渐调整到膈刺激的节律并且如果刺激的速率改变则患者的呼吸跟随变化。发明人也已经观察到外部刺激与大脑的呼吸控制中枢中的神经吸气活动之间固定且反复的偶联。发明人通过作出以下观察确认患者呼吸被复律,并且确实是自主的:

[0018] (1) 当刺激突然停止时,患者不停止呼吸。在一些情况中,在不再存在信号几分钟后且在回复到刺激前模式前,患者“如同仍然被刺激那样”继续呼吸。

[0019] (2) 因为仅有一条膈神经被刺激,所述第二个肺能够自由地膨胀和缩小而不受刺激直接影响。发明人通过分开测量经胸廓阻抗确认未受刺激的肺的独立运动。

[0020] (3) 频繁地观察到患者在被刺激复律的呼吸之间插入或交错自主的轻微呼吸 (minor breath),因此确认中枢呼吸动力保持有效。这些交错的呼吸不干扰复律模式。

[0021] 据信通过用膈刺激复律稳定血气和消除或减少与通气过度相关的间歇性缺氧和觉醒改善气道张力。缺氧是对呼吸过度的格外强的刺激,如同在缺氧后通常发生的神经学觉醒那样。在间歇性缺氧后发生的通气过度的严重性决定了随后血液 CO₂ 的减少,这导致对呼吸泵肌和气道肌两者的神经刺激消失。反之亦然。在暂时的呼吸过度结束后,缺氧和随后的缺氧加重的通气过度的减少应该有助于维持呼吸动力并且保持气道的神经肌张力。

[0022] 其中 CSA 被认为减小上气道稳定性并且诱发 OSA 的另一种方式是通过增加呼吸不足的周期。在呼吸不足期间,呼吸泵肌 (例如横膈膜) 和上气道扩张肌 (例如颈舌肌) 两者的活动减弱。因此,在具有易于萎陷的上气道的个体中,中枢呼吸动力的消长模式 (waxing-waning pattern) 在呼吸不足周期期间由于上气道张力过低 (低肌张力) 可以导致阻塞性呼吸暂停 / 呼吸不足。合理地假定反之亦然。减少 CSA 患者中的呼吸不足将有助于通过增加气道肌张力来稳定气道。

[0023] 在此公开内容的背景下,呼吸不足广泛地指由于暂时的浅呼吸或异常低的呼吸速率,持续至少 10 秒的气流的暂时减少 (睡眠时)。在医学文献中,过浅的呼吸 (呼吸不足) 或过缓的呼吸 (呼吸过慢) 有时候是有区别的。呼吸不足不如呼吸暂停 (呼吸暂停是气流更完全的损失) 严重,但是同样可以导致进入肺的空气流动量的减少并且可以导致血液中氧气水平的下降 (通气不足)。

[0024] 对呼吸不足的狭义或定量的定义没有严格的科学共识,并且要理解很多定义经常用于科学文献中并且可以适用。

[0025] 例如在他们的充当本公开内容基础的研究中,发明人使用以下作为对呼吸不足的定量的“技术上的”定义:在 10 至 60 秒的持续时间内呼吸 (气流) 暂时减小 > 30%,并伴随有可检测到的 (4%) 氧饱和度下降。在此定量定义的窄范围内,呼吸不足和暂时通气不足对于所有实用目的来说都是等价的。

[0026] 当被广义地定义时,通气不足是这样的状态,其中减少量的气体进入肺中的肺泡,导致血液中氧水平的下降和 / 或二氧化碳水平的增加。通气不足也可以被广义地定义,并且也许更好地被定义为:不足以满足身体需要的呼吸。通气不足可以归因于呼吸不足或减少的肺功能。通气不足可以是暂时的 (作为呼吸不足的结果) 或者由于多种病理学导致通气不足持续存在,如在先天性疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD) 或肥胖症中。

[0027] 周期性肺膨胀在神经的交感 - 副交感平衡、心脏节律和血压调节的维持方面起重要作用。早在二十世纪四十年代,这些病理学相互作用中的许多被追溯到向自主神经系统

发送肺扩张信号的神经反馈。在睡眠期间,自主神经系统在身体的内稳态方面的作用尤其重要。已经根据肺膨胀将这些有益的反馈进行了分级。

[0028] 来自肺中牵张感受器的神经反馈对控制心血管活动的多个大脑中枢的重要性可以通过所谓的呼吸性窦性心律失常来最佳地证明。呼吸性窦性心律失常(RSA)是与呼吸同步发生的心率改变,呼吸性窦性心律失常使 ECG 上的 R-R 间期在吸气期间缩短而在呼气期间延长。尽管 RSA 已经被用作心迷走神经功能的指标,但它也是反映在脊椎动物中普遍观察到的呼吸-循环相互作用的生理学现象。研究已经显示通过 RSA 肺气体交换的效率得到改善,提示 RSA 可能起积极的生理学作用。每个呼吸周期内肺泡通气和它的灌注与 RSA 的时机相匹配,能够通过抑制呼气期间不必要的心跳和灌注消退期间的无效通气来减少能量消耗。与呼吸同步的 RSA 或心率变异性是生物学现象,其通过有效的通气/灌注匹配可以在肺水平上对气体交换具有积极地影响。

[0029] 当根据本发明的实施方案治疗具有 CHF 的患者时,发明人观察到 RSA 的增加。合理地预期将继之获得其他益处如血管扩张和恶性心律失常的减少。

[0030] 根据本发明的实施方案的膈神经或横膈膜刺激可以扩大呼吸或肺容量从而对抗呼吸不足的作用。同样预期刺激导致如与在 CSA 中发现的消长模式相反的持续的肺扩张。从这些改善可以预期额外的气道张力益处。在具有显著 CSA 的患者中,上气道萎陷及所导致的 OSA 可能继发于由在中枢性呼吸暂停/呼吸不足事件期间减弱的副交感活动和减少的肺膨胀所引起的对气道的神经和机械刺激的消失。

[0031] 临床益处可以来源于刺激引起的对固有呼吸节律的复律。除了对中枢呼吸不稳定性初步矫正以外,增加的肺部容量、被稳定的血气组成以及减少的通气不足都提示了气道动力学的改善。

[0032] 上气道扩张肌在维持气道开放性方面起重要作用。已知很多的咽扩张肌证明存在吸气期活动,所述吸气期活动的开始先于横膈膜的活动。即,气道肌稍早于呼吸泵肌与呼吸同步收缩,因此使咽气道为吸气期间负压的发生“做准备”。

[0033] 研究的最多的咽肌是颏舌肌。颏舌肌接收来自位于延髓的大脑呼吸控制中枢(或更准确地,来自脑干呼吸中枢模式发生器)的输入。舌下神经激活颏舌肌,并且在健康患者中已经检测到舌下神经早于膈神经 50-100ms 放电。

[0034] 化学感应输入在影响舌下运动神经输出方面同样重要。低血 CO₂(低碳酸血症(hypocapnea))减小激活而高 CO₂(呼吸过度(hypercapnea))增加激活。因此它可以用于任何周期性呼吸治疗以避免低碳酸血症以及伴随低碳酸血症的减小的气道肌激活。

[0035] 根据本发明的实施方案可用于治疗睡眠的患者中的周期性呼吸,但是它们也可以用于使具有以下疾病的静息患者中的呼吸规律化:缺血性心脏病、心力衰竭、高血压、COPD 和其他病症,在这些疾病中改善的呼吸功效是有利的。

[0036] 在一个根据本发明的实施方案中,基于测量的与肌肉的固有收缩相关的生理学信号限定测量的频区。基于电脉冲发生器的刺激频率限定刺激频区,所述电脉冲发生器被配置成以与固有频率不同的频率刺激肌肉或与肌肉关联的神经。刺激肌肉或与肌肉关联的神经,并且通过对落在测量的频区内的信号阵列的测量的功率与落在刺激频区内的信号阵列的测量的功率进行比较来确定刺激的影响。在此实施方案的变型中,生理学信号是表示呼吸的信号。在另一个实施方案中,肌肉是膈肌。在又一个实施方案中,测量的频区包含与患

者的呼吸频率近似的频率范围。

[0037] 在另一个根据本发明的实施方案中,用于电刺激神经或肌肉的系统包括电脉冲发生器,所述电脉冲发生器递送能量从而以第一频率刺激肌肉,所述第一频率与肌肉固有收缩的第二频率不同。此实施方案的系统还具有传感器,所述传感器感测指示被刺激的肌肉的收缩的生理活动;以及电子存储器,所述电子存储器存储一段时间内由传感器产生的数据的阵列。频率分析器分析所述数据阵列从而确定跨越感测到的生理活动的频带的功率分布,并且所述系统的电路能够对近似所述刺激频率的频带中的功率和跨越所述感测到的生理活动的频带的总功率进行比较。

[0038] 在根据本发明的另一个实施方案中,用于神经或肌肉的电刺激的系统包括电脉冲发生器,所述电脉冲发生器递送能量从而以第一频率刺激肌肉,所述第一频率与肌肉固有收缩的第二频率不同。此实施方案的系统还具有传感器,所述传感器感测指示被刺激的肌肉的收缩的生理活动;以及电子存储器,所述电子存储器存储一段时间内由传感器产生的数据的阵列。频率分析器分析所述数据阵列从而确定跨越感测到的生理活动的频带的功率分布,并且所述系统的电路能够对近似所述刺激频率的频带中的功率和跨越所述感测到的生理活动的频带的总功率进行比较。在此实施方案中,如果近似所述刺激频率的所述频带中的功率与所述总功率的比率低于阈值,则所述电路增加由所述脉冲发生器递送的能量。

[0039] 在根据本发明的另一个实施方案中,用于治疗发生障碍的呼吸的系统包括电脉冲发生器,所述电脉冲发生器能够以预定的信号频率向患者的膈神经或横膈膜提供电刺激信号。此实施方案具有能够感测表示患者呼吸的信号的呼吸传感器以及频率比较器,所述频率比较器对感测到的呼吸信号在刺激频带上的频率分布的功率密度和感测到的呼吸信号在呼吸频带上的功率密度进行比较。所述系统包括功率调节电路,所述功率调节电路基于对功率密度的比较调节由电脉冲的产生提供的电刺激信号的功率。在不同的实施方案中,功率调节电路能够调节刺激电流、刺激电压、脉冲串中的脉冲的频率、脉冲串中的脉冲的脉冲持续时间或其他参数。

[0040] 在根据本发明的又一个实施方案中,以低于固有呼吸速率的频率刺激膈神经或横膈膜。以足以使呼吸复律同时不影响对呼吸的固有动力的强度递送所述刺激。在一些实施方案中,呼吸动力表现为 2 : 1 的复律,在其他实施方案中表现为未受刺激的肺的自主呼吸,在其他实施方案中表现为在被复律的呼吸中交错的轻微呼吸,并且在其他实施方案中表现为气道肌的周期性激活。

[0041] 在根据本发明的另一个实施方案中,通过以下方式治疗发生障碍的呼吸:检测表示患者呼吸的信号并且在与呼吸一致的频率范围内对表示呼吸的信号进行频率分析。此实施方案包括以下步骤:确定固有呼吸速率或频率并且以不同于所述固有呼吸频率的频率刺激患者的一侧偏侧膈。在此实施方案中,在刺激期间进行对呼吸信号的频率分析。通过以下方式确定捕获指数:将近似刺激频率的频率范围中的功率分布除以与呼吸一致的频率范围的功率从而确定捕获指数。基于计算的捕获指数修改刺激参数。在一些实施方案中,表示呼吸的信号可以是经胸廓阻抗。在一些实施方案中,刺激频率低于固有呼吸频率。

[0042] 在根据本发明的另一个实施方案中,通过以下方式治疗发生障碍的呼吸:检测表示患者呼吸的信号并且在与呼吸一致的频率范围内对表示呼吸的信号进行频率分析。此实施方案包括以下步骤:确定固有呼吸速率或频率并且以不同于所述固有呼吸频率的频率刺

激患者的一侧偏侧膈。在此实施方案中,在刺激期间进行对呼吸信号的频率分析。通过以下方式确定捕获指数:将近似刺激频率的频率范围中的功率分布除以与呼吸一致的频率范围的功率从而确定捕获指数。基于计算的捕获指数修改刺激参数。在一些实施方案中,如果捕获指数低于特定阈值则增加刺激功率。在一些实施方案中,如果捕获指数高于特定阈值则减小刺激功率。

[0043] 附图简述

[0044] 图 1 是未治疗患者的呼吸数据的波形图。

[0045] 图 2 是在根据本发明的实施方案的治疗期间图 1 的患者的呼吸的波形图。

[0046] 图 3 是图 1 中所示的呼吸数据的频谱图。

[0047] 图 4 是图 2 中所示的呼吸数据的频谱图。

[0048] 图 5 是实验数据的图表,所述实验数据涉及在根据本发明的实施方案治疗的患者中的发生障碍的呼吸。

[0049] 图 6 是与根据本发明的实施方案的患者治疗相关的呼吸和刺激数据的波形图。

[0050] 图 7 是根据本发明的实施方案的控制流程图。

[0051] 图 8 是患者和根据本发明的实施方案的治疗设备的示意图。

[0052] 详细描述

[0053] 图 1 是未治疗患者的呼吸数据的波形图。该波形图表示在当患者睡眠期间获得的 60 秒数据。迹线 101 表示这名患者的正常呼吸(静息状态)。迹线 101 在 10:42pm 正好在该患者接受治疗前获得。迹线 101 表示用流量计(热传感器)监测的进出患者肺的气流。在此时,患者没有显示周期性呼吸或呼吸暂停并且该患者以每分钟 24 次呼吸(0.4Hz)规律地呼吸。

[0054] 图 2 是在根据本发明的实施方案的治疗期间图 1 的患者的呼吸的波形图。此波形图也表示在患者睡眠时获得的 60 秒数据。该患者患有 CSA 并且使用对右侧膈神经的经静脉刺激来进行治疗。迹线 103 表示刺激脉冲串。以每分钟 18 次(0.3Hz 脉冲频率)的恒定频率施加所述刺激脉冲串,在此情况中该频率低于每分钟 24 次呼吸的患者固有呼吸速率。每个脉冲串有 1.67 秒长。在所述脉冲串施加期间,右侧膈神经得到刺激并且右偏侧膈肌收缩(刺激相 104)。各脉冲串继之以松弛相 105,在此实施例中松弛相 105 也是 1.67 秒长。在松弛相期间,膈神经不被刺激。刺激模式 103 因此表示 50%工作周期刺激(50%吸气-50%呼气)。可以使用其他工作周期或比率以实现本发明的目标。

[0055] 每个脉冲串 104 包括由脉冲发生器提供的系列单个脉冲(未显示)组成。所述脉冲发生器可以是外置的或是植入的。在此实施例中,所述脉冲是 150 μ s(微秒)长并且以 20Hz 频率施加。此实施例的脉冲发生器以可控的预编程的方式施加脉冲以达到 4.9mA 的预编程的峰值电流振幅。为增加患者的舒适度,脉冲串中的脉冲的电流振幅可以逐渐增加,保持不变然后在相同的脉冲串内逐渐减小。在不背离本公开内容的范围的前提下,可以使用其他脉冲串形式以引起所需的膈肌的收缩和松弛反应。

[0056] 迹线 102 表示患者在刺激治疗期间的呼吸。类似于图 1 中的迹线 101,它包括由流量计监测到的多个单次呼吸。每次呼吸包括吸气相 106 和呼气相 107。可以注意到,存在大部分的大呼吸 108 和一些较轻微的呼吸 109。大呼吸是受制于刺激脉冲 103 的相并且患者的呼吸可以说是被所述刺激引起。这些大呼吸以与每分钟 18 次(0.3Hz)的刺激脉冲串频

率相同的频率出现。

[0057] 当只有大呼吸系列出现时,它们指示 1 : 1 复律(每个刺激脉冲串对应一次呼吸)。当轻微呼吸出现时,它们可以以许多形式出现。在一些情况中,轻微呼吸以大体上与每分钟 24 次呼吸(0.4Hz)的自主呼吸速率对应的频率在大呼吸之间交错。在一些情况中,轻微呼吸如代谢需求需要的那样只偶尔出现。在其他情况中,交错的呼吸的周期对应于 2 : 1 复律(每个刺激脉冲串对应两次呼吸)。在所有情况中,轻微的自主的或 2 : 1 复律的呼吸的存在支持这样的推论,即当呼吸以此方式得到复律时,呼吸控制中枢仍然活跃。

[0058] 当迹线 102 上的呼吸以与刺激 103 相同的基本频率出现时,它们不一定准确地与刺激同步。吸气 106 可以在刺激脉冲串 104 开始后的不同的延迟时间开始,并且在特定情况下甚至可以先于对应的刺激脉冲串的开始。

[0059] 在图 2 中表示的实施方案中,以比静息时的自主呼吸速率稍低的频率(在此实施例中:18vs 24/min)施加刺激。刺激可以复律自主呼吸但是不代替它。复律以刺激脉冲串与患者吸气努力之间的可变时间延迟和相角为证据。复律另外的证据是 2 : 1 和 1 : 1 复律或未被复律的其他轻微呼吸的周期性出现,其显示呼吸动力未被抑制,但得到了复律。

[0060] 图 3 是图 1 中所示的呼吸数据的频谱图。可以使用多种频域法来分析周期性波形图如由图 1 显示的呼吸波形图,最常见的频域法是频谱分析。

[0061] 图 3 显示由图 1 上的迹线 101 图示的患者正常自主呼吸的频谱。可以通过对获得的 2-3 分钟的数字呼吸信号数据(在此实施例中,为气流)进行快速傅里叶变换(FFT)来获得这样的频谱。所述频谱可以是功率频谱、功率密度频谱或振幅频谱。也可以把功率频谱想成是产生对信号的方差贡献最大的那个频率。振幅越大,方差就越高。这是对“功率频谱”有意义的广义定义。要理解存在很多数值法用于计算周期性信号的频率分布,并且所有数值法都是本文中预期的。可以对通常在 0 ~ 1.0Hz 的自然呼吸频率范围计算“频谱”。在公开的实施方案中,发现大约 0.1 至 0.5Hz 的频率范围。对本公开内容来说,选择的范围被指定为“呼吸频带”(RFB)。可以选择其他频率范围并且对此范围的选择仅是示例性的。

[0062] 在图 3 中,RFB 204 由方框指示,所述方框包含对于在此实施例中为确定复律效果重要的所有呼吸频率。可以从图 1 上的呼吸迹线 101 预期以下事实:患者的自然呼吸频率在 0.4Hz 202 处达到峰值。对于确定复律重要的另一个频带被指定为“刺激频带”(SFB)。它由窄带方形 203 表示,并且在此情况中它以施加刺激脉冲串的频率为中心,如在图 2 的迹线 103 上那样。

[0063] 图 3 的频谱图对应于不施用刺激治疗时的周期。如果中枢频率(在此情况中为 0.3Hz)与优势呼吸频率 202 显著不同,则 SFB 频带中的功率低。

[0064] 例如,可以通过将 SFB 频带中的频谱功率和总的频谱功率或其他频带中的频谱功率进行比较来确定呼吸复律的效果。发明人已经发现有用的是指定捕获指数(CI)作为治疗效果的亮度。通过用 SFB 中的频谱功率除以 RFB 中的频谱功率来计算捕获指数。所述捕获指数表示总呼吸频谱曲线落在邻近刺激频率的窄带内的分数。可以预期捕获指数的值将与通过刺激引起的呼吸复律成比例地增加。因此,当复律增加时,刺激频率变为呼吸信号的优势频率。存在很多可以用于技术捕获指数的数值算法。例如,发明人尤其使用以下方法学。

[0065] 频谱曲线(spectral plot)是用于检验频域中周期结构的图解法。它被严格定义

为自协方差函数的平滑傅里叶变换。以每单位时间的周期数测量频率。以以下方式显示频谱曲线：纵轴是平滑方差（功率）而横轴是频率（每次观测的周期数）。

[0066] 可以涉及用于产生平滑方差的计算并且在此处不作进一步的讨论。频谱曲线是时间系列的频率分析中的基本技术并且是本领域技术人员所熟悉的。频谱曲线可以用于确定在周期性波形图中存在多少周期性分量，不论是否存在优势周期频率，并且如果存在优势周期频率则确定何为优势周期频率。对于本公开内容，优势（刺激）频率的“优势”程度与捕获指数相关。

[0067] 在图 3 中显示的实施例中，这样计算 CI： $(\text{刺激频率} \pm 0.0183\text{Hz 范围内的功率}) / (0.1 \text{ 至 } 0.5\text{Hz 的功率})$ 。在此实施例中分子的宽度是 0.0366Hz。它由四舍五入至最近的 FFT“盒 (bin)”的刺激频率值来计算，分子宽度为以下的 3 个盒和以上的 3 个盒（总共 6 个盒）。在此实施例中频域中的分辨率是 0.0061Hz/盒。这被称为“盒宽度”。 ± 3 个盒的选择用来解释当刺激频率不是准确的 FFT 盒频率时你所见的一些或“盒延伸 (bin spreading)”以及复律的呼吸的频率中的一些自然变异 (natural variance)。通过数据采样率 (400 次采样/秒) 和 FFT 长度 ($216 = 65,636$) 固定 FFT 间期。

[0068] 数据采样率是 400 次采样/秒。要理解的是对于嵌入式软件计算或其他应用，其他更低的采样率，例如 20 次采样/秒可能是更合适的。记录长度是 65,536 次采样（此对应于 164.84 秒）。如果使用较低的数据采集采样率，则需要明显较少次采样，但是不可能少于例如 1,024 或 2,048 次。其他记录长度，如例如也可以成功地使用 2、3 和 5 分钟。在此实施例中，捕获指数被计算为：以已知刺激频率为中心的频带 ± 3 个盒宽 (0.0366Hz) 的幅度的总和与自 0.1 至 0.5Hz 的幅度（或功率）的总和的比率。SFB 和 RFB 两者的其他窗 (window) 宽度可以用于不同的实施方案中，并且 SFB 不需要以刺激频率为中心。为所有实施方案所共同的，“刺激频带”SFB 比“呼吸频带” (RFB) 窄，如例如 $< 10\%$ 的 RFB 以及包含在 RFB 内。

[0069] 图 4 是图 2 中所示的呼吸数据的频谱图。在此实施例中刺激被开启并且以如由图 2 上的迹线 103 所图示的 0.3Hz 的预设频率施加。

[0070] 可以看到呼吸信号（气流）功率频谱峰 302 位于频率 0.3Hz 处，而频率 0.3Hz 准确地对应于刺激频率。在 0.4Hz 的自然呼吸功率反映为较小的峰 301。要理解取决于刺激的强度和患者的固有呼吸动力，自然呼吸频率功率在频谱中的出现可以发生变化。存在自然呼吸频率的明显呼吸活动提示呼吸动力得到复律而仍然活跃，即，未被抑制或暂停活动。在此实施例中，SFB 303 中的功率表示 RFB 304 的分数比在由图 3 图示的实施例中更大。因此可以预期捕获指数 (SFB/RFB) 也显著增加。事实上，计算显示在此实施例中捕获指数自 0.24 (图 3) 增加到 0.46 (图 4)。不同的计算方法可以产生不同的数字，但是当患者的呼吸得到复律时，捕获指数显著增加。

[0071] 图 5 是实验数据的图表，所述实验数据涉及根据本发明的实施方案治疗的患者中的发生障碍的呼吸。图 5 图示在周期性呼吸的背景下捕获指数化对于恢复正常呼吸的实际重要性。周期性呼吸的严重性通常以呼吸暂停低通气指数 (AHI) 表征。AHI 是一个小时中发生的呼吸事件（呼吸暂停和呼吸不足）的总和。AHI > 15 被认为是显著的而 AHI > 30 被认为是严重并且非常危险的。存在用于在睡眠研究期间使用多导睡眠描记法 (PSG) 计算 AHI 的已知标准临床方法。PSG 是一种诊断测试法，其间在睡眠期间测量并记录多个生理学

变量。研究者在遭受严重周期性呼吸同时经历根据本发明的实施方案的刺激治疗的患者中使用 PSG 获得图 5 的图表。患者的 AHI 作为在 X 轴上的捕获指数的函数表示在 Y 轴上。在实验期间,刺激能量(在此情况中,为刺激电流)是变化的,产生不同的横膈膜激活水平,并且作为结果,产生不同的复律水平。之后使用睡眠研究的数字化记录和与本公开内容中描述的那些等效的方法学计算捕获指数。

[0072] 可以看到在捕获指数较高时的时间周期期间, AHI 减小。导致如在此实施例中计算的高于 0.5 的捕获指数的刺激,实际上完全消除了周期性呼吸。

[0073] 要理解的是 FFT 的使用和呼吸频谱的计算不是执行捕获指数计算的仅有方式。例如,呼吸波形图可以进行处理并且呈现为对应于呼吸长度的系列数字。表示最近 3-4 分钟的呼吸数据的系列可以例如包括 60-80 次的呼吸长度。然后可以构建表示呼吸长度的频率分布的呼吸长度的直方图。如果固有呼吸被复律到刺激频率,则对应于所述频率波长的呼吸长度的出现频率将提高。例如如果刺激频率是 20 次/分钟,则呼吸长度是 3 秒。当捕获和复律增加时,大约 3 秒长的呼吸将越来越频繁地出现。为补偿自然变异性,例如 2.84 ~ 3.18 秒长的呼吸可以包含在捕获指数计算的分子中。此呼吸长度的范围对应于之前描述的基于频谱的实施例中使用的 $\pm 0.0183\text{Hz}$ 频带。

[0074] 此方法中的捕获指数计算为:(刺激频率 \pm 选择的频带的范围中的呼吸长度的占有率的总和)/(呼吸范围中所有呼吸长度的占有率的总和)。呼吸长度的呼吸范围可以是例如 2 ~ 10 秒。2 ~ 10 秒的呼吸长度范围对应于 0.1 ~ 0.5Hz 的呼吸频率。

[0075] 基于直方图的捕获验证法在数学上与基于频谱的方法不同,但是原理上类似。它是基于这样的假定,即当刺激使呼吸复律时,相比在其他呼吸频带中的那些,在驱动频率的紧接范围中的呼吸信号的呼吸长度将以显著更高的频率出现。因此捕获指数仍然计算为落入以刺激频率为中心的窄频带中的呼吸信号的方差与较宽的呼吸频带中的总方差的比率。发明人已经在患者中证明使用直方图法计算的捕获指数的值与通过刺激引起的呼吸的复律(因此能够引导治疗)成比例地提高,并且与使用频谱方法计算的捕获密切相关。要理解的是基于相似原理的捕获指数计算的其他方法是可能的并且本领域技术人员在阅读本公开内容后将想到所述方法。

[0076] 图 6 是与根据本发明的实施方案的患者治疗相关的呼吸和刺激数据的波形图。顶部迹线 501 表示患者的呼吸(气流)。X 轴表示 16 分钟的数据记录,并且与只显示一分钟数据的图 1 和 2 相比,压缩单次呼吸。在此治疗周期期间,刺激能量(电流)首先逐渐减小然后全部切断。底部迹线 503 表示刺激电流。在第一个 3 分钟期间,电流保持在大约 5mA 不变。呼吸 501 充分复律并且不存在周期性呼吸。在 3 ~ 10 分钟的记录段期间,电流 503 逐渐减小。可以看到周期性呼吸不再受控,并且在 10 分钟后,恢复交替的呼吸暂停 504 和呼吸过度 503(指示被称为潮式呼吸的周期性呼吸的典型模式)。

[0077] 图 7 是根据本发明的实施方案的控制流程图。图 7 图示了一种可能的方法和算法,所述方法和算法利用捕获指数化以执行和改进发生故障的呼吸治疗。要理解的是提出的捕获指数方法学已经广泛地涉及使用膈神经或横膈膜刺激的呼吸治疗并且潜在地涉及机械通气。

[0078] 根据本发明的一个实施方案采用嵌入在可植入脉冲发生器(IPG)的微处理器中的算法中的捕获指数型计算,所述可植入脉冲发生器能够响应于计算的捕获指数调节膈神

经刺激能量。可以基于过去 2-3 分钟的呼吸信号例如经胸廓阻抗来计算所述捕获指数,并且刺激参数可以基于计算的捕获指数自动调节。

[0079] 此实施方案的嵌入算法能够确定患者固有的静息呼吸速率 601。此速率可以是例如 6 ~ 40 次呼吸 / 分钟,但是在患有周期性呼吸的患者中的一个目标群体中,它可能是 12 ~ 30 次呼吸 / 分钟。所述算法能够以设定的频率将刺激脉冲串施加到患者的膈神经,在一些实施方案中所述设定的频率稍微低于固有速率 602。它可以例如比所述固有速率低 2-4 次呼吸。因此,例如,如果所述算法确定患者以每分钟 20 次呼吸进行呼吸,则刺激频率可以被自动设置为例如,每分钟 16 次呼吸。在借助嵌入软件收集足够的呼吸信号信息后(例如,这可以是以每秒 20 次采样数字化的 3 分钟数据),可以计算捕获指数 603。

[0080] 因为生理学条件如患者的位置、睡眠状态、横膈膜的疲劳以及其他可能影响对复律的反应,所以可以预期捕获指数将随时间变化。可以存在捕获指数的预设目标值,所述预设目标值指示所需的复律。此值可以在例如 0.2 ~ 0.8 的范围内。根据反馈控制工程的已知技术,嵌入算法可以将实际的捕获指数与目标进行比较 604,并且如果所述捕获指数低于目标则增加刺激能量,或者如果所述捕获指数高于目标则减小刺激能量 605。可以通过改变递送的电流、电压、频率或脉冲持续时间来调节刺激能量。例如可以以合适的步骤在 1 ~ 10mA 的范围内增加或减小刺激电流。备选地,例如可以以合适的步骤在 100 ~ 500 μ s 的范围内增加或减小刺激脉冲持续时间。可以在控制工程领域中已知的 IPG 嵌入软件如 PI 或 PID 调节器中执行反馈控制算法。在被发明人用于采集实验数据的实施方案中,以 0.1 ~ 0.5mA 的步长来操作刺激电流以得到所需的捕获指数。

[0081] 图 8 是患者和根据本发明的实施方案的治疗设备的示意图。可植入脉冲发生器 702 被编程为以固定的频率产生刺激脉冲串 703。患者的右侧膈神经 705 支配右偏侧膈 706。刺激脉冲串 703 经由电极导联 704 递送到右侧膈神经 705。

[0082] 可以刺激偏侧膈自身的任一膈神经。一个以上的电极可以放置到横膈膜上,邻近神经(例如,卡肤(cuff)电极),经静脉内靠近神经放置或放置到适于提供适当刺激的任何其他位置。可以使用导联或无导联技术将所述电极连接到电脉冲发生器。所述脉冲发生器可以被植入到患者体内或者可以定位于外部。

[0083] 右侧膈神经 705 将刺激传导到右偏侧膈 706,右偏侧膈 706 以向下运动 707 响应。横膈膜的向下运动 707 导致肺膨胀以及胸腔内的牵张感受器的激活。据信周期性牵张产生到大脑 701 的神经反馈输入 708 的周期性规则节律。神经输入 708 使大脑的呼吸神经元复律。刺激 703 的强度引起来自被刺激的偏侧膈 706 的成比例地响应。增加的横膈膜运动因此产生增加的到大脑 701 的周期性规律的神经输入 708。

[0084] 当信号达到必要的强度时,呼吸复律出现并且在刺激、肺的机械性膨胀和大脑的呼吸控制中枢中的神经吸气活动之间临时建立所需的固定的和反复的偶联。虽然复律可以以 1 : 1 的比率(一次机械性膨胀对一次神经呼吸尝试)发生,但是可以见到其他整数比率,以及在不同整数比率的复律模式之间转换中偶尔出现的非周期性、无序行为。两次被刺激的膨胀对一次神经呼吸尝试的 2 : 1 的比率和 1 : 1 的比率都是常见的。

[0085] 大脑以周期性规则序列的呼吸动力 709 对复律发生响应,周期性规则序列的呼吸动力 709 经由右 705 和左 712 膈神经两者传送至横膈膜的呼吸肌,并且经由气道控制神经 710 传送至气道肌,导致所需的气道 711 的扩张。左偏侧膈 715 由不被 IPG 刺激的左膈神经

712 支配,并且因此可能响应于来自大脑 701 的信号间或显示独立行为,并且不直接受 IPG 702 影响。已知右偏侧膈和左偏侧膈的肌群分别受右膈神经和左膈神经的支配并且响应于来自这些神经的信号独立地运动。如与呼吸的起搏相反,未受刺激的半偏侧膈的同步呼吸活动是复律的指示。

[0086] IPG 702 可以配备以额外的导联 713 并且意欲诸如通过经胸廓阻抗感测 714 测量呼吸。嵌入在 IPG 可编程逻辑中的软件可以通过调节刺激脉冲串节律 703 而响应呼吸的变化。IPG 逻辑也可以使用呼吸感测 714,并且根据感测到的固有呼吸速率 709,设定和改变刺激脉冲串 703 的频率。

[0087] 本领域技术人员将理解本发明能够以与公开的那些不同的实施方案实施。公开的实施方案是为了例示而不是为了限制而提出,并且本发明只受所附的权利要求限制。

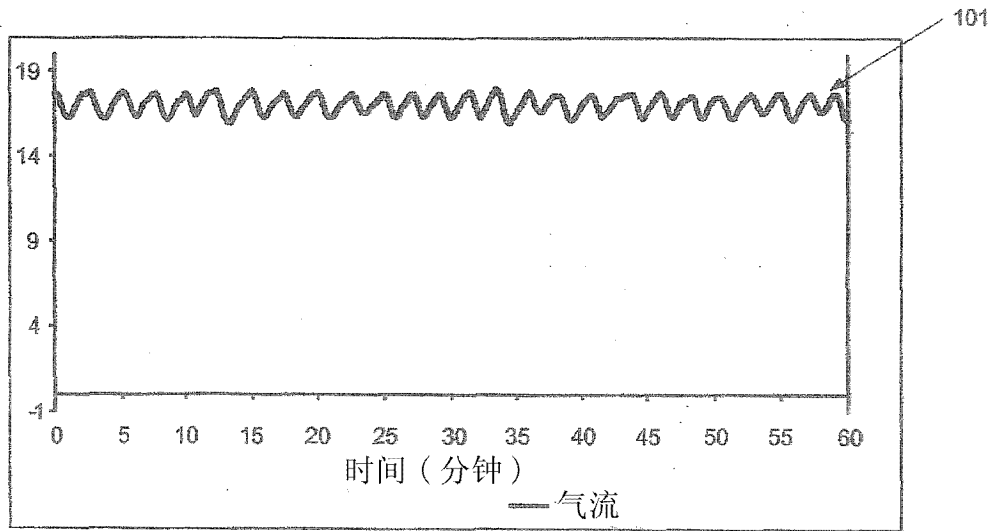


图 1

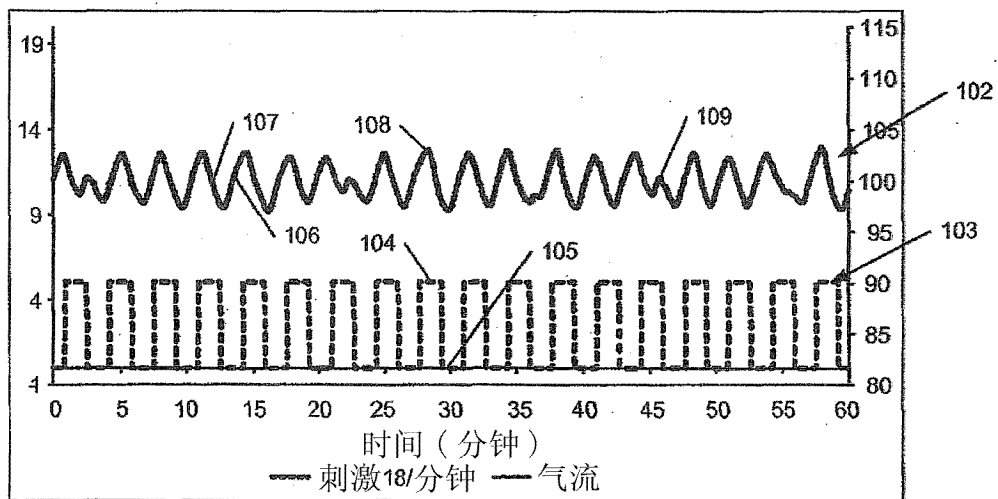


图 2

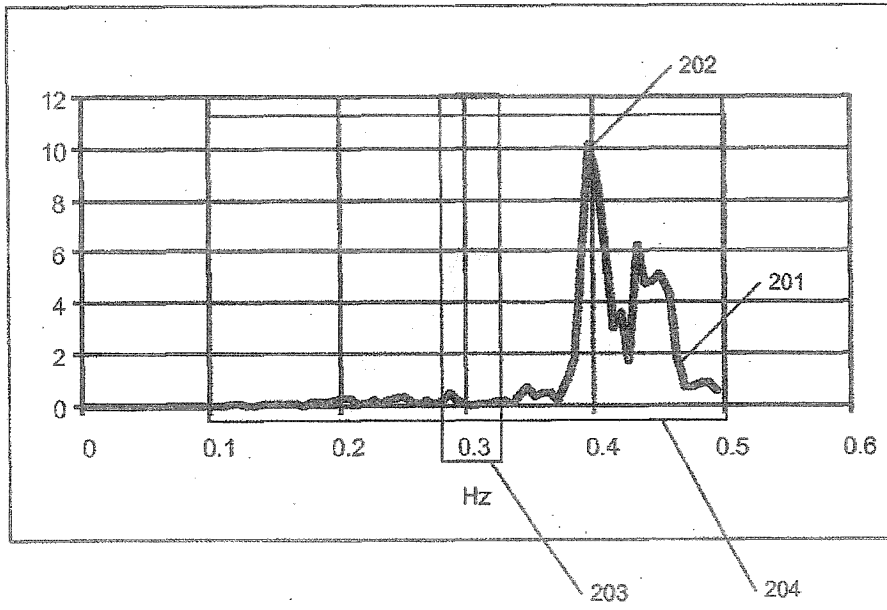


图 3

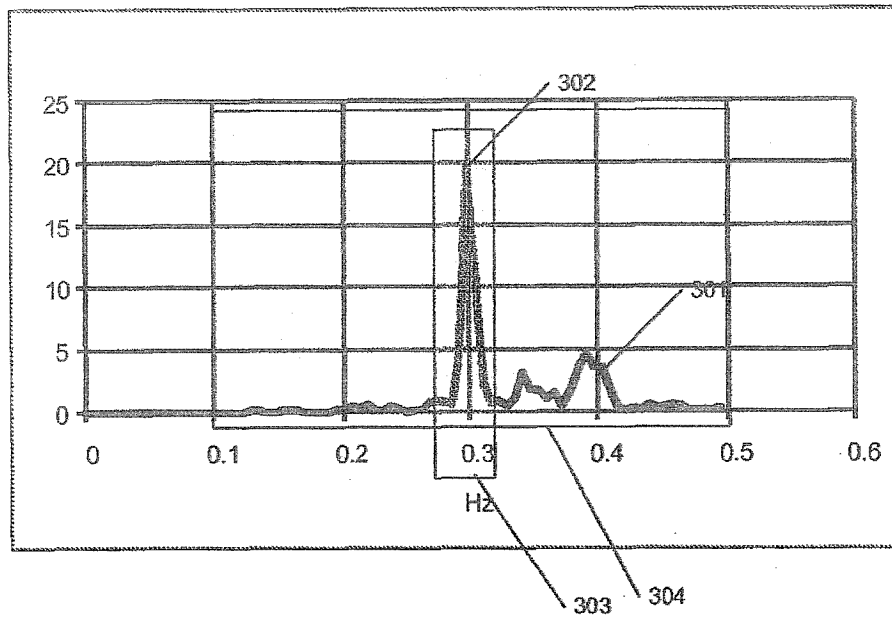


图 4

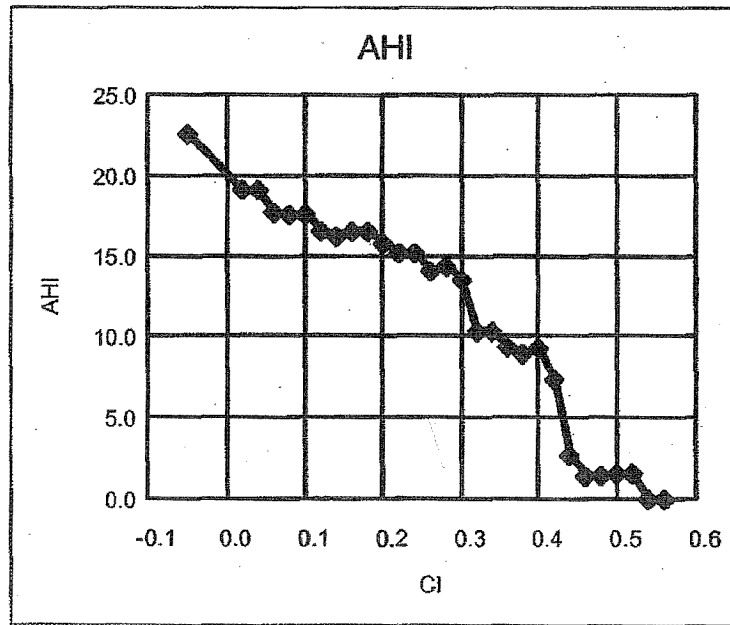


图 5

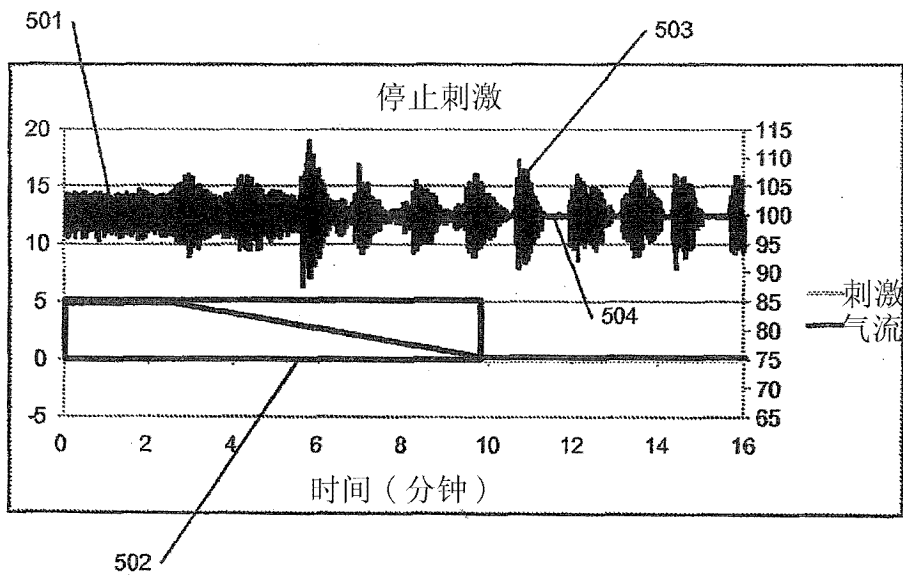


图 6

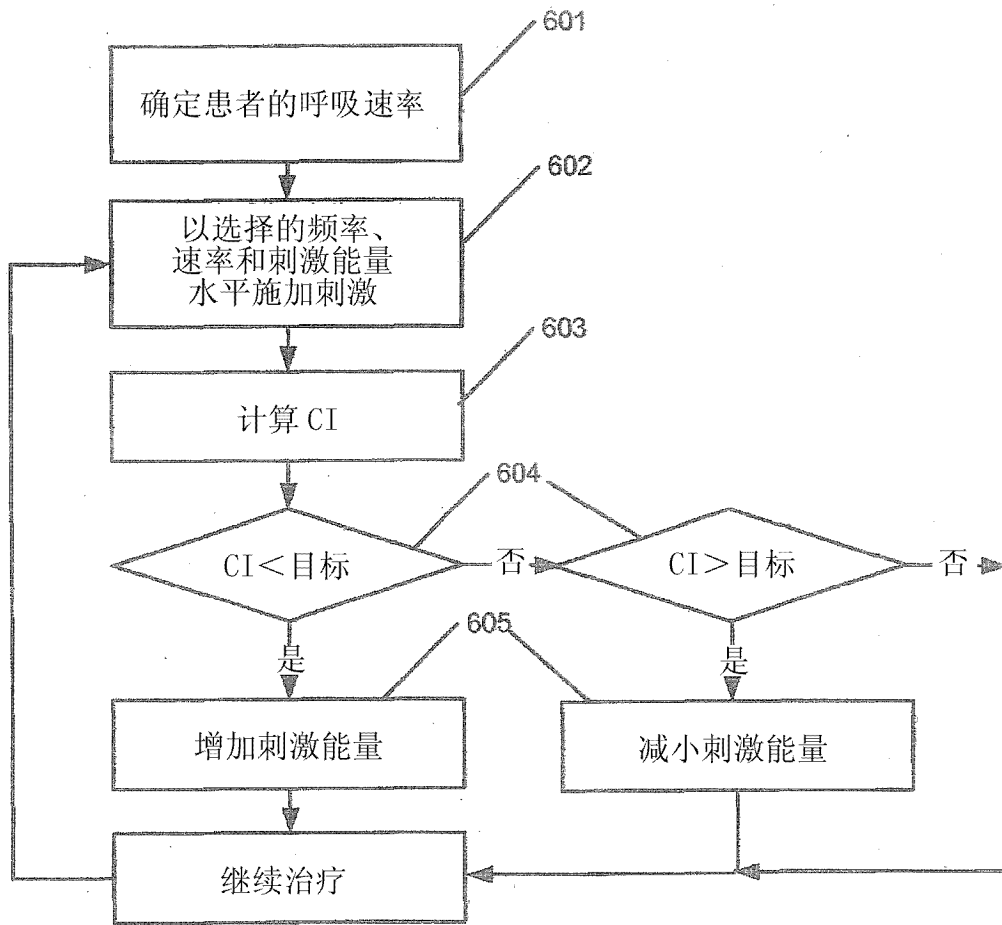


图 7

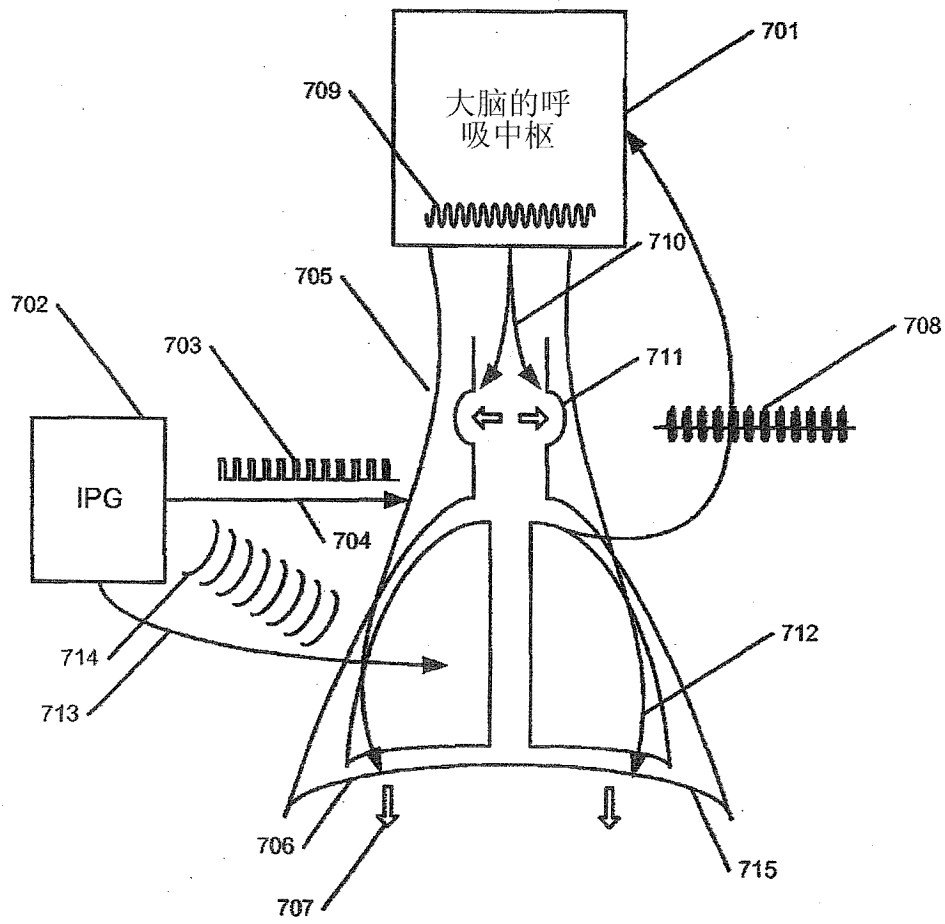


图 8