

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5833761号
(P5833761)

(45) 発行日 平成27年12月16日(2015.12.16)

(24) 登録日 平成27年11月6日(2015.11.6)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 N 1/36 (2006.01) A 6 1 N 1/36

請求項の数 12 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2014-527185 (P2014-527185)	(73) 特許権者	505003528
(86) (22) 出願日	平成24年8月15日 (2012. 8. 15)		カーディアック ベースメイカーズ, イ
(65) 公表番号	特表2014-525289 (P2014-525289A)		ンコーポレイテッド
(43) 公表日	平成26年9月29日 (2014. 9. 29)		アメリカ合衆国 5 5 1 1 2 - 5 7 9 8
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/050946		ミネソタ, セントポール, ハムライン
(87) 国際公開番号	W02013/028431		アベニュー ノース 4 1 0 0
(87) 国際公開日	平成25年2月28日 (2013. 2. 28)	(74) 代理人	100105957
審査請求日	平成26年2月28日 (2014. 2. 28)		弁理士 恩田 誠
(31) 優先権主張番号	61/526, 900	(74) 代理人	100068755
(32) 優先日	平成23年8月24日 (2011. 8. 24)		弁理士 恩田 博宣
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100142907
			弁理士 本田 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心臓回復を利用して制御する神経刺激システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経刺激システムであって、

神経刺激を送達するように構成された刺激出力回路と、

1つまたは複数の心臓信号を受け取るように構成された検知入力部と、

刺激出力回路および検知回路に接続された制御回路であって、

1つまたは複数の心臓信号を使用して心拍間隔および回復パラメータを測定するように構成された測定回路、

回復パラメータの回復を解析するように構成された回復解析部であって、複数の心拍間隔で測定された回復パラメータの値を使用して回復勾配を計算するように構成された勾配計算部を含み、回復勾配が、心拍間隔の変化に対する回復パラメータの変化率である、回復解析部、および

回復勾配を使用して神経刺激の送達を制御するように構成された刺激制御部を含む制御回路とを備え、

回復パラメータは回復について解析される心臓パラメータであり、

刺激制御部は、

回復勾配と指定された目標範囲とを比較するように構成された比較部と、

比較の結果を使用して神経刺激の送達を調整するように構成された刺激調整部であって、計算された回復勾配が指定された目標範囲内であることに応答して、神経刺激の送達

10

20

を停止するように構成されている刺激調整部とを含むシステム。

【請求項 2】

測定回路が、1つまたは複数の心臓信号を使用して回復パラメータとして活動電位持続時間 (APD) パラメータを測定するように構成された APD 測定回路を含み、APD パラメータが APD を表す、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

測定回路が、1つまたは複数の心臓信号を使用して回復パラメータとして伝導速度 (CV) パラメータを測定するように構成された CV 測定回路を含み、CV パラメータが CV を表す、請求項 1 または 2 に記載のシステム。

10

【請求項 4】

測定回路が、1つまたは複数の心臓信号を使用して回復パラメータとして QT 間隔を測定するように構成された QT 測定回路を含み、QT 間隔が、心周期における Q 波と後続する T 波との間の時間間隔である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 5】

測定回路が、1つまたは複数の心臓信号を使用して回復パラメータとして T 波形態 (TM) パラメータを測定するように構成された TM 測定回路を含み、TM 形態パラメータが、T 波に関連する振幅または時間間隔を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 6】

刺激調整部が、計算された回復勾配が指定された目標範囲外であることに応答して、複数のパラメータのうちの1つまたは複数のパラメータを調整するように構成されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のシステム。

20

【請求項 7】

刺激調整部が、計算された回復勾配が指定された目標範囲外であることに応答して、神経刺激の送達を開始するように構成されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 8】

制御回路が、指定されたスケジュールに従って回復解析部によって回復勾配の計算を開始するように構成された解析開始部を備える、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のシステム。

30

【請求項 9】

解析開始部が、およそ 21 時間の周期で回復解析部による回復勾配の計算を開始するように構成されている、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 10】

解析開始部が、毎日の指定された時刻に回復解析部による回復勾配の計算を開始するように構成されている、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 11】

制御回路が、指定されたタイプのトリガ事象を検出するとともに前記指定されたタイプのトリガ事象の検出に応じて回復解析部による回復勾配の計算を開始するように構成された解析開始部を備える、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のシステム。

40

【請求項 12】

測定回路が、1つまたは複数の心臓信号を使用してさらなる回復パラメータを測定するように構成され、回復解析部が、複数の回復勾配であって、各々が、回復パラメータおよび前記さらなる回復パラメータのうちの1つの、心拍間隔の変化に対する変化率である、複数の回復勾配を計算するように構成され、制御回路が、複数の回復勾配を使用して神経刺激の送達を制御するように構成されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本明細書は、概して神経刺激に関し、より詳細には、心臓回復 (cardiac restitution) を使用して神経刺激の送達を制御するシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0002】

さまざまな生理学的機能を調節しさまざまな疾患を治療するために、神経刺激が利用されてきた。一例は、心臓病または心筋梗塞を患っている患者における迷走神経刺激 (VNS: vagus nerve stimulation) 療法等、自律神経調節療法 (AMT: autonomic modulation therapy) を用いる心臓機能の調節である。心筋は、心臓迷走神経を含む交感神経および副交感神経によって刺激される。人為的に与えられる電気刺激を含む、迷走神経における活動は、心拍および収縮性 (心筋収縮の強度) を調節する。迷走神経に与えられる電気刺激は、心拍および収縮性を低減し、心周期の心収縮期を延長し心周期の心拡張期を短縮することが知られている。VNSのこの能力は、たとえば心筋リモデリングを制御するために利用される。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

患者の生理学的状態およびAMTに対する反応は経時的に変化するため、その療法の適応的制御を提供する必要がある。

20

【課題を解決するための手段】

【0004】

神経刺激システムは、さまざまな心拍間隔で心臓パラメータを測定し、心拍間隔の変化に対する心臓パラメータの変化率である回復勾配 (restitution slope) を計算することを含む、心臓パラメータの回復の解析を行う。さまざまな実施形態において、本システムは、回復勾配を使用して、神経刺激の適応的制御を提供する。さまざまな実施形態において、活動電位持続時間 (APD: action potential duration)、伝導速度 (CV)、QT間隔 (QT) および/またはT波形態 (TM) パラメータ等、1つまたは複数の心臓パラメータが測定され、各パラメータの回復に対して解析され、後にそれを用いて神経刺激の送達が制御される。

30

【0005】

一実施形態では、神経刺激システムは、刺激出力回路、検知入力部および制御回路を含む。刺激出力回路は神経刺激を送達する。検知入力部は、1つまたは複数の心臓信号を受け取る。制御回路は、測定回路、回復解析部および刺激制御部を含む。測定回路は、1つまたは複数の心臓信号を使用して心拍間隔および回復パラメータを測定する。回復解析部は、回復パラメータの回復を解析し、勾配計算部を含む。勾配計算部は、複数の心拍間隔において測定された回復パラメータの値を使用して回復勾配を計算する。回復勾配は、心拍間隔の変化に対する回復パラメータの変化率である。刺激制御部は、回復勾配を使用して神経刺激の送達を制御する。

【0006】

一実施形態では、神経刺激の送達を制御する方法が提供される。1つまたは複数の心臓信号が検知される。心拍間隔の指定された範囲を網羅する複数の心拍間隔において、検知された1つまたは複数の心臓信号を使用して、回復パラメータが測定される。複数の心拍間隔で測定された回復パラメータの値を使用して、回復勾配が計算される。回復勾配は、心拍間隔の変化に対する回復パラメータの変化率である。神経刺激の送達は、回復勾配を使用して制御される。

40

【0007】

この概要は、本出願の教示のうちのいくつかの概説であり、本主題の排他的なまたは網羅的な扱いであるようには意図されていない。本主題に関するさらなる詳細は、詳細な説明および添付の特許請求の範囲にある。本発明の他の態様は、以下の詳細な説明を読みか

50

つ理解し、その一部を形成する図面を見ることにより、当業者には明らかとなろう。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲およびそれらの法的均等物によって定義される。

【0008】

図面は、概して、本明細書において考察されるさまざまな実施形態を例として示す。図面は、単に例示を目的とするものであり、正確な縮尺であるとは限らない。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】神経刺激システムの一実施形態および神経刺激システムが使用される環境の一部の図である。

【図2】神経刺激回路の一実施形態を示すブロック図である。

10

【図3】神経刺激回路の別の実施形態を示すブロック図である。

【図4】心内電位図から活動電位持続時間（APD）パラメータを測定する一実施形態の図である。

【図5】心内電位図から伝導速度（CV）パラメータを測定する一実施形態の図である。

【図6】心内電位図からCVパラメータを測定する別の実施形態の図である。

【図7】微小ベクトル心電図（ECG）からQT間隔（QT）を測定する一実施形態の図である。

【図8】心内電位図またはECGからT波形態（TM）パラメータを測定する一実施形態の図である。

【図9】心内電位図またはECGからTMパラメータを測定する別の実施形態の図である

20

【図10】心内電位図またはECGからTMパラメータを測定する別の実施形態の図である。

【図11】回復曲線の図である。

【図12】回復曲線の図である。

【図13】神経刺激回路を含む植込み型システムの一実施形態および植込み型システムが使用される環境の一部の図である。

【図14】図13の植込み型システムの一実施形態を示すブロック図である。

【図15】心臓回復を利用して神経刺激を制御する方法の一実施形態を示すフローチャートである。

30

【図16】固有の心拍間隔を使用して心臓回復を解析する方法の一実施形態を示すフローチャートである。

【図17】ペーシングされた心拍間隔を使用して心臓回復を解析する方法の一実施形態を示すフローチャートである。

【図18】固有の心拍間隔を使用して解析された心臓回復を利用して神経刺激を制御する方法の一実施形態を示すフローチャートである。

【図19】ペーシングされた心拍間隔を使用して解析された心臓回復を利用して神経刺激を制御する方法の一実施形態を示すフローチャートである。

【図20】指定された心拍間隔範囲に対してモニタリングされた回復パラメータ値の図である。

40

【図21】指定された心拍間隔範囲に対してモニタリングされた回復パラメータ値を使用して神経刺激を調整する方法の一実施形態を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0010】

以下の詳細な説明では、その一部を形成し、本発明を実施することができる具体的な実施形態が例として示された添付図面を参照する。これらの実施形態は、当業者が本発明を実施することができるように十分詳細に記載されており、実施形態を組み合わせることができ、または他の実施形態を利用することができ、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく構造的変更、論理的变化および電気的変更を行うことができることが理解されるべきである。以下の詳細な説明は例を提供し、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲およ

50

びそれらの法的均等物によって定義される。

【0011】

本開示において「一」実施形態、「1つの」実施形態または「さまざまな」実施形態と言及する場合、それは、必ずしも同じ実施形態に対するものではなく、こうした言及は2つ以上の実施形態を企図していることが留意されるべきである。

【0012】

本明細書は、心臓回復を示す1つまたは複数の検知されたパラメータを使用して神経刺激療法を適応的に制御する方法およびシステムについて考察する。神経刺激は、自律神経調節療法(AMT)を含む。心臓回復は、心臓組織の動的電気生理学的不均質性(heterogeneity)を示す。さまざまな実施形態において、適応的制御は、1つまたは複数の心臓血管機能を調節する際に神経刺激の有効性を維持するための治療の用量設定を含む。

10

【0013】

さまざまな実施形態において、1つまたは複数の心臓パラメータの回復が解析される。本明細書において、「回復パラメータ」は、回復について解析される心臓パラメータを指す。本方法およびシステムで使用される回復パラメータの例としては、活動電位持続時間(APD)、伝導速度(CV)、QT間隔および/またはT波形態(TM)が挙げられる。APDは、心臓筋細胞を伝播する時の活動電位の持続時間である。CVは、活動電位が心臓筋細胞を伝播する速度である。QT間隔は、心室脱分極と再分極との間(すなわち、心電図または心内電位図におけるQ波と後続して隣接するR波との間)の時間間隔である。TM形態は、T波振幅、T波幅、およびT波のピークと終わりとの間の時間間隔等、T波から測定される振幅およびタイミングのパラメータを含む1つまたは複数のTMパラメータによって表される。心臓パラメータの回復は、その心臓パラメータと心拍間隔との間の機能的な関係である。一実施形態では、心拍間隔は、RR間隔(心電図または心内電位図から測定される2つの連続したR波間の時間間隔)として測定された心拡張間隔である。回復曲線は、心拍間隔に対してプロットされた回復パラメータの曲線である。RR間隔を変更し、その結果得られる回復パラメータの値を測定し、RR間隔に対して回復パラメータのこれらの値をプロットすることによって回復曲線を構成することができる。一実施形態では、回復曲線は、線形回帰を使用して構成された線である。回復勾配は、回復曲線の勾配であり、心拍間隔の変化に対する回復パラメータの変化率である。

20

30

【0014】

迷走神経刺激(VNS)は、アセチルコリン(ACh)の放出を引き起こし、それにより、用量依存的にAPDが延長されるかまたは短縮される。VNSはまた、心筋に不整脈が起こりにくいように不整脈源性基質を変更するように作用することも可能である。回復曲線の急峻度は、基質の催不整脈性の信頼できる指標であることが分かった。したがって、本方法およびシステムでは、回復曲線の急峻度、すなわち回復勾配を使用して、AMTを含む神経刺激の有効性を示す。

【0015】

さまざまな実施形態では、APDおよびCVは、各々、サロゲートによって近似され、APDおよび/またはCV回復曲線は、それらのサロゲートを用いて計算される。一実施形態では、APDサロゲートは、1つまたは複数の位置で心内電位図から計算される興奮回復間隔(ARI: activation-recovery interval)を含む。一実施形態では、CVサロゲートは、2つの別個の電位図記録部位における単一事象の観察の間の潜時を含む。別の実施形態では、CVサロゲートは、電位図から測定されたQRS幅を含む。本明細書では、「APDパラメータ」は、APDを表す1つまたは複数のパラメータを含み、「CVパラメータ」は、CVを表す1つまたは複数のパラメータを含む。APDパラメータを、直接測定するかまたはサロゲートによって近似することができる。CVパラメータもまた、直接測定するかまたはサロゲートによって近似することができる。

40

【0016】

50

心拍間隔を、心拍数として表すことも可能である。RR間隔を、患者の心拍数として測定することができる心室拍動数として表すことも可能である。こうした「拍(動)数」と「間隔」との間の関係は、周波数とその対応する期間との間の関係である。心拍数が、1分間の拍動数(bpm)で与えられる場合、その対応するミリ秒での心拍間隔は、60,000を心拍数で割る(60,000は1分間におけるミリ秒の数である)ことによって計算される。心拍間隔を用いるあらゆるプロセスは、代わりに心拍数が使用される場合、相応して変更されるべきである。

【0017】

生成された回復曲線または勾配を使用して、患者の心臓機能を改善するかまたは維持する目的で神経刺激療法が誘導される。さまざまな実施形態では、1つまたは複数の回復曲線を使用して、神経刺激療法の有効性が示される。神経刺激療法が患者に施されている間の回復曲線の各々の急峻度は、治療有効性の尺度を提供する。さまざまな実施形態において、1つまたは複数の回復曲線は、各々、1つまたは複数の心臓パラメータおよび関連する心拍間隔の測定された値を用いて線形回帰により構成される。各心臓回復曲線の勾配は、神経刺激療法の適応的制御のために計算され使用される。さまざまな実施形態において、1つまたは複数の回復曲線を使用して、必要に応じて神経刺激療法を自動的に用量設定するかまたは調節するためのフィードバックループが形成される。

【0018】

図1は、神経刺激システム100の一実施形態およびシステム100が使用される環境の一部の図である。図示する実施形態では、システム100は、神経刺激回路110、心臓ペースング回路114および検知回路118を含む。さまざまな実施形態において、システム100は、患者が心臓ペースング療法で治療されている場合にのみ心臓ペースング回路114を含む。利用可能な場合、心臓ペースング回路114を用いて、心臓回復を解析する目的で心拍間隔を制御することができる。

【0019】

1つまたは複数の電極111が、神経リード112を介して神経刺激回路110に電気的に接続され、患者の心臓101の機能を調節するために神経刺激回路110からの神経刺激の送達を可能にするように神経102にまたはその近くに配置される。神経102は、迷走神経等、患者の自律神経系の神経を表す。1つまたは複数の電極115が、心臓リード116を介して心臓ペースング回路114に電気的に接続され、心臓ペースング回路114からのペースングパルスの送達を可能にするように心臓101内にまたはその近くに配置される。検知回路118は、電極111および/または電極115を使用して1つまたは複数の心臓信号を検知する。神経刺激回路110および心臓ペースング回路114が別個の装置に構成されるさまざまな実施形態では、検知回路118を、検知される1つまたは複数の心臓信号のタイプに応じて、神経刺激回路110の一部、心臓ペースング回路114の一部、または両方として構成することができる。後述するように、神経刺激回路110は、1つまたは複数の心臓信号を使用して心臓回復を解析し、解析の結果を用いて神経刺激の送達を制御する。

【0020】

図2は、神経刺激回路110の一実施形態を表す、神経刺激回路210の一実施形態を示すブロック図である。神経刺激回路210は、検知入力部220、刺激出力回路222および制御回路230を含む。検知入力部220は、検知回路118から1つまたは複数の心臓信号を受け取る。刺激出力回路222は、神経刺激を送達する。1つの実施形態では、神経刺激は電気パルスの形態であり、刺激出力回路222は電気パルスを生成し送達する。制御回路230は、測定回路232、回復解析部234および刺激制御部236を含む。測定回路232は、1つまたは複数の心臓信号を使用して心拍間隔および回復パラメータを測定する。回復解析部234は、回復パラメータの回復を解析し、勾配計算部238を含む。勾配計算部238は、複数の心拍間隔において測定された回復パラメータの値を使用して回復勾配を計算する。回復勾配は、心拍間隔の変化に対する回復パラメータの変化率である。刺激制御部236は、回復勾配を使用して神経刺激の送達を制御する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 1 】

さまざまな実施形態において、検知回路 1 1 8 によって検知される 1 つまたは複数の心臓信号には、1 つまたは複数の心内電位図、1 つまたは複数の皮下心電図 (E C G) および / または 1 つあるいは複数の表面 E C G がある。電極 1 1 1 および 1 1 5 は、こうした 1 つまたは複数の心臓信号の検知を可能にするさまざまな電極を表す。1 つの実施形態では、検知回路 1 1 8 は、測定回路 2 3 2 がパラメータの確実な測定を行うことができるように、1 つまたは複数の心臓信号の検知を可能にする電極 1 1 1 および / または 1 1 5 に選択的に接続されるようにプログラム可能である。こうした 1 つまたは複数の心臓信号の一例として、P 波が回復パラメータの測定のために検出された場合には P 波振幅の大きい心臓信号が挙げられる。1 つの実施形態では、検知回路 1 1 8 は、測定回路 2 3 2 が信号平均化または測定されたパラメータの平均化によりパラメータの確実な測定を行うことができるように、2 つ以上の心臓信号の検知を可能にする電極 1 1 1 および / または 1 1 5 に選択的に接続されるようにプログラム可能である。

10

【 0 0 2 2 】

さまざまな実施形態において、本明細書において考察されるそのさまざまな要素を含む神経刺激回路 1 1 0 は、ハードウェアおよびソフトウェアの組合せを用いて実装される。さまざまな実施形態において、測定回路 2 3 2、回復解析部 2 3 4 および刺激制御部 2 3 6 (本明細書において考察されるそれらのさまざまな要素を含む) を、1 つまたは複数の特定の機能を行うように構成された特定用途向け回路、またはこうした機能を行うようにプログラムされた汎用回路を用いて実装することができる。こうした汎用回路としては、限定されないが、マイクロプロセッサまたはその一部、マイクロコントローラまたはその一部、およびプログラマブルロジック回路またはその一部が挙げられる。

20

【 0 0 2 3 】

図 3 は、神経刺激回路 1 1 0 の別の実施形態を表す、神経刺激回路 3 1 0 の一実施形態を示すブロック図である。神経刺激回路 3 1 0 は、検知入力部 2 2 0、刺激出力回路 2 2 2 および制御回路 3 3 0 を含む。制御回路 3 3 0 は、測定回路 3 3 2、回復解析部 3 3 4、刺激制御部 3 3 6、解析開始部 3 4 0 およびクロック 3 4 1 を含む。

【 0 0 2 4 】

測定回路 3 3 2 は、測定回路 2 3 2 の一実施形態を表し、心拍間隔測定回路 3 4 2 および回復パラメータ測定回路 3 4 4 を含む。心拍間隔測定回路 3 4 2 は、1 つまたは複数の心臓信号のうちの 1 つを用いて心拍間隔を測定する。1 つの実施形態では、心拍間隔測定回路 3 4 2 は、心室電位図を使用して心拍間隔として R R 間隔を測定する。R R 間隔は、心室電位図における 2 つの連続した R 波の間の時間間隔である。回復パラメータ測定回路 3 4 4 は、複数の心拍間隔において 1 つまたは複数の回復パラメータの各々の値を測定する。1 つまたは複数の回復パラメータの例としては、A P D パラメータ、C V パラメータ、Q T 間隔および T M パラメータが挙げられる。さまざまな実施形態において、回復パラメータ測定回路 3 4 4 は、1 つまたは複数の回復パラメータを、各々直接測定されるパラメータとして、または測定されるサロゲートとして測定する。図示する実施形態では、回復パラメータ測定回路 3 4 4 は、A P D 測定回路 3 4 6、C V 測定回路 3 4 8、Q T 測定回路 3 5 0 および T M 測定回路 3 5 1 を含む。さまざまな実施形態において、回復パラメータ測定回路 3 4 4 は、A P D 測定回路 3 4 6、C V 測定回路 3 4 8、Q T 測定回路 3 5 0、T M 測定回路 3 5 1、またはこれらの回路のうちの 2 つあるいは 3 つのあらゆる組合せを含む。

30

40

【 0 0 2 5 】

A P D 測定回路 3 4 6 は、1 つまたは複数の心臓信号を使用して A P D パラメータを測定する。図 4 は、心内電位図から A P D パラメータを測定する一実施形態の図である。図示する実施形態では、A P D 測定回路 3 4 6 は、心内電位図を使用して A P D パラメータとして興奮回復間隔 (A R I) を測定する。A R I は、心内電位図における、R 波における最大の負の振幅変化 (下降勾配) に関連する第 1 点と、T 波における最大の正の振幅変化 (上昇勾配) に関連する第 2 点との間の時間間隔である。

50

【 0 0 2 6 】

C V測定回路348は、1つまたは複数の心臓信号を使用してC Vパラメータを測定する。図5は、心内電位図からC Vパラメータを測定する一実施形態の図である。図示する実施形態では、C V測定回路348は、第1心内電位図における心臓事象の発生と第2心内電位図における心臓事象の発生との間の時間間隔(C V)を測定する。第1心内電位図および第2心内電位図は、実質的に異なる部位に配置された電極を使用して検知される。図示する実施形態では、心臓事象はR波である。図6は、心内電位図からC Vパラメータを測定する別の実施形態の図である。図示する実施形態では、C V測定回路348は、心内電位図からC Vパラメータ(C V)としてQRS幅を測定する。

【 0 0 2 7 】

Q T測定回路350は、1つまたは複数の心臓信号を使用してQ T間隔を測定する。1つの実施形態では、微小ベクトルECGが、植込み型医療機器のハウジングの電極および/または植込み型医療機器に接続された1つまたは複数の神経リードを使用して測定される。図7は、微小ベクトルECGからQ T間隔を測定する一実施形態の図である。別の実施形態では、Q T測定回路350は、表面ECG信号を使用してQ T間隔を測定する。図示する実施形態では、Q T測定回路350は、心周期におけるQ波と後続するT波との間の時間間隔であるQ T間隔を測定する。

【 0 0 2 8 】

T M測定回路351は、1つまたは複数の心臓信号を使用してT Mパラメータを測定する。図8は、心内電位図、皮下ECGまたは表面ECGからT Mパラメータを測定する一実施形態の図である。図示する実施形態では、T M測定回路351は、T波のピークの電圧等、T波の振幅を測定する。図9は、1つまたは複数の心臓信号を使用してT Mパラメータを測定する別の実施形態の図である。図示する実施形態では、T M測定回路351は、T波の幅、たとえばT波振幅が指定された閾値を超えている間の時間間隔を測定する。図10は、1つまたは複数の心臓信号を使用してT Mパラメータを測定する別の実施形態の図である。図示する実施形態では、T M測定回路351は、T波のピークと終わりとの間の時間間隔を測定する。1つの実施形態では、T波振幅が指定された閾値未満になった時にT波の終わりが生じる。

【 0 0 2 9 】

図11および図12は、種々のRR間隔で測定された回復パラメータ値を使用して線形回帰によって得られた回復曲線の図である。例示の目的で、図11および図12の回復パラメータは、図4～図10に示すAPDパラメータ、C Vパラメータ、Q T間隔およびT Mパラメータ、ならびに本明細書において考察するような回復解析に適した他の任意の回復パラメータのうちのいずれかを表す。回復曲線は、実質的に異なる勾配AおよびBを有する。勾配AおよびBは、各々、RR間隔の変化に対する回復パラメータの変化率である回復勾配である。さまざまな実施形態において、勾配AおよびBは、各々、RR間隔の変化に対するAPDパラメータの変化率であるAPD回復勾配、RR間隔の変化に対するC Vパラメータの変化率であるC V回復勾配、RR間隔の変化に対するQ T間隔の変化率であるQ T回復勾配、またはRR間隔の変化に対するT Mパラメータの変化率であるT M回復勾配を表す。

【 0 0 3 0 】

回復解析部334は、回復解析部235の一実施形態を表し、勾配計算部238の一実施形態を表す勾配計算部338を含む。図示する実施形態では、回復解析部334は、APDパラメータ、C Vパラメータ、Q T間隔およびT Mパラメータの各々の回復を解析し、勾配計算部338は、APD回復勾配、C V回復勾配、Q T回復勾配およびT M回復勾配の各々を計算する。さまざまな実施形態において、回復解析部334は、APDパラメータ、C Vパラメータ、Q T間隔またはT Mパラメータのうちの1つまたは複数の各々の回復を解析し、勾配計算部338は、APD回復勾配、C V回復勾配、Q T回復勾配またはT M回復勾配のうちの1つまたは複数の各々を計算する。1つの実施形態では、図11および図12に示すように、勾配計算部338は、線形回帰を使用して各回復勾配を計算

10

20

30

40

50

する。回復勾配は、心拍間隔の複数の値に対してプロットされた回復パラメータの測定された値の線形回帰からもたらされる回復曲線の勾配である。

【 0 0 3 1 】

刺激制御部 3 3 6 は、刺激制御部 2 3 6 の一実施形態を表し、勾配計算部 3 3 8 によって提供される 1 つまたは複数の回復勾配を使用して神経刺激の送達を制御する。さまざまな実施形態において、刺激制御部 3 3 6 は、1 つまたは複数の心血管障害を治療するようにプログラムされた刺激パラメータによって神経刺激の送達を制御する。1 つまたは複数の心血管障害の例としては、心不全、心房および心室不整脈、心筋梗塞（心筋梗塞後障害を含む）、腎不全、高血圧症および失神が挙げられる。さまざまな実施形態において、刺激制御部 3 3 6 は、各計算された回復勾配が指定された目標範囲内にあるか否かを判断し、判断の結果を使用して刺激パラメータを調整する。刺激制御部 3 3 6 は、比較部 3 5 2 および刺激調整部 3 5 4 を含む。比較部 3 5 2 は、各回復勾配を、1 つまたは複数の閾値を含む指定された目標範囲と比較する。刺激調整部 3 5 4 は、比較の結果を使用して神経刺激の送達を調整する。1 つの実施形態では、神経刺激が送達されている時に回復勾配が指定された目標範囲内にあることは、神経刺激が有効であったこと、または患者が神経刺激を必要としないことを示す。したがって、刺激調整部 3 5 4 は、回復勾配が指定された目標の範囲内にあることに応じて神経刺激の送達を停止または維持する。神経刺激が送達されている時に回復勾配が指定された目標範囲外にあることは、神経刺激が有効でなかったことを示す。したがって、刺激調整部 3 5 4 は、計算された回復勾配が指定された目標範囲外であることに応じて刺激パラメータを調整する。神経刺激が送達されていない時に回復勾配が指定された目標範囲外にあることは、患者が神経刺激を必要とすることを示す。したがって、刺激調整部 3 5 4 は、計算された回復勾配が指定された目標範囲外にあることに応じて神経刺激の送達を開始する。

【 0 0 3 2 】

複数の回復パラメータが解析されるさまざまな実施形態では、測定回路 3 3 2 は、検知された 1 つまたは複数の心臓信号を使用して心拍間隔および複数の回復パラメータを測定し、回復解析部 3 3 4 は、各々が心拍間隔の変化に対する複数の回復パラメータのうちの 1 つの変化率である複数の回復勾配を計算し、刺激制御部 3 3 6 は、複数の回復勾配を使用して神経刺激の送達を制御する。1 つの実施形態では、複数の回復パラメータに対する目標範囲は、複数の回復勾配の各勾配に対する下位 (s u b) 目標範囲を含む。下位目標範囲は、1 つまたは複数の閾値を含む。比較部 3 5 2 は、各勾配をその下位目標範囲と比較し、比較の結果の重み付き合計を使用することにより、回復勾配が指定された目標範囲内にあるか否かを判断する。

【 0 0 3 3 】

解析開始部 3 4 0 は、回復解析部 3 3 4 による回復解析を開始する。各回復解析は、1 つまたは複数の回復勾配の計算を含む。刺激調整部 3 5 4 は、調整を必要とする結果となる回復勾配の各計算に応じて、神経刺激の送達を調整する。さまざまな実施形態では、解析開始部 3 4 0 は、周期的に等、指定されたスケジュールに従って回復解析を開始する。クロック 3 4 1 は指定されたスケジュールのタイミングをとる。1 つの実施形態では、解析開始部 3 4 0 は、毎日指定された時刻に回復解析を開始する。別の実施形態では、解析開始部 3 4 0 は、およそ 2 1 時間の周期で回復解析を開始する。この 2 1 時間周期により、回復解析は、1 週間の患者の概日リズムにおける各段階をおよそ網羅することができる。他のさまざまな実施形態において、解析開始部 3 4 0 は、指定されたタイプのトリガ事象を検出し、指定されたタイプのトリガ事象の検出に応じて回復解析を開始する。1 つの実施形態では、指定されたタイプのトリガ事象は、患者の心拍間隔が実質的に変化することが予測される期間の開始を示し、したがって回復解析を可能にする。こうしたトリガ事象の例としては、運動の開始を示す患者からの信号、および制御回路 3 3 0 または他の装置からの信号が挙げられ、制御回路 3 3 0 または他の装置からの信号は、患者の心拍間隔を回復解析に必要な心拍間隔の範囲となるように制御する刺激シーケンスの開始を示す。1 つの実施形態では、刺激シーケンスは心臓ペースングシーケンスである。別の実施形態

10

20

30

40

50

では、刺激シーケンスは神経刺激シーケンスである。

【0034】

図13は、神経刺激回路110（そのさまざまな実施形態を含む）を含む植込み型システム1360の一実施形態、および植込み型システム1360が使用される環境の一部の図である。1つの実施形態では、システム1360は、本明細書において考察されるようなそのさまざまな実施形態を含むシステム100を含む。

【0035】

システム1360は、植込み型システム1362および外部システム1366を含む。植込み型システム1362は、植込み型医療機器（IMD：implantable medical device）1364を含む。外部システム1366およびIMD1364は、テレメトリリンク1365を介して通信する。さまざまな実施形態において、IMD1364は、神経刺激回路110（そのさまざまな実施形態を含む）を含む神経刺激器である。さまざまな実施形態において、IMD1364は、心調律管理（CRM）装置を神経検知・刺激装置と一体化され、したがって、システム100（そのさまざまな実施形態を含む）の一部を含む。CRM装置は、心臓電気活動を検知し、心臓ペーシングパルスを送達する。CRM装置の例としては、ペースメーカー、除細動器、ペースメーカーと除細動器とを組み合わせたもの、心臓再同期療法（CRT）装置および心臓リモデリング制御療法（RCT：remodeling control therapy）装置が挙げられる。さまざまな実施形態において、神経活動は、心臓刺激の必要性を示すためにかつ／またはペーシングパルス送達のタイミングを制御するために検知される。さまざまな実施形態において、心臓活動は、神経刺激を心周期と同期させるため等、神経刺激パルス送達のタイミングを制御するために検知される。

【0036】

図14は、植込み型システム1460の一実施形態を示すブロック図である。システム1460は、システム1360の一実施形態を表し、植込み型システム1462および外部システム1466を含む。

【0037】

植込み型システム1462は、植込み型システム1362の一実施形態を表し、リードおよび電極1474ならびにIMD1464を含む。リードおよび電極1474は、神経刺激の送達、および任意選択的にIMD1464からの心臓ペーシングを可能にする。IMD1464は、IMD1363の一実施形態を表し、IMD回路1470とIMD回路1470を封入する植込み型ハウジング1472とを含む。1つの実施形態では、IMD回路1470は、神経刺激回路110、210または310を含む。別の実施形態では、IMD回路1470は、心臓ペーシング回路114および／または検知回路118をさらに含む。さまざまな実施形態において、電極は、1つまたは複数のリードおよび／または植込み型ハウジング1472の上に組み込まれている。1つの実施形態では、リードおよび電極1474は、本明細書で考察する心室電位図等の心内電位図を検知する心内リードを含む。1つの実施形態では、リードおよび電極1474は、植込み型神経刺激器のハウジング上の電極、および／または本明細書によって考察される微小ベクトルECGを検知する1つまたは複数の神経刺激リードを含む。外部システム1466は、外部システム1366の一実施形態であり、テレメトリリンク1365を介してIMD1464に通信可能に結合されている。外部システム1466は、ユーザインタフェース1480を含む。ユーザインタフェース1480は、提示デバイス1482およびユーザ入力デバイス1484を含む。提示デバイス1482は、たとえば、回復解析に使用される信号およびパラメータと回復解析の結果とを提示する。図示する実施形態では、提示デバイス1482は、表示画面1486およびプリンタ1488を含む。ユーザ入力デバイス1484は、パラメータ入力デバイス1490およびコマンド入力デバイス1492を含む。パラメータ入力デバイス1490は、使用者が刺激パラメータを調整するのを可能にする。1つの実施形態では、パラメータ入力デバイス1490はまた、使用者が、回復解析のために1つまたは複数の回復パラメータを選択するのを可能にする。コマンド入力デバイス1492

10

20

30

40

50

は、使用者が、回復解析およびそれに続く神経刺激の調整を開始するためのコマンド等、システム 1460 の動作を制御するコマンドを入力するのを可能にする。

【0038】

一実施形態では、外部システム 1466 は、ユーザインタフェース 1480 を含むプログラムを含む。1つの実施形態では、外部システム 1466 は、テレメトリリンク 1365 を介して IMD 1464 に通信可能に結合された外部装置と、遠隔地にあり、通信ネットワークを介して外部装置に通信可能に結合された遠隔装置とを含む、患者管理システムを含む。外部装置および/または遠隔装置はユーザインタフェース 1480 を含む。

【0039】

図 15 は、心臓回復を利用して神経刺激を制御する方法 1500 の一実施形態を示すフローチャートである。1つの実施形態では、方法 1500 は、システム 100 (本明細書において考察されるそのさまざまな実施形態を含む) を使用して行われる。

10

【0040】

1502 において、患者から 1つまたは複数の心臓信号が検知される。1504 において、複数の心拍間隔において、検知された 1つまたは複数の心臓信号を使用して、回復パラメータが測定される。回復パラメータの例としては、上述したような APD パラメータ、CV パラメータ、QT 間隔および TM パラメータが挙げられる。複数の心拍間隔は、心拍間隔の指定された範囲を網羅する。1つの実施形態では、検知された 1つまたは複数の心臓信号のうちの 1つを使用して、心拍間隔として患者の固有の RR 間隔が測定される。別の実施形態では、心拍間隔は、患者に心臓ペーシングパルスを送達することによって制御される。1506 において、回復勾配は、複数の心拍間隔において測定された回復パラメータの値を使用して計算される。回復勾配は、心拍間隔の変化に対する回復パラメータの変化率である。1508 において、回復勾配を使用して神経刺激の送達が制御される。

20

【0041】

図 16 ~ 図 19 は、方法 1500 およびその一部の具体的な実施形態を表す方法を示す。図 16 および図 17 は、回復パラメータに対して回復勾配を計算することを含む、患者に対して心臓回復を解析する方法を示す。図 18 および図 19 は、心臓回復の解析の結果を使用して、AMT 等の神経刺激の患者への送達を制御する方法を示す。1つの実施形態では、図 16 ~ 図 19 に示す方法は、システム 100 (本明細書において考察されるそのさまざまな実施形態を含む) を使用して行われる。

30

【0042】

図 16 は、固有の心拍間隔を使用して心臓回復を解析する方法 1600 の一実施形態を示すフローチャートである。1602 において、1つまたは複数の心臓信号が検知される。1604 において、現心拍間隔が測定される。1606 において、現心拍間隔に対し、検知された 1つまたは複数の心臓信号を使用して回復パラメータが測定される。1608 において、心拍間隔の指定された範囲が網羅されたか否かが判断される。心拍間隔の指定された範囲が網羅されていない場合、ステップ 1602、1604、1606 および 1608 が繰り返される。心拍間隔の指定された範囲が網羅された場合、1610 において、測定された心拍間隔において測定された回復パラメータの値を使用して現回復勾配が計算される。1612 において、計算された現回復勾配が格納される。

40

【0043】

図 17 は、ペーシングされた心拍間隔を使用して心臓回復を解析する方法 1700 の一実施形態を示すフローチャートである。患者の固有の心拍間隔の値が指定された範囲を網羅しないために方法 1600 を満足に行うことができない場合、および心臓ペーシングが患者に送達するために利用可能である場合、方法 1700 を使用することができる。1702 において、患者は、指定された初期ペーシングレートに設定された現ペーシングレートでペーシングされる。1704 において、1つまたは複数の心臓信号が検知される。1706 において、現ペーシングレートに対して、検知された 1つまたは複数の心臓信号を使用して、回復パラメータが測定される。1708 において、現ペーシングレートが目標ペーシングレートと比較される。現ペーシングレートが目標レートを超えない場合、17

50

10において、現ペーシングレートは指定された値だけ上げられ、その後、ステップ1704、1706および1708が繰り返される。これにより、心拍間隔の指定された範囲をさまざまなペーシングレートによって網羅することができる。現レートが目標レートを超える場合、1712において、測定された回復パラメータを使用して現回復勾配が計算される。1714において、計算された現回復勾配が格納される。

【0044】

図18は、固有の心拍間隔を使用して解析された心臓回復を利用して神経刺激を制御する方法1800の一実施形態を示すフローチャートである。1802において、周期的に等、指定されたスケジュールに従って回復解析が開始される。これにより、心臓回復の解析に基づくフィードバック制御を使用して、神経刺激を調整することができる。1804 10
において、1つまたは複数の心臓信号が検知される。1806において、現心拍間隔が、検知された1つまたは複数の心臓信号のうちの1つを使用して測定される。1808において、検知された1つまたは複数の心臓信号を使用して現心拍間隔に対して回復パラメータが測定される。1810において、心拍間隔の指定された範囲が網羅されたか否かが判断される。心拍間隔の指定された範囲が網羅されていない場合、ステップ1804、1806、1808および1810が繰り返される。心拍間隔の指定された範囲が網羅された場合、1812において、測定された回復パラメータを使用して現回復勾配が計算される。1814において、計算された回復勾配が指定された目標範囲内であるか否かが判断される。計算された回復勾配が指定された目標範囲内である場合、1816において、神経刺激の送達が、（計算された回復勾配が、たとえば患者が追加の神経刺激を必要としないことを示すとみなされた場合）停止されるか、または（計算された回復勾配が、たとえば神経刺激が有効であることを示すとみなされた場合）維持される。計算された回復勾配が指定された目標範囲内でない場合、1818において、神経刺激に対する1つまたは複数の刺激パラメータが（たとえば神経刺激の強度を増大させるように）調整される。1つまたは複数の刺激パラメータの例としては、パルス振幅、パルス幅、パルス周波数またはパルス間隔、デューティ比、（たとえば単相または二相）波形、極性および傾斜（振幅の増大率または低減率）が挙げられる。

【0045】

図19は、ペーシングされた心拍間隔を使用して解析された心臓回復を利用して神経刺激を制御する方法1900の一実施形態を示すフローチャートである。患者の固有の心拍間隔の値が指定された範囲を網羅しないために方法1800を満足に行うことができない場合、および心臓ペーシングが患者に送達するために利用可能である場合、方法1900を使用することができる。1902において、周期的に等、指定されたスケジュールに従って、回復解析が開始される。これにより、心臓回復の解析に基づくフィードバック制御を使用して、神経刺激を調整することができる。1904において、患者は、指定された初期ペーシングレートに設定された現ペーシングレートでペーシングされる。1906において、1つまたは複数の心臓信号が検知される。1908において、現ペーシングレートに対して、検知された1つまたは複数の心臓信号を使用して、回復パラメータが測定される。1910において、現ペーシングレートが目標ペーシングレートと比較される。現ペーシングレートが目標レートを超えない場合、1912において、現ペーシングレート 40
が指定された値だけ上げられ、その後、ステップ1906、1908および1910が繰り返される。これにより、心拍間隔の指定された範囲をさまざまなペーシングレートによって網羅することができる。現レートが目標レートを超える場合、1914において、測定された回復パラメータを使用して現回復勾配が計算される。1916において、計算された回復勾配が指定された目標範囲内であるか否かが判断される。計算された回復勾配が指定された目標範囲内である場合、1918において、神経刺激の送達が、（計算された回復勾配が、たとえば患者が追加の神経刺激を必要としないことを示すとみなされた場合）停止されるか、または（計算された回復勾配が、たとえば神経刺激が有効であることを示すとみなされた場合）維持される。計算された回復勾配が指定された目標範囲内でない場合、1920において、神経刺激に対する1つまたは複数の刺激パラメータが（たとえ 50

ば神経刺激の強度を増大させるように)調整される。1つまたは複数の刺激パラメータの例としては、パルス振幅、パルス幅、パルス周波数またはパルス間隔、デューティ比、(たとえば単相または二相)波形、極性および傾斜(振幅の増大率または低減率)が挙げられる。

【0046】

方法1500、1600、1700、1800および1900の各々における回復パラメータの例としては、上述したようなAPDパラメータ、CVパラメータ、QT間隔およびTMパラメータが挙げられる。1つの回復パラメータを、方法1500、1600、1700、1800および1900の各々の例として考察するが、これらの方法のさまざまな実施形態において、APDパラメータ、CVパラメータ、QTパラメータおよび/または 10
TMパラメータを含む1つまたは複数の回復パラメータが測定され解析され、1つまたは複数の回復勾配がもたらされる。神経刺激の送達は、1つまたは複数の回復勾配を使用して制御される。

【0047】

1つの実施形態では、複数の回復パラメータが測定され、複数の回復勾配が計算される。複数の回復勾配に対する目標範囲は、各々が複数の計算された回復勾配のうちの1つに対する1つまたは複数の閾値を含む下位目標範囲を含む。複数の回復勾配の各々がその下位目標範囲と比較される。ステップ1814または1916の1つの実施形態では、複数の回復勾配の各々がその下位目標範囲内にある時、計算された回復勾配は指定された目標範囲内にある。ステップ1814または1916の別の実施形態では、計算された回復勾配は各々その下位目標範囲と比較され、比較の結果の重み付き合計を使用することにより、計算された回復勾配が指定された目標範囲内にあるか否かが判断される。 20

【0048】

図20は、指定された心拍間隔範囲に対してモニタリングされた回復パラメータ値の図である。1つの実施形態では、神経刺激の送達の調整を行う目的で回復パラメータの値がモニタリングされ、その神経刺激の送達の調整は、神経刺激の送達を開始し、停止し、維持すること、および神経刺激を制御する1つまたは複数の刺激パラメータを調整することを含む。回復パラメータの例としては、APDパラメータ、CVパラメータ、QT間隔およびTMパラメータが挙げられる。モニタリングされた回復パラメータの値およびモニタリングされた回復パラメータの値に関連する他のパラメータの値が、神経刺激の送達を調整するために使用されるように格納される。さまざまな実施形態において、2つ以上の回復パラメータの値が、モニタリングされ、格納され、神経刺激の送達を調整するために使用される。 30

【0049】

図20に示すような例では、回復パラメータは、心拍間隔の指定された範囲(範囲1...範囲N)に対してモニタリングされる。1つの実施形態では、回復パラメータ測定回路344は、患者の心拍間隔が指定された範囲内になると、心拍間隔の指定された範囲1~Nの各々に対して回復パラメータを測定する。図20に示すような(「1日目」に測定された)基準値および(「1日目」の後に測定された)後続値を含む測定値は、測定の時点での刺激パラメータの関連する値とともに、制御回路330に格納される。1つの実施形態では、回復パラメータ測定回路344は、方法1500、1600、1700、1800または1900の実行中に回復パラメータの基準値および/または後続値を測定し格納する。さまざまな実施形態では、刺激制御部336は、回復パラメータの格納された値を使用して神経刺激の送達を制御する。1つの実施形態では、刺激調整部354は、回復パラメータの指定された目標値または目標値範囲に対して神経刺激の送達を調整する。たとえば、心拍間隔の指定された範囲に対して、神経刺激が送達されていない時に回復パラメータが望ましくない値または望ましくない方向の変化を有する場合、刺激調整部354は、神経刺激の送達を開始する。別の例では、神経刺激が送達されている時に、回復パラメータが望ましい方向に変化するが、望ましい目標値または目標値範囲に達しない場合、刺激調整部354は、神経刺激の強度を変更するように刺激パラメータを調整する。別の実施 40
50

形態では、刺激制御部 336 は、回復解析と並行して神経刺激の送達を調整する。たとえば、刺激制御部 336 は、指定された回復勾配に対応する測定された回復パラメータの指定された目標値または目標値範囲に対して刺激パラメータを調整することにより、方法 1800 のステップ 1818 または方法 1900 のステップ 1920 を実行する。各々が心拍間隔の値または値範囲および刺激パラメータの値に関連する、回復パラメータの格納された値により、刺激パラメータを回復パラメータの望ましい値または値範囲にマッピングすることが可能になる。一実施形態では、刺激調整部 354 は、このマッピングを使用して刺激パラメータを調整する。さまざまな実施形態では、回復パラメータの測定された値を使用して刺激調整部 354 によって調整される刺激パラメータの例としては、パルス振幅、パルス幅、パルス周波数またはパルス間隔、デューティ比、（単相または二相）波形、極性、傾斜（振幅の増大率または低減率）および刺激持続時間（たとえば、治療セッションの持続時間によって指定される 1 日用量または周期的用量）が挙げられる。

10

【0050】

図 21 は、指定された心拍間隔範囲に対してモニタリングされた回復パラメータ値を使用して神経刺激を調整する方法 2100 の一実施形態を示すフローチャートである。1つの実施形態では、方法 1500 は、システム 100（本明細書で考察するそのさまざまな実施形態を含む）を使用して行われる。回復パラメータの例としては、APD パラメータ、CV パラメータ、QT 間隔および TM パラメータが挙げられる。さまざまな実施形態において、神経刺激を調整することは、神経刺激の送達を開始し、停止し、維持すること、および神経刺激を制御する 1つまたは複数の刺激パラメータを調整することを含む。例として 1つの回復パラメータを具体的に考察するが、さまざまな実施形態では、2つ以上の回復パラメータの値をモニタリングし神経刺激の送達を調整するために使用することができる。さまざまな実施形態では、方法 2100 は独立して、あるいは方法 1800 のステップ 1818 または方法 1900 のステップ 1920 として並行して行われる。

20

【0051】

2102 において、患者の心拍間隔の指定された範囲に対して回復パラメータが測定される。1つの実施形態では、患者の固有の心拍間隔が指定された範囲内になると、回復パラメータが測定される。別の実施形態では、患者の固有の心拍間隔が心臓ペースングまたは神経刺激に反応して指定された範囲内になると、回復パラメータが測定される。2104 において、患者の心拍間隔の指定された範囲に対して、回復パラメータの測定された値が、測定の時点の刺激パラメータの値とともに格納される。2106 において心拍間隔の指定された範囲すべてが網羅されるまで、ステップ 2102 および 2104 が繰り返される。これにより、回復パラメータ、心拍間隔および刺激パラメータの一揃いの値および/または値範囲がもたらされ、これらは心拍間隔の各指定された範囲に対して刺激パラメータの回復パラメータへのマッピングを可能にする。2108 において、回復パラメータ、心拍間隔および刺激パラメータの値および/または値範囲の格納された組を使用して、神経刺激が調整される。さまざまな実施形態において、神経刺激の送達を開始され、停止され、または維持され、かつ/または 2108 において、刺激パラメータのうちの 1つまたは複数調整される。調整される刺激パラメータの例としては、パルス振幅、パルス幅、パルス周波数またはパルス間隔、デューティ比、（単相または二相）波形、極性、傾斜（振幅の増大率または低減率）および刺激持続時間（たとえば、治療セッションの持続時間によって指定される 1 日用量または周期的用量）が挙げられる。

30

40

【0052】

患者が神経刺激によって治療されている間、ステップ 2102、2104、2106 および 2108 を含む測定、格納および調整のプロセスが繰り返される。2110 において、指定されたスケジュールに従ってまたは指定されたタイプの事象に反応して次の測定の時間となった場合、ステップ 2102、2104、2106 および 2108 が繰り返される。

【0053】

上記詳細な説明は、限定的ではなく例示的であるように意図されていることが理解され

50

るべきである。当業者には、上記説明を読み理解することにより、他の実施形態が明らかとなる。したがって、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲を、こうした特許請求の範囲に権利が与えられる均等物の全範囲とともに参照することによって判断されるべきである。

以下、上記の実施形態から把握できる技術的思想を付記する。

(付記 1)

神経刺激システムであって、

神経刺激を送達するように構成された刺激出力回路と、

1つまたは複数の心臓信号を受け取るように構成された検知入力部と、

刺激出力回路および検知回路に接続された制御回路であって、

1つまたは複数の心臓信号を使用して心拍間隔および回復パラメータを測定するように構成された測定回路、

回復パラメータの回復を解析するように構成された回復解析部であって、複数の心拍間隔で測定された回復パラメータの値を使用して回復勾配を計算するように構成された勾配計算部を含み、回復勾配が、心拍間隔の変化に対する回復パラメータの変化率である、回復解析部、および

回復勾配を使用して神経刺激の送達を制御するように構成された刺激制御部

を含む制御回路と、

を備えるシステム。

(付記 2)

測定回路が、1つまたは複数の心臓信号を使用して回復パラメータとして活動電位持続時間 (APD) パラメータを測定するように構成された APD 測定回路を含み、APD パラメータが APD を表す、付記 1 に記載のシステム。

(付記 3)

測定回路が、1つまたは複数の心臓信号を使用して回復パラメータとして伝導速度 (CV) パラメータを測定するように構成された CV 測定回路を含み、CV パラメータが CV を表す、付記 1 または 2 に記載のシステム。

(付記 4)

測定回路が、1つまたは複数の心臓信号を使用して回復パラメータとして QT 間隔を測定するように構成された QT 測定回路を含み、QT 間隔が、心周期における Q 波と後続する T 波との間の時間間隔である、付記 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のシステム。

(付記 5)

測定回路が、1つまたは複数の心臓信号を使用して回復パラメータとして T 波形態 (TM) パラメータを測定するように構成された TM 測定回路を含み、TM 形態パラメータが、T 波に関連する振幅または時間間隔を表す、付記 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のシステム。

(付記 6)

刺激制御部が、

回復勾配と指定された目標範囲とを比較するように構成された比較部と、

比較の結果を使用して神経刺激の送達を調整するように構成された刺激調整部と、を備える、付記 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のシステム。

(付記 7)

刺激調整部が、計算された回復勾配が指定された目標範囲外であることに応答して、複数のパラメータのうちの 1つまたは複数のパラメータを調整するように構成されている、付記 6 に記載のシステム。

(付記 8)

刺激調整部が、計算された回復勾配が指定された目標範囲外であることに応答して、神経刺激の送達を開始するように構成されている、付記 6 に記載のシステム。

(付記 9)

刺激調整部が、計算された回復勾配が指定された目標範囲内であることに応答して、神経

10

20

30

40

50

刺激の送達を停止するかまたは維持するように構成されている、付記 6 に記載のシステム。

(付記 10)

制御回路が、指定されたスケジュールに従って回復解析部によって回復勾配の計算を開始するように構成された解析開始部を備える、付記 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のシステム。

(付記 11)

解析開始部が、およそ 21 時間の周期で回復解析部による回復勾配の計算を開始するように構成されている、付記 10 に記載のシステム。

(付記 12)

解析開始部が、毎日の指定された時刻に回復解析部による回復勾配の計算を開始するように構成されている、付記 10 に記載のシステム。

(付記 13)

制御回路が、指定されたタイプのトリガ事象を検出するとともに前記指定されたタイプのトリガ事象の検出に応じて回復解析部による回復勾配の計算を開始するように構成された解析開始部を備える、付記 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のシステム。

(付記 14)

測定回路が、1つまたは複数の心臓信号を使用してさらなる回復パラメータを測定するように構成され、回復解析部が、複数の回復勾配であって、各々が、回復パラメータおよび前記さらなる回復パラメータのうちの1つの、心拍間隔の変化に対する変化率である、複数の回復勾配を計算するように構成され、制御回路が、複数の回復勾配を使用して神経刺激の送達を制御するように構成されている、付記 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のシステム。

(付記 15)

神経刺激の送達を制御する方法であって、

1つまたは複数の心臓信号を検知するステップと、

心拍間隔の指定された範囲を網羅する複数の心拍間隔において、検知された1つまたは複数の心臓信号を使用して、回復パラメータを測定するステップと、

複数の心拍間隔において測定された回復パラメータの値を使用して回復勾配を計算するステップであって、回復勾配が、心拍間隔の変化に対する回復パラメータの変化率である、

ステップと、

回復勾配を使用して神経刺激の送達を制御するステップと、

を含む方法。

(付記 16)

心臓ベーシングパルスを送達することによって複数の心拍間隔を導入するステップを含む、付記 15 に記載の方法。

(付記 17)

回復パラメータを測定するステップが、1つまたは複数の心臓信号を使用して、活動電位持続時間 (APD) を表す APD パラメータ、伝導速度 (CV) を表す CV パラメータ、QT 間隔、または T 波に関連する振幅または時間間隔を表す T 波形態 (TM) パラメータを測定することを含む、付記 15 または 16 に記載の方法。

(付記 18)

1つまたは複数の心臓信号を検知するステップが、心内電位図を検知することを含み、回復パラメータを測定するステップが、心内電位図を使用して APD パラメータとして興奮回復間隔 (ARI) を測定することを含み、ARI が、心内電位図における、R 波における最大の負の振幅変化 (下降勾配) に関連する第 1 点と、T 波における最大の正の振幅変化 (上昇勾配) に関連する第 2 点との間の時間間隔である、付記 17 に記載の方法。

(付記 19)

1つまたは複数の心臓信号を検知するステップが、第 1 心内電位図および第 2 心内電位図を検知することを含み、回復パラメータを測定するステップが、第 1 心内電位図における

10

20

30

40

50

心臓事象の発生と第 2 心内電位図における心臓事象の発生との間の時間間隔である C V パラメータを測定することを含む、付記 17 または 18 に記載の方法。

(付記 20)

回復パラメータを測定するステップが、1 つまたは複数の心臓信号を使用して Q R S 幅である C V パラメータを測定することを含む、付記 19 に記載の方法。

(付記 21)

1 つまたは複数の心臓信号を検知するステップが、皮下心電図 (E C G) を検知することを含み、回復パラメータを測定するステップが、皮下 E C G を使用して Q T 間隔を測定することを含む、付記 17 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

(付記 22)

回復パラメータを測定するステップが、T 波の振幅である T M パラメータを測定することを含む、付記 17 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

(付記 23)

回復パラメータを測定するステップが、T 波の幅である T M パラメータを測定することを含む、付記 22 に記載の方法。

(付記 24)

回復パラメータを測定するステップが、T 波のピークと終わりとの間の時間間隔である T M パラメータを測定することを含む、付記 22 に記載の方法。

(付記 25)

神経刺激の送達を制御するステップが、

回復勾配を指定された目標範囲と比較することと、
比較の結果を使用して神経刺激の送達を調整することと
を含む、付記 15 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

(付記 26)

指定されたスケジュールに従って回復勾配の計算を開始するステップを含む、付記 15 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

(付記 27)

指定されたタイプのトリガ事象を検出するステップと、
前記指定されたタイプのトリガ事象の検出に応じて回復勾配の計算を開始するステップと、
を含む、付記 15 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

(付記 28)

心拍間隔の指定された範囲を網羅する複数の心拍間隔における検知された 1 つまたは複数の心臓信号を使用してさらなる回復パラメータを測定するステップと、

複数の心拍間隔において測定された前記さらなる回復パラメータの値を使用してさらなる回復勾配を計算するステップであって、前記さらなる回復勾配が、心拍間隔の変化に対する前記さらなる回復パラメータの変化率である、ステップと、

回復勾配および前記さらなる回復勾配を使用して神経刺激の送達を制御するステップと、
を含む、付記 15 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

【図7】

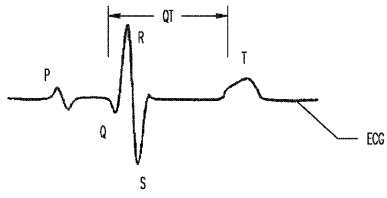
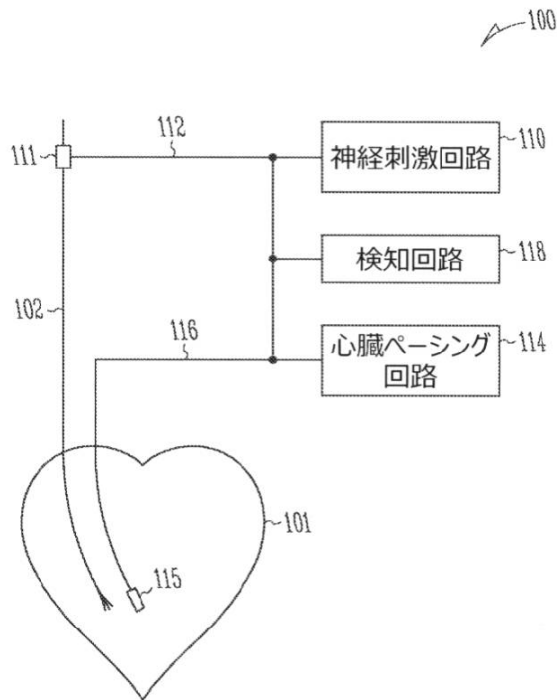
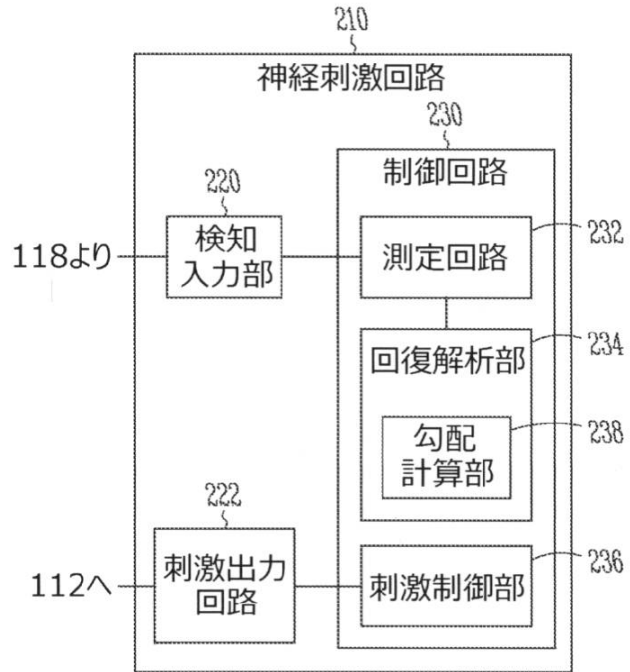


Fig. 7

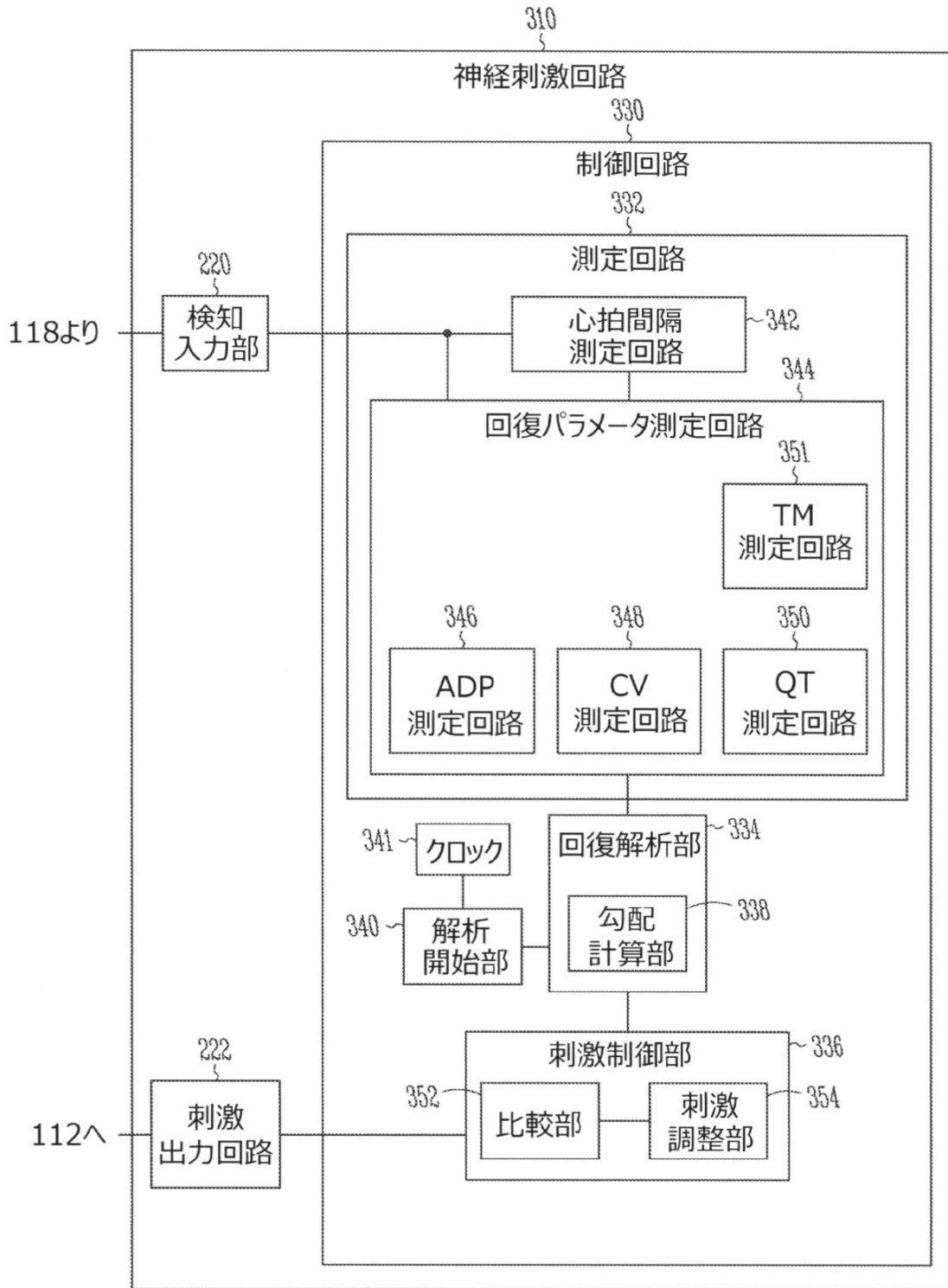
【図1】



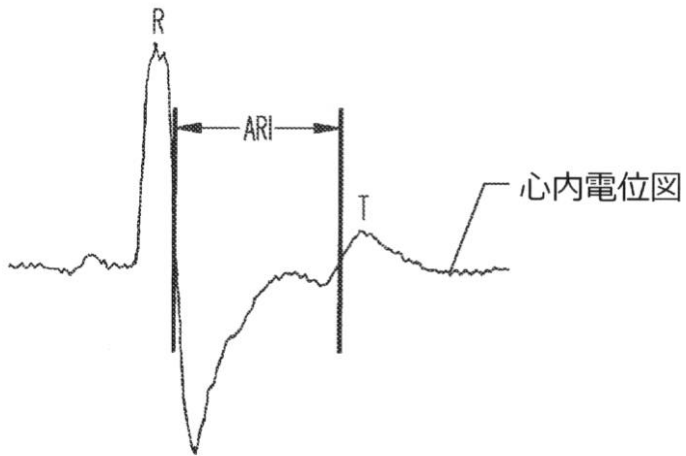
【図2】



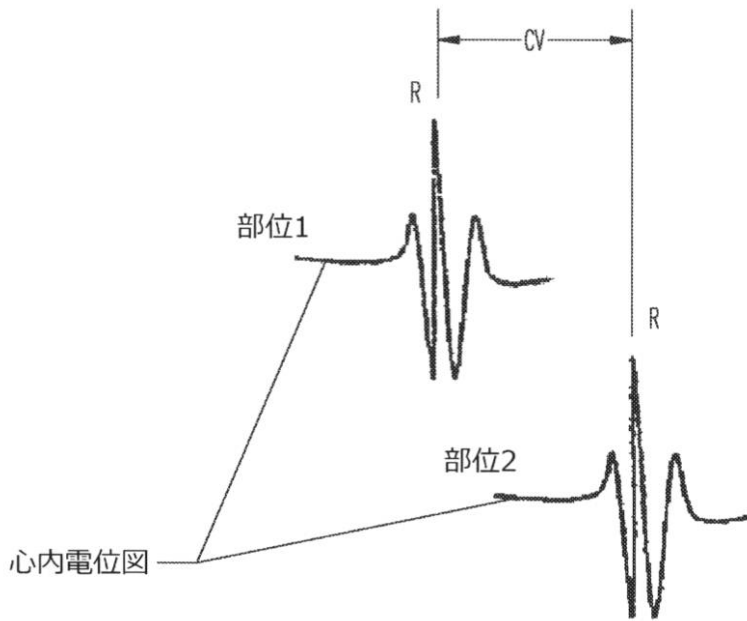
【図3】



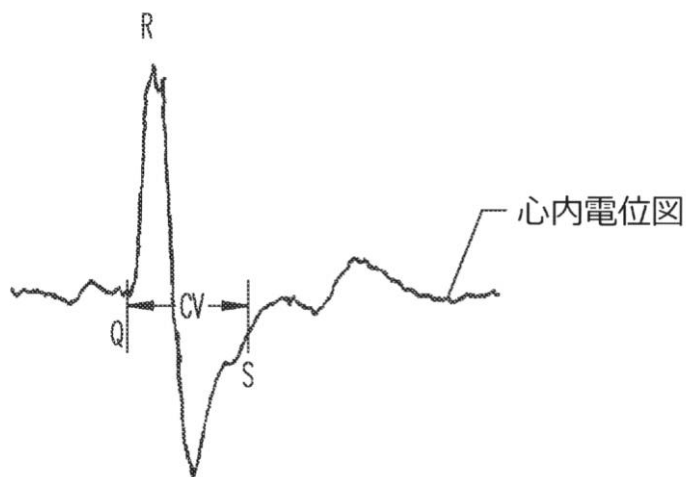
【 図 4 】



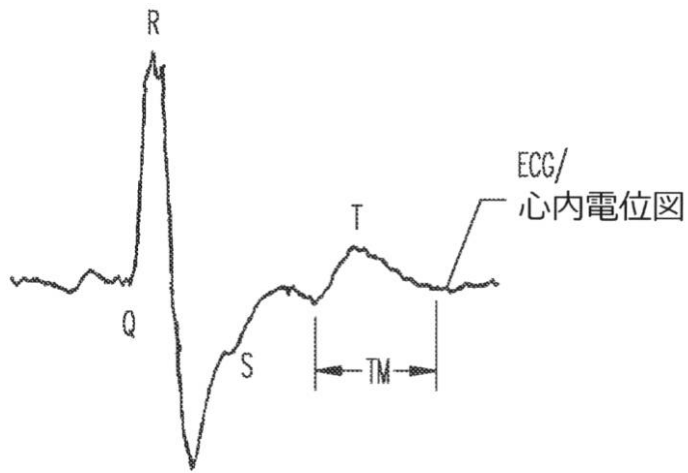
【 図 5 】



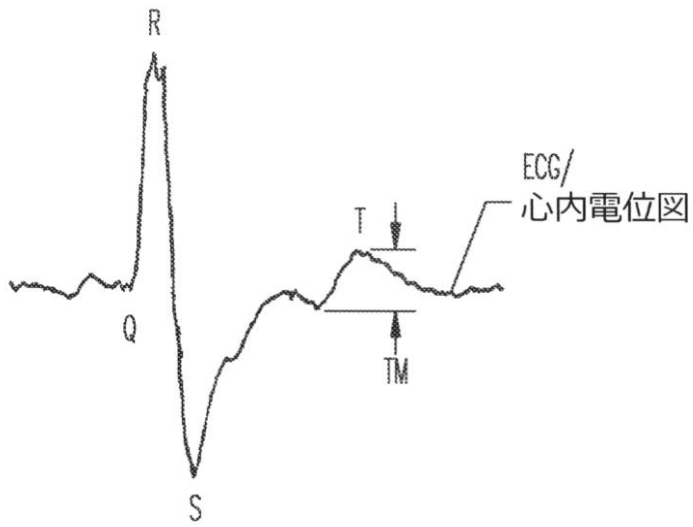
【 図 6 】



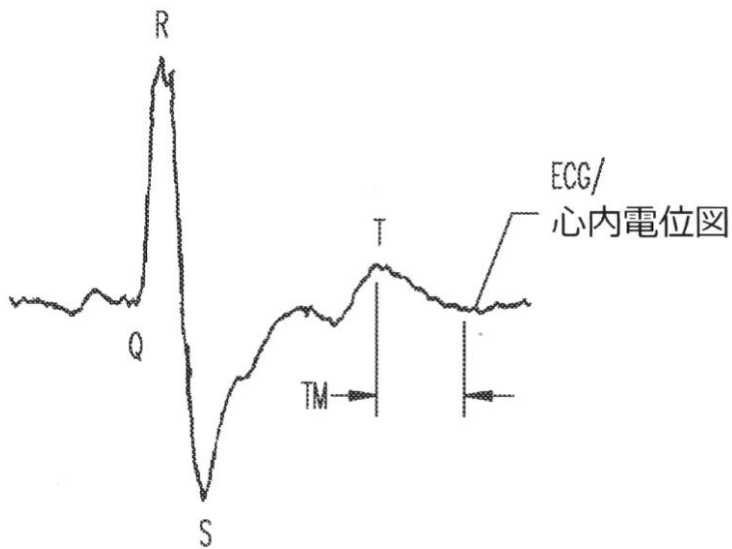
【 図 8 】



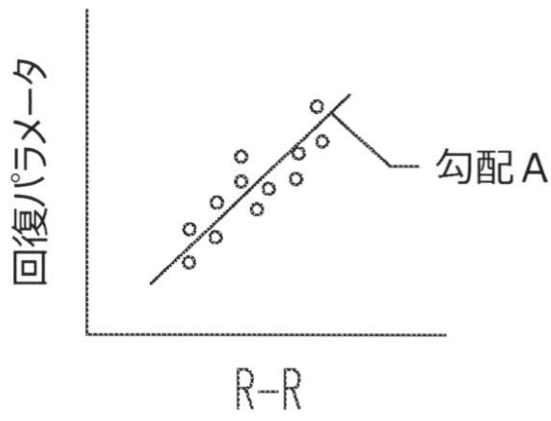
【 図 9 】



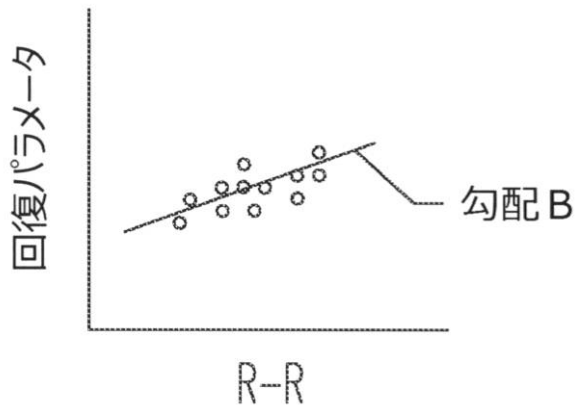
【 図 10 】



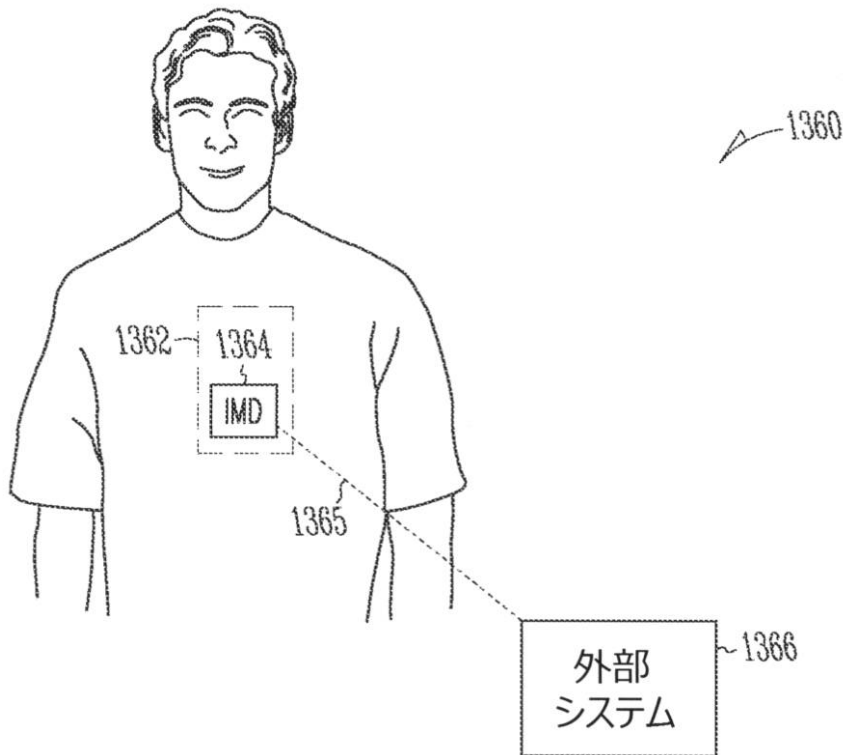
【図11】



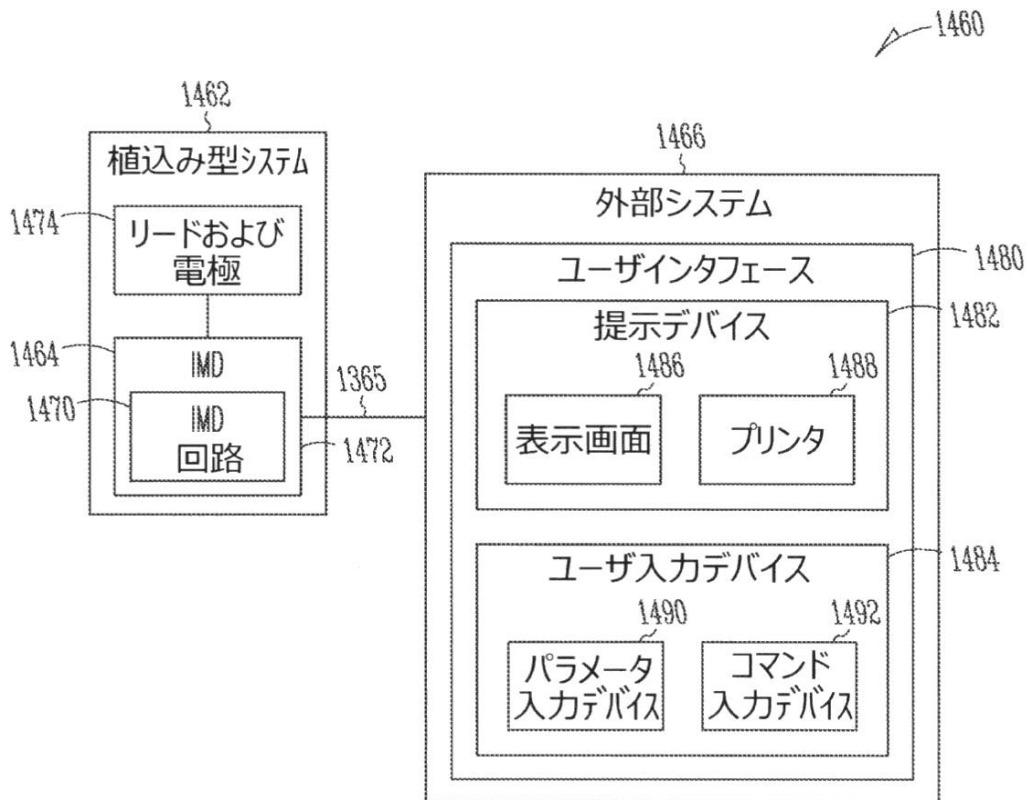
【図12】



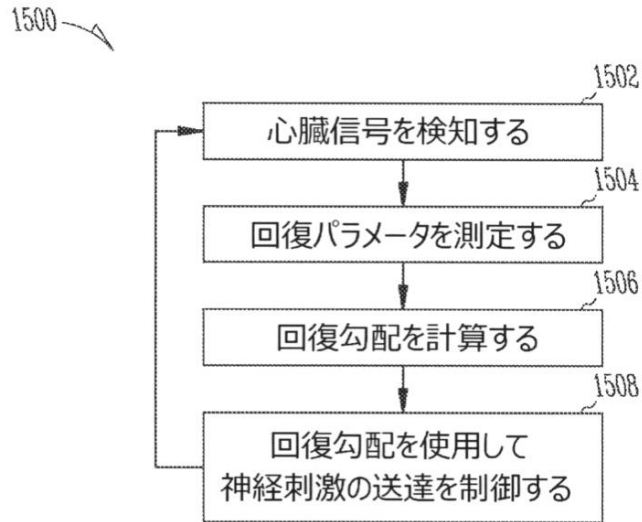
【図13】



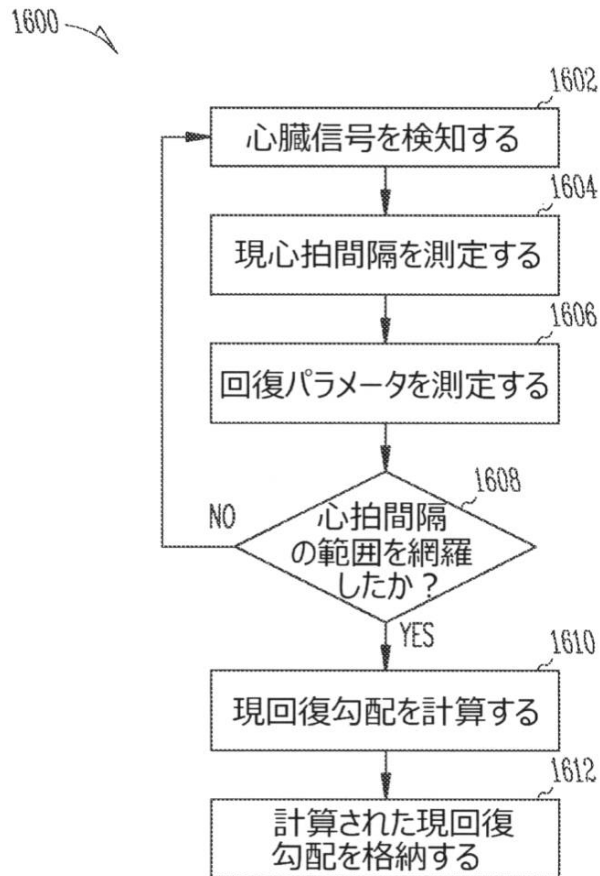
【図14】



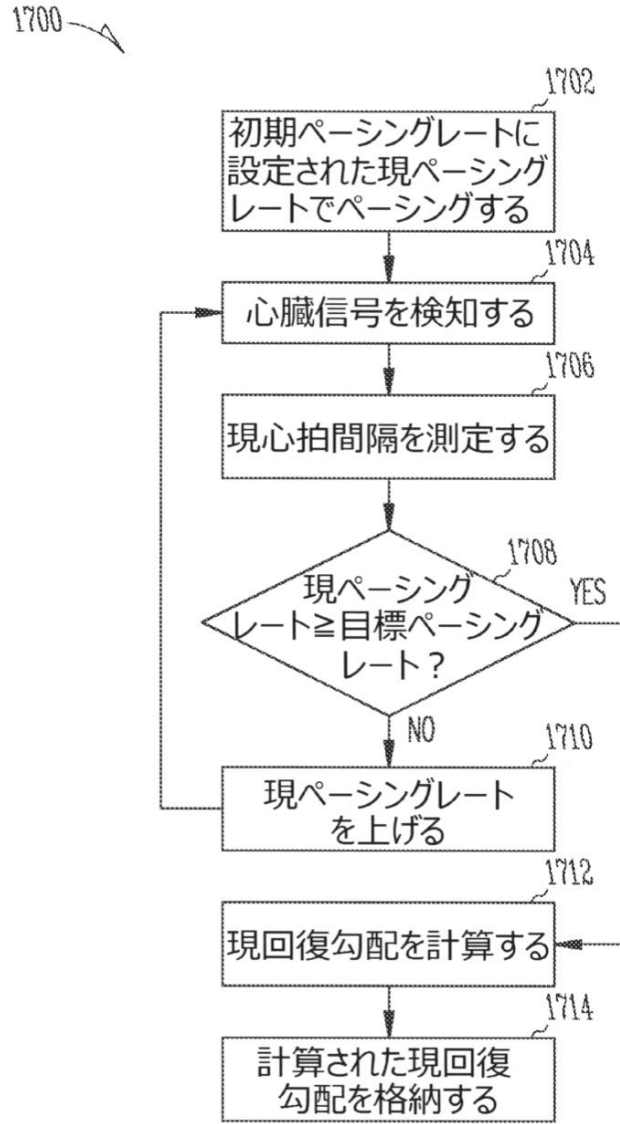
【図15】



【図16】

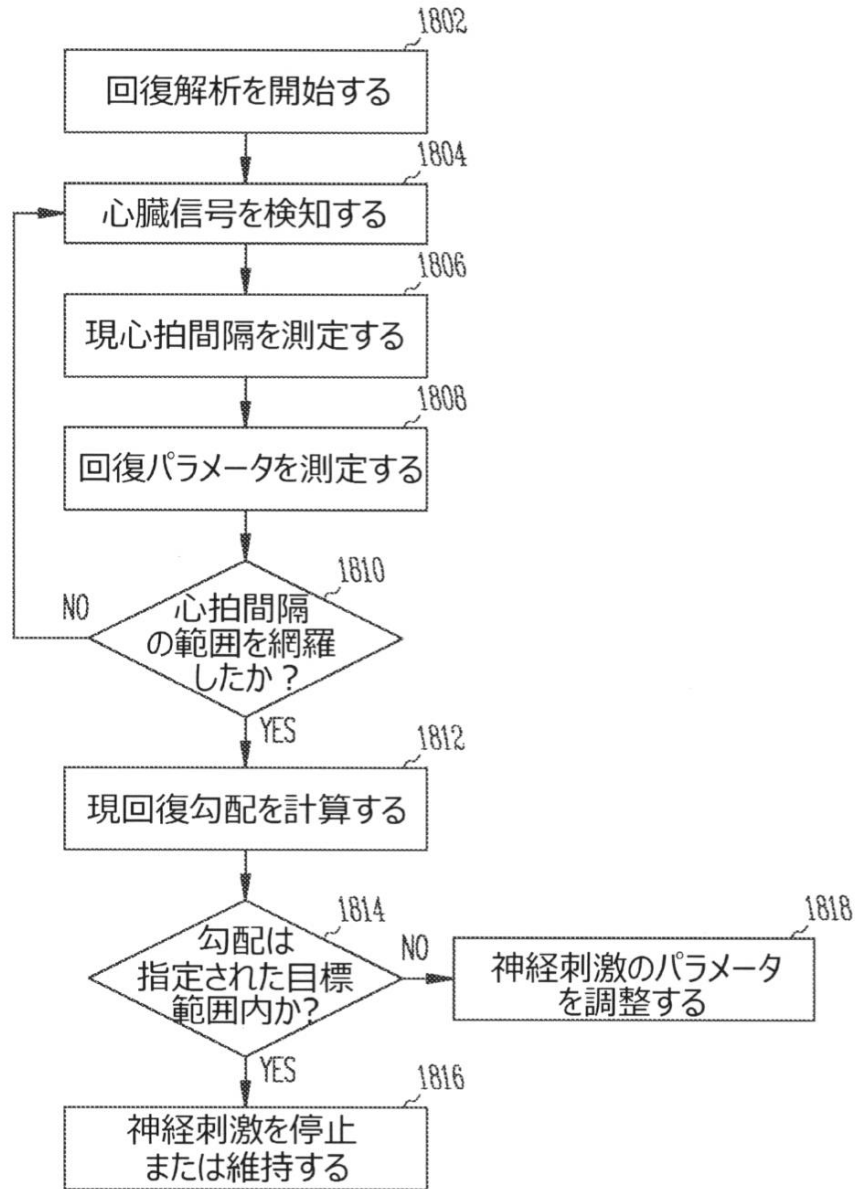


【図17】



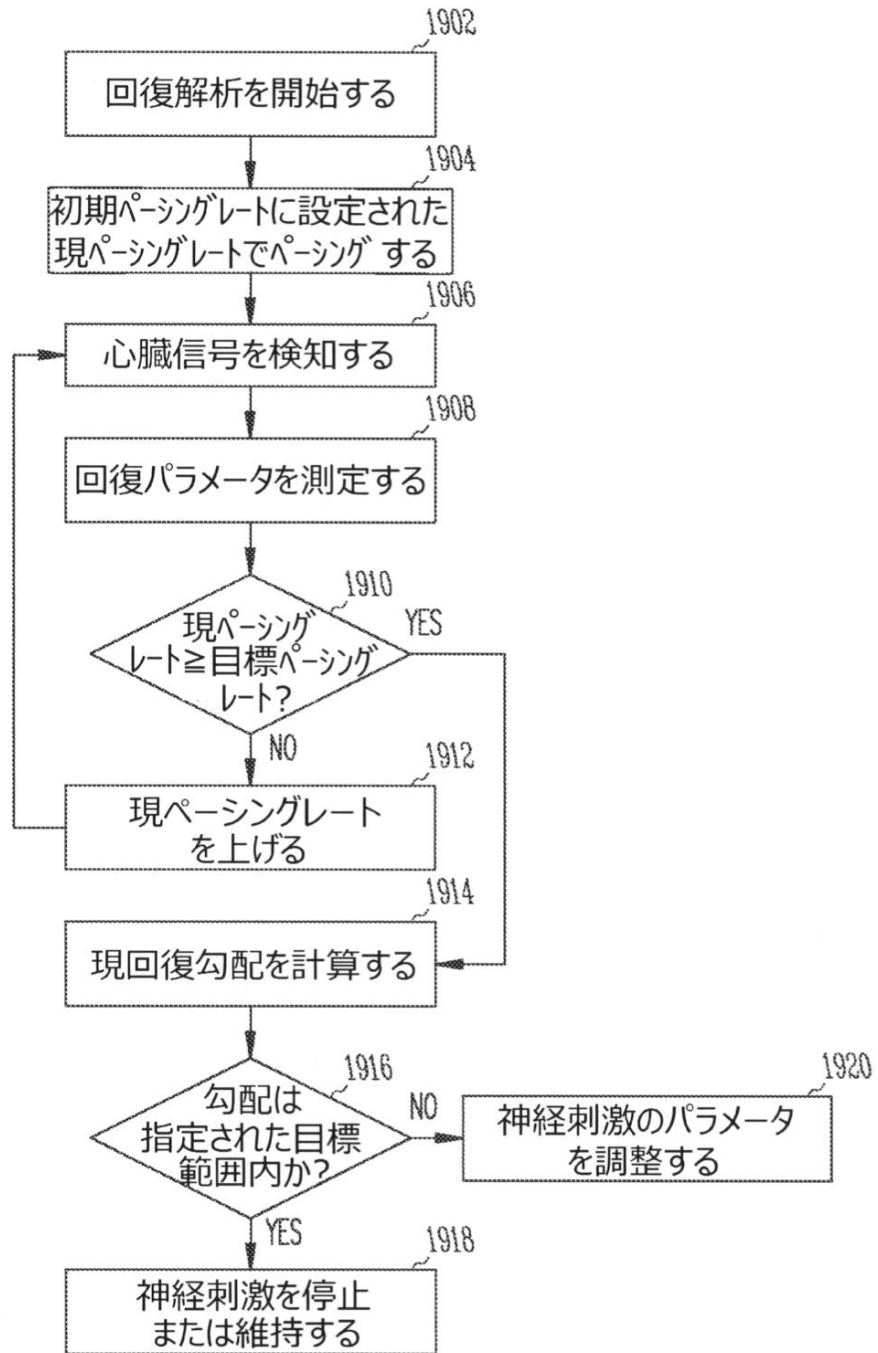
【図18】

1800 ↗

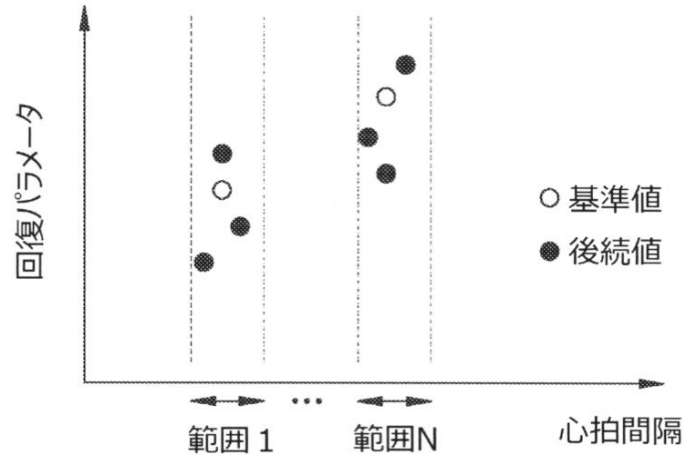


【図19】

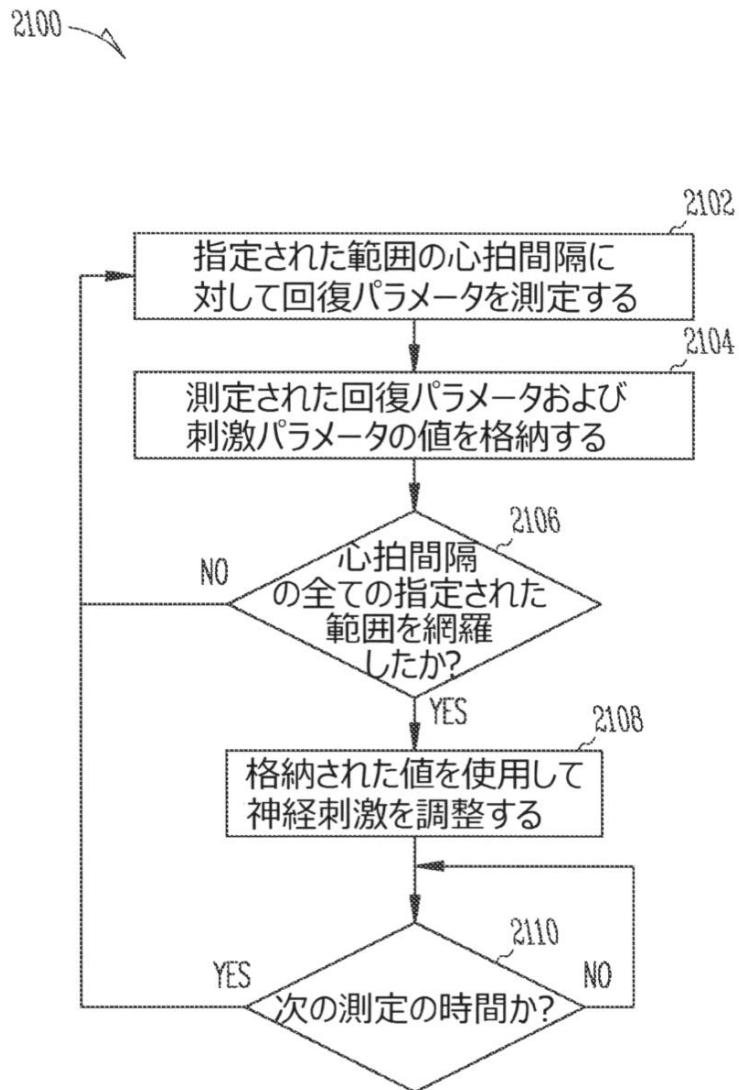
1900 ↗



【図20】



【図21】



フロントページの続き

- (72)発明者 ショーム、シバジ
アメリカ合衆国 55112 ミネソタ州 アーデン ヒルズ グレナーデン ロード 3538
- (72)発明者 ルーブル、スティーブン
アメリカ合衆国 55014 ミネソタ州 リノ レイクス リンデン レーン 543
- (72)発明者 ハーマン、ジェイソン ジェイ.
アメリカ合衆国 55449 ミネソタ州 ブレイン ワンハンドレッドアンドトゥエンティエイ
ス レーン エヌイー 2120
- (72)発明者 ハーン、スティーブン ジェイ.
アメリカ合衆国 55126 ミネソタ州 ショアビュー ハーバー コート 495
- (72)発明者 シャルマ、アルジュン
アメリカ合衆国 55102 ミネソタ州 セント ポール クロッカス プレイス 94

審査官 村上 聡

(56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0299424 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61N 1/36