

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4175662号  
(P4175662)

(45) 発行日 平成20年11月5日(2008.11.5)

(24) 登録日 平成20年8月29日(2008.8.29)

(51) Int.Cl. F I  
A 6 1 N 1/362 (2006.01) A 6 1 N 1/362

請求項の数 33 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願平9-525055	(73) 特許権者	インパルス ダイナミクス エヌ. ヴィ. オランダ領 アンティル, キュラソー, ピー. オー. ボックス 6, 3エル. ビー. スミスブレイン
(86) (22) 出願日	平成9年1月8日(1997.1.8)	(74) 代理人	弁理士 平木 祐輔
(65) 公表番号	特表2000-502931(P2000-502931A)	(74) 代理人	弁理士 関谷 三男
(43) 公表日	平成12年3月14日(2000.3.14)	(74) 代理人	弁理士 中村 和男
(86) 国際出願番号	PCT/IL1997/000012	(72) 発明者	ベン-ハイム, スロモ イスラエル国 34454 ハイファ, イ ェッフィー ノフ アベニュー 101
(87) 国際公開番号	W01997/025098		
(87) 国際公開日	平成9年7月17日(1997.7.17)		
審査請求日	平成16年1月8日(2004.1.8)		
(31) 優先権主張番号	116699		
(32) 優先日	平成8年1月8日(1996.1.8)		
(33) 優先権主張国	イスラエル(IL)		
(31) 優先権主張番号	119261		
(32) 優先日	平成8年9月17日(1996.9.17)		
(33) 優先権主張国	イスラエル(IL)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 電気的筋肉制御装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

心臓の収縮性を变化させる非刺激的電界を発生する回路、及び心臓又はその一部部位に非刺激的電界を印加する電極を具備する心臓制御装置であって、該非刺激的電界を発生する回路が、心臓又はその一部部位が不応期にある間に、単独で活動電位の伝搬を生じることができないように電界を発生するものである、上記装置。

【請求項2】

A C 非刺激的電界を発生する手段を具備する、請求項1記載の装置。

【請求項3】

非刺激的電界に、一時的指数包絡線、一時的正弦波包絡線、一時的四角形包絡線、一時的三角形包絡線、一時的勾配をなす包絡線、一時的鋸歯状包絡線、及び一時的2相の包絡線から選択される一時的包絡線を与える手段を具備する、請求項1記載の装置。

【請求項4】

一部部位の電気的及び/又は機械的活性化プロフィールをマッピングするための手段をさらに具備する、請求項1記載の装置。

【請求項5】

電極が体の外に配置されている、請求項1記載の心臓制御装置。

【請求項6】

回路が収縮力、心臓の速度、心拍出量、心室若しくは大動脈圧、又は出力流から選択されるパラメータを制御するための電界を生成する、請求項1記載の装置。

10

20

## 【請求項 7】

電極が、少なくとも 1 つのユニポーラ電極と、第 2 の電極として機能するハウジングを具備する、請求項 1 記載の装置。

## 【請求項 8】

心臓の少なくとも 1 つの所定の一部分を横切って非刺激的電界を印加するための少なくとも 2 つの電極を具備する、請求項 1 記載の装置。

## 【請求項 9】

少なくとも 3 つの電極を具備し、少なくとも 3 つの電極から選択される各対が選択的かつ別々に通電可能となっている、請求項 1 記載の装置。

## 【請求項 10】

心臓の一部分の活性化を感知するのに適合するセンサー、及び該センサーにより感知された活性化に対する応答として電極に該電界を印加するのに適合する電界印加回路を具備する、請求項 1 記載の装置。

## 【請求項 11】

センサーにより感知された活性化から電界の印加パラメータを計算する論理回路をさらに具備する、請求項 10 記載の装置。

## 【請求項 12】

印加パラメータが感知された活性化後の遅延時間を含む、請求項 11 記載の装置。

## 【請求項 13】

複数のセンサーをさらに具備する、請求項 10 記載の装置。

## 【請求項 14】

電極の通電に対する心臓の少なくとも 1 種の応答を測定し、該測定の結果として非刺激的電界の印加パラメータを修正し、該少なくとも 1 種の応答を所定の範囲の値に維持するためのフィードバック制御手段をさらに具備する、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の装置。

## 【請求項 15】

非刺激的電界の印加をペースメーカーにより発生されるペーシング信号と同期化するための同期化回路をさらに具備し、該ペースメーカー及び該装置の他の部分が共通のハウジングに収納され、共通の電極を利用するものである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の装置。

## 【請求項 16】

非刺激的電界の印加を除細動器により発生される除細動信号と同期化するための同期化回路をさらに具備し、該除細動器及び該装置の他の部分が共通のハウジングに収納され、共通の電極を利用するものである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の装置。

## 【請求項 17】

心臓手術補助装置である請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の装置であって、非刺激的電界が、手術を行う領域における組織の電気機械的活性を制御するための、上記装置。

## 【請求項 18】

心血管系手術補助装置である請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の装置であって、回路が、手術を心室の血流で灌流される組織に行う場合に、該心室の出力流、収縮性及び圧力からなる群から選択される特性を制御するために構成された電界を生成する、上記装置。

## 【請求項 19】

心臓の一部分の非不整脈区域における活性化信号の伝導速度を修正するための回路をさらに具備する、請求項 4 記載の装置。

## 【請求項 20】

E C G のパラメータの値を感知することにより活性化を感知する回路、及び該パラメータの値と関連する遅延値に基づいて心臓の一部分の活性化時間を決定する回路を具備する、請求項 1 記載の装置。

## 【請求項 21】

ペーシング電界と非刺激的電界とを組み合わせる単一パルスを用いて電極を通電させるた

10

20

30

40

50

め的手段を具備する、請求項 1 記載の装置。

【請求項 2 2】

全ての電極の通電を調和させるための制御手段及び記憶手段を具備する、請求項 1 記載の装置。

【請求項 2 3】

心室の第 1 の部位が不応期にあるときに、心室の第 1 の部位の収縮力を減少させる第 1 の非刺激的電界を心室の第 1 の部位に印加するための回路、及び心室の第 2 の部位が不応期にあるときに、心室の第 2 の部位の収縮力を増大させる第 2 の非刺激的電界を心室の第 2 の部位に印加するための回路を具備する請求項 1 記載の心臓制御装置。

【請求項 2 4】

別個の非刺激的電界を別々に又は互いに同期化させて、心臓の複数の部位に印加するための回路を具備する、請求項 1 記載の装置。

【請求項 2 5】

回路が心臓の出力を増加させる非刺激的電界を発生させる、請求項 1 記載の装置。

【請求項 2 6】

心臓の出力の増加が少なくとも 5 % である、請求項 2 5 記載の装置。

【請求項 2 7】

充血性心不全の心臓における心臓の出力を改善するように構成された、請求項 1 記載の装置。

【請求項 2 8】

回路が心臓において心臓の出力を変化させる非刺激的電界を発生させる、請求項 1 記載の装置。

【請求項 2 9】

心臓の出力を増大させるように構成された、請求項 2 8 記載の装置。

【請求項 3 0】

心臓の出力を減少させるように構成された、請求項 2 8 記載の装置。

【請求項 3 1】

さらに、生理学的センサーを含む、請求項 1 記載の装置。

【請求項 3 2】

センサーが電気的活動以外のパラメータの変化を感知するように構成された、請求項 3 1 記載の装置。

【請求項 3 3】

不整脈のない心臓に使用する、請求項 2 8 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

発明の技術分野

本発明は、心筋制御に係わり、特に非刺激性電気信号を用いた心筋制御に関する。

関連出願

本発明は参照のため記載する以下の米国及びイスラエル特許出願に関連する。米国仮出願 60 / 009 , 769 「心臓電気機械装置」、1996年1月11日出願；イスラエル出願 116 , 669 「心臓電気機械装置」、1996年1月8日出願；米国仮出願 60 / 011 , 117 「電気的筋肉制御装置」、1996年2月5日出願；イスラエル出願 119 , 261 「電気的筋肉制御装置」、1996年9月17日出願；米国仮出願 60 / 026 , 392 「電気的筋肉制御装置」、1996年9月16日出願；米国出願番号 08 / 595 , 365 「心臓電気機械装置」、1996年2月1日出願。

発明の背景

心臓は筋肉ポンプであり、その機械的活性化は、右心房で発生し心臓全体に通過する電気刺激により制御される。正常な心臓の場合、心臓を駆動する電気刺激は右心房の洞房 (S A) 結節に存在する一群のペースメーカー細胞で活動電位として発生する。これらの活動電位はついで左右の心房に急速に広がる。この活動電位が活性化されていない筋肉細胞に到達したとき、細胞は減極し(これにより活動電位の拡散が継続する)、収縮する。ついで

10

20

30

40

50

、活動電位は心臓の伝導システムに入り、短時間の遅延の後、心臓の左右心室を通過して広がる。この活性化信号は連結する筋繊維を連続的に活性化することにより心臓内部に伝搬されることを理解されるべきである。各心筋細胞は、到達した活性化信号に反応して僅かな遅延の後、隣接する細胞を刺激するため、新たな活動電位を発生する。体液の電解質的性質により、規則的電流が心臓内を伝導することができる。しかし、心筋の比較的大きい抵抗のため、この伝導性は活性化信号を送信させるのに利用することはできない。

心室の筋肉細胞において、細胞膜間の休止電位は約  $-90\text{ mV}$  (ミリボルト) (内側は外側に対し負に帯電している)。図 1 A は心臓サイクルにおける心室心筋細胞の膜間活動電位を示している。活性化信号が細胞の一端に到達したとき、減極波が細胞膜に沿って急速に前進して、膜全体が減極し通常、約  $+20\text{ mV}$  (23) になる。細胞膜の完全な減極は数ミリ秒の非常に短い時間内でなされる。ついで、細胞は急速に (上記減極ほど急速ではない) 約  $10\text{ mV}$  減極する。この急速な減極ののち、細胞は約 200 乃至 300 ミリ秒の時間 (プラトーと呼ばれる) に亘って約  $20\text{ mV}$  徐々に再分極する (25)。このプラトーの間に、筋肉の収縮が生じる。このプラトーの終点において、細胞が急速に再分極し (27)、その休止電位に戻る (21)。心筋細胞は場所により異なる電気的特性を示す。特に SA 結節の細胞は実質的なプラトーを持たず、心室細胞のような低い休止電位に到達することはない。

以下の説明において、活動電位、イオンポンプ及びチャネルについての正確な機構は僅かにしか知られていないことを理解されるべきである。多くの理論が常に溢れているのが現状である。

細胞における電気的な活性は化学的な活性として反映される。減極 (休眠) の前においては、細胞中のナトリウムイオンの濃度は細胞の外の間隙流体の濃度の約 10 分の 1 である。細胞中のカリウムイオンの濃度は細胞外よりも約 35 倍高くなっている。細胞外のカルシウムイオンの濃度は細胞内よりも約 1 万以上高くなっている。これらの濃度の差は細胞膜のそれぞれのイオンに対する選択的透過率ならびに細胞膜のイオンポンプにより維持されている。なお、このイオンポンプはナトリウムイオン及びカルシウムイオンを排出させ、カリウムイオンを取り込むよう常に作動している。この細胞内外のイオン濃度の差の結果の 1 つとして、細胞内は負の電位が大きく、上述のように約  $90\text{ mV}$  となっている。活動電位などにより、細胞膜の一部が減極したとき、その減極波は細胞膜に沿って広がる。また、この減極波は電圧ゲート制御の複数のナトリウムチャネルを開放させる。これらのチャネルを介してのナトリウムイオンの流入により、細胞膜の電位が負から正に変化する (図 1 A 中 23)。一旦、電圧の負がより小さくなると、これらのチャネルは閉じ始め、細胞が再び減極されるまでは開かない。このナトリウムチャネルが再開されるためには、少なくとも特定の値の負の電圧でなければならない。すなわち、これらのチャネルは細胞が十分に再分極される前に、活性化電位により開放されることはない。殆どの細胞において、通常、このナトリウムチャネルは開放されるときよりも徐々に閉じられる。急速な減極の後、細胞膜の早急な再分極プロセスが開始される。この早急な再分極についてのメカニズムについては十分に解明されていないが、ナトリウムチャネルの閉鎖が重要な要因となっていると思われる。この早急な再分極の短い段階に続いて、比較的長い期間 (200 乃至 300 ミリ秒) のゆっくりした再分極、すなわちプラトー段階 (図 1 A の 25) が始まる。このプラトーの間において、細胞中に他の活動電位が開始される可能性はない。なぜならば、ナトリウムチャネルが不活性化されているからである。

このプラトーの長い期間は主に 2 つのメカニズムが関与していると思われる。すなわち、カルシウムイオンの内側への流れとカリウムイオンの外側への流れである。この双方の流れは膜の内外のそれらの濃度勾配により生じる。正味結果は、2 つの型の流れが互いに電氣的に減算されたものである。一般に、カリウム及びカルシウムの流れはナトリウムの流れよりも多数倍遅い。それはプラトーが長く継続する理由の 1 つである。ある理論によれば、カリウムチャネルも活動電位の結果として開放される。しかし、カリウムチャネル開放の可能性はその電位に依存している。すなわち、多くのチャネルは細胞の減極が進行し、あるいは完了して初めて開放される。カリウムチャネルの少なくともいくつかはカルシ

10

20

30

40

50

ウムイオンにより活性化されることもあり得る。さらに、カリウムチャネルのいくつかは細胞膜の再分極によりトリガされることもある。カリウムの膜透過率は急速減極の間(23)に低下したのち、徐々に上昇する。カルシウムチャネルもナトリウムを細胞内に引き入れ、これによりプラトー期間が長引くのを助長する。

正常な心臓活動電位の間におけるカルシウムの内側への流れは、活動電位のプラトーに貢献し、さらに心筋細胞の収縮(直接的或いは間接的)にも関与する。カルシウム誘起カルシウム解放と呼ばれるプロセスにおいて、カルシウムの内側への流れは細胞内カルシウム貯蔵部(多分、筋小胞体)に貯蔵されているカルシウムイオンの解放を誘発する。この心筋における網状組織とカルシウムチャネルとの間の物理的連結の存在及び重要性については未だ十分に解明されていない。しかし、これらのカルシウム貯蔵部の応答曲線がベル形をなしているものと思われることから、カルシウムの流入が大きすぎると、得られるカルシウムの量が、より小さいカルシウムの流入により得られる量と比較して、減少するものと思われる。

10

単一の細胞においても、あるいは細胞のグループにおいても、再分極プロセスの間における部分的な、又は十分な興奮性を回復するには時間がかかる。細胞が再分極する間において(図1Aの25、27)、過分極の状態に入り、その間、細胞は再び新たな活動電位を発生するよう刺激することはできない。この状態は不応期と呼ばれる。この不応期は2つに分けられる。絶対不応期の間において、刺激の電圧レベルの如何を問わず、細胞は外部刺激により再興奮させることはできない。相対不応期の間においては、細胞に新たな活動電位を発生させるには、通常の刺激信号より遥かに大きい刺激が必要となる。この不応状態は負電圧による準備を必要とするナトリウムチャネルによってもたらされているものと思われる。したがって、細胞膜は十分に再分極されるまではナトリウムイオンの流れによって減極されることはない。細胞が一旦休止電位に戻れば(21)、細胞は再び減極されるであろう。

20

電圧クランプと呼ばれる実験的方法論において、細胞膜の少なくとも一部を横切る電位を維持し、イオンチャネル、イオンポンプ及び細胞の再活動に対する電圧の影響が研究されている。

細胞膜を横切って正の電位を印加することにより細胞が減極信号に対しより敏感になることが知られている。心臓におけるある種の細胞、例えばSA結節(心臓の自然のペースメーカー)の細胞は約-55mVの休止電位を有する。その結果、電圧ゲート制御のナトリウムチャネルは恒久的に不活性化され、減極段階(23)は心室細胞の場合より遅い(一般に、SA結節細胞の活動電位は図1Aに示すものと異なる)。しかし、SA結節の細胞は内部漏れ電流を有し、定期的に細胞の自己減極を生じさせる。一般に、細胞の電位が数ミリ秒間、約-60mV未満に保持されると、電圧ゲート制御のナトリウムチャネルは封鎖される。細胞膜を横切って負の電位を印加することにより、細胞は減極に対し、感度が減少し、さらに細胞膜を過分極させ、これは伝導速度を減少させるとと思われる。

30

最近の心臓学では、心臓の活性化の多くのパラメータを制御することができる。薬剤を用いて心臓における伝導速度、興奮性、収縮性、不応期の期間を制御することができる。これらの薬剤は不整脈を治療したり、心臓の細動を防止することにも使用される。ペースメーカーを使用して特殊な制御を行うこともできる。ペースメーカーは電子装置であって、一般に移植されて心臓の電気刺激システムに置き換えられ、あるいは伝導システムの閉塞部をバイパスするのに用いられる。ある種の移植ペースメーカーの場合、ペースメーカーを正常に動作させるために、心臓の伝導システムの一部、例えば房室(AV)結節は切除されなければならない。

40

心臓電子装置の他の型のものは徐細動器である。多くの病気の最終結果として、心臓は細動を生じ易くなり、心臓の活性化が不規則になる。徐細動器はこの不規則性を感知し、心臓に高い電圧インパルスを印加することにより心臓をリセットさせる。

薬剤投与はその効果が一般に限られており、健康と心臓の病巣部の双方に影響を及ぼし、正確性も比較的低い。電子ペースメーカーはその効果がさらに限られており、侵略的であり、一般に心臓の組織を破壊し、その作用も通常、最適なものではない。徐細動器は実質的

50

に僅か1つであるが制限がある。つまり、徐細動器の作用は患者にとって苦痛であり、心臓に外傷を与える。

文献、Annals of Biomedical Engineering, 第23巻、812-821頁、「心臓筋細胞の電気刺激」、Ravi Ranjan及びNitysh V. Thakor、Biomedical Engineering Society, (1995) (参照によってこの記載に含める)には、電界を心筋細胞に印加した数例が記載されている。これらの実験は電氣的徐細動に関する理論をテストするために行われたものである。ここで、各細胞は電界の異なる強度、異なる方位に曝している。これらの実験の1つの結論は、もし、徐細動ショックを再分極の間に印加した場合、再分極時間が延長するという発見である。さらに、細胞には好ましい分極があることが報告されている。心筋細胞は端部ほど他と比較して不規則的となる傾向を示す。この文献では、これらの不規則部において高い電界の局部的「ホットスポット」が発生し、これらの「ホットスポット」は細胞内における初期減極の部位であり、なぜならば、減極のための閾値が最初に到達するのがこれらの部位であるからであると理論づけている。この理論は他の結果も説明している。すなわち、細胞は電界に対し横方向よりも長手方向に対し、より敏感である。なぜならば、不規則部は細胞の端部に集中しているからである。更に、細胞の非対称不規則部位は、印加電界の好ましい極性を示した結果を説明することができる。

骨格筋肉細胞の電氣的活性化は、減極が筋繊維の収縮を誘起するという点において心臓筋細胞の場合と類似している。しかし、骨格筋肉は分離した筋肉束に分割されており、そのそれぞれが活動電位発生神経細胞により個々に衰えさせられる。すなわち、活動電位の作用は局部的であり、他方、心臓筋肉においては、全ての筋肉細胞が電氣的に接続し、活動電位は単一の発生場所から心臓全体に伝達される。さらに、骨格筋肉活性化の化学的な面は心臓筋肉の場合と多少異なる。

文献、IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 第38巻、No. 8、769-776頁、「繊維束下電極を用いた筋肉回復」、Nicola Nannin及びKenneth Horch, (1995、8月) (参照によってこの記載に含める)には、種々の数の筋繊維を「回復」させて骨格筋肉の収縮力を変化させる方法が記載されている。この回復において、筋肉の収縮力が刺激により活性化された筋繊維の数により決定されている。

しかし、心臓筋繊維は、どの細胞も皆、各脈搏において収縮するシンシチウムとして機能することが一般に認められている。すなわち、回復のために利用できる心臓筋繊維はないということである。例えば、これは文献、「刺激収縮カップリング及び心臓収縮力」、Donald M. Bers, 第2章、17頁、Kluwer Academic, (1991) (参照によってこの記載に含める)に記載されている。この文献はさらに、心臓筋細胞において、収縮力はカルシウムのピークの変化により大きく変化すると述べている。

文献、Circulation Research, 第70巻、No. 4、707-715頁、「ラビット心筋層における細胞再分極に対する電界刺激の効果」、Stephen B. Knisley, William M. Smith及びRaymond E. Ideker, (1992、4月) (参照によってこの記載に含める)には、ラビット心筋層に対する電界の効果について記載されている。特に、この文献は徐細動ショックの結果としての活動電位の持続化と、この効果が徐細動を失敗させる方法について記載している。1つの仮説として、徐細動が、他よりも不応性が比較的小さいある種の細胞を刺激することにより心臓細胞に影響を及ぼし、刺激された細胞に新たな活動電位を発生させ、これにより減極時間を効果的に増大させるということが考えられる。

文献、Circulation Research, 第69巻、No. 3、842-856頁、「ラビットの心臓の光学的記録に、徐細動ショックが減極時間及び不応期間を延長させることを示す」、Stephen M. Dillon, (1991、9月) (参照によってこの記載に含める)には、徐細動ショックの結果として、不応組織と思われる部分に新たな活動電位が発生し、それにより持続化した再分極の効果が得られると説明して

10

20

30

40

50

いる。この文献はさらに、このような電氣的ショックが心臓筋肉組織を損傷しないこと、第2の活動電位の作用が先に不活性化した筋繊維の回復によるものでないことを実験的に証明している。この文献では、更にこの電氣的ショックが細胞膜を部分的に過分極しナトリウムチャンネルを再活性化すると仮説している。この文献の実験においては、カルシウムチャンネルの活動はメトキシ-ベラパミルを適用することにより遮断している。

文献、Circulation, 第92巻、No. 3、587-594頁、「細胞外電界の決定子としての間質及び微小血管空間の電気抵抗及び心室心筋層における伝搬速度」、Johannes Fleischhauer, Lilly Lehmann及びAndre G. Kleber, (1995、8月1日) (参照によってこの記載に含める) には、心筋の導電性について記載されている。

10

文献、American Journal of Physiology, 第267巻 (Heart Circulation Physiology, 第36巻)、H694-H705頁、「電界刺激における細胞活性化時間の不均等性と正常な心筋組織でのVmax」、Akihiko Taniguchi, Itsuo Kodama, Takafumi Anno, Masaki Shirakawa及びShiro Usui, (1994) (参照によってこの記載に含める) には、電気緊張性電流と活動電位上昇との間の種々の相互作用について記載されている。

文献、Journal of Photochemical Photobiology B, 第14巻、No. 4、337-341頁、「雄牛精子細胞におけるカルシウム移送に対する光の影響」、R. Lubart, H. Friedmann, T. Levinshal, R. Lavie及びH. Breitbart, (1992、9月12日) (参照によってこの記載に含める) には、雄牛精子細胞に対する光の影響について記載され、これにはレーザー光がこれら細胞においてカルシウム移送を増大させることが報告されている。なお、低いレベルのレーザー光は他の型の細胞におけるカルシウム移送に影響を及ぼすことも知られている。例えば、米国特許5,464,436 (参照によってこの記載に含める) にそのことが記載されている。

20

電磁放射が心筋層においてカルシウム移送に影響を及ぼすことも周知である。例えば、文献、Aviakosm Ekolog Med, 第26巻、No. 2、49-51頁、「拘束ラットの心筋小胞体をパルス化した電磁界に曝した場合のカルシウムイオンの蓄積」、Loginov VA, (1992、3-4月) (参照によってこの記載に含める) には、ラットを6乃至24ミリテスラの1Hzの電磁界に曝した実験が記載されている。1ヶ月後、カルシウム蓄積速度の33%の減少が認められている。2ヶ月目に入ってから、その蓄積速度は正常に戻っているが、これはおそらく順応機構によるものと思われる。

30

文献、Bioelectromagnetics, 第11巻、No. 4、349-358頁、「カエルの心臓のCW又は振幅変調VHFへの露出：16Hzでカルシウムイオンの選択的流出」、Schwartz JL, House DE及びMealting GA, (1990) (参照によってこの記載に含める) には、分離したカエルの心臓においてカルシウムイオンの流出が、心臓を16Hzの変調VHF電磁界に曝することにより18乃至21%、増大したことを実験として記載している。

40

文献、Bioelectromagnetics, 第16巻、No. 1、41-47頁、「可変周波数及びフラックス密度の超低周波数磁界に曝した後のT細胞ラインにおける細胞内カルシウムの振動」、Lindstrom E, Lindstrom P, Berglund A, Lundgren E及びMild KH, (1995) (参照によってこの記載に含める) には、周波数5乃至100Hz (ピーク; 50Hz) 及び強度0.04乃至0.15ミリテスラで磁界に曝した場合に、T細胞においてカルシウムイオン移送に影響を与えたことを実験として記載している。

文献、Kosm Biol Aviakosm Med, 第25巻、No. 5、51-53頁、「ラットの心筋小胞体におけるカルシウムイオンの蓄積に対するインパルス電磁界の影響」、Loginov VA, Gorbatenkova NV及びKlimovi

50

t s k i i V l a , ( 1 9 9 1 , 9 - 1 0 月 ) ( 参 照 に よ っ て こ こ の 記 載 に 含 め る ) に は 、 1 ミ リ 秒 の イ ン パ ル ス 、 1 0 H z の 周 波 数 、 1 乃 至 1 0 ミ リ テ ス ラ の 磁 界 に 1 0 0 分 間 曝 し た と こ ろ 、 心 筋 小 胞 体 を 通 過 す る カ ル シ ウ ム 移 転 が 7 0 % 抑 制 さ れ た こ と を 実 験 と し て 記 載 し て い る 。 こ の 影 響 は C a - A T P ア ー ゼ の 直 接 的 抑 制 に 関 連 し て い る も の と 仮 説 さ れ る 。

あ る 研 究 者 は 低 周 波 磁 界 は 上 記 報 告 の よ う な 影 響 は な い と 主 張 し て い る こ と も 注 目 す べ き で あ る 。 例 え ば 、 文 献 、 P h y s M e d B i o l , 第 3 8 巻 、 N o . 3 、 3 4 7 - 3 6 0 頁 、 「 磁 界 及 び 細 胞 内 カ ル シ ウ ム : サ イ ク ロ ト ロ ン 共 鳴 の 条 件 に 曝 し た と き の リ ン パ 球 へ の 影 響 」 、 C o u l t o n L A 及 び B a r k e r A T , ( 1 9 9 3 , 3 月 ) ( 参 照 に よ っ て こ こ の 記 載 に 含 め る ) に は 、 1 6 H z 及 び 5 0 H z の 放 射 に 6 0 分 間 、 リ ン パ 球 を 曝 し て も カ ル シ ウ ム の 濃 度 に 変 化 は 全 く 認 め ら れ な か っ た と 記 載 し て い る 。

10

文 献 、 P r o c R S o c L o n d B B i o l S c i , 第 2 5 7 巻 、 N o . 1 3 4 9 、 1 2 9 - 1 3 4 頁 、 「 心 筋 に お け る 回 転 波 の 制 御 : 電 界 の 影 響 の 分 析 」 、 P u m i r A , P l a z a F 及 び K r i n s k y V I , ( 1 9 9 4 , 8 月 2 2 日 ) ( 参 照 に よ っ て こ こ の 記 載 に 含 め る ) に は 、 心 筋 に 対 し 外 部 電 界 を 与 え る こ と に よ り 伝 導 速 度 が 数 % 影 響 を 受 け た と 記 載 し て い る 。 こ の 影 響 は 筋 肉 細 胞 の 一 端 の 過 分 極 な ら び に 該 細 胞 の 他 端 の 減 極 に よ る も の で あ る 。 特 に 、 外 部 か ら 印 加 さ れ る 電 界 は 、 そ れ に 対 し 逆 行 性 の 伝 搬 に 優 勢 に 働 く 。 こ の 文 献 に は 、 こ の 伝 導 速 度 に 対 す る 影 響 を 利 用 し 、 不 整 脈 の 先 駆 物 で あ る 回 転 波 を 強 制 的 に 非 刺 激 性 組 織 へ 向 け て 脇 に 流 し 死 滅 さ せ る こ と に よ り 不 整 脈 の 治 療 を 行 う こ と を 提 案 し て い る 。

20

文 献 、 A m e r i c a n J o u r n a l o f P h y s i c a l M e d i c i n e , 第 6 2 巻 、 N o . 2 、 7 1 - 8 2 頁 、 「 間 接 的 高 周 波 刺 激 を 介 し て の 筋 肉 収 縮 力 の 制 御 」 、 M . S b l o m o n o w , E . E l d r e d , J . L y m a n 及 び J . F o s t e r , ( 1 9 8 3 , 4 月 ) ( 参 照 に よ っ て こ こ の 記 載 に 含 め る ) に は 、 骨 格 筋 肉 に 対 し 5 0 0 H z パ ル ス の 電 気 刺 激 の 種 々 の パ ラ メ ー タ を 変 化 さ せ る こ と に よ り 骨 格 筋 肉 の 収 縮 力 を 制 御 す る 方 法 が 記 載 さ れ て い る 。

文 献 、 B l o m e d i c a l E n g i n e e r i n g H a n d b o o k , 第 8 2 . 4 章 、 1 2 8 8 頁 、 I E E E p r e s s / C R C p r e s s , J o s e p h D . B r o n z i n o , ( 1 9 9 5 ) に は 、 頻 脈 を 防 止 す る こ と を 目 的 と し て 、 正 確 に タイ ミ ン グ さ れ た 閾 値 下 ( 反 応 を 起 こ す に は 不 十 分 な ) 刺 激 、 多 数 部 位 で の 同 時 刺 激 、 頻 脈 病 巣 部 位 で の 高 エ ネ ル ギ ー の ベ ー シ ン グ に つ い て 記 載 し て い る 。 し か し 、 こ れ ら の い ず れ の 方 法 も 、 こ の 文 献 記 述 当 時 に お い て は 実 際 的 で な い こ と が 証 明 さ れ た 。 さ ら に 2 相 徐 細 動 機 構 も 記 載 さ れ て い て 、 こ の 2 相 徐 細 動 機 構 は 相 が 変 化 す る と き 、 よ り 大 き い 電 圧 の 変 化 の た め 、 あ る い は 組 織 の 過 分 極 及 び ナ ト リ ウ ム チ ャ ネ ル の 再 活 性 化 を 生 じ る 2 相 波 形 の た め 効 果 的 で あ る と 理 論 づ け て い る 。

30

文 献 、 A m e r i c a n J o u r n a l o f C a r d i o l o g y , 第 5 7 巻 、 N o . 6 、 3 8 1 - 3 8 6 頁 、 「 閾 値 下 調 節 刺 激 に よ る ヒ ト 心 室 不 応 性 の 延 長 」 、 W i n d l e J R , M i l e s W M , Z i p e s D P 及 び P r y s t o w s k y E N , ( 1 9 8 6 , 2 月 ) ( 参 照 に よ っ て こ こ の 記 載 に 含 め る ) に は 、 右 心 室 組 織 の 不 応 期 間 を 増 大 す る メ カ ニ ズ ム に よ っ て 、 閾 値 下 刺 激 を 早 発 刺 激 の 前 に 印 加 し 、 早 発 刺 激 が 不 整 脈 促 進 作 用 を も た ら す こ と を 効 果 的 に 防 止 す る と い う 研 究 が 記 載 さ れ て い る 。

40

文 献 、 J o u r n a l o f t h e A m e r i c a n C o l l a g e o f C a r d i o l o g y , 第 2 0 巻 、 N o . 4 、 8 7 9 - 8 8 3 頁 、 「 房 室 結 節 再 入 頻 脈 の 終 了 の た め の 超 急 速 閾 値 下 刺 激 」 、 F r o m e r M 及 び S h e n a s a M , ( 1 9 9 2 , 1 0 月 ) ( 参 照 に よ っ て こ こ の 記 載 に 含 め る ) に は 、 一 連 の 閾 値 下 刺 激 を 再 入 回 路 近 辺 領 域 に 非 同 期 的 に 印 加 し 、 不 整 脈 を 終 わ ら す と い う 研 究 が 記 載 さ れ て い る 。 閾 値 下 刺 激 は 伝 導 に 対 し 抑 制 作 用 と 促 進 作 用 の 双 方 の 作 用 を 有 す る こ と が 記 載 さ れ て い る 。 さ ら に 、 閾 値 下 刺 激 は 興 奮 性 の 閾 値 を 下 げ 、 多 分 、 活 動 電 位 を も 生 じ さ せ る こ と が 記 載 さ れ て い る 。

文 献 、 J o u r n a l o f t h e A m e r i c a n C o l l a g e o f C a r d i o l o g y , 第 6 巻 、 N o . 1 、 1 3 3 - 1 4 0 頁 、 「 閾 値 下 調 節 刺 激 に よ る 早 発

50

心室過剰刺激の抑制」、Skale B, Kallok MJ, Prysowsky EN, Gill RM及びZipess DP, (1985、7月)(参照によってこの記載に含める)には、単一パルスの場合(20ミリ秒)よりかなり長い時間(152ミリ秒)の応答遅延を示す高周波列である1ミリ秒幅のパルス列を心室に対し早発刺激の2ミリ秒前に印加し、早発刺激への応答を抑制するという動物実験が記載されている。この心室のペースングとパルス列との間の遅延は75ミリ秒であった。しかし、この閾値下刺激は早発刺激と同じ部位に対しなされた場合にのみ、その作用が有効であった。また、閾値下刺激を頻脈を防止乃至終わらせるのに使用することが提案されているが、その提案は技術の空間的制約により制限されることに注意すべきである。

文献、Japanese Heart Journal, 第17巻、No. 3、35-325頁、「閾値下刺激の強度との関連における異常刺激相」、Yokoyama M, (1976、5月)(参照によってこの記載に含める)には、閾値下刺激の大きさを变化させた場合の異常刺激に対する影響について記載している。この閾値下刺激を増大した場合、異常刺激相は長さが増大した。

#### 発明の概要

本発明の目的の1つは、心筋細胞の電氣的及び/又は機械的活動を自然位置で局所的に制御する方法を提供することである。好ましくは連続的制御がなされる。別法として、不連続制御が適用される。さらに好ましくは、この制御を心臓サイクルの間で变化させる。電氣的制御の1例は細胞の外側に負の電圧を印加して筋繊維の不应期間を短縮させることである。細胞は十分な正の電圧を維持させることにより細胞の外側との反応を全面的に阻止させることもでき、これにより活性化信号が細胞膜を十分に減極させないようにする。機械的制御の1例は収縮の強度を増減させること、収縮の期間を増減させることである。これは細胞を横切って非刺激的電圧電位を印加することによりプラトー及び/又は活動電位期間を延長乃至短縮することにより達成される。収縮力の増大は筋繊維により得られるピーク収縮力の増大でもよいし、個々の筋繊維の収縮の同期化による平均収縮力の増大でもよいし、ピーク強度のタイミングの変化でもよい。

本発明のある面はペースメーカー動作、徐細動器動作とは異なることを理解すべきである。ペースメーカーは多数サイクルの刺激的電界を用いる。他方、徐細動器は多数サイクルに亘って電界印加を繰り返さない。これは徐細動電流の心臓収縮に対する破壊的作用によるものである。事実、徐細動電流の主な作用は心臓組織のかなりの割合を強制的に不応状態にすることにより心臓の同期化をリセットすることである。さらに、徐細動電流はペースング電流よりも数オーダー大きい。本発明の態様のある特徴は、心筋細胞の区域の反応パラメータを变化させることにより、実質的相当サイクル数に亘って心臓の規則的活性化は中断されず、むしろ制御されることである。

心臓が本発明に従って制御され、かつ、人工的にペースングされる場合の本発明の態様において、心臓の活性化サイクルは前記ペースングに関して正常である。例えば、制御が局所的に適用された場合、心臓の他の部分の活性化が妨げられることはない。

本発明のある態様において、この制御は異常な心臓の事件に反応して開始される。例えば、細動の始まり、あるいは種々の不整脈の始まりである。しかし、本発明の他の態様においては、心臓の出力又は他の長期的作用の好ましい増大、例えば心室細動(VF)の可能性の減少、心臓冠状動脈血流の増大などに反応して制御が開始される。

徐細動、ペーシング、本発明のある実施態様相互間の他の差異は徐細動及びペーシングが心臓全体(少なくとも区画全体)に影響を与える技術として適用されるのに対し、本発明のある実施態様、例えばフェンス(以下に記載)、では局所的活動のみに影響を与えることを意図して、心臓の局所(区画全体でもよい)に適用するものである。本発明のある実施態様と徐細動との他の差異は、心筋に適用されるエネルギーである。徐細動においては、一般的な電界強さは0.5ジュール(不応組織を刺激するのに十分な強さと信じられている。上記「.....光学的記録.....」参照)。これに対し、本発明の種々の実施態様においては、印加される電界強さは50乃至500マイクロジュールであり、この電界強さは不応組織に活動電位を生じさせるものでないと信じられている。

10

20

30

40

50

本発明の他の目的は心臓のための完全な制御システムを提供することであり、とりわけ、心臓のペース速度、不応期間、伝導速度及び機械的力の制御システムを提供するものである。心臓の速度を除いて、これらのパラメータはそれぞれ局所的に制御することができる。すなわち、各パラメータは心筋の区域（セグメント）のみにおいて制御される。なお、心臓の速度も局所的に制御することができ、特に種々の心臓の区域を相互に分離するフェンスを用いて制御することができるが、これは殆どの場合、心臓のポンピング効率に有害である。

本発明の好ましい一実施の形態において、心筋の区域の電氣的及び／或いは機械的活動は、区域を横切って非刺激的電界（電圧）又は電流を印加することにより制御される。非刺激的信号は、存在している活動電位を変化させるが、しかし、ペースメカにより誘起されるような活動電位の伝搬を生じさせない。活動電位の変化はプラトー期間の延長、不応期間の延長、ポストプラトー再分極の短縮及び活動電位の形態の他の変化を含む。しかし、非刺激的信号は後の活動電位に影響を及ぼす。例えば、そのような電位を遅延させたり、あるいはその始りを加速させる。非刺激的信号の他の型は電圧であり、この非刺激的信号が印加された心筋細胞に新たな収縮を生じさせない。活性化電位の発生は、逆の極性の電圧を印加することにより（その電圧を細胞及び／又はその周囲の細胞がその電圧に対し敏感でないときに印加する）、又はその間に新規な活動電位が発生する程度に細胞を減極するには小さすぎる大きさの電圧を印加することにより、回避することができる。

その他、この制御を、刺激信号を心臓に印加するペースメカとの組合せで実行することもできる。本発明の好ましい態様において、ペースメカ（又は徐細動器）は本発明の少なくとも1態様に従って動作するコントローラを具備する。ペースメカ及びコントローラはバッテリー、マイクロコントローラ、センサー及び恐らく電極を共用する。

本発明の他の好ましい実施の形態として、不整脈及び細動がフェンスを用いて治療される。フェンスは心筋の区域であり、電界を用いて一時的に不活性化される。1例として、心房細動がS A 結節からA V 結節へ活性化信号を導き、それを囲うことにより治療される。他の例として、細動が多数の正しくない活性化信号で囲うことにより弱められ、活性化の唯一の道が導通する。さらに他の例として、心室頻脈又は心室細動が心臓を絶縁された区域に分割することにより治療される。この場合、電界を用いて、心臓の正常な活性化シーケンスと同じようにフェンスを不活性化して、従って、せいぜい心臓の1つの区域のみが早発的に活性化される。

本発明のさらに他の実施の形態において、電界を用いて心臓の筋肉塊が再分布される。一般に、心筋の区域の仕事量の変化は順応メカニズムを活性化させ、時間とともにその区域の筋肉塊を変化させようとする。仕事量の変化は本発明の好ましい実施の形態に従って、電界を利用し、区域の活動電位プラトー期間を増減させることにより達成できる。代りに又は加えて、心臓の区域の活性化時間及び／又は活性化シーケンスを変化させることにより、仕事量を本発明の好ましい実施の形態に従って間接的に変化させてもよい。さらに、代りに又は加えて、心臓の区域の収縮性を直接、制御することにより仕事量を変化させてもよい。

本発明のさらに他の実施の形態において、心臓の活性化シーケンスを変化させることにより、及び／又は心臓の区域のプラトー期間を変化させることにより、及び／又はその収縮性を変化させることにより心臓ポンプの動作を最適化することができる。

本発明のさらに他の実施の形態において、心臓の区域、好ましくは左心室に対し非刺激的電界を印加することにより、心臓出力を変化（好ましくは増加）させる。好ましくは、心臓出力の増加の程度（特に、左心室出力）が、電界に曝される心臓の区域の大きさを変えることにより制御される。代りに又は加えて、電界の強度を変化させる。代りに又は加えて、パルスのタイミングを変化させる。代りに又は加えて、パルスの時間、形又は周期を変化させる。出力の増加の例として、ピーク流量、流れの容積、平均流量の増加を含み、さらに、流れのプロフィール、例えば体の器官への血液総量を改善するピークフロー発生のシフト、なども含む。

本発明のさらに他の好ましい実施の形態において、発達した心室圧力が改良、好ましくは

10

20

30

40

50

増大される。これは非刺激的電界を心臓の区域（好ましくは左心室）に印加することにより行われる。好ましくは、心臓出力の増加の程度が、電界に曝される心臓の区域の大きさを変えることにより制御される。代りに又は加えて、電界の強度を変化させる。代りに又は加えて、パルスのタイミングを変化させる。代りに又は加えて、パルスの時間、形又は周期を変化させる。圧力の増加の例として、ピーク圧力、平均圧力の増加を含み、さらに、圧力のプロフィール、例えば収縮性を改善するピーク圧力発生シフトなども含む。

本発明のさらに他の好ましい実施の形態において、非刺激的電界を少なくとも心臓の区域に印加することにより心臓の後負荷が増大され、これにより冠状動脈における流れが改善される。

本発明のさらに他の好ましい実施の形態において、心臓の種々のパラメータが生来の心臓フィードバック機構を介して制御される。その一例として、心臓の速度が非刺激的電界を心臓のSA結節における、あるいはその近傍の心臓のペースメーカー細胞に印加することにより制御される。好ましくは心臓の速度が非刺激的電界を印加することにより増大される。

10

本発明のさらに他の好ましい実施の形態において、心臓の大きな区域に単一の電界が印加される。この電界は心収縮期の始まりの後に時間的に遅延させて印加される。好ましくは、この非刺激的電界は心収縮期の半分以上が過ぎる前に中止され、細動の可能性を減少させる。

本発明のさらに他の好ましい実施の形態において、心臓の複数の区域が、それぞれ異なる非刺激的電界を用いて制御される。好ましくは、各非刺激的電界は局所的活性化又は他の局所的パラメータ、例えば収縮の開始などに同期して印加される。本発明のさらに他の好ましい実施の形態では、心臓の構造が考慮される。心筋は通常、多層に配置されていて、各層は異なる筋繊維配向を有する。本発明のこの実施の形態においては、異なる筋繊維配向に対し、好ましくは異なる電界の配向及び/又は極性が印加される。

20

本発明のさらに1つの好ましい実施の形態において、筋繊維の配向を考慮したこの技術が局所的徐細動電界に対し適用される。この電界の目的は心臓のある限定された区域の再分極を遅延させ、フェンスを生じさせることである。

従って、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

30

ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加し、収縮力を少なくとも5%増大させることを備える方法が提供される。

好ましくは、この収縮力は少なくとも10%、30%、50%などのより大きい率で増大させる。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、70ミリ秒未満の遅延を以て、その活性化部位に印加することを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

40

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加し、前記区画内の圧力を少なくとも2%増大させることを備える方法が提供される。

好ましくは、この圧力は少なくとも10%又は20%などのより大きい率で増大させる。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加し、前記区画内の流量を少なくとも5%増大させることを備える方法が提供される。

50

好ましくは、この流量は少なくとも10%又は20%などのより大きい率で増大させる。本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加し、区画内の流速を少なくとも5%増大させることを備える方法が提供される。

好ましくは、この流速は少なくとも10%又は20%などのより大きい率で増大させる。さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、その電界の期間が少なくとも101ミリ秒であり、心臓サイクル長さより長くは続かないことを備える方法が提供される。

好ましくは、この電界の期間はより長く、少なくとも120ミリ秒又は150ミリ秒である。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、

ここで、この区画の部位は内面と外面とを有し、該電界を該内面と外面との間に印加することを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、

ここで、この区画の部位は内面と外面とを有し、該電界を該外面に沿って印加することを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、

ここで、この区画の部位は内面と、外面と、筋肉内部とを有し、該電界を該筋肉内部と、該内外面の少なくとも1つとの間に印加することを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、

ここで、該電界を単一の電極と、移植装置のケースとの間に印加することを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に心臓の内側に浮遊する電極を用いて印加することを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

10

20

30

40

50

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、  
ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、

ここで、該電界を少なくとも2つの電極を用い、該少なくとも2つの電極を少なくとも2cm離して印加することを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、これらの電極は少なくとも4又は9cm離して用いられる。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、  
ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、

ここで、該電界を少なくとも2つの電極を用い、該少なくとも2つの電極の1つは区画の基底に配置され、他の1つは区画の頂部に配置されることを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、  
ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、

ここで、該電界を少なくとも3つの電極を用い、該非刺激的電界の印加が、  
該少なくとも3つの電極の第1の対に通電させ、  
その後、該少なくとも3つの電極の第2の対に通電させることを備える方法が提供される

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、  
ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、

ここで、該電界を該対象の外部に配置された少なくとも2つの電極を用いて印加することを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、  
ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、

ここで、該電界が少なくとも該区画の活性化部位における電気緊張流を少なくとも部分的に解消させるものであることを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、  
ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、2つの位置の間の活性化部位に印加し、

この2つの位置の間の部位で、活性化を感知することを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、  
ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、2つの位置の間の活性化部位に印加し、

この2つの位置の1つと一致する部位で、活性化を感知することを備える方法が提供される。

10

20

30

40

50

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、  
ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、2つの位置の間の活性化部位に印加し、

ある部位で、活性化を感知し、

感知された活性化からその部位の活性化を判断することを備える方法が提供される。

好ましくは、この感知は、ECGのパラメータの値を感知し、該判断が該パラメータの値と関連する遅延値に基づいて遅延を見積もることを備える。

好ましくは、この感知された部位は該電界が印加された区画と異なった区画である。

好ましくは、この感知された部位は前記部位の区画において実質的に最初に活性化された部位である。

10

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

ある期間を有する非刺激的電界を活性化の後、遅延を以て、2つの位置の間の活性化部位に印加し、

第2の非刺激的電界を該区画の第2の部位に印加することを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、請求項36の方法において、第2の電界を非刺激的電界と同じ心臓サイクルで印加することを備える方法が提供される。

20

好ましくは、各部位は個々の活性化を有し、これに対し電界の印加が同期化される。

好ましくは、該第2の電界は非刺激的電界と異なる作用を心臓に与えるものである。

好ましくは、異なる心臓サイクルの間、第2の非刺激的電界のみを印加する。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

その部位での活性化を評価し、

ある期間を有する非刺激的電界を評価された活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加することを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

30

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

ある期間を有する非刺激的電界を評価された活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加し、

後の複数の心臓鼓動の間に、少なくとも一部部位部位は非連続的に、該非刺激的電界の印加を繰返すことを備える方法が提供される。

好ましくは、前記方法は、その繰返し印加の間、鼓動が飛ぶ周波数を徐々に減少させることを備える。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

40

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

ある期間を有する非刺激的電界を評価された活性化の後、遅延を以て、その活性化部位に印加するものであって、

ここで、この活性化部位は範囲を有し、

非刺激的電界が印加されるこの活性化部位の範囲を鼓動の間に変化させることを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

活性化に同期して光を活性化部位に照射し、

50

この照射を心臓サイクル1000未満の間に少なくとも100心臓サイクル、繰返すことを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

活性化に同期して無線周波数光を活性化部位に照射し、

この照射を心臓サイクル1000未満の間に少なくとも100心臓サイクル、繰返すことを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

活性化にตอบสนองして、活性化後、70ミリ秒未満の時間内に、活性化部位の筋繊維内のカルシウムイオンの有用性を修正することを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

活性化にตอบสนองして、活性化後、70ミリ秒未満の時間内に、活性化部位の筋繊維内のカルシウムイオンの搬送速度を修正することを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の少なくとも一部部位の収縮力を修正する方法であって、

少なくとも活性化部位を含む心臓を有する対象を用意し、

活性化に同期して、活性化部位のカテクロミンの有用性を修正することを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の少なくとも一部部位の活性化プロフィールを修正する方法であって、

該心臓部位の活性化プロフィールをマッピングし、

活性化プロフィールの好ましい変化を決定し、

非刺激的電界を用い、該心臓部位の非不整脈部の伝導速度を修正して該所望の変化を達成することを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態において、前記所望の変化はA V間隔であり、前記修正がA V結節と心臓の少なくとも1つの区画との間のプルキニエ繊維の伝導速度を修正することを含む。

本発明の好ましい実施の形態において、前記活性化はその部位の平均的活性化を含む。

本発明の好ましい実施の形態において、前記活性化はその部位の最初の活性化を含む。

本発明の好ましい実施の形態において、前記活性化は機械的活性化を含む。

本発明の好ましい実施の形態において、前記活性化は電氣的活性化を含む。

本発明の好ましい実施の形態において、該心臓部位が複数の副部位からなり、各副部位は個々の活性化を有し、該電位は各副部位に対し副部位の個々の活性化との関連で遅延させて印加される。

本発明の好ましい実施の形態において、非刺激的電界の印加は、区域を介して電流を駆動することを含む。好ましくは、この電流は20mA未満である。本発明のある実施の形態では、この電流は8mA未満、5mA未満或いは3mA未満である。好ましくは、この電流は少なくとも0.5mAとする。ある実施の形態では、この電流は少なくとも1mA又は3mAである。本発明の好ましい実施の形態において、この電界の印加時間は10乃至140ミリ秒である。他の好ましい実施の形態においては、この電界の印加時間は20乃至100ミリ秒、或いは60乃至90ミリ秒である。本発明の好ましい実施の形態において、前記遅延は70ミリ秒未満である。他の好ましい実施の形態では、この遅延は40、20、5もしくは1ミリ秒となっている。ある実施の形態では、この遅延が実質的にゼロに近い。

本発明の好ましい実施の形態において、前記遅延は少なくとも1ミリ秒である。他の好ま

10

20

30

40

50

しい実施の形態では、この遅延は3、7、15 或いは30 ミリ秒より大となっている。  
本発明の好ましい実施の形態において、電界は一時的指数包絡線を有する。他の実施の形態では、電界は一時的四角、三角、勾配をなす又は2相の包絡線を有する。好ましくは、電界はAC電界からなり、好ましくは一時的サインカーブ状、鋸歯状或いは矩形波状包絡線を有する。

本発明の好ましい実施の形態において、この区画の部位は内面と外面とを有し、該電界が該内面に沿って印加される。

本発明の好ましい実施の形態において、区画の部位が通常の伝導方向を有し、該電界が通常の伝導方向に沿って印加される。

本発明の好ましい実施の形態において、この区画の部位が通常の伝導方向を有し、該電界が通常の伝導方向に対し垂直に印加される。

10

本発明の好ましい実施の形態において、電界が少なくとも2つの電極の間に印加される。好ましくは、これらの電極は少なくとも2cm離して用いられる。ある好ましい実施の形態では、電極は少なくとも4又は9cm離して用いられる。区画は左心室、左心房、右心室、右心房のいずれであってもよい。

本発明の好ましい実施の形態は、心臓のペースングを含む。好ましくは、電界の印加はこのペースングと同期して行われる。

本発明の好ましい実施の形態において、その方法がこのペースングに基づいて遅延を計算する。

本発明の好ましい実施の形態において、その方法がある部位での特定の活性化を感知することを含む。

20

本発明の好ましい実施の形態において、心臓区画の少なくとも一部部位の活性化プロフィールを修正する方法であって、

その部位の活性化プロフィールをマッピングし、

活性化プロフィールの所望の変化を決定し、

少なくともその部位の区域をブロックし、前記所望の変化を達成するものであって、該区域が心臓における再入回路又は不整脈病巣の一部でないことを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態において、ブロックされた区域が虚血区域である。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の少なくとも一部部位の活性化プロフィールを修正する方法であって、

30

その部位の活性化プロフィールをマッピングし、

活性化プロフィールの所望の変化を決定し、

少なくともその部位の区域の不応期間を変化させ、前記所望の変化を達成するものであって、該区域が心臓における再入回路又は不整脈病巣の一部でないことを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の速度を修正する方法であって、

活性化自然ペースメーカー区域を有する心臓を持つ対象を用意し、

その区域に非刺激的電界を印加することを備える方法が提供される。

好ましくは、この電界はその区域の活動電位の期間にまで延びている。

40

好ましくは、この方法は右心房のかなりの部分の不応期間を延長させることを含む。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の出力を減少させる方法であって、

区画の少なくとも一部部位の最初の活性化を決定するもので、その部位が心臓における異常伝導路の一部でなく、

非刺激的電界をその部位に印加することを備える方法が提供される。

好ましくは、この電界はその部位の活性化の前に印加される。

好ましくは、この電界はその部位の活性化信号に対する反応性を減少させる。

好ましくは、この電界はその部位の活性化信号に対する感度を減少させる。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の出力を減少させる方法であって、

区画の少なくとも一部部位の伝導路の活性化と、それへの伝導路を決定し、

50

非刺激的電界を局所的に印加することによりその伝導路を可逆的にブロッキングすることを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画の出力を減少させる方法であって、区画の少なくとも一部部位の伝導路の活性化と、それへの伝導路を決定するもので、その部位が心臓における異常伝導路の一部でなく、

非刺激的電界を局所的に印加することによりその伝導路の伝導速度を可逆的に減少させることを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓手術を行う方法であって、非刺激的電界を印加することにより心臓の少なくとも一部部位の電気的活性を遮断し、その部位の手術を行うことを備える方法が提供される。

10

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓手術を行う方法であって、非刺激的電界を印加することにより心臓の少なくとも一部部位の活性化信号に対する感度を減少させ、

その部位の手術を行うことを備える方法が提供される。

本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓を制御する方法であって、

左心室及び右心室を有する心臓を持つ対象を用意し、

これら心室の一方を他方の心室に対し収縮性を選択的に可逆的に増大させることを備える方法が提供される。

好ましくは、収縮性を選択的に可逆的に増大させることが、その区画の少なくとも一部に非刺激的電界を印加することを備える。

20

本発明の好適実施の形態に従い、心臓を制御する方法であって、

左心室及び右心室を有する心臓を持つ対象を用意し、

これら心室の一方を他方の心室に対し収縮性を選択的に可逆的に減少させることを備える方法が提供される。

好ましくは、収縮性を選択的に可逆的に減少させることが、その区画の少なくとも一部に非刺激的電界を印加することを備える。

本発明の好ましい実施の形態に従い、異常に低い刺激閾値のために不整脈が誘起された心臓の区域を治療する方法であって、

その区域を特定し、

その区域に脱感応化電界を印加し、刺激閾値を正常な範囲の値に増大させることを備える方法が提供される。

30

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の少なくとも一部部位の活性化プロフィールを修正する方法であって、

活性化プロフィールの好ましい変化を決定し、

心臓の複数の長尺フェンス部を横切る活性化信号の伝導を可逆的にブロッキングして該所望の変化を達成することを備える方法が提供される。

好ましくは、伝導のブロッキングにより外部活性化から分離された複数の区域を該心臓の部位に生じさせる。好ましくは、この分離された区域の少なくとも1つは不整脈病巣を含むものである。好ましくは、この分離された区域の少なくとも1つは不整脈病巣を含まないものである。

40

好ましくは、該方法が複数の分離された区域の少なくとも2つのそれぞれを個々にペースングすることを含む。

好ましくは、該伝導のブロッキングが活性化前面が異常な通路に沿って移動することを制限する。

好ましくは、可逆的にブロッキングすることが、心臓サイクルと同期した活性化信号の伝導を可逆的にブロッキングし、これにより異常な活性化信号をブロッキングする。

本発明の好ましい実施の形態において、可逆的にブロッキングすることが、心臓サイクルと同期した活性化信号の伝導を可逆的にブロッキングし、これにより正常な活性化信号を通過させる。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の異常な活性化を治療する方法であっ

50

て、  
異常な活性化状態を検出し、  
前記方法に従って心臓の活性化を修正し、異常活性化状態を停止させることを備える方法が提供される。  
本発明の好ましい実施の形態において、この異常活性化状態は細動である。  
さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓を制御する方法であって、  
心臓の活動の少なくとも1つのパラメータについての好ましい範囲を決定し、  
心臓の少なくとも局所的収縮力を制御し、これにより前記パラメータを所望の範囲に維持させることを備える方法が提供される。  
好ましくは、この制御が心臓の速度を制御することを含む。 10  
好ましくは、この制御が局所的伝導速度を制御することを含む。  
好ましくは、前記パラメータがこの制御に対し、10分未満の時定数を以て応答する。代りに、前記パラメータがこの制御に対し、1日以上の時定数を以て応答してもよい。  
さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓を制御する方法であって、  
心臓の活動の少なくとも1つのパラメータについての好ましい範囲を決定し、  
少なくとも1つの特徴を有する非刺激的電界を用いて心臓の少なくとも一部部位を制御し、  
これにより前記パラメータを所望の範囲に維持させ、  
該少なくとも1つの特徴を、心臓の該電界に対する反応の縮小に応答して変化させることを備える方法が提供される。  
好ましくは、前記特徴は電界の強さである。その他、電界の期間、電界の周波数、電界の 20  
波形であってもよい。  
さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、治癒していない梗塞を有する心臓を持った患者の治療法であって、該梗塞が治癒するまで前記方法のいずれかを適用することを備える方法が提供される。  
さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓を持った患者の治療法であって、  
治癒していない梗塞を有する心臓を持った患者を用意し、  
心臓が安定化するまで前記方法のいずれかを適用することを備える方法が提供される。  
さらに、本発明の好ましい実施の形態において、非刺激的電界の印加が、3乃至5000 30  
の範囲の心臓鼓動の間に非刺激的電界を印加することを備える。  
さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、 30  
心臓の少なくとも1部を横切って電界を与える複数の電極と、  
50, 000未満の心臓サイクルの間、少なくとも100回において、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部と、  
を具備する装置を提供する。  
好ましくは、電極は50, 000未満の心臓サイクルの間、少なくとも1000回において通電させる。また、この通電は20, 000未満の心臓サイクルの間、少なくとも1000回の通電であってもよいし、5, 000未満の心臓サイクルの間、少なくとも1000回の通電であってもよい。  
好ましくは、この通電は1秒間に10回未満適用される。  
本発明の好ましい実施の形態において、前記期間において電極は少なくとも2000回通電される。他の好ましい実施の形態において、前記期間において電極は少なくとも4000回通電される。 40  
さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、  
心臓の少なくとも1部を横切って電界を与える複数の電極と、  
所定期間、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部とを具備し、  
前記電極の少なくとも1つは2 cm<sup>2</sup>より大きい心臓部位に亘ってカバーするようになっている装置を提供する。  
好ましくは、この電極の少なくとも1つは6 cm<sup>2</sup>又は9 cm<sup>2</sup>より大きい心臓部位に亘ってカバーするようになっている。  
さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、 50

心臓の少なくとも1部を横切って電界を与える少なくとも1つのユニポーラ電極と、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部とを具備する装置を提供する。

好ましくは、該装置は第2の電極として通電されるハウジングを具備する。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、心臓の少なくとも1部を横切って電界を与える複数の電極と、

所定期間、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部とを具備し、

前記電極間の距離は少なくとも1つは2 cmである装置を提供する。

好ましくは、前記電極間の距離は少なくとも4 cm又は9 cmである。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、

心臓の少なくとも1部を横切って電界を与える少なくとも3個の電極と、

所定期間、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部とを具備し、

前記電極は、2つの電極が通電される第1の形態で、さらに該第1の形態の電極の組合せとは異なる2つの電極が通電される第2の形態で、それぞれ選択的に通電されるようになっている装置を提供する。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、

心臓の少なくとも1部を横切って電界を与える複数の電極と、

局所的活性化を感知するセンサーと、

感知された局所的活性化に应答して、所定期間、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部とを具備する装置を提供する。

好ましくは、前記センサーは該心臓部位の機械的活動を感知するものである。

好ましくは、前記センサーは該電極の少なくとも1つでの活性化を感知するようになっている。

好ましくは、前記センサーは右心房における活性化を感知するようになっている。

好ましくは、前記センサーは電極間の活性化を感知するようになっている。

好ましくは、前記センサーは該心臓部位を含む区画における最初の活性化を感知し、電気供給部はこの最初の活性化に应答して通電を設定するようになっている。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、

心臓の少なくとも1部の長尺区域を横切って電界を与える複数の電極と、

非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部とを具備する装置を提供する。

好ましくは、該電極は少なくとも1 cm長の長尺電極である。また、他の実施の形態では、その長さは少なくとも2 cm又は4 cmである。好ましくは、該区域は幅が0.3 cm未満である。

別の実施の形態では、区域の幅が0.5、1 cm又は2 cm未満である。

好ましくは、電気供給部は電極を、50、000未満の心臓サイクルの間、少なくとも20ミリ秒の間、少なくとも1000回通電させる。

本発明の好ましい実施の形態において、長尺区域は心臓を少なくとも2つの電氣的に分離した区域に分割する。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、

心臓の少なくとも1部の長尺区域を横切って電界を与える複数の電極と、

所定期間、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部と、

該心臓部位での活性化を決定する回路とを具備し、

該電気供給部は、決定された活性化に应答して電極に通電させるものである装置を提供する。

好ましくは、該電極の1つにおいて、活性化後所定期間、好ましくは70ミリ秒未満遅延させてから、該電界が印加される。

本発明の好ましい実施の形態において、該電極の1つにおいて、活性化前に該電界を印加する。また、別の好ましい実施の形態において、該電界を活性化前30、50又は80ミリ秒にて印加する。

好ましくは、該回路は活性化を感知する活性化センサーを具備する。

代わりに又は加えて、この活性化は、好ましくは該心臓部位を含む区画と異なる区画にお

10

20

30

40

50

る活性化に基づいて、該活性化が計算される。

好ましくは、該装置は、感知されたECGのパラメータの値を少なくとも関連して、遅延時間を計算するのに用いられた値を記憶するメモリを含む。好ましくは、このパラメータは心臓の速度である。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、心臓の少なくとも1部の長尺区域を横切って電界を与える複数の電極と、所定期間、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部と、心臓の活動パラメータを測定するセンサーと、該電極の通電を制御し該パラメータを所定の範囲に維持するためのコントローラと、を具備する装置を提供する。

10

この装置は、好ましくは心臓における電氣的活動のマップを記憶するメモリを含み、該コントローラはこのマップを利用して所望の通電を決定する。

この装置は、好ましくは心臓における電氣的活動のモデルを記憶するメモリを含み、該コントローラはこのモデルを利用して所望の通電を決定する。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、心臓の少なくとも1部の長尺区域を横切って電界を与える複数の電極と、所定期間、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部と、電極の通電に対する心臓の反応を測定するコントローラとを具備する装置を提供する。

好ましくは、該コントローラはこの測定された反応に基づいて通電を変化させる。

この装置は、好ましくは測定された反応を記憶するメモリを含む。

20

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、

心臓の少なくとも1部の長尺区域を横切って電界を与える複数の電極と、

所定期間、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部と、

心臓をペースメーカと、

を具備する装置を提供する。

好ましくは、ペースメーカ及び該装置の他の部分は共通のハウジングに収納されている。

好ましくは、該ペースメーカ及び該装置の他の部分は共通の刺激化電極を利用するものである。好ましくは、該ペースメーカ及び該装置の他の部分は共通の電気供給部を利用するものである。

好ましくは、非刺激的電界はペースメーカと同期して印加される。

30

好ましくは、該電極は、ペースメーカ用電界と非刺激的電界とを組み合わせる単一パルスを用いて通電される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、

心臓の少なくとも1部の長尺区域を横切って電界を与える複数の電極と、

所定期間、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部とを具備し、

該電極の少なくとも1つはカテーテルに装着されている装置を提供する。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の制御のための装置であって、

心臓の少なくとも1部の長尺区域を横切って電界を与える複数の電極と、

所定期間、非刺激的電界を電極に通電させる電気供給部とを具備し、

該電極は体の外に適用されるようになっている装置を提供する。

40

好ましくは、この装置は外部ペースメーカを含む。

好ましくは、この装置はECGセンサーを含み、これに電極の通電が同期される。

本発明の好ましい実施の形態において、電界の印加時間は少なくとも20ミリ秒である。

他の好ましい実施の形態においては、電界の印加時間は少なくとも40、80又は120ミリ秒である。

本発明の好ましい実施の形態において、電流が電極間の部位を強制的に流される。

好ましくは、この装置は少なくとも別の2つの電極を含み、これが電気供給部により通電され、心臓の第2の部位を横切って非刺激的電界を印加するようになっている。好ましくは、この装置はコントローラを含み、装置内の全ての電極の通電を調和させるようになっている。

50

好ましくは、電極を通過するピーク電流は20mA未満である。他の好ましい実施の形態では、10、5又は2mA未満である。

本発明の好ましい実施の形態において、電極は実質的に心臓と接触するようになっている。

好ましくは、電界は指数関数的、三角形、矩形波形を有する。電界はユニポーラ又はバイポーラであってもよい。電界は一定強度を有する。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓の光学的制御のための装置であって、少なくとも1つの移植可能な光源であって、1000心臓サイクルの間に、5000サイクル未満の期間に亘ってパルス光を発生し得るものと、

該光源からの非損傷強度の光を心臓の少なくとも1つの部位に与える導波管とを具備する装置を提供する。

10

好ましくは、該少なくとも1つの光源はそれぞれが心臓の異なる部位に取着された複数の光源を備える。

好ましくは、該導波管は光学ファイバーからなる。

好ましくは、該光源は単色光源からなる。

さらに、本発明の好ましい実施の形態において、該装置はセンサーを含み、心臓の少なくとも一部部位の活性化を測定するものであって、該光源が測定された活性化と同期してパルス光を与える。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓を有する対象のためのプログラム可能なコントローラのプログラム作成方法であって、

20

非刺激的電界を用いて心臓を制御するのに適したパルスパラメータを決定し、

このパルスパラメータを用いて該コントローラのプログラム作成を行うことを備える方法を提供するものである。

好ましくは、パルスパラメータの決定が心臓の活動との関連でパルスのタイミングを決定することを含む。

好ましくは、心臓の活動が局所的活性化である。

好ましくは、タイミングの決定が心臓に細動を誘起しないタイミングを決定することを含む。

好ましくは、タイミングの決定が心臓に不整脈を誘起しないタイミングを決定することを含む。

30

好ましくは、タイミングの決定が心臓の活性化プロフィールのマップに基づいてタイミングを決定することを含む。

好ましくは、タイミングの決定が感知された活性化との関連で遅延時間を計算することを含む。

好ましくは、心臓の制御が心臓の収縮性を修正することを含む。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、非刺激的電界を用いて心臓を制御するため少なくとも2つの別々の電極の最良位置を決定する方法であって、

心臓の少なくとも1部の活性化プロフィールを決定し、

この活性化プロフィールに基づいて、これら電極の最良位置を決定することを備える方法を提供するものである。

40

好ましくは、この方法は該電極の位置との関連で活性化センサーの最良位置を決定することを含む。

好ましくは、心臓の制御が収縮性を修正することを含む。

好ましくは、心臓の制御が心臓に長尺非伝導区域を生じさせることを含む。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓のための非刺激的反復印加パルスのためのタイミングパラメータを決定する方法であって、

第1の遅延を用いて非刺激的パルスを印加し、

該パルスが心臓内で異常活性化プロフィールを誘起するか否かを決定し、

該第1の遅延より短い第2の遅延を用いて非刺激的パルスを繰返し印加し、該パルスが心臓内で異常活性化プロフィールを誘起するか否かを決定することを備える方法が提供され

50

る。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓のための非刺激的反復印加パルスのためのタイミングパラメータを決定する方法であって、

第1の遅延を用いて非刺激的パルスを印加し、

該パルスが心臓内で異常活性化プロフィールを誘起するか否かを決定し、

該第1の遅延より長い第2の遅延を用いて非刺激的パルスを繰返し印加し、該パルスが心臓内で異常活性化プロフィールを誘起するか否かを決定することを備える方法が提供される。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓のためのプログラム可能なコントローラのプログラム作成方法であって、

非刺激的電界シーケンスの複数を用いて心臓を制御し、

この各シーケンスに対する心臓の応答を決定し、

この非刺激的電界シーケンスに対する心臓の応答に応答させて該コントローラのプログラム作成を行うことを備える方法を提供するものである。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、癲癇発作を制御する方法であって、

脳組織内の癲癇発作を感知し、

脳組織に非刺激的電界を印加し、脳組織内の信号の伝導を減衰させることを備える方法を提供するものである。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、抹消神経における神経信号を制御する方法であって、

神経を選択し、

該神経に非刺激的電界を印加し、該神経における神経信号の伝導を減衰させることを備える方法を提供するものである。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓区画を制御する方法であって、

非刺激的電界を該区画の第1の部位に印加し、該第1の部位の収縮力を減少させ、

非刺激的電界を該区画の第2の部位に印加し、該第2の部位の収縮力を増大させることを備える方法を提供するものである。

代りに又は加えて、該遅延は少なくとも0.5又は1ミリ秒、所望により3ミリ秒、7ミリ秒或いは30ミリ秒であってもよい。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓を制御する方法であって、

心臓活動の少なくとも1つのパラメータについての望ましい範囲を決定し、

心臓における局所的収縮性と局所的伝導速度を制御し、該パラメータを該所望の範囲に維持させることを備える方法を提供するものである。

好ましくは、パラメータは10分未満の時定数で該制御に応答する。その他、パラメータは10分乃至6時間の間の時定数で該制御に応答するものでもよいし、6時間乃至1日の間の時定数で該制御に応答するものでもよいし、1日乃至1週間の間の時定数で該制御に応答するものでもよいし、1週間乃至一ヶ月の間の時定数で該制御に応答するものでもよいし、一ヶ月以上の時定数で該制御に応答するものでもよい。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、心臓を制御する方法であって、

心臓活動の少なくとも1つのパラメータについての望ましい範囲を決定し、

少なくとも1つの特徴を有する非刺激的電界を用いて心臓の少なくとも一部部位を制御して該パラメータを前記所望の範囲に維持し、

心臓の該電界に対する反応の縮小に応答して該少なくとも1つの特徴を変化させることを備える方法を提供するものである。

好ましくは、該特徴は電界の長さである。代りに又は加えて、該特徴が電界の期間、タイミング、波形、周波数の1つ又はそれ以上であってもよい。

本発明の好ましい実施の形態において、該装置は心臓の活動を測定するセンサーと、電極の通電を制御し該パラメータをある範囲内に維持するコントローラとを含む。

この装置は、好ましくは心臓における電氣的活動のマップを記憶するメモリを含み、該コントローラはこのマップを利用して所望の通電を決定する。代りに又は加えて、この装置

10

20

30

40

50

は、好ましくは心臓における電氣的活動のモデルを記憶するメモリを含み、該コントローラはこのモデルを利用して所望の通電を決定する。

さらに、本発明の好ましい実施の形態に従い、癲癇発作を制御する方法であって、脳組織内の癲癇発作を感知し、脳組織に非刺激的電界を印加し、脳組織内の信号の伝導を減衰させることを備える方法を提供するものである。

#### 【図面の簡単な説明】

以下に説明する好ましい態様及び添付された図面から本発明は一層明瞭に理解されるであろう。ここで、

図 1 A は典型的な心筋活動電位を示す線図；

図 1 B は電界中の心筋細胞の 1 つのモデルを示す図；

図 2 は本発明により制御された区域を有する心臓の模式的に示す図；

図 3 は本発明の好ましい実施の形態における複数の伝導路を持った右心房組織の区域を示す図であって、フェンスの使用を説明するもの；

図 4 A は本発明の好ましい実施の形態における心筋の区域に接続された電気コントローラを模式的に示す図；

図 4 B は本発明の好ましい実施の形態における心筋の区域に接続された電気コントローラを模式的に示す図；

図 5 は本発明のある具体例の可能性をテストするために用いられた実験機構を示すブロック図；

図 6 A 乃至 6 C は種々の実験の結果を示すグラフ図；

図 7 A は心筋繊維の分離された区域についての実験結果を示すグラフ図であって、本発明の具体例に従ってパルスを印加する場合の収縮力の増加に対する遅延の影響を説明するもの；

図 7 B は心筋繊維の分離された区域についての実験結果を示すグラフ図であって、本発明の具体例に従ってパルスを印加する場合の収縮力の増加に対するパルスの時間の影響を説明するもの；

図 7 C は心筋繊維の分離された区域についての実験結果を示すグラフ図であって、本発明の具体例に従ってパルスを印加する場合の収縮力の増加に対するパルスの電流強度の影響を説明するもの；

図 8 A は本発明の好ましい実施の形態における心臓の速度に対する制御電流の影響を説明するグラフ図；

図 8 B は本発明の好ましい実施の形態における種々のタイプの心筋における収縮性増大の反復可能性を説明するグラフ図；

図 9 乃至図 1 8 B は本発明の実施の形態における分離されたウサギの心臓の制御実験の結果を示すグラフ図；

図 1 9 乃至図 2 3 は本発明の実施の形態における生体におけるウサギの心臓の制御実験の結果を示すグラフ図。

#### 発明の詳細な説明

本発明の 1 つの態様は、心筋区域を横切って電界又は電流を印加することにより、心筋区域の収縮性の制御乃至変調すること、あるいは心筋区域の活動電位のプラトー期間を制御乃至変調することに関係する。なお、本明細書中で、電圧、電界、電流は互換的に用いられているが、これらは心筋活動を制御するために非刺激的信号を供給する行為を意味するものである。この信号を印加する実際の方法は以下に詳細に説明する。

図 1 B は印加される電圧とその結果得られるプラトーの期間との関係を説明できる 1 つのモデルを示す図である。薄膜 2 6 を有する細胞 2 0 は細胞外流体 2 8 により囲まれ、電極 2 2、2 4 間により発生された電界中に位置している。細胞 2 0 は薄膜 2 6 を通って - 4 0 mV の内部電位を有し、電極 2 2 は 4 0 mV の内部電位を有し、電極 2 4 は接地されている（体の他の部分に）。

活動電位プラトーの間において、カルシウムイオンは細胞に入り込み、カリウムイオンは異なる膜タンパクを介して細胞から出る。このモデルにおいては、電極への電圧により生

10

20

30

40

50

じた外部電界は細胞外流体 28 の電位を増大させる。これにより、細胞 20 の中からのカリウムイオンの外方向への移動が減少し、カルシウムイオンの細胞 20 内部への移動を強制する。これは、膜電位の変化により膜両側からのイオンの電気化学的駆動力の変化によりもたらされ、あるいは開かれる又は閉じられるイオンチャネルの数の変化によりもたらされる。

付加的又は別のモデルにおいて、電極 22、24 により発生された電界は、それらの間にイオン流を生じさせる。この流れは主に塩素及びカリウムイオンにより運ばれる。なぜならば、これらのイオンは膜 26 に対し透過性を有するからである。しかし、カルシウムイオンも影響を受ける。このモデルにおいて、カルシウムイオンはこの流れにより細胞 20 内に引き込まれ、他方、カリウムイオンは除去される。代りに又は加えて、ナトリウムイオンはカリウムイオンの代りに除去される。いずれにしても、細胞内のカルシウムイオンの追加は細胞 20 の収縮性を増大し、プラトー期間を延長させると信じられている。

他の付加的又は別のモデルでは、この電界及び / 又はイオン流が電圧ゲートチャネル (ナトリウム、カリウム、ナトリウム - カルシウム) の開閉に影響を与える。さらに、電界はイオンポンプの動作にも影響を与える。この影響の 1 つの可能な機構は以下の通りである。すなわち、印加された電界が細胞膜内の高い電界の局所的「ホットスポット」を発生させ、このホットスポットがイオンチャネル及び / 又はポンプの開閉に影響を与える。

このホットスポットの発生が一般に細胞に対し非対称的であり、また、このチャネル自体がこの電界に対し非対称的行動を取ることで、細胞の一端で他端よりも多くチャネルが開かれることになる。もし、細胞の負の端部でより多く (すなわち、正の端部よりも多く) のチャネルが開かれた場合、カルシウムイオンの流入は流出よりも大きくなる。

さらに他のモデルにおいて、制御電界は細胞内貯蔵部のカルシウムの濃度を増大させ、この増大した濃度が収縮の間、カルシウムの増加及び / 又は迅速な供給をもたらし、収縮力を増大させる。代りに又は加えて、制御電界は細胞の収縮の間、細胞内貯蔵部から得られるカルシウムの速度に直接、影響を与える。さらに、制御電界はカルシウムの流入効率を直接増大させる。これは、細胞内貯蔵部からのカルシウムの利用性を増大させる。筋細胞収縮のある生理学的モデルにおいて、収縮性を決定づけるものはカルシウムの総量ではなく、カルシウム流の速さであることに注目すべきである。

イオンチャネル及びポンプの異なるタイプは、異なる動作特性を生じさせる。これらの動作特性には、流量、開閉速度、トリガー電圧レベル、プライミング、他のイオンに対する依存性などが含まれる。従って、電界の特定の強度を印加することによりイオンチャネルの特定のタイプを選択することが可能である。なお、この電界の強度はその時点において、該チャネルが開いているか、閉じているかにも (すなわち、細胞の減極 / 再分極相) 依存する。

細胞活動の異なる属性はこのようにイオンチャネルを制御することにより制御することができる。なぜならば、刺激可能な組織の活動は経膜電位及び細胞内外の種々の型のイオンの濃度により容易に決定されるからである。

他のモデルは、非刺激的電界を印加することにより心臓の治療部位でのカテクロラミンの解放 (神経末端から) を誘起させる。他の可能性は、印加された電界により細胞によるカテクロラミンの吸収が容易となることである。

他の「補充」モデルは非刺激的パルスが心筋繊維を補充すると仮定するもので、この心筋繊維はさもなくば活性化信号により刺激されないものである。この非刺激的パルスは減極閾値を下げたり、通常より高い活性化信号を供給することにより作用する。しかし、心筋繊維はシンシチウムとして作用し、各細胞が各鼓動において収縮するものと一般に信じられている。例えば、文献、K l u w e r A c a d e m i c、第 2 章、17 頁、「刺激収縮カップリング及び心臓収縮力」、D o n a l d M , B e r s、(1991) を参照のこと。

おそらく、これらモデルの 1 又はそれ以上を以て、活性化サイクルの異なった部分における細胞 20 の活動を説明することができるものと思われる。しかし、電界を用いたいくつかの主な作用、例えば収縮性の増大、自己活性化速度の変化、再分極の再設定、プラトー

10

20

30

40

50

期間の延長、細胞の過分極、細胞膜の電位の変化、伝導速度の変化などは、仮にあったとしても、どのモデルが正しいかを知ることなく、作用させることができる。

以上から理解し得るように、電界の方向は重要である。第1に、心筋における伝導は非常に異方性である。第2に、細胞膜における局所的な不規則性の分布は等しくなく、むしろ、不規則性は細胞の端部でより一般的である。さらに、細胞の一端における不規則性は通常、他端よりも大きい。これらの不規則性は、イオンチャンネルに影響するかも知れない局所的な高電界の生成を左右する。

第3に、乳頭状筋肉のようなある心臓の構造物は一方の方向で、反対の方向よりも、活性化信号をより伝導し易くなっている。第4に、心臓の自然伝導システムで発生する律動的減極信号が存在し、これらは心筋組織それ自体の減極、再分極によりもたらされる。これらの信号は外部から印加される電界と干渉する。

10

本発明の好ましい実施の形態において、特定の電界の目的は、心臓の律動的減極によりもたらされる電圧電位により誘起されるイオン流と反対のイオン流を誘起させることである。例えば、最初の活性化位置から遠い心筋細胞における活動電位プラトー期間は最初の活性化位置に近い細胞のプラトー期間よりも短い。この短縮は、心臓の減極、再分極によりもたらされた、あるいはこれらの位置での異なるイオン流運動行動によりもたらされた異なる局所的イオン流を原因とするものと思われる。これらのイオン流は律動的減極によりもたらされる電界と強さが等しく、かつ反対方向の電界を印加することにより取消することができる。

図2は、電気コントローラ32を用いて制御される心臓30を示している。右心房の区域38は制御された区域である。本発明の好ましい実施の形態として、コントローラ32のケースは1つの電極であり、電極36は区域38に電界を印加するための第2の電極である。

20

本発明の他の好ましい実施の形態において、コントローラ32のケースの代わりに第2の電極34が用いられる。さらに本発明の他の好ましい実施の形態において、コントローラ32の本体が接地され、したがって、電極34、36の双方が心臓の他部との関係で正又は負となる。他の実施の形態において、電極34は心臓30に直接、接続されていなく、むしろ、電極34は心臓30内部に浮遊している。この実施の形態において、電極34は好ましくは電流ドレイン電極である。説明のため、コントローラ32は電力供給部31、該コントローラを電極に接続するリード29A、29B、さらに電極の通電を制御するマイ

30

クロプロセッサ33を含むものとして示されている。同じく図2に示す他の実施の形態において、電界が、心臓を通過するのではなく、心臓壁面に沿って印加される。左心室の区域35がコントローラ39により操作される2つの電極37により制御されるものとして示されている。この電極37は心臓30の表面に配置してもよいし、又は心筋中に挿入されていてもよい。

その他、この電極は血管中又は心臓の外の他の身体組織中に配置させてもよい。しかし、この場合、電極の通電が心臓の少なくとも一部部位に電界又は電流を与えるものでなければならない。この制御が心臓サイクルと同期されているため、これら電極がたとえ心臓の外側にあったとしても、連続する心臓鼓動の間の心臓の位置に実質的な変化はなく、したがって、これら電極が心臓に機械的に結合されていなくとも、各心臓サイクルにおいて心臓の実質的に同一部位が影響を受ける。

40

本発明の他の実施の形態において、区域35の制御のため一対以上の電極が用いられる。この実施の形態の場合、電極の各対は区域35に対し異なって配置され、例えば電極の1つの対が心外膜に配置され、他の対が心筋層中に配置される。

これら電極間に導入される電流は時間の経過により、電極上に電解質の付着を生じさせたり、組織に好ましくない生理学的反応を生じさせるおそれがある。このような作用に対処するため、本発明の好ましい実施の形態においては、電界としてAC電界が用いられる。また、好ましい実施の形態として、電界の方向が比較的小さい頻度、すなわち心臓サイクルと等しいか、より小さい頻度で切り換えられる。好ましくは、この相は心臓サイクルの特定の相の間、例えば心拡張期に反転される。本発明の他の好ましい実施の形態において

50

、電界は心臓サイクル周波数よりもかなり大きい周波数を有する。

一旦不活性化されたナトリウムチャンネルは活性化されるためには、負電位でかなりの時間を要する。例えば、「刺激可能な膜のイオンチャンネル」、Bertil Hille、第2章、40乃至45頁、Sinaur Associates Inc.（参照によってこの記載に含める）を参照されたい。殆どのナトリウムチャンネルは減極の始めにおいて直ちに活性化されないから、十分に高い周波数で電圧を印加しても、電位変化に急速に反応する極めて僅かなチャンネルしか開くことができず、チャンネルの殆どは不活性化され、不活性段階から離れることはない。すなわち、電界の周波数が十分に大きくとも、あるイオンチャンネルは平均電圧がゼロでも閉じたままに維持され、その結果、刺激された組織は非励起状態にある。

10

本発明の他の好ましい実施の形態において、心臓の制御のため、AC電界がDC電界の上に重ねられる。例えば、DC電界の20%の振幅で、周波数が1kHzのAC電界が用いられる。このようなAC/DC制御電界は電界の変化がより大きいという利点を有し、従って、電界の変化に対する反応（筋肉細胞の部分に対する）が容易になり、同じく、電界の強さに対する反応も容易になる。この結合AC/DC電界或いは純粋なAC型電界におけるAC電界は、鋸歯形、サインカーブ形、指数波形、矩形波形など任意の波形を有する。

DC型電界において、電界の波形は好ましくは一定の振幅のパルスとする。しかし、本発明の他の実施の形態においては、三角形パルス、指数形パルス、傾斜形パルス（増大又は減少）、或いは2相パルスであってもよい。

20

AC電界、DC電界はユニポーラ又はバイポーラであってもよい。ここでAC、DCの用語は電界を記述するために用いられ、パルスにおけるサイクル数に関係する。DC電界はせいぜい1サイクルであり、他方、AC電界は多数サイクルからなるものである。本発明の好ましい実施の形態において、各列がAC又はDCタイプからなるパルス列を印加してもよい。

種々の型のイオン電極、例えばAg-AgCl電極、プラチナ電極、窒化物、炭化物などのコーティングを有するチタン電極、コーティングされたタンタル電極、ピロカーボン電極、カーボン電極などを用いることができる。これらの電極は一般に電解質付着量を減少させることができる。これらの電極は四角形、矩形など任意の形状でよく、心筋層に押し込み、又は締付けその他の方法で取着させることができる。

30

心臓の区域に電界を送込む2つの好ましい方法がある。第1の方法は、制御される心臓の区域を通して電流を通電させるものである。好ましくは、この電流はDC定電流とする。しかし、上述のようにAC電流を用いてもよい。第2の方法は、電界を心臓を横切って印加する（信号との関連で一定の強さに維持する）。一般に、電界の印加は容易であり、電流を流すより電力が小さくて済む。

区域38での局所的活動との関連、又は心臓サイクル全体との関連における電界（又は電流）の印加のタイミングは重要である。一般に、電界の印加は、局所的収縮性及び/又はプラトー期間の増大など、局所的作用が望ましい場合は、その局所的活性化時間と同期して行われる。また、全体的作用が望ましい場合は、電界の印加は心臓サイクルと同期して行われる。例えば、心臓サイクルと同期して細胞を過分極することにより、細胞の興奮性ウィンドウとタイミングさせ、ある種の不整脈を以下に詳述するように防止することができる。

40

心臓の活性化プロフィールを変化させるため、この電界の印加を、心臓が活性化される方法のモデルに従って同期化することもできる。例えば、心臓の出力を増加させるため、伝導速度及び/又は伝導路を制御し、自然のシーケンスよりさらに最適と思われるシーケンスで心臓が収縮するようにしてもよい。特に、AV結節及び/又は左右ブランチでの伝導速度を制御することにより、AV間隔を増減させることができる。しかし、心臓の異なる部位間における、特に心臓の同一室における活性化時間の差異は通常、非常に小さいことを理解されるべきである。例えば、左心室における活性化信号の伝搬時間はほぼ15乃至50ミリ秒の間である。もし、制御電界印加のタイミングが局所的に5又は10ミリ秒ず

50

れていたとしても、制御作用が達成できるのであれば、単一对の制御用電極を用いてその制御作用を達成させることができる。

測定された電氣的活性化時間を用いて局所的活性化を決定することは通常、非常に簡単であるが、組織区域の局所的活性化を機械的活動の変化、位置の変化、運動速度、加速及び経膜電位に基づいて決定してもよいことを理解されたい。病気の組織において、電氣的活性化と機械的活性化との間の遅延は健康な組織の場合よりも長いから、好ましくは電界印加のタイミングはその筋肉の機械的活性化との関連でおこなわれるべきである。

本発明の好ましい実施の形態において、この電界のタイミングはその区域における実際の経膜電位との関連で行われ、エレクトログラム及びノ又はメカニズムから見積もったものとの関連では行われぬ。すなわち、電界印加の開始は収縮性を増大させるプラトーの開始とタイミングさせることができる。その他、電界の印加を特定の経膜電圧レベルとタイミングさせてもよい。

10

さらに好ましくは、電界の強さ及びノ又は他のパラメータを実際の経膜電位及び区域の細胞内におけるイオン濃度に応答させて決定することができる。実際の電圧レベルを決定する1つの方法は、その細胞に電圧感応性染料を注入し、それを実験装置で公知の光学センサーを用いてモニターすることである。細胞内外のイオン濃度をモニターする1つの方法は、濃度感応性染料を染料を用いることである。

活性化信号が区域38に到達する前に電界を印加する場合、電界は区域38の活性化信号に対する感度を減少させるために用いることができる。この作用を得る1つの方法は、活性化信号の方向と反対方向に大きい電界を印加し、かつ、それと同期させることである。この電界は活性化信号の大きさを減少させ、心筋を刺激させない。

20

他の方法は、活性化信号が区域38に到達する前に強い正電位を区域38に印加することである。これにより、区域38が過分極され、活性化信号に感応しなくなる。電界の除去はこの作用を直ちに逆転させるものではない。すなわち、区域38はしばらくの間、不感応の状態にとどまり、その後しばらくの間、区域38における伝導速度が減少する。

しかし、ある場合には、電界の除去が活動電位を生じさせる。この活動電位は心臓の活性化プロフィールとの関係で安全な期間に発生するようにタイミングさせることもでき、それにより、仮にその区域が活性化信号を発生しても、その信号が心臓の他の部位に伝搬しないようにする。ある場合には、電界の印加がむしろ細胞の電位に対する反応性に影響を及ぼし、また、場合によっては、電界の印加が不応期間を延長させる。また、活性化直後に電界を印加することも、収縮力を増大させるとともに、不応期間を延長させることに注目すべきである。

30

心臓サイクルが実質的に報告された後は、活性化時間前の遅延、活性化時間後の遅延の双方を、活性化時間後に遅延させるシステムを用いて具体化することができる。例えば、活性化時間前20ミリ秒に印加されるべき電界を、代りに活性化時間後680ミリ秒に印加させることができる(サイクル長さが700ミリ秒と仮定して)。

電界のその他の印加により、伝導速度を増大させることができる。特に、伝導速度が組織損傷のために低くなっている場合である。伝導を制御する他の方法は、徐細動に用いられるものと同様の電界を印加することである。これら細胞の再分極期間に電界を印加すると、この電界は再分極を遅延させる。この遅延/延長された再分極の間において、細胞は刺激されない。例え、この「徐細動電界」をここに記載の技術(小さい、局所的及び局所的活性化時間と同期して)を用いて印加したとしても、心臓自体は電界によって徐細動されることはない。本発明の好ましい実施の形態において、心臓の局所的徐細動部位はフェンスにより心臓の他部位から分離される。

40

図3は心筋の不応期間の延長の使用を説明するものである。区域40は右心房の一部である。活性化信号は通常、SA結節42からAV結節44へ伝搬する。いくつかの競合路46A-46DがSA結節42とAV結節44との間に存在するが、健康な組織においては、僅か1つの信号がその興奮性ウインドウ内のAV結節44に到達する。病気の組織においては、SA結節中の同じ活動電位から発生したものであるが、異なる経路を通ったいくつかの信号が連続的にAV結節44を刺激する。さらに、心房細動において、右心房全体

50

がそれを通過するランダムな信号を有することがある。

本発明の好ましい実施の形態において、電界がフェンス48A、48Bとして作用する複数の区域に印加される。電界の活性化時間にもよるが、特定の所定臨界時間の間、これらのフェンスは活性化信号に対し非伝導となっている。すなわち、活性化信号はSA結節42とAV結節44との間に囲まれてしまう。同様の作用をなす外科的手法を行うことが知られている(「メイズ」手法)。しかし、外科的手法においては、右心房の多くの部位を除去する必要があり、それにより恒久的絶縁区域(フェンス)を作る。本発明のこの実施の形態では、フェンス48A、48Bの少なくとも一部が活性化信号の通過の後に非活性化されるもので、したがって、この心房は正常に収縮する。

本発明の好ましい実施の形態において、フェンスはバイポーラ電極の直線状配列を用いて適用される。本発明の他の好ましい実施の形態において、フェンスは2つの離間(僅かに)する長尺ワイヤー電極で極性が反対のものを用いて適用される。好ましくは、ワイヤー電極の部分が分離される。すなわち、0.5cmの長さの区域が分離され、0.5cmの長さの区域が露出している。

本発明の他の好ましい実施の形態は心室細動(VF)を治療することに関する。VFにおいて、心室は順序正しい方式では心室を活性化しない2以上の活性化信号により活性化される。むしろ、心室の各区域が心室の他の区域と非同期的に、かつ、心臓サイクルと非同期的にランダムに活性化される。その結果、ポンプ作用は達成されない。本発明の好ましい実施の形態として、複数の電氣的フェンスが置かれている心室に適用され細動を減衰するようにしている。一般に、ウィンドウを変化させ、心室の区域が活性化を示す間に、活性化信号を生じさせる細動が、心室の自然収縮に影響を生じさせることなく、遮断される。

本発明の一実施の形態において、フェンスは正しい通路、例えば長手通路に沿って活性化信号を導くのに用いられる。すなわち、活性化信号は横方向に移動することができず、横方向の活性化信号は急速に害を及ぼすことなく消滅する。AV結節からの健康な活性化信号はこのフェンスによって悪影響を受けない。代りに又は加えて、AV結節からの活性化信号と同期させてフェンスを発生させ、活性化信号を生じさせる細動を遮断してもよい。その他、細動に感応すると思われる区域に正の電位を印加して、心室の区域全体を活性化信号に対し脱感応化してもよい。

フェンスを用いて心臓を絶縁された区域に分割することは不整脈の多くのタイプを治療するのに有用である。ここで、「絶縁された」とは心臓伝導システムの部位を脱活性化することにより活性化信号の伝導が遮断され、遅延され、さもなくば著しく減少させることを意味する。例えば、心室頻脈(VT)及び心臓の未熟鼓動の多くのタイプはペーシング信号を発生させる筋肉の局所的区域が原因となって生じる。これらの区域は心臓の他の区域から絶縁させることができる。したがって、小さい局所的区域のみが不規則なペーシングによって影響を受ける。その他、これら病気の区域は電界を用いて脱感応化することができ、したがって、これら区域は正しくない活性化信号を全く発生しない。

未熟鼓動は通常、心臓の過敏区域によってもたらされる。この区域に局所的電界を印加することにより、この区域の感応性が制御でき、心臓の他の部位と同じレベルにさせ、未熟鼓動の主な原因を解決することができる。この技術は不感応性組織にも適用することができる。つまり、この不感応性組織に局所的電界を印加することにより感応化させ、周囲の組織と同様に敏感にさせることができる。

上記方法を用いて不整脈を治療するために、その不整脈の正確な幾何学的源を知る必要はない。むしろ、心臓の区域全体を心臓サイクルと同期して脱感応化することができ、したがって、真の活性化信号がそれらに到達する前に、これら区域が反応することはない。さらに、この心臓は、心臓の電氣的システムをマッピングすることなく、分離された区域に分割しフェンスで囲むことができる。

例えば、電極を冠状脈管に挿入し心臓内にフェンスを形成することができる。これらのフェンスは心臓内の全てでないとしても殆どの不規則活性化信号を遮断することができ、しかも、これらのフェンスの発生を「正しい」心臓活性化プロトコルと同期させることによ

10

20

30

40

50

り、「正しい」活性化信号が伝搬することを許容する。代りに又は加えて、各分離された区域を個々の電極とペースングさせることができる。その他、電極列を心臓を囲むように移植し、それぞれの部位の殆どいずれにおいても個々に制御可能とすることもできる。本発明のさらに好ましい実施の形態として、電界を用いて心臓の区域を連続的に制御し、休止膜電位を  $-60\text{ mV}$  未満とする。この電位レベル未満の場合、電圧ゲート制御のナトリウムチャンネルは活性化信号により開くことができない。通常、組織の全ての細胞をこの電圧に固定することはできない。したがって、細胞のあるものは典型的に刺激可能となっている。しかし、過分極は個々の心筋細胞を囲む細胞外空間のカリウムイオンの潤滑を招き、同じ細胞外空間を分ち合う全ての細胞の興奮性の一般的減少を生じさせることが知られている。

10

例えば、文献、*Circulation Research*, Vol. 50, No. 1, 第1 - 16頁、「心筋の細胞外空間における $\text{K}^+$ の変動：電圧クランプ及び細胞外 $\text{K}^+$  - 選択的マイクロ電極からの証拠」、Cohen I及びKline R、(1982、1月)(参照によってこの記載に含める)を参照のこと。すなわち、活性化信号に対する心臓の区域の反応が減少し、長い遅延が生じ、これら区域の伝搬速度がかなり減少する。他の休止電位が細胞中の他の電圧ゲート制御チャンネルの開口に影響を及ぼすこともある。本発明の他の好ましい実施の形態は心臓手術に関する。多くの場合、縫合、切開に必要な、あるいは動脈瘤の手術に必要な数秒、数分間、心臓のポンプ動作を停止させることが好ましい。現在実行されているものは非常にフレキシブルとは言えない。1つの方法は、心臓 - 肺装置を用いて心臓にバイパスが設けられ、心臓自体は長時間停止される。この方法は患者にとって全体として健康的でなく、また、心臓自体にとっても健康的ではない。また、しばしば重大な術後合併症が現れる。

20

他の方法は、心臓を冷却して酸素消費を減少させ、ついで数分間(延長できない)停止させる。この期間は一部でも延長することはできない。なぜならば、心臓の停止の間、体全体が酸素が欠乏しているからである。これらの方法において、心臓は通常、心停止液を用いて停止されている。第3の方法において、細動が心臓に導入される。

しかし、細動は、その間の大きく増大した酸素要求及び心臓の収縮による冠状動脈における血流の閉塞のため、虚血を生じさせることが知られている。この虚血は心臓を非可逆的に損傷する。

心臓のポンプ作用の停止、減少はここに記載の方法、例えばフェンス使用により達成することができる。本発明の好ましい実施の形態として、心臓のポンプ作用が短時間、繰返し或いは可逆的に、ここに記載の技術を用いて著しく減少される。この適用の単純性、容易な可逆性のため、電氣的制御を用いての心臓の停止は現在公知の方法と比較してフレキシビリティに富んでいる。

30

電氣的制御は内視鏡心臓手術及び内視鏡バイパス手術、すなわち心臓の小さな区域の動きを減少させることが望ましいケースとの関連で特に有用である。

本発明の他の好ましい実施の形態は心臓の虚血部位の治療に関する。この虚血部位(局所的に移植されたセンサー又は他の電気 - 生理学的特徴化によりその損傷の流れから自動的に識別可能)は心臓の活性化信号に対し脱感応化又は遮断することができる。すなわち、この虚血細胞は働くことを要求されず、治療することができる。

40

米国特許仮出願60/009,769、「心臓の電気機械技術」(1996年1月11日出願)、sholmo Ben-Haim及びMaier Fenster、及び対応するイスラエル特許出願No. 116,699「心臓の電気機械技術」(1996年1月8日出願)、出願人、Biosense Ltd.(いずれも参照によってこの記載に含める)には、心臓のモデル化及び心臓の最適化の方法が記載されている。心臓のモデル化の場合、心臓の筋肉塊の分布が、心臓の区域の仕事量を変えることにより、又は心臓の区域における活動電位のプラトーの期間を変えることにより変化する。

これらの変化は心臓の活性化プロフィールを変化させることにより達成できる。プラトーの期間は上述の方法を用いて容易に制御することができる。さらに、本発明の方法に従って、心臓の伝導路を制御することにより心臓の活性化プロフィール全体が影響を受ける。

50

上記の特許出願に記載されている心臓の最適化において、心臓の活性化プロフィールが変化し、従って、心臓出力の全般のパラメータが増加する。

その他、局所的生理学的値（例えばストレス）が心臓内の高ストレス位置を解放するために、再分布される。本発明の好ましい実施の形態として、活性化プロフィールが上記記載の方法により有用に変化される。

本発明の多くの実施の形態を最も良く実行するため、最初に心臓の電氣的、幾何学的又は機械的図面（マップ）を作り出すことが有用である。米国特許出願 No. 08/595,365、「心臓の電気機械技術」（1996年2月1日出願）、sholmo Ben-Haim、及びこれについてイスラエルに同日付けで特許出願された2つのPCT出願、「心臓の電気機械技術」及び「マッピング用カテーテル」、出願人、Biosense Ltd.（いずれも参照によってこの記載に含める）には、そのマップ、方法及びマップの作成手段が記載されている。

ここで、興味のある1つのマップは生活力マップであり、これには心筋の異なる区域の生活力が冬眠及び/又は虚血組織を識別し得るようにマッピングされている。米国特許 No. 5,391,199、米国特許出願 No. 08/293,859、「遠隔位置配向探知システムのため手段及び方法」（1994年8月19日出願）、及びPCT出願 US95/01103（公告番号WO96/05768,1996,2月29日）（いずれも参照によってこの記載に含める）には、このようなマップを作成するために特に有用なカテーテルに装着するのに適した位置センサーが記載されている。この位置センサーは、電極を侵害性の少ない技術、例えば内視鏡、喉スコープ、カテーテルなどを用いて電極を心臓に移植する場合に、心臓に電極を正しく配置させるのにも有用である。

本発明の好ましい実施の形態として、心臓のマップを心臓のどの部位が生活力があり、従って、心臓出力を増大させるために制御できるかを決定するのに用いられる。好ましくは、心臓の活性化プロフィールを考慮して、心臓のどの部位に制御電界を印加すべきかを決定し、心臓出力のパラメータを最大にする。この活性化プロフィールは電界印加のタイミングを決定するのににも用いられる。

灌流マップは血流を心臓の種々の部位にアクセスさせるのに用いることができる。心筋の区域の収縮性を増大させることが、その区域の酸素要求を増大させることになると予想される。従って、十分な血流を有する区域のみの収縮性を増大させることが望ましい。おそらく、心臓の他の区域の酸素要求は心臓の活性化シーケンスを正しく制御することにより減少するものと思われる。

心臓の灌流及び/又は生活力のマッピングの代り又はそれに加えて、心臓の制御の開始は徐々に行われる。すなわち、心臓の血液供給は増大する要求（もし、あるとすると）及び供給パターンの変化に適応するために時間を要する。さらに、この要求増大は急激でないから、この制御の結果として急激な問題（心臓発作など）は予想されない。一例として、この制御を最初は心臓のいくつかの鼓動毎に適用し、その後、各鼓動毎に適用する。代りに又はそれに加えて、制御パルスの期間を長時間、例えば数週間に亘って徐々に増大させる。代りに又はそれに加えて、異なる区域を異なる心臓鼓動のために制御し、心臓のより大きい部位に亘って、上記要求増大を広げていく。

本発明の他の好ましい実施の形態としては、心臓の収縮性を日中のみ制御し、夜間に行わない。なぜならば、日中における心臓の要求は夜間よりも一般に大きいからである。代りに又はそれに加えて、コントローラは朝、15分間程度の短時間用い、患者が起き上がるのを助ける。代りに又はそれに加えて、制御用電界は鼓動の数毎に1回のみ印加する。その他、急性虚血が発生した後、心臓がそのショックから回復するまで心臓を短時間に亘って制御する。心臓発作の後、適用される好ましい制御方法の1つは不整脈を防止するのに関係する。他の好ましい制御方法は、梗塞組織を不感応化すること、その組織の収縮性を減少させること、その組織を電氣的に分離し酸素要求を減少させ、治癒の可能性を増大させることである。

本発明の多くの実施の形態の1つの利点は、心臓の伝導システムに構造的、その他の恒久的変化を生じさせることなく、それらを実行することができることである。さらに、多く

10

20

30

40

50

の実施の形態は現存するペースメーカーとの関連或いは心臓の電氣的伝導に影響を与える薬剤療法との関連で適用することができることである。さらに、異なる制御方式を、例えば心臓の速度の制御、左心室の収縮性増大との抱合わせで同時に実行することができる。しかし、心臓の活性化プロフィールを変化させることにより、心臓の構造に何らかの変化がもたらされることがある。例えば、上記の心臓のモデリングが時間の経過により活性化プロフィールの変化からもたらされることがある。

図4Aは本発明の好ましい実施の形態に従って操作される電気コントローラ50の模式図である。コントローラ50により制御される筋肉区域56は少なくとも1つの電極52及び好ましくは第2の電極54により好ましくは通電される。電極54は電氣的に浮遊されていてもよい。電極の通電のタイミングのため、センサー58を用い、コントローラへの  
10 インプットとして、区域56の局所的活性化時間を決定する。他の付加的又は別の局所的及び/又は全体的心臓パラメータを用い、電極の通電を決定してもよい。電極は公知のように例えば局所的電気活性を感知するのに用いてもよい。その他、心臓の律動の開始を決定するためにSA結節の近くにセンサー58を位置させてもよい。その他、センサー58を用い、心臓の区域56、その他の区域の機械的活動を感知し、あるいは心臓出力を感知するようにしてもよい。心臓出力は大動脈に埋め込まれた圧力センサー又は流量計を用いて決定することもできる。本発明の好ましい実施の形態として、センサー58が心臓の電氣的狀態を感知しコントローラ50が細動の状態を決定し、これに従って、電極52、54に通電させる。

センサー58は電極52、54に通電させるタイミングを正確に知るのに用いることもできる。電極を不正確に通電させる1つの危険性は、活性化前面が区域56に到達する前に電極が通電されると、通電が細動を誘起させることがあることである。本発明の好ましい実施の形態として、センサー58は電極52、54間に配置され、この2つの電極間の組織の平均活性化時間が感知される。この通電の正確なタイミングは心臓の活性化前面の伝搬方向に依存することを  
20 知る必要がある。

すなわち、もし、電極52、54における組織が実質的に同時に活性化される場合、制御用電界をその直後に印加するようにタイミングさせることができる。しかし、もし、一方の電極における組織を他方の電極における組織よりも前に活性化させる場合は、電極に通電させる場合の遅延時間は、より長くなければならない。すなわち、局所的活性化時間後の電極通電における最適遅延時間は、とりわけ、活性化前面に対する電極の配向に依存する。この活性化前面の伝導速度は心筋繊維の配向によりかなり影響を受ける。すなわち、心筋繊維に対する電極の配向も最適遅延時間に影響を与える。

本発明の他の好ましい実施の形態において、局所的活性化時間(さらに、電極52、54の通電)は、活性化信号の伝搬時間に基づいて見積もられる。例えば、センサー58が右心房に配置されたとすると、約120ミリ秒の遅延が、センサー58での活性化信号の感知と活性化信号の電極52、54への到達との間で予想される。この遅延は予想することもできる。例えば、単一室内において、活性化前面が左心室全体をカバーするには約30-50ミリ秒の時間を要する。センサー58は活性化信号により比較的早く刺激される左心室に配置させてもよい。本発明の好ましい実施の形態として、移植センサーと電極間の活性化伝搬時間は、少なくとも1つの心臓活性化プロフィール(例えば、休止心臓速度に  
40 における)において測定され、電極の通電の好ましい遅延を予想するのに用いられる。病気の心臓においては、伝導速度はいずれかの内に变化する。従って、局所的活性化の変化を知ること及び適応することはコントローラ50にとって好ましい特性である。本発明の好ましい実施の形態として、不整脈の特定の状態(活性化プロフィール)がECGのパラメータ、例えば外方又は内方ECGの形態及び/又は周波数スペクトルに基づいて決定される。コントローラ50はこの決定された状態に基づいて制御プロフィールを決定する。特に、ここに記載の遅延時間はこれらの状態に関係し、従って、活性化のための正確な遅延時間は不整脈の各状態について実時間で決定される。好ましくは、この遅延時間は予め計算され、あるいはコントローラ50の学習状態の間に決定される。なお、この段階において、最良の遅延時間が特定の活性化状態について決定され、ついで、これに関連させて記  
50

憶される。

センサー58は心外膜、心内膜に配置してもよく、又は好ましい実施の形態として心筋層に挿入される。

図4Bは本発明の他の実施の形態を示すもので、心臓部位55がコントローラ57に接続された複数の電極59により制御されるようになっていいる。多数の電極の使用は印加される電界の空間的、時間的特徴の制御をより良好にさせる。一例として、電極59の各々がその局所的活性化を決定するのに用いられる。コントローラ57は所定の活性化に応じて電極59を個々に通電させる。好ましくは電極はペアで活性化され既知の局所的活性化時間、その一対の電極間に電流が流される。

本発明の他の実施の形態においては、制御電極の異なる配置が要求される。例えば、ある例では心臓の大きい部分に電界を印加するために大きい面積の電極が要求される。この場合は、網状電極が好ましい。その他の例では、心臓の外側に配置するため、大きいフラットな電極が使用される。更に他の例では、例えばフェンスを発生させるため長い電極が要求される。この場合、好ましくはワイヤーが心臓の壁面と平行に心臓に埋め込まれる。その他、電極を心臓の外側の冠状血管に配置される。本発明の他の態様として、電極間に発生した電界が、活性化フロントが通常、心臓に伝搬する方向と平行となるように電極が配置される。また、その他の態様として、このような伝搬方向と垂直になるように電極が配置される。

本発明の好ましい実施の形態として、心臓の出力を増大させるペースメーカーが提供される。ペースメーカー活性化パルスは通常、所定の時間(内部ペースメーカーの場合、約2ミリ秒、外部ペースメーカーの場合、約40ミリ秒)の単一パルスである。本発明の好ましい実施の形態においては、ペースメーカーは心臓を刺激するために二重パルスを発生させる。そのパルスの第1の部分は公知のような刺激パルスであってもよく、例えば2ミリ秒間の2mA(ミリアンペア)の定電流である。また、パルスの第2の部分は、例えば数十ミリ秒間で、ペースメーカーのパルスの第1の部分の後に短時間の遅延を以てなされるパルスである。その他、非常に長い刺激パルスを用いることもできる。この種のペースメーカーでは好ましくは2つのユニポーラ電極が使用され、その1つは心臓の頂部に、他の1つは左心房(もし右心房の活性を増大したい場合は右心房)の頂部に配置される。

本発明の好ましい実施の形態において、コントローラは、ペースメーカーが既に埋め込まれている患者に埋め込まれる。このコントローラは、コントローラからペースメーカーにリード線を接続させることにより、又はペースメーカーの電極への通電を感知するコントローラのセンサーにより、又はコントローラ及び/又はペースメーカーのプログラミングによりペースメーカーと同期させることが好ましい。

本発明の好ましい実施の形態において、ペースメーカーは人体の生理学的状態に適用させ、生理学的状態に回答して心臓の活性を変化させるようになっていいる。1又はそれ以上の公知の種々の生理学的センサー、例えばpHセンサー、 $pO_2$ センサー、 $pCO_2$ センサー、血流センサー、加速センサー、呼吸センサー、圧力センサーなどを用いることにより人体の状態がペースメーカーにより感知される。例えば、ペースメーカーは $pCO_2$ の増大に回答して心臓からの流れを増大させることができる。この制御が通常、一連の心臓サイクルに亘って不連続で適用されるため、この制御は制御シーケンスとも呼ばれる。心臓の活動の変更は徐々に、好ましくは一定の制御シーケンスに従って適用される。

本発明の1つの態様として、測定された生理学的変数の少なくとも1つに対し目標値が設定され、ペースメーカーがこれらの変数及びペースメーカーにより適用された制御シーケンスの作用をモニターし、後の制御シーケンスを決定する。目標値と測定値との差異が十分に低い場合は、制御シーケンスを終えることができる。明らかなように、ペースメーカーに対する心臓コントローラの利点の1つは心臓の活性化プロファイルの多くの点について制御することができることである。その結果、コントローラは、心臓の活性化プロファイルのいくつかの異なる様相、例えば心臓出力、心筋への酸素添加、心臓の収縮力、心脈などの相互間のトレードオフ(取捨選択)を正しく行うことを可能とする。

本発明の他の態様は、左心室の収縮と右心室の収縮との間の関係を変更することに関する

10

20

30

40

50

。健康な心臓の場合、左心室の収縮性が増大すると、左心室の出力の増大により右心室の収縮性も増大し、右心室の予備負荷を増大させる。左心室の出力が減少すると、同様に右心室の出力も減少する。ある場合、例えば肺水腫においては、1つの心室からの流れを他方の心室からの流れと対応しないようにして変更することが好ましい場合がある。これは双方の心室を同時に制御すること、すなわち、1つの心室からの流れを増大させる1つの制御と、他方の心室からの流れを減少させる他の制御とにより行うことができる。この変更は通常、短時間でのみ行われる。なぜならば、脈管系は閉塞システムであり、結局は、肺システムにおける流れは全身システムにおける流れを同じであるからである。

本発明の好ましい実施の形態として、この変更は心臓をある時間当たり数個分の脈搏を制御することにより行われる。

10

本発明の他の態様は、単一の装置を用いて1つの完全な一連の治療を行うことに関する。本発明の好ましい実施の形態におけるコントローラは心臓に適用される数個の治療、例えば収縮性の増大、徐細動、フェンシング、脈搏制御、ペーシングを含む。このコントローラ(生理学的センサーを用いて)は身体の状態を感知し、適当な短時間の治療、例えば細動を直すための徐細動、心臓の排出量を増大させるための脈搏の増大、急性不整脈を抑制するためのフェンスの適用を決定する。代りに又は加えて、長期治療ゴールに応答して、適用された制御シーケンスを変えることができる。例えば、収縮性の増大を心臓の一部の筋肉量を増大するのに用いた場合、その必要な筋肉量が達成されたならば、その制御シーケンスを停止してもよい。これはコントローラによる治療処置の一例である。他の例として、装置を埋め込み、心臓出力をある目標変数に増大するようにプログラミングさせ、数週間後にその目標変数を変更してもよい。このような変化は、心臓がコントローラに適應するための予想期間のために必要となる。この適應の例としては心臓がより強く又はより効率的になるためのものである。他の適應例は、心臓の制御シーケンスに対する応答が減少し、同じゴールを達成するために異なる制御シーケンスが必要となるばあいである。本発明の好ましい実施の形態において、制御シーケンスは、異なる一定期間毎に変化させるか、あるいは心臓の制御シーケンスに対する応答が所定レベル以下に減少したときに変化させる。

20

本発明の他の態様としては、少なくともコントローラが特定の心臓又は患者の特徴点を「学ぶ」必要がある第1の段階において、制御装置が人間オペレータがそのループに含まれるようにすることである。後の段階においては、そのオペレータは時間をベースとしてコントローラの治療効果をモニターし、治療効果が希望するものでなくなったときコントローラのプログラミングを変更すればよい。

30

本発明のさらに他の態様としては、コントローラを人体に埋め込まないことである。好ましくは制御シーケンスは血管系に挿入された1以上のカテーテルを用いて適用される。その他、電極を心臓の胸壁を介して直接、挿入してもよい。

本発明の他の好ましい態様としては、制御電流(電界)を人体の外部の電極から印加することである。この外部制御の潜在的問題の1つは、制御電流を通常、心臓の大部分に対し、通電させる必要があることである。そのため、心臓が不応期になるまで通電を遅延させることが重要となる。この目的を達成させる1つの方法は外部電極を用いてECGを感知させることである。好ましくは、電極列を用い心臓の所定部位における局所的活性化時間を決定させることである。

40

外部制御の他の方法は制御を外部ペーシングと組合せ、ペーシングパルスとの関連における制御パルスの正しいタイミングの作業を簡素化することである。本発明の他の好ましい実施の形態として、ペーシングパルスと制御パルスとの間の遅延は最初は長くし、その後はポンピングの所望の改善が得られ細動を生じさせないような最良の遅延が決定されるまでその時間を減少させる。

代りに又は加えて、外部ペースメーカーは徐細動装置を含み、制御パルスが細動を生じさせた場合に、この装置により徐細動パルスを印加する。

本発明の種々の態様において、ペースメーカーとコントローラは多くの共通する特徴を有していることを理解されたい。単一の装置においてコントローラとペースメーカーの機能を組

50

合わせるにより多くの有用な用途を持つことになる。しかし、本発明の種々の態様において、ペースメーカーと、徐細動装置と、コントローラはいくつかの構造上の相違点を有することに注目すべきである。

1つの構造的相違は電極の大きさと形状である。ペースメーカーは通常、二極活性化電極又はユニポーラ電極でペースメーカーのケースが地方の電極を構成するものである。電極の構成は電極と心臓との間の接触が小さい面積で高められるように最適化され、ペースメーカー中の電力の流出ができるだけ小さくなるようにしている。徐細動装置においては、反対の配慮がなされている。すなわち、心臓に障害を生じさせることなく、心臓の多くの部位に非常に大きい電力を印加させる必要がある。本発明の好ましい実施の形態において、小さな電流が印加されるが、電流は制御された形で心臓組織の多くの部位に流れるようにする

10

ことが望ましい。

他の構造的相違は電力供給に関連する。ペースメーカーの電力供給は通常、短い(2ミリ秒)、低い電力で、毎秒1回のパルスを通電する必要がある。他方、徐細動装置においては、短い(6-8ミリ秒)、高い電力で、長い間隔(日数)のパルス又は一連のパルスを通電する必要がある。すなわち、ペースメーカーは、短い遅延を有し電池に直接接続されたキャパシターからの電力を流出し、他方、徐細動装置においては、通常、第1及び第2のキャパシターの双方を充電し、2つの連続する高電力パルスを通電できるようにしている。本発明のいくつかの態様においてコントローラは毎秒、長く低い電力パルスを提供する必要がある。好ましくは、このパルスは20ミリ秒より長く、より好ましくは40ミリ秒より長く、さらに好ましくは70ミリ秒より長いものである。このようなパルスは好ましくは遅い遅延のキャパシターを用いたり、又は電力を定電流、定電圧又は回路を形成する信号を介して電池から直接、電力を流出させることにより達成される。好ましくは、本発明においてコントローラで用いられる電極は徐々にステロイドを解放し、電極の心臓との接触部での炎症を減少させるようにする。

20

更に他の構造的相違は、電極の配置に関連する。ペースメーカーにおいては、単一の電極が心臓の頂部に配置される(あるペースメーカーにおいては、心室毎に1つの電極が配置され、ある場合には2以上の電極が配置される)。徐細動装置においては、電極は通常、心臓の殆ど(又はA F徐細動装置では右心房)が電極間にくるように配置される。本発明のいくつかの態様におけるコントローラでは、電極が制御を要する心臓組織の部位を横切って配置される。検出に関し、多くのペースメーカーは1つの心室での検出を利用して正しい遅延を決定し、その後、第2の心室を通電するようにしている。例えば、A V結節が切除されている心臓において、左心室は、右心房における活性化フロントを感知し、ついで適当な遅延の後、左心室のペーシングを行うペースメーカーにより右心房に同期される。しかし、1つの心室において活性化フロントを感知し、遅延の後、全く同一の心室のペーシングを行うことは例外的なことである。例え、そのような同じ心室の検出及びペーシングが行われたとしても、検出及びペーシングは右心房で行われ、左心室では行われぬ。電極の通電のための遅延時間を決定するためにペーシング電極で検出を行うことは、2つのペーシング電極間の中間を検出するのと同様に本発明の特異な特徴の1つである。他の本発明の特異な特徴は1つの心室(右心房)でペーシングを行い、ペーシングの作用を他の心室(左心室)で検出し、ついで他の心室(左心室)のペーシングを行うことである。電極の

30

40

多数対を列に配置することも本発明のある態様における特異な特徴の1つである。

コントローラについての信号の形態が広範に及ぶため、コントローラはプログラム可能となっていて、パルス形状がプログラマーにより外部から積込み可能となっていることが好ましい。埋め込まれたペースメーカーと外部プログラマーとの間の1方向又は2方向通信は公知である。本発明の種々の態様を、効率的ではないとしても、本発明によるパルス形状をプログラム可能なペースメーカーに積込み、実施することも可能である。本発明の好ましい態様として、このようなプログラマーはコントローラの作業、作用を分析するためのソフトウェアを含む。コントローラの作業の分析はコントローラにより提供されない情報、例えば超音波像、体外ECGを含むため、そのようなソフトウェアは別のコンピュータから操作してもよい。

50

本発明によるコントローラは埋め込まれる前に特定の患者にとってパーソナルとなっていることが好ましい。代りに又は加えて、このパーソナル化は埋め込まれた後に装置をプログラミングすることによっても行うことができる。制御電極又は検出電極の好ましい配置を決定するため、又は正しいタイミングを決定するため、患者の心臓は上述のようにマッピングされていることが好ましい。

一例として、左心室を制御する場合、左心室の最も早く活性化された区域を決定することが検出電極の埋め込み（移植）を行うために有用である。他の例として、複数の電極（電流は2つの電極間を流れる）の移植に適当な生活能力組織部位を決定するために心臓はマッピングされる。他の例としては、心臓の活性化プロフィールを決定し、心臓の種々の部位間の伝搬時間、特にペースング源（自然の又は人工の）と制御電極との間を予測することができるようにする。他の例において、心臓における活性化フロントの伝搬を決定し、この活性化フロントとの関係での電極の正しい配向を行えるようにするか、又は制御電極との関係で検出電極を正しく配置させるようにする。心臓の不整脈を決定し、本発明に従って、不整脈治療のプランを立てることは有用である。

他の例において、収縮性の決定が制御電極間の生体組織の量により決定される。生活能力マップを用い、所望量の生体組織を有する心臓組織の部位を決定する。

心臓の他の部分との関連での心筋の活性化のタイミングは、その心臓出力への貢献を決定するのに重要なファクターとなる。すなわち、制御されるべき心臓の部位の相対的活性化時間を、電極の移植前に決定することは有用である。

図5は本発明のいくつかの態様をテストするために設計、使用された実験的構成を示している。哺乳動物種（実験の第1のセットではモルモット）の乳頭筋肉60が支持体62と圧力変換器64との間に接続され、等軸収縮が達成されるようになっている。筋肉60はパルス化定電流源70に接続された一対の電極66により刺激されるようになっている。パルス発生器74は電極66について定電流ペースングパルスを発生させるようになっている。一対の電極68が、筋肉60に電界を印加するために用いられる。スレーブパルス発生器76はそのタイミングがパルス発生器74に基づくようにして、パルス化定電流源72を介して電極68に通電する。筋肉により印加された力は圧力変換器64により測定され、増幅器78により増幅され、プロッター80上に描かれる。パルス発生器74は、筋肉60の可変的活性化のため、短い活性化パルス、500、750、1000、1500ミリ秒（ $t_1$ ）、すなわち、2 Hz、1.33 Hz、1 Hz及び0.66 Hzを選択的に発生する。パルス発生器76は矩形波パルスを上記活性化パルスの $t_2$ 秒後に発生し、その長さは $t_3$ 秒であり、ゼロ（大きさ）より高い選択された電流（mA）を有する。

図6A～6Cは実験結果を示す図である。一般に、示された結果は、パルス化された収縮の定常状態に筋肉60が到達した後の筋肉の収縮力を示している。

図6Aは下記条件下での結果を示すグラフである。

$t_1$ （ペースメーカーパルス）= 750ミリ秒

$t_2$ （遅延）= 150ミリ秒

$t_3$ （パルス時間）= 100ミリ秒

電流 = 10 mA

これから分かるように、筋肉による力は、制御パルス（電極68）が用いられたとき、電極68が活性化されなかった時と比較して2.5倍増大した。

図6Bは下記条件下での筋肉収縮力を示すグラフである。

$t_1$  = 1000ミリ秒

$t_2$  = 20ミリ秒

$t_3$  = 300ミリ秒

電流 = 7.5 mA

これから分かるように、収縮の大きさは著しく減衰した。制御信号の極性を反転させたとき、いくつかの収縮の後、筋肉60の収縮は殆ど完全に減衰した。

図6Cは下記条件下での筋肉収縮力を示すグラフである。

$t_1$  = 1000ミリ秒

10

20

30

40

50

$t_2 = 20$  ミリ秒

$t_3 = 300$  ミリ秒

電流 = 1 mA

この場合、筋肉60の収縮力の増加の効果は電極68への通電を停止した後、約2分間維持された。すなわち、筋肉60の収縮は現時点での刺激及び制御のみならず、その前の刺激及び制御にも依存する。

同様の実験構成を用いて、更に実験を行った。つまり、あるものは乳頭筋肉について、他のあるものは心室、心房壁部からの心臓隔壁について実験を行った。これらの実験において、実験動物は通常、ラビットを用いたが、1つの例ではラットを用いた。これら実験の殆どはDC定電流源を用い、筋肉と接触させた。しかし、電界も用いてテストしたが同様の結果が得られた。電界を用いる場合は、電極を筋肉部位の周りの溶液中に設け、筋肉部位とは接触させなかった。用いた電流は2乃至10 mAであった。一部の実験では収縮力の増加は誘起されなかったが、これは電極の問題（イオン流体との相互反応）又は電源の問題であり、特に、分極し易いAg - AgCl電極がこれらの実験で使用されたためである。一般には収縮性の増大とベースラインへの復帰からなる多くのサイクルが各実験で認められた。更に、収縮性の増大は、その後の実験でも繰返し認められた。これらの増大は0.5乃至3 Hzのペースング範囲に亘って得られた。

図7A乃至7Cはこれらの更なる実験の結果を要約したものである。印加されたパルスの時間スケールはペースング速度及び実験が行われた動物の種類に大きく関連させた。これらの実験においてペースング速度は通常、約1 Hzとした。0.5乃至3 Hzの範囲において、収縮力の増大に必要なパルス形状はペースング速度によって実質的に影響を受けなかった。実験に使用された電流の強度は使用された電極の種類により、更に恐らく動物の種類により影響を受けた。従って、もし他のタイプの電極が使用された場合は、同一の効果を得るためには異なる電流強度が必要となる。左乳頭筋肉について10回の実験が行われた。その内、8回は印加された非刺激性電流により収縮性の増大が認められた。右乳頭筋肉について4回の実験が行われた。その内、3回は収縮性の増大が認められた。左心室筋肉について2回の実験が行われた。その双方とも収縮性の増大が認められた。平均して75%以下の収縮性の増大が認められた。収縮性の増大の範囲は正確な実験形態にも依るが、43%乃至228%であった。

図7Aは印加された電流の到達の遅延の収縮力の増大に対する影響を示している。僅かな遅延は収縮力の増大に対し実質的に影響を及ぼさない。遅延時間が増大するにつれて、収縮性の増大も減少している。このようなパルスはいかなる遅延で印加されてもプラトー及び/又は不応期に影響を与えるということが理論的に言える。しかし、収縮性の増大は、筋肉繊維の全活性化サイクルより更に限定された時間帯において可能であるに過ぎない。印加された電流の極性を変えることにより収縮性が影響を受けることがあった。通常、第1の極性により収縮力がより大きく増大し、他の極性では収縮力の増大が減少した。ある実験では、実験の間に極性を逆にするにより収縮力が一時的又はパルスの全期間において、電流を全く印加しないよりも低いレベルにまで減少した。その1つの理由として、乳頭筋肉は好ましい伝導方向を有するということである（心室組織ほど顕著でないかも知れないが）。他の理由づけは実験で使用された電極のイオン化に関連する人為構造によるものである。

図7Bはパルス期間の乳頭筋肉の収縮力の増大に対する影響を示している。1ミリ秒オーダーの非常に短いパルスは収縮力に対し実質的に影響を及ぼさない。1ミリ秒乃至20ミリ秒の間のパルスでは、その期間の増大とともに収縮力が増大する。20ミリ秒を超えるパルスにおいては、パルス期間を関数とする収縮力の増大は減少する。100ミリ秒を超えるパルスにおいては、分離された乳頭筋肉の収縮力のそれ以上の増大は認められない。図7Cは収縮力の増大に対する電流強度の効果を示すものである。約8 mA以上では収縮力が実際にベースライン状態（電流を全く印加していない）よりも下に減少してしまう。この作用は前述の細胞内カルシウム蓄積の理論に係り、心筋細胞内のカルシウムが多過ぎる場合、その蓄積の余地が減少し、従って細胞の収縮性も減少する。

10

20

30

40

50

上述の要約された結果に加えて、いくつかの実験結果が注目に値する。

図 8 A に示すように、1 つの実験において、ラビットからの右心房の部位をそれ自身の固有ペース (2 乃至 3 Hz) に設定した。2 mA の定電流である非刺激性電流を組織を通して定常的に通電させた。その結果、その部位の自己ペーシング速度が増大し、その収縮性も増大した (最初の短い収縮力の減少の後)。

第 2 の多段階実験において、ラビットの右乳頭筋肉を 1.5 にペーシングさせた。この場合の電流は、2 乃至 4 mA (実験段階に応じて) の間で一定とし、70 ミリ秒の長さのパルスで、ペースメーカーパルスの後の遅延を生じさせることなく印加した。その結果、収縮性は 45 乃至 133 % (実験段階に依存) の間で増大した。

この増大した収縮性は 3 mA で 2 時間も持続した。電界の印加を停止したところ当初の収縮力 (制御されていない) に急速に戻った。電界を再度印加したところ、以前と同様の結果が繰返された。

第 3 の実験において、2 mA の電流のパルス期間をラビットの左乳頭筋肉において 10 乃至 100 ミリ秒に亘って増大したところ収縮力が増大したが、筋肉痙攣の期間に対する影響は認められなかった。

図 8 B はいくつかの異なるタイプの心臓筋肉における収縮性の増大を示す一連のグラフである (水平バーは制御電界の印加を示す)。

更に 2 つの実験 (上述とは別) を乳頭筋肉について行った。これらの実験において、三角波パルスで 120 ミリ秒の期間、5 mA のピークのもの標準ペーシングパルス (2 mA、2 ミリ秒) の後に遅延を伴うことなく印加した。この筋肉の収縮性の増大は 1700 % 未満、10 mg から 178 mg であった。収縮の期間は 220 ミリ秒から 260 ミリ秒に増大した。

他の一連の実験において、生存している心臓全体をラビット (体重、1 乃至 2 Kg) から取り出し、上記方法で制御を行った。心臓を生きた状態に保つための装置は Isolated Heart、サイズ 5、タイプ 833 (Hugo Sachs Elektronik 社製、Gruenstrasse 1、D-79232、ドイツ国) であった。これらの実験においては左心室のみを機能させた。肺静脈を供給ホースに接続し、この供給ホースに暖かい (37 以下) 等張性、pH バランス、酸素付加溶液を流した。この溶液は心臓によってポンピングを行い大動脈に送った。心臓自身は大動脈から酸素が冠状動脈を介して供給された。冠静脈が空になって右心室に流れ、これから溶液が滴下された。滴下された溶液 (冠状動脈血流) はそれを計測カップに集めることにより測定することができる。心臓システムの前負荷及び後負荷の双方をシミュレートし、所望の値にプリセットすることができる。更に、この装置を用いて前負荷及び後負荷を測定することができる。

心臓は ECG モニター、ペースメーカー及びプログラム可能なパルス発生器に接続された。電界のための電極は一般的に 2 乃至 3 cm<sup>2</sup> の面積を有していた。左心室圧 (LVP) は心室に挿入された圧力プローブを用いて測定した。大動脈を通る流れは電磁流量計を用いて測定した。種々のパラメータ、例えば pH、pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub> 及び温度は別の装置を付設することにより測定した。全ての測定装置はコンピュータに接続され、このコンピュータにより測定結果が集められ、好ましくは分析されるようになっている。

最も注目すべき実験結果は電気制御の結果、心臓からの流れが増大したことである。他の注目すべき実験結果はこの制御の結果、後負荷が増加したことである。更に他の注目すべき実験結果は電気制御を適用したとき、心臓における発達した左心室圧が増大したことである。

分離した心臓を用いて行った 26 の実験の要約を以下に示す。すなわち、その内、20 の実験では心臓出力の増大が観察され、しかし 6 つの実験では心臓出力の増大は認められなかった。この出力増大は認められなかった理由として考えられることは、動物から抽出する際の心臓に対する生理学的損傷である。あるケースの場合、この損傷は 1 つの分離された心臓が第 2 の全く変わらないラビットの心臓と比較して心臓出力が減少していることから明らかである。その他の理由としては、電極の不正確な配置 (左心室の代りに右心室上に配置など)、たんぱく質と電極との積み重ね、及び制御電界を発生する装置の技術的問

10

20

30

40

50

題などがある。

左心室のペーシングを行った11の実験において、心臓出力の平均的増加は17%（標準偏差、11%）であった。右心室のペーシングを行った8つの実験において、心臓出力の平均的増加は $9 \pm 4\%$ であった。心臓のペーシングを行わず、制御電界を局所的活性化時間の検出に基づいて印加した9つの実験において、心臓出力の平均的増加は $7 \pm 2\%$ であった。

なお、ある実験では2つの異なるペーシングパラダイムが試みられたため、実際の実験数は26以上である。

図9は、期間が20ミリ秒で、心臓のペーシング後、5ミリ秒遅延させた10mAの定電流パルス印加して実験を行った結果を示す一連のグラフである。2つのワイヤー電極を使用してこのパルス印加した。すなわち、1つの電極を左心室上の心臓の頂部に配置し、他の1つを左心室の基底に配置した。ペーシングは同じく左心室上の心臓の頂部に配置した2極電極を用いて行った。ペーシング速度は正常のものより約10%高くした。このペーシングパルスは長さが2ミリ秒で、大きさが2mAで3.5Hz未満の周波数で印加した。定電流パルスの印加は本図及び次図中、バー（白抜き、又は黒塗り）で示されている。

この実験で、約5%の後負荷（大動脈にて発達する実際の圧力）の増大と、約3%のLVP（左心室圧）の増大が観察された。このLVPの増大は心収縮期終点圧にのみ見られ、心弛緩期終点圧に見られなかった。図9に流量の約11%の増加が明らかに示されている。この流量の増加は重要である。なぜならば、充血性心不全の患者で主な問題の1つは心臓における低い流量にあるからである。

図10は、期間が80ミリ秒で、心臓のペーシング後、2ミリ秒遅延させた5mAの定電流パルス印加して実験を行った結果を示す一連のグラフである。この実験におけるワイヤリング及びペーシングは図9の実験のものと同様である。但し、この場合は定電流パルス印加するのにカーボン電極が用いられた。

この実験において、後負荷のかなりの増加がグラフから決定することができる。約6%のLVP（左心室圧）の増大も観察された。なお、後負荷の増加は心収縮期圧ならびに心弛緩期圧の双方に見られた。左心室内では、この圧力増加は主として心収縮期圧に見られた。実際には心弛緩期圧の若干の減少が見られ、これは収縮性の増大又は心弛緩壁運動の改善を示唆するものである。数百%の流量増大が図10から明らかに認められる。健康な心臓は約100ml/分の流量を有するものと考えられる。最初の低い流量（12ml/分）は多分、虚血などの心臓の損傷の結果によるものである。

図11は、期間が20ミリ秒で、心室における局所的活性化時間の後、2ミリ秒遅延させた5mAの定電流パルス印加して実験を行った結果を示す一連のグラフである。この実験におけるワイヤリング及びペーシングは図9の実験のものと同様である。但し、検出電極は2つの制御電極の間の中間の左心室に配置され、遅延はこの検出電極での局所的活性化時間との関連で測定した。この検出電極は2つのJ形インジウム-プラチナ電極を隣合わせにしたものからなっている。ペーシングパルスは、心臓の頂部に設けられた別のAg-AgCl電極を用いて印加した。この実験において、検出電極は局所的活性化が検出された後200ミリ秒の間、遮断され、制御パルスが検出電極により局所的活性化として誤って検出されないようにした。

この実験において、後負荷の増大とLVPの増加が認められた。このLVPの増加は心収縮期終点圧にのみ見られ、心弛緩期終点圧に見られなかった。図11に流量の約23%の増加が明らかに示されている。

図12は、大動脈流及び大動脈圧のかなりの増加を示す他の実験結果を示す一連のグラフである。パルスパラメータは5mA、期間70ミリ秒、遅延5ミリ秒であった。この実験におけるワイヤリング及びペーシングは図9の実験のものと同様である。

図13は、図12の実験を繰返して得られた実験結果を示す一連の図であり、これには大動脈流の増加が電極の通電により制御されることを示している。すなわち、この通電を停止すると、流れがベースの値に戻り、通電を再開すると、流量が再度増加し、さらに通電

10

20

30

40

50

を停止すると、流れがベースの値に戻る。

図14は他の実験結果を示す一連のグラフである。ここで前記実験での左心房を3.5 Hzでペースングするよりは、むしろ右心房を3 Hzでペースングした。この実験におけるワイヤリング及びペースングは図11の実験のものと同様である。但し、ペースング電極は右心房に配置し、動作電位は心臓の伝導路を利用して右心房から左心室に導通させた。パルスパラメータは5 mAで20ミリ秒とし、局所的動作電位を検出した後の遅延はゼロとした。局所的動作電位を検出した後100ミリ秒間検出電極を遮断し、制御パルスが局所的動作電位として認識される可能性を少なくした。この実験で9%の流量増加が認められた。

図15は他の実験結果を示す一連のグラフである。この実験は図14の実験と同様であるが、2つの制御電極を使用する代わりに4つの制御電極を使用した。これらの制御電極は四角に配置し、検出電極をその中央に配置した。1対の制御電極は1つが左心室の頂部に、他の1つが基底に配置された。他の2つの制御電極は左心室の基底と頂部との中間で右心室（左心室のいずれの側でもよい）に近付けて位置させた。印加したパルスは10 mAで20ミリ秒とし、遅延は2ミリ秒とした。この双方の対の電極は同時に通電させた。この実験において、後負荷の増大と心収縮期終点LVPの増加が認められた。さらに、心弛緩期終点LVPの減少が見られた。7%の流量増加が図15においても認められる。

図16は他の実験結果を示す一連のグラフである。この実験は図14の実験と同様であるが、検出電極は使用しなかった。むしろ、活性化信号伝搬時間が、右心房のペースングと左心房の制御との間の所望の遅延の計算のために見積もられた。この活性化伝搬時間はペースング信号と左心室の収縮との間の時間を測定することにより予測された。遅延時間は計算された平均伝搬時間よりも5ミリ秒以上大きく、約140ミリ秒であった。この実験において、後負荷の増大とLVPの増加が認められた。約14%の流量増加が図16においても認められる。

図17は他の実験結果を示す一連のグラフである。この実験は図14の実験と同様であるが、ペースング電極は使用しなかった。むしろ、分離された心臓がそれ自身のリズムでペースングするようにした。パルスパラメータは10 mAで20ミリ秒の長さのパルスとし、これを双方の対の電極に同時に、局所的活性化電位が検出電極により検出された後、2ミリ秒の遅延で印加した。この実験において、後負荷の増大とLVPの増加が認められた。約7%の流量増加が図17においても認められる。なお、心臓のベースラインの出力は約110 ml / 分であり、健康な心臓の出力を示唆するものであった。

図18Aは他の実験結果を示す一連のグラフであり、心臓が虚血症となっている場合である。この場合、ワイヤリングは図17の実験のものと同様であるが、制御電極は1対のみを使用した。つまり、1つは左心室の頂部、他の1つは左心室の基底に配置した。酸素添加溶液の冠状動脈への流れを10分間停止することにより虚血を形成し心臓麻痺をシミュレートした。酸素添加溶液の流れを再開した後、心臓出力の100 ml / 分から38 ml / 分への減少が認められた。その他、虚血を生じさせることにより心臓の活性化に種々の不整脈が認められた。5 mAのパルスで20ミリ秒の長さ、ペースング後2ミリ秒の遅延のものを用いて心臓を制御したところ、16%の流量増加が認められた。局所的活性化の検出の後、100乃至200ミリ秒間、検出が妨げられた。なお、心臓の不整脈にも拘らず、制御シーケンスは働いた。

この分離した心臓の実験で興味のある1つの結果は、心臓の細動を誘起しないパルス形状である。パルスは左心室圧力波（この実験のセットアップでは電気的活動でなく、圧力波が測定された）の期間の約半分以上長くはならない。さらに、ペースングとパルスとの間の小さな遅延（5ミリ秒以下）は、左心室がペースングされている場合、細動から守る作用を有するものと思われる。

図18Bは心臓の出力を減少させた他の実験結果を示す一連のグラフであり、心臓は図14の実験と同様のペースング方式を用いて右心房でペースングが行われた。制御電流は炭素電極を用い左心室に印加された。制御電流は5 mAのパルスで20ミリ秒の長さでペースング後30ミリ秒の遅延で右心房に印加された。流量、LVP及び大動脈圧はいずれも

10

20

30

40

50

、このパルスの結果、かなり減少した。

心臓出力の減少はいくつかの状況のもとでは好ましい。その1つの例は、「肥大性心筋症（HOCM）」と呼ばれる病気である。この制御方式は左心室の出力を減少させ、左心室の活動に対する抵抗を減少させる。初期の制御パルス（右心房からの活性化フロントが左心室に到達する前にこのパルスは印加される）は、左心室の細胞のあるものの不応期を延長させることにより働き、心収縮期に参加する細胞の数を減少させ、かつ心臓出力を減少させるものと推定される。多分、各心臓サイクルで異なる細胞が影響を受けるものと思われる。さもなくば、正確な遅延によって、どの細胞が影響を受けるかが決定されるものと思われる。HOCMの患者の状態を改善するためAV間隔を短縮することが知られている。しかし、初期ではあるが、心室全体をペースングすることが行われている。ここに記載した発明の実施の形態では、初期に印加された電界は心室の初期の収縮を生じさせず、従来のようにAV間隔を有効に短縮させない。

図19、20は生活動物を用い生体内の心臓についての実験の結果を示している。図19に結果が示されている実験において、2.5Kgのラビットを骨盤部の静脈アクセスを利用して麻酔にかけ、胸部を開いて心臓を露出させた。心臓の心膜を除去し、心臓と電極との間を直接、接触させた。一对のチタン電極を用いて左心室を介して心臓のペースングを行い、制御電流は一对の炭素電極を用いて印加した。前記実験のように、ペースングは左心室の頂部に適用し、制御電極は1つは左心室の基底に、他の1つは左心室の頂部に適用した。ラビットは人工呼吸させ、液体は静脈アクセスを介して供給した。血压カテーテルを左大腿部に挿入し動脈血压を測定した。右頸動脈を露出させ、磁気流量計をそれに配置させ頸動脈の流量を測定した。大動脈の流れでなく頸動脈の流れを測定したことは便宜上の理由に過ぎない。しかし、頸動脈はフィードバック機構を有し、これにより流量が大き過ぎる場合はその動脈を収縮させて脳への一定血液供給を維持させることができる。

制御信号は4mAのパルスで40ミリ秒の長さでペースング信号後5ミリ秒の遅延で印加された。ペースング信号は2mAのパルスで2ミリ秒の長さで5Hzの周波数のものであった。この制御信号の印加の間、54乃至72%の流量増加が右頸動脈に認められた。

図20に結果が示されている実験は図19の実験と同様に設計されたものであるが、但し、この場合は、超音波流量計を用いて流量を測定した。制御電流は2mAのパルスで20ミリ秒の長さでペースング信号後5ミリ秒の遅延（これは図19の実験と同様）で印加された。この実験において、流量と血压の双方の増大が観察された。

図21は心臓がペースングされていない生体内の心臓での実験の結果を示している。これは図19、20の実験と同様に、左大腿部の血压を測定し、右頸動脈を介して超音波流量計を用いて流量を測定した。制御パルスは窒化チタン電極を用いて左心室の頂部及び基底に印加した。イリジウム-プラチナ2極電極を左心室の頂部に配置し心臓のSA結節からの活性化フロントの到達を検出させた。制御電流は2mAのパルスで20ミリ秒の長さで活性化フロントの検出後30ミリ秒の遅延で印加された。この実験において、流量と血压の双方の増大が観察された。

図22、23は図21の実験と同様に2つの実験結果を示している。この場合、流量パラメータは上昇大動脈について測定した。1.1Kgのラビットの心臓を露出させ、検出電極（2極）を針を用いて心臓の頂部に挿入した。一对の炭素電極を用いて制御パルスを中心、すなわち左心室の頂部と基底に印加した。心臓はペースングさせなかった。その固有ペースングは5Hzであった。制御パルスは5mAで40ミリ秒の長さのものであった。検出電極での活性化フロントの検出とパルスの印加との間の遅延はなかった。

図22は約11%の大動脈流の増加を示している。同じ動物について同一の実験を時間を遅らせて繰返した結果を示す図23では、約8%の大動脈流の増加が認められる。

以上、本発明を主に心臓を参照して説明したが、本発明の態様は刺激可能な組織の他のタイプのものにも適用可能である。1例として、骨格筋肉及び平滑筋を上述のようにして制御することができる。しかし、殆どの筋肉は心筋とは異なるイオンチャネル及び異なる休眠電位を有しており、そのため、一般的原則は個々の生理機能に適応させなければならない。さらに、骨格筋肉における作用は筋肉繊維の回復に従うものである。さらに、本発明

10

20

30

40

50

は神経組織にも適用することができる。例えば、癲癇発作、強直痙攣を神経組織の興奮を上述のようにして鎮めることで制御することができる。その他、脱神経又は萎縮筋肉の電気刺激との関連で電氣的制御を用いて刺激の正確性を増大させることもできる。代りに又は加えて、電氣的制御を用いて神経通路に刺激の伝導を阻止したり高めたりして苦痛を制御することもできる。

本発明の好ましい態様として、ゴルジ細胞を抑制することにより癲癇発作を制御し、利用可能なカルシウム量を減少させて関係する神経組織の興奮を鎮めることができる。

上記記載では、本発明を主に心臓の電氣的制御を説明したが、その制御のある面では心臓組織におけるカルシウムイオンの移動に関係するから、非電氣的制御も可能である。非電氣的制御の1つの主な利点は、心臓サイクルに対する制御の不正確な同期化により心臓の出力を減少させることがあるかも知れないが、細動の危険性は殆どないということである。本発明の好ましい態様として、光を利用して心臓部位におけるカルシウムイオンの移動を制御する。例えばレーザー光を用いてカルシウムイオンの移動に直接、影響を与えることもできる。その他、光活性化キレート化剤（心臓の少なくともある細胞に導入された）を通常の光で活性化し、照射された細胞中のカルシウムの利用可能性を変化（増大又は減少）させることもできる。本発明のこの場合の実施の形態に係わるコントローラは少なくとも光源と、光を心臓の所望部位に案内する光ガイド（好ましくは光ファイバー）を含む。好ましくは、光ファイバーは破壊しにくいシリコンゴム光ファイバーである。さもなければ、コントローラは複数の発光部材、例えばレーザーダイオードを含み、これらは制御された組織に直接配置される。その他、光をカテーテルにより心臓に挿入し、内部で浮遊させたり、壁部に固定させてもよい。さらに、コントローラは好ましくは上述のように局所的又は全体的活性化時間を検出するためのECGセンサーを含むものである。

電流に対する光の1つの制限は、体の組織が用いられる特定の波長に対し透明でない限り、光の効果は極めて限られた範囲のものとなることであり、そのため、全体的効果を得るためには、多くの光源を必要とし、これは体を侵害するものとなる。侵害性が少なく有効な光源の1つは部分的に露出したシースを有する光ファイバーである。光はその露出部から漏れ、単一のファイバーで複数の区域を照射させることができる。

本発明の他の態様において、低い又は無線周波数の電磁放射が用いられ、心臓組織におけるカルシウムの移動に影響を与えるようになっている。電磁放射を行うにはいくつかの方法がある。1つの方法として、心臓全体を照射し、好ましくは心臓の検出されたECGと同期して照射することである。他の方法は、整相列を使用し心臓へ向けて照射することである。上述のように、不整脈でない心臓においては、各サイクルが同一の位置を繰返す。従って、外部出力源と心臓のある部分との整合についての問題はない。さらに別の方法では、移植装置が複数のアンテナを含み、それぞれが制御されるべき組織部位の近傍に配置される。このアンテナは中央出力源から出力される。その他、アンテナは外部からの放射を集めるようにしてもよい。さらに、アンテナはコイル状のもので、極在化したAC磁界を発生させるものでもよい。電磁放射はカルシウムの利用性を減少させる適していると思われる。従って、心臓発作の後、梗塞された組織の酸素要求を減少させるのに適している。光及び電流と同様に電磁放射を使用する態様においても、心臓の適応化機構により、コントローラの効果は長期的に減少するおそれがある。従って、本発明の好ましい実施の形態では、コントローラは連続的には使用されず、心臓の適応化に応じて数分間、数時間、数日、数週間でも使用の間に休止を介在させる。

本発明の好ましい実施の形態として、2以上の形式が同時に適用される。例えば、光照射と電界の双方を印加することである。その他、これらの形式を交互に適用し心臓の適応化に対処するようにする。好ましくは、各形式を適応化が生じるまで行い、発生時点で切り換えるようにする。

以上、本発明を限られた数の好ましい実施の形態を用いて説明したが、これらの種々の実施の形態の組み合わせも本発明の範囲に包含されるものである。例えば、左心室の収縮性を増大しつつ、右心房の心臓の速度を制御することである。さらに、種々の実施の形態の制限を組み合わせることも本発明の範囲に包含される。例えば、パルスの期間の制限、活性化

10

20

30

40

50

に関連するパルス遅延の制限、電極の種類、サイズの制限の組合わせである。さらに、ここに記載した全ての方法が専用のプログラム化されたコントローラを用いて行われるものと理解されるべきではないが、本発明の範囲はこれらの方法を行うことができるコントローラをも含むものである。ある場合には、好ましい実施の形態の制限を説明の便宜上、構造的又は機能的表現を用いて記載したが、本発明はこれらの制限を装置及び方法の双方に適用したのもも包含するものである。

本発明はここに具体的に記載されたものに制限されるものでなく、請求の範囲に記載された範囲でのみ制限されるものであることは当業者に明らかであろう。

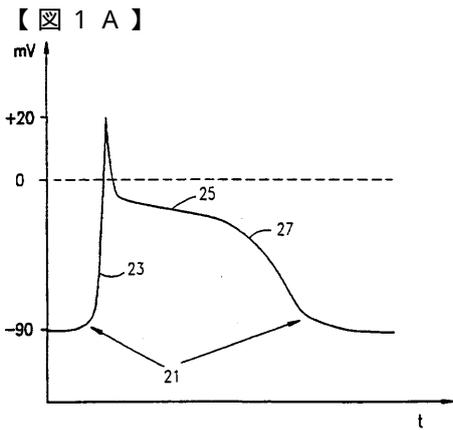


FIG. 1A

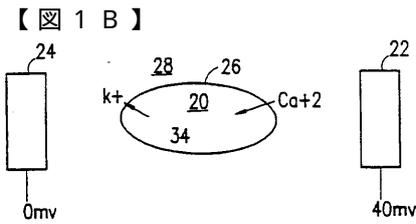


FIG. 1B

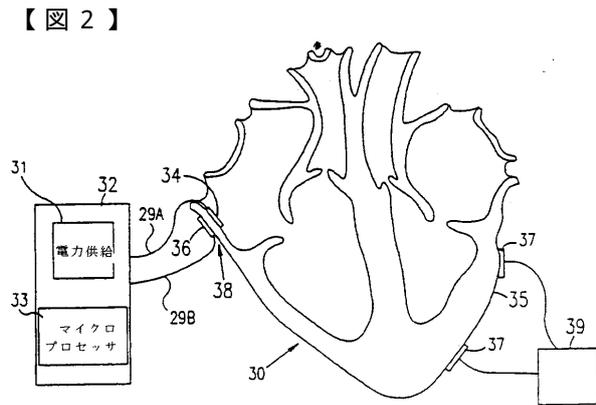


FIG. 2

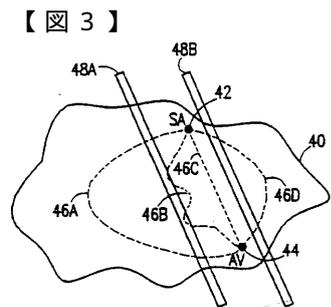


FIG. 3

【図4A】

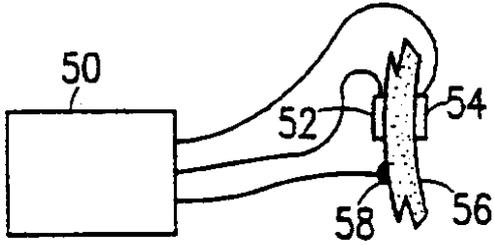


FIG. 4A

【図4B】

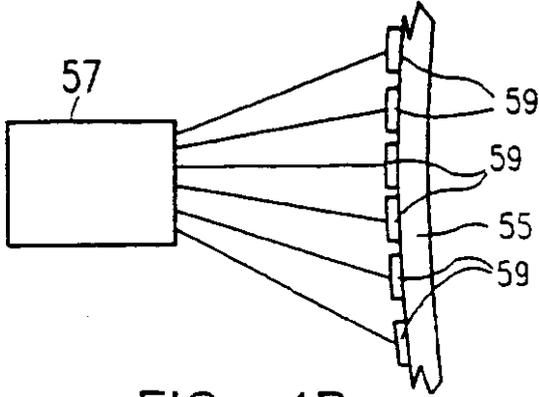


FIG. 4B

【図5】

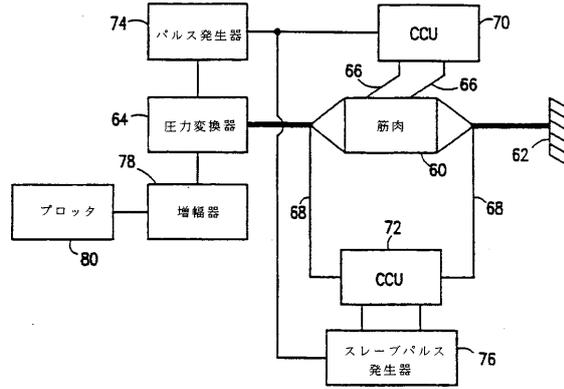


FIG. 5

【図6A】

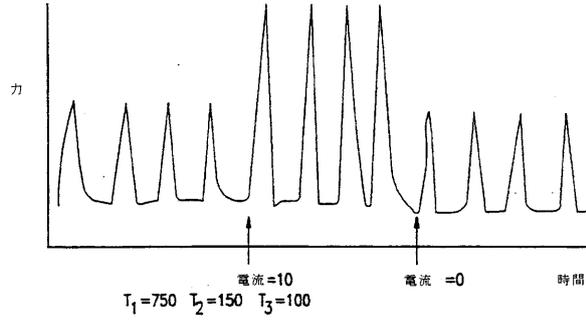


FIG. 6A

【図6C】

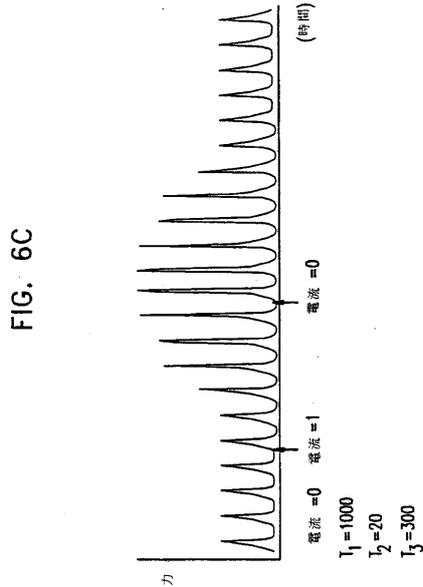


FIG. 6C

【図6B】

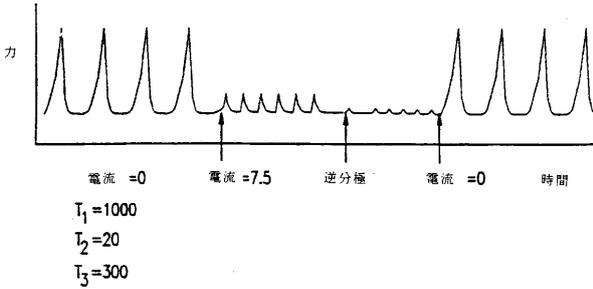


FIG. 6B

【図7A】

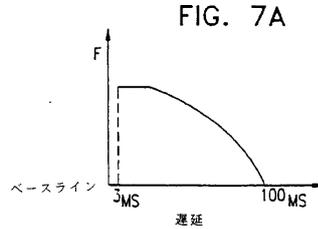
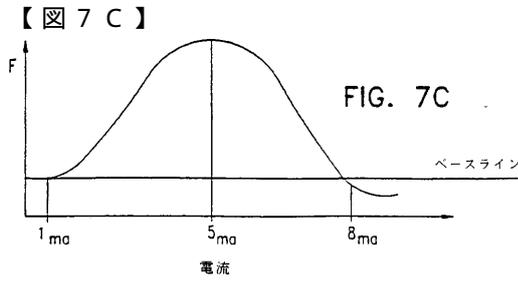
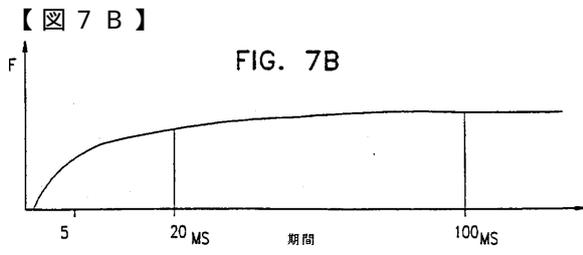


FIG. 7A



【 図 8 A 】

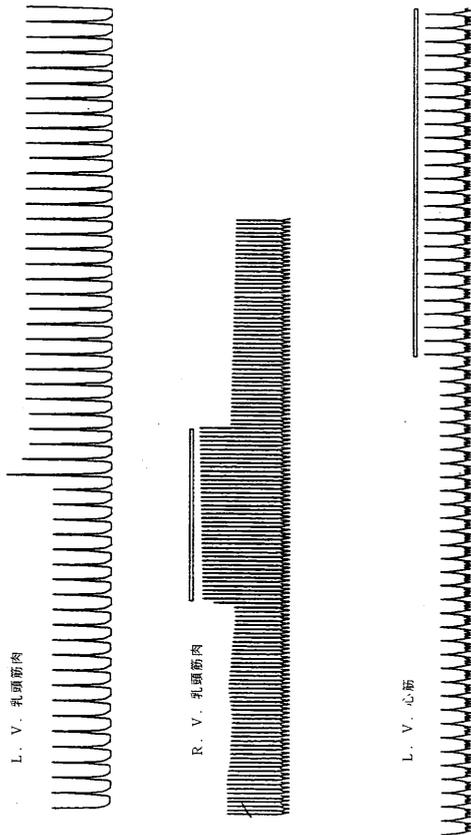
FIG. 8A

パルス速度に対する影響



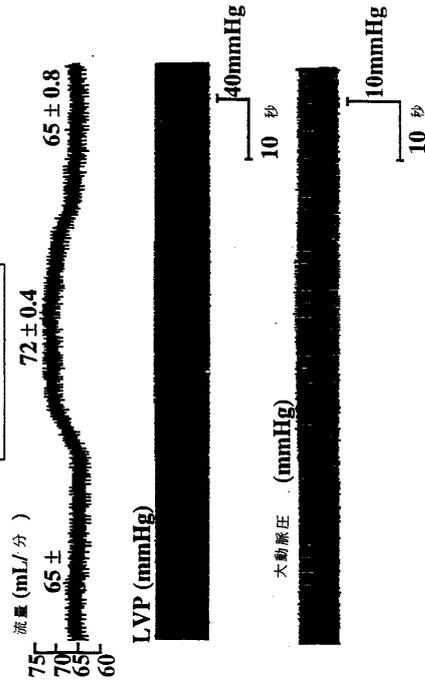
【 図 8 B 】

FIG. 8B



【 図 9 】

FIG. 9



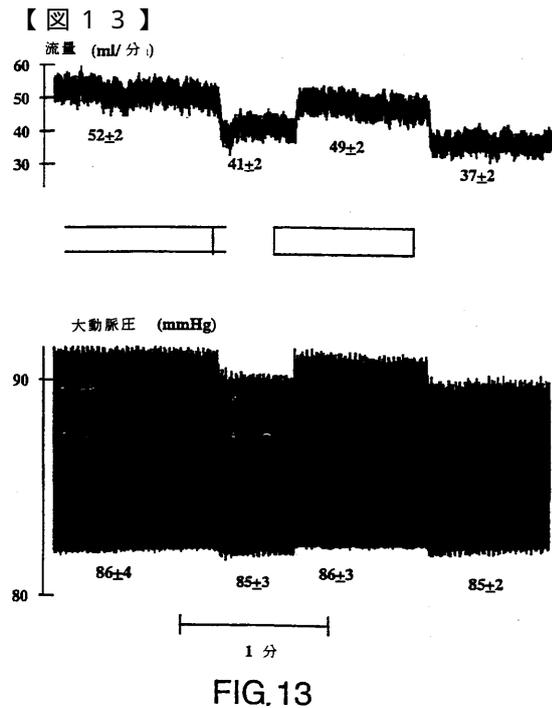
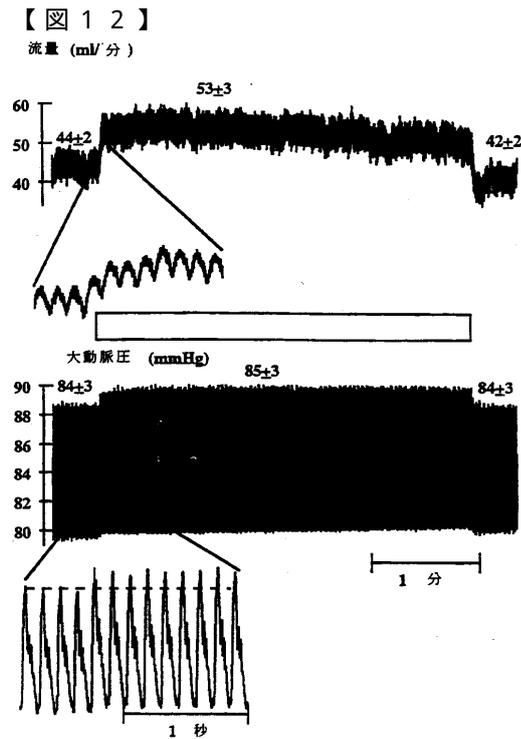
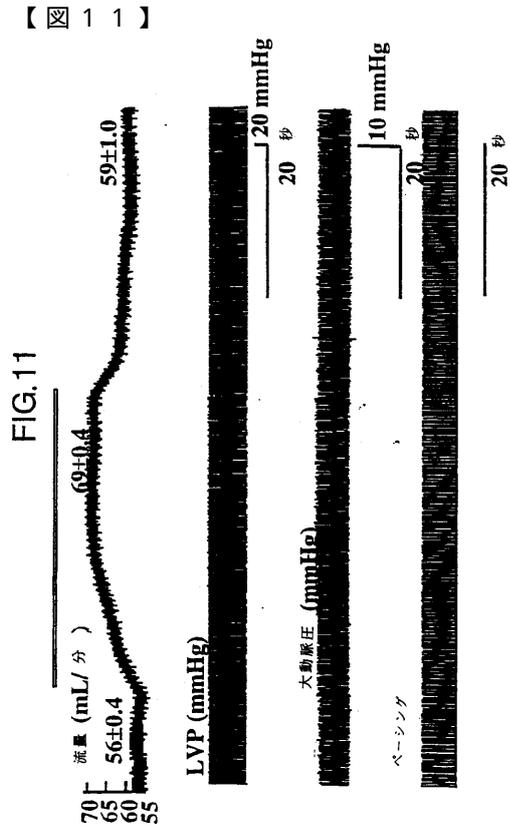
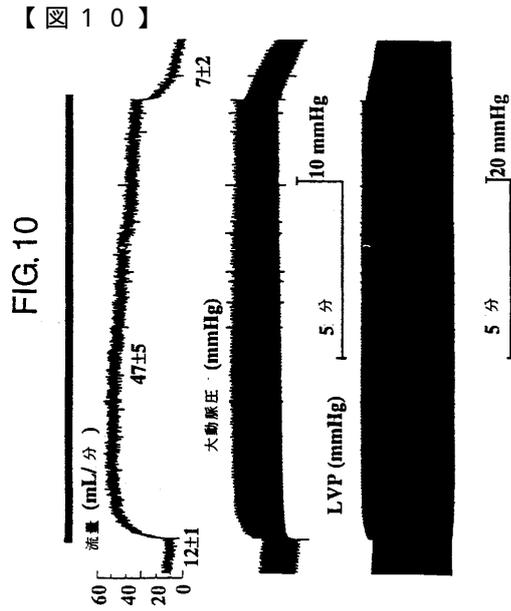
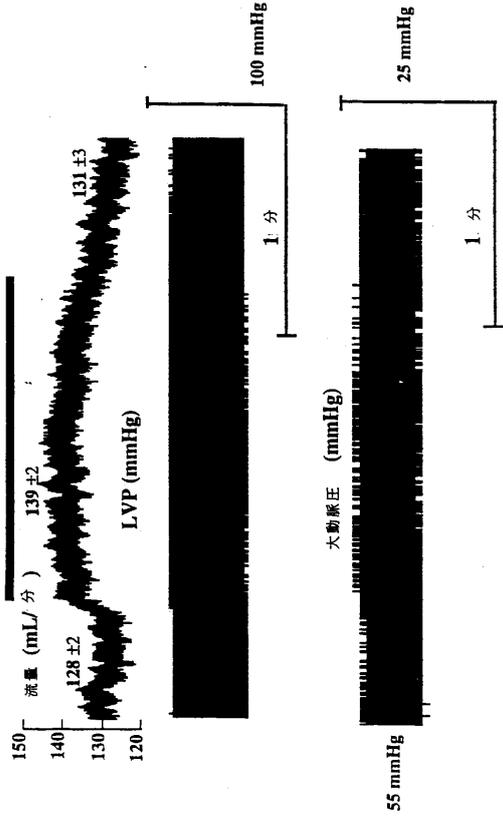


FIG.12

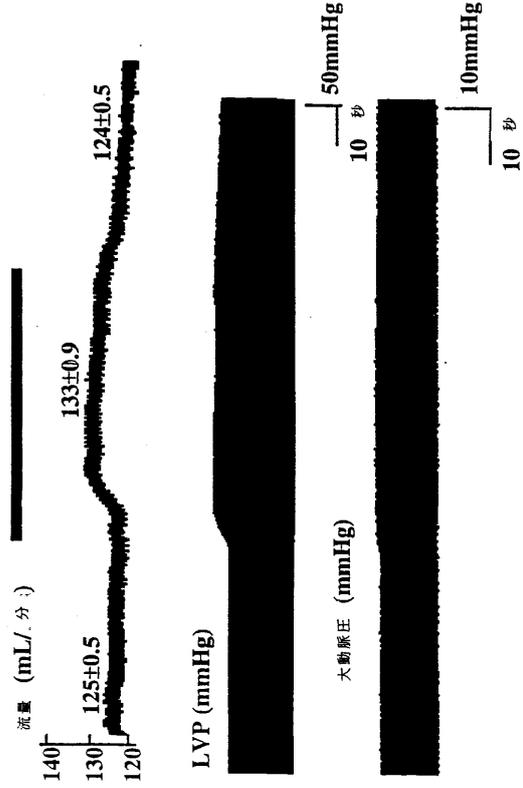
【 図 1 4 】

FIG.14



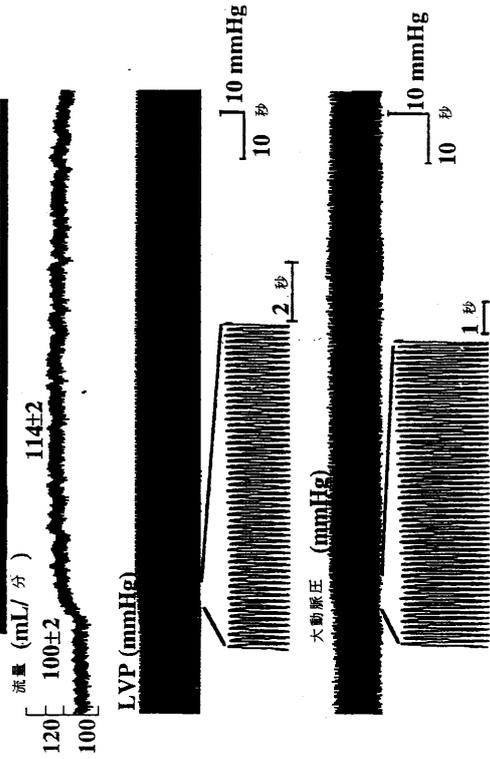
【 図 1 5 】

FIG.15



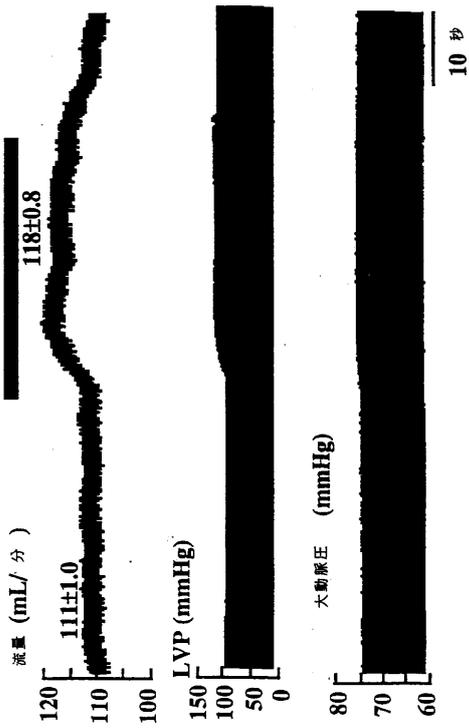
【 図 1 6 】

FIG.16

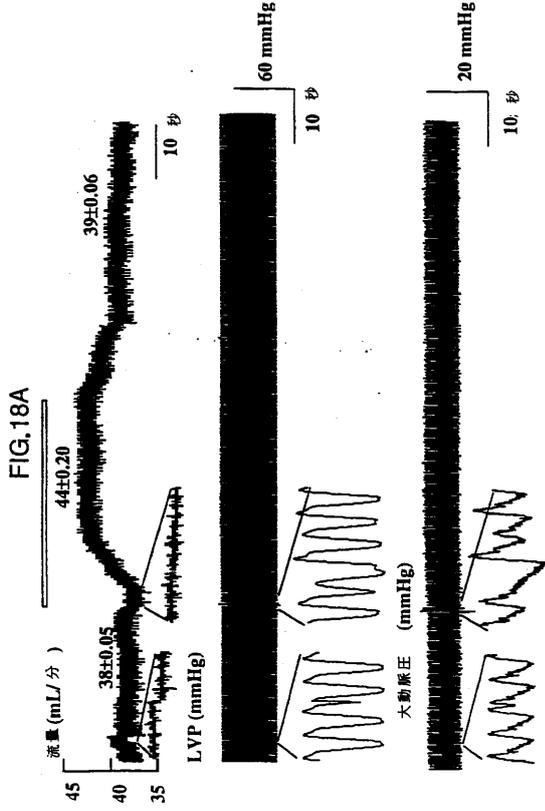


【 図 1 7 】

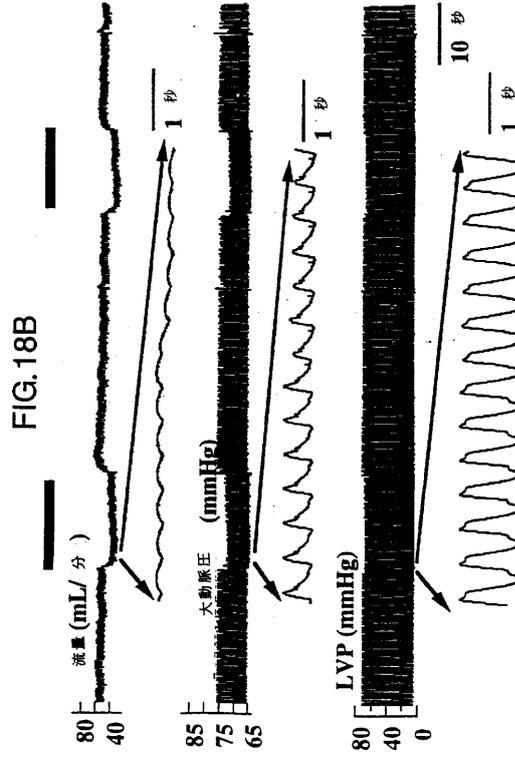
FIG.17



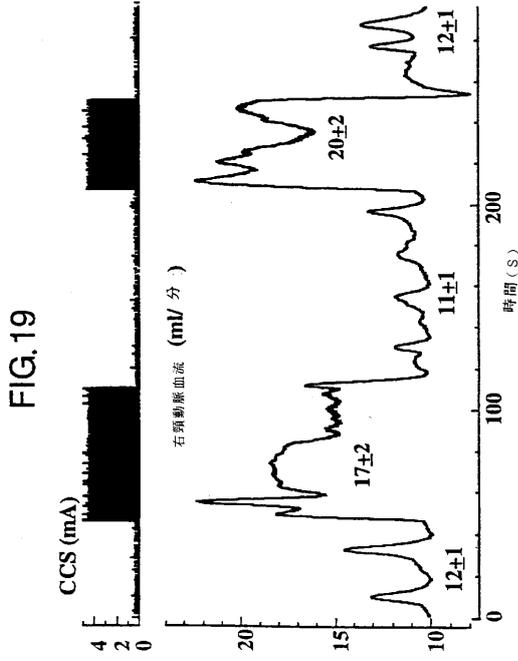
【 図 18 A 】



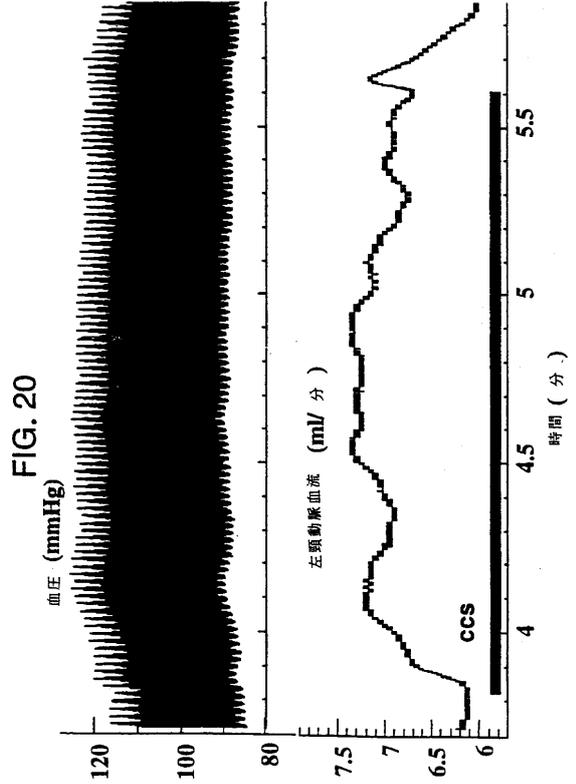
【 図 18 B 】



【 図 19 】

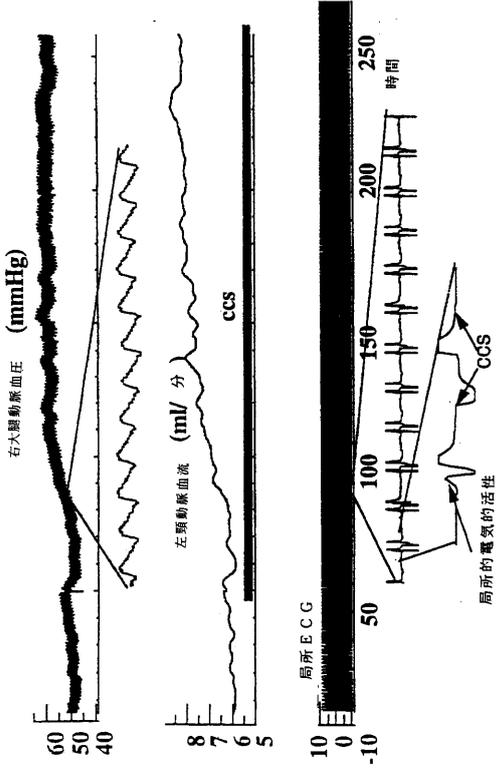


【 図 20 】



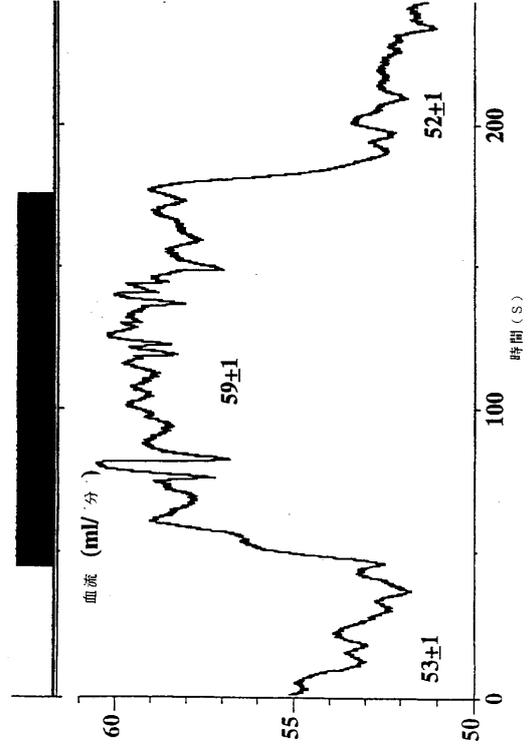
【 图 2 1 】

FIG. 21



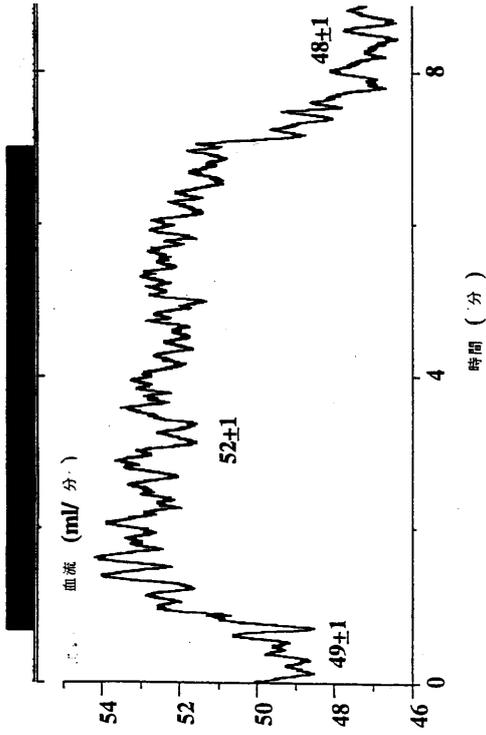
【 图 2 2 】

FIG. 22



【 图 2 3 】

FIG. 23



## フロントページの続き

- (72)発明者 ダーヴィッシュ, ニッシム  
イスラエル国 34606 ハイファ, ハントケ ストリート 22エイ
- (72)発明者 フェンスター, マイアー  
イスラエル国 49600 ペタッチ テイクヴァ, ブランデ ストリート61
- (72)発明者 ミカ, ユヴァル  
イスラエル国 35567 ハイファ, ベト レチェム ストリート 48

審査官 川端 修

- (56)参考文献 特開平07-144024(JP, A)  
特開平04-282168(JP, A)  
特表平06-506619(JP, A)  
特開平06-169998(JP, A)  
特開昭62-112530(JP, A)  
米国特許第05320642(US, A)  
米国特許第04554922(US, A)  
特開平07-308300(JP, A)  
特開平08-243176(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 1/362