



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0008397
(43) 공개일자 2018년01월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 1/36 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61N 1/05 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61N 1/3601 (2013.01)
A61K 31/56 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7026793
(22) 출원일자(국제) 2016년02월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년09월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/019234
(87) 국제공개번호 WO 2016/138066
국제공개일자 2016년09월01일
(30) 우선권주장
62/119,998 2015년02월24일 미국(US)

(71) 출원인
갈바니 바이오일렉트로닉스 리미티드
영국, 미들섹스 티더블유8 9지에스, 브렌트퍼드,
그레이트 웨스트 로드 980
더 존스 홉킨스 유니버시티
미국 메릴랜드주 21218 볼티모어 찰스 스트리트
3400 엔.
(72) 발명자
캐닝, 브렌단, 제이.
미국 메릴랜드주 21218-2695 볼티모어 찰스 스트리트
3400 엔.
카, 마이클, 존
미국 펜실베이니아주 19406-0939, 킹 오브 프러시아,
스웨드랜드 로드 709
코라릭, 마리안
미국 메릴랜드주 21218-2695 볼티모어 찰스 스트리트
3400 엔.
(74) 대리인
한라특허법인(유한)

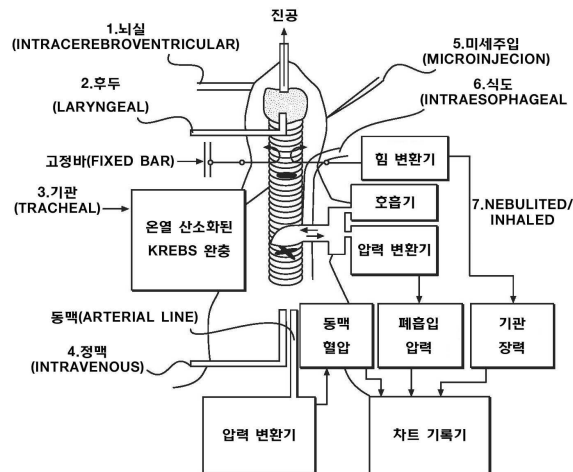
전체 청구항 수 : 총 65 항

(54) 발명의 명칭 신경조절 장치

(57) 요약

본 발명은 기관지수축을 방지하거나 개선할 수 있는 장치 및 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 신호가 미주신경 또는 미주신경의 폐동맥 가지들로 전달되는 장치 및 방법을 제공한다. 상기 신호는 기관지수축을 치료할 수 있고 기관지수축을 방지 및/또는 개선할 수 있다.

대표도 - 도10



(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)

A61K 9/007 (2013.01)

A61N 1/0553 (2013.01)

A61N 1/36053 (2013.01)

A61N 1/36139 (2013.01)

A61N 1/36171 (2013.01)

A61N 1/36178 (2013.01)

A61N 1/36189 (2013.01)

A61P 11/06 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 미주신경의 신경활동을 억제하기 위한 장치로서,

상기 환자의 미주신경에 신호를 인가하도록 각각 구성된 하나 이상의 변환기; 및

상기 하나 이상의 변환기에 연결된 컨트롤러 - 상기 컨트롤러는 상기 환자의 부교감계 작용 반응을 감소시키기 위해서 상기 미주신경의 신경활동을 금지시키도록 상기 하나 이상의 변환기의 각각에 의해서 인가되는 신호를 제어함 -;

를 포함하는 장치.

청구항 2

환자의 기관지수축을 치료하기 위한 장치로서,

상기 환자의 미주신경에 신호를 인가하도록 각각 구성된 하나 이상의 변환기; 및

상기 하나 이상의 변환기에 연결된 컨트롤러 - 상기 컨트롤러는 상기 환자의 부교감계 작용을 감소시키고 기관지수축을 완화시키기 위해 상기 미주신경의 신경활동을 금지시키도록 상기 하나 이상의 변환기의 각각에 의해서 인가되는 신호를 제어함 -;

를 포함하는 장치.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 하나 이상의 변환기의 각각에 의해서 인가되는 신호가 비파괴 신호인 장치.

청구항 4

상기 항들중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호는 상기 미주신경에서의 신경활동을 적어도 부분적으로 억제하고, 임의적으로는 상기 미주신경에서의 신경활동을 완전히 억제하는 장치.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 신호는 상기 미주신경에서의 신경활동을 적어도 부분적으로 차단하고, 임의적으로는 상기 미주신경에서의 신경활동을 완전히 차단하는 장치.

청구항 6

상기 항들중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 변환기의 각각에 의해서 인가되는 신호는 전기적 신호, 광학적 신호, 초음파 신호, 기계적 신호 및 열적 신호로부터 독립적으로 선택되는 장치.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 신호 또는 신호들은 전기적 신호이고, 상기 신호를 인가하도록 구성된 상기 하나 이상의 변환기는 전극인 장치.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 신호는 킬로헤르츠 주파수의 교류(AC) 파형을 포함하는 장치.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 상기 신호는 전하-평형 직류(DC) 파형을 포함하는 장치.

청구항 10

제 7 항 내지 제 9 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호는, 대체로 순차적으로,

- (i) DC 램프를 적용한 후 안정기 및 전하-평형을 이루는 단계;
 - (ii) 제1 AC 파형을 적용하는 단계 - 상기 파형의 진폭은 상기 파형이 적용되는 기간 동안에 증가함 -; 그리고
 - (iii) 상기 제1 파형보다 낮은 주파수 및/또는 낮은 진폭을 갖는 제2 AC 파형을 적용하는 단계;
- 를 포함하는 장치.

청구항 11

제 7 항 내지 제 10 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호는 하나 이상의 AC 파형을 포함하고, 상기 하나 이상의 AC 파형은 각각 5~25kHz, 임의적으로 10~25kHz, 임의적으로 15~25kHz, 임의적으로 20~25kHz를 갖는 장치.

청구항 12

제 7 항 내지 제 11 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호는 1~15V, 3~15V, 5~15V, 임의적으로 10~15V의 전압을 갖는 장치.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 전압은 3V, 5V, 10V 및 15V로부터 선택되는 장치.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항들 중 어느 한 항에 있어서, 부교감계 작용에서의 감소는 기도 평활근 톤에서의 감소, 혈중 산소 포화도에서의 증가, 혈중 이산화탄소 농도에서의 감소, 호흡률에서의 감소, 전체 폐 용량에서의 증가, 및 강제 호기량에서의 증가로부터 선택되는 생리적 반응을 생성하는 장치.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미주신경에서의 활동전위 또는 활동전위의 패턴은 상기 신호를 적용하기 전보다 건강한 사람에 의해서 나타나는 것과 보다 더 가깝게 닮은 장치.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치는 상기 환자에서 하나 이상의 생리적 매개변수들을 검출하기 위해서 검출기 요소를 더 포함하는 장치.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 컨트롤러는 상기 검출기 요소에 연결되고, 상기 생리적 매개변수가 소정의 임계값을 충족하거나 초과하는 것으로 검출되는 경우에 상기 하나 이상의 변환기가 상기 신호를 각각 인가하도록 하는 장치.

청구항 18

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서, 검출된 생리적 매개변수들의 하나 이상은 부교감계 작용, ASM 톤, 혈중 산소 포화도, 혈중 이산화탄소 농도, 호흡률, 전체 폐 용량, 및 강제 호기량으로부터 선택되는 장치.

청구항 19

상기 항들중 어느 한 항에 있어서, 신경활동이 조절되는 상기 미주신경이 미주신경의 적어도 하나의 폐동맥 가지이고, 임의적으로는 미주신경의 적어도 하나의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들인 장치.

청구항 20

상기 항들중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 변환기가 상기 신호를 인가한 결과로서 신경활동에서의 조절은 대체로 견고한 장치.

청구항 21

상기 항들중 어느 한 항에 있어서, 신경활동에서의 조절은 일시적인 장치.

청구항 22

상기 항들중 어느 한 항에 있어서, 신경활동에서의 조절은 잘못된 것을 바로잡는 장치.

청구항 23

상기 항들중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치는 상기 환자로의 적어도 부분적인 이식에 적합하고, 임의적으로는 상기 환자로의 완전한 이식에 적합한 장치.

청구항 24

환자의 COPD 또는 천식을 치료하는 방법으로서,

- (i) 상기 항들중 어느 한 항에 따른 장치를 상기 환자에 이식하는 단계;
 - (ii) 상기 장치의 적어도 하나의 변환기를 상기 환자의 미주신경과 신호 접촉하도록 위치시키는 단계; 그리고
 - (iii) 상기 장치를 활성화시키는 단계;
- 를 포함하는 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 단계 (ii)는, 제1 변환기를 상기 환자의 제1 미주신경과 신호 접촉하도록 위치시키는 단계 및 제2 변환기를 상기 환자의 동측성 또는 대측성 미주신경과 신호 접촉하도록 위치시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 변환기는 동일한 장치의 일부인 방법.

청구항 27

제 24 항 내지 제 26 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미주신경 또는 신경들은 미주신경의 각각의 적어도 하나의 폐동맥 가지이고, 임의적으로는 미주신경의 적어도 하나의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들인 방법.

청구항 28

환자의 COPD 또는 천식을 치료하는 방법으로서,

상기 환자에서 상기 신경의 신경활동을 조절하도록 상기 환자의 미주신경의 일부 또는 전부에 신호를 인가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29

제 28 항에 있어서, 상기 신호는 미주신경의 폐동맥 가지에 인가되고, 임의적으로는 미주신경의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들에 인가되는 방법.

청구항 30

제 28 항 또는 제 29 항에 있어서, 상기 신호는 상기 신호를 인가하도록 구성된 하나 이상의 변환기를 포함하는 신경조절 장치에 의해서 인가되는 방법.

청구항 31

제 30 항에 있어서, 상기 신경조절 장치는 상기 환자에 적어도 부분적으로 이식되고, 임의적으로는 상기 환자에 완전히 이식되는 방법.

청구항 32

제 28 항 내지 제 31 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조건의 처리는 측정가능한 생리적 매개변수에서의 개선에 의해서 나타내어지고, 상기 측정가능한 생리적 매개변수는 부교감계 작용, ASM 톤, 혈중 산소 포화도, 혈중 이산화탄소 농도, 호흡률, 전체 폐 용량, 강제 호기량, 신호가 인가되는 신경에서 신경활동의 프로파일중 적어도 하나인 방법.

청구항 33

제 28 항 내지 제 32 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호를 인가한 결과로서 신경활동에서의 조절은, 상기 신호가 인가된 신경에서 신경활동의 적어도 부분적인 억제이고, 임의적으로는 상기 신호가 인가된 신경에서 신경활동의 완전한 억제인 방법.

청구항 34

제 33 항에 있어서, 상기 신호를 인가한 결과로서 신경활동에서의 조절은, 상기 신호가 인가된 신경에서 신경활동의 적어도 부분적인 차단, 임의적으로는 신경활동의 완전한 차단인 방법.

청구항 35

제 28 항 내지 제 34 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경활동에서의 조절은 대체로 견고한 방법.

청구항 36

제 28 항 내지 제 34 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경활동에서의 조절은 일시적인 방법.

청구항 37

제 28 항 내지 제 34 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경활동에서의 조절은 잘못된 것을 바로잡는 방법.

청구항 38

제 28 항 내지 제 37 항들 중 어느 한 항에 있어서, 인가된 상기 신호는 비파괴 신호인 방법.

청구항 39

제 28 항 내지 제 38 항들 중 어느 한 항에 있어서, 인가된 상기 신호는 전기적 신호, 광학적 신호, 초음파 신호, 기계적 신호 또는 열적 신호인 방법.

청구항 40

제 39 항에 있어서, 상기 신호는 전기적 신호이고, 킬로헤르츠 주파수의 교류(AC) 파형을 포함하는 방법.

청구항 41

제 39 항 또는 제 40 항에 있어서, 상기 신호는 전기적 신호이고, 전하-균형 직류(DC) 파형을 포함하는 방법.

청구항 42

제 39 항 내지 제 41 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호는 전기적 신호이고, 대체로 순차적으로,

- (i) DC 램프를 적용한 후 안정기 및 전하-평형을 이루는 단계;
 - (ii) 제1 AC 파형을 적용하는 단계 - 상기 파형의 진폭은 상기 파형이 적용되는 기간 동안에 증가함 -; 그리고
 - (iii) 상기 제1 파형보다 낮은 주파수 및/또는 낮은 진폭을 갖는 제2 AC 파형을 적용하는 단계;
- 를 포함하는 방법.

청구항 43

제 40 항 내지 제 42 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호는 하나 이상의 AC 파형을 포함하고, 상기 하나 이상의 AC 파형은 각각 5~25kHz, 임의적으로 10~25kHz, 임의적으로 15~25kHz, 임의적으로 20~25kHz를 갖는 방법.

청구항 44

제 41 항 내지 제 43 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호는 1~15V, 3~15V, 5~15V, 임의적으로 10~15V의 전압을 갖는 방법.

청구항 45

제 44 항에 있어서, 상기 전압은 3V, 5V, 10V 및 15V로부터 선택되는 방법.

청구항 46

제 28 항 내지 제 45 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 하나 이상의 생리적 매개변수들을 검출하는 단계를 더 포함하며, 상기 신호는 검출된 생리적 매개변수가 소정의 임계값을 충족하거나 초과하는 경우에 인가되는 방법.

청구항 47

제 46 항에 있어서, 상기 하나 이상의 검출된 생리적 매개변수들은 부교감계 작용, AS 톤, 혈중 산소 포화도, 혈중 이산화탄소 농도, 호흡률, 전체 폐 용량 및 강제 호기량으로부터 선택되는 방법.

청구항 48

제 46 항 또는 제 47 항에 있어서, 상기 하나 이상의 검출된 생리적 매개변수들은 상기 환자의 신경에서 활동전위 또는 활동전위의 패턴을 포함하고, 상기 활동전위 또는 활동전위의 패턴은 연관된 기관지 수축인 방법.

청구항 49

제 48 항에 있어서, 상기 활동전위는 상기 환자의 미주신경에 있고, 임의적으로는 미주신경의 적어도 하나의 폐동맥 가지, 임의적으로는 미주신경의 적어도 하나의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들에 있는 방법.

청구항 50

제 28 항 내지 제 49 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호는 신경조절 장치에 의해서 인가되고, 상기 신경조절 장치는 하나 이상의 생리적 매개변수들을 검출하도록 구성된 하나 이상의 검출기들을 더 포함하는 방법.

청구항 51

제 28 항 내지 제 50 항들 중 어느 한 항에 있어서, 제1 신호는 상기 환자의 제1 미주신경의 일부 또는 전부, 임의적으로는 상기 환자의 상기 제1 미주신경의 적어도 하나의 폐동맥 가지에 인가되고, 제2 신호는 상기 환자의 동측성 또는 대측성 미주신경의 일부 또는 전부, 임의적으로는 상기 환자의 동측성 또는 대측성 신경의 적어도 하나의 폐동맥 가지에 인가되는 방법.

청구항 52

제 51 항에 있어서, 상기 제1 신호 및 상기 제2 신호는 독립적으로 선택되는 방법.

청구항 53

제 52 항에 있어서, 상기 제1 신호 및 상기 제2 신호는 같은 신호인 방법.

청구항 54

제 51 항 내지 제 53 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호들은 신경조절장치에 의해서 인가되고, 각각의 신호는 같은 신경조절장치에 의해서 인가되는 방법.

청구항 55

제 51 항 내지 제 53 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호들은 신경조절장치에 의해서 인가되고, 각각의 신호는 다른 신경조절장치에 의해서 인가되는 방법.

청구항 56

제 28 항 내지 제 55 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 항염증제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 57

제 57 항에 있어서, 상기 항염증제는 흡입법에 의해서 투여되는 방법.

청구항 58

제 56 항 또는 제 57 항에 있어서, 상기 항염증제는 스테로이드, 비-스테로이드성 항염증제, 항체 또는 사이토카인인 방법.

청구항 59

제 60 항에 있어서, 상기 스테로이드는, 베클로메타손 프로피온산염, 부테소나이드, 시클리소니드, 플루니솔리드, 플루티카손 프로피온산염, 모메타손 및 트리암시놀론 아세토니드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 60

COPD, 천식 또는 만성 기침을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항염증제로서,

상기 방법은,

상기 환자에서 상기 신경의 신경활동을 조절하도록 상기 환자의 미주신경의 일부 또는 전부에 신호를 인가하는 단계; 및

상기 환자에 상기 항염증제를 투여하는 단계;를 포함하는 항염증제.

청구항 61

제 60 항에 있어서, 상기 항염증제는 스테로이드, 비-스테로이드성 항염증제, 항체 또는 사이토카인인 항염증제.

청구항 62

제 61 항에 있어서, 상기 스테로이드는, 베클로메타손 프로피온산염, 부테소나이드, 시클리소니드, 플루니솔리드, 플루티카손 프로피온산염, 모메타손 및 트리암시놀론 아세토니드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 항염증제.

청구항 63

상기 항들중 어느 한 항에 따른 장치 또는 방법에 있어서, 상기 환자는 포유류 환자, 임의적으로 인간 환자인 장치 또는 방법.

청구항 64

환자에서 COPD, 천식 또는 만성 기침, 특히 COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 신경조절 전기적 파형으로서,

미주신경, 바람직하게는 환자의 미주신경의 폐동맥 가지에 적용되는 경우에, 상기 파형이 상기 신경에서 신경 신호를 억제하도록 상기 파형은 5~25kHz의 주파수를 갖는 AC 파형인 신경조절 전기적 파형.

청구항 65

상기 환자의 미주신경, 바람직하게는 미주신경의 폐동맥 가지, 더욱 바람직하게는 미주신경의 상기 폐동맥 가지의 상기 원심성 섬유들을 조절함으로써, 환자에서 COPD, 천식 또는 만성 기침, 특히 COPD-관련 또는 천식-관련 기관지수축을 치료하기 위한 신경조절 장치의 사용.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의료장비에 관한 것으로, 특히 신경조절 치료를 전달하는 의료장비에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 천식 및 COPD의 주요 증상은 기관지수축에 의해서 야기되는 숨가쁨과 호흡곤란으로, 이것은 폐로의 공기의 제한된 유동을 초래한다. 이러한 상태에서, 공기 흐름은 기도를 에워싸는 기도 평활근(ASM)의 수축에 의해 기관지 및 모세기관지의 직경이 감소됨에 따라 제한된다. 가장 가능성이 높게는 콜린성 신경 및 ASM의 주변 수용체들을 거치는 과도한 부교감 신경 신호가 그러한 병적인 기관지수축을 야기하는 것으로 생각된다.

[0003] 소분자 "기관지 확장제(bronchodilators)"는 교감계 신경전달물질(sympathetic neurotransmitter)(예를 들면, 노르에피네프린(nor-epinephrine)과 에피네프린(epinephrine)과 같은 카테콜아민(catecholamines) 수용체들에 대한 작용제로서 작용하거나 부교감 신경 전달물질 아세틸콜린(acetylcholine)에 대한 길항제 역할을 하여 기도 평활근의 수축을 역전시킨다. 예를 들면, 베타-아드레날린수용체 작용제(예를 들어, 살부타몰)는 기도평활근에서 베타 2 아드레날린수용체를 활성화시킴으로써 기관지 확장제로서 작용하며, 활성화될 때 이는 기도평활근의 이완을 유발한다. 항무스카린성 기관지확장제(antimuscarinic bronchodilators)(항콜린성제라고도 함)는 기도평활근에서 무스카린 수용체를 차단하여 활성화된 아세틸콜린 매개 부교감 신호 전달시 기관지 수축을 유발한다.

[0004] 기관지 확장증과 혈관수축성 신호의 균형을 바꾸는 것은 천식과 COPD와 같은 기관지수축이 특징인 질병들의 여러 치료법들의 기초가 되었다. 20세기 초반에 폐를 자극하는 신경을 절단하는 신경퇴화가 이러한 질병에 대한 치료적 접근법으로 조사되었다. 그러나, 미주신경이 폐와 호흡기 이외의 많은 기관과 신체기능을 통제하기 때문에 그러한 방법은 미숙한 것으로서, 부작용이 컸다. 신경의 부분적 또는 전체적인 절제와 같은 파괴적인 과정을 통해 신경신호의 균형에 영향을 미치는 현대적인 시도는 유사한 결점을 가질 수 있다. 또 다른 방법은 미주신경의 구심성 가지들을 자극하여 부신수질을 자극하고 이에 의해 기관지 확장을 유도하는 카테콜아민의 방출을 유발하는 것이다(Hoffmann et al. Neuromodulation 2012; 15: 527-536, 이것은 그 전체가 참조로서 통합됨). 그러나, 순환 카테콜아민의 전신적 증가는 심박수 상승 및 혈압 상승과 같은 부작용을 일으킬 수 있다.

[0005] 기관지수축을 완화시키는 추가적인 방법들이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 천식 및/또는 COPD의 증상으로서 기관지수축을 치료하기 위한 이러한 투박하고 오래 지속되거나 덜 특이한 개입을 개선한다. 본 발명은 기관지수축을 방지하거나 또는 개선할 수 있는 방법 및 방법을 제공한다. 이러한 방법 또는 장치는 반응하여 작용하거나 또는 필요에 따라 작용할 수 있고, 뉴런구조와 기능을 보존할 수 있으며, 최소한의 폐외 부작용과 관련될 것이다. 특히, 본 발명은 신호가 미주신경 또는 미주신경의 폐동맥 가지들에 전달되는 장치 및 방법을 제공한다. 이 신호는 일반적으로 기관지수축을 일으키는 부교감 신경의 신경활동을 조절한다. 이 신호는 ASM 수축 전 및/또는 도중에 기관지수축을 치료할 수 있다. 따라서, 그러한 신호는 기관지수축을 예방 및/또는 개선할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 그러므로, 제1 양태에서, 본 발명은 환자의 미주신경 또는 미주신경들(이 용어들은 교대로 사용될 수 있음)의 신경활동을 조절하기 위한 장치를 제공하는데, 상기 장치는 상기 환자의 미주신경에 신호를 인가하도록 각각 구성된 하나 이상의 변환기; 및 상기 하나 이상의 변환기에 연결된 컨트롤러 - 상기 컨트롤러는 상기 환자의 생리적 반응을 생성하기 위해서 상기 미주신경의 신경활동을 조절하도록 상기 하나 이상의 변환기의 각각에 의해서 인가되는 신호를 제어함 -;를 포함한다.

[0008] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 전기적 신호이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 임의적으로 5~25kHz, 임의적으로 10~25kHz, 임의적으로 15~25kHz, 임의적으로 20~25kHz를 갖는 킬로헤르츠 주파수의 교류(AC) 전류를 포함한다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 상기 미주신경에서의 신경활동을 적어도 부분적으로 억제하고, 임의적으로는 상기 미주신경에서의 신경활동을 완전하게 억제한다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 미주신경은 미주신경의 폐동맥 가지이고, 임의적으로는 미주신경의 폐동맥 가지의 원심성 신경 섬유들이다.

[0009] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 생리적 반응은, 부교감계 작용에서의 감소, 기도평활근 톤에서의 감소, 혈중

산소 포화도에서의 증가, 혈중 이산화탄소 농도에서의 감소, 호흡률에서의 감소, 전체 폐 용량에서의 증가, 및 강제 호기량에서의 증가로부터 선택되고, 상기 미주신경에서의 활동전위 또는 활동전위의 패턴은 상기 신호를 적용하기 전보다 건강한 사람에 의해서 나타나는 것과 보다 더 가깝게 닮았다.

[0010] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 장치는 COPD 및/또는 천식 및 만성 기침, 특히 COPD 관련 및 기관지수축과 연관된 천식을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0011] 제2 양태에 있어서, 본 발명은, COPD 및/또는 천식 및/또는 만성 기침, 특히 COPD 관련 및 천식 관련 기관지수축을 치료하는 방법으로서, 상기 제1 양태에 따른 장치를 상기 환자에 이식하는 단계; 상기 장치의 적어도 하나의 변환기를 상기 환자의 미주신경과 신호 접촉하도록 위치시키는 단계; 그리고 상기 장치를 활성화시키는 단계;를 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 제1 변환기는 상기 환자의 제1 미주신경(예를 들면, 좌측 미주신경)과 신호 접촉하도록 위치되고, 제2 변환기는 상기 환자의 동측성 또는 대측성 미주신경(예를 들어, 우측 미주신경)과 신호 접촉하도록 위치된다. 이와는 달리, 제1 및 제2 변환기가 같은 또는 동측성 미주신경에 위치할 수 있다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 미주신경 또는 미주신경들은 미주신경의 적어도 하나의 폐동맥 가지이고, 임의적으로는 미주신경의 적어도 하나의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들이다.

[0012] 제3 양태에 있어서, 본 발명은 환자의 COPD, 천식 또는 만성 기침을 치료하는 방법으로서, 상기 환자에서 상기 신경의 신경활동을 조절하도록 상기 환자의 미주신경의 일부 또는 전부에 신호를 인가하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 미주신경의 폐동맥 가지, 임의적으로는 미주신경의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들에 인가된다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 상기 신호를 인가하도록 구성된 하나 이상의 변환기를 포함하는 신경조절 장치에 의해서 인가된다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신경조절 장치는 상기 환자에 적어도 부분적으로 이식되거나, 임의적으로는 상기 환자에 전체적으로 이식된다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 인가한 결과로서 신경활동에서의 조절은, 상기 신호가 인가된 신경에서 신경활동의 적어도 부분적인 억제이고, 임의적으로는 상기 신호가 인가된 신경에서 신경활동의 완전한 억제이다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 전기적 신호이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 임의적으로 5~25 kHz, 임의적으로 10~25kHz, 임의적으로 15~25kHz, 임의적으로 20~25kHz를 갖는 킬로헤르츠 주파수의 교류(AC) 전류를 포함한다.

[0013] 제4 양태에 있어서, 본 발명은, 환자의 COPD, 천식 및 만성 기침, 특히 COPD 관련 또는 천식 관련 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 신경조절 전기적 파형을 제공하며, 이때 상기 파형은 환자의 미주신경, 바람직하게는 환자의 미주신경의 폐동맥 가지에 적용했을 때 상기 파형이 상기 신경에서 신경 신호전달을 억제하도록 5~25kHz의 주파수를 갖는 AC 파형이다.

[0014] 제5 양태에 있어서, 본 발명은, 상기 환자의 미주신경에서, 바람직하게는 미주신경의 폐동맥 가지, 보다 바람직하게는 상기 미주신경의 상기 폐동맥 기지의 상기 원심성 섬유들에서 신경활동을 조절함으로써, 환자의 COPD, 천식 및 만성 기침, 특히 COPD 관련 또는 천식 관련 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 신경조절장치의 사용을 제공한다.

[0015] 제6 양태에 있어서, 본 발명은 환자의 COPD, 천식 또는 만성 기침, 특히 COPD 관련 또는 천식 관련 기관지수축을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항염증제, 특히 흡입 항염증제, 흡입 스테로이드를 제공하며, 이때 상기 방법은, 상기 환자에서 상기 신경의 신경활동을 조절하도록 상기 환자의 미주신경의 일부 또는 전부에 신호를 인가하는 단계; 및 상기 환자에 상기 항염증제를 투여하는 단계;를 포함한다.

[0016] 본 발명의 모든 양태들의 바람직한 실시 예에서, 상기 환자는 인간이다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 기관지 트리의 미주 신경분포를 나타낸 개략도. 화살표는 우측 미주신경의 폐동맥 가지를 나타낸다.

도 2는 본 발명에 따른 장치 및 방법이 어떻게 효력을 발휘할 수 있는지를 보여주는 개략적인 도면들.

도 3은 미주신경에 인가되는 신호(교류 25kHz, 5V)를 차단함으로써 상기 미주신경에서 신경 전도의 차단을 나타낸 도면. 상기 차단은 완전히 가역적이다.

도 4는 미주신경에 인가되는 차단신호(교류, AC, 25kHz, 5V)가 완벽하게 방지된 경우(A)와 기도평활근(기관지수축)의 신경 활성화-유도 수축이 거의 완벽하게 역전된 경우(B)를 나타낸 도면.

도 5는 체내에서의 미주신경성 기관지수축(폐 팽창압력에서의 증가로서 측정됨)을 나타낸 도면.

도 6은 미주신경에 인가되는 신호(교류 25kHz, 5V)를 차단함으로써 체내에서 미주신경성 기관지수축의 차단을 나타낸 도면.

도 7은 미주신경의 폐동맥 가지에 인가되는 신호(교류 25kHz, 5V)를 차단함으로써 미주신경의 폐동맥 가지에서 폐 신경 섬유들의 차단을 나타낸 도면. 상기 차단은 완벽하게 가역적이다.

도 8은 직류(DC) 차단신호의 적용에 의해서 기니 피그 미주 체외에서 복합 활동전위 진폭의 억제를 나타낸 도면. 차단신호의 적용 전(좌측)과 적용 도중(중앙) 그리고 차단신호가 꺼진 후(우측)의 A-파형 (상부 패널) 및 C 파형 (하부 패널) 복합 활동전위(μA)가 기록되었다.

도 9는 킬로헤르츠 주파수 차단신호의 적용에 의해서 인간 가슴의 미주 가지 체외에서 복합 활동전위 진폭의 억제를 나타낸 도면.

도 10은 마취된 기니 피그에서 미주 신경성 기저 평형기도 평활근 톤을 평가하기 위한 방법을 개략적으로 나타낸 도면(Mazzone and Canning, Curr. Protoc. Pharmacol. 2002. May1; Chapter 5: Unit 5.26.에 개시된 바와 같음).

도 11은 차단신호를 좌측 및 우측 미주신경에 적용하거나 또는 기도 평활근에 직접적으로 아트로핀을 적용함으로써 기도 평활근 톤 체내의 억제를 나타낸 도면. 상부 흔적은 기도 평활근 톤의 기록이다. 중앙 흔적은 차단 압력의 기록이고 하부 흔적은 심박수의 기록이다.

도 12는 마취된 기니 피그들($n=4-5$)에서 기저 기도 톤, 심박수 및 혈압에 대한 좌측 및 우측 미주신경에 인가된 신경변조성 신호(KFAC, 교류, 20kHz, 5-7mA, $n=5$)의 영향을 나타낸 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 본원에서 사용된 용어는 하기에서 달리 정의되지 않는 한, 해당 기술분야의 숙련된 당업자가 이해하는 해당 기술분야의 통상적인 정의를 갖는다. 모순이나 의문이 있는 경우, 여기에서 제공된 정의가 우선해야 한다.
- [0019] 여기에서 사용된 바와 같이, 신호의 인가는 신호의 의도된 효과를 수행하기 위한 적절한 형태의 에너지 전달과 동일할 수 있다. 즉, 신호를 신경 또는 신경들에 적용하는 것은 의도된 효과를 수행하기 위해 신경(들)로 (또는 신경으로부터) 에너지를 전달하는 것과 같을 수 있다. 예를 들어, 전달된 에너지는 전기적, 기계적 (초음파와 같은 음향을 포함함), 전자기(예를 들면, 광학적), 자기 또는 열 에너지일 수 있다. 여기에서 사용되는 신호의 적용은 약학상의 개입을 포함하지 않는다는 것을 주목해야 한다.
- [0020] 여기에서 사용된 바와 같이, "비파괴 신호"는 적용될 때 기반 신경 신호 전도 능력을 비가역적으로 손상시키지 않는 위에서 정의된 신호이다. 즉, 비파괴 신호의 적용은, 신호의 적용이 중단 될 때 심지어는 비파괴 신호의 적용의 결과로서 그 전도가 실제로 저해되거나 차단될 때 활동전위들을 안내할 수 있도록 신경 또는 신경들(또는 그것의 섬유들)의 능력을 유지시킨다. 신경의 적어도 일부의 절제 및 소혈(cauterisation)는 파괴적인 신호의 예이다.
- [0021] 여기에서 사용된 바와 같이, 신경의 "신경활동"은 신경의 신호 활동도, 예를 들어 신경에서의 활동전위의 진폭, 주파수 및/또는 패턴을 의미하는 것으로 간주된다.
- [0022] 신경활동의 조절은, 여기에서 사용된 바와 같이, 신경의 신호 활동도가 기초 신경활동, 즉, 임의의 개입 전에 환자에서의 신경의 신호 활동도로부터 변경됨을 의미하는 것으로 간주된다. 그러한 조절은 기준 활동에 비해 증가하거나, 억제하거나(예를 들어, 차단), 그렇지 않으면 신경활동을 변화시킬 수 있다.
- [0023] 신경활동의 조절이 신경활동의 증가인 경우, 이것은 전체 신경의 전체 신호 활성도의 증가일 수 있으며, 또는 신경의 신경 섬유들의 서브 세트의 전체 신호 활성도가 신경의 그 부분에서의 기본 신경활동에 비해 증가될 수 있다.
- [0024] 신경활동의 조절이 신경활동의 억제인 경우, 그러한 억제는 부분적 억제일 수 있다. 부분적 억제는 전체 신경의 전체 신호 활성도가 부분적으로 감소되거나 신경의 신경섬유 서브 세트의 전체 신호 활성도가 완전히 감소되는 것일 수 있거나(즉, 섬유의 서브 세트에는 신경활동이 없다), 또는 신경의 신경섬유 서브 세트의 전체 신호는 부분적으로 신경의 섬유 부분 집합에서의 신경활동과 비교하여 개입 전에 감소된다. 신경활동의 조절이 신경활동의 억제인 경우, 이것은 또한 신경에서의 신경활동의 완전한 억제를 포함한다.
- [0025] 신경활동의 억제는 신경활동의 차단일 수 있다. 이러한 차단은 부분 차단, 즉, 신경의 신경섬유의 서브세트에서

신경활동의 차단일 수 있다. 이와는 달리, 그러한 차단은 완전한 차단, 즉, 전체 신경을 가로지르는 신경 활성을 차단하는 것일 있다. 신경활동에 대한 차단은 차단지점을 지나 계속해서 신경활동을 차단하는 것으로 이해된다. 즉, 차단이 적용될 때, 활동전위는 신경 또는 신경 섬유의 서브 세트를 따라 차단지점까지 이동할 수 있지만 차단을 넘어서는 것은 아니다.

[0026] 신경활동의 조절은 또한 활동전위 패턴의 변화일 수 있다. 활동전위의 패턴은 전체적인 주파수 또는 진폭을 반드시 변화시키지 않으면서 조정될 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, 신경활동의 조절은 활동전위의 패턴이 질환 상태보다는 건강한 상태에 더 가깝도록 변경될 수 있다.

[0027] 신경활동의 조절은 다양한 다른 방법들, 예를 들어, 신경활동의 특정부분을 증가시키거나 억제하는 것, 및/또는 활동의 새로운 요소를 자극하는 것, 예를 들어 특정 패턴 등에 따라서 특히 시간 간격, 특히 주파수 대역을 변화시키는 것에 의해서 이루어질 수 있다. 이러한 신경활동의 변화는 예를 들어 기초활동에 대한 증가 및/또는 감소를 나타낼 수 있다.

[0028] 신경활동의 조절은 일시적일 수 있다. 여기에서 사용된 바와 같이, "일시적"은 조절되는 신경활동(그것이 신경활동의 증가, 억제, 차단 또는 다른 조절 또는 패턴 대 기초활동에서의 변화인지 여부)이 영구적이지 않다는 것을 의미하는 것으로 간주된다. 즉, 신호의 정지 이후의 신경활동은 신호가 적용되기 이전, 즉 변조 이전에 신경활동과 실질적으로 동일하다.

[0029] 신경활동의 조절은 견고할 수 있다. 여기에서 사용된 바와 같이, "견고한"은 조절되는 신경활동(그것이 신경활동의 증가, 억제, 차단 또는 다른 조절 또는 패턴 대 기초활동에서의 변화인지 여부)이 장기간에 걸쳐 영향을 미친다는 것을 의미한다. 즉, 신호를 중단하면, 신경의 신경활동은 신호가 적용될 때와 실질적으로 동일하게 유지된다. 즉, 변조 중 및 이후의 신경 활동은 실질적으로 동일하다.

[0030] 신경활동의 조절은 잘못된 것을 바로잡는 것이 될 수 있다. 여기에서 사용된 바와 같이, "잘못된 것을 바로잡는"은 조절되는 신경활동(그것이 신경활동의 증가, 억제, 차단 또는 다른 조절 또는 패턴 대 기초활동에서의 변화인지 여부)이 건강한 사람의 신경활동의 패턴으로 신경 활동을 변화시킨다는 것을 의미하는 것으로 받아들여진다. 즉, 신호의 중단시, 신경에서 신경활동은 변조 전보다 건강한 대상에서 관찰된 신경에서의 활동전위의 패턴과 유사하며, 바람직하게는 건강한 대상에서 관찰된 신경에서의 활동전위 패턴과 실질적으로 완전히 유사하다.

[0031] 신호에 의해 야기된 그러한 그러한 잘못된 것을 바로잡는 변조는 여기에서 정의된 바와 같은 임의의 변조일 수 있다. 예를 들어, 신호의 적용은 신경활동의 차단을 초래할 수 있으며, 신호의 중단시, 신경의 활동전위 패턴은 건강한 대상에서 관찰되는 활동전위의 패턴과 유사하다. 추가 예로서, 신호의 적용은 신경 활동이 건강한 피험자에서 관찰되는 활동전위의 패턴과 유사하고, 신호의 중단시 신경에서의 활동전위의 패턴이 건강한 사람에게서 관찰되는 활동전위의 패턴과 유사하도록 조절할 수 있다.

[0032] 여기에서 사용된 바와 같이, 기관지 수축과 기관지 경련은 기도 평활근(ASM)의 이상 수축을 의미하도록 대체하여 사용된다. 해당기술분야의 숙련된 당업자는 건강한 사람에게는 ASM 수축의 진행중인 배경수준이 있다는 것을 알 것이다. ASM의 수축성 수축은 이 배경 수준을 초과하는 수축 수준이다. 기관지 수축은 급성 또는 만성, 일시적 또는 영구적일 수 있다. 기도 평활근(ASM)의 이상 수축은 예를 들어 호흡 곤란이나 천명음 같은 특징이 있다. 기도 평활근(ASM)의 이상 수축의 원인으로는 폐 염증, 폐 감염, 스트레스, 감각 자극 및 알레르기 항원이 있다. 기관지 수축은 만성 폐색성 폐질환(COPD)과 천식 모두의 증상 중 하나이다.

[0033] 여기에서 사용된 바와 같이, 건강한 사람의 미주신경에서의 신경활동은 기관지수축이 진행되고 있지 않은 환자에 의해서 나타나는 신경활동이다.

[0034] 여기에서 사용된 바와 같이, "측정가능한 생리적 매개변수의 개선"은 주어진 생리적 매개변수에 대해 환자의 매개변수의 값이 정상적인 값 또는 그 값에 대한 정상적인 범위, 즉, 건강한 사람의 기대 값을 향하는 범위로 변화한다는 것을 의미하는 것으로 간주된다

[0035] 예를 들어, 천식 또는 COPD로 고통받는 환자의 경우, 측정가능한 매개변수의 개선은 부교감계 작용의 감소, 기도 평활근 톤의 감소, 혈중 산소 포화도 증가, 혈중 이산화탄소 농도 감소, 호흡률의 감소, 전체 폐 용량의 증가, 강제 호기량의 증가 등이다.

[0036] 생리적 매개변수는 환자의 신경에서 활동전위의 패턴 또는 활동전위 패턴을 포함할 수 있다. 그러한 매개 변수의 개선은 개입전보다 건강한 사람이 보여주는 것과 유사한 신경의 활동전위의 패턴 또는 패턴에 의해 특징지워

진다.

- [0037] 여기에서 사용된 바와 같이, 생리적 매개변수는 개입이 없을 때 피험자 또는 환자가 나타내는 매개 변수의 평균 값으로부터 변조의 결과로 매개 변수가 변경되지 않으면 신경활동의 변조에 영향을 받지 않는다. 즉, 해당 매개 변수에 대한 기준 값에서 벗어나지 않는다.
- [0038] 해당기술분야의 숙련된 당업자는 개인의 어느 신경활동 또는 생리적 매개변수에 대한 기준은 고정된 값 또는 특정 값일 필요는 없으나 오히려 정상 범위 내에서 변동될 수 있거나 관련 오류 및 신뢰구간이 있는 평균값일 수 있음을 인식할 것이다. 기준 값을 결정하기 위한 적합한 방법은 해당 기술분야의 숙련된 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0039] 여기에서 사용된 바와 같이, 측정가능한 생리적 매개변수는 검출시에 환자에 의해 나타나는 매개변수의 값이 결정될 때 환자에서 검출된다. 검출기는 그러한 결정을 내릴 수 있는 요소이다.
- [0040] 생리적 매개변수에 대한 "소정의 임계값"은 개입이 적용되기 전에 그 값 또는 그 이상의 값이 피험자 또는 환자에 의해 제시되어야 하는 매개변수의 값이다. 어느 주어진 매개변수에 대하여, 임계값은 임박한 또는 진행중인 기관지 경련을 나타내는 값일 수 있다. 그러한 소정의 임계값의 예들은 임계치 부교감계 작용보다 크거나 또는 건강한 사람에서의 부교감계 작용보다 큰 부교감계 작용(신경, 혈류역학(예를 들어, 심박수, 혈압, 심박수 변이) 또는 순환 혈장/소변 생물지표); 임계치 ASM 톤보다 큰 ASM 톤, 또는 건강한 사람에서의 ASM 톤보다 큰 ASM 톤; 건강한 사람의 특성보다 낮은 혈중 산소 포화도; 건강한 사람의 특성보다 큰 혈중 이산화탄소 농도; 건강한 사람의 특성보다 낮은 전체 폐 용량; 건강한 사람의 특성보다 낮은 강제 호기량을 포함한다. 주어진 매개 변수에 대한 적절한 값들은 해당 기술분야의 숙련된 당업자에 의해 간단히 결정된다.
- [0041] 주어진 생리적 매개변수에 대한 임계값은 환자에 의해서 나타나는 값이 임계 값을 초과하는 경우 초과된다. 즉, 표시된 값이 소정의 임계값에 대해 정상이거나 또는 정상값보다 더 크다.
- [0042] 여기에서 사용된 바와 같이 COPD의 치료 및 천식의 치료는 상기 조건과 관련된 기관지 수축의 치료에 의해 적어도 특징지워진다. 치료는 예방적 또는 치료적일 수 있다. 예방적 치료는 치료전보다 기관지 수축의 빈도가 적거나 덜 심한 것을 특징으로 한다. 치료 치료는 진행중인 기관지 경련의 개선을 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 환자가 기관지 수축을 경험하고 적어도 기관지 수축의 적어도 부분적인 완화, 바람직하게는 기관지 수축의 완전한 완화(즉, 건강한 수준으로의 복귀)를 초래할 때 치료학적 치료가 적용된다.
- [0043] 여기에서 사용된 바와 같이 "신경 조절장치"는 신경의 신경 활동을 조절하도록 구성된 장치이다. 신경 조절장치는 신호를 신경에 효과적으로 적용할 수 있는 적어도 하나의 변환기를 포함한다. 신경 조절장치가 환자에게 적어도 부분적으로 이식되는 실시 예에서, 환자에게 이식되는 장치의 요소는 이러한 이식에 적합하도록 구성된다. 이러한 적절한 구조는 해당 분야의 숙련된 당업자에게 잘 알려져 있다. 실제로, 류마티스 관절염의 치료를 위해 임상학적 개발에 있어서 SetPoint Medical의 미주신경 자극기(Arthritis & Rheumatism, Volume 64, No. 10 (Supplement), page S195 (Abstract No. 451), October 2012. "Pilot Study of Stimulation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway with an Implantable Vagus Nerve Stimulation Device in Patients with Rheumatoid Arthritis", Frieda A. Koopman et al) 및 과민성 방광의 치료에서 천주 신경 조절에 사용되는 완전히 이식가능한 장치(the INTE STIM™ device (Medtronic, Inc)와 같은 다양한 완전히 이식가능한 신경 조절장치들이 현재 유용하다.
- [0044] "이식된(implanted)"은 환자의 몸에 적어도 부분적으로 위치한다는 의미로 사용된다. 부분이식은 장치의 일부분만 이식됨을 의미한다. 즉, 장치의 일부만이 환자의 신체 외부에 있는 다른 장치요소와 함께 환자의 신체내에 위치한다. 완전히 이식된 장치 전체가 환자의 몸 안에 위치한다는 것을 의미한다.
- [0045] 여기에서 사용된 바와 같이, "전하 평형화(charge-balanced)"란 적용되는 DC 전류가 전반적인(즉, 순수한) 중립성을 달성하기 위해 반대 전하의 도입에 의해 균형을 이룬 결과로서 양전하 또는 음전하가 어떤 시스템(예를 들어, 신경)으로 유입된 것을 의미하도록 취해진다.
- [0046] 여기에서 볼 수 있듯이, COPD 관련 및 천식관련 기관지수축과 같은 기관지수축은 미주신경의 신경활동, 즉, 열 번째 뇌신경(CN X) 및 그의 가지로부터 궁극적으로 유도된 신경 또는 신경 섬유들의 조절에 의해 완화 및/또는 방지될 수 있다. 놀랍게도, 미주신경의 폐동맥 가지의 신경활동을 조절하여 상기 기관지수축을 치료하는 것이 특히 바람직하다. 그렇게함으로써 미주신경에 의해 통제되는 다른 신체 시스템에 원하지 않는 부작용이 발생할 가능성을 제한한다. 놀랍게도, 이들이 기도 평활근(ASM)에 직접적으로 작용하는 신경섬유이기 때문에 미주 신경의 폐동맥 가지의 작동기 섬유들을 조절하는 것이 유익한 것으로 확인되었다. 이러한 신경 섬유들을 표적화함으

로써, 신경조절과 관련된 부작용 및 교차 반응을 더욱 제한하도록 의도된 것이다.

- [0047] 미주신경에서 부교감 신경활동을 조절하는 신경 조절장치는 COPD와 천식에 대해 효과적인 치료법을 제공할 것이다.
- [0048] 이러한 장치는 기관지수축, COPD 및 만성기침의 치료를 위한 약리학적 접근법과 함께 바람직하게 사용될 수 있다. 특히, 이러한 장치는 흡입법에 의해 치료제의 보다 나은 운반을 가능하게 할 것이다. 일 실시 예에서, 흡입법에 의해 운반되는 치료제는 흡입가능한 항염증제, 선택적으로 스테로이드, 예컨대 베클로메타손 프로피온산염, 부테소나이드, 시클리소니드, 플루니솔리드, 플루티카손프로피온산 염, 모메타손, 트리암시놀론 아세토니드가 될 수 있다. 이와는 달리, 이러한 장치는 스테로이드성 또는 비-스테로이드성 항염증제, 항염증 효과를 갖는 치료항체 및 /또는 항염증 효과를 갖는 사이토카인의 투여와 함께 사용될 수 있다. 각각의 경우에, 그러한 투여는 통상적인 수단에 의한 것일 수 있다.
- [0049] 그러므로, 본 발명의 제1 양태에 따르면, 환자의 미주신경의 신경활동을 억제하기 위한 장치로서, 상기 환자의 미주신경에 신호를 인가하도록 각각 구성된 하나 이상의 변환기, 임의적으로는 적어도 2개의 그러한 변환기; 및 상기 하나 이상의 변환기에 연결되고, 상기 환자의 생리적 반응을 생성하기 위해 상기 미주신경의 신경활동을 조절하도록 상기 하나 이상의 변환기에 의해 인가되는 신호를 제어하는 컨트롤러를 포함하는 장치가 제공된다.
- [0050] 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 하나 이상의 변환기에 의해서 인가되는 신호는 비파괴 신호이다.
- [0051] 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 하나 이상의 변환기의 각각에 의해서 인가되는 신호는 전기적 신호, 광학적 신호, 초음파 신호, 기계적 신호 및 열적 신호이다. 상기 장치가 적어도 2개의 변환기를 갖는 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 변환기의 각각에 의해서 인가되도록 구성되는 신호는 전기적 신호, 광학적 신호, 초음파 신호, 기계적 신호 및 열적 신호로부터 독립적으로 선택된다. 즉, 각각의 변환기는 다른 신호를 인가하도록 구성될 수 있다. 이와는 달리, 몇몇 실시 예들에 있어서 각각의 변환기는 같은 신호를 인가하도록 구성된다.
- [0052] 몇몇 실시 예들에 있어서 하나 이상의 변환기의 각각은 하나 이상의 전극, 하나 이상의 광자 소스, 하나 이상의 초음파 변환기, 하나 이상의 열원, 또는 신호를 유효하게 만들도록 배열된 하나 이상의 다른 타입의 변환기를 포함할 수 있다.
- [0053] 몇몇 실시 예들에 있어서 하나 이상의 변환기에 의해서 인가되는 신호 또는 신호들은 전기적 신호, 예를 들어 전압 또는 전류이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서 인가된 신호는 전하 평형 직류 파형과 같은 직류(DC) 파형, 또는 교류(AC) 파형, 또는 DC 파형 와 AC 파형 모두 일 수 있다. 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 신호는 킬로헤르츠 주파수의 교류(AC) 파형을 포함한다.
- [0054] 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 신호는 DC 램프를 적용한 후 안정기 및 전하-평형을 이루고 이어서 제1 AC 파형을 이루는 것을 포함하며, 제1 AC 파형의 진폭은 제1 AC 파형이 인가되는 기간 동안에 증가하고, 이어서 제1 AC 파형보다 낮은 진폭 및/또는 낮은 주파수를 갖는 제2 AC 파형을 생성한다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, DC 램프, 제1 AC 파형 및 제2 AC 파형은 실질적으로 순차적으로 적용된다.
- [0055] 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 하나 이상의 AC 파형을 포함하고, 상기 하나 이상의 AC 파형은 각각 5~25kHz, 임의적으로 10~25kHz, 임의적으로 15~25kHz, 임의적으로 20~25kHz의 AC 파형으로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 5kHz의 AC 파형 신호를 포함한다. 몇몇 대안적인 바람직한 실시 예에 있어서, 상기 신호는 25kHz의 AC 파형 신호를 포함한다.
- [0056] 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 신호는 1~20V의 전압을 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 1~15V, 3~15V, 5~15V, 임의적으로 10~15V의 전압을 갖는다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 전압은 3V, 5V, 10V 및 15V로부터 선택된다.
- [0057] 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 5kHz 3V의 AC 파형, 5kHz 15V의 AC 파형, 또는 25kHz 5V의 AC 파형, 또는 25kHz 10V의 AC 파형을 포함한다.
- [0058] 신경들에 인가된 높은 주파수의 AC 신호들이 신경을 손상시킬 수 있는 원치 않는 DC 효과를 초래하여 활동전위들을 운반하는 능력을 붕괴시킬 수 있다고 생각되었기 때문에 바람직하지 않다고 생각되었다. 놀랍게도, 나타난 고주파 전기적 신호들은 신경을 손상시키지 않고 신경의 신경 활동을 효과적으로 조절할 수 있음이 밝혀졌다 (신호의 정지에 따른 신경활동의 회복으로 나타냄(예들 참조)).
- [0059] 그러한 실시 예들에 있어서 하나 이상의 변환기에 의해서 인가된 신호는 전기적 신호이고, 하나 이상의 변환기

의 적어도 하나는 전기적 신호를 인가하도록 구성된 전극이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 모든 변환기들은 전기적 신호, 임의적으로는 같은 전기적 신호를 인가하도록 구성된 전극들이다.

[0060] 몇몇 실시 예들에 있어서 하나 이상의 변환기에 의해서 인가된 신호는 열적신호이고, 상기 신호는 신경의 온도를 감소시킨다(즉, 신경을 냉각시킨다). 몇몇 대안적인 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 신경의 온도를 증가시킨다(즉, 신경을 가열한다). 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 신호는 신경을 가열하고 냉각시킨다.

[0061] 그러한 실시 예들에 있어서 하나 이상의 변환기에 의해서 인가된 신호는 열적신호이고, 하나 이상의 변환기의 적어도 하나는 열적 신호를 인가하도록 구성된 변환기이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 모든 변환기들은 열적 신호, 임의적으로는 같은 열적 신호를 인가하도록 구성된다.

[0062] 몇몇 실시 예들에 있어서, 하나 이상의 변환기의 하나 이상은 열선 신호를 인가하도록 구성된 펄스에 소자를 포함하고, 임의적으로 모든 하나 이상의 변환기는 펄스에 소자를 포함한다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 하나 이상의 변환기의 하나 이상은 열적 신호를 인가하도록 구성된 레이저 다이오드를 포함하며, 임의적으로 모든 하나 이상의 변환기는 열적 신호를 인가하도록 구성된 레이저 다이오드를 포함한다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 하나 이상의 변환기의 하나 이상은 열적 신호를 인가하도록 구성된 전기 저항성 소자를 포함하고, 선택적으로 열적 신호를 인가하도록 구성된 저항성 저항 소자를 포함한다.

[0063] 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 하나 이상의 변환기에 의해서 인가되는 상기 신호는 기계적 신호이고, 임의적으로는 초음파 신호이다. 몇몇 대안적인 실시 예들에 있어서, 상기 하나 이상의 변환기에 의해서 인가되는 기계적 신호는 압력 신호이다.

[0064] 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 하나 이상의 변환기에 의해서 인가되는 상기 신호는 전자기 신호이고, 임의적으로는 광학적 신호이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 하나 이상의 변환기는 상기 광학적 신호를 인가하도록 구성된 레이저 및/또는 발광다이오드이다.

[0065] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 환자에서 생성되는 생리적 반응은, 부교감계 작용에서의 감소, 기도 평활근 톤에서의 감소, 혈중 산소 포화도에서의 증가, 혈중 이산화탄소 농도에서의 감소, 호흡률에서의 감소, 전체 폐 용량에서의 증가, 강제 호기량에서의 증가, 최대 날숨유량에서의 증가, 감소된 호흡곤란, 감소된 기침 및 개입전 보다 건강한 사람이 보여주는 것과 유사한 미주신경의 활동전위의 패턴중 하나 이상이다.

[0066] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 장치는 상기 환자에서 하나 이상의 생리적 매개변수를 검출하기 위한 검출기를 더 포함한다. 그러한 검출기 요소는 하나 이상의 생리적 매개변수를 검출하도록 구성될 수 있다. 즉, 이러한 실시 예에서, 각각의 검출기는 하나 이상의 생리적 매개변수, 예를 들어 모든 검출된 생리적 매개변수를 검출할 수 있다.

[0067] 이와는 달리, 그러한 실시 예들에 있어서, 하나 이상의 검출기 요소들은 검출된 하나 이상의 생리적 매개변수들의 별도 매개변수를 검출하도록 구성된다.

[0068] 그러한 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 컨트롤러는 하나 이상의 생리적 매개변수들을 검출하도록 구성된 상기 검출기 요소에 연결되고, 상기 생리적 매개변수가 소정의 임계값을 충족하거나 또는 이것을 초과하는 경우 상기 변환기가 상기 신호를 인가하게 한다.

[0069] 몇몇 실시 예들에 있어서, 하나 이상의 검출된 생리적 매개변수들은 부교감계 작용, ASM 톤, 혈중 산소 포화도, 혈중 이산화탄소 농도, 호흡률, 전체 폐 용량, 및 강제 호기량으로부터 선택된다.

[0070] 몇몇 실시 예들에 있어서, 하나 이상의 검출된 생리적 매개변수들은 환자의 신경의 활동전위 또는 활동전위 패턴을 포함하며, 이때 활동전위 또는 활동전위 패턴은 기관지수축과 연관된다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신경은 미주신경이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신경은 상기 미주신경의 폐동맥 가지이다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 활동전위 또는 활동전위 패턴은 미주신경의 원심성 섬유들, 바람직하게는 미주신경의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들에서 검출된다. 이와는 달리, 몇몇 실시 예들에 있어서, 활동전위 또는 활동전위 패턴은 미주신경의 구심성 섬유들, 바람직하게는 미주신경의 폐동맥 가지의 구심성 섬유들에서 검출된다.

[0071] 나타난 생리적 매개변수들중 임의의 2개 이상이 병렬로 또는 연속적으로 검출될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 몇몇 실시 예들에 있어서, 컨트롤러는 미주신경의 폐동맥 가지에서 활동전위 패턴 및 환자의 고농도 산소 포화도를 검출하도록 구성된 검출기 또는 검출기에 연결된다.

[0072] 본 발명자들은 미주신경의 신경활동의 조절에 의해, 즉 10번째 뇌신경(CN X) 및 그 가지로부터 궁극적으로 파생

된 신경에서 신경활동을 조절함으로써 기관지수축이 완화 및/또는 방지될 수 있음을 확인하였다. 놀랍게도, COPD 또는 천식과 관련된 기관지수축을 치료하기 위해 미주신경의 폐동맥 가지의 신경활동을 조절하는 것이 특히 유리하다. 그렇게 하면, 미주신경에 의해 통제되는 다른 신체 시스템에서 원하지 않는 부작용의 가능성을 제한할 수 있다. 이들이 미주신경에 직접 작용하는 신경 섬유이기 때문에, 미주신경의 폐동맥 가지의 작동기 섬유들을 조절하는 것이 더 유리할 것이다. 이러한 신경섬유들을 표적화함으로써, 이는 신경조절과 관련된 부작용 및 교차 반응을 더욱 제한하기 위한 것이다.

- [0073] 그러므로, 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 미주신경의 폐동맥 가지에 인가된다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 상기 미주신경의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들에 인가된다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 상기 환자의 좌측에 있는 특정 신경, 상기 환자의 우측에 있는 특정 신경, 또는 이들 모두에 인가된다. 임의의 신호들은 환자의 같은 쪽에서 한 지점 이상에 인가될 수 있다.
- [0074] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 적용한 결과로서의 신경 활동의 조절은 상기 신호가 적용되는 신경 또는 신경에서의 신경활동의 증가이다. 즉, 이러한 실시 예에서, 상기 신호의 적용은 신경의 부분에서의 기본 신경활동과 비교하여 신경 또는 신경의 적어도 일부에서 증가된 신경활동을 초래한다. 이러한 활동의 증가는 전체 신경 또는 신경들에 걸쳐서 똑같이 일어날 수 있으며, 이 경우 신경활동은 신경 또는 신경 전체에 걸쳐 증가 될 것이다. 그러므로, 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 적용한 결과는 신경 또는 신경에서의 신경활동의 증가이다. 상기 신호를 적용한 결과는 전체 신경 또는 신경을 통한 신경활동의 증가이다.
- [0075] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 적용한 결과로서 신경활동의 조절은 신경 또는 신경들에서 활동전위의 패턴에 대한 변경이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 신경활동은 신경 또는 신경들에서 활동전위의 결과적인 패턴이 건강한 대상에서 관찰되는 신경 또는 신경들에서의 활동전위 패턴과 닮도록 조절된다.
- [0076] 놀랍게도, 억제신호를 인가하는 것이 폐포 팽창압력을 회복시킴에 따라 환자의 미주신경에서의 신경활동을 억제하는 것이 기관지 수축을 치료할 때 특히 효과적이라는 것이 여기에서 추가로 확인되었다(도 6 참조).
- [0077] 그러므로, 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 적용한 결과로서 신경활동의 조절은 상기 신호가 적용되는 신경 또는 신경 부분에서의 신경활동의 억제이다. 즉, 이러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호의 적용은 상기 신호가 인가되기 이전의 신경 부분에서의 신경 활동에 비해 감소된 신경 활동을 초래한다.
- [0078] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 적용한 결과로서 신경활동의 억제는 상기 신호가 적용되는 신경 또는 신경 부분에서의 신경활동의 차단이다. 즉, 그러한 실시 예들에서, 상기 신호의 적용은 상기 차단 지점을 넘어서 이동하는 것을 차단한다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 조절은 부분적인 차단, 즉, 신경 활동은 예를 들어 신경신호의 서브세트와 같이 상기 신호가 적용되는 신경의 부분에서 차단된다. 몇몇 대안적인 실시 예들에 있어서, 상기 조절은 완전한 차단, 즉, 상기 신호가 인가되는 신경 전체에서 신경활동이 차단된다.
- [0079] 본 발명자들은 특정 신호(예를 들어, 일부 고주파수 AC 신호)가 어떤 경우에는 소위 발병효과의 신경의 초기 자극을 초래할 수 있음을 확인했다. 이 발병 효과는 상기 신호가 신경활동을 억제하기 위한 경우에 바람직하지 않을 수 있다.
- [0080] 그러므로, 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신경에 인가된 상기 신호는 신경활동을 억제(예를 들어, 차단)하고 발병효과를 제한 또는 방지하는 신호이다.
- [0081] 개시효과를 제한 또는 방지하는 그러한 신호의 일례는 DC 램프를 적용한 후 안정기 및 전하-평형을 이루고 이어서 제1 AC 파형을 이루는 것을 포함하는 신호이며, 이때 제1 AC 파형의 진폭은, 앞서 설명한 바와 같이, 제1 AC 파형이 인가된 다음, 제1 AC 파형보다 낮은 진폭 및/또는 낮은 주파수를 갖는 제2 AC 파형이 적용된다.
- [0082] 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 신경에 적용되는 상기 신호는 신경에서의 신경활동은 억제되고, 바람직하게는 차단되도록 킬로헤르츠 주파수의 AC 파형을 포함하는 전기적 신호이다. 몇몇 바람직한 그러한 실시 예들에 있어서, 신경은 미주 신경의 폐동맥 가지이고, 바람직하게는 미주신경의 폐동맥 가지의 원심성 섬유이다. 예를 들어, 상기 신호는 5kHz 3V의 AC 파형, 5kHz 15V의 AC 파형, 또는 25kHz 5V의 AC 파형, 또는 25kHz 10V의 AC 파형을 포함한다.
- [0083] 신경활동의 조절은 다양한 다른 방식으로, 예를 들어 특정 패턴등에 따라 활동도의 특정부분을 증가 또는 억제하고 활동도의 새로운 요소, 예를 들어 특히 시간 간격, 특히 주파수 대역을 자극하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 신경 활동의 변화는 예를 들어 기초 활동도에 대한 증가 및/또는 감소를 나타낼 수 있다.
- [0084] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 컨트롤러는 상기 신호가 간헐적으로 인가되도록 한다. 몇몇 그러한 실시 예들에

있어서, 상기 컨트롤러는 제1 시간 동안 상기 신호를 인가하고, 제2 시간 동안 정지시킨 다음, 제3 시간 동안 다시 적용하고, 제4 시간 동안 정지시킨다. 이러한 실시 예에서, 제1 시간, 제2 시간, 제3 시간 및 제4 시간은 순차적으로 연속적으로 실행된다. 일련의 제1 시간, 제2 시간, 제3 시간 및 제4 시간은 하나의 적용 사이클에 해당한다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호가 위상들 사이에 신호가 인가되지 않는 위상들에 적용되도록 다중의 적용 사이클들이 연속적으로 진행될 수 있다.

[0085] 그러한 실시 예들에 있어서, 제1 시간, 제2 시간, 제3 시간 및 제4 시간의 주기는 독립적으로 선택된다. 즉, 각각의 시간간격의 주기는 다른 시간간격과 같거나 다를 수 있다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 제1 시간, 제2 시간, 제3 시간 및 제4 시간의 각각의 주기는 5초(5s) 내지 24시간(24h), 30s 내지 12h, 1분 내지 12h, 5분 내지 8h, 5분 내지 6h, 10분 내지 6h, 10분 내지 4h, 30분 내지 4h, 1h 내지 4h 범위의 어느 시간이다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 제1 시간, 제2 시간, 제3 시간 및 제4 시간의 주기는 5s, 10s, 30s, 60s, 2분, 5분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h, 24h이다.

[0086] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 컨트롤러는 상기 신호가 간헐적으로 인가되도록 하며, 상기 신호는 1일당 특정한 양의 시간 동안에 인가된다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 1일당 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h 동안 인가된다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 특정한 양의 시간 동안에 연속적으로 인가된다. 몇몇 대안적인 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 하루동안 불연속적으로 인가될 수도 있으며, 특정시간에 대하여 적용 양의 전체 시간으로 제공된다.

[0087] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 컨트롤러는 상기 신호가 간헐적으로 인가되도록 하며, 상기 신호는 환자가 특정한 생리적 상태일 때 인가된다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 환자가 기관지경련을 일으키는 상태일 때만 인가된다.

[0088] 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 장치는 환자 또는 의사에 의해 환자의 상태(예를 들어, 그들이 기관지경련을 경험하고 있음)가 표시될 수 있는 통신 또는 입력 요소를 더 포함한다. 대안적인 실시 예들에 있어서, 상기 장치는 환자의 상태를 검출하도록 구성된 검출기를 더 포함하며, 상기 신호는 상기 검출기가 상기 환자가 상기 특정 상태에 있음을 검출 할 때만 인가된다.

[0089] 몇몇 대안적인 실시 예들에 있어서, 상기 컨트롤러는 상기 신호가 영구적으로 적용되게 한다. 즉, 일단 시작되면, 상기 신호는 신경 또는 신경들에 지속적으로 적용된다. 상술한 신호가 일련의 펄스인 실시 예에서, 펄스들 간의 짧은 상기 신호가 연속적으로 인가되지 않는다는 것을 의미하지는 않는다는 것을 이해할 것이다.

[0090] 상기 장치의 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호의 적용에 의해 유발되는 신경활동의 조절(그것이 신경활동의 증가, 억제, 차단 또는 다른 조절인지의 여부)은 일시적이다. 즉, 신호의 중단시, 신경 또는 신경에서의 신경활동은 1~60초 이내에, 또는 1~60분 이내에, 또는 1~24시간 이내에, 임의적으로는 1~12시간, 임의적으로는 1~6시간, 임의적으로는 1~4시간, 임의적으로는 1~2시간 내에 실질적으로 기저 신경활동으로 복귀한다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 신경활동은 실질적으로 완전히 기저 신경활동으로 복귀한다. 즉, 상기 신호의 정지 이후의 상기 신경 활동은 상기 신호가 인가되기 전, 즉 변조가 적용되기 전과 실질적으로 동일하다.

[0091] 몇몇 대안적인 실시 예들에 있어서, 상기 신호 또는 신호들의 적용에 의해서 야기되는 신경활동의 조절은 실질적으로 견고하다. 즉, 상기 신호의 정지 시, 신경 또는 신경들에서의 신경활동은 상기 신호가 인가되는 경우, 즉, 신경활동 동안에 실질적으로 같게 유지되고, 다음의 변조는 실질적으로 동일하다.

[0092] 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 신호의 적용에 의해 야기되는 신경활동의 조절은 부분적으로 잘못된 것을 바로잡는 것이고, 바람직하게는 잘못된 것을 바로잡는 것이다. 즉, 전술한 신호의 중단시, 신경 또는 신경에서의 신경활동은 조절 전보다 건강한 대상에서 관찰된 신경에서의 활동전위의 패턴과 더욱 유사하며, 바람직하게는 건강한 피험자에서 관찰되는 신경(들)에서 활동전위들의 패턴과 실질적으로 유사하다. 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호에 의해 야기된 변조는 여기에 정의된 바와 같은 임의의 변조일 수 있다. 예를 들어, 상기 신호의 적용은 신경활동의 차단을 초래할 수 있고, 상기 신호의 중단시 신경 또는 신경의 활동전위의 패턴은 건강한 사람에게서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 유사하다. 추가 예로서, 상기 신호의 적용은, 신경활동이 건강한 피험자에서 관찰되는 활동전위의 패턴과 유사하고 상기 신호의 중지시에 신경 또는 신경에서의 활동전위의 패턴이 건강한 대상에서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 유사하도록 이루어지는 변조이다. 그러한 잘못된 것을 바로잡는 효과는 긍정적인 피드백 루프의 결과라고 주장된다. 즉, 천식이나 만성 폐쇄성 폐질환으로 인한 기관지수축에 대한

기저성 기질은 상기 장치와 청구 방법들에서 사용의 결과로서 치료된다.

- [0093] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 장치는 상기 환자에게 적어도 부분적으로 이식하기에 적합하다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 장치는 상기 환자에게 완전히 이식하기에 적합하다.
- [0094] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 장치는 예를 들어 배터리와 같은 하나 이상의 전력 공급 요소, 및/또는 하나 이상의 통신 요소들을 포함한다.
- [0095] 제2 양태에 있어서, 상기 발명은 환자의 COPD 또는 천식, 특히 COPD 또는 천식과 연관된 기관지수축을 치료하는 방법으로서, 상기 제1 양태에 따른 장치를 이식하는 단계; 상기 장치의 적어도 하나의 변환기를 상기 환자의 미주신경과 신호 접촉하도록 위치시키는 단계; 그리고 상기 장치를 활성화시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0096] 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 변환기는 상기 신호가 상기 신경에 효과적으로 작용할 수 있도록 위치되는 경우에 상기 신경과 신호 접촉한다. 상기 장치는, 상기 신호가 상기 컨트롤러에 의해서 결정되는 것에 따라 인가되도록 상기 장치가 작동 상태에 있는 경우에 활성화된다.
- [0097] 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 제1 변환기는 상기 환자의 제1 (예를 들어, 좌측) 신경을 조절하도록 상기 환자의 제1 (예를 들어, 좌측) 미주신경과 신호 접촉하도록 위치되고, 제2 변환기는 상기 환자의 대측성 (예를 들어, 우측) 신경의 신경활동을 조절하도록 상기 환자의 대측성 (예를 들어, 우측) 미주신경과 신호 접촉하도록 위치된다. 이와는 달리, 제1 및 제 2 변환기는 같은 (동측성) 미주신경에서 다른 위치들과 신호 접촉하도록 위치될 수 있다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 제1 및 제 2 변환기는 제1 양태에 따른 한 장치의 부품이다. 대안적인 그러한 실시 예들에 있어서, 제1 및 제 2 변환기는 제1 양태에 따른 별도 장치들의 부품이다.
- [0098] 몇몇 실시 예들에 있어서 미주신경 또는 신경들은 미주신경의 폐동맥 가지이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 장치는 미주신경의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들과 신호 접촉한다.
- [0099] 본 발명의 (상기 및 하기에서 설명되는 바와 같은) 모든 양태들의 실행은 첨부도면 2A~2C를 참조하여 더 설명될 것이다.
- [0100] 도 2A~2C는 여기에서 설명하는 다양한 방법들 중 임의의 것을 수행하기 위해 환자에게 이식되거나, 또는 그 위에 배치되거나 또는 환자에게 배치되는 하나 이상의 신경조절 장치를 사용하여 어떻게 본 발명이 실시될 수 있는지를 도시한다. 이렇게 하여, 하나 이상의 신경조절 장치는, 적어도 하나의 미주신경, 예를 들어 미주 신경의 폐동맥 가지, 임의적으로는 미주 신경의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들에서의 신경활동을 조절함으로써, 환자의 COPD 또는 천식, 특히 COPD 또는 천식과 연관된 기관지수축을 치료하는데 사용할 수 있다.
- [0101] 도 2B 내지 도 2C의 각각에서, 비록 여기에서 설명되는 바와 같이 좌측 및 우측 기관지의 각각에 대해 별도의 신경 조절 장치(100)가 제공되었지만, 장치는 좌측 및 우측 기관지의 단지 하나에 대해서 제공되거나 사용될 수 있다. 각각의 그러한 신경 조절 장치는 환자의 각각의 신경 또는 신경들의 신경조절을 제공하도록 환자에게 완전히 또는 부분적으로 이식되거나 위치될 수 있다. 좌측 및 우측 신경 조절장치(100)는 각각 독립적으로 동작할 수도 있고, 서로 통신하여 동작할 수도 있다.
- [0102] 도 2A는 이식된 신경조절장치(100)의 구성요소를 개략적으로 나타낸 도면으로서, 상기 장치는 단일 요소로 함께 그룹화되고 환자에 이식되는 여러 요소, 부품들 또는 기능을 포함한다. 제1의 그러한 요소는 환자의 미주 신경(90) 근처에 도시된 변환기(102)이다. 변환기(102)는 컨트롤러 요소(104)에 의해 동작될 수 있다. 상기 장치는 통신 요소(106), 검출기 요소(108), 전원 요소(110) 등의 하나 이상의 추가 요소를 포함할 수 있다.
- [0103] 각각의 신경조절장치(100)는 요구된 신경조절을 독립적으로 수행할 수 있거나, 또는 하나 이상의 제어 신호들에 반응하여 수행할 수 있다. 이러한 제어 신호는 하나 이상의 검출기 요소(108)의 출력에 반응하고 및/또는 통신 요소를 사용하여 수신된 하나 이상의 외부 소오스로부터의 통신에 반응하여 알고리즘에 따라 컨트롤러(104)에 의해 제공될 수 있다. 여기에서 설명되는 바와 같이, 상기 검출기 요소(들)은 다양한 다른 생리적 매개변수들에 반응할 수 있다.
- [0104] 도 2B는 도 2A의 장치가 상이하게 분포될 수 있는 몇가지 방법을 나타낸다. 예를 들어, 도 2B에서, 신경조절장치(100)는 미주신경(90) 근위에 이식된 변환기 (102)를 포함하지만, 컨트롤러(104), 통신요소(106) 및 전원(110)이 환자에게 이식되거나 환자에 의해 운반될 수 있는 별도의 제어 유닛(130)에 구현된다. 제어 유닛 (130)은 예를 들어 신호들 및/또는 변환기에 전력을 전달하기 위한 전기 와이어들 및/또는 광섬유를 포함할 수 있

는 연결부(132)를 통해 신경조절장치 모두에서 변환기를 제어한다.

- [0105] 도 2B의 배열에서, 비록 이러한 하나 이상의 검출기가 제어 유닛(130) 내에 및/또는 신경조절장치(110) 중 하나 또는 모두에 위치될 수 있지만, 하나 이상의 검출기(108)는 제어 유닛과 별도로 배치된다. 검출기들은 환자의 하나 이상의 생리적 매개변수들을 검출하는데 사용될 수 있으며, 컨트롤러 요소 또는 제어 유닛은, 예를 들어 검출된 생리적 매개변수가 소정의 임계값을 충족하거나 이를 초과하는 경우, 검출된 매개 변수(들)에 대해 반응하여 상기 변환기로 하여금 상기 신호를 인가하도록 한다. 그러한 목적으로 검출될 수 있는 생리적 매개변수들은 부교감계 작용, ASM 톤, 혈중 산소 포화도, 혈중 이산화탄소 농도, 호흡률, 전체 폐용량 및 강제 호기량을 포함한다. 유사하게, 검출된 생리적 매개변수는 환자의 신경, 예를 들어 미주신경, 임의적으로는 미주신경의 폐동맥 가지 또는 그것의 원심성 섬유들에서 활동전위 또는 활동패턴 일 수 있으며, 이때 활동전위 또는 활동전위의 패턴은 기관지 경련과 연관되어 있다.
- [0106] 다양한 기능 요소들이 신경조절장치, 제어 유닛(130) 및 다른 곳에 배치되고 그룹화 될 수 있는 다양한 다른 방법들이 물론 가능하다. 예를 들어, 도 2B의 하나 이상의 센서는 도 2A 또는 도 2C의 배열 또는 다른 배열에서 사용될 수 있다.
- [0107] 도 2C는 도 2A 또는 2B의 장치의 일부 기능이 환자에게 이식되지 않은 상태로 제공된 몇몇 방법을 나타낸다. 예를 들어, 도 2c에서, 해당기술분야의 숙련된 당업자에게 익숙한 방식으로 상기 장치의 주입된 요소들로 전력을 제공할 수 있는 외부전원장치(140)가 제공되고, 외부 컨트롤러(150) 및/또는 상기 장치의 제어의 다른 양태들을 제공하고 및/또는 상기 장치로부터 데이터 판독을 제공하고 및/또는 데이터 입력설비(152)를 제공한다. 데이터 입력 설비는 예를 들어, 환자의 호흡상태와 관련된 데이터(예를 들어, 만약 환자들이 기관지 경련을 경험한 경우, 그들의 강제 호기량)를 입력하기 위해서 다양한 방식으로 환자 또는 다른 운영자에 의해 사용될 수 있다.
- [0108] 각각의 신경조절장치는 미주 신경, 미주 신경의 폐동맥 가지 또는 그것의 원심성 섬유들에 신호를 인가하는 단계를 통상적으로 수반하는 작동의 하나 이상의 물리적 모드들을 사용하는 것을 필요로 하는 신경조절을 수행하기에 적합할 수 있으며, 이때 상기 신호는 신경(들)에 대한(또는 그로부터) 에너지 전달을 통상적으로 수반한다. 이미 논의된 바와 같이, 이러한 모드는 전기적 신호, 광학적 신호, 초음파 또는 다른 기계적 신호, 열적 신호, 자기 또는 전자기 신호 또는 필요한 변조를 수행하기 위한 에너지를 사용하여 신경 또는 신경을 변조하는 것을 포함할 수 있다. 그러한 신호들은 비파괴 신호일 수 있다. 그러한 조절은 신경 또는 신경에서의 신경활동의 패턴을 증가, 억제, 차단 또는 그렇지 않으면 변화시키는 것을 포함 할 수 있다. 이를 위해서, 도 2A에 도시된 변환기(90)는 하나 이상의 전극, 하나 이상의 광자 소스, 하나 이상의 초음파 소스, 하나 이상의 열원, 또는 필요한 신경조절을 효과적으로 수행하도록 배열된 하나 이상의 다른 타입 변환기를 포함할 수 있다.
- [0109] 신경 변조장치(들) 또는 장치는 전압 또는 전류, 예를 들어 전하 평형 직류와 같은 직류(DC) 또는 AC 파형 또는 이들 모두를 인가하기 위해 변환기(들)를 사용함으로써 미주 신경, 미주신경의 폐동맥 가지 또는 그것의 원심성 섬유들의 신경활동을 억제하도록 배열될 수 있다. 상기 장치 또는 장치들은 DC 램프를 인가하고 이어서 제1 AC 파형을 인가하며 (이때, 상기 파형의 진폭은 상기 파형이 인가되는 주기 동안에 증가함) 다음에는 제2 AC 파형을 인가하기 위해 상기 변환기(들)를 사용하도록 배열될 수 있다.
- [0110] 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 하나 이상의 AC 파형을 포함하며, 각각의 AC 파형은 5~25kHz, 임의적으로 10~25kHz, 임의적으로 15~25kHz, 임의적으로 20~25kHz로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 5kHz의 AC 파형을 포함한다. 몇몇 대안적인 바람직한 실시 예에 있어서, 상기 신호는 25kHz의 AC 파형을 포함한다.
- [0111] 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 신호는 1~20V를 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 갖는다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 1~15V, 3~15V, 5~15V, 임의적으로 10~15V의 전압을 갖는다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 전압은 3V, 5V, 10V 및 15V로부터 선택된다.
- [0112] 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 5kHz 3V의 AC 파형, 또는 5kHz 15V의 AC 파형, 또는 25kHz 5V의 AC 파형, 또는 25kHz 10V의 AC 파형을 포함한다.
- [0113] 신경조절의 열적 방법들은 신호 전파를 억제하도록 신경의 온도를 통상적으로 조정한다. 예를 들면, Patberg 등 (Blocking of impulse conduction in peripheral nerves by local cooling as a routine in animal experimentation; Journal of Neuroscience Methods 1984;10:267-75, 여기에서는 참조로서 통합됨)은, 신경이 시작반응 없이 신호전도를 차단하는 신호를 어떻게 냉각시키는지, 상기 차단은 가역적이고 신속한 작용이고, 전도를 차단하도록 사용될 수 있는 신경을 가열하는데 수십초가 걸리는 것과, 빠르고 가역적이며 공간적으로 매우

국부화된 가열효과를 제공하기 위해 사용될 수 있는 레이저 다이오드로부터의 적외선 방사 또는 전기 저항성 요소와 같은 열적 열원을 사용하여 작은 이식 가능하거나 국부화된 변환기 또는 장치에서 구현하는 것이 일반적으로 더 쉽다는 것을 논의하였다(예를 들어, Duke et al. *Jong Eng.* 2012 Jun; 9 (3) : 036003. Spatial and temporal variability in response to hybrid electro-optical stimulation., 여기에서는 참조로서 통합됨). 가열이나 냉각 또는 이들 모두가 펄스에 요소를 사용하여 제공될 수 있다.

- [0114] 광유전학은 감광성 특징들을 표현하도록 세포를 유전적으로 수정하는 기술로, 세포기능을 조절하도록 빛에 의해 활성화될 수 있다. 신경 접화를 억제하기 위해 사용될 수 있는 많은 다른 광유전학적 도구들이 개발되어 왔다. 신경활동을 억제하기 위한 광유전학적 도구들의 리스트들이 열거되었다(*Epilepsia.* 2014 Oct 9. doi: 10.1111/epi.12804. WONOEP appraisal: Optogenetic tools to suppress seizures and explore the mechanisms of epileptogenesis, Ritter LM et al., 여기에서는 참조로서 통합됨). 아크릴아민-아조벤젠-4차 암모늄(AAQ)은 많은 형태의 K⁺ 채널들을 차단하는 광변색성 리간드이고, 시스 구성에서 K⁺ 채널 차단에 민감한 신경 접화를 억제한다(*Nat Neurosci.* 2013 Jul;16(7):816-23. doi: 10.1038/nn.3424. Optogenetic pharmacology for control of native neuronal signaling proteins Kramer RH et al., 여기에서는 참조로서 통합됨). 채널로돕신-2(Channelrhodopsin-2)를 적응시키고 이를 렌티바이러스로 포유류 뉴런에 도입함으로써, 억제성 시냅스 전달을 조절하는 것이 가능하다(Boyden ES 2005). 레이저 또는 발광 다이오드와 같은 외부 광원을 사용하는 대신에, 빛은 반딧불이 루시퍼 라제(Land BB 2014)에 기초한 유전자를 도입함으로써 내부적으로 생성될 수 있다. 내부에서 생성된 빛은 충분하거나 억제를 생성한다.
- [0115] 신경조절의 기계적 형태는 이식된 초음파 변환기 대신 외부를 사용하여 편리하게 구현될 수 있는 초음파의 사용을 포함할 수 있다. 기계적 신경조절의 다른 형태로는 압박의 사용이 포함된다(예를 들어, "The effects of compression upon conduction in myelinated axons of the isolated frog sciatic nerve" by Robert Fern and P. J. Harrison *Br. J. Anaesth.* (1975), 47, 1123, 참조, 여기에서는 참조로서 통합됨).
- [0116] 일부 전기적 형태의 신경조절은 하나 이상의 전극을 사용하여 신경에 적용되는 직류(DC) 또는 교류(AC) 파형을 사용할 수 있다. DC 차단은 DC 파형 진폭을 점진적으로 증가시킴으로써 달성될 수 있다(Bhadra and Kilgore, *IEEE Transactions on Neural systems and rehabilitation engineering*, 2004 12(3) pp313-324, 여기에서는 참조로서 통합됨). 일부 AC 기술들은 가역적인 차단을 제공하기 위해 HFAC 또는 KHFAC (고주파수 또는 킬로헤르츠 주파수)를 포함한다(예를 들어, Kilgore and Badra, 2004, *Medical and Biological Engineering and Computing* 참고, 그것의 내용은 여기에서는 참조로서 통합됨). 킬 고어(Kilgore)와 바드라(Bhadra)의 연구에서, 제안된 파형은 3~5kHz에서 정현파 또는 직사각형이었고, 차단을 생성하는 통상적인 신호 진폭은 3~5 Volts 또는 0.5 내지 2.0 mA 피크 대 피크값이었다.
- [0117] HFAC는 전형적으로 100%의 듀티 사이클에서 1 내지 50 kHz의 주파수로 인가될 수 있다(Bhadra, N. et al., *Journal of Computational Neuroscience*, 2007, 22 (3), pp 313-326, 여기에서는 참조로서 통합됨). 5 내지 10 kHz의 주파수를 갖는 파형의 인가에 의한 신경의 활성을 선택적으로 차단하는 방법이 미국 특허 제 7,389,145 호(여기에서는 참조로서 통합됨)에 기재되어있다. 유사하게, 미국 특허 제 8,731,676 호(여기에서는 참조로서 통합됨)는 5~50kHz 주파수 파형을 신경에 적용하여 감각 신경통을 개선하는 방법을 기술하고 있다.
- [0118] 위에 논의된 기술들은 주로 신경활동의 차단과 관련이 있다. 다양한 방법으로 활동도를 증가시키거나 또는 다양한 방식으로 활동도를 조절하는 조절이 요구되는 경우, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자가 아는 바와 같이, 신경에 인접하거나 또는 접촉하는, 또는 신경의 특정부위, 예를 들어 특정 신경 섬유와 접촉하는 전극들이, 활동도를 자극하도록 전기적 신호를 부여하기 위해 사용될 수 있다.
- [0119] 제3 양태에 있어서, 본 발명은, 환자의 COPD 또는 천식, 특히 COPD 또는 천식과 연관된 기관지수축을 치료하는 방법으로서, 상기 환자의 상기 신경의 신경활동을 조절하기 위해 상기 환자의 일부 미주신경 또는 모든 미주신경에 신호를 인가하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0120] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 미주신경의 폐동맥 가지에 인가된다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 미주신경의 폐동맥 가지의 원심성 섬유들에 인가된다.
- [0121] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 상기 신호를 인가하도록 구성된 하나 이상의 변환기를 포함하는 신경조절 장치에 의해서 인가된다.
- [0122] 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신경조절 장치는 상기 환자에 적어도 부분적으로 이식된다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신경조절 장치는 상기 환자에 전체가 이식된다.

- [0123] 몇몇 실시 예들에 있어서, COPD 또는 천식, 특히 COPD 관련 또는 천식 관련 기관지수축의 치료는 예방적 치료이다. 즉, 본 발명의 방법들은 기관지수축 에피소드의 빈도를 줄인다. 몇몇 바람직한 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 방법은 기관지수축의 발병을 방지한다.
- [0124] 몇몇 실시 예들에 있어서, COPD 또는 천식, 특히 COPD 관련 또는 천식 관련 기관지 수축의 치료는 치료학적 치료이다. 즉, 본 발명의 방법은 기관지 수축 발작의 중증도를 적어도 부분적으로 완화시키거나 개선시킨다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 본 발명의 방법은 기관지 수축 에피소드를 완전히 완화시킨다. 즉, 상기 방법의 사용에 의해 상기 에피소드가 중단되고 환자는 정상적으로 호흡할 수 있다.
- [0125] 몇몇 실시 예들에 있어서, COPD 또는 천식, 특히 COPD 관련 또는 천식 관련 기관지 수축의 치료는 측정가능한 생리적 매개변수, 예를 들면 부교감계 작용에서의 감소, 기도 평활근 톤에서의 감소, 혈중 산소 포화도에서의 증가, 혈중 이산화탄소 농도에서의 감소, 호흡률에서의 감소, 전체 폐 용량에서의 증가, 및 강제 호기량에서의 증가에서의 개선에 의해 나타내어진다.
- [0126] 어느 주어진 매개변수에 대한 값을 결정하기 위한 적당한 방법들은 해당기술분야의 숙련된 당업자에 의해 평가될 것이다.
- [0127] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 증상의 치료는 상기 신호가 적용되는 신경 또는 신경에서의 신경 활동의 프로파일이 개선됨으로써 나타난다. 즉, 상기 증상의 치료는 건강한 사람의 신경활동에 접근하는 신경에서의 신경활동, 즉, 개입전에 건강한 사람에 의해 나타나는 것과 유사한 신경의 활동 전위 패턴에 의해 나타난다.
- [0128] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 적용한 결과로 나타나는 신경활동의 조절은 신호가 적용되는 신경 또는 신경에서의 신경활동의 억제이다. 즉, 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호의 적용은 상기 신호가 적용되기 이전의 신경의 부분에서 신경 활동과 비교하여 신경의 적어도 일부에서 신경 활동을 일으킨다. 따라서, 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 적용한 결과는 신경 또는 신경에서의 신경 활동의 적어도 부분적 억제이다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 적용한 결과는 신경 또는 신경에서의 신경 활동의 완전한 억제이다.
- [0129] 상기 신호 적용의 결과로서의 신경 활동의 억제는 신호가 적용되는 신경(들)에서의 신경활동의 차단이다. 즉, 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호의 적용은 상기 신호가 적용되는 신경의 부분에서 차단의 지점을 넘어서 활동전위가 움직이는 것을 차단한다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 변조는 부분적인 차단, 즉, 신경 활동은 예를 들어 신경섬유들의 서브 세트와 같이 상기 신호가 적용되는 신경의 부분에서 차단된다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 변조는 완전한 차단, 즉, 신경 활동은 상기 신호가 적용되는 신경의 전체에서 차단된다.
- [0130] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신경에 적용된 상기 신호는 신경활동을 억제(예를 들어, 차단)하고, 개시 효과를 제한 또는 방지한다.
- [0131] 개시 효과를 제한하거나 방지하는 그러한 신호의 예는, DC 램프를 적용한 후 안정기 및 전하-평형을 이루는 것; 제1 AC 파형을 적용하는 것 - 이때, 상기 파형의 진폭은 상기 파형이 적용되는 기간 동안에 증가함 -; 그리고 상기 제1 파형보다 낮은 주파수 및/또는 낮은 진폭을 갖는 제2 AC 파형을 적용하는 것;을 포함한다.
- [0132] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 적용한 결과로서 신경활동의 조절은 신경 또는 신경들에서 신경활동의 증가이다. 즉, 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호의 적용은 신경(들)의 적어도 일부에서의 신경활동이 상기 신경의 그 부분에서의 기저 신경활동과 비교하여 증가되는 결과를 초래한다.
- [0133] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호를 적용한 결과로서의 신경활동의 조절은 신호가 적용되는 신경 또는 신경에서의 활동 전위의 패턴에 대한 변경이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 신경활동은 신경 또는 신경에서의 활동전위의 결과적인 패턴이 건강한 대상에서 관찰되는 신경에서의 활동 전위 패턴과 유사하도록 조절된다.
- [0134] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 간헐적으로 적용된다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 소정의 시간 동안 인가된 후 제2 시간 동안 정지 되고, 다음에는 제3 시간 동안 재 적용되고, 제4 시간 동안 정지 된다. 이러한 실시 예에서, 제1 기간, 제2 기간, 제3 기간 및 제4 기간은 순차적으로 연속적으로 실행된다. 제1 기간, 제2 기간, 제3 기간 및 제4 기간은 한 번의 적용주기에 해당한다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호가 적용되지 않는 위상들 사이에서도 상기 신호가 인가되도록 다중 적용 사이클들이 연속적으로 실행될 수 있다.
- [0135] 그러한 실시 예들에 있어서, 제1 시간, 제2 시간, 제3 시간 및 제4 시간의 주기는 독립적으로 선택된다. 즉, 각각의 시간간격의 주기는 다른 시간간격과 같거나 다를 수 있다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 제1 시간, 제2 시간, 제3 시간 및 제4 시간의 각각의 주기는 5초(5s) 내지 24시간(24h), 30s 내지 12h, 1분 내지 12h, 5분

내지 8h, 5분 내지 6h, 10분 내지 6h, 10분 내지 4h, 30분 내지 4h, 1h 내지 4h 범위의 어느 시간이다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 제1 시간, 제2 시간, 제3 시간 및 제4 시간의 각각의 주기는 5s, 10s, 30s, 60s, 2분, 5분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h, 24h이다.

[0136] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 간헐적으로 인가되며, 상기 신호는 1일당 특정한 양의 시간 동안에 인가된다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 1일당 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 90분, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h 동안 인가된다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 특정한 양의 시간 동안에 연속적으로 인가된다. 몇몇 대안적인 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 하루동안 불연속적으로 인가될 수도 있으며, 특정시간에 대하여 적용 양의 전체 시간으로 제공된다.

[0137] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 간헐적으로 적용되는데, 상기 신호는 환자가 특정 상태에 있을 때만 적용된다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 환자가 기관지 경련 상태인 경우에만 상기 신호가 적용된다. 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 환자의 상태 (예를 들어, 그들이 기관지 경련을 경험하고 있음)는 환자에 의해 표시될 수 있다. 대안적인 그러한 실시 예들에 있어서, 환자의 상태는 환자의 모든 입력과 독립적으로 탐지될 수 있다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호가 상기 신경조절장치에 의해 인가되는 경우, 상기 장치는 상기 환자의 상태를 검출하도록 구성된 검출기를 더 포함하며, 상기 신호는 상기 환자가 상기 특정 상태에 있다는 것을 상기 검출기가 검출한 경우에만 인가된다.

[0138] 본 발명에 따른 방법들의 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 방법은 환자의 하나 이상의 생리적 매개변수들을 검출하는 단계를 더 포함하며, 상기 신호는 검출된 생리적 매개변수가 소정의 임계값을 충족시키거나 또는 이것을 초과하는 경우에만 인가된다. 그러한 실시 예들에 있어서, 하나 이상의 생리적 매개변수가 탐지되며, 상기 신호는 검출된 매개변수들중 어느 하나가 그것의 임계값을 충족시키거나 또는 이것을 초과하는 경우에만 인가되거나, 이와는 달리 검출된 매개변수들 전부가 그것의 임계값을 충족시키거나 또는 이것을 초과하는 경우에 인가된다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 신경조절 장치에 의해서 인가되고, 상기 장치는 하나 이상의 생리적 매개변수들을 검출하도록 구성된 적어도 하나의 검출기 요소를 더 포함한다.

[0139] 몇몇 실시 예들에 있어서, 하나 이상의 검출된 생리적 매개변수들은 부교감계 작용, ASM 톤, 혈중 산소 포화도, 혈중 이산화탄소 농도, 호흡률, 전체 폐 용량, 및 강제 호기량으로부터 선택된다.

[0140] 유사하게, 몇몇 실시 예들에 있어서, 검출된 생리적 매개변수는 환자의 신경, 예를 들어 미주신경, 임의적으로는 미주신경의 폐동맥 가지 또는 그것의 원심성 섬유들에서의 활동전위 또는 활동전위들의 패턴이 될 수 있고, 상기 활동전위 또는 활동전위들은 기관지경련과 연관된다.

[0141] 나타난 생리적 매개변수들중 어느 2가지 이상은 동시에 또는 연속적으로 검출될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 몇몇 실시 예들에 있어서, 미주 신경의 폐동맥의 원심성 섬유들에서의 활동 전위의 패턴은 액체 산소 포화도와 동시에 탐지될 수 있다.

[0142] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 영구적으로 인가된다. 즉, 일단 시작되면, 상기 신호는 신경 또는 신경들에 연속적으로 인가된다. 상기 신호가 일련의 펄스인 실시 예에서, 펄스들간의 겹은 상기 신호가 연속적으로 인가되지 않는다는 것을 의미하지는 않는다는 것을 이해할 것이다.

[0143] 상기 방법들의 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호의 적용에 의해서 야기된 신경활동의 조절(그것이 신경활동의 증가, 억제, 차단 또는 다른 조절 또는 패턴 대 기초활동에서의 변화인지 여부)은 일시적이다. 즉, 상기 신호의 중지 시, 신경 또는 신경들에서의 신경활동은 1~60초, 또는 1~60분, 또는 1~24시간, 임의적으로는 1~12시간, 임의적으로는 1~6시간, 임의적으로는 1~4시간, 임의적으로는 1~2시간 내의 기저 신경활동으로 복귀한다.

[0144] 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 신경활동은 대체로 기저 신경활동으로 완전히 복귀한다. 즉, 상기 신호의 정지 이후의 상기 신경활동은 상기 신호가 적용되기 이전, 즉 변조 이전에 상기 신경활동과 실질적으로 동일하다.

[0145] 몇몇 대안적인 실시 예들에 있어서, 상기 신호의 적용에 의해 유발된 신경 활동의 조절은 실질적으로 견고하다. 즉, 상기 신호의 중단시에, 신경 또는 신경의 신경활동은 상기 신호가 적용될 때와 실질적으로 동일하게 유지된다. 즉, 변조 동안 및 이후의 신경활동은 실질적으로 동일하다.

[0146] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호의 적용에 의해 유발된 신경 활동의 조절은 부분적으로 잘못된 것을 바로

잡는 것이며, 바람직하게는 실질적으로 잘못된 것을 바로잡는 것이다. 즉, 상기 신호의 정지 시, 상기 신경 또는 신경들에서의 신경활동은 조절 전에 건강한 대상에서 관찰되는 활동전위의 패턴과 매우 유사하며, 바람직하게는 건강한 대상에서 관찰되는 활동전위들의 패턴과 실질적으로 완전히 유사하다. 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호에 의해 유발된 조절은 여기에서 정의된 바와 같은 어떤 조절이 될 수 있다. 예를 들면, 상기 신호의 적용은 신경 활동에 대한 차단을 초래할 수 있으며, 상기 신호의 중단시, 신경 또는 신경에서의 활동 전위의 패턴은 건강한 대상에서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 유사하다. 추가 예로서, 상기 신호의 적용은 신경 활동이 건강한 피험자에서 관찰되는 활동 전위의 패턴과 유사하고, 상기 신호의 중지시 신경에서의 활동 전위의 패턴이 건강한 대상에서 관찰된 활동 전위와 유사하다. 그러한 잘못된 것을 바로잡는 효과는 긍정적 인 피드백 루프의 결과라고 추측한다.

[0147] 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 일단 먼저 인가되면, 상기 신호는 상기 실시 예들에서 설명한 바와 같이 간헐적으로 또는 영구적으로 인가될 수 있다.

[0148] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 환자의 상기 신경 또는 신경들에서의 신경활동을 조절하기 위해서, 상기 신호는 상기 환자의 미주신경의 하나 이상의 폐동맥 가지, 바람직하게는 상기 신경 또는 신경들의 원심성 신경 섬유들에 인가될 수 있다.

[0149] 해당기술분야의 숙련된 당업자에게 알려진 바와 같이, 포유류는 왼쪽과 오른쪽의 기관지 트리를 가지고 있으며, 각각은 미주신경의 폐동맥 가지들에 의해 자극을 받는다(도 1 참조). 따라서, 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 양측에 적용된다. 즉, 그러한 실시 예들에 있어서, 신호가 적용되는 신경들에서 신경활동이 조절되도록 환자의 왼쪽과 오른쪽 모두에 있는 미주신경의 폐동맥에 적용된다. 즉, 변조는 양쪽이다. 그러한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 각각의 신경에 적용되고, 그러므로 변조의 유형 및 범위는 다른 신경 또는 신경들에 적용되는 것으로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 오른쪽 신경 또는 신경들에 적용되는 신호는 왼쪽 신경 또는 신경들에 적용되는 신호와 동일하다. 몇몇 대안적인 실시 예들에 있어서, 오른쪽 신경 또는 신경들에 적용되는 신호는 왼쪽 신경 또는 신경들에 적용되는 신호와 다르다.

[0150] 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 변조는 양쪽이며, 각각의 신호는 상기 신호를 적용하기 위한 하나 이상의 변환기를 포함하는 신경조절장치에 의해 인가된다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 모든 신호는 동일한 신경조절장치에 의해 적용되고, 상기 장치는 적어도 두 개의 변환기를 가지는데, 하나는 상기 신호를 좌측 신경(들)에 인가하고 다른 하나는 상기 신호를 우측 신경(들)에 인가한다. 몇몇 대안적인 실시 예들에 있어서, 각각의 신호는 별도의 신경조절 장치에 의해서 인가된다.

[0151] 몇몇 실시 예들에 있어서, 인가된 상기 신호는 비파괴 신호이다.

[0152] 본 발명에 따른 방법들의 몇몇 실시 예들에 있어서, 인가된 상기 신호는 전기적 신호, 전자기 신호 (임의적으로는 광학적 신호), 기계적 (임의적으로는 초음파) 신호, 열적 신호, 자기 신호 또는 어느 다른 타입의 신호이다.

[0153] 하나 이상의 신호가 인가될 수 있는 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, 예를 들어 변조가 양측에 적용될 때, 각각의 신호는 전기적 신호, 광학적 신호, 초음파 신호 및 열 신호로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 2개의 신호들이 하나의 변조장치에 의해 인가되는 그러한 실시 예들에서, 2개의 신호들은 동일한 유형의 신호이거나, 또는 전기적 신호, 광학적 신호, 초음파 신호 및 다른 신호들로부터 독립적으로 선택된 상이한 유형의 신호일 수 있다. 2개의 신호가 각각 별도의 신경조절장치에 의해 적용되는 그러한 실시 예들에 있어서, 2개의 신호는 동일한 유형의 신호이거나, 전기적 신호, 광학 신호, 초음파 신호 및 열 신호로부터 독립적으로 선택되는 다른 유형의 신호일 수 있다.

[0154] 적어도 하나의 변환기를 포함하는 신경조절 장치에 의해서 상기 신호가 인가되는 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 변환기는 하나 이상의 전극, 하나 이상의 광자 소스, 하나 이상의 초음파 변환기, 하나 이상의 열원, 또는 신호를 유효하게 만들도록 배열된 하나 이상의 다른 타입의 변환기를 포함할 수 있다.

[0155] 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 신호는 전기적 신호, 예를 들어 전압 또는 전류이다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서 상기 신호는 전하 평형 직류 파형과 같은 직류(DC) 파형, 또는 교류(AC) 파형, 또는 DC 파형 와 AC 파형 모두 일 수 있다.

[0156] 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 신호는 DC 램프를 적용한 후 안정기 및 전하-평형을 이루고 이어서 제1 AC 파형을 이루는 것을 포함하며, 제1 AC 파형의 진폭은 제1 AC 파형이 인가되는 기간 동안에 증가하고, 이어서 제1 AC 파형보다 낮은 진폭 및/또는 낮은 주파수를 갖는 제2 AC 파형을 생성한다. 몇몇 그러한 실시 예들에 있어서, DC 램프, 제1 AC 파형 및 제2 AC 파형은 실질적으로 순차적으로 적용된다. 그러한 신호는 신경활동을 억제(예를 들

면, 차단)하도록 사용되는 킬로헤르츠 주파수 AC 파형과 연관될 수 있는 개시 효과를 제한 또는 억제하는데 유리할 수 있다.

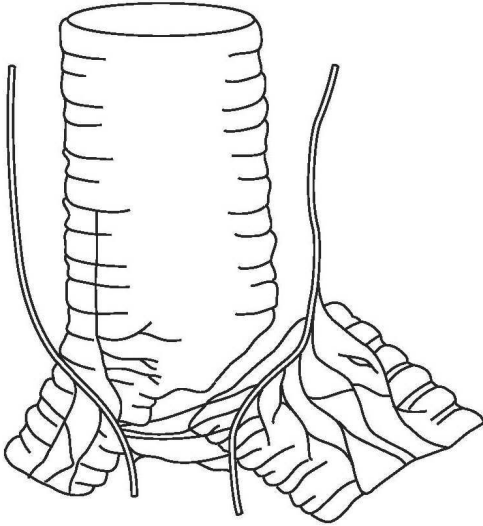
- [0157] 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 하나 이상의 AC 파형을 포함하고, 상기 하나 이상의 AC 파형은 각각 5~25kHz, 임의적으로 10~25kHz, 임의적으로 15~25kHz, 임의적으로 20~25kHz의 AC 파형으로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 5kHz의 AC 파형 신호를 포함한다. 몇몇 대안적인 바람직한 실시 예에 있어서, 상기 신호는 25kHz의 AC 파형 신호를 포함한다.
- [0158] 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 신호는 1~20V의 전압을 갖는 DC 파형 및/또는 AC 파형을 포함한다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 1~15V, 3~15V, 5~15V, 임의적으로 10~15V의 전압을 갖는다. 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 전압은 3V, 5V, 10V 및 15V로부터 선택된다.
- [0159] 몇몇 바람직한 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 5kHz 3V의 AC 파형, 5kHz 15V의 AC 파형, 또는 25kHz 5V의 AC 파형, 또는 25kHz 10V의 AC 파형을 포함한다.
- [0160] 상기 신호가 열적 신호인 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 신경의 온도를 낮춘다(즉, 신경을 냉각시킴). 몇몇 대안적인 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 신경의 온도를 증가시킨다(즉, 신경을 가열함). 몇몇 실시 예들에 있어서 상기 신호는 상기 신경을 가열 및 냉각시킨다.
- [0161] 상기 신호가 기계적 신호인 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 신호는 초음파 신호이다. 몇몇 대안적인 실시 예들에 있어서, 상기 기계적 신호는 압력 신호이다.
- [0162] 제4 양태에 있어서, 본 발명은 환자의 COPD 또는 천식, 특히 COPD 관련 또는 천식 관련 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 신경조절 전기적 파형을 제공하며, 환자의 미주신경에 인가되는 경우, 바람직하게는 환자의 미주신경의 폐동맥 가지에 인가되는 경우, 상기 파형이 신경에서 신경 신호전달을 억제하도록 상기 파형은 5~25kHz의 주파수를 갖는 킬로헤르츠 교류(AC) 파형이다. 몇몇 실시 예들에 있어서, 상기 파형은 신경에 인가되는 경우, 기관지수축을 경감 또는 방지한다.
- [0163] 제5 양태에 있어서, 본 발명은, 상기 환자의 미주신경에서, 바람직하게는 미주신경의 폐동맥 가지, 보다 바람직하게는 상기 미주신경의 상기 폐동맥 기지의 상기 원심성 섬유들에서 신경활동을 조절함으로써, 환자의 COPD, 천식 및 만성 기침, 특히 COPD 관련 또는 천식 관련 기관지수축을 치료하는데 사용하기 위한 신경조절장치의 사용을 제공한다.
- [0164] 본 발명의 모든 양태들의 바람직한 실시 예에 있어서, 피험자 또는 환자는 포유류, 보다 바람직하게는 인간이다.
- [0165] 본 발명의 모든 양태들의 바람직한 실시 예에 있어서, 상기 신호 또는 신호들은 다른 신경들이나 신경 섬유들이 아니라 특정화된 신경들 또는 신경 섬유들에 대체로 독점적으로 인가된다.
- [0166] 진술한 상세한 설명은 설명 및 예시를 위해 제공되었으며, 첨부된 특허청구범위의 영역을 제한하려는 것이 아니다. 여기에서 예시된 바람직한 실시 예들의 많은 변형은 해당 기술분야의 숙련된 당업자에게 명백할 것이며, 첨부된 특허청구범위 및 그 등가물의 범위 내에 있다.
- [0167] 예들
- [0168] 예 1: 기관지수축의 생체 외 모델
- [0169] 미주신경성(Vagally-mediated) 기관지 수축을 연구하는 방법들은 다른 곳에서 자세히 기술되어있다(Canning et al., Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., 2002 Aug; 283 (2) : R320-30). 기도 및 그것과 연관된 신경은 모든 외부 조직으로부터 해부되고, 따뜻한 산소가 공급된 Krebs 완충액으로 지속적으로 관류된 수분 재킷형 해부용 접시에 두었다. 주 기관지는 신경 그대로 고립되어 있다. 등골(stirrup)은 기관실의 양쪽에 위치하는데, 하나는 고정된 상태로 기록 챔버의 바닥에, 다른 하나는 등각 투영 변환기(isometric force converter)에 부착되어 있다. 연관된 미주 신경들은 바이폴라 전극들을 사용하여 전기적으로 자극(0.1~64Hz)하여 근육 수축을 일으킨다.
- [0170] 고립된 생체 외 기니피그 미주-기관지 제제에서, 전체 미주신경의 저주파수 전기자극은 신경절이전의 부교감 신경을 활성화시켜 기관지의 빠른 콜린성 수축을 유도한다. 생체 외 기니아 피그 모델에서 기관지 수축을 유발하는 최적의 신호는 매 2분마다 10초 동안 16Hz, 10V이다. 이러한 자극은 미주 신경(도 3A 참조)에서 복합 활동전위를 유도하여 ASM의 수축을 유도한다.

- [0171] 미주 신경에 전기적 신호(25kHz, 5V)를 인가하면, 유도된 활동전위를 차단할 수 있다(도 3B 참조). 활동전위의 이러한 고주파수 킬로 헤르츠 차단은 일시적이며, 일단 신호가 더이상 인가되지 않으면, 저주파수 자극 신호가 인가될 때 활동전위가 유도될 수 있다(도 3C 참조).
- [0172] 기도 평활근(ASM) 수축을 예방하고 역전시키는 데 있어서 킬로헤르츠 전기 차단이 효능은 시험관내 모델에서 입증되었다(도 4 참조). 수축 유도 자극(16Hz, 10s) 전과 그 도중에 25kHz 15V의 신경 조절 차단신호를 가하면, ASM 수축이 예방되었다(도 4A 참조). 유사하게, 유도된 ASM 수축의 기간 동안 동일한 킬로 헤르츠 차단(25kHz, 15V)가 적용되었을 때, 수축의 수준은 정상적인 비-유도 수준을 보였다(도 4B 참조).
- [0173] 예 2: 전체 미주신경 및 흉부 가지들에서 복합 활동전위 작용에 의한 KFAC의 생체 외 평가.
- [0174] 인간 장기 기증자로부터 얻은 기니피그와 미주 흉부 가지들에서 얻은 미주 신경을 주변 조직으로부터 해부시켰다. 절단된 미주신경 또는 가지의 한쪽 끝은 단일의 직사각형 펄스를 전달하는 자극기에 부착된 흡입 전극들을 통해서 자극 받았다. 복합 활동전위는 종래의 기록용 흡입 전극을 사용하여 미주신경 또는 흉부 가지 신경의 다른 끝단에 기록하였다. 결과 신호는 증폭되어(AM Systems, Model 1800) 오실로스코프에 표시되고 컴퓨터에 저장되었다. 자극 전극과 기록 전극 사이에 신경 조절 전기 신호를 인가하는 동안, 복합 활동 전위의 파동의 진폭은 신경 조절 신호(도 8, 직류 및 도 9 교류)의 적용 이전에 기록된 진폭과 비교하여 감소된다. 이 억제 효과는 신경 조절 신호의 적용이 중단될 때는 없다(도 8 및 9 참조). 이것은 상기 신호의 적용이 신경을 비가역적으로 손상시키지 않았음을 나타낸다.
- [0175] 예 3: 기관지수축의 체내 모델
- [0176] 마취된 기니피그에서 모호성 매개 기관지경련을 연구하는 방법은 다른 곳에서 상세하게 기술되어 있고(Mazzone and Canning, Curr Protoc Pharmacol, 2002 May, Chapter 5 : Unit 5.26, Auton Neurosci, 2002 Aug 30, 99 (2) : 91-101), 도 10에 나타나 있다. 기니 피그들은 우레탄(1.5g /kg ip)으로 마취되었다. 기관과 미주 신경은 목의 정중선 절개로 시각화된다. 기도가 일정 용량의 인공 호흡기(6mL /kg 무게)에 삽관되고 연결된다. 동물들은 석시닐콜린(succinylcholine)(2.5mg /kg sc)으로 마비시켰다. 심장 동맥 매개변수들을 모니터링하고 약물 전달을 모니터링하기 위해 동맥과 정맥에 삽관을 한다. 미주 신경들은 양극 전극에 놓인다. 기관 캐놀라의 사이드포트에 연결된 압력 변환기는 폐 모니터 팽창 압력을 모니터링하는 데 사용된다. 기관지 경련은 폐 팽창 압력의 백분율 증가로 기록된다.
- [0177] 기관지수축의 체내 기니아 피그 모델도 개발되었다. 마취하여 마비시키고 기계적으로 환기시킨 기니피그의 미주 신경의 폐동맥 가지를 노출하였고 전극을 적용했다. 노출된 미주 신경에 10초 동안 16Hz, 10V의 자극 신호를 적용하여 기관지수축을 유도하였다. 기관지 수축은 폐 팽창압력(PIP)의 증가로 나타났으며, 이는 증가된 부교감 신경활동을 나타낸다(도 5A 및 B 참조). 7초 동안 25Hz의 자극은 또한 기관지 수축을 유도할 수 있다(Hoffmann et al. Neuroscience 2012; 15 : 527-536, 전체적으로 참고 문헌으로 포함됨).
- [0178] 기관지 수축을 나타내는 PIP의 증가를 유도하기 위한 저주파(16Hz) 자극 신호의 능력이 또한 도 6(대조군)에 나타내었다. 미주 신경의 폐동맥 가지에 신경조절 전기적 신호(5kHz, 15V의 킬로헤르츠 차단)가 인가되는 경우, PIP의 기관지 수축에 의한 증가가 방지된다(도 6 - 차단). 이 효과는 일시적인 현상으로, 신경 조절 블록이 더 이상 적용되지 않으면, 동물은 저주파수 자극에 대해 실질적으로 정상적인 수축 반응을 나타낸다(도 6 - 회복). 이것은 상기 신호의 적용이 신경 전달 능력의 역효과에 영향을 미치지 않았음을 나타낸다.
- [0179] 미주신경 활동의 고주파 전기 블록은 또한 이식된 전극으로도 달성할 수 있다. 오른쪽 미주신경의 하나 이상의 폐동맥 가지들에 위치한 터널 또는 슬링 커프 전극 (예를 들면, MicroProbesTM 및 CorTecTM으로 제조됨)은 킬로헤르츠 전기 블록 신호 (5kHz, 3V)를 적용하여 유도된 활동 전위를 차단할 수 있었다(도 7 참조).
- [0180] Example 4: 기저 기도 평활근 톤의 체내 모델
- [0181] 도 10에 나타난 방법을 사용하여 등척성 장력을 측정한 기도의 부분(후두부에 대해 반지 6 및 7)이 따뜻하게(37 °C) 분산되었고, 기도로의 아트로핀 ($1 \mu\text{M}$)의 선택적인 운반에 사용된 산소화된 Krebs 완충액으로 관류하였다. 부교감 미주신경에서 진행중인 긴장성 활성화는 기도 평활근의 기저 톤을 초래한다. 오른쪽 또는 왼쪽 미주신경에 아트로핀 또는 a 신경조절 전기적 신호(교류 20 kHz, 7mA)가 적용되면, 기저 기도 평활근 톤에서의 감소가 나타난다(도 11 참조). 이 효과는 상기 신호의 적용이 중단될 때까지 유지되고, 이때 기저 톤은 전처리 수준(도 11 참조)으로 증가한다. 이 억제의 크기는 아트로핀의 적용으로 인한 억제의 77 +/- 8 %이다(도 11 및 12 참조). 그러나, 기저 기도 평활근의 억제의 개시는 아트로핀(도 11 참조)으로 치료한 후 나타나는 것보다

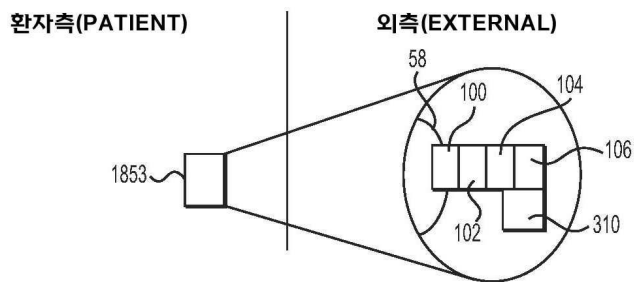
빠르게 발생했다. 신경 조절 신호는 심박수 또는 혈압에 최소한의 영향을 미쳤다(도 12 참조).

도면

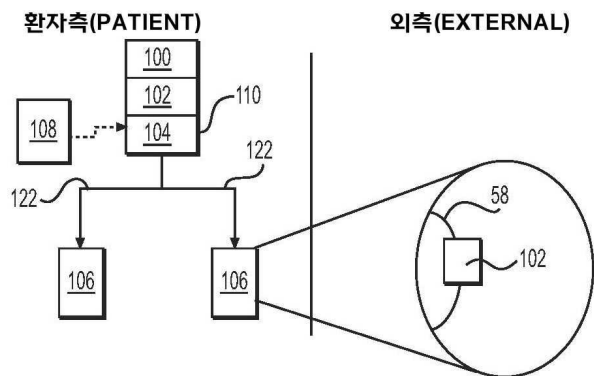
도면1



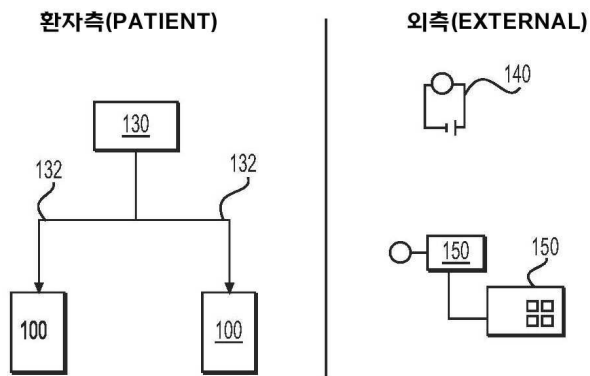
도면2a



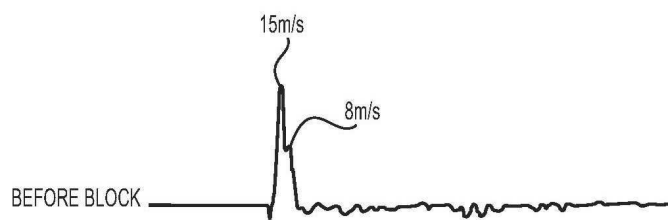
도면2b



도면2c



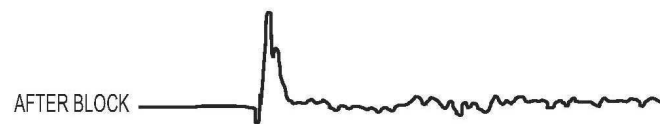
도면3a



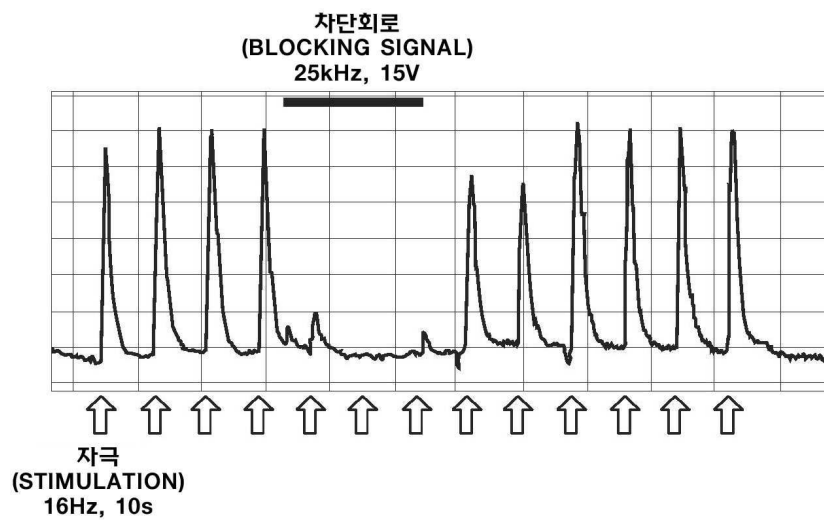
도면3b



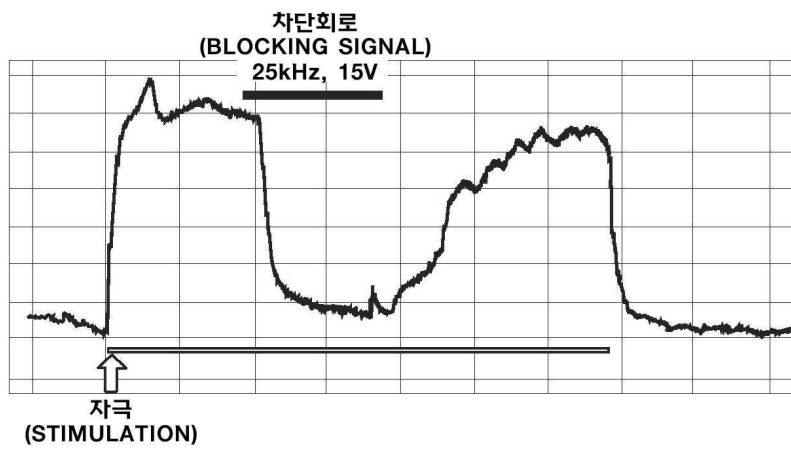
도면3c



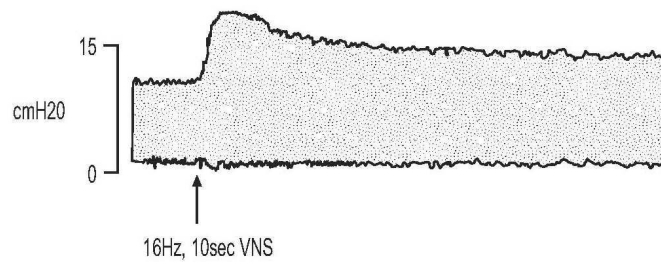
도면4a



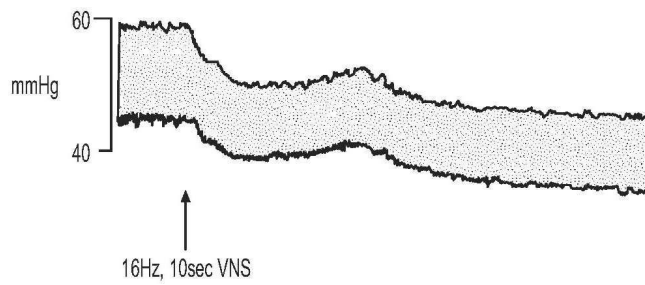
도면4b



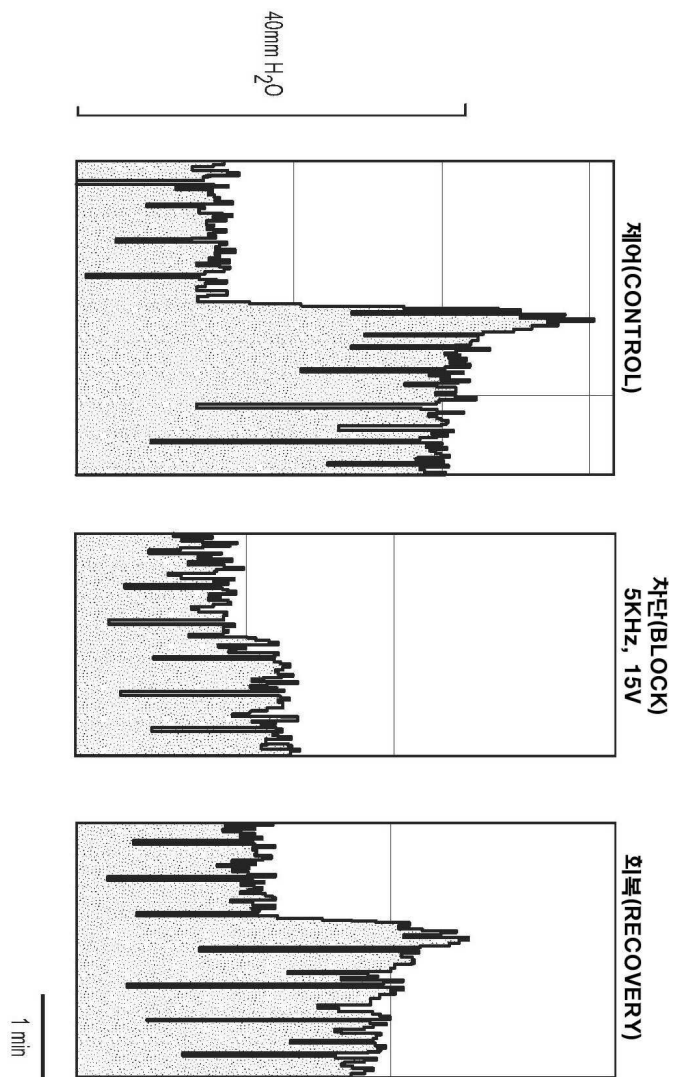
도면5a



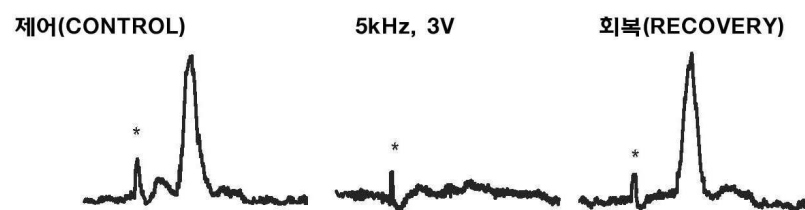
도면5b



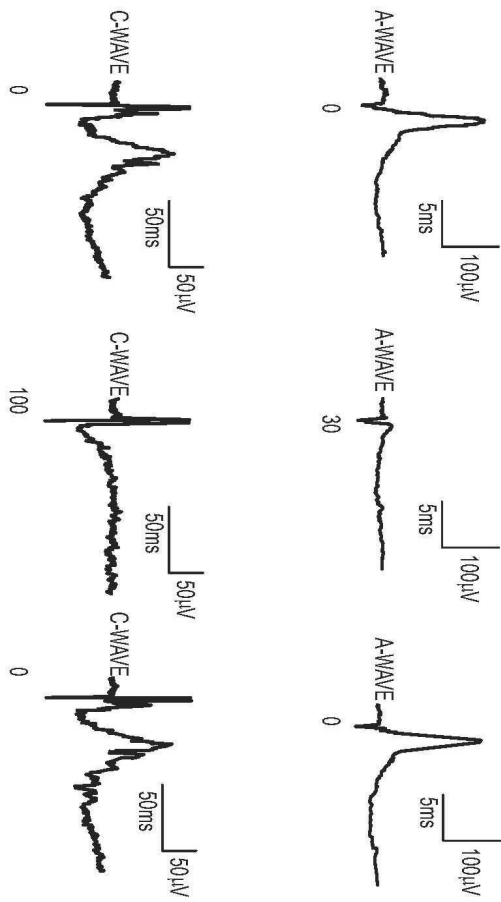
도면6



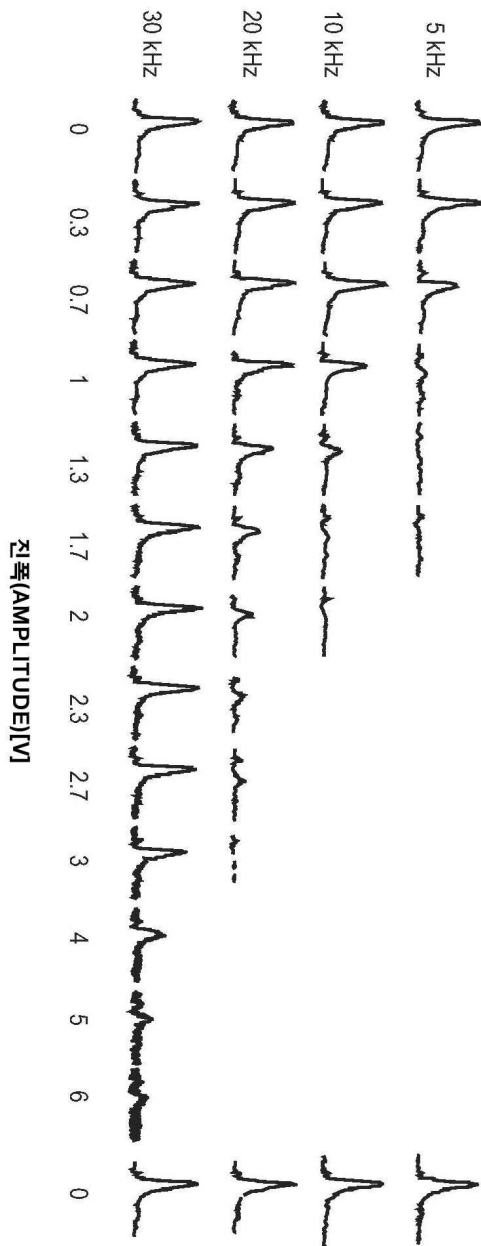
도면7



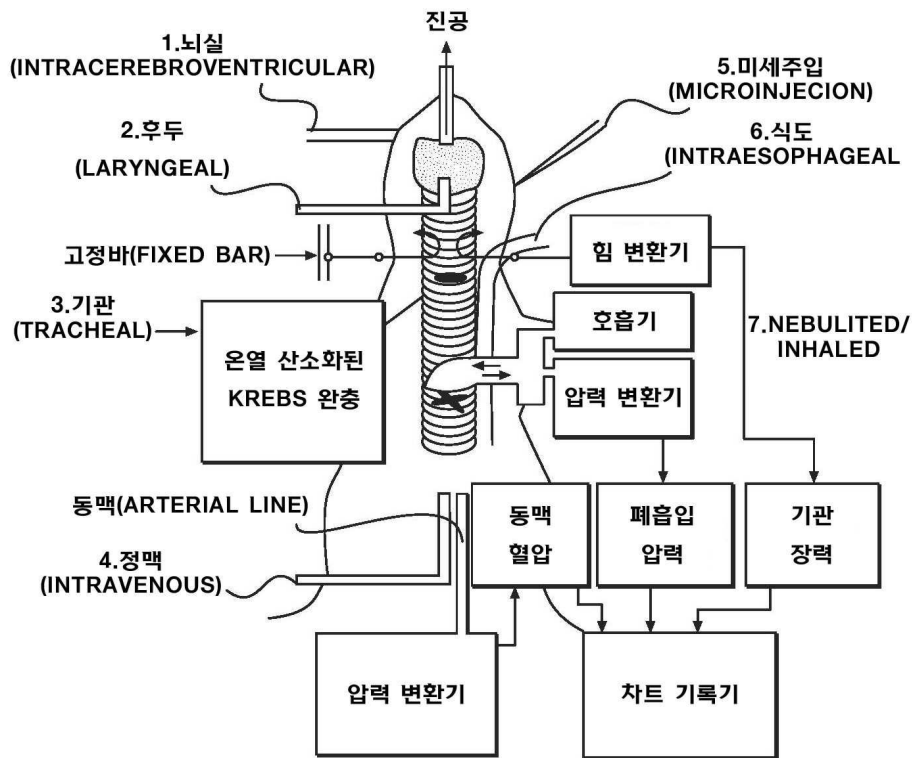
도면8



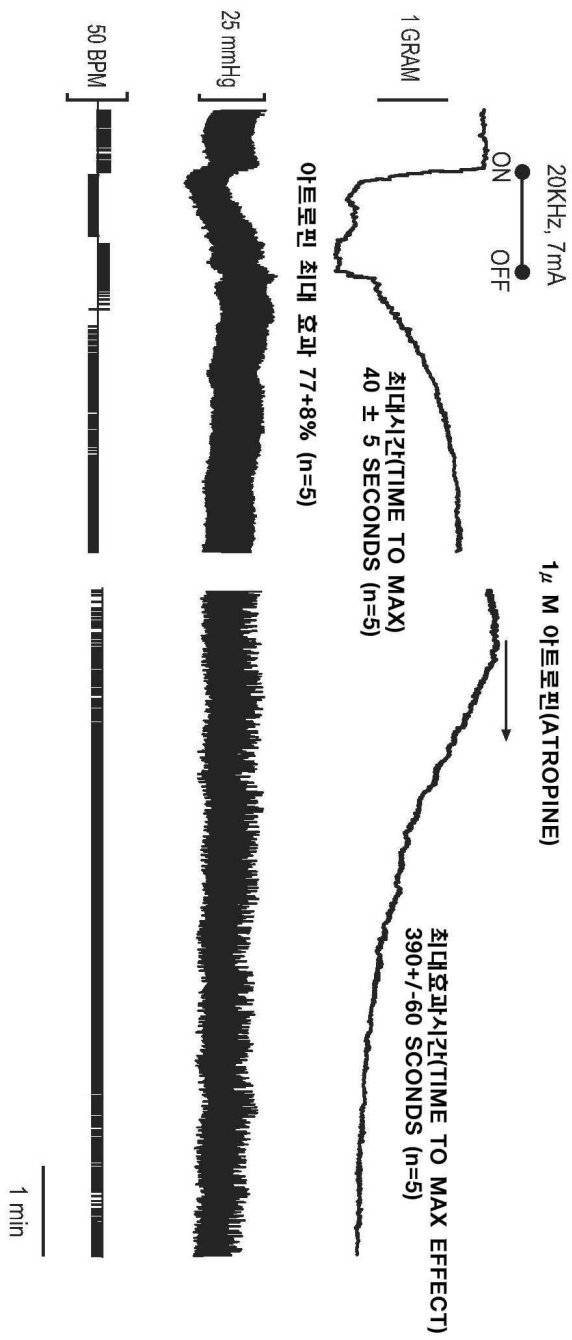
도면9



도면10



도면11



도면12

