(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-518704
(P2025-518704A)
(43)公表日　令和7年6月19日(2025.6.19)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61N	*1/36 (2006.01)*	A61N	1/36	4C053
A61N	*1/00 (2006.01)*	A61N	1/00	
A61N	*1/365(2006.01)*	A61N	1/365	
A61N	*1/37 (2006.01)*	A61N	1/37	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全104頁）

(21)出願番号　特願2024-570391(P2024-570391)
(86)(22)出願日　令和5年5月31日(2023.5.31)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月24日(2025.1.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/067649
(87)国際公開番号　WO2023/235722
(87)国際公開日　令和5年12月7日(2023.12.7)
(31)優先権主張番号　63/365,668
(32)優先日　令和4年6月1日(2022.6.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　515163678
バックビート メディカル，エルエルシー
アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン スクエア ドライブ １４０
(74)代理人　110002310
弁理士法人あい特許事務所
(72)発明者　シャーマン，ダレン
アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン スクエア ドライブ １４０，バックビート メディカル，エルエルシー内
(72)発明者　ミカ，ユヴァル
アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン ス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　血圧を制御するための方法およびシステム

(57)【要約】
【課題】拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま収縮期血圧を降下させるために、あるいは拡張期血圧を上昇させつつもなお収縮期血圧を降下させるために、収縮期血圧および拡張期血圧に対する効果の差を用いて血圧を制御するためのシステムおよび方法を提供する。
【解決手段】患者の心臓の少なくとも1つの心臓チャンバに1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスの伝達を実行するように構成されたコントローラを備え、第1の作動モードにおいて、第1の刺激パターンにより患者の収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させ、第2の作動モードにおいて、第2の刺激パターンにより収縮期血圧と拡張期血圧との差を低減させるように、拡張期血圧を制御しつつ患者の収縮期血圧を降下させる。特に前記第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、治療上有効な脈圧降下の達成を妨げないレベルに拡張期血圧に対する効果を制限しつつ収縮期血圧を降下させることができる。

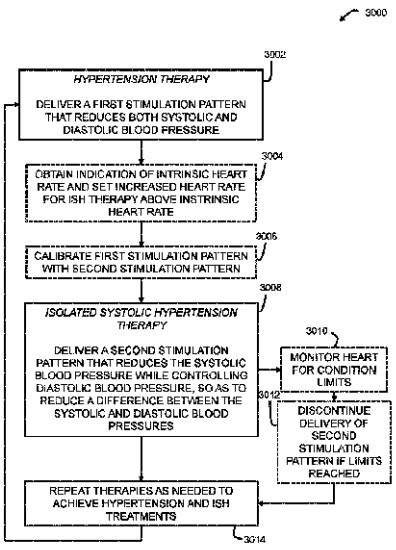


FIG. 30A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
血圧を制御するためのシステムであって、
患者の心臓の少なくとも1つの心臓チャンバに刺激パルスを伝達するように構成された刺激回路と、
前記少なくとも1つの心臓チャンバへの1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスの伝達を実行するように構成された少なくとも1つのコントローラとを備え、
第1の作動モードにおいて、前記1つまたは複数の刺激パターンの第1の刺激パターンは、患者の収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させ、
第2の作動モードにおいて、前記1つまたは複数の刺激パターンの第2の刺激パターンは、前記収縮期血圧と前記拡張期血圧との差を低減させるように、拡張期血圧を制御しつつ患者の収縮期血圧を降下させる、システム。
【請求項２】
前記第2の刺激パターンは、拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま前記収縮期血圧を降下させる、請求項1に記載のシステム。
【請求項３】
前記第2の刺激パターンは、治療上有効な脈圧降下の達成を妨げないレベルに拡張期血圧に対する効果を制限しつつ前記収縮期血圧を降下させる、請求項1に記載のシステム。
【請求項４】
前記第2の刺激パターンは、拡張期血圧を上昇させつつ前記収縮期血圧を降下させる、請求項1に記載のシステム。
【請求項５】
前記少なくとも1つのコントローラは、前記第1の刺激パターンを用いて患者の高血圧を治療するか、または前記第2の刺激パターンを用いて患者の孤立性収縮期高血圧を治療するように構成されている、請求項1に記載のシステム。
【請求項６】
前記第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま前記収縮期血圧を降下させる、請求項1または請求項2に記載のシステム。
【請求項７】
前記第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、治療上有効な脈圧降下の達成を妨げないレベルに拡張期血圧に対する効果を制限しつつ前記収縮期血圧を降下させる、請求項1または請求項3に記載のシステム。
【請求項８】
前記第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧を上昇させつつ前記収縮期血圧を降下させる、請求項1または請求項4に記載のシステム。
【請求項９】
前記第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、前記拡張期血圧が下限許容値と上限許容値との間にあるように前記拡張期血圧を制御しつつ前記収縮期血圧を降下させる、請求項1に記載のシステム。
【請求項１０】
前記第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、結果として得られる脈圧が下限許容値と上限許容値との間にあるように、かつ／または、所定量および／もしくは所定パーセントだけ最初の脈圧よりも低くなるように前記収縮期血圧および前記拡張期血圧を制御する、請求項1に記載のシステム。
【請求項１１】
前記第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、指定した最小値を上回る拡張期血圧を維持しつつ前記収縮期血圧を降

下させる、請求項1に記載のシステム。
【請求項１２】
前記少なくとも1つのコントローラは、患者の固有の心拍数の指標を得るように構成され、前記第2の刺激パターンは、前記固有の心拍数よりも多くまで心拍数を増加させる、請求項1に記載のシステム。
【請求項１３】
前記少なくとも1つのコントローラは、心拍数センサ、集団の平均心拍数に基づく固定値、異なる集団を表す平均心拍数値の表、または患者において実施された以前の心拍数測定に基づく値、のうちの少なくとも1つから前記固有の心拍数の前記指標を得るように構成されている、請求項12に記載のシステム。
【請求項１４】
前記少なくとも1つのコントローラは、前記第2の刺激パターンの伝達前および／または伝達中に前記固有の心拍数の前記指標を得るように構成されている、請求項12または請求項13に記載のシステム。
【請求項１５】
患者の活動レベルを検出するように構成された活動センサをさらに備え、前記少なくとも1つのコントローラは、前記活動センサから受信した活動レベル信号に基づく前記固有の心拍数の推定値から前記固有の心拍数の前記指標を得るように構成されている、請求項12または請求項13に記載のシステム。
【請求項１６】
前記少なくとも1つのコントローラは、
前記第1の刺激パターンに起因する拡張期血圧降下および／または収縮期血圧降下を決定することによって前記第1の刺激パターンを前記第2の刺激パターンに較正し、
異なる心拍数で患者を積極的に刺激することによって前記異なる心拍数における収縮期血圧および拡張期血圧の上昇を決定し、
前記決定された拡張期血圧降下および／または収縮期血圧降下と、前記異なる心拍数における前記収縮期血圧および拡張期血圧の上昇とに基づいて、前記第２の刺激パターンを設定して、所望の心拍数増加をもたらす
ように構成されている、請求項1～5および請求項9～11のいずれか1項に記載のシステム。
【請求項１７】
前記少なくとも1つのコントローラは、固有の心拍数を上回る拡張期血圧の上昇と前記第1の刺激パターンによって誘導される拡張期血圧の降下とが等しい心拍数をまず見つけてから前記固有の心拍数を減算することによって、前記所望の心拍数増加を決定するように構成されている、請求項16に記載のシステム。
【請求項１８】
前記少なくとも1つのコントローラは、
前記第1の刺激パターンによって生じる収縮期血圧の降下から、予想される心拍数の増加により予想される収縮期血圧の上昇を減算することと、
前記収縮期血圧に対する予想される全体的な効果が十分であるどうかを判定することと、
前記収縮期血圧に対する予想される全体的な効果が十分でない場合には、前記所望の心拍数増加のためにより低い心拍数の増加を選択することと、
によって、患者の既存の収縮期血圧データを使用して、収縮期血圧に対する予想される全体的な効果を算定することによって前記所望の心拍数増加を決定するように構成されている、請求項16に記載のシステム。
【請求項１９】
前記第2の刺激パターン中に頻脈性不整脈について前記患者の心臓を監視し、頻脈性不整脈が検出された場合には前記少なくとも1つのコントローラに信号を送信するように構成された頻脈性不整脈センサをさらに含み、

前記少なくとも1つのコントローラは、前記信号を受信した後、前記第2の刺激パターンを中止するように構成されている、
請求項1に記載のシステム。
【請求項２０】
前記少なくとも1つのコントローラは、前記第2の刺激パターンの伝達中に、前記第2の刺激パターンの伝達を中止すべき心拍数条件に関連するデータを受信し、前記心拍数条件が満たされた場合には前記第2の刺激パターンの伝達を中止するように構成されている、請求項1に記載のシステム。
【請求項２１】
前記少なくとも1つのコントローラは、測定されたパラメータ値に基づいて、前記心拍数条件に関連する前記データを自動的に受信するように構成されている、請求項20に記載のシステム。
【請求項２２】
前記心拍数条件に関連する前記データは、時刻、患者の活動レベル、または血圧のうちの少なくとも1つに応じて決定されるカットオフ心拍数を含む、請求項20または請求項21に記載のシステム。
【請求項２３】
前記心拍数条件は、異なる心拍数において、異なるレベルの前記第2の刺激パターンを含む、請求項20または請求項21に記載のシステム。
【請求項２４】
患者の血圧を制御するために、前記患者の心臓に関連する埋め込み型心筋刺激装置を用いて行われる方法であって、
前記患者の前記心臓の少なくとも1つの心臓チャンバに、前記患者の収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させる第1の刺激パターンを伝達することと、
前記収縮期血圧と前記拡張期血圧との差を低減させるように、前記患者の前記心臓の少なくとも1つの心臓チャンバに、前記患者の拡張期血圧を制御しつつ前記患者の前記収縮期血圧を降下させる第2の刺激パターンを伝達することと、
を含む、方法。
【請求項２５】
前記第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま前記患者の収縮期血圧を降下させる、請求項24に記載の方法。
【請求項２６】
前記第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、治療上有効な脈圧降下の達成を妨げないレベルに拡張期血圧に対する効果を制限しつつ前記収縮期血圧を降下させる、請求項24に記載の方法。
【請求項２７】
前記第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧を上昇させつつ前記収縮期血圧を降下させる、請求項24に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、充満および収縮を含む心機能を制御することによって高血圧を治療する分野に関する。
【背景技術】
【０００２】
血圧の変動は、通常、たとえば活動の増加（これは通常、血圧を上げる）または著しい失血（これは血圧の低減を引き起こす傾向がある）のために起きることが知られている。しかし、血圧は通常、たとえば体の圧反射（baroreflex）ゆえに、制限された範囲内に

維持され、それにより、上がったまたは下がった血圧は、フィードバックループにより、心臓の機能および心臓血管系の特徴に影響する。このようなフィードバック制御は、神経系および内分泌系（たとえばナトリウム利尿ペプチド）により実現されている。高血圧の人では、圧反射は機能しているものの、血圧は上がった状態に維持されている。

【０００３】

心室充満障害、心室肥大および動脈壁硬化（arterial stiffness）などの他の因子または状態が、フィードバック制御システムの有効性を低減させ、それによって血圧レベルおよび／またはその変動に影響を及ぼす可能性がある。

【０００４】

高血圧（たとえば130/80mmHg以上の血圧）は、多くの人に影響を与えている深刻な健康問題である。たとえば、年齢が20歳以上で米国に住む約7450万人の人が高血圧である。高血圧は、脳卒中、心臓発作および/または鬱血性心不全などの命にかかわる症状につながる場合がある。高血圧であって最新の治療を受けている人々の約44.1％は、自分自身の高血圧を満足な仕方でコントロールしている。これに対応して、同じ人々の55.9％がうまくコントロールできていない。

【０００５】

孤立性収縮期高血圧（ISH）は、収縮期（高）血圧が130mmHg以上（高血圧の定義と同じ）であるが、拡張期（低）血圧が80mmHg以下であるタイプの高血圧である。したがって、ISH患者は、収縮期血圧と拡張期血圧との差である脈圧（PP）値が、非ISH高血圧患者よりも大きいことを特徴とする。ISHは、65歳よりも上の人々において最もよく見られる高血圧の形態である。高脈圧（High pulse pressure、たとえば70mmHg）は、心血管疾患の独立した危険因子である。したがって、このリスクを低減させるレベルに脈圧を維持することが望ましい。現在のところ、高血圧に対する既存の治療法は、収縮期血圧と拡張期血圧の両方を降下させており、したがって脈圧に対する効果は限定的であるため、脈圧を降下させる選択肢はない。

【０００６】

孤立性拡張期低血圧は、拡張期血圧が60mmHg未満であり、かつ、収縮期血圧が100mmHg超の状態である。拡張期血圧が低い場合には、心臓灌流が阻害され、心不全の独立した危険因子となる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】米国特許出願公開第2012/0215272号明細書
【特許文献２】米国特許出願公開第2011/0172731号明細書
【特許文献３】米国特許出願公開第2013/0331901号明細書
【特許文献４】米国特許出願公開第2012/0041502号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

伝統的に、高血圧のための治療は、投薬と、生活習慣を変えることとを含んできた。これら2種類の治療は、すべての患者に対して部分的にしか有効ではなく、また、ISH患者に対して用いる場合には効果はさらに低い。大部分の高血圧治療方法は、収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させるが、ISH患者にとって、拡張期血圧の降下は望ましくなく、場合によっては危険ですらある。したがって、拡張期血圧に対する効果を制御しつつ収縮期血圧を降下させることのできる血圧降下治療の必要性が残っている。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本発明は、特に、拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま収縮期血圧を降下させるために、あるいは拡張期血圧を上昇させつつもなお収縮期血圧を降下させるために、収縮期血圧および拡張期血圧に対する効果の差を用いて血圧を制御するた

めのシステムおよび方法を提供する。

【００１０】

発明の一つの態様では、鼓動間（interbeat）間隔および鼓動内（intrabeat）間隔の両方を制御して脈圧降下の生理的反応を誘発することによって、この標的血圧降下を達成してもよい。この脈圧降下（reduction of pulse pressure; RPP）によって、拡張期血圧に対して感知可能な影響を引き起こさないまま収縮期血圧を降下させることによって、孤立性収縮期高血圧（ISH）の有効な治療法を提供する。

【００１１】

本明細書において、「最小限」の拡張期血圧に対する効果とは、治療上有効な脈圧降下の達成を妨げないレベルの効果を意味する。場合によっては、拡張期血圧がすでに標的血圧よりも低く、収縮期血圧の降下と、推奨される最小限レベルを上回る拡張期血圧の上昇との組み合わせが望ましい場合がある。他の場合では、収縮期血圧を著しく降下させ、かつ拡張期血圧の最適レベル（たとえば70mmHg）未満への拡張期血圧の降下を回避することが望まれる場合がある。他の場合では、拡張期血圧が閾値（たとえば60mmHg）よりも低い可能性があり、心不全のリスクを低減するために拡張期血圧の上昇が望ましい可能性がある。他の場合では、指定された閾値よりも脈圧が高い可能性があり、脈圧を閾値未満に降下させるために収縮期血圧と拡張期血圧の変化の組み合わせが望ましい可能性がある。

【００１２】

一般に、本発明によって、収縮期血圧および／または拡張期血圧を変化させること（上昇または降下させること）ができるが、高血圧のみのための治療として、拡張期血圧の降下、上昇または変化なしという効果を伴う、収縮期血圧の降下を可能にする本発明は、治療的価値があると考えられる。たとえば、拡張期低血圧の特定の状態においては、拡張期血圧の上昇も治療的価値を有する可能性がある。

【００１３】

発明の特定の態様として、拡張期血圧を制御しつつ（たとえば、拡張期血圧に対してほとんどもしくはまったく影響を与えないまま、または拡張期血圧を上昇させつつ）収縮期血圧を降下させるように心臓活動を制御するための、心臓への局所的な電気刺激の適用が考えられる。収縮期血圧を目標値まで低下させること（targeted reduction）は、孤立性収縮期高血圧（isolated systolic hypertension; ISH）の患者に特に有用である。

【００１４】

発明の一つの態様において、鼓動間間隔および鼓動内間隔を制御してRPP療法を提供するために、たとえばペースメーカ装置を用いて、心臓を電気的に刺激することによって標的血圧降下を達成してもよい。したがって、発明の態様は、RPP療法（孤立性収縮期高血圧治療のため）および高血圧療法（収縮期血圧と拡張期血圧とに影響を及ぼす治療のため）の両方のプロビジョンを含んでいてもよい。

【００１５】

本明細書では、発明の態様として、以下のセクションＩ．で、孤立性収縮期高血圧治療、関連する脈圧降下療法、ならびに孤立性収縮期高血圧治療と他の形態の高血圧治療とを組み合わせたシステム、装置および方法について説明する。以下のセクションＩＩ．では、他の形態の高血圧治療、ならびに孤立性収縮期高血圧治療および／または他の形態の高血圧治療のために使用するシステム、装置および方法について説明する。

Ｉ．孤立性収縮期高血圧（ISH）治療

一つの態様は、刺激回路と少なくとも1つのコントローラとを含む、血圧を制御するためのシステムを提供する。刺激回路は、患者の心臓の少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスを伝達するように構成されていてもよい。少なくとも1つのコントローラは、少なくとも1つの心臓チャンバへの1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスの伝達を実行するように構成されていてもよい。第１の作動モードにおいて、1つまたは複数の刺激パターンの第1の刺激パターンは、患者の収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させ

てもよい。第２の作動モードにおいて、1つまたは複数の刺激パターンの第2の刺激パターンは、収縮期血圧と拡張期血圧との差を低減させるように、拡張期血圧を制御しつつ患者の収縮期血圧を降下させてもよい。

【００１６】

一つの側面において、第2の刺激パターンは、拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま収縮期血圧を降下させてもよい。

【００１７】

一つの側面において、第2の刺激パターンは、治療上有効な脈圧降下の達成を妨げないレベルに拡張期血圧に対する効果を制限しつつ収縮期血圧を降下させてもよい。

【００１８】

一つの側面において、第2の刺激パターンは、拡張期血圧の上昇をもたらしつつ患者の収縮期血圧を降下させてもよく、これは、患者の拡張期血圧レベルが低すぎるとみなされる場合に有用な可能性がある。

【００１９】

一つの側面において、少なくとも1つのコントローラは、第1の刺激パターンを用いて患者の高血圧を治療するように、または第2の刺激パターンを用いて患者の孤立性収縮期高血圧を治療するように構成されていてもよい。

【００２０】

他の側面では、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま収縮期血圧を降下させてもよい。

【００２１】

他の側面では、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、治療上有効な脈圧降下の達成を妨げないレベルに拡張期血圧に対する効果を制限しつつ収縮期血圧を降下させてもよい。

【００２２】

他の側面では、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧を上昇させつつ収縮期血圧を降下させてもよい。

【００２３】

さらに他の側面では、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧が下限許容値と上限許容値との間にあるように拡張期血圧を制御しつつ収縮期血圧を降下させてもよい。

【００２４】

他の側面では、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、結果として得られる脈圧が下限許容値と上限許容値との間にあるように、かつ／または、所定量および／もしくは所定パーセントだけ最初の（たとえば固有の）脈圧よりも低くなるように収縮期血圧および拡張期血圧を制御してもよい。

【００２５】

他の側面では、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、指定した最小値を上回る拡張期血圧を維持しつつ収縮期血圧を降下させてもよい。

【００２６】

他の側面では、少なくとも1つのコントローラは、患者の固有の心拍数の指標を得るように構成され、第2の刺激パターンは、固有の心拍数よりも多くまで心拍数を増加させるように構成されていてもよい。

【００２７】

他の側面では、少なくとも1つのコントローラは、心拍数センサ、集団の平均心拍数に基づく固定値、異なる集団を表す平均心拍数値の表、または患者において実施された以前の心拍数測定に基づく値、のうちの少なくとも1つから固有の心拍数の指標を得るように

構成されていてもよい。

【００２８】

他の側面では、少なくとも1つのコントローラは、第2の刺激パターンの伝達前および／または伝達中に固有の心拍数の指標を得るように構成されていてもよい。

【００２９】

他の側面では、システムはまた、患者の活動レベルを検出するように構成された活動センサを備えていてもよい。少なくとも1つのコントローラは、活動センサから受信した活動レベル信号に基づく固有の心拍数の推定値から固有の心拍数の指標を得るように構成されていてもよい。

【００３０】

他の側面では、少なくとも1つのコントローラは、第1の刺激パターンに起因する拡張期血圧降下および／または収縮期血圧降下を決定することによって第１の刺激パターンを第２の刺激パターンに較正し、異なる心拍数で患者を積極的に刺激することによって異なる心拍数における収縮期血圧および拡張期血圧の上昇を決定し、決定された拡張期血圧降下および／または収縮期血圧降下と、異なる心拍数における収縮期血圧および拡張期血圧の上昇とに基づいて、第２の刺激パターンを設定して、所望の心拍数増加をもたらすように構成されていてもよい。

【００３１】

他の側面では、少なくとも1つのコントローラは、固有の心拍数を上回る拡張期血圧の上昇と第1の刺激パターンによって誘導される拡張期血圧の降下とが等しい心拍数をまず見つけてから固有の心拍数を減算することによって、所望の心拍数増加を決定するように構成されていてもよい。

【００３２】

他の側面では、少なくとも1つのコントローラは、第1の刺激パターンによって生じる収縮期血圧の降下から、予想される心拍数の増加に起因して予想される収縮期血圧の上昇を減算することと、収縮期血圧に対する予想される全体的な効果が十分であるどうかを判定することと、収縮期血圧に対する予想される全体的な効果が十分でない場合には、所望の心拍数増加のためにより低い心拍数の増加を選択することと、によって、患者の既存の収縮期血圧データを使用して収縮期血圧に対する予想される全体的な効果を算定して所望の心拍数増加を決定するように構成されていてもよい。

【００３３】

他の側面では、システム、第2の刺激パターン中に頻脈性不整脈について患者の心臓を監視し、頻脈性不整脈が検出された場合には少なくとも1つのコントローラに信号を送信するように構成されていてもよい頻脈性不整脈センサも含んでいてもよい。少なくとも1つのコントローラは、信号を受信した後、第２の刺激パターンを中止するように構成されていてもよい。

【００３４】

他の側面では、少なくとも1つのコントローラは、第2の刺激パターンの伝達中に、第2の刺激パターンの伝達を中止すべき心拍数条件に関連するデータを受信し、心拍数条件が満たされた場合には第2の刺激パターンの伝達を中止するように構成されていてもよい。

【００３５】

他の側面では、少なくとも1つのコントローラは、測定されたパラメータ値に基づいて、心拍数条件に関連するデータを自動的に受信するように構成されていてもよい。

【００３６】

他の側面では、心拍数条件に関連するデータは、時刻、患者の活動レベル、または血圧のうちの少なくとも1つに応じて決定されるカットオフ心拍数を含んでいてもよい。

【００３７】

他の側面では、心拍数条件は、異なる心拍数において、異なるレベルの第２の刺激パターンを含んでいてもよい。

【００３８】
他の態様において、患者の血圧を制御するために、患者の心臓に関連する埋め込み型心筋刺激装置を用いて行われる方法を提供する。この方法は、患者の心臓の少なくとも1つの心臓チャンバに、患者の収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させる第1の刺激パターンを伝達することと、収縮期血圧と拡張期血圧との差を低減させるように、患者の心臓の少なくとも1つの心臓チャンバに、患者の拡張期血圧を制御しつつ患者の収縮期血圧を降下させる第2の刺激パターンを伝達すること、とを含んでいてもよい。
【００３９】
他の側面では、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま患者の収縮期血圧を降下させてもよい。
【００４０】
他の側面では、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、治療上有効な脈圧降下の達成を妨げないレベルに拡張期血圧に対する効果を制限しつつ収縮期血圧を降下させてもよい。
【００４１】
他の側面では、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧を上昇させつつ収縮期血圧を降下させてもよい。
ＩＩ．高血圧治療
本発明は、それぞれ血圧を異なる程度まで下げるように構成された少なくとも２つの異なる刺激パターンを含む、心臓への焦点電気刺激を適用する。心臓刺激は、患者のニーズに基づいて刺激パターンを交互に行ってもよく、たとえば、24時間周期の一部分（たとえば、昼間またはその一部）の間のある程度の血圧低下と、24時間の別の部分（たとえば、夜間またはその一部）の間の別の異なる程度の血圧低下とを交互に行う。別の例として、心臓刺激は、患者による激しい活動の期間中に第1の程度の血圧低下を提供する第1の刺激パターンと、患者による軽い活動の期間中に第2の異なる程度の血圧低下を提供する第2の刺激パターンとを交互に行ってもよい。
【００４２】
いくつかの発明の態様では、薬学的に高血圧を治療することに代えて、またはそれに加えて、機械的に高血圧を治療する。一つの側面では、ペースメーカ、または、パルス発生器を有する他の種類の装置などの、電気的な刺激装置を使用して患者の心臓を刺激し、血圧を低減してもよい。血圧を低減するために、一貫した仕方で心臓を刺激すると、心臓血管系がやがて刺激に適応して、より高い血圧へと戻る場合がある。ゆえに、一つの側面では、心臓血管系の適応応答（adaptation response）が低減される、または防止さえされるよう、圧反射を調節することができるように刺激パターンを構成してもよい。
【００４３】
他の側面は、治療が中止または減少された後に起こる遅い圧反射反応を利用してもよい。このような状況下では、血圧レベルが治療前の値に戻るまでに長い時間がかかる可能性があり、長期間治療を中断または減少してもよい。その後、血圧レベルが治療前の値に達する前に、長期間治療が中断または減少される前に適用された治療レベルで治療が再開されてもよい。
【００４４】
他の側面では、電気的な刺激装置を使用して患者の心臓を刺激し、房室弁が閉じられた状態で、心房収縮の少なくとも一部が引き起こされるようにしてもよい。このような心房収縮では、心房収縮中に房室弁が開いているときよりも、対応する心室へ入る血液が少なくなる場合があり、それは血圧のすみやかな低下を実現する。
【００４５】
他の側面において、心房の心房収縮により生じる心房内圧は、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合い、それによって心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合

わせであって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなる心房の心房内圧を提供するように、電気刺激装置を使用して患者の心臓を刺激してもよい。このことにより、心房拡張の増大を引き起こし、それによってホルモン経路および／またはニューロン経路を通して血圧を下げてもよい。この血圧の低下は、現れるまでにいくらかの時間がかかってもよく、その時間はホルモン経路および／またはニューロン経路に依存する。

【００４６】

心房収縮により生じる心房内圧は、心房収縮により生じる最高心房内圧に達してもよい。心房の受動内圧上昇は、心房の最高受動内圧上昇に達してもよい。あるいは、またはそれに加えて、心房の心房収縮により生じる心房内圧と、心房の受動内圧上昇との時間が重なり合うことは、心房収縮により生じる最高心房内圧および最高受動内圧上昇の時間が重なり合うことを含んでいてもよい。一つの側面において、上述の最高心房内圧および最高受動内圧上昇が重なり合うことにより、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い（心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との）複合心房内圧をもたらしてもよい。

【００４７】

他の側面において、電気刺激装置を使用して、患者の心臓を刺激し、房室弁を閉鎖したままで単一の心周期内で少なくとも一部の心房収縮を引き起こしてもよく、および／または心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合い、それによって心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなる心房の心房内圧を提供するように、患者の心臓を刺激してもよい。

【００４８】

他の側面では、高血圧の治療の際に人工弁を使用してもよい。1つまたは複数の房室（Atrioventricular：AV）弁が機能不全となっている、いくつかの医学的状態においては、弁が人工（人工装具の）弁の埋め込みにより置換されてもよい。これらの人工弁は通常、天然の弁と同様、心房と心室との間の内圧差に応じて、受動的に開閉するように構成されていてもよい。受動的な人工弁は通常、その機械的な構造に基づいて、ケージ型ボール弁、傾斜式ディスク弁、および二葉弁の3つの種類に分類される。別の方法として、能動的に開閉するように構成されている能動的な人工弁を使用してもよい。

【００４９】

本発明の一つの態様では、治療前の血圧を有する患者で、血圧を低減するためのシステムが提供される。このシステムは、患者の心臓のチャンバ（chamber of a heart）の少なくとも1つを刺激パルスにより刺激するために、少なくとも1つの刺激電極を備えていてもよい。このシステムは、心臓の少なくとも1つのチャンバに、刺激パルスの刺激パターンを施すよう構成された少なくとも1つの制御器を備えていてもよい。刺激パターンは、第1の刺激設定、および、第1の刺激設定と異なる第2の刺激設定を含んでいてもよい。第1の刺激設定および第2の刺激設定の少なくとも一方が、心房キック（atrial kick）を低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成されていてもよい。

【００５０】

本発明の一つの態様では、血圧を低減するためのシステムが提供される。このシステムは、患者の心臓の少なくとも1つのチャンバを刺激するために、少なくとも1つの刺激電極を備えていてもよい。このシステムは、複数の刺激パルスを備えた刺激パターンを施すよう構成された少なくとも1つの制御器を含んでいてもよい。複数の刺激パルスの少なくとも1つの刺激パルスが、少なくとも1つの心室で心房キックを低減するよう構成された第1の刺激設定を有していてもよい。複数の刺激パルスの少なくとも1つの刺激パルスが、刺激パルスの間に起こる血圧値の増加を所定の値または値の範囲に制限するよう、心房キックの低減に対する圧反射反応を低減するよう構成された第2の刺激設定を有していてもよい。

【００５１】

他の側面では、治療前の血圧および治療前の心室充満量（ventricle filling volum

e）を有する患者の血圧を低減するための装置が提供される。この装置は、心房および心室の少なくとも一方に刺激パルスを伝達するよう構成された刺激回路を備えている。この装置は、刺激回路に、かつ好ましくは検知回路にも結合されたプロセッサ回路を備えていてもよい。

【００５２】

一つの側面では、装置プロセッサ回路は、装置がＡＶ遅延を制御する、作動モードで作動するよう構成されていてもよい。ＡＶ遅延は、本明細書での使用では、心室興奮（ventricle excitation）および/または収縮と心房興奮（atrial excitation）および/または収縮との間の単一の鼓動で起きる遅延を意味するものと理解してもよい。くわえて、本明細書では、システムまたは方法におけるＡＶ遅延は、１つの鼓動内での、心室への少なくとも１つの興奮性の刺激（excitatory stimulus）の伝達と、心房興奮の開始の検知、心房興奮の予想される開始のタイミング、および、心房への少なくとも１つの興奮性の刺激の伝達のうちの１つとの間の時間遅延を意味するものと理解してもよい。

【００５３】

このＡＶ遅延は、少なくとも１つの刺激パルスを、少なくとも１つの心房および少なくとも１つの心室の両方に伝達することにより設定されてもよい。この刺激は好ましくは、心臓の自然な活動よりも高い度合いで行われる。このような度合いはたとえば、心臓（たとえば刺激のないときの右心房）での自然な活動を検知するための少なくとも１つの検知電極を使用し、かつ、それに従って刺激パルス伝達度合いを調整して設定してもよい。

【００５４】

好ましくは、１つ以上の刺激パルスの心房への伝達前に開始するよう、心室興奮が時間調節されている場合、心臓への刺激パルスの伝達は、１つ以上の興奮性のパルスが、心房興奮の、予想される次の自然な開始よりも早い時間に、心房へ伝達されるように、時間調節される。

【００５５】

いくつかの側面では、少なくとも１つの刺激パルスを、心房ではなく、１つ以上の心室へと伝達することにより、ＡＶ遅延を設定してもよい。このような場合、１つ以上の心房の自然な活動が検知されてもよく、心室興奮および/または収縮タイミングが、検知された心房活動度合いに基づいて、その自然な予期されるタイミングに先行するように設定されてもよい。

【００５６】

いくつかの側面では、プロセッサ回路は、少なくとも１つの心房における心房興奮の開始の約０ミリ秒（ｍｓ）～約５０ｍｓ前に、心室興奮が開始されて、それにより、心室充満量が治療前の心室充満量から低減され、かつ、患者の血圧が治療前の血圧から低減されるよう、心室を刺激する作動モードで作動するよう構成されていてもよい。このような側面では、心房興奮が検知されて、心房興奮の開始を判断してもよい。たとえば、プロセッサ回路は、次の心房興奮が起きると予想される約０ｍｓ～約５０ｍｓ前に、１つ以上の興奮性のパルスを心室に伝達する作動モードで作動するよう構成されていてもよい。心房興奮の開始と心房興奮が検知される瞬間との間の時間間隔は公知であっても推定されていてもよく、心房興奮の開始のタイミングを算定するのに使用されてもよい。たとえば、心房興奮の開始の５ｍｓ後に心房興奮が検知されることが知られており、または推定され、心房興奮の開始の２０ｍｓ前に心室が刺激されることになる場合、心室は、心房興奮の予想される次の検知の２５ｍｓ前に、刺激されることになる。

【００５７】

他の側面では、プロセッサ回路は、心房が刺激されて、少なくとも１つの心室における心室興奮の開始の約０ｍｓ～約５０ｍｓ後に、心房興奮が開始されて、それにより、心室充満量が治療前の心室充満量から低減され、かつ、患者の血圧が治療前の血圧から低減される、作動モードで作動するよう構成されていてもよい。たとえば、プロセッサ回路は、１つ以上の興奮性のパルスが患者の心室に供給されてから約０ｍｓ～約５０ｍｓ後に、１つ以上の興奮性のパルスが心房に伝達される、作動モードで作動するよう構成されていてもよい。

このような側面では、ペーシング（ペース合わせ）は、心房興奮を検知することに依存せずに、時間調節されてもよい。好ましくは、このような側面では、自然な興奮が起きる前に1つ以上の興奮性のパルスが心房に伝達されることを確実にするために、心房興奮が検知される。好ましくは、本来の心房興奮率が本来の心室興奮率よりも低いときに、心房興奮は、心室興奮の開始の約0ms～約50ms後に開始するよう設定される。

【００５８】

いくつかの側面では、患者のためのチャンバの電気的な興奮に関する機械的な収縮のタイミングは、たとえば、心房および心室の圧力の変化を検知すること、超音波を使用して壁運動（たとえば心エコー検査または心エコー）を、当該技術で公知の埋め込みおよび/または外部のセンサを使用して、インピーダンスの変化または心臓弁の開閉を検知することにより、決定されてもよい。このようなセンサにはたとえば、圧力センサ、インピーダンス、超音波センサ、および/または1つ以上の音声センサおよび/または1つ以上の血流センサが含まれる。

【００５９】

1つ以上の興奮性のパルスが、所望のパターンの収縮を生成することになるタイミングで心臓に伝達されるよう、患者のためのチャンバの電気的な興奮に関する機械的な収縮のタイミングが考慮され、プロセッサ回路がそれに応じて構成されていてもよい。これは、1つ以上の埋め込みのセンサを使用して閉ループモードで行われてもよく、かつ/または、たとえば外部の測定装置を有するインタフェースを使用して、ときおり（たとえば、装置の埋め込み時および/もしくは検査時に）行われてもよい。

【００６０】

作動モードは、心室を刺激して、少なくとも1つの心房の収縮の開始前に、心室に収縮を開始させることを含んでいてもよい。

【００６１】

作動モードは、心室を刺激して、少なくとも1つの心房の収縮の終わる前に、心室に収縮を開始させて、それにより、少なくとも1つの心房の収縮の少なくとも一部の間にAV弁が閉じられるようにすることを含んでいてもよい。

【００６２】

作動モードは、心室を刺激して、少なくとも1つの心房の収縮の開始後100ms未満内に、心室に収縮を開始させることを含んでいてもよい。

【００６３】

所望により、心室収縮がピーク内圧に達する前に心房収縮が確実に開始されるよう注意が払われる。心房収縮は通常は心室収縮よりも速いため、心房収縮の開始前に心室収縮が開始されていることになる場合であっても、これは可能である。したがって、以下の設定の1つを選択してもよい。

【００６４】

ａ．作動モードは、心室を刺激して、心房収縮中であるが心房が心房収縮によってその最高内圧に達する前のいずれかの時点で、心室に収縮を開始させることを含んでいてもよい。

【００６５】

ｂ．作動モードは、心室を刺激して、心房収縮中であるが心房が心房収縮によってその最高内圧に達した後のいずれかの時点で、心室に収縮を開始させることを含んでいてもよい。

【００６６】

ｃ．作動モードは、心房および心室の両方において本質的に同じ時点（たとえば、互いに対して5ms以下）で収縮が開始されるタイミングで、心室を刺激することを含んでいてもよい。

【００６７】

ｄ．作動モードは、心室を刺激して、心室が最高拡張に近いかまたは最高拡張しているときにピークの心房収縮が起こることになり、そのため心室の等容性期および急速駆出期

に関して以下でさらに詳述される心房壁の拡張の増大が引き起こされるタイミングで、心室に収縮を開始させることを含んでいてもよい。

【００６８】

作動モードは、少なくとも1つの心房が収縮し始める前に心室を刺激して少なくとも部分的に心室を収縮させることによって、少なくとも1つの心房の収縮の開始中にAV弁を閉鎖させてもよい。

【００６９】

好ましくは、プロセッサ回路は、1つ以上の興奮性のパルスが患者の心室に伝達されてから約0ms～約50msの間に、1つ以上の興奮性のパルスが心房に伝達される、作動モードで作動するよう構成されていてもよい。

【００７０】

別の態様では、治療前の血圧および治療前の心室充満量を有する患者の血圧を低減するための方法が提供される。この方法は、刺激回路からの刺激パルスを、心房および心室の少なくとも一方へ伝達することと、少なくとも1つの心房における心房興奮の開始の約0ms～約50ms前に心室興奮が開始されるように心室を刺激して、それにより、心室充満量を治療前の心室充満量から低減し、かつ、患者の血圧を治療前の血圧から低減する、作動モードで作動するよう、刺激回路に結合されたプロセッサ回路を作動することとを含んでいてもよい。

【００７１】

このような方法では、心房興奮の開始を判断するために、心房興奮を検知してもよい。たとえば、この方法は、次の心房興奮が起きると予想される約0ms～約50ms前に、1つ以上の興奮性のパルスを心室に伝達することを含んでいてもよい。心房興奮の開始と心房興奮が検知される瞬間との間の時間間隔は公知であってもよく、心房興奮の開始のタイミングを算定するのに使用されてもよい。たとえば、心房興奮の開始の5ms後に心房興奮が検知されることが公知であり、または推定され、心房興奮の開始の20ms前に心室が刺激されることになる場合、心室は、心房興奮の、予想される次の検知の25ms前に刺激されることになる。

【００７２】

他の側面では、この方法は、心房を刺激して、少なくとも1つの心室における心室興奮の開始後約0ms～約50msの間に心房興奮を開始させて、それにより、心室充満量を治療前の心室充満量から低減し、かつ、患者の血圧を治療前の血圧から低減する、作動モードで作動するよう、刺激回路に結合されたプロセッサ回路を作動することを含んでいてもよい。たとえば、この方法は、1つ以上の興奮性のパルスが患者の心室に供給されてから約0ms～約50msの間に、1つ以上の興奮性のパルスを心房に伝達することを含んでいてもよい。このような側面では、ペーシングは、心房興奮を検知することに依存せずに、時間調節されてもよい。好ましくは、このような側面は、自然な興奮が起きる前に1つ以上の興奮性のパルスが心房に伝達されることを確実にするために、心房興奮が検知されることを含んでいる。好ましくは、本来の心房興奮率が本来の心室興奮率よりも低いときに、心房興奮は、心室興奮の開始後約0ms～約50msの間に開始するよう設定される。

【００７３】

一つの側面では、患者のためのチャンバの電気的な興奮に関する機械的な収縮のタイミングは、たとえば超音波（たとえば心エコー検査もしくは心エコー）または他の公知の手段を使用して評価されてもよい。所望のパターンの収縮を生成するよう、患者のためのチャンバの電気的な興奮に関する機械的な収縮のタイミングが考慮されていてもよく、1つ以上の興奮性のパルスが心臓に伝達されるタイミングが選択されていてもよい。

【００７４】

作動モードは、心室を刺激して、少なくとも1つの心房が収縮を開始する前に、心室を収縮させることを含んでいてもよい。

【００７５】

作動モードは、心室を刺激して、少なくとも1つの心房が収縮を開始する前に、心室を

収縮させて、それにより、少なくとも1つの心房の収縮の少なくとも一部の間にAV弁が閉じられるようにすることを含んでいてもよい。

【００７６】

作動モードは、心室を刺激して、少なくとも1つの心房が収縮を終了する前に、心室を収縮させて、それにより、少なくとも1つの心房の収縮の開始中にAV弁が閉じられるようにすることを含んでいてもよい。

【００７７】

好ましくは、この方法は、1つ以上の興奮性のパルスが患者の心室に伝達されてから約0ms～約50msの間に、1つ以上の興奮性のパルスを心房に伝達することを含んでいてもよい。

【００７８】

発明の別の態様では、治療前の血圧および治療前の心室充満量を有する患者の血圧を低減するための装置が提供される。この装置は、患者の心臓の少なくとも1つの心臓チャンバ（cardiac chamber）に刺激パルスを伝達するよう構成された刺激回路を備えていてもよい。この装置は、刺激回路に結合されたプロセッサ回路を備えていてもよい。プロセッサ回路は、心房に関連する房室弁が閉じられたときに約40％の心房収縮と約100％の心房収縮との間で引き起こして、それにより、心室充満量を治療前の心室充満量から低減し、かつ、患者の血圧を治療前の血圧から低減するよう、少なくとも1つの心臓チャンバを刺激する作動モードで作動するよう構成されていてもよい。これは、たとえば、AV弁の閉鎖よりも約60ms以下前に心房に収縮を開始させることにより実現することができる。好ましくは、このタイミングは、外部のセンサからのデータに基づき、かつ/または、1つ以上の埋め込みのセンサを使用した閉ループとして、周期的に（たとえば埋め込み時に）設定されてもよい。

【００７９】

別の態様では、治療前の血圧および治療前の心室充満量を有する患者の血圧を低減するための装置が提供される。この装置は、少なくとも1つの心臓チャンバに刺激パルスを伝達するよう構成された刺激回路を備えていてもよい。この装置は、刺激回路に結合されたプロセッサ回路を備えていてもよい。プロセッサ回路は、心室収縮（ventricular systole）中に心房収縮の約50％～約95％が引き起こされて、それにより、心室充満量が治療前の心室充満量から低減され、かつ、患者の血圧が治療前の血圧から低減されるよう、少なくとも1つの心臓チャンバをペーシングする作動モードで作動するよう構成されていてもよい。これは、たとえば、心室収縮の開始よりも約50ms～5ms前に心房に収縮を開始させることにより実現することができる。好ましくは、心室収縮の開始のタイミングは、AV弁の閉鎖のタイミングに従って設定されてもよい。好ましくは、このタイミングは、外部のセンサからのデータに基づき、かつ/または、1つ以上の埋め込みのセンサを使用した閉ループとして、周期的に（たとえば埋め込み時に）設定されてもよい。

【００８０】

別の態様において、治療前の血圧を有する患者の血圧障害を治療するために、患者の心臓と関連付けられた埋め込み型心筋刺激装置を用いて実施される方法が提供される。本方法は、収縮により心室が膨張され、心室の膨張によって患者の血圧が治療前の血圧よりも低下するように、心房に関連する心臓弁が閉じたままで、その心房を収縮させるように心臓を刺激することを含んでいてもよい。これは、たとえば、心房収縮の活性力が、関連する心室の収縮により生じる最高の受動内圧および拡張を超えて心房内圧および心房拡張を増加させることになるよう、心室の内圧が最高になる時点で心房を収縮させることにより、実現することができる。このような場合、心房の最高の収縮のタイミングは、等容性期（isovolumic period）の終了と一致していなければならないか、または、心室の急速駆出期中でなければならない。所望により、このタイミングは、外部のセンサからのデータに基づき、および／または、1つまたは複数の埋め込み型センサを使用した閉ループとして、定期的に（たとえば埋め込み時に）設定されてもよい。

【００８１】

別の態様において、心房内圧および心房拡張を制御することによって患者の血圧を低下させるためのシステムが提供される。本システムは、患者の心臓の少なくとも1つの心臓チャンバに刺激パルスを伝達するように構成された刺激回路と、少なくとも1つの心臓チャンバへの1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスの伝達を実行するように構成された少なくとも1つのコントローラとを備えてもよい。刺激パルスのうちの少なくとも1つは、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、かつ患者の血圧が下がるように、心臓を刺激してもよい。

【００８２】

刺激により生じる心房の心房内圧は、ホルモン経路および／または神経経路を通して血圧を下げる心房の心房拡張の増大を引き起こしてもよい。

【００８３】

心房収縮により生じる心房内圧は、心房収縮により生じる最高心房内圧に達してもよい。心房の受動内圧上昇は、心房の最高受動内圧上昇に達してもよい。あるいは、または加えて、心房の心房収縮により生じる心房内圧と、心房の受動内圧上昇との時間が重なり合うことは、心房収縮により生じる最高心房内圧および最高受動内圧上昇の両方の時間が重なり合うことを含んでいてもよい。いくつかの側面において、上述の最高心房内圧および最高受動内圧上昇が重なり合うことにより、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い（心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との）複合心房内圧をもたらしてもよい。

【００８４】

刺激パルスのうちの少なくとも1つは、心臓の心房を刺激することを含んでいてもよい。刺激パルスのうちの少なくとも1つは、心臓の心室を刺激することを含んでいてもよい。刺激パルスのうちの少なくとも1つは、さらに、所望により実質的に等しい速度で心房および心室をペーシングすること、または心室がペーシングされる速度よりも速い速度で心房をペーシングすることを含んでいてもよい。

【００８５】

刺激パルスのうちの少なくとも1つは、たとえば、単一の心周期中に心房を2回刺激するか、または単一の心周期中に心房を1回刺激することによって、単一の心周期中に心房が2回収縮するように心房を刺激することを含んでいてもよい。

【００８６】

所望により、刺激パルスのうちの少なくとも1つは、単一の心周期中に心房が1回のみ収縮するように心房を刺激することを含んでいてもよい。

【００８７】

刺激パルスのうちの少なくとも1つは、房性刺激を低減または防止するように心臓を刺激することをさらに含んでいてもよい。

【００８８】

1つまたは複数の刺激パターンは、房性刺激を低減または防止するように心臓を刺激することをさらに含んでいてもよい。刺激パターンのうちの少なくとも1つは、複数の鼓動において心臓を刺激することを含んでいてもよく、刺激パルスのうちの少なくとも一部は、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように心臓を刺激し、刺激パルスの少なくとも一部は、房性刺激を低減または防止するように構成されている。

【００８９】

単一の鼓動において両方の房性刺激が低減または防止され、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによっ

て、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、刺激パルスが提供されてもよい。

【００９０】

少なくとも1つの刺激パターンは、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、単一の鼓動において、房室弁が開いているときに開始し、房室弁が閉鎖した後に終わるような第1の心房収縮を有し、心房の心房収縮により生じる心房内圧が心房の受動内圧上昇と時間が重なり合う第2の心房収縮を誘発するように設定された少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよい。第1の心房収縮は検知されてもよく、第2の心房収縮はペーシングされてもよい。あるいは、第1の心房収縮および第2の心房収縮はペーシングされてもよい。

【００９１】

あるいは、少なくとも1つの刺激パターンは、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、単一の鼓動において、房室弁が開いているときに開始し、房室弁が閉鎖する前に終わるような第1の心房収縮を有し、心房の心房収縮により生じる心房内圧が心房の受動内圧上昇と時間が重なり合う第2の心房収縮を誘発するように設定された少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよい。第1の心房収縮は検知されてもよく、第2の心房収縮はペーシングされてもよい。あるいは、第1の心房収縮および第2の心房収縮はペーシングされてもよい。

【００９２】

1つまたは複数の刺激パターンは、（1）心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、心臓を刺激する第1の刺激パルスと、（2）房性刺激が低減または防止されるように心臓を刺激する第2の刺激パルスとを異なる比で有する複数の刺激パターンを交互に行うことを含んでいてもよい。所望により、1つまたは複数の刺激パターンは、房性刺激を低減または防止し、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との（両方とも単一の心周期における）組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように心臓を刺激するように構成された少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよい。

【００９３】

1つまたは複数の刺激パターンは、（1）心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、心臓を刺激する第1の刺激パルスと、（2）心房の受動内圧上昇と時間が重なり合う心房の心房収縮により生じる心房内圧を提供しない第2の刺激パルスとを異なる比で有する複数の刺激パターンを交互に行うことを含んでいてもよい。

【００９４】

少なくとも1つの刺激パルスは、興奮の相対的タイミングが約2msの房室遅延に対応するように、心臓の心房および心臓の心室のうちの少なくとも1つをペーシングすることを含んでいてもよい。

【００９５】

少なくとも1つの刺激パルスは、興奮の相対的タイミングが約30ms～約0ms、またはさらには10ms～0msの房室遅延に対応するように、心臓の心房および心臓の心室のうちの少なくとも1つをペーシングすることを含んでいてもよい。

【００９６】

別の態様において、心房内圧および心房拡張を制御することによって患者の血圧を下げ

るための方法が提供される。本方法は、患者の心臓と関連付けられた埋め込み型心筋刺激装置を用いて実施されてもよい。本方法は、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇とが重なり合うことにより、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激なしの場合の心房の心房内圧よりも高い心房内圧を誘発するように、かつ患者の血圧が下がるように、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合う心房収縮により生じる心房内圧を提供するために心臓を刺激することを含んでいてもよい。

【００９７】

刺激により生じる心房の心房内圧は、ホルモン経路またはニューロン経路を通して血圧を下げる心房の心房拡張の増大を引き起こしてもよい。

【００９８】

心房収縮により生じる心房内圧は、心房収縮により生じる最高心房内圧に達してもよい。心房の受動内圧上昇は、心房の最高受動内圧上昇に達してもよい。あるいは、または加えて、心房の心房収縮により生じる心房内圧と、心房の受動内圧上昇との時間が重なり合うことは、心房収縮により生じる最高心房内圧および最高受動内圧上昇の両方の時間が重なり合うことを含んでもよい。いくつかの側面において、上述の最高心房内圧および最高受動内圧上昇が重なり合うことにより、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い（心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との）複合心房内圧をもたらしてもよい。したがって、本方法は、心房の心房収縮により生じる心房内圧の最高値が、心房の最高受動内圧上昇と時間が重なり合うように、心臓を刺激することを含んでいてもよい。

【００９９】

本方法は、心臓の心房を刺激することを含んでいてもよい。本方法は、加えてまたはあるいは、心臓の心室を刺激することを含んでいてもよい。本方法は、さらに、実質的に等しい速度で心房および心室をペーシングすること、または心室がペーシングされるか収縮する速度よりも速い速度で心房をペーシングすることを含んでもよい。

【０１００】

本方法は、たとえば、単一の心周期中に心房を2回刺激するか、または単一の心周期中に心房を1回刺激することによって、単一の心周期中に心房が2回収縮するように心房を刺激することをさらに含んでいてもよい。

【０１０１】

所望により、本方法は、心房が単一の心周期中に1回だけ収縮するように心房を刺激することを含んでいてもよい。

【０１０２】

本方法は、房性刺激を低減または防止するように心臓を刺激することをさらに含んでいてもよい。心臓を刺激することは、複数の鼓動において刺激パターンを心臓に伝達することを含んでいてもよく、刺激パターンのうちの少なくとも一部の刺激パルスは、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように心臓を刺激し、刺激パルスの少なくとも一部は、房性刺激を低減または防止するように構成されている。単一の鼓動において両方の房性刺激が低減または防止され、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことにより、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、刺激パルスが提供されてもよい。

【０１０３】

心臓を刺激することは、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、単一の鼓動において、房室弁が開いているときに開始し、房室弁が閉鎖した後に終わるような第1の心房収縮を有し、心房の心房収縮により生じる心房内圧が心房の受動内圧上昇と時間が重なり合う第2の心房収縮を誘発するように設定された少なく

とも1つの刺激パルスを伝達することを含んでいてもよい。第1の心房収縮は検知されてもよく、第2の心房収縮はペーシングされてもよい。あるいは、第1の心房収縮および第2の心房収縮はペーシングされてもよい。

【０１０４】

あるいは、心臓を刺激することは、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、単一の鼓動において、房室弁が開いているときに開始し、房室弁が閉鎖する前に終わるような第1の心房収縮を有し、心房の心房収縮により生じる心房内圧が心房の受動内圧上昇と時間が重なり合う第2の心房収縮を誘発するように設定された少なくとも1つの刺激パルスを伝達することを含んでいてもよい。第1の心房収縮は検知されてもよく、第2の心房収縮はペーシングされてもよい。あるいは、第1の心房収縮および第2の心房収縮はペーシングされてもよい。

【０１０５】

本方法は、（1）心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、心臓を刺激する第1の刺激パルスと、（2）房性刺激が低減または防止されるように心臓を刺激する第2の刺激パルスとを異なる比で有する複数の刺激パターンを交互に行うことをさらに含んでいてもよい。所望により、1つまたは複数の刺激パターンは、房性刺激を低減または防止し、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との（両方とも単一の心周期における）組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように心臓を刺激するように構成された少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよい。

【０１０６】

本方法は、（1）心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、心臓を刺激する第1の刺激パルスと、（2）心房の受動内圧上昇と時間が重なり合う心房の心房収縮により生じる心房内圧を提供しない第2の刺激パルスとを異なる比で有する複数の刺激パターンを交互に行うことをさらに含んでいてもよい。

【０１０７】

本方法は、興奮の相対的タイミングが約2msの房室遅延に対応するように、心臓の心房および心臓の心室のうちの少なくとも1つをペーシングすることをさらに含んでいてもよい。

【０１０８】

本方法は、興奮の相対的タイミングが約30ms～約0msの房室遅延に対応するように、心臓の心房および心臓の心室のうちの少なくとも1つをペーシングすることをさらに含んでいてもよい。

【０１０９】

別の態様では、患者の血圧を下げるための方法が提供される。該方法は、患者の心臓と関連付けられた埋め込み型心筋刺激装置を用いて実施されてもよい。本方法は、1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスを患者の心臓の少なくとも1つの心臓チャンバに伝達することを含んでいてもよい。刺激パルスのうちの少なくとも1つは、第1の刺激設定を有していてもよく、刺激パルスのうちの少なくとも1つは、第1の刺激設定とは異なる第2の刺激設定を有していてもよい。第1の刺激設定および第2の刺激設定のうちの少なくとも1つは、房性刺激を低減または防止するように構成されてもよい。房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定を有する刺激パルスは、必要に応じて伝達されてもよい。

【０１１０】

必要に応じた刺激パルスの伝達は、以下のうち1つまたは複数を含んでいてもよい。

【０１１１】

a．治療を必要時に限定する、たとえば、房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定の伝達を患者の血圧が異常に高くなると分かっているかまたは予測されるときに限定する。このことは、1つまたは複数の血圧関連パラメータのリアルタイムフィードバック測定を使用すること、または必要とされる予測パターンを同じ患者の過去の測定に基づくことを含んでいてもよい。たとえば、患者によっては、BP（血圧）は1日24時間高くなりうるのに対して、患者によっては、24時間の一部（たとえば、昼間または夜間）のみBPが高くなってもよい。

【０１１２】

b．高いBPが必要とされる場合は治療しないようにする、たとえば、BPの上昇が健康であり、したがって、所望の状態であってもよいようなときには、房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定の伝達をしないようにする。たとえば、BPは、活動中は増加することが知られており、活動が少なくなると再び下がる（たとえば、当然ながらBPの上昇と関連する運動時または肉体作業を行っているとき）。

【０１１３】

房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定を有する刺激パルスは、夜間もしくはその一部であってもよく、または日中もしくはその一部であってもよい、24時間の一部のみ提供されてもよい。

【０１１４】

房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定を有する刺激パルスは、心拍数が所定の閾値未満のときのみ提供されてもよい。所定の閾値は90bpmのような絶対値であってもよい。所定の閾値は患者の平均心拍数に関連する値に設定されてもよい。たとえば、所定の閾値は、平均心拍数を30回超える心拍数および心拍数の第80百分位数超のうちの少なくとも1つであってもよい。

【０１１５】

房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定を有する刺激パルスは、患者が安静時または所定の閾値未満の活動レベルのときのみ、提供されてもよい。本方法は、動作、姿勢、呼吸数、および心拍数のうちの少なくとも1つを検知することによって、患者が安静にしているかまたは所定の閾値未満の活動レベルであるかを判断することをさらに含んでいてもよい。

【０１１６】

所望により、患者は、患者の活動が少ないときに「安静にしている」かまたは「低い活動レベルである」とみなされてもよい。たとえば、心拍数が所定の閾値を超えないか、または低い活動のみが検知される限り（たとえば、中程度および／もしくはゆっくりとした動作、ならびに／またはゆっくりとした姿勢の変化、ならびに／または呼吸が有意に増加しないこと等を特徴とする）、患者は「安静にしている」かまたは「低い活動レベルである」と考えられてもよい。たとえば、読書中もしくは談話中のような座っている活動、または家の周りもしくはオフィスにおける動作は、十分に低い活動レベルであるとみなされてもよいため、房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定を有する刺激パルスの伝達を可能にする。

【０１１７】

1つまたは複数の刺激パターンは、測定された血圧パラメータを基準にして選択されてもよい。本方法は、圧反射が検知されるときに1つまたは複数の刺激パターンを変更することをさらに含んでいてもよい。

【０１１８】

発明の別の態様では、患者の心臓の少なくとも1つの心臓チャンバに1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスを伝達するように構成された刺激回路と、少なくとも1つの心臓チャンバへの1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスの伝達を実行するように構成された少なくとも1つのコントローラとを備えた、患者の血圧を下げるためのシステムが

提供される。刺激パルスのうちの少なくとも1つは、第1の刺激設定を有していてもよく、刺激パルスのうちの少なくとも1つは、第1の刺激設定とは異なる第2の刺激設定を有していてもよい。第1の刺激設定および第2の刺激設定のうちの少なくとも1つは、房性刺激を低減または防止するように構成されてよい。房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定を有する刺激パルスは、必要に応じて伝達されてもよい。

【０１１９】

少なくとも1つのコントローラは、24時間の一部の間だけ、房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定を有する刺激パルスを伝達するように構成されてもよい。24時間の一部とは、夜間もしくはその一部であってもよく、または昼間もしくはその一部であってもよい。

【０１２０】

少なくとも1つのコントローラは、心拍数が所定の閾値未満のときだけ、房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定を有する刺激パルスを伝達するように構成されてもよい。所定の閾値は90bpmのような絶対値であってもよい。所定の閾値は患者の平均心拍数に関連する値に設定されてもよい。たとえば、所定の閾値は、平均心拍数を30回超える心拍数および心拍数の第80百分位数超のうちの少なくとも1つであってもよい。

【０１２１】

少なくとも1つのコントローラは、患者が安静にしているかまたは低い活動レベルであるときだけ、房性刺激を低減または防止するように構成された刺激設定を有する刺激パルスを伝達するように構成されてもよい。本システムは、動作、姿勢、呼吸数、および心拍数のうちの少なくとも1つを検知することによって、患者が安静にしているかまたは低い活動レベルであるかを判断するように構成されてもよい。

【０１２２】

少なくとも1つのコントローラは、測定された血圧パラメータに基づいて1つまたは複数の刺激パターンを選択するように構成されてもよい。少なくとも1つのコントローラは、圧反射が検知された場合に1つまたは複数の刺激パターンを変更するように構成されてもよい。

【０１２３】

別の態様では、血圧を制御するためのシステムのパルス設定を調整する方法が提供される。本方法は、少なくとも1回の心周期中の患者の心臓の心房と関連する心房内圧データを受信することを含んでいてもよい。心房内圧データは、システムが第1のパルス設定を有する刺激パルスを心臓に伝達することから生じてもよい。本方法は、心房内圧データを分析することと、この分析に従って調整された、第1のパルス設定とは異なる第2のパルス設定を提供することとをさらに含んでいてもよい。分析することは、心房内圧データを分析して、心房収縮により生じる心房内圧と心房の受動内圧上昇との時間の重なり合いを推定することを含んでいてもよい。分析することは、心房内圧データを分析して、心房収縮により生じる最高心房内圧と心房の最高受動内圧上昇との時間の重なり合いを推定することをさらに含んでいてもよい。分析することは、心房内圧データを分析して、刺激パルスが伝達された心周期で得られる第1の心房内圧（または最高心房内圧）と、刺激がない場合の心房の第2の心房内圧とを比較することを含んでいてもよい。分析することは、心房内圧データをプロットすること、および／または心房内圧データを数学的に分析することをさらに含んでいてもよい。

【０１２４】

別の態様では、血圧を下げるためのシステムを提供してもよい。本システムは、心臓の少なくとも1回の心周期中の心房における内圧変動についての情報を提供する手段、刺激パルスを生成する手段、および刺激パルスを少なくとも1つの心臓チャンバに印加する手段を備えていてもよい。刺激パルスを生成する手段は、心房の内圧変動についての情報に従って単一の心周期中の心室収縮のタイミングに対する心房収縮のタイミングを制御するように、刺激パルスを生成するように構成されてもよい。

【０１２５】
心房における内圧変動についての情報は、心房収縮の発生についての情報および／または心室収縮の発生についての情報を含んでいてもよい。刺激パルスを生成する手段は、少なくとも1回の心周期のために、心房収縮を生じさせる少なくとも1つの心房刺激パルスおよび／または心室収縮を生じさせる少なくとも1つの心室刺激パルスを生成するように構成されてもよい。刺激パルスを生成する手段は、心房収縮の発生および／もしくは心室収縮の発生に対してタイミングを合わせるような関係で、心房収縮の発生についての情報および／もしくは心室収縮の発生についての情報に基づいて少なくとも1つの心房刺激パルスを生成し、ならびに／または、心室収縮の発生および／もしくは心房収縮の発生に対してタイミングを合わせるような関係で、心室収縮の発生についての情報および／もしくは心房収縮の発生についての情報に基づいて少なくとも1つの心室刺激パルスを生成するように構成されてもよい。心房収縮の発生についての情報は、心周期の自然な刺激パターンにおけるP波パターンの発生についての情報を含んでいてもよい。心室収縮の発生についての情報は、心周期の自然な刺激パターンにおけるQRS群の発生についての情報を含んでいてもよい。
【０１２６】
別の態様では、血圧を下げるためのシステムを提供してもよい。本システムは、1つまたは複数の心臓活動イベントのタイミングについての情報を提供する手段、刺激パルスを生成する手段、および刺激パルスを少なくとも1つの心臓チャンバに印加する手段を備えていてもよい。1つまたは複数の心臓活動イベントのタイミングについての情報は、心房の心房収縮の発生、心室の心室収縮の発生、房室弁の開放、房室弁の閉鎖、心房の電気活動、心室の電気活動、血流量、心房の心房内圧、心房の心房内圧の変化、および心拍数のうちの少なくとも1つを含んでいてもよい。刺激パルスを生成する手段は、情報に基づいて心室収縮に対する心房収縮のタイミングを設定するように、刺激パルスを生成するように構成されてもよい。
【０１２７】
心室収縮に対する心房収縮のタイミングは、約30ms～約0msの範囲内のAV遅延に対応していてもよい。刺激パルスを生成する手段は、心室興奮が起こる約30ms～約0ms前の範囲内に興奮性刺激を心房に提供し、心房興奮が起こってから約30ms～約0ms後の範囲内に興奮性刺激を心室に提供し、および／または興奮性刺激を心房に提供し、その後、約30ms～約0ms後の範囲内で興奮性刺激を心室に提供するように、刺激パルスを生成するように構成されてもよい。
【０１２８】
1つまたは複数の心臓活動イベントのタイミングについての情報は、単一の心周期における2つまたはそれ以上の心臓活動イベント間のタイミングについての情報を含んでいてもよい。
【０１２９】
刺激パルスを生成する手段は、少なくとも1回の心周期のために、心房収縮を生じさせる少なくとも1つの心房刺激パルスおよび／または心室収縮を生じさせる少なくとも1つの心室刺激パルスを生成するように構成されてもよい。刺激パルスを生成する手段は、心房収縮の発生および／もしくは心室収縮の発生に対してタイミングを合わせるような関係で、心房収縮の発生についての情報および／もしくは心室収縮の発生についての情報に基づいて少なくとも1つの心房刺激パルスを生成し、ならびに／または、心室収縮の発生および／もしくは心房収縮の発生に対してタイミングを合わせるような関係で、心室収縮の発生についての情報および／もしくは心房収縮の発生についての情報に基づいて少なくとも1つの心室刺激パルスを生成するように構成されてもよい。心房収縮の発生についての情報は、心周期の自然な刺激パターンにおけるP波パターンの発生についての情報を含んでいてもよい。心室収縮の発生についての情報は、心周期の自然な刺激パターンにおけるQRS群の発生についての情報を含んでいてもよい。
【０１３０】

別の態様は、心房内圧および心房拡張を制御することによって患者の血圧を下げるための別の方法を提供する。本方法は、患者の心臓と関連付けられた埋め込み型心筋刺激装置を用いて実施されてもよい。本方法は、1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスを少なくとも1つの心臓チャンバに伝達することであって、刺激パルスのうちの少なくとも1つは、第1の刺激設定を有し、刺激パルスのうちの少なくとも1つは、第1の刺激設定とは異なる第2の刺激設定を有し、第1の刺激設定および第2の刺激設定のうちの少なくとも1つは、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うように心房を収縮させるように構成されている、伝達することと、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との重なり合いにより、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い心房の心房内圧を提供し、それにより、ホルモン経路またはニューロン経路を通して血圧を下げる心房の心房拡張の増大を引き起こすこととを含んでいてもよい。

【０１３１】

所望により、第1の刺激設定および第2の刺激設定のうちの少なくとも1つは、心房収縮により生じる最高心房内圧が、心房の最高受動内圧上昇と時間が重なり合うような心房収縮を有するように構成されてもよく、本方法は、心房収縮により生じる最高心房内圧および最高受動内圧上昇の重なり合いにより、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い心房の心房内圧を提供し、それにより、ホルモン経路またはニューロン経路を通して血圧を下げる心房の心房拡張の増大を引き起こすことを含んでいてもよい。

【０１３２】

別の態様では、心房内圧および心房拡張を制御することによって患者の血圧を下げるためのシステムが提供される。本システムは、1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスを少なくとも1つの心臓チャンバに伝達するように構成された刺激回路と、少なくとも1つの心臓チャンバへの1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスの伝達を実行するように構成された少なくとも1つのコントローラとを備えてもよい。刺激パルスのうちの少なくとも1つは、第1の刺激設定を有していてもよく、刺激パルスのうちの少なくとも1つは、第1の刺激設定とは異なる第2の刺激設定を有していてもよい。第1の刺激設定および第2の刺激設定のうちの少なくとも1つは、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことによって、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い心房の心房内圧を提供し、それにより、ホルモン経路またはニューロン経路を通して血圧を下げる心房の心房拡張の増大を引き起こすように、心臓の心房を収縮させるように構成されてもよい。所望により、第1の刺激設定および第2の刺激設定のうちの少なくとも1つは、心房収縮により生じる最高心房内圧が、心房の最高受動内圧上昇と時間が重なり合うように心臓の心房を収縮させ、それによって刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い心房の心房内圧を提供し、ホルモン経路またはニューロン経路を通して血圧を下げる心房の心房拡張の増大を引き起こすように構成されてもよい。

【０１３３】

別の態様では、心房内圧および心房拡張を制御することによって患者の血圧障害を治療するための方法が提供される。本方法は、治療前の血圧を有する患者の心臓と関連付けられた埋め込み型心筋刺激装置を用いて実施されてもよい。本方法は、心臓を刺激して、収縮により心房が膨脹するように心房と関連する心臓弁が閉鎖されている間にその心房を収縮させることを含んでいてもよく、心房を膨張させることによって、好ましくは、心房収縮の能動的な力が、心室の収縮により引き起こされる最高受動内圧および拡張を超えた心房の内圧および拡張を増大するように、心室の内圧が最高であるときに心房を収縮させることによって、治療前の血圧からの患者の血圧の低下をもたらす。

【０１３４】

発明の別の態様では、血圧を低減するためのシステムが提供される。このシステムは、患者の心臓の少なくとも1つのチャンバを、少なくとも1つの刺激パルスを備える刺激パターンにより刺激するために、少なくとも1つの刺激電極を備えていてもよい。このシス

テムは、患者の血圧に関連する入力を受信し、かつ、上記血圧に基づいて刺激パターンを調整するよう構成された少なくとも1つの制御器を含んでいてもよい。たとえば、入力は、1つ以上のセンサ（埋め込みもしくは外部の）により検知されたデータを受信すること、および/または、ユーザにより供給されたデータを受信することを含んでいてもよい。たとえば、埋め込みおよび/または周期的な確認中に、ユーザは、測定された血圧に関するデータを供給してもよい。

【０１３５】

好ましくは、このシステムは、測定センサおよび/またはユーザインタフェースから、有線通信および/または無線通信でこの入力を受信するための入力ポートを含んでいる。入力は、血圧（ＢＰ）、またはＢＰの変化に関連するデータを備えていてもよく、ＢＰの変化は、収縮期ＢＰ（ＳｙｓＢＰ）、拡張期ＢＰ、平均動脈ＢＰおよび/または他の関連するＢＰパラメータとして測定されてもよい。たとえば、少なくとも1つのセンサが、1つ以上の心臓チャンバ内の圧力または圧力の変化を検知し、圧力または圧力の変化に基づいて刺激パターンを調整してもよい。他の側面では、センサは、1つよりも多いチャンバ内の圧力を検知し、2つのチャンバの圧力波形の関係に基づいて刺激を調整してもよい。

【０１３６】

制御器は、少なくとも1つの刺激パルスの少なくとも1つの第1の刺激設定のパラメータを調整することを含む調整処理を行うことにより、刺激パターンを調整するよう構成されていてもよい。

【０１３７】

第1の刺激設定は、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するよう構成されていてもよい。

【０１３８】

パラメータは、ＡＶ遅延の調整を含んでいてもよい。たとえば、自然なＡＶ遅延は、自然に（すなわち、心臓への刺激の伝達なしに）起きるにせよ、または、心房および心室のうちの1つまたは複数への刺激の伝達のタイミングを設定するにせよ、心房興奮の開始から心室興奮の開始までは１２０～２００ｍｓの範囲であってもよい。所望により、ＡＶ遅延を調整することは、それを、（たとえば１２０ｍｓの）通常のＡＶ遅延から、より短いＡＶ遅延（たとえば、心房興奮の開始から心室興奮の開始まで０～７０ｍｓ、または、心房興奮の前に心室興奮が起きる、０～-５０ｍｓのＡＶ遅延）へと調整することを意味している。一つの側面では、-５０ｍｓ～７０ｍｓ、好ましくは-４０ｍｓ～６０ｍｓ、より好ましくは-５０ｍｓ～０ｍｓ、または０～７０ｍｓ、好ましくは＞０～７０ｍｓの間のＡＶ遅延を有する刺激設定が、房性刺激を低減または防止するために選択される。

【０１３９】

房性刺激を低減させるように構成された刺激パターンは、心臓への電気の印加から約3秒以内に、少なくとも所定の量だけ血圧の低下を生じさせ、かつ、少なくとも1分の時間間隔の間、血圧の低下を維持するよう構成されていてもよい。たとえば、刺激パターンは、1つまたは複数の検知されたＢＰパラメータに関連するフィードバックに基づき、選択および／または調整されていてもよい。

【０１４０】

時間間隔は、少なくとも5分であってもよい。

【０１４１】

血圧低減の所定の量は、８ｍｍＨｇ以下であってもよい。

【０１４２】

血圧低減の所定の量は、患者の治療前の血圧の少なくとも４％であってもよい。

【０１４３】

患者の血圧は、該時間間隔中に、所定の程度を上回って所定の平均値を超えなくてもよい。所定の程度とは、約８ｍｍＨｇ以下の差であってもよい。いくつかの側面において、患者の血圧は、いくつかの鼓動については所定の平均値を超えていてもよいが、患者の平均血圧は所定の平均値を超えなくてもよい。

【０１４４】
制御器は、複数の刺激パターンを施し、刺激中に、患者の血圧に関連する対応する入力データを、各刺激パターンについて受信するよう構成されていてもよい。制御器は、複数の刺激パターンのそれぞれについて、入力データに関連する少なくとも1つの血圧変動パラメータを算定するよう構成されていてもよい。制御器は、血圧変動パラメータに応じて刺激パターンを調整するよう構成されていてもよい。
【０１４５】
制御器は、刺激パターンを、最良の血圧変動パラメータを有するものとなるように調整するよう構成されていてもよい。
【０１４６】
最良の血圧変動パラメータは、本明細書に詳述する最低の程度の圧反射または最低の程度もしくは度合いの適応を示すものであってもよい。
【０１４７】
最良の血圧変動パラメータは、本明細書に詳述する所定の範囲内の圧反射または適応の程度を示すものであってもよい。
【０１４８】
複数の刺激パターンのうちの少なくとも2つの刺激パターンはそれぞれ、少なくとも1つの心室で房性刺激を低減もしくは防止し、ならびに／または心房内圧および／もしくは拡張を制御するように構成された刺激設定を有する少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよい。少なくとも2つの刺激パターンは、少なくとも1つの刺激パルスが連続して供給される回数または時間の長さが互いに異なっていてもよい。
【０１４９】
複数の刺激パターンは、所定のＡＶ遅延を連続して引き出すようにシステムが構成されている時間の数または時間の長さだけ、異なっていてもよい。
【０１５０】
複数の刺激パターンの少なくとも2つの刺激パターンは、少なくとも2つの刺激パターンのそれぞれの内に含まれる1つ以上の刺激設定により、他と異なっていてもよい。
【０１５１】
複数の刺激パターンは、第1の刺激設定、および、第1の刺激設定後に施される第2の刺激設定を含んでいてもよい。第2の刺激設定は、第1の刺激設定の入力データに関連する血圧変動パラメータを使用するアルゴリズムに基づいて設定された、少なくとも1つの刺激設定を有していてもよい。
【０１５２】
システムは、患者の血圧に関連する入力データを提供するための血圧センサを備えていてもよい。
【０１５３】
血圧センサは埋め込み可能であってもよい。
【０１５４】
血圧センサおよび制御器は、少なくとも部分的に閉ループとして作動するよう構成されていてもよい。
【０１５５】
別の態様では、血圧を低減するためのシステムが提供される。このシステムは、患者の心臓の少なくとも1つのチャンバを刺激パルスで刺激するために、少なくとも1つの刺激電極を備えていてもよい。このシステムは、制御器を備えていてもよい。制御器は、第1の時間間隔の間、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止し、かつ、上記第1の時間間隔中に患者の血圧に関連する第1の入力データを受信するよう構成された少なくとも1つの刺激設定を備える第1の刺激設定を提供するよう構成されていてもよい。制御器は、第1の入力データに関連する少なくとも1つの血圧変動パラメータを算定するよう構成されていてもよい。制御器は、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するよう構成された第2の刺激設定を備える第2の刺激パターンの少なくとも1つのパ

ラメータを調整するよう構成されていてもよい。第2の刺激設定は、少なくとも1つの血圧変動パラメータに基づいていてもよい。制御器は、第2の時間間隔の間、第2の刺激パターンを供給するよう構成されていてもよい。

【０１５６】

別の態様では、血圧を低減するためのシステムが提供される。このシステムは、患者の心臓の少なくとも1つのチャンバを刺激パルスで刺激するために、少なくとも1つの刺激電極を備えていてもよい。このシステムは、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するよう構成された少なくとも1つの刺激設定を備える刺激パターンを施すよう構成された少なくとも1つの制御器を備えていてもよい。刺激パターンは、最初の血圧値から、低減された血圧値への、血圧の即時の低減を引き起こし、かつ、安静時の患者の平均の血圧を、最初の血圧より少なくとも8ｍｍHg低く維持するよう選択されていてもよい。

【０１５７】

低減された血圧値は、少なくとも1分の時間間隔の間、維持されてもよい。

【０１５８】

別の態様では、血圧を低減するためのキットが提供される。このキットは、血圧を低減するための刺激パターンを設定するための少なくとも1つの装置を備えている。この装置は、少なくとも1つの刺激電極を備えていてもよい。この装置は、調整可能な刺激パターンを設定するための制御器と、患者の血圧に関連する入力に基づいて刺激パターンを調整するための命令のセットとを備えていてもよい。

【０１５９】

発明の別の態様は、血圧を下げるためのシステムを提供する。本システムは、患者の心臓の少なくとも1つのチャンバを刺激する少なくとも1つの刺激電極を備えていてもよい。本システムは、少なくとも1つの心室における房性刺激を低減または防止するように構成された少なくとも1つの刺激設定を有する少なくとも1つの刺激パルスを含む刺激パターンを実行するように構成された少なくとも1つのコントローラを備えていてもよい。少なくとも1つの刺激設定は、最高の心房拡張が、刺激を受けていないときの同じ心臓の最高の心房拡張にほぼ等しい、またはそれより低い値となるように構成されていてもよい。

【０１６０】

本明細書に記載される発明の態様のいずれにおいても、心房拡張を当技術分野において既知のとおり、測定、計算、および／または推定してもよい。心房収縮は、心房内圧および心房拡張に影響を与えることが知られている。心房の内圧および拡張は、心房容積に依存する。心房容積は、心房内部の血液量と、筋肉の収縮により生じる能動的な力とに依存する。健康な心臓では、心房が収縮すると心房内圧が上昇する。心房内圧は、心房収縮が停止して心房から血液が流れ出、心室が充満されるときに低下する。次に心室が収縮すると、AV弁は閉じ、心房が再び充満し始めるが、これは、静脈系から心房への血液の流れを防止する弁がないからである。心室内で生じる内圧はさらに、種々の機構（そのうち1つは、AV弁の心房内への膨らみに関連する）を介して心房内圧を上昇させる。閉鎖されたAV弁に対して起こる心房内圧の増加により、心房容積および心房内圧に関連する心房拡張も増大する。AV弁が閉鎖されているときの心房の収縮により、心房内圧が上昇し、かつ心房拡張が増大するが、これは閉鎖された弁が容積の低減を防止するからである。心房拡張の増大は、心房壁に存在する圧受容器（伸張受容器としても知られている）を刺激する。これらの圧受容器は、ホルモンおよび／またはニューロンによる血圧の低下に関係する。

【０１６１】

したがって、いくつかの側面では、心房拡張の測定は、心房内圧を測定することを含んでいてもよい。いくつかの側面において、心房拡張測定は、心房の大きさ（たとえば、直径、サイズ、または円周）を測定することまたは推定することを含んでいてもよい。場合によっては、単回の心房収縮が心周期毎に起こる場合、心房内の血液の量は、単一の心周期中に心房が2回収縮する場合よりも多くなると予測される。したがって、心房収縮が心

周期当たり1回行われ、心房収縮が閉鎖された弁に対して完全に抗する場合、心房内圧および／または心房拡張は、心房が心周期当たり2回収縮する場合よりも大きくなってもよい。しかし、心房が閉鎖された弁に抗してのみ収縮する場合、房性刺激はなく、いくつかの側面では、心房内圧（および心房拡張）および房性刺激に設定された値間のバランスが取られてもよい（心周期当たりおよび／またはペーシングパターン当たり）。

【０１６２】

少なくとも1つの刺激設定は、AV弁が開いているときに心房を最大の収縮にならせるよう構成されていてもよい。

【０１６３】

少なくとも1つの刺激設定は、少なくとも1つの心房収縮の仕組みが、先行する自然な心房収縮の仕組みと異なるように、少なくとも1つの心房収縮の仕組みを変更するよう構成されていてもよい。心房収縮の仕組みを、たとえば超音波（たとえば心エコー検査または心エコー）を含む公知の技術を使用して評価してもよい。

【０１６４】

少なくとも1つの刺激設定は、少なくとも1つの心房収縮の力を低減するよう構成されていてもよい。心房収縮の力を、たとえば心房痙攣（atrial spasm）または心房粗動（atrial flutter）を一時的に生成することにより、低減してもよい。一例が、急速な刺激パルスの突発を心房へ、所定の時間の短い期間、伝達することである。心房収縮の力は、公知の手段を使用して、心房圧力および/または壁運動もしくは壁流などのその派生物の検知より、算定することができる。このような検知を、閉ループのフィードバックとして、ならびに/または、ときおり（たとえば、埋め込みおよび/もしくは検査時に）使用してもよい。

【０１６５】

少なくとも1つの刺激設定は、少なくとも1つの心房収縮を防止するよう構成されていてもよい。心房収縮を、たとえば、心房痙攣または心房粗動を一時的に生成することにより、防止してもよい。一例が、急速な刺激パルスの突発を心房へ、所定の時間の短い期間、伝達することである。

【０１６６】

別の態様では、血圧を低減するためのシステムが提供される。このシステムは、患者の心臓の少なくとも1つのチャンバを刺激するために、少なくとも1つの刺激電極を備えていてもよい。少なくとも1つの制御器は、患者の心臓に、刺激パルスの刺激パターンを施すよう構成されていてもよい。少なくとも1つの制御器は、患者のAV弁の状態に関連する入力を受信するよう構成されていてもよい。この入力は、有線通信または無線通信で、埋め込みもしくは外部の音響センサもしくは血流センサから、および/または、ユーザインタフェースを介して、供給されてもよい。少なくとも1つの制御器は、上記弁状態に基づき、少なくとも1つの刺激パターンを調整するよう構成されていてもよい。

【０１６７】

患者のAV弁の状態に関連する入力は、AV弁の閉鎖のタイミングを示唆していてもよい。

【０１６８】

患者のAV弁の状態に関連する入力は、心音センサに基づいて提供されてもよい。

【０１６９】

患者のAV弁の状態に関連する入力は、血流センサに基づいて提供されてもよい。

【０１７０】

血流センサは、埋め込みのセンサを含んでいてもよい。

【０１７１】

血流センサは、AV弁を通る血流を検知するための超音波センサを含んでいてもよい。

【０１７２】

血流センサおよび制御器は、少なくとも部分的に閉ループとして作動するよう構成されていてもよい。

【０１７３】
刺激パターンは、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するよう構成された少なくとも1つの刺激パルスを備えていてもよい。
【０１７４】
少なくとも1つの刺激パターンを調整するステップは、少なくとも1つの刺激パルスのＡＶ遅延を調整することを含んでいてもよい。
【０１７５】
別の態様では、治療前の心室充満量を有する患者で、心室充満量を低減するためのシステムが提供される。このシステムは、少なくとも1つの心臓チャンバに刺激パルスを伝達するよう構成された刺激回路を備えていてもよい。このシステムは、少なくとも1つの心臓チャンバに刺激パルスの1つ以上の刺激パターンの伝達を施すよう構成された、少なくとも1つの制御器を備えていてもよい。刺激パルスの少なくとも1つは、第1の刺激設定を有していてもよく、刺激パルスの少なくとも1つは、第1の刺激設定と異なる第2の刺激設定を有していてもよい。第1の刺激設定および第2の刺激設定の少なくとも一方は、心房キックを低減または防止して、それにより、心室充満量を治療前の心室充満量から低減するよう構成されていてもよい。
【０１７６】
第1の刺激設定および第2の刺激設定は、心房キックを低減または防止するよう構成されていてもよい。
【０１７７】
第1の刺激設定は、第2の刺激設定のＡＶ遅延と異なるＡＶ遅延を有していてもよい。
【０１７８】
1つ以上の刺激パターンの少なくとも1つが、1時間の期間に少なくとも2度繰り返されてもよい。
【０１７９】
少なくとも1つの制御器は、10分以上継続する時間間隔の間連続して、1つ以上の刺激パターンを施すよう構成されていてもよい。第1の刺激設定は、時間間隔の少なくとも50％の間、少なくとも1つの心室で、心房キックを低減または防止するよう構成されていてもよい。
【０１８０】
第2の刺激設定は、第1の刺激設定よりも長いＡＶ遅延を有していてもよい。
【０１８１】
第2の刺激設定は、第1の刺激設定よりも長いＡＶ遅延を有している。
【０１８２】
1つ以上の連続した刺激パターンは、時間間隔の少なくとも約85％の間、第1の刺激設定を有している、少なくとも1つの刺激パルスを備えていてもよい。
【０１８３】
時間間隔は、少なくとも30分の長さであってもよい。
時間間隔は、少なくとも1時間の長さであってもよい。
【０１８４】
時間間隔は、少なくとも24時間の長さであってもよい。
【０１８５】
1つ以上の連続した刺激パターンは、第1の刺激設定および第2の刺激設定と異なる第3の刺激設定を有し、かつ、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するよう構成された、少なくとも1つの刺激パルスを備えていてもよい。
【０１８６】
1つ以上の連続した刺激パターンは、第1の刺激設定および第2の刺激設定と異なる第3の刺激設定を有し、かつ、時間間隔の約50％未満の間、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止しないよう構成された、少なくとも1つの刺激パルスを備えていてもよい。

【０１８７】
1つ以上の連続した刺激パターンは、時間間隔の約２０％以下の間、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止しないよう構成された、第3の刺激を備えていてもよい。
【０１８８】
1つ以上の連続した刺激パターンは、第1の刺激設定を有する１０～６０個の刺激パルスのシーケンスを備えていてもよい。第1の刺激設定は、少なくとも1つの心室で心房キックを、および、１０～６０個の刺激パルス内に埋め込まれた1～１０個の鼓動のシーケンスを、低減または防止するよう構成されていてもよい。1～１０個の鼓動のシーケンスは、第1の刺激設定よりも長いＡＶ遅延を有していてもよい。
【０１８９】
1～１０個の鼓動のシーケンスは、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するよう構成された第1の刺激設定を有する、少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよい。
【０１９０】
1～１０個の鼓動のシーケンスは、第2の刺激設定を有する少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよい。
【０１９１】
1～１０個の鼓動のシーケンスは、自然なＡＶ遅延を含んでいてもよい。
【０１９２】
1～１０個の鼓動のシーケンスの少なくとも1つの鼓動は、刺激なしに起きてもよい。
【０１９３】
刺激パルスの間に起きる血圧値の増加が所定の値に制限されるよう、第1の刺激設定は、少なくとも1つの心室で心房キックを低減するよう構成されていてもよく、かつ、第2の刺激設定は、圧反射反応または心房キックの低減に対する適応を低減するよう構成されていてもよい。
【０１９４】
第2の刺激設定は、約1つの鼓動～5つの鼓動の間、血圧の増加を許容するよう構成されていてもよい。
【０１９５】
刺激パターンは、第1の刺激設定を有する複数の刺激パルスを含んでいてもよい。
【０１９６】
刺激パターンは、第2の刺激設定を有する複数の刺激パルスを含んでいてもよい。
【０１９７】
刺激パターンの複数の刺激パルスの約1％と複数の刺激パルスの約４０％との間で、第2の刺激設定を有していてもよい。
【０１９８】
刺激パターンは、血圧の増加および減少に対する反応の時定数の比率に対応する第2の刺激設定を有する刺激パルスに対して、第1の刺激設定を有する刺激パルスの比率を含んでいてもよい。
【０１９９】
第1の刺激設定は第1のＡＶ遅延を含んでいてもよく、第2の刺激設定は第2のＡＶ遅延を含んでいてもよい。第1のＡＶ遅延は、第2のＡＶ遅延より短くてもよい。
【０２００】
刺激パターンは、第1の刺激設定を有する複数の刺激パルスを含んでいてもよい。
【０２０１】
刺激パターンは、第2の刺激設定を有する複数の刺激パルスを含んでいてもよい。
【０２０２】
刺激パターンの複数の刺激パルスの約1％と複数の刺激パルスの約４０％との間で、第2の刺激設定を有していてもよい。

【０２０３】
刺激パターンは、血圧の増加および減少に対する反応の時定数の比率に対応する第2の刺激設定を有する刺激パルスに対して、第1の刺激設定を有する刺激パルスの比率を含んでいてもよい。
【０２０４】
刺激パターンは、第2の刺激設定を有する約2個～約5個の刺激パルスに対して、第1の刺激設定を有する約8個～約13個の刺激パルスの比率を含んでいてもよい。
【０２０５】
第1の刺激設定および第2の刺激設定の一方が、患者の体からホルモン応答（hormonal response）を引き起こすよう構成されていてもよい。
【０２０６】
別の態様では、治療前の心室充満量を有する患者の心室充満量を低減するためのシステムが提供される。このシステムは、少なくとも1つの心臓チャンバに刺激パルスを伝達するよう構成された刺激回路を備えていてもよい。このシステムは、少なくとも1つの心臓チャンバに、刺激パルスの1つ以上の刺激パターンの伝達を施すよう構成された、少なくとも1つの制御器を備えていてもよい。刺激パルスの少なくとも1つは、心房興奮の開始の約0ms～約70ms後に心室興奮が開始されて、それにより、心室充満量を治療前の心室充満量から低減するよう構成された設定を含んでいてもよい。たとえば、プロセッサ回路は、少なくとも1つの心房で心室興奮の開始が起きてから約0ms～約70msの間に、または、1つ以上の興奮性のパルスが心房に伝達されてから約0ms～約70msの間に、1つ以上の興奮性のパルスが心室に伝達される作動モードで作動するよう構成されていてもよい。
【０２０７】
いくつかの側面では、検知された心房興奮のタイミングが、興奮の実際の開始とその設定との間の遅延を考慮に入れることにより決定されてもよい。たとえば、検知の遅延が20～40msであると推定され、刺激パルスが、心房興奮の開始の0～70ms後に伝達されるものであった場合、システムが、次の予想される検知事象の40ms前～次の予想される検知事象の30ms後または次の検知事象の30ms後の間にパルスを伝達するよう設定されていてもよい。同様に、刺激パルスが、心房興奮の開始の0～50ms前に心室に伝達されるものであり、同じ20～40msの検知遅延が想定される場合、システムが、次の予想される検知事象の40ms前～次の予想される検知事象の90ms前の間にパルスを伝達するよう設定されていてもよい。検知遅延は、興奮の開始の場所と検知電極との間の距離、電気信号の水準、検知回路の特徴、および、検知事象の閾値セットの1つ以上のためである場合がある。遅延はたとえば、興奮の起源から電極位置への信号伝播の持続、検知回路の周波数応答に関連する持続、および/または、信号伝播エネルギーが、検知回路により検知可能な水準に達するのに必要な持続を含んでいてもよい。遅延は有意であってもよく、たとえば約5ms～約100msの間の範囲であってもよい。遅延を推定する1つの手法は、心房および心室の両方が検知されたときに測定されたAV遅延と、心房がペーシングされ、心室が検知されたときのAV遅延との間の時間差を使用することである。他の手法では、設定された閾値、信号強度および周波数成分に基づく増幅器応答時間の算定を使用してもよい。他の手法は、血圧に対する効果が、所望のAV遅延で心房および心室の両方をペーシングすることにより得られる効果と同じになるまで、心房検知とともに使用する遅延を修正することを含んでいてもよい。
【０２０８】
別の態様では、治療前の心室充満量を有する患者で心室充満量を低減するためのシステムが提供される。このシステムは、少なくとも1つの心臓チャンバに刺激パルスを伝達するよう構成された刺激回路を含んでいてもよい。少なくとも1つの制御器が、10分以上継続する時間間隔の間、少なくとも1つの心臓チャンバに、刺激パルスの1つ以上の刺激パターンの伝達を施すよう構成されていてもよい。刺激パルスの少なくとも1つが、時間間隔のうちの少なくとも5分の間、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止

するよう構成された第1の刺激設定を有していてもよく、刺激パルスの少なくとも1つが、第1の刺激設定と異なる第2の刺激設定を有していて、それにより、心室充満量を治療前の心室充満量から低減する。

【０２０９】

他の側面では、治療前の心室充満量を有する患者で心室充満を低減するための方法が提供される。この方法は、10分以上継続する時間間隔の間、少なくとも1つの心臓チャンバに、刺激パルスの1つ以上の刺激パターンを伝達するステップを含んでいてもよい。刺激パルスの少なくとも1つが、時間間隔のうちの少なくとも5分の間、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するよう構成された第1の刺激設定を有していてもよく、刺激パルスの少なくとも1つが、第1の刺激設定と異なる第2の刺激設定を有している。

【０２１０】

本発明の他のシステム、方法、特徴および利点は、以下の図面および詳細な説明を検討することで、当業者に明らかであり、または明らかとなるであろう。このような追加のシステム、方法、特徴および利点はすべて、この説明およびこの要約に含まれ、本発明の範囲内にあり、かつ以下の特許請求の範囲により保護されるよう意図されている。

【０２１１】

本発明は、以下の図面および説明を参照することにより、よりよく理解することができる。図中の部品は必ずしも縮尺に従って描かれておらず、本発明の原理を示す際に強調が施されている。さらに、図では、類似の参照番号が、異なる図を通じて、対応する部品を示す。

【図面の簡単な説明】

【０２１２】

【図１】時間に対してプロットした、刺激信号を受けた高血圧の患者の収縮期血圧を示すグラフである。

【図２】図1の破線の長方形Aで示した部分の拡大図である。

【図３Ａ】図2の時点aと点a’との間の部分の拡大図である。

【図３Ｂ】図1の破線の長方形A’で示した部分の拡大図である。

【図４】図1の破線の長方形Bで示した部分の拡大図である。

【図５Ａ】図1の破線の長方形Cで示した部分の拡大図である。

【図５Ｂ】図5Aの時点cと点c’との間の部分の拡大図である。

【図６】時間に対してプロットした、刺激信号を受けた高血圧の患者の収縮期血圧を示すグラフである。

【図７】時間に対してプロットした、刺激信号を受けた高血圧の患者の収縮期血圧を示すグラフである。

【図８】刺激パターンを設定および/または選択するための方法を示すフローチャートである。

【図９】血圧を低減するためのシステムを示す模式図である。

【図１０Ａ】健康な犬の心臓の心電図、大動脈圧および左心室圧の時間プロットである。

【図１０Ｂ】健康な犬の心臓の心電図、大動脈圧および左心室圧の時間プロットである。

【図１１Ａ】右心房圧、右心室圧の拡大した拡張期の部分、右心室圧および心電図を示す、高血圧の犬の心臓の時間プロットである。

【図１１Ｂ】右心房圧、右心室圧の拡大した拡張期の部分、右心室圧および心電図を示す、高血圧の犬の心臓の時間プロットである。

【図１２】高血圧の犬の心臓の右心房圧、右心室圧の拡大した拡張期の部分、右心室圧、左心室圧、ならびに、同じグラフで大動脈圧および心電図を示すグラフである。

【図１３】血圧を下げるための方法を示すフローチャートである。

【図１４】図13および図23の方法のような本明細書に記載される方法の1つまたは複数を実行する、血圧を下げるためのデバイスを示すフローチャートである。

【図１５】本発明の一つの実施の形態に係る人工弁を示す模式図である。

【図１６】時間に対してプロットした、刺激信号を受けた高血圧の患者の収縮期血圧を示すグラフである。
【図１７】時間に対してプロットされ、単一の心周期の等容性期および急速駆出期を強調した、心室容積、心室内圧、心房内圧、および心電図（ＥＣＧ）を示すグラフである。
【図１８】刺激が洞調律（ｓｉｎｕｓ ｒｈｙｔｈｍ）から、２ｍｓのＡＶ遅延での心房および心室のペーシングへと変化する期間をトレースした心電図（ＥＣＧ）、右心室内圧（ＲＶ内圧）、右心房内圧（ＲＡ内圧）、大動脈圧（Ａｏ圧）、および左心室内圧（ＬＶ内圧）を示す一組のグラフであり、心房内圧の顕著な増加を示している。
【図１９】刺激が洞調律から、４０ｍｓのＡＶ遅延での心房および心室のペーシングへと変化する期間をトレースした心電図（ＥＣＧ）、右心室内圧（ＲＶ内圧）、右心房内圧（ＲＡ内圧）、大動脈圧（Ａ０圧）、および左心室内圧（ＬＶ内圧）を示す一組のグラフであり、心房内圧の顕著な増加は示されていない。
【図２０Ａ】ある期間の心房内圧を示すグラフであり、心房において心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇とが異なる間隔で重なり合う異なる度合いを示しており、心房において心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇とが重なり合わない例を示す。
【図２０Ｂ】ある期間の心房内圧を示すグラフであり、心房において心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇とが異なる間隔で重なり合う異なる度合いを示しており、心房において心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇とが、それぞれの開始の間に３０ｍｓの遅延をおいて組み合わせられる例を示す。
【図２０Ｃ】ある期間の心房内圧を示すグラフであり、心房において心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇とが異なる間隔で重なり合う異なる度合いを示しており、０ｍｓ、１０ｍｓ、２０ｍｓ、３０ｍｓ、４０ｍｓ、５０ｍｓ、および６０ｍｓの遅延による異なる度合いの重なり合いを比較して示す。
【図２１】２４時間の患者の平均血圧をプロットしたグラフである。
【図２２】治療していない場合および一つの実施の形態に従って治療した場合の２４時間の患者の平均血圧をプロットしたグラフである。
【図２３】一つの実施の形態による、心房内圧および心房拡張を制御するための例示的方法を示すフローチャートである。
【図２４】特定の患者のＡＶ遅延と収縮期血圧の低下との関係を示すグラフである。
【図２５】特定の外来患者についての２４時間にわたる収縮期血圧を示すグラフである。
【図２６】図２５の患者とは異なる、別の特定の外来患者についての２４時間にわたる収縮期血圧を示すグラフである。
【図２７】本明細書に開示されるイヌの血圧低下治療の効果を示すグラフであり、収縮期血圧（ｍｍＨｇ）の経時変化（日）をプロットしている。
【図２８Ａ】一つの実施の形態による、末梢血圧および中心血圧に対する心拍数の影響を示すグラフＡおよびグラフＢを示す。
【図２８Ｂ】一つの実施の形態による、Ａ波およびＲ波を経時的にプロットして、Ａ-Ａ間隔およびＲ-Ｒ間隔を示す図である。
【図２９】血圧を制御して高血圧療法および孤立性収縮期高血圧療法の両方を送達するための心臓刺激システムの一つの実施の形態を示す模式図である。
【図３０Ａ】図２９のシステムによって実施されてもよい、血圧を制御するための方法の一つの実施の形態を示すフローチャートである。
【図３０Ｂ】図２９のシステムによって実施されてもよい、血圧を制御するための方法の一つの実施の形態を示すフローチャートである。
【図３１】一つの実施の形態による、短い房室遅延値を用いて心拍数を増加させる高血圧療法を適用した高血圧患者の試験から得られた血圧測定データを示す表である。
【発明を実施するための形態】
【０２１３】
本発明の実施の形態において、血圧を制御するためのシステムおよび方法、特に、拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま縮期血圧を降下させるための

システムおよび方法が提供される。他の実施の形態では、拡張期血圧を上昇させつつ収縮期血圧を降下させて脈圧をさらに降下させるためのシステムおよび方法を提供してもよい。他の実施の形態では、拡張期血圧を維持しつつまたは予め定められた閾値を超えて上昇させつつ収縮期血圧を降下させるためのシステムおよび方法を提供してもよい。他の実施の形態では、指定された閾値を超えて拡張期血圧を上昇させるためのシステムおよび方法を提供してもよい。実施の形態では、鼓動間間隔および鼓動内間隔を制御して脈圧降下の生理的反応を誘発することによって、この標的血圧降下を達成してもよい。

【０２１４】

本明細書において、「鼓動間間隔」とは、たとえば、同じ心拍動内の、心房の電気的活性化と心室の電気的活性化との間の時間間隔などの、同じ心拍動内で発生する異なる事象間の時間間隔である。本明細書において、「鼓動内間隔」とは、心房の電気的活性化と次の心房の電気的活性化との間の時間間隔などの、異なる連続する心拍動で生じる同類の事象間の時間間隔である。

【０２１５】

拡張期血圧に対して感知可能な影響を及ぼさない収縮期血圧の降下は、孤立性収縮期高血圧（ISH）の有効な治療法を提供することができる。指定された閾値を上回る拡張期血圧を維持することによって、心臓灌流の低減または孤立性拡張期低血圧のリスクを防止することができる。

【０２１６】

他の高血圧治療を容易にする一方で、鼓動間間隔および鼓動内間隔を制御し、RPP療法を提供するために、実施の形態では、たとえばペースメーカ装置を用いて、心臓を電気的に刺激することによって標的血圧降下を達成してもよい。したがって、実施の形態は、RPP療法（孤立性収縮期高血圧治療のため）および高血圧療法（収縮期血圧と拡張期血圧とに影響を及ぼす治療のため）の両方のプロビジョンを含んでいてもよい。

【０２１７】

この「発明の詳細な説明」では、以下のセクションＩで、孤立性収縮期高血圧治療、関連する脈圧降下療法、ならびに孤立性収縮期高血圧治療と他の形態の高血圧治療とを組み合わせたシステム、装置および方法について説明する。以下のセクションＩＩでは、他の形態の高血圧治療、ならびに孤立性収縮期高血圧治療および／または他の形態の高血圧治療を使用してもよいシステム、装置および方法について説明する。

Ｉ．孤立性収縮期高血圧（ISH）治療

図28Aは、一つの実施の形態による、末梢血圧および中心血圧に対する心拍数の影響の実験例を示す。図28Aのグラフは、心拍数の増加に伴う収縮期血圧の変化を示し、グラフBは、心拍数の増加に伴う拡張期血圧の変化を示す。グラフAおよびグラフBは、ともに、末梢（上腕）動脈圧（長方形の記号□で表されている）および中心（上行大動脈）動脈圧（三角形の記号Δで表されている）を表す。この試験は、参照により本明細書に組み込まれる論文「The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans」、Wilkinson, Ian B.他、Journal of Physiology（2000年）、525.1、263～270ページに詳細に記載されており、そのコピーは、本出願が優先権を主張する2022年6月1日に出願された米国仮出願第63/365,668号に別紙Aとして添付されている。Wilkinsonの論文に説明されているように（この一節において参照される図3Aおよび図3Bは、本出願の図28Aに示されている）：ペーシングに対する末梢拡張期血圧の応答と中心拡張期血圧の応答に有意差はなかったが（P=0.50）、図3Aおよび図3Bからわかるように、収縮期血圧に対する効果はあった（P〈0.001）。ペーシング中は、末梢脈圧と中心脈圧との比で定義される大動脈から上腕動脈への動脈圧増幅の増加が見られた（表2）。しかしながら、末梢脈圧と非増幅中心脈圧との比（P1－中心拡張期血圧）を算定すると、有意な変化はなかった。

【０２１８】

図28Aに示すように、心拍数の増加は、中心血圧（大動脈で測定）と末梢血圧（上腕動脈で測定）の両方で一貫した拡張期血圧の上昇をもたらす。心拍数の増加は、中心収縮

期血圧と末梢収縮期血圧の上昇ももたらす。心拍数の減少は、収縮期血圧および拡張期血圧の両方の降下をもたらす。

【０２１９】

本発明者らは、高血圧療法と心拍数操作とによって引き起こされる血圧に対する複合効果が、収縮期血圧の降下と、拡張期血圧の最小限の降下または降下なしと、であるように、高血圧療法（収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させる）と、それ自体が収縮期血圧および拡張期血圧の両方を上昇させる特定の心拍数操作の効果とを組み合わせる方法を見出した。言い換えれば、本発明者らは、高血圧療法と、脈圧（ＰＰ）を降下させるための特定の心拍数操作とを組み合わせる方法を見出した。この生理学的相互作用に基づいて、実施の形態において、脈圧を降下させることによって孤立性収縮期高血圧を治療するためのシステムおよび方法（本明細書では脈圧降下（ＲＰＰ）療法と呼ぶ）を提供してもよい。

【０２２０】

図２８Ａのデータは、心拍数を増加させるためにペースメーカを用いて得られたものである。したがって、（収縮期血圧および拡張期血圧の両方に影響を及ぼす）他の形態の高血圧治療を受けている高血圧患者では、以下でさらに詳しく説明するように、ＲＰＰ治療のために装置を使用することができる。

【０２２１】

心拍数を増加させるには多くの方法がある。心拍数を増加させる方法は、身体運動、情動反応の誘導、および薬物またはホルモン（たとえばアドレナリン）の使用を含む。しかしながら、それらの方法は体内の他の多くの機能に影響を及ぼすため、図２８Ａに示されている脈圧に対する効果を有していることは知られていない。別の問題は、これらの方法が、心房収縮のタイミングとＡ-Ａ間隔に影響を及ぼし、これは通常Ｒ-Ｒ間隔のよく似た変化に変換されるが、以下でより詳しく説明するように、ＡＶ遅延が療法の一部として並行して変更される場合にこの変換が起こらない可能性があることである。

【０２２２】

心拍数の増加は、自然に起こらない限り、命に関わる頻脈性不整脈のリスク上昇などの望ましくない副作用につながる可能性がある。したがって、治療を目的とした心拍数の増加には、増加させた心拍数の正確な制御と、心拍数の増加の休止を必要としている状態かどうかを評価するためのプロビジョンと、必要に応じて心拍数の増加を直ちに停止させるためのプロビジョンとを必要とする可能性がある。

【０２２３】

したがって、心臓刺激パルスを供給することができる装置の使用は、好ましい実施の形態である。心臓刺激パルスは、心臓組織において脱分極をトリガーするエネルギーパルス（通常は電気エネルギーパルス）である。好ましい実施の形態では、この装置は、慢性孤立性収縮期高血圧治療を便利に提供するために埋め込み型であってもよい。最も好ましい実施の形態では、この装置は、心臓刺激に影響を及ぼすための少なくとも１つの心臓リードを含んでいてもよい。

【０２２４】

具体的には、このような装置の使用によって、以下で説明するように、鼓動内間隔の正確な操作が可能になり、したがって鼓動間間隔および心拍数の設定が可能になる。心拍数（拍／分で表される）は、定義では、鼓動数をその鼓動数が行われた時間で割ることによって算定され、これは、それらの鼓動の鼓動間持続時間を平均したものである。鼓動間持続時間、すなわち、連続する鼓動における同一の心イベント間の時間は常に変化している。２種類の鼓動間持続時間がしばしば使用される。「Ａ-Ａ間隔」は、２つの連続する心房の電気的活性化間の時間（ＥＣＧプロット上の「Ｐ」群によって確認される）であり、「Ｒ-Ｒ間隔」は、２つの連続する心室の電気的活性化間の時間である（ＥＣＧプロット上のＱＲＳ群の「Ｒ」波によって確認される）。

【０２２５】

血行動態的に、全身血圧（systemic blood pressure）に影響を及ぼすのは心室収

縮である。前の心室収縮が終わると、動脈血が臓器に流入し、組織を通って静脈に流れ込むため、全身血圧は持続的に降下する。心室と動脈系とをつないでいる大動脈弁を開くことによって、収縮する心室の圧力の上昇が心臓の外側にある動脈系に伝わることが可能になる。これらの事象のタイミングはR-R間隔に含まれている。

【０２２６】

しかしながら、A-A間隔とR-R間隔とは無関係ではない。図２８Ｂの図を参照すると、AV間隔（心房活性化と心室活性化との間の遅延）を用いれば、これら2つの間隔は、他の間隔とAV遅延とを用いて、次のように表すことができる：

R-R(t)=A-A(t)-AV(t)+AV(t+1)。

【０２２７】

後述の高血圧療法の使用には、鼓動ごとにAV遅延の操作を必要とする。したがって、AV遅延が自然とは異なるように操作される場合にはR-R間隔、A-A間隔、またはその両方が影響を受けるため、増加させた心拍数と本療法とをRPPへ組み合わせることは自明ではない。

【０２２８】

図29は、血圧を制御しRPPおよび孤立性収縮期高血圧療法を送達するための心臓刺激システム2900の一つの実施の形態を示す。示されるように、システム2900は、装置2950、複数の心室および／または心房電極2956、ならびに複数のセンサ2958を含んでいる。センサ2958は、心房センサ、心拍数センサ、活動センサ（たとえば加速度計）、および／またはECGセンサを含んでいてもよい。示されるように、装置2950は、コントローラ、電源、クロック、メモリおよびテレメトリまたは通信ユニットを含んでいてもよい。装置2950は、心臓ペースメーカと同様に構成され、同様な部品を有していてもよく、また、図14を参照して後述する装置50と実質的に同様に構成されていてもよい。さらに、装置2950はシステム700（後述の図9参照）の任意の部品を含んでいてもよく、システム700は装置2950の任意の部品を含んでいてもよい。

【０２２９】

図29に示すように、システム2900はまた、装置2950が通信可能なデータソース2990も含んでいてもよい。実施の形態では、データソース2990は、データベース、データ表、および／または、ユーザがデータを入力するコンピュータユーザインターフェースを含んでいてもよい。データソース2990によって提供されるデータのタイプは、たとえば、固有の心臓データならびに／または血圧データ（心拍数の関数としての拡張期血圧および／または収縮期血圧）を含んでいてもよい。

【０２３０】

好ましい実施の形態では、装置2950のような心臓刺激装置は、固有の心拍数の指標を得るためのプロビジョンを含んでいてもよく、最も好ましくは、実測心拍数が固有の心拍数よりも高くてもよいと同時に、RPP治療の送達中にこのような指標を得るためのプロビジョンを含んでいてもよい。図29に示すように、実施の形態では、固有の心拍数の指標は、他のデータとともに、データソース2990によって提供され、テレメトリまたは通信ユニットを通じて装置2950に伝達され、装置2950のメモリに記憶されてもよい。

【０２３１】

効果的な心拍数検知を提供するために、いくつかの実施の形態では、固有の心拍数の指標として単一の値を使用してもよい。この値は、集団の平均心拍数に基づく固定値であってもよい。他の実施の形態では、異なる集団（たとえば年齢および／または性別に基づく）を表す平均心拍数値などの値の表を使用してもよい。別の実施の形態では、値は、孤立性収縮期高血圧治療を受けている患者において実施された以前の心拍数測定に基づいていてもよい。いくつかの実施の形態では、この表は、日中の異なる時間にさらに分割されてもよい。

【０２３２】

いくつかの実施の形態では、心拍数の指標は、増加させた心拍数が脈圧の降下に影響を及ぼすように誘導され、かつより遅い（固有）心拍数をマスクしている前とその最中との

両方で得てもよい。装置の埋め込み型実施の形態は、推定時の実際の心拍数にかかわらず、活動レベルに基づいて固有の心拍数の推定値を生成する活動センサ（たとえば図29に示すような）を含んでいてもよい。別の実施の形態では、装置は、本来、心房不整脈の治療を試みるために開発された、固有心拍数に近く、かつ固有の心拍数を上回る心拍数で心臓ペーシングを行う方法である心房オーバードライブペーシングを実施するために使用するECGセンサまたは心臓検知リード（たとえば図29に示すような）を含んでいてもよい。

【０２３３】

実施の形態では、装置2950およびそのコントローラを含むシステム2900は、本明細書に記載の方法の任意の実施の形態に従って作動させてもよい。

【０２３４】

他の側面では、本開示は、その実行により本明細書に記載の方法のいずれかを1つまたは複数のコンピュータに実行させる、1つまたは複数のコンピュータによって実行可能な命令を含むソフトウェアを記憶する非一時的コンピュータ可読媒体を提供する。

【０２３５】

実施の形態では、装置2950は、一般に、プロセッサと、プロセッサによって実行されてもよい命令を含む機械可読媒体とを含む任意のコンピューティングデバイスであってもよい。概して、この詳細な説明に記載され、図面に示されている実施の形態のプロセスおよび方法は、1つ以上の中央処理装置（CPU）および／またはグラフィックス処理ユニット（GPU）を有する任意の種類のコンピューティングシステムを用いて実施することができる。実施の形態によるプロセスおよび方法はまた、特定用途向け集積回路（ASIC）などの特定用途の電子回路を用いて実施することもできる。実施の形態のプロセスおよび方法はまた、1つ以上の処理装置に接続される読み取り専用メモリ（ROM）および／またはランダムアクセスメモリ（RAM）を含むコンピューティングシステムを用いて実施されてもよい。コンピューティングシステムおよびデバイスの実施の形態は、限定されるものではないが、サーバ、携帯電話、スマートフォン、タブレットコンピュータ、ノートブックコンピュータ、ラップトップまたはデスクトップコンピュータ、オールインワンコンピュータを含む。

【０２３６】

実施の形態のプロセスおよび方法は、非一時的コンピュータ可読媒体上の命令および／またはデータとして記憶させることができる。非一時的コンピュータ可読媒体は、任意の適切なコンピュータ可読媒体、たとえばRAM、ROM、フラッシュメモリまたは当該技術分野で公知の任意の他のタイプのメモリなどのメモリを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、非一時的コンピュータ可読媒体は、たとえば、電子記憶装置、磁気記憶装置、光学記録装置、電磁記憶装置、半導体記憶装置、またはそのような装置の任意の適切な組み合わせを含んでいてもよい。非一時的コンピュータ可読媒体のより具体的な例は、ポータブルコンピュータディスケット、フロッピーディスク、ハードディスク、磁気ディスクまたはテープ、読み取り専用メモリ（ROM）、ランダムアクセスメモリ（RAM）、スタティックランダムアクセスメモリ（SRAM）、ポータブルコンパクトディスク読み取り専用メモリ（CD‐ROM）、消去可能プログラマブル読み出し専用メモリ（EPROMまたはフラッシュメモリ）、電気的消去可能プログラマブル読み出し専用メモリ（EEPROM）、デジタル多用途ディスク（DVDおよびDVD‐ROM）、メモリスティック、他の種類のソリッドステートドライブ、およびこれらの例示的媒体の任意の適切な組み合わせを含んでいてもよい。本明細書で使用する場合、非一時的コンピュータ可読媒体は、電波もしくは他の自由に伝播する電磁波などの一過性信号、導波管もしくは他の伝送媒体を介して伝播する電磁波（たとえば光ファイバーケーブルを通過する光パルス）、またはワイヤを介して送信される電気信号であると解釈されるべきではない。

【０２３７】

本実施の形態の作動を実施するために非一時的コンピュータ可読媒体上に記憶させる命令は、命令セットアーキテクチャ（ISA）命令、アセンブラ命令、機械命令、機械依存命

令、マイクロコード、ファームウェア命令、集積電子回路用の構成データ、状態設定データ、または、Smalltalk、C++、もしくは適切な言語などのオブジェクト指向プログラミング言語、および「C」プログラミング言語もしくは類似のプログラミング言語などの手続き型プログラミング言語を含む1つ以上のプログラミング言語のいずれかで記述されたソースコードもしくはオブジェクトコードであってもよい。

【０２３８】

1つまたは複数の実施の形態において、記載される機能は、ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェアまたはそれらの任意の組み合わせによって実施されてもよい。ソフトウェアまたはファームウェアによって実施される場合には、機能はコンピュータ可読媒体上の1つ以上の命令またはコードとして記憶され、ハードウェアベースの処理ユニットによって実行されてもよい。コンピュータ可読媒体は、データ記憶媒体（たとえば、RAM、ROM、EEPROM、フラッシュメモリ、または命令もしくはデータ構造の形態で所望のプログラムコードを記憶するために使用することができ、かつコンピュータによってアクセスすることができる任意の他の媒体）などの有形媒体に対応する、コンピュータ読み取り可能な記憶媒体を含んでいてもよい。

【０２３９】

命令は、1つ以上のデジタル信号プロセッサ（DSP）、汎用マイクロプロセッサ、特定用途向け集積回路（ASIC）、フィールドプログラマブルロジックアレイ（FPGA）、または他の等価な集積回路もしくはディスクリート論理電子回路などの1つ以上のプロセッサによって実行されてもよい。したがって、本明細書で使用する場合、「プロセッサ」という用語は、前述の構造のいずれか、または本明細書に記載の技術の実施の形態に適した任意の他の構造のいずれかであってもよい。また、本技術は、1つ以上の回路または論理素子によって完全に実施される可能性がある。

【０２４０】

所望の治療効果を患者にもたらすために、実施の形態において、高血圧療法およびRPP療法を較正するためのプロビジョンも含んでいてもよい。

【０２４１】

いくつかの実施の形態では、1つの値は、拡張期血圧に対する高血圧療法の適用によって引き起こされる降下を表すものであってもよい。異なる心拍数における拡張期血圧の表を使用し、必要に応じて表の値を完成させるために外挿値を使用して、特定の基礎（固有）心拍数と、潜在的な増加される心拍数とを考慮して、予想される拡張期血圧の上昇を算定するために使用してもよい。実施の形態では、収縮期血圧に対する高血圧療法の効果を表す値、および異なる心拍数における収縮期血圧の表も提供されてもよい。実施の形態では、それらの表および値は、図29に示すように、データソース2990によって提供されてもよい。

【０２４２】

いくつかの実施の形態では、複数の値は、患者の年齢、療法の漸増／用量、心拍数、および／または活動レベルなどの異なる公知のまたは測定可能なパラメータの関数としての、拡張期血圧（および任意で収縮期血圧）に対する高血圧治療の適用によって引き起こされる降下であってもよい。異なる心拍数における拡張期血圧の対応表は、（たとえば図29のデータソース2990によって）それらの異なるパラメータ値の一部または全部について提供または生成されてもよい。実施の形態では、これらの表のいくつかは、患者への高血圧療法および／またはRPP療法の適用によって得られてもよい。さらなる実施の形態では、それらの値は、患者への療法の送達中に更新されてもよい。

【０２４３】

実施の形態では、所望の心拍数増加は、拡張期血圧上昇（固有の心拍数を上回る）と高血圧療法によって誘導される拡張期血圧降下とが等しい心拍数をまず見つけてから固有の心拍数を減算することによって算定してもよい。この潜在的心拍数増加量は、次いで、リスク評価（すなわち、望ましくない効果のリスク）を受けてもよい。いくつかの実施の形態では、心拍数増加は、予め定められた実行可能な心拍数の増加、たとえば10拍／分と

比較されてもよい。別の実施の形態では、医療専門家は、心拍数増加量がリスクに対応するかどうかを決定してもよい。リスクに対応していない場合には、いくつかの実施の形態では、拡張期血圧の部分的上昇を提供するために、予め定められた上昇を使用してもよい。他の実施の形態は、たとえば、医療専門家によって適切な心拍数の増加であると決定された、指定された心拍数増加を使用してもよい。療法の送達中に値の更新が利用可能な場合、最適には、リスク評価は、更新された値が利用可能であるいくつかの時点またはすべての時点で実施される。

【０２４４】

収縮期血圧のデータが存在するいくつかの実施の形態では、収縮期血圧に対する予想される全体的な効果は、高血圧療法によって影響を受ける収縮期血圧の降下から（予想される心拍数の増加によって引き起こされる）予想される増加を減算することによって算定されてもよい。この潜在的収縮期血圧降下は、次いで、有効性の評価を受け、潜在的収縮期血圧が十分であることを決定してもよい。いくつかの実施の形態では、潜在的収縮期血圧降下は、予め定められた最小限の有効な降下、たとえば５ｍｍＨｇと比較されてもよい。別の実施の形態では、医療専門家は、潜在的収縮期血圧の量が十分であるかどうかを決定してもよい。不十分である場合には、いくつかの実施の形態では、次いで、降下が十分であるように、より低い心拍数の増加が選択されてもよい。拡張期血圧の降下がより小さくなる可能性はあるが、心拍数増加は、リスクに対応すると決定された増加よりも低いため、リスクを評価する必要はない。療法の送達中に値の更新が利用可能な場合、最適には、有効性の評価は、更新された値が利用可能であるいくつかの時点またはすべての時点で実施される。

【０２４５】

実施の形態では、予め定められたまたは専門家によって決定された心拍数の増加は、患者から以前に得られた心拍数および血圧データに依存してもよい。いくつかの実施の形態では、リスクに対応する増加量は、高血圧療法および／またはＲＰＰ療法が患者に対して個別に使用されている場合には、患者から得られた心拍数および血圧データを用いて更新されてもよい。実施の形態では、リスクに対応する増加量は、１つまたは複数の異なる設定および／または用量を用いて高血圧療法およびＲＰＰ療法が患者に適用された場合に得られたデータに基づいて更新されてもよい。実施の形態では、リスクに対応する増加量は、次いで、継続的に更新されてもよく、リスク評価は、次いで、患者への療法の長期適用中の異なる時点で実施されてもよい。

【０２４６】

ＲＰＰ療法と短い房室（ＡＶ）遅延値を用いる高血圧療法（たとえば、セクションＩＩで後述するものを参照）とを組み合わせる場合には、ＡＡ間隔（ミリ秒）は６０,０００を心拍数（任意単位）で割った値に等しいため、ＲＰＰ療法の実施の形態は、高血圧療法用に選択されたＡＶ遅延とＲＰＰ療法用に選択されたＶＡ遅延とが所望の心拍数の増加にとって適切なＡＡ間隔を構成するような、ＶＡ間隔の修正を含んでいてもよい。

【０２４７】

いくつかの実施の形態では、所望の心拍数の増加にとって適切なＡＡ間隔とは、固有のＡＡ間隔よりも特定の期間だけ短いＡＡ間隔を意味する。いくつかの実施の形態では、所望の増加された心拍数にとって適切なＡＡ間隔とは、固有のＡＡ間隔よりも特定のパーセンテージだけ短いＡＡ間隔を意味する。いくつかの実施の形態では、ＡＡ間隔の短縮は、固有のＡＡ間隔の関数であってもよいし、固有のＡＡ間隔と、他のセンサ（たとえば活動センサ）の入力との関数であってもよい。

【０２４８】

いくつかの実施の形態では、高血圧療法が送達されてもＲＰＰ療法が送達されないようなカットオフ心拍数を定義してもよい。このようなカットオフは、いくつかの異なる理由で必要な可能性があり、その中には、高い心拍数での頻脈性不整脈のリスク増加の防止と、高心拍数で発生する心筋酸素消費の増加の防止（特に心不全患者においてやっかいである）とがある。カットオフ心拍数は、単一の事前設定された数であってもよいし、異なる

患者特性または病歴（たとえば年齢、性別、および／または頻脈性不整脈の素因）に依存する値の表から選択されてもよい。カットオフ心拍数は、RPP療法の送達中に、（自動または手動で）更新されてもよい。カットオフ心拍数は、時刻、患者の活動レベル、または血圧などの異なるパラメータの関数として異なってもよく、手動で変更されてもよいし、または装置が利用可能であれば、測定されたパラメータ値に基づいて自動的に更新されてもよい。実施の形態では、カットオフは、異なる心拍数で異なるレベルのRPP療法送達を定義する「ソフトカットオフ」であってもよい。たとえば、（1）心拍数が90拍／分を超える場合には、心拍数が90以下にならない限り、RPP療法を10分以上伝達しない、（2）心拍数が100拍／分を超える場合には、心拍数が100以下にならない限り、RPP療法を2分だけ伝達してもよい、（3）心拍数が110拍／分を超える場合には、RPP療法をまったく伝達しない、などである。

【０２４９】

図30Aは、図29のシステム2900を用いて実施されてもよい、血圧を制御するための方法3000の一つの実施の形態を示す。示されるように、方法3000は、治療目標を達成するために、高血圧療法を提供することと、孤立性収縮期高血圧療法を提供することと、必要に応じて療法を繰り返すことと、についての主なステップを含んでいる。具体的には、実線の長方形で表されているように、方法3000は、ステップ3002において、たとえば、高血圧を治療するために、収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させる第１の刺激パターンを伝達することによって開始してもよい。次いで、本方法は、ステップ3008において、たとえば、孤立性収縮期高血圧を治療するために、拡張期血圧を制御しつつ（たとえば、ほとんどもしくはまったく影響を与えないまま、または上昇させつつ）収縮期血圧を降下させて収縮期血圧と拡張期血圧との差を低減させる第２の刺激パターンを伝達することによって継続してもよい。次いで、ステップ3014において、方法3000は、高血圧治療およびISH治療を達成するために、必要に応じて、ステップ3002、ステップ3008を繰り返してもよい。高血圧治療またはISH治療のいずれかの治療の適切性は、治療が適用されたときと治療が適用されなかったときとの患者の収縮期血圧データおよび拡張期血圧データを比較することによって得ることができる。たとえば、療法開始前に血圧測定を実施することができ、その値を、治療の進行中に行われた同様な測定と比較することができる。任意選択で、療法中に経時的にさらなる測定を実施して、経時的に適切性を確定することができる。また任意選択で、療法の適用中、異なる時間に一時的に休止して、療法の適用なしで血圧を測定することを可能にし、その測定値と、療法の進行中に得られた値とを比較することもできる。最適には、このような血圧測定は、1日の異なる時刻にわたって数回繰り返される。療法の適切性を評価する際に、望ましい降下を超える拡張期血圧の降下が観察された場合には、さらなるA-A間隔の短縮を実施すべきである。

【０２５０】

実施の形態では、方法3000は、図30Aの破線の長方形で表されているISH療法を実施するための任意選択のステップを含んでいてもよい。示されるように、第2の刺激パターンを伝達する前に、方法3000は、ステップ3004において、固有の心拍数の指標を得て、上記のように、ISH療法のために増加させる心拍数を、固有の心拍数よりも高く設定してもよい。方法3000はまた、ステップ3006において、上記のように、第1の刺激パターンを第2の刺激パターンに較正してもよい。ステップ3002の後に示されているが、ステップ3004および3006は、ステップ3002の前など、他の時点で完了することもできる。

【０２５１】

図30Bは、第2の刺激パターンに関して、収縮期血圧を降下させつつ拡張期血圧を制御するのに適切な、増加させた心拍数を決定する、図30Aのステップ3004および3006を包含する方法3020の一つの実施の形態を示す。示されるように、方法3020は、高血圧療法（図30Aのステップ3002において適用される高血圧療法など）を使用する場合に生じる収縮期血圧および拡張期血圧の降下を測定することによって、ステップ3022において開始してもよい。言い換えれば、ステップ3022は、第1の刺激パターンに起因する拡

張期血圧降下および／または収縮期血圧降下を決定してもよい。次いで、方法3020は、ステップ3024において、異なる増加された心拍数を適用し、異なる増加された心拍数で生じる収縮期血圧および拡張期血圧の上昇を測定することによって継続してもよい。異なる心拍数における収縮期血圧および拡張期血圧の上昇は、異なる心拍数で患者を積極的に刺激してから拡張期血圧降下および／または収縮期血圧降下と異なる心拍数における収縮期血圧および拡張期血圧の上昇とを決定することによって決定されてもよい。次いで、方法3020は、ステップ3026において、以前の測定データを考慮して、所望の脈圧を達成するために適切な心拍数を決定することによって継続してもよい。さらに、ステップ3028において、方法3020は、決定された心拍数を用いてISH療法を適用することによって継続してもよい。言い換えれば、ステップ3028は、望むとおりに拡張期血圧を制御するために、決定された増加された心拍数を用いて第2の刺激パターン（図30Aのステップ3008）を伝達してもよい。したがって、この制御を達成する際に、第2のパターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせてもよい。血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とのこの組み合わせによって提供される制御は、（1）拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま収縮期血圧を降下させること、（2）拡張期血圧を上昇させつつ収縮期血圧を降下させること、（3）拡張期血圧が下限許容値と上限許容値との間にあるように拡張期血圧を制御しつつ収縮期血圧を降下させること、（4）結果として得られる脈圧が下限許容値と上限許容値との間にあるように、かつ／または所定量および／もしくは所定パーセントだけ最初の脈圧よりも低くなるように収縮期血圧および拡張期血圧を制御すること、および／または、（5）指定した最小値を上回る拡張期血圧を維持しつつ収縮期血圧を降下させること、を含んでいてもよい。

【０２５２】

再び図30Aを参照すると、実施の形態は、第2の刺激パターンの伝達中に制御プロビジョンを含んでいてもよい。特に、示されるように、方法3000は、ステップ3010において、上記のように、状態限界について心臓を監視し、かつ同じく上記のように、限界に達した場合に第2の刺激パターンを中止することを含んでいてもよい。

【０２５３】

以下、方法3000の一つの実施例を説明する。測定された血圧が145/75ｍｍHgの患者には療法が必要である。この血圧値はISHを示している。安静時自然心拍数が測定され、66bpmである。高血圧療法が適用され（図30Aのステップ3002）、結果として得られる血圧は135/70ｍｍHgである。拡張期血圧値は元のレベルより5ｍｍHg低い。図28Aを参照すると、グラフBは70ｍｍHgの拡張期血圧を示していないが、心拍数66bpmでは末梢拡張期血圧は約82ｍｍHgであり、心拍数約76bpmでは5ｍｍHg高い値（87ｍｍHg）がもたらされ、心拍数は10bpm増加した。図30Aのステップ3004は、その後、拡張期血圧値を療法適用前の値に戻すことが期待される約10拍／分の増加を具体化する療法のための新たなA-A間隔を算定することを構成するであろう。ステップ3004のさらなる部分は、収縮期血圧に対して予測される効果を算定することを構成するであろう。図28Aのグラフ Aを使用すると、心拍数66bpmでは末梢収縮期血圧値は約137ｍｍHgであるのに対し、76bpmでは約139ｍｍHgであり、したがって2ｍｍHgの収縮期血圧の上昇が予想される。したがって、この変更（10bpmの上昇）に対する全体的な予測される効果は、135/70ｍｍHgから137/75ｍｍHgへの血圧値の上昇、つまり収縮期gkk血圧値のみの8ｍｍHgの降下、すなわち、8ｍｍHgの脈圧の降下（元の145/75ｍｍHg値に対する）の効果を意味する。この修正された刺激パターンは、図30Aのステップ3008において適用されるべきであり、拡張期血圧および収縮期血圧レベルを決定するために血圧測定を用いるべきである。それでも拡張期血圧レベルが初期値に戻らない場合には、前述のものと同じプロセスを用いて算定されたさらなる心拍数の増加が推奨される。拡張期血圧値が高すぎる場合は、図28Aのグラフ Bにおける拡張期血圧に対するより低い心拍数の効果を考慮した心拍数の低下が推奨される。収縮期血圧値が高すぎる場合は、拡張期血圧値の降下を最小限にしつつ収縮期血圧値を降下させるために、心拍数の中等度の降下が推奨

される。

【０２５４】

したがって、本実施の形態では、収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させる第1の刺激と、拡張期血圧および収縮期血圧の両方を上昇させるために心拍数を増加させる第2の刺激とを組み合わせて、元の値から低減させた収縮期血圧をもたらしつつ、拡張期血圧を元の値（増減なし）に戻す。

【０２５５】

方法3000の他の実施の形態は、当業者には理解されるように、上記および図28Aにおける関係を用いて、収縮期血圧と拡張期血圧とに対して異なる効果をもたらすことが可能である。たとえば、方法3000の別の実施の形態は、拡張期血圧の降下を防止するだけでなく、拡張期血圧を上昇させつつ収縮期血圧を降下させるという全体的な効果を提供してもよい。本実施例では、患者は、元の測定された血圧が145/75mmHgであってもよい。前述の実施例と同様に、血圧が135/70mmHgになり、拡張期血圧値が元のレベルより5mmHg低くなる高血圧療法が適用されてもよい（図30Aのステップ3002)。図28AのグラフBを参照すると、心拍数を開始時の心拍数66bpmから約80bpmに約14bpm増加させることによって、末梢拡張期血圧は約90mmHgとなり、これは、心拍数66bpmでの末梢拡張期血圧約82mmHgより約8mmHg上昇したことを表している。次に、図30Aのステップ3004は、拡張期血圧値を療法適用前の値より約8mmHg上昇させると予想される約14拍／分の増加を具体化する療法のための新たなA-A間隔を算定することを構成してもよい。ステップ3004のさらなる部分は、収縮期血圧に対する予測される効果を算定することである。図28AのグラフAを用いると、心拍数66bpmでは、末梢収縮期値は約137mmHgであり、80bpmでは約140mmHgであるため、収縮期血圧では、3mmHgの上昇が予想される。したがって、本実施例では、変化（14bpmの増加）によって予想される全体的な効果は、血圧値が135/70mmHgから138/78mmHgに上昇することであり、これは（元の145/75mmHg値と比較して）、収縮期血圧値の7mmHgの降下（つまり脈圧の7mmHgの降下）、および拡張期血圧の3mmHgの上昇の効果を意味する。この修正された刺激パターンは、図30Aのステップ3008において適用されるべきであり、拡張期血圧および収縮期血圧レベルを決定するために血圧測定を用いるべきである。したがって、本実施の形態では、収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させる第1の刺激と、拡張期血圧および収縮期血圧の両方を上昇させるために心拍数を増加させる第2の刺激とを組み合わせて、元の値から上昇させた拡張期血圧と、元の値から降下させた収縮期血圧とをもたらす。

【０２５６】

図31は、実際の高血圧患者から収集したデータを記載した表であり、表の左側のベースラインデータから明らかなように、最初の収縮期BPは約178mmHgであり、拡張期血圧は約85mmHgであり、結果として得られた脈圧は93であった。短い房室（ＡＶ）遅延値を使用する高血圧療法（たとえばセクションＩＩで後述するものを参照）が患者に適用され、ペースメーカを使用して、患者の心拍数の増加（60、70、80および90拍／分）が誘導された。収縮期血圧は、心拍数ごとに約10mmHgの量で降下した。この降下量は、心拍数とは何ら関係がないとみられた。しかしながら、拡張期血圧は、心拍数増加とともに明らかに上昇したとみられた。このように、最初の心拍数で拡張期血圧を降下もたらす同様な療法の適用が、（たとえば、心臓ペーシングを適用することによって）患者の心拍数を増加させることによって、当該療法によって引き起こされた降下を相殺する拡張期血圧の増加につながる量だけ相殺できることは明らかである。脈圧は、療法の存在と、心拍数の増加との両方によって降下することに注意されたい。

【０２５７】

本発明の実施の形態は、以下の項目を提示する：

項目1：血圧を制御するためのシステムであって、患者の心臓の少なくとも1つの心臓チャンバに刺激パルスを伝達するように構成された刺激回路と、少なくとも1つの心臓チャンバへの1つまたは複数の刺激パターンの刺激パルスの伝達を実行するように構成され

た少なくとも1つのコントローラとを備え、第1の作動モードにおいて、1つまたは複数の刺激パターンの第1の刺激パターンは、患者の収縮期血圧および拡張期血圧の両方を降下させ、第2の作動モードにおいて、1つまたは複数の刺激パターンの第2の刺激パターンは、収縮期血圧と拡張期血圧との差を低減させるように、拡張期血圧を制御しつつ患者の収縮期血圧を降下させる、システム。

【０２５８】

項目2：項目1のシステムにおいて、第2の刺激パターンは、拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま収縮期血圧を降下させてもよい。

【０２５９】

項目3：項目1のシステムにおいて、第2の刺激パターンは、治療上有効な脈圧降下の達成を妨げないレベルに拡張期血圧に対する効果を制限しつつ収縮期血圧を降下させてもよい。

【０２６０】

項目4：項目1のシステムにおいて、第2の刺激パターンは、拡張期血圧を上昇させつつ患者の収縮期血圧を降下させてもよい。

【０２６１】

項目5：項目1～項目4のいずれか1項に記載のシステムにおいて、少なくとも1つのコントローラは、第1の刺激パターンを用いて患者の高血圧を治療するように、または第2の刺激パターンを用いて患者の孤立性収縮期高血圧を治療するように構成されていてもよい。

【０２６２】

項目6：項目1または項目2のシステムにおいて、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧に対してほとんどまたはまったく影響を与えないまま収縮期血圧を降下させてもよい。

【０２６３】

項目7：項目1または項目3のシステムにおいて、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、治療上有効な脈圧降下の達成を妨げないレベルに拡張期血圧に対する効果を制限しつつ収縮期血圧を降下させてもよい。

【０２６４】

項目8：項目1または項目4のシステムにおいて、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、第2の刺激パターンは、拡張期血圧を上昇させつつ収縮期血圧を降下させてもよい。

【０２６５】

項目9：項目1～項目8のいずれか1項に記載のシステムにおいて、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、拡張期血圧が下限許容値と上限許容値との間にあるように拡張期血圧を制御しつつ収縮期血圧を降下させてもよい。

【０２６６】

項目10：項目1～項目9のいずれか1項に記載のシステムにおいて、第2の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、結果として得られる脈圧が下限許容値と上限許容値との間にあるように、かつ／または、所定量および／もしくは所定パーセントだけ最初の脈圧よりも低くなるように収縮期血圧および拡張期血圧を制御してもよい。

【０２６７】

項目11：項目1～項目10のいずれか1項に記載のシステムにおいて、第２の刺激パターンは、血圧を降下させる刺激パターンと心拍数を増加させる刺激とを組み合わせて、指定した最小値を上回る拡張期血圧を維持しつつ収縮期血圧を降下させてもよい。

【０２６８】

項目12：項目1～項目11のいずれか1項に記載のシステムにおいて、少なくとも1つの

コントローラは、患者の固有の心拍数の指標を得るように構成されていてもよく、第2の刺激パターンは、固有の心拍数よりも多くまで心拍数を増加させてもよい。

【０２６９】

項目13：項目12のシステムにおいて、少なくとも1つのコントローラは、心拍数センサ、集団の平均心拍数に基づく固定値、異なる集団を表す平均心拍数値の表、または患者において実施された以前の心拍数測定に基づく値、のうちの少なくとも1つから固有の心拍数の指標を得るように構成されていてもよい。

【０２７０】

項目14：項目12または項目13のシステムにおいて、少なくとも1つのコントローラは、第2の刺激パターンの伝達前および／または伝達中に固有の心拍数の指標を得るように構成されていてもよい。

【０２７１】

項目15：項目12～項目14のいずれか1項に記載のシステムにおいて、システムは、患者の活動レベルを検出するように構成された活動センサをさらに備え、少なくとも1つのコントローラは、活動センサから受信した活動レベル信号に基づく固有の心拍数の推定値から固有の心拍数の指標を得るように構成されていてもよい。

【０２７２】

項目16：項目1～項目11のいずれか1項に記載のシステムにおいて、少なくとも1つのコントローラは、第1の刺激パターンに起因する拡張期血圧降下および／または収縮期血圧降下を決定することによって第1の刺激パターンを第2の刺激パターンに較正し、異なる心拍数で患者を積極的に刺激することによって異なる心拍数における収縮期血圧および拡張期血圧の上昇を決定し、決定された拡張期血圧降下および／または収縮期血圧降下と、異なる心拍数における収縮期血圧および拡張期血圧の上昇とに基づいて、第2の刺激パターンを設定して、所望の心拍数増加をもたらすように構成されていてもよい。

【０２７３】

項目17：項目16のシステムにおいて、少なくとも1つのコントローラは、固有の心拍数を上回る拡張期血圧の上昇と第1の刺激パターンによって誘導される拡張期血圧の降下とが等しい心拍数をまず見つけてから固有の心拍数を減算することによって、所望の心拍数増加を決定するように構成されていてもよい。

【０２７４】

項目18：項目16または項目17のシステムにおいて、少なくとも1つのコントローラは、第1の刺激パターンによって生じる収縮期血圧の降下から、予想される心拍数の増加に起因して予想される収縮期血圧の上昇を減算することと、収縮期血圧に対する予想される全体的な効果が十分であるどうかを判定することと、収縮期血圧に対する予想される全体的な効果が十分でない場合には、所望の心拍数増加のためにより低い心拍数の増加を選択することと、によって、患者の既存の収縮期血圧データを使用して収縮期血圧に対する予想される全体的な効果を算定することによって所望の心拍数増加を決定するように構成されていてもよい。

【０２７５】

項目19：項目1～項目18のいずれか1項に記載のシステムにおいて、システムは、第2の刺激パターン中に頻脈性不整脈について患者の心臓を監視し、頻脈性不整脈が検出された場合には少なくとも1つのコントローラに信号を送信するように構成された頻脈性不整脈センサをさらに含み、少なくとも1つのコントローラは、信号を受信した後、第2の刺激パターンを中止するように構成されていてもよい。

【０２７６】

項目20：項目1～項目11のいずれか1項に記載のシステムにおいて、少なくとも1つのコントローラは、第2の刺激パターンの伝達中に、第2の刺激パターンの伝達を中止すべき心拍数条件に関連するデータを受信し、心拍数条件が満たされた場合には第2の刺激パターンの伝達を中止するように構成されていてもよい。

【０２７７】

項目21：項目20のシステムにおいて、少なくとも1つのコントローラは、測定されたパラメータ値に基づいて、心拍数条件に関連するデータを自動的に受信するように構成されていてもよい。

【０２７８】

項目22：項目20または項目21のシステムにおいて、心拍数条件に関連するデータは、時刻、患者の活動レベル、または血圧のうちの少なくとも1つに応じて決定されるカットオフ心拍数を含んでいてもよい。

【０２７９】

項目23：項目20～項目22のいずれか1項に記載のシステムにおいて、心拍数条件は、異なる心拍数において、異なるレベルの第2の刺激パターンを含んでいてもよい。

【０２８０】

ＩＩ．高血圧治療

人間の心臓は2つの心房および2つの心室を備えている。通常の心臓サイクルでは、心収縮は心房収縮で始まり、心房収縮に心室の収縮が続く。心収縮の機械的なプロセスは、心臓での電気の伝導により制御されている。各鼓動中に、減極の波が洞房結節で、細胞により誘発される。減極は心房内で、房室（AV; atrioventricular）結節（node）へ、次いで心室へと伝播する。健康な心臓では、房室遅延（AV遅延; atrioventricular delay）、すなわち、心房興奮の開始と心室興奮の開始との間の遅延時間が通常、120ミリ秒（ms）と200msとの間である。心房収縮および心室収縮の相対的なタイミングはとりわけ、各チャンバの興奮の相対的なタイミングにより、かつ、（サイズ、伝播の速さ、ミオサイト特性における相違などに依存する）電気的活性化の結果としての機械的な収縮を生成するためにチャンバが必要とする時間により、影響を受ける。

【０２８１】

収縮前に、心筋は弛緩し、血液が心房から心室へと、それらの間の弁を通って自由に流れる。この期間は急速流入期（rapid filling phase）と緩徐流入期（slow filling phase）とに分けることができる。急速流入期は、静脈系および心房からの血液が急速に心室を満たす、心室の弛緩の直後に開始される。急速流入期は約110msの間継続し、心房の収縮の始まりまで継続する緩徐流入期が続く。緩徐流入期の持続は心拍数に依存している。その後、心房が収縮すると、圧力が心房内で増加し、血液をより急速に心室へと流れさせる。心室充満に対する心房収縮のこの貢献は、「心房キック（atrial kick）」として知られている。心房キックは通常、心室充満の約10％～30％を担っている。

【０２８２】

図17は、単一の心周期におけるある期間の心室容積、心室内圧、心房内圧、および心臓電気活動の変化を示す。本明細書で使用する場合、心周期とは、心室の2回の弛緩の間の期間であり、この心室が2回弛緩する間に心房の収縮が1回だけ起こる。心周期の持続時間は、心拍数に反比例するため、心拍数が低下すると心周期持続時間は増加し、心拍数が増加すると心周期持続時間は減少する。典型的なヒトの75拍／分の速さでは、1回の心周期は約0.8秒の長さである。

【０２８３】

図17を参照すると、心周期は、ECGでP波を観察した場合、心房興奮の開始時に始まると言ってもよい。次いで、その後約50～70msしてから、心房は約70～110msの間収縮し始める。心房が収縮するにつれ、心房の内圧は上昇し、最高値に達する。その後、心房は弛緩し始め、内圧が低下する。最高値は図17では点1701で表される。その一方で、電気刺激は心室に伝播し、その後約120～200msのAV遅延をもって心室興奮が開始される（AV遅延は、一部の不健康な個体では約250msまたはそれ以上になりうる）。この心室の興奮は、ECGではQRS群として現れる。心室が収縮するにつれて、心室内で内圧が上昇し、各心房と対応する心室との間の弁（AV弁）を受動的に閉じ、それにより、心房から心室内への血液の流れを止め、逆流を防止する。

【０２８４】

心室収縮の次の期間の間、すなわち約50ms持続する等容性収縮期、または等容性期と

して知られている期間中、等容性期を区分する縦線1703および縦線1704内の心室内圧線および心室容積線によって図17に示されるように、心室の弁はすべて閉じ、容積は顕著に変化しないまま心室の内圧は急速に上昇する。

【０２８５】

心室内圧がさらに上昇すると、図17の線1704により示す時点で、心室と動脈との間の弁が開き、血液が心室から駆出され、心臓から離れる。この心室収縮期は、急速駆出期および緩徐駆出期に分けられる。急速駆出期は約90～110ms持続し、その間に1回拍出量の約2／3が駆出される。急速駆出期は図17において、線1704と線1705との間の期間として表される。

【０２８６】

等容性期の間、および急速駆出期の始まりにおいて、心室の収縮によって典型的には、心房内圧の受動的な増加が引き起こされる。この心房内圧の増加は、関連する心房に対する心室の収縮の機械的効果に起因すると考えられる。たとえば、この心房内圧の増加は、心房がはるかに大きい心室と密接に関係していることによるものであってもよい。大きな心室筋が収縮すると、結合している心房に影響が及ぶ。心房内圧の増加は、弁が心房内へと後方に膨らむことによるものでもあってもよいが、この弁の膨らみは、心室における内圧の増加によるものであってもよい。心房の受動的充満は、心房と脈管系との間に弁がないため、心周期（点1701と点1702との間を含む）中ずっと継続する。心室収縮の機械的効果による内圧増加と連動するこの連続的な受動的充満は、心房内圧の増加の一因となってもよい。

【０２８７】

したがって、図17において点1702により表すように、等容性期の後半（すなわち、等容性期開始後約25～35ms）と急速駆出期の始まり（たとえば、急速駆出期の最初の約10ms以内）との間のある時点で受動心房内圧増加はピークに達する。図17において、点1701の低い心房内圧に対する点1702の高い心房内圧によって示すように、受動心房内圧上昇は、心房収縮による最高心房内圧よりも高くなってもよい。

【０２８８】

急速駆出期の後に、約130～140ms継続する緩徐駆出期が続く。その後、すべての弁が再び閉じて、心室が等容性弛緩状態で約60～80msの間弛緩し、その間に、心室の内圧は低下する。このとき、心室と心房との間の弁が再度開いて血液を心室内へと自由に流れさせ、その後、新たな心周期が開始されてもよい。

【０２８９】

〈1．心房内圧および心房拡張の制御〉

本開示において、心臓刺激を使用して、心房内圧および拡張を増大させることができ、それにより血圧（Blood Pressure：BP）を下げてもよい。心臓刺激によって、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うことにより、刺激により生じる心房の心房内圧が、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように心臓を刺激することによって、心房内圧の増加を達成してもよい。

【０２９０】

実施の形態では、心房内圧において最高受動増加が重なり合う期間に最大心房収縮を引き起こすことによって、最高心房内圧に達してもよい。たとえば、心臓刺激を使用して、等容性期の開始後約25～35msから等容性期終了後約10msまでの間に心房収縮により生じる最高心房内圧に達してもよい。心房内圧の増加（心房収縮により生じる心房内圧が、心房内圧の受動増加と重なり合うことによる）により、心房拡張が増大するが、このことはホルモン経路および／またはニューロン経路を通して血圧に影響を与えることが知られている。たとえば、心房拡張の増大によって、心房性ナトリウム利尿ホルモンまたは心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌を引き起こしてもよく、これによって血圧を下げてもよい。

【０２９１】

実施の形態では、心房内圧および心房拡張を増大させ、心房性ナトリウム利尿ホルモンまたは心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌を引き起こすために、長期的にまたは一時的に心臓刺激を適用してもよい。心臓刺激の長期適用は必要ではなく、一時的な刺激が、心房内圧および心房拡張を増大させ、ホルモン分泌を引き起こし、血圧を低下させるのに十分な場合がある。心房拡張の変化は、圧力プロットにおいて観察されるように一時的なものであってもよく、一時的な拡張は、心房性ナトリウム利尿ホルモンまたは心房性ナトリウム利尿ペプチドの放出を引き起こし、血圧を低下させる際に長期的な拡張よりもいっそうより効果的であってもよい。実施の形態では、有益には、心房内圧の一時的な上昇は、心房内圧の長期的な上昇をもたらさない場合がある。

【０２９２】

いくつかの実施の形態において、心房収縮により生じる最高心房内圧が、心房内圧の最高受動増加と完全に、または少なくとも部分的に一致する場合、心房収縮により生じる最高心房内圧は、心房内圧の最高受動増加と重なり合う期間に生じたと考えられる。たとえば、最大心房収縮が、予測される心房内圧の最高受動増加の前または後約２０ｍｓ以内に生じると予測される場合、心房収縮により生じる最高心房内圧は、心房内圧の最高受動増加と重なり合う期間に生じたと考えられる。

【０２９３】

いくつかの実施の形態において、最高心房内圧とは、収縮または受動内圧増加の最も高い部分を意味し、残りの心房の内圧値よりも少なくとも約２５％高い内圧値を有する。所望により、心房収縮および受動内圧増加から内圧に１つのみのピークが観察される場合、または２つのピークが観察される場合、心房収縮により生じる最高心房内圧は、心房内圧の最高受動増加と重なり合う期間に生じたと考えられ、心房収縮により生じる最高心房内圧および心房内圧の最高受動増加は約３０ｍｓ以下しか離れていない。所望により、時間の重なり合いは、測定値を分析することにより、および／または視覚的に、たとえば、ある期間の心房内圧またはある期間の心房内圧変化をプロットすることによって、数学的に検出可能である。

【０２９４】

ＢＰまたはＢＰの変化は、収縮期ＢＰ（ＳｙｓＢＰ）、拡張期ＢＰ、平均動脈ＢＰ、１つまたは複数のチャンバのＢＰ、および／または、任意の他の関連するＢＰパラメータとして測定されてもよい。いくつかの実施の形態では、ペースメーカまたはパルス発生器を有する他の種類のデバイス等の電気刺激装置を使用して、患者の心臓を刺激し、血圧を下げてもよい。電気刺激装置に有線または無線の接続で電気的に接続された電極が、心臓チャンバに隣接して配置されていてもよい。電気刺激装置は、電極を介して心臓チャンバにパルスを伝達するよう作動されてもよい。

【０２９５】

いくつかの実施の形態において、心房が、心房内圧の（好ましくは、最高）受動内圧増加と重なり合う期間において心房収縮により生じる増加した（好ましくは、最高の）心房内圧に達するように心臓を刺激することは、結果として血圧を下げてもよい。簡略さを期して、以下の記述において、このような刺激は、「ＡＣ（Ａｔｒｉａｌ Ｃｏｎｔｒａｃｔｉｏｎ; 心房収縮）刺激」と呼ぶ。ＡＣ刺激は、心房が等容性期の後半から急速駆出期の最初の約１０ｍｓまでの期間に心房収縮により生じる最高心房内圧に到達するように、少なくとも１つの刺激パルスを心臓の少なくとも１つのチャンバに伝達することを含んでいてもよい。このような刺激パルスは、本明細書において「ＡＣ刺激パルス」または「ＡＣパルス」と呼ぶ。

【０２９６】

本発明で使用する場合、「刺激パルス」は、単一の鼓動（単一の鼓動が、心室の２回の弛緩の間の期間であり、この心室が２回弛緩する間に心房の収縮が１回だけ起こる期間として定義される場合）の時間枠内において心臓の１つまたは複数のチャンバに伝達される１つまたは複数の興奮性電気パルス（または刺激パルス）のシーケンスを含んでいてもよい。所望により、このような興奮性電気パルス（または刺激パルス）はさらに、ペーシングパルス（ｐａｃｉｎｇ ｐｕｌｓｅｓ）と呼ぶ。たとえば、いくつかの実施の形態では、刺激パル

スは、心室の1つまたは複数の箇所に伝達される1つまたは複数の電気パルス、および／または心房の1つまたは複数の箇所に伝達される1つまたは複数の電気パルスを含んでいてもよい。このように、いくつかの実施の形態では、刺激パルスは、心房へ伝達される第1の電気パルスと、対応する心室へ伝達される第2の電気パルスとを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態において、刺激パルスは、心房に伝達される第1の電気パルス、対応する心室に伝達される第2の電気パルス、および第1のパルスに関連する不応期を終えた後に心房に伝達される第3の電気パルスを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パルスは、心臓の1つまたは複数のチャンバの複数の箇所に伝達されている単一のパルスを含んでいてもよい。

【０２９７】

いくつかの実施の形態において、ACパルスは、刺激により生じる心房の心房内圧は、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなるように、心周期に対して、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合う心房の心房収縮により生じる心房内圧を有するようなタイミングで伝達されてもよい。好ましくは、ACパルスは、心周期に対して、心房の最高受動内圧増加と重なり合う時点で心房を心房収縮により生じる最高心房内圧に到達させるように伝達されてもよい。所望により、このACパルスの伝達のタイミングは、1つまたは複数の検知イベント、たとえば、心周期に関連するイベントに従って設定される。

【０２９８】

たとえば、心房および／または心室興奮を検知してもよく、またそれに従ってACパルスを心房および／または心室に伝達してもよい。たとえば、ペーシングパルスは、心室の検知またはペーシングから約-20～30ms、および心房の不応期の終わりから少なくとも約20ミリ秒以内であると予測されるようなタイミングで心房に伝達してもよい。所望により、心拍数および心室興奮または収縮を検知してもよく、次の心室収縮または興奮のタイミングを推定してもよく、ACパルスは、後々の鼓動における心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧増加と時間が重なり合うように伝達してもよい。所望により、ACパルスは、後々の鼓動における心房収縮が、心房の最高受動内圧増加と時間が重なり合う時点で心房収縮により生じる最高心房内圧に達するように、伝達してもよい。たとえば、ACパルスは、予測される心室興奮の約30～0ms前、または予測される心室収縮開始の約50～120ms前に心房に伝達される刺激を含んでいてもよい。

【０２９９】

いくつかの実施の形態において、刺激パルスは、検知またはペーシングされる第1の心房興奮、対応する心室に伝達される電気パルス、および心房が第1の興奮に関連する不応期を終えた後に心房に伝達される別の電気パルスを含んでいてもよい。たとえば、第1の心房興奮（たとえば、第1の興奮性パルスの心房への伝達）から別の興奮性パルスの心房への伝達までの期間は、約150～250msであってもよい。

【０３００】

いくつかの実施の形態では、ACパルスは、心房へ伝達される第1の電気パルスと、対応する心室へ伝達される第2の電気パルスとを含む。第1の電気パルスと第2の電気パルスとの相対的タイミングを制御して、その鼓動における心臓の等容性期の後半から急速駆出期の初期までの期間内のある時点で心房を収縮させる。興奮性パルスの伝達から収縮開始までの時間は、心房よりも心室に対しての方が長いため、第1のパルスおよび第2のパルスの伝達の遅延は、約-20～0ms等の負の値を有していてもよい。

【０３０１】

この正確なタイミングは、さまざまな患者およびさまざまな条件（たとえば、チャンバへの1つまたは複数の電極の異なる配置）により異なっていてもよい。したがって、いくつかの実施の形態では、ACパルスの設定は、たとえば、デバイスの埋め込み時に、および／または、定期的に、たとえば、定期検査時もしくは使用中に（たとえば、1つまたは複数の関連するセンサからのフィードバックに基づいて）、調整してもよい。

【０３０２】

たとえば、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合う心房の心房収縮により生じる所望の心房内圧が検知されるまで、異なる設定を有するACパルスを患者に伝達してもよく、心房内圧を検知してもよい。いくつかの実施の形態において、所望の心房内圧は、心房が刺激なしで達するであろう心房内圧を上回る任意の内圧であってもよい。所望により、所望の心房内圧は、異なる設定を有する複数のACパルスにより生じる複数の心房内圧のうち最も高い内圧（または最も高い内圧のうちの1つ）として選択されてもよい。たとえば、ACパルスは、検知またはペーシングされた心房収縮とペーシングまたは検知された心室収縮との間に異なるAV遅延を有することにより異なりうる。その結果、所定の患者のためにある期間使用するための1つまたは複数のAVパルス設定を選択してもよい。

【０３０３】

たとえば、心房収縮により生じる最高心房内圧の最高値と心房の受動内圧上昇の最高値との間に所望の度合いの重なり合いが観察されるまで、異なる設定を有するACパルスを患者に伝達してもよく、心房内圧を検知してもよい。たとえば、ACパルスは、検知またはペーシングされた心房収縮とペーシングまたは検知された心室収縮との間に異なるAV遅延を有することにより異なりうる。その結果、所定の患者のためにある期間使用するための1つまたは複数のAVパルス設定を選択してもよい。

【０３０４】

所望により、ACパルスは、パターン内のさまざまなパルスの設定が異なるペーシングパターンの一部として伝達してもよく、1つまたは複数のパターンは、房性刺激を低減または防止するように構成されたパルス選択と、前述の内圧の重なり合いとに関連する1つまたは複数のパラメータに基づいて繰返し使用のために選択してもよい。

【０３０５】

刺激設定とは、単一の心周期において伝達される1つまたは複数の刺激パルスの1つまたは複数のパラメータを意味する。たとえば、これらのパラメータとしては、出力、単一の刺激パルスに含まれている電気パルス間の時間間隔（たとえば、AV遅延（AV delay）または2つの心房パルス間の遅延）、心臓の自然なリズムに対する伝達周期、刺激パルスまたはその一部の長さ、ならびに2つ以上のチャンバ間および／または単一のチャンバ内における伝達部位、のうちの1つまたは複数を含んでいてもよい。AC刺激設定、すなわち「AC設定」は、1つまたは複数のACパルスの設定を含んでいてもよい。

【０３０６】

いくつかの実施の形態では、検知することは、心臓の1つまたは複数のチャンバの電気活動、たとえば、心房興奮および／または心室興奮の1つまたは複数を検知することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、検知することは、心周期の音を使用して心臓活動を検出することを含む。たとえば、AV弁の閉鎖は、鼓動の最初の音をもたらす。この閉鎖はさらに、等容性期の開始を意味する。所望により、AV弁の閉鎖のタイミングおよび心拍に基づいて、パルス設定は後々のACパルスのために選択されてもよい。たとえば、刺激パルスは、AV弁の次に予測される閉鎖の約80～10ミリ秒前に心房に提供されてもよい。

【０３０７】

所望により、心臓チャンバ（たとえば、心房）の不応期は当技術分野において既知のとおり、推測してもよい。ACパルスは、心房収縮を誘発する刺激パルスを心房に伝達することを含んでいてもよい。たとえば、刺激パルスは、不応期の終了後の伝達に時間を合わせてもよく、または関連する不応期の間に伝達される場合は、刺激パルスは、比較的速いタイミングにも関わらず収縮を誘発するような電気的性質を有していてもよい。

【０３０８】

いくつかの実施の形態では、心拍は当技術分野において既知のとおり、たとえば、電気活動、音、圧力、および／または任意の他の手段に基づいて、検知される。

【０３０９】

いくつかの実施の形態では、1つまたは複数のACパルスは、パルスのシーケンスの一部として、または複数の鼓動を包含するペーシングパターンとして提供されてもよい。ペ

ーシングパターンは、異なる設定を有する複数のペーシングパルスを含んでいてもよい。所望により、パルスは、すべてACパルスであってもよいが、一部は他と異なるパルス設定を有していてもよい。所望により、所定のパターンのパルスの一部のみが、等容性期の後半から急速駆出期の初期までの間の期間中に心房が心房収縮により生じる増加した、または最高の心房内圧を生じさせるように構成されてもよい。

【０３１０】

1つまたは複数のパルス設定（たとえば、検知および／または伝達されるイベント間のタイミング）は、最適化および／または調整されて、特定の患者および／または患者の心機能の違いに合わせてもよいことにさらに留意されたい。

【０３１１】

たとえば、患者の心拍数は、活動および時刻を含む多くの理由により変動してもよい。心拍数の変化により、心イベントの相対的タイミングの変化がもたらされてもよい。したがって、次のパラメータの1つまたは複数を検知または使用して、パルス設定を最適化および／または調整してもよい。

【０３１２】

たとえば、一方または両方の心臓弁の開放と関連する大動脈圧および／もしくは音を使用して、等容性期の開始および／もしくは終了、ならびに／または急速駆出期の開始のタイミングを正確に狙うことができる。このようなタイミングは、所望の収縮のタイミングがより正確に、および／またはさらに繰り返して達成されるように、パルスが伝達され、および／または心イベントが検知される時点と比べてもよい。

【０３１３】

別の実施例では、興奮性刺激の（心房および／または心室への）伝達または検知から、（収縮または受動内圧上昇による）ピーク圧力が心房で検知される時点までのタイミングを測定してもよい。

【０３１４】

他の選択肢は、心拍数、患者の活動、姿勢、および／または呼吸数の1つまたは複数に従ってACパルス設定を調整することであってもよい。

【０３１５】

実際に、上述の組み合わせは、調整および／または最適化のために使用してもよい。たとえば、心房興奮と心房収縮により生じる最高心房内圧との間のタイミング、心室興奮、最高心房受動内圧、ならびに等容性期および／もしくは急速駆出期のタイミングの1つまたは複数を測定してもよい。所望により、刺激パルスの伝達により生じる心房内圧を測定してもよく、調整は、測定された生じた内圧に従う刺激設定を選択することを含んでいてもよい。これらの測定値はさらに、さまざまな条件における患者の心拍数と関連していてもよい。患者の特定の測定値を使用して、パルス設定を調整または最適化してもよい。

【０３１６】

上述のような最適化および／または調整は、たとえば、場合によってはセンサが埋め込み刺激デバイスと関連付けられている閉ループとして、実施されてもよい。あるいは、最適化および／または調整は、開ループとして実施されてもよい。最適化および／もしくは調整は、進行中のプロセスであってもよく（特に、たとえば、心拍数に従ってセンサが埋め込まれている場合）、ならびに／または、患者がデバイスを有している場合の埋め込み中、時には、ならびに／または必要になったときに実施されてもよい。最後に、最適化および／もしくは調整は、自動化されていても、および／または医師が関与してもよい。

【０３１７】

実施の形態は、異なるペーシング技術を実施して、AC刺激、および心房収縮により生じる心房内圧と心房内圧の受動増加との所望の重なり合いを実現してもよい。いくつかの実施の形態において、AC刺激は、固有の心室拍動数に実質的に等しい心房拍動数で心房をペーシングすること、または固有の心室拍動数よりも多い心房拍動数で心房をペーシングすることを含んでいてもよい。加えて、異なるペーシング技術を実施して、心房が1回収縮するかまたは心房が2回収縮する所望のAC刺激を実現してもよい。

【０３１８】
心房の1回の収縮に関して、所望のＡＣ刺激を実現するペーシング技術は、たとえば、以下を含んでもよい。
【０３１９】
ａ．心房の検知（所望により、心房活性化を予期することを含む）および心室のペーシング、
ｂ．予期される心室検知の時間の前に心房のペーシングを行うことを必要としてもよい、心室の検知および心房のペーシング、または
ｃ．心房のペーシングおよび心室のペーシング。
【０３２０】
心房の2回の収縮に関しては、所望のＡＣ刺激を実現するペーシング技術は、たとえば、以下を含んでもよい。
【０３２１】
ａ．最初に心房活性化を検知し、心室を検知し、同じ心周期で心房をペーシングして2回目の収縮を生じさせる、
ｂ．心房を検知し、心室をペーシングし、同じ心周期で心房をペーシングして2回目の収縮を生じさせる、
ｃ．心房をペーシングし、心室を検知して、心房を再びペーシングする、または
ｄ．心房をペーシングし、心室をペーシングして、心房を再びペーシングする。
【０３２２】
その他のペーシング技術を利用して、所望のＡＣ刺激、および心房収縮により生じる心房内圧と心房内圧の受動増加との重なり合いを実現してもよい。したがって、本明細書に記載されているペーシング技術と関連する特定のメリットにもかかわらず、本実施の形態は、所望のＡＣ刺激および重なり合いを提供する任意のペーシング技術に広く適用可能であると考えるべきである。
【０３２３】
図18～図19は、麻酔をかけた健康なイヌの心臓に伝達される2つの異なる刺激パターンを示すグラフであり、ある期間にわたってトレースされた心電図（ＥＣＧ）、右心室内圧（ＲＶ内圧）、右心房内圧（ＲＡ内圧）、大動脈圧（Ａｏ内圧）、および左心室内圧（ＬＶ内圧）を示す。一つの実施例によると、図18は、洞調律からの刺激からＡＶ遅延を2ｍｓとする心房および心室のペーシングまでの変化を示し、このペーシングにより、心房収縮による内圧と受動内圧増加による心房内圧との重なり合いがもたらされる。本実施例では、ＡＶ遅延2ｍｓでのペーシングによって、心房収縮による最高内圧と受動内圧増加による最高心房内圧との時間の重なり合い、および心房内圧の測定可能な増加が引き起こされ、したがって心房拡張も引き起こされた。比較目的で、図19は、４０ｍｓのＡＶ遅延を示すが、これは重なり合いの度合いが小さく、心房内圧の有意な増加を生じなかった。所望により、より大きな度合いの重なり合いは、最高心房内圧の近さの関数として定義してもよく、すなわち、最高部同士が近ければ近いほど、重なり合う度合いが大きくなり、ついには最高部が完全に重なり合い、単一の最高内圧が観察される。所望により、重なり合いの度合いは、検知される最高心房内圧の関数であり、内圧最高値が高くなるほど、より大きな度合いの重なり合いを特徴とする。
【０３２４】
図18～図19に関連した実験では、健康なイヌの心臓に、特定のＡＶ遅延でのペーシングを可能にするアルゴリズムを有して構成されたペースメーカを取り付けた。ペースメーカを、1つは右心耳、もう1つは右室心尖部にある2つのペーシング電極を介して心臓に接続した。4つのソリッドステート圧力センサを右心房、右心室、左心室、および大動脈に挿入した。さらに、単極誘導ＥＣＧも動物に接続した。センサを増幅器およびデータ収集システム（ＤＡＱシステム）に接続し、信号を1ｋＨｚのレートでサンプリングし、図18～図19に示すグラフを提供した。図示されるように、グラフは、下から上に、ＥＣＧ、ＲＶ内圧、ＲＡ内圧、Ａｏ圧、およびＬＶ内圧のプロットを含む。

【０３２５】
各実験では、数回の鼓動に関しては、自然な洞調律を使用して心臓を収縮させ、次に、心房および心室の両方で、指定したＡＶ遅延を用いてペーシングした。
【０３２６】
図１８～図１９のそれぞれを参照すると、洞調律１８０２の期間中、２回の別個の心房内圧の増加が見られる。最初の心房内圧増加１８０４は、心房電気活動（Ｐ波１８０６）に続いて起こり、心房の収縮に対応する。２回目の心房内圧増加１８０８は、心室の等容性収縮（心室内圧の急速な増加を特徴とする）の間に起こり、急速駆出期（大動脈圧が上昇し始めるときに開始する）の初期の短い間続く。心室収縮の心房内圧への影響により、２回目の心房内圧増加１８０８が起こる。図１８～図１９のＲＡ内圧プロットに示されるように、等容性収縮の間に達する最高心房内圧は、心房収縮中に達する最高心房内圧よりもわずかに高い。
【０３２７】
上記のように、一つの実施の形態は、心房内圧を最高化させ、したがって、心房拡張を最高化させる準備を含んでいる。より詳細には、刺激は、心周期に対して、心房の最高受動内圧増加と重なり合う時点で、心房を心房収縮により生じる最高心房内圧に到達させるようなタイミングで心房に伝達される。図１８は、心房ペース１８１０の２ｍｓ後に心室ペース１８１２が続くことにより表されるような、心房および心室が２ｍｓのＡＶ遅延にてペーシングされるタイミングの１つの実施例を示す。図１８は、このペーシングの３つの例を示す。
【０３２８】
図１８の右心房内圧（ＲＡ内圧）のプロット部分を参照すると、このペーシングの３つの例では、心房内圧の有意な増加を、点１８１４、点１８１６、および点１８１８で見ることができる。これらの有意な内圧増加は、心房収縮および心室の収縮による同時またはほぼ同時の心房内圧増加により生じる。すなわち、右心房内圧プロットの洞調律部分１８０２と、右心房内圧プロットのＡＶ遅延ペーシング部分１８０３とを比較すると、洞調律部分１８０２の１回目の心房内圧増加１８０４および２回目の心房内圧増加１８０８は、心房内圧増加１８０４および心房内圧増加１８０８が組み合わせられてより高い心房内圧増加１８１４、１８１６、および１８１８をもたらすように、ＡＶ遅延ペーシング部分１８０３と本質的に重ね合わせられる。
【０３２９】
所望により、ＡＣパルスは、検知されるかまたはペーシングされる心房興奮とペーシングされるかまたは検知される心室興奮との間に既定のＡＶ遅延を含む設定を有していてもよい。心房収縮により生じる心房内圧および受動心房内圧増加が、本質的に上述のように重なり合うように、かつ心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせである心房の心房内圧が、刺激がない場合の（または異なる刺激を受けた）心房の心房内圧よりも高くなるように、ＡＶ遅延を選択してもよい。心房収縮により生じる最高心房内圧および最高受動心房内圧増加が、本質的に上述のように重なり合うように、ＡＶ遅延を選択してもよい。この設定は、患者により変わってもよく、時間については、所与の患者について変わりさえしてもよい。それにもかかわらず、ほとんどの場合、約３０ｍｓ～約０ｍｓのＡＶ遅延が効果的であろうと予想される。患者（たとえば、図１８に示す健康なイヌの心臓により示される実施例のように）によっては、心房興奮と心室興奮との間のＡＶ遅延は、約３０ｍｓ～約０ｍｓ、または約２０ｍｓ～約０ｍｓであってもよい。
【０３３０】
検知を使用して心イベントを検出し、それに対してＡＶ遅延が設定される場合、以下を所望により考慮に入れてもよい、すなわち、まず第１に、電気的興奮が検知された場合、実際の興奮とその検出との間には遅延があることに留意されたい。これは、検知電極の場所および検知システムの制限によるものであってもよい。したがって、たとえば、検知された心房興奮からペーシングパルスの心室への伝達までの期間は、所望のＡＶ遅延よりも短くなる。検知が機械的なイベント（たとえば、収縮または弁の閉鎖）に基づく場合、実際の興奮と機械的イベントの発生との間の時間も考慮に入れる必要がある。検知されるイベントとペーシングパルスの伝達の相対的タイミングのいくつかの実施例を本明細書に開

示する。加えて、本出願に詳細に記載されているように、設定を調整して、埋め込み時に、および／または定期的に、患者の特有のタイミングに合わせてもよい。

【０３３１】

心房の心房収縮が心房の受動内圧上昇と時間が重なり合うようにし、それによって、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高くなる（図18の実施例のように）心房の心房内圧を提供するAV遅延を用いたペーシングによって実現される驚くべき有益な結果とは対照的に、図19は、通常のAV遅延（たとえば、イヌの心臓において140ms）と比較して短いAV遅延を示すが、心房内圧の有意な増加はもたらさない。図19に示すように、洞調律部分1802の後、心房ペース1910の40ms後に心室ペース1912が続くことにより表されるように、AV遅延ペーシング部分1803の間、40msのAV遅延で心臓をペーシングした。

【０３３２】

図19は、このペーシングの2つの例を示す。ペーシング後短い時間をおいた心房内圧（RA内圧）のトレース部分を参照すると、通常の140ms AV遅延よりも短い40msのAV遅延にもかかわらず、40msのAV遅延は、洞調律部分1802の心房内圧増加1804および1808に対する有意な心房内圧の増加をもたらさなかった。その代わりに、図19に示すように、40msのAV遅延は2つの別々の心房内圧増加1904および1908をもたらし、これらは前の心房内圧増加1804および1808とおおよそ等しかった。

【０３３３】

したがって、図18と図19との比較によって、有意に増加した心房内圧は、図18のように、心房の収縮と、心室の等容性収縮の後半または急速駆出期の初期とが同時に、またはほぼ同時に起こったときに生じることが示される。この有意な心房内圧の増加は、血圧を下げるための所望のストレス関連ホルモンの放出をもたらしてもよい。したがって、実施の形態は約2msのAV遅延で心房および心室をペーシングする。

【０３３４】

図20A～図20Cは、心房収縮による心房内圧および心房の受動内圧上昇を組み合わせるためのいくつかの理論上の実施例を示す。これらの実施例では、以下で詳述されるように、異なる度合いの重なり合いが示されており、心房収縮および受動内圧上昇による内圧が合計されている。まず、たとえば図18および図19の洞調律1802期間に示すように、心房内圧を自然な心周期の間トレースした。このトレースにより、心房収縮1804および受動内圧上昇1804による心房内圧を抽出した。図20Aでは、心房収縮の開始から受動内圧上昇の開始までの60msの遅延を仮定して、2つの内圧曲線（図18の1802および1804に対応する）を合計した。見てわかるとおり、心房収縮は約60ms継続し、最高内圧はほぼ1.5mmHgに到達したのに対し、受動内圧上昇は約50ms継続し、2mmHgよりもやや高い最高内圧に到達した。心房収縮は約60ms継続したため（これは仮定した遅延とおおよそ同じである）、2回の内圧増加がこのトレースでは別個の部分として観察され、2つの異なる最高部を有し、観察される最高内圧は受動内圧上昇1804の最高内圧である。

【０３３５】

図20Bは、さらに詳細に、心房収縮による心房内圧および心房の受動内圧上昇の理論上の組み合わせを示す。このトレースにおいて、受動内圧上昇1804の開始（破線）は、図示されるように、心房収縮1802の開始（点線）から30ms後に起こると仮定された。2つのトレースを合計すると、その合計は内圧トレース204（実線）としてトレースされた。この実施例に見られるとおり、ある程度の重なり合いのため、組み合わせられた線204は、重なり合わない受動内圧上昇1804（破線）に観察される最高内圧よりもやや高い最高内圧を有していたが、2つの最高部が依然として見られ、それぞれが、組み合わせられた各々のトレース1802および1804に対応する。

【０３３６】

最高部が単一のイベントとして生じるように、心房収縮による最高心房内圧が、最高受動内圧上昇と同時に生じるようなタイミングは、到達しうる最高の心房内圧をもたらしてもよいが、実施の形態は、この単一のイベント後のある期間中の心房内圧の有意で有益な

増加をもたらしてもよい。換言すれば、心臓を刺激して、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い心房内圧を得るために、刺激のタイミングによって、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせ（たとえば、合計）が、刺激なしで生じる心房の最高内圧よりも高くなりさえすればよい。心房収縮による最高心房内圧が心房の最高受動内圧上昇と同時に生じる場合、これらの内圧の組み合わせ（たとえば、合計）は、個々の内圧よりも高くなりやすい。しかしながら、個々の内圧の両方よりも高い複合心房内圧を提供することは、最高値を同時に生じる単一のイベントに限られず、以下でより詳細に述べられるように、内圧が互いに重なり合うある範囲の期間にも成り立つ。

【０３３７】

図２０Ｃでは、心房収縮による内圧および受動内圧上昇は、双方間のさまざまな理論上の重なり合いの度合いで組み合わせられ、したがって、心房収縮および心室収縮の相対的タイミングをいかに制御するかが複合心房内圧に影響を与えてもよいことを例示している。本実施例では、図２０Ｂと同様に、心房収縮の開始から受動内圧上昇の開始までの時間遅延を仮定し、したがって、各時点において、心房収縮による心房内圧は、同じ時点の受動内圧上昇と合計され、したがって、複合内圧を提供する。さまざまな実施例の複合（たとえば、合計された）内圧を図２０Ｃでトレースする。

【０３３８】

図２０Ｃのトレース２０１は、図２０Ａに示すトレースと同じであり、心房収縮による内圧の開始から受動内圧上昇までに６０ｍｓの遅延がある。他方で、トレース２０７では、心房収縮による心房内圧および受動内圧上昇は、最高部が接近して重なり合うように組み合わせられ（異なる持続時間により正確には一致していなくてもよい、内圧の２つの変化の開始間の遅延が０ｍｓである）、すなわち、心房収縮による心房内圧および受動内圧上昇は両方、ほぼ同時に開始したと仮定される。見てわかるとおり、この場合、トレース２０７は、約３.５ｍｍＨｇの単一の最高部に到達する内圧の合計を示す。同様に、１０ｍｓの遅延（トレース２０６）では、トレース２０７よりもわずかに遅れ、トレース２０７の最高値よりも低い最高値を有する単一の最高部が観察された。時間遅延を増加させるにつれ、トレース２０５（２０ｍｓの遅延）では、トレースは分離し始めるが、依然として単一の最高値（２.５ｍｍＨｇ～３ｍｍＨｇの間）をもたらす。トレース２０４（図２０Ｂに示すトレースと同一の３０ｍｓの遅延）ははっきりと２つの最高部を示しているが、依然として十分重なり合っており、心房内圧の合計はトレース２０１の最高部よりもやや高い。最後に、より小さい度合いの重なり合いでさえ、トレース２０３（４０ｍｓの遅延）およびトレース２０２（５０ｍｓの遅延）では、心房収縮による内圧と受動内圧上昇とがいくらか重なり合っているのに対して、各トレースにおいて、２つの最高部は３０ｍｓ超離れており、最高内圧は、重なり合いが一切示されないトレース２０１とほぼ同じである。

【０３３９】

いくつかの実施の形態において、刺激パターンを使用して、１つまたは複数のＡＣパルスを含むかまたはＡＣパルスからなる刺激パターンをもっぱら断続的に印加することによって、血圧を下げてもよい。たとえば、断続的なＡＣパルスを印加することによって、自然な鼓動は、ＡＣパルスおよび／または心房収縮による心房内圧と受動内圧上昇による心房内圧とが重なり合うように構成されない（またはそれぞれの最高部を重なり合わせない）パルス間で起こってもよく、それにより、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い心房の心房内圧を提供する。所望により、ＡＣパルスを印加する間の時間は、十分な刺激が伝達されて、本質的に所望の効果を提供するが、過度の刺激を与えないように、ナトリウム利尿ペプチドの分泌および／または吸収の時定数に従って選択されてもよい。このことは、埋め込み型デバイスにより使用される電力を低減するというメリットを有していてもよく、および／または心臓の操作度を低減してもよい。

【０３４０】

心房内圧を制御する例示的方法２３０を図２３に概略的に図示する。方法２３０は、本明細

書に記載されるような埋め込み型デバイスによって実行されてもよい。したがって、デバイスは、方法230の任意またはすべてのステップを実行するように構成されてもよい。同様に、方法230は、デバイスが実行するように構成された任意のステップを含んでいてもよい。たとえば、方法230は、図14のデバイス50に関して以下で論じられる機能のいずれを含んでいてもよい。

【0341】

いくつかの実施の形態では、方法230は、ステップ231で示すように、心イベントを検知することを含んでいてもよい。このイベント（単数または複数）は、電気的イベントおよび／または機械的イベントを含んでいてもよく、かつ、当技術分野において既知のとおり、また本明細書においてさらに詳細に記載されるように、検知されてもよい。たとえば、検知されたイベントは、心房および／もしくは心室の興奮、ならびに／または心臓の機械的活動、たとえば、1つもしくは複数の心臓弁の開放および／もしくは閉鎖のステップのタイミングを検知することを含んでいてもよい。検知されたイベントは、心イベント間の相対的タイミングの推測を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、ステップ231は、1つまたは複数の心イベント、たとえば、心房興奮または心室興奮をトリガーすることを含んでいてもよい。所望により、ステップ231は、固有の心拍数を検知することまたは心拍数を設定することを含んでいてもよい。たとえば、ステップ231は、AV弁の閉鎖を検知することにより、等容性期の開始を規定すること、および／または大動脈弁の開放を検知することにより、急速駆出期が始まる時点を規定することを含んでいてもよい。ステップ231は、心室の活性化または心室の刺激の検知と、等容性期の開始を規定するAV弁の閉鎖との時間差を決定することをさらに含んでいてもよい。

【0342】

方法230は、パルス設定が選択されるステップ232を含んでいてもよい。設定することは、心房興奮と心室興奮との間の時間間隔を設定することを含んでいても、または有していてもよい。設定することは、所定の刺激パルスに対する心房興奮と心室興奮との比を選択することを含んでいてもよい。設定することは、標的チャンバの相対不応期における検知されたかまたは推定された興奮性パルスの伝達のタイミングに基づく電力設定を含んでいてもよい。

【0343】

方法230は、所望によりステップ232で設定されていてもよいパルス設定を使用して、少なくとも1つの刺激パルスを伝達するステップ233を含んでいてもよく、このパルス設定は、ステップ231で検知されたイベントのタイミングを基準にして選択されてもよい。いくつかの実施の形態では、興奮性電流を両方の心室に、同時または順番に印加してもよい。両方の心室が順番にペーシングされるいくつかの実施の形態では、少なくとも1つの心房（たとえば、右心房）の興奮の開始からペーシングされる対応する心室（たとえば、右心室）の興奮開始までの時間間隔を測定してもよい。時間間隔を0またはマイナスになるように設定されたいくつかの実施の形態では、ステップ233は、ステップ231の前またはステップ231と同時に実行してもよい。いくつかの実施の形態では、時間間隔はミリ秒単位で測定されてもよい。

【0344】

ステップ232で選択されたパルス設定は、フィードバックを基準にして選択されてもよい。かかる場合、方法230は、ステップ234で示すように、心房内圧を検知することを含んでもよい。たとえば、フィードバック情報は、パルス設定のフィードバックおよび調整のための埋め込み型センサを使用することにより、進行中および／または定期的に、たとえば、埋め込み中および／または定期検査中に取得されてもよい。方法230は、心房収縮により生じる心房内圧（好ましくは、最高心房内圧）と心房の受動内圧上昇（好ましくは、最高受動内圧上昇）との時間の重なり合いを推定するステップ235を含んでいてもよい。たとえば、ステップ235の推定することは、心房内圧の最高部の数およびそれらの時間の長さ、ならびに／または最高部間の時間の距離を検出すること、ならびに／または心房内圧の最高部および最低部の数を検出すること、および最高部と最低部間の時

間に基づく収縮の持続時間もしくは内圧の変化を推定すること、ならびに／または刺激がない場合の同じ心臓の心房内圧と比較した心房内圧の最高値を検出することを含んでいてもよい。この比較は、治療開始前に測定された内圧に対応する格納された値を使用して実施されてもよく、および／または方法230に従って刺激パルスを伝達せずに少なくとも1つの鼓動の心房内圧を検知するステップを含んでいてもよい。

【０３４５】

方法230は、ステップ235で推定した検知された重なり合いに基づいてステップ232で選択されたパルス設定を調整するステップ236を含んでいてもよい。たとえば、ステップ236は、時間間隔を調整して、複数の設定間で観察される最も大きな度合いの重なり合いを提供することを含んでいてもよい。所望により、より大きな度合いの重なり合いは、最高心房内圧の近さの関数として定義してもよく、すなわち、最高部同士が近ければ近いほど、重なり合う度合いが大きくなり、ついには最高部が完全に重なり合い、単一の最高内圧が観察される。所望により、重なり合いの度合いは、検知される最高心房内圧の関数であり、内圧が高くなるほど、より大きな度合いの重なり合いを特徴とする。

【０３４６】

図23においてステップ236からステップ231への矢印に示されるように、ステップ231、ステップ232、ステップ233、ステップ234、および／またはステップ235は、ステップ236を実行した後に繰り返されてもよい。いくつかの実施の形態において、時間パルス設定は、まずステップ231において第1の値に設定してもよく、ステップ234およびステップ235の間に実行されるフィードバック検知に基づいて、重なり合いの度合いが所与の範囲内（または所与の値超もしくは所与の値未満）になるまでパルス設定をステップ236の間に調整してもよい（たとえば、時間間隔を低減または増加させる）。

【０３４７】

方法230のステップは任意の順序で実行してもよい。たとえば、ステップは図23に示される矢印により表示される順序で実行してもよい。別の実施の形態では、ステップ232はステップ231の前に実行されてもよい。

【０３４８】

心房収縮、心房興奮、心室収縮、AV弁の閉鎖および／もしくは開放のタイミング、ならびに／または1つもしくは複数の心房からの対応する心室への血液の流れもしくは不足、ならびに／または血圧は、該技術分野において既知の任意の方法によって検出されてもよく、フィードバック制御として使用されてもよい。いくつかの実施の形態において、興奮の開始は、1つまたは複数の心臓チャンバ（たとえば、1つもしくは2つの心室、または心房および心室）への興奮性刺激の伝達のためのトリガーとして使用してもよい。検知された情報を、デバイスのタイミングの間隔の調整において、追加で、または代わりに使用してもよい。

【０３４９】

実施の形態では、血圧を制御するためのシステムのパルス設定を調整する方法が提供されてもよい。本方法は、少なくとも1回の心周期中の患者の心臓の心房と関連する心房内圧データを受信することを含んでいてもよい。心房内圧データは、第1のパルス設定を有する刺激パルスをシステムが心臓に伝達することから生じてもよい。本方法は、心房内圧データを分析することと、この分析に従って調整された、第1のパルス設定とは異なる第2のパルス設定を提供することとをさらに含んでいてもよい。分析することは、心房内圧データを分析して、心房収縮により生じる心房内圧と心房の受動内圧上昇との時間の重なり合いを推定することを含んでいてもよい。分析することは、心房内圧データをプロットすること、および／または心房内圧データを数学的に分析することをさらに含んでいてもよい。

【０３５０】

一つの実施の形態は、血圧を下げるためのシステムを提供してもよい。該システムは、図14に示すコンポーネントのようなコンポーネントを備えていてもよい。システムは、心臓の少なくとも1回の心周期中の心房における内圧変動についての情報を提供する手段

、刺激パルスを生成する手段、および刺激パルスを少なくとも1つの心臓チャンバに印加する手段を備えていてもよい。刺激パルスを生成する手段は、心房の内圧変動についての情報に従って単一の心周期中の心室収縮のタイミングに対する心房収縮のタイミングを制御するように、刺激パルスを生成するように構成されてもよい。一つの実施側面において、情報を提供する手段は、まず情報（たとえば、内圧および内圧が変化する間の時間）を検知してもよく、また刺激パルスを生成する手段は、その後、この情報に基づいて刺激のタイミングを計ってもよい。

【０３５１】

心房における内圧変動についての情報は、心房収縮の発生についての情報および／または心室収縮の発生についての情報を含んでいてもよい。情報は、心房収縮により生じる最高心房内圧と心房の最高受動内圧上昇との相対的タイミングについての情報を含んでいてもよい。情報は、たとえば、心房の収縮、心室の収縮、房室弁の開放、房室弁の閉鎖、心房の電気活動、心室の電気活動、血流量、心房の不応期、および心拍数のうちの1つまたは複数を含む、本明細書に記載されているような1つまたは複数の心イベントの発生および／またはタイミングに関連する情報を含んでいてもよい。

【０３５２】

刺激パルスを生成する手段は、少なくとも1回の心周期のために、心房収縮を生じさせる少なくとも1つの心房刺激パルスおよび／または心室収縮を生じさせる少なくとも1つの心室刺激パルスを生成するように構成されてもよい。刺激パルスを生成する手段は、心房収縮の発生および／もしくは心室収縮の発生に対してタイミングを合わせるような関係で、心房収縮の発生についての情報および／もしくは心室収縮の発生についての情報に基づいて少なくとも1つの心房刺激パルスを生成し、ならびに／または、心室収縮の発生および／もしくは心房収縮の発生に対してタイミングを合わせるような関係で、心室収縮の発生についての情報および／もしくは心房収縮の発生についての情報に基づいて少なくとも1つの心室刺激パルスを生成するように構成されてもよい。心房収縮の発生についての情報は、心周期の自然な刺激パターンにおけるP波パターンの発生についての情報を含んでいてもよい。心室収縮の発生についての情報は、心周期の自然な刺激パターンにおけるQRS群の発生についての情報を含んでいてもよい。

【０３５３】

心室収縮に対する心房収縮のタイミングは、約30ms～約0msの範囲内のAV遅延に対応してもよい。刺激パルスを生成する手段は、心室興奮が起こる約30ms～約0ms前の範囲内に興奮性刺激を心房に提供し、心房興奮が起こってから約30ms～約0ms後の範囲内に興奮性刺激を心室に提供し、および／または興奮性刺激を心房に提供し、その後、約30ms～約0ms後の範囲内で興奮性刺激を心室に提供するように、刺激パルスを生成するように構成されてもよい。

【０３５４】

その他の実施の形態は、血圧を下げるための別のシステムを提供してもよい。該システムは、図14に示すコンポーネントのようなコンポーネントを備えていてもよい。これらのその他の実施の形態において、血圧を下げるためのシステムは、1つまたは複数の心臓活動イベントのタイミングについての情報を提供する手段、刺激パルスを生成する手段、および刺激パルスを少なくとも1つの心臓チャンバに印加する手段を備えていてもよい。1つまたは複数の心臓活動イベントのタイミングについての情報は、心房の心房収縮の発生、心室の心室収縮の発生、房室弁の開放、房室弁の閉鎖、心房の電気活動、心室の電気活動、血流量、心房の心房内圧、心房の心房内圧の変化、心房の不応期、および心拍数のうちの少なくとも1つを含んでいてもよい。刺激パルスを生成する手段は、情報に基づいて心室収縮に対する心房収縮のタイミングを設定するように、刺激パルスを生成するように構成されてもよい。

【０３５５】

心室収縮に対する心房収縮のタイミングは、約30ms～約0msの範囲内のAV遅延に対応してもよい。刺激パルスを生成する手段は、心室興奮が起こる約30ms～約0ms前の範

囲内に興奮性刺激を心房に提供し、心房興奮が起こってから約30ms～約0ms後の範囲内に興奮性刺激を心室に提供し、および／または興奮性刺激を心房に提供し、その後、約30ms～約0ms後の範囲内で興奮性刺激を心室に提供するように、刺激パルスを生成するように構成されてもよい。

【０３５６】

1つまたは複数の心臓活動イベントのタイミングについての情報は、単一の心周期における2つまたはそれ以上の心臓活動イベント間のタイミングについての情報を含んでいてもよい。

【０３５７】

刺激パルスを生成する手段は、少なくとも1回の心周期のために、心房収縮を生じさせる少なくとも1つの心房刺激パルスおよび／または心室収縮を生じさせる少なくとも1つの心室刺激パルスを生成するように構成されてもよい。刺激パルスを生成する手段は、心房収縮の発生および／もしくは心室収縮の発生に対してタイミングを合わせるような関係で、心房収縮の発生についての情報および／もしくは心室収縮の発生についての情報に基づいて少なくとも1つの心房刺激パルスを生成し、ならびに／または、心室収縮の発生および／もしくは心房収縮の発生に対してタイミングを合わせるような関係で、心室収縮の発生についての情報および／もしくは心房収縮の発生についての情報に基づいて少なくとも1つの心室刺激パルスを生成するように構成されてもよい。心房収縮の発生についての情報は、心周期の自然な刺激パターンにおけるP波パターンの発生についての情報を含んでいてもよい。心室収縮の発生についての情報は、心周期の自然な刺激パターンにおけるQRS群の発生についての情報を含んでいてもよい。

【０３５８】

〈2．房性刺激の制御〉

いくつかの実施の形態では、心室の充満に対する心房収縮の寄与（房性刺激）が低減されるか、または防止すらされるように心臓を刺激することで、拡張期の終わりに心臓充満が低減され、その結果、血圧が低下する。簡略さを期して、以下の説明では、このような刺激を「BPR（Blood Pressure Reducing：血圧低減）刺激」と呼ぶ。BPR刺激は、房性刺激が低減されるか、または防止すらされるように、心臓の少なくとも1つのチャンバに少なくとも1つの刺激パルスを伝達することを含んでいてもよい。このようなパルスを本明細書で「BPR刺激パルス」または「BPRパルス」と呼ぶ。上述のように、「刺激パルス」とは、単一の鼓動または心周期の時間枠内で心臓の1つまたは複数のチャンバに伝達される、1つまたは複数の電気パルスのシーケンスを含んでいてもよい。たとえば、いくつかの実施の形態では、刺激パルスは、心室の1つまたは複数の箇所に伝達される1つまたは複数の電気パルス、および／または心房の1つまたは複数の箇所に伝達される1つまたは複数の電気パルスを含んでいてもよい。このように、いくつかの実施の形態では、刺激パルスは、心房へ伝達される第1の電気パルスと、対応する心室へ伝達される第2の電気パルスとを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パルスは、心臓の1つまたは複数のチャンバの複数の箇所に伝達されている単一のパルスを含んでいてもよい。

【０３５９】

刺激設定（stimulation setting）とは、単一の心周期において伝達される1つ以上の刺激パルスの1つ以上のパラメータを意味している。たとえば、これらのパラメータは、電力（power）、単一の刺激パルスに含まれる電気的なパルスの間の時間間隔（たとえばAV遅延）、心臓の自然な律動に対する伝達の期間、刺激パルスまたはその一部の長さ、ならびに、2つ以上のチャンバの間および/または単一のチャンバ内の伝達の場所のうちの、1つ以上を含んでいてもよい。BPR刺激設定すなわち「BPR設定」は、1つ以上のBPRパルスの設定を含んでいてもよい。

【０３６０】

刺激パターンは、同一の刺激設定を有する一連のパルスを含んでいてもよく、または、刺激パターンは、それぞれが異なる刺激設定を有する複数のパルスを含んでいてもよい。

たとえば、刺激パターンは、第1の設定を有する1つ以上のパルスと、第1の設定と異なる第2の設定を有する1つ以上のパルスとを有していてもよい。刺激パターンがある設定を有しているという場合、これは、刺激パターンが、この設定を有する少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよいことを意味すると理解される。いくつかの実施の形態では、刺激パルスが伝達されない1つ以上の心周期を、刺激パターンが含んでいてもよいとも理解され、その場合、パルスはゼロ出力（zero power）で伝達されているとみなすことができる。刺激パターンは、複数の同一のパルスまたは2つ以上の異なる設定を含むパルスのシーケンスを含んでいてもよい。1つのパターンにおける2つの刺激シーケンスは、1つの設定内で提供されるパルスの順序において異なっていてもよい。2つ以上の刺激シーケンスは、好ましくは、その長さにおいて（鼓動の時間および/または数において）異なっていてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パターンは、BPR設定を有するパルスを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パターンは、BPR設定を有さないパルスを含んでいてもよい。

【０３６１】

少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するよう構成された刺激設定の例は、治療前の心室充満量からの、患者の心室充満量の低減を引き起こすよう構成された、本明細書に開示する刺激設定を含んでいてもよい。これは、閉じられたAV弁に対して、少なくとも一部の心房収縮が起きるようにすることにより、引き起こされてもよい。このような例のいくつかは、以下を含んでいてもよい。

【０３６２】

a. 患者の心房における興奮が開始される0～50ms前に、1つ以上の刺激パルスを患者の心室に伝達すること。好ましくは、この遅延は、心房興奮の設定に基づき設定される。好ましくは、これは、心室への刺激パルスの伝達の0～50ms後に、1つ以上の刺激パルスを心房に伝達することを含んでいる。好ましくは、これは、患者の自然な心拍数よりもわずかに高い数で行われる。

【０３６３】

b. 患者の心房における興奮が開始されて0～70ms後に、1つ以上の刺激パルスを患者の心室に伝達すること。好ましくは、この遅延は、心房興奮の検知に基づき設定される。好ましくは、これは、心室への刺激パルスの伝達の0～70ms前に、1つ以上の刺激パルスを心房に伝達することを含んでいる。好ましくは、これは、患者の自然な心拍数よりもわずかに高い数で行われる。

【０３６４】

いくつかの実施の形態は、検知された自然な心拍数または自然な興奮に基づき、自然な心拍数よりも高い数で刺激を伝達するよう構成された、血圧を低減するためのシステムを提供してもよい。たとえば、このシステムは、刺激パルスの伝達の間の自然な興奮を検知するよう構成されていてもよく、自然な活動が検知された場合、このシステムは、チャンバへの刺激パルスの伝達を抑止するよう構成されていてもよい。所与の時間枠内に、検知された活性化（activation）の量が閾値を超えると、自然な心拍数が、刺激パルスの伝達の数よりも高いとみなされることがあり、その場合、伝達の数が増加されて、たとえば患者の増加した心拍数を収容する（accommodate）ことがある。他方、所与の時間枠内に、検知された活性化の量が閾値（この閾値は0であってもよい）よりも低いと、自然な鼓動が、刺激パルスの伝達の数よりも低いとみなされることがあり、その場合、伝達の数が低減されて、たとえば患者の心臓の過剰な興奮を回避することがある。

【０３６５】

この効果を実現するために、一つの実施の形態によれば、血圧を低減するためのシステムが、患者の心臓の心房および心室の少なくとも一方の興奮率（excitation rate）を検知するためのセンサと、心房および心室へ刺激パルスを伝達するよう構成された刺激回路と、刺激回路に結合されたプロセッサ回路とを含んでいてもよい。好ましくは、心房および心室の少なくとも一方の興奮率を検知するためのセンサは、心房興奮を検知するための電極を備えていてもよい。プロセッサ回路は、検知に基づき患者の心拍数を検出し、か

つ、刺激パルスが心房および心室の少なくとも一方のそれぞれに供給される作動モードで作動するよう構成されていてもよい。刺激パルスは、検知された興奮率よりも高い率で伝達されてもよく、心房の刺激の約50ms前～約70ms後の間の時間に心室を刺激するよう構成されていてもよい。

【０３６６】

心房キックを低減することには血圧に対する即時の効果がある場合があるが、ホルモンを介在する機構（hormone mediated mechanism）は、より長い期間がかかる場合がある。いくつかの装置は、即時のおよびホルモンを介在する効果の両方を有するよう構成されていてもよいが、好ましくは、BPR設定および/または刺激パターンのいくつかが、心房拡張の著しい増加なしに、心房キックを低減または防止するよう構成されていてもよい。たとえば、心房収縮がピーク圧力の時点で、またはその後に、AV弁が閉じると、弁の早過ぎる閉鎖のため、心房拡張が増加しない。

【０３６７】

このように、いくつかの実施の形態では、装置が、少なくとも40msの長さまたは少なくとも50msの長さのAV遅延に比較できる心房興奮および心室興奮の相対的なタイミングを生じさせるよう構成されていてもよい。心房拡張は、当該技術で公知の仕方で、測定、算定および/または推定されてもよい。いくつかの実施の形態では、心房拡張算出（atrial stretch determination）は、心房圧力を測定することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、心房拡張算出は、心房の寸法（たとえば、直径、サイズまたは円周）を測定または推定することを含んでいてもよい。

【０３６８】

いくつかの実施の形態では、AV弁が開いているときに心周期の心房収縮が不完全となるようBPR刺激設定が設定されていることがあるために、心房キックが低減されてもよい。いくつかの実施の形態では、心房収縮は、閉じられたAV弁に対して、完全にまたは部分的に起きてもよい。いくつかの実施の形態では、心房収縮が圧力および／または力において有効に防止または低減されていてもよい。

【０３６９】

いくつかの実施の形態では、1つ以上の心室のみが刺激されてもよく、刺激パルスは、異常なAV遅延（たとえば、心房興奮の50ms前～120ms後）を有するよう時間調節されていてもよい。いくつかの実施の形態では、BPR刺激設定は、1つ以上の心房への少なくとも1つの電気的なパルスまたは刺激の伝達を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、この少なくとも1つの心房刺激は心房収縮を引き起こしてもよい。いくつかの実施の形態では、少なくとも1つの心房刺激は心房収縮に干渉する場合がある。いくつかの実施の形態では、少なくとも1つの心房パルスが、心房痙攣または他の種類の非効率な心房収縮を引き起こす場合がある。

【０３７０】

BPR刺激から来る血圧の低減は、刺激信号の適用時に（たとえば、1もしくは3秒内または1、3もしくは5個の鼓動内に）事実上ただちに観察されてもよく、刺激の開始から5つの鼓動未満内に最小の血圧値に達してもよい。

【０３７１】

BPR刺激の設定を制御することにより、BPが低減される程度を制御してもよい。この程度はある場合、患者に特有であり、かつ/または、心臓内もしくは心臓上の1つ以上の刺激および/もしくは検知電極の正確な位置に関連する。

【０３７２】

BPR刺激の設定を制御することによって、BPが低下する程度を制御してもよい。この程度は、時には患者固有であり、ならびに／または心臓内もしくは心臓への1つまたは複数の刺激電極および／または検知電極の正確な配置に関連する。BPが変化する程度は、たとえば、AV遅延の関数であり得るため、この関数関係はBPにおける所望の変化を提供するAV遅延を選択するために使用してもよく、またはその逆も可能である。この関数関係の例は、さらに詳細に後述される図24に示す。

【０３７３】
〈３．適応〉
ａ．本願発明者らは、刺激が維持されている間、血圧は、ある時間ののち血圧が増加する適応パターン（そのいくらかはしばしば、５分未満の、または１分未満でさえある短い時間のうちに起きる）を示すことがあり、（場合によっては少なくとも圧反射ゆえ）刺激前の血圧値近く、または、より高くにさえ達することを発見した。適応は、少なくとも一部が、総末梢抵抗（ｔｏｔａｌ ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ）の増加などの、心臓血管系の特性の変化に起因していてもよい。本願発明者らはさらに、刺激の終了により、刺激前の値に、または、より高い値にさえ、血圧が速やかに戻る結果になること、およびその後、心臓が、それほど刺激されなかった心臓に類似した程度で、血圧低減刺激信号に反応するようになることを発見した。くわえて、複数のＢＰＲ刺激設定を備える異なる刺激パターンが、異なる血圧適応パターンにつながることが発見された。
【０３７４】
ｂ．刺激パターンはたとえば、少なくとも１つの第１の刺激設定と、第１の刺激設定と異なる第２の刺激設定とを備えていてもよく、第１の刺激設定および第２の刺激設定は、心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するよう構成されている。刺激パターンは、２つより多い異なる刺激設定をさえ備えていてもよい。いくつかの実施の形態での第２の設定は、第１の設定よりも長いＡＶ遅延（たとえば、約８０ｍｓ～約１６０ｍｓ）を有している。いくつかの実施の形態での第２の設定は、心房キックを低減し、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するよう構成されていなくてもよい。
【０３７５】
図１で、刺激信号を受ける高血圧の患者の収縮期血圧が、時間に対してプロットされている。プロットされた線に沿った交差（ｃｒｏｓｓ）は、各鼓動についてのピークの収縮期血圧を示している。おおよそ最初のプロットされた２分間に、刺激信号は伝達されなかった。ご覧のように、患者の最初の血圧は、平均で１５０ｍｍＨｇを超えていた。血圧の振幅（約±１０ｍｍＨｇ）は、当該技術で公知のように、呼吸周期に起因する。
【０３７６】
次いで、第１の刺激パターンが時間間隔ａ-ａ’中に印加され、第２の刺激パターンが時間間隔ｂ-ｂ’中に印加され、第３の刺激パターンが時間間隔ｃ-ｃ’中に印加された。刺激パターンの中間および第３の刺激パターン後に、心臓は刺激されなかった。
【０３７７】
ここで、破線の長方形Ａで示した図１の部分の拡大部分を示す、図２に注目する。図１の時間間隔ａ-ａ’に対応する、図２の破線の長方形で示した時間中に、刺激が始まり、患者の右心房および右心室に伝達され、その結果、心房が、心室の２ｍｓ前にＢＰＲ刺激信号（パルス）を受けた。刺激は、図１および図２においてａ’で示される時間に終わった。時間間隔ａ-ａ’の間に、患者の収縮期血圧は最初に１１０ｍｍＨｇ未満の最小値まで低減し、次いで、最初の血圧と実現された最小値との間の中間値へと次第に増加した。点ａ’で、刺激が停止し、１７０ｍｍＨｇを超える値への、血圧の即時の行き過ぎが観察された。約１ダースの鼓動内に、血圧はその最初の範囲に戻った。
【０３７８】
図１および図２に示す血圧の変化は、少なくとも一部が、圧反射（ｂａｒｏｒｅｆｌｅｘ）として知られる、血圧の変化に対する心臓血管系の反応を示している。圧反射は、心臓血管の特徴（たとえば末梢抵抗および/または心筋収縮能）を変化させることにより、血圧をその刺激前の水準へと回復させるよう働く。心室充満の低減の結果として生じた血圧の低減が、刺激前の血圧の回復へと向けられた圧反射反応を誘発したと想定される場合がある。心臓血管系に対する圧反射の効果は、たとえば図２の点ａ’において明らかである。この点において、心室充満に影響した刺激が後退され、血圧がただちに刺激前の血圧を超えた。これは、心臓血管系に対する圧反射変化（たとえば、末梢抵抗が増加し、収縮能が増加した）を指すとみなされる場合がある。刺激が停止し血圧がピークとなった点ａ’において、

この場合、変化前の水準へと血圧を低下させるために、圧反射は、心臓血管系の1つ以上の特徴を再び変化させることにより、血圧の増加に反応した。明瞭に理解できるように、血圧の増加及び減少に対する圧反射フィードバックの反応は、血圧の増加に対する反応が、血圧の減少に対する反応よりも、はるかに速いという点で非対称である。いくつかの実施の形態では、低減された充満ゆえの血圧の低減の適応を低減する、または防止さえするために、たとえば、本明細書に詳述するように、刺激パターンをそれに応じて制御することにより、圧反射のこの非対称を利用してもよい。

【０３７９】

図3Aは、時点aと点a’との間の図1のカーブの拡大図を示している。図3Aでは、指数関数を、適応応答（adaptation response）を示すプロットされたカーブに当てはめた。関数は、時間とSysBPとの間の関係を説明しており、以下の式を有している。

【０３８０】

$$P=Pi+DP\ (1-e^{-t/k})$$

式中、（mmHgでの）Pは収縮期血圧を表しており、Pi（mmHg）は、BPR刺激の開始時の第1の平均の低減された血圧であり、DP（mmHg）は、新たな定常状態水準への最初の下落後の、圧力の増加の量を表す定数であり、k（秒）は応答時間定数であり、eは、自然対数の底（base）である数学定数であり、t（秒）は時間である。

【０３８１】

図3Aにおいて、マッチング関数は以下の通りであった。

【０３８２】

$$P=115+23\ (1-e^{-t/15.5})$$

式中、Piは115mmHgであることが分かった。DPは23mmHgであった。Kは15.5秒であった。

【０３８３】

図3Bは、破線の長方形A’で示した図1の部分の拡大図を示している。図3Bでは、指数関数を、BPR刺激の伝達の終了に対する適応応答を示すプロットされたカーブに当てはめた。ご覧のように、血圧の低減に現れたこの応答は、BPR刺激に対する応答よりも速かった。

【０３８４】

図3Bにおいて、マッチング関数は以下の通りであった。

【０３８５】

$$P=190-35\ (1-e^{-t/4.946})$$

式中、Piは190mmHgであることが分かった。DPは-35mmHgであった。Kは4.946秒であった。

【０３８６】

上述したように、血圧の低減に対する圧反射反応は、血圧の増加に対する圧反射反応よりも、はるかに緩やかである。これは、血圧の増加に対してはるかに速い反応に対する、上述した時定数k（約15秒～約5秒）の比率として示される。圧反射反応の速さにおけるこの非対称により、平均の血圧の低減および適応の低減またはさらには防止を生成する刺激パターンを設計する手段を提供してもよい。たとえば、好ましい実施の形態では、重み付けされた反応が、血圧の増加により引き起こされる心臓血管系の変化に好都合な仕方で、刺激パターンが2つの刺激設定の間で交替してもよい。この実施の形態では、心室充満を低減しそれにより血圧を低減するよう設計された第1の設定と、通常の心室充満または少なくとも第1の設定のものよりも高い心室充満を有するよう設計された第2の設定との2つの刺激設定を有する刺激パターンを使用して、心臓を刺激してもよい。この刺激パターンは、血圧の減少に対する圧反射反応の時定数よりも短い期間の間伝達される第1の設定（BPR）を有するパルスを含んでいてもよい。そのような場合、適応が明らかになり始めてもよく、かつ、血圧が、低減された水準から増加されてもよいが、その刺激前の水準には達しないかもしれない。

【０３８７】

刺激パターンは、血圧の増加に対する圧反射反応の時定数よりも長い期間の間伝達される第2の設定（たとえば、自然なAV遅延）を有するパルスをも備えていてもよい。この場合、圧反射により引き起こされた血圧の低減を十分利利用できる場合があり、血圧が、刺激パターンがこの第2の設定に切り替わったよりも前のその水準に戻る場合さえある。このようなパターンにおける圧反射の重み付けされた反応は適応を低減または防止してもよいが、平均の血圧は刺激前の水準より低くてもよい。異なる設定を有するパルスの伝達に割り当てられた、時定数および期間の間の関係が、全刺激パターンの間に効果を現す圧反射反応の水準を決定してもよい。所与の刺激設定について、伝達の期間が反応の時定数よりも短くなるよう選択されていると、圧反射は、刺激前の水準へ戻るよう心臓血管系を変化させることができない場合があり、選択された期間が時定数よりも大きいと、圧反射効果が、より顕著になる場合がある。

【０３８８】

図1から分かるように、点bと点b’との間の間隔で、第2の刺激パターンが伝達された。図4は、（図1で破線の長方形Bにより示された）図1のこの部分の拡大版を示している。第2の刺激パターンでは、12個のBPRパルスのシーケンスが、2msのAV遅延で、心房および対応する心室の両方へと伝達され、その後、心房刺激のみが人工的に伝達され、かつ心室刺激が伝達されなかった3つの鼓動が続いた。これらの最後の3つの鼓動の間、心室興奮が、～180msのAV遅延という結果となるAV結節（node）を通る自然なコンダクタンスにより起きた。この第2の刺激パターンは、既出の時間間隔が持続する間、繰り返された。図4では、カーブに適合する指数関数が、以下であると分かった。

【０３８９】

P=112+30（1-e-t/25.5）

ご覧のように、Piは、かつDPも、第1の刺激パターンの対応する値（図3Aのa-a’）と比較可能であった。しかし、第2のパターンのkは、第1の刺激パターンの時定数の2倍近くであった。この時間間隔において、適応は図3Aにおいてよりも、より遅い比率で起きたが、パターンが刺激パルスの間で切り替わったときに、血圧は、図3Aにおいてよりも、急上昇した。この結果は、交替する刺激設定を有する刺激パターンの使用が適応を低減することを証明している。

【０３９０】

第3の刺激パターンが、図1に見られるように、点cと点c’との間で、同様に伝達された。図5Aは、点cと点c’との間のカーブの部分を含む、破線の長方形Cで示した図1の部分の拡大図を示している。第3の刺激パターンでは、12個のBPRパルスのシーケンスが、2msのAV遅延で伝達され、それぞれが120msのAV遅延を有する3つのBPRパルスが続いた。これは、既出の時間間隔が持続する間、繰り返された。

【０３９１】

破線の長方形で示した図5Aのカーブの部分を、図5Bにおいてプロットしている。図5Bでは、それぞれが120msのAV遅延を有する3つのBPRパルスが続く、2msのAV遅延で伝達された12個のBPRパルスの刺激パターンの伝達に対する適応応答を示すプロットされたカーブに、指数関数を当てはめた。

【０３９２】

図5Bでは、指数関数は以下であった。

【０３９３】

P=109.7+22.3（1-e-t/45.4）

式中、Piは109.7mmHgであることが分かった。DPは22.3mmHgであった。Kは45.4秒であった。ご覧のように、血圧の最初の低減は図3Aに示すもの（Pi＝115または109.5）と比較可能であったが、適応時定数（k）はもっと高かった（45.4秒対15.5秒）。これは、図3Aよりも約3倍大きな期間の間、低い血圧が維持されたことを意味している。

【０３９４】

ここで、図6に注目する。図6では、2msのAV遅延で伝達された12個のBPRパルスの

シーケンスを有する刺激パターンで、高血圧の患者の心臓が刺激され、それぞれが80msのAV遅延を有する3つのBPRパルスが続いた。

【0395】

ご覧のように、この場合、適応率は非常に低く、割り当てられた時間間隔でほとんど検出できなかった。指数関数型公式（exponential formula）は適合させることができなかったが、これは、適応が極端に遅かったこと、または存在しなかったことを示唆している。

【0396】

図7では、2msのAV遅延で伝達された12個のBPRパルスのシーケンスを有する刺激パターンで、高血圧の患者の心臓が刺激され、それぞれが40msのAV遅延を有する3つのBPRパルスが続いた。刺激は点t1で開始され、点t2で終わった。測定された適応応答はなく、当てはまるカーブは実際に直線であり、時間間隔t1-t2の直前および直後の血圧よりも約31mmHg低い約112mmHgの固定された平均の低減された血圧を有していた。

【0397】

上述した異なる刺激パターンから明らかなように、少なくとも1つのBPR刺激を備える刺激パターンを、1つ以上の目標に少なくとも接近するように、設定することができる。たとえば、いくつかの実施の形態では、刺激パターンは、所定の閾値を超えることになる、または所定の範囲内にあることになる血圧の最初の低減（収縮期および/または拡張期の）を引き起こすよう設定されていてもよい。より詳しい実施の形態では、血圧は、少なくとも所与のパーセンテージにより、もしくは少なくとも所与の度量（measure）（たとえば、10もしくは20mmHgまたは30mmHgでさえ）により低減されてもよく、または、血圧は、所与の範囲（たとえば、90～130mmHgのSysBP）内もしくは所与の目標（たとえば、130mmHg以下のSysBP）未満となるよう低減されてもよい。いくつかの実施の形態では、目標は、延長された期間の間、低減された血圧を、低減された平均の範囲内に維持することを含んでいてもよい。たとえば、所定の血圧は、ある期間または多数の鼓動の間、所定の平均の血圧に低減されてもよい。

【0398】

別の実施の形態では、目標は、鼓動の所与のパーセンテージを、低減された範囲/閾値の状態とすることを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、目標は、刺激パルスの間の急上昇の水準をも低減しながら、血圧を低減することを含んでいてもよい。たとえば、刺激パターンを、所定の時間間隔の間、血圧を一定の血圧へと低下させるために使用してもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パターンを、心拍出量（cardiac output）に著しい影響を与えずに、血圧を低下するために使用してもよい。たとえば、断続的なBPRパルスを印加することにより、より高い（または十分でさえある）心房キックを有するパルスがBPRパルスの間に起きるようにする場合がある。より高い（または十分でさえある）心房キックを有するパルスは、BPRパルスが著しく心拍出量を低下させるのを防ぐことができる。

【0399】

別の実施の形態では、血圧（後負荷）の低減とともに、全末梢抵抗を低下させることに関連する適応を低減することで、血管系を介して流れに影響を与えることにより、心拍出量に動的に影響を与えることができる。さらに別の実施の形態では、患者の自然な律動よりも高い比率でペーシングすることにより、より低い一回拍出量に関連付けられる場合のある心拍出量に対する負の影響を回避することができる。

【0400】

1つまたは複数の標的に近づくように刺激パターンを設定する際に、異なる値の血圧低下を提供することは、AV遅延に影響を及ぼす刺激パラメータを調整することを含んでもよい。たとえば、より短いAV遅延を提供する刺激パラメータは、より長いAV遅延を提供する刺激パラメータよりも大きな程度血圧を低下させることができる。実施の形態では、房性刺激を低減する刺激設定は、約5ms～約30msで変動する（たとえば、昼間と夜間との間、または激しい活動と軽い活動との間）AV遅延を提供してもよく、AV遅延が短いほ

ど血圧を大きく低下させる。

【０４０１】

異なる値の血圧低下を提供することは、短いＡＶ遅延期間以外の刺激パラメータを変化させることを含んでいてもよい。たとえば、ある実施の形態では、短いＡＶ遅延とより長いＡＶ遅延との比率を調整してもよい。別の例として、短いＡＶ遅延を有するパルスが、より長いＡＶ遅延を有する心拍数と比較しながら伝達される他の実施の形態が、心拍数を調整してもよい。

【０４０２】

いくつかの実施の形態では、所与のパターンの血圧の変化の時定数が算定されてもよく、算定された時定数の特定のパーセンテージとして設定される鼓動の時間または数の量について、1つ以上のBPR刺激パラメータを有するよう、刺激パターンを設定してもよい。たとえば、図3Aおよび図3Bでは、kは、BPRパルスの伝達中の血圧の上昇率について約15秒と測定され、BPRパルスの伝達の終了に対する適応の率について約4.9秒と測定された。いくつかの実施の形態では、血圧が所与の値を超えて増加するのを防止することが望ましいことがあり、その場合、BPRパルスの伝達の期間は、kよりも著しく小さくなる（たとえばkの30％～60％）よう選択されてもよい。この実施の形態では、間隔が、15秒未満となるよう選択されてもよい。このような間隔は、心拍数が1分につき約80個の鼓動となる約6～10秒または8～14個の鼓動を含んでいてもよい。

【０４０３】

好ましくは、BPRパルスの後退に対する適応応答を利用することが望ましい。そのような場合、kの、より大きな部分が適用されてもよい。たとえば、図3Bに基づき、3～5個の鼓動の期間が選択されてもよい（その際、kは約4.9秒となる）。このようにして、たとえば、図3Aおよび図3Bに基づき、本願発明者らは図4の刺激パターンを印加した。

【０４０４】

刺激パターンは、たとえば、複数の刺激パターンの最良物（すなわち、設定された目標パラメータに最も近いもの）となるよう設定されてもよく、かつ/または、設定された目標に一致する第1の試験済みの刺激パターンとして選択されてもよい。

【０４０５】

〈4．遅い圧反射応答に基づく実施の形態〉

イヌを用いた実験では、本発明者らは、治療期間後に治療を終了した場合、血圧がその治療前の値に戻るのに比較的長い時間がかかり得ることを見出した。この遅い圧反射応答を利用することができる。特に、実施の形態では、長期間にわたる治療（たとえば、通常のペーシングまたはまったくペーシングしない）を中断することができ、これによって刺激装置のバッテリ電力の節約およびより長い耐用年数を可能にすることができる。

【０４０６】

遅い圧反射応答の一例として、図27を参照する。同図は、本明細書に開示されるイヌの血圧低下治療の効果を示すグラフであり、収縮期血圧（ｍｍＨｇ）の経時変化（日）をプロットしている。グラフに示すように、治療前の血圧値は、菱形のデータポイントで印がつけられたベースライン（「BL」）によって示され、治療期間中の値は、正方形のデータポイントで印がつけられた治療ラインによって示され、治療後の値は三角形のデータポイントで印がつけられた装置オフ（「Dev Off」）ラインによって示される。この実験では、収縮期血圧をレシーバに送信する埋め込み型センサを用いて、24時間にわたって継続的に収縮期血圧を測定した。グラフ上の各データポイントは、24時間にわたる測定値の平均値を表す。

【０４０７】

イヌの被験体は、図27のベースラインによって示されるように、約210ｍｍＨｇの血圧を示した。本開示全体を通して開示されている血圧低下治療を適用するとすぐに、イヌの血圧は、図27の治療ラインに示すように、約170ｍｍＨｇまで低下した。治療期間中、イヌの血圧は約150ｍｍＨｇ～約175ｍｍＨｇの間で変動した（すなわち、治療前の値よりも約35～60ｍｍＨｇ低い）。この治療は３０日間適用した。

【０４０８】
治療を停止した（イヌの心臓にペーシングが適用されなくなった）時点で、イヌの血圧は、図27の装置オフラインによって示されるように約180ｍｍHgまでやや上昇した。この値は、治療前の血圧よりも有意に、約30ｍｍHg低かった。イヌの血圧は、約20日間、その血圧付近に留まり、その後、徐々に上昇してほぼ治療前の値まで戻り始めた。
【０４０９】
図27に例示される応答のような、遅い圧反射応答のメカニズムを考慮すると、実施の形態は、血圧を低下させるように構成された第1の刺激パターン（すなわち、治療刺激パターン）と、血圧低下の程度がより小さくなるように構成された第2の刺激パターン（すなわち、「休止」刺激パターン）とを交互を行うことを含む高血圧の治療方法を提供してもよく、この2つのパターンはそれぞれ、数日、数週間、またはそれ以上の期間にわたって適用される。実施の形態では、2つのパターンはそれぞれ、少なくとも1週間適用されてもよく、週単位の時間スケールにわたる治療を提供してもよい。休止刺激パターンは、刺激を伴っていても、まったく刺激を伴っていなくてもよい。
【０４１０】
実施の形態において、第1の刺激および第2の刺激パターンの期間は同じであっても異なっていてもよい。
【０４１１】
たとえば、休止刺激パターンの期間は、治療刺激パターンの期間より短くてもよく、たとえば、その25％～90％、または場合によっては50％～80％である。一実施側面では、休止刺激パターンの期間は、治療刺激パターンの期間の約2/3であってもよい。
【０４１２】
休止刺激パターンの期間は、治療刺激パターンによる血圧の低下の程度に依存していてもよく、またはそれに比例していてもよい。たとえば、治療刺激パターンが少なくとも血圧を50ｍｍHg低下させるように構成されている場合、休止刺激パターンは、治療刺激パターンが血圧を30ｍｍHgだけ低下させるように構成されている場合よりも長く続いてもよい。
【０４１３】
所望により、休止刺激期の期間は、治療刺激パターンの期間にかかわらず、2週間～1ヶ月（たとえば、14～31日）以下であってもよい。
【０４１４】
各刺激パターンは複数の刺激パターンを含んでもよく、複数の刺激パターンの少なくともいくつかは、たとえば本開示に記載されたパターンのうちの1つまたは複数に従って1つまたは複数の房性刺激低減パルス設定を含むことができる。たとえば、治療刺激パターン期の間、治療は、必要に応じた変動を含んでいてもよい（たとえば、昼間と夜間との設定を交互に行う）。
【０４１５】
実施の形態において、休止刺激パターンは、(1)ペーシングの適用なし、(2)房性刺激低減を行わないペーシング、ならびに(3)治療刺激パターンよりも全体的および／または平均房性刺激の低減が小幅なペーシングから選択されてもよい。所望により、休止刺激パターンは、ある休止刺激パターンから別の休止刺激パターンへの切り替えを含んでいてもよい。休止刺激パターンは必ずしも完全に血圧低下を停止させる必要はない場合があり、たとえば、極めて少ない（たとえば、20分間の期間に10パルス以下の頻度での）房性刺激低減パルスの適用、またはある血圧低下の程度と別の異なる血圧低下の程度とを交互に行うことを含んでいてもよい。
【０４１６】
他の実施の形態では、治療刺激期および休止期のうちの1つまたは複数に3つ以上の刺激パターンを使用してもよい。たとえば、2ｍｓのＡＶ遅延を提供する第1の刺激パターンを第1週に適用し、続いて、1週間ペーシングは行わず、次に1ヶ月間の約0～20ｍｓのＡＶ遅延を提供する刺激パターン（刺激パターンを交互に行う）、その後3週間または6週

間、約140msのAV遅延を提供する刺激パターンを行ってもよいが、ただしその3週間または6週間の間に1日1回、約30msのAV遅延の刺激期を提供する。

【0417】

そのような刺激アプローチは、所望の長期血圧レベルを維持しながらも、心臓に適用される電気刺激の期間および程度を最小化してもよい。

〈5.刺激パターンを設定および／または選択するための方法〉

刺激パターンを設定および/または選択するための方法600を、図8に模式的に示す。方法600は、BPRおよび／またはAC刺激を行うための装置の埋め込み中に、および/または、装置作動パラメータを調整するために周期的に、および/または、作動中に継続的に、行われてもよい。方法600は、以下に説明するシステム700により行われてもよい。したがって、システム700は、方法600のステップを行うよう構成されていてもよい。同様に、方法600は、システム700が行うよう構成されたステップを含んでいてもよい。たとえば、方法600は、システム700について以下に説明する機能を含んでいてもよい。くわえて、方法600は、以下図14を参照して説明する装置50により行われてもよい。方法600は、装置50が行うよう構成されたステップを含んでいてもよい。

【0418】

本開示全体を通じて、「第1の」、「第2の」および「第3の」という用語は、事象の順序を示唆することを常に意味するわけではない。いくつかの場合、これらの用語は、順序に言及せずに、個々の事象を互いに区別するために使用される。

【0419】

いくつかの実施の形態では、ステップ601が、目標血圧値を設定することを含んでいてもよい。この目標は、絶対血圧値（たとえば、目標血圧範囲、急上昇値の目標閾値、および/または、所与の時間枠内での急上昇の数もしくは部分）、相対値（たとえば、患者の治療前の血圧と比較された、または、複数の試験済みの刺激パターンの間の比較としての）、またはその両方であってもよい。目標血圧値は、血圧値（たとえばmmHgで測定された）、および/または、刺激パターンの血圧測定などに適合するよう算定された式と関連付けられた値であってもよい。この目標血圧値は、他の方法ステップの前、間および/または後に設定されてもよく、たとえば、試験済みの刺激パターンにより到達されない場合は、補正されてもよい。

【0420】

ステップ602は、患者の心臓の1つ以上のチャンバへの、第1の刺激パターンを含む1つ以上の刺激パターンの伝達を含んでいてもよい。第1の刺激パターンは包括的な（generic）刺激パターンであってもよく、または、第1の刺激パターンは、（たとえば、置換装置を埋め込んだときに）所与の患者に適合するよう、すでに選択されていてもよい。第1の刺激パターンは、第1の時間間隔の間、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された、少なくとも1つの刺激パターンを含んでいてもよい。

【0421】

ステップ603は、1つまたは複数の刺激パターンのそれぞれの伝達（ステップ602）の前、間、および／または後に、1つまたは複数のパラメータを検知することを含んでいてもよい。検知されたパラメータは、収縮による心房内圧の最高値と心室収縮による心房内圧の最高値との重なり合いを評価するために心房内圧を検知することを含んでいてもよい。検知されたパラメータは、1つまたは複数の刺激パターンのそれぞれの伝達（ステップ602）の結果として心房内圧を検知して、刺激により得られる内圧を評価し、所望により、この内圧と、異なる刺激によってまたは刺激なしで得られる内圧の1つまたは複数とを比較することを含んでいてもよい。所望により、パラメータは、血圧値または血圧に関連するパラメータ（たとえば血圧の変化）を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、検知されたパラメータは、AV弁の閉鎖および／または開放のタイミングおよび／または程度に関連する情報を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、検知されたパラメータは、心臓の心房と心室との間の血流のタイミングおよび／または流量に関連する

情報を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、検知されたパラメータは、心臓チャンバ（たとえば、心房および／または心室）の内圧を検知することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、患者のAV弁の状態または位置（すなわち、開いているか、または閉じている）の検知は、たとえば音声センサを使用して、心音を検知することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、患者のAV弁の状態の検知は、心臓の動きのドップラー検知および／または撮像を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、患者のAV弁の状態は、血流センサにより検知されてもよい。

【０４２２】

いくつかの実施の形態では、血流の検知は、1つ以上の心臓チャンバ内の1つ以上の埋め込みのセンサにより行われてもよい。たとえば、1つ以上の圧力センサを右心室に配置してもよい。いくつかの実施の形態では、複数の圧力センサを複数のチャンバに配置してもよい。好ましくは、複数のセンサの測定を組み合わせてもよい。好ましくは、圧力変化、圧力変化の傾向、および/または、圧力変化パターンを使用して、血流に関連する情報を提供してもよい。いくつかの実施の形態では、異なるチャンバ内での2つ以上のセンサの間の相対変化を比較することを使用してもよい。

【０４２３】

刺激パターンが心臓に伝達されると（ステップ602）、刺激パターンの伝達中に少なくとも一度、または複数回、または継続的にさえ、1つ以上のパラメータが測定されてもよい。各刺激パターンは1回よりも多く伝達されてもよい。

【０４２４】

ステップ604は、検知されたパラメータを分析することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、少なくとも1つの刺激パターンが伝達され、対応するパラメータが検知されると、分析が行われてもよい（604）。複数のパラメータが検知される実施の形態では、検知されたパラメータ値を目標と比較すること、検知されたパラメータを2つ以上の刺激パターンの間で比較すること、2つ以上の刺激パターンに関連する算定された値（たとえばk定数）を比較すること、および、追加の検知されたパラメータを2つ以上の刺激パターンの間で比較することを、ステップ604が含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、この最後の関数が実行されて、どの刺激パターンが、より高い駆出率、一回拍出量、心拍出量、および/または、より低いバッテリ使用量を生み出すかを決定及び選択してもよい。

【０４２５】

ステップ605は、ペーシング（刺激）パターンを設定することを含んでいてもよい。1つより多いパラメータが検知されると、複数のパラメータ、複数の目標値および/または複数の目標範囲に基づき、ステップ605で使用される刺激パターンが選択されてもよい。

【０４２６】

いくつかの実施の形態では、図8に示すステップは、図8の矢印により示す順序で行われてもよい。別の実施の形態では、ステップは別の順序で行われてもよい。たとえば、ステップ602は、ステップ601に従って目標血圧値を設定する前に行われてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パターンは、不明確に行われるよう設定されていてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パターンは、所定の期間行われるよう設定されていてもよい。たとえば、いくつかの実施の形態では、ステップ605の間に設定された刺激パターンが所定の期間行われてもよく、次いで、ステップ602、ステップ603およびステップ604が繰り返されて、別の刺激パターンが患者の血圧にどのように影響するかを判断してもよい。次いで、ステップ604で行われた分析に基づき、ステップ605も繰り返されてもよい。

【０４２７】

いくつかの実施の形態では、方法600は、第1の刺激パターンを調整し、そのようにして第1の刺激パターンを第2の刺激パターンに形成していくステップを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パターンを設定するステップ605は、刺激パターンを調整することを含んでいてもよい。たとえば、ステップ605は、第1の刺激設定のパラ

メータ（たとえばステップ602からの時間間隔）を調整することを含んでいてもよい。別の実施の形態では、ステップ605は、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された第1の刺激設定のパラメータを調整することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、ステップ605は、第1の刺激設定を、少なくとも所定の量で血圧の低減を引き起こすよう構成された第2の刺激設定となるよう調整することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、この所定の量は、たとえば約8ｍｍHg～約30ｍｍHgを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、この所定の量は、患者の治療前の血圧の約4％であってもよい。たとえば、この所定の量は、患者の治療前の血圧の約4％～患者の治療前の血圧の約30％であってもよい。

【０４２８】

いくつかの実施の形態では、ステップ605は、刺激パターンを、少なくとも所定の量だけ血圧の即時の低減を引き起こすよう構成された刺激パターンとなるよう調整することを含んでいてもよい。たとえば、いくつかの実施の形態では、ステップ605は、刺激パターンを、心臓への電流の印加から約3秒以内に少なくとも所定の量だけ血圧の低減を引き起こすよう構成された刺激パターンとなるよう調整することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、ステップ605は、刺激パターンを、印加された電流の少なくとも5つの鼓動以内に少なくとも所定の量だけ血圧の低減を引き起こすよう構成された刺激パターンとなるよう調整することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、ステップ605の間に設定された刺激パターンの結果として生じる血圧の低減は、心臓への電流の印加の1～3秒以内、または、心臓への電流の印加の1つ、3つまたは5つの鼓動以内に起きてもよい。

【０４２９】

いくつかの実施の形態では、ステップ605の間に設定された刺激パターンの結果として生じる血圧の低減は、安静時の患者の平均の血圧が、安静時の患者の最初の血圧よりも少なくとも8ｍｍHg低くなるようにされていてもよい。いくつかの実施の形態では、ステップ605の間に設定された刺激パターンの結果として生じる血圧の低減は、少なくとも1分間維持されてもよい。いくつかの実施の形態では、ステップ605の間に設定された刺激パターンの結果として生じる血圧の低減は、少なくとも5分間維持されてもよい。いくつかの実施の形態では、血圧は、刺激の開始から5つ未満の鼓動内に、最小の血圧値に達してもよい。たとえば、ステップ605は、第1の刺激パターンを、血圧の低減を引き起こすよう構成された第2の刺激パターンとなるよう調整することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、ステップ605は、第1の刺激パターンを、所定の時間間隔の間血圧の低減を引き起こすよう構成された第2の刺激パターンに調整することを含んでいてもよい。たとえば、所定の時間間隔は、少なくとも1分または少なくとも5分を含んでいてもよい。

【０４３０】

いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、所定の間隔の間、所定の程度を超えるだけ、所定の平均値を超えないよう血圧を維持するよう構成されていてもよい。たとえば、この所定の程度は、約20ｍｍHg以下の相違であってもよい。いくつかの実施の形態では、この所定の程度は、約1ｍｍHg～約8ｍｍHgの相違であってもよい。いくつかの実施の形態において、患者の血圧は、いくつかの鼓動については所定の平均値を超えていてもよいが、患者の平均血圧は所定の平均値を超えなくてもよい。

【０４３１】

いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された第2の刺激設定を含んでいてもよい。第2の刺激設定は、第1の刺激パターンの適用中に検知された入力データから算定された少なくとも1つの血圧変動パラメータに基づいていてもよい。

【０４３２】

いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、刺激パターンの間の血圧の急上昇の大きさを低減または制限するよう構成されていてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パルスの間の血圧の急上昇は、基礎血圧値のパーセンテージへと低減されてもよい。たとえば、第2の刺激パターンは、パルスの間で、血圧が約80%を超えて増加することを防止するよう構成されていてもよい。すなわち、第2の刺激パターンは、血圧がパルスの間で約80%を超えて急上昇することを防止するよう構成されていてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、パルスの間で、血圧における約40%を超える増加を防止するよう構成されていてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、パルスの間で、約10mmHg超～約30mmHgの血圧の急上昇を防止するよう構成されていてもよい。たとえば、いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、パルスの間で、約20mmHgを超える血圧の急上昇を防止するよう構成されていてもよい。

【0433】

いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、複数の刺激パルスを備えていてもよい。複数の刺激パルスの少なくとも1つの刺激パルスが、少なくとも1つの心室で心房キックを低減するように、および/または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された第1の刺激設定を有していてもよい。複数の刺激パルスの少なくとも1つの刺激パルスが、刺激パルスの間で起きる血圧値の増加が所定の値に制限されるよう、心房キックの低減または心房拡張の制御に対する圧反射反応を低減するよう構成された、第2の刺激設定を有していてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、約1つの鼓動～5つの鼓動の間、血圧を増加させて、圧反射反応を引き起こすよう構成されていてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、第1の刺激設定を有する複数の刺激パルスと、第2の刺激設定を有する複数の刺激パルスとを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パターンの複数の刺激パルスの約1%～複数の刺激パルスの約40%の間で、第2の刺激設定を有していてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、第1の刺激設定を有する複数の刺激パルスと、第2の刺激設定を有する複数の刺激パルスとを含んでいてもよい。このような実施の形態では、刺激パターンの複数の刺激パルスの約1%～複数の刺激パルスの約40%の間で、第2の刺激設定を有していてもよい。

【0434】

いくつかの実施の形態では、刺激パターンは、血圧の増加および減少に対する反応の時定数の比率に基づく第2の刺激設定を有する刺激パルスに対して、第1の刺激設定を有する刺激パルスの比率を含んでいてもよい。たとえば、第2の刺激設定を有する刺激パルスに対する、第1の刺激設定を有する刺激パルスの比率は、第1の設定および第2の設定のそれぞれの結果として生じる血圧の変化の時定数の比率に基づいていてもよい。いくつかの実施の形態では、第1の刺激設定は第1のAV遅延を含んでいてもよく、第2の刺激設定は第2のAV遅延を含んでいてもよく、第1のAV遅延は、第2のAV遅延より短くされている。いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、第1の刺激設定を有する複数の刺激パルスと、第2の刺激設定を有する1つ以上の刺激パルスとを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、第2の設定を有する約2個～約5個の刺激パルスに対して、第1の設定を有する約8個～約13個の比率の刺激パルスを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、患者の体からホルモン応答を引き起こすよう構成された刺激設定を有する少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、第1の刺激パターンは、患者の体からホルモン応答を引き起こさないよう構成された刺激設定を有する少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パターンの所与のシーケンスにおける第1の刺激パターンの前に、第2の刺激パターンが適用されてもよい。

【0435】

いくつかの実施の形態では、方法600は、2つ以上の刺激パターンの間で交替することを含んでいてもよい。たとえば、方法600は、2個～10個の刺激パターンの間で交替す

ることを含んでいてもよい。

【０４３６】

いくつかの実施の形態では、血圧センサおよび制御器が、少なくとも部分的に閉ループとして作動するよう構成されていてもよい。

【０４３７】

いくつかの実施の形態では、方法600は、複数の刺激パターンを施し、かつ、刺激中に、患者の血圧に関連する対応する入力データを、刺激パターンのそれぞれについて受信するよう構成された制御器を含んでいてもよい。複数の刺激パターンは、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された刺激設定を有する少なくとも1つの刺激パルスをそれぞれ備える少なくとも2つの刺激パターンを含んでいてもよい。少なくとも2つの刺激パターンは、少なくとも1つの刺激パルスが連続して供給される時間の数または時間の長さだけ、互いに異なっていてもよい。少なくとも2つの刺激パターンは、所定のＡＶ遅延が連続して起きる時間の数または時間の長さだけ、互いに異なっていてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激設定は、少なくとも2つの刺激パターンのそれぞれにおいて、同一であってもよい。いくつかの実施の形態では、刺激設定は、少なくとも2つの刺激パターンのそれぞれについて、同一のＡＶ遅延を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、少なくとも2つの刺激パターンは、少なくとも2つの刺激パターンのそれぞれ内に含まれる1つ以上の刺激設定により、互いに異なっていてもよい。

【０４３８】

いくつかの実施の形態では、方法600は、複数の刺激パターンのそれぞれについて、入力データに関連する少なくとも1つの血圧変動パラメータを算定する制御器を含んでいてもよい。方法600は、血圧変動パラメータに従って刺激パターンを調整する制御器を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、方法600は、最良の血圧変動パラメータを有する刺激パターンとなるよう、刺激パターンを調整する制御器を含んでいてもよい。たとえば、最良の血圧変動パラメータは、最低の程度の圧反射を示す血圧変動パラメータを含んでいてもよい。最良の血圧変動パラメータは、所定の範囲内の圧反射を示す血圧変動パラメータを含んでいてもよい。

【０４３９】

いくつかの実施の形態では、第2の刺激パターンは、患者の体からホルモン応答を引き起こすよう構成された刺激設定を有する少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよいが、いくつかの実施の形態では、第1の刺激パターンは、患者の体からホルモン応答を引き起こさないよう構成された刺激設定を有する少なくとも1つの刺激パルスを含んでいてもよい。

【０４４０】

いくつかの実施の形態では、複数の刺激パターンは、第1の刺激パターンと、第1の刺激パターンのあとで施される第2の刺激パターンとを含んでいてもよい。第2の刺激パターンは、第1の刺激設定の入力データに関連する血圧変動パラメータを使用するアルゴリズムに基づいて設定された、少なくとも1つの刺激設定を有していてもよい。

【０４４１】

〈6．血圧を低減するためのシステム〉

図9は、いくつかの実施の形態に係る、血圧を低減するためのシステム700を模式的に示している。システム700は、1つの装置であってもよく、または、好ましくは有線または無線通信により関連付けられた、複数の装置を備えていてもよい。装置は、ハウジング内に配置された、かつ/または、電気的におよび/もしくはワイヤでハウジングに接続された、複数の部品を有していてもよい。図9に示すように、心臓701が、1つ以上の刺激電極702により、システム700に接続されている。刺激電極は、患者の心臓の少なくとも1つのチャンバを、刺激パルスで刺激するよう構成されていてもよい。

【０４４２】

いくつかの実施の形態では、複数の電極702のそれぞれが、心臓の異なるチャンバに

配置されていてもよい。たとえば、1つの電極が心房に配置されていてもよく、別の電極が心室に配置されていてもよい。いくつかの実施の形態では、複数の電極702が、単一のチャンバに配置されていてもよい。たとえば、2つの電極が心房に配置されていてもよく、かつ/または、2つの電極が心室に配置されていてもよい。いくつかの実施の形態では、1つの電極が第1のチャンバに配置されていてもよく、かつ、複数の電極が第2のチャンバに配置されていてもよい。

【０４４３】

本実施の形態では、電極702は、Medtronic Capsure（登録商標）ペーシングリードなどの、一般的な心臓ペースメーカリードを含んでいてもよい。これらのリードは、心臓701をシステム700に接続するのに使用される。ペーシングリードは、一端にある業界標準IS-1 B1コネクタ（参照基準ISO 5148-3:2013）と、他端にある電極と、それらの間の絶縁された導体システムとで構成されていてもよい。いくつかの実施の形態では、IS-1 B1コネクタが、ステンレス鋼を2つの電極接点について使用し、かつ、シリコンを絶縁材料として使用して構成されている。いくつかの実施の形態は、絶縁材料としてポリウレタンを使用していてもよい。

【０４４４】

1つ以上の心臓チャンバの刺激は、上述した心房または心室心臓ペーシングリードの2つの電極の間に電圧を置くことにより達成されてもよい。刺激回路はトランジスタのネットワーク（たとえばMOSFET）を使用して、2.0Vなどの特定のプログラム可能な電圧にコンデンサを変化させ、次いで、0.5msなどの固定された期間のプログラム可能な時間の間、電極への、その接続を制御する。同一のネットワークが、刺激が完了した後に電極に蓄積されてもよい残留電荷の放電をも管理してもよい。同一のネットワークが、双極性（2つの電極の間）または単極性（1つの電極と刺激装置ハウジングとの間）など、印加される刺激の種類を制御してもよい。

【０４４５】

当該技術で公知のように、1つ以上の電極が、1つもしくは両方の心室および/または1つもしくは両方の心房に接触して配置されていてもよい。このような電極を使用して、それぞれの心臓チャンバを検知し、かつ/または、それぞれの心臓チャンバに刺激を伝達してもよい。たとえば、1つの電極を右心室に埋め込み、追加の電極を冠状静脈洞を通じて左心室に配置した状態、かつ、心室刺激により引き起こされる非同期性（dyssynchrony）を低減するために、システム700が両方の心室の両心室刺激を生成する手段を含んだ状態で、ペーシング電極を両方の心室に導入することができる。

【０４４６】

システム700は制御器703を含んでいる。システム700は、電源704（たとえば、電気的な刺激装置の分野で公知のバッテリ）を含む電気的な刺激装置であってもよい。制御器703および/または電極702は、電源704から電力を引き出してもよい。

【０４４７】

好ましくは、システム700の電気的な刺激装置は、密封されたハウジングおよびヘッダで構成されていてもよい。ハウジングは、チタンまたは他の生体適合性材料で形成されていてもよく、電源704、電子機器、および、外部の装置との通信用のテレメータコイル（telemetry coil）または通信モジュール707を含んでいてもよい。電源704は埋め込み可能な傾斜し密封された一次電池であってもよい。バッテリ化学（battery chemistry）はヨウ化リチウム（lithium-iodine）であってもよい。他の実施の形態では、より大きな、または、より小さなバッテリを使用していてもよい。他の実施の形態では、Liイオン充電式バッテリなどの充電式バッテリを使用していてもよい。いくつかの実施の形態の電子機器は、標準の既製の電子機器（たとえばトランジスタおよびダイオード）ならびに/または特注の電子機器（たとえばASIC）で構成されていてもよい。

【０４４８】

心房興奮および/または心室興奮の開始を検出するために、1つ以上の検知電極を、心臓内の対象となる場所またはその近くに埋め込んでもよい。これらの検知電極は、心臓に

パルスを伝達するために使用されるのと同じ電極であっても、または専用の検知電極であってもよい。電気的活性は、プログラム可能なカットオフ周波数により、望ましくないノイズを除去するためにバンドパスフィルタにかけられてもよく、心臓ペースメーカ用の国際規格（参照EN45502-2-1:2003）に準拠していてもよい。心臓チャンバの伝播する活性化により生成された電気信号を増幅するため、および、電気信号がたとえば所定の閾値の横断といった特定の基準を満たしたときに活性化の開始を決定するために、電気回路を使用してもよい。信号はたとえば、プログラム可能なゲインにより増幅され、次いで、0.2mV（心房）および0.4mV（心室）のステップでプログラム可能な検出閾値で、閾値検出のために比較器に渡されてもよい。興奮を検出するこれらの手段は、チャンバでの活性化の実際の開始とその検出との間に、遅延を導入してもよい。これは、検出電極が興奮の起点から離れている場合があり、信号が検出基準を満たすまでにかかる時間が無視できないものである場合があり、5～50msの範囲にある、または、より多い場合があるからである。このような場合、興奮の開始のタイミングが、検知された興奮のタイミングに基づいて推定されることがあり、刺激パルスの伝達が、この遅延を相殺するために算定されるであろう。

【０４４９】

好ましくは、制御器703は、患者の活動水準を測定するために、加速度計に連係されている。この患者の活動水準を使用して、患者の必要に基づき、ペーシング度合いおよび/またはBPR設定および/または刺激パターンを調整してもよい。活動水準を、血圧に対する所望の水準の効果を制御するためにも使用してもよい。たとえば、血圧の低減を、高い活動水準で低減して、血圧の増加が必要なときに、よりよい成績を可能にしてもよい。好ましくは、患者が活動していないとき（たとえば寝ているとき）血圧は自然に低減してもよく、その場合、所望の閾値未満に血圧を低減することを避けるため、ペーシングを調整してもよい。活動水準は、必要な場合に、よりよい反応を可能にするよう、圧反射に基づき設定を調整するためにも使用してもよい。センサはたとえば圧電センサであってもよい。他の実施の形態では、MEMSベースの加速度計センサを使用してもよい。他の実施の形態では、好ましくは加速度計と組み合わせて、微細な換気センサを使用してもよい。

【０４５０】

コントローラ703は、1つまたは複数の電極702を介して、心臓701に電流を伝達するよう構成されていてもよい。コントローラ703は、本開示の任意の実施の形態による刺激パルスの刺激パターンを実行するよう構成されていてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パルスは、心臓の少なくとも心室に伝達されてもよい。いくつかの実施の形態では、刺激パターンは、第1の刺激設定、および第1の刺激設定とは異なる第2の刺激設定を含んでいてもよく、第1の刺激設定および第2の刺激設定は房性刺激を低減もしくは防止し、ならびに／または心房の内圧および／もしくは拡張を制御するように構成されている。いくつかの実施の形態では、第1の刺激設定は、第2の刺激設定と異なるAV遅延を有する。いくつかの実施の形態において、第1の刺激設定および／または第2の刺激設定は、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧上昇と時間が重なり合い、それにより、心房収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い心房の心房内圧を提供するように構成されてもよい。いくつかの実施の形態では、第1の刺激設定および／または第2の刺激設定は、最高の心房拡張が、刺激を受けていないときの同じ心臓の最高の心房拡張にほぼ等しいか、またはそれより低い値となるように構成されていてもよい。いくつかの実施の形態では、第1の刺激設定および／または第2の刺激設定は、AV弁が開いているときに、心房の収縮力が最高になるように構成されている。いくつかの実施の形態では、第1の刺激設定および／または第2の刺激設定は、少なくとも1回の心房収縮の仕組みが、先行する自然な心房収縮の仕組みと異なっているように、少なくとも1回の心房収縮の仕組みを変更するよう構成されている。いくつかの実施の形態では、第1の刺激設定および／または第2の刺激設定は、少なくとも1つの心房収縮の力を低減するように構成されている。いくつかの実施の形態では、第1の刺激設定および／または第2の刺激設定は、少なくとも1回の心房

収縮を防止するよう構成されている。

【０４５１】

いくつかの実施の形態では、制御器７０３は、さまざまな異なるＡＶ遅延を伝達するよう構成されていてもよい。制御器７０３は、（本明細書に記載のように）心房収縮または興奮が起きたときに検知し、次いで、心室刺激を一定の間隔で、その後に、または将来の予想される心房興奮または収縮の前に伝達するよう構成されていてもよい。この間隔はプログラム可能であってもよい。制御器７０３はまた、心房を刺激し、次いで、心室刺激を、これもプログラム可能であってもよい固定された間隔で、その後に伝達するよう構成されていてもよい。プログラム可能な間隔はたとえば、所望の治療効果を供給する（ａｃｃｏｍｍｏｄａｔｅ）ため、または、最大-５０ｍｓの負のＡＶ遅延を与えるためにさえ、２ｍｓ～７０ｍｓの間で変更されてもよい。

【０４５２】

いくつかの実施の形態では、制御器７０３は、刺激パターンを複数回繰り返すよう構成されていてもよい。たとえば、制御器７０３は刺激パターンを２回繰り返してもよい。別の実施の形態では、制御器７０３は、１時間の期間に、刺激パターンを少なくとも２回繰り返すよう構成されていてもよい。制御器７０３により繰り返される刺激パターンは、あらゆる種類の刺激パターンを含んでいてもよい。たとえば、刺激パターンは、少なくとも１つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された刺激設定を含んでいてもよい。別の実施の形態では、刺激パターンは、少なくとも１つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するようにそれぞれが構成された、２つの異なる刺激設定を含んでいてもよい。これらの２つの刺激設定は、たとえばＡＶ遅延により、１つ以上のパラメータによって異なっていてもよい。

【０４５３】

いくつかの実施の形態では、制御器７０３は、所定の時間間隔の間、１つ以上の連続した刺激パターンを施すよう構成されていてもよい。たとえば、いくつかの実施の形態では、時間間隔は１０分以上であってもよい。別の実施の形態では、時間間隔は３０分以上、１時間以上または２４時間以上であってもよい。いくつかの実施の形態では、時間間隔は、１か月～１年などの月間であってもよい。いくつかの実施の形態では、時間間隔は１年以上であってもよい。

【０４５４】

いくつかの実施の形態では、１つ以上の連続した刺激パターンは、時間間隔の一部の間、少なくとも１つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された第１の刺激設定を含んでいてもよい。たとえば、１つ以上の連続した刺激パターンは、時間間隔の約５０％～時間間隔の約１００％の間、少なくとも１つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された第１の刺激設定を含んでいてもよい。別の実施の形態では、１つ以上の連続した刺激パターンは、時間間隔の約５０％～時間間隔の約８５％の間、少なくとも１つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された第１の刺激設定を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、１つ以上の連続した刺激パターンは、時間間隔中の少なくとも１つの鼓動の間、第１の刺激設定よりも長いＡＶ遅延を有する第２の刺激設定を含んでいてもよい。

【０４５５】

別の実施の形態では、１つ以上の連続した刺激パターンは、第２の刺激設定および/または第３の刺激設定を含んでいてもよい。第２の刺激設定および/または第３の刺激設定はそれぞれ、第１の刺激設定と異なっていてもよい。いくつかの実施の形態では、第２の刺激設定および/または第３の刺激設定はそれぞれ、少なくとも１つの心室で心房キックを低減

または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成されていてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激設定および/または第3の刺激設定はそれぞれ、少なくとも1つの心室で心房キックを低減または防止しないように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御しないように構成されていてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激設定および/または第3の刺激設定は、時間間隔の約0％～時間間隔の約50％を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激設定および/または第3の刺激設定は、時間間隔の約0％～時間間隔の約30％を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激設定および/または第3の刺激設定は、時間間隔の約0％～時間間隔の約20％を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、第2の刺激設定および/または第3の刺激設定は、時間間隔の約5％～時間間隔の約20％を含んでいてもよい。

【０４５６】

血圧は、24時間周期で変動することが知られており、場合によっては、異常に高い血圧が、24時間のうち一部（たとえば、夜間または昼間またはその一部）の間のみ、または24時間のほとんどにおいて優勢である。加えて、血圧は身体活動に従って変動することが知られており、活動中の人は、安静時よりも血圧が高い。したがって、場合によっては、たとえば、血圧を下げるために治療パラメータを変更することによって、または心刺激の伝達を与えさえしないことによって、必要に応じて治療の伝達を制御することが所望されてもよい。換言すると、一日のうちの異なる時間帯で、および／または患者が活動中であるかもしくは安静であるときに、心刺激を変化させて、刺激のパラメータを調整してもよく、または単にオン／オフにしてもよい。所望により、このような刺激の伝達は、時刻に従って制御されてもよく、また患者の24時間周期のBPリズムに合わせて調整されてもよい。

【０４５７】

実施例１

図21は、24時間モニタリングした未治療患者の心収縮期のBPを示す。時間平均が表される。図示されるように、患者のBPは日中（およそ午前10時から午後6時）異常に高かった。このようなタイプの場合において、BPが異常に高くなることが予想される時間帯（すなわち、必要がある場合、または必要性が予想される場合）の間だけ、房性刺激を低減するように構成されたパルスを伝達し、および／または、AC刺激を提供するようにデバイスを設定することが好ましくてもよい。

【０４５８】

実施例２

別の実施例を図22に示す。ここで、患者の未治療の血圧（図22において、「x」のデータ点を有する線により表す）は、夜間（午後2時から午前7時まで）異常に高いことが分かった。日中のBPの上昇は、正常範囲内であり、患者の活動の増加に起因していてもよい。所望により、この患者は、夜間だけ治療の必要があると仮定されてもよく、デバイスはそれに従って刺激を伝達するように設定されてもよい。所望により、この患者は、日中は治療の必要がないと仮定されてもよく、デバイスは、血圧の上昇が日中に測定されても、このような上昇は血圧を下げる治療の伝達を誘発すべきではないように設定されてもよい。所望により、デバイスは日中の血圧を測定しないように設定されてもよい。

【０４５９】

図22に示す実施例では、患者はその後、鼓動10回分に対しては15msのAV遅延で心房および心室の両方をペーシングし、次に、鼓動3回分に対して40msのAV遅延で心房および心室をペーシングするという設定を有する血圧低減パルスを用いて治療された。治療の伝達は、毎日午後3時に開始され、13時間継続される。結果として得られるBPをプロットしたが（図22において丸いデータ点を有する線で表される）、見て分かるように、BPは本質的に1日中正常範囲内にあり、治療前よりもはるかに小さい変動が表されている（治療下では、BPは約30mmHg以下しか変動しなかったが、未治療のBP範囲は、40mmHg超変動した）。

【０４６０】
いくつかの実施の形態において、患者固有の（刺激がない場合の）血圧プロファイルをまず決定し、その固有のプロファイルに基づいて、所望の血圧低下を生じさせる刺激パラメータをその後決定する。図22は、このようなアプローチの1つの実施例を示す。いくつかの実施の形態では、血圧はデバイスの作動中に連続的または断続的に測定され、それに応じて、所望の血圧低下を生じさせる刺激パラメータをその後決定する。
【０４６１】
図21および図22の実施例1および実施例2の例示的なアプローチに関して論じられるように、心臓刺激期間と心臓刺激のない期間とを交互に行うのではなく、他のアプローチでは、刺激パラメータを調整して、ある時間間隔の2つ以上の期間のそれぞれにおいて異なる値の血圧低下をもたらしてもよい。これらの期間は、24時間の時間間隔にわたって数分間または数時間であってもよい。各期間における異なる値の血圧低下は、たとえば、血圧検知フィードバック、時刻、患者の活動、または特定の患者固有の血圧パターン等のニーズに基づいてもよい。各期間の刺激パラメータは、その特定の期間中のニーズに基づいて、異なる程度の血圧低下を達成するように選択されてもよい。
【０４６２】
たとえば、第1の刺激設定は、昼間により高い程度の血圧低下を達成してもよく、続いて第1の刺激設定よりも低い程度の血圧低下を達成することができる夜間の第2の刺激設定を行い、さらに刺激が適用されない場合の血圧レベルから血圧を低下させる。別の例として、第1の刺激設定は、患者の低活動度中により高い程度の血圧低下を達成してもよく、続いて第1の刺激設定よりも低い程度の血圧低下を達成することができる患者の高活動度中の第2の刺激設定を行い、さらに刺激が適用されない場合の血圧レベルから血圧を低下させる。
【０４６３】
異なる刺激設定の期間を交互に行う際、実施の形態では、血圧変化の程度に影響を及ぼすパラメータに対する一時的な増分調整により、または連続的な調整により、血圧変化の程度を徐々に調整してもよい。たとえば、第1の刺激設定が30msのAV遅延を使用し、第2の刺激設定が60msのAV遅延を使用する場合、第1の刺激設定から第2の刺激設定に切り替える際に、AV遅延は、30msのAV遅延の第1の刺激設定から60msのAV遅延の第2の刺激設定まで5ms増分（たとえば、35msまで、次いで40msまで等）で徐々に調整されてもよい。同様の増分調整は、第2の刺激設定から第1の刺激設定に戻る切り替えに使用してもよい。他の実施の形態では、この調整は、第1の刺激設定から第2の刺激設定に切り替える際に血圧に影響を及ぼすパラメータ（たとえば、AV遅延）の変化率が一定であるという点で連続的であってもよい。
【０４６４】
上述のように、異なる値の血圧低下を提供することは、AV遅延に影響を及ぼす刺激パラメータを調整することを含んでいてもよく、この調整は、刺激設定を切り替えるために使用してもよい。たとえば、より短いAV遅延を提供する刺激パラメータは、より長いAV遅延を提供する刺激パラメータよりも大きな程度血圧を低下させてもよい。実施の形態では、房性刺激を低減する刺激設定は、約5ms～約30msで変動する（たとえば、昼間と夜間との間、または激しい活動と軽い活動との間）AV遅延を提供してもよく、AV遅延が短いほど血圧を大きく下げる。
【０４６５】
図24は、特定の患者のAV遅延（本実施例では、100ms以下）と収縮期血圧の低下との関係の実施の形態を示すグラフである。図示されるように、所望の収縮期血圧の低下を生じるAV遅延を達成する刺激パラメータが選択されてもよい。したがって、AV遅延と血圧低下との関係に基づいて、血圧低下療法は、以下の2つの実施例に示すように、ある時間間隔の特定の期間（たとえば、1日の時間間隔にわたって数分間または数時間の期間）中に患者のニーズに基づいて所望の血圧低下を達成するように調整されてもよい。
【０４６６】

実施例３

図２５は、特定の外来患者についての２４時間にわたる収縮期血圧のグラフである。図示されるように、図２５の患者は、１日の初めには非常に高い血圧（およそ午前６時からおよそ午後２時までは約１４０～１６０ｍｍＨｇ）、夜間の後半には非常に低い血圧（およそ真夜中～およそ午前２時の間は１００ｍｍＨｇ未満）、その合間では中間の血圧値（およそ午後３時～およそ午後１１時までは約１２０～１４０ｍｍＨｇ）を有している。

【０４６７】

図２５の患者のタイプに関しては、一日中、異なるセットの刺激パラメータを用いた療法を適用することが有用であってもよい。たとえば、一実施側面では、血圧を有意に低下させる第１のセットの刺激パラメータは、（相対的に非常に短いＡＶ遅延で）およそ午前６時からおよそ午後２時まで適用されてもよく、依然として血圧をやや低下させる第２のセットの刺激パラメータは、およそ午後２時からおよそ真夜中まで適用されてもよく、より長いＡＶ遅延を提供するが、第３のセットの刺激パラメータ（たとえば、刺激なしまたは通常のＡＶ遅延を提供する刺激）は、およそ真夜中からおよそ午前６時まで適用されてもよい。このように、異なる刺激パラメータは、この時間間隔中の異なる期間の患者のニーズに応じて、房性刺激を低減または防止し、血圧を低下させ、患者に対して全体的により正常化され制御された血圧を提供する。

【０４６８】

実施例４

図２６は、図２５の患者とは異なる、別の特定の外来患者についての２４時間にわたる収縮期血圧のグラフである。図２６の患者は、夜間には高い血圧（およそ真夜中からおよそ午前７時までは１４０ｍｍＨｇ超）、昼間には不安定な血圧を示す。

【０４６９】

図２６の患者のタイプは、図２５の患者のタイプとは異なるセットの刺激パラメータの利益を享受してもよい。たとえば、夜間には、長いＡＶ遅延を適用してもよい。その後、ＡＶ遅延を周期的に増加させてもよく、およそ午前９時からおよそ午後２時まで（血圧が１２０ｍｍＨｇ以下のほぼ正常値内になったとき）正常値に達する。その後、およそ午後９時からおよそ真夜中まではＡＶ遅延のさらなる増加（または増加のセット）により、より長いＡＶ遅延（夜間に適用されたものと同じかまたはそれよりもやや短い）が適用されてもよい。

【０４７０】

上記実施例の刺激パターンはすべて、フィードバックループを含んでいてもよく、および／または患者の既知の２４時間周期の血圧変動に基づいて予めプログラムされてもよい。

【０４７１】

いくつかの実施の形態では、制御器７０３は、少なくとも１つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された第１の刺激設定を有する１０個～６０個の刺激パルスのシーケンスを含む１つ以上の連続した刺激パターンを施すよう構成されていてもよい。いくつかの実施の形態では、制御器７０３は、１０個～６０個の刺激パルス内に埋め込まれた１個～１０個の鼓動のシーケンスを含む１つ以上の連続した刺激パターンを施すよう構成されていてもよく、１個～１０個の鼓動のシーケンスは、第１の刺激設定よりも長いＡＶ遅延を有していてもよい。たとえば、１０個～６０個の刺激パルスは、第１の刺激設定を有する５つの刺激パルスと、それに続く、第１の刺激設定よりも長いＡＶ遅延を有する１つの鼓動と、それに続く、第１の刺激設定を有する５０個の刺激パルスとを含んでいてもよい。１個～１０個の鼓動のシーケンスは、少なくとも１つの心室で心房キックを低減または防止するように、および／または心房内圧、心房拡張のいずれか一方もしくは双方を制御するように構成された第１の刺激設定を有する、少なくとも１つの刺激パルスを含んでいてもよい。１個～１０個の鼓動のシーケンスは、自然なＡＶ遅延を含んでいてもよい。１個～１０個の鼓動のシーケンスは、刺激なしに起きてもよい。

【０４７２】

システム７００は、１つ以上のセンサ７０５をさらに備えていてもよい。いくつかの実施の

形態では、このようなセンサ705は、心臓の電気的活性を検知するための1つ以上の検知電極を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、1つ以上の検知電極は、1つ以上の刺激電極702を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、センサ705は、1つ以上のセンサ（埋め込みもしくは外部の）を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、1つ以上のセンサ705は、心臓に（たとえば心房および/または心室に）埋め込まれた1つ以上の圧力センサを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、センサ705は、1つ以上の血流センサ（埋め込みもしくは外部の）を含んでいてもよい。たとえば、1つ以上のセンサ705は、AV弁を通る血流の超音波検知を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、センサ705は、AV弁の閉鎖のタイミングを監視するよう構成された1つ以上のセンサを含んでいてもよい。これらのセンサの1つ以上が、制御器とともに閉ループとして作動するよう構成されていてもよい。

【０４７３】

センサ705からの情報が、有線通信および/または無線通信を含む何らかの形態の通信により、制御器703に供給されてもよい。好ましくは、システム700は、システム部品の間で、および/または、システムに対して外部にある装置に対して、情報を受信および/または送信するための、1つ以上の通信モジュール707を備えていてもよい。いくつかの実施の形態では、制御器703は、患者の血圧に関連する入力データを受信するよう構成されていてもよい。たとえば、患者の血圧に関連する入力データは、1つ以上の時点で測定されたBPを示す、もしくはBPの変動（たとえば、変化の程度および/もしくは変化の比率もしくは経時的な血圧の変化を表す関数）を示すデータ、ならびに/または、BPもしくはBPの変動、最大および/もしくは最小のBP値に関連する統計的なデータを含んでいてもよい。

【０４７４】

好ましくは、システム700は、情報を提供するための、かつ/または、情報の入力を可能にするための1つ以上のユーザインターフェース708を備えていてもよい。情報を提供することはたとえば、システムに関連する作動情報の表示、および/または、作動中にシステムにより記録された、かつ/またはシステムにより受信されたデータの表示を含んでいてもよい。これは、検知されたパラメータ、ならびに/または、検知されたパラメータと作動情報（刺激パターン設定、および/もしくは、所与のペースと検知された情報との間の相対的なタイミングなど）との間の関係を含んでいてもよい。

【０４７５】

好ましくは、ユーザインターフェース708は、ソフトウェアアプリケーションを実行する市販のラップトップコンピュータ（たとえばWindows（登録商標）ベースのコンピュータ）を備えていてもよい。ソフトウェアアプリケーションは、埋め込み可能な刺激装置との通信用にテレメータ回路（telemetry circuit）を含む手で持てるワンド（棒）に接続されたインターフェースに伝達されることになる命令を生成するために機能してもよい。ワンドに送られる命令は、刺激パラメータを設定するため、かつ/または、装置の診断メッセージ、装置のデータ、心臓のデータおよびリアルタイムの心臓検知を回収するために使用されてもよい。インターフェースは、3リードECGの接続をも可能にし、このデータは、ソフトウェアアプリケーションにより、ラップトップコンピュータスクリーンに表示される。他の実施の形態では、3リードECG電子回路が含まれていなくてもよく、または、12リードECG電子回路が含まれていてもよい。他の実施の形態では、ワンド、インターフェースおよびラップトップコンピュータの機能性を、3つの機能すべてを果たすハードウェアの専用部品に組み込んでもよい。他の実施の形態では、また、印刷能力をユーザインターフェース708に追加してもよい。

【０４７６】

いくつかの実施の形態では、インターフェース708は、ユーザ（たとえば医師）が、システムに対する制御命令のセット（たとえば目標値および/もしくは範囲、ならびに/または、他の制限もしくは命令）を供給できるように構成されていてもよい。好ましくは、インターフェース708は、ユーザが、1つ以上のセンサ705からのデータ（たとえば、

手動の血圧測定の結果および/または超音波監視の結果）を入力することを可能にしてもよい。

【０４７７】

好ましくは、1つ以上のユーザインターフェース708は、ユーザが刺激パターンを（たとえば、システム700に保存された刺激パターンのセットから）選択すること、または、刺激パターンの設定および/もしくは選択に拘束を加えることを可能にしてもよい。

【０４７８】

好ましくは、システム700は1つ以上のプロセッサ706を備えていてもよい。プロセッサは、センサ705からの検知されたパラメータおよび/またはインターフェース708からの入力データを処理して、システム700による伝達用に刺激パターンを選択するよう構成されていてもよい。好ましくは、プロセッサ706は、検知されたパラメータを分析するよう、かつ、刺激パターンの選択および/または評価に使用されることになる情報および/または式定数（formula constant）を抽出するよう構成されていてもよい。

【０４７９】

システム700の1つ以上の部品またはそのような部品の一部が、患者に埋め込まれていてもよいが、システム700のいくつかの部品またはそのような部品の一部は、患者の外部にあってもよい。いくつかの部品（またはその一部）が埋め込まれ、他が埋め込まれていないとき、部品の間の通信は、本質的に当該技術で公知の有線および/または無線の手段により行われてもよい。たとえば、制御器703および/またはプロセッサ706の両方の、いくつかまたは全ての機能が、体の外側で行われてもよい。システム700のいくつかの部品を患者の体の外部に置くことで、埋め込みの装置の寸法および/もしくはエネルギー必要量の低減を、ならびに/または、システムの計算能力の向上を支援してもよい。

【０４８０】

システム700は、心臓の機能および心臓血管系の全体的な能力に関連する追加の機能を含んでいてもよい。たとえば、システム700は、両心室ペーシングまたは心臓再同期療法（resynchronization therapy）を可能にして、心室刺激により引き起こされることのある非同期性を低減する、1つ以上のアルゴリズムおよび/または電極を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、システム700は、心拍出量の、起こり得る低減を相殺するための1つ以上のアルゴリズムを含んでいてもよい。このようなアルゴリズムは、心拍出量を増加させるために、または、心拍出量を制御するための、当該技術で公知の他の方法を実施するために、心拍数を変化させてもよい。いくつかの実施の形態では、システム700は、特定の状況への反応として、心拍数の変化に影響するレート応答（rate response）アルゴリズムを含んでいてもよい。たとえば、システム700は、運動、換気活動および/または酸素消費量の水準の変化に対する反応として、心拍数の変化に影響するレート応答アルゴリズムを含んでいてもよい。

【０４８１】

いくつかの実施の形態では、システム700は、活動を検知するセンサを含んでいてもよく、患者が運動していて患者の血圧が低減されていない状態で、アルゴリズムは刺激をオフにしてもよい。いくつかの実施の形態では、システム700は、リアルタイムのクロック（時計）を含んでいてもよい。このようなクロックは、刺激のタイミングを制御するのに使用されてもよい。たとえば、システム700は、一日の時間に応じて刺激をオンおよびオフにするアルゴリズムを含んでいてもよい。この種のアルゴリズムは、患者が眠っている夜の間に、低血圧を防止するために使用されてもよい。

【０４８２】

いくつかの実施の形態では、システム700の1つ以上の部品を含むキット、および、患者の血圧に関連する入力に基づいて刺激パターンを調整するための命令のセットが提供されてもよい。

【０４８３】

いくつかの実施の形態では、検知された自然な心拍数または自然な興奮に基づき、自然な心拍数よりも高い数で刺激を伝達するよう構成された、血圧を低減するためのシステム

を提供してもよい。たとえば、このシステムは、刺激パルスの伝達の間の自然な興奮を検知するよう構成されていてもよく、自然な活動が検知された場合、システムは、チャンバへの刺激パルスの伝達を抑止するよう構成されていてもよい。所与の時間枠内に、検知された活性化の量が閾値を超えると、自然な心拍数は、刺激パルスの伝達率よりも高いとみなされることがあり、その場合、たとえば、患者の増加した心拍数を受け入れるよう、伝達率が増加されることがある。他方、所与の時間枠内で、検知された活性化の量が閾値よりも低い（この閾値は0であってもよい）と、自然な心拍数が、刺激パルスの伝達率よりも低いとみなされ、その場合、たとえば、患者の心臓の過度の興奮を避けるため、伝達率が低減されることがある。

【０４８４】

この効果を実現するために、一つの実施の形態によれば、血圧を下げるためのシステムが、患者の心臓の心房および心室の少なくとも1つの興奮率を検知するためのセンサと、心房および心室に刺激パルスを伝達するよう構成された刺激回路と、刺激回路に結合されたプロセッサ回路とを含んでいてもよい。プロセッサ回路は、検知に基づき患者の心拍数を検出し、かつ、心房および心室の少なくとも一方のそれぞれに刺激パルスが供給される作動モードで作動するよう構成されていてもよい。刺激パルスは、検知された興奮率よりも高い率で伝達されてもよく、心房の刺激の約５０ｍｓ前～約７０ｍｓ後の間の時間に、心室を刺激するよう構成されていてもよい。

【０４８５】

いくつかの実施の形態では、予測された次の心房収縮に基づき血圧を低減するためのシステムが提供されてもよい。たとえば、血圧を低減するためのシステムは、心房および心室の少なくとも一方の興奮率を検知するためのセンサと、心房および心室の少なくとも一方に刺激パルスを伝達するよう構成された刺激回路と、刺激回路に結合されたプロセッサ回路とを含んでいてもよい。プロセッサ回路は、次の心房興奮のタイミングが、先行する心房興奮の検知された興奮率に基づき予測され、少なくとも1つの心室が、予測された次の心房興奮の約５０ｍｓ前～約１０ｍｓ後の間の時間に刺激される、作動モードで作動するよう構成されていてもよい。予測されたタイミングは、2つの先行する検知された心房興奮の間の時間間隔と、心房興奮の間の、先行して検知された時間間隔に基づくことになる関数とに基づいていてもよい。この関数は、時間間隔の変化、時間間隔の変化率、および/または、時間間隔の周期的な変動の検出（たとえば、呼吸による周期的な変動）を含んでいてもよい。

【０４８６】

好ましくは、心房および心室の少なくとも一方の興奮率を検知するためのセンサが、心房興奮を検知するための電極を備えていてもよい。

【０４８７】

さらなる側面では、次の心房興奮の予測が、間隔および周期的な変動の変化率を含む、先行する検知された興奮の関数に基づいていてもよい。

【０４８８】

さらなる側面では、予測された次の心房興奮のタイミングは、心房興奮と心房興奮の検知との間の遅延を反映するよう調整されていてもよい。

【０４８９】

さらなる側面では、このシステムは、心臓の活動に関連するパラメータを検知するため、かつ、心室がそれに従って刺激される時間を調節するための追加のセンサをさらに備えていてもよい。パラメータは、血圧、血流、ＡＶ弁の状態、および、心臓またはその一部の壁運動に関連するデータからなる群の1つであってもよい。追加のセンサが、圧力センサ、インピーダンスセンサ、超音波センサ、および/または1つ以上の音声センサ、および/または1つ以上の血流センサからなる群から選択されていてもよい。追加のセンサは埋め込み可能であってもよい。

【０４９０】

〈７．心房キックの低減〉

いくつかの実施の形態では、血圧は、心房興奮の少なくとも一部の間に、少なくとも1つのAV弁の閉鎖を引き起こすことにより低減することができるという、発明者の理解に由来している。これは心室の充満に対する心房の収縮の貢献を低減し、または防止しさえし、その結果、閉鎖の終わりに心臓充満を低減し、その結果、血圧を低減することになる。

【０４９１】

いくつかの実施の形態では、心房収縮の少なくとも一部が、閉じられたAV弁に対して起きてもよい。たとえば、いくつかの実施の形態では、心房収縮の４０％以上が、閉じられたAV弁に対して起きてもよい。いくつかの実施の形態では、心房収縮の８０％以上が、閉じられたAV弁に対して起きてもよい。たとえば、収縮は、心室の収縮前約２０ｍｓ以内に開始してもよく、心房の興奮は、心室の収縮前２０ｍｓ以内に起きてもよい。いくつかの実施の形態では、心房収縮の１００％が、閉じられたAV弁に対して起きてもよく、その場合、心室興奮は、心室収縮が心房収縮の開始前に始まることになるよう、時間調節される。これは、心房興奮の開始前に心室を興奮させることを含んでいてもよい。AV弁が閉じられた状態で起きる心房興奮のパーセンテージが高くなると、心房キックは、より多く低減される。心房および心室の両方の刺激により、閉じられた弁に対して起きる心房収縮のパーセンテージの、よりよい制御が提供されてもよい。

【０４９２】

心房収縮の少なくとも一部を、閉じられた弁に対して引き起こすよう、さまざまな形態を実施してもよい。たとえば、AV弁は、心房の機械的な収縮の開始後７０ｍｓ以内に、または心房の機械的な収縮の開始後４０ｍｓ以内に、または心房の機械的な収縮の開始後5もしくは１０ｍｓ以内にさえ、閉じられてもよい。いくつかの実施の形態では、AV弁は、心房の血圧機械的な収縮の開始前に閉じられてもよい。たとえば、AV弁は、心房の機械的な収縮の開始前５ｍｓ以内に閉じられてもよい。いくつかの実施の形態では、AV弁は、機械的な収縮の開始と同時に閉じられてもよい。いくつかの実施の形態では、AV弁は、心房の機械的な収縮の開始後に閉じられてもよい。たとえば、AV弁は、心房の機械的な収縮の開始後５ｍｓ以内に閉じられてもよい。

【０４９３】

いくつかの実施の形態では、チャンバの収縮の開始を検知してもよく、刺激パルスを、検知された収縮の開始に対して時間調節してもよい。チャンバにおける収縮の開始は、チャンバにおける収縮力の能動的な生成の開始である。収縮の開始は、チャンバへの血液の流れに関連しない、圧力の急激な変化により検知することができる。収縮の開始はまた、超音波を使用して、心臓チャンバの壁の動きを測定することにより、または、チャンバの容積の低減を測定することにより、検知されてもよい。収縮の開始を検知するこれらの方法は、収縮の実際の開始と収縮の開始の検知との間の遅延を有していてもよい。

【０４９４】

いくつかの実施の形態では、AV弁は、少なくとも1つの心房の収縮の開始後に閉じられてもよい。たとえば、AV弁は、少なくとも1つの心房の収縮の開始後、約０ｍｓ～約７０ｍｓで閉じられてもよい。いくつかの実施の形態では、AV弁は、少なくとも1つの心房の収縮の開始後、約０ｍｓ～約４０ｍｓで閉じられてもよい。いくつかの実施の形態では、AV弁は、少なくとも1つの心房の収縮の開始後、約０ｍｓ～約１０ｍｓで閉じられてもよい。いくつかの実施の形態では、AV弁は、少なくとも1つの心房の収縮の開始後、約０ｍｓ～約５ｍｓで閉じられてもよい。

【０４９５】

通常、心房収縮は、心房興奮の開始の約４０ｍｓ～約１００ｍｓ後に開始されてもよい。いくつかの実施の形態では、AV弁は、心房興奮の開始後に閉じられてもよい。たとえば、AV弁は、心房興奮の開始後、約４０ｍｓ～約１７０ｍｓで閉じられてもよい。たとえば、AV弁は、心房興奮の開始後、約４０ｍｓ～約１１０ｍｓで閉じられてもよい。別の実施の形態では、心房興奮の開始後、約４０ｍｓ～約８０ｍｓで閉じられてもよい。たとえば、AV弁は、心房興奮の開始後、約４０ｍｓ～約７５ｍｓで閉じられてもよい。たとえば、AV弁は、心房

興奮の開始後、約40ms～約50msで閉じられてもよい。

【0496】

いくつかの実施の形態では、チャンバにおける興奮の開始が検知されてもよく、刺激パルスが、検知された興奮の開始に対して時間調節されていてもよい。興奮の開始は、チャンバを通じた伝播する活動電位の開始である。興奮の開始は、増幅器に接続された検知電極を使用して、チャンバの局所的な電気的活性を検知することにより検知されてもよい。興奮の開始は、心電図記録法によって検知することもできる。

【0497】

いくつかの実施の形態では、興奮の開始を検知する方法が、興奮の実際の開始と興奮の開始の検知との間の遅延を有していてもよい。検知された心房興奮のタイミングは、興奮の実際の開始と、その検知との間の遅延を考慮に入れることにより判断されてもよい。たとえば、検知遅延が20～40msであると推定され、刺激パルスが、心房興奮の開始の0～70ms後に伝達されることになる場合、システムが、次の予想される検知事象の40ms前～次の予想される検知事象の30ms後または次の予想される検知事象の30mms後の間に、パルスを伝達するよう設定されてもよい。同様に、刺激パルスが、心房興奮の開始の0～50ms前に、心室に伝達されることになり、同じ20～40msの検知遅延が想定される場合、システムが、次の予想される検知事象の40ms前～次の予想される検知事象の90ms前の間に、パルスを伝達するよう設定されてもよい。検知遅延は、興奮の開始の場所と検知電極との間の距離、電気信号の水準、検知回路の特徴、および検知事象の閾値セットの1つ以上のためであってもよい。遅延は、たとえば、興奮の起点から電極位置への信号伝播の持続、検知回路の周波数応答に関連する持続、および/または、信号伝播エネルギーが検知回路により検出可能な水準に達するのに必要な持続を含んでいてもよい。遅延は有意であってもよく、かつ、たとえば約5ms～約100msの間で変動してもよい。

【0498】

遅延を推定する1つの手法は、心房および心室の両方が検知されたときに測定されたAV遅延と、心房がペーシングされ心室が検知されたときのAV遅延との間の時差を使用することである。別の手法では、設定された閾値、信号強度および周波数成分に基づく増幅器応答時間の算定を使用してもよい。

【0499】

他の実施の形態では、心房の活性化と活性化の検知との間の遅延が所望のAV遅延よりも長い（たとえば、検知遅延が50msであり、所望のAV遅延が40msである）場合、心房および心室は両方とも所望のAV遅延を達成するようにペーシングされてもよい。

【0500】

他の実施の形態ではまた、アルゴリズムを使用して固有のリズムを追跡してもよい。たとえば、固有のリズムを追跡するためには、まず心房の固有の速度を検知してもよい。次に、ベース速度は、検知速度より数鼓動高く設定されてもよい。検知事象がある場合、ベース速度は新たに検知された速度を超える速度まで増加されてもよい。一定数のペーシングされた鼓動の後に検知事象がない場合、ベース速度は、検知事象が検出されるか、またはその速度が最小限許容されるベース速度に達するまで段階的に減少されてもよい。このアプローチは、常にペーシングを生成してもよい。

【0501】

他のアプローチは、血圧への影響が、心房および心室の両方を所望のAV遅延でペーシングすることによって得られる効果と同じになるまで、心房検知とともに使用される遅延を変更することを含んでいてもよい。これらの実験的アプローチでは、AV遅延を推定するのではなく、施術者は、得られた血圧に対するペーシングの影響を観察し、所望の血圧が得られるまでAV遅延を調整することによって、好ましいAV遅延を決定してもよい。たとえば、これらのアプローチによれば、施術者は、最初に心房をペーシングし、所与の（任意で所定の）遅延で心室をペーシングして、所望の血圧変化を得てもよい。次に、施術者は、心房を検知し、心室をペーシングし、結果として生じる血圧変化を観察し、結果として生じる血圧変化をペーシングされた心房－ペーシングされた心室の所望の血圧変化と

比較してもよい。これらの血圧変化が実質的に等しくない場合、この比較に基づいて、施術者は、検知された心房－ペーシングされた心室の刺激タイミングを調整し、新たに変更された結果として生じる血圧変化を観察し、その変更された血圧変化をペーシングされた心房－ペーシングされた心室の所望の血圧変化と比較してもよい。次に、必要であれば、施術者は、検知された心房－ペーシングされた心室の刺激タイミングによって、ペーシングされた心房－ペーシングされた心室の刺激の所望の血圧変化と同じ血圧変化が達成されるまで、調整および観察を繰り返してもよい。

【０５０２】

いくつかの実施の形態は、検知される心房とペーシングされる心室との間のＡＶ遅延が０ｍｓであっても、心房の活性化と心房の検知との遅延は長すぎるため、血圧低下は十分でない場合がある。これらの場合、実施の形態は、所望の血圧低下を生じさせるために、心房の前の検知からの遅延に基づいて心室をペーシングしてもよい。これらの場合、遅延は、予想されるA-A間隔（２回の心房収縮間の間隔）よりも短くなる。

【０５０３】

他の実施の形態では、同じ血圧低下をもたらす、検知された心房－ペーシングされた心室のＡＶ遅延と、ペーシングされた心房－ペーシングされた心室のＡＶ遅延との差は、別の実験的測定を行う代わりに他の値のＡＶ遅延が選択される場合の差を設定するために使用されてもよい。他の実施の形態では、速度に基づきＡＶ遅延を変更するペースメーカの標準アルゴリズムを用いて、速度に基づいて差を補正してもよい。

【０５０４】

典型的には、心房興奮の検知と心室のペーシングとの間の遅延は、（たとえば、図２４に基づいて予想され得るように）患者のより低い血圧を誘発するように低減される。しかし、場合によっては、変更を行い、結果として生じる血圧変化を観察し、それに応じてさらなる調整を行うことによって、調整の間に相関関係を導き出してもよい。

【０５０５】

いくつかの実施の形態では、ＡＶ弁は、少なくとも１つの心房の興奮または収縮の開始前に閉じられてもよい。たとえば、ＡＶ弁は、少なくとも１つの心房の興奮または収縮の開始の約０ｍｓ～約５ｍｓ前以内に閉じられてもよい。いくつかの実施の形態では、ＡＶ弁は、少なくとも１つの心房の興奮または収縮の開始と同時に閉じられてもよい。

【０５０６】

いくつかの実施の形態では、ＡＶ弁閉鎖の直接の機械的な制御が行われてもよい。このような実施の形態では、機械的な装置またはその一部が患者に埋め込まれて、心房と心室との間の弁の閉鎖を引き起こすよう作動されていてもよい。たとえば、人工弁が患者の心臓に埋め込まれて、いくつかの実施の形態に従って機械的に閉じられるよう作動されてもよい。このような実施の形態では、刺激パターンを供給することに代えて、またはそれに加えて、ＡＶ弁の上記閉鎖が、埋め込まれた弁の機能を制御することにより達成されてもよい。

【０５０７】

いくつかの実施の形態では、短縮された、または負でさえある、心房興奮の開始と心室興奮との間の時間間隔を用いて心臓充満を低減し、それにより血圧を低減する。本明細書での使用では、心房興奮の開始と心室興奮との間の負の時間間隔とは、単一の心周期において、少なくとも１つの心室についての興奮の開始が、心房興奮の開始前に起きることを意味している。この場合、心房収縮は少なくとも部分的に、閉じられたＡＶ弁に対して起きてもよい。これは、心室において生成された圧力が、心房内の圧力よりも大きくなる場合があるためである。心室収縮の開始後の短い時間に、心室の圧力は心房の圧力を超えてもよく、弁の受動的な閉鎖につながってもよい。この弁の閉鎖は、心房キックを低減し、または消去さえしてもよく、次いで心室充満を低減してもよい。結果として、心室収縮の力が低減されてもよく、血圧が降下してもよい。

【０５０８】

各心臓チャンバにおける興奮の開始と機械的な収縮の開始との間の時間は固定されてい

ない。ゆえに、興奮のタイミングは、収縮の間のタイミングに対する同じ効果を保証しない。しかし、いくつかの実施の形態では、興奮の間のタイミングは、実際的な理由で、準拠枠（frame of reference）として使用される。興奮のタイミングを制御する究極の目的は、収縮のタイミングを制御することにある。

【０５０９】

いくつかの実施の形態では、心房興奮の開始と心室興奮との間の短縮された、または負でさえある、時間間隔は、心臓充満を低減し、それにより血圧を低減するために用いられてもよい。この場合、心房の貢献に対する、よりよい制御を得ることができる。これは、心室の収縮の開始が、弁の閉鎖という結果になるためである。

【０５１０】

いくつかの実施の形態では、心房収縮の４０％以上が心室収縮中に起きてもよい。たとえば、心房収縮は、心室の収縮の約６０ｍｓ以下前に開始してもよく、または、心房の興奮は、心室の興奮の約６０ｍｓ以下前に起きてもよい。いくつかの実施の形態では、心房収縮の８０％以上が心室収縮中に起きてもよい。たとえば、収縮は、心室の収縮の約２０ｍｓ以下前に開始してもよく、または、心房の興奮は、心室の興奮の約２０ｍｓ以下前に起きてもよい。いくつかの実施の形態では、心房収縮の１００％が心室収縮中に起きてもよく、この場合、心室興奮は、心室収縮が心房収縮の開始前に始まるように、時間調節されている。これは、心房興奮の開始前に心室を興奮させることを含んでいてもよい。

【０５１１】

いくつかの実施の形態では、対応する心房の収縮中または前に少なくとも1つの心室が収縮するよう、心臓の少なくとも1つの心室の収縮を引き起こすための方法が提供される。この目的を実現する1つの手法は、対応する心房の興奮の開始の約５０ｍｓ前～約７０ｍｓ後の間の時点で心室を興奮させることによっている。いくつかの実施の形態では、少なくとも1つの心室の興奮の開始と、対応する心房の興奮の開始との間の時間間隔は、ゼロであってもよい。すなわち、少なくとも1つの心室についての興奮の開始は、対応する心房の興奮の開始と同時に起きてもよい。いくつかの実施の形態では、心室の興奮の開始は、心房興奮の開始の約０ｍｓ～約５０ｍｓ前に起きてもよい。いくつかの実施の形態では、心室の興奮の開始は、少なくとも1つの心房の興奮の開始の少なくとも約２ｍｓ前～少なくとも約２ｍｓ後に起きてもよい。いくつかの実施の形態では、心室の興奮の開始は、少なくとも1つの心房の興奮の開始の少なくとも約１０ｍｓ前～少なくとも約１０ｍｓ後に起きてもよい。いくつかの実施の形態では、心室の興奮の開始は、少なくとも1つの心房の興奮の開始の少なくとも約２０ｍｓ前～少なくとも約２０ｍｓ後に起きてもよい。いくつかの実施の形態では、心室の興奮の開始は、少なくとも1つの心房の興奮の開始の少なくとも約４０ｍｓ前～少なくとも約４０ｍｓ後に起きてもよい。

【０５１２】

いくつかの実施の形態では、方法が、刺激回路から心房および心室の少なくとも一方に、刺激パルスを伝達するステップと、心室を刺激して、少なくとも1つの心房での心房興奮の開始前約０ｍｓ～約５０ｍｓの間に心室興奮を開始させて、それにより、心室充満量を治療前の心室充満量から低減し、かつ、患者の血圧を治療前の血圧から低減する作動モードで、刺激回路に結合されたプロセッサ回路を作動させるステップとを含んでいてもよい。このような実施の形態では、心房興奮が検知されて、心房興奮の開始を判断してもよい。心房興奮の開始と心房興奮が検知された瞬間との間の時間間隔は公知であってもよく、心房興奮の開始のタイミングを算定するのに使用されてもよい。たとえば、心房興奮が、心房興奮の開始の２０ｍｓ後に検知され、心室が、心房興奮の開始の４０ｍｓ前に刺激されることになるのが公知であれば、心室は、心房興奮の、予想される検知の６０ｍｓ前に刺激されることになる。

【０５１３】

他の実施の形態では、この方法は、心房を刺激して、少なくとも1つの心室での心室興奮の開始前約０ｍｓ～約５０ｍｓの間に心房興奮を開始させて、それにより、心室充満量を治療前の心室充満量から低減し、かつ、患者の血圧を治療前の血圧から低減する作動モード

で、刺激回路に結合されたプロセッサ回路を作動させるステップを含んでいてもよい。たとえば、プロセッサ回路は、1つ以上の興奮性のパルスが患者の心室に供給される約0ms～約50ms前に、1つ以上の興奮性のパルスが心房に伝達される作動モードで作動するよう構成されていてもよい。このような実施の形態では、ペーシングは、心房興奮を検知することに依存せずに時間調節されていてもよい。好ましくは、このような実施の形態では、自然な興奮が起こる前に1つ以上の興奮性のパルスが確実に心房に伝達されるようにするために、心房興奮が検知される。好ましくは、本来の心房興奮率が本来の心室興奮率よりも低いときに、心房興奮は、心室興奮の開始後約0ms～約50msの間に開始するよう設定される。

【０５１４】

いくつかの実施の形態では、装置が、心房および心室の少なくとも一方に刺激パルスを伝達するよう構成された刺激回路を備えていてもよい。この装置は、刺激回路に結合されたプロセッサ回路を備えていてもよい。いくつかの実施の形態では、プロセッサ回路は、心室を刺激して、少なくとも1つの心房での心房興奮の開始前約0ms～約50msの間に心室興奮を開始させて、それにより、心室充満量を治療前の心室充満量から低減し、かつ、患者の血圧を治療前の血圧から低減する作動モードで、作動するよう構成されていてもよい。このような実施の形態では、心房興奮が検知されて、心房興奮の開始を判断してもよい。心房興奮の開始と心房興奮が検知された瞬間との間の時間間隔は公知であってもよく、心房興奮の開始のタイミングを算定するのに使用されてもよい。たとえば、心房興奮が、心房興奮の開始の20ms後に検知され、心室が、心房興奮の開始の40ms前に刺激されるものとすることが公知であり、または推定されている場合、心室は、心房興奮の、予想される検知の60ms前に刺激されることになる。

【０５１５】

他の実施の形態では、プロセッサ回路は、心房が刺激されて、少なくとも1つの心室での心室興奮の開始後約0ms～約50msの間に心房興奮を開始させて、それにより、心室充満量を治療前の心室充満量から低減し、かつ、患者の血圧を治療前の血圧から低減する作動モードで、作動するよう構成されていてもよい。たとえば、プロセッサ回路は、1つ以上の興奮性のパルスが患者の心室に供給されてから約0ms～約50msの間に、1つ以上の興奮性のパルスが心房に伝達される作動モードで作動するよう構成されていてもよい。このような実施の形態では、ペーシングは、心房興奮を検知することに依存せずに時間調節されていてもよい。好ましくは、このような実施の形態では、自然な興奮が起こる前に1つ以上の興奮性のパルスが確実に心房に伝達されるようにするために、心房興奮が検知される。好ましくは、本来の心房興奮率が本来の心室興奮率よりも低いときに、心房興奮は、心室興奮の開始後約0ms～約50msの間に開始するよう設定される。

【０５１６】

図10Aおよび図10Bは、麻酔をかけた健康なイヌの心臓を表しており、ある期間にわたってトレースした心電図（ECG）、左心室内圧（LVP）および動脈（血）圧（AP）を示している。図10Aでは、点101の前で、心臓は自然に拍動でき、ECG、LVPおよびAPがトレースされた。点101で、心室ペーシングが開始された。心室は、心房興奮の開始の2ms後にペーシングされた。このペーシングは、ECGの即時の変化を引き起こし、これにはLVPおよびAPの両方の低下が付随した。ペーシングは、心房収縮の開始と心室ペーシングの開始との間、ペーシングが止まった図10Bの点103まで、2msの時間間隔で続いた。見てわかるとおり、ペーシングが停止するとただちに、ECG、LVP、およびBPのすべてが、本質的にペーシング前と同じ値に戻った。

【０５１７】

図11Aおよび図11Bは、鼓動が自然な状態の（図11A）、かつ、心房収縮の開始と心室ペーシングの開始との間が、2msの時間間隔でペーシングされたときの（図11B）、高血圧の犬の心臓を示している。これらの図はそれぞれ、心臓のECG、右心室圧（RVP）、RVPの拡大部分および右心房圧（RAP）の追跡を示している。

【０５１８】

図11Aでは、自然な鼓動のP波およびQRSがはっきりと見える。心房収縮の結果としてのP波を追うことで、心房圧の増加が見える。RVP追跡では、ECGに対するQRS複合体を追うことで、RVPの急激な増加が見える。これは心室収縮の現れである。より高い倍率で観察すると、心房収縮および血圧の低減と同時に起こり、かつ、血液が心房からチャンバへと移る結果である、より早く、より小さいRVPの増加が、RVPのこの急激な増加に先行する。これが心房キックである。図11Bでは、ペーシングが2msの時間間隔であり、P波がECGにおいて本質的に注目に値せず、電気的な刺激装置の人為構造が認識可能である。この場合の心房キックは、右心室圧の拡大された追跡上では識別できない。これは、心房収縮が、心室収縮の開始と同時に、またはその少しあとにさえ起きたためである。

【０５１９】

図12では、高血圧の犬の心臓が、心房のペーシングと心室のペーシング（追跡点105と107）との間が60msの時間間隔で、または、心房および心室ペーシング（追跡点109）の間の120msの時間間隔で、ペーシングされた。追跡は、心臓のECG、左心室圧（LVP）、右心室圧（RVP）、RVPの倍率および右心房圧（RAP）を示している。追跡点105および107に対応して拡大されたRVPの追跡部分に見られるように、60msの時間間隔でのペーシング中の心房キックは非常にわずかであり、心室の収縮は心房収縮のピークの少しあとに始まる。この場合、心室充満に対する心房キックの貢献は著しく低減されるが、完全に除去されることはなく、他方、心房収縮のピークは閉じられた弁に対して起こらず、心房拡張は増加しない。120msの時間間隔でのペーシング中に、心房キックが明瞭に見られる（拡大された追跡RVPにおける部分109）が、心室収縮の開始およびAV弁の閉鎖は心房収縮の完了前に起こり、それによって、心室充満に対する心房キックの貢献がわずかに低減される。

【０５２０】

図16では、高血圧の患者の心臓が、異なるAV遅延でペーシングされた。この例は、心房の検知されたパルスに基づき心室のみをペーシングすることに対し、心房および対応する心室の両方をペーシングすることにより得られた結果を示している。間隔d-d’中、心房パルスが検知され、心室パルスが2msのAV遅延でペーシングされた。間隔e-e’中、心房および心室の両方が2msのAV遅延でペーシングされた。間隔f-f’中、心房および心室の両方が40msのAV遅延でペーシングされた。間隔g-g’中、心房および心室の両方が20msのAV遅延でペーシングされた。間隔h-h’中、心房および心室の両方が80msのAV遅延でペーシングされた。この例に示すように、間隔d-d’と間隔e-e’とを比べると、心房活動がまさに検知されたときよりも、心房が間隔e-e’中にペーシングされるときのほうが、血圧が低減される。この例にさらに示すように、間隔e-e’、間隔f-f’、間隔g-g’および間隔h-h’を比べると、より短いAV遅延のほうが、より長いものよりも、血圧の低減をより多く引き起こした。たとえば、間隔g-g’（20msのAV遅延）は、間隔e-e’（2msのAV遅延）よりも高い血圧を示している。この例の結果から分かるように、血圧の変化は少なくとも一部が、異なるAV遅延により引き起こされてもよく、これは、閉じられた弁に対する、心房収縮の異なるパーセンテージにつながる。

【０５２１】

〈8．心房キックを低減するための方法〉

血圧を低減するための方法40を図13に模式的に示す。方法40は、以下に説明する、図14の装置50により行われてもよい。したがって、装置50は、方法40のいずれかの、またはすべてのステップを行うよう構成されていてもよい。同様に、方法40は、装置50が行うよう構成されたいずれのステップを含んでいてもよい。たとえば、方法40は、装置50に関して上述した機能のいずれかを含んでいてもよい。方法40は、方法600からのいずれのステップを含んでいてもよい。同様に、方法600は、方法40からのいずれのステップを含んでいてもよい。方法40は、システム700が行うよう構成されたいずれのステップを含んでいてもよい。システム700は、方法40のいずれかの、またはすべてのステップを行うよう構成されていてもよい。

【０５２２】

いくつかの実施の形態では、方法40は、心房収縮のステップ41を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、ステップ41は、心房興奮を検知することを含んでいる。たとえば、ステップ41は、本来の心房興奮を検知することを含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、方法40は、心房興奮を誘発することを含んでいる。方法40は、時間間隔が適用されるステップ42を含んでいてもよい。方法40は、AV弁閉鎖を誘発するステップ43を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、ステップ43を、興奮性電流を少なくとも1つの心室に印加することにより、かつ/または、少なくとも1つの心房と対応する心室との間で人工弁を駆動して閉じることにより、行ってもよい。いくつかの実施の形態では、ステップ43からステップ41へと戻る逆矢印により示すように、ステップ41、ステップ42およびステップ43を繰り返してもよい。いくつかの実施の形態では、興奮性電流を、同時にまたは連続して、両方の心室に印加してもよい。両方の心室が連続してペーシングされている、いくつかの実施の形態では、少なくとも1つの心房（たとえば右心房）の興奮の開始と、ペーシングされることになる対応する心室（たとえば右心室）の興奮の開始との間で、時間間隔が測定されてもよい。時間間隔がゼロまたは負に設定されている、いくつかの実施の形態では、ステップ43が、ステップ41の前またはステップ41と同時に行われてもよい。いくつかの実施の形態では、時間間隔はミリ秒で測定されてもよい。

【０５２３】

好ましくは、心房および心室の収縮は、両方の収縮を制御することにより（たとえば、収縮につながる興奮を制御することにより）、引き起こされてもよい。好ましくは、心房の興奮の開始が検知され、この検知により、所定のタイミング間隔での弁の閉鎖が誘発される。好ましくは、両方の心房がペーシングされる。（たとえば、両方の心室が連続してペーシングされたときに）両方のAV弁が連続して閉じられる、いくつかの実施の形態では、タイミング間隔は、ペーシングされることになる第1の心房の興奮の開始、および弁閉鎖の開始、または少なくとも1つの心室の興奮の開始から測定される。好ましくは1つ以上のチャンバの興奮のタイミング（たとえば、興奮の開始）は、たとえば、1つ以上の先行する心臓サイクルにおけるタイミングに基づいて推定され、1つ以上の興奮刺激が、推定されたタイミングの前および/または後に、所望の時間間隔で、同じおよび/または異なるチャンバに伝達される。

【０５２４】

いくつかの実施の形態では、方法40は、各鼓動について繰り返されてもよい。いくつかの実施の形態では、方法40は、断続的に行われてもよい。たとえば、2、3の鼓動おきに、この方法を適用してもよい。あるいは、方法40を、2、3の鼓動について適用し、1つ以上の鼓動について停止し、次いで再び適用してもよい。たとえば、方法40を、5～15個の鼓動について適用し、2～5個の鼓動について停止し、次いで再開してもよい。いくつかの実施の形態では、適用/適用の回避のパターンは、より複雑でもよく、好ましくは、所定のアルゴリズムに基づいていてもよい。たとえば、アルゴリズムが、単純に刺激を停止および開始するのではなく、刺激のパラメータを調整してもよい。いくつかの実施の形態での方法40の適用により、鼓動の間の心室充満が低減され、それにより、駆出概要（ejection profile）が場合により低減される。本明細書での使用では、心臓の駆出概要が、所与の期間に心臓によりポンピングされた血液の全量となっている。いくつかの実施の形態では、方法40の断続的な適用が、心臓の駆出概要の低減を打ち消すために適用されてもよい。

【０５２５】

いくつかの実施の形態では、ステップ42で適用される時間間隔は、フィードバックに基づいて選択されていてもよい。このような場合、方法40は、心臓チャンバの1つ以上、その一部、および/または患者の体からのフィードバックパラメータを検知する、ステップ44を含んでいてもよい。たとえば、心房キックの1つ以上、（たとえば動脈での）血圧、心室圧、および/または心房圧を、直接または間接に監視することにより、フィードバック情報を取得してもよい。いくつかの実施の形態では、フィードバック情報は、追

加でまたは代替的に、心房が収縮する時間およびAV弁が閉じる時間および/または心室が収縮する時間の間の重なりの程度を含んでいてもよい。たとえば、心臓の活動の超音波画像診断（ultrasound imaging）により、または心エコー図（echocardiogram）（ECHO）の生成により、心臓の活動を検知するために、たとえば、超音波センサを使用してもよい。

【０５２６】

いくつかの実施の形態では、ステップ44は、パルス波または連続波ドップラー超音波を使用して、任意の点で血流（たとえば流速）および/または心臓組織の動きを検知するために、超音波センサを使用することを含んでいてもよい。好ましくは、ステップ44は、左心房の収縮および左心室への血流に対応したA波を検知するために、超音波センサを使用することを含んでいてもよい。

【０５２７】

方法は、ステップ44からのフィードバック情報に基づき、ステップ42からの時間間隔を調整する、ステップ45を含んでいてもよい。たとえば、ステップ45は、検知された血圧に基づいて、時間間隔を調整するステップを含んでいてもよい。図13でステップ45からステップ41へと向けられた矢印により示すように、ステップ41、ステップ42、ステップ43および/またはステップ44を、ステップ45を行った後に繰り返してもよい。いくつかの実施の形態では、時間間隔は、ステップ41中に、まず第1の値に設定されてもよく、ステップ44中に行われるフィードバック検知に基づいて、時間間隔は、フィードバック値が所与の範囲内（または所与の値の上または下）になるまで、ステップ45の間、低減または増加されてもよい。たとえば、収縮期血圧が100mmHgより上および/もしくは140mmHgより下になり、かつ/または、拡張期血圧が90mmHgより下および/もしくは60mmHgより上になる時間まで、時間間隔を調整してもよい。

【０５２８】

いくつかの実施の形態では、ステップ44およびステップ45を、方法40の作動中、ステップ43の適用（たとえば、心室ペーシング刺激の適用）ごとに行ってもよい。いくつかの実施の形態では、代替的にまたは追加で、1つ以上の実施の形態に従って患者に装置を（たとえば、装置の埋め込みにより）提供したときに、ステップ44およびステップ45を行ってもよい。調整するステップは、周期的に（たとえば、検査中に看護者により）繰り返されてもよく、かつ/または、断続的に（たとえば、1時間に一度、もしくは、心室ペーシング刺激の2、3回の適用おきに）繰り返されてもよい。いくつかの実施の形態では、1つ以上の検知されたパラメータが、所定の期間を超える期間、事前設定した範囲を超えたことを、フィードバック情報が示唆しているときに、ステップ45を行ってもよい。

【０５２９】

方法40のステップは、どのような順序で行ってもよい。たとえば、図13に示す矢印により示す順序で、ステップを行ってもよい。別の実施の形態では、ステップ42がステップ41の前に行われてもよい。

【０５３０】

心房収縮、心房興奮、心室収縮、AV弁の閉鎖および／もしくは開放のタイミング、ならびに／または、1つもしくは複数の心房からそれぞれの心室への血液の流れもしくは欠如、ならびに／または血圧を、該技術分野で公知の任意の方法を使用して検出してもよく、またフィードバック制御として使用してもよい。いくつかの実施の形態では、興奮の開始を、1つまたは複数の心室への興奮性刺激の伝達のために、トリガーとして使用してもよい。検知された情報を、デバイスのタイミング間隔の調整において、追加で、または代わりに使用してもよい。

【０５３１】

好ましくは、フィードバックパラメータは、心臓からの追加のスループットを必要とする条件に対応することを可能にしてもよく、タイミング間隔を調整する代わりに、これらを使用して、短くされた時間間隔で弁の閉鎖を引き起こすことを自動的に停止してもよい。たとえば、フィードバックパラメータは、運動中の調整につながってもよい。この例で

は、心拍数センサを使用して、患者の心拍数に関するフィードバック情報を提供してもよい。心拍数が所与の閾値より上である場合、フィードバックを使用して、装置を停止させてもよい。装置は、たとえば、心拍数が所与の閾値より下のとき、かつ/または、所定の期間が過ぎたのちに、検知されたフィードバック情報に基づいて、再び起動されてもよい。

【０５３２】

〈９．血圧を低減するための装置〉

ここで、一つの実施の形態に係る装置50を模式的に示す、図14を参照する。装置50は、本明細書中で説明するいくつかの修正をした状態で、当該技術で本質的に公知の仕方で、構成されていてもよく、かつ、心臓ペースメーカに類似の部品を有していてもよい。好ましくは、装置は埋め込み可能とされている。好ましくは、装置は、心臓の追加のおよび/または代替的な電気的治療（たとえば除細動）を提供できる部品を備えている。装置50は、好ましくは本明細書中で説明するいくつかの修正をした状態で、埋め込み可能なペースメーカについて当該技術で本質的に公知な仕方で、患者の体における埋め込み用に構成されていてもよい。装置50は、システム700の部品を含んでいてもよく、システム700は、装置50の部品を含んでいてもよい。

【０５３３】

デバイス50は、生体適合性本体51、1つまたは複数のコントローラ52、電源53、およびテレメトリユニット56を備えてもよい。本体51は、デバイスの複数のコンポーネントを収容するためのハウジングを備えてもよい。コントローラ52は、デバイスの動作を制御するよう構成されていてもよく、また、本明細書に開示される実施の形態および方法のいずれかを実施してもよい。たとえば、コントローラ52は、刺激パルスの伝達を制御してもよい。いくつかの実施の形態では、電源53は、バッテリを含んでもよい。たとえば、電源53は、充電式バッテリを含んでもよい。いくつかの実施の形態では、電源53は、誘導により充電可能なバッテリを含んでもよい。いくつかの実施の形態では、テレメトリユニット56は、1つまたは複数の他のユニットおよび／またはコンポーネントと通信するよう構成されていてもよい。たとえば、テレメトリユニット56は、外部のプログラマ、および／または作動中にデバイス50に記録されたデータを受信するための受信ユニットと通信するよう構成されていてもよい。

【０５３４】

いくつかの実施の形態では、装置50は、1つ以上の電極および/またはセンサに取り付けられるよう構成されていてもよい。電極および/またはセンサは、装置50中で一体化されていても、それに取り付けられていても、および/または、それと接続可能とされていてもよい。いくつかの実施の形態では、電極は、少なくとも1つの心室をペーシングするよう構成された心室電極561を含んでいてもよい。くわえてまたは代替的に、装置は、好ましくは有線または無線で、少なくとも1つの埋め込みの人工弁562に接続されていてもよい。くわえて、装置50は、1つ以上の心房をペーシングするための1つ以上の心房電極57、および/または、心房興奮の開始を検知するための1つ以上の心房センサ58、および/または、他のフィードバックパラメータを提供するための1つ以上のセンサ59を備えていてもよい。

【０５３５】

いくつかの実施の形態では、センサ59は、1つ以上の圧力センサ、電気センサ（たとえばECG監視）、流量センサ、心拍数センサ、活動センサおよび/または分量センサ（volume sensor）を備えていてもよい。センサ59は、メカニカルセンサおよび/または電子センサ（たとえば、超音波センサ、電極および/またはRFトランシーバ）を含んでいてもよい。いくつかの実施の形態では、センサ59は、テレメータを介して、装置50と通信してもよい。

【０５３６】

いくつかの実施の形態では、心室電極561および/または心房電極57は、標準的なペーシング電極であってもよい。心室電極561は、心室ペーシングに関して当該技術で公

知の位置で、心臓に対して位置決めされていてもよい。たとえば、心室電極は、心室の1つ以上の内および/または近くに配置されていてもよい。いくつかの実施の形態では、心房電極57は、心房の1つ以上の内および/または近くに配置されていてもよい。いくつかの実施の形態では、心房電極57は、心房興奮または減極の早期の検出を提供するよう選択された1つ以上の位置で、1つ以上の心房に取り付けられていてもよい。たとえば、いくつかの実施の形態では、心房電極57は、洞房（SA）結節の位置に近い右心房に取り付けられていてもよい。

【０５３７】

心室電極561の1つの位置は、非同期性を低減し、または最小化しさえするために、心臓がペーシングされたときにペーシングがQRSの延長を低減または最小化できるようにされていてもよい。いくつかの実施の形態では、この位置は、ヒス束に近い心室中隔（ventricular septum）にある。心室電極561は、追加でまたは代替的に、心臓の心外膜または冠状静脈（coronary vein）に配置されていてもよい。好ましくは非同期性を低減するために、1つよりも多い電極を心室に配置して、両心室ペーシングを提供することができる。

【０５３８】

装置50は、少なくとも1つの心臓チャンバに刺激パルスを伝達するよう構成されたパルス発生器または刺激回路を含んでいてもよい。パルス発生器または刺激回路は、従来のペースメーカのいくつかのまたはすべての標準の性能を含んでいてもよい。制御器52は、パルス発生器または刺激回路を制御するよう構成されていてもよい。心房センサ58（および好ましくは、他の心臓チャンバを検知するよう構成された他の電極センサ）は、心臓の電気的活性を増幅し、かつ、特定のチャンバの活性化のサンプリングおよび検出を可能にする特定の回路を介して、装置50に接続されていてもよい。他の回路は、特定の電極に刺激を伝達して心臓をペーシングし、伝播する電気的活性化を生成するよう構成されていてもよい。

【０５３９】

いくつかの実施の形態では、1つ以上の追加のセンサ59が、心房の1つ以上の内もしくは上に、かつ/または、心室の1つ以上の内もしくは上に、かつ/または、好ましくは心臓に隣接してもよい1つ以上の他の場所内もしくは上に配置されていてもよい。たとえば、1つ以上のセンサが、大静脈上および/もしくは内に、かつ/または、1つ以上の動脈上および/もしくは内に、かつ/または、1つ以上の心臓チャンバ上および/もしくは内に配置されていてもよい。これらのセンサは、圧力を測定してもよく、または、たとえばインピーダンスおよび/もしくは流れなどの他の指標を測定してもよい。

【０５４０】

いくつかの実施の形態では、制御器52は、電源53により給電されるマイクロプロセッサを備えていても、またはマイクロプロセッサであってもよい。いくつかの実施の形態では、装置50は、たとえば結晶で生成されたクロック54を備えていてもよい。装置50は、内部のメモリ55を備えていてもよく、かつ/または、外部のメモリに接続されていてもよい。たとえば、装置は、テレメータユニット56を介して、外部のメモリに接続されていてもよい。いくつかの実施の形態では、テレメータユニット56は、プログラマおよび/またはセンサ59の1つ以上などの外部の装置との通信を可能にするよう構成されていてもよい。いずれかのもしくはすべてのフィードバック情報および/もしくは装置の作動のログは、内部のメモリ55に保存されてもよく、かつ/または、テレメータユニット56により、外部のメモリユニットに中継されてもよい。

【０５４１】

いくつかの実施の形態では、制御器52は、本明細書に記載した方法の少なくとも1つの実施の形態に従って作動してもよい。

【０５４２】

いくつかの実施の形態では、装置50は、1つ以上のフィードバックパラメータを検知して、AV遅延の適用および/またはその大きさを制御するための1つ以上のセンサを備え

ていてもよい。

【０５４３】

〈10．人工弁〉

くわえてまたは代替的に、装置50は、少なくとも1つの埋め込みの人工弁562の作動を直接制御するよう構成されていてもよい。ここで、本発明の実施の形態に係る人工弁60を模式的に示す図15に注目する。この例に示す弁60は、人工弁に関する当該技術で本質的に公知のように、二葉とされている。以下の例は二葉弁に関するものであるが、実施の形態は、たとえばケージ型ボール弁およびディスク弁などの他の人工弁で実施されてもよい。

【０５４４】

図15に示すように、弁60は、患者の心臓に埋め込まれたときに弁を適所に縫合するためのリング61を備えていてもよい。弁60は、リング61に取り付けられた支柱63を中心に回転する、2つの半円形の弁膜（leaflet）62を含んでいてもよい。この模式的な描写では、他の装置部品が模式的に本体64として示されており、本体64は、図14に示す本体51に対応している。本体64は、弁60が埋め込まれた心臓65からのフィードバック情報を受信してもよい。

【０５４５】

弁60は、その閉鎖が装置50によって直接制御されてもよい点で、従来の人工弁と異なっている。弁60は、（たとえば、支柱63を回転させることにより、または、1つ以上の弁膜62の一部を膨らませることにより）弁の閉鎖を動的に引き起こすよう構成された機構（たとえば、コイルまたは油圧機構（hydraulic mechanism））を備えていてもよい。この機構は、あとで弛緩位置に戻されて、弁の開放を可能にし、かつ、必要に応じて、その閉鎖を繰り返し可能にしてもよい。弛緩は、閉鎖後の所定の時間に行われてもよい。くわえてまたは代替的に、弛緩は、心室の活動を読むセンサ（たとえば圧力センサ）に応じて、影響を受けてもよい。弁60の制御を、（弁に関連付けられたテレメータユニットを使用して）無線で、または、本体64中の部品との有線通信により行ってもよい。いくつかの実施の形態では、弁60は、弁に働く流体圧力から独立して、開閉されるよう構成された弁であってもよい。たとえば、弁60はボール弁であってもよい。

【０５４６】

〈11．血圧低減の効果〉

全体として、開示された方法およびシステムの実施の形態のいくつかは、少なくとも1つの心室の充満を低減し、その結果、血圧を低減するための異なる手法を提供する。血圧を低減するための以前の機械的な方法と異なり、本明細書に記載した実施の形態のいくつかは、少なくとも1つの対応する心房内で圧力を増加させることなく、この目標を達成することができる。心房性ナトリウム利尿ホルモン（atrial natriuretic hormone）または心房性ナトリウム利尿ペプチド（atrial natriuretic peptide）の分泌を誘発する心房圧の増加なしに、血圧の低減を機械的に制御することができる。この開示された実施の形態は、心拍数への望ましくない影響を防止することができ、かつ、正規の（canon）心房波の可能性を低減することができる。

【０５４７】

開示される実施の形態のいくつかは、心房拡張を増大させる一方で心房性ナトリウム利尿ペプチドの放出を引き起こして、房性刺激を低減してもよい。たとえば、開示される実施の形態は、収縮により心房を膨脹させるように心房と関連する心臓弁を閉鎖させながら、心臓を刺激してその心房を収縮させるステップを含む方法を含んでいてもよい。上述のようないくつかの実施の形態は、心房内圧の最高受動増加と重なり合う時間に心房収縮により生じる最高心房内圧に到達する心臓刺激を使用して、上述のように血圧を下げてもよい心房性ナトリウム利尿ホルモンまたは心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌を引き起こすことによって、心房内圧および心房拡張を増大してもよい。上述のようないくつかの実施の形態は、心房の心房収縮により生じる心房内圧が、心房の受動内圧増加と時間が重なり合うように、心房収縮を有するように構成された心臓刺激を使用し、それにより、心房

収縮により生じる心房内圧と受動内圧上昇との組み合わせによって、刺激がない場合の心房の心房内圧よりも高い心房の心房内圧を提供し、したがって、ホルモン経路またはニューロン経路を通して血圧を下げる心房の心房拡張の増大を引き起こすことによって、心房内圧および心房拡張を増大してもよい。房性刺激を低減することおよび同時に心房性ナトリウム利尿ペプチドの放出を引き起こすことは、血圧の低下に対する相乗効果を有していてもよい。いくつかの実施の形態では、心房収縮に対する弁閉鎖のタイミングの制御は、1つまたは複数の心房が拡張する量を制御してもよい。

【０５４８】

血圧を低減するための以前の薬学的または機械的な方法と異なり、開示した実施の形態のいくつかは、ただちに血圧を低減するという目標を達成する。たとえば、血圧の低減は、電流の印加の1～3秒以内または1、3もしくは5個の鼓動以内に起きてもよく、血圧は、刺激の開始から5秒未満内に最低の血圧値に達してもよい。

【０５４９】

上述した例は、機械的な治療と、ニューロンのフィードバックと、適合を引き起こすホルモンの自然な放出とを両立させている。機械的な治療およびホルモンの自然な放出は、添加剤であってもよく、または、相乗的な機構であってさえよい。ホルモンの放出は心臓血管系に影響を与えるが、機械的な治療は心臓そのものに影響を与える。断続的に機械的な治療を施して血圧を低減することで、心臓血管系を制御するニューロンおよびホルモンのフィードバックの両方に影響を与え、適合を低減してもよい。

【０５５０】

本明細書で使用した見出しは、編集を支援することのみを意図しており、用語を定義しない。

[関連出願]

【０５５１】

本出願は、2022年6月1日に出願された米国仮出第63/365,668号の利益を主張するものであり、参照によりその全文が本明細書に組み込まれる。

【０５５２】

本開示は特許文献1～特許文献4に関連しており、これらすべては、その全体が参照により組み込まれる。

【０５５３】

本出願は、以下の出願に関するものであり、これらすべての出願は、参照によりその全文が本明細書に組み込まれる。

【０５５４】

（1）2021年3月18日に出願された米国出願第17/205,114号（米国公開第US2021/0346702号、2021年11月11日公開）。米国出願第17/205,114号は、2019年2月15日に出願された米国出願第16/276,958号（現在は米国特許第10,967,188号、2021年4月6日発行）の継続出願であり、米国出願第16/276,958号は、2017年12月22日に出願された米国出願第15/851,787号（現在は米国特許第10,252,061号、2019年4月9日発行）の継続出願であり、米国出願第15/851,787号は、2016年12月8日に出願された米国出願第15/372,603号（現在は米国特許第9,878,162号、2018年1月30日発行）の継続出願であり、米国出願第15/372,603号は、2015年3月25日に出願された米国出願第14/667,931号（現在は米国特許第9,526,900号、2016年12月27発行）の継続出願であり、米国出願第14/667,931号は、2015年3月11日に出願された米国出願第14/427,478号（現在は米国特許第9,370,662号、2016年6月21日発行）の分割出願であり、米国出願第14/427,478号は、2014年6月17日に出願された国際出願第PCT/US2014/042777号の国内段階であり、この国際出願第PCT/US2014/042777号は、2013年12月19日に出願された国際出願第PCT/US2013/076600号の優先権を主張し、この国際出願第PCT/US2013/076600号は、2013年3月14日に出願された米国出願第13/826,215号（現在は米国特許第9,008,769号、2015年4月14日発行）の優先権を主張し、その前の2つは、2012年12月21日に出願された米国仮

出願第61/740,977号の利益を主張する。

【０５５５】

（２）2019年10月25に出願された米国出願第16/663,573号（米国公開第US2020/0121451号、2020年4月23日公開）。米国出願第16/663,573号は、2017年4月20日に出願された米国出願第15/492,802号（現在は米国特許第10,485,658号、2019年11月26日発行）の継続出願であり、2016年4月22日に出願された米国仮出願第62/326,215号の利益を主張する。

【０５５６】

(3) (a)米国特許仮出願第61/740,977号（2012年12月21日出願）およびそれに基づく(b)米国特許出願第13/826,215号（2013年3月14日出願）(現在は米国特許第9,008,769号、2015年4月14日発行)、(c)国際出願第PCT/US2013/076600号（2013年12月19日出願）(国際公開第2014/100429号、2014年6月26日公開)、(d)国際出願第PCT/US2014/042777号（2014年6月17日出願）(国際公開第2015/094401号、2015年6月25日公開)、(e) (d)の国内段階である米国特許出願第14/427,478号(2015年3月11日出願）(米国特許出願公開第2015/0360035号、2015年12月17日公開)、(f) (e)の分割出願である米国特許出願第14/667,931号（2015年3月25日出願）(米国特許出願公開第2015/0258342号、2015年9月17日公開）の各出願。

【０５５７】

前述の開示は、例示および説明の目的で提示されたものである。網羅的であること、または開示された正確な形態に実施の形態を限定することは意図されていない。本明細書に記載の実施の形態の多くの変形および修正は、上記の開示に照らして当業者には明らかであろう。

【０５５８】

さまざまな実施の形態が説明されてきたが、その説明は、限定ではなく、例示を意図したものであり、当業者には、その実施の形態の範囲内にあるより多くの実施の形態および実施側面が可能であることは明らかであろう。任意の実施の形態の任意の特徴は、特に限定されない限り、任意の他の実施の形態における任意の他の特徴または要素と組み合わせて使用されてもよいし、または他の特徴もしくは要素の代わりに使用されてもよい。したがって、実施の形態は、添付の特許請求の範囲およびその均等物に照らした場合を除き、限定されるものではない。また、添付の特許請求の範囲内において、さまざまな修正および変更を行うことが可能である。

【０５５９】

さらに、典型的な実施の形態を説明する際に、本明細書は、ステップの特定の順序として方法および／またはプロセスを提示していてもよい。しかしながら、本明細書に記載されるステップの特定の順序に方法またはプロセスが依存しない範囲において、方法またはプロセスは記載されたステップの特定の順序に限定されるべきではない。当業者には理解されるように、ステップの他の順序も可能である。したがって、本明細書に記載されたステップの特定の順序は、特許請求の範囲の限定と解釈されるべきではない。加えて、方法および／またはプロセスに関する特許請求の範囲は、書かれた順序でそれらのステップを実行することに限定されるべきではなく、当業者であれば、順序を変更してもなお本実施の形態の精神および範囲内に留まることを容易に理解することができる。

【図面】

【図１】

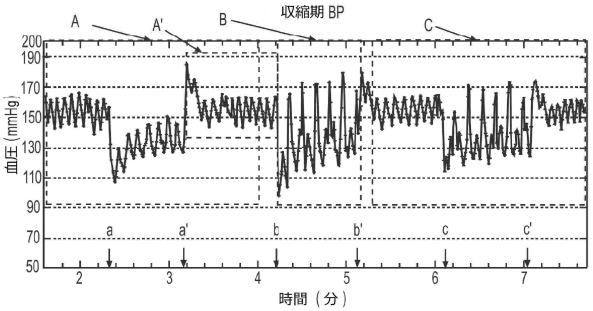


図*1*

【図２】

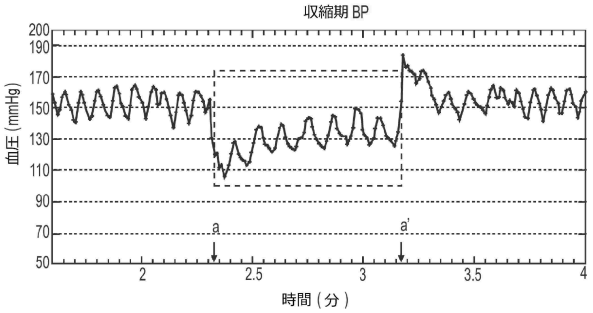


図*2*

【図３Ａ】

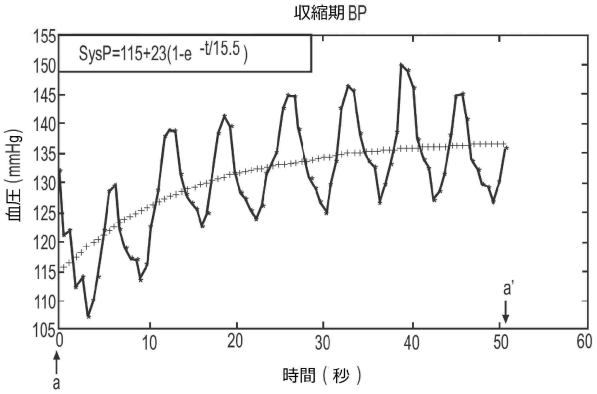


図*3A*

【図３Ｂ】

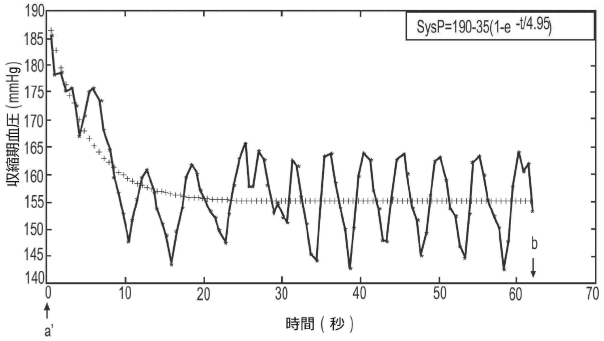


図*3B*

【図４】

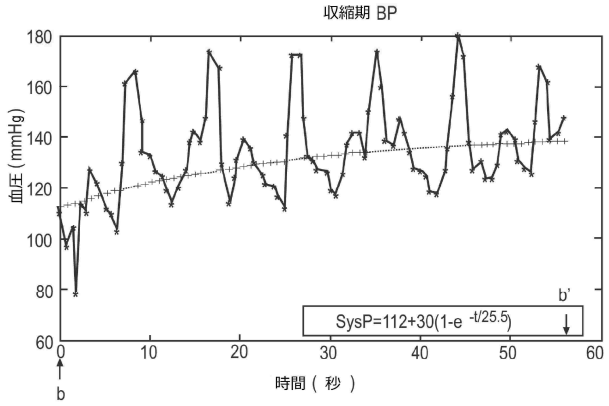


図4

【図５Ａ】

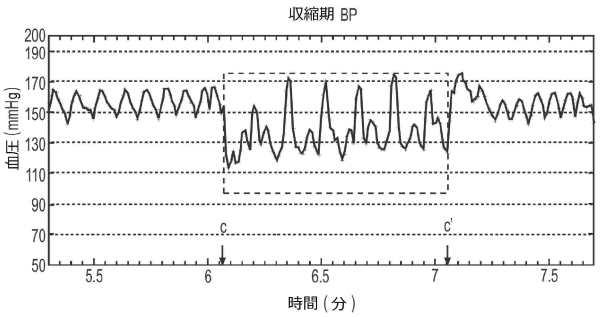


図5A

【図５Ｂ】

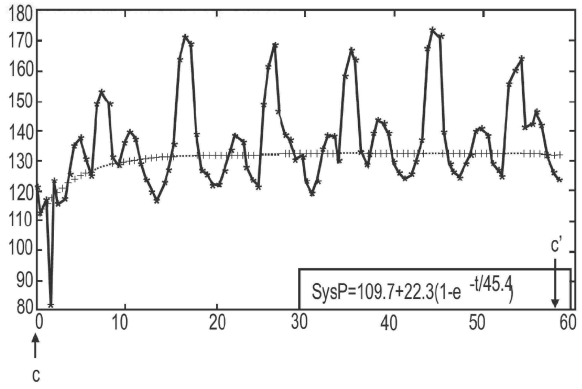


図5B

【図６】

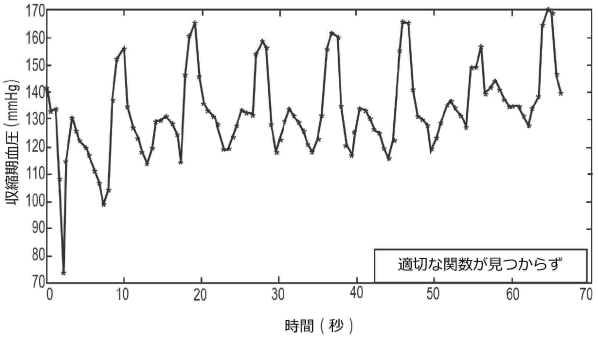


図6

【図７】

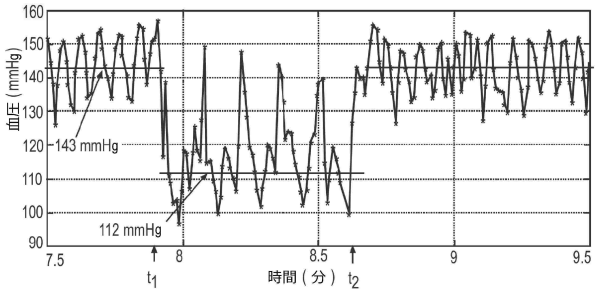


図7

【図８】

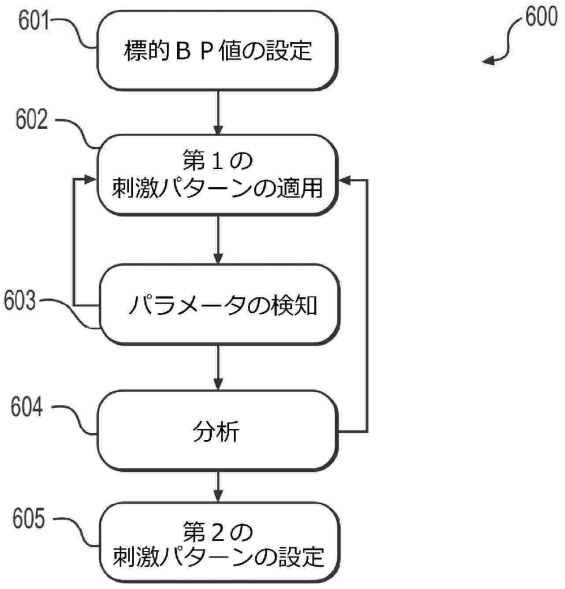


図8

【図９】

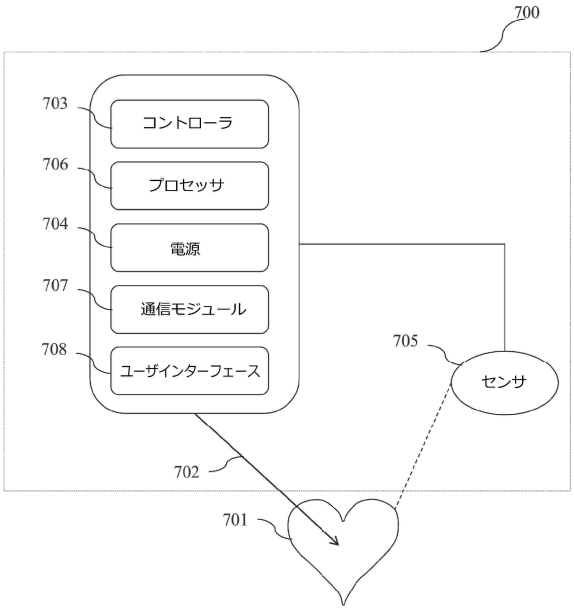


図9

【図１０Ａ】

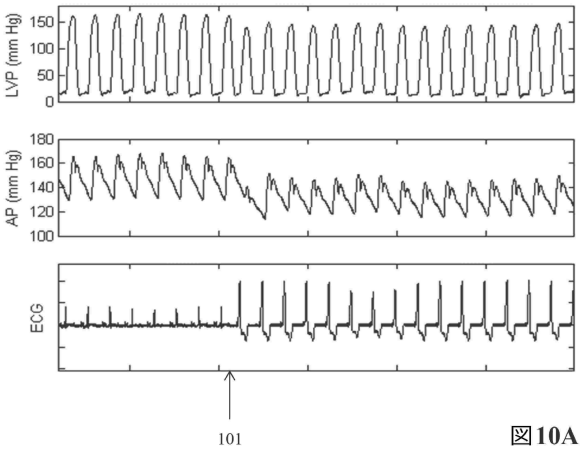


図10A

【図１０Ｂ】

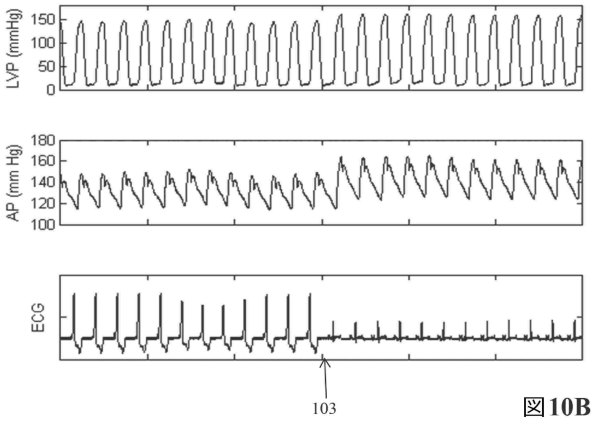


図10B

【図１１Ａ】

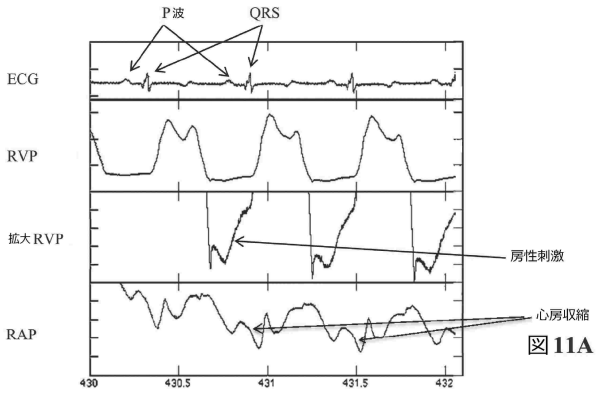


図11A

【図１１Ｂ】

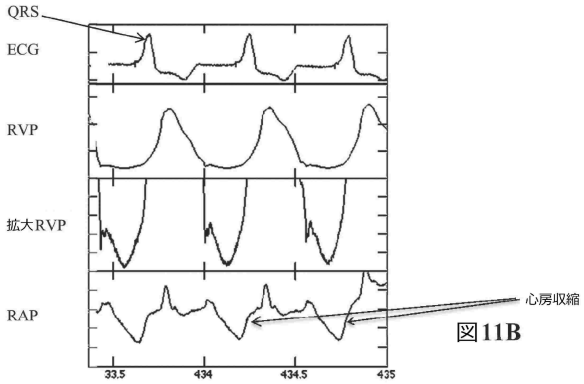


図11B

【図１２】

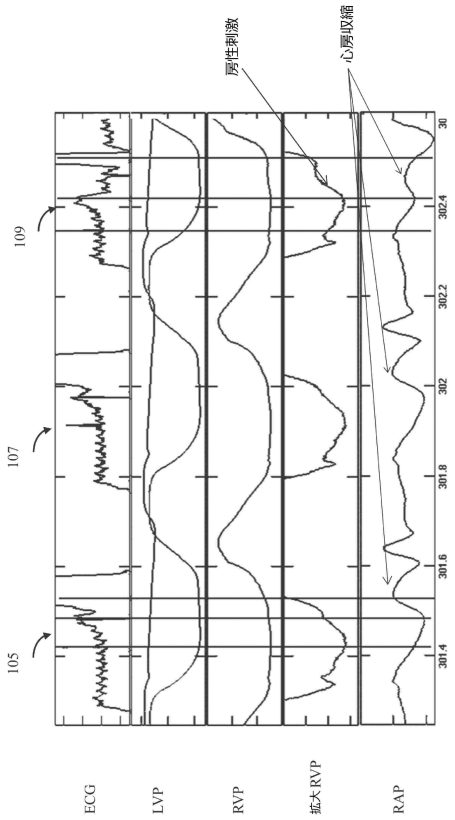


図12

【図１３】

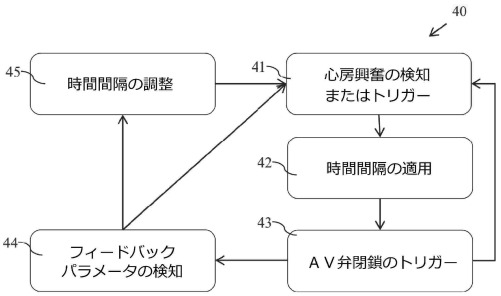


図13

【図１４】

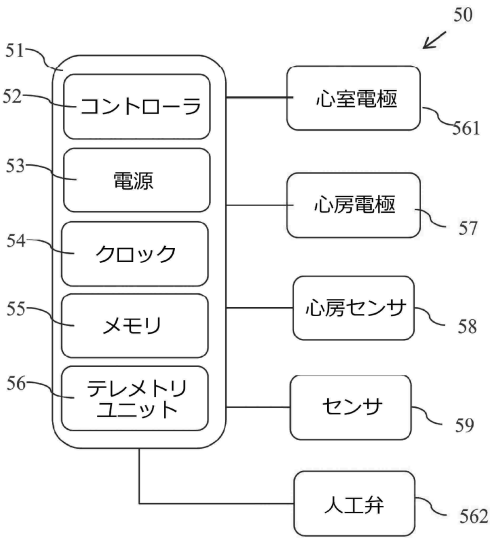


図14

【図１５】

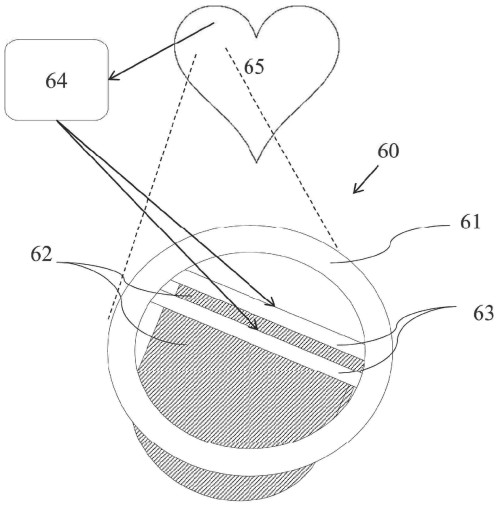


図15

【図１６】

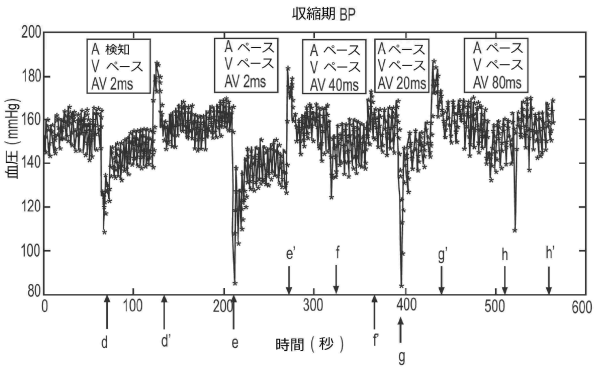


図16

【図１７】

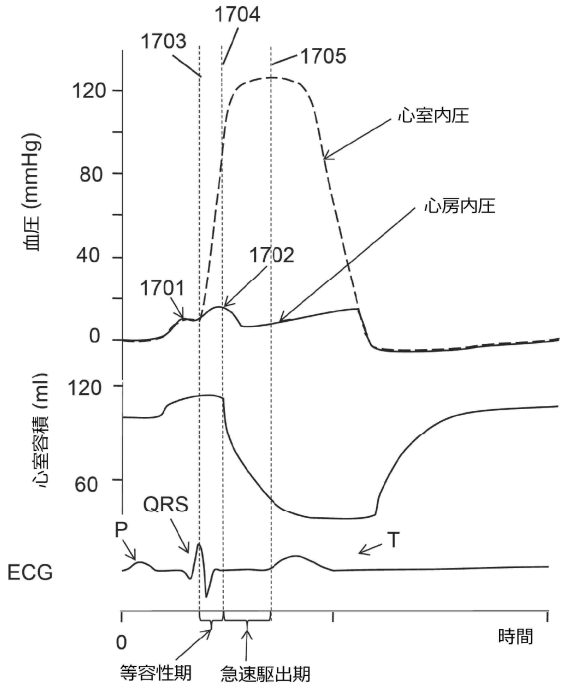


図*17*

【図１８】

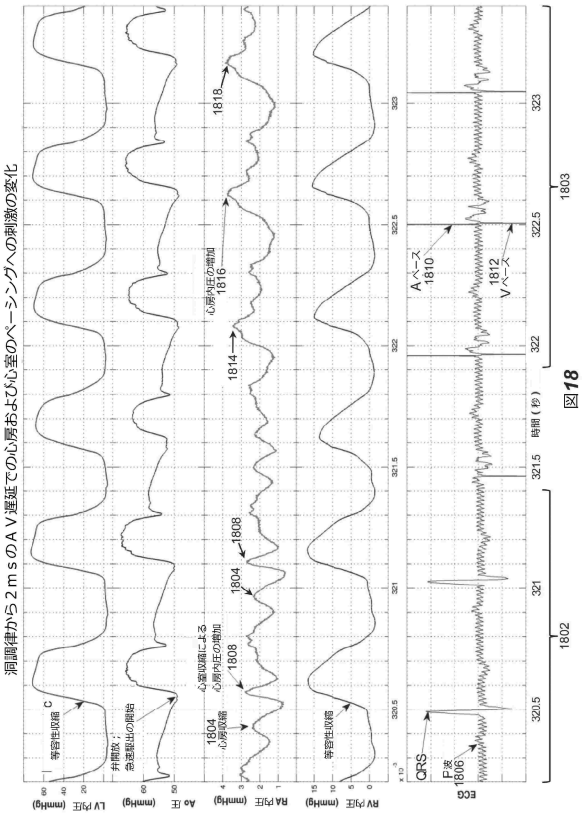


図*18*

【図１９】

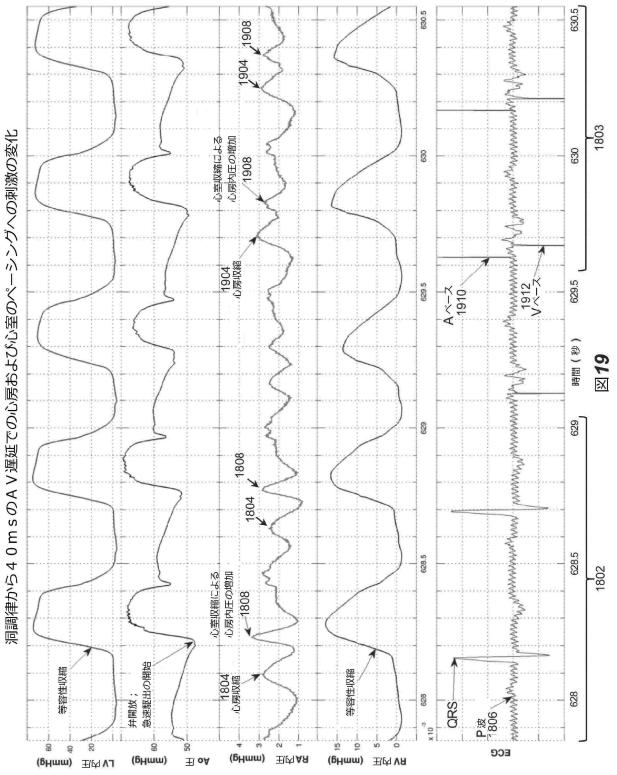


図*19*

【図２０Ａ】

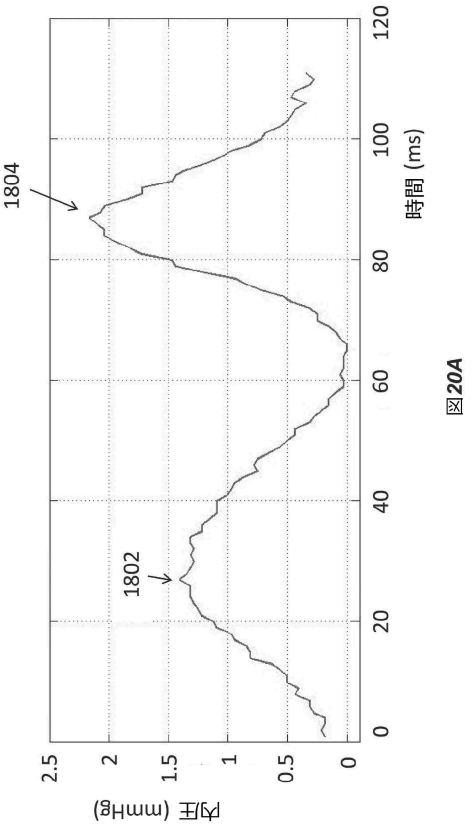


図*20A*

【図２０Ｂ】

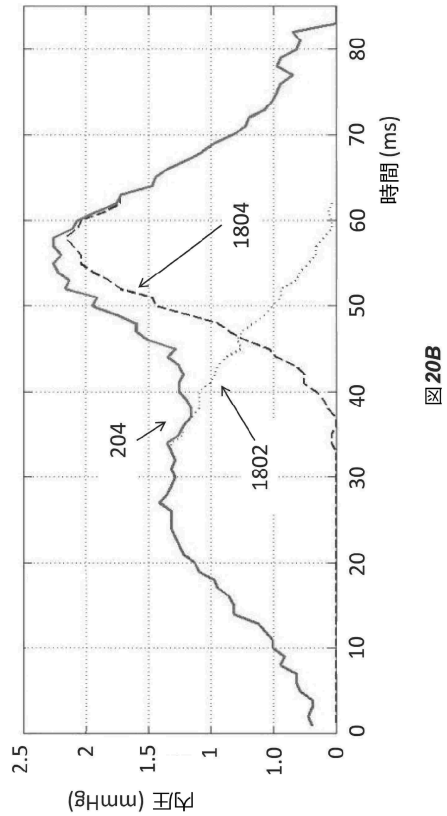


図20B

【図２０Ｃ】

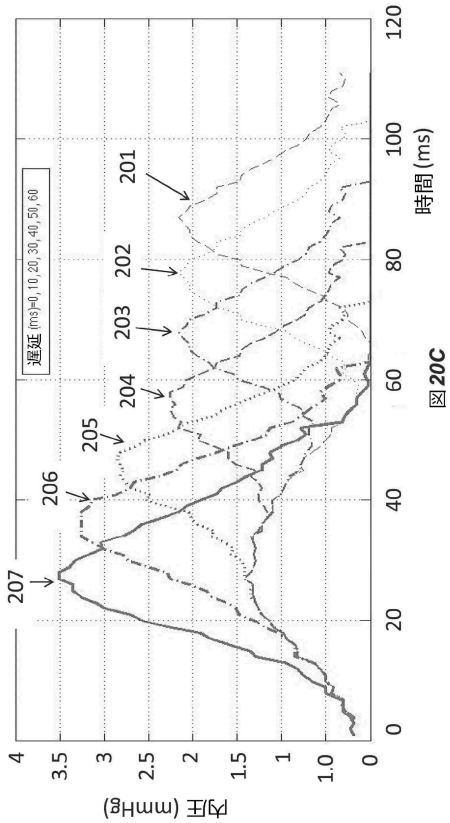


図20C

【図２１】

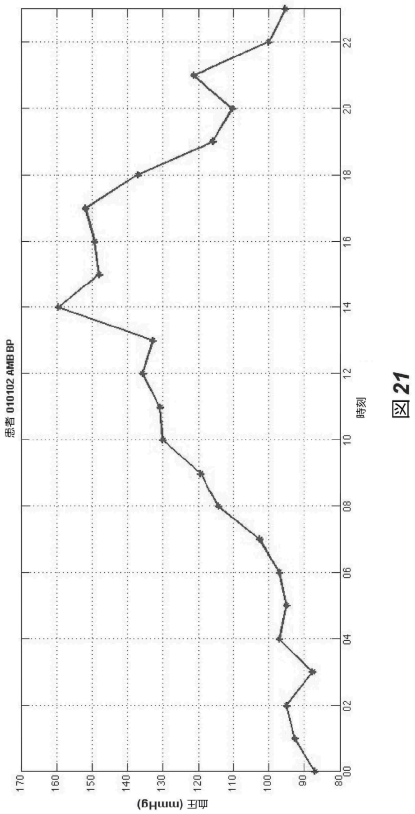


図21

【図２２】

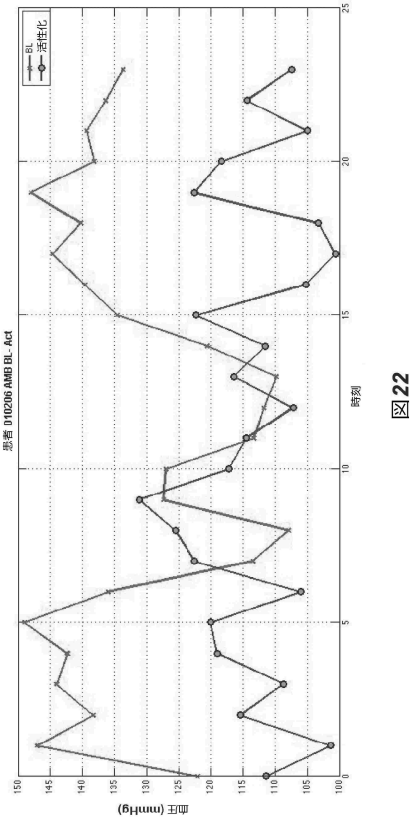


図22

【図２３】

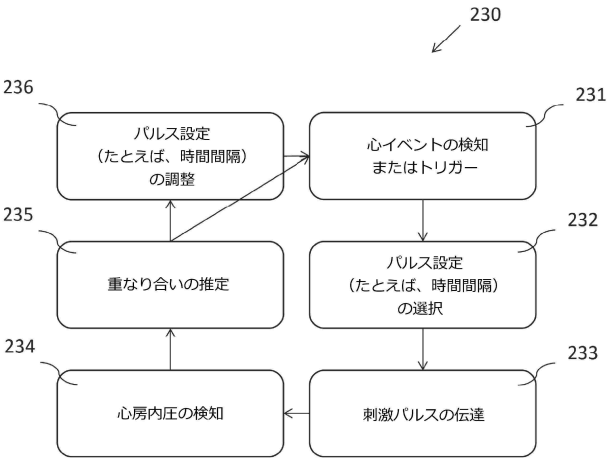


図23

【図２４】

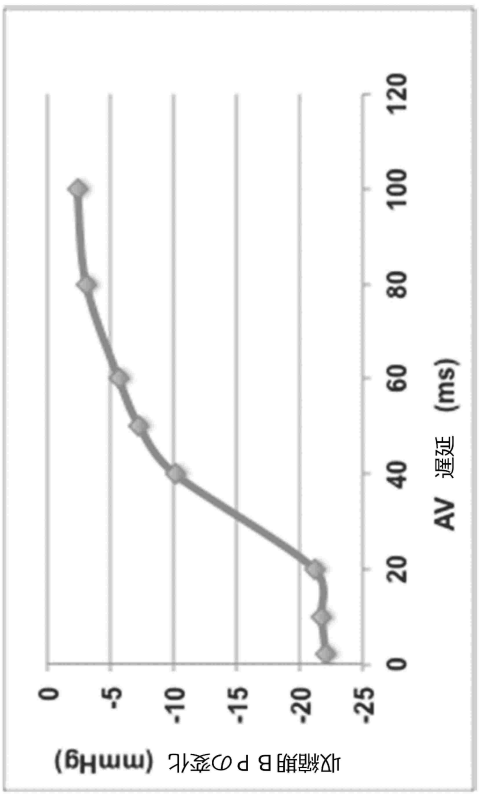


図24

【図２５】

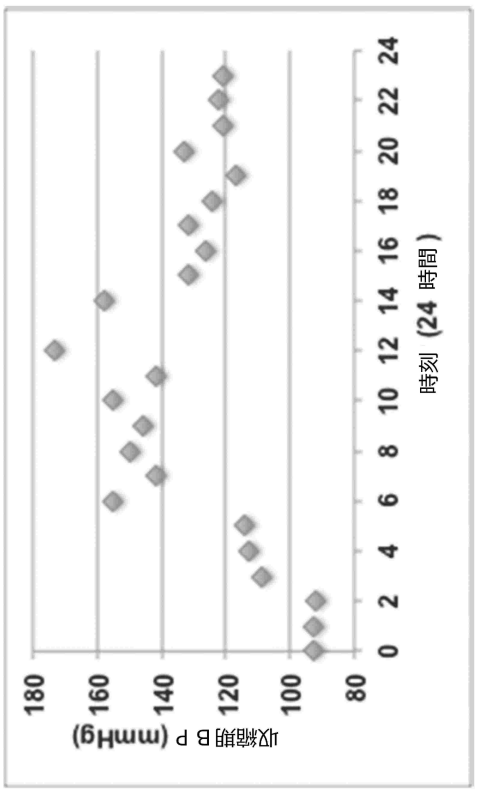


図25

【図２６】

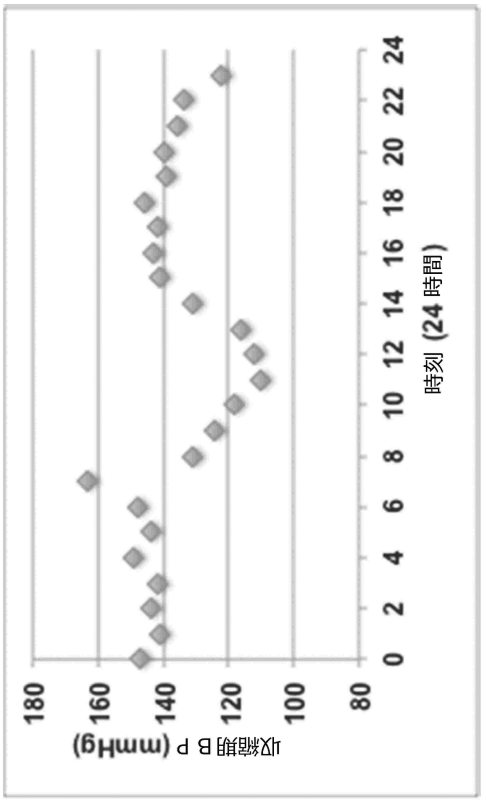


図26

【図２７】

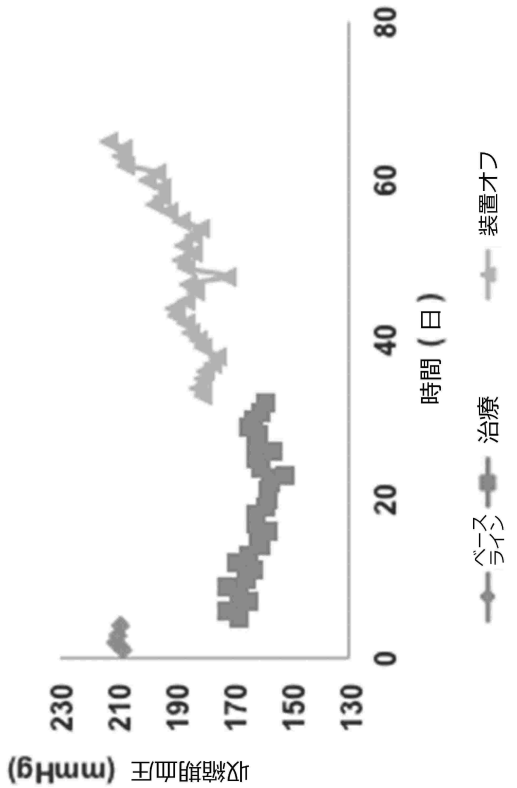
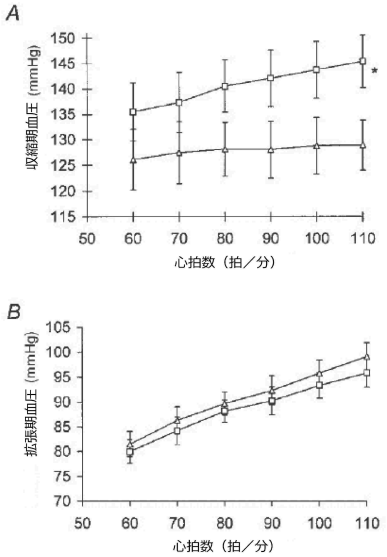


図27

【図２８Ａ】



末梢血圧および中心血圧に対する心拍数の効果
Ａ、心拍数の増加に伴う収縮期血圧の変化。
Ｂ、心拍数の増加に伴う拡張期血圧の変化。
□、末梢（上腕）動脈圧。△、中心（上行大動脈）動脈圧。
数値は、平均値ＰＳＥＭ（ｎ＝２２）を表す。
＊Ｐ＝０．００１（ＡＮＯＶＡ）。

図28A

【図２８Ｂ】

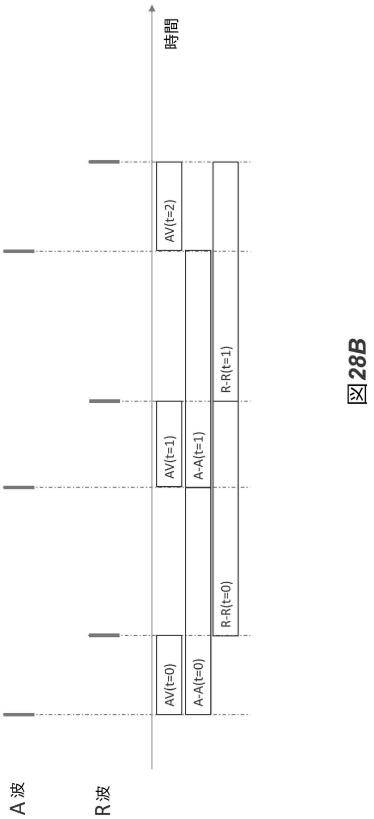


図28B

【図２９】

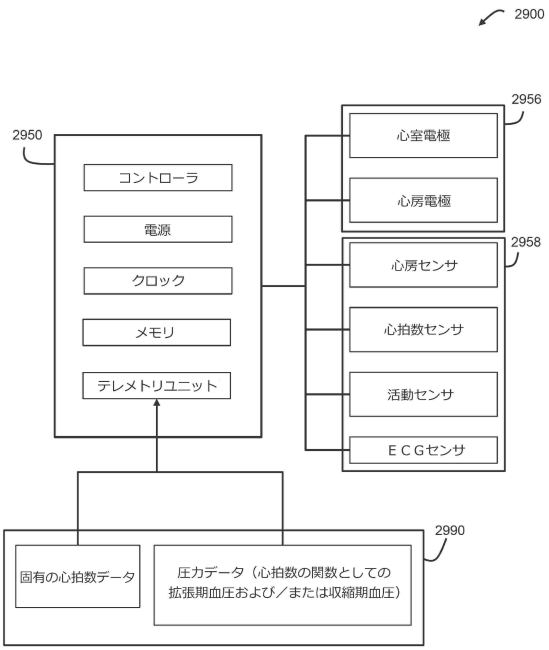


図 29

【図３０Ａ】

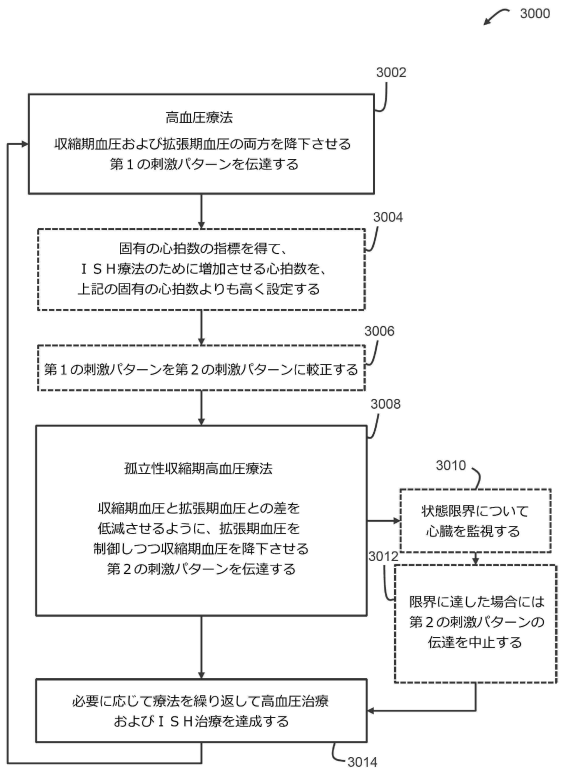


図*30A*

【図３０Ｂ】

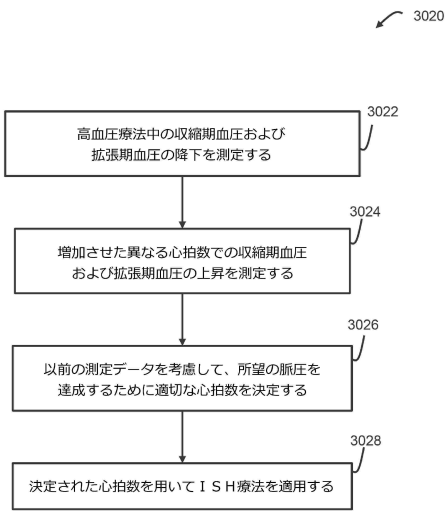


図*30B*

【図３１】

	心拍数	60 BPM
ベースライン	収縮期ＢＰ	177.5
	拡張期ＢＰ	84.5
	脈圧	93

		60 BPM	70 BPM	80 BPM	90 BPM
療法	収縮期ＢＰ	165	169.5	168	163.5
	拡張期ＢＰ	86	92	93.5	97
	脈圧	79	77.5	74.5	66.5
ベースラインからの変化	収縮期ＢＰ	-12.5	-8	-9.5	-14
	拡張期ＢＰ	1.5	7.5	9	12.5
	脈圧	-14	-15.5	-18.5	-26.5

図*31*

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61N 1/00, A61N 1/36 (2023.01)
ADD. A61N 1/365, A61N 1/37 (2023.01)

CPC - INV. A61N 1/00, A61N 1/36117, A61N 1/36
ADD. A61N 1/36514, A61N 1/37, A61N 1/36564, A61N 1/3682, A61N 1/36585

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
D, Y	US 2017/0304048 A1 (BackBeat Medical, Inc.) 26 October 2017 (26.10.2017) entire document, especially para: [0003], [0007], [0321], [0332], [0368]-[0370], [0374]	1-8, 24-27
Y	US 2009/0247809 A1 (Loeb et al.) 01 October 2009 (01.10.2009) entire document, especially para: [0014], [0031], [0039], [0040], [0044], [0047]	1-8, 24-27
A	WO 2007/007058 A1 (ISIS INNOVATION LIMITED) 18 January 2007 (18.01.2007) entire document	1-8, 24-27
A	US 2015/0051660 A1 (The University of Vermont and State Agricultural College) 19 February 2015 (19.02.2015) entire document	1-8, 24-27
A	US 2020/0346015 A1 (UNIVERSITY OF LOUISVILLE RESEARCH FOUNDATION INC.) 05 November 2020 (05.11.2020) entire document	1-8, 24-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 October 2023	NOV 06 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67649

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 9-23
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

クエア ドライブ １４０，バックビート メディカル，エルエルシー内

(72)発明者 ベルスキー，ジヴ

アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン スクエア ドライブ １４０，バックビート メディカル，エルエルシー内

Ｆターム（参考） 4C053 AA10 JJ18 JJ23 KK02

【要約の続き】

【選択図】図３０Ａ