

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5060304号
(P5060304)

(45) 発行日 平成24年10月31日(2012.10.31)

(24) 登録日 平成24年8月10日(2012.8.10)

(51) Int.Cl.

A61N 1/36 (2006.01)
A61N 1/372 (2006.01)

F 1

A 6 1 N 1/36
A 6 1 N 1/372

請求項の数 66 (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願2007-543316 (P2007-543316)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月17日 (2005.11.17)
 (65) 公表番号 特表2008-520376 (P2008-520376A)
 (43) 公表日 平成20年6月19日 (2008.6.19)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2005/042009
 (87) 國際公開番号 WO2006/055849
 (87) 國際公開日 平成18年5月26日 (2006.5.26)
 審査請求日 平成20年11月17日 (2008.11.17)
 (31) 優先権主張番号 10/992,320
 (32) 優先日 平成16年11月18日 (2004.11.18)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 10/992,319
 (32) 優先日 平成16年11月18日 (2004.11.18)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 505003528
 カーディアック ペースメイカーズ、 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 55112-5798
 ミネソタ、 セントポール、 ハムライン
 アベニュー ノース 4100
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103609
 弁理士 井野 砂里
 (74) 代理人 100095898
 弁理士 松下 满

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】閉ループ神経刺激のためのシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

閉ループ神経刺激治療を、反射回路を含む自律神経系(ANS)内の所望の神経ターゲットに伝達して所望の神経反応を生じさせる機器であって、

リードを接続するように適合されたポートと、

前記ポートに接続されたパルス発生器であって、所望の神経ターゲットを刺激して、ANSの反射回路を介して神経感知部位における神経作用固有レベルに影響を与える反射反応を誘引するために神経刺激信号を前記リードに供給するよう適合されたパルス発生器と、

前記ポートに接続され、前記リードから、前記神経ターゲットへの刺激に対する感知された反射神経反応を示す前記神経感知部位における感知された神経作用を表す神経連絡信号を受け取り、その神経連絡信号を前記神経連絡を示す信号に処理するよう適合された信号処理モジュールと、

前記パルス発生器と前記信号処理モジュールに接続された制御装置であって、前記神経刺激信号に対し所望の反射神経反応結果ができるように前記感知された反射神経反応に基づいて前記神経刺激信号による神経刺激治療を実施し、前記神経刺激信号の少なくとも1つの刺激パラメータを調整するよう適合される制御装置と、

から構成され、

前記制御装置は、

前記感知された反射神経反応を示す前記信号のための、メモリに格納されたプログラム

10

20

可能なターゲット値と、

前記信号処理モジュールから前記感知された反射神経反応を示す前記信号を受け取り、前記感知された反射神経反応を示す前記信号を前記プログラム可能なターゲット値と比較し、前記閉ループ神経刺激治療を制御するのに用いられるフィードバック信号を生成するように適合されたフィードバック比較器と、

前記神経ターゲットでの刺激イベントを前記神経感知部位における感知された神経作用に関連付けて、前記刺激イベントと前記感知された神経作用との間の因果関係を確認し、ANSの反射回路を介して前記感知された神経作用が前記刺激イベントと因果関係を有するときを示す関連付け結果を提供するように適合された連想器と、

前記関連付け結果を受け取り前記感知された神経作用が前記感知された反射神経反応であることを確認し、前記フィードバック信号を受け取り、前記感知された反射神経反応を前記所望の神経反応に集中させるために前記少なくとも1つの刺激パラメータを調整するよう、前記フィードバック信号を用いて刺激制御信号を生成するように適合された神経制御装置と、を含むことを特徴とする機器。 10

【請求項2】

前記神経連絡信号は神経連絡パターンを示す信号を含むことを特徴とする請求項1に記載の機器。

【請求項3】

前記神経連絡信号は神経連絡強度を示す信号を含むことを特徴とする請求項1に記載の機器。 20

【請求項4】

前記神経連絡信号は神経連絡パターンと神経連絡強度を示す信号を含むことを特徴とする請求項1に記載の機器。

【請求項5】

信号処理モジュールは前記神経連絡信号の特徴を識別するためのノイズ低減アルゴリズムを実装するように適合されることを特徴とする請求項1に記載の機器。

【請求項6】

前記ノイズ低減アルゴリズムはウェーブレット変換を含むことを特徴とする請求項5に記載の機器。

【請求項7】

前記ノイズ低減アルゴリズムは前記神経連絡信号のパターンと強度を識別することを特徴とする請求項5に記載の機器。 30

【請求項8】

前記信号処理モジュールは神経連絡を処理し、監視するように適合された増幅器とフィルタを含むことを特徴とする請求項1に記載の機器。

【請求項9】

前記増幅器は約1,000から約99,000のゲインを備える増幅器を含むことを特徴とする請求項8に記載の機器。

【請求項10】

前記フィルタは約30Hzから約3,000Hzの範囲の周波数を通過させる帯域フィルタを含むことを特徴とする請求項9に記載の機器。 40

【請求項11】

前記制御装置は前記神経刺激信号の継続時間を調整するための神経刺激プロトコルを実施するように適合されることを特徴とする請求項1に記載の機器。

【請求項12】

前記制御装置は前記神経刺激信号の周波数を調整するための神経刺激プロトコルを実施するように適合されることを特徴とする請求項1に記載の機器。

【請求項13】

前記制御装置は前記神経刺激信号の振幅を調整するための神経刺激プロトコルを実施するように適合されることを特徴とする請求項1に記載の機器。 50

【請求項 1 4】

前記制御装置は前記神経刺激信号の 2 つ以上のパラメータを調整するための神経刺激プロトコルを実施するように適合され、前記 2 つ以上のパラメータは前記神経刺激信号の継続時間、前記神経刺激信号の周波数、前記神経刺激信号の振幅からなるパラメータグループから選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の機器。

【請求項 1 5】

前記制御装置は第 1 の部位において前記神経連絡信号を感知し、前記第 1 の部位において前記神経刺激信号を適用するように適合されることを特徴とする請求項 1 に記載の機器。

【請求項 1 6】

前記制御装置は神経経路上の第 1 の部位において前記神経連絡信号を感知し、前記神経経路上の第 2 の部位において前記神経刺激信号を適用するように適合されることを特徴とする請求項 1 に記載の機器。

【請求項 1 7】

前記制御装置は同時に前記神経連絡信号を感知して前記神経刺激信号を適用するように適合されることを特徴とする請求項 1 6 に記載の機器。

【請求項 1 8】

閉ループ神経刺激治療を、反射回路を含む自律神経系（A N S）内の所望の神経ターゲットに伝達して所望の神経反応を生じさせる機器であって、

少なくとも第 1 のリードに接続するように適合された第 1 のポートと第 2 のリードに接続するように適合された第 2 のポートと、

前記ポートに接続されたパルス発生器であって、所望の神経ターゲットを刺激して、A N S の反射回路を介して神経感知部位における神経作用固有レベルに影響を与える反射反応を誘引するために第 1 の神経刺激信号を前記第 1 のリードに供給するように適合されたパルス発生器と、

少なくとも前記第 2 のポートに接続され、前記第 2 のリードから、前記神経ターゲットへの刺激に対して感知された反射神経反応を示す前記神経感知部位における感知された神経作用を表す神経連絡信号を受け取り、その神経連絡信号を、前記第 2 のリードの電極において神経連絡を示す第 1 の信号に処理するように適合された信号処理モジュールと、

前記パルス発生器と前記信号処理モジュールに接続された制御装置であって、前記神経刺激信号に対し所望の反射神経反応結果ができるように前記感知された反射神経反応に基づき、前記神経刺激信号による神経刺激治療を実施し、前記第 1 の神経刺激信号の少なくとも 1 つの刺激パラメータを調整するように適合される制御装置と、

から構成され、

前記制御装置は、

前記感知された反射神経反応を示す前記信号のための、メモリに格納されたプログラム可能なターゲット値と、

前記信号処理モジュールから前記感知された反射神経反応を示す前記信号を受け取り、前記感知された反射神経反応を示す前記信号を前記プログラム可能なターゲット値と比較し、前記閉ループ神経刺激治療を制御するのに用いられるフィードバック信号を生成するように適合されたフィードバック比較器と、

前記神経ターゲットでの刺激イベントを前記神経感知部位における感知された神経作用に関連付けて、前記刺激イベントと前記感知された神経作用との間の因果関係を確認し、A N S の反射回路を介して前記感知された神経作用が前記刺激イベントと因果関係を有するときを示す関連付け結果を提供するように適合された連想器と、

前記関連付け結果を受け取り前記感知された神経作用が前記感知された反射神経反応であることを確認し、前記フィードバック信号を受け取り、前記感知された反射神経反応を前記所望の神経反応に集中させるために前記少なくとも 1 つの刺激パラメータを調整するように、前記フィードバック信号を用いて刺激制御信号を生成するように適合された神経制御装置と、を含むことを特徴とする機器。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

前記パルス発生器はさらに、前記第2のポートに接続され、第2の神経刺激信号を前記第2のリードに供給するように適合され、

前記信号処理モジュールはさらに、前記第1のポートに接続され、前記第1のリードから神経連絡信号を受け取り、この神経連絡信号を、前記第2のリードの電極において前記神経連絡を示す第2の信号に処理するように適合され、

前記制御装置によって実施される刺激プロトコルは、前記神経連絡を示す前記第2の信号に基づいて所望の神経刺激パラメータを持つ前記第2の神経刺激信号を供給するように適合されることを特徴とする請求項18に記載の機器。

【請求項 20】

10

前記神経連絡を示す前記信号は神経連絡パターンを示す信号を含むことを特徴とする請求項19に記載の機器。

【請求項 21】

前記神経連絡を示す前記第1と第2の信号は、神経連絡強度を示す信号を含むことを特徴とする請求項19に記載の機器。

【請求項 22】

前記神経連絡を示す前記第1と第2の信号は、神経連絡パターンと神経連絡強度を示す信号を含むことを特徴とする請求項19に記載の機器。

【請求項 23】

20

信号処理モジュールは前記神経連絡信号の特徴を識別するためのノイズ低減アルゴリズムを実装するように適合されることを特徴とする請求項18に記載の機器。

【請求項 24】

前記ノイズ低減アルゴリズムはウェーブレット変換を含むことを特徴とする請求項23に記載の機器。

【請求項 25】

前記信号処理モジュールは、約1,000から約99,000のゲインを備える増幅器と、約30Hzから約3,000Hzの範囲の信号を通過させる帯域フィルタとを含むことを特徴とする請求項23に記載の機器。

【請求項 26】

30

前記神経連絡は求心性神経部位において神経連絡を含み、前記制御装置は求心性神経部位において前記神経連絡を示す前記第1の信号に基づいて遠心性神経部位の所望のパラメータを有する前記第1の神経刺激信号を供給するように適合されることを特徴とする請求項18に記載の機器。

【請求項 27】

前記神経連絡は第1の神経経路上の神経連絡を含み、前記制御装置は前記第1の神経経路において前記神経連絡を示す前記第1の信号に基づいて第2の神経経路の所望のパラメータを有する前記第1の神経刺激信号を供給するように適合されることを特徴とする請求項18に記載の機器。

【請求項 28】

40

閉ループ神経刺激治療を、反射回路を含む自律神経系(ANS)内の所望の神経ターゲットに伝達して所望の神経反応を生じさせる機器であって、

自律神経系(ANS)内の神経刺激部位において適用される神経刺激信号を供給し、前記ANSの反射回路を介して神経感知部位における神経作用固有レベルに作用する反射反応を誘引するように適合されたパルス発生器と、

前記神経刺激部位へ与えた刺激に対し感知された反射神経反応を示す前記ANS内の前記神経感知部位において感知された神経連絡を受け取り、感知された神経連絡を処理するように適合された信号処理モジュールと、

前記パルス発生器に接続され、前記神経刺激信号を生成するために前記パルス発生器に神経刺激制御信号を供給するように適合され、前記感知された神経連絡を示すフィードバック制御信号を受け取るために前記信号処理モジュールに接続された制御装置であって、

50

前記神経刺激信号の少なくとも 1 つのパラメータが前記神経感知部位において所望の反射神経反応に集中するように調整するために前記神経刺激制御信号を調整するように適合される制御装置と、
から構成され、

前記制御装置は、

前記感知された反射神経反応を示す前記信号のための、メモリに格納されたプログラム可能なターゲット値と、

前記信号処理モジュールから前記感知された反射神経反応を示す前記信号を受け取り、
前記感知された反射神経反応を示す前記信号を前記プログラム可能なターゲット値と比較し、
前記閉ループ神経刺激治療を制御するのに用いられるフィードバック信号を生成する
ように適合されたフィードバック比較器と、
10

前記神経ターゲットでの刺激イベントを前記神経感知部位における感知された神経作用
に関連付けて、前記刺激イベントと前記感知された神経作用との間の因果関係を確認し、
ANS の反射回路を介して前記感知された神経作用が前記刺激イベントと因果関係を有する
ときを示す関連付け結果を提供するように適合された連想器と、

前記関連付け結果を受け取り前記感知された神経作用が前記感知された反射神経反応で
あることを確認し、前記フィードバック信号を受け取り、前記感知された反射神経反応を
前記所望の神経反応に集中させるために前記少なくとも 1 つの刺激パラメータを調整する
ように、前記フィードバック信号を用いて刺激制御信号を生成するように適合された神経
制御装置と、を含むことを特徴とする機器。
20

【請求項 29】

前記ANS 内の前記神経刺激部位は副交感神経刺激部位であり、前記ANS 内の前記神
経感知部位は副交感神経感知部位であり、前記制御装置は、前記神経刺激信号の前記少
なくとも 1 つのパラメータが前記副交感神経感知部位において前記所望の感知された神経連
絡に集中するように調整するために前記フィードバック制御信号を負のフィードバックと
して受け取るように適合されることを特徴とする請求項 28 に記載の機器。

【請求項 30】

前記副交感神経刺激部位は前記副交感神経感知部位であることを特徴とする請求項 29
に記載の機器。

【請求項 31】

前記副交感神経刺激部位と前記副交感神経感知部位は圧受容器部位を含むことを特徴と
する請求項 30 に記載の機器。
30

【請求項 32】

心臓周期を感知するために前記制御装置に接続されたセンサをさらに備え、前記制御裝
置は、1 つの心臓周期中に前記圧受容器を神経刺激して、別の心臓周期中に神経作用を感
知するように適合されることを特徴とする請求項 31 に記載の機器。

【請求項 33】

前記副交感神経刺激部位は前記副交感神経感知部位とは異なる部位であることを特徴と
する請求項 29 に記載の機器。

【請求項 34】

前記副交感神経刺激部位は少なくとも 1 つの迷走神経と心脂肪体を含み、前記副交感神
経感知部位は圧受容器部位を含むことを特徴とする請求項 33 に記載の機器。
40

【請求項 35】

前記副交感神経刺激部位は迷走神経上の第 1 の部位を含み、前記副交感神経感知部位は
迷走神経上の第 2 の部位を含むことを特徴とする請求項 29 に記載の機器。

【請求項 36】

前記第 1 の部位と前記第 2 の部位のうちの 1 つは、遠心性部位であり、もう一方は求心
性部位であることを特徴とする請求項 35 に記載の機器。

【請求項 37】

前記第 1 と第 2 の部位は共に、前記迷走神経上の求心性部位であることを特徴とする請
50

求項 3 5 に記載の機器。

【請求項 3 8】

前記第 1 と第 2 の部位は共に、前記迷走神経上の遠心性部位であることを特徴とする請求項 3 5 に記載の機器。

【請求項 3 9】

前記 A N S 内の前記神経刺激部位は交感神経刺激部位であり、前記 A N S 内の前記神経感知部位は交感神経感知部位であり、前記制御装置は、前記神経刺激信号の前記少なくとも 1 つのパラメータが前記交感神経感知部位において前記所望の感知された神経連絡に集中するように調整するために前記フィードバック制御信号を負のフィードバックとして受け取るように適合されることを特徴とする請求項 2 8 に記載の機器。 10

【請求項 4 0】

前記神経刺激部位と前記神経感知部位は共に、心臓交感神経枝を含むことを特徴とする請求項 3 9 に記載の機器。

【請求項 4 1】

前記 A N S 内の前記神経刺激部位は副交感神経刺激部位であり、前記 A N S 内の前記神経感知部位は交感神経感知部位であり、前記制御装置は、前記神経刺激信号の前記少なくとも 1 つのパラメータが前記交感神経感知部位において前記所望の感知された神経連絡に集中するように調整するために前記フィードバック制御信号を正のフィードバックとして受け取るように適合されることを特徴とする請求項 2 8 に記載の機器。 20

【請求項 4 2】

前記副交感神経刺激部位は迷走神経部位を含むことを特徴とする請求項 4 1 に記載の機器。

【請求項 4 3】

前記副交感神経刺激部位は圧受容器部位を含み、前記交感神経感知部位は心臓交感神経枝を含むことを特徴とする請求項 4 1 に記載の機器。

【請求項 4 4】

前記 A N S 内の前記神経刺激部位は前記 A N S 内の交感神経刺激部位であり、前記神経感知部位は副交感神経感知部位であり、前記制御装置は、前記神経刺激信号の前記少なくとも 1 つのパラメータが前記副交感神経感知部位において前記所望の感知された神経連絡に集中するように調整するために前記フィードバック制御信号を正のフィードバックとして受け取るように適合されることを特徴とする請求項 2 8 に記載の機器。 30

【請求項 4 5】

前記交感神経刺激部位は心臓交感神経枝を含み、前記副交感神経感知部位は圧受容器部位を含むことを特徴とする請求項 4 4 に記載の機器。

【請求項 4 6】

動的入力制御信号をさらに備え、前記制御装置は前記感知された神経連絡のターゲットを調整するために前記動的入力制御信号を受け取るように適合されることを特徴とする請求項 2 8 に記載の機器。

【請求項 4 7】

ゲインを調整するためにゲイン入力制御信号をさらに備え、前記制御装置は前記フィードバック制御信号に基づいて前記神経刺激の強度に対してゲインを増分と減分するために前記ゲイン入力制御信号を受け取るように適合されることを特徴とする請求項 2 8 に記載の機器。 40

【請求項 4 8】

動的入力制御信号をさらに備え、前記制御装置は前記ゲインを調整するために前記動的入力制御信号を受け取るように適合されることを特徴とする請求項 4 7 に記載の機器。

【請求項 4 9】

関連する入力制御信号をさらに備え、前記制御装置は前記感知された神経作用を神経刺激イベントに関連付けるために前記関連する入力制御信号を受け取るように適合されることを特徴とする請求項 2 8 に記載の機器。 50

【請求項 5 0】

動的入力制御信号と、ゲイン入力制御信号と、関連入力制御信号とをさらに備え、前記制御装置は、感知された神経作用と刺激された神経作用との間の因果関係を確認するため前記関連入力制御信号を使用して前記感知された神経作用を神経刺激イベントに関連付け、前記フィードバック制御信号に基づいて前記神経刺激の強度に対するゲインを増分と減分するために前記ゲイン入力制御信号を受け取り、前記感知された神経連絡のターゲットを調整して前記ゲインを調整するために前記動的入力制御信号を受け取るように適合されることを特徴とする請求項 2 8 に記載の機器。

【請求項 5 1】

前記神経刺激部位は神経経路上にあり、前記神経感知部位は前記同じ神経経路上にあることを特徴とする請求項 2 8 に記載の機器。 10

【請求項 5 2】

前記神経刺激部位は前記神経感知部位にあることを特徴とする請求項 2 8 に記載の機器。
。

【請求項 5 3】

閉ループ神経刺激治療を、反射回路を含む自律神経系(ANS)内の所望の神経ターゲットに伝達して所望の神経反応を生じさせる埋め込み型医療機器であって、

自律神経系(ANS)内の神経刺激部位において適用される神経刺激信号を供給し、前記ANS内の神経感知部位における神経作用固有レベルに作用する反射反応を誘引するよう²⁰に適合された神経刺激装置と、

前記神経刺激部位へ与えた刺激に対し感知された反射神経反応を示す前記ANS内の前記神経感知部位において感知された神経連絡を受け取り、感知された神経連絡を処理するよう²⁰に適合された神経センサと信号処理モジュールと、

前記神経刺激装置に接続され、前記神経刺激信号を生成するために前記神経刺激装置に神経刺激制御信号を供給するよう²⁰に適合され、前記感知された神経連絡を示すフィードバックを受け取るために前記信号処理モジュールに接続された制御装置と、
から構成され、前記制御装置は、

前記神経センサと信号処理モジュールから処理され感知された信号を受け取り、前記処理され感知された信号のターゲット信号を受け取り、前記処理され感知された信号を前記ターゲット信号と比較して対応するフィードバック信号を生成するよう³⁰に適合されたフィードバック比較器と、

前記フィードバック信号を受け取り、前記フィードバック信号を使用して前記刺激制御信号を生成するよう³⁰に適合された神経制御装置と、
を備え、

感知された生理パラメータと時間信号のうちの少なくとも1つに基づいて動的制御信号を生成するために動的入力モジュールをさらに備え、

前記制御装置はさらに、感知された神経作用と刺激された神経作用との間の因果関係を確認する関連結果制御信号を生成する連想器を備え、前記神経制御装置は、前記動的制御信号と前記関連結果信号を受け取り、前記フィードバック信号、前記動的制御信号、前記関連結果信号を使用して前記刺激制御信号を生成するよう⁴⁰に適合されていることを特徴とする埋め込み型医療機器。

【請求項 5 4】

前記制御装置は、神経連絡を感知すること、神経刺激を供給すること、前記動的制御信号を生成することに関連するプログラム可能パラメータを格納するよう⁴⁰に適合されたメモリを有することを特徴とする請求項 5 3 に記載の機器。

【請求項 5 5】

前記制御装置は、前記刺激イベントから、前記刺激された所望の神経ターゲットがANSの反射回路を介して神経感知部位における神経連絡に影響を及ぼすときまでの反射回路時間を考慮に入れるように適合されている請求項 1 に記載の機器。

【請求項 5 6】

10

20

30

40

50

前記連想器は、前記感知された作用を前記刺激イベントに関連付けるために、平均化を使用するように適合されている請求項 1 に記載の機器。

【請求項 5 7】

前記連想器は、前記感知された作用を前記刺激イベントに関連付けるために、一時的相関を使用するように適合されている請求項 1 に記載の機器。

【請求項 5 8】

前記制御装置は、前記刺激イベントから、前記刺激された所望の神経ターゲットが A N S の反射回路を介して神経感知部位における神経連絡に影響を及ぼすときまでの反射回路時間を考慮に入れるように適合されている請求項 1 8 に記載の機器。

【請求項 5 9】

前記連想器は、前記感知された作用を前記刺激イベントに関連付けるために、平均化を使用するように適合されている請求項 1 8 に記載の機器。

【請求項 6 0】

前記連想器は、前記感知された作用を前記刺激イベントに関連付けるために、一時的相関を使用するように適合されている請求項 1 8 に記載の機器。

【請求項 6 1】

前記制御装置は、前記刺激イベントから、前記刺激された所望の神経ターゲットが A N S の反射回路を介して神経感知部位における神経連絡に影響を及ぼすときまでの反射回路時間を考慮に入れるように適合されている請求項 2 8 に記載の機器。

【請求項 6 2】

前記連想器は、前記感知された作用を前記刺激イベントに関連付けるために、平均化を使用するように適合されている請求項 2 8 に記載の機器。

【請求項 6 3】

前記連想器は、前記感知された作用を前記刺激イベントに関連付けるために、一時的相関を使用するように適合されている請求項 2 8 に記載の機器。

【請求項 6 4】

前記制御装置は、前記刺激された神経作用から、前記刺激された所望の神経ターゲットが A N S の反射回路を介して神経感知部位における神経連絡に影響を及ぼすときまでの反射回路時間を考慮に入れるように適合されている請求項 5 3 に記載の機器。

【請求項 6 5】

前記連想器は、前記感知された作用を前記刺激された神経作用に関連付けるために、平均化を使用するように適合されている請求項 5 3 に記載の機器。

【請求項 6 6】

前記連想器は、前記感知された作用を前記刺激された神経作用に関連付けるために、一時的相関を使用するように適合されている請求項 5 3 に記載の機器。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0 0 0 1】

(優先権の主張)

本明細書において、2 0 0 4 年 1 1 月 1 8 日に出願した米国特許出願第 1 0 / 9 9 2 3 1 9 号、および米国特許法第 1 1 9 (e) 条のもとに 2 0 0 5 年 8 月 2 9 日に出願した米国仮出願第 6 0 / 7 1 2 3 0 2 号の利点を主張する 2 0 0 5 年 1 1 月 1 6 日に出願した米国特許出願第 X X / X X X X X X 号(代理人整理番号第 2 7 9 . 9 5 7 U S 1)、出願が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許出願第 1 0 / 9 9 2 3 2 0 号に対する優先権の利益が主張される。

【0 0 0 2】

(関連出願の相互参照)

以下の同一出願人による米国特許出願が関連し、全体として参照により本明細書に組み込まれている。第 1 0 / 7 4 6 8 4 6 号「Automatic Baroreflex Modulation Based on Cardiac Activity」、2 0

10

20

30

40

50

03年12月24日出願。

【技術分野】

【0003】

本出願は、一般に、神経刺激システムに関し、具体的には、神経連絡を感知し、かつ感知された神経連絡に基づいて閉ループ神経刺激をするシステム、装置、方法に関する。

【背景技術】

【0004】

神経刺激装置は、てんかん、肥満、呼吸障害など、さまざまな疾患を治療するために使用される。実験的に、神経刺激は、いくつかの心臓血管の状態に重要な効果を生じることが示されており、高血圧症、心筋梗塞（M I）後のリモデリング、心不全を治療するため10に提案してきた。

【0005】

高血圧症は、心臓疾患やその他の関連心臓併存疾患の原因である。高血圧症は、血管が収縮するときに発生する。その結果、心臓は、より高い血圧で血流を維持するために、さらに負荷の高い状態で稼働するが、それが心不全の一因となる。一般の人々の大部分や、ペースメーカーまたは除細動器を埋め込まれている患者の大部分は、高血圧を患っている。血圧や高血圧症を軽減することができれば、こうした人々の長期的な死亡率、および生活の質は改善される。高血圧症を患有多くの患者は、生活様式改善や血圧降下剤に関連する治療などの、治療に効果を示さない。

【0006】

直接の電気刺激は、迷走神経と頸動脈洞を含む求心性神経幹に適用してきた。頸動脈洞枝の電気刺激が、結果として実験的高血圧を低下させること、また頸動脈洞自体の圧受容領域への直接電気刺激が、実験的高血圧の反射低下を生じることを、研究は示してきた。電気システムは、他の手段では生活様式改善と血圧降下剤を含む治療に効果を示さない患者の高血圧を治療するため、また場合によってはその他の患者の薬物依存を軽減するために提案してきた。交感求心性神経の刺激は、交感神経の活性化、副交感神経の抑制、血管収縮、頻脈を誘発する。対照的に、副交感神経の活性化は、結果として徐脈、血管拡張、バソプレシンの放出の抑制をもたらす。

【0007】

連続的または間欠的な閉ループ刺激に依存する神経刺激装置は、治療中の生理的な変化30に適応しない。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本主題のさまざまな態様は、機器に関連する。さまざまな機器の実施態様は、パルス発生器、信号処理モジュール、制御装置を備える。パルス発生器は、自立神経系（ANS）内の神経刺激部位に印加されるべき神経刺激信号を供給するように適合される。信号処理モジュールは、ANS内の神経感知部位において感知された神経連絡を受け取り、処理するように適合される。制御装置は、パルス発生器に接続され、パルス発生器に神経刺激制御信号を供給して神経刺激信号を生成するように適合され、また信号処理モジュールに接続され、感知された神経連絡を示すフィードバック制御信号を受け取る。制御装置は、神経刺激信号の少なくとも1つのパラメータが神経感知部位の所望の感知された神経連絡に集中するように調整するため、神経刺激制御信号を調整するように適合される。

【0009】

本主題のさまざまな態様は方法に関連する。方法のさまざまな実施態様によれば、神経連絡は、第1の自律神経系（ANS）部位において感知される。第1のANS部位において感知された神経連絡から生じる少なくとも1つのパラメータを示すフィードバック信号が生成される。刺激設定を備える神経刺激制御信号は、フィードバック信号を使用して生成される。制御された神経刺激強度を備える神経刺激信号は、神経刺激制御信号を使用して第2のANS部位において生成される。

10

20

30

40

50

【0010】

この要約は、本願の教示の一部の概要であり、本主題の排他的または包括的な扱いを意図するものではない。本主題に関するさらなる詳細は、詳細な説明および添付の特許請求の範囲に示される。その他の態様は、以下の詳細な説明を読んで理解し、各々を限定的な意味にとらえるべきではないその一部を形成する図面を参照すれば、当業者には明らかとなる。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲およびそれらの等価物によって定義される。

【発明を実施するための最良の形態】**【0011】**

本主題の以下の詳細な説明は、例示により、本主題が実施される具体的な態様と実施形態を示す添付の図面を参照する。これらの実施形態は、当業者が本主題を実施できるよう十分に詳細に説明される。その他の実施形態が使用されることもあり、構造的、論理的、電気的な変更は、本主題の範囲を逸脱することなく行われうる。本開示において「*a n*（ある）」、「*o n e*（1つの）」、または「*v a r i o u s*（さまざま）」実施形態の参照は、必ずしも同一の実施形態を参照するものではなく、そのような参照は複数の実施形態を考慮する。したがって、以下の詳細な説明は、限定的な意味でとらえられるべきではなく、範囲は添付の特許請求の範囲、およびそのような特許請求の範囲が相当する正規の等価物の包括的な範囲によってのみ定義される。

10

【0012】

機器には、神経感知と神経刺激機能を実行するために使用される少なくとも1つのリードが備えられる。機器は、ターゲットの神経作用の増幅、選別、記録、分析を行うことができ、結果として得られた情報を使用して神経刺激を正確かつ適切に伝達することができる。交感神経作用（SNA）は、低信号振幅（1～10 μV）と、比較的高いノイズ振幅を有する。さまざまな実施形態は、たとえば、約1,000～約99,000の範囲内のゲイン、および約30 Hz～約3,000 Hzの範囲内の周波数を通過する帯域フィルタリングをもたらすように増幅を行い、SNAに関連付けられている神経連絡を処理する。さまざまな実施形態は、これらのゲインと周波数の範囲のさまざまなサブセットを使用する。

20

【0013】

適切な神経刺激を伝達するために使用する神経連絡を監視するためのシステムおよび方法が提供される。監視された神経連絡は、神経刺激の正確かつ適切な伝達のための自律変調を正確に行うために使用される。したがって、本主題は、神経刺激機器が神経連絡を監視し、継続的に適切な治療を行うことができるようにする閉ループ神経刺激システムを提供する。神経感知リードは、末梢神経系（圧受容器、求心性神経と／または遠心性神経など）からの神経連絡を記録して神経刺激治療を導くため、診断目的で圧力などの生理的パラメータを記録するため、および／またはCRM治療を導くために使用される。適用例には、高血圧、てんかん、肥満、呼吸障害など、広範にわたる心疾患および心血管以外の疾患を含む。

30

【0014】

高血圧と圧反射の簡単な説明を以下に示し、続いて、高血圧またはその他の治療に神経刺激を供給するさまざまなシステムについて説明する。

40

【0015】**高血圧と圧反射の生理機能**

読者が本開示を理解する上で役立つように、高血圧と圧受容体に関連する生理機能について簡単に説明される。この簡単な説明では、高血圧、自律神経系、圧反射を扱う。

【0016】

高血圧は、心臓疾患やその他の関連心臓共存疾患の原因である。高血圧症は一般に、心臓血管の損傷またはその他の有害な結果を誘発する可能性が高まるレベルまで全身動脈血圧が一過的または持続的に上昇するなど、高い血圧に関連する。高血圧症は、140 mm Hg を超える収縮期血圧、または90 mmHg を超える拡張期血圧として適宜定義されて

50

きた。高血圧症は、血管が収縮するときに発生する。その結果、心臓は、より高い血圧で血流を維持するために、さらに負荷の高い状態で稼働する。高血圧症が制御されなかつた場合の結果としては、網膜血管の疾患と発作、左心室の肥大と不全、心筋梗塞、解離性動脈瘤、腎血管性疾患などが含まれるが、これらに限定されることはない。

【0017】

自律神経系（ANS）は「不随意の」器官を統制するが、随意筋（骨格筋）の収縮は体性運動神経によって制御される。不随意器官の例には、呼吸器官と消化器官が含まれ、さらに血管と心臓も含まれる。多くの場合、ANSは、不随意的な、反射的な方法で機能して、たとえば、腺を統制し、皮膚、眼、胃、腸、膀胱の筋肉を統制し、心筋と血管周囲の筋を統制する。

10

【0018】

ANSには、交感神経系と副交感神経系が含まれるが、これらに限定されることはない。交感神経系は、ストレスと緊急事態に対する「対峙または逃避反応」に密接な関係がある。さまざまな影響の中でも特に、「対峙または逃避反応」は、血圧と心拍を高めて骨格筋血流量を増大させ、「対峙または逃避」のためのエネルギーを供給するために消化を低下させる。副交感神経系は、弛緩および「休養および消化反応」に密接な関係があり、さまざまな影響の中でも特に、血圧と心拍を低下させ、エネルギーを蓄えるために消化を高める。ANSは、正常な体内機能を維持し、体性神経系と連係する。

【0019】

本主題のさまざまな実施形態は、心拍、血圧、血管拡張、血管収縮に作用する神経刺激を与える。心拍と力は、交感神経系が刺激されると増大し、交感神経系が抑制されて副交感神経系が刺激されると減少する。図1A、1Bは、末梢血管制御の神経機構を示す。図1Aは一般に、血管運動神経中枢への求心性神経を示す。求心性神経は、神経中枢に向けてインパルスを伝達する。図1Bは一般に、血管運動神経中枢への遠心性神経を示す。遠心性神経は、神経中枢からインパルスを伝達する。

20

【0020】

交感神経系と副交感神経系を刺激することは、心拍と血圧以外の効果をもたらす。たとえば、交感神経系を刺激すると、瞳孔が拡張し、唾液と粘液の分泌が低下し、気管支筋が緩み、胃の不随意収縮（ぜん動）の連続的波動や胃の運動性が減少し、肝臓によるグリコーゲンからブドウ糖への転化が増大し、腎臓による尿分泌が低下し、膀胱壁が弛緩して膀胱の括約筋が締まる。副交感神経系を刺激する、および／または交感神経系を抑制すると、瞳孔が収縮し、唾液と粘液の分泌が増大し、気管支筋が収縮し、胃や大腸の分泌と運動性が向上し、小腸の消化力が高まり、尿分泌が増大し、膀胱壁が収縮して膀胱の括約筋が緩む。交感神経系と副交感神経系に関連付けられている機能は数多く、相互に複雑に組み込まれている。したがって、1つの生理学系において、血管拡張などの、望ましい反応を達成するために交感神経系および／または副交感神経系を無差別的に刺激することは、結果として他の生理学系における望ましくない反応をもたらす可能性もある。

30

【0021】

圧受容領域または分野は、血圧の変化などの、圧力の変化を感じることができる。圧受容領域は、本明細書において圧受容器と呼ばれ、一般に圧力変化の感知機構を含む。たとえば、圧受容器は、求心性神経を含み、内部からの血圧上昇に起因する壁の伸張に敏感で、圧力を低下させる傾向のある中枢反射機構の受容器官として機能する圧受容器分野をもたらす知覚神経終末をさらに含む。圧反射は、負のフィードバック系として機能し、圧受容器の刺激によって引き起こされる反射機構に関連する。圧力の増大は血管を引き伸ばし、それが血管壁の圧受容器を活性化させる。圧受容器の活性化は内部圧力と動脈壁の伸張を通じて自然に発生するが、これが副交感神経系を刺激して交感神経作用（SNA）の圧反射抑制と全身動脈血圧の低下を生じさせる。圧受容器の活性の増大はSNAの低下を生じさせるが、これが末梢血管抵抗を減少させることによって血圧を低下させる。中枢間接反射経路は、心拍数、収縮性、興奮性を調節する。心臓、大血管、肺の圧受容器と化学受容器は、迷走神経と求心性線維を通じて、心臓活動を反映する神経信号を中枢神経系に

40

50

伝送する。化学受容器はまた、頸動脈洞内にもある。したがって、全身動脈血圧などの、生理学的パラメータは、神経連絡に基づいて決定される。そのような圧力情報は、たとえば、CRTのようなCRM治療を導くための有用なフィードバック情報をもたらす。

【0022】

圧反射は、圧受容器の刺激によって引き起こされる反射である。圧受容器は、内部からの血圧上昇に起因する壁の伸張に敏感で、圧力を低下させる傾向のある中枢反射機構の受容器官として機能する、心臓の耳様突起、大静脈、大動脈弓、頸動脈洞の壁の知覚神経終末のような、任意の圧力変化の感知機構を含む。求心性神経はまた、圧反射を引き起こすように電気的に刺激されるが、これは交感神経作用を抑制し、副交感神経作用を促進する。迷走神経、大動脈神経、頸動脈神経など、知覚神経終末から通じている求心性神経幹はまた、圧反射経路の一部を形成する。圧反射経路および/または圧受容器を刺激することは、交感神経作用を抑制し、副交感神経作用を促進して、末梢血管抵抗と心筋収縮性を低下させることにより全身動脈血圧を減少させる。圧受容器は、内部圧力と血管（たとえば動脈壁）の伸張により、自然に刺激される。

10

【0023】

本主題の実施形態は、神経刺激を行い、感知された神経連絡情報を受け取って、神経作用フィードバックを備える閉ループ神経刺激装置システムを提供する。本主題の一部の態様は、求心性および/または遠心性神経幹以外の、あるいは求心性および/または遠心性神経幹に加えて、血管壁の特定の神経終末を局所的に感知および/または刺激する。たとえば、一部の実施形態は、肺動脈の圧受容器部位または分野を感知および/または刺激する。本主題の一部の実施形態は、大動脈、心室の圧受容器部位または神経終末を感知および/または刺激することを含み、本主題の一部の実施形態は、心臓の脂肪体などの遠心性経路を感知および/または刺激することを含み、本主題の一部の実施形態は、迷走神経、頸動脈神経、大動脈神経などの求心性神経幹を感知および/または刺激することを含む。さまざまな実施形態は、神経終末を感知しおよび/または刺激すること、遠心性神経経路を感知すること、求心性神経経路を感知することの組合せを含む。一部の実施形態は、力フ電極を使用して神経幹を感知および/または刺激し、一部の実施形態は、神経に近位の血管に配置された血管内リードを使用して神経幹を感知および/または刺激する。求心性神経幹の例は、迷走神経、大動脈神経、頸動脈神経を含む。遠心性神経幹の例は、迷走神経から分岐した心臓枝を含む。これらの心臓枝または心脂肪体などの遠心性神経の刺激は、神経インパルスを効果器に伝達するので、求心性神経の神経作用に対して遠心性神経の神経作用で反応する中枢神経系の圧反射の負のフィードバックを使用しない。一部の実施形態は、前述のいずれの神経部位においても神経連絡を感知および/または刺激する。一部の実施形態は、動脈圧に対応する感知された作用を使用して負のフィードバックの閉ループ制御を行い、特定のターゲット器官を刺激する特定の遠心性神経分岐をもたらすことにより、遠心性交感神経作用を促進して低血圧を治療する。

20

【0024】

図2A～2Cは、心臓を示す。図2Aに示されるように、心臓201は、上大静脈202、大動脈弓203、肺動脈204を含み、図3～5の説明と目的的に関連付ける上で有用である。以下でさらに詳細に説明されるように、肺動脈204は圧受容器を含む。リードは、心臓ペースメーカーのリードと同様に、末梢静脈経由で三尖弁を経て心臓の右心室（明示的には図示せず）へ、引き続き肺動脈弁経由で右心室から肺動脈へと、経脈管的に挿入される。肺動脈の一部と大動脈は、相互に近位である。さまざまな実施形態は、肺動脈に経脈管的に配置されたリードを使用して、圧受容器を刺激する、および/または大動脈内の圧受容器による神経作用を感じる。したがって、本主題のさまざまな態様によれば、肺動脈に経脈管的に挿入された少なくとも1つの電極により、肺動脈内または周辺で圧反射が刺激される、および/または神経作用が感知される。さまざまな実施形態において、圧力感知機能の有無にかかわらず、無線刺激装置が、カテーテルを介して肺動脈内に配置される。刺激の制御および/または刺激のエネルギーは、超音波、電磁、またはこれらの組合せを介して、別の埋め込み型または外部の機器により供給される。本主題の態様

30

40

50

は、圧受容器の有無にかかわらず、神経連絡センサを経脈管的に肺動脈に埋め込むための、比較的非侵襲的な外科技法を提供する。

【0025】

図2B～2Cは、それぞれ心臓の右側と左側を示し、さらに心脂肪体を示す。図2Bは、右心房267、右心室268、洞結節269、上大静脈202、下大静脈270、大動脈271、右肺静脈272、右肺動脈273を示す。図2Bはまた、上大静脈と大動脈の間の心脂肪体274を示す。心脂肪体274の自律神経節は、脂肪体にねじ込まれるかまたは挿入された電極を使用して一部の実施形態において、刺激される、および／または神経連絡が感知され、たとえば右肺動脈または上大動脈などの血管の脂肪体の近位に配置された経靜脈的に送り込まれたリードを使用して一部の実施形態において刺激される、および／または神経連絡が感知される。図2Cは、左心房275、左心室276、右心房267、右心室268、上大静脈202、下大静脈270、大動脈271、右肺静脈272、左肺静脈277、右肺動脈273、冠状静脈洞278を示す。図2Cはまた、右心静脈の近位にある心脂肪体279と、下大静脈と左心房の近位にある心脂肪体280を示す。脂肪体279の自律神経節は、脂肪体279にねじ込まれるかまたは挿入された電極を使用して一部の実施形態において、刺激される、および／または神経連絡が感知され、たとえば右肺動脈273または右肺静脈272などの血管の脂肪体の近位に配置された経靜脈的に送り込まれたリードを使用して一部の実施形態において刺激される、および／または神経連絡が感知される。心脂肪体280の自律神経節は、脂肪体にねじ込まれるかまたは挿入された電極を使用して一部の実施形態において、刺激される、および／または神経連絡が感知され、たとえば下大静脈270または冠状静脈洞などの血管の脂肪体の近位に配置された経靜脈的に送り込まれたリード、あるいは左心房275のリードを使用して一部の実施形態において刺激される、および／または神経連絡が感知される。

10

【0026】

図3は、頸動脈洞305、大動脈弓303、肺動脈304の領域の圧受容器を示す。大動脈弓303および肺動脈304は、図2Aの心臓に関して先に説明されている。図3に示されるように、迷走神経306は延長し、大動脈弓303、頸動脈洞305、総頸動脈310において圧受容器として機能する知覚神経終末307である。舌咽神経308は、頸動脈洞305において圧受容器として機能する神経終末309である。これらの神経終末307、309は、たとえば、内部からの圧力の上昇に起因する壁の伸張に敏感である。これらの神経終末の活性化は、圧力を低下させる。図には示されていないが、心臓の脂肪体と心房および心室もまた、圧受容器を含む。カフが、圧反射を刺激するために圧受容器から血管運動神経中枢へと通じる、迷走神経などの求心性神経幹周囲に配置されている。本主題のさまざまな実施形態によれば、求心性神経幹は、カフ、または求心性神経の近位の血管に経脈管的に送り込まれたリードを使用して、刺激される。

20

【0027】

図4は、肺動脈404内や周辺の圧受容器を示す。上大静脈402と大動脈弓403も示される。示されているように、肺動脈404は、概ねダーク領域によって示される、多数の圧受容器411を含む。さらに、密集した圧受容器の一群は、動脈管索412の接続付近に位置している。図4はまた、心臓の右心室413と右心室413を肺動脈404から分離している肺動脈弁414を示す。本主題のさまざまな実施形態によれば、リードは、末梢静脈経由で挿入され、三尖弁を経て右心室へ、右心室413から肺動脈弁414経由で肺動脈404へと通り抜け、肺動脈内および／または周辺で圧受容器を刺激する。さまざまな実施形態において、たとえば、リードは、動脈管索412の付近の圧受容器の一群を刺激するように配置される。図5は、動脈管索と肺動脈幹504の付近の大動脈弓503の圧受容器分野512を示す。一部の実施形態では、図2B～2Cに示されるように、大動脈および／または脂肪体の圧受容器部位を刺激するため、リードを肺動脈内に配置する。

30

【0028】

図6は、左大動脈神経が刺激される場合の、呼吸615と血圧616との既知の関係を

40

50

示す。617において神経が刺激されると、より大きい周波数と振幅の呼吸波形によって示されるように、血圧616は低下し、呼吸615が速く深くなる。呼吸と血圧は、刺激が除去された後約1~2分で刺激前の状態に戻ると考えられる。この呼吸と血圧の関係により、ある条件下で血圧に対する代替パラメータとして呼吸を使用することが可能になる。

【0029】

図7は、6か月の間欠的頸動脈神経刺激にわたる高血圧の犬の頸動脈洞枝刺激に対する既知の血圧反応を示す。頸動脈神経の刺激には、月1回最大6時間まで頸動脈神経刺激装置をオンにすることや、血圧反応を測定して長期間にわたる急性反応の安定度を監視することが含まれた。図は、刺激を受けた犬718の血圧が、同様に高血圧であるコントロール犬719の血圧よりも大幅に低いことを示す。したがって、そのような刺激は、高血圧を低減する圧反射を誘発させることができる。10

【0030】

図8A~8Cは、ある研究において、迷走神経刺激が心力不全および心臓のリモデリングを防ぎ、それにより慢性心不全(CHF)ラットの長期生存を向上させたことを示す、CHFラットの迷走神経刺激の既知の反応を示す。以前の研究では、心迷走神経作用の低下や心拍の増大がCHFの高い死亡率を予測することを示していた。ラットの左冠動脈の結紮がCHFを引き起こしていた。迷走神経刺激(1分ごとに10秒間、20Hzで幅0.2msの方形パルス)が、一部のCHFラットに実施された。その他のCHFラットには擬似の刺激が与えられた。その他のラットは、CHFを誘発しないよう操作された。図8A~8Cは、番号801、802、803でラベル付けされたグラフを含むが、ここで801は、CHFを誘発しないよう操作され、迷走神経刺激で処置されないラットのコントロール・グループを表し、802は、擬似刺激を受けたCHFラットのコントロール・グループを表し、803は、迷走神経刺激で処置されたCHFラットを表している。図8Aは、CHFを発症していないラット801、擬似刺激を受けたCHFラット802、および迷走神経刺激を受けたCHFラット803の平均心拍数を示す。CHFを発症しているラット802と803は、CHFを発症していないラット801に比べて心拍数が高い。迷走神経刺激を受けているCHFラット803は、擬似刺激を受けたCHFラット802と比較すると、心拍数が大幅に減少した。図8Bは、平均血圧、左心室拡張終期圧(LVEDP)、左心室圧の最大血圧変化率(dp/dt)(LVEDP + dP/dt_{max})、および正規化両心室重量に対する迷走神経刺激の効果を示す。図8Bは、擬似刺激を受けたラット802と比較して、迷走神経刺激を受けたラット803のLVEDPが低く、LVEDP + dP/dt_{max}が高いことで証明されるように、迷走神経刺激が心臓拍出の効率を改善したことを示し、さらに迷走神経刺激が、擬似刺激を受けたラット802と比較して、迷走神経刺激を受けたラット803の正規化両心室重量を減少させたことを示している。図8Cは、擬似刺激を受けたCHFラット802と比較して、迷走神経刺激を受けたCHFラット803の生存率が高いことで証明されるように、迷走神経刺激がCHFラットの死亡率を抑制することを示している。2030

【0031】

神経刺激を与えるシステム

神経刺激装置の例は、高血圧症を治療するために使用される抗高血圧(AHT)機器またはAHTコンポーネントを含む。本主題のさまざまな実施形態は、独立の埋め込み型神経刺激装置システムを含み、組み込まれたNSと心調律管理(CRM)コンポーネントを有する埋め込み型機器を含み、無線によるか、または埋め込み型機器を接続するリード線を通じて相互に通信することができる少なくとも1つの埋め込み型NS機器および埋め込み型CRM機器を備えるシステムを含む。埋め込み型システムが示され、説明されるが、本主題のさまざまな態様および実施形態は、外部機器において実施される。40

【0032】

図9Aは、本内容のさまざまな実施形態による埋め込み型医療機器(IMD)921Aとプログラマ922を含むシステムを示す。IMD921Aのさまざまな実施形態は神経50

刺激装置機能のみを含み、さまざまな実施形態はCRM機能のみを含み、さまざまな実施形態はNSとCRM機能の組合せを含む。心臓刺激装置の例は、ペースメーカーのような埋め込み型心調律管理(CRM)機器、埋め込み型心除細動器(ICD)、ペーシングと除細動の機能を行うことができる埋め込み型機器を含む。埋め込み型CRM機器は、心調律の障害を治療するために、選択された心室に電気刺激を与える。たとえば、埋め込み型ペースメーカーは、タイミングを取ったペーシング・パルスで心臓のペースを調整するCRM機器である。ペーシング・パルスは、他のペーシング・パルスまたは感知された電気的活動からタイミングを取ることもできる。ペースメーカーは、適正に機能している場合、最小の心拍数を強制することによって代謝要求に適合するため、適切な心調律で心臓が自らをペーシングできない能力を補う。一部のCRM機器は、収縮を調整するため、心臓の異なる領域に伝達されるペーシング・パルスを同期させる。調整された収縮により、心臓は、効率的に拍出して、十分な心拍出量を与える。神経刺激装置の一部の実施形態は、高血圧症を治療するためにAHT神経刺激機能を提供する。

【0033】

プログラマ922とIMD921Aは、データと命令を無線により通信する。たとえば、さまざまな実施形態において、プログラマ922とIMD921Aは、データと命令を無線により通信するために遠隔測定コイルを使用する。したがって、プログラマは、IMD921Aによって行われるプログラムされた治療を調整するために使用され、IMDは、機器データ(バッテリやリードの抵抗など)および治療データ(感知や刺激データなど)を、たとえば無線遠隔測定を使用してプログラマに報告する。さまざまな実施形態によれば、IMD921Aは、AHT治療のようなNS治療を行うために圧受容器を刺激する。IMD921Aのさまざまな実施形態は、心臓ペースメーカーのリードと同様に、右心室を経由して送り込まれ、さらに肺動脈内に送り込まれたリードを使用して肺動脈内の圧受容器を刺激する。その他の実施形態は、図2A～2C、図3、図4に関して示され説明されているように、他の圧受容器部位または圧反射経路、あるいはそれらの組合せを刺激する。さまざまな実施形態によれば、IMD921Aは、ANSの作用を感知するためのセンサを含む。そのようなセンサは、閉ループ制御システム内のフィードバックを実行するために使用される。たとえば、さまざまな実施形態は、呼吸と血圧など、ANSの作用を示す代替パラメータを感知する。さまざまな実施形態によれば、IMDは、圧受容器を刺激する、および/またはANS作用を感知する能力に加えて、ペーシング、心再同期化治療(CRT)、除細動の能力などの、心臓刺激能力をさらに含む。一部の実施形態において、説明されているIMDは、無線技術を介して相互に通信することのできる2つ以上の機器を含む。また一部の実施形態において、説明されているIMDは、経静脈的に送り込まれたりードなどのケーブルまたはワイヤを介して相互に通信することのできる2つ以上の機器を含む。

【0034】

図9Bは、本内容のさまざまな実施形態による図9Aのシステム920に示される、IMD921Aのような埋め込み型医療機器(IMD)921Bを示す。示されているIMD921Bは、NS機能を実行する。示されているIMD921Bの一部の実施形態はAHT機能を実行するので、埋め込み型AHT機器を説明する。示されている機器921Bは、制御装置回路923とメモリ924を含む。制御装置回路923は、ハードウェア、ソフトウェア、さらにハードウェアとソフトウェアの組合せを使用して実施される。たとえば、さまざまな実施形態によれば、制御装置回路923は、AHT治療のようなNS治療に関連付けられている機能を行うためにメモリ924に埋め込まれた命令を実行するプロセッサを含む。たとえば、示されている機器921は、プログラマあるいは別の外部または内部機器と通信するために使用する送受信機925および関連付けられている回路をさらに含む。さまざまな実施形態は、無線通信能力を有する。たとえば、一部の送受信機の実施形態では、遠隔測定コイルを使用して、プログラマあるいは別の外部または内部機器と無線により通信する。

【0035】

10

20

30

40

50

示されている機器 921B は、圧受容器刺激 926 をさらに含む。機器 921B のさまざまな実施形態はまた、センサ回路 927 も含む。1つまたは複数のリードは、センサ回路 927 と圧受容器刺激回路 926 に接続される。圧受容器刺激回路 926 は、1つまたは複数の刺激電極を通じて、肺動脈内の圧受容器部位などの望ましい圧受容器部位に電気刺激パルスを印加するために使用される。センサ回路 927 は、ANS 神経作用を検出して処理するために使用される。さまざまな実施形態において、センサ回路はさらに、血圧、呼吸など、ANS の作用を判別する代替パラメータを検出して処理するために使用される。

【0036】

さまざまな実施形態によれば、刺激装置回路 926 は、次のパルス特性のうちのいずれか1つまたは2つ以上の組合せを設定または調整するためのモジュールを含む。刺激パルスの振幅 928、刺激パルスの周波数 929、パルスのバースト周波数 930、パルスの波動形態 931、パルス幅 932。示されているバースト周波数 930 のパルス特性は、バースト継続時間および負荷サイクルを含むが、これはバースト周波数パルス特性の一部として調整されるか、または個別に調整される。たとえば、バースト周波数は、毎分のバースト数を示す。これらのバーストは各々、バースト継続時間（刺激のバーストが供給される時間）および負荷サイクル（刺激が与えられる時間と合計時間との比率）を有する。したがって、限定的ではなく例示的に、1分の刺激時間中（バースト継続時間）に6つのバーストが伝達される。ここで各バーストの長さ（パルス幅）は5秒であり、バースト間の時間間隔は5秒である。この例において、バースト周波数は毎分6バーストであり、バースト継続時間は60秒であり、負荷サイクルは50%（(6バースト × 5秒) / バースト）/ 60秒である。加えて、1つまたは複数のバーストの継続時間は、一定のバースト周波数とは関係なく調整される。たとえば、所定のパルス幅とバーストタイミングのバーストの所定のバースト継続時間またはパターンの単一の刺激バーストは、感知された信号に応じて供給される。さらに、負荷サイクルは、バーストの数を調整すること、および/または1つまたは複数のバーストの継続時間を調整することにより、バーストが一定のバースト周波数で伝達される必要なく調整される。波動形態の例は、方形波、三角波、正弦波、自然発生の圧反射刺激を示すようなホワイト・ノイズに近似した所望の調和成分を持つ波形を含む。加えて、さまざまな制御装置の実施形態は、刺激の継続時間を制御することができる。

【0037】

図10は、本主題のさまざまな実施形態による、神経刺激装置(NS)コンポーネントと心調律管理(CRM)コンポーネントを有する図9Aに示されるような埋め込み型医療機器(IMD)を示す。さまざまなIMDの実施形態は、図10に示されるように、CRMコンポーネントを含まない。示されている機器1021は、制御装置回路1023とメモリ1024を含む。さまざまな実施形態によれば、制御装置1023は、神経刺激およびCRM機能を実行するために、ハードウェア、ソフトウェア、またはハードウェアとソフトウェアの組合せを含む。CRM機能の例は、たとえば、ペーシング、除細動、心再同期化治療(CRT)の機能を含む。たとえば、本開示において説明されるプログラムされた治療の適用は、メモリに組み入れられ、プロセッサによって実行されるコンピュータ可読命令として格納される。さまざまな実施形態によれば、制御装置1023は、圧受容器刺激とCRM機能を実行するために、メモリに組み入れられた命令を実行するプロセッサを含む。示されている機器1021は、プログラマあるいは別の外部または内部機器と通信するために使用する送受信機1025および関連付けられている回路をさらに含む。さまざまな実施形態は、遠隔測定コイルを含む。

【0038】

CRM治療セクション1038は、制御装置の制御のもとに、1つまたは複数の電極を使用して心臓を刺激する、および/または心臓信号を感知するためのコンポーネントを含む。CRM治療セクションは、電極を通じて電気信号を供給して心臓を刺激するために使用するパルス発生器1039を含み、本主題により感知された心臓信号を検出して処理す

10

20

30

40

50

るか、あるいは拍動パラメータを検出するための知覚回路 1040 をさらに含む。インターフェイス 1041 は一般に、制御装置 1023、パルス発生器 1039、知覚回路 1040 の間で通信するために使用するものとして示される。3つの電極は、CRM 治療を行うために使用される例として示される。しかし、本主題は、特定の数の電極部位に限定されることはない。1つまたは複数の電極がリード上に配置され、1つまたは複数のリードが使用される。各電極は、独自のパルス発生器および知覚回路を含むことができる。しかし、本主題は、そのように限定されることはない。パルス発生および感知の機能は、多数の電極で機能するように多重化される。

【0039】

NS 治療セクション 1037 は、制御装置の制御のもとに、圧受容器を刺激して、神経作用に関連付けられている ANS パラメータを感知するため、および一部の実施形態において血圧と呼吸などの代理の ANS パラメータを感知するためのコンポーネントを含む。NS 治療の例には、高血圧、てんかん、肥満、呼吸障害の治療を含むが、これらに限定されることはない。3つのインターフェイス 1042 は、ANS 治療を行うために使用されるものとして示される。しかし、本主題は、特定の数のインターフェイス、あるいは特定の刺激または感知の機能に限定されることはない。パルス発生器 1043 は、圧受容器部位を刺激するための電気パルスを電極に供給するために使用される。さまざまな実施形態によれば、パルス発生器は、刺激パルスの振幅、刺激パルスの周波数、パルスのバースト周波数、および / または方形波、三角波、正弦波、ホワイト・ノイズその他の信号に近似した所望の調和成分を持つ波形などのパルスの形態を設定するため、および一部の実施形態においてはこれらを変更するための回路を含む。知覚回路 1044 は、神経作用、拍動パラメータ、血圧、呼吸などのセンサのような、センサからの信号を検出して処理するために使用される。インターフェイス 1042 は一般に、制御装置 1023、パルス発生器 1043、および知覚回路 1044 の間で通信するために使用するものとして示される。各インターフェイスは、たとえば、別個のリードを制御するために使用される。NS 治療セクションのさまざまな実施形態は、圧受容器を刺激するためのパルス発生器のみを含む。NS 治療セクションは、たとえば、高血圧症を治療するために AHT 治療を行うことができる。

【0040】

NS 治療セクションの実施形態は、心拍数、換気量、心房興奮、心室興奮、心機能の事象などの、電気生理学的パラメータに基づいて治療を変更する。CRM 治療セクションの実施形態は、平均動脈圧、収縮気圧と拡張気圧、圧受容器刺激レートなど、NS 治療セクションから受け取られたデータに基づいて治療を変更する。

【0041】

これらの実施形態によるシステムは、一部成功している治療方法を補強するために使用される。例として、望ましくない副次作用は、一部の薬剤の使用を制限する場合もある。これらの実施形態によるシステムを、減少させた薬剤投与と組み合わせることは、著しく有利となる場合もある。

【0042】

本主題のさまざまな実施形態によれば、リードとそのリードの電極は、心臓に関しては電極がパルスを適切に伝送できるような方法で、神経終末や神経幹などの圧受容器に関しては圧反射を刺激できるような方法で物理的に配置される。多数のリードがあり、リードあたりの多数の電極がありうるので、構成は、特定の1つの電極または複数の電極を使用するようにプログラムされてもよい。さまざまの実施形態によれば、圧反射は、求心性神経幹を刺激することにより促進される。

【0043】

図 11 は、本主題のさまざまな実施形態による、図 9 のシステムに示されるプログラマ 922 のようなプログラマ 1122、または埋め込み型医療機器 921 と通信するためのその他の外部機器を示す。別の外部機器の例は、Advanced Patient Management (APM) システムにおける携帯情報端末 (PDA) またはパソナ

10

20

30

40

50

ル・ラップトップやデスクトップ・コンピュータを含む。示されている機器 1122 は、制御装置回路 1145 とメモリ 1146 を含む。制御装置回路 1145 は、ハードウェア、ソフトウェア、さらにハードウェアとソフトウェアの組合せを使用して実施される。たとえば、さまざまな実施形態によれば、制御装置回路 1145 は、データおよび／またはプログラミング命令を埋め込み型機器に伝達することを含む、数多くの機能を実行するためにメモリ 1146 に埋め込まれた命令を実行するプロセッサを含む。示されている機器 1122 は、埋め込み型機器と通信するために使用する送受信機 1147 や関連付けられている回路をさらに含む。さまざまな実施形態は、無線通信能力を有する。たとえば、送受信機 1147 や関連付けられている回路のさまざまな実施形態は、埋め込み型機器と無線により通信するために使用する遠隔測定コイルを含む。示されている機器 1122 は、ディスプレイ 1148、キーボードまたはマウス／ポインタなどの入出力（I/O）機器 1149、通信ネットワーク経由などにより他の機器と通信するために使用する通信インターフェイス 1150 をさらに含む。

【0044】

システムの前述の機能は、2つの別個で独自の埋め込み型機器に実装されるか、あるいは1つまたは複数の埋め込み型機器にコンポーネントとして組み込まれるかのいずれであっても、適切な神経刺激を継続的に伝達するために閉ループ神経刺激システムの一部として神経連絡を監視するプロセスを含むが、これらに限定されることはない。プロセスは、たとえば、メモリに埋め込まれたコンピュータ可読命令を実行するプロセッサによって実行されてもよい。

【0045】

本主題は、神経刺激を供給する、および／または神経連絡を検出し監視するために使用されるリードを使用して、神経刺激を与える。リードは、埋め込み型神経刺激機器などの機器に接続されるか、またはCRM機器に組み込まれるように適合される。機器は、神経信号に関連付けられている低振幅、高ノイズレベルに対して適切な増幅とフィルタリングで神経信号を処理する。さまざまな実施形態は、ウェーブレット変換またはその他のノイズ低減アルゴリズムを含む信号処理モジュールを設ける。記録された神経連絡は、神経連絡のパターンや強度など、信号の特性を識別するように適合された検出アルゴリズムにより処理される。信号特性は、継続時間、周波数、振幅などの、所望の神経刺激パラメータを判別するために使用される。

【0046】

神経刺激リードは、多数の適切な位置に配置される。たとえば、圧反射を促進するためのさまざまなリードの実施形態は拡張可能であり、圧受容器が集中する付近の肺動脈に配置されるように適合される。さまざまなリードの実施形態は、心脂肪体の神経終末を刺激するように適合される。一部のリードの実施形態は、心脂肪体の近位に配置された経脈管リードである。一部のリードの実施形態は、心脂肪体内に心外膜リードを配置する。さまざまなリードの実施形態は、大動脈、頸動脈、または迷走神経などの、神経の周辺に配置されるように適合されたカフ電極を含む。その他のリードは、圧反射または他の治療を行うために、その他の神経刺激および神経感知の位置に配置されてもよい。

【0047】

閉ループ神経刺激は、同一の部位または異なる部位において実施される。同一部位での実施の実施形態において、リードは、心脂肪体内、あるいは神経幹（大動脈、頸動脈、または迷走神経など）の周囲または近位の圧受容器分野に配置される。神経連絡は、適切な増幅とフィルタリング特性により検出され監視される。神経連絡のパターンおよび／または強度は、同一の部位における継続時間、周波数、および／または振幅などの、神経刺激パラメータを判別するために使用される。異なる部位での実施の実施形態において、2つの神経リードは、たとえば脂肪体内に1つ、迷走神経周辺に1つというように、異なる位置に配置される。1つの部位における神経連絡は、第2の部位における神経刺激を導くために使用される。さまざまな機器の実施形態は、APMシステムの一部として自律神経連絡データを監視し、記録する。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 8 】

さまざまな機器の実施形態は、神経連絡を処理して監視するように適合された増幅およびフィルタリング回路を含む。機器は、ウェーブレット変換などのノイズ低減アルゴリズムを含む信号処理モジュールを含む。

【 0 0 4 9 】

図 12 A ~ 12 C は、本主題のさまざまな実施形態による神経刺激装置を示す。図 12 A ~ 12 C は、感知された神経連絡に基づいて閉ループ神経刺激を供給するためのいくつかの論理配置を示す。その他の論理配置は、図 16 A ~ 16 D に示されるように、実施される。

【 0 0 5 0 】

図 12 A に示される神経刺激機器 1251 は、制御装置 1252 と、少なくとも 1 つのリード 1254 に接続するための少なくとも 1 つのポート 1253 と、制御装置およびポートに接続されたパルス発生器 1255 と、制御装置およびポートに接続された信号処理モジュール 1256 とを含む。少なくとも 1 つのリードは、刺激および / または感知のための少なくとも 1 つの電極 1257 を含む。信号処理モジュール 1256 は、リードから経路 1258 上の神経連絡信号を受け取り、信号経路 1259 の神経連絡を示す信号に処理するように適合される。パルス発生器 1255 は、経路 1261 上の制御装置 1252 からの制御信号に基づいて信号経路 1260 上のリードに神経刺激信号を供給するように適合される。制御装置は、刺激プロトコル 1262 を実施するように適合されるが、刺激プロトコルはパルス発生器と共に、リードから受け取られた神経連絡を示す信号に基づいて所望の神経刺激パラメータを持つ神経刺激信号を供給する。たとえば、神経刺激信号の、振幅、周波数、バースト周波数、バースト継続時間、負荷サイクル、形態、パルス幅、それらのさまざまな組合せは、神経連絡を示す信号に基づいて調整される。示されている機器は、同一のリードを使用して感知および刺激を行うことができる。したがって、閉ループシステムは、神経刺激が適用される同一の部位またはその付近における感知された神経連絡に基づく。

【 0 0 5 1 】

図 12 B に示される神経刺激機器 1251 は、制御装置 1252 と、第 1 のリード 1254 A に接続するための第 1 のポート 1253 A と第 2 のリード 1254 B に接続するための第 2 のポート 1253 B と、制御装置と第 1 のポートに接続されたパルス発生器 1255 と、制御装置と第 2 のポートに接続された信号処理モジュール 1256 とを含む。リードは、少なくとも 1 つの電極 1257 を含む。信号処理モジュール 1256 は、第 2 のリード 1254 B から経路 1258 上の神経連絡信号を受け取り、信号経路 1259 の神経連絡を示す信号に処理するように適合される。パルス発生器 1255 は、経路 1261 上の制御装置 1252 からの制御信号に基づいて信号経路 1260 上のリードに神経刺激信号を供給するように適合される。制御装置は、刺激プロトコル 1263 を実施するように適合されるが、刺激プロトコルはパルス発生器と共に、第 2 のリードから受け取られた神経連絡を示す信号に基づいて所望の神経刺激パラメータを持つ神経刺激信号を第 1 のリードに供給する。したがって、1 つの部位における神経連絡は、もう 1 つの部位における神経刺激を導くために使用される。たとえば、神経刺激信号の、振幅、周波数、バースト周波数、バースト継続時間、負荷サイクル、形態、パルス幅、それらのさまざまな組合せは、神経連絡を示す信号に基づいて調整される。

【 0 0 5 2 】

図 12 C に示される神経刺激機器 1251 は、制御装置 1252 と、第 1 のリード 1254 A に接続するための第 1 のポート 1253 A と第 2 のリード 1254 B に接続するための第 2 のポート 1253 B と、経路 1261 A、1261 B を介して制御装置に接続されて、所望の刺激を実行するために経路 1258 A、1258 B を介して第 1 と第 2 のポートに操作可能に接続されたパルス発生器 1255 と、経路 1259 A、1259 B を介して制御装置 1252 に接続されて、望ましい感知を行うために第 1 と第 2 のポートに操作可能に接続された信号処理モジュール 1256 とを含む。リードは、少なくとも 1 つの

10

20

30

40

50

電極を含む。信号処理モジュール 1256 は、第 1 のリードからの経路 1258A と第 2 のリードからの経路 1258B 上の神経連絡信号を受け取り、第 1 と第 2 のリードによって感知された神経連絡をそれぞれ示す信号に処理するように適合される。パルス発生器 1255 は、経路 1261A 上の制御装置 1252 からの制御信号に基づいて信号経路 1260A 上の第 1 のリード、および経路 1261B 上の制御装置 1252 からの制御信号に基づいて信号経路 1260B 上の第 2 のリードに神経刺激信号を供給するように適合される。制御装置は、単一の刺激プロトコルまたは複数の刺激プロトコル 1264A、1264B を実施するように適合されるが、刺激プロトコルはパルス発生器と共に、第 2 のリードから受け取られた神経連絡を示す信号に基づいて所望の神経刺激パラメータを持つ神経刺激信号を第 1 のリードに供給し、さらに、第 1 のリードから受け取られた神経連絡を示す信号に基づいて所望の神経刺激パラメータを持つ神経刺激を第 2 のリードに供給する。たとえば、神経刺激信号の、振幅、周波数、バースト周波数、バースト継続時間、負荷サイクル、形態、パルス幅、それらのさまざまな組合せは、神経連絡を示す信号に基づいて調整される。図 12C に示されるように、追加のポート（ポート N）は、感知および／または刺激に使用するために含まれる。

【0053】

さまざまな実施形態によれば、信号処理モジュールは、神経連絡の指標として神経連絡パターンおよび／または神経連絡強度を示す単一の信号または複数の信号を供給するように適合される。さまざまな実施形態によれば、信号処理モジュールは、低振幅と高ノイズレベルによって特徴付けられる神経連絡信号の特性を識別するため、ウェーブレット変換などのノイズ低減アルゴリズムを実装するように適合される。さまざまな実施形態によれば、信号処理モジュールは、約 1,000 ~ 約 99,000 の範囲内のゲインを備える増幅器のような増幅器を含む。さまざまな実施形態によれば、信号処理モジュールは、約 30 Hz ~ 約 3,000 Hz の範囲の周波数を通過するフィルタのような帯域フィルタを含む。

【0054】

図 13 は、本主題のさまざまな実施形態による、図 12A ~ 12C の神経刺激装置において示されるようなパルス発生器を示す。示されているパルス発生器 1355 は、経路 1361 を介して制御装置から制御信号を受け取り、経路 1360 を介して神経刺激信号をポート経由でリードに供給するように適合される。示されているパルス発生器は、神経刺激信号の、振幅、周波数、バースト周波数、バースト継続時間、負荷サイクル、形態、パルス幅など、刺激信号の 1 つまたは複数のパラメータを変更するために、制御装置からの制御信号に応答する変調器 1364 を含む。

【0055】

図 14 は、本主題のさまざまな実施形態による、図 12A ~ 12C の神経刺激装置において示されるような信号処理モジュールを示す。示されている信号処理モジュール 1456 は、リードから経路 1458 とポートを介して神経連絡信号を受け取り、経路 1459 を介して神経連絡を示す信号を制御装置に供給するように適合される。さまざまな実施形態は、神経作用を、弁別またはその他の処理のために条件付けられた信号に処理するように適合された増幅器 1465 とフィルタ 1466 を含む。さまざまな増幅器の実施形態は、約 1,000 ~ 約 99,000 の範囲内のゲインを提供する。さまざまなフィルタの実施形態は、約 30 Hz ~ 約 3,000 Hz の範囲の周波数を通過させる。示されている信号処理モジュールは、神経連絡を示す信号を制御装置に供給するように増幅されフィルタリングされた信号を処理するために、弁別器とも呼ばれる神経連絡特徴検出器 1467 をさらに含む。さまざまな実施形態は、信号の弁別に使用するため、ウェーブレット変換などのノイズ低減アルゴリズムを実装する。神経連絡特徴検出器のさまざまな実施形態は、ノイズ連絡パターン特性および／またはノイズ連絡強度特性を弁別し、神経刺激を導くためにこれらの信号を制御装置に送信する。

【0056】

図 15 は、本主題のさまざまな実施形態による閉ループ刺激の方法を示す。1570 に

10

20

30

40

50

おいて、神経連絡が送信される。1571において、神経連絡の1つまたは複数の特徴が識別される。神経連絡の特徴を識別するためのさまざまな実施形態は、ウェーブレット変換などのノイズ低減アルゴリズムを実装することを含む。識別される特徴の例は、神経連絡のパターンおよび強度を含む。さまざまな実施形態において、神経連絡信号の特徴を識別するために信号を弁別することは、神経連絡信号を調整して、神経連絡信号にしきい値を適用することを含む。さまざまな実施形態において、弁別された信号は、100ミリ秒の時間にわたる神経連絡作用の値を取得するために、たとえばR-C積分器0.1秒を使用して統合される。1572において、神経刺激は、1571において識別された1つまたは複数の特徴に基づいて適用される。さまざまな実施形態において、制御装置は、刺激信号の、振幅、周波数、バースト周波数、バースト継続時間、負荷サイクル、形態、パルス幅、それらのさまざまな組合せなどの、少なくとも1つのパラメータを変更するために刺激プロトコルを実施する。

【0057】

図16A～16Dは、さまざまな神経刺激機器の実施形態により実装されるさまざまな閉ループ制御システムを示す。図16Aに示される神経刺激機器の実施形態1651Aは、神経刺激を行い同一部位における神経連絡を感知する。たとえば、神経、神経終末、またはその他の部位は、第1の時間間隔中に刺激され、第2の時間間隔中に感知される。感知された神経連絡は、それ以降の神経刺激を調整するために使用される。

【0058】

図16Bに示される神経刺激機器の実施形態1651Bは、神経経路上の第1の部位（たとえば、神経終末または神経）を神経刺激し、同一神経経路上の第2の部位（たとえば、神経終末または神経）における神経連絡を感知する。したがって、限定的ではなく例示的に、迷走神経幹は刺激され、その結果迷走神経幹上に生じた神経連絡は、同時に感知され、神経刺激を調整するためのフィードバックを供給することができる。

【0059】

図16Cに示される神経刺激機器の実施形態1651Cは、求心性神経部位において神経連絡を感じし、遠心性神経部位において神経刺激を行う。この実施形態において、神経刺激機器は、中枢神経系（CNS）をバイパスする。健常な神経系において、CNSは求心性神経から神経信号を受け取り、遠心性神経を介して適切な神経信号を効果器に送信することにより、適切に応答する。そのような系は、求心性神経を感じして遠心性神経を刺激することでCNSをバイパスすることによって、自律神経障害、つまり自律神経系（ANS）が機能異常を起こしている病態を治療するために使用される。自律神経障害は、体位性起立性頻拍症候群（POTS）、神経心臓性失神（NCS）、純粹自律神経失調症（PAF）、多系統萎縮症（MSA）を含む。したがって、そのような系は、特定の神経作用に対するCNSの生理学的フィードバックをバイパスして、自律神経系の機能障害を無視する。

【0060】

図16Dに示される神経刺激機器の実施形態1651Dは、第1の神経経路上の第1の部位において神経連絡を感じし、第2の神経経路上の第2の部位において神経刺激を行う。したがって、限定的ではなく例示的に、圧受容器に関連付けられている神経作用は、血圧の指標をもたらすために使用され、心拍数は、SA心脂肪体の適切な神経刺激により適切に制御される。

【0061】

交感神経系と副交感神経系は、中枢神経系への入力を行い、自律神経反射に重要な役割を果たす知覚コンポーネントを明確に決める。加えて、脊髄まで突出する一部の知覚線維もまた、自律神経節に分岐を送り出し、そのため一部の内臓自律機能を制御する反射神経回路を形成する。反射は、末梢に加えられ、中枢神経系に伝送されて、末梢に伝送されて戻される、比較的定型化した、あるいは反復可能な運動または反応として定義されてきた。一部の反射は、毎回繰り返されるごとにほぼ同じである。しかし、いかなる生物の活性も一定ではなく、生物の状態または歴史のいずれにも無関係ではない。ほとんどの反射は

、わずか数個の神経単位の場合もある最も単純な神経回路を伴うが、多くの反射は複雑であり、完全には解明されていない。

【 0 0 6 2 】

一部の反射は、瞬目反射のように、保護的機能を果たす。一部の反射は、一部の身体的系統のホメオスタシスを維持する制御システムとしての働きをする。制御システムにおいて、情報は事実上、被制御要素から制御側機器へと連続的に流れる。被制御システムは、システムの出力を生成する際に、障害を引き起こした、システムの外部からの影響と情報をやり取りする入力を有する。センサは、システムの出力を測定する機器であり、その測定値は、本明細書において比較器と呼ばれる誤り検出器へのフィードバック信号である。フィードバック信号は、誤り検出器によって制御信号（意図された出力を指定する信号）と比較され、誤り検出器は、2つの信号に相異を見つけると、誤り量を軽減するために制御装置に誤り信号を送信する。実際の出力は、意図された出力に近似したものにされ、新しい出力はセンサによって再び感知され、新しい修正が行われる。

【 0 0 6 3 】

図17は、自律神経系（ANS）内の神経作用を感じてANS内の神経ターゲットの神経刺激を制御する埋め込み型医療機器（IMD）の実施形態のための制御システムの実施形態を示す。本開示を読み把握すれば、図17のIMD 1721に関して示され説明されている機能が、図9Bに全体的に示されているIMDの実施形態921Bや、図10に全体的に示されているIMDの実施形態によって提供されることを、当業者は理解するであろう。図17を参照すると、IMD 1721は、制御装置回路1723と、パルス発生器とも呼ばれる神経刺激装置1726と、神経センサ回路および信号処理1727Aおよび生理センサ回路1727Bとして示されるセンサ回路とを含む。示されている制御装置1723は、誤り検出器と呼ばれるフィードバック比較器1752と、神経刺激制御装置1753とを含む。制御装置1723の一部の実施形態は、刺激され感知された信号の連想器1754を含む。

【 0 0 6 4 】

示されている制御装置1723はまた、さまざまなパラメータの値が、図9B、10に全体的に示されている送受信機を使用して外部プログラマによってプログラムされるメモリまたはレジスタ1755を含む。さまざまな実施形態により、感知神経パラメータ1756、刺激パラメータ1757、動的入力選択1758のパラメータタイプのうちの1つ、または2つ以上のさまざまな組合せがプログラムできる。示されている感知神経パラメータ1756は、感知神経連絡の適切な処理を通じて感知されるパラメータ1759Aと、所望のターゲットパラメータ（またはパラメータの所望の範囲）1760Aとを含む。示されている刺激パラメータ1757は、フィードバック制御信号に応答して調整される刺激パラメータ1761Aと、調整可能な刺激パラメータの使用可能なゲイン増分1762Aとを含む。示されているメモリ内のこれらのプログラム可能パラメータ1755は、機器のさまざまなモジュールへの制御入力を供給する。示されている実施形態において、プログラム可能な感知パラメータ1759Aは、感知される選択されたパラメータを示す制御信号1759Bを神経感知回路および信号処理1727Aに供給する。プログラム可能調整可能な刺激パラメータ1761Aは、調整される刺激波形のパラメータを示す制御信号1761Bを神経刺激装置1726に供給する。プログラム可能ターゲット1760Aは、制御信号1760Bをフィードバック比較器1752に供給し、プログラム可能ゲイン増分1762Aは、神経刺激パラメータの刺激値から生じた刺激強度を増分または減分するための適切なゲイン（正と負）を示す制御信号1762Bを神経刺激装置制御装置1753に供給する。プログラム可能な動的入力選択1758Aは、活性または時間などの他の要因を明らかにするようにターゲット範囲を動的に調整するために、制御信号1758Bを神経刺激制御装置に供給する。

【 0 0 6 5 】

神経センサ回路1727Aは、感知された神経連絡1763を受け取り、感知される所望のパラメータを表す制御信号1759Bに基づいて、感知された神経連絡から少なくと

10

20

30

40

50

も 1 つのパラメータを識別するように連絡を処理する。さまざまな実施形態は、信号振幅、信号周波数、神経刺激に関する信号遅延、感知された信号の時継続時間、感知された信号のパターン、それらのさまざまな組合せを感じ取ることができる。神経センサ回路 1727A は、感知されたパラメータを示す処理された感知信号 1764 をフィードバック比較器 1752 に出力するが、比較器は、信号 1764 を介して受け取った感知パラメータをターゲットパラメータまたは感知されたパラメータのターゲットパラメータ範囲 1760B と比較する。比較の結果は、フィードバック結果信号 1765 を介して比較器 1752 から神経刺激制御装置 1753 に供給される。制御装置 1753 は、フィードバック結果信号 1765 を受け取り、フィードバック結果信号 1765 に基づいて刺激制御信号 1766 を供給する。制御装置 1753 はまた、他の制御信号を受け取り、これらの他の制御信号を使用して刺激制御信号 1766 を供給することもできる。神経刺激装置 1726 は、刺激制御信号を受け取り、神経刺激 1767 を制御して、適切な場合、処理された感知信号 1764 のターゲット 1760B との比較によって反映されるように、刺激の強度を所望の神経連絡 1763 に集中するように調整する。さまざまな実施形態によれば、刺激装置回路 1726 は、次のパルス特性のうちのいずれか 1 つまたは 2 つ以上の組合せを設定または調整するためのモジュールを含む。刺激パルスの振幅、刺激パルスの周波数、パルスのバースト周波数、パルスの波動形態、パルス幅。示されているバースト周波数のパルス特性は、バースト継続時間と負荷サイクルを含むが、これはバースト周波数パルス特性の一部として調整されるか、または一定のバースト周波数を参照することなく個別に調整される。

10

【 0066 】

フィードバック結果制御入力信号 1765 に加えて、神経刺激制御装置 1753 の一部の実施形態はまた、所望の刺激制御信号 1766 を供給するために使用されるゲイン制御入力信号 1762B も受け取る。神経刺激信号 1767 の強度は、刺激信号のパラメータに複雑に関連する可能性があることを留意されたい。一般に、信号の振幅が増大すると、神経刺激も増大する。さらに、最高神経刺激強度に対応する周波数ウィンドウがあり、周波数ウィンドウよりも高いかまたは低い周波数は、より小さい神経刺激を与える。さらに、刺激された神経部位は、恒常的な刺激にすばやく適応することができる。したがって、刺激強度の調整は、刺激パルスの振幅、刺激パルスの周波数、パルスのバースト周波数、パルスのバースト継続時間、刺激の負荷サイクル、パルスの波動形態、パルス幅のうちの 1 つまたは複数のさまざまな調整に対応することができる。ゲイン制御は、神経刺激強度の所望の増分または減分を達成するように刺激パラメータを調整する。一部の実施形態によれば、パラメータ調整は、刺激強度調整を行うようにあらかじめ定められる。一部の実施形態では、パラメータの変化が強度にもたらす効果を判別するために反復プロトコルを使用する。たとえば、一部の実施形態によれば、ゲイン制御信号 1762B は、調整に使用可能な刺激パラメータを系統的に調整し、結果を比較して神経刺激がターゲットに近いかまたはターゲットから遠い結果をもたらすかどうかを判別し、神経反応に所望の増分または減分を達成するように刺激パラメータを再度調整するために使用されるアルゴリズムを制御する。感知された神経部位における所望の神経連絡への集中を達成するために、同一または異なるパラメータが調整される。

20

30

【 0067 】

フィードバック結果制御入力信号 1765 に加えて、神経刺激制御装置 1753 の一部の実施形態はまた、所望の刺激制御信号 1766 を供給するために使用される動的制御入力信号も受け取る。示されている動的入力 1769 は、クロック 1770 と、生理センサ回路 1727B とを含む。示されている生理センサ回路は、心拍数センサと、作用センサと、圧力センサと、インピーダンスセンサとを含む。その他の生理センサが使用されてもよい。動的入力 1769 は、クロック（たとえば、概日リズム）および / または生理学的パラメータに基づく効果的な動作ターゲットまたはターゲット範囲 1760B の動的な調整を可能にする。したがって、たとえば、動的入力により、感知された神経連絡のターゲットが、午後に運動している場合と、真夜中に眠っている場合で異なることがある。動的

40

50

入力は、その他の用途に使用されてもよい。動的入力の選択や、動的入力制御信号を使用する結果の制御アルゴリズムは、プログラム可能であってもよい。

【0068】

フィードバック結果制御入力信号 1765 に加えて、神経刺激制御装置 1753 の一部の実施形態はまた、関連付けられた結果制御入力信号 1768 を連想器 1754 から受け取る。示されている連想器 1754 は、神経刺激装置 1726 によって供給された神経刺激 1767 を示す制御信号 1771 と、神経感知回路 1727A において受け取られた感知神経連絡 1763 を示す制御信号 1772 と、処理された感知信号 1764 を示す制御信号とを受け取る。連想器は、感知された神経作用を刺激イベントに関連付ける手段をもたらす。たとえば、さまざまな実施形態では、感知された神経作用の刺激イベントへの関連付けを行うために、信号平均化または一時的相関を使用する。

10

【0069】

したがって、図 17 に全体的に示されるように、多数の制御システムの実施形態が使用される。1つの制御システムの実施形態は、誘発された反応の大きさのターゲット動作範囲を決める。誘発された反応がターゲットよりも小さい場合、刺激の振幅、周波数、および / またはバースト継続時間は、1つのゲイン増分によって調整される。誘発された反応がターゲットよりも大きい場合、刺激の振幅、周波数、および / またはバースト継続時間は、1つのゲイン減分によって調整される。誘発された反応がターゲットの範囲内である場合、刺激の設定は保持される。

20

【0070】

1つの制御システムの実施形態は、誘発された反応パターンのターゲット動作範囲を決め、ここでパターンは、感知された神経連絡の遅延、継続時間、周波数のうちの1つを含む。遅延がターゲットよりも大きいか、継続時間がターゲットよりも短いか、または周波数がターゲットよりも小さい場合、刺激の振幅、周波数、またはバースト継続時間は、1つのゲイン増分によって調整される。遅延がターゲットよりも短いか、継続時間がターゲットよりも長いか、または周波数がターゲットよりも大きい場合、刺激の振幅、周波数、またはバースト継続時間は、1つのゲイン減分によって調整される。

20

【0071】

1つの制御システムの実施形態は、心拍数センサ、患者の作用センサ、圧力センサ、インピーダンスセンサなどの、クロックまたは生理センサを使用して、動作ターゲット範囲を動的に判別する。動作範囲と動的制御は、一部の実施形態においてプログラム可能である。

30

【0072】

1つの制御システムの実施形態は、クロックまたは生理センサを使用して、ゲイン調整を動的に判別する。ゲインとそれらの動的制御は、一部の実施形態においてプログラム可能である。

【0073】

刺激と感知のリードは、迷走神経などの任意の末梢神経、圧受容器叢などの知覚受容器領域、心脂肪体または交感神経節と心臓交感神経枝などのANS神経節を配置および / または感知するために設置される。一部のリード構成の実施形態は、以下に示される。

40

【0074】

図 18 は、同一の末梢神経路 1874 で刺激し、感知を行う実施形態を示す。示されている実施形態において、神経経路 1874 上の1つの神経部位 1875 は刺激を行うために使用され、同一神経経路 1874 上のもう1つの神経部位 1876 は、神経連絡を感じして、誘発された刺激の反応を判別するために使用される。示される神経経路は、遠心性神経または求心性神経のいずれであってもよい。感知された神経連絡は、神経連絡を補充するために刺激パラメータの有効性を監視し、補充目標を達成するように刺激パラメータを調整するために使用される。

【0075】

図 19 は、同一の神経部位で刺激し、感知を行う実施形態を示す。電極 1977 の同一

50

のセットは、神経経路 1974 を刺激するため、および刺激後に感知された周囲の神経連絡の変化を測定するために使用される。たとえば、反射回路の分岐（遠心性または求心性）はバーストにより刺激されてもよく、次いで分岐は、神経作用の周囲または固有レベルが刺激後に指定の期間内に増大するかまたは減少するかどうか判別するために感知されてもよい。指定の期間は、反射回路時間に対応する。誘発された反射の反応の大きさは、刺激目標を達成するために刺激が増大されるかまたは減少される必要があるかどうかを判別するために使用される。

【0076】

図 20 は、自律神経系 (ANS) 内の遠心性および求心性交感神経と遠心性および求心性副交感神経を示す。この説明は、図 21A～D、22A～D、23A～D、24A～D において全体的に示される制御システムのフィードバックの参照として有用である。図 20 は、中枢神経系 CNS、および中枢神経系を生理機能に接続する神経を示す。神経は、交感神経と副交感神経を含む。交感神経系は、ストレスや緊急事態に対する「対峙または逃避反応」に密接な関係がある。さまざまな影響の中でも特に、「対峙または逃避反応」は、血圧と心拍を高めて骨格筋血流量を増大させ、「対峙または逃避」のためのエネルギーを供給するために消化を低下させる。副交感神経系は、弛緩と「休養および消化反応」に密接な関係があり、さまざまな影響の中でも特に、血圧と心拍を低下させ、エネルギーを蓄えるために消化を高める。ANS は、正常な体内機能を維持し、体性神経系と連係する。交感神経と副交感神経はいずれも、神経信号を CNS 神経中枢に向けて伝達する求心性神経と、神経信号を CNS 神経中枢から伝達する遠心性神経とを含む。1つの神経内の神経連絡は、神経回路網（交感神経系と副交感神経系に関連付けられている機能は数多く、相互に複雑に組み込まれている場合もあるので、全体的に生理機能の雲として表される）の反射回路を通じて別の神経の神経連絡に影響を与えることができる。

10

20

【0077】

制御システムは、感知された反応と目標反応の比較に基づくフィードバックを使用する（フィードバック = 感知 - 目標）。制御システムにおける正のフィードバックは、正の差がより正になり、負の差がより負になるので、急激な増大と拡散の作用を示し、制御システムにおける負のフィードバックは、均衡の保持と目標への集中を示す。したがって、制御システムは、負のフィードバックを使用して、安定した、所望の出力に到達する。正極と負極を有する差動入力による動作增幅器の表現は、IMD 制御システムの観点からの正と負のフィードバックを示すために、図 21A～D、22A～D、23A～D、24A～D において使用される。

30

【0078】

一般に、交感神経の刺激は交感神経作用を増大させて、副交感神経作用を減少または抑制し、副交感神経の刺激は副交感神経作用を増大させて、交感神経作用を減少させる。ANS は、制御のために神経連絡を感知する神経刺激装置のフィードバックループの一部として使用される。副交感神経作用と交感神経作用の間の反比例関係により、IMD 制御システムの観点から、副交感神経と交感神経のいずれかを刺激し、もう一方の副交感神経と交感神経の神経連絡を感知する場合に目標に集中するために、正のフィードバックが使用される。

40

【0079】

図 21A～D は、交感遠心性神経を刺激するさまざまな制御システムの実施形態を示す。図 21A は、交感遠心性神経のターゲット神経反応 (TARGET S.E.) と、感知された交感遠心性神経の神経反応 (SENSED S.E.) とを比較して、交感遠心性神経の刺激信号 (STIM.S.E.) を生成する。感知され刺激される交感遠心性神経は、同一の神経または異なる神経であってもよい。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.S.E. 神経のフィードバックを SENED S.E. 神経に送り返す。刺激される神経と感知される神経はいずれも交感神経であるため、IMD 制御装置は、増幅器で負極によって表される負のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連

50

絡が低すぎる場合は刺激が増大される。図 21B は、交感求心性神経のターゲット神経反応 (TARGET S.A.) と、感知された交感求心性神経の神経反応 (SENSED S.A.) を比較して、交感遠心性神経の刺激信号 (STIM.S.E.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.S.E. 神経のフィードバックを SENSED S.A. 神経に送り返す。刺激される神経と感知される神経はいずれも交感神経であるため、IMD 制御装置は、增幅器で負極によって表される負のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が増大される。図 21C は、副交感遠心性神経のターゲット神経反応 (TARGET P.E.) と、感知された副交感遠心性神経の神経反応 (SENSED P.E.) を比較して、交感遠心性神経の刺激信号 (STIM.S.E.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.S.E. 神経のフィードバックを SENSED P.E. 神経に送り返す。感知される神経は副交感神経であり、刺激される神経は交感神経であるため、IMD 制御装置は、增幅器で正極によって表される正のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が増大される。図 21D は、副交感求心性神経のターゲット神経反応 (TARGET P.A.) と、感知された副交感求心性神経の神経反応 (SENSED P.A.) を比較して、交感遠心性神経の刺激信号 (STIM.S.E.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.S.E. 神経のフィードバックを SENSED P.A. 神経に送り返す。感知される神経は副交感神経であり、刺激される神経は交感神経であるため、IMD 制御装置は、增幅器で正極によって表される正のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が増大される。
10

【0080】

図 22A～D は、交感求心性神経を刺激するさまざまな制御システムの実施形態を示す。図 22A は、交感遠心性神経のターゲット神経反応 (TARGET S.E.) と、感知された交感遠心性神経の神経反応 (SENSED S.E.) を比較して、交感求心性神経の刺激信号 (STIM.S.A.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.S.A. 神経のフィードバックを SENSED S.E. 神経に送り返す。刺激される神経と感知される神経はいずれも交感神経であるため、IMD 制御装置は、增幅器で負極によって表される負のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が増大される。図 22B は、交感求心性神経のターゲット神経反応 (TARGET S.A.) と、感知された交感求心性神経の神経反応 (SENSED S.A.) を比較して、交感求心性神経の刺激信号 (STIM.S.A.) を生成する。感知され刺激される交感求心性神経は、同一の神経または異なる神経であってもよい。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.S.A. 神経のフィードバックを SENSED S.A. 神経に送り返す。刺激される神経と感知される神経はいずれも交感神経であるため、IMD 制御装置は、增幅器で負極によって表される負のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が増大される。図 22C は、副交感遠心性神経のターゲット神経反応 (TARGET P.E.) と、感知された副交感遠心性神経の神経反応 (SENSED P.E.) を比較して、交感求心性神経の刺激信号 (STIM.S.A.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.S.A. 神経のフィードバックを SENSED P.E. 神経に送り返す。感知される神経は副交感神経であり、刺激される神経は交感神経であるため、IMD 制御装置は、增幅器で正極によって表される正のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が増大される。図 22D は、副交感求心性神経のターゲッ
20

20

30

40

50

ト神経反応 (TARGET P.A.) と、感知された副交感求心性神経の神経反応 (SENSED P.A.) とを比較して、交感求心性神経の刺激信号 (STIM.S.A.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.S.A. 神経のフィードバックをSENSED P.A. 神経に送り返す。感知される神経は副交感神経であり、刺激される神経は交感神経であるため、IMD制御装置は、増幅器で正極によって表される正のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が増大される。

【0081】

図23A～Dは、副交感求心性神経を刺激するさまざまな制御システムの実施形態を示す。図23Aは、交感遠心性神経のターゲット神経反応 (TARGET S.E.) と、感知された交感遠心性神経の神経反応 (SENSED S.E.) とを比較して、副交感求心性神経の刺激信号 (STIM.P.A.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.P.A. 神経のフィードバックをSENSED S.E. 神経に送り返す。感知される神経は交感神経であり、刺激される神経は副交感神経であるため、IMD制御装置は、増幅器で正極によって表される正のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が増大される。図23Bは、交感求心性神経のターゲット神経反応 (TARGET S.A.) と、感知された交感求心性神経の神経反応 (SENSED S.A.) とを比較して、副交感求心性神経の刺激信号 (STIM.P.A.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.P.A. 神経のフィードバックをSENSED S.A. 神経に送り返す。感知される神経は交感神経であり、刺激される神経は副交感神経であるため、IMD制御装置は、増幅器で正極によって表される正のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が増大される。図23Cは、副交感遠心性神経のターゲット神経反応 (TARGET P.E.) と、感知された副交感遠心性神経の神経反応 (SENSED P.E.) とを比較して、副交感求心性神経の刺激信号 (STIM.P.A.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.P.A. 神経のフィードバックをSENSED P.E. 神経に送り返す。刺激される神経と感知される神経はいずれも副交感神経であるため、IMD制御装置は、増幅器で負極によって表される負のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が増大される。図23Dは、副交感求心性神経のターゲット神経反応 (TARGET P.A.) と、感知された副交感求心性神経の神経反応 (SENSED P.A.) とを比較して、副交感求心性神経の刺激信号 (STIM.P.A.) を生成する。感知され刺激される副交感求心性神経は、同一の神経または異なる神経であってもよい。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.P.A. 神経のフィードバックをSENSED P.E. 神経に送り返す。刺激される神経と感知される神経はいずれも副交感神経であるため、IMD制御装置は、増幅器で負極によって表される負のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が増大される。

【0082】

図24A～Dは、副交感遠心性神経を刺激するさまざまな制御システムの実施形態を示す。図24Aは、交感遠心性神経のターゲット神経反応 (TARGET S.E.) と、感知された交感遠心性神経の神経反応 (SENSED S.E.) とを比較して、副交感求遠心性神経の刺激信号 (STIM.P.E.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.P.E. 神経のフィードバックをSENSED S.E. 神経に送り返す。感知される神経は交感神経であり、刺激される神経は副交感神経であるため、IMD制御装置は、増幅器で正極によって表される正のフィードバックを使用する。し

10

20

30

40

50

たがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が増大される。図 24 B は、交感求心性神経のターゲット神経反応 (TARGET S.A.) と、感知された交感求心性神経の神経反応 (SENSED S.A.) とを比較して、副交感遠心性神経の刺激信号 (STIM.P.E.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.P.E. 神経のフィードバックを SENSED S.A. 神経に送り返す。感知される神経は交感神経であり、刺激される神経は副交感神経であるため、IMD 制御装置は、增幅器で正極によって表される正のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が増大される。図 24 C は、副交感遠心性神経のターゲット神経反応 (TARGET P.E.) と、感知された副交感遠心性神経の神経反応 (SENSED P.E.) とを比較して、副交感遠心性神経の刺激信号 (STIM.P.E.) を生成する。感知され刺激される副交感遠心性神経は、同一の神経または異なる神経であってもよい。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.P.E. 神経のフィードバックを SENSED P.E. 神経に送り返す。刺激される神経と感知される神経はいずれも副交感神経であるため、IMD 制御装置は、增幅器で負極によって表される負のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が増大される。図 24 D は、副交感求心性神経のターゲット神経反応 (TARGET P.A.) と、感知された副交感求心性神経の神経反応 (SENSED P.A.) とを比較して、副交感遠心性神経の刺激信号 (STIM.P.E.) を生成する。生理機能の雲で表されている反射回路は、STIM.P.E. 神経のフィードバックを SENSED P.A. 神経に送り返す。刺激される神経と感知される神経はいずれも副交感神経であるため、IMD 制御装置は、增幅器で負極によって表される負のフィードバックを使用する。したがって、ターゲットと比較して、感知された神経連絡が高すぎる場合は刺激が減少され、感知された神経連絡が低すぎる場合は刺激が増大される。

【0083】

図 25 は、感知されたパラメータに基づいて神経刺激を調整する方法の実施形態を示す。2580において、感知されたパラメータがターゲット範囲内にあるかどうかについて判別が行われる。感知されたパラメータは、神経連絡パラメータを含む。一部の実施形態において、感知されたパラメータはまた、生理センサからのパラメータを含む。パラメータがターゲット範囲内であると判別される場合、2581において刺激の設定は保持され、プロセスは 2580 に戻る。パラメータがターゲット範囲の外であると判別された場合、プロセスは 2582 に進み、感知されたパラメータをターゲットに近付けるため、配置に応じて、少なくとも 1 つのゲイン増分または減分だけ神経刺激を変更する。さまざまな実施形態は、ターゲット範囲を上回るおよび / または下回る他の範囲を提供する。さまざまな実施形態は、ターゲット範囲内のターゲットサブ範囲を提供し、さまざまな実施形態はさらに、ターゲットサブ範囲を上回るおよび / または下回る他の多くのサブ提供する。さまざまな実施形態は、ターゲットサブ範囲内のターゲットサブ - サブ提供し、さまざまな実施形態はさらに、ターゲットサブ - サブ範囲を上回るおよび / または下回る他のサブ - サブ提供する。さまざまな刺激調整プロトコルは、範囲、サブ範囲、サブ - サブ範囲に応じて使用される。したがって、たとえば、刺激信号の 1 つのパラメータ（たとえば周波数）により大幅な調整が行われ、刺激信号の別のパラメータ（たとえば振幅）により小幅度な調整が行われる。

【0084】

適用の 1 つの例は、末梢血圧（高血圧症）を制御する IMD である。1 つの実施形態において、圧受容器の活性は、同一の電極を使用して刺激され、感知される。圧受容器は、1 つの心臓周期中に刺激され、別の心臓周期中（たとえば、刺激が発生した周期の直後の心臓周期）に感知される。負のフィードバック制御が使用される。もう 1 つの実施形態において、迷走神経または心脂肪体は、第 1 の部位において刺激され、圧受容体の活性は、

第2の部位において記録される。迷走神経、心脂肪体、圧受容器がすべて副交感神経部位であるため、この実施形態にも負のフィードバック制御が使用される。

【0085】

適用のもう1つの例は、自律神経障害（低く異常に変化する血圧）を治療するIMDである。1つの実施形態は、1つの部位において圧受容器の活性を感じし、別の部位において心臓交感神経枝を刺激する。圧受容器は副交感神経部位であり、心臓交感神経枝は交感神経部位であるため、正のフィードバック制御が使用される。

【0086】

適用のもう1つの例は、心筋梗塞、狭心症、および／または心不全を治療するIMDである。1つの実施形態は、2つの部位において迷走神経を刺激して、遠心性または求心性の誘発された反応を感じする。刺激および感知は、吻側刺激および尾側感知、あるいは尾側刺激および吻側感知であってもよい。負のフィードバック制御は、誘発された神経連絡のターゲットレベルを得るために使用される。1つの実施形態は、迷走神経を刺激し、交感神経連絡を感じる。迷走神経は副交感神経部位であるため、交感神経作用のターゲットレベルを得るために正のフィードバック制御が使用される。

10

【0087】

本明細書に示され説明されているモジュールやその他の回路が、ソフトウェア、ハードウェア、さらにソフトウェアとハードウェアの組合せを使用して実施されることを、当業者は理解するであろう。そのようなものとして、モジュールという用語は、ソフトウェア実装、ハードウェア実装、ソフトウェアとハードウェアの実装を網羅することが意図されている。

20

【0088】

本明細書に示されている方法は、本主題の範囲内の他の方法を除外することを意図されていない。当業者は、本明細書を読み把握すれば、本主題の範囲内にあるその他の方法を理解するであろう。前述の実施形態、および説明されている実施形態の部分は、必ずしも相互排他的ではない。これらの実施形態、またはその部分は、組み合わせられうる。たとえば、さまざまな実施形態は、2つ以上の説明されているプロセスを組み合わせる。2つ以上の感知されたパラメータは、所望の神経刺激（NS）または抗高血圧（AHT）治療を行うために使用される複合パラメータに組み合わされてもよい。さまざまな実施形態において、上記の方法は、プロセッサにより実行されるとプロセッサにそれぞれの方法を実行させる一連の命令を表す、搬送波または伝搬された信号に組み入れられるコンピュータデータ信号として実施される。さまざまな実施形態において、上記の方法は、プロセッサにそれぞれの方法を実行するよう指示することのできるコンピュータアクセス可能媒体上に含まれる命令のセットとして実施される。さまざまな実施形態において、媒体は、磁気媒体、電子媒体、または光媒体である。

30

【0089】

本明細書において特定の実施形態が示され説明されたが、同じ目的を達成するために計算される任意の配置は、示されている特定の実施形態の代替となりうることが、当業者には理解されるであろう。本出願は、本主題の適用または変形を範囲に含むことが意図される。上記の説明は、限定的ではなく、例示的であることが意図されることを理解されたい。その他の実施形態における上記の実施形態の組合せおよび上記の実施形態の部分の組合せは、上記の説明を考察すれば当業者には明らかとなろう。本主題の範囲は、添付の特許請求の範囲を、そのような特許請求の範囲が権利を有する等価物の包括的な範囲と併せて参照して決定されるべきである。

40

【図面の簡単な説明】

【0090】

【図1】末梢血管制御の神経機構を示す図である。

【図2A】心臓を示す図である。

【図2B】心臓を示す図である。

【図2C】心臓を示す図である。

50

【図3】頸動脈洞および大動脈弓の領域の圧受容器および求心性神経を示す図である。

【図4】肺動脈内および周辺の圧受容器を示す図である。

【図5】大動脈弓の圧受容器分野、動脈管索、および肺動脈幹を示す図である。

【図6】圧反射が刺激される場合の呼吸と血圧との既知の関係を示す図である。

【図7】6か月の間欠的頸動脈神経刺激にわたる高血圧の犬の頸動脈洞枝刺激に対する血圧反応を示す図である。

【図8A】迷走神経刺激が心力不全および心臓のリモデリングを防ぎ、それによりC H Fラットの長期生存を向上させたことを示す、慢性心不全(C H F)のラットの迷走神経刺激の既知の反応を示す図である。
10

【図8B】迷走神経刺激が心力不全および心臓のリモデリングを防ぎ、それによりC H Fラットの長期生存を向上させたことを示す、慢性心不全(C H F)のラットの迷走神経刺激の既知の反応を示す図である。

【図8C】迷走神経刺激が心力不全および心臓のリモデリングを防ぎ、それによりC H Fラットの長期生存を向上させたことを示す、慢性心不全(C H F)のラットの迷走神経刺激の既知の反応を示す図である。

【図9A】本主題のさまざまな実施形態による埋め込み型医療機器(I M D)およびプログラマ-を含むシステムを示す図である。

【図9B】本主題のさまざまな実施形態による図9Aのシステムに示される埋め込み型医療機器(I M D)のような、I M Dを示す図である。

【図10】本主題のさまざまな実施形態による、神経刺激装置(N S)コンポーネントおよび心調律管理(C R M)コンポーネントを有する図8に示されるような埋め込み型医療機器(I M D)を示す図である。
20

【図11】本主題のさまざまな実施形態による、図8のシステムに示されるようなプログラマまたは埋め込み型医療機器と通信するためのその他の外部機器を示す図である。

【図12A】本主題のさまざまな実施形態による神経刺激装置を示す図である。

【図12B】本主題のさまざまな実施形態による神経刺激装置を示す図である。

【図12C】本主題のさまざまな実施形態による神経刺激装置を示す図である。

【図13】本主題のさまざまな実施形態による、図12A～12Cの神経刺激装置において示されるようなパルス発生器を示す図である。

【図14】本主題のさまざまな実施形態による、図12A～12Cの神経刺激装置において示されるような信号処理モジュールを示す図である。
30

【図15】本主題のさまざまな実施形態による閉ループ刺激の方法を示す図である。

【図16A】さまざまな神経刺激機器の実施形態により実施されるさまざまな閉ループ制御システムを示す図である。

【図16B】さまざまな神経刺激機器の実施形態により実施されるさまざまな閉ループ制御システムを示す図である。

【図16C】さまざまな神経刺激機器の実施形態により実施されるさまざまな閉ループ制御システムを示す図である。

【図16D】さまざまな神経刺激機器の実施形態により実施されるさまざまな閉ループ制御システムを示す図である。
40

【図17】自律神経系(A N S)内の神経作用を感じてA N S内の神経ターゲットの神経刺激を制御する埋め込み型医療機器(I M D)の実施形態のための制御システムの実施形態を示す図である。

【図18】同一の末梢神経路で刺激および感知を行う実施形態を示す図である。

【図19】同一の神経部位で刺激および感知を行う実施形態を示す図である。

【図20】自律神経系(A N S)内の遠心性および求心性交感神経と遠心性および求心性副交感神経を示す図である。

【図21】遠心性交感神経を刺激するさまざまな制御システムの実施形態を示す図である。

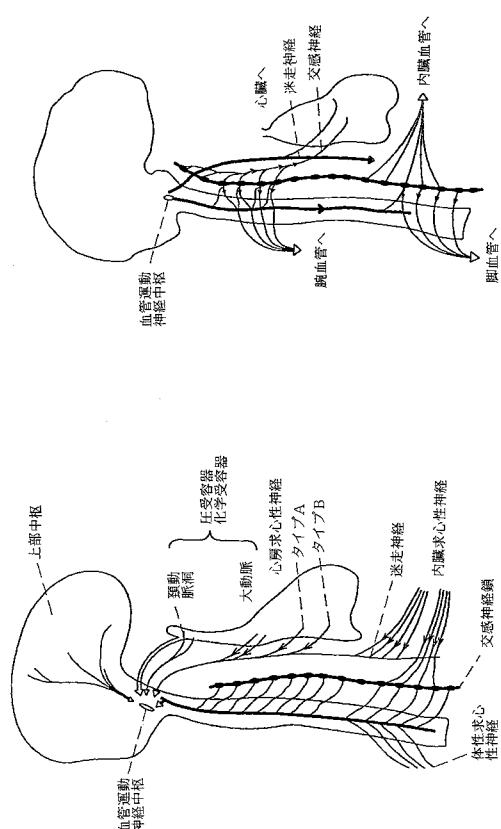
【図22】求心性交感神経を刺激するさまざまな制御システムの実施形態を示す図である
50

。【図23】求心性副交感神経を刺激するさまざまな制御システムの実施形態を示す図である。

【図24】遠心性副交感神経を刺激するさまざまな制御システムの実施形態を示す図である。

【図25】感知されたパラメータに基づいて神経刺激を調整する方法の実施形態を示す図である。

【図1】



【図2A】

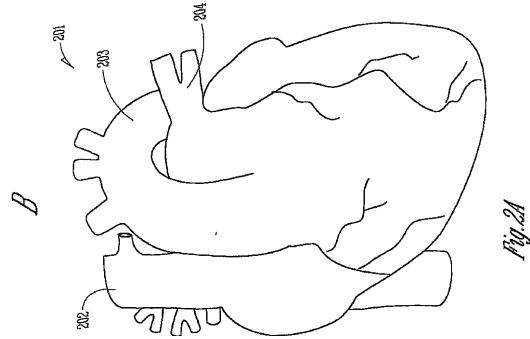


Fig.2A

【図2B】

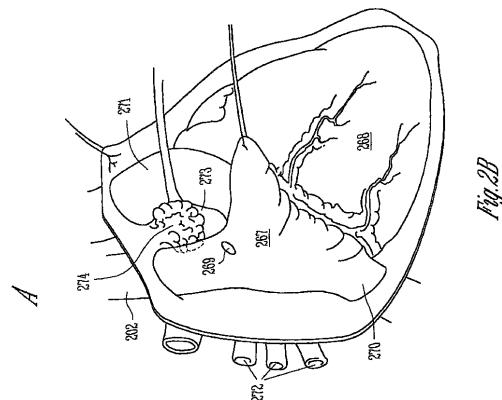
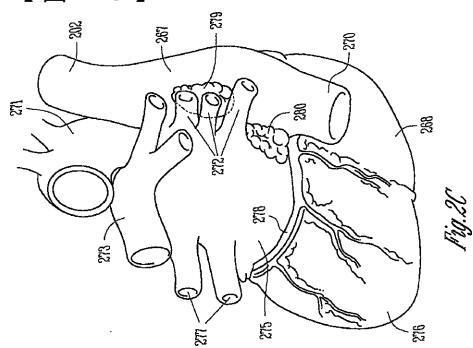
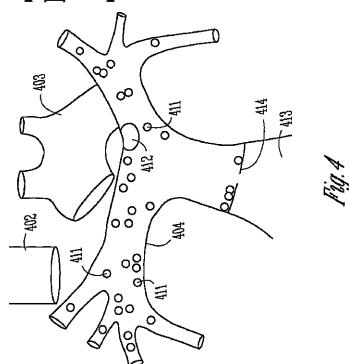


Fig.2B

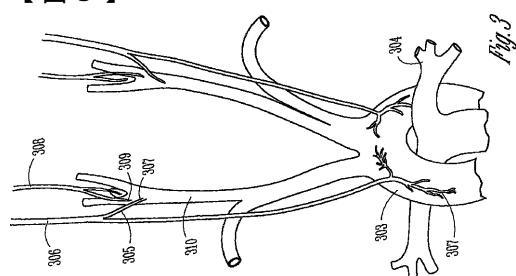
【図 2 C】



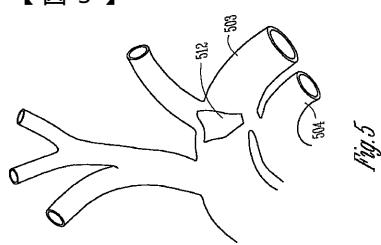
【図 4】



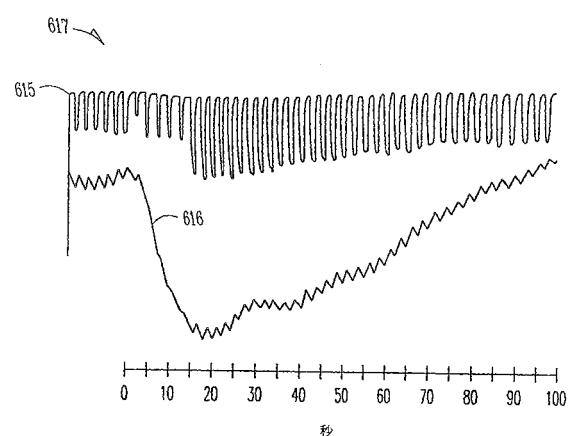
【図 3】



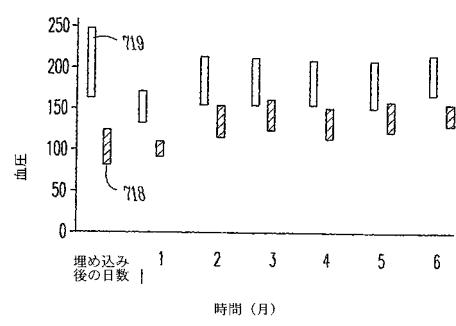
【図 5】



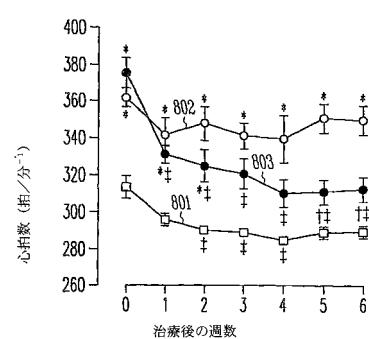
【図 6】



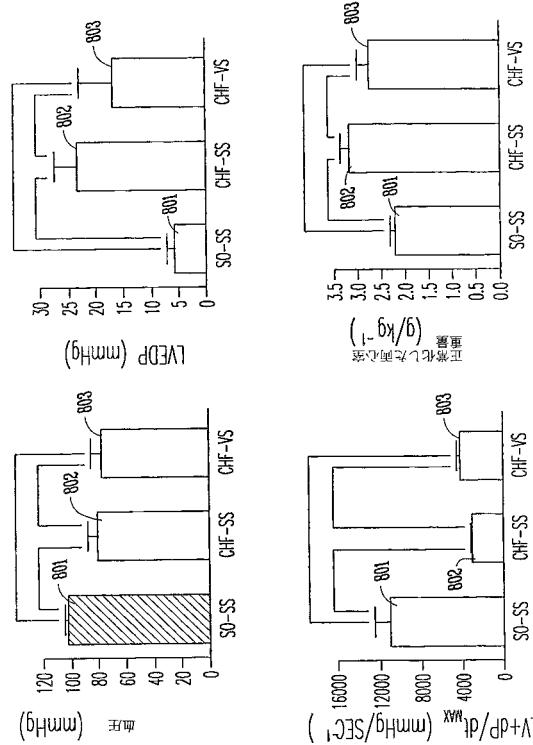
【図 7】



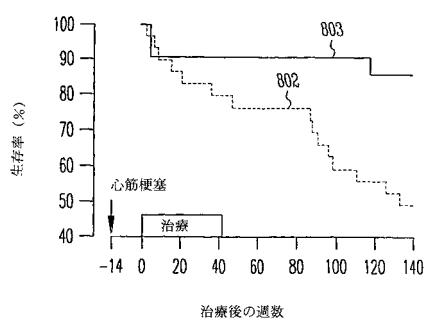
【図 8 A】



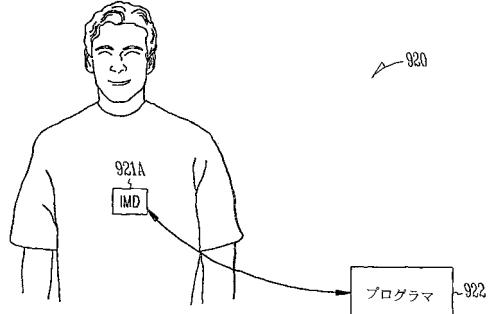
【図 8 B】



【図 8 C】

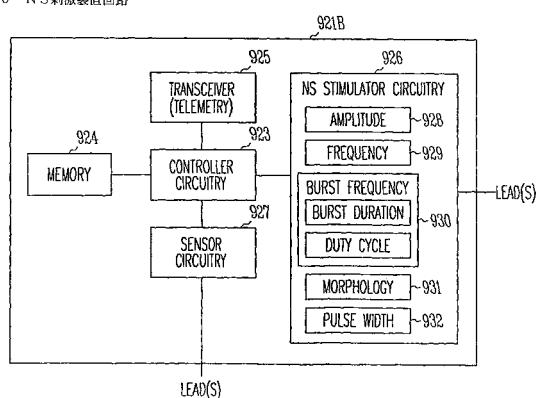


【図 9 A】

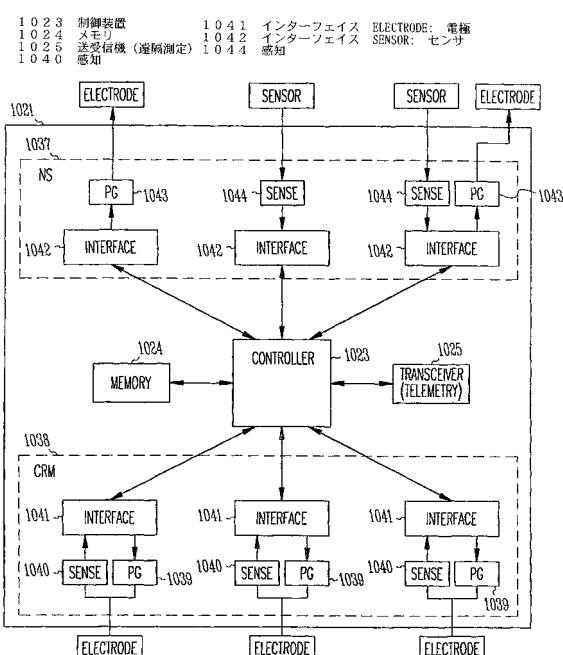


【図 9 B】

923 制御装置回路
924 メモリ
925 送受信機(遠隔測定)
926 N/S刺激装置回路
927 センサ回路
928 振幅
929 周波数
930 バースト周波数
931 形態
932 パルス幅
933 負荷サイクル
934 リード
935 バースト継続時間
936 DUTY CYCLE
937 MOPHOLGY
938 PULSE WIDTH

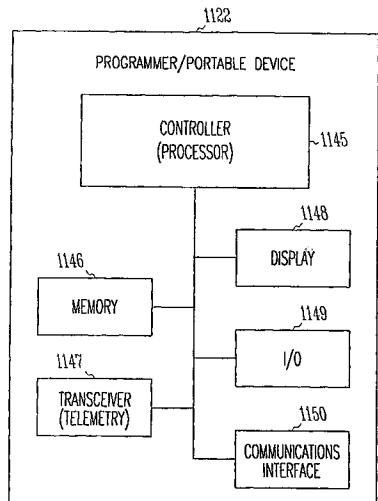


【図 10】

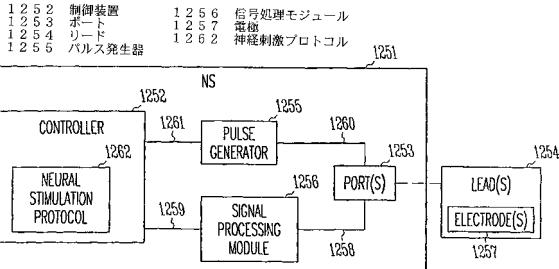


【図11】

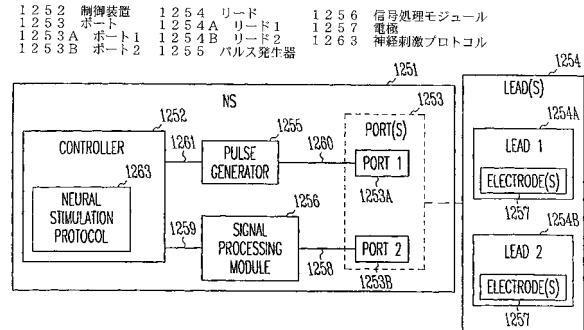
11122 プログラマ／埋め込み型機器
11145 制御装置（プロセッサ）
11146 メモリ
11147 送受信機（遠隔測定）
11148 ディスプレイ
11149 入出力
11150 通信インターフェイス



【図12A】

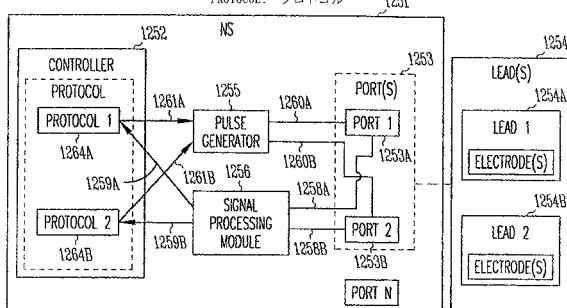


【図12B】



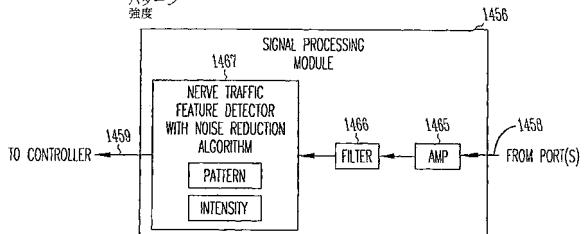
【図12C】

1252 制御装置
1255 パルス発生器
1256 信号処理モジュール
PORT: ポート
LEAD: リード
ELECTRODE: 電極
PROTOCOL: プロトコル



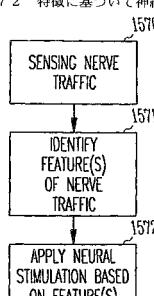
【図14】

1456 信号処理モジュール
1467 ノイズ低減アルゴリズムを備える神経連絡の特徴を識別する
1466 フィルタ
FROM CONTROLLER: 制御装置から
TO PORT(S): ポートへ
強度
アダプター

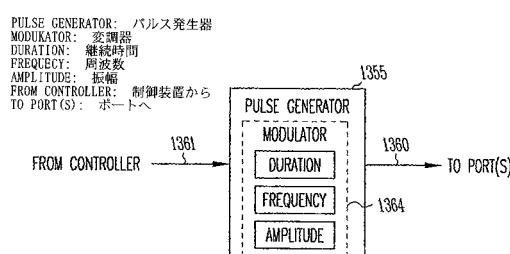


【図15】

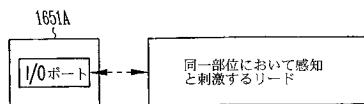
1570 神経連絡の感知
1571 神経連絡の特徴を識別
1572 特徴に基づいて神経刺激を適用



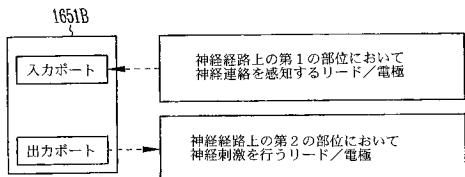
【図13】



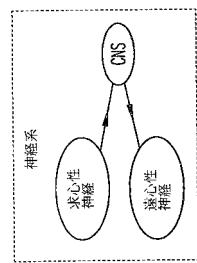
【図 16 A】



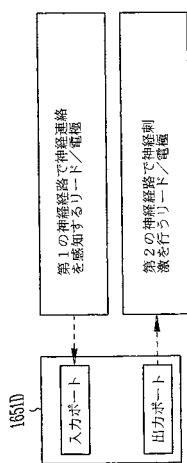
【図 16 B】



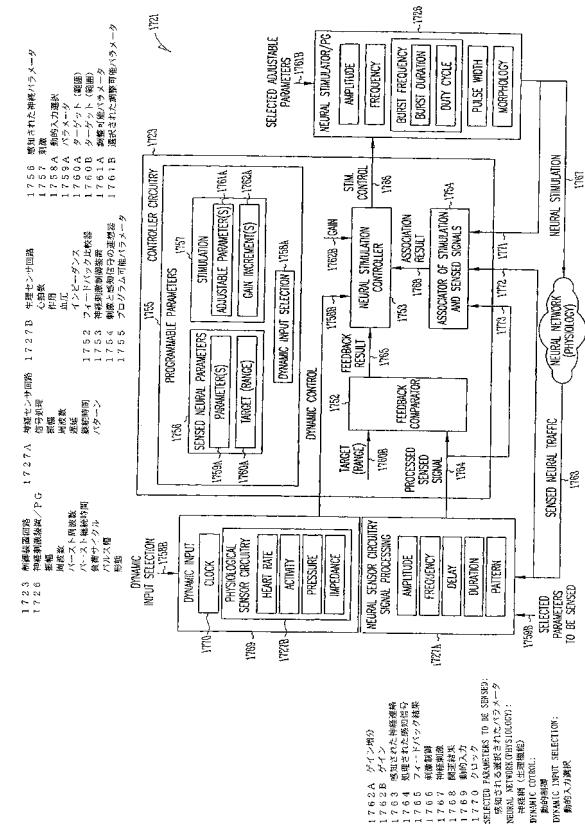
【図 16 C】



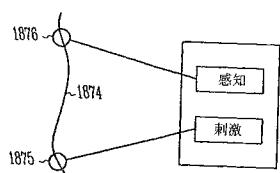
【図 16 D】



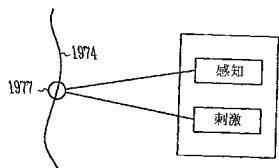
【図 17】



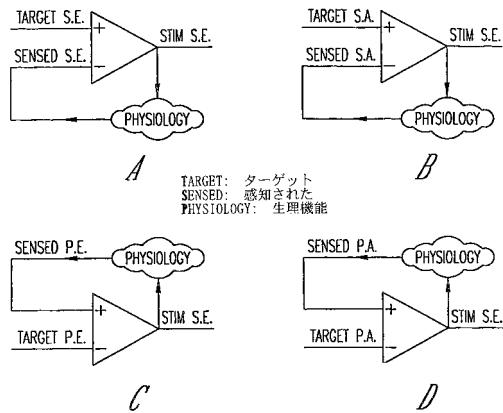
【図18】



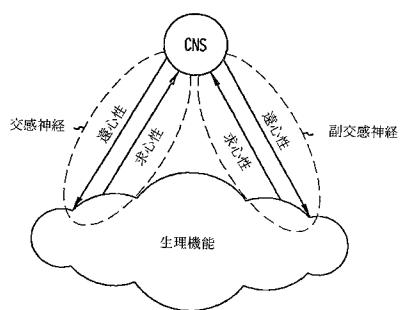
【図19】



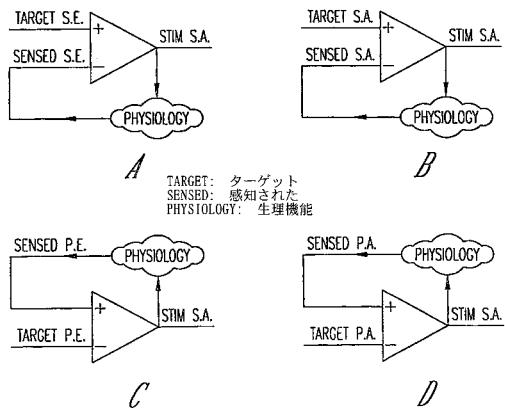
【図21】



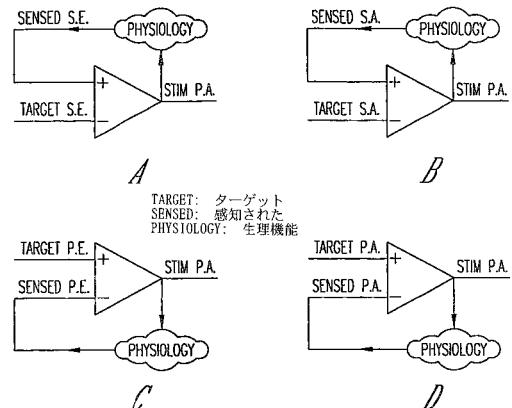
【図20】



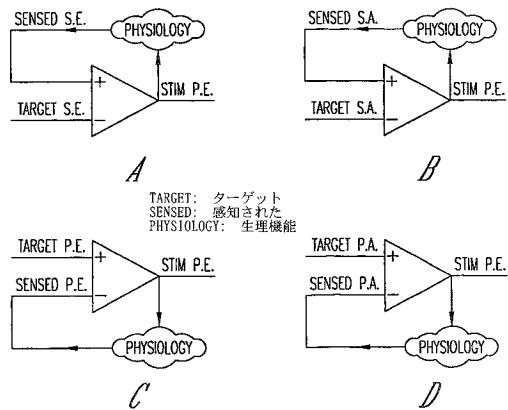
【図22】



【図23】

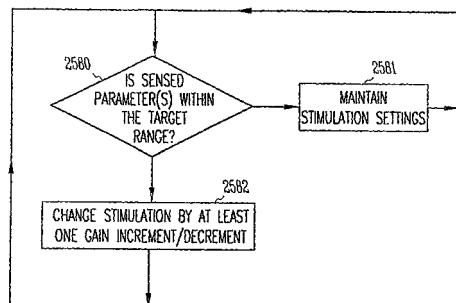


【図24】



【図25】

2580 感知されたパラメータはターゲット範囲にあるか
2581 刺激設定を保持
2582 少なくとも1つのゲイン増分／減分により刺激を変更



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/712,302
(32)優先日 平成17年8月29日(2005.8.29)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 11/280,940
(32)優先日 平成17年11月16日(2005.11.16)
(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100098475
弁理士 倉澤 伊知郎
(72)発明者 リバス, イマッド
アメリカ合衆国・55105・ミネソタ州・セント ポール・スタンフォード アベニュー・172
6
(72)発明者 クレイマー, アンドリュー・ピー
アメリカ合衆国・55082・ミネソタ州・スタイルウォーター・サウス 6ティエイチ ストリ
ート・418
(72)発明者 モフィット, ジュリア
アメリカ合衆国・52317・アイオワ州・ノース リバティー・ペン リッジ ディーアール・
375

審査官 武山 敦史

(56)参考文献 国際公開第2003/076008 (WO, A1)
特公昭49-015438 (JP, B1)
国際公開第2004/012814 (WO, A1)
特開2004-275427 (JP, A)
特開平08-052121 (JP, A)
特表2004-526471 (JP, A)
特表2004-512105 (JP, A)
特表平11-514268 (JP, A)
国際公開第2004/050185 (WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 1/36