

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-502552

(P2011-502552A)

(43) 公表日 平成23年1月27日(2011.1.27)

(51) Int.Cl.  
A61N 1/368 (2006.01)F I  
A61N 1/368テーマコード (参考)  
4C053

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁)

(21) 出願番号 特願2010-515189 (P2010-515189)  
 (86) (22) 出願日 平成20年6月27日 (2008. 6. 27)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年12月28日 (2009. 12. 28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/068618  
 (87) 国際公開番号 W02009/006321  
 (87) 国際公開日 平成21年1月8日 (2009. 1. 8)  
 (31) 優先権主張番号 60/947, 336  
 (32) 優先日 平成19年6月29日 (2007. 6. 29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/947, 327  
 (32) 優先日 平成19年6月29日 (2007. 6. 29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/947, 310  
 (32) 優先日 平成19年6月29日 (2007. 6. 29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

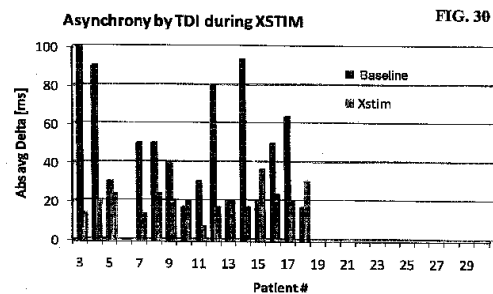
(71) 出願人 507205494  
 アクション メディカル インコーポレイ  
 テッド  
 アメリカ合衆国 55127 ミネソタ州  
 バドネス ハイッ バドネス レイク  
 ドライブ 470  
 (74) 代理人 100068755  
 弁理士 恩田 博宣  
 (74) 代理人 100105957  
 弁理士 恩田 誠  
 (74) 代理人 100142907  
 弁理士 本田 淳  
 (74) 代理人 100149641  
 弁理士 池上 美穂

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 再同期のための心臓内ペーシングに関するシステム、装置、および方法

## (57) 【要約】

右心室および左心室の心臓ペーシングに適した道具および方法であって、該心臓ペーシングは、同期収縮を促進するために、前記右心室内のリードから行なわれる。本発明の態様は、QRS幅、断片化、遅いLV活性化タイミング、自由壁および中隔壁の機械的同時性、あるいは有効スループット/圧力によって判断される機能を改善するために、心臓の部位にパルスを送達することによってペーシングを行うことを含む。本発明の態様は、心機能を改善するために、捕捉閾値を越えるペーシング閾値を決定することと、異極性のパルスを送達することと、前記右心室内のリードから両心室ペーシングを行うことと、ヒス束近傍の部位に異極性のパルスを送達することと、心筋を貫通することなく電極式ヒスペーシングを行うことと、異極性のパルスおよび別のペーシングプロファイルを含む複数のペーシングプロファイルを発生させることと、LVの中隔壁および自由壁の同期収縮を発生させるためにペーシングプロファイルを送達することと、前記ヒス束近傍にペーシングを行うことによってLBBBを扱うこととを含む。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

心臓の左心室および右心室のペーシングを行う方法であって、前記右心室および前記左心室のペーシングを行い、かつ前記両心室のうち少なくとも一つを再同期させるために、前記右心室に配置されたリードを経由して少なくとも一つのペーシングプロファイルを送達する工程を含む方法。

**【請求項 2】**

前記送達する工程は、QRS 幅、断片化、遅い LV 活性化タイミング、自由壁と中隔壁との機械的同時性、および有効スループット / 圧力のうちの一つ以上によって示される心機能を改善するために、心臓の部位にパルスを送達する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

**【請求項 3】**

前記少なくとも一つのペーシングプロファイルを送達する工程は、時間的に重なる複数のパルスを送達する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記少なくとも一つのペーシングプロファイルを送達する工程は、時間的に重ならない複数のパルスを送達する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記少なくとも一つのペーシングプロファイルを送達する工程は、タイミングおよび継続時間がほぼ同一であるパルスを送達する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 6】**

電極は約 5 ~ 6 ミリメートル未満の距離だけ離間して配置される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記少なくとも一つのペーシングプロファイルは互いに位相が異なるパルスを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記少なくとも一つのペーシングプロファイルは時間的に重ならない複数のパルスを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

ペーシング電圧閾値を用いて、ペーシング電圧閾値未満の電圧における捕捉に対して心機能を改善する工程と、

30

前記心機能の改善を実現するために極性が反対のパルスを送達する工程と、

改善した心機能のために右心室中のリードから両心室ペーシングを行う工程と、

ヒス束近傍の部位に極性が反対のパルスを送達する工程と、

極性が反対のパルスを送達するために用いる電極で心筋を貫通することなく、電極によるヒスペーシングを行う工程と、

極性の異なるパルスを送達するペーシングプロファイルと別のペーシングプロファイルとを含む複数のペーシングプロファイルの発生および送達のうちの少なくとも一方を行う工程と、

40

RV (右心室) ペーシング位置から、中隔壁および LV の自由壁の同期収縮を生じさせるペーシングプロファイルを送達する工程と、

ヒス束近傍の部位にペーシングを行うことによって、先端側 LBBB (左脚ブロック) および広汎性 LBBB のうちの一つ以上を処置する工程と、のうちの少なくとも一つをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 10】**

QRS 幅、断片化、遅い LV 活性化タイミング、自由壁および中隔壁の機械的同時性、有効スループット / 圧力、およびそれらの任意の組合せのうちの一つ以上によって示される心機能を改善するのに有用な心臓の部位にパルスを送達することによって、ペーシングおよびマッピングのうちの 1 つ以上を行う方法。

50

## 【請求項 11】

心機能を改善する、前記捕捉閾値を越えるペーシング（電圧）閾値を決定する工程と、前記心機能の改善を実現するために極性が反対のパルスを送達する工程と、改善した心機能のために右心室中のリードから両心室ペーシングを行う工程と、ヒス束近傍の部位に極性が反対のパルスを送達する工程と、極性が反対のパルスを送達するために用いる電極で心筋を貫通することなく、電極によるヒスペーシングを行う工程と、極性の異なるパルスを送達するペーシングプロファイルと別のペーシングプロファイルとを含む複数のペーシングプロファイルの発生および送達のうちの少なくとも一方を行う工程と、RV（右心室）ペーシング位置から、中隔壁およびLVの自由壁の同期収縮を生じさせるペーシングプロファイルを送達する工程と、ヒス束近傍の部位にペーシングを行うことによって、先端側LBBB（左脚ブロック）および広汎性LBBBのうちの一つ以上を処置する工程と、のうちの少なくとも1つをさらに含む、請求項10に記載の方法。

10

## 【請求項 12】

患者のQRS幅を改善するための方法であって、患者のQRS幅を改善するように、右心室において、右心室の心尖部から先端側の位置に電気信号を供給する工程を含む方法。

## 【請求項 13】

左心室の左脚ブロックを示す患者を治療するための方法であって、右心室および左心室の同期収縮を生じるように、右心室において、右心室の心尖部から先端側の位置に電気信号を供給する工程を含む方法。

## 【請求項 14】

前記左脚ブロックは先端側ブロックおよび広汎性ブロックのいずれか一つである、請求項13に記載の方法。

20

## 【請求項 15】

患者の断片化を改善するための方法であって、

患者の断片化を改善するように、右心室において、右心室の心尖部から先端側の位置に電気信号を供給する工程を含む方法。

## 【請求項 16】

QRSに対する左心室の遅い活性化部位の電気刺激のタイミングを改善するための方法であって、

QRSに対する左心室の遅い活性化部位の電気刺激のタイミングを改善するように、右心室において、右心室の心尖部から先端側の位置に電気信号を供給する工程を含む方法。

30

## 【請求項 17】

心臓の拍動をそれぞれ捕捉する極性が反対の2つのパルスの組を含むペーシングプロファイルを用いる低電力ペーシングのための方法であって、

ペーシングの閾電圧が増大したとの判定に応じて、前記二つのパルスの間の位相関係を修正する工程を含む方法。

## 【請求項 18】

ヒス束近傍にペーシングプロファイルを送達するためのペーシング装置であって、

心臓の右心室中のヒス束近傍に電極を提供するように設計されたペーシングリードと、前記電極へ送達されるペーシングプロファイル信号を発生するためのペーシングプロファイル発生器とを備え、前記ペーシングプロファイルは患者のQRS幅を改善する、ペーシング装置。

40

## 【請求項 19】

ヒス束近傍にペーシングプロファイルを送達するためのペーシング装置であって、

心臓の右心室中のヒス束近傍に電極を提供するように設計されたペーシングリードと、前記電極へ送達されるペーシングプロファイル信号を発生するためのペーシングプロファイル発生器とを備え、前記ペーシングプロファイルは患者の断片化を改善する、ペーシング装置。

## 【請求項 20】

ヒス束近傍にペーシングプロファイルを送達するためのペーシング装置であって、

50

心臓の右心室中のヒス束近傍に電極を提供するように設計されたペースングリードと、前記電極へ送達されるペースングプロファイル信号を発生するためのペースングプロファイル発生器とを備え、前記ペースングプロファイルはQRSに対する左心室の遅い活性化部位の電気刺激のタイミングを改善する、ペースング装置。

【請求項 2 1】

右心室内のペースング位置を決定するための方法であって、右心室中の位置へペースング信号を送達することによって、ペースング位置を評価する工程と、

QRS幅、断片化、およびQRSに対する左心室の遅い活性化部位の電気刺激のタイミングのうちの少なくとも一つに応じて、送達したペースング信号の有効性を評価する工程を含む方法。

10

【請求項 2 2】

ヒス束近傍にペースングプロファイルを送達するためのペースング装置であって、心臓の右心室中のヒス束近傍に電極を提供するように設計されたRVペースングリードと、

心臓の左心室に電極を提供するように設計されたLVペースングリードと、少なくとも二つのペースングプロファイルを発生するためのプロファイル発生器とからなり、第一ペースングプロファイルはペースング信号をRVペースングリードに送達し、かつ、LVペースングリードには送達せず、第二ペースングプロファイルはRVペースングリードおよびLVペースングリードの両方にペースング信号を送達する、ペースング装置。

20

【請求項 2 3】

感知位置を決定するための方法であって、

心臓の冠状洞を通じて感知リードを進行させる工程と、感知リードは冠状洞への前記リードの進入点に対して先端側に1つの端部を有することと、感知リードは複数の感知電極を有することと、各電極は空間的に異なり、かつ電氣的に異なっていることと、

心臓の特定の拍動について、先端側の電極と冠状洞への前記リードの進入点との間に配置された複数の感知電極のうちの1つの電極が電氣的な心臓の活性化を感知するより早く、先端側の電極が電氣的な心臓の活性化を感知することに応じて、感知位置を決定する工程と、を含む方法。

30

【請求項 2 4】

心臓にペースング信号を送達することによって心臓の心筋を捕捉するためのカテーテルであって、

電氣的なペースング信号源とのインタフェースを行うための基端と、

先端と、

を備え、前記先端は、

心臓組織にカテーテルを取付ける固定機構と、

心臓組織にペースング信号を提供するように各々個別にアドレス可能であり、固定機構が心臓組織に取付けられているとき、物理的に心臓組織と接触するように構成された、第1の電極および第2の電極と、を備える、カテーテル。

40

【請求項 2 5】

第1の電極および第2の電極のうちの一方は、導電性の有孔突起接触部を含む請求項24に記載のカテーテル。

【請求項 2 6】

第1の電極および第2の電極のうちの一方は、導電性の有孔コーティングを含む請求項24に記載のカテーテル。

【請求項 2 7】

固定機構は前記先端から延びる歯部を含む請求項24に記載のカテーテル。

【請求項 2 8】

第1の電極は固定機構であり、前記先端から延びる導電性歯部を含む請求項24に記載

50

のカテーテル。

【請求項 29】

先端と基端との間に配置された第3の電極をさらに備える請求項24に記載のカテーテル。

【請求項 30】

先端近傍に配置された抗炎症性の送達デバイスをさらに含む請求項24に記載のカテーテル。

【請求項 31】

患者の心臓の非同期症状を治療するための方法であって、  
心臓の右心室中の位置に少なくとも第1の電極を配置する工程と、  
右心室中の前記位置の少なくとも第1の電極を用いて、心臓の右心室および左心室の同期収縮のために右心室および左心室のペーシングを行う工程と、  
前記配置は、内因性の活動に対する、患者のQRS幅、患者の断片化、およびQRSに対する左心室の遅い活性化部位の電気刺激のタイミングのうちの1つ向上することによって決定されることと、を含む方法。

10

【請求項 32】

右心室から心臓のペーシングを行う方法であって、  
右心室の心尖から先端側の、隔膜壁に沿った位置に正のパルスおよび負のパルスを送達する工程と、前記パルスは左右心室の収縮を捕捉することと、を含む方法。

20

【請求項 33】

右心室から心臓のペーシングを行う方法であって、  
2つの電極の各々へ1つのパルスを送達するように、2つのパルスを送達する工程と、  
前記電極は空間的に互いに異なっていることと、各電極は右心室の心尖に、隔膜壁に沿って配置されていることと、前記パルスは左右心室の収縮を捕捉することと、を含む方法。

【請求項 34】

患者にペーシング装置を移植するためのシステムであって、  
患者の心臓の右心室に配置するためのペーシングリードと、  
ペーシングリードによって送達されるペーシングに対し、感知した心機能を一致させるためのプロセッサと、を含むシステム。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、心室ペーシングなど、心臓の監視および処置に関係したシステム、装置および方法に関する。より詳細には、本発明は、特に患者の右心室に位置する1つ以上の電極によって左右心室のペーシングを行っている最中に機械的および/または電氣的に同期収縮を達成するためのカテーテル様電極構成の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ペースメーカーは、心臓リズムの管理など長期の電氣的な刺激を提供する、恐らく最もよく知られた装置である。ペースメーカーは、医学的な治療のために移植されている。他の心臓の刺激器の例には、移植型心臓除細動器(ICD)や、ペーシング機能および除細動機能を実行可能な移植型装置が含まれる。そうした移植型装置は、心臓リズムの障害を治療するために、心臓の選択された部分へ電氣的な刺激を提供する。埋込型ペースメーカーは、決まった時間のペーシングパルスによって心臓のペーシングを行う。ペーシングパルスの時間は、他のペーシングパルスまたは感知される電気活動に基づき決定することが可能である。適切に機能する場合、ペースメーカーは、最小心拍数を高めることによって代謝的な要求を満たすために、心臓が適切なリズムで自身のペーシングを行えないことを埋め合わせる。ペーシング装置には、収縮を調整するために、心臓の異なる領域へ送達された複数のペーシングパルスを同期させるものもある。調整された収縮によって、心臓をポンプとして有効に機能させるとともに、十分な心拍出量を提供することが可能となる。

40

50

臨床データは、同期した両心室ペーシングによって得られる心臓の再同期により、心機能が有意に改良されることを示している。心臓再同期療法によって、心不全患者の心機能は向上する。心不全患者では自律神経の平衡が低下するが、これはLV（左心室）の機能不全および死亡率の増加に関連する。

#### 【0003】

一般的な治療される症状は、心臓の鼓動が速すぎる、または遅すぎることである。心臓の鼓動が遅すぎる（徐脈と呼ばれる症状である）とき、内因性心拍数を上昇させるためにペーシングが用いられることがある。心臓の鼓動が速すぎる（頻脈と呼ばれる症状）とき、例えば、心臓を収縮させるために用いられる電気信号を阻害することによって内因性の心拍数を低下させるために、ペーシングが用いられることがある。

10

#### 【0004】

徐脈に対するペーシングでは、経皮的に配置されるペーシング電極は、一般に、心臓の右側の心腔（右心房または右心室）に配置される。そうした心腔へのアクセスは、上位の静脈腔を通じて、右心房、次いで右心室へと、容易に得られる。左心室における電極配置は、通常、忌避される（アクセスが右心室における配置ほど直接的ではないので）。さらに、左心室における塞栓のリスクは、右心室におけるリスクより大きい。電極配置の理由によって左心室に塞栓が生じた場合、左心室から大動脈を介して脳への直接的なアクセスを有することになる。これによって、（脳）卒中の相当なリスクが生じる。右心房および右心室の両方のペーシングは開発されている。そのような両心腔ペーシングでは、右心室のみのペーシングより良好な血行動態の出力が得られた。徐脈の治療に加えて、両心腔ペーシングでは、心腔（心房および心室）間の同期が維持された。

20

#### 【0005】

最近の臨床上的エビデンスは、従来の右心室からの心室ペーシングでは左右心室が非同期に収縮し、それによって非効率的な機械的収縮が生じ、血行動態の性能が低下することを示唆している。長期的な右心室ペーシングが、心不全の発生または悪化のリスクの増大と関連することも見出された。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0006】

【特許文献1】米国特許第6,230,061号明細書

30

【特許文献2】米国特許出願公開第2005/0125041号明細書

【特許文献3】米国特許第6,643,546号明細書

【特許文献4】米国特許第6,907,285号明細書

【特許文献5】米国特許第2004/0153127号明細書

【特許文献6】米国特許第5,299,569号明細書

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

本発明は上述の問題ならびに上述のおよび他の実施形態の用具の種類および方法に関する問題の克服に関する。本発明を様々な実施および用途の例により示すが、その多くには、右心室中のリードからの左右心室の心室ペーシングによる利点を有する特定の心疾患に有用な（または特に適切な）用具および方法が伴う。一般に、そのような心室ペーシングは、再同期のための機械的および/または電氣的な同期収縮を行うために用いられる

40

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

本発明の一部の態様は、限定ではなく単なる例として本明細書に提示されるものであるが、測定される（例えば、QRS幅、断片化（fractionation）、遅いLV活性化タイミング、自由壁および中隔壁の機械的同時性、有効スループット/圧力によって、およびそれらの組み合わせによって測定される）心機能を向上させるのに有用な心臓の部位へパルスを送達することによるペーシングおよび/またはマッピングが含まれる。

50

他の特定の態様（単独で、または組み合わせて実施可能である）には、次のものが含まれる。すなわち、捕捉閾値を越えて、ペーシング（電圧）閾値を決定し、心機能を向上させること；そうした心機能向上を達成するために反対の極性のパルスを送達すること；そうした向上した心機能のために、右心室中のリードから両心室ペーシングを行うこと；ヒス束近傍の部位で反対の極性の複数のパルスを送達すること；心筋を貫くことなく、ペーシング電極を用いてヒスペーシングを行うこと；複数のペーシングプロファイルを生成および/または送達すること（例えば、反対の極性のパルスを送達するペーシングプロファイルおよび別のペーシングプロファイルを含む、異なるペーシングプロファイルを反復することによって）；RV（右心室）ペーシング位置からLVの中隔壁および自由壁の同期収縮を生成するようにペーシングプロファイルを送達すること；および、ヒス束近傍の部位でのペーシングによって1つ以上の先端側LBBB（左脚ブロック）および/または広汎性のLBBBを治療すること、

10

当業者には、ヒス束が房室（AV）束の継続部であり、以前には、AV結節（心房と心室との間に位置する）近傍の領域から電氣的インパルスを送るための電気伝導を提供する心臓筋細胞の領域であると同定されていたことが認識される。本発明の実施に関連して、ヒス束の、およびヒス束の周囲の一定の細胞を、一定の電氣的な刺激へ予期しない手法により応答するように操作可能であることを発見した。

#### 【0009】

本発明の実施は、例えば、装置、システム、そうした装置およびシステムの使用方法ならびに製造方法から、そうした方法、装置およびシステムの実施に有用なコンピュータ利用可能なデータ（コンピュータ実行可能命令および他の入出力データ）まで、様々な形態を取る。それらの実施の多くには、上述の態様に関係する用具および工程が含まれる。

20

#### 【0010】

他のそうした実施の特定の例として、本発明は、（例えば、心臓の処置のために）心臓の動作を監視し、心臓の動作を変更するための方法、装置および装置の構成の形態により、実施することが可能である。そうした特定の例の一実施形態では、上述の態様のうちの1つ以上には、左右心室の再同期を行うために心筋を捕捉するための、心臓のRV中への電極構成（1つ以上の電極を含む）の配置が含まれる。これは、それぞれの電極上に反対の極性を有する第1および第2の信号成分を提供することによって達成される。心臓の収縮は監視され、電極の位置を決定する際に用いられる。より詳細な実施形態では、電極構成は、RV心内膜の中隔部分において、再同期を達成するためにスイートスポット（ローカス；locus）に配置される。心臓のペーシング中に再同期または同期収縮を達成するために、患者の身体における参照電圧に対して、電極のうちの1つのアノードペーシングを用いることが可能である。極性は、アノード性ブロック（アノード電極における連続的なアノード刺激後に発生する刺激閾値の上昇）を忌避するために、適切に（例えば、数時間毎に）切り替えられてよい。

30

#### 【0011】

他の特定の例では、実施には、右心室からペーシングを行って、LBBB、すなわち、大きなQRS幅（例えば、 $QRS > 120\text{ms}$ ）と断片化したECG（心電計図または心電図）信号とによって同定される広汎性の先端側ブロック、を治療することが含まれる。これについて、特定の方法には、心臓の捕捉（外部源からの電氣的な刺激信号に対する直接応答による心臓における収縮の存在として定義される）のために送達される、反対の極性パルス（身体共通に対して）を有するペーシングプロファイルの使用が含まれる。様々な文脈において、本明細書では、そうしたペーシングプロファイルを、「Xstim」ペーシングプロファイルまたは単にXstimと呼ぶ。

40

#### 【0012】

1つのそうしたXstimペーシングプロファイルには、参照電極に対して反対に電荷の与えられる2つの電極の使用が含まれる。様々な実施では、電極の空間は異なっている。パルスは、互いに対し、同相で、異相で、離間しかつ重なるように、離間しかつ重ならずパルス間に遅延がないように、離間しかつ重ならずパルス間に遅延があるように、また

50

はヒス束近傍の 1 つの電極を用いて二相で提供可能である。

【0013】

さらに他の特定の例では、実施には、右心室中でヒス束近傍の位置にてペーシングおよび/またはマッピングを行うための装置および方法が含まれる。上述の通り、この位置は、QRS 幅の向上、断片化の向上 (ECG を用いる)、または遅い活性化された LV 位置が QRS の前方に移動することのうちの 1 つ以上によって同定される。一例では、ペーシングは 1 つのペーシングリードを用いて送達され、両心室が捕捉される。一部の例では、ペーシングには Xstim ペーシングプロファイルが用いられる。

【0014】

さらに他の実施形態では、本発明には、次のように決定される位置にてペーシングを行うことが含まれる。内因性すなわちベースラインの ECG 読取が行われる。ペーシングリードがヒス束近傍の RV に配置される。ペーシング信号がペーシングリードへ送達される。特定の一例では、ペーシング信号は Xstim ペーシングプロファイルである。ペーシング ECG 信号が取得される。QRS 幅、断片化された QRS、および QRS に対する LV の遅い活性化された領域のタイミングのうちの 1 つ以上の間で、比較が行われる。プローブの位置が変えられ、必要に応じて、ペーシングおよび比較の工程が繰り返される。こうして、リードが適切な位置に固定されることが可能である。

【0015】

他の実施形態では、本発明には、ペーシングプロファイルを選択し、ヒス束、またはヒス束近傍にて RV にリードを配置して、複数のペーシングプロファイルを送達することが含まれる。心機能が記録され (例えば、ECG を用いて)、治療に適切なペーシングプロファイルが選択される。

【0016】

別の実施形態では、ペーシング装置およびそうした装置を用いる方法には、2 つの電極を有するリードを送達するカテーテルが含まれる。その一定の実施では、カテーテルはヒス束近傍に接触するように適合されている。ペーシングプロファイル (身体共通に対して 2 つの反対の電圧を有する) が電極へ送達される。電極は個別にアドレス可能であり、その空間は異なっている。特定の一例では、1 つの電極はリードの先端チップに、または先端チップ近傍に配置され、他方は先端チップとリードの基端との間に配置される。幾つかの実施形態では、3 つ以上の電極の使用が可能である。また、1 つ以上の電極が心機能を感知するために用いられてもよい。

【0017】

別の実施形態では、カテーテルは、右心室の中隔壁に沿って位置の調整を行うように適合されており、またそのように用いられる。このカテーテルは、ペーシングプロファイルを送達するように、また続いてペーシングプロファイルの送達部位を調整するように設計されている。この実施形態は、ペーシング - 感知 - 調整の手順 (一部の例では、向上した心機能の得られる位置が決定されるまで反復される) に有用である。特定の一例では、カテーテルは除去可能な外側シースを含む。内側部分を外側シースから延ばすことが可能である。外側シースを用いて内側部分の方向を決定することが可能である。一例では、外側シースは、シースの湾曲の調整を可能とする。適切に配置されると、この適切な位置を固定するように内側部分を延ばすことが可能である。シースの内側部分からの延長部分に関連して歯部またはねじを用いることが可能である。

【0018】

本発明の態様は、1 つのリードからの左右心室の同期ペーシングに適している。特定の一例では、リードは 2 つの電極しか有しない。

本発明の一実施形態では、本明細書に開示の装置を製造する方法と、本明細書に記載の方法を実装するための装置を実施する。

【0019】

本発明の一実施形態ではシステムを実施する。このシステムは、移植型ペーシング装置と、ペーシングリードを配置するために用いられるカテーテルと、移植型デバイスを用い

10

20

30

40

50



てペーシングの結果を評価するための心機能フィードバック機構とを含むことが可能である。

【0020】

本発明の一実施形態では、X s t i mペーシングおよび両心室ペーシングを選択的に実施することを可能とするための装置および／または方法を実施する。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】関連する解剖学的特徴とを示すとともに、右心室中のペーシング電極を備えたカテーテルおよび皮下に配置された移植型パルス発生器を概略的に示す、心臓の概略的な断面図。

10

【図2】図1において中隔壁に接触している電極を示す図。

【図2A】中隔壁へ電極を取付けるための機構を示す、電極リードの断面図。

【図3】図1において、中隔壁に対し電極を付勢するための部分的に形状記憶合金から形成された電極リードを示す図。

【図4】図1において、中隔壁に対し電極を付勢する電極リードのさらなる一実施形態を示す図。

【図5】図1において、中隔壁上の、無線伝送によってエネルギーの与えられる電極を示す図。

【図6】図5において、中隔壁内に埋め込まれた電極を示す図。

【図7】図4において、中隔壁に対し複数の電極が付勢された図4のリードを示す図。

20

【図7A】図1において、中隔壁へチップ電極を取付けるための螺旋部を備えた従来のアクティブ固定リードを示す図。

【図7B】図1において、ショック電極を示す図。

【図8】電磁場を形成するようにエネルギーの与えられた（リード本体は示していない）図1の電極を示す心臓の右左心室の断面図。

【図9】図8において、リードの再配置に応答して左心室の方へ変位した場を示す図。

【図10】図8において、外部参照電極の影響によって左心室の自由壁の方へ歪められた場を示す図。

【図11】図9において、左心室内に参照電極が配置された図。

【図12】図14において心臓の心外膜表面上に外部電極が配置された図。

30

【図13】冠状洞内に外部電極が配置された図。

【図14】図9において、図9の電極の1つの側に誘電体材料を付加することによって、左心室の方へバイアスが生じるように場が歪められた図。

【図15】第1の位置の参照電極に応答して自由壁の上端部の方へ歪められた場を示す図。

【図16】図15において、参照電極が第2の位置へ切り替えられた図。

【図17】図15において、参照電極が2つの分極電極で置換された図。

【図18】様々な実施形態において第1および第2の電極によって印可されるパルス波形のグラフ。

【図18A】交互の波形を示す図18と同様の図。

40

【図18B】参照電極に対し2つの別個の場を形成する2つの電極を示す、図18と同様の図。

【図19】プログラム可能なペーシング構成を備えたパルス発生器において所望されるペーシング出力の一部の電氣的な概略図。

【図20】迷走神経へペーシング信号を印可することへの本発明の適用を示す、患者の頭部および頸部の側面図。

【図21】電極の最適な配置を決定するためのシステムの図。

【図22】2つの電極の間隔を示す図。

【図23A】様々な実施形態の電極によって印可されるパルスのグラフ。

【図23B】様々な実施形態の電極によって印可されるパルスのグラフ。

50

- 【図 2 3 C】様々な実施形態の電極によって印可されるパルスのグラフ。
- 【図 2 3 D】様々な実施形態の電極によって印可されるパルスのグラフ。
- 【図 2 4】一定のパルス波形を送達するのに有用である方向決定可能 / 調整可能なカテーテル型装置の図。
- 【図 2 4 A】様々な実施形態の電極によって印加されるパルス波形のグラフ。
- 【図 2 4 B】様々な実施形態の電極によって印加されるパルス波形のグラフ。
- 【図 2 4 C】様々な実施形態の電極によって印加されるパルス波形のグラフ。
- 【図 2 4 D】様々な実施形態の電極によって印加されるパルス波形のグラフ。
- 【図 2 5】E C Gによって測定される活動により形成される X s t i mと比べた内因性活動を示す図。 10
- 【図 2 6】1 2 E C G読取値によって測定される活動により形成される X s t i mと比べた内因性活動を示す図。
- 【図 2 7】E C G読取値によって測定される活動により形成される X s t i mと比べた内因性活動を示す図。
- 【図 2 8】X s t i mペーシングと内因性のペーシングとの比較を示す図。
- 【図 2 9】C S（冠状洞）活性化時間に対するベースラインおよび X s t i mの結果の組を示す図。
- 【図 3 0】ベースラインと X s t i mのペーシングに関する複数の患者のエコー画像を介して取得される非同時性の測定値を示す図。
- 【図 3 1 A】 $dp/dt$ （圧力の変化 / 時間の変化）により測定される単位時間当たりの圧力による変化によって定義される全体的な左心室機能に対する X s t i mペーシングの比較を示す際に有用なグラフ。 20
- 【図 3 1 B】 $dp/dt$ （圧力の変化 / 時間の変化）により測定される単位時間当たりの圧力による変化によって定義される全体的な左心室機能に対する X s t i mペーシングの比較を示す際に有用なグラフ。
- 【図 3 2】ベースライン Q R S 幅に応じた両心室ペーシング中の圧力変化率の変化を示す図。
- 【図 3 3】X s t i mペーシングおよび内因性のペーシングのバーストならびに得られる左心室の心室内圧を示す図。
- 【図 3 4】X s t i mペーシング中の左心室の圧力の変化率の安定性を示す図。 30
- 【図 3 5】X s t i mペーシング中の左心室の圧力の変化率の安定性を示す図。
- 【図 3 6】X s t i mペーシングが停止されるときに見られる圧力の変化率の減少を表す図。
- 【図 3 7】X s t i mペーシングが停止されるときに見られる圧力の変化率の減少を表す図。
- 【図 3 8】X s t i mペーシングが停止されるときに見られる圧力の変化率の減少を表す図。
- 【図 3 9】X s t i mペーシングが停止されるときに見られる圧力の変化率の減少を表す図。
- 【図 4 0】ベースラインおよび X s t i mペーシングに対する Q R S 群に対する C S 活性化時間の変化を示す図。 40
- 【図 4 1】3 . 5 Vでの X S T I Mペーシング中の Q R S の改善および圧力上昇を示す図。
- 【図 4 2】図 4 1と同じ患者のための狭くなることの Q R S 進歩、および 5 Vの X s t i mペーシングに対する圧力進歩を示す；
- 【図 4 3】X s t i mペーシングとベースラインとの間の最小および最大の圧力変化率（ $dp/dt$ ）を示す図。
- 【図 4 4】心臓の拍動の間の R - R 間隔（Q R S 群の）に関連付けられる圧力変化率を示す図。
- 【図 4 5 A】ペーシングリード配置を決定するための手順の例を示す図。 50

【図 4 5 B】ペーシングリード配置を決定するための手順の例を示す図。

【図 4 5 C】ペーシングリード配置を決定するための手順の例を示す図。

【図 4 5 D】ペーシングリード配置を決定するための手順の例を示す図。

【図 4 6】本発明の一実施形態における心臓ならびにヒス領域および傍ヒス領域の断面図。

【図 4 7】ペーシング部位の印の付けられた心臓の断面図。

【図 4 8】A V 結節、傍ヒス領域およびヒス領域の連合部の三次元描写上にペーシング部位の位置を示す図。

【図 4 9】心臓の断面上にペーシング部位の位置を示す図。

【図 5 0】様々な刺激プロファイルを提供するための回路の一例を示す図。

10

【発明を実施するための形態】

【0022】

上述の通り、上述の態様および例は、本明細書に開示の範囲または教示を限定するものとして扱われるものではない。当業者には、部分的には本明細書に識別される様々な発見に基づき、上述の態様および例を含むがそれらに限定されない多くの手法により、本発明を実施可能であることが認められる。

【0023】

本発明は、本発明に沿った添付の各図に関連して以下に与えられる本発明にしたがって記載された様々な実施形態の例に関する詳細な説明を考慮して、より完全に理解される。

本発明は様々な修飾形態および代替形態に適用可能であるが、様々な実施形態を図面に例として示すとともに、詳細に説明する。しかしながら、記載の特定の実施形態へ本発明を限定する意図ではないことが理解される。むしろ、全ての修飾形態、均等物、および代替形態が本発明の精神および範囲の内にあることが意図される。

20

【0024】

本発明は様々な異なる種類の装置および手法に適用可能であると考えられ、本発明は特に右心室中のリードから左右心室のペーシングを行う手法に適切であることが見出されている。一定の実施では、本発明は、再同期のための機械的および/または電気的な同期収縮を行うために用いられ、LBBBなどの伝導異常による左心室の急速に収縮する能力が回復する。本発明は必ずしもそうした用途へ限定されるものではないが、この文脈を用いて様々な実施例について説明することによって、本発明の様々な態様が認識される。

30

【0025】

本発明に関連して理解される特定の実施形態および様々な発見では、心機能は、心臓の部位へパルスを送達することによりペーシングおよび/またはマッピングを行うことによって向上される。ここで、心機能は、例えば、QRS幅によって、断片化、遅いLV活性化タイミング、自由壁および中隔壁の機械的同時性、有効スループット/圧力、および/またはそれらの組み合わせによって、指示または測定される。

【0026】

本発明のそのような実施形態と矛盾しない一定の方法および特定の態様は、捕捉閾値を越えて、ペーシング(電圧)閾値を決定し、心機能を向上させること; そうした心機能向上を達成するために反対の極性のパルスを送達すること; そうした向上した心機能のために、右心室中のリードから両心室ペーシングを行うこと; ヒス束近傍の部位で反対の極性の複数のパルスを送達すること; 心筋を貫くことなく、(ペーシング電極を用いて)ヒスペーシングを行うこと; 複数のペーシングプロファイルを生成および/または送達すること(例えば、反対の極性のパルスを送達するペーシングプロファイルおよび別のペーシングプロファイルを含む、異なるペーシングプロファイルを反復することによって); RV(右心室)ペーシング位置からLVの中隔壁および自由壁の同期収縮を生成するようにペーシングプロファイルを送達すること; およびヒス束近傍の部位でのペーシングによって1つ以上の先端側LBBB(左脚ブロック)および/または広汎性のLBBBを治療すること、を含む。

40

【0027】

50

予想外の結果の特定の一例として、ヒス束ペーシングおよび／または傍ヒス束ペーシングを用いて、以前にはヒス束ペーシングに適切でないと考えられていた様々な心臓の異常（例えば、先端側左束ブロックまたは広汎性左束ブロックによる大きなQRS群）を示す患者を治療することが可能であることが発見されている。また、移植の複雑性（例えば、持続時間および／または侵襲性）は、特定の装置、システムおよび配置方法の使用によって有益な影響を受けることがあることも発見されている。

#### 【0028】

本発明の一例の実施形態では、特殊な刺激プロファイルを用いて、左右心室の同期収縮を捕捉する。この刺激プロファイルは右心室中のリードへ提供される。このリード配置および刺激プロファイルは、ペーシング中の感知される心機能に応じて選択される。詳細には、リード配置および刺激プロファイルは、その配置／プロファイルにより捕捉が得られるか否か（例えば、QRS幅または遅い活性化部位タイミング）により基づき決定される。一定の例では、これによって、他の場合には望ましいと考えられないペーシング電圧／プロファイルが生じることがある（例えば、捕捉閾値以外の基準に由来した電圧、および／またはペーシングリードが周囲の（繊維）組織を貫くことのないヒス束ペーシング）。

#### 【0029】

本発明の様々な実施は、既存のペーシング、移植、ならびに関連する手順および装置の説明によって理解される。本発明の様々な実施形態とそうした既存のペーシングとの間には相当数の差が存在しているが、本発明は既存のペーシングの態様を含む実施を除外するものではない。むしろ、本発明の態様は、既存のペーシング方法および装置と共に実施するのに特に有用である。したがって、本発明の複数の実施形態では、既存の実施と組み合わせられるときに有用である柔軟性が提供される。それらのうちの一部について以下に説明する。

#### 【0030】

右心室および右心房の組み合わせペーシングは、右心房への上大静脈を通じて2つの電極リードを進行させることによって実行される。これらのうちの第1のものは、心房の心内膜へ取付けられた1つ以上の電極にて終端されている。第2のリード（やはり1つ以上の電極を有する）は右心室へと進行され、電極は右心室の心内膜へ取付けられる。

#### 【0031】

そうした両心腔ペーシングは、合併症がないわけではなかった。2つのリードを使用することによって、そうしたリードに占有される血管（例えば、上大静脈および頸静脈）の体積は2倍となった。さらに、心房壁へ電極を取付けることの信頼性は低かった。

#### 【0032】

両心腔ペーシングの問題によって、いわゆる「単一パス（single pass）」リードの開発が行われた。そうしたリードは、1つの共通のリード上に心房電極および心室電極を有する。

#### 【0033】

右心室および右心房の両方のペーシングを行うための単一パスリードの一例は、Hartungによる2001年5月8日発行の特許文献1により教示されている。特許文献1のリードは、リードと電極が心臓の壁へ取付けられていない、フローティング（浮遊）リードとして記載されている。特許文献1の一実施形態（図4A）では、右心房中の2つの電極が右心房のペーシングを行う。第2の実施形態（図4B）では、右心室のペーシングを追加するために、電極は右心室中に存在する。記載されるように、特許文献1には、反対に分極した電極が記載されている（皮下配置された移植型パルス発生器上に露出されている場合もある）。

#### 【0034】

特許文献1の設計では、大きな市場的成功が得られていないと考えられる。これは、少なくとも部分的には、より小さなプロファイルのリードや、より信頼性の高い心房取付技術の開発のためであると考えられる。特許文献1によって対処される両心腔ペーシングの問題は、これらの両方の開発によって対処される。

## 【 0 0 3 5 】

頻脈（速い心拍数）の治療時には、電氣的なパルスを用いて心臓の収縮を中断させる。これは、心臓の機能不全組織によって生じる異常に速いパルスを中断させることによって心拍数を低下させるには、有効な場合がある。

## 【 0 0 3 6 】

鬱血性心不全（C H F）の患者は左心室の出力が低い。C H Fは極めて重篤な進行性の疾病である。薬物治療は存在するが、疾病を遅らせることはできても、進行を止めることや反転させることはできない。

## 【 0 0 3 7 】

C H F患者は、劇的に生活様式を変更する衰弱症状の進行に直面し、心臓移植を欠く場合には最終的に死に至る。残念なことに、多くの患者はそうした移植の適格を有しておらず、また利用可能なドナー心臓の数は適格を有する人を治療するのに十分でない。

## 【 0 0 3 8 】

多くのC H F患者では、左右心室の自由壁（左右心室の外部の壁）と対向した中隔（左右心室を分割する壁）との筋肉の生成する収縮力間のミスマッチのため、左心室出力が低い。理想的には、大動脈弁を通じて血液を推進するために、心収縮中、自由壁および中隔は同時に収縮する。同時でない場合、中隔壁が収縮しているときに、自由壁は弛緩する。血流を推進する代りに、中隔の収縮エネルギーのうちの少なくとも一部が浪費される。

## 【 0 0 3 9 】

自由壁および中隔の収縮性のミスマッチは、心臓の電気伝導システムにおける疾患によると考えられる。この伝導システムには、A V結節（心房から心室へ収縮インパルスを伝達する、心房と心室との間の心臓組織）、ヒス束、およびプルキンエ線維が含まれる。

## 【 0 0 4 0 】

中隔の上端部に位置する、洞結節は、心臓ペースングのための同期した神経性の信号を生成する。これらの信号は、房室結節およびヒス束を含む特別な繊維（中隔の長さ方向に沿って延びている）によって伝達され、さらに、プルキンエ線維を通じて心臓の筋肉まで伝達される。プルキンエ線維は中隔から生じ、心臓の心尖を通じて、左右心室の自由壁の中および上を含め、心臓の外部の壁まで延びている。

## 【 0 0 4 1 】

健康な心臓では、A V結節から左右心室の自由壁への信号の流れは急速であり、自由壁および中隔が同時に収縮することを保証する。例えば、刺激信号は約70～90ミリ秒で自由壁まで流れることができる。伝導異常のある患者では、このタイミングは有意に遅く（150ミリ秒以上）、非同期収縮が生じる。

## 【 0 0 4 2 】

幾人かの患者では、プルキンエ線維を通る伝導経路がブロックされる場合がある。ブロックの位置は極めて局所的な場合もあり（いわゆる「左脚ブロック」、すなわち、L B B Bの場合のように）、拡大した機能障害組織（梗塞によることがある）の領域を含む場合もある。そのような場合、中隔の収縮中、または左心室および/または右心室の自由壁のうちの一部または全部が柔らかくなっている。非同期収縮への寄与に加えて、自由壁の収縮力は、早い隔膜の収縮による前伸縮によって形成される前負荷（S t a r l i n gの法則）による上昇のために上昇することが可能である。これは全体的な機能に対する否定的な全体的な効果が存在することがあるありえる。遅い活性化領域のそのような連続的な過負荷によって、再モデル化および心腔拡大、さらに全体的な機能の悪化を引き起こす不適応的な過程の終了を通じて、成長の遺伝子プログラムのトリガを行うことが可能である。

## 【 0 0 4 3 】

非同期収縮に対処するために、C H F患者が左心室の心臓ペースングによって治療されることがある。そのようなペースングには、中隔の複数の筋肉へ同時に刺激を印加することが含まれ、刺激は左心室の自由壁の筋肉へ印加される。梗塞組織はそうした刺激に反応しないが、梗塞のない組織は収縮し、それによって収縮の再同期を行うことにより左心室

10

20

30

40

50

の出力を高める。したがって、CHFの治療は心筋の再同期に関する場合が多いのに対し、頻脈および徐脈など、他の心室ペーシングの解決策では心拍数の問題が扱われる。両房室ペーシング（左右心室）は、特別なヒスノブルキンエ系ではなく細胞間伝導を用いて伝搬するとき、完全には調整されないため、正常な心臓においても無視できないレベルの非同時性が生じる。

#### 【0044】

様々な理由で、左心室刺激を行うための技術は理想的ではない場合がある。例えば、そうしたペーシングによって広いQRS群または塞栓形成が生じる場合がある。したがって、左心室における心臓内配置電極は忌避される。しかしながら、外科的な配置によって心臓の心外膜表面上に電極を配置することが可能である。心外膜の電極は左心室の自由壁上に配置され、右心室中の中隔近傍に配置された電極によって同時にペーシングが行われる。心外膜の電極には外科的な配置が必要であるので、患者は2つの手順にさらされる。すなわち、右心室電極の経皮的配置（通常、カテーテル研究所において電気生理学者によって実行される）と、左心室上の心外膜電極の外科的配置（通常、手術室において心臓外科医によって配置される）とである。そうした二重の手順は、医療資源に対する負担であり、有意な関連する余分の物病的状態および死亡数を運ぶ場合がある。

10

心外膜の電極には外科的な配置が必要であるので、患者は2つの手順にさらされる。すなわち、右心室電極の経皮的配置（通常、カテーテル研究所において電気生理学者によって実行される）と、左心室上の心外膜電極の外科的配置（通常、手術室において心臓外科医によって配置される）とである。そうした二重の手順は、医療資源に対する負担である。

20

#### 【0045】

左心室の自由壁を刺激するための電極配置について、経皮的手順が開発されている。そうした手順では、電極リードは冠状洞を通じて進行される。静脈系の一部である冠状洞は右心房から延びており、心外膜の表面上またはその表面近傍にて、心臓の周囲を包囲するとともに、左心室の自由壁の上に部分的に重なっている。この経皮的な手順では、電極は左心室の自由壁の上に位置する冠状洞に配置されたままであり、リードは冠状洞を通過し、右心房を通じて移植型パルス発生器まで到る。

#### 【0046】

残念なことに、多くの場合、冠状洞電極は最適でない。最も直接的に電極による影響を受ける自由壁の部分は、電極の位置にて冠状静脈の直下に位置する組織である。多くの患者の場合、これは刺激療法から最大の利益を得る自由壁の位置ではない。したがって、得られる療法は最適以下であり、また、これによって形成された非同時性が従来技術の両心室ペーシングの形態によって非同時性が形成される場合、患者をさらに悪化させることがある。また、一部の患者の冠状洞の直径は極めて小さい場合があり、あるいは、冠状洞の形状が屈曲しており、冠状洞内の電極の経皮的配置が不可能であるか、または非常に困難である場合もある。右心房から冠状洞へリードを進行させることに非常に時間を要することも、稀ではない。成功した場合にも、そのような手順は、成功したインプラントが高度に訓練された極めて専門的な医師の小集団によってのみ行われる移植を行う医師の厳密な訓練を含む、有意なヘルスケア資源（貴重なカテーテル研究所時間を含む）を消費する。これによって、全世界の患者に対し、この治療が利用可能となる。最後に、今日では、3つまでのリードが上大静脈の空間を通過し、占有している（すなわち、右心室、右心房および冠状洞の電極に対するリード）。2005年6月9日公開の特許文献2には、上大静脈を通過する3つのリード、すなわち、右心房中に存在する1つと、右心室中の1つと、冠状洞を通じて左心室へ到る1つとが示されている（図1）。

30

40

#### 【0047】

右心室におけるペーシング刺激によって左心室のペーシングを行う試みが示唆されている。Mathisらによる2003年11月4日付けの特許文献3には、その長さ方向に沿った複数の電極のアレイを備えたリードについて記載されている。リードは右心房中に配置され、右心室を通じ、中隔壁に沿って、肺動脈へと延びている。この概念には、LV

50

中隔を刺激するのに適切な電界を生成するように、アレイの複数の電極が相当高い電圧で同時にパルス化されることが必要である。パルス発生器およびバッテリーから出力される電流は、電極が多数あることと、ペーシング電圧が高いことにより、非常に大きくなる。そうした大きな出力によって、製品寿命は臨床的に許容不能なものとなり、電極の腐食および/または融解の問題が生じる場合もある。そうした治療送達機構を実施するには多数の電極や支持電子機器が必要であるので、実際に実行可能であるか否かについてはまだ分かっていない。装置設計/製造および臨床実践の両方の点から非常に複雑になることは、述べるまでもない。今日知られている公開された報告には、右心室におけるこの多電極刺激手法の機能的および臨床的な利益を実証したものは存在しない。

【0048】

一実施形態に関連して記載するように、本発明は、冠状洞または冠状静脈における心外膜ペーシング電極またはペーシング電極を必要としない、左心室ペーシングのシステムおよび方法に関する。記載されるように、本発明には、中隔壁近傍の右心室中の電極が含まれる。それらの電極は、中隔と左右心室の自由壁の少なくとも一部との両方を刺激する、パルス電界を形成する。本発明では、過度のエネルギー要求または電力消費を必要とすることなく、それらの目的を達成する。

【0049】

一般に、本発明の態様は、右心室刺激を提供して左右心室の中隔および自由壁の筋肉組織の収縮を再同期させ、中隔と自由壁との調整された収縮を生じさせるための方法および装置に関する。右心室中の刺激電極の入念な配置は、左右心室の同期収縮を生成するために用いられる。特定の一例では、右心室は1つの刺激点からの左右心室の再同期と共に（または、左右心室の活性化および収縮の同時性が維持されているときに）捕捉される（患者がペーシングを必要とし、かつペーシングなしで非同期収縮がなかった場合）。本発明の様々な実施形態を用いると、心臓の非同期収縮（左右心室のいずれかまたは両方）のある患者を再同期させることが可能である。

【0050】

理論によって拘束されるものではないが、再同期は、ヒス束のレベルのXSTIMペーシングを通じてブロックされた伝導をバイパスすることによって、心臓の正常な伝導系を用いて達成され、このように達成される収縮は、治療された心臓の正常な伝導と同様であり、患者が以前に有していたレベルより悪い非同時性のレベルを形成する可能性を減少または除去すると考えられる。

【0051】

一実施形態では、Xstimの両心室の再同期は、比較的低レベルの非同時性を有する患者に対する心臓再同期療法の拡張を可能とする。Xstimペーシング中の最小のdp/dt（図43に観察される）の向上によって、Xstimペーシングが心拡張期の機能不全および心不全（全心不全患者の約50%）を有する患者も向上させることができることが示唆されている。

【0052】

別の例では、徐脈、頻脈または他のリズム管理を有する患者のためのペーシングは、心臓の正常な伝導システム（ヒス-プルキンエ系）を通じて伝播しない人為的に導入される電気インパルスのために発生する場合の多い非同期収縮に対する向上によって向上される。

【0053】

本発明の複数の実施形態および用途では、電極は、電極を束自体の中へ、または束の側にねじ込むことによって、または、束が心内膜表面（ENとして上述した）に到る部位に電極を配置することによって、ヒス束部位に入念に配置される（「ヒスペーシング」）。従来のヒスペーシングにおける（レート支持用の従来のRVペーシングのため失われる場合のある同期収縮を維持するための）労力は、右心室においてこの極めて小さな領域を見出すことが非常に困難であったため、概して非常に厄介であった。また、その労力は一般に時間を消費するものであり、高価であるとともに、最新の用具およびイメージング技術

10

20

30

40

50

を用いても極めて複雑である。さらに、そうした手順が複雑であるので、この位置にリードを配置することの長期間安定性に関する知識が欠如している。また、ヒス束の末節のペーシングも、束の基端側に病変のある患者では、左束ブロック（LBBB）を除去するように示されていた。ヒスペーシングは、しかしながら、現在、ヒス束の先端側に病変のある患者もしくは心室内伝導欠損（IVCD）のある患者、広汎性の周辺ブロック（先端側のヒスまたはプルキンエ繊維における広汎性）のある患者、進行性HF（NYHAクラスⅠⅠ～ⅠⅤ）および伝導欠損を有する患者では禁忌されている。したがって、ヒスペーシングは、洞不全症候群、AVブロックまたは極めて小さな医師集団による他の徐脈性不整脈指示のいずれかのために心室ペーシングを必要とする患者のうちの、非常に小さな部分集合（ $< 0.01\%$ ）にしか用いられていない。

10

#### 【0054】

また、中隔に沿って刺激電極を正しく配置することによって、比較的低い電圧を用いた左心室心筋の収縮の再同期が可能であることや、QRS幅の向上、断片化の低下、および/またはLVの遅い活性化部位のタイミングの向上が生じ得ることも発見されている。また、特定の方法が用いられるとき、この効果が生じる中隔における領域がより大きく、発見がより容易となることも発見されている。そうした一方法には、反対の極性の2つのパルスが印加される、本明細書においてXstim波形と呼ばれる波形の使用が含まれる。Xstim波形は、概して言えば、両方のパルスが心臓の同じ捕捉（拍動）に関連するように、反対の極性の2つのパルスを同時またはほぼ同時に印可することである。

20

#### 【0055】

多くの患者では、ペーシング領域は、ヒス束が右心室の心内膜表面の近くを通過する場所の近傍に位置する。しかし、より広汎性のブロックおよび心不全のある患者では、ペーシング領域は中隔において右心室の心尖に向かって下方に移動している場合がある。また、波形を入念に選択することによって、より低い電圧を用いる有効なペーシングを可能とすることで、ペースメーカーおよび送達電極における出力回路の設計が単純化されることも発見されている。さらに、所望のペーシング効果は十分な振幅（通常、Xstim波形に必要な振幅よりも十分に大きいため、横隔膜および/または横隔神経の刺激に充分により大きなリスクを生じる）の単一のパルスによっても達成可能であることも発見されている。さらに、この効果を得るのに必要な振幅は、そのパルスが負のパルス（身体を参照して）に対してアノード性であるとき、より小さい場合が多いことも発見されている。

30

#### 【0056】

一実施形態では、各電極は、同期収縮を刺激するために選択的かつ独立に用いられてもよい。各電極の電圧を変化させて、心室捕捉を生成するのに必要な電圧閾値が決定される。様々な実施では、より詳細に以下に説明するように、心室捕捉が生成されるか否かに代えて（または加えて）ある基準（例えば、向上した心機能）を用いて、電圧閾値を決定することが可能である。低い平均刺激電圧および電流は、最低の効果閾値を有する電極を選択することによって得られる（効果とは、再同期効果を、またはペーシング効果中の収縮の同時性を維持することを指す）。

#### 【0057】

様々な図および関連する説明と共に、引用によって以下の開示の全体を本明細書に援用する。刺激パルスの局在化した心臓ペースメーカーの詳細に関する、Hartungによる2001年5月8日発行の特許文献1、無線除細動システムの詳細に関する、Denkerらによる2004年6月14日付けの特許文献4、筋肉を収縮させるための1つ以上の解剖学的構造付近の微小刺激器の使用の詳細に関する、2004年8月5日公開の特許文献5、鬱血性心不全の治療の詳細に関する、Mathisらによる2003年11月4日付けの特許文献3。

40

#### 【0058】

上述のように、本発明の態様は、幾つかの測定可能な特性のうちの1つ以上によって指示されるような心機能を向上させることに関する。図21乃至50に関連して示す説明および例示では、本発明のこれらのおよび他の態様のうちの1つ以上に関する実施例および

50



関連する結果を提供する。これらの態様を様々に組み合わせて実施することが可能である。これらの態様および関連する発見のうちの一部の完全な認識のために、図 1 ~ 20 に関する以下の説明によって、関連する説明や、図 21 乃至 50 に関連して説明および例示されるものなど他の実施形態に随意で存在する様々な機構を提供する。

#### 【0059】

本発明は、現在市販されている電極リードを用いて実施できるが、特別に設計されたリードを用いて改良することもできる。図 1 には、1つのそうしたリードを有する実用における本発明を示す。相対的な方向を参照するために従来的に用いられるように、本明細書における用語「左」および「右」は患者の観点に関連して用いられる。用語「高」および「低」ならびに同様の用語「上」および「下」は、心臓の基部 B が高く、心臓 H の心尖 A が低い端にあるように参照される。

10

#### 【0060】

本発明の様々な実施形態に関連して、図 1 には、上述の態様と一致するように右心室中のリードから左右心室のペーシングを行うための手法を示す。そうした一例では、X s t i m ペーシングプロファイルが電極 E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub> 上に送達され、心機能は、心臓の部位へそうしたパルスを送達することにペーシングおよび/またはマッピングを行うことによって向上される。また、そうしたペーシング/マッピングを用いて、捕捉閾値を越えて、ペーシング（電圧）閾値を決定し、心臓の機能を向上させることが可能である。また、そうした一手法を用いて、そうした向上した心機能のために、右心室中のリードから両心室ペーシングを行うことも可能である。

20

#### 【0061】

図 1 では、患者の心臓 H を断面により概略的に示す。心臓 H は、右心房 R A および左心房 L A の上側の心腔を含む。下側の心腔は右心室 R V および左心室 L V である。右心房 R A へ開いている様々な静脈管のうち、上大静脈 S V C のみを示している。また、様々な心臓弁のうち、僧帽弁 M V（左心室 L V から左心房 L A を分離している）および三尖弁 T V（右心室 R V から右心房 R A を分離している）のみを示す。中隔 S は左右心室 R V、L V を隔てており、左心室 L V の自由壁 F W には別にラベルを付す。心腔に対向する心臓壁組織の表面は心内膜であり、E N とラベルを付す。心臓の外面は心外膜であり、E P とラベルを付す。心臓 H を取り囲む心臓の冠動脈管または心膜は図示していない。

#### 【0062】

特定の実施形態として、図 1 には、信号が二重（内側および外側）シースカテーテルを介して送達され、リード本体 L B<sub>1</sub> および露出した電極 E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub> を有するように示す一実施形態の電極リードが含まれる。第 1 の電極 E<sub>1</sub> は、リード本体 L B<sub>1</sub> の先端チップ近傍に配置されている。第 2 の電極 E<sub>2</sub> は、リード本体 L B<sub>1</sub> 上の、より基端側に配置されている。先端には、第 1 の電極 E<sub>1</sub> を心臓 H の筋肉組織へ固定するための取付け機構 A M（歯部を備えたパッシブ固定設計または金属性の螺旋部を備えたアクティブ固定設計など）を示す。電極 E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub> の間隔は、従来 of ペーシング電極より大きくても小さくてもよく、右心室 R V の心尖に第 1 の電極 E<sub>1</sub> を配置し、三尖弁 T V の近傍の右心室 R V 中に第 2 の電極 E<sub>2</sub> を配置することを可能とする。なお、従来の間隔を有する従来のリードが、中隔に取付けられた第 1 の（すなわち、先端側の）電極と共に用いられている（例えば、図 7 A に示すような螺旋取付部 H A によって）。

30

40

#### 【0063】

本発明の様々な実施形態では、電極 E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub> の位置は、ペーシングの有効性の監視および解析を行うことによって決定される。一例では、心電図（E C G）を用いて心臓の波形が監視される。電極位置は漸増的に調整されてもよく、E C G からのフィードバックは各位置について比較することが可能である。特定の実例では、そうした比較に Q R S 幅が用いられる。考慮され得る別のパラメータには、ベクトル心電図の角度が含まれる。例えば、ベクトル心電図の解析結果は、ベクトル心電図の正規化の点から考察され得る。ベクトル心電図の測定および正規化についてのさらなる情報については、ソトバタ・I、オクムラ・M、イシカワ・H、ヤマウチ・K による、「健康な日本人男性のフランク（F r a

50

n k) 法ベクトル心電図測定結果の人口分布」、Jpn Circ J、1975年8月、39(8):895-903、に参照される。この文献を引用によって本明細書に完全に援用する。別の例では、断層心エコー法を用いて収縮の同時性を監視することによって、収縮の効率を確認することが可能である。さらに別の例では、冠状洞電位図を監視して、左心室の活性化が冠状洞または左心室の他の(遅い活性化)構造において検出されるまでのペーシング刺激(または生じたQRS群)間において活性化波面が有する時間遅延を決定することによって、収縮の効率を確認することが可能である。これは、電気生理学式カテーテルまたはそのチップ近くに1つ以上の電極を備えた他のカテーテルを用いて、行うことができる。一例では、目標は時間遅延を最小化することである。

#### 【0064】

一実施形態では、リード本体LB<sub>1</sub>は可撓性であり、第1、第2の電極E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>へ個別に接続された第1、第2の導体C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>を包囲する、生体適合性の電気絶縁性コーティングを備える。様々な図では、移植型パルス発生器IPGへ延びている内部の導体C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>を明らかにするように、リード本体はSVCの線で分解されている。実際には、導体C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>は、それらの長さに沿ってリード本体LB<sub>1</sub>の材料内に含まれている。用語「移植型パルス発生器IPG」は、ペースメーカー、移植型除細動器(ICD)、および心臓再同期療法(CRT)を含むことが意図される(いずれも当技術分野において知られている)。

#### 【0065】

リード本体の基端は、通例の通り、ピンコネクタ(図示せず)にて終端する。ピンコネクタは、導体C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>の各々へユニークに接続されている露出した電気接点を有する。このピンコネクタは解放可能であるようにパルス発生器IPGへ接続されてもよく、パルス発生器IPGの回路のユニークな接点に電氣的に接続される露出した接点を備えてもよい。

#### 【0066】

従来技術には、心臓の心腔に配置され、上述のように、リードの長さに沿って離間された2つ以上の電極と、パッシブまたはアクティブ固定部などの取付け機構と、導体と、記載したようなコネクタピンとを有する心臓リードの多数の例が含まれていることが認められる。本発明はペーシングリードのみに限定されるものではなく、むしろ、従来技術のICDリード(通例、RV中に2つ以上の電極を含む)と共に同等に配備可能である。そうしたリードは生体適合性の材料から選択されており、患者における長期の配置のために処置(滅菌など)される。

#### 【0067】

移植型パルス発生器IPGは、患者への移植および内部回路の保護のために封止された、小さな金属コンテナである。一般に、そうしたパルス発生器は、皮下に(例えば、患者の皮膚層と筋肉層との間の切開された空間に)配置される。心臓ペーシングでは、そうしたパルス発生器は、肩近傍の患者の左右前面側のいずれかの上において、上側の胸腔に配置される。しかしながら、配置がそのように限定される必要はなく、医師によって選択される任意の簡便な位置にそうしたパルス発生器を配置することができる。

#### 【0068】

パルス発生器には、リードがパルス発生器へ接続された後に電極へ印加される電気インパルス形成するための内部回路が含まれる。また、そうした回路には、電極E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>を感知電極として用いて患者の電気生理学を感知し、それについてのIPG報告を得るために、感知および増幅回路が含まれてよい。

#### 【0069】

リードは小さな切開部を通じて血管へ導入され、血管を通じて右心房RAおよび右心室の中へ、図1に示す位置まで進行されてよい。そうした進行は、通常、リードの進行が蛍光透視法を通じて視覚化されることの可能な、電気生理学研究所において行われる。

#### 【0070】

パルス発生器には、電源としてバッテリーが含まれる。皮下配置では、バッテリーの交換が

10

20

30

40

50

可能である。しかしながら、バッテリー設計の向上によって、バッテリー交換の頻度を低下させる利益を有する、より長寿命の永続的なバッテリーが得られている。これに代えて、そうしたバッテリーは系中で再充電可能であってもよい。

#### 【0071】

パルス発生器回路は、電極  $E_1$  ,  $E_2$  へ接続された信号のパラメータを制御する。これらのパラメータには、例として、パルス振幅、タイミングおよびパルス持続時間が含まれる。内部回路には、さらに、パルス発生器の再プログラミングを可能として、特定の患者の必要に適切であるように医師がペーシングパラメータを変更することを可能とする、回路ロジックが含まれる。そうしたプログラミングには、外部のプログラマから無線伝送を介してパルス発生器へプログラム命令を入力することによって、影響を与えることが可能である。パルス発生器は、一般に、その発生器の筐体の外部上に、露出した接点を備える。また、そうしたパルス発生器は、部分的に絶縁体（シリコンなど）で覆われており、いわゆる単極性ペーシングにおけるリターン電極として機能する金属性の筐体の一部を露出するようにその絶縁体に形成された窓を有してもよい。双極性ペーシングでは、この窓は不要である。最も一般的には、電極は筐体の回路によって電氣的なグランドに接地されている。

10

#### 【0072】

一実施形態では移植型パルス発生器について記載しているが、パルス発生器が外部にあり、経皮的なリードまたは無線伝送によって電極へ接続されてもよい。例えば、横隔神経刺激については、移植された電極の制御が知られており、「ATROSTIM PHRENIC NERVE STIMULATOR」（2004年6月、Atrotech Oy、P.O. Box 28、FIN-33721、Tampere、Finland）の製品パンフレットにおいて、より完全に記載されている。Atrostim装置は、外部のコントローラから、移植されたアンテナへ信号を送る。

20

#### 【0073】

無線制御される刺激器の特定の実施には、圧電性結晶の使用が含まれる。この結晶は、電極において電気信号を生成するように遠隔的に（例えば、超音波によって）励起される。複数の結晶を直列および／または並列に接続することが可能である。一例では、結晶はグランド（例えば、身体に共通）へ接続され、正負の電圧をそれぞれ生成する。生成した電圧は、電極へ印加されることが可能である。そのような実施は、電極および結晶の配置を容易にする、および／または合併症（例えば、三尖弁に交差するリード本体の存在による）を低下させるのに有用なことがある。

30

#### 【0074】

一実施形態では、結晶は、ヒス領域において左心房の近くに配置され、心房の活性化の感知を可能とするあらかじめプログラムされたAV遅延の後に、内部回路は感知した心房の活性化に応答し、心室のヒスペーシングを実行する。これは、心房のリードのない心房の同期の心室ペーシングを達成するのに特に有用なことがある。

#### 【0075】

外部のペーシング装置は、通常、一時的なペーシング療法を提供するために用いられる。また、緊急に一時的なペーシングを必要とする危篤状態の患者には、さらに従来のRVペーシングに関連した非同期心臓収縮が生じる場合もあるので、本発明の態様はこの用途においても利点を有すると考えられる。所望の場合、外部ユニットを用いて、この処置に患者が適しているかを試験することが可能である。この療法から利益を得る患者は、次いで、より長期的な使用のための移植型パルス発生器を受け入れることが可能である。

40

#### 【0076】

図2には、右心室RV中のリード本体LB<sub>2</sub>を示す。電極  $E_1$  ,  $E_2$  は中隔壁S上に直接配置されており、任意の適切な手段によって中隔壁に対して適所に保持されている。例えば、図2Aには、中隔壁に対する電極の取付についての一実施形態を示す。リード本体LB<sub>2</sub>は、電極（例えば、電極  $E_2$  ）近傍にポートPOを備えた内管LUを有するように示されている。任意の適切な取付け機構（ビッグテイルガイドワイヤまたは注入された生

50

体接着剤など)を内管L UおよびポートP Oに通し、電極E<sub>2</sub>を中隔壁Sに対して接合するように固定することが可能である。さらに、中隔の最適位置のマッピングを補助するように移植型リードを移動させる際、案内カテーテルを用いることもできる。

【0077】

図3には、中隔壁Sに対する電極E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>(取付け機構は必要でない)を示す。代りに、リード本体L B<sub>3</sub>の中間領域(I R)は形状記憶材料(ニチノールなど)から形成されており、S字形の構成を仮定して中隔壁Sに対し電極E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>を付勢する。

【0078】

図4では、リード本体L B<sub>4</sub>は、任意のエラストマー材料(形状記憶材料など)から形成されてよい中間部I Sによって結合された、2つの構成要素L B<sub>a</sub>, L B<sub>b</sub>を有する。この中間部(I S)は、2つの構成要素L B<sub>a</sub>, L B<sub>b</sub>が同一直線上に整合するように付勢すべく、偏向されている。中間部I Sが右心室(R V)の心尖に対して配置されている場合、中間部I Sの偏向によって、電極E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>は中隔壁Sに対して付勢される。

【0079】

図5には、中隔壁S上に個別に配置されており、リード本体上に保持されていない電極E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>を示す。そうした一実施形態では、電極E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>は、移植型パルス発生器(I P G)からの無線伝送信号T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>によるペーシング波形により、エネルギーを与えられてよい。コントローラから電極への無線伝送については、D e n k e rらによる2004年6月14日付けの特許文献4に示されている。これに代えて、電極E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>は、図6に示すように、中隔壁Sの組織中へ微小刺激器として直接埋込まれてもよい。人体組織への移植用の微小刺激器については、2004年8月5日公開の特許文献5に示されている。

【0080】

上述と同様の文脈において、図1乃至20には、図1に関連して上述において説明したのと同様の本発明の態様を示しており、それらのうちの一定の図には共通の特徴が示されている。図1, 7 B, 8には、リードの例および関連する電界を示す。両電極は右心室内に存在し、先端側の電極は右心室の心尖へ固定されている。図8には、心室R V, L V、およびリード本体L B<sub>1</sub>の一部を示す。そうした双極性のリードは本発明と共に使用可能であり、電極E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>間の間隔をより広くすると、場は増大するものの一部の感知性能が犠牲となることがある。このトレードオフは、右心室R V中に3つの電極リードを使用することによって軽減され得る。そうした1つのリードはチップ電極および2つのリング電極を有する。リング電極の1つはR V心尖のチップ近傍に位置し、また1つは三尖弁近傍の心房の高い部分に位置する。感知は、チップおよびより近くの電極との間で実行される。これによって、良好ないわゆる「近接場(n e a r f i e l d)」感知が提供され、心房または骨格筋の活性のいわゆる「遠方場(f a r f i e l d)」感知が回避される。ペーシングは、心臓に対して先端側に配置されるリターン電極に対し、リング電極間で生じ得る(記載するように)。リターン電極に対する一方の電極としてチップおよび最も近いリングを結合させ、リターン電極に対する他方のリング電極は反対の極性にあってもよい。特定の一実施形態では、幅4 mmのリングは、幅4 mmのチップから、4 mmの距離だけ分離される。

【0081】

別の特徴は、図1乃至7 bに共通しているパルス発生器I P Gである。パルス発生器I P Gは、第1、第2の電極E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>へそれぞれ適用される、第1、第2のパルス波形W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>を生成する。図18には、この示したI P Gによって生成される信号を示す、そうした波形W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>を示す。例として、また限定することを意図するものではなく、パルス持続時間(P D)は約0.1~2.0ミリ秒であり、振幅Aは0.1ボルト~10または20ボルトであり、パルス間の時間遅延T Dは目標とする心拍数(例えば、50~200拍毎分)である。

【0082】

図1~18 Bに示した構成は、中隔に沿ったまたは中隔近傍の様々な位置における電極

10

20

30

40

50

配置（例えば、電極  $E_1$ ）の例を示している。図 7 A では、例えば、第 1 の電極  $E_1$  は中隔の中部または上部へ取付けられている。

【0083】

参照電極 RE（本発明のそうした実施形態の全部ではなく一部において用いられる）は、IPG の筐体上にあり、右または左の肩の近傍に皮下的に配置されている。場の再配向は、図 7 B に示すのと同様の構成において除細動閾値を低下させる際に有用な場合がある。図 7 B には、心房 RA 近傍の上大静脈 SVC において、および右心室において、患者の除細動を行うショック電極として働く、大きく区分された（柔軟性のため）電極  $E_2$ 、 $E_3$  を示す。

【0084】

向上した心機能についての上述の態様に関係する別の特徴は、中隔壁を有効に刺激するための電極配置に関する。そうした配置を示す一例として、図 9 には、そうした刺激に有用であり、電極  $E_1$ 、 $E_2$  を右心室 RV の内部から中隔壁 S へ移動させること（図 1 および 8）によって得られる場の線を示す。そうした移動によって、中隔壁 S および左心室 LV の自由壁 FW の両方へ向かう場の線を変位させる。

【0085】

参照電極 RE を右心室中の電極  $E_1$ 、 $E_2$  と組み合わせて用いる一定の実施形態では、左右心室 LV の有効なペーシングが提供される。作用機序の物理学および生理学が完全に理解されている訳ではないが、参照電極 RE は、他の場合に右心室の電極  $E_1$ 、 $E_2$  の間に形成される電磁場を歪めて、左心室 LV の中隔壁 S のより深くへとある強度の電磁場を付勢することが考えられる。これは、空間および時間を同じくして電極  $E_1$  と参照電極 RE との間および電極  $E_2$  と参照電極 RE との間に電流が流れる点において、壁の 2 つの電極から離れて参照電極に向かう第 3 の高電流密度の 1 つ以上のスポットが生成されるためであることが考えられる。これを、例えば、図 10 に示す。そうした現象が発生すると仮定すると、ヒスの左脚および右脚ならびにプルキンエ線維における残存する伝導繊維の活性化が起こり、左右心室のより急速かつ一様な活性化が生じ、伝導欠陥のない患者に存在する正常な活性化と同様のパターンが続く。

【0086】

参照電極は、移植型パルス発生器 IPG の筐体へ物理的に取付けられて（それによって電荷が中性となって）もよい。そうした電極 RE を図 1 ~ 7 B に示す。参照電極 RE は導体によって移植型パルス発生器 IPG へ接続可能であることが認識される。参照電極は、心房中の電極、または SVC、RA もしくは RV 中に配置される除細動コイル電極など、従来のペーシングまたは ICD システムに存在する別の一般的な電極であってもよい。

【0087】

図 10 に示すように、参照電極 RE には、第 1、第 2 の電極（ $E_1$ 、 $E_2$ ）間に生成される電磁場に対する変形の効果が存在し得る。これを図 10 に示す。図 10 では、中隔壁 S および左心室 LV の自由壁 FW の方へ向かう左の場の線 LFL が歪められている。また、右の場の線（RFL）は軸 FA の方へ向けて圧縮され、図 8、図 9 の対称的な表現から図 10 の非対称な表現へと場が変化し、中隔壁 S および左心室 LV の自由壁 FW の方へ向かって場が偏向する。

【0088】

また、利用可能な移植型パルス発生器に関連したエネルギーレベル内（一部の例では、~ 10 または 20 ボルト）において、ペーシングリードを適切に配置することによって、左右心室 LV の有効な活性化が得られることも見出されている。

【0089】

アノード電極を用いる長期のペーシングでは出口（アノード）ブロックが生じると報告されており、これは、心臓組織の捕捉閾値がパルス発生器の電圧範囲を越える可能性があることを意味する。これが起こると、刺激の有益な効果は失われる。捕捉が失われることがあるので、患者の生命は、そうしたイベント（例えば、第 3 度の AV ブロック患者の場合には）によって危険な状態にある場合がある。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 0 】

本発明の一実施形態では、電極 E<sub>1</sub> , E<sub>2</sub> に見られる荷電パルスの極性が交代されてもよい。これは、アノード性ブロック（心筋の捕捉および再同期を行うのに必要な閾値電圧の緩やかな上昇）の回避に特に有用なことがある。そのような極性の交換は、適切な周期性を用いて実施されてよい。特定の一例では、電極の極性は動作の数時間後に切り替えられる。別の例では、この極性は拍毎に交代されるので、2 拍を通じて組織へ送達される正味の電荷は 0 である（電極組織インタフェースに可逆な反応が起こると仮定する）。交代の頻度は非常に広い範囲で変化することができるが、依然として送達される電荷を均衡させるという目標を達成し、送達された正味の電荷を平均してほぼ 0 とする。これは、アノード性ブロックの問題を回避し、電極の融解および / または腐食のリスクを最小とするのに有用である。

10

## 【 0 0 9 1 】

一部の例では、中隔に沿ってリードを適切に配置することによって予想外に小さな Q R S 幅が生じることが発見されている。さらに、適切な配置によって、電圧閾値がより低くなる場合もある。最適なリード位置は、表面の E C G パラメータ（例えば、Q R S 幅および / または活性化ベクトル）の支援により決定可能である。

## 【 0 0 9 2 】

参照電極は、上述の通り、移植型パルス発生器 I P G の筐体上に直接配置されてもよく、内部的なパルス発生器から分離して配置されてもよい。一例では、参照電極 R E は左心室中（図 1 1）（または図 1 1 に想像線で示すように自由壁 F W の組織中）、心外膜表面 E P 上（図 1 2）、または冠状洞 C S 中（図 1 3）に配置される。

20

## 【 0 0 9 3 】

心臓に対する参照電極 R E の配置は、ペースングの対象となる左心室の自由壁 F W の領域における場の歪みに影響を与えることがある。特に、皮下に配置される参照電極（手順の侵襲性を最小化するのに好適である）では、右心室 R V から参照電極への電気伝導経路は患者によって相当変化する。

## 【 0 0 9 4 】

また、場の歪みの方向によって、ペースングの対象となる左心室 L V の領域が変化する場合がある。例えば、図 1 5 には、心臓に対して参照電極 R E<sub>1</sub> を高く配置した場合を示す。この場合、左心室の中隔および自由壁 F W の上端部に向かって場の歪みが生じる。図 1 6 には、心臓に対して低く参照電極 R E<sub>2</sub> を配置した場合を示す。この場合、左心室の中隔および自由壁 F W の下端部に向かって場の強度が偏向する。

30

## 【 0 0 9 5 】

参照電極は単一の電極であることもあるが、図 1 5 および図 1 6 に示すように、皮下配置用に複数の電極を提供し、移植型パルス発生器のスイッチ回路 S W によって各電極を接続することもできる。患者の反応は、グラウンドまたは移植型パルス発生器の筐体へ別個に接続された幾つかの参照電極 R E<sub>1</sub> , R E<sub>2</sub> の各々によって記録される。患者は、次いで、特定の患者に対して最大の有効性を示す電極を用いて治療される。さらに、時間を通じて、患者の反応が変化する場合があるので、移植型パルス発生器の再プログラミングを行って、他の参照電極のうちの 1 つを切り替えられた電極として選択することも可能である。

40

## 【 0 0 9 6 】

加えて、右心室内のカテーテル L B<sub>5</sub> は、その長さに沿って複数の電極を有することが可能である（図 7 に示すように）。これらの電極の個々の対（E<sub>1</sub> ~ E<sub>4</sub>）は時間を通じてオンまたはオフに切り替えることが可能であるので、右心室内の電極対のうち最適化された左心室ペースングに適切な対が選択される。

## 【 0 0 9 7 】

図 1 4 には、中隔壁 S に対向する電極 E<sub>1</sub> , E<sub>2</sub> の一側面上に配置された誘電体材料 D M によっても場が歪められることを示す。誘電体材料 D M によって、中隔壁 S および自由壁 F W の方へ左の場の線 L F L を偏向させる電場の歪みが生じる。当然のことながら、こ

50

の構成は、利益を強化する参照電極によって、さらによく機能する。

【0098】

電極  $E_1$  ,  $E_2$  を参照電極 RE と組み合わせて右心室 RV の容積内に配置することは有効であるが ( 図 10 )、電極  $E_1$  ,  $E_2$  を中隔壁 S に対して直接的に移動させることによって、上述の理由により、本発明の治療の利益がさらに向上する場合がある。電極  $E_1$  ,  $E_2$  を中隔壁 S に対して移動させるための様々な技術を開示する。

【0099】

様々な実施形態では、参照電極は移植型パルス発生器の筐体へ接地される。図 17 には、参照電極が心臓外の 2 つの活性電極  $AE_1$  ,  $AE_2$  を備える、代替の実施形態を示す。活性電極  $AE_1$  ,  $AE_2$  では、電極  $E_1$  ,  $E_2$  上の波形とは反対の極性のパルス波形でペーシングが行われる。これによって、上述の左の場の線 LFL に加えて二重の単極性場が形成される。

【0100】

図では、図 18 の波形 ( または記載の他の波形 ) の振幅を、図 19 の左側の 4 つの極に対し印加されて 2 つのペーシングキャパシタ  $C_1$  ,  $C_2$  に電荷を与えるバッテリー電圧として想像線により示す。ペーシングおよび感知用のチャージ回路ならびに制御回路の詳細については、図示を簡単にするために省略する。一例では、キャパシタ  $C_1$  のみがペーシング出力用の電荷を与えられ、 $C_2$  には電荷が与えられない。キャパシタ  $C_3$  ,  $C_4$  は、ペーシング出力を患者まで接続するために随意で実装される。図示および説明を簡単にするために、図 19 の設計概略について、図 18 の出力波形は振幅が同じでタイミングが同時であると仮定する。スイッチ  $S_1$  は、単極性のペーシングおよびペーシング  $Xstim$  もしくは同様のペーシング ( スイッチ極  $A_1$  との接触による ) または両極性のペーシング ( スイッチ極  $A_2$  との接触による ) の間の選択を可能とする。両極性ペーシングと  $Xstim$  ペーシングとの間の選択は、図 18 に示すようなタイミング情報を有するデジタル信号を  $T_1$  に、または  $T_1$  および  $T_2$  に対し印加すること、すなわち、スイッチ  $S_5$  を、または同時に  $S_2$  ,  $S_5$  をトグルすることによって、行われる。AND ゲートを用いて、 $Xstim$  によるペーシングについてのみスイッチ  $S_2$  を閉とすることが可能である。スイッチ  $S_3$  ,  $S_4$  によって、患者 - 電極間インタフェースにおいて、ペーシング電荷を再中性化することが可能となる。

【0101】

移植型パルス発生器には通例であるように、この装置は、外部のプログラマによって従来の双極性刺激および単極性刺激のいずれかを達成するように、または  $Xstim$  刺激を達成するようにプログラムされていてもよく、この装置によって自動的に制御されてもよい。この選択はユーザのプリファレンスに基づいてもよく、患者のQRS群の幅、心臓の遠く離れた領域に対する刺激間の伝導間隔など、生理学的な因子によって行われてもよい。加えて、 $Xstim$  ペーシングと他のペーシングとの間の切替も、本発明のペーシングのより高い割合に対するプリファレンスのペーシングの割合によって決定されてもよい。さらに、第1の種類のペーシングから  $Xstim$  ペーシングへの切替は、出口ブロックが存在するか、ペーシング電極が梗塞した心筋に配置されているとき、第1の種類ペーシングが高い出力レベルで心筋 ( の脱分極の効果 ) を捕捉しないときに用いられてよい。自動的な決定は、次に限定されないが、心臓の電氣的な感知を含む任意の自動捕捉検出技術の配備による影響を受けることが可能である。これに加えて、本発明では、治療最適化のための無線ネットワーク対応切替機能も実装可能である。そのような場合、一定の患者の生理学的データが移植型装置によって収集され、無線通信ネットワークを通じてリモートサーバ / モニタへ送信される。

【0102】

他の実施形態に関連して、また図 18 に示す波形に関連して、刺激電圧は図 23 A によって示す RC 回路の放電と矛盾しない。これは、充電されたキャパシタのアノード ( および / またはカソード ) へ電極を接続することによって行うことができる。

【0103】

本発明の別の実施形態では、図 2 3 B に示すように、刺激電圧は、2 組の連続した 2 つのキャパシタの放電と矛盾しない。これは、第 1 の充電されたキャパシタの、次いで第 2 の充電されたキャパシタのアノード（および / またはカソード）へ電極を接続することによって行うことができる。この実施形態は、パルスの電圧振動を減少させることによって、活性な刺激期間のエネルギーの送達を変化させ、場合によっては所望の効果を達成するのに必要な電圧を最小化することに有用な場合がある。特定の一例では、キャパシタの第 1 の組は電極  $E_1$  へ接続され、第 2 の組は電極  $E_2$  へ接続される。電極に対して提供される電圧は、標準的な X s t i m 波形におけるように反対の極性であってもよく、上述のように、電極に対し送達される正味の電荷を 0 に等しくするように交代されてもよい。

【 0 1 0 4 】

他の実施形態では、図 2 3 C に示すような 2 組の 3 つ以上のキャパシタの使用が可能であってもよい。さらに、図 2 3 D に示すように、様々な電圧制御技術を用いて、一定な電圧（すなわち、方形の波形）を提供してもよい。これは、活性な刺激期間において、より一定な電圧を提供するのに有用な場合がある。一部の例では、そのような波形によって、所望の効果を達成するのに必要な電圧閾値を低下させることができる。本発明の一実施形態では、これらの 3 つ以上のキャパシタのグループのうちの 1 つが電極  $E_1$  へ接続され、他方が電極  $E_2$  へ接続されてよい。2 つのグループは、標準的な X s t i m 波形におけるように、反対の極性に充電されてよい。これに代えて、それらのグループは、電極によって刺激点へ送達される正味の電荷を 0 に等しくするように、電極  $E_1$  ,  $E_2$  の間で交代されてもよい。

【 0 1 0 5 】

さらに、単一のキャパシタ要素（または並列配置された複数のキャパシタ）、独立にアドレス可能な 2 つのキャパシタの 1 つの組、または各々独立にアドレス可能な 3 つ以上のキャパシタの組を用いるそれほど高価でない装置では、1、2、3、または 4 以上のキャパシタの容量性放電を通じ、より大きな振幅電圧を有する電極のうちの 1 つへ送達されるアノード性パルスを用いることによって、同じ効果が得られることがある。このアノード性パルスは、1 つの拍において刺激電極のうちの 1 つへと、次の拍では次の電極へと、交代に接続される。さらに別の装置では、交代の頻度が低下し得る。例えば、アノード性の容量性放電が、2 ~ 1 0 0 0 0 拍毎に、電極  $E_1$  へ、次いで  $E_2$  へと交代に接続されてよい。交互の充電が等しく分散される場合、送達される正味の電荷は、0 に極めて近く保持される。そのような装置の移植中、医師は、電極のいずれかがアノード電極であるとき（上述の方法のうちの 1 つを用いて、各電極を交代にアノードとして）効果を維持する好適な位置（ローカス）に、心室内ペースングリードを配置することができる。

【 0 1 0 6 】

様々な実施形態のパルス幅は、所望の処置にしたがって、および / または特定の患者の反応にしたがって変化する。パルス幅の例は、0 . 0 5 ミリ秒 ~ 5 . 0 ミリ秒の範囲である。

【 0 1 0 7 】

本発明の一定の例の実施形態では、パルス信号（波形）をスイートスポット（例えば、R V 心内膜の中隔の部分のローカス）へ与えることによって、場合によっては、信号を調整すること（その極性を変えることなど）によって、再同期が達成される。パルス信号を与えるためにアノードおよびカソードの両方が用いられる、そうした実施形態では、信号を調整する 1 つの方式は、アノードおよびカソードに対して信号の極性を反転させることによる。パルス信号が電極および基準電圧によって与えられる場合（例えば、容器（c a n）、および / または治療下の身体における節）、パルスの追加および / または省略（s k i p）により同様に信号を調整することが可能である。

【 0 1 0 8 】

以下に説明するように、ペースング装置の電力消費を考慮することが重要な場合がある。理論によって拘束されるものではないが、ペースング出力の制御には異なる複数のペースングプロファイルが特に有利であると考えられる。例えば、各電極に対し印可されるパ

10

20

30

40

50



ルスが重なっている時間には、それらの電極間に見られる実効電圧はそれらの振幅の和に等しいと考えられる。

【0109】

別の実施形態では、図に示すパルスは、図22により示すものなど、リング電極およびチップ電極へ印加される。電圧の極性は、互いに対しおよび/または参照電圧に対し、定期的に(例えば、拍毎またはNパルス毎に)交代されてよい。上述のように、そのような交代は、アノード性ブロックを軽減するのに特に有用な場合がある。さらに、パルスの交代は電極の腐食も軽減する場合がある。

【0110】

図18に戻って参照すると、そのようなパルスは、方形波形として示したが、実際には、任意の様々な形状であり得る。図18以前の図を参照すると、第1の電極 $E_1$ は正に帯電したパルスのみを有する。第2の電極 $E_2$ は、正の電極 $E_1$ の正に帯電したパルスと一致するように時間の設定された、負に帯電したパルスを有する。直流(DC)パルスが好適であるが、電極 $E_1$ ,  $E_2$ には、第1の電極 $E_1$ に対する正のパルスが第2の電極 $E_2$ に対する負のパルスと一致し、第1の電極 $E_1$ に対する負のパルスが第2の電極 $E_2$ に対する正のパルスと一致するように、電極 $E_1$ ,  $E_2$ に対する異相の信号の交流パルスによってエネルギーを与えることも可能である。

【0111】

電極 $E_1$ ,  $E_2$ が反対のパルスによって電荷を与えられる場合、出願人らの現在の理解では、電極 $E_1$ ,  $E_2$ の間には、電極 $E_1$ ,  $E_2$ の間に線状に延びる場の軸FA(図8)を有する電場が形成される。歪みの影響(外部磁場、外部の電極、または血液、組織骨などの伝導率の変化による一様でない伝導率など)が存在しない場合、場は場の軸FAの回りに対称であり、軸FAの左側(患者の観点から左)の左の場の線LF $\bar{L}$ および右の場の線RF $\bar{L}$ として図面に示すような場の線によって表現される。この場の線が電場の強度を表す。強度は、場の軸FAからの距離の関数として急速に減少する。

【0112】

上述において電極 $E_1$ ,  $E_2$ を含む様々な実施形態に関連して説明したように、電極 $E_1$ ,  $E_2$ によって生じる場が中隔壁と左心室LVの自由壁FWとの両方に対し有意な影響を有するように、それらの電極間の電位は相当高いレベルに設定される。しかしながら、そのような高い電圧はペーシング電極においては実用的でなく、より標準的には除細動治療に関連している。また、そのような電圧は横隔神経および/または横隔膜の刺激を生じる場合や、バッテリーを相当消耗させて実用的でない頻度でのバッテリー交換が必要となる場合がある。

【0113】

図18には、電極 $E_1$ ,  $E_2$ が反対の極性によって同時にパルス化されている、一例の波形を示す。図18Aには、図18の波形と同様の構造であるが位相が異なる、波形 $W_1$ ,  $W_2$ を示す。波形 $W_1$ ,  $W_2$ により示す第1の組のパルスは、部分的に重なった持続時間ODを与える(ODは正の値である)。第2の組のパルスは、1つのパルスの開始部分が別のパルスの終了部分と一致するように(OD=0)、さらに位相が異なっている。第3の組のパルスは、第1のパルスの組の終了部分の後に1つのパルスの立ち上がり区間が生じるように、位相の異なるパルスを含む(ODは負の値を有する)。図18Aでは、少なくとも一部の時間には、電極 $E_1$ ,  $E_2$ のうちのそれぞれから参照電極REへの単極性ペーシングが含まれる。このペーシングによって、図18Bに示す異相の単極性場 $F_1$ ,  $F_2$ が形成される。ODの値としては、全パルス長(例えば、約2ミリ秒)からマイナス数ミリ秒の値(例えば、約マイナス2ミリ秒)の範囲が可能である。図18Aには明示的に示していないが、正負のいずれかのパルスがそれぞれ他方のパルスを導くことが可能である。また、2つの波形の振幅が等しいように示しているが、それらは実際には等しい必要はなく、厳密な方形波として実施される必要もない。非方形波パルスまたは比較的立ち上がりまたは立ち下りの遅いパルスでは、それにしたがってODを算出することができる。一例では、ODは、各パルスの立ち上がり/立ち下りの開始部分または終

10

20

30

40

50

了部分からそれぞれ算出される。別の例では、各パルスがそれぞれ一定の電圧レベルに達する時間から、またはパルスが一定の期間、一定の電圧レベルを維持した時間から、ODが算出される。

【0114】

図19には、従来の波形または本明細書におけるXstim波形のいずれかに対するペーシング出力を提供することの可能な心臓刺激パルス発生器の一部の代表的な回路を概略的な形式で示す。図19の回路は、移植型ペースメーカーまたは診断もしくは治療用の任意の外部刺激システムについてのものである。

【0115】

この刺激装置は、身体の3つの電極 $E_1$ 、 $E_2$ 、REへ接続される3つの出力端子を有する。電極 $E_1$ 、 $E_2$ は、右心室RV中に配置されており、それらの電極のうちの1つ以上が中隔Sと直接接触していることが好適である。

【0116】

参照電極REは、移植型パルス発生器IPGの筐体へ電子工学的に接続可能な不関電極である。参照電極REは、移植型パルス発生器上に直接ある電極であってもよく、上述のような心臓の内側または外側に配置するための任意の他の電極であってもよい。

【0117】

また、本発明は、頻脈および細動（心房および心室の両方）を治療するための電極システムを通じて様々な波形の高エネルギーパルスが送達される除細動治療まで拡張されることも可能である。本発明は、電場の分布がより良好であるために除細動閾値を低下させることができ、図7Bに見られるような従来の除細動構成によるものと比較して、少なくとも心臓の一定の部分においてより高い電圧勾配を生じさせると考えられる。これに加えて、本発明を用いて、一定の不整頻拍を停止するために従来のペーシングパルスシーケンスが用いられるのよりも速い、抗頻拍ペーシングを実行することが可能である。本発明による態様では、より広い範囲を覆う電場と、心臓（心房および心室の両方）における特別な伝導系を捕捉する性能とが提供されると考えられる。

【0118】

特定の一実施形態では、電極 $E_1$ 、 $E_2$ は、図22に示すように互いに対し近接して配置される。これは、（上述の構成のうちの1つを用いる）電気刺激によって所望の同期または再同期効果の達成される領域を局所化するのに特に有用である。例えば、電極の幅は約4mmであり、互いから約5mmの距離D以内に配置される。別の例では、電極は約2mm以下の距離D以内に配置される。

【0119】

この選択的な配置は、特定の機能不全および/または特定の患者について変更されてもよい。例えば、電極がヒス束近傍に配置されてもよい。ヒス束近傍に電極を配置することによって、有利には、左右心室の両方の捕捉が可能となる場合がある。さらに、LBBB（またはRBBB）の場合であっても、左（または右）心室の再同期が可能な場合がある。

【0120】

図21には、選択的に電極を配置するための1つのシステムを示す。特定の一実施形態では、図22に関連して説明したリードが用いられてもよい。リードの位置は概念ブロック104を介して様々な方法によって調整される。所望の場合、リード位置が監視され、位置情報が心筋捕捉解析ブロック102へ提供されてもよい。心筋捕捉監視ブロック106は、左右心室の心筋の収縮の捕捉および再同期を行う際、現在のリード位置の有効性を監視する。この監視情報は心筋捕捉解析ブロック102へ提供され、心筋捕捉解析ブロック102は受信した情報を電極を配置する目的で処理する。

【0121】

特定の一例では、監視ブロック106は、ECG測定値を用いて心筋捕捉および再同期を監視する。解析ブロック102は、次に限定されないが、QRS幅（例えば、ベクトル心電図から決定される）を含む遠方場測定の様々な因子を解析してよい。ECG測定値は

10

20

30

40

50

、次に限定されないが、除細動コイル、移植型装置の容器、ペーシングもしくは感知リードの電極、または外部のECG（または同様の）装置を含む、複数の異なる入力から供給されてよい。

#### 【0122】

別の例では、監視ブロック106は、心筋の収縮から生じる血流量を測定してもよい。

図21のシステムは、他の再同期パラメータを調整するためにも用いることができる。例えば、監視ブロック106からのフィードバックおよび解析ブロック102からの解析結果にしたがって、電圧レベルおよび波形を調整することができる。詳細には、入念な配置によって低電圧が電極へ印加されることが可能となることが発見された。一実施形態では、リードおよび電極のペーシングインピーダンスは低く、ペーシング電圧の有効な送達が可能である。これは、装置の電力消費量を削減するのに、また刺激の送達に必要な電圧を低下させるのに有用な場合がある。このように進行すること（例えば、低インピーダンスを用い、低電圧を維持すること）によって、横隔神経刺激または横隔膜刺激（いずれも高ペーシングの極めて望ましくない副作用である）を回避できる。

#### 【0123】

特定の一実施形態では、リードは、左心室またはヒス束へ到達するために用いられるねじに比べてねじの短いねじを有する。これによって、包埋まのでリードの固定が可能となり、そのような取付に関連した機械的な問題の低減が補助される。一例では、このねじは非導電性の材料から製造され、それによって、取付点を電氣的に絶縁することができる。別の例では、このねじは、導体材料からねじが製造される場合であっても、ペーシング電圧を送達するための電極から電氣的に絶縁されてよい。

#### 【0124】

別の実施形態では、フックが取付け機構として用いられる。さらに別の実施形態では、取付け機構としてのT字形バーの使用が含まれる。

これらのおよび他の態様のために、当業者には、本明細書に説明するように、有効な再同期を提供するために随意に参照電極が使用されてよいことが認識される。1つのそのような例では、参照電極を用いて、特定の位置の生体内電圧に由来する参照電圧を提供する。この参照が、その特定の位置に対する刺激位置に提供される電圧を参照するために用いられてもよい。例えば、この参照位置は、容器の位置に、または刺激位置近傍に配置された参照電極に取られてもよい。別の例では、参照電極は用いられない。

#### 【0125】

電極を選択的に配置することによって数々の予想外の利点が提供され得ることが発見されている。より詳細には、中隔に沿って電極を選択的に配置すると、束の病変が基端側にあると考えられないLBBBの場合にも、左右心室の再同期が提供されることが考えられる。さらに、多くの例では、LBBBのある患者において、またLBBB、RBBB、およびIVCDを含む、中等または進行性のHFおよび伝導欠陥のある患者においても、同時性のレベルに大きな向上が見られた。例えば、中隔上の最適位置近傍に電極を配置することによって、期待されるQRS幅未満の幅が生じることが示されている。さらに、左右心室の心筋を捕捉するためまたは予想されるQRS幅（すなわち、向上した心機能の指示）未満の幅を生成するのに必要な閾値電圧が、比較的小さい場合がある。

#### 【0126】

図24には、心臓の右心室166内で使用するためのシースの一例を示す。外側シース156は、僧帽弁158を通じて心室166へ挿入されるように設計されている。外側シース156は、図に示すようにJ字型の屈曲を含むことができる。様々な用途では、これによって、有利には、隔膜および/または三尖弁162の近傍における、電極160、164の配置が容易となる。一実施形態では、外側シースと内側シース154とのうちの1つ以上は、シース位置の方向制御を可能とするように構成されている（例えば、その湾曲の調整を可能とすることによって）。内側シースおよび/または外側シースは、そのチップ部分に配置された、ローカスをペーシングによりマッピングする（例えば、図45の手順に従う）ために用いる電極を有してよい。これは、長期ペーシングリードの挿入を容易

とするのに有用である。内側および外側シースは剥離可能であるので、ペースメーカーのリードはシースが除去されても適所に保持される。

【0127】

特定の一実施形態では、内側シース154は外側シース156内に配置されている。内側シース154は、調整機構152を用いて、外側シース156に対し調整されてよい。一例では、調整機構152は、調整可能な軌道車輪または別の同様の機構を含む。これに加えて、内側シース154は、安定性を追加するために、ペーシングリードおよび/またはガイドワイヤを含んでもよい。内側シース154の調整は数々の様々な技術を通じて行われる。1つのそのような技術では、内側シースには、外側シースを通じて進行し、隔膜に沿って移動することが自由とされている。別の例の技術では、内側シースはリード配置を決定するように構成される（例えば、その湾曲の調整を可能とすることによって）。内側シースおよび/または外側シースは、そのチップ部分に、Xstim用のローカスをペーシングによりマッピングする（本明細書に記載の手順に従う）ために用いる電極を有してよい。このため、長期のペーシングリードの挿入が容易となる。内側および外側シースは剥離可能であるので、ペースメーカーのリードはシースが除去されても適所に保持される。

10

【0128】

外部のペーシング装置150は、電極160、164へ電気パルスを提供する。電極160、164の配置が調整され、各々の位置の有効性が監視されてよい。適切な監視技術の様々な例について、より詳細に本明細書において説明する。一部の変形形態では、調整機構は再生可能な複数の固定設定を含む。これによって、各々の位置の有効性と相関付けられるように、容易に回復可能な電極160、164の配置が可能となる。例えば、内側シースが位置設定1~10に沿って進行され、対応する監視入力を用いて、いずれの設定が好適であるかが決定されてもよい。内側シースは、次いで、試験済みの設定の各々に対応する結果の間での比較の後、好適な設定へと設定されてよい。

20

【0129】

一実施形態では、各電極は、同期収縮を刺激するために選択的かつ独立に用いられてもよい。各電極の電圧を変化させて、心室捕捉を生成するのに必要な、または向上した心機能を生じるのに必要な電圧閾値が決定される。低い平均刺激電圧および電流は、最低の効果閾値を有する電極を選択することによって得られる（効果とは、再同期効果を、またはペーシング効果中の収縮の同時性を維持することを指す）。

30

【0130】

一実施形態では、次いで、外側および内側シースが除去される。数々の技術を、そのような除去のために用いることができる。1つのそのような技術を用いて、ガイドワイヤはシースを通じて進行され、シースが除去されても、ペーシングリードを適所に保持するために用いられる。別の技術では、シースは、有意な力をそのペーシングリードへ印加することなくペーシングリードから除去されることを可能とするスリットによって構築される。

【0131】

一実施形態では、内側シースは、外部のペーシング源へ接続された一時的なペーシング装置として機能する（例えば、内側シースのチップに配置された電極を用いて）。外部のペーシング源は、有利には、適切な配置場所場所の特定を補助するための追加の処理および表示性能（バッテリー寿命および物理的な寸法の制約のために限定されている場合の多い移植型装置に比べて）を備えることができる。内側および外側シースは、ペーシングリードが取付けられると、除去される。また、ペーシングリードも移植型装置へ接続されてよい。

40

【0132】

一実施形態では、電極は外側シース上に配置されてよく、内側シースは全く利用されない。他の実施では、形成されたシースは、ペーシングによるマッピングのためのチップの電極と共に用いられる。このシースの形状は、ヒス束の領域へ、特定の患者の上位の静脈

50

洞からのアクセス軌跡の形状を模倣ように設計されることが可能であり、操縦できるシースの必要を緩和する場合がある。

【0133】

特定の一例では、外部の装置は、様々な異なる電圧波形および/または刺激タイミングを刺激場所に提供するように動作する。ECGまたは他の装置からのフィードバックは、好適な波形を識別するために用いられてよい。移植型装置は、次いで、刺激の提供に用いられる対応する情報とともにアップロードされてよい。1つのそのような例では、ペースメーカーは、外部のインタフェースがペーシング機能を監視および/または調整することを可能とする、無線ポートを含む。このようにすると、外部の装置が外部シースを通じて刺激を提供する必要はない。代わりに、移植型装置が無線インタフェースを用いて、同じ刺激の集合を送達してもよい。

10

【0134】

別の例では、外側シースは、外部のペーシング装置および移植型ペーシング装置の両方との互換性を有する、除去可能なインタフェースによって設計される。これによって、外部のペーシング装置を電極の配置中に使用することと、移植型ペーシングと同じ外側シースを使用することとが可能となる。これは、シースの寸法、装置の費用を減少させるため、または外側シースを除去する工程を回避することによって手順を単純化するために、特に有用な場合がある。

【0135】

様々な図および関連する説明と共に、引用によって以下の開示の全体を本明細書に援用する。刺激パルスの局在化した心臓ペースメーカーの詳細に関する、Hartungによる2001年5月8日発行の特許文献1、無線除細動システムの詳細に関する、Denkerらによる2004年6月14日付けの特許文献4、筋肉を収縮させるための1つ以上の解剖学的構造付近の微小刺激器の使用の詳細に関する、2004年8月5日公開の特許文献5、鬱血性心不全の治療の詳細に関する、Mathisらによる2003年11月4日付けの特許文献3。

20

【0136】

本発明のこれらのおよび他の例の実施形態により、図24A~Dに、電子回路によって提供され得る追加の波形パターンを示す。例えば、図24Aには、第1の電極へ印加された電圧（例えば、チップと容器との間の電圧差）を表す、パルス $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_5$ 、第2の電極へ印加された電圧（例えば、リングと容器との間の電圧差）を表す、パルス $A_3$ 、 $A_4$ を示す。ペースメーカー装置における制御論理は、様々なパルスの電圧振幅を個別に調整することと、パルス幅または持続時間を調整することとを可能とする。特定のパラメータは、反復的に波形を変化させ、パルスの有効性を監視することによって実装される。例えば、理想的な波形の選択は、ECGによる測定において最小QRS幅を生成する波形を選択することによって行われる。図24Aには拍毎に交代するパルス極性を示しているが、本明細書における説明および図24B~Cから、これが可能なパルス変調方式の一例に過ぎないことは明らかである。

30

【0137】

特定の一実施形態では、チップ上のパルス $A_5$ に相当するリング電極上のパルスの欠如によって示すように、1つ以上のパルスが差し控えられる。この意味において、リング電極のパルスが有効に差し控えられる、すなわち、省略される。一定の実施形態では、一方または両方のパルスが差し控えられてよい。そのようにパルスを差し控えることが定期的に行われてもよい（例えば、内因性の心拍数が一定の許容可能なレート（50拍/分など）を越える場合、心臓がそれ自身の内因性収縮によって調整されることを可能とするように、Nパルス毎に1回、24時間毎に20分間）。別の例では、パルスを差し控えることは、感知電極またはECGの入力からのフィードバックに応答してもよい。

40

【0138】

文献では、従来RV心尖ペーシングは、心機能に有害であることが示されているが、その小さな割合では、RVペーシングに関連した散発性の心臓のストレスによって導かれ

50

る健全な交感神経・副交感神経の運動のために、全体的な患者の健康に対し利益が与えられることが報告されている。本明細書に開示の(X s t i mペーシングを含む)ペーシングでは、L V心室を再同期させ、病気の心臓のストレスレベルを低下させることが示されているので、定期的または散発的に(X s t i mの)ペーシング信号を差し控えることは、全体的な患者の健康を向上させるのに有用である。

【0139】

これらのおよび他の利点は、図25～45に与えられた実験結果および関連する記載によって支持される。本発明が任意の特定の利点に限定されるものではなく、様々な結果、利点、および他のデータは、本明細書に開示の様々な結果を指示する。

【0140】

本発明を実施するのに有用な方法の様々な態様に関連して本明細書に説明したように、ペーシング用のリードの配置を決定するための一例の手順には、ペーシングプロファイルを送達するのに適合した1つ以上のリードを用いて、ペーシング、感知、および再配置を1回以上反復することが含まれる。様々な図に示すデータの全部が本明細書に記載の実験的試験の部分として実施されたものではないが、示したデータは正確であると考えられる。この手順の特定の一実施例では、心臓のペーシングは、右心室中およびヒス束近傍に配置されたリードを用いて行われる。例えば、このリードは、反対に帯電したパルス送達するための2つ(一部の例では1つ)の電極を含むことが可能である。次いで、ペーシングに関連した心臓機能が監視される。監視には、次の例、すなわち、ECG読取(例えば、QRS幅または断片化)、左心室における遅い活性化部位の電気活動、心臓の機械的収縮、または血流の測定値(例えば、圧力の変化率)のうちの1つ以上が含まれてよい。リードが再配置され、ペーシングおよび監視が反復されることが可能である。

【0141】

所望のリード配置が選択されると、様々な手法によりペーシングを実施することが可能である。例えば、DDD(両心腔)ペーシングを、低心房レート(例えば、約50拍毎分)や、ベースラインまたは内因性AV間隔の約半分のAV遅延を用いて、または用いずに、実施することが可能である。DDDペーシングは、様々な異なるX s t i mペーシングプロファイル、X s t i m以外のペーシングプロファイル、およびそれらの組み合わせを用いるように変更可能である。

【0142】

また、本発明の一実施形態では、改善した心機能を評価するための一手法には、左心室における遅い活性化部位を感知するためのリードの配置を決定することが含まれる。リードは、近くの心臓組織における電気活動を感知することが可能であり、リードから得られる監視結果が遅い活性化領域の活性化を表すまで、CS(冠状洞)を通じて進行される。リードは、もはやリード上の先端側電極の活性化がリード上の他の電極より先に生じなくなるまで、連続的に進行させることが可能である。そこで、その時点のリード位置が維持されるか、リードをわずかに後退させることが可能である。

【0143】

図25は、ECGによって測定されたベースライン活動対X s t i m活動の比較を示す。一般的に言うと、図25には、図45に関して説明される方法論に従ってペーシングリードの配置された患者の12リードECG読取値を示す。右側には、患者のX s t i mペーシングが停止されたときの内因性/ベースライン活動を示す。左側は、X s t i mパルスによって生じたペーシングが、患者の12リードECGに与える効果を示す。

【0144】

波形2502の部分は、心臓のX s t i m捕捉拍動に回答して生じる、幅の狭い、かつあまり断片化していない12リード表面ECGの結果を表す。波形2504の部分は、これらの患者におけるベースラインの内因性の心臓電気活動中に生じる、広く、かつ、より断片化した12リード表面ECGのいくつかを表しており、X s t i mペーシングと比較して不良な心機能の指標となる。

【0145】

図 26 には、12 リード表面 ECG により測定されたベースライン活動対 Xstim 活動の比較を示す。波形 2601 対 2602 の比較は、QRS 群の幅における改善を表す。特に、2602 は内因性の患者の活動に対応する幅の広い QRS 群を示す。2601 はそれぞれ、Xstim を用いた捕捉 / ペーシングに対応する幅の狭い QRS 群を示す。2603 及び 2604 は、Xstim を用いた捕捉 / ペーシングに起因して断片化が減少していることを示す。2604 は内因性の断片化パルスを示し、一方、2603 は Xstim ペーシングにより改善されたパルスを示す。

#### 【0146】

図 27 には 12 リード表面 ECG により測定されたベースライン活動対 Xstim 活動の比較を示す。図 27 には LV1 及び ECG (リード III 及び AVR) から得られる測定結果を示す。LV1 は CS リードから得られる読取値を表す。CS リードは左心室の最も遅い活性化領域付近に配置される (心大静脈を経由して到達される)。この場合、LV1 の波形は左心室の基底部に近い後外側壁の活性化を表す。

#### 【0147】

波形 2701, 2702 は Xstim ペーシングに対応する。最初の活性化 2701 は左心房の活性化を表す。次の活性化 2702 は、左心室の後外側基底領域の活性化を表す。2703, 2704, 2705 は内因性の心機能に相当する。2703, 2704 は、それぞれベースライン (Xstim のない) ペーシング中の心房及び左心室の活性化を示す。心房において感知される活動は、LV1 電極が配置されている心大静脈の上部にある左心房全体の活性化を表し、左心室において感知される活動は、左心室の後外側壁の基底部の活性化を表す。2705 は、2704 とともに、心臓の (Xstim ペーシングのない) ベースライン活動における QRS 群の終期又は活性化サイクルの非常に遅い時期に生じる左心室の活動を示す。2706 は、2702 とともに、Xstim ペーシング中に QRS 群の前半に移動した活性化を示す。

#### 【0148】

図 28 には Xstim ペーシングと内因性ペーシングとの比較を示す。上側のグラフには複数の患者からの結果を示す。2 本の縦棒からなる組がそれぞれの患者に当てられている。各組の第 1 の縦棒はベースライン QRS 幅 (即ち、Xstim なし) を示す。各組の第 2 の縦棒は Xstim ペーシングの場合を示す。このグラフから明らかなように、Xstim ペーシングはほぼ全ての患者において QRS 幅の減少を示している。既に幅の狭い QRS を示す患者 (従って、心室における活性化波の伝導は正常であると期待される) については、QRS 幅がさらに狭められることは期待されず、また必ずしも好ましくない。この図からは、これらの患者における QRS 幅の変化が顕著ではないことが認められ、さらに場合によっては QRS の幅が広がることも期待されることがある。しかしながら、全体の QRS 幅はやはり一般的に狭く、従って、Xstim はほぼ正常な電気伝導特性を提供することが示唆される。

#### 【0149】

第 2 の下側のグラフには、患者間の平均の QRS 幅に対する Xstim 電圧の大きさを示す (全ての患者が全ての電圧におけるデータポイントを有するわけではない)。このグラフから分かるように、Xstim ペーシングは QRS 幅を減少させる。さらに、Xstim ペーシングの電圧の増加に伴い、平均 QRS 幅の減少も大きくなる。理論に拘束されるものではないが、平均 QRS 幅と Xstim ペーシングの電圧との関係は、QRS 幅の減少を生じさせるために必要な閾値電圧が異なる患者にある程度関連し得る。このことは、従来の教示とは逆に、捕捉閾値以外の基準を用いてペーシング電圧を決定可能であることを示唆している。

#### 【0150】

図 29 は、CS 活性化時間についてのベースライン及び Xstim ペーシング結果のそれぞれの組を示す。上側のグラフに関し、各組における第 1 の棒はベースラインでの CS 活性化時間を示し (即ち、Xstim ペーシングなし)、第 2 の棒は Xstim での CS 活性化時間を示す。時間は、QRS 群波の Q から LV1 活性化まで測定されている。ここ

で、LV1は2704又は2702に相当し、かつQ活性化は2707に相当する(図27)。下側のグラフはXstimパルスの大きさに対するCS活性化時間を示す。最初の棒はXstimパルスを全く用いていないベースラインを表す。

#### 【0151】

図30は、ベースライン及びXstimペーシングに関する複数の患者(患者6は記録なし)のエコー画像により得られた非同期性の測定結果を示す。組織ドップラーイメージング法(TDI)を用いて、基底中隔、基底外側壁及び基底後壁の機械的活性化時間の平均差を測定した。このグラフは、{|(後壁-外側壁)|+(中隔-外側壁)|+(中隔-後壁)|}/3の式で表される3つの活性化時間の間における差の絶対値の平均を表す。各値は、基底中隔、基底外側壁又は基底後壁の活性化のそれぞれの時間を表す。機械的活性時間はエコー画像(TDI)に基づいて決定した。非同期性が高い場合には、グラフは非同期性活動において有意な低下を示している。しかし、非同期性活動が正常に近い場合には、Xstimペーシングの使用は非同期性活動を有意に低下させないことがあり、わずかに非同期性活動を高めることさえある。他のペーシング形態と比較すると、これらの比較的正常な患者でも、最適部位でXstimペーシングを用い、比較的同期性の活動でペーシングすることができる。

10

#### 【0152】

図31A及び31Bには、左心室内圧の最大増加率の変化 $dp/dt$ (圧力の変化/時間の変化)によって定められる広範囲の左心室機能に対するXstimペーシングの比較を示す。上のグラフ(図31A)は複数の患者の左心腔、特に左心室の内圧の最大増加率を表しており、(より)濃い棒はベースラインの結果を表し、(より)薄い棒はXstimペーシング中に得られた結果を表す。

20

#### 【0153】

上記各図によって示された結果は概して一貫性のあるものであるが、それらの結果は各患者について厳密に一致するわけではない。図30の結果は、心臓の3点のみにについての同期性を示すのに対し、図31A及び31Bは左心室の圧力における広範囲な変化を表すことに留意すべきである。そのようなものとして、図31A及び31Bは全体的な心室機能に対する有効性を表し、一般的に正確性が高く誤差が生じにくいと考えられる。図31A及び31Bは、ベースライン機能における変化率の低い患者がXstimによりペーシングされると、一般的に改善することを示す。既に正常又は正常に近い変化率である患者では、一般的に機能性には殆ど変化が見られない。下のグラフは、左心室の圧力の変化率に関するベースラインとXstimペーシング波形の相対的な大きさとの比較を示す。

30

#### 【0154】

理論に拘束されるものではないが、このグラフにおいてXstim回帰線が二心室の回帰線の上にあることは(二心室ペーシングは現在、心臓再同期療法(CRT)を行うために使用されている)、Xstimペーシングにより得られる結果が二心室ペーシングよりも優れたCRTの実施方法を提供し得ることを示唆する。

#### 【0155】

図32は、ベースラインQRS幅の機能としてのベースラインに関する二心室ペーシング中の最大圧力変化率を、Xstimペーシングに対する反応と比較して示す。上側の線はXstimペーシング結果の線形表示を表し、データポイントを下側の線に用いられている対応するPATH CHFデータと区別するために円で囲んでいる。下側の線はPATH CHFデータを示し、Auricchio A., ..., Spinelli J., et al., Circulation, 1999; 99: 2993-3001によって(表形式で)公開された二心室ペーシングの線形表示を示している。

40

#### 【0156】

図33は、Xstimペーシング及び内因性/ベースラインペーシングのバースト、及びその結果生じた左心室の心室内圧を示す。上側の波形は、Xstimペーシングを与えている部位に相当する心内電位図のRV1におけるECG読取値を示す。下の波形は左心室の心室内圧を表す。ペーシング3304の5回の拍動の間に、圧力を生じさせる心室の

50



能力は内因性の位相 3 3 0 2 に対して増加している。

#### 【 0 1 5 7 】

図 3 4 及び 3 5 は、X s t i m ペーシング中の左心室の圧力における変化率の安定性を示す。ベースラインの圧力における変化率も経時的に示されている。上側の線は、X s t i m によるペーシング中の左心室における圧力の最大変化率の絶対値を表し、一方、下側の線はベースライン中 ( X s t i m ペーシングなし ) の同じ変数を表す。

#### 【 0 1 5 8 】

図 3 6 , 3 7 , 3 8 及び 3 9 は、X s t i m ペーシングが停止された時に見られる圧力の最大変化率における減少を示す。グラフは連続的な時間枠を表し、最初の内因性収縮は除外されている。左側について、X s t i m ペーシングが実施され、その後ポイント 3 6 0 2 , 3 7 0 2 , 3 8 0 2 及び 3 9 0 2 でそれぞれ停止された。ベースライン圧力の最大変化率が右側に示された。図から明らかなように、X s t i m ペーシングにおける最大変化率よりも、ベースラインにおけるもののほうが小さい。図 3 6 , 3 7 , 3 8 及び 3 9 は、それぞれ 5 V , 3 . 5 V , 3 V 及び 2 . 5 V の電圧での X s t i m ペーシングを表す。

#### 【 0 1 5 9 】

図 4 0 は、ベースライン及び X s t i m ペーシングの両方の Q R S 群に関する C S 活性化時間の変化を示す。左側はベースラインを示し、右側は X s t i m ペーシングを示す。ともに、縦線並びに波形 4 0 0 1 及び 4 0 0 2 は C S 活性化時間を示す。ベースライン ( 左側 ) では C S 活性化時間は Q R S 群の後期を経過するのに対し、X s t i m ( 右側 ) では C S 活性化時間は Q R S 群の初期 ( 又は少なくともより早い時期 ) を経過する。波形領域 4 0 0 3 は、X s t i m ペーシングシグナルに起因して存在するペーシングアーチファクトを表す。波形領域 4 0 0 4 は、恐らく左心房からのシグナルを表している。

#### 【 0 1 6 0 】

図 4 1 は、3 . 5 V での X s t i m ペーシングによる断続的 Q R S の幅が狭くなることに対する改善及び圧力の改善を示す。波形領域 4 1 0 1 は幅の狭い Q R S パルスを表し、波形領域 4 1 0 2 はより広い / 断片化したパルスを示す 1 リード ( V 1 ) を表しているが、他のリードは幅の狭いパルスを示す。領域 4 1 0 3 は、全てのリードが幅の狭いパルスを示した場合の圧力の増加を表す。波形の前半 ( 左側 ) は X s t i m ペーシングを表し、一方、後半 ( 右側 ) はベースライン機能を表す。R A 1 は右心房チャンネルを表す。R V 1 は X s t i m リードに接続された X s t i m 適用チャンネルを表す。L V 1 は左心室の後外側領域に配置されたリードを表す。L V P はミラーカテーテルを用いて得られた左心室の心室内圧を表す。下の 3 つの波形は、1 2 リード E C G のリード I I 、A V R 及び V 1 を表す。

#### 【 0 1 6 1 】

図 4 2 は、図 4 1 と同じ患者における 5 V での X s t i m ペーシングによる Q R S の幅が狭くなることに対する改善及び圧力の改善を示す。この図は、5 V でペーシングされた場合に、Q R S 幅が一貫して狭くなること、及び圧力が増加することを示す。波形の前半 ( 左側 ) は X s t i m ペーシングを表し、一方、後半 ( 右側 ) はベースライン機能を表す。セクション 4 2 0 2 は、X s t i m ペーシングのない領域 4 2 0 4 に対する X s t i m ペーシングによる増加した圧力を示す。R A 1 は右心房チャンネルを表す。R V 1 は X s t i m リードに接続された X s t i m 適用チャンネルを表す。L V 1 は左心室の後外側領域に配置されたリードを表す。L V P はミラーカテーテルを用いて得られた左心室の心室内圧を表す。下の 3 つの波形は、1 2 リード E C G のリード I I 、A V R 及び V 1 を表す。

#### 【 0 1 6 2 】

図 4 3 は、X s t i m ペーシングとベースライン / 内因性ペーシングとの間の最小及び最大圧力変化率 (  $dp / dt$  ) を示す。X s t i m ペーシングは、拍動 0 回から約 4 0 回の間与えられ、その後、X s t i m ペーシングは用いられなかった。この図は、最小  $dp / dt$  の絶対値における最低値の減少を示しており、X s t i m ペーシングが、最大  $dp / dt$  で表される収縮機能だけでなく、ここで最小  $dp / dt$  により評価される拡張機能も助長することを強く示唆している。

10

20

30

40

50

## 【0163】

図44は心拍の間のR-R間隔と関連付けられた最大圧力変化率を示す。Xstim最大圧力変化率はベースラインよりも高く、かつ特に心房細動患者について、心拍数とは無関係である。R-R間隔の機能としての最大圧力変化率の分析は、心房細動患者の理解のために特に重要となり得る。

## 【0164】

理論によって拘束されるものではないが、実験データからは、本発明の態様によって提供される心機能に対する有益な効果が少なくとも部分的にはヒス束刺激のためであることが強く支持される。このデータからは、さらに、予想外にも、電気刺激に対する反応性に関してヒス束が筋細胞よりもむしろ神経のように反応することが支持される。これは、部分的にはヒス束が繊維に包まれているためである可能性がある。Xstimペーシングの成功は、部分的には、方向異方性の高い組織におけるアノード性の開放刺激の現象に起因している可能性がある。

10

## 【0165】

Xstimペーシングの成功は、部分的には、馴化(accommodation)と呼ばれることもある現象に起因している可能性がある。馴化とは、神経細胞の脱分極(神経が閾値電圧未満の0でない電圧に晒されると発生する)を生じるのに必要な電圧閾値の上昇である。

## 【0166】

図45Aには、本発明の一実施形態によるペーシング用のリードの配置を決定するための一例の手順を示す。この手順を実施して、以下に提供する実験結果に関連するペーシングリードを配置した。

20

## 【0167】

ステップ4526では、心臓のペーシングは、右心室中およびヒス束近傍に配置されたリードを用いて行われる。特定の実例では、リードは、Xstimペーシングの場合のように、反対に帯電したパルスを送達するために用いられる2つの電極を含む。ステップ4528では、ペーシングに関連した心臓機能が監視される。監視には、次の非限定的な例、すなわち、ECG読取(例えば、QRS幅または断片化)、左心室における遅い活性化部位の電気活動、心臓の機械的収縮、または血流の測定値(例えば、左心室圧力の最大変化率)のうちの1つ以上が含まれてよい。一実施形態では、向上した心機能は、ペーシングのない心機能の比較に基づく。上述のように、捕捉閾値よりも十分に高い電圧は、捕捉閾値に近い電圧に対して向上した心機能を導くことが発見されている。したがって、ペーシングの1つの実施では、リードの場所を決定するためにペーシングを行うとき、比較的高い電圧(例えば、 $\pm 5V$ )が用いられる。これは、向上した心機能が見られることを保証するのに有用であることがある。リードがまだ適切に配置されていないとき、心機能の有意な向上を示すことなく、依然としてペーシング捕捉が得られることがある。したがって、この向上した心機能は、ベースラインおよび/またはペーシングの行われていない心機能に代えて(または加えて)ペーシングリードおよびペーシングプロファイルの使用から得られる心機能に対する向上であることがある。

30

## 【0168】

ステップ4530では、リードが再配置され、所望の通りにペーシング、監視のステップ4526、4528が反復されることが可能である。監視ステップの結果は保存され、対応するリード位置へ関連付けられることが可能である。ステップ4532では、監視ステップ4528の結果を用いてリードに対する適切な配置が決定される。監視ステップの結果の幾つかの例を、4534(QRS狭化)、4536(断片化の向上)、4538(遅い活性化部位の早期化)、および4540(機械的機能の向上)によって示す。リードは、次いで、監視結果に応じて選択されるリード位置へ移動される(戻される)ことが可能である。

40

## 【0169】

別の実施では、ステップ4530、4532が入れ替えられ、リードの再配置は監視ス

50

テップ 4 5 2 8 の結果の評価後に行われる。このようにして、満足な結果が検出されるまで、リードの再配置を行うことが可能である。これは、以前にペーシングを行ったリード位置を記録し休養させる必要がない場合に特に有用となる。代わりに、満足な監視結果が見出されると、その時点のリード配置を用いることが可能である。

#### 【 0 1 7 0 】

図 4 5 B には、本発明の一実施形態によるペーシング用のリードの配置を決定するための一例の手順を示す。ステップ 4 5 0 2 では、ベースライン心機能が記録される（例えば、X s t i m ペーシングなしで）。ステップ 4 5 0 4 では、X s t i m ペーシングを送達可能なリードが、ヒス束近傍（すなわち、右心室中の三尖弁の中隔尖の付け根の近傍）に配置される。ステップ 4 5 0 6 では、配置されたリードへ X s t i m ペーシングが送達される。特定の一実施形態では、X s t i m ペーシングは、図 1 8 に関連して図示および説明した波形に一致する。ステップ 4 5 0 8 では、X s t i m ペーシングに関連した心機能が記録される。ステップ 4 5 1 0 にて、X s t i m ペーシングが心機能を向上させる（例えば、QRS の狭化、QRS の断片化の減少、遅い活性化部位のタイミングの向上、機械的機能の向上、または圧力機能の向上）と判定される場合、ステップ 4 5 1 2 にて、リードの配置を選択（および固定）することが可能である。他の場合には、ステップ 4 5 1 4 にて、配置されたリードの位置を調整することが可能であり、必要に応じてステップ 4 5 0 6 ~ 4 5 1 0 を反復することが可能である。

10

#### 【 0 1 7 1 】

特定の一実施形態では、決定ステップ 4 5 1 0 は、多リード E C G 読取値と、左心室の遅い活性化部位時に配置されたプローブとを用いて実施される（例えば、冠状洞を通じて挿入されたカテーテルを介して左心室の後部側面壁近傍にリードを配置する）。

20

#### 【 0 1 7 2 】

所望のリード配置が選択されると、D D D ペーシングはステップ 4 5 1 6 に示すように実施されることが可能である。特定の一実施では、D D D ペーシングは、（完全な捕捉および心房トラッキングならびに心室ペーシングを可能とするように）低心房レート（例えば、約 5 0 拍毎分）や、ベースラインまたは内因性 A V 間隔の約半分の A V 遅延を用いて、実施することが可能である。許容可能な（または最適化）ペーシング手法を見出すため、ステップ 4 5 1 8 に示すように、D D D ペーシングは様々な異なる X s t i m ペーシングプロファイルを用いるように変更される。ステップ 4 5 2 0 に例示するように、これらのプロファイルのうちの 1 つ以上を次の非限定的な例、すなわち、チップへ正の電圧が印可され、リングへ負の電圧が印加される同相のパルス、チップへ負の電圧が印可され、リングへ正の電圧が印加される同相のパルス、チップおよびリング電極へそれぞれ反対の極性が印加される異相のパルス、から選択することが可能である（簡単のため、チップおよびリング電極を備えたリードに関して説明する）。

30

#### 【 0 1 7 3 】

一部の例では、決定ステップ 4 5 2 2 によって示すように、ペーシングプロファイルを調整することが有益な場合がある。そのように決定される場合、ステップ 4 5 2 4 においてペーシングプロファイルが調整可能である。例えば、長期の刺激によるポケット刺激効果、ドライポケット効果、または他の効果によって、閾値電圧の上昇が生じることがある。パルスの重なり持続時間（O D）を変化させることによって、そのような問題の補償が補助されることが、発見されている。別の例では、ドライポケットまたは他の原因が存在しない場合であっても、O D を変化させ、ペーシング電圧を低下させることが可能である。

40

#### 【 0 1 7 4 】

図 4 5 C には、本発明の一実施形態による、左心室における遅い活性化部位の感知用のリードの配置を決定するための一例の手順を示す。本明細書に記載の通り、左心室の遅い活性化部位を監視することは、ペーシングリードの配置および / またはペーシングの有効性の評価に有用なことがある。この方法には、近くの心臓組織における電気活動を感知可能なリードの使用が含まれる。リードは、リードから得られる監視結果が遅い活性化する

50

領域の活性化を表すまで、冠状洞を通じて進行される。一実施形態では、リードは冠状洞内の所望の空間位置まで進行可能である。リード配置は、リードの進行距離の蛍光透視法による測定または物理的測定など、複数の異なる機構を用いて決定可能である。各患者が、しかしながら、異なる組織形態および/または電気伝導/活性化を示す場合がある。伝導異常を有する患者は、伝導の正常な患者と異なる部位において、遅い活性化を示す場合がある。したがって、図 4 5 C によって示した方法では、進行するリードから得られる電氣的な測定値を用いて、所望の感知位置を決定する。

#### 【 0 1 7 5 】

ステップ 4 5 4 2 には、リードが複数の感知電極を含むことを示す。これらの感知電極は、リードの長さに沿って空間的に異なっている。このように、最も先端側の電極は、最も遠くに進行した電極を表す。残りの電極が続く。図 4 5 D には、一例のリードの簡易版を、リード 4 5 0 0 によって示す。先端側の感知電極 4 5 5 0 に、感知電極 4 5 5 2、4 5 5 4、4 5 5 6 が続く。

#### 【 0 1 7 6 】

ステップ 4 5 4 2 にて感知読取値が得られると、ステップ 4 5 4 4 では、感知電極において感知された活性化時間の間の関係について決定が行われる。詳細には、先端側の電極 4 5 5 0 の活性化が他の電極の活性化の後に生じる場合、ステップ 4 5 4 6 によって示すように、リードがさらに進行されることが可能である。リードは、もはや先端側の電極 4 5 5 0 の活性化が他の電極の全てより前に生じなくなるまで、連続的に進行されることが可能である。そこでステップ 4 5 4 8 に示すように、その時点のリード位置が維持されるか、リードをわずかに後退させることが可能である。

#### 【 0 1 7 7 】

多数の異なるセンサを用いるものなど、他の実施が可能である。リードが冠状洞の中へ有意な距離だけ進行されてもよく、特定のセンサが選択されてもよい（例えば、他のセンサに対して遅い活性化を示すセンサを選択することによって）。

#### 【 0 1 7 8 】

本発明の特定の一実施形態では、電極のうち的一方に対し与えられる電圧の振幅の絶対値は、他方の電極に対し与えられる電圧の振幅の絶対値未満であることが可能である。この「平衡でない」ペーシングプロファイルによって、ペーシング出力の制御を補助しつつ、適切なペーシングを提供することができる。

#### 【 0 1 7 9 】

ペーシング装置の電力消費を考慮することが重要な場合がある。理論によって拘束されるものではないが、ペーシング出力の制御には異なる複数のペーシングプロファイルが特に有利であると考えられる。例えば、各電極に対し印可されるパルスが重なっている時間には、それらの電極間に見られる実効電圧はそれらの振幅の和に等しいと考えられる。パルスが重ならない時間では、実効電圧は活性電極の振幅にほぼ等しいと考えられる。反対の極性のパルスの電圧の絶対値 (A) は等しいと仮定すると、重なったパルスの瞬間消費電力は、 $4 A^2$  に比例する。重なっていないパルスの瞬間消費電力は、 $A^2$  に比例する。完全に重なったパルスでは、各々が持続時間 T を有する（したがって、総持続時間は T）とき、消費電力は  $4 T A^2$  に比例する。全く重なっていないパルスでは、各々が持続時間 T を有する（したがって、総持続時間は 2 T）とき、消費電力は  $2 T A^2$  に比例する。重なっていないペーシングプロファイルは、重なったペーシングプロファイルのものより約 0.5 ボルト高いペーシング閾値を示す場合があることが観察されているが、依然として、重なったパルスの代わりに重なっていないパルスを用いる省電力化が可能であると考えられる。

#### 【 0 1 8 0 】

図 4 6 には、心臓ならびにヒスおよび傍ヒス領域の断面図を示す。詳細には、図 4 6 は心臓の右側の図であり、ヒスおよび傍ヒスのペーシング領域を点線によって示している。これらの領域は、実験データを収集したペーシング部位の一般的な領域を表す。

#### 【 0 1 8 1 】

10

20

30

40

50

図４７には、本発明の一例の実施形態による、ペースング部位の印の付けられた心臓の断面図を示す。様々なペースング領域における代表的な波形を、図の側方に沿って示す。上部左の波形は１人の患者についてのペースング部位を表しており、有意な心房（Ａ）、ヒスおよび心室（Ｖ）信号を示している。中央左の波形は１３人の患者についてのペースング部位を表しており、微弱な心房信号と、比較的強いヒスおよび心室信号を示している。下部左の波形は１人の患者を表しており、比較的強い心房および心室信号と、小さなヒス信号とを示している。右の２つの波形はそれぞれ、主として心室信号のみを各々示す、１人の患者および２人の患者を表している。

#### 【０１８２】

図４８には、ＡＶ結節、傍ヒス領域およびヒス領域の連合部の三次元描写上にペースング部位の位置を示す。

図４９には、心臓の幾つかの断面上にペースング部位の位置を示す。上側の図は、ＡＶ結節、ヒス束および右脚を含む伝導系の一部分を含む断面図である。下側の２つの図では、上側の図の伝導系のそれぞれの部分で得られるそれぞれの垂直図を示す。

#### 【０１８３】

図５０には、本発明の一例の実施形態による、様々な刺激プロファイルを提供するための回路の一例を示す。スイッチ５００２，５００８によって、ペースングイベントを生じることが可能である。スイッチ５００４，５００６，５０１０，５０１２，５０１４は、様々なペースングプロファイルを提供するように設定されている。スイッチ５００４，５００６，５０１４は、両－心室ペースングと単－心室ペースング（例えば、*Xstim*）との間で切替を行う性能を提供する。スイッチ５０１０，５０１２は、様々な電極へ印加されるパルスの極性を変更する性能を提供する。

#### 【０１８４】

第１の構成では、スイッチ５００４，５００６，５０１４は、*Xstim*ペースングを行うように設定される。スイッチ５００４，５０１４はグラウンド（例えば、容器または参照電極）へ接続される。スイッチ５１０６はスイッチ５０１２へ接続される。このようにして、スイッチ５０１０，５０１２によって決定されるように、リング電極およびチップ電極へ正負の電圧が送達される。用語「リング」および「チップ」は図５０の回路に関連して用いられているが、電極がそのように限定される必要はない。例えば、チップ電極はリードの先端に近いが、先端チップ上にチップ電極を配置する必要はない。さらに、リング電極はリング以外の何であってもよく、様々な他の電極構成が可能である。

#### 【０１８５】

第２の構成では、スイッチ５１０４，５１０６，５１１４は、両心室ペースングを行うように設定される。スイッチ５１０４はスイッチ５１１２へ接続される。スイッチ５１０６はグラウンドへ接続される。スイッチ５１１４は左心室リードへ接続される。このようにして、両心室に配置されたリードへペースングが送達されることが可能である。

#### 【０１８６】

別の構成は、図に示していないが、ＬＶのペースングが従来の負のパルスで行われ、ＲＶのペースングが*Xstim*で行われる、*BiV*ペースングプロファイルを行うための３つの出力チャネル構成である。

#### 【０１８７】

スイッチ５１１０，５１１２は、右心室ペースングリードのリング電極とチップ電極との間に見られる電圧の極性を変更する性能を提供する。

本明細書における様々な説明から明らかであるように、ペースングプロファイルには、例えば、電圧レベル、パルス持続時間、およびパルス間の位相差における変化が含まれる。

#### 【０１８８】

ペースングプロファイルの変化によって、数々の異なる用途に対する実施が可能となる。そのような一用途では、ペースングの結果（例えば、QRS幅、圧力測定値、収縮の同時性など）が異なるプロファイルの間で比較される。それらの結果は、次いで、患者に対

10

20

30

40

50

し用いられるペーシングプロファイル（例えば、X s t i mまたは両心室）を選択するために用いられることが可能である。

【0189】

別の用途では、装置は、左心室の機能を検出する感知機能を含む。感知した機能を用いて、現在のペーシングプロファイルが適切であるか否か、および/または左心室の収縮を捕捉しているか否かを判定することが可能である。特定の一例では、左心室における心機能を感じつつ、X s t i mペーシングが用いられる。感知した機能が潜在的な問題（例えば、捕捉なし、広いQRS、または他の問題）を示すとき、それにしたがってペーシングプロファイルが調整されることが可能である。ペーシングプロファイルの調整には、電圧の調整が含まれる。例えば、捕捉の部分的または完全な欠如が検出されるとき、ペーシング電圧を上昇させることが可能である。他の変化の例には、リング電極およびチップ電極の極性の変化、または印加電圧の位相の調整が含まれる。特定の一例では、不十分な左心室機能が検出されるとき、装置は両心室ペーシングプロファイルへと変更することが可能である。一部の例では、装置は、X s t i mペーシングプロファイルを実施することを定期的に試みることが可能である。試行中、適切な左心室機能が検出される場合、X s t i mペーシングが再開されることが可能である。他の場合には、両心室ペーシングの実施を続行することが可能である。

10

【0190】

さらに別の用途では、装置は心房機能を感じ取る。この感知した機能を用いて、例えば、心室ペーシングプロファイルに対するタイミングを決定することが可能である。心房機能は、心房中の電極を用いて、またはヒス束近傍の感知（例えば、X s t i mペーシングリード）を用いて感知されることが可能である。ヒス束近傍の感知のとき、感知した機能は、リングリード、チップリードおよび/または専用の感知電極を用いて検出可能である。特定の一例では、リードは、リング電極およびチップ電極よりもリードの先端に近い感知電極を含む。一般的には、そのような配置によって、感知した心房信号がより強くなると期待されるように（例えば、心房により近い配置のために）、感知電極の位置が決定されることが可能となる。

20

【0191】

心臓の用途は、本発明の特定の一実施形態を表す。しかしながら、本発明は、電極から離れた電流密度の高い1つ以上のスポットが、次に限定されないが、神経、筋肉、胃腸系、および皮膚を含む目標を刺激するために有益である、他の治療へも適用可能である。例えば、W e r n i c k eらによる1994年4月5日発行の特許文献6（引用によって本明細書に援用する）は、C y b e r o n i c s , I n c . に譲り渡された数々の特許のうちの1つであり、種々様々な障害を治療するために迷走神経のペーシングを行うことについて記載されている。ペーシング電極は、例えば、頸部の迷走神経に直接的に適用される。迷走神経に電極を直接適用すると、神経に対する機械的な損傷（例えば、圧力壊死）のリスクを生じる。図20には、そのような用途における本発明の使用を示す。電極E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>は、頸部の迷走神経（VN）近傍（しかしながら迷走神経上ではない）に、皮下的に配置（経皮的または経静脈的に接続）される。参照電極REは、神経VNの反対側に対し、皮下的に配置（経皮的または経静脈的に接続）される。電極E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>およびREは、パルス発生器IPGへ接続される。上述のような信号により、生じる場Fによって迷走神経が捕捉される。この信号は、振幅、周波数その他、特許文献6により完全に記載されているパラメータを有するように選択されてよい。本発明の教示の利益によって、当業者には、本発明を用いた器官または神経のペーシングに関する他の代替例が生じることが認識される。

30

40

【0192】

当業者には、本発明に関連して説明した様々な態様が様々な組み合わせおよび手法により実施可能であることが認識される。さらに、本明細書の始めに示した参考文献を含め、本明細書に開示して援用した様々な参考文献に関連して説明した態様は、本発明の態様と組み合わせて用いることが可能である。詳細には、本明細書の始めに示した参考文献が数

50

々の類似の図および関連する説明を含んでいることから、当業者には、文献間で共通していない図についても、その開示の態様における相互性が認識される。それらの文献によって、本発明の実施形態と組み合わせて用いることの可能である態様を教示する有意な開示が提供されるので、それらの文献の全体を引用によって援用する。例えば、米国特許仮出願第 61/020,511 号には、様々なペースング電極および関連する回路を示す図を含む付録が含まれており、そのような実施形態は本発明の態様と組み合わせて用いられることが可能である。

### 【 0 1 9 3 】

上述の様々な実施形態は単に例示として提供されるものであり、本発明を限定するように解釈されるものではない。上述の説明および例示に基づき、当業者には、本明細書に図示および説明した例示的な実施形態および用途に厳密に従わずとも、様々な修正および変更が行われ得ることが容易に認識される。そのような修正および変更は本発明の精神および範囲から逸脱するものではない。

10

【 図 1 】

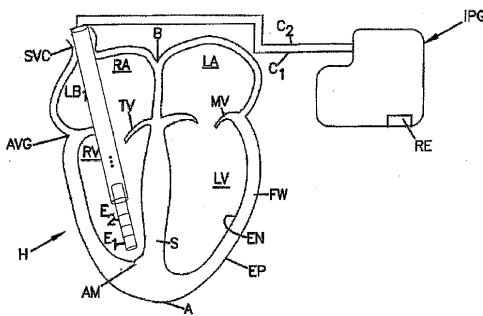
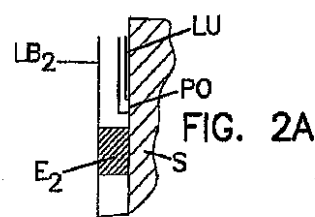


FIG. 1

【 図 2 A 】



【 図 3 】

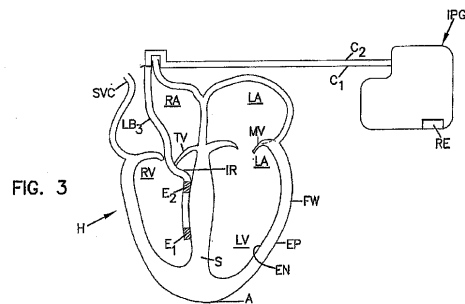


FIG. 3

【 図 2 】

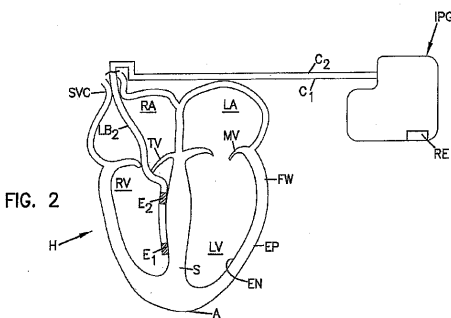
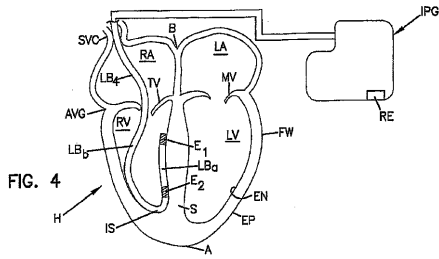
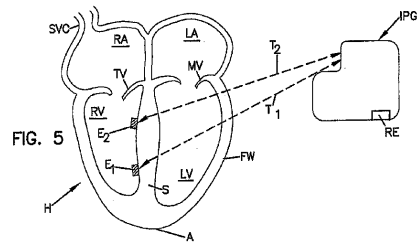


FIG. 2

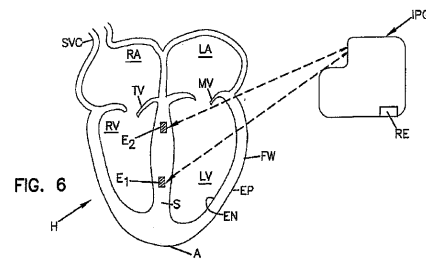
【 図 4 】



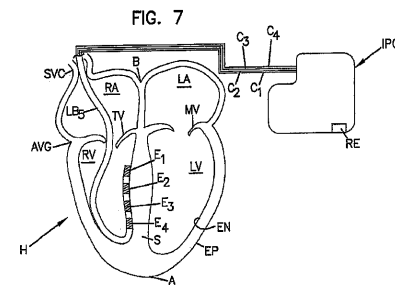
【 図 5 】



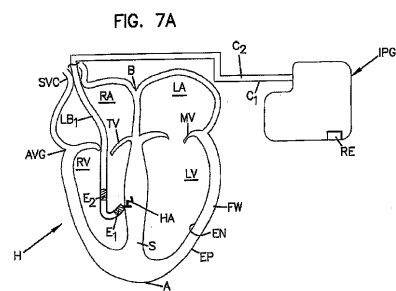
【 図 6 】



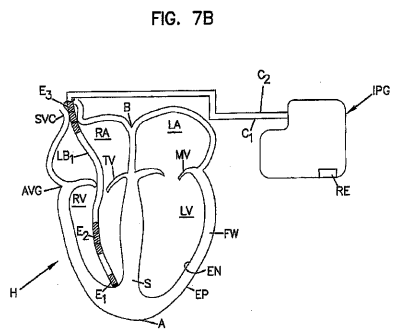
【 図 7 】



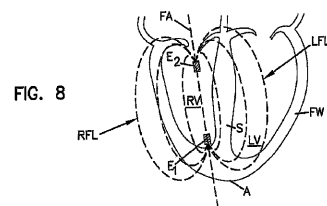
【 図 7 A 】



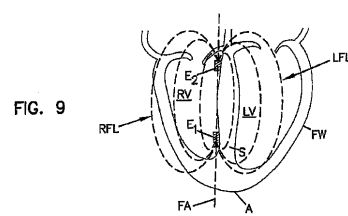
【 図 7 B 】



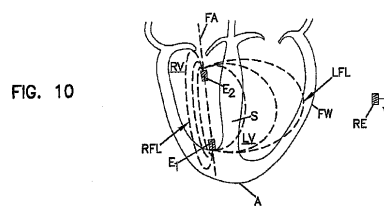
【 図 8 】



【 図 9 】

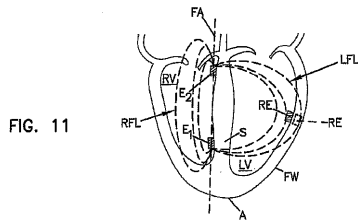


【 図 10 】

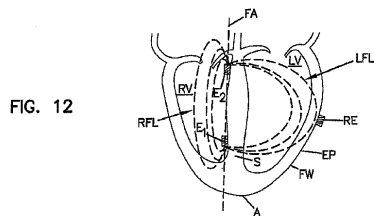




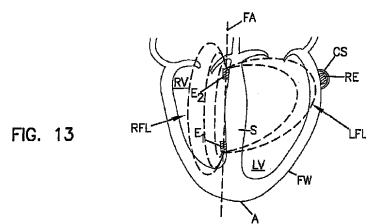
【図 1 1】



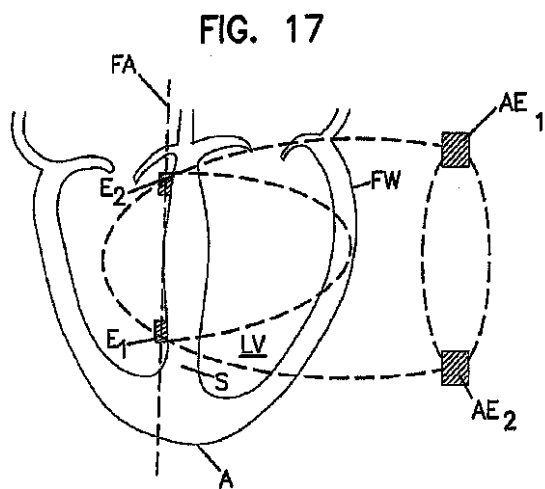
【図 1 2】



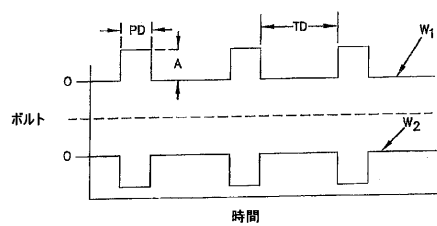
【図 1 3】



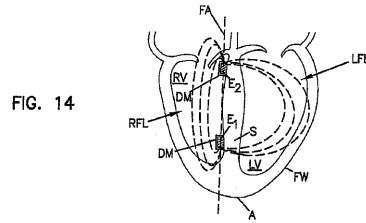
【図 1 7】



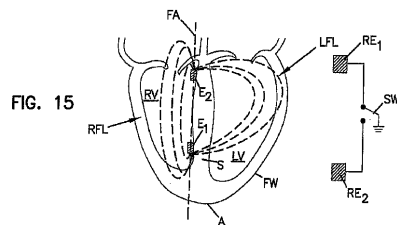
【図 1 8】



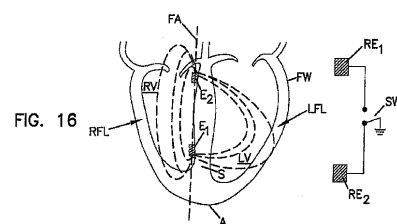
【図 1 4】



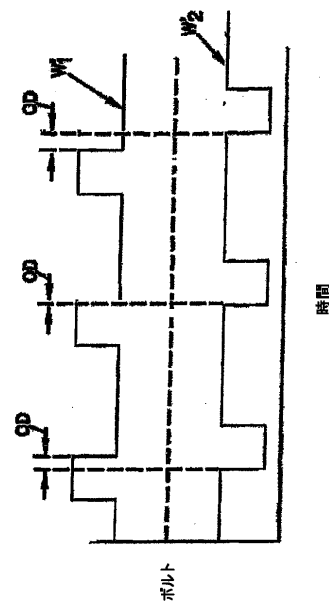
【図 1 5】



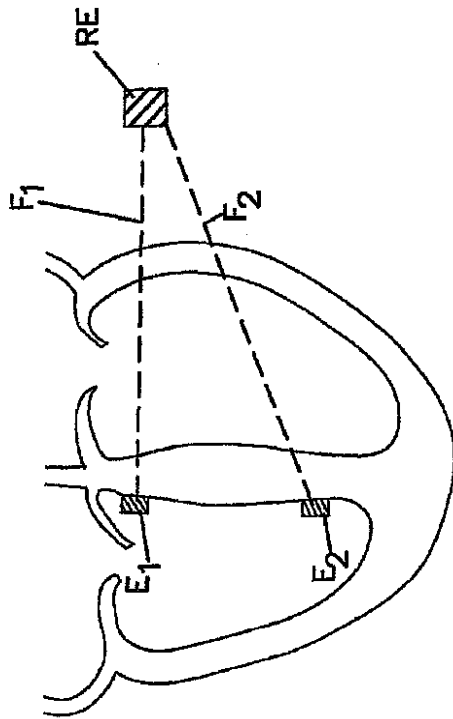
【図 1 6】



【図 1 8 A】



【図 18 B】



【図 19】

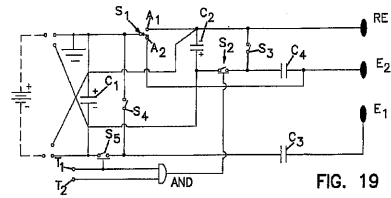


FIG. 19

【図 20】

FIG. 20

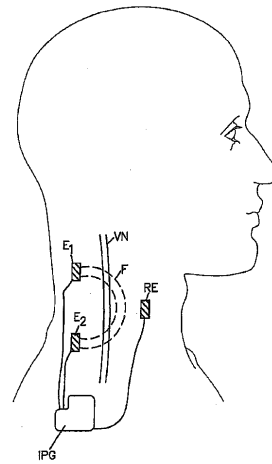
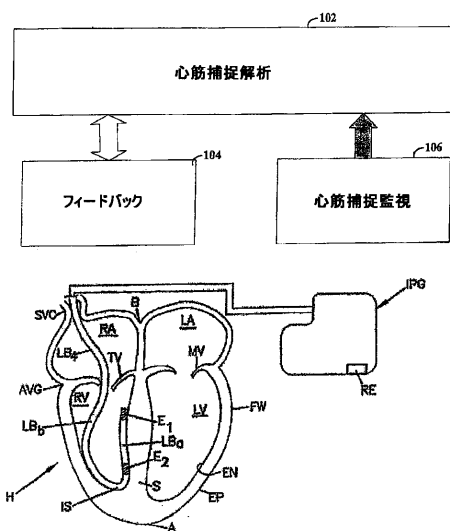


FIG. 18B

【図 21】



【図 22】

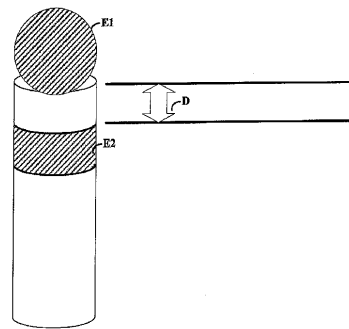


FIG. 22

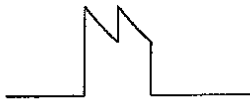
【図 23 A】

FIG. 23A



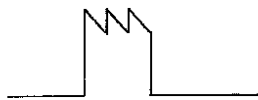
【図 2 3 B】

FIG. 23B



【図 2 3 C】

FIG. 23C



【図 2 3 D】

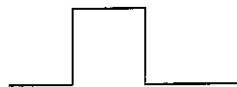
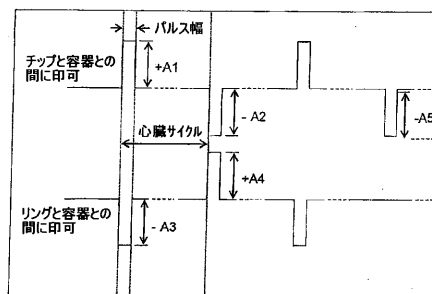
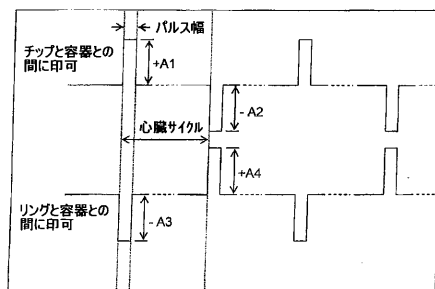


FIG. 23D

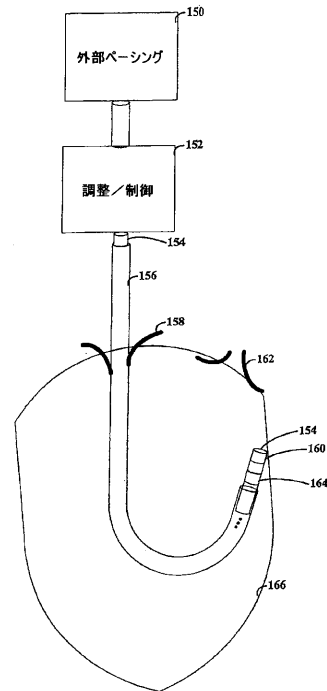
【図 2 4 A】



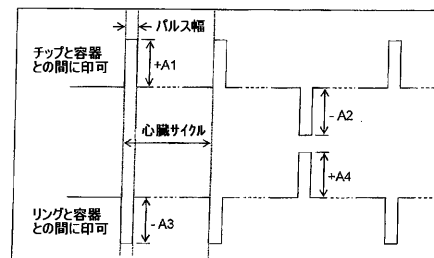
【図 2 4 B】



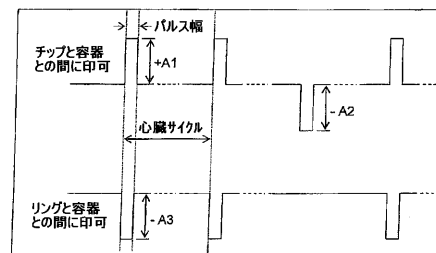
【図 2 4】



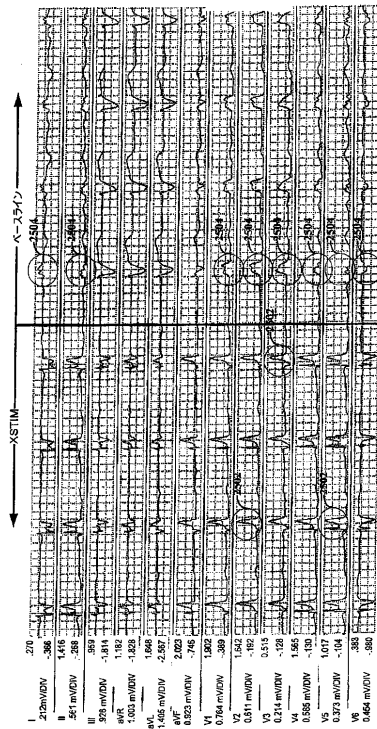
【図 2 4 C】



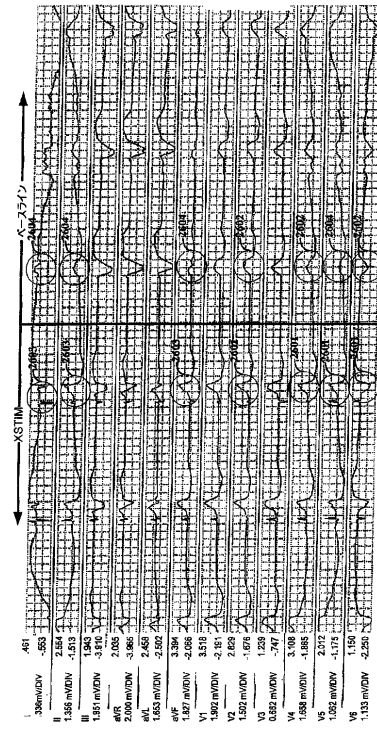
【図 2 4 D】



【図 25】



【図 26】



【図 27】

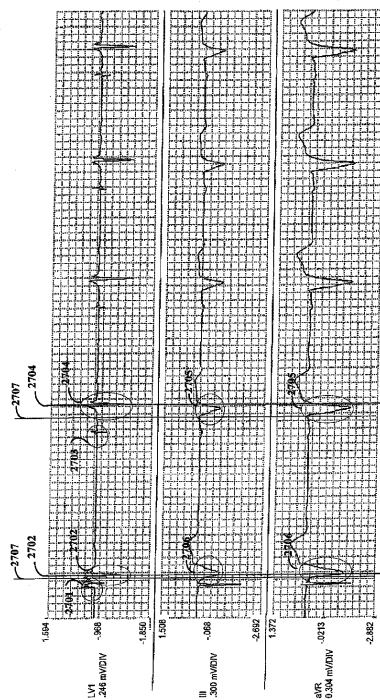
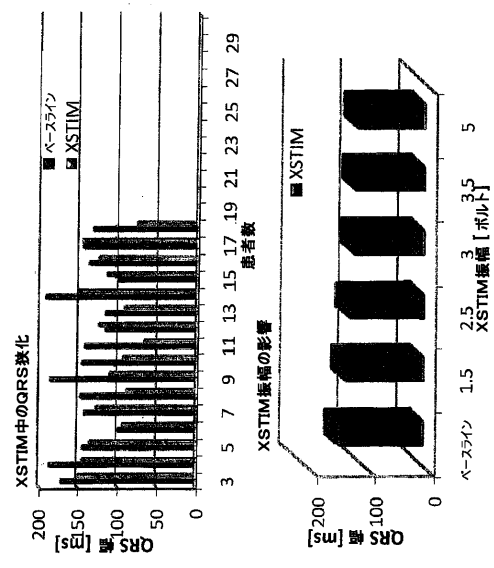
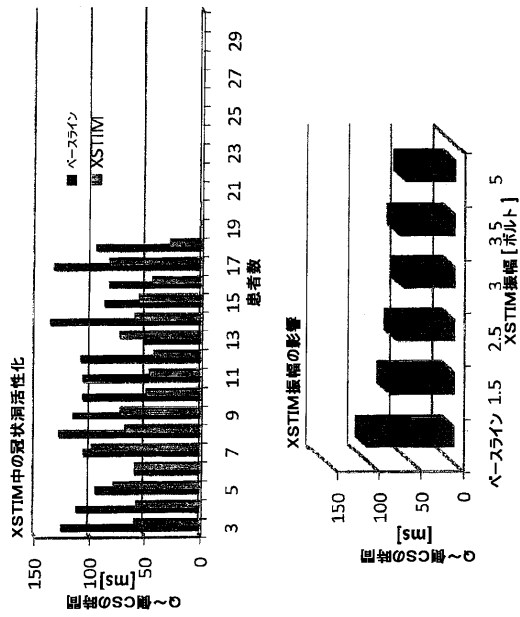


FIG. 27

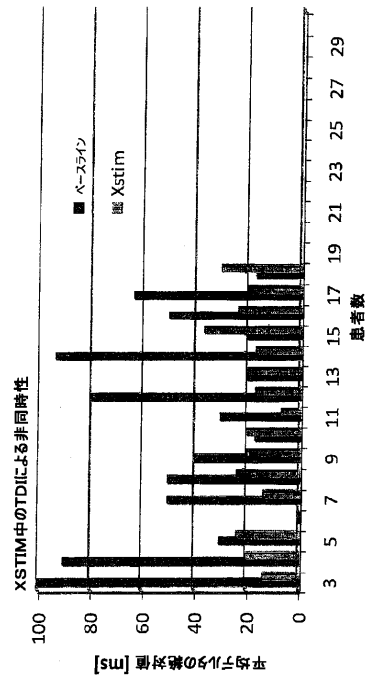
【図 28】



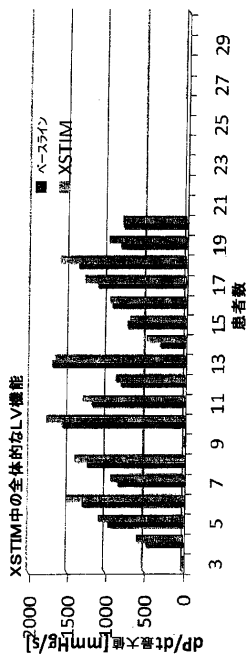
【図 29】



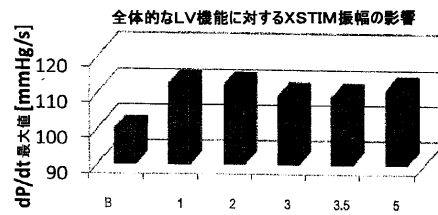
【図 30】



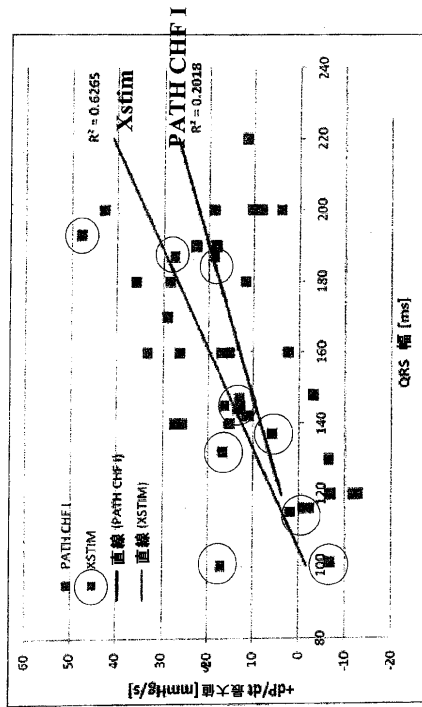
【図 31 A】



【図 31 B】



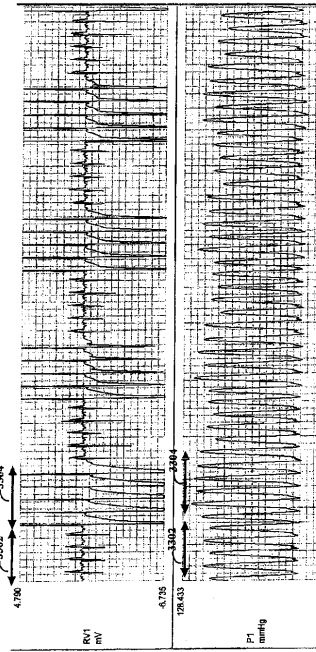
【図 3 2】



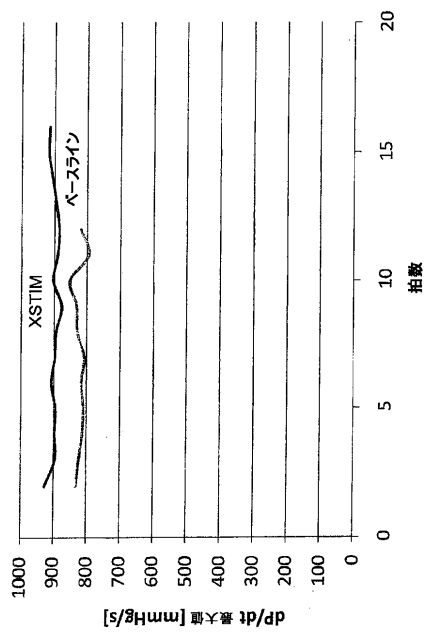
【図 3 3】

XSTIMペーシング中のLV圧力

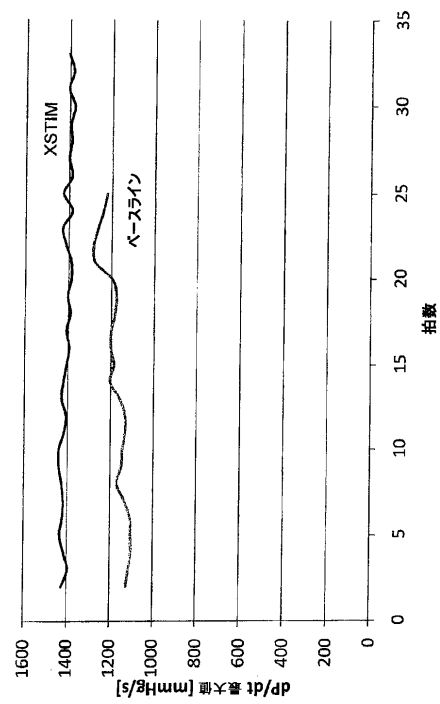
患者4



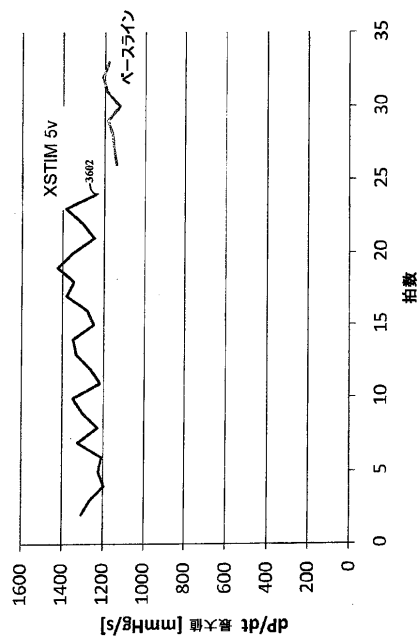
【図 3 4】



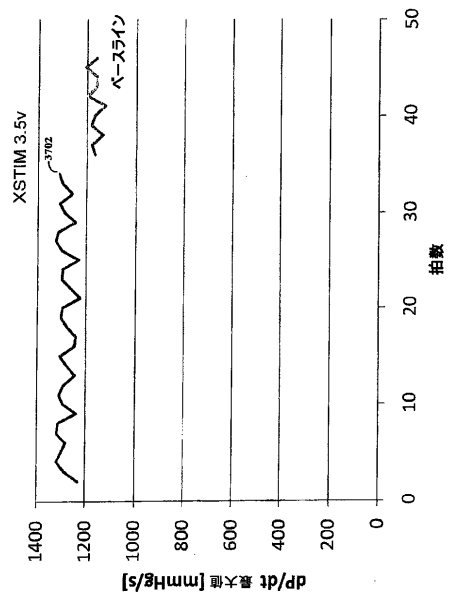
【図 3 5】



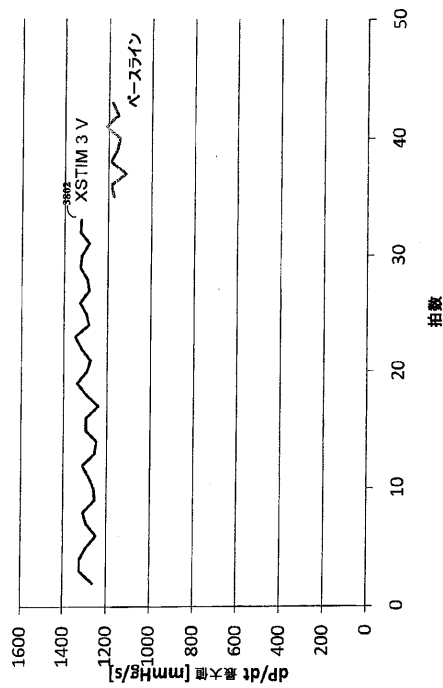
【図 36】



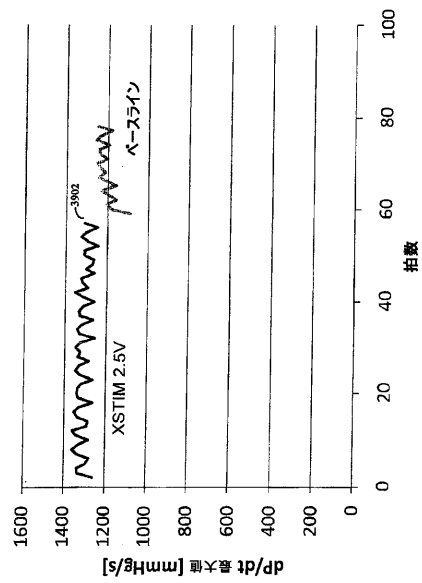
【図 37】



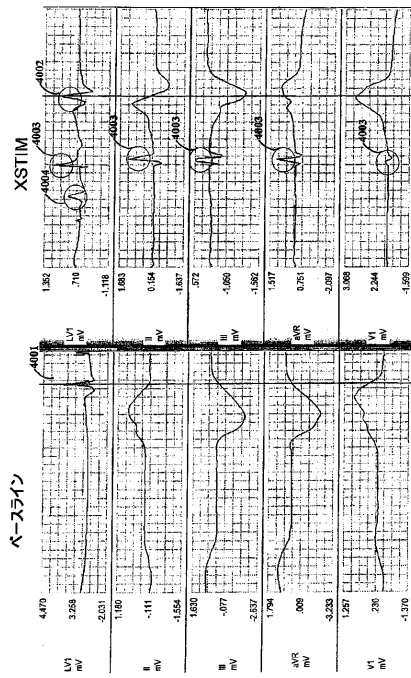
【図 38】



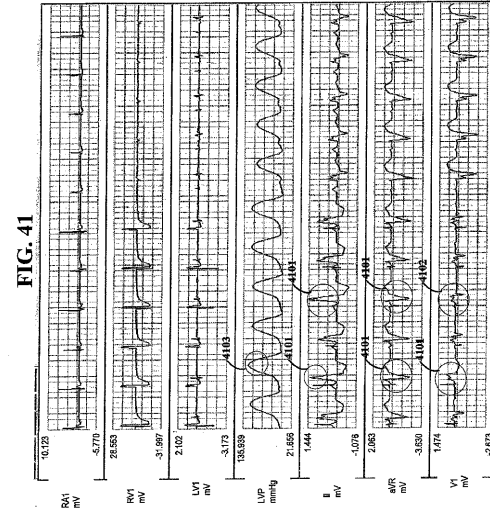
【図 39】



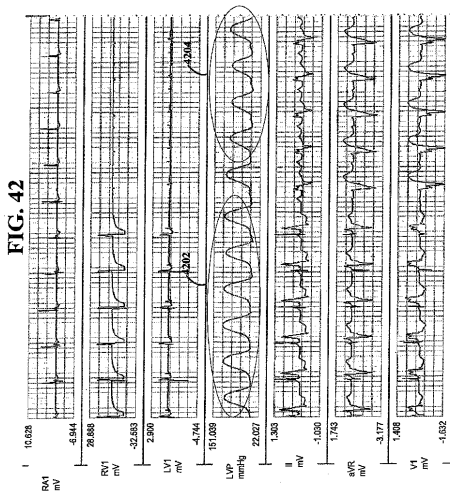
【 図 4 0 】



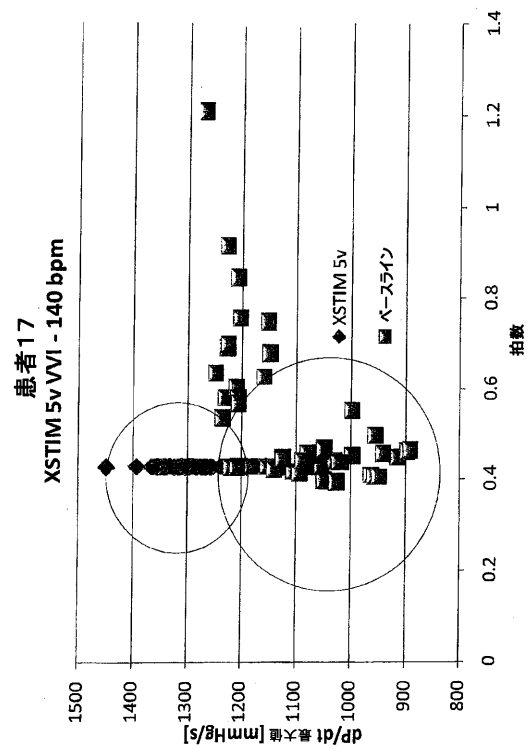
【 図 4 1 】



【 図 4 2 】

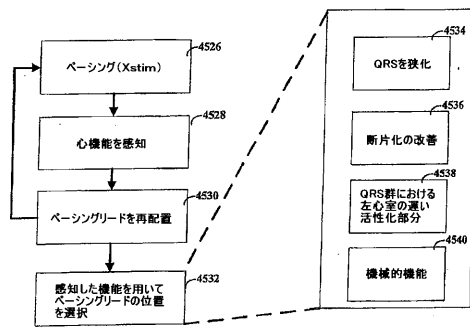


【 図 4 4 】

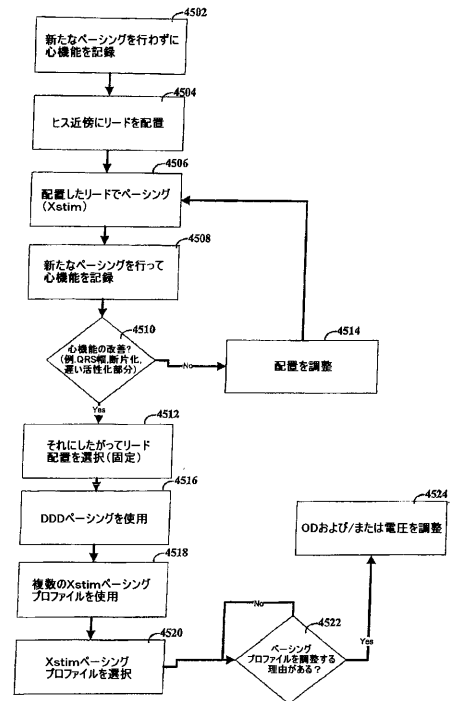




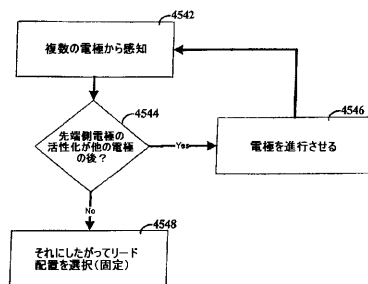
【図45A】



【図45B】



【図45C】



【図45D】

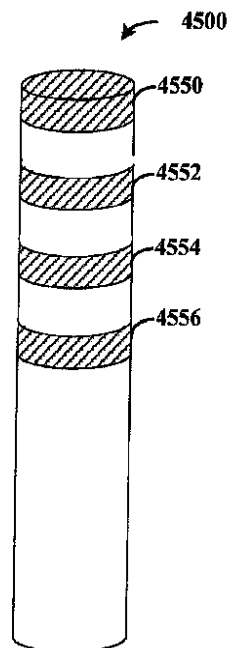
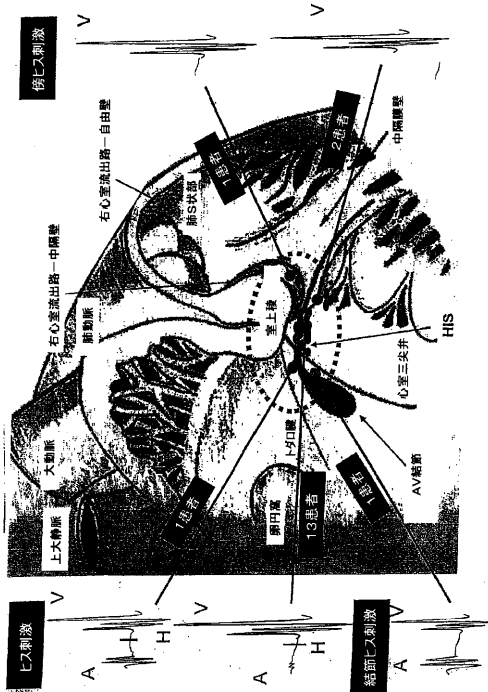
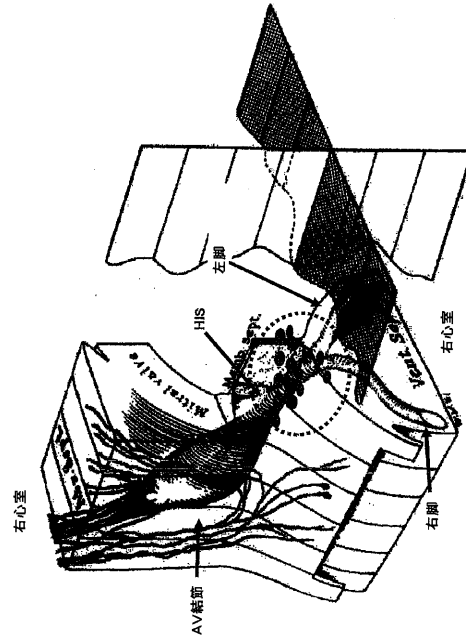


FIG. 45D

【図 47】

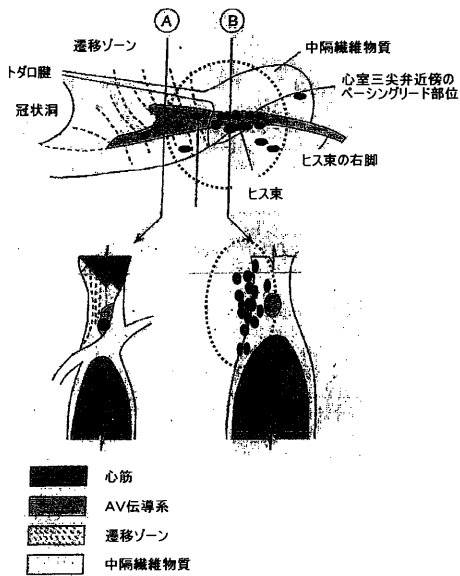


【図 48】

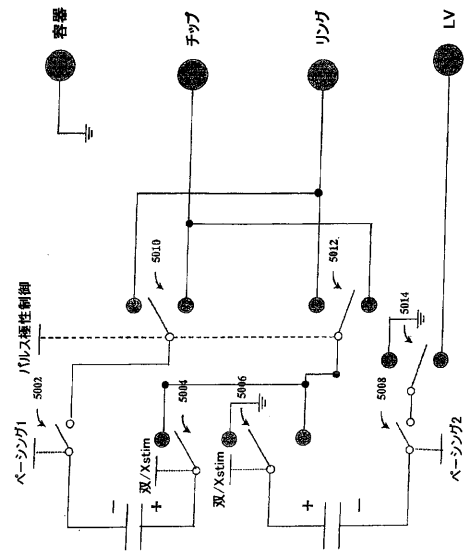


AV結節、例ヒス領域およびヒス領域の連合部の三次元的な解剖図

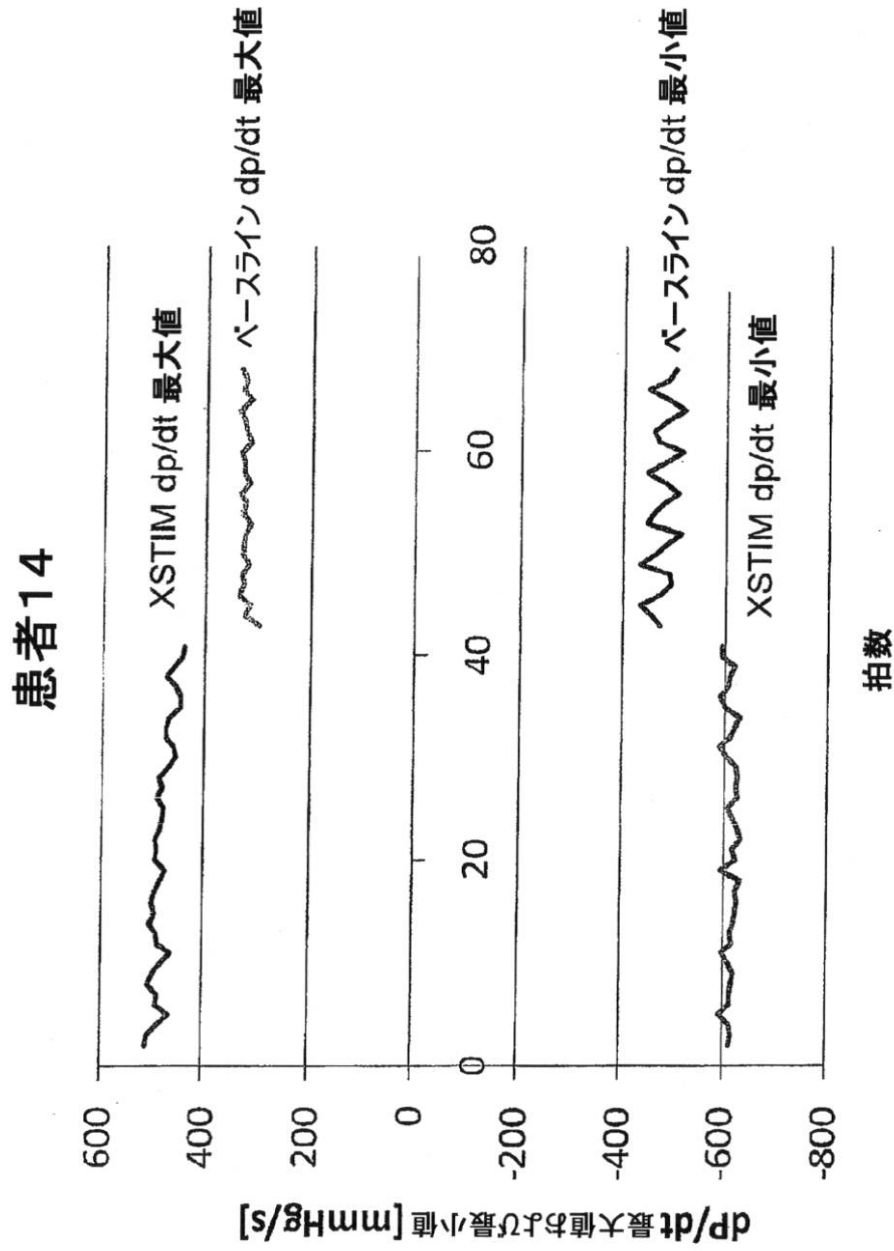
【図 49】



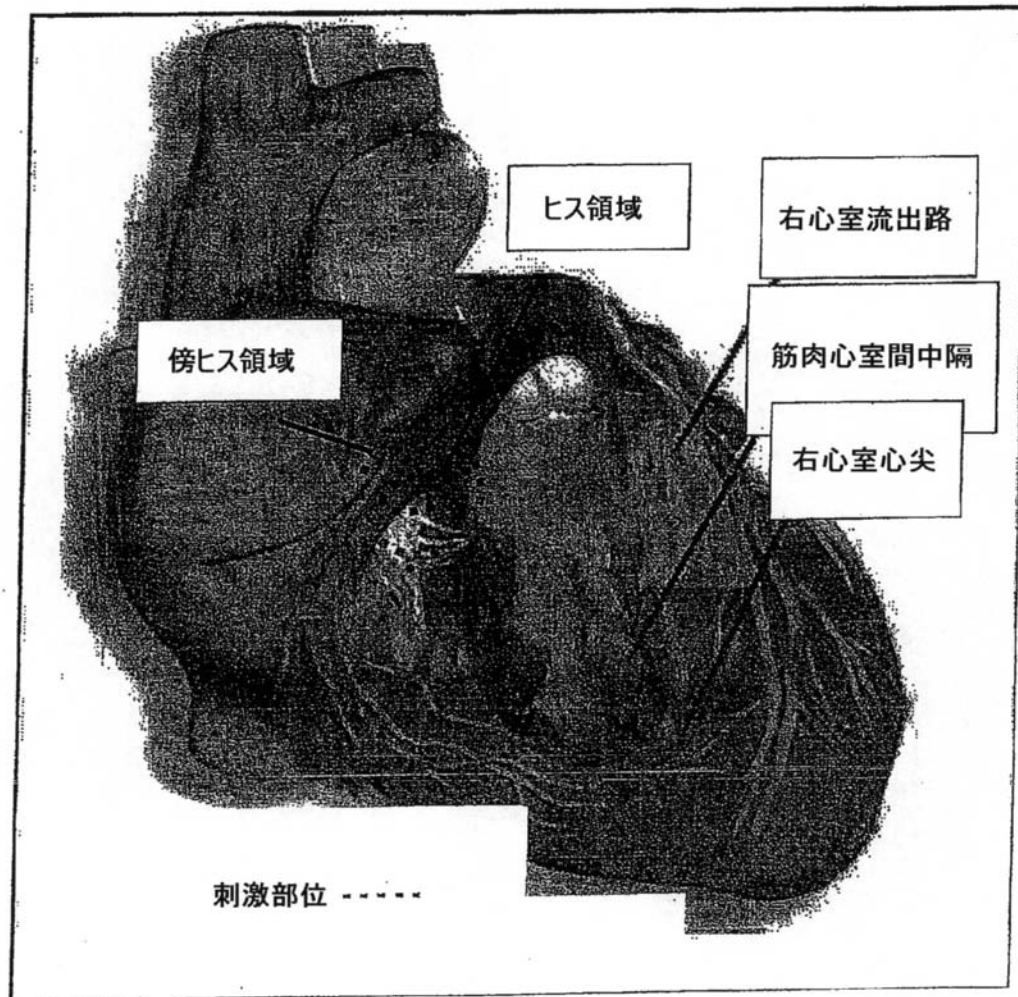
【図 50】



【図 4 3】



【図 46】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/68618

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61N 1/00 (2008.04). USPC - 607/11 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 607/11  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched 607/1, 2, 4, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 29, 30  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); Google; Google Patents Search Terms Used: pacing; synchronous; tine; catheter; fixation; bi-ventricular; dual; qrs; fractionation; synchronicity; his; lbbb; bundle; branch; electrode; cardiac; processor; anti-inflammatory; catheter; fixation; porous; pulse; overlap		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2005/0203580 A1 (PRENTICE et al.) 15 September 2005 (15.09.2008), entire document especially Fig. 1, para [0058]-[0060], para [0073], para [0077], and para [0080]-[0081]	1-8, 10, 12-16, 18-21, 31, 34 9, 11, 32-33
X Y	US 5,718,720 A (PRUTCHI et al.) 17 February 1998 (17.02.1998), entire document especially Fig. 1 and col 15 ln 7-28	17 32-33
X	US 6,804,555 B2 (WARKENTIN) 12 October 2004 (12.10.2004), Fig. 2, col 9 ln 1-27, and col 12 ln 7-27	22
X Y	US 4,365,639 A (GOLDREYER) 28 December 1982 (28.12.1982), entire document especially Fig. 12, Fig. 13, col 4 ln 19-40, and col 11 ln 49-68	24, 27-29 25-26, 30
Y	US 4,895,152 A (CALLAGHAN et al.) 23 January 1990 (23.01.1990), col 4 ln 9-20 and claim 1	9, 11, 25-26
Y	US SIR H356 A (STOKES et al.) 3 November 1987 (03.11.1987), col 3 ln 39-62 and claim 1	30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 13 November 2008 (13.11.2008)		Date of mailing of the international search report <b>26 NOV 2008</b>
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. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/68618

**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.:  
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:  
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-22, 24-34; directed to a system or method for electrical pacing of a heart.  
Group II: Claim 23; directed to determining a sensing location within the heart.

The inventions listed as Groups I - II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical feature of Group I is electrical pacing, which is not present in Group II. The special technical feature of Group II is determining a sensing location, which is not present in Group I.

The sole element of commonality between the groups is that of a heart, which is known in the prior art (ref. US 7,092,759 B2 to Nehls et al., Abstract).

Accordingly, unity of invention is lacking under PCT Rule 13.1.

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.: 1-22 and 24-34

**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tpageの続き

- (31)優先権主張番号 60/947,308  
 (32)優先日 平成19年6月29日(2007.6.29)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 60/947,342  
 (32)優先日 平成19年6月29日(2007.6.29)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 60/947,322  
 (32)優先日 平成19年6月29日(2007.6.29)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/020,511  
 (32)優先日 平成20年1月11日(2008.1.11)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 12/147,293  
 (32)優先日 平成20年6月26日(2008.6.26)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

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

- (72)発明者 チュー、チンシェン  
 アメリカ合衆国 1 5 0 9 0 ペンシルバニア州 ウェックスフォード バリービュー コート  
 1 0 0 0 9  
 (72)発明者 オルテガ、ダニエル フェリペ  
 アルゼンチン共和国 1 6 4 4 ブエノス アイレス サン フェルナンド パスツール 1 7 0  
 3

Fターム(参考) 4C053 KK02 KK07