

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5036561号  
(P5036561)

(45) 発行日 平成24年9月26日(2012.9.26)

(24) 登録日 平成24年7月13日(2012.7.13)

(51) Int.Cl.

F 1

**A 6 1 N 1/368 (2006.01)**

A 6 1 N 1/368

**A 6 1 N 1/39 (2006.01)**

A 6 1 N 1/39

請求項の数 15 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2007-552170 (P2007-552170)  
 (86) (22) 出願日 平成18年1月12日 (2006.1.12)  
 (65) 公表番号 特表2008-526456 (P2008-526456A)  
 (43) 公表日 平成20年7月24日 (2008.7.24)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2006/000963  
 (87) 國際公開番号 WO2006/078519  
 (87) 國際公開日 平成18年7月27日 (2006.7.27)  
 審査請求日 平成21年1月9日 (2009.1.9)  
 (31) 優先権主張番号 11/037,308  
 (32) 優先日 平成17年1月18日 (2005.1.18)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 11/037,723  
 (32) 優先日 平成17年1月18日 (2005.1.18)  
 (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】心拍変動を使用する電気的刺激の制御

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

電気的刺激パルスを投与するパルス出力回路と、  
 心臓信号を感知する感知回路と、

前記感知された心臓信号に基づいて所定の時間にわたって心臓周期の長さの変動である H R V を測定するため、および前記 H R V 測定に基づいて H R V の測定値である H R V パラメータを作成するために、前記感知回路と結合された心拍変動 (H R V) 測定回路と、

前記パルス出力回路、前記感知回路及び前記 H R V 測定回路に結合された刺激制御回路と、を備え、

前記刺激制御回路が、前記 H R V パラメータに基づいて近似的に最適な値に少なくとも 1 つの刺激パラメータを調節するように構成された刺激パラメータ最適化モジュールを備え、

前記刺激パラメータ最適化モジュールは、

前記少なくとも 1 つの刺激パラメータに対して複数のパラメータ値を作成するように構成された刺激パラメータ発生器と、

刺激パラメータ最適化期間中に、前記複数のパラメータ値を使用して前記電気的刺激パルスの投与を制御するように構成されたパルス出力コントローラと、

前記複数のパラメータ値から前記少なくとも 1 つの刺激パラメータに対して前記近似的に最適な値を選択するように構成された刺激パラメータ・セレクタであって、前記近似的に最適な値が、前記刺激パラメータ最適化期間の間に測定された H R V パラメータによつ

10

20

て示される H R V の最大値に対応する前記刺激パラメータ・セレクタと、  
前記刺激パラメータ最適化期間を開始および停止する最適化タイマと、  
を備えることを特徴とする心臓律動管理システム。

【請求項 2】

前記最適化タイマは、周期的なベースで、前記刺激パラメータ最適化期間を開始するよう<sup>10</sup>にプログラムされていることを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記刺激パラメータ発生器は、少なくとも 1 つの生理学的パラメータを測定するように構成された生理学的パラメータ測定モジュールを備え、かつ前記刺激パラメータ発生器は、前記少なくとも 1 つの生理学的パラメータに基づいて前記少なくとも 1 つの刺激パラメータに対する前記複数のパラメータ値を作成するように構成され、かつ前記パルス出力コントローラは、前記刺激パラメータ最適化期間中に、前記複数のパラメータ値のうちの 1 つのパラメータ値を使用して、投与される予定の複数の電気的刺激パルスをそれぞれ含む複数の電気的刺激パルス列の投与を制御するように構成されていることを特徴とする請求項 1 および 2 いずれかに記載のシステム。

【請求項 4】

前記刺激パラメータ発生器は、少なくとも 1 つの生理学的パラメータを測定する生理学的パラメータ測定モジュールと、前記少なくとも 1 つの生理学的パラメータに基づいて少なくとも 1 つの動的刺激パラメータのパラメータ値を動的に作成する動的刺激パラメータ発生器とを備え、前記パルス出力コントローラは、前記少なくとも 1 つの動的刺激パラメータの前記動的に作成されたパラメータ値を使用して電気的刺激パルスの投与を制御するように構成され、かつ前記刺激パラメータ・セレクタは、前記刺激パラメータ最適化期間の間に測定された前記 H R V パラメータによって示される前記 H R V の前記最大値に対応する前記動的刺激パラメータの値である近似的に最適な値を識別するように構成されていることを特徴とする請求項 1 および 2 のいずれかに記載のシステム。<sup>20</sup>

【請求項 5】

前記パルス出力コントローラは、前記刺激パラメータ最適化期間中に刺激アルゴリズムを実行することによって前記電気的刺激パルスの投与を制御する刺激アルゴリズム実行モジュールを備えることを特徴とする請求項 1 乃至 4 いずれかに記載のシステム。

【請求項 6】

前記パルス出力回路は、心臓ペーシング・パルスを投与するペーシング出力回路を備え、かつ前記刺激制御回路が、前記 H R V パラメータに基づいて近似的に最適な値に少なくとも 1 つのペーシング・パラメータを調節するペーシング・パラメータ最適化モジュールを有するペーシング制御回路を備えることを特徴とする請求項 1 乃至 5 いずれかに記載のシステム。<sup>30</sup>

【請求項 7】

前記ペーシング・パラメータ最適化モジュールは、1 つまたは複数の A V D を最適化するように構成された房室遅延 ( A V D ) 最適化モジュールを備えることを特徴とする請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記ペーシング・パラメータ最適化モジュールは、1 つまたは複数の I V D を最適化するように構成された心室内遅延 ( I V D ) 最適化モジュールを備えることを特徴とする請求項 6 および 7 のいずれかに記載のシステム。<sup>40</sup>

【請求項 9】

前記ペーシング・パラメータ最適化モジュールは、前記心臓ペーシング・パルスが投与される 1 つまたは複数の部位の選択を最適化するように構成されたペーシング部位最適化モジュールを備えることを特徴とする請求項 6 乃至 8 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 10】

前記パルス出力回路は、神経刺激パルスを投与する神経刺激回路を備え、かつ前記刺激制御回路は、前記 H R V パラメータに基づいて近似的に最適な値に少なくとも 1 つの神経

10

20

30

40

50

刺激パラメータを調節する神経刺激パラメータ最適化モジュールを備える神経刺激制御回路を備えることを特徴とする前記請求項1乃至9のいずれかに記載のシステム。

【請求項11】

前記神経刺激パラメータ最適化モジュールは、1つまたは複数の刺激パルス周波数を最適化するように構成された刺激パルス周波数最適化モジュールを備えることを特徴とする請求項10に記載のシステム。

【請求項12】

前記神経刺激パラメータ最適化モジュールは、前記神経刺激パルスが投与される1つまたは複数の部位の選択を最適化するように構成された刺激部位最適化モジュールを備えることを特徴とする請求項10および11のいずれかに記載のシステム。 10

【請求項13】

前記HRV測定回路は、SDNNを作成する正常-正常間隔標準偏差(SDNN)発生器、正常-正常間隔平均値標準偏差(SDANN)を作成する正常-正常間隔平均値標準偏差発生器、HRVフットプリントを作成するHRVフットプリント発生器、連続差平方二乗平均(RMSSD)を作成する連続差平方二乗平均発生器のうちの1つまたは複数を含むことを特徴とする前記請求項1乃至12のいずれかに記載のシステム。

【請求項14】

前記HRV測定回路は、LF/HF比を作成する低周波数(LF)HRV対高周波数(HF)HRVの比(LF/HF比)発生器を備え、

前記LF HRVは、約0.04Hzから0.15Hzの間の周波数を有するHRVの成分を含み、前記HF HRVは、約0.15Hzから0.40Hzの間の周波数を有するHRVの成分を含むことを特徴とする請求項1乃至13に記載のシステム。 20

【請求項15】

前記パルス出力コントローラは、前記複数の電気刺激パルス列の各刺激パルス列が非刺激周期によって先行されるように、前記複数の電気刺激パルス列の投与を制御するよう構成されていることを特徴とする請求項3に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

(優先権主張)

2005年1月18日に提出された、米国特許出願番号第11/037,308号、2005年1月18日に提出された、米国特許出願番号第11/037,723号、2005年1月18日に提出された、米国特許出願番号第11/037,039号に対して、優先権が請求され、これらの出願が参照によって本明細書に組み込まれる。 30

【0002】

(関連出願の相互引用)

本出願は、同時係属中の、同一出願人による2003年12月2日に提出された、「CARDIAC RHYTHM MANAGEMENT SYSTEM USING TIME-DOMAIN HEART RATE VARIABILITY INDICIA」という題名の、米国特許出願第10/726,062号に関連し、この出願がその全体において参照により本明細書に組み込まれる。 40

【技術分野】

【0003】

本文書は一般に、心臓律動管理システム(CRM)、および特に、限定されるものではないが、電気的刺激パルスの投与を制御するために心拍変動(HRV)を使用するこのようなシステムに関する。

【背景技術】

【0004】

心臓は、人の循環系の中心である。心臓は、2つの主要なポンピング機能を行う電気機械的システムを含む。心臓の左側部分は、酸素を豊富に含んだ血液を肺から引き出し、そ 50

れを酸素に対する代謝の必要性を有する組織に供給するために体の組織へ送り出す。心臓の右側部分は、酸素の少ない血液を体の器官から引き戻し、それを血液に酸素を与える肺へ送り出す。これらのポンピング機能は、心筋（心臓筋肉）の周期的な収縮によって達成される。正常な心臓では、洞結節が、正常な洞心拍数で活動電位と呼ばれる電気信号を発生させる。電気インパルスは、電気伝導系を通って心臓の様々な領域へ伝播して、これらの領域の心筋組織を励起させる。正常な電気伝導系内の活動電位の伝播の調整された遅延が、心臓の様々な部分を同調して収縮させ、正常な血行動態性能によって示される効果的なポンピング機能を結果として生じさせる。遮断された、またはそうではない場合の異常な電気伝導および／または劣化した心筋組織は、心臓の同調しない収縮を生じさせ、心臓と体の残りの部分への血液供給の減少を含む、貧しい血行動態性能を結果として生じさせる。心臓が、体の代謝の必要性に適合するために十分な血液を送り出すことができない状態は、心不全として公知である。

#### 【0005】

電気的刺激治療が、電気伝導系の機能を回復させ、かつ心筋組織の劣化を減少させるために使用されている。これらの潜在的な患者への利益は、このような治療が、両方とも長期にわたって変化する、患者の心臓状態と代謝の要求に対して順応性があるときに、達成または最大化される。ある例では、比較的高い心拍数でペーシング・パルスを投与することが、強い物理的活動に参加するための患者の一時的な代謝の要求を満足させるが、心筋組織のさらなる劣化を結果として生じさせる。別の例では、心筋組織のさらなる劣化を防止する電気的治療が、治療が行われているときの患者の運動能力をかなり制限するであろう。

#### 【発明の開示】

##### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

これらおよびその他の理由のため、患者の必要性と状態の変化に基づいて、心臓電気的治療の投与を調整する必要性がある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

C R Mシステムは、所定の時間にわたる心臓周期の長さの変動である、H R Vに基づいて、ペーシングおよび／または自律神経刺激パルスの投与を調整する。ペーシングおよび／または自律神経刺激パルスの投与がそれに基づいて開始、停止、調節、または最適化される患者の心臓状態を示すためにH R Vの測定値であるH R Vパラメータが作成される。

#### 【0008】

一実施態様では、C R Mシステムが、パルス出力回路、感知回路、H R V測定回路、刺激制御回路を備える。パルス出力回路は、電気的刺激パルスを投与する。感知回路は、心臓信号を感知する。H R V測定回路は、H R Vパラメータを作成するために、H R Vを測定する。刺激制御回路は、前記H R Vパラメータに基づいて近似的に最適な値に少なくとも1つの刺激パラメータを調節する刺激パラメータ最適化モジュールを備える。刺激パラメータ最適化モジュールは、刺激パラメータ発生器、パルス出力コントローラ、刺激パラメータ・セレクタを備える。刺激パラメータ発生器は、刺激パラメータに対して複数のパラメータ値を作成する。パルス出力コントローラは、刺激パラメータ最適化期間中、前記複数のパラメータ値を使用して前記電気的刺激パルスの投与を制御する。刺激パラメータ・セレクタは、前記複数のパラメータ値から前記刺激パラメータに対して近似的に最適なパラメータ値を選択する。前記近似的に最適なパラメータ値が、前記刺激パラメータ最適化期間の間に測定されたH R Vパラメータの最大値に対応している。

#### 【0009】

一実施態様では、H R Vベースの刺激パラメータ最適化方法が提供される。刺激パラメータ最適化期間が開始される。心臓信号が感知される。少なくとも1つの刺激パラメータに対して複数のパラメータ値が作成される。前記刺激パラメータ最適化期間中、前記複数のパラメータ値を使用して電気的刺激パルスが投与される。前記刺激パラメータ最適化期

10

20

30

40

50

間中、感知された前記心臓信号に基づいて少なくとも1つのH R Vパラメータを作成するために所定の時間にわたって心臓周期の長さの変動が測定される。前記複数のパラメータ値からの前記刺激パラメータに対して近似的に最適な値が選択される。前記近似的に最適な値が、刺激パラメータ最適化期間中に測定されたH R Vパラメータの最大値に対応する。

#### 【0010】

一実施態様では、C R Mシステムが、ペーシング出力回路、感知回路、H R V測定回路、ペーシング制御回路を備える。ペーシング出力回路はペーシング・パルスを投与する。感知回路は心臓信号を感知する。H R V測定回路は、H R Vパラメータを作成するためにH R Vを測定する。ペーシング制御回路が、ペーシング・アルゴリズム実行モジュールと最大トラッキング・レート(M T R)調節モジュールを備える。ペーシング・アルゴリズム実行モジュールは、M T Rを含むペーシング・パラメータを使用して心房トラッキング・ペーシング・アルゴリズムを実行することによって、前記ペーシング・パルスの投与を制御する。M T R調節モジュールは、前記H R Vパラメータに基づいて前記M T Rを調節する。

#### 【0011】

一実施態様では、心臓ペースメーカーを動作させるための方法が提供される。心臓信号が感知される。H R Vパラメータを作成するために感知された心臓信号に基づいて所定の時間にわたって心臓周期の長さの変動が測定される。心房トラッキング・ペーシング・アルゴリズムが、ペーシング・パルスの投与を制御するために実行される。心房トラッキング・ペーシング・アルゴリズムは、M T Rを含むペーシング・パラメータを使用する。前記H R Vパラメータに基づいて前記M T Rが調節される。

#### 【0012】

一実施態様では、C R Mシステムが、感知回路、H R V測定回路、パルス出力回路、刺激制御回路を備える。感知回路が心臓信号を感知する。H R V測定回路がH R Vパラメータを作成するためにH R Vを測定する。パルス出力回路が電気的刺激パルスを投与する。刺激制御回路が、刺激アルゴリズム実行モジュールと安全性チェック・モジュールを備える。刺激アルゴリズム実行モジュールが少なくとも1つの刺激アルゴリズムを実行することによって、前記電気的刺激パルスの投与を制御する。安全性チェック・モジュールが、前記H R Vパラメータに基づいて前記刺激アルゴリズムの実行を停止する。

#### 【0013】

一実施態様では、電気的刺激のためのH R Vベースの安全性保証方法が提供される。心臓信号が感知される。H R Vパラメータを作成するために前記感知された心臓信号に基づいて所定の時間にわたって心臓周期の長さの変動が測定される。少なくとも1つの刺激アルゴリズムを実行することによって電気的刺激パルスが投与される。前記H R Vパラメータが安全性ウインドウの外にあるとき、刺激アルゴリズムの実行が停止される。

#### 【0014】

この概要は、本出願の教示のいくつかの概観であり、本主題の排他的または網羅的な処置を意図されたものではない。本主題についてのさらなる詳細が、詳細な説明と添付の特許請求の範囲で見出される。本発明の他の態様は、そのそれぞれが限定的な意味で取られるべきではない、以下の詳細な説明を読みかつ理解し、かつその一部を形成する図面を見れば、当業者なら明らかであろう。本発明の範囲が、頭記の特許請求の範囲とその均等物によって定義される。

#### 【0015】

必ずしも同一縮尺で描かれてはいない図面では、類似の符号が、いくつかの図全体を通して類似の構成要素を表す。図面は一般に、本文書で議論される様々な実施態様を一例として示しているが、それに限定されない。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0016】

以下の詳細な説明では、本明細書の一部分を形成し、その中で本発明を実行することが

10

20

30

40

50

できる特定の実施形態が一例としてその中で示されている、添付の図面が参照される。これらの実施形態は、当業者が本発明を実施することを可能にするために十分詳細に説明され、かつ実施形態が組み合わされてもよいこと、または他の実施形態が使用されてもよいこと、ならびに構造的、論理的、電気的な変更が、本発明の精神と範囲から逸脱することなく行われてもよいことを理解されたい。以下の詳細な説明は例を提供し、かつ本発明の範囲が、頭記の特許請求の範囲とそれらの均等物によって定義される。

#### 【0017】

本開示での「ある」、「1つの」、または「様々な」実施形態は、必ずしも同じ実施形態に対するものではなく、このような参照は2つ以上の実施形態を企図していることに注意すべきである。

10

#### 【0018】

本文書は、特に、患者のHRVに基づいて心臓治療を制御するために閉ループ・システムを使用するCRMシステムを議論する。HRVは、副交感神経系と交感神経系の出力の間の自律的なバランスを示し、それによって患者の心臓状態を示すものとして知られている。一般に、患者の心臓状態は、HRVが増加するとき改善され、かつHRVが減少するとき悪化する。患者が左心室の機能障害を被った場合、自律的なバランスが、交感神経系の方へ移動し、かつHRVが減少する。このため、閉ループ・システムが、患者のHRVを増加または最大化させるように、心臓治療を調整する。

#### 【0019】

HRVは、ある時間にわたる心臓周期長における拍間変動である。本文書で使用されるような「HRVパラメータ」は、ある時間にわたる心臓周期の長さにおける拍間変動のいずれかの量的表現を含む、HRVの測定値であるいずれかのパラメータを含む。一実施形態では、HRVパラメータは、所定の時間にわたって平均された、連続する心臓周期の長さの間の時間差である。ある特定の実施形態では、心臓周期の長さは、心室周期の長さ、すなわちV-V間隔、またはR-R間隔であり、これらは連続する心室の脱分極化（R波）の間の時間間隔である。代替となる特定の実施形態では、心臓周期の長さは、心房周期の長さ、すなわちA-A間隔、またはP-P間隔であり、これらは連続する心房の脱分極化（P波）の間の時間間隔である。様々な特定の実施形態では、HRVパラメータは、正常-正常間隔標準偏差（SDNN）、正常-正常間隔平均値標準偏差（SDANN）、低周波数（LF）HRV対高周波数（HF）HRVの比（LF/HF比）、HRVフットプリント、連続差平方二乗平均（RMSSD）を含むが、それに限定されない。

20

#### 【0020】

正常-正常間隔標準偏差（SDNN）。正常-正常間隔は、正常な洞律動の間のR-R間隔を称する。SDNNは、所定の時間にわたって測定されたR-R間隔の標準偏差である。

30

#### 【0021】

正常-正常間隔平均値標準偏差（SDANN）。正常-正常間隔は、正常な洞律動の間のR-R間隔を称する。SDANNを数値計算するために、R-R間隔が、第1の時間期間にわたって測定され、平均化される。平均化されたR-R間隔の標準偏差が、複数の第1の時間期間を含む第2の時間期間の間、数値計算される。一実施形態では、測定されたR-R間隔が、24時間の間5分周期にわたって（すなわち、288個の5分周期）平均化される。SDANNは、24時間に対して計算された5分間平均R-R間隔の標準偏差である。

40

#### 【0022】

LF HRV対HF HRV比（LF/HF比）。LF HRVは、約0.04Hzから0.15Hzの間の周波数を有するHRVの成分を含む。HF HRVは、約0.15Hzから0.40Hzの間の周波数を有するHRVの成分を含む。LF/HF比は、自律神経のバランスの変動の傾向を追尾するために使用される。LF/HF比の実質上の変化は、交感神経系が過刺激されている程度を示す全身的なストレス変化を示す。

#### 【0023】

50

H R V フットプリント。H R V フットプリントは、心拍数に対してプロットされた H R V のヒストグラムを称する。連続する R - R 間隔の間の時間差が、ある時間期間に対して決定され、その時間期間にわたって測定された心拍数に対してプロットされる。

#### 【 0 0 2 4 】

連続差平方二乗平均 ( R M S S D )。ある時間期間に対して決定された連続する R - R 間隔の間の時間差に対してそれぞれ、平方二乗平均値が計算される。

#### 【 0 0 2 5 】

上記で議論された H R V パラメータは、患者の H R V を増加または最大化させるように心臓治療を調整する閉ループ・システムで使用される H R V パラメータの例である。H R V を表すまたは示すことが可能なその他のパラメータが、本主題に従って、H R V として使用されることができるることは、本文書を読みかつ理解すれば当業者なら理解されよう。10

#### 【 0 0 2 6 】

いくつかの H R V パラメータは、比較的短期間の H R V の測定値を与える。他の H R V パラメータは、比較的長期間の H R V の測定値を与える。ある H R V パラメータは、短期間と長期間の両方の H R V の測定値を、妥当な精度で与えることができる。ある例示的な実施形態では、1つまたは複数の治療パラメータの効果を評価するために、1つまたは複数の治療パラメータの異なる所定の値で、患者に治療が施される。H R V パラメータが、評価中に測定される。最も望ましい H R V をもたらす1つまたは複数の治療パラメータの値が、患者にとっての最適値として選択される。妥当な継続時間に評価を限定するために、適切な H R V パラメータが、患者の H R V の短期間測定値として使用されるとき、妥当な精度を与える。別の例示的な実施形態では、24時間などの比較的長期間にわたって動的に調節される1つまたは複数の治療パラメータで、治療が患者に施される。H R V パラメータが測定され記録され、1つまたは複数の治療パラメータの値が、その時間期間の間に適用される。このことは、患者に対して最適な治療パラメータの値を決定するための基礎を提供する、1つまたは複数の治療パラメータの値に対する H R V パラメータに関するマップを結果としてもたらす。このような実施形態では、適切な H R V パラメータが、患者の H R V の長期間測定値として使用されるとき、妥当な精度を提供する。一般に、1つまたは複数の特定の H R V パラメータの選択が、H R V に基づいて心臓治療を調整するための方法とシステムの全体的な設計に依存することは、本文書を読みかつ理解すれば当業者なら理解されよう。20

#### 【 0 0 2 7 】

図1は、C R M システム 1 0 0 、および C R M システム 1 0 0 が使用される環境の一部の実施形態の図である。システム 1 0 0 は、埋込み可能なシステム 1 0 5 と外部システム 1 8 5 を備え、さらに埋込み可能なシステム 1 0 5 と外部システム 1 8 5 の間の通信を可能にする遠隔通信リンク 1 8 0 を備える。30

#### 【 0 0 2 8 】

埋込み可能なシステム 1 0 5 は、特に、埋込み可能な医療装置 1 1 0 と導線システム 1 0 8 を備える。様々な実施形態では、埋込み可能な医療装置 1 1 0 は、ペースメーカー、電気的除細動器 / 除細動器、心臓再同調治療 ( C R T ) 装置、心臓リモーディング制御治療 ( R C T ) 装置、神経刺激器、薬剤投与装置または薬剤投与コントローラ、生物学的治療装置のうちの1つまたは複数を含む、埋込み可能な C R M 装置である。図1に示されているように、埋込み可能な医療装置 1 1 0 は、体 1 0 2 の中に埋め込まれている。様々な実施形態では、導線システム 1 0 8 は、生理学的信号を感知するため、およびペーシング・パルス、電気的除細動 / 除細動ショック、神経刺激パルス、および / または薬剤などの物質を投与するための導線を備える。一実施形態では、導線システム 1 0 8 は、心電図を感知するため、および / またはペーシング・パルスを投与するために心臓 1 0 1 内または心臓 1 0 1 上に配置された少なくとも1つの電極をそれぞれ備える、1つまたは複数のペーシング・感知導線を備える。別の実施形態では、導線システム 1 0 8 は、神経信号を感知するため、および神経刺激パルスを投与するために自律神経系の神経上に配置された少なくとも1つの電極をそれぞれ備える、1つまたは複数の神経刺激・感知導線を備える。別40

10

20

30

40

50

の実施形態では、神経刺激を心臓 101 の固有の活動および / またはペーシングと同調させるための、1つまたは複数のペーシング・感知導線および1つまたは複数の神経刺激・感知導線を備える。

#### 【 0029 】

一実施形態では、外部システム 185 は、外部装置 190、ネットワーク 192、遠隔装置 194 を備える患者管理システムである。外部システム 190 は、埋込み可能な医療装置 110 の近傍にあり、かつ遠隔通信リンク 180 を介して埋込み可能な医療装置 110 と双方向に通信する。遠隔装置 194 は、離れた位置にあり、ネットワーク 192 を介して外部装置 190 と双方向に通信する。このようにして使用者は離れた位置から患者を監視し治療することができる。別の実施形態では、外部システム 185 は遠隔通信リンク 180 を介して埋め込み可能な医療装置 110 と双方向に通信するプログラマを備える。10

#### 【 0030 】

システム 100 は、刺激パルス投与の閉ループ制御のために H R V パラメータを使用する刺激システム 115 を備える。一実施形態では、埋込み可能な装置 110 は、H R V を最大化するためにペーシング・パルスを心臓 101 に投与するペースメーカーを備える。別の実施形態では、埋込み可能な医療装置 110 は、H R V を最大化するために神経刺激パルスを自律神経系に投与する神経刺激器を備える。別の実施形態では、埋込み可能な医療装置は、H R V を最大化するために心臓ペーシングと自律神経の神経刺激とを組み合わせて投与するためのペースメーカーおよび神経刺激器を備える。システム 100 内での刺激システム 115 の分布は、各システム構成要素のサイズと電力消費、および様々な位置から様々な設定で患者を監視する可能性などの、設計や患者管理の考慮に依存する。一実施形態では、図 1 に示されているように、埋込み可能な医療装置 110 は、全体システム 115 を備える。このことは、埋込み可能なシステム 105 が、外部システム 185 と通信することなく H R V パラメータの変化に応答して刺激パラメータを調節することを可能にする。別の実施形態では、埋込み可能な医療装置 110 と外部システム 185 がそれぞれ、システム 115 の一部分を備える。埋込み可能な医療装置 110 と外部システム 185 が遠隔通信リンク 180 を介して通信可能に結合されているとき、刺激パラメータが、H R V パラメータに基づいて調節される。20

#### 【 0031 】

図 2 は、刺激システム 115 の一実施形態を示すブロック図である。刺激システム 115 は、感知回路 212、パルス出力回路 214、H R V 測定回路 220、刺激制御回路 230 を備える。30

#### 【 0032 】

感知回路 212 は、H R V の測定を可能にする少なくとも 1 つの心臓信号を感知する。一実施形態では、感知回路 212 が、導線システム 108 の 1 つまたは複数の電極を通して心臓および / または自律神経系から、1 つまたは複数の心臓機能をそれぞれ示す 1 つまたは複数の追加の信号を感知する。パルス出力回路 214 が、導線システム 108 の 1 つまたは複数の電極を通して心臓および / または自律神経系へ電気的刺激パルスを投与する。H R V 測定回路 220 が、H R V を測定し、かつ感知回路 212 によって感知された信号に基づいて、少なくとも 1 つの H R V パラメータを作成する。様々な実施形態では、H R V 測定回路 220 は、S D N N を作成するための S D N N 発生器、S D A N N を作成するための S D A N N 発生器、L F / H F 比を作成するための L F / H F 比発生器、H R V フットプリントを作成するための H R V フットプリント発生器、R M S S D を作成するための R M S S D 発生器のうちの 1 つまたは複数を含むが、それらに限定されない。40 一実施形態では、H R V 測定回路 220 が、交感神経活動と副交感神経活動との間のバランスを示す H R V パラメータを監視するための自律神経バランス・モニタを備える。ある特定の例では、自律神経バランス・モニタは、交感神経活動と副交感神経活動の間のバランスを示す H R V パラメータとしての L F / H F 比を作成するための L F / H F 比発生器を備える。刺激制御回路 230 が、H R V パラメータに基づいて調節または最適化された 1 つまたは複数の刺激パラメータを使用して、パルス出力回路 214 からの電気的刺激パルスの50

投与を制御する。一実施形態では、刺激制御回路 230 が、H R V に影響を与える調節可能なパラメータのそれぞれに対して、近似的に最適な値を決定する。

#### 【 0 0 3 3 】

図 3 は、刺激システム 115 の特定の実施形態であるペーシング・システム 315 の一実施形態を示すブロック図である。ペーシング・システム 315 は、感知回路 312、ペーシング出力回路 314、H R V 測定回路 220、ペーシング制御回路 330 を備える。

#### 【 0 0 3 4 】

感知回路 312 は、感知回路 212 の特定の実施形態であり、かつ心電図感知回路を備える。心電図感知回路は、1つまたは複数の心房および／または心室心電図を感知する。ペーシング出力回路 314 は、パルス出力回路 214 の特定の実施形態であり、かつ1つまたは複数の心房および／または心室部位へペーシング・パルスを投与する。ペーシング制御回路 330 は、刺激制御回路 230 の特定の実施形態であり、かつ H R V パラメータに基づいて調節または最適化された1つまたは複数の刺激パラメータを使用してペーシング出力回路 314 からのペーシング・パルスの投与を制御する。一実施形態では、ペーシング制御回路 330 が、H R V に影響を与える調節可能なペーシング・パラメータのそれぞれに対して、近似的に最適な値を決定する。このような調節可能なペーシング・パラメータの例は、房室遅延 (A V D)、心室内遅延 (I V D)、ペーシング部位 (ペーシング・パルスが投与される部位) を含むが、それらに限定されない。

#### 【 0 0 3 5 】

図 4 は、刺激システム 115 の別の特定の実施形態である神経刺激回路 415 の一実施形態を示すブロック図である。神経刺激システム 415 は、感知回路 412、神経刺激出力回路 414、H R V 測定回路 220、神経刺激制御回路 430 を備える。

#### 【 0 0 3 6 】

感知回路 412 は、感知回路 212 の特定の実施形態であり、かつ心電図感知回路に加えて神経信号感知回路を備える。神経感知回路は、交感神経と副交感神経を含む自律神経系から1つまたは複数の神経信号を感知する。心電図感知回路は、H R V の測定を可能にするために、1つまたは複数の心房および／または心室心電図を感知する。一実施形態では、1つまたは複数の心房および／または心室心電図がまた、1つまたは複数の心電図から検知することができる心臓活動と同調された神経刺激の投与を可能にする。神経刺激出力回路 414 は、パルス出力回路 214 の特定の実施形態であり、かつ自律神経系の1つまたは複数の神経に神経刺激パルスを投与する。神経刺激制御回路 430 は、刺激制御回路 230 の特定の実施形態であり、かつ H R V パラメータに基づいて調節または最適化された1つまたは複数の神経刺激パラメータを使用して神経刺激出力回路 414 からの神経刺激パルスの投与を制御する。一実施形態では、神経刺激制御回路 430 が、H R V に影響を与える各調節可能なペーシング・パラメータに対して近似的に最適な値を決定する。このような調節可能な神経刺激パラメータの例は、刺激周波数、刺激振幅、刺激部位 (神経刺激がそれに対して投与される部位) を含むが、それらに限定されない。

#### 【 0 0 3 7 】

別の特定の実施形態では、刺激システム 115 は、ペーシング・システム 315 と神経刺激システム 415 の組合せであり、かつ埋込み可能な医療装置 110 は、埋込み可能なペースメーカー神経刺激器である。この実施形態では、感知回路 212 が感知回路 312 と感知回路 412 の組合せ、パルス出力回路 214 がペーシング出力回路 314 と神経刺激回路 414 の組合せであり、刺激制御回路 230 がペーシング制御回路 330 と神経刺激回路 430 の組合せである。一実施形態では、刺激システム 115 が、H R V パラメータを改善または最適化するために時間的に調整された方式で、ペーシングと神経刺激パルスを投与する。

#### 【 0 0 3 8 】

以下の例では、ペーシング・システム 315、神経刺激システム 415、それらの組合せを備える刺激システム 115 の特定の実施形態が、本主題による刺激制御のための H R V パラメータの使用を例示するために議論されるが、それに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【0039】

## 例1：H R Vベースの最大トラッキング・レート（M T R）調節

減少したH R Vは、患者が悪化した、または悪化中の心臓状態を有し、したがって運動強度を制限すべきであることを示す。マルチ・チャンネル（デュアル・チャンネルを含む）ペースメーカーが、心房トラッキング・モードでペーシングしている際、心室ペーシング心拍数（V D DまたはD D Dモードなど）が、プログラムされた最大トラッキング・レート（M T R）まで心房心拍数を追従する。M T Rは、例えば、心房性頻脈または心房細動が生じたとき、潜在的に有害な心拍数まで心室がペーシングされることを防止する。患者が運動するとき、洞心拍数が増加し、かつ心房トラッキング・モード・ペーシングが、心室心拍数を、M T Rによって設定された限界内の洞心拍数とともに増加させるようになる。心室心拍数の増加は、患者の酸素に対する代謝の必要性の増加に対処するために、体への血流の増加を結果として生じさせる。M T Rの設定が高すぎた場合、患者の運動強度があるレベルに到達したとき、ペーシングが、そうすることが患者の心臓を危険な状態にするときでさえも、患者が運動を継続するまたは運動強度をさらに増加させることを許す可能性がある。M T Rが適切に設定された場合、心室心拍数が、心臓によって耐えることができる運動強度で増加を停止し、患者は、運動を止めるか、運動強度を増加させることを止めるかのいずれかの必要性を感じる。このようにして、適切に設定されたM T Rは、ペーシングが、潜在的に有害なレベルである運動能力を患者に与えることを防止する。患者の心臓状態が長期間にわたる運動変化に対する耐性を備えるため、患者のH R Vに基づいて調節されたM T Rが、心臓に有害な影響を生じさせることなくペーシングの利益を最大化することが可能である。1020

## 【0040】

図5は、H R VベースのM T R調節システムを備えるペーシング・システム515の一実施形態を示すブロック図である。ペーシング・システム515は、ペーシング・システム315の特定の実施形態であり、かつ感知回路312、ペーシング出力回路314、H R V測定回路220、ペーシング制御回路530を備える。

## 【0041】

ペーシング制御回路530は、M T R調節モジュール532とペーシング・アルゴリズム実行モジュール534を備える。M T R調節モジュール532は、H R Vパラメータに基づいてM T Rを調節する。一実施形態では、図5に示されているように、M T R調節モジュール532が、H R V測定回路220によって作成されたH R Vパラメータに基づいて複数の所定の値からM T Rに対する値を選択するためのM T Rセレクタ536を備える。一実施形態では、M T Rに対する高値と低値ならびに閾値H R Vレベルが、患者の心臓状態に基づいて患者に対して決定される。M T R調節モジュール532が、H R V測定回路220からH R Vパラメータを受信し、かつH R Vパラメータを閾値H R Vレベルと比較する。M T Rセレクタ536は、H R Vパラメータが閾値H R Vレベルを超える場合、M T Rを高値に設定し、H R Vパラメータが閾値H R Vレベルを超えない場合、M T Rを低値に設定する。別の実施形態では、3つより多くのM T Rに対する実質上異なる値と、2つ以上の閾値H R Vレベルとが、H R Vパラメータに基づいたM T Rのより精細な制御を提供するために患者に対して決定される。さらなる実施形態では、M T R調節モジュール532が、患者の活動レベルの標示、算定または予想に基づいて閾値H R Vレベルを動的に調節するためのH R V閾値発生器を備える。ある特定の実施形態では、H R V閾値発生器が、患者の心拍数に基づいて1つまたは複数の閾値H R Vレベルを調節する。別の実施形態では、H R V閾値発生器が、各日の特定の時間の間患者の予想された活動レベルに基づいて1つまたは複数の閾値H R Vレベルを調節する。3040

## 【0042】

ペーシング・アルゴリズム実行モジュール534が、M T Rを使用して心房トラッキング・ペーシング・アルゴリズム実行することによって、ペーシング出力回路からのペーシング・パルスの投与を制御する。ペーシング・アルゴリズム実行モジュール534は、徐脈ペーシング・アルゴリズム実行モジュール、C R Tペーシング・アルゴリズム実行モジ50

ュール、R C Tペーシング・アルゴリズム実行モジュールのうちの1つまたは複数を備えるが、それらに限定されない。このようなペーシング・アルゴリズム実行モジュールの1つが、ペーシング・アルゴリズムのうちの1つを同時に実行するために活動化される。一実施形態では、C R Tペーシングは、近似的に最適な血行動態性能を提供し、かつR C Tペーシングは、M I後リモデリングの程度を減少させる。一実施形態では、C R Tペーシング・アルゴリズムが、例えば、心不全の患者に対する生活の質を改善する治療として、血行動態性能の測定値を最大化せしめるように近似的に最適化された1つまたは複数のペーシング・パラメータで実行される。R C Tペーシング・アルゴリズムが、例えば、心筋梗塞(M I)後治療として、L V壁への負荷またはストレスを再分配することによってリモデリングの程度を減少させるために実行される。

10

#### 【0043】

図6は、H R Vパラメータを使用してM T Rを調節するための方法の一実施形態を示すフロー・チャートである。一実施形態では、方法が、ペーシング・システム515によって実行される。

#### 【0044】

600で、心臓信号が感知される。心臓信号は、心臓の脱分極化を示し、かつH R Vの測定を可能にする。一実施形態では、心臓信号は、心房心電図または心室心電図を含む。

#### 【0045】

610で、H R Vが、感知された心臓信号に基づいて測定され、かつ少なくとも1つのH R Vパラメータが、H R V測定値に基づいて作成される。一実施形態では、心房の脱分極化が心房心電図から検知される。連続する心房の脱分極化の間の心房間隔が測定される。H R Vパラメータが心房間隔に基づいて計算される。別の実施形態では、心室の脱分極化が心室心電図から検知される。連続する心室の脱分極化の間の心室間隔が測定される。H R Vパラメータが心室間隔に基づいて計算される。

20

#### 【0046】

620で、心房トラッキング・ペーシング・アルゴリズムが、ペーシング・パルスの投与を制御するために実行される。心房トラッキング・ペーシング・アルゴリズムの例としては、徐脈ペーシング・アルゴリズム、C R Tペーシング・アルゴリズム、R C Tペーシング・アルゴリズムなどがある。

#### 【0047】

630で、M T Rが、H R Vパラメータに基づいて調節される。一実施形態では、M T Rが、H R Vパラメータに基づいて複数の所定の値の1つに対して設定される。ある特定の実施形態では、H R Vパラメータが、閾値H R Vレベルと比較される。M T Rは、H R Vパラメータが所定の閾値H R Vレベルを超える場合は第1の値に、H R Vパラメータが所定の閾値H R Vレベルを超えない場合は第2の値に、設定される。第1の値は、H R Vがより高いとき、より高い運動強度を可能にするために、第2の値よりもかなり高い。一実施形態では、患者の活動レベルの標示、算定または予想に基づいて、閾値H R Vレベルが動的に調節される。ある特定の実施形態では、閾値H R Vレベルが、患者の心拍数に基づいて調節される。別の実施形態では、閾値H R Vレベルが、各日の特定の時間の間、患者の予想された活動レベルに基づいて調節される。

30

#### 【0048】

##### 例2：H R Vベースの治療パラメータ最適化

H R Vが患者の心臓状態を示すため、H R Vパラメータは、ペーシング治療の効果、自律神経刺激治療の効果、ペーシングと自律神経刺激治療の組合せを含む電気的刺激治療の効果を示すことを可能にする。治療の利益を最大化するために、治療パラメータが、患者の心臓および/または自律神経系に電気的刺激パルスを投与することによって、実用上達成可能な最大のH R Vに対して調節される。

#### 【0049】

図7は、H R Vベースの刺激パラメータ最適化モジュールを備える刺激システム715の一実施形態を示すブロック図である。刺激システム715は、刺激システム115の特

40

50

定の実施形態であり、感知回路 212、パルス出力回路 214、HRV測定回路 220、刺激制御回路 730を備える。

#### 【0050】

刺激制御回路 730が、HRV測定回路 220によって作成された少なくとも1つのHRVパラメータに基づく近似的に最適な値に少なくとも1つの刺激パラメータを調節する、刺激パラメータ最適化モジュール 731を備える。

#### 【0051】

一実施形態では、刺激制御回路 730が、HRVパラメータに基づく近似的に最適な値に少なくとも1つのペーシング・パラメータを調節するためのペーシング・パラメータ最適化モジュールを備えるペーシング制御回路を備える。ペーシング・パラメータ最適化モジュールは、AVDを最適化するためのAVD最適化モジュール、IVDを最適化するためのIVD最適化モジュールと、心臓ペーシング・パルスが投与される1つまたは複数の部位の選択を最適化するためのペーシング部位モジュールとの1つまたは複数を備えるが、それらに限定されない。一般に、ペーシング・パラメータ最適化モジュールは、HRVパラメータによって示される最大HRVに対してそのパラメータを調節することによって、その値がHRVに影響を与えるいずれかのペーシング・パラメータの最適化を可能にする。別の実施形態では、刺激制御回路 730が、HRVパラメータに基づく近似的に最適な値に少なくとも1つの神経刺激パラメータを調節するための神経刺激パラメータ最適化モジュールを備える神経刺激制御回路を備える。神経刺激パラメータ最適化モジュールは、刺激パルス周波数最適化モジュールと、神経刺激パルスがそれに対して投与される1つまたは複数部位の選択を最適化するための刺激部位最適化モジュールのうちの1つまたは複数を備えるが、それらに限定されない。一般に、神経刺激パラメータ最適化モジュールは、HRVパラメータによって示される最大のHRVに対してそのパラメータを調節することによって、その値がHRVに影響を与える、いずれかの神経刺激パラメータの最適化を可能にする。10

#### 【0052】

一実施形態では、HRV測定回路 220が、患者の心臓状態の変化を反映するためのHRVパラメータを連続的に更新し、かつ刺激パラメータ最適化モジュール 731が、連続的にHRVパラメータに基づく近似的に最適な値に刺激パラメータを調節する。別の実施形態では、刺激パラメータ最適化モジュール 731が、刺激パラメータ最適化期間中、HRVパラメータに基づいて刺激パラメータに対して近似的に最適な値を決定する。この周期は、周期的なベースなどでプログラムされた所定のスケジュールに従って開始されるか、または、医師などの治療提供者によって入力された命令などの命令に応答して開始される。刺激パラメータ最適化モジュール 731は、刺激パラメータ発生器 738、パルス出力コントローラ 740、刺激パラメータ・セレクタ 742を備える。刺激パラメータ発生器 738が、最適化される予定である刺激パラメータに対して複数のパラメータ値を作成する。パルス出力コントローラ 740が、刺激パラメータ最適化期間中、複数のパラメータ値を使用して電気的刺激パルスの投与を制御する。刺激パラメータ・セレクタ 742が、複数のパラメータ値から刺激パラメータに対して近似的に最適な値を選択する。近似的に最適な値は、複数のパラメータ値を使用するペーシングによって得られるHRVパラメータの最大値に対応する値である。刺激パラメータ最適化期間中に少なくとも1つの刺激パラメータを最適化する刺激パラメータ最適化モジュール 731の特定の例が、図8および9を参照して以下で議論される。30

#### 【0053】

図8は、刺激パラメータ最適化モジュール 731の一実施形態である、刺激パラメータ最適化モジュール 831の一実施形態を示すブロック図である。刺激パラメータ最適化モジュール 831は、最適化タイム 846、刺激パラメータ発生器 838、パルス出力コントローラ 840、刺激パラメータ・セレクタ 842を備える。刺激パラメータ最適化モジュール 831は、HRVを測定しながら刺激パラメータに対する複数の所定の値を使用してテスト刺激パルスを投与することによって、少なくとも1つの刺激パラメータに対する40

10

20

30

40

50

近似的に最適な値を決定し、かつ H R V パラメータの最大値に対応する刺激パラメータに対する値を選択する。刺激パラメータ最適化モジュール 7 3 1 の一実施形態として、刺激パラメータ最適化モジュール 8 3 1 は、ペーシング・パラメータ、神経刺激パラメータ、または両方の最適化のために適用可能である。

#### 【 0 0 5 4 】

最適化タイム 8 4 6 が、その間にテスト刺激パルスが投与され、かつ刺激パラメータに対する近似的に最適な値が決定される、刺激パラメータ最適化期間を開始する。一実施形態では、最適化タイム 8 4 6 が、周期的なベースなどで所定のスケジュールに従って刺激パラメータ最適化期間を開始する。一実施形態では、最適化タイム 8 4 6 が、睡眠時間中など患者が休止しているとき、刺激パラメータ最適化期間を開始するようにプログラムされている。別の実施形態では、最適化タイム 8 4 6 が、医師、その他の治療提供者、または患者などの人によって要求されたとき、刺激パラメータ最適化期間を開始する。刺激パラメータに対する近似的に最適な値が選択されたとき、刺激パラメータ最適化期間が終了する。10

#### 【 0 0 5 5 】

刺激パラメータ発生器 8 3 8 が、刺激パラメータ発生器のための複数の値を作成する。一実施形態では、図 8 に示されているように、刺激パラメータ発生器 8 3 8 は、患者の心臓状態に関連する少なくとも 1 つの生理学的パラメータを測定する生理学的パラメータ測定モジュール 8 4 4 を備える。生理学的パラメータの例は、心拍数を含み、かつ 2 つの検知可能な電気的および / または機械的事象の間の時間間隔を含む。刺激パラメータ発生器 8 3 8 は、測定された生理学的パラメータに基づいて、刺激パラメータ発生器のための複数の値を作成する。20

#### 【 0 0 5 6 】

パルス出力コントローラ 8 4 0 が、刺激パラメータ最適化期間の間に刺激パラメータのために作成された複数の値を使用して、刺激パルスの投与を制御する。パルス出力コントローラ 8 4 0 は、刺激パラメータを使用して刺激アルゴリズムを実行することによって刺激パルスの投与を制御するための刺激アルゴリズム実行モジュールを備える。刺激アルゴリズムは、複数の刺激パルス列の投与を制御するために実行される。各刺激パルス列は、刺激パラメータに対して作成された複数の値のうちの 1 つを使用して投与される予定の複数の刺激パルスを備える。一実施形態では、各刺激パルス列が、その刺激パルス列のための刺激の効果が実質上隔離されるように、ベースライン H R V を確立するために非刺激周期によって先行される。様々な実施形態では、刺激アルゴリズム実行モジュールが、徐脈ペーシング・アルゴリズム実行モジュール、C R T ペーシング・アルゴリズム実行モジュール、R C T ペーシング・アルゴリズム実行モジュール、自律神経刺激アルゴリズム実行モジュール、組み合わされたペーシング・自律神経刺激アルゴリズム実行モジュールのうちの 1 つまたは複数を備える。このようなアルゴリズム実行モジュールのうちの 1 つが、同時に活動化される。30

#### 【 0 0 5 7 】

刺激パラメータ・セレクタ 8 4 2 が、複数のパラメータ値から刺激パラメータに対する近似的に最適な値を選択する。H R V 測定回路 2 2 0 が、刺激パラメータ最適化期間の間、H R V パラメータを作成する。刺激パラメータに対して作成されテストされた各値が、H R V パラメータの 1 つまたは複数の値に関連付けられる。刺激パラメータ・セレクタ 8 4 2 が、刺激パラメータ最適化期間に対して作成された H R V パラメータの最大値に対応する値として、刺激パラメータに対する近似的に最適な値を選択する。40

#### 【 0 0 5 8 】

ある例示的な特定の実施形態では、生理学的パラメータ測定モジュール 8 4 4 が、心房の脱分極化とそれに続く心室の脱分極化の間の固有の時間間隔としての A V I を測定するための房室間隔 (A V I) 測定モジュールを備える。刺激パラメータ発生器 8 3 8 が、A V I に基づいて複数の A V D の値を作成する。パルス出力コントローラ 8 4 0 が、ペーシング・パルスの複数の列の投与を制御するためのペーシング出力コントローラを備え、A50

V Dのために作成される各値が、ペーシング・パルスの複数の列のうちの1つまたは複数の列のために使用される。刺激パラメータ・セレクタ842が、AVDのために作成された複数の値から近似的に最適な値を選択するペーシング・パラメータ・セレクタを備える。近似的に最適な値は、刺激パラメータ最適化期間の間に作成されるHRVパラメータの最大値に対応する値である。

#### 【0059】

2つ以上の刺激パラメータが最適化される予定であるとき、刺激パラメータ発生器838が、各刺激パラメータのために複数の値を作成する。パルス出力コントローラ840が、刺激パルスの複数の列の投与を制御する。刺激パルスの各列は、最適化される予定のすべての刺激パラメータに対して作成される値の組合せを使用して投与される。刺激パラメータ・セレクタ842が、最適化される予定のすべての刺激パラメータに対して近似的に最適な値の組合せを選択する。近似的に最適な値の組合せは、刺激パラメータ最適化期間の間に作成されたHRVパラメータの最大値に対応する値の組合せである。10

#### 【0060】

図9は、刺激パラメータ最適化モジュール731の別の実施形態である、刺激パラメータ最適化モジュール931の別の実施形態のブロック図である。刺激パラメータ最適化モジュール931は、最適化タイマ946、刺激パラメータ発生器938、パルス出力コントローラ940、刺激パラメータ・セレクタ942を備える。刺激パラメータ最適化モジュール931は、HRVを測定している間に動的刺激パラメータに対して動的に作成された値を使用して刺激パルスを投与することによって少なくとも1つの動的刺激パラメータに対して近似的に最適な値を決定し、選択する。動的刺激パラメータの動的に作成された値が、HRVパラメータへのそれらの影響によって評価される。刺激パラメータ最適化モジュール731の一実施形態として、刺激パラメータ最適化モジュール931が、ペーシング・パラメータ、神経刺激パラメータ、またはその両方の最適化に対して適用可能である。20

#### 【0061】

最適化タイマ946が、動的刺激パラメータに対する値が動的に作成され、評価され、かつ刺激パラメータに対する近似的に最適な値が決定される間に刺激パラメータ最適化期間を開始する。一実施形態では、最適化タイマ946が、周期的なベースなどで、所定のスケジュールに従って刺激パラメータ最適化期間を開始する。別の実施形態では、最適化タイマ946が、医師、その他の治療提供者、または患者などの人によって要求されたとき、刺激パラメータ最適化期間が開始する。最適化タイマ946が、所定の時間期間の後、刺激パラメータ最適化期間が停止する。刺激パラメータ最適化期間の終わりで、刺激パラメータに対する近似的に最適値が選択される。一実施形態では、刺激パラメータ最適化期間は、24時間期間など、多種多様な活動が患者に対して予想される周期をカバーする。30

#### 【0062】

刺激パラメータ発生器938が、動的刺激パラメータのための値を動的に作成する。一実施形態では、図9に示されているように、刺激パラメータ発生器938は、生理学的パラメータ測定モジュール944と動的刺激パラメータ発生器948を備える。生理学的パラメータ測定モジュール944は、患者の心臓状態に関連する少なくとも1つの生理学的パラメータを測定する。動的刺激パラメータ発生器948は、生理学的パラメータに基づいて、動的刺激パラメータの値を動的に作成する。40

#### 【0063】

パルス出力コントローラ940が、動的刺激パラメータの動的に作成された値を使用して、刺激パルスの投与を制御する。パルス出力コントローラ940は、動的に作成された値が使用中の値と異なるときその値が毎回更新される動的刺激パラメータを使用して刺激アルゴリズムを実行することによって刺激パルスの投与を制御するための、刺激アルゴリズム実行モジュールを備える。様々な実施形態では、刺激アルゴリズム実行モジュールは、徐脈ペーシング・アルゴリズム実行モジュール、CRTペーシング・アルゴリズム実行50

モジュール、R C Tペーシング・アルゴリズム実行モジュール、自律神経刺激アルゴリズム実行モジュール、組み合わされたペーシング・自律神経刺激アルゴリズム実行モジュールのうちの1つまたは複数を備える。このようなアルゴリズム実行モジュールの1つが瞬時に活動化される。

#### 【0064】

刺激パラメータ・セレクタ942が、動的に作成された値から刺激パラメータに対する近似的に最適な値を選択する。HRV測定回路220が、刺激パラメータ最適化期間の間にHRVパラメータを作成する。刺激パラメータに対してそれぞれ動的に作成された値が、HRVパラメータの1つまたは複数の値に関連付けられる。刺激パラメータ・セレクタ942が、刺激パラメータ最適化期間の間に作成されたHRVパラメータの最大値に対応する値として、刺激パラメータに対する近似的に最適な値を選択する。10

#### 【0065】

ある例示的な特定の実施形態では、生理学的パラメータ測定モジュール944が、刺激パラメータ最適化期間の間、患者の心拍数を監視する心拍数モニタを備える。動的刺激パラメータ発生器948が、心拍数の関数としての動的AVDの値を動的に作成するための動的AVD発生器を備える。パルス出力コントローラ940が、刺激パラメータ最適化期間中、動的AVDを使用してペーシング・パルスの投与を制御するためのペーシング出力コントローラを備える。刺激パラメータ・セレクタ942が、刺激パラメータ最適化期間の間に作成されたHRVパラメータの最大値に対応する動的AVDの値である近似的に最適なAVDの値を選択するペーシング・パラメータ・セレクタを備える。20

#### 【0066】

2つ以上の動的刺激パラメータが最適化される予定であるとき、刺激パラメータ発生器938が、これらすべての動的刺激パラメータに対する値を動的に作成する。パルス出力コントローラ940が、すべての動的刺激パラメータに対して動的に作成された値の組合せを使用して刺激パルスの投与を制御する。刺激パラメータのために動的に作成された値のそれぞれ独自の組合せは、HRVパラメータの1つまたは複数の値に関連する。刺激パラメータ・セレクタ942が、刺激パラメータ最適化期間の間に作成されたHRVパラメータの最大値に対応する独自の組合せとして、刺激パラメータに対する近似的に最適な値の組合せを選択する。

#### 【0067】

図10は、HRVパラメータを使用する刺激パラメータ最適化のための方法の一実施形態を示すフロー・チャートである。一実施形態では、方法は、刺激システム715によって実行される。30

#### 【0068】

1000で、刺激パラメータ最適化期間が開始される。このことは、図10に示されているように、少なくとも1つの刺激パラメータを最適化するプロセスを開始する。刺激パラメータ最適化期間は、プロセスが完了されるまで続く。刺激パラメータは、AVD、IVD、ペーシング部位、神経刺激パルス周波数、神経刺激部位を含むが、それに限定されない。

#### 【0069】

1010で、心臓機能を示す信号が感知される。信号が、心房心電図、心室心電図、交感神経活動を示す神経信号、副交感神経活動を示す神経信号のうちの1つまたは複数を含む。HRVパラメータの測定を可能にする少なくとも1つの心臓信号が感知される。40

#### 【0070】

1020で、刺激パラメータに対する複数のパラメータ値が作成される。一実施形態では、患者の心臓状態に関する生理学的パラメータが、刺激パラメータ最適化期間の最初に測定される。複数のパラメータ値が、生理学的パラメータに基づいて計算される。別の実施形態では、患者の心臓状態に関する生理学的パラメータが、刺激パラメータ最適化期間全体を通して監視される。刺激パラメータ最適化期間中に動的に変化する刺激パラメータに対する値が、生理学的パラメータの関数として動的に計算される。50

## 【0071】

1030で、電気的刺激パルスが、複数のパラメータ値を使用して投与される。一実施形態では、ペーシング・パルスが投与される。別の実施形態では、神経刺激パルスが投与される。別の実施形態では、ペーシングと神経刺激パルスが、一時的に調整された方式で投与される。電気的刺激パルスは、刺激パラメータ最適化期間中、刺激アルゴリズムを実行することによって投与される。刺激アルゴリズムは、最適化される予定の刺激パラメータを使用する。刺激アルゴリズムの例は、徐脈ペーシング・アルゴリズム、CRTペーシング・アルゴリズム、RCTペーシング・アルゴリズム、自律神経刺激アルゴリズム、組み合わされたペーシング・神経刺激アルゴリズムを含むが、それに限定されない。

## 【0072】

10

1040で、感知された心臓信号に基づいてHRVが測定され、かつ少なくとも1つのHRVパラメータが、HRV測定値に基づいて作成される。一実施形態では、感知された心臓信号が心房心電図であり、かつHRVパラメータが、心房心電図から測定された心房間隔に基づいて作成される。別の実施形態では、感知された心臓信号が心室心電図であり、かつHRVパラメータが、心室心電図から測定された心室間隔に基づいて作成される。

## 【0073】

1050で、刺激パラメータのための近似的に最適なパラメータ値が、刺激パラメータ最適化期間中に作成された、複数のパラメータ値から選択される。HRVパラメータの最大値に対応する近似的に最適なパラメータ値が、刺激パラメータ最適化期間の間に作成された。

20

## 【0074】

## 例3：HRV従動治療オン／オフ・スイッチ

電気的刺激治療の利益は、両方とも長期にわたって変化する、患者の心臓状態と物理的活動レベルに依存する。患者への利益を最大化するために、治療は、患者の状態および要求に対して適応可能である必要がある。ある患者は、同時に投与されることができない、または投与されるべきではない2つ以上の治療を受ける。HRVは、治療の開始、停止、および／または調節をトリガ起動する信号を供給する。一実施形態では、HRVパラメータが、治療の投与に対する安全性チェックとして使用される。HRVパラメータが、治療の継続投与が患者に対して潜在的に有害であることを示したとき、治療の投与が一時停止される。別の実施形態では、患者の状態の変化に応答してある治療から別の治療に切り替える必要性を示す信号としてHRVパラメータが監視される。

30

## 【0075】

例えば、MIを被っている患者は、血行動態性能の減少を有し、不利な心臓リモデリング・プロセスを経験する。一実施形態では、MI後患者の血行動態性能を改善するためにCRTが投与され、かつMI後リモデリングを減少させるためにRCTが投与される。一般に、CRTとRCTは、それらの影響の間の衝突のため、同時に用うことができない。RCTは、梗塞領域内の先行負荷を減少させることにより、MI後リモデリングの進行を制御することによってMI後患者を治療する。ペーシング・パルスが、収縮の前にこの領域へのストレスを減少させるために短いAVDで投与される。しかし、短いAVDでのペーシングは、血行動態性能の減少を結果として生じさせるかもしれない。例えば、短いAVDでペーシングされている心臓が正常な心室伝導（ブルキンエ）システムを有する場合、ペーシングは、血行動態性能の測定値である心室同調と心臓出力の程度を低下させる。1つの結果としての問題点は、MI後患者が活動状態になるとき、短いAVDでのペーシングが、心臓出力を制限し、したがって患者の代謝の必要性に対処するために心臓が十分な血液を送り出すことを防止する。1つの解決法は、代謝の必要性が高いとき最適な血行動態性能を、代謝の必要性が低いときMI後リモデリング制御をペーシングが提供するよう、MI後患者の瞬時の代謝の必要性に応じて、CRTとRCTを交番するように実施することである。一実施形態では、HRVパラメータが、CRTとRCTの間の切替のタイミングを制御するために使用される。ある特定の実施形態では、HRVパラメータが閾値以下に下がったとき、患者がRCTを受けることを停止し、CRTを受けることを開始

40

50

する。ある特定の実施形態では、H R V パラメータが、C R T と R C T の間の切替のタイミングを制御するために、物理的活動レベル・パラメータなどの別の1つまたは複数のパラメータと組み合わせて使用される。別の実施形態では、R V 徐脈ペーシングが、M I 後患者の血行動態性能を改善するために投与され、かつ R C T が、M I 後リモデングの程度を減少させるために行われる。H R V パラメータが、C R T が R V 徐脈ペーシングに置き換えられて、上記で議論したのと実質的に同じようにして R V 徐脈ペーシングと R C T の間の切替のタイミングを制御するために使用される。

#### 【 0 0 7 6 】

図11は、H R V 従動治療切替システムを備える刺激システム1115の一実施形態を示すブロック図である。刺激システム1115は、刺激システム115の特定の実施形態であり、かつ感知回路212、パルス出力回路214、H R V 測定回路220、刺激制御回路1130を備える。  
10

#### 【 0 0 7 7 】

刺激制御回路1130が、刺激アルゴリズム実行モジュール1150と安全性チェック・モジュール1152を備える。刺激アルゴリズム実行モジュール1150が、少なくとも1つの刺激アルゴリズムを実行することによって電気的刺激パルスの投与を制御する。刺激システム115の特定の実施形態として、刺激システム1115は、ペーシング・システムと神経刺激システムの一方または両方を備える。刺激アルゴリズム実行モジュール1150は、徐脈ペーシング・アルゴリズム実行モジュール、C R T ペーシング・アルゴリズム実行モジュール、R C T ペーシング・アルゴリズム実行モジュール、神経刺激アルゴリズム実行モジュール、組み合わされたペーシング神経刺激アルゴリズム実行モジュールのうちの1つまたは複数を備える。このようなアルゴリズム実行モジュールのうちの1つが、瞬時に活動化される。  
20

#### 【 0 0 7 8 】

安全性チェック・モジュール1152が、H R V 測定回路220によって作成されたH R V パラメータに基づいて刺激アルゴリズムの実行を停止する。一実施形態では、図11に示されているように、安全性チェック・モジュール1152が、比較器1154と切替回路1156を備える。比較器1154が、H R V 測定回路220からH R V パラメータを受信し、かつH R V パラメータを安全性閾値と比較する。H R V パラメータが安全性閾値以下に下がったとき、切替回路1156が刺激アルゴリズムの実行を停止する。さらなる実施形態では、H R V パラメータが別の安全性閾値を超えたとき、切替回路1156が刺激アルゴリズムの実行を再開する。2つの安全性閾値の値は、心臓状態管理の特定の考慮に基づいて決定され、かつ等しくても異なってもよい。ある例示的な特定の実施形態では、刺激アルゴリズムがR C T ペーシング・アルゴリズムである。患者のH R V が血行動態性能の悪化を示したまたは示唆したとき、安全性チェック・モジュール1152がR C T アルゴリズムの実行を停止する。別の例示的な特定の実施形態では、刺激アルゴリズムが、徐脈ペーシング・アルゴリズムである。患者のH R V がペーシングが患者の心臓状態に悪い影響を与えることを示したまたは示唆したとき、安全性チェック・モジュール1152が徐脈ペーシング・アルゴリズムの実行を停止する。  
30

#### 【 0 0 7 9 】

別の実施形態では、切替回路1156が、H R V パラメータが第1の安全性閾値未満に下がったとき、第1の刺激アルゴリズムの実行を停止し、かつ第2の刺激アルゴリズムの実行を開始し、かつH R V パラメータが第2の安全性閾値を超えたとき、第2の刺激アルゴリズムの実行を停止し、第1の刺激アルゴリズムの実行を開始する。特定の心臓状態管理の考慮に応じて、第1の安全性閾値が、第2の安全性閾値よりも大きくても、等しくても、または小さくてもよい。ある例示的な特定の実施形態では、第1の刺激アルゴリズムがR C T ペーシング・アルゴリズムであり、かつ第2の刺激アルゴリズムがC R T ペーシング・アルゴリズムである。別の例示的な特定の実施形態では、第1の刺激アルゴリズムがR C T ペーシング・アルゴリズムであり、かつ第2の刺激アルゴリズムが徐脈ペーシング・アルゴリズムである。  
40  
50

**【0080】**

一実施形態では、安全性チェック・モジュール1152が、患者の活動レベルの標示、算定、または予想に基づいて安全性閾値を動的に調節するための安全性閾値発生器を備えている。ある特定の実施形態では、安全性閾値発生器が、患者の心拍数に基づいて1つまたは複数の安全性閾値を調節する。別の実施形態では、安全性閾値発生器が、毎日の特定の時間の間の患者の予想される活動レベルに基づいて1つまたは複数の安全性閾値を調節する。

**【0081】**

図12は、HRVパラメータを使用して治療を開始し停止するための一実施形態を示すフロー・チャートである。一実施形態では、方法は、刺激システム1115によって行われる。  
10

**【0082】**

1200で、心臓機能を示す信号が感知される。信号は、心房心電図、心室心電図、交感神経活動を示す神経信号、副交感神経活動を示す信号のうちの1つまたは複数を含む。HRVパラメータの測定を可能にする少なくとも1つの心臓信号が感知される。

**【0083】**

1210で、HRVが、感知された心臓信号に基づいて測定され、少なくとも1つのHRVパラメータが、HRV測定値に基づいて作成される。一実施形態では、感知された心臓信号が心房心電図であり、かつHRVパラメータが、心房心電図から測定された心房間隔に基づいて作成される。別の実施形態では、感知された心臓信号が心室心電図であり、かつHRVパラメータが、心室心電図から測定された心室間隔に基づいて作成される。  
20

**【0084】**

1220で、電気的刺激パルスが、刺激アルゴリズムを実行することによって投与される。刺激アルゴリズムの例は、徐脈ペーシング・アルゴリズム、CRTペーシング・アルゴリズム、RCTペーシング・アルゴリズム、神経刺激アルゴリズム、組み合わされたペーシング・神経刺激アルゴリズムを含む。

**【0085】**

1230で、HRVパラメータが安全性ウィンドウの外にあるとき、刺激アルゴリズムの実行が停止される。一実施形態では、HRVパラメータが安全性閾値と比較される。HRVパラメータが安全性閾値未満に下がったとき、第1の刺激アルゴリズムの実行が停止される。さらなる実施形態では、HRVパラメータが別の安全性閾値を超えたとき、刺激アルゴリズムの実行が再開される。別の実施形態では、HRVパラメータが第1の安全性閾値未満に下がったとき、第1の刺激アルゴリズムの実行が停止され、かつ第2の刺激アルゴリズムの実行が開始される。HRVパラメータが第2の安全性閾値を超えたとき、かつ第1の刺激アルゴリズムの実行が開始され、第2の刺激アルゴリズムの実行が停止される。  
30

**【0086】**

一実施形態では、安全性ウィンドウが、患者の活動レベルの標示、算定、または予想に基づいて動的に調節される。ある特定の実施形態では、安全性ウィンドウが、患者の心拍数に基づいて調節される。別の実施形態では、安全性ウィンドウが、毎日の特定の時間の間の患者の予想される活動レベルに基づいて調節される。  
40

**【0087】**

実施例1～3を含む上記の詳細な説明が、限定的でなく、例示的であることを意図していることを理解されたい。本文書で議論されたシステム構成要素のいずれかの考えられる置換を含む他の実施形態は、上記の説明を読みかつ理解すれば当業者なら明白であろう。したがって、本発明の範囲は、特許請求の範囲が権利を与えられる等価物の全範囲とともに、添付の特許請求の範囲を参照にして決定されるべきである。

**【図面の簡単な説明】****【0088】**

【図1】CRMシステムの実施形態およびCRMシステムがその中で使用される環境の一  
50

部分を示す図である。

【図2】CRMシステムの一部分である刺激システムの一実施形態を示すブロック図である。

【図3】CRMシステムの一部分であるペーシング・システムの一実施形態を示すブロック図である。

【図4】CRMシステムの一部分である神経刺激システムの一実施形態を示すブロック図である。

【図5】HRVベースのMTR調節システムを含むペーシング・システムの一実施形態を示すブロック図である。 10

【図6】HRVパラメータを使用してMTRを調節するための方法の一実施形態を示すフロー・チャートである。

【図7】HRVベースの刺激パラメータ最適化モジュールを備える刺激システムの一実施形態を示すブロック図である。

【図8】刺激パラメータ最適化モジュールの一実施形態を示すブロック図である。

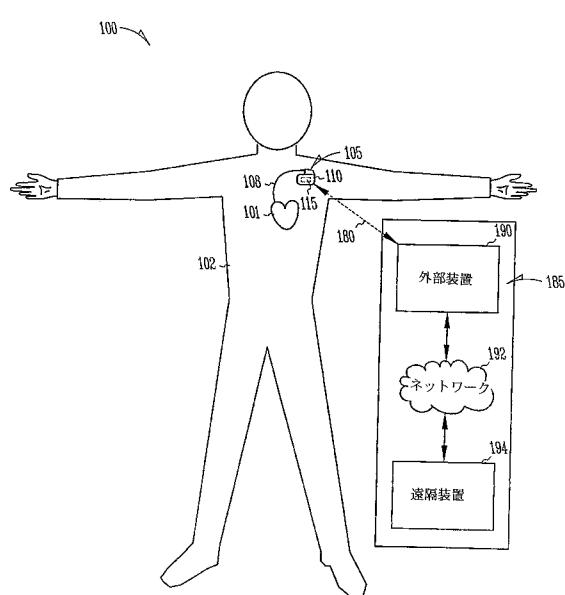
【図9】刺激パラメータ最適化モジュールの別の実施形態を示すブロック図である。

【図10】HRVパラメータを使用する刺激パラメータ最適化のための方法の一実施形態を示すフロー・チャートである。 20

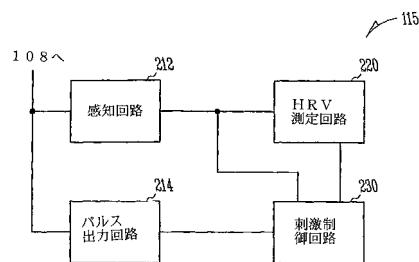
【図11】HRV従動治療切替システムを備える刺激システムの一実施形態を示すブロック図である。

【図12】HRVパラメータを使用して治療を開始および停止するための方法の一実施形態を示すフロー・チャートである。 20

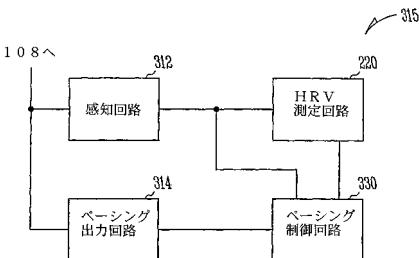
【図1】



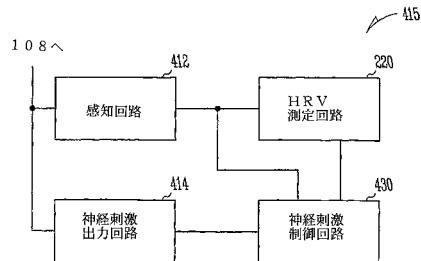
【図2】



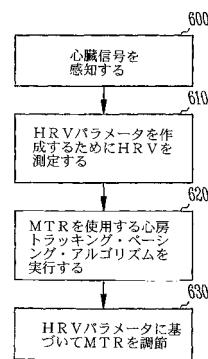
【図3】



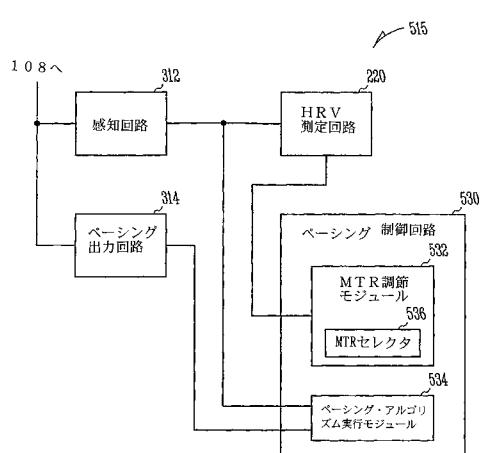
【図4】



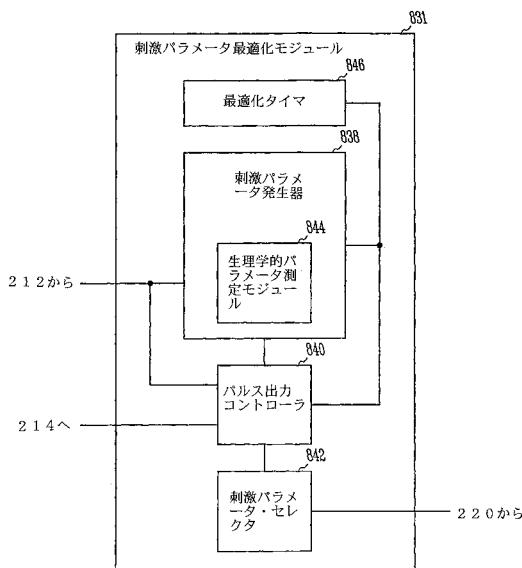
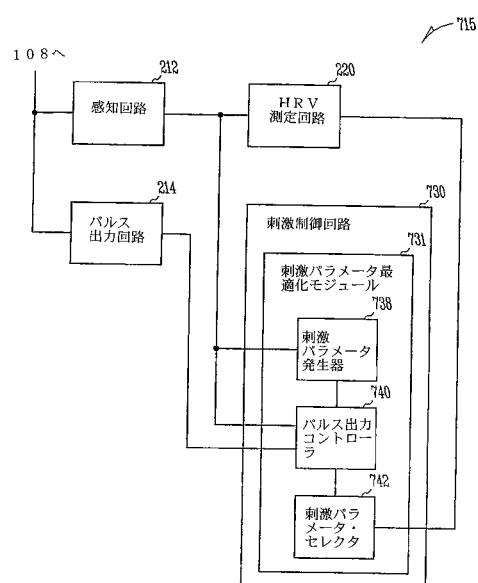
【図6】



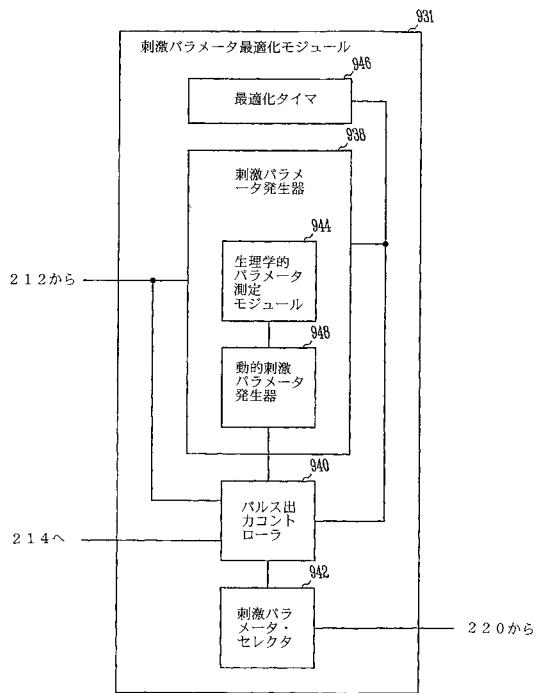
【図5】



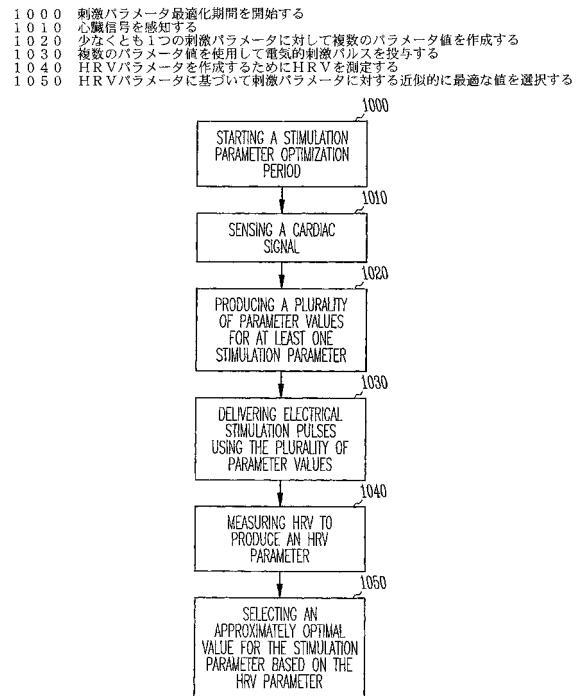
【図8】



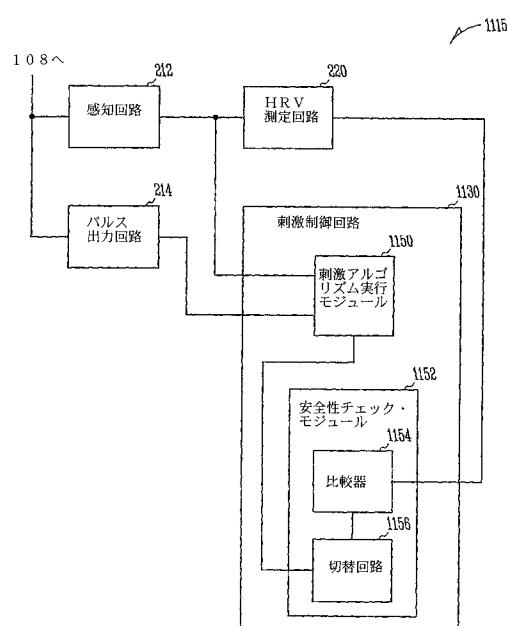
【図9】



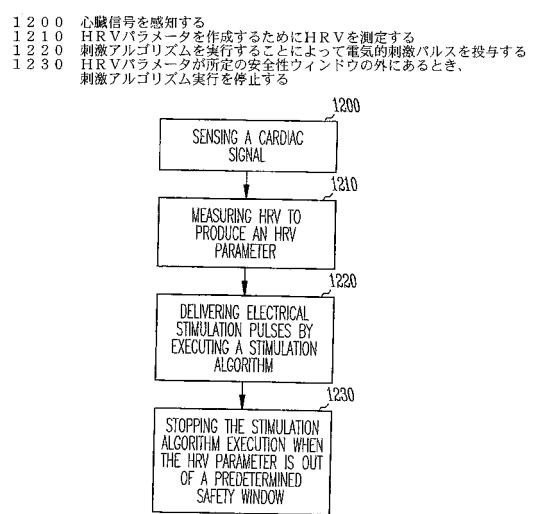
【図10】



【図11】



【図12】



---

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 11/037,309

(32)優先日 平成17年1月18日(2005.1.18)

(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 パストア, ジョセフ・エム

アメリカ合衆国・55125・ミネソタ州・ウッドバリー・ケンブリッジ ロード・9069

(72)発明者 サロ, ロドニー・ダブリュ

アメリカ合衆国・55432・ミネソタ州・フライドリー・71エスティ ウェイ ノースイースト・136

(72)発明者 カールソン, ジェラード・エム

アメリカ合衆国・55316・ミネソタ州・シャンプリン・ネヴァダ レーン・11653

(72)発明者 クラマー, アンドリュー・ピイ

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 ディング, ジアン

アメリカ合衆国・55109・ミネソタ州・メイプル ウッド・カントリービュー サークル・1237

(72)発明者 ュ, インホン

アメリカ合衆国・55126・ミネソタ州・ショアビュー・キースサン ドライブ・5953

審査官 小宮 寛之

(56)参考文献 米国特許出願公開第2004/0193066(US, A1)

特表2003-507142(JP, A)

国際公開第2003/086187(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 1/00-1/44